

**Universität Würzburg
Prof. Dr. med. K. Mischke
Dienstort: Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt
Medizinische Klinik I**

**Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie:
Vorhersagewert des ESC-Risikoscore für den plötzlichen Herztod
bei Patienten nach Alkoholseptumablation**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Herr Diaa Aicha

aus Schweinfurt

Würzburg, Februar 2018

Referent: Prof. Dr. med. Hubert Seggewiß

Korreferent: Prof. Dr. med. Rainer G. Leyh

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Dezember 2019

Der Promovent ist Arzt

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	1
2. Aktueller Wissensstand der hypertrophen Kardiomyopathie	2
2.1 Was ist die hypertrophe Kardiomyopathie?	2
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Ätiologie und Genetik	3
2.4 Pathogenese und -physiologie	4
2.5 Klinik und Verlauf	7
2.6 Diagnostik	8
2.6.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	8
2.6.2 Elektrokardiographie	9
2.6.3 Ergometrie	9
2.6.4 Langzeit-EKG	9
2.6.5 Echokardiographie	10
2.6.6 Kardio-MRT	13
2.6.7 Invasive Diagnostik incl. Koronarangiographie	14
2.6.8 Myokardbiopsie und genetische Diagnostik	14
2.7 Differenzialdiagnose	15
2.8 Therapie	15
2.8.1 Vermeidung von vorlast- bzw. nachlastsenkenden Maßnahmen	16
2.8.2 Medikamentöse Therapie	17
2.8.3 Schrittmachertherapie – DDD-Stimulation	18
2.8.4 Chirurgische Therapie – Myektomie	18
2.8.5 Perkutane transluminale septale Myokardablation (PTSMA)	20
3. Zielsetzung dieser Studie	24
4. Risikostratifikation - Sudden cardiac death Scores (SCD-Score) und antiarrhythmische Therapie	25
4.1 Limitationen bei dem Score von 2014	27

5. Methoden.....	29
5.1 Patientenpopulation.....	29
5.2 Datenerhebung	29
5.3 Darstellung der Variablen	30
5.4 Risikostratifizierung	31
6. Statistik.....	32
7. Ergebnisse	32
7.1 Variablenverteilung in der Studienpopulation und ihre Korrelation mit dem SCD-Risiko nach dem aktuellen Wissenstand	32
7.1.1 Alter der Patienten.....	32
7.1.2 Geschlecht	33
7.1.3 Eine positive Familienanamnese für SCD	33
7.1.4 Synkope.....	34
7.1.5 Nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie	34
7.1.6 Abnormale Blutdruckantwort unter Belastung	35
7.1.7 Maximaler, minimaler und Mittelwert LVWT	35
7.1.8 Provozierbarer LVOT-Gradient vor und nach PTSMA.....	36
7.1.9 LA-Durchmesser	36
7.1.10 Systolische Vorwärtsbewegung (SAM) des Mitralsegels.....	37
7.1.11 Eine schwere Erkrankung der Aorten- oder Mitralklappe	37
7.1.12 Koronare Herzerkrankung.....	38
7.1.13 Arterielle Hypertonie.....	38
7.1.14 Vorhofflimmern	39
7.1.15 Dyspnoe-Grad nach NYHA-Klassifikation	39
7.2 PTSMA.....	40
7.2.1 Injizierte Alkoholmenge bei der PTSMA und CK-Entwicklung.....	40
7.3 Komplikationen nach PTSMA	41
7.3.1 Rechtsschenkelblock (RSB).....	41
7.3.2 Linksschenkelblock (LSB).....	42
7.3.3 AV-Block III passager / permanent nach PTSMA.....	42
7.3.4 SM-Implantation bei AV-Block III.....	43

7.4	Berechnetes SCD-Risiko vor und direkt nach PTSMAs	44
7.5	Allgemeiner Vergleich zwischen prognostiziertem und erreichtem Auftreten von Sudden cardiac death (SCD)	44
7.6	Schwere Rhythmusereignisse.....	45
7.7	AICD-Implantation als primär/sekundär Prophylaxe	46
7.7.1	Inadäquate Schocks bei Patienten mit AICD.....	47
7.8	Retrospektive Anwendung des SCD-Score's 2014 auf das Studienkollektiv und Ergebnisvergleich mit der realen Welt.....	47
7.9	Multivariable Analyse bei HOCM-Patienten mit/ohne schweren Rhythmusereignissen	49
7.10	Tod an nicht kardiovaskuläre Ursache	52
8.	Limitationen der Studie	52
9.	Diskussion	52
10.	Zusammenfassung.....	59
11.	Literaturverzeichnis.....	60
12.	Tabellenverzeichnis.....	65
13.	Abbildungsverzeichnis:.....	66

Danksagung

Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis:

ACC	American College of Cardiology
ACCF	American College of Cardiology Foundation
AHA	American Heart Association
AICD	Automatischer implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
Ao	Aorta
ATP	Antitachykardes pacing
BP	Blutdruck
CK	Creatininkinase
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie
CW	Continuous-wave
ESC	European Society of Cardiology
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HNCM	Hypertrophe nicht-obstruktive Kardiomyopathie
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
ICR	Intercostalraum
i.d.R.	in der Regel
IVS	Interventrikuläres Septum
KM	Kontrastmittel
LA	Linkes Atrium
LAD	Left anterior descending
LAHB	Linksanteriorer Hemiblock
LAVI	LA Volume Index
LSB	Linksschenkelblock
Lt.	Laut
LV	Linker Ventrikel
LVIT	Linksventrikuläre Einflußtrakt
LVOT	Linksventrikuläre Ausflußtrakt
LVOTO	Linksventrikuläre Ausflußtrakt-Obstruktion
LVWT	Linksventrikuläre Wanddicke
LZ-EKG	Langzeit-Elektrokardiographie
MCE	Myokard-Kontrast-Echokardiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NSVT	Nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie

NYHA	New York Heart Association
P. m.	Punctum maximum
PTSMA	Perkutane Transluminale Septummyokardablation
PW	Pulsed wave
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RSB	Rechtsschenkelblock
RV	Rechter Ventrikel
SAM	Systolische Vorwärtsbewegung des vorderen Mitralsegels (systolic anterior movement)
SCD	Plötzlicher Herztod
TAA	Tachyarrhythmia absoluta
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern
U.A.	Unter anderem
Z. T.	zum Teil

1. Einleitung

Die französischen Pathologen Hallopeau und Liouville haben die hypertrophe Kardiomyopathie zum ersten Mal im Jahre 1869 beschrieben. Danach folgten Beschreibungen von Lauenstein 1875, von Dilg 1883 und von Schmincke 1907. Erst 1957 hat diese Erkrankung eine medizinische Beachtung gewonnen, nachdem der Chirurg Sir Russell Brock über einen Patienten berichtete, der aufgrund einer angenommenen valvulären Aortenklappenstenose operiert worden war, intraoperativ jedoch eine Hypertrophie des Septums mit Einengung des linken Ausflusstrakts gefunden wurde (1).

Kurz darauf konnte der Pathologe Teare 1958 in seinen Forschungen bei acht plötzlich verstorbenen Patienten im jungen Alter eine asymmetrische Verdickung des Septums mit interstitieller Fibrosierung feststellen (1, 2).

Ab den 1960`er Jahren wurden anhand der transthorakalen Echokardiographie häufige Phänomene bei HCM-Patienten beschrieben, die zur Entstehung der dynamischen Obstruktion beitragen können, wie zum Beispiel eine systolische Vorwärtsbewegung des vorderen Mitralsegels oder eine Hypertrophie des Papillarmuskels.

Mit der Einführung der TTE in die Diagnostik in der 1960`er Jahre bot sich das erste nichtinvasive bildgebende Verfahren als Methode der Wahl im Bereich der HCM-Diagnostik an. Hier konnte die nicht obstruktive Form (HNCM) von der obstruktiven Form (HOCM) unterschieden werden (3).

Es existieren verschiedene Bezeichnungen für diese Erkrankung, wie u.a. hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, asymmetrische Septumhypertrophie oder idiopathische hypertrophe subaortale Stenose. Die Asymmetrie bei der Septumhypertrophie wurde als charakteristisches morphologisches Substrat betrachtet, abgesehen davon, ob eine Einengung des Ausflusstrakts vorlag oder nicht (1).

Inzwischen lautet der allgemein akzeptierte Begriff der Erkrankung hypertrophe Kardiomyopathie mit oder ohne Obstruktion unabhängig von der Existenz der Asymmetrie oder der Lokalisation der Hypertrophie in der linken Kammer bei einer Muskeldicke von ≥ 15 mm in mindestens einem Segment, die sich nicht durch eine Druckbelastung desselben erklären lässt (4).

Obwohl die familiäre Häufung schon länger bekannt gewesen war, hatte die molekulargenetische Diagnostik das Interesse der Mediziner erst Ende der 1980`er Jahre erweckt. Dadurch wurde die HCM bei einem Teil der Betroffenen als Erkrankung des Sarkomers infolge eines heterogenen genetischen Defektes identifiziert (1, 5).

Interessant in der Diagnostik und vor allem mit großer Konsequenz für die Patienten war die Entdeckung, dass die Obstruktion bei HCM unter diversen Bedingungen (z.B. postprandial, nach Alkoholeinnahme, Valsalva-Manöver) oder pharmakologischer Provokation (z.B. Isoproterenol, Dobutamin, Nitroglycerin, ACE-Hemmer) induziert werden kann (3, 4).

Hiermit konnte man eine obstruktive Form der HCM bei bis zu 70% der HCM-Patienten nachweisen. Die Betroffenen präsentieren sich entweder asymptomatisch oder leiden unter Angina pectoris, Dyspnoe bzw. einer belastungsinduzierten (Prä-) Synkope. Der klinische Verlauf und die Prognose werden auch, vor allem bei jüngeren Patienten, durch das erhöhte Risiko eines plötzlichen Herztodes bestimmt. Die Diagnostik erstreckt sich von einfachen Maßnahmen wie z.B. EKG bis hin zu invasiven Untersuchungen wie z.B. Herzkatheter mit Gradientenmessung (4, 6).

Die diagnostischen Maßnahmen sollten unter den Gesichtspunkten einer möglichen durchzuführenden prognostischen und symptomatischen Therapieentscheidung gewählt werden. Hierzu zählen die Implantation eines AICD bei erhöhtem Risiko eines plötzlichen Herztodes und als symptomatische Therapie pharmakologische Präparate und als gradientenreduzierende Maßnahmen in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Morphologie die perkutane Septumablation bzw. die operative Myektomie (4).

2. Aktueller Wissensstand der hypertrophen Kardiomyopathie

2.1 Was ist die hypertrophe Kardiomyopathie?

Die hypertrophe Kardiomyopathie ist eine primäre Herzmuskelerkrankung gekennzeichnet durch eine Verdickung der linksventrikulären Wand ≥ 15 mm, die sich ohne weitere hämodynamische Ursache (z. B. arterielle Hypertonie, Aortenklappenerkrankung) und ohne Vorliegen einer infiltrativen Erkrankung oder Speichererkrankung entwickelt (7).

Man unterscheidet verschiedene Morphologien: Die Hypertrophie kann konzentrisch alle Teile des linken Ventrikels umfassen, asymmetrisch vor allem das Septum interventriculare betreffen oder auf die linksventrikuläre Spitzenregion beschränkt sein.

Die Einteilung der Obstruktion in subaortal, mittventrikulär und apikal beruht vor allem auf die echokardiographisch beobachtete unterschiedliche Verteilung der Muskelverdickung im Bereich des Septums. Die häufigste Form wird subaortal mit Einengung des Ausflusstrakts festgestellt. Zusätzliche Mitralklappenveränderungen begünstigen mit bis zu 50% diese Obstruktion. Seltener kommt es durch die Hypertrophie des mittleren und distalen Septums zu einer mittventrikulären oder apikalen Obstruktion (4).

Diese Erkrankung beeinträchtigt auch die diastolische Funktion des Herzens (4, 8).

2.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der hypertrophen Kardiomyopathie wird in der Gesamtpopulation auf etwa 0,2-0,6% angenommen. In Nordamerika, Japan und China liegt es bei etwa 1:500. Man weiß mittlerweile, dass große regionale Unterschiede sowie ausgeprägte Variationen der klinischen Expressivität bestehen (8, 9).

2.3 Ätiologie und Genetik

Nach über 50 Jahren Forschung über die hypertrophe Kardiomyopathie lässt sich aktuell nur bei 60 % der Patienten mit HCM eine spezifische Mutation mit autosomal dominantem Erbgang in einem kardialen Sarkomerprotein codierendem Gen nachweisen. Bei fehlender Familienanamnese wird eine Neumutation vermutet. Es sind heute über 1400 Mutationen in sarkomeren- und myofilamentenassoziierten Genen aufgedeckt worden (5).

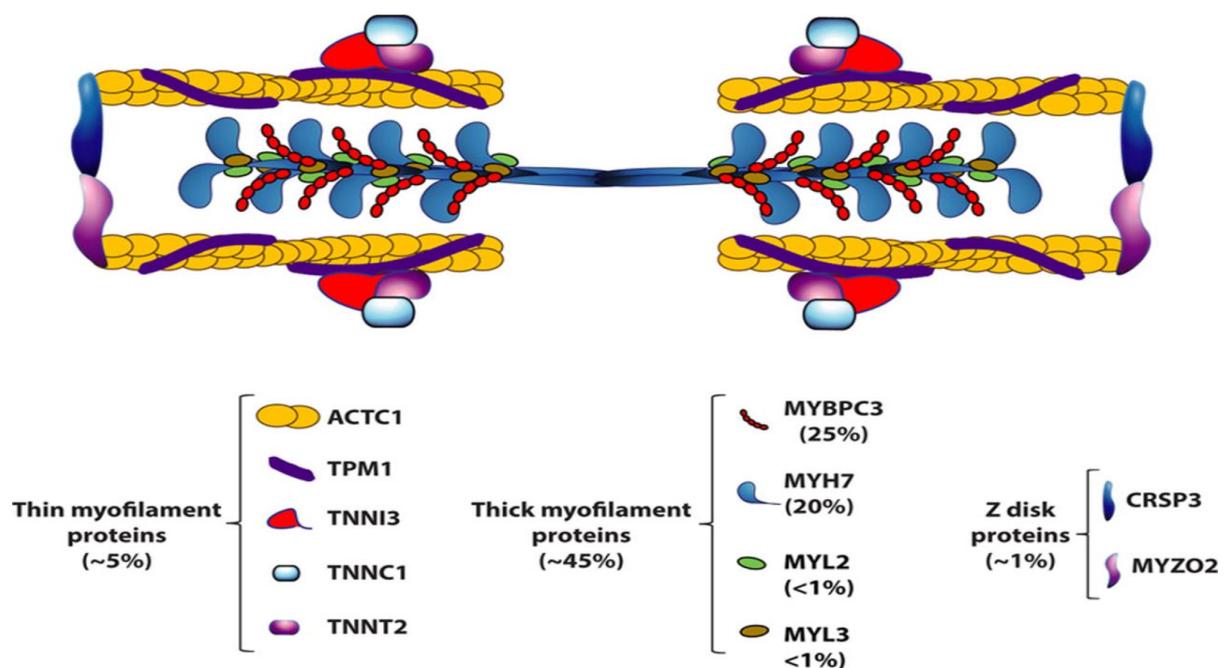


Abbildung 1: Schematische Darstellung bekannter HCM-krankheitsverursachender Gene im kardialen Sarkomer (5).

Am häufigsten sind Mutationen im Myosin-bindenden Protein C (MYBPC3: 25%) und der Beta-myosin Schwerekette (MYH7: 20%) nachgewiesen. Weitere beobachtete Mutationen, die untergeordnet sind, treten in Troponin T, Troponin I, Troponin C und α -Tropomyosin mit ca. 5%, der regulatorischen Myosin-Leichtkette (MYL2: <1%), der essentiellen Myosin-Leichtkette (MYL3: <1%) sowie dem Aktin (ACTC1: 1%) auf (5).

Es wurden auch Mutationen außerhalb der für den Aufbau der Sarkomere essentiellen Proteine nachgewiesen, nämlich in Genen der Z-Scheiben-Proteingruppe. Die Prävalenz dieser

Mutationen ist $< 1\%$ und betrifft die Proteine Titin (10), Muskel LIM Protein (CSRPs), Telethonin (TCAP) und Myozenin 2 (MYOZ2) (5).

Bei 25-30 % der phänotypisch betroffenen Patienten lassen sich keine spezifischen Ursachen erkennen. Zudem bestehen andere genetische und nicht-genetische Ursachen bei 5-10 % der Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie (7).

Die genetische Diagnostik mit Mutationsanalyse/-nachweis spielt eine Rolle zur Identifizierung genotypisch betroffener Familienangehörigen. Jedoch hat sie zur Risikostratifikation zurzeit wegen der variablen Expressivität der hypertrophen Kardiomyopathie nur geringe Relevanz (4).

2.4 Pathogenese und -physiologie

Bereits in der Fetalzeit oder kurz nach der Geburt beginnt das Myokard zu hypertrophieren. Dies zeigt interindividuell unterschiedliche Progression. Die Zunahme der Muskelmaße lässt sich erst entweder in der Kindheit oder im Jugendalter spontan zeigen, jedoch gehäuft bei den Pubertären.

Es werden 4 Formen der HCM nach Maron anhand ihrer makroskopischen Morphologie unterschieden:

- **Typ I:** isolierte Hypertrophie des ventrikulären Septums
- **Typ II:** gesamtes Septum und Teile der angrenzenden Vorder- bzw. Hinterwand
- **Typ III:** gesamtes linksventrikuläres Myokard unter Einbeziehung sämtlicher Wandanteile
- **Typ IV:** Hypertrophie der anterioren bzw. posterioren Wandsegmente unter Ausschluss des Septums (11, 12).

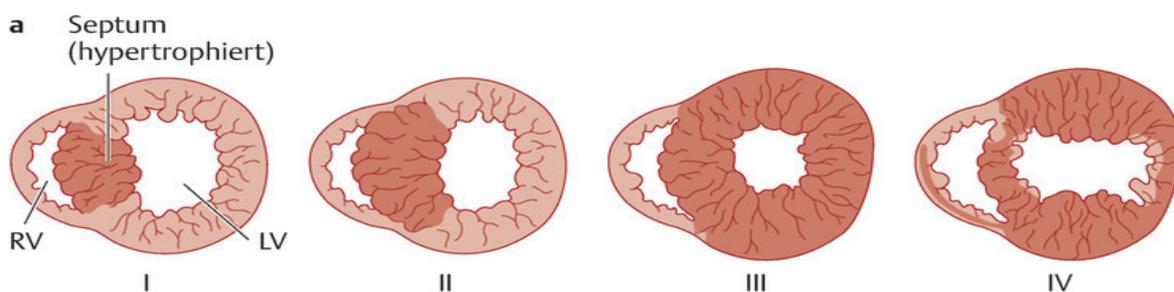


Abbildung 2: Einteilung der HCM nach makroskopischer Charakteristika nach Maron (11, 12). RV: Rechter Ventrikel, LV: linker Ventrikel.

Die histologische Begutachtung des von HCM betroffenen Myokards lässt meistens folgende Merkmale nachweisen:

- Variabel ausgeprägte Fehlanordnung der Myozyten (Myozytäres Disarray), die sowohl hypertrophierte als auch nicht hypertrophierte Myokardareale betreffen können
- eine variabel ausgeprägte Bindegewebsvermehrung als Zeichen der Fibrosierung
- sowie ausgedehnte Veränderungen der intramuralen Koronararteriolen, die die Entstehung einer Ischämie am meisten begünstigen (4).

Das myozytäre Disarray ist das meist beobachtete Korrelat bei der Entstehung ventrikulärer Arrhythmien.

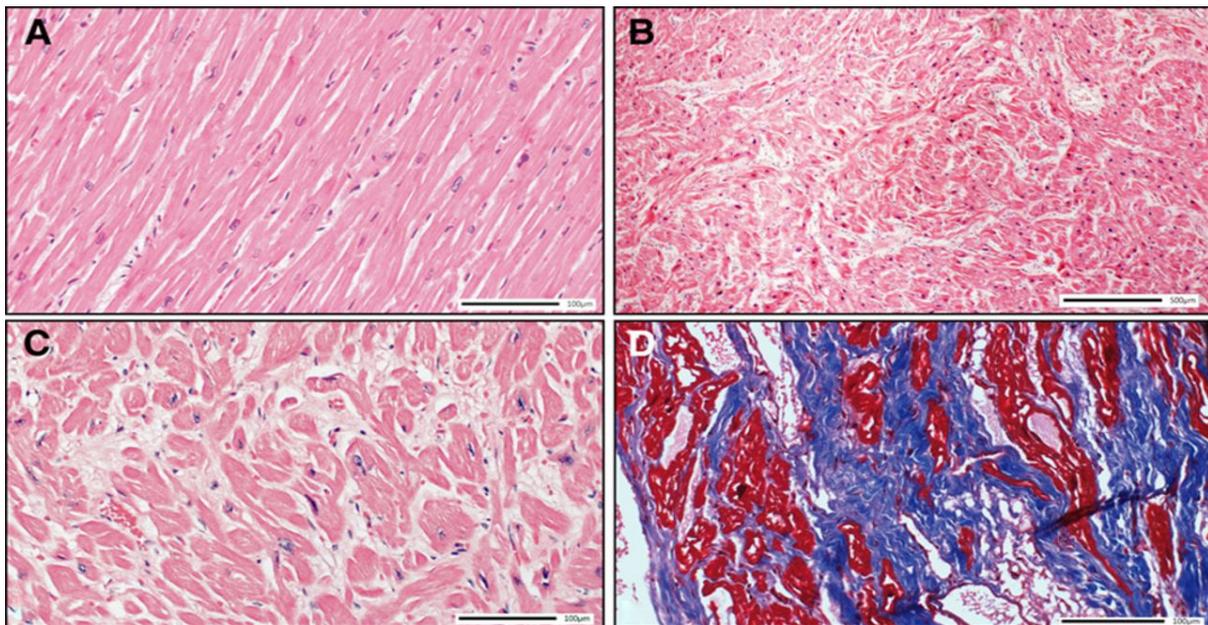


Abbildung 3: (A) Ein normaler dünner Myokardschnitt, gefärbt mit Hämatoxylin und Eosin (H & E). (B) Eine geringe Vergrößerung ($\times 4$), H & E-gefärbter, dünner Myokardschnitt eines Patientenherzens mit hypertropher Kardiomyopathie, der eine desorganisierte Myokardarchitektur zeigt. (C) eine höhere Vergrößerung ($\times 20$), H & E-gefärbter Myokardschnitt, der Myozyten-Unordnung zeigt. (D) Ein dünner Myokardschnitt ($\times 20$), gefärbt mit Masson-Trichrom in blau, zeigt Bereiche interstitieller Fibrose (5).

Durch die histologische Begutachtung hat sich herausgestellt, dass die Muskelverdickung für eine nicht ausreichende intramurale Koronarversorgung verantwortlich ist. Infolgedessen kommt es in diesen Arealen zu einer Durchblutungsstörung mit Ischämie. Im Verlauf verursacht dies eine zunehmende fokale Fibrosierung des Myokards mit z. T. gestörter diastolischer und systolischer Funktion (4).

Die diastolische Dysfunktion prägt sich je nach Grad der Steifigkeit im Rahmen der ischämiebedingten Vernarbungen des Myokards aus. Infolgedessen kommt es zu einer behinderten Füllung der Ventrikel, einem erhöhten linksatrialen und ventrikulären enddiastolischen Druck, Lungenstauung und dadurch zu einer verminderten Belastbarkeit (13). Es wird zwischen HCM mit oder ohne Obstruktion unterschieden. Die Obstruktion findet sich in der überwiegenden Mehrzahl der Patienten subaortal im Zusammenspiel von verdicktem

subaortalen Septum und systolischer Vorwärtsbewegung des Mitralklappenapparates (SAM).
Selten findet sich die Obstruktion mittventrikulär, noch seltener apikal.

Es werden 2 Typen der Obstruktion beobachtet:

- Die erste Form ist schon in Ruhe nachweisbar und darüber hinaus in ihrem Ausmaß auch von Änderungen der Vor- und Nachlast abhängig
- Die zweite Form ist die labile Obstruktion, bei der in Ruhe keine Obstruktion nachweisbar ist, sondern diese nur unter Senkung von Vor- und Nachlast sowie der Steigerung der ventrikulären Kontraktilität detektiert werden kann (4).

Tabelle 1: Wesentliche klinische und medikamentöse Einflussfaktoren auf die Ausbildung eines linksventrikulären Ausflußgradienten (4).

<p><u>Provokationsmanöver:</u></p> <ul style="list-style-type: none">➤ Valsalva Manöver➤ Physiologischer Stress-Test (Echokardiographie)<ul style="list-style-type: none">- Bei >18% der Patienten Informationsgewinn vs. Valsalva➤ Postextrasystolisch (Brockenbrough-Phänomen)
<p><u>Unerwünschte medikamentöse Gradientensteigerung:</u></p> <ul style="list-style-type: none">➤ Reduktion von Vor- und Nachlast<ul style="list-style-type: none">- ACE-Hemmer / AT1-Blocker- Nitrate- Calcium-Antagonist vom Nifedipin-, selten Verapamil-Typ➤ Positiv inotrope Medikamente<ul style="list-style-type: none">- Katecholamine- Digitalis
<p><u>Klinische Bedingungen mit möglicher Gradientensteigerung:</u></p> <ul style="list-style-type: none">➤ Akuter Volumenverlust<ul style="list-style-type: none">- Blutung und Diarrhö➤ Herzrhythmusstörungen<ul style="list-style-type: none">- Akuter Beginn eines Vorhofflimmerns- VVI- Stimulation im Notfall bei induziertem / spontanem AV-Block III°- Nach Mahlzeiten und Alkoholaufnahme

Im Grunde genommen sollte man nach jahrzehntelanger Erfahrung mit dieser Erkrankung bei Patienten mit HCM eine Obstruktion nicht mehr ohne komplette Diagnostik, d.h. inklusive Provokationsmanöver ausschließen. Es wird nämlich bei ca. 70% der Patienten mit HCM eine obstruktive Form diagnostiziert, wenn zur Diagnostik die anerkannten Verfahren wie Valsalva-Manöver, die postextrasystolische Gradientenbestimmung oder die Stressechokardiographie mit physiologischer Belastung mitbenutzt werden. Folgerichtig sollte man bei HCM-Erkrankten aktiv nach der obstruktiven Form suchen, da dies eine sehr bedeutsame therapeutische Konsequenz zufolge hat (4, 14).

Durch das Einführen der TTE in die kardiologische Diagnostik konnte man bei HCM-Patienten nichtinvasiv morphologische Veränderungen an der Mitralklappe feststellen, die zu einer Mitralinsuffizienz führen können. Solche Veränderungen wurden zum ersten Mal von Klues 1992 in einer postmortalen Studie beschrieben. Dazu gehören: eine Elongation der Mitralsegel, abnorm konfigurierte Mitralsegel oder abnorm verlaufende Papillarmuskeln (15).

Oft findet man echokardiographisch eine charakteristische systolische Vorwärtsbewegung des vorderen Mitralsegels (SAM), das ggf. durch seine Vorwölbung in Richtung des Septum interventriculare entweder zur Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes führt oder eine durch die Hypertrophie schon bestehende Verengung verschlimmert (13, 16).

2.5 Klinik und Verlauf

Die Symptomatik bei der HCM ist unabhängig vom Geschlecht sehr variabel. Die meisten Patienten haben keine oder wenig Beschwerden. Zu den Symptomen gehören Dyspnoe, Angina Pectoris, Palpitationen als Folge von supra- oder ventrikulären Arrhythmien, Schwindelanfälle und Synkopen. Durch die Adaptation der HOCM-Patienten an ihre Erkrankung, schildern sie häufig selbst bei nachweisbarer und beobachteter Symptomatik eine Beschwerdefreiheit. Das wird zum Beispiel durch geschicktes Vermeiden belastender Situationen erzielt (4, 6).

Das Auftreten eines plötzlichen Herztodes ist das dramatischte Ereignis, welches glücklicherweise selten, aber häufig bei jüngeren Patienten beobachtet wird (4, 7, 17, 18).

Besonders sollte man das erhöhte Risiko für tachykarde ventrikuläre Rhythmusstörungen beachten, da diese maligne bis hin zum Kammerflimmern verlaufen können. Diese Bedrohung ist die häufigste Ursache des plötzlichen Herztodes bei jüngeren Patienten. Die Erstdiagnose einer HCM ist nicht selten ein postmortaler Befund bei dieser Subgruppe.

Zu bemerken ist, dass durch das bessere Verständnis und zunehmende Diagnosestellung der HCM mit Behandlung nicht nur in Tertiärzentren eine Reduktion des jährlichen Risikos für das

Auftreten eines plötzlichen Herztodes von über 4 % / Jahr auf unter 1 % / Jahr beschrieben wurde (4).

Es kann zu einer zunehmenden Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dilatation und systolischer Dysfunktion bei 5% der Patienten kommen. Risikofaktoren, die das begünstigen, sind junges Alter bei Diagnosestellung, eine positive Familienanamnese hinsichtlich hypertropher Kardiomyopathie, und ein wandverdicktes Myokard (13).

HOCM-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine infektiöse Endokarditis. Häufig ist das anteriore Mitralsegel betroffen. Studien konnten zeigen, dass die obstruktive Form bei LA-Durchmesser > 50mm diesen negativen Verlauf begünstigen. Deswegen ist die antibiotische Prophylaxe bei riskanten Eingriffen indiziert. Ist eine operative Sanierung der Endokarditis notwendig, sollte nach klinischen und morphologischen Kriterien eine gleichzeitige Myektomie durchgeführt werden (13, 17).

Ungefähr 25% der HCM-Erkrankten entwickeln im Verlauf ein paroxysmales oder permanentes Vorhofflimmern. Das kann sogar der erstmalige Grund für eine stationäre Einweisung sein. Knapp ein Drittel dieser Patienten zeigen keine oder tolerierbare Beschwerden. Allerdings besteht hier ein erhöhtes Risiko für kardioembolische Ereignisse, insbesondere für einen Schlaganfall mit bleibendem neurologischem Defizit und im schlimmsten Fall Tod. Auch die durch HCM bedingte Herzinsuffizienz kann sich beim Auftreten von Vorhofflimmern verschlechtern (4, 19).

2.6 Diagnostik

2.6.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Nach wie vor ist eine differenzierte Anamnese das Herz der Medizin. Man soll bei Verdacht auf HCM den Familienstammbaum des Patienten analysieren, sowie gezielt nach plötzlichen Herztodesfällen in der Familie erfragen (7).

Man findet bei der körperlichen Untersuchung oft keinen pathologischen Befund. Durch die Anwendung der oben genannten Provokationsmanöver kann man allerdings klinisch unauffällige Patienten detektieren. Auskultatorisch kann ein Systolikum nach dem ersten Herzton mit p. m. über dem 4. ICR parasternal links feststellbar sein. Charakteristischerweise kommt es bei HCM zu einer Verstärkung der Obstruktion unter Valsalvamanöver (Vorlastsenkung) und in stehender Position andererseits zu einer Reduktion der Obstruktion bei Hockstellung (Nachlastserhöhung) (4)

Das Auftreten klinischer Symptome in Abhängigkeit von Vor- und Nachlast verändernden Situationen kann auf das Vorliegen einer HCM hinweisen. Exsikkose bei alten Menschen oder

Volumenmangel infolge einer Blutung sind typische Beispiele hierfür. Außerdem können vasodilatierende Medikamente bei Hypertonikern oder Herzinsuffizienz-Patienten, wie ACE-Hemmer und AT1-Blocker, den Grad der Obstruktion verschlimmern (Tabelle 1).

Auch können die Nahrungsaufnahme und Alkoholgenuss zu einer Beeinträchtigung des klinischen Befindens führen (4).

2.6.2 Elektrokardiographie

Ein pathologisches EKG findet man bei über 70 % der Fälle, jedoch ist die Spezifität sehr gering. Patienten können Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie sowie linksventrikulären und –atrialen Belastung aufweisen. Einige Patienten zeigen auffällige Q-Zacken in den Ableitungen I, II, aVL, V4-6 und selten V1-V3, aVF sowie III, die als Myokardinfarkt interpretiert werden können. Häufig wird ein überdrehter Linkstyp bei LAHB oder komplettem LSB beobachtet. Weiterhin könnte eine QT-Zeit-Verlängerung oder riesige T-Negtaivierung im Bereich der Vorderwand, insbesondere bei apikaler HCM, auftreten. Eine nachweisbare Niedervoltage bei der hypertrophen Kardiomyopathie können ein Hinweis auf eine Speichererkrankung sein (20). Im Verlauf der Erkrankung kann es zu einer Dilatation des linken Vorhofs kommen, mit ggf. P–sinistroatriale im EKG.

2.6.3 Ergometrie

Schwierig ist die Objektivierbarkeit der Belastbarkeit der Patienten. Hierzu bieten sich die Ergometrie und Ergospirometrie an. Neben der Belastbarkeit, entweder gemessen in der erreichten Wattzahl oder der maximalen Sauerstoffaufnahme, werden dabei das Auftreten von Herzrhythmusstörungen und das Blutdruckverhalten beschrieben (4).

Dabei galten in früheren Risikostratifizierungsmodellen ein fehlender Blutdruckanstieg (<20 mmHg) oder sogar ein Blutdruckabfall unter Belastung als Risikofaktor für das Auftreten eines plötzlichen Herztods. Hierfür ist die kontinuierliche „Beat-to-Beat“- Blutdruckmessung notwendig. Die Komplikationshäufigkeit bei Patienten mit einer linksventrikulären Obstruktion war geringer als primär angenommen (21).

2.6.4 Langzeit-EKG

HCM-Erkrankte haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten maligner Herzrhythmusstörung. Ungefähr in 10–20% der Fälle finden sich im LZ-EKG NSVT's. Eine NSVT ist dabei definiert als eine nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie mit > 3 konsekutiven Schlägen und einer

Frequenz über 120/min. Sie zählt auch als Risikofaktor im SCD-Score 2014. Weiterhin werden supraventrikuläre Tachykardien/-arrhythmien beobachtet und dokumentiert (4, 7, 17). Wünschenswert wäre eine mindestens 24-stündige, besser eine 48-stündige Langzeit-EKG-Registrierung bei jeder Kontrolluntersuchung (17).

2.6.5 Echokardiographie

Die TTE bietet die Möglichkeit auf eine nichtinvasive Art und Weise eine Herzmuskelverdickung inklusive ihrer Lokalisation mit oder ohne Obstruktion durch Beschleunigungsbestimmung und des dadurch entstehenden Druckgradienten im LVOT - ein spät-systolisches „säbelscheidenartiges“ Flussprofil – darzustellen.

Die Diagnose einer HCM wird gestellt, wenn eine Wanddicke im linken Ventrikel von ≥ 15 mm in mindestens einem Segment gemessen wird, die nicht durch andere Erkrankungen – wie z.B. Aortenklappenstenose oder arterielle Hypertonie - erklärt werden kann. Die Diagnose HCM wird dann nach Ausschluß sekundärer Hypertrophieursachen gestellt (13).

Vorteilhaft bei diesem Verfahren ist, dass man ein typisches SAM-Phänomen der Mitralklappe bei HOCM und der damit verbundenen Mitralinsuffizienz feststellen kann. Des Weiteren kann sich echokardiographisch eine Vergrößerung des linken Vorhofes sowie eine diastolische Dysfunktion unterschiedlicher Ausprägung zeigen (22).

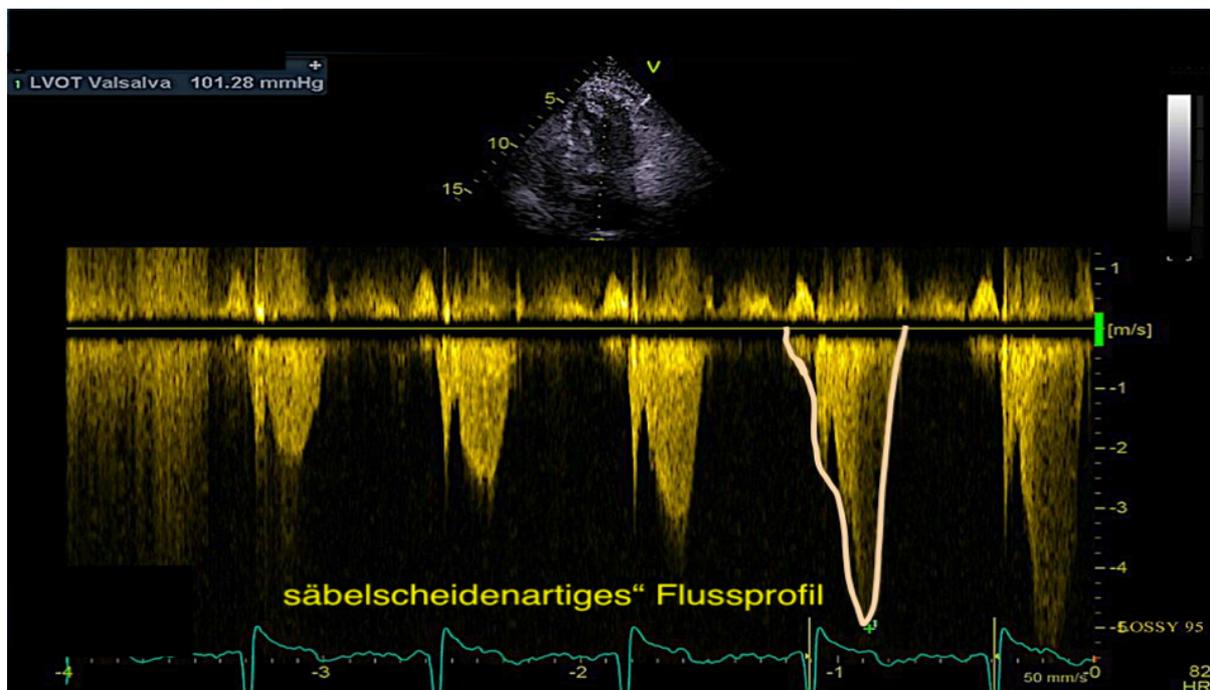


Abbildung 4: Typisches säbelscheidenförmiges Flussmuster unter Valsalva aufgrund der dynamischen Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (Pfeiffer und Aicha, Leopoldina-Krankenhaus)

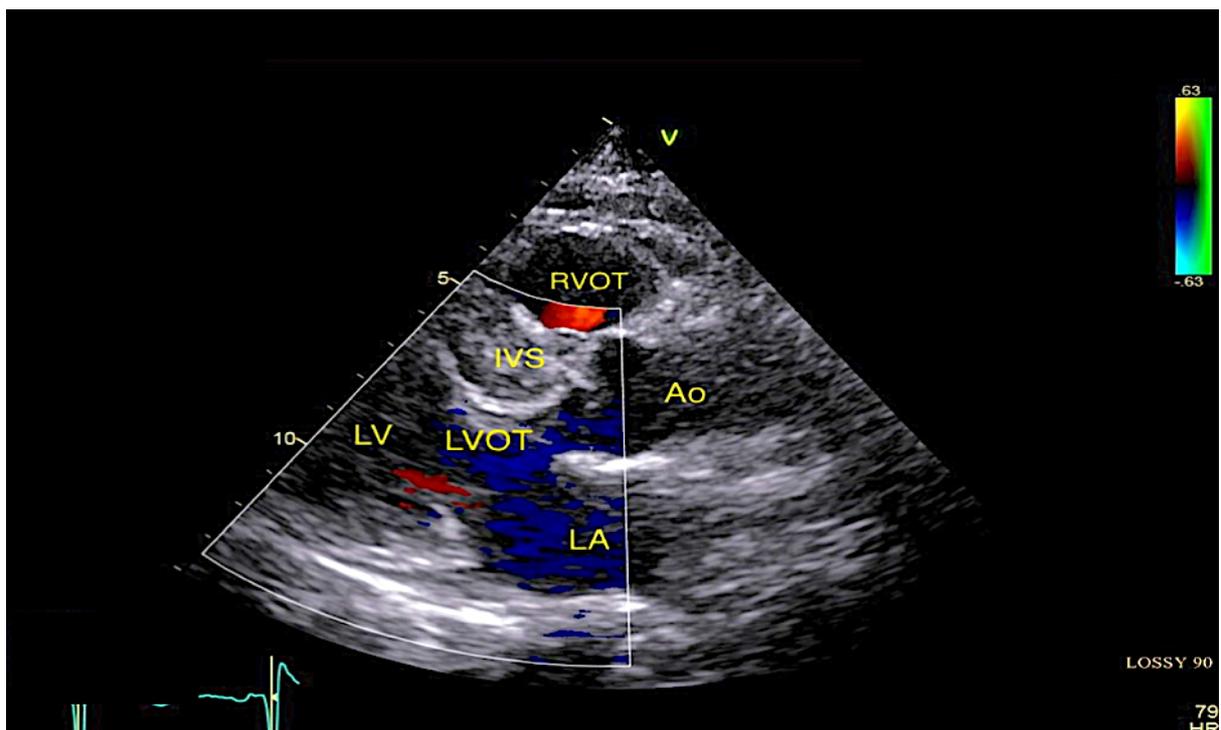
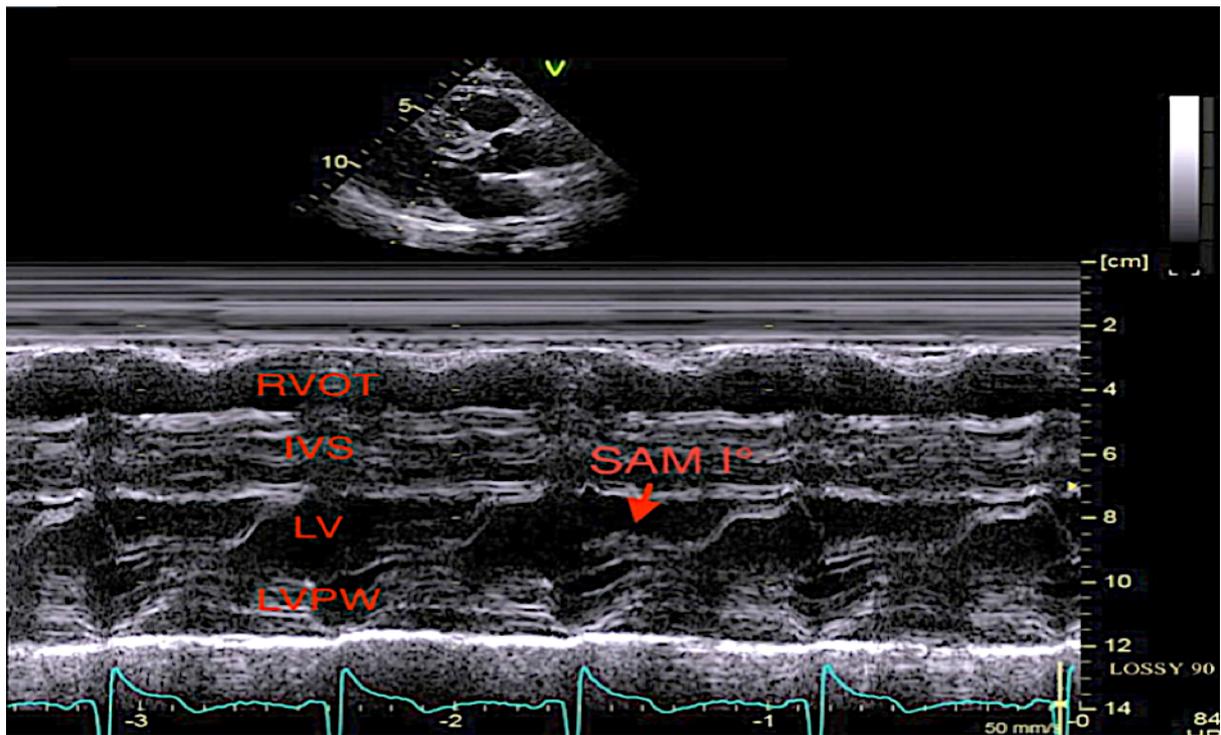


Abbildung 5 + Abbildung 6: Ausgeprägte Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt mit systolischer Vorwärtsbewegung des anterioren Mitralsegels (SAM-Phänomen) zum Ventrikelseptum. RV = rechter Ventrikel, IVS = interventrikuläres Septum, LV = linker Ventrikel, SAM = systolic anterior motion, Ao = Aorta, LA, linker Vorhof, LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt. (Pfeiffer und Aicha, Leopoldina-Krankenhaus).

Je nach dem mittels CW-Doppler gemessenen Gradienten werden 3 Formen der HCM unterschieden (7, 14, 22):

- Obstruktiv bei einem Ruhe-Gradienten von ≥ 30 mmHg im linksventrikulären Ausflusstrakt, entsprechend 2,7 m/s im CW-Doppler.
- Latent obstruktiv bei einem Ruhe-Gradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt < 30 mmHg und nach Provokationsmanöver ≥ 30 mmHg.
- Nicht obstruktiv bei einem Ruhe-/Provokations-Gradient im linksventrikulären Ausflusstrakt < 30 mmHg.

Zwei verschiedene Studien zeigten eine identische Prävalenz von Ausflusstrakt-Obstruktion bei ca. 70% der HCM-Patienten, wenn man physiologische Provokationsmanöver anwendet (14, 22). Dabei findet sich bei jeweils der Hälfte der Patienten schon eine Obstruktion in Ruhe, während bei den übrigen Patienten diese sich durch Provokationsmanöver detektieren lassen. Hierzu zählen das leicht zu wiederholende Valsalva-Manöver und die fahrradergometrische Belastung.

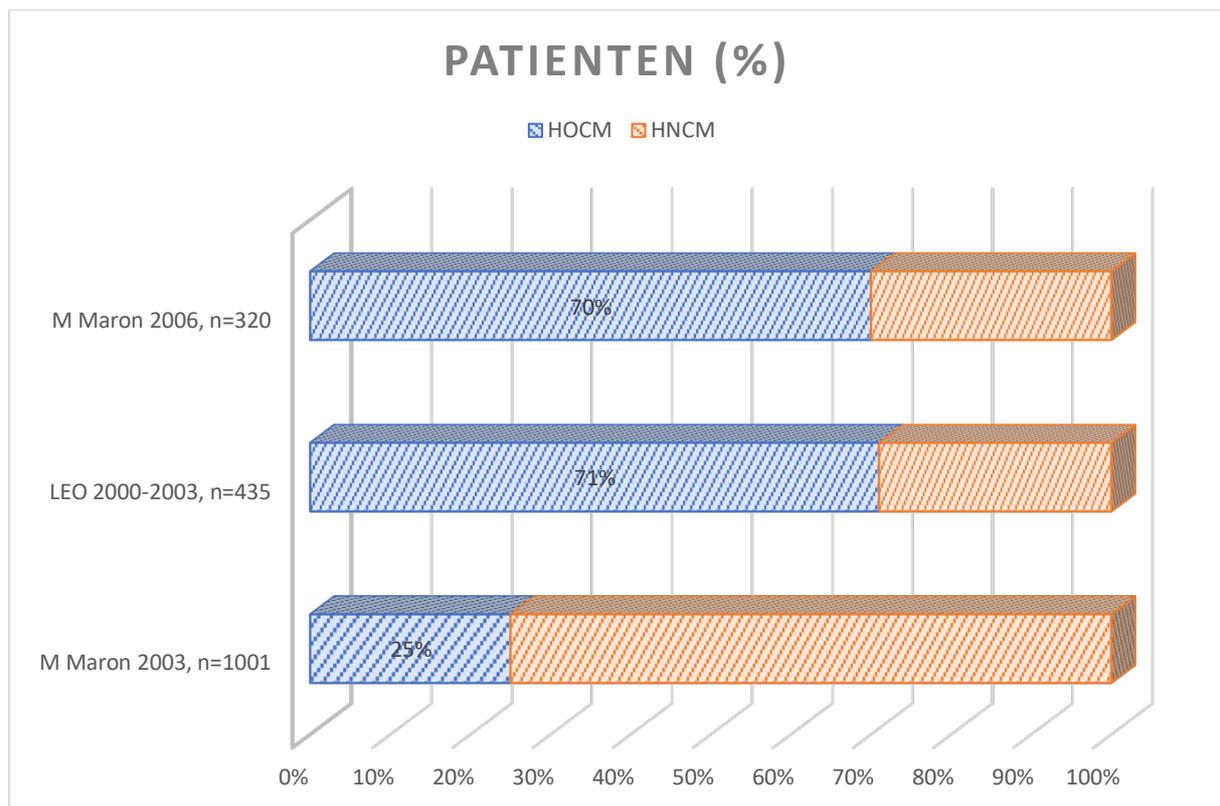


Abbildung 7: Obstruktive Kardiomyopathie durch Provokation in (%). A Neugebauer, B Pfeiffer et al. Leopoldina Krankenhaus, Schweinfurt (14, 22, 23).

Nicht anzuraten sind pharmakologische Provokationsmanöver mit Dobutamin, da sich hierunter auch falsch positive Ergebnisse bei gesunden Menschen finden konnten.

2.6.6 Kardio-MRT

Obwohl die Echokardiographie ein einfaches und sehr verbreitetes Verfahren ist, lässt sich bei einigen erkrankten Patienten aufgrund schlechter Schallbedingungen (z. B. Adipositas) oder bei fehlender Expertise keine zuverlässige Aussage über Ausmaß der Muskelverdickung bzw. der Obstruktion treffen. Spätestens hier sollte man auf andere diagnostische Verfahren zugreifen.

Eine kardiale Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel bietet die Möglichkeit auch nichtinvasiv, eine Aussage sowohl über die Myokardverdickung als auch über die Fibrosierung zu machen. Die Quantifizierung der Fibrose ist möglich, wird aber nicht immer nach vergleichbaren Kriterien durchgeführt (24).

Das Kardio-MRT gewann in letzter Zeit bei der HCM-Diagnostik mehr Aufmerksamkeit bei den Kardiologen. Kontrovers wird aktuell seine Rolle in der Vorhersage des SCD-Risiko bei HCM-Patienten durch die Quantifizierung der Fibrose diskutiert.

Durch das MRT kann die myokardiale Funktion zeitlich und örtlich hochauflösend, das genaue Verteilungsmuster und der Schweregrad der Hypertrophie sowie das Vorhandensein einer möglichen dynamischen Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt untersucht werden. Insbesondere kann mittels Gadolinium neben dem Ausmaß der Fibrose die myokardiale Perfusion dargestellt werden (24).

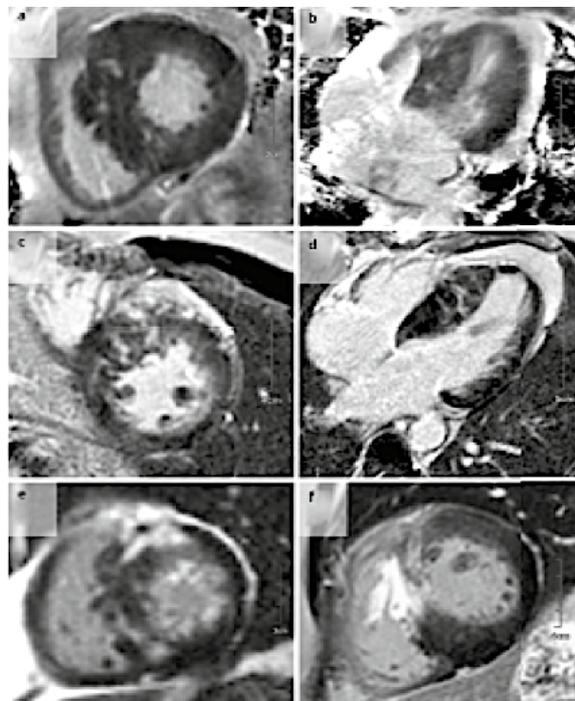


Abbildung 8: Verschiedene Muster der Myokardfibrose bei hypertropher Kardiomyopathie, Darstellung einer verzögerten myokardialen Kontrastmittelanreicherung mit segmentierten 2-D-phasensensitiven Inversion-recovery(PSIR)-turbo-fast-low-angle-shot(FLASH)-Sequenzen: Fibrotische Veränderungen sind teilweise sehr diskret (a, b), können retikulär ausgeprägt sein (c, d), oder auch größere zusammenhängende Anteile des Myokards erfassen (e, f) (24).

2.6.7 Invasive Diagnostik incl. Koronarangiographie

Im Rahmen der invasiven kardialen Untersuchung können zum Einen invasiv die intraventrikulären Gradienten ohne und mit Provokationsmanöver bestimmt werden und zum Anderen anhand der Koronarangiographie auch differentialtherapeutische Entscheidungen hinsichtlich des zu bevorzugenden gradientenreduzierenden Verfahrens getroffen werden (4, 7, 16, 25). Eine simultane Druckmessung in der Aorta ascendens und dem linksventrikulärem Einflußtrakt ist dabei, insbesondere bei Patienten mit Vorhofflimmern, notwendig.

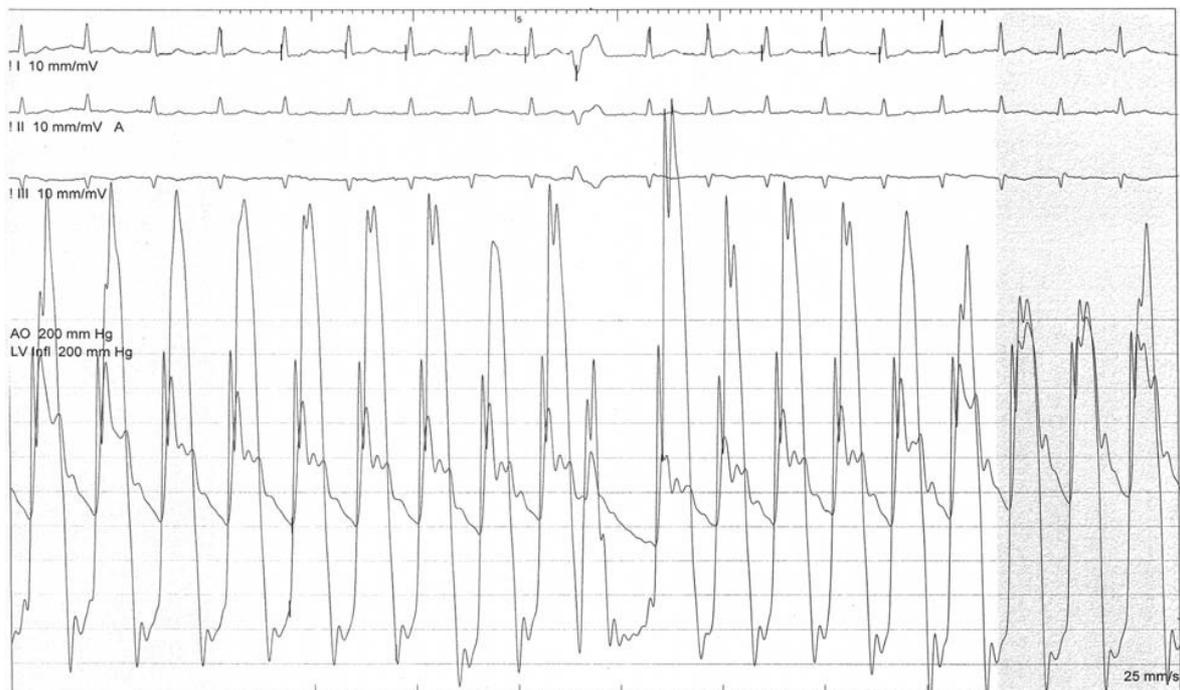


Abbildung 9: : Ausgeprägte Ruhe-Variabilität des linksventrikulären Ausflusstraktgradienten im Rahmen einer simultanen Gradienten Messung zwischen Aorta ascendens und linken Ventrikel (4).

2.6.8 Myokardbiopsie und genetische Diagnostik

Die genetische Diagnostik mit Mutationsanalyse/-nachweis spielt eine Rolle zur Identifizierung genotypisch betroffener Familienangehöriger. Jedoch hat sie zur Zeit keine therapeutische Relevanz weder zur Risikostratifikation noch für die Therapieentscheidung (4).

Die Myokardbiopsie hat eine Bedeutung bei Patienten mit einer HCM ohne Obstruktion und ohne familiären Hintergrund, da hierbei auch an andere Erkrankungen, die mit einer kardialen Hypertrophie einhergehen, gedacht werden muss. Durch sie lässt sich bei Verdacht auf eine Speicherkrankheit, z.B. Fabry-Krankheit, Amyloidose, abklären (13).

2.7 Differenzialdiagnose

Neben der HCM können auch zahlreiche andere schon beschriebene Krankheiten eine kardiale Hypertrophie verursachen. Allerdings ist die Obstruktion bei anderen Erkrankungen eine Seltenheit (z. B. Morbus Pompe). Häufige schwierige Differenzialdiagnosen sind eine Hypertrophie bei Sportlern sowie bei jahrelang bestehender schlecht kontrollierter arterieller Hypertonie. Ein Sportlerherz zeigt selten eine Wanddicke >12 mm, das linksventrikuläre Cavum ist vergrößert und nicht verkleinert. Es findet sich bei gesunden Sportlern keine Relaxationsstörung sowie eine negative Familienanamnese bzgl. HCM. Schwieriger ist die Differenzialdiagnose bei Patienten mit arterieller Hypertonie, zumal bei HCM-Patienten eine zusätzliche Hypertonie vorliegen kann. I.d.R. ist die Hypertrophie bei alleiniger Hypertonie konzentrisch und nicht >15 mm. Eine Obstruktion und SAM-Phänomen finden sich bei ausschließlicher Hypertonie nicht (4).

Eine große Gruppe an möglichen Ursachen einer kardialen Hypertrophie werden unter Speichererkrankungen eingeordnet. Speichererkrankungen sind durch Ablagerung von körpereigenen Substanzen unter anderem auch im Myokard charakterisiert. Das kann zu myokardialer Hypertrophie führen. Insgesamt ist die Prävalenz sehr selten. Allerdings wurde eine Speichererkrankung in bis zu 11% bei der histologischen Begutachtung der Mykardbiopsien von HNCM-Erkrankten beobachtet. Es handelte sich in den meisten Fällen entweder um eine kardiale Amyloidose oder einen M. Fabry. Insbesondere wenn HNCM-Patienten eine systolische Herzinsuffizienz aufweisen, sollte intensiv nach einer Speichererkrankung gesucht werden. Die Endomyokardbiopsie ist in diesem Fall erforderlich, da sie eine therapeutische Konsequenz haben kann z.B. bei der Indikationsstellung zur Enzyersatztherapie mit genetisch synthetisierter α -Galaktosidase bei M. Fabry, obwohl deren Effekt kontrovers diskutiert wird (26).

2.8 Therapie

Das Ziel der HCM-Therapie ist die Verbesserung der Symptomatik des Patienten mit dementsprechend positivem Einfluss auf die Lebensqualität, die Prävention des plötzlichen Herztodes sowie zuletzt die Prävention des Schlaganfalls beim Auftreten von Vorhofflimmern. Zur Behandlung der symptomatischen Patienten bieten sich hauptsächlich 4 verschiedene Konzepte: Vermeidung von vorlast- oder nachlastsenkenden Maßnahmen – medikamentös, interventionell und operativ. Zur Prophylaxe eines SCD wird die AICD-Implantation gemäß der Risikostratifikation nach den ESC-Leitlinien von 2014 empfohlen. Der SCD-Score von 2014 wird in einem separaten Kapitel beschrieben (4, 7).

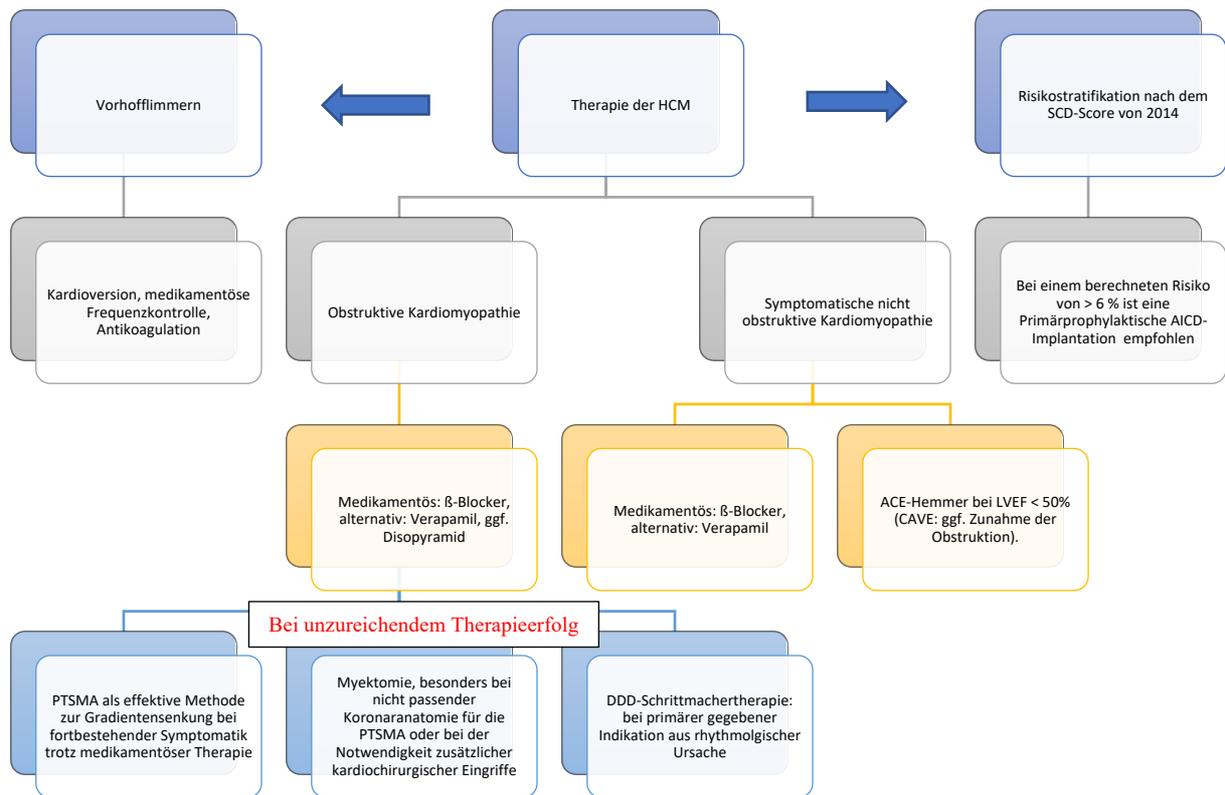


Abbildung 10: Therapeutische Optionen bei hypertropher Kardiomyopathie (HCM).

2.8.1 Vermeidung von vorlast- bzw. nachlastsenkenden Maßnahmen

Bei Vorliegen einer HOCM sollten vor- und nachlastsenkende Medikamente (Nitopräparate, ACE-/AT1-Hemmer und Kalziumantagonisten vom Nifedipin-Typ), wie sie unter Standardbedingungen in der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz aus anderer Ursache und arterieller Hypertonie eingesetzt werden, vermieden werden, da sie zur Gradienten-Erhöhung und somit Symptomverschlechterung führen können. Bis 2016 konnte bei ca. 20% der HOCM-Patienten, die sich in Schweinfurt (Leopoldina-Krankenhaus) für die PT SMA vorgestellt haben, eine ausreichende Senkung des Gradienten allein durch die Beendigung der gradientenfördernden Medikation erzielt werden. Weiterhin ist zu beachten, dass eine linksventrikuläre Obstruktion sich bei exsikkierten oder blutenden HCM-Patienten verschlechtern kann (4).

2.8.2 Medikamentöse Therapie

Betablocker

Der Goldstandard der medikamentösen Therapie sind die Betablocker, insbesondere bei Patienten mit belastungsinduziertem Gradienten. Die Blockierung von Betarezeptoren am Myokard senkt die Herzfrequenz. Infolgedessen verlängert sich die diastolische Phase und Relaxationszeit des linken Ventrikels, damit verbessert sich die diastolische Füllung. Bei HOCM kann das zu einer Reduktion bis Elimination des Gradienten und damit zu einer Reduktion der Symptomatik führen. Durch die negativ inotrope Wirkung werden sowohl die ventrikuläre Auswurfbeschleunigung als auch das SAM-Phänomen vermindert oder eliminiert. Außerdem hat die negative Inotropie einen positiven Effekt auf die belastungsinduzierte Angina pectoris und Dyspnoe durch die Reduktion des Sauerstoffverbrauches (7, 13).

Kalzium-Antagonisten vom Verapamil-Typ

Bei Versagen von Betablocker oder Kontraindikation empfiehlt sich der Einsatz von Verapamil. Hier konnte lt. Daten eine Besserung der Symptomatik zeigen. Allerdings kann Verapamil auch zu Nachlastsenkung durch Reduktion des Gefäßwiderstands in der Peripherie führen. Das kann zu einer Zunahme des Gradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt bis zur Linksherzinsuffizienz und zum kardiogenen Schock führen. Schon in den 1960'er Jahren wurde über akuten Gradientenanstieg unter Verapamil berichtet. Von daher sollte man dieses Medikament mit Vorsicht unter Beobachtung anwenden. Eine Kombination von Betablockern und Verapamil kann zur bedeutsamen Bradykardie führen und ist deshalb nicht generell empfohlen. Einzelfallbeobachtungen beispielsweise bei Schrittmacherträgern zeigen aber durchaus synergistische positive therapeutische Effekt (4, 7, 13).

Antiarrhythmika

Disopyramid hat eine stark negative inotrope Wirkung. Darunter kommt es zu einer deutlichen Reduktion des intrakavitären Druckgradienten, dementsprechend der Obstruktion. Die Patienten berichten über eine Besserung ihrer Beschwerden, vor allem der Belastbarkeit. Abgesehen davon ist die Substanz sehr wirksam gegen Herzrhythmusstörungen allgemein. Disopyramid ist in Deutschland nicht mehr verfügbar trotz positiver klinischer Erfahrungen in anderen Ländern (7, 13, 27).

Das Gleiche gilt auch für Cibenzolin. Diese Substanz ist auch in Deutschland nicht im Handel (4).

Amiodaron ist weltweit inklusive in Deutschland ein sehr verbreitetes Antiarrhythmikum vor allem in der Stabilisierung des Sinusrhythmus nach Kardioversion von Vorhofflimmern. Nach Stabilisierung des Sinusrhythmus wurde über eine deutliche Besserung der Symptomatik von HOCCM-Patienten berichtet. Allerdings muss zum einen das Nebenwirkungsspektrum und das Fehlen kontrollierter Studien bemerkt (7).

Diuretika

Diuretika waren wegen der Vorlastsenkung für lange Zeit kontraindiziert. Man hat im Nachhinein einen positiven Effekt in Kombination mit Betablocker bzw. Verapamil besonders bei Lungenstauung beobachtet. Das liegt daran, dass die Diuretika zu einer Reduktion des linksventrikulären Füllungsdruckes führen. Deswegen ist der Einsatz dieser Substanzen heutzutage bei vorhandener Expertise möglich (7).

2.8.3 Schrittmachertherapie – DDD-Stimulation

Bereits seit den 1960'er-Jahren wird über eine Reduktion der Obstruktion bei HOCCM-Patienten durch eine DDD-Stimulation berichtet. In kleinen Studien konnte eine Senkung des Gradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt um 40-80% erzielt werden, wenn die AV-Überleitung optimiert wurde. Langzeitbeobachtungen haben diese Ergebnisse leider nicht bestätigen können. Im Vergleich des Nutzen-Risiko-Profiles wird die Schrittmacher-Implantation nicht standardmäßig empfohlen (7).

2.8.4 Chirurgische Therapie – Myektomie

Die Geschichte der operativen Therapie begann durch Brock 1957 über einen transventrikulären Zugangsweg in den linken Ventrikel zur Myektomie im Septum. Danach entwickelte Morrow eine andere Technik durch eine transaortale subvalvuläre Myektomie im Septum. Durch die Verringerung der Muskelmasse im basalen Septum und demzufolge eine Erweiterung des Ausflusstrakts konnte eine Reduktion der Obstruktion, des Gradienten sowie eine Beseitigung der systolischen Vorwärtsbewegung des Mitralsegels beobachtet werden. Es wird vermutet, dass die Besserung der Symptomatik nicht nur durch den positiven Effekt auf die Obstruktion, sondern auch durch die Zunahme der linksventrikulären Dehnbarkeit mit der entsprechend besseren diastolischen Füllung resultierte. Ungefähr 94% der Patienten berichten über eine Besserung ihrer Beschwerden. In Langzeitbeobachtungen kam es bei 3-36% der operierten Patienten zu einem Rezidiv der Symptome, allerdings ohne bzw. kaum

nachweisbarem Rezidiv des Druckgradienten. Eine retrospektive Studie in Zürich 1991 bei 79 myektomierten HOCM-Patienten zeigte eine 10-Jahres-Überlebensrate von 84%. Keiner dieser Patienten verstarb perioperativ. Die operative Behandlung schnitt prognostisch besser ab, im Vergleich zur medikamentösen Therapie (74% bei Betablocker, 80% bei Verapamil) und 65% bei den unbehandelten Patienten (1, 16, 28-30).

Tabelle 2: Übersicht über chirurgische Therapiemethoden bei stark symptomatischer obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie (29).

Brock 1957	closed transventricular myotomy
Cleland 1958	transaortic ventriculo-myotomy
Morrow 1961	transaortic ventriculo-myectomy (transaortic ventriculomyotomy, digital splitting and myectomy)
Kirklin, Ellis 1961	transaortic and transapical LV-myectomy
Lillehei, Levy 1963	trans-left-atrial approach and anterior mitral leaflet detachment for myectomy
Swan 1964	transventricular myectomy with a modified cork-borer with plastic obturator
Dobell, Scott 1964	trans-left-atrial approach and anterior mitral leaflet incision
Johnson 1964	trans-left-atrial approach and mitral valve replacement and myectomy
Harken 1964	trans-right-ventricular myectomy
Julian 1965	fish-mouth type LV-incision and myectomy
Bigelow 1966	Ventriculomyotomy
Cooley 1967	trans-right-ventricular myectomy
Binet 1968	extended ventriculoaortic myotomy
Cooley 1971	Mitral valve replacement
Rastan/Koncz 1975	Aortoventriculoplasty
Konno 1975	Aortoventriculoplasty
Bernhard, Cooley 1976	apicoaortic valved conduit
Bircks/Schulte 1980	extended myectomy to commissure between right and left coronary cusps and to the base of papillary muscles to lateral LV-wall and excision of fibrotic endocardium
Vouhe 1984	trans-right-ventricular approach and myectomy
Alvarez-Diaz 1984	trans-right-ventricular septum resection and patch closure
McIntosh, Maron 1992	septal myotomy-myectomy and anterior mitral leaflet plication

Messmer/ 1994	Schöndube	extended myectomy with reconstruction of the subvalvular mitral valve apparatus
------------------	-----------	---

Paumgartner berichtet über eine perioperative Letalität von 1,7-6,6% sowie postoperative Komplikationen von 12-14% (16, 31). Zu diesen Komplikationen gehören:

- Ventrikelsptumdefekt 1,9%
- AV-Block III° 4%
- Re-Myektomie 3-4%
- Zerebrale Embolie 1,1%
- Herzinsuffizienz 4%

Das Problem der operativen Myektomie ist die nicht sehr verbreitete Expertise, so dass im Einzelfall immer die Wahl des für den individuellen Patienten geeignete gradientenreduzierende Therapieverfahren auch an der vorhandenen Erfahrung der behandelnden Zentren getroffen werden muss. Bei Patienten, die einen zusätzlichen kardiochirurgischen Eingriff benötigten, wie z.B. Klappenoperation oder Myokardrevaskularisation, sollte primär die Myektomie vorgesehen werden. Es herrschte früher eine Furcht vor Kombinationseingriffen wegen der hohen Sterblichkeit > 10 %. Man konnte dieses Risiko über die vergangenen Jahre durch Verbesserung der Expertise in hochspezialisierten Zentren auf <1% senken (16, 28, 29). Bei nicht erfolgreicher Myektomie besteht die Möglichkeit, durch eine Alkoholseptumablation ein gutes hämodynamisches Ergebnis zu erzielen.

2.8.5 Perkutane transluminale septale Myokardablation (PTSMA)

Vor der Einführung der Septumablation in den 1990' er Jahren gab es für die symptomatischen HOCM-Patienten, die auf die medikamentöse, ggf. DDD-Schrittmacher-Therapie nicht adäquat ansprachen, nur die Chirurgie als gradientenreduzierendes Verfahren (16). 1994 wurde die alkoholinduzierte Septumablation (PTSMA) zum ersten Mal von U. Sigwart in London durchgeführt (32, 33). Allerdings war die Komplikationsrate vor allem für AV-Block III° mit der Notwendigkeit einer Schrittmachertherapie hoch. Die Ergänzung dieser Maßnahme mit der kontrastmittelgestützten Echokardiografie hat zur Optimierung des hämodynamischen Effekts und zur Reduktion von Komplikationen geführt (34). Aktuell ist sie die Methode der Wahl. Seggewiß betonte, dass eine effektive Gradientenreduktion durch beide Verfahren nur mit vorhandener Expertise in der Durchführung und Nachversorgung erzielt werden kann (4, 16).

Technik:

Die Technik wurde mehrfach modifiziert zur Optimierung dieser Methode. Aktuell werden in unserem Zentrum eine 6F Schleuse in die linke Femoralvene zur Platzierung eines passageren Schrittmachers im rechten Ventrikel, ein Pigtail-Katheter 5F in die Spitze des linken Ventrikels über eine 5F Schleuse in der linken Arteria femoralis, ein 7F-PTCA-Führungskatheter in die linke Koronararterie über eine 7F Schleuse in der rechten Femoralarterie eingeführt. Danach erhält der Patient 10000 I.E. Heparin als thrombembolische Prophylaxe. Bei Ausschluß eines Gradienten an der Aortenklappe entspricht der systolische Aortendruck, welcher über den Führungskatheter gemessen wird, dem Druck im linksventrikulären Ausflußtrakt (25).

Nun kann einer der Septaläste, welche das hypertrophierte Areal mit Blut versorgen, mit einem Führungsdraht über den Führungskatheter, danach mit einem kurzen (0,6 bis 1,0 cm langen) over-the-wire (OTW) PTCA-Ballon-Katheter und einem Diameter von 1,5 mm bis 3,0 mm sondiert werden. Der Ballon wird im sondierten Gefäß inflatiert. Gleichzeitig erfolgt die Gabe von 5-10 mg Morphin. Jetzt wird ein kapillargängiges Echo-Kontrastmittel durch das zentrale Lumen des OTW-Ballons injiziert. Echokardiographisch lässt sich das von dem vermuteten Zielgefäß versorgte Myokardareal kontrastieren (34, 35). Falls das an der Gradientenbildung beteiligte Septumareal kontrastiert ist ohne Anfärbung anderer unerwünschter kardialer Strukturen werden über den zentralen Kanal des OTW-Ballons langsam 2-3 ml 96% Äthanol injiziert. 10 Minuten nach der letzten Alkoholgabe wird der Ballonkatheter deflatiert und entfernt sowie das morphologische Resultat durch erneute Darstellung des Ramus descendens anterior begutachtet (4, 25). Der Alkohol verödet das Gefäß. Diese Zellen stellen infolge Hypoxie ihre Funktion ein, und schrumpfen. Danach werden sie durch Bindegewebe ersetzt. Der flußbehindernde Muskelwulst ist auf diese Weise verkleinert worden.

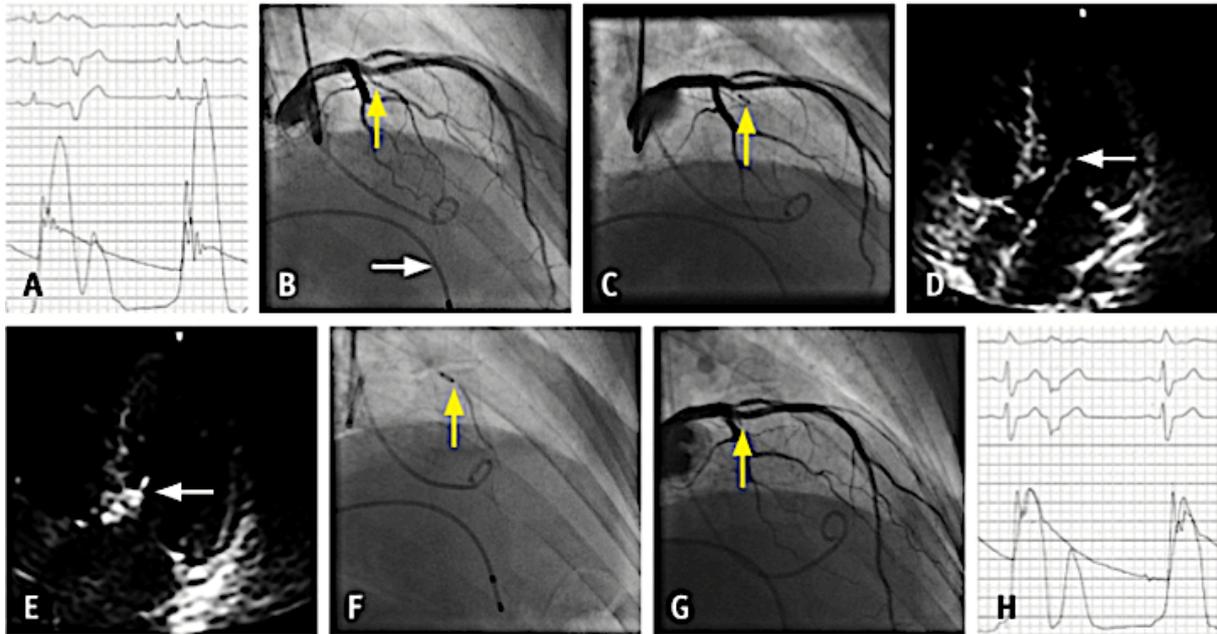


Abbildung 11: Darstellung der Alkoholapplikation in das Septalgefäß mit Hilfe eines Ballonkatheters. A: Simultane Druckmessung im linksventrikulären Ausflusstrakt und der Aorta mit hohem Gradienten in Ruhe und postextrasystolisch, B: Ausgangsangiographie der linken Koronararterie mit dem vermuteten Ziel Septalast (gelber Pfeil) und Dokumentation der passageren Schrittmachersonde (weißer Pfeil), C: Positionierung eines schmalen »over-the-wire« Ballonkatheters im Zielseptalast (gelber Pfeil), D: Modifizierte Ausgangs-4-Kammerblick-Echokardiographie mit systolischem Kontakt der Mitralklappe und des Septums (Pfeil), E: Dokumentation des Echokontaktdepots im subaortalen Abschnitt des Kammerseptums in Höhe der Kontaktfläche von Mitralklappe und Septum (Pfeil), F: Injektion von Angiographie-Kontrastmittel durch das zentrale Lumen des »over-the-wire« Ballonkatheters (Pfeil), G: Verschlossener Septalast (Pfeil) nach Ballonentfernung 10 Minuten nach letzter Alkoholinjektion ohne Verletzung des R. descendens anterior, H: Abschließende hämodynamische Messung ohne Ruhe- und postextrasystolischen Gradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt (36).

Klinische Indikation:

Zahlreiche HOCM-Patienten weisen trotz optimaler medikamentöser Therapie weiterhin Symptome auf. In dieser Gruppe kann ein interventioneller Ansatz in Betracht gezogen werden. Nach 22 Jahren-Erfahrung mit der PTSMA hat sich diese Methode als effektive symptomatische Therapie erwiesen. Bei ca. 90% der Betroffenen gelingt eine signifikante Gradienten-Reduktion und dementsprechend eine Verbesserung der Beschwerden (25, 37).

Auch durch die Instillation größerer Alkoholmengen 2-4 ml, ggf. sequenziell, in weiter distal gelegene Septaläste ermöglicht dieses Verfahren eine Befundbesserung auch bei mittventrikulärer HOCM-Erkrankten (38).

Komplikationen:

Seit der Einführung der echokonstrastgesteuerten Ablation 1996 konnte sowohl die klinische Sicherheit als auch die Effektivität der PTSMA deutlich gebessert werden. Nichtsdestotrotz kann es hierbei zu Komplikationen kommen. Besonders wichtig ist die Hospitalletalität, die

durchzunehmende Expertise auf deutlich unter 1% gesenkt werden konnte. Unsere Statistik bei ca. > 1300 Ablationen ergab eine Letalität von <0,2%. Da die Todesfälle i.d.R. im Rahmen des postinterventionellen Verlaufes auftreten, kommt dieser Phase der Prozedur eine besondere Aufmerksamkeit zu (4, 25).

Es besteht ein Risiko für eine Gefäß-Dissektion der RIVA durch den Führungsdraht (25, 28, 39). Die komplexe Kollateralisierung der septalen Durchblutung bedingt das Risiko, dass nicht gewünschte Areale infarziert werden können, wie z. B. die freie rechtsventrikuläre Wand, die links- und rechtsventrikulären Papillarmuskeln sowie die freie linksventrikuläre Wand (40). Die Verwendung der Kontrastmittelechokardiographie mit aktuell aufgeschäumtem und gekühltem Gelafundin 4% als optimalem Kontrastmittel (35) im eigenen Kollektiv zur Verhinderung dieser Komplikation geführt (25, 37).

Unsere Erfahrung zeigte eine deutliche Reduktion von Alkoholfehlplatzierungen, wenn man die Kontrastechokardiografie sorgfältig bei der Identifizierung des Septalastes einsetzt. Durch daraufhin Injektion von Kontrastmittel über das zentrale Lumen des verwendeten Over-the-Wire-Ballonkatheters vor der Alkoholinjektion führt nahezu zum sicheren angiografischen Ausschluss potenzieller Alkoholleckagen (4, 40).

Es besteht nach wie vor die Diskussion, dass sich besonders früh-postinterventionell die therapeutisch induzierte Narbe im Myokard als Quelle für Herzrhythmusstörungen bis hin zum Kammerflimmern präsentieren könnte (41). Allerdings wurde das in unserem Zentrum nicht beobachtet.

Eine weitere häufige Komplikation ist der AV-Block III. Grades, insbesondere bei der subaortalen Septumablation in bis zu 50% passager, weshalb in jedem Fall die Platzierung eines temporären Schrittmachers empfohlen wird. In 10-15% der Fälle tritt er permanent auf mit der Notwendigkeit der Implantation eines dauerhaften Schrittmachers. Dahingegen ist das bei der mittventrikulären Ablation aufgrund der Anatomie eine Rarität. Allerdings war die AV-Blockierung vor der Einführung der MCE viel häufiger gewesen (16, 25, 34).

HOcm-Patienten, die einer PTSMA unterzogen werden, haben eine Wahrscheinlichkeit, in ca. 50% der Fälle ein RSB zu entwickeln. Sollten einige von ihnen vor der PTSMA einen LSB aufweisen, besteht hier das Risiko eines kompletten Atrio-ventrikulären-Blocks mit ebenfalls der Notwendigkeit eines permanenten Schrittmachers. Natürlich macht es hier Sinn, von vornherein die Indikation für die AICD-Implantation zu prüfen und mit dem Betroffenen zu besprechen. Damit erspart man ihm evtl. mehrfache Prozeduren, die sowohl Komplikationen als auch psychische Belastungen nach sich ziehen können (4).

Es wurde noch in Einzelfällen über einen Ventrikelseptumdefekt, zerebrale Embolien und Vorderwandinfarkt durch Verschluss/Dissektion der RIVA berichtet (31, 39).

Zusammenfassend treten schwere Komplikationen selten und in etwa gleicher Häufung wie bei der Myektomie (39).

- Mortalität: ca. 1%
- Totaler AV-Block: 4–30% (signifikant niedriger bei geringeren Alkoholmengen)
- Asystolie (bis 10 Tage nach Ablation): 4%
- Kammerflimmern (innerhalb von 48 Stunden): 4%
- Koronardissektionen: 0,5%

Beurteilung:

Die PTSMA führt bei 90–95% der behandelten Patienten zu einem klinisch und hämodynamisch guten Ergebnis. Die septale Gefäßversorgung stellt sich sehr variabel dar. Aufgrund dessen ist trotz der Einführung der MCE in bis zu 20% der Fälle mehrfache Wiederholung der PTSMA notwendig, um zufriedenstellende Ergebnisse zu erzielen. Die Aufklärung der Patienten über diesen möglichen Verlauf sollte sicherlich sorgsam erfolgen. Somit vermeidet man die Enttäuschung der nach Hilfe suchenden Patienten (4, 25).

3. Zielsetzung dieser Studie

Das Ziel dieser retrospektiven Studie ist die Validität des SCD-Score's zu prüfen, der 2014 von O'Mahony präsentiert wurde (17). Dieser Score soll die Möglichkeit anbieten, die Wahrscheinlichkeit für einen plötzlichen Herztod mittels einer mathematischen Risiko-Score-Formel von bekannten Risikofaktoren im Verlauf von 5 Jahren bei HCM-Patienten einzuschätzen. Seit 2014 wurde dieser Score von der ESC in die Leitlinien integriert (IIa/B) (7, 17).

Bei jährlich ca. 50-100 erfolgreich durchgeführten PTSMA's bestand in der kardiologischen Abteilung im Leopoldina-Krankenhaus in Schweinfurt eine hohe Expertise in diesem Verfahren. In unserem Patientenkollektiv wurde bei jedem HCM-Patienten automatisch eine Risikostratifizierung nach dem SCD-Score von der ESC 2014 durchgeführt.

Wir haben immer wieder eine Diskrepanz zwischen dem prognostizierten und dem beobachteten SCD-Risiko beobachtet. Das hat uns angeregt, zunächst in einem kleinen Patientenkollektiv den Sachverhalt zu klären.

Die Frage war, ob nach mehr als 50 Jahren Forschung über diese Krankheit eine Änderung der Variablen zur Identifikation der gefährdeten Patienten für sudden cardiac death (SCD) erforderlich ist.

Zu dieser Arbeit wird die Entwicklung der Risikostratifikation über die Jahre erläutert. Danach werden die statistischen Patientendaten über eine 5-jähriger Beobachtungszeit präsentiert, die ihre erste Ablation im Jahre 2009 erhalten haben.

4. Risikostratifikation - Sudden cardiac death Scores (SCD-Score) und antiarrhythmische Therapie

Wie schon oben erwähnt, ist die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) die häufigste erbliche Herzerkrankung und birgt ein Risiko für einen plötzlichen Herztod (SCD) von 0,5 bis 1% pro Jahr.

Die Vorhersage, bei welchen Patienten ein hohes SCD-Risiko besteht, hat sich als schwierig erwiesen.

Die American College of Cardiology (ACC) / Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und die American College of Cardiology Foundation (ACCF) / American Heart Association (AHA) Leitlinien verwendeten 2003 und 2011 fünf herkömmliche Risikofaktoren, um das Risiko für SCD abzuschätzen (18, 42, 43):

- Eine Familiengeschichte für frühzeitigen (<40 Jahre) SCD
- Maximale linksventrikuläre Wanddicke (LVWT) ≥ 30 mm
- Synkope unklarer Ursache
- Nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie (NSVT)
- Abnormale Blutdruckreaktion auf die körperliche Belastung.

Bei der Erstellung der Risikoprofile auf der Grundlage der früheren Modelle von 2003/2011 wurden die oben genannten 5-Risikofaktoren als gleichgewichtig betrachtet, und das Profil als die Summe aller im Patienten vorhandenen Risikofaktoren berechnet.

In den ACC-/ESC-Leitlinien von 2003 erteilten ≥ 2 konventionelle Risikofaktoren eine Empfehlung für die AICD-Implantation zur Primärprävention von SCD (18).

In den 2011 ACCF-/AHA-Leitlinien war es ähnlich, außer dass eine positive Familienanamnese für SCD, maximale LVWT ≥ 30 mm oder unerklärliche Synkope als einziger Risikofaktor ausreichend für die AICD-Empfehlung (Klasse IIa) galten (7, 42, 43).

Die Strategie, alle Risikofaktoren gleich zu gewichten, sowie die Tatsache, dass sicherlich weitere relevante Risikofaktoren nicht Teil der bekannten Score's waren, führte dazu, dass bei Verwendung der Leitlinien von 2003/2011 im Vergleich zum neuen Risikoscore von 2014 statistisch ein unterdurchschnittliches Risiko berechnet wurde (17).

Die veröffentlichte ESC-Leitlinien für hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) aus dem Jahr 2014 verwendeten ein neueres klinisches Risikovorhersage-Modell für den plötzlichen Herztod unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Effektgröße individueller Risikofaktoren auf der Grundlage der HCM-SCD-Risiko-Studie (7, 17). Tabelle 3 zeigt die Risikofaktoren des SCD-Risikoscores.

Tabelle 3: Risikofaktoren des SCD-Risikoscores

Risikofaktor	Wert
Eine positive Familienanamnese für SCD bei ≥ 1 Verwandten ersten Grades im Alter von < 40 Jahren oder bei einem Verwandten ersten Grades mit bestätigter HCM in jedem Alter	Ja/nein
Maximale LVWT	mm
Stattgehabte Synkope unklarer Ursache	Ja / nein
Dokumentierte NSVT ≥ 3 Schläge mit einer Frequenz von ≥ 120 Schlägen pro Minute	Ja / nein
Maximaler LVOT-Gradient	mmHg
LA-Durchmesser gemessen in parasternal Achse	mm
Alter	Jahre

Das Risiko einer SCD in 5 Jahren für einen einzelnen HCM-Patienten kann aus der folgenden Gleichung berechnet werden:

$$\hat{P}^{\text{SCD at 5 years}} = 1 - S_0(t)^{\exp(\text{Prognostic Index})},$$

wobei $S_0(t)$ die durchschnittliche Überlebenswahrscheinlichkeit zur Zeit t (d. h. bei 5 Jahren) ist, und der prognostische Index die Summe der Produkte der Prädiktoren und ihrer Koeffizienten ist.

Prognostic Index = $0.15939858 \times \text{maximaler LVWT (mm)} - 0.00294271 \times \text{maximaler LVWT}^2$ (mm²) + $0.0259082 \times \text{LA-Durchmesser (mm)} + 0.00446131 \times \text{maximaler LVOT-Gradient}$

(mmHg) + 0.4583082 x Familiengeschichte für SCD x 0.82639195 x NSVT + 0.71650361 x ungeklärte Synkope – 0.01799934 x Alter bei der Auswertung (Jahre).

Gemäß den ESC-Richtlinien von 2014 gibt ein berechnetes 5-Jahres-SCD-Risiko von $\geq 6\%$ eine Empfehlung (Klasse IIa) für die AICD-Implantation zur primären Prävention von SCD (7).

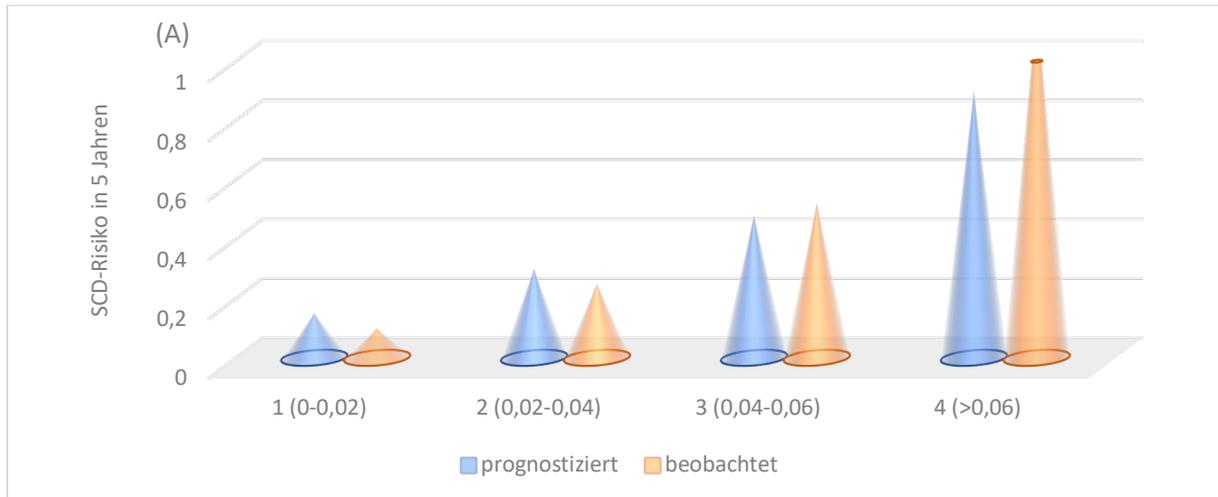


Abbildung 12: Übereinstimmung zwischen dem beobachteten und vorhergesagten Risiko von SCD nach 5 Jahren. (A) Kalibrierung nach Risikogruppe. Vertikale Balken repräsentieren, die beobachteten (schwarz) und modellbasierten vorhergesagten (grau) Wahrscheinlichkeiten des plötzlichen Herztodes in 5 Jahren. Die vier Risikogruppen (1 - 4) wurden anhand modellbasierter prognostizierter Wahrscheinlichkeiten (0-2, 2-4, 4-6 und 6% 5-Jahres-Risiko von SCD) erstellt (17).

4.1 Limitationen bei dem Score von 2014

Das Modell sollte nur bei Patienten mit ähnlichen Eigenschaften zu der Kohortenstudie angewendet werden. Es kann nicht das SCD-Risiko mit absoluter Sicherheit vorhersagen, wahrscheinlich wird es so ein Modell nie geben. Zudem sollte das Risiko-Vorhersagemodell nur von Ärzten verwendet werden, die in der Behandlung der Erkrankung erfahren sind.

Das Modell ist nicht bei pädiatrischen Patienten (< 16 Jahre), Athleten oder bei Individuen mit metabolischen Erkrankungen (z. B. Anderson-Fabry-Krankheit) und Syndromen (z. B. Noonan-Syndrom) validiert (17).

Weiterhin sind Patienten, die in der Vorgeschichte einen überstandenen SCD oder Patienten, die eine anhaltende ventrikuläre Arrhythmie hatten, von der Kohorte ausgeschlossen worden. Diese sollten weiterhin zur sekundären Prävention mit einem AICD behandelt werden (17).

Das Modell wurde bei Patienten mit Myektomie oder PTSMA nicht validiert. In der publizierten Studie von Liebrechts hat man nachgewiesen, dass das HCM-SCD-Risiko-Modell für die SCD-Vorhersage bei Patienten nach PTSMA verwendet werden kann (43).

Bei Patienten mit belastungsinduzierten ventrikulären Arrhythmien sollte auch bei niedrigem Score eine AICD-Implantation in Erwägung gezogen werden. Nicht untersucht wurde die Wirkung von Antiarrhythmika auf das Risiko eines SCD.

Erstaunlich war das SCD-Risiko bei Patienten mit extremer Hypertrophie tendenziell fallend. Patienten mit einer maximalen Wandstärke ≥ 35 mm wiesen einen sehr niedrigen SCD-Score auf, was sich in der nichtlinearen Beziehung zwischen maximaler Wandstärke und 5-jährigem SCD-Risiko widerspiegelt (17).

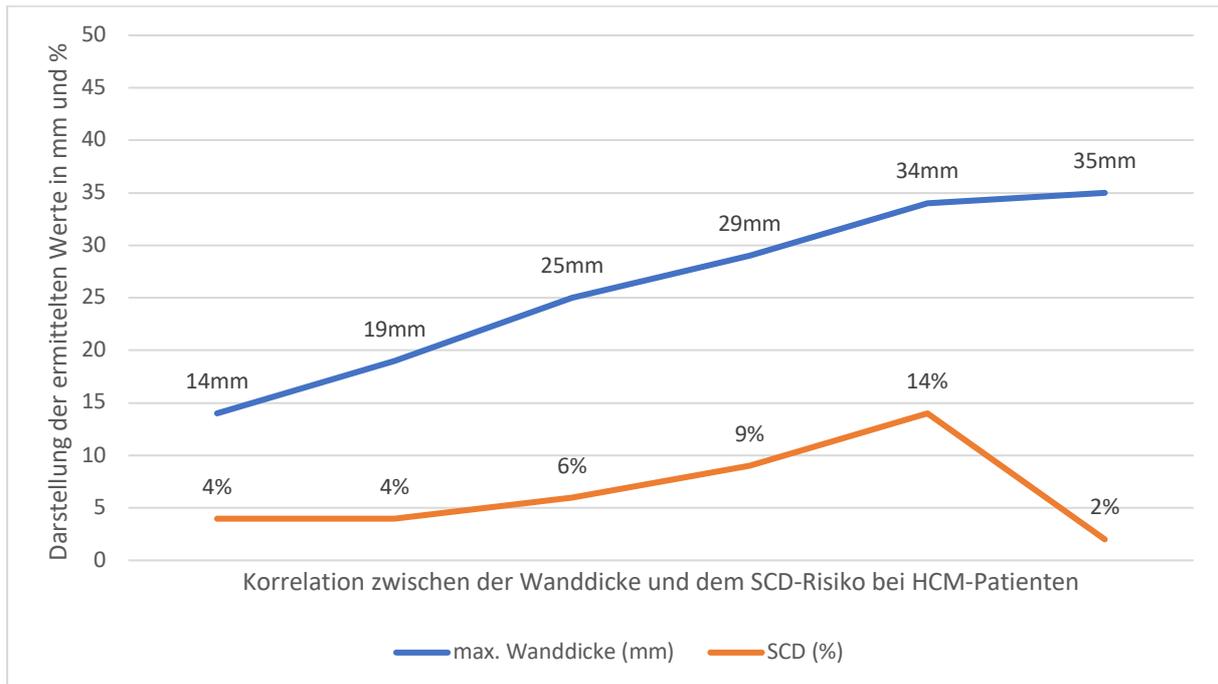


Abbildung 13: Die Korrelation zwischen dem beobachteten SCD und der maximalen Wanddicke bei HCM-Patienten innerhalb von 9,6 Jahre im Median (17).

Diese Untergruppe war klein, jedoch bis zur weiteren Analyse sollte das Modell auch bei Patienten mit einer maximalen Wandstärke von ≥ 35 mm vorsichtig angewendet werden.

Prädiktoren wurden nur eingeschlossen, wenn gezeigt wurde, dass sie in veröffentlichten multivariablen Überlebensanalysen unabhängig mit SCD assoziiert sind. Diese Strategie erzielte ein hohes Verhältnis von Ereignis zu Prädiktor, was die Generalisierbarkeit und Genauigkeit des Vorhersagens verbesserten. Alle teilnehmenden Zentren beurteilen HCM-Patienten auf eine nahezu identische Weise, was die Verwendung von retrospektiv erhobenen Daten von allen Standorten ermöglichte.

Diese Arbeit ist keine epidemiologische Studie, die neue Assoziationen mit SCD untersucht. Stattdessen wurden zuvor beschriebene Assoziationen verwendet, um ein prognostisches Modell zu entwickeln (17).

Im aktuellen Score ist das Ausmaß der myokardialen Narbenbildung durch CMR als Prädiktor für das zukünftige plötzliche Todesrisiko bei HCM nicht berücksichtigt.

5. Methoden

5.1 Patientenpopulation

Das Patientenkollektiv bestand aus 56 HOCM-Erkrankten, die alle erstmalig aufgrund einer symptomatischen Obstruktion trotz konservativer Therapie einer PTSMA im Leopoldina-Krankenhaus-Schweinfurt im Jahr 2009 unterzogen wurden.

Es handelt sich um eine unizentrische retrospektive Beobachtungsstudie von der Zeit der ersten Vorstellung – Arzt-Patient-Kontakt im Leopoldina-Krankenhaus - bis zur letzten kardiologischen Verlaufskontrolle nach PTSMA. Die Verlaufskontrolle konnte sowohl im Leopoldina-Krankenhaus als auch beim niedergelassenen Kardiologen durchgeführt werden.

Alle Patienten hatten eine gesicherte Diagnose einer HOCM mit einem Ruhe- bzw. Provokations-LVOT-Gradienten ≥ 50 mmHg.

Folgende Patienten-Kollektive sind aus der Studie ausgeschlossen:

- Patienten mit Re-PTSMA im Jahr 2009
- Patienten mit Z. n. Myektomie
- Patienten mit nicht erfolgter Alkoholinjektion im Rahmen der PTSMA bei nicht geeigneter Koronaranatomie

5.2 Datenerhebung

Alle angegebenen Variablen im HCM-SCD-Score, die seit 2014 von der ESC in die Leitlinien zur Risikostratifizierung integriert wurden, sind zum Zeitpunkt vor PTSMA sowie nach PTSMA gesammelt und zum Vergleich verwendet worden. In dem allgemeinen Behandlungsvertrag des Leopoldina-Krankenhauses hatten die Patienten ihr schriftliches Einverständnis zur Datenerhebung und Verwendung auch der vor- und nachbehandelnden Ärzte gegeben. Zudem gaben die im Rahmen der aktuellen Datenerhebung ihr schriftliches Einverständnis zur wissenschaftlichen Verwertung der erhobenen Daten.

Zusätzlich wurden andere Variablen erhoben, deren einen Einfluss auf das SCD-Risiko unklar war.

Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die ihre erste PTSMA im 2009 erhalten haben, um zu vergleichen, ob die PTSMA eine positive oder negative Wirkung auf das Risikoprofil des Patienten gemäß des SCD-Score's hat.

5.3 Darstellung der Variablen

- 1) Eine positive Familienanamnese für SCD bei ≥ 1 Verwandten ersten Grades im Alter von < 40 Jahren oder bei einem Verwandten ersten Grades mit bestätigter HCM in jedem Alter
- 2) Beobachtete SCD bei HCM-Erkranken innerhalb von 5 Jahren oder später
- 3) Überlebter SCD bei HCM-Erkranken innerhalb von 5 Jahren oder später
- 4) Tod an nicht kardialer Ursache innerhalb von 5 Jahren oder später
- 5) Maximaler LVWT, gemessen mittels Echokardiografie
- 6) Unerklärliche Synkope im letzten Jahr mit temporärer Unterbrechung der zerebralen Perfusion, die sich als Bewusstseinsverlust mit spontaner Wiedererlangung des Bewusstseins manifestierte.
- 7) Dokumentierte NSVT ≥ 3 Schläge mit einer Herzfrequenz von ≥ 120 Schlägen pro Minute
- 8) Anhaltende ventrikuläre Tachykardie: Ventrikuläre Tachykardie, die > 30 Sekunden anhält
- 9) Abnormale Blutdruckantwort unter Belastung: Fehlender Blutdruckanstieg bzw. Abfall unter Belastung
- 10) Ruhe-LVOT-Gradient > 30 mmHg und/oder Provokations-LVOT-Gradient < 50 mmHg
- 11) LA-Durchmesser echokardiographisch in der parasternalen Achse gemessen
- 12) Lebensalter zum Zeitpunkt des ersten Kontaktes
- 13) Grad der Dyspnoe nach der NYHA-Klassifikation:
 - NYHA I: keine Dyspnoe bei diagnostizierter Herzkrankheit
 - NYHA II: Dyspnoe während schwerer täglicher Belastung
 - NYHA III: Dyspnoe während leichter täglicher Belastung
 - NYHA IV: Dyspnoe auch in Ruhe
- 14) Injizierte Alkoholmenge bei der PTSMA
- 15) Maximal erreichter Creatinkinase-Wert (CK max. U/l) nach PTSMA
- 16) SAM = Systolic anterior movement = systolische Vorwärtsbewegung des Mitralsegels
- 17) Eine unabhängige Erkrankung der Aorten- oder Mitralklappe
- 18) Koronare Herzerkrankung vor PTSMA
- 19) Arterielle Hypertonie
- 20) Vorhofflimmern
- 21) Berechnetes SCD-Risiko vor und nach PTSMA
- 22) Rechts- oder Linksschenkelblock nach PTSMA
- 23) AV-Block III° nach PTSMA passager bzw. permanent
- 24) SM-Implantation wegen AV-Block III° nach PTSMA
- 25) AICD-Implantation als primäre oder sekundäre Prophylaxe

26) Inadäquate Schocks bei HCM-Erkrankten bei vorhandenem AICD

27) Perikarderguss nach PTSMA

5.4 Risikostratifizierung

Gemäß den ESC-Leitlinien von 2014 wurde das 5-Jahres-SCD-Risiko für einzelne Patienten mit der obengenannten Formel berechnet (7, 17).

Bei einem berechneten 5-Jahres-SCD-Risiko von $\geq 6\%$ besteht die Empfehlung (Klasse IIa) für die AICD-Implantation zur primären Prävention von SCD (7).

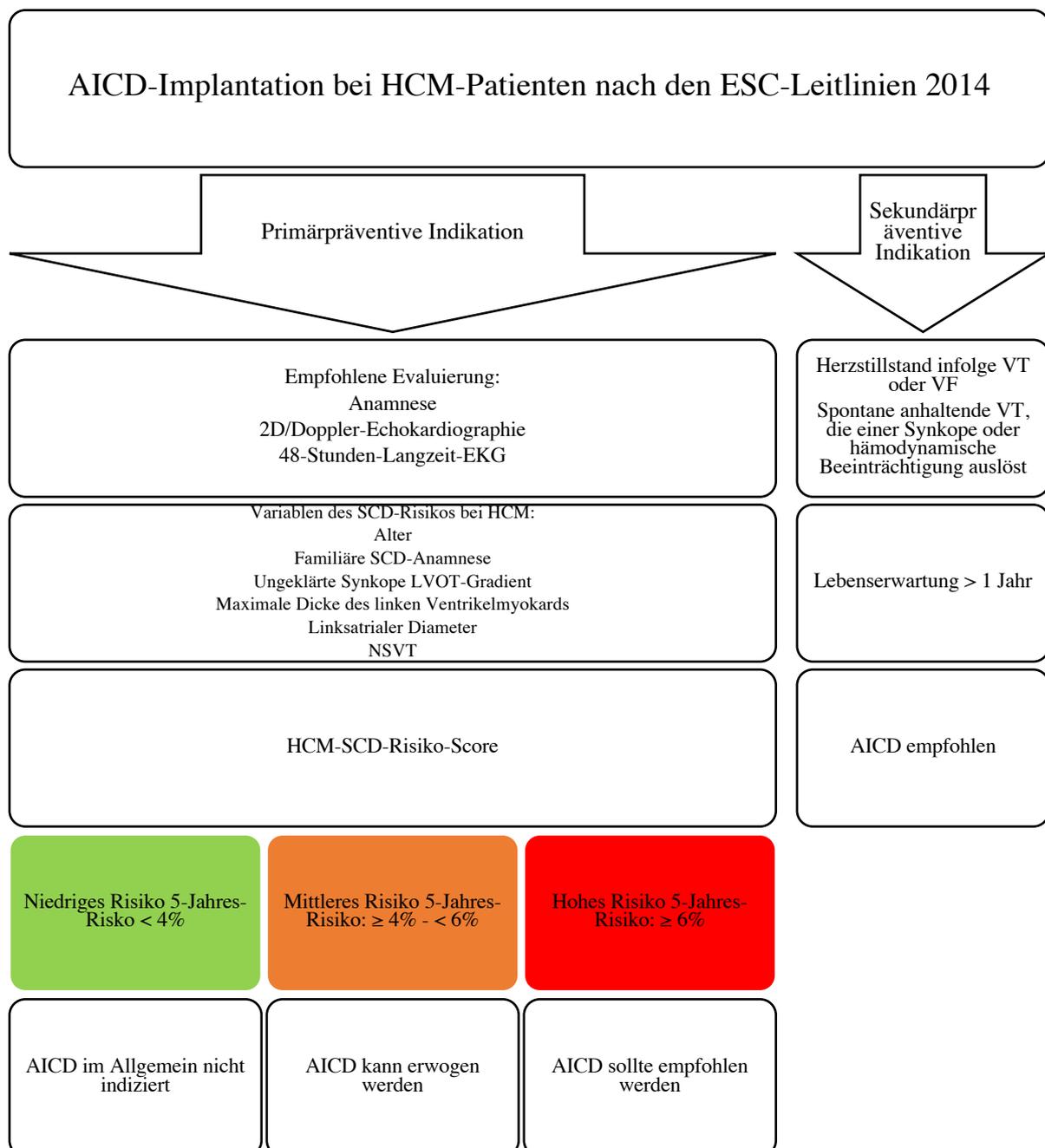


Abbildung 14: AICD-Implantation bei HCM-Patienten nach den ESC-Leitlinien 2014.

6. Statistik

Zur Analyse der Variablen wurden sowohl SPSS Version 25 (IBM, Armonk, NY, USA) als auch Microsoft Excel 2018 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) verwendet.

Die Daten werden als Häufigkeiten und Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

Ein p-Wert $< 0,05$ zeigt statistische Signifikanz an.

Um kontinuierliche Variablen und kategoriale Variablen zu vergleichen, wurde der Student-t-Test oder der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

SPSS-Diagramme wurden verwendet, um Unterschiede in der Variablenverteilung zu zeigen.

7. Ergebnisse

7.1 Variablenverteilung in der Studienpopulation und ihre Korrelation mit dem SCD-Risiko nach dem aktuellen Wissenstand

7.1.1 Alter der Patienten

Unsere Studie enthielt 56 Patienten, die alle zurzeit der ersten Vorstellung in unserem Zentrum ein Alter zwischen 30 und 82 Jahre aufwiesen (Durchschnitt $53,9 \pm 11,5$ Jahre).

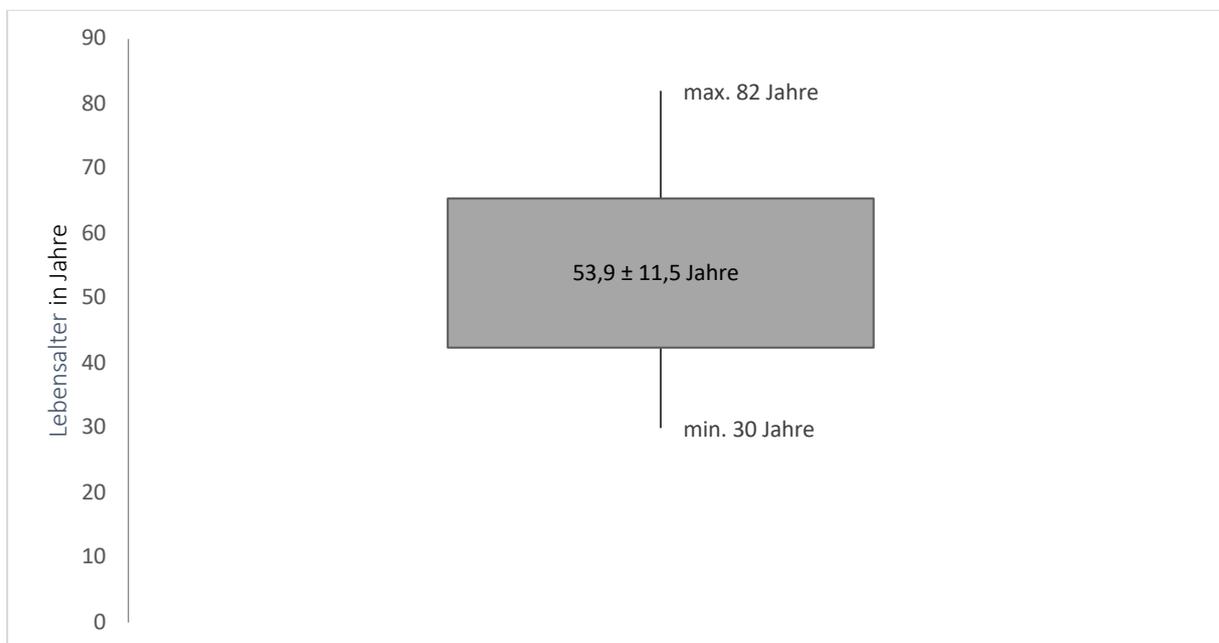


Abbildung 15: Das mittlere Lebensalter der Patienten in unserem Kollektiv mit der Standardabweichung.

7.1.2 Geschlecht

Eine Analyse der Geschlechterverteilung wurde durchgeführt. Die überwiegende Zahl in unserer Population waren Männer (66%). 34% Patienten waren Frauen.

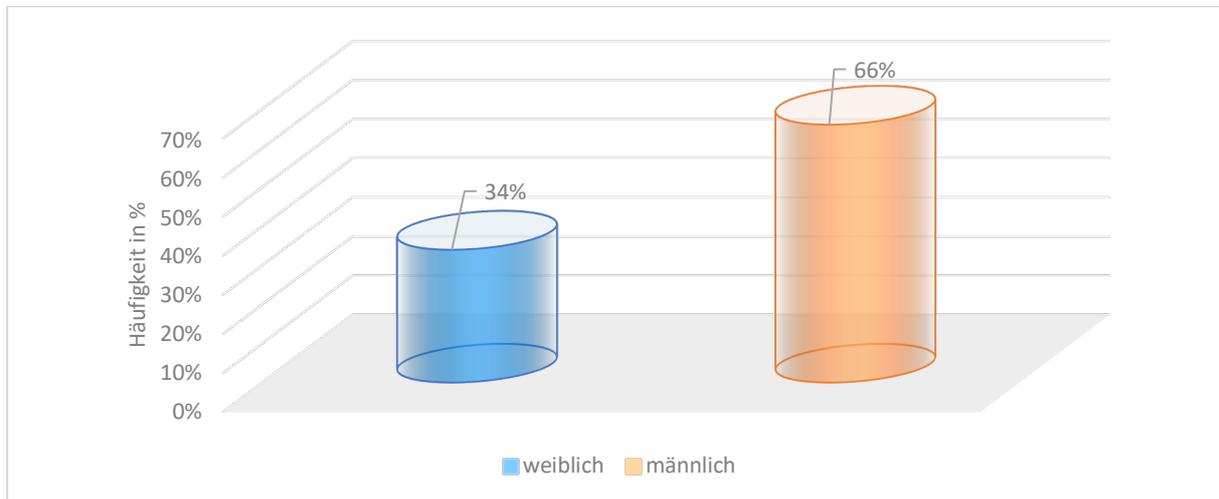


Abbildung 16: Die Geschlechterverteilung in der Studienpopulation in %.

7.1.3 Eine positive Familienanamnese für SCD

7% der Patienten berichteten über plötzliche Todesfälle in der Familie nach den vordefinierten Kriterien – SCD bei ≥ 1 Verwandten ersten Grades im Alter von < 40 Jahren oder bei einem Verwandten ersten Grades mit bestätigter HCM in jedem Alter – beobachtet.

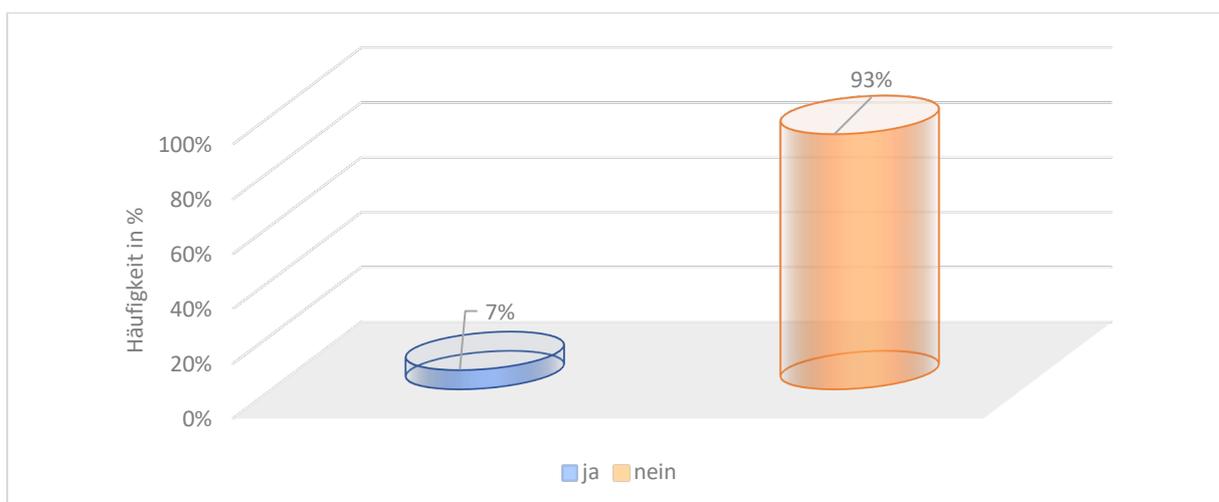


Abbildung 17: Die Häufigkeit des familiären plötzlichen Herztodes in der Studienpopulation in %.

7.1.4 Synkope

Bei der Anamneseerhebung gaben 5 Patienten (9%) - 2 männlich und 3 weiblich – eine ungeklärte Synkope im letzten Jahr an.

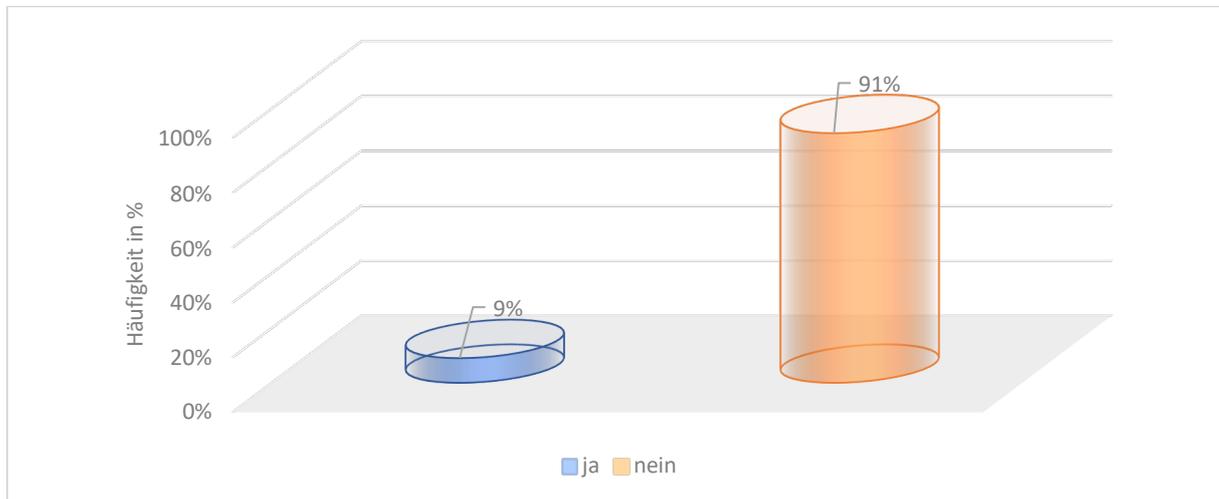


Abbildung 18: Die Häufigkeit der Synkope in der Studienpopulation in %.

7.1.5 Nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie

Wie auch immer wurde eine NSVT als ≥ 3 ventrikuläre Extrasystolen mit einer Herzfrequenz von ≥ 120 Schlägen pro Minute definiert. Diese Art der Arrhythmie wurde häufig bei ca. 43% der Studienpopulation – 15 männlich und 9 weiblich – dokumentiert.

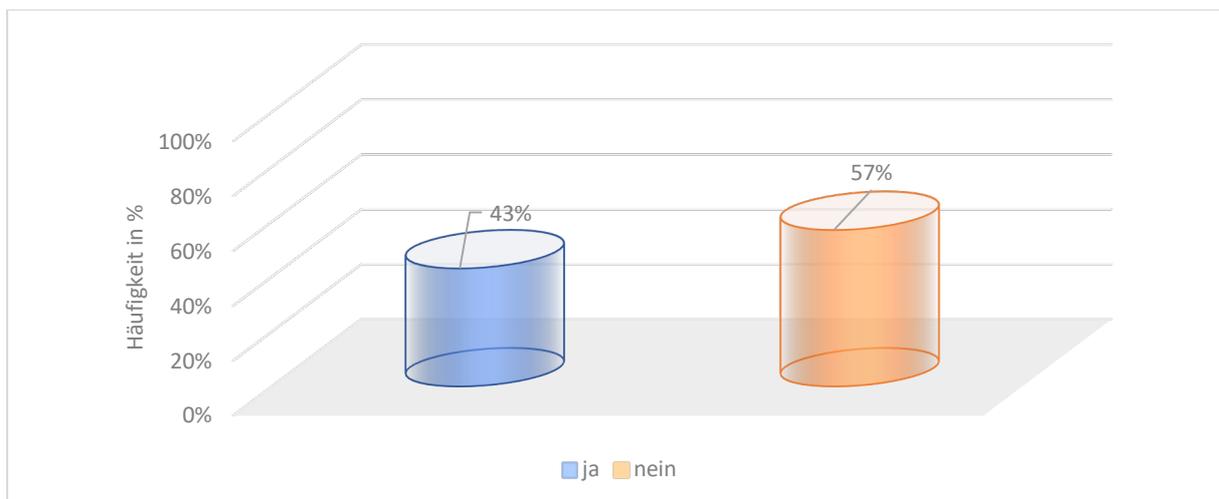


Abbildung 19: Die Prozentzahl der dokumentierten nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien in der Studienpopulation in %.

7.1.6 Abnormale Blutdruckantwort unter Belastung

In unserer Studie zeigten 4 Patienten (7%) – 3 männliche und 1 weibliche – eine abnormale Blutdruckreaktion unter Belastung. Eine Patientin konnte aufgrund des hohen Lebensalters sowie orthopädischer Probleme nicht belastet werden.

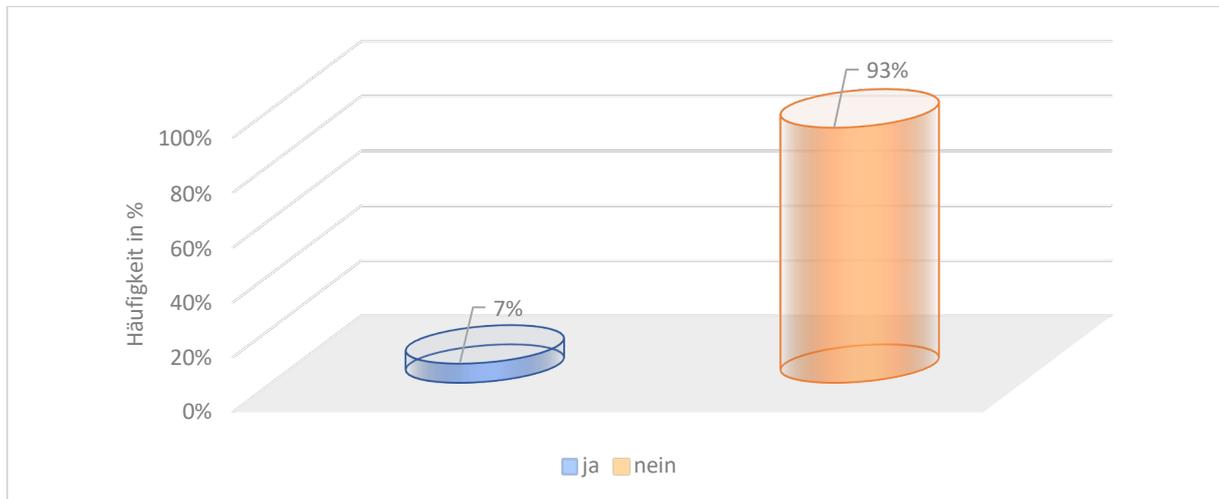


Abbildung 20: Die Häufigkeit einer abnormalen Blutdruckreaktion in unserem Studienkollektiv in %.

7.1.7 Maximaler, minimaler und Mittelwert LVWT

Unsere Patienten zeigten eine maximale Muskeldicke zwischen 15 und 33 mm (Mittelwert $20,2 \pm 4,3$ mm). Bei den Männern war die Hypertrophie ausgeprägter ($21,2 \pm 4,7$ mm) als bei den Frauen ($18,5 \pm 2,2$ mm).

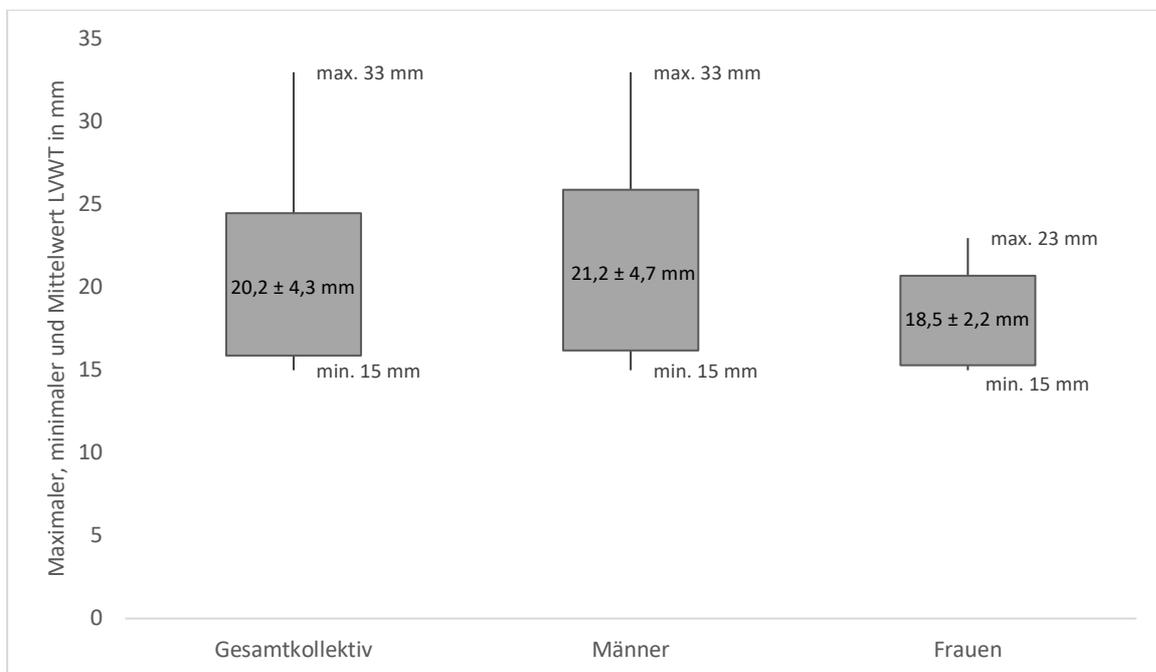


Abbildung 21: Der ermittelte Mittelwert der Muskelverdickung mit der Standardabweichung bei den HOCM-Patienten in der Studienpopulation.

7.1.8 Provozierbarer LVOT-Gradient vor und nach PTSMA

Die Patienten in unserem Kollektiv wiesen echokardiographisch vor PTSMA einen Gradienten von 118 ± 42 mmHg und nach der Alkoholablation von 63 ± 40 mmHg auf. Die statistische Analyse konnte eine signifikante Reduktion der Obstruktion durch die PTSMA nachweisen (54 ± 42 mmHg, $p < 0,05$).

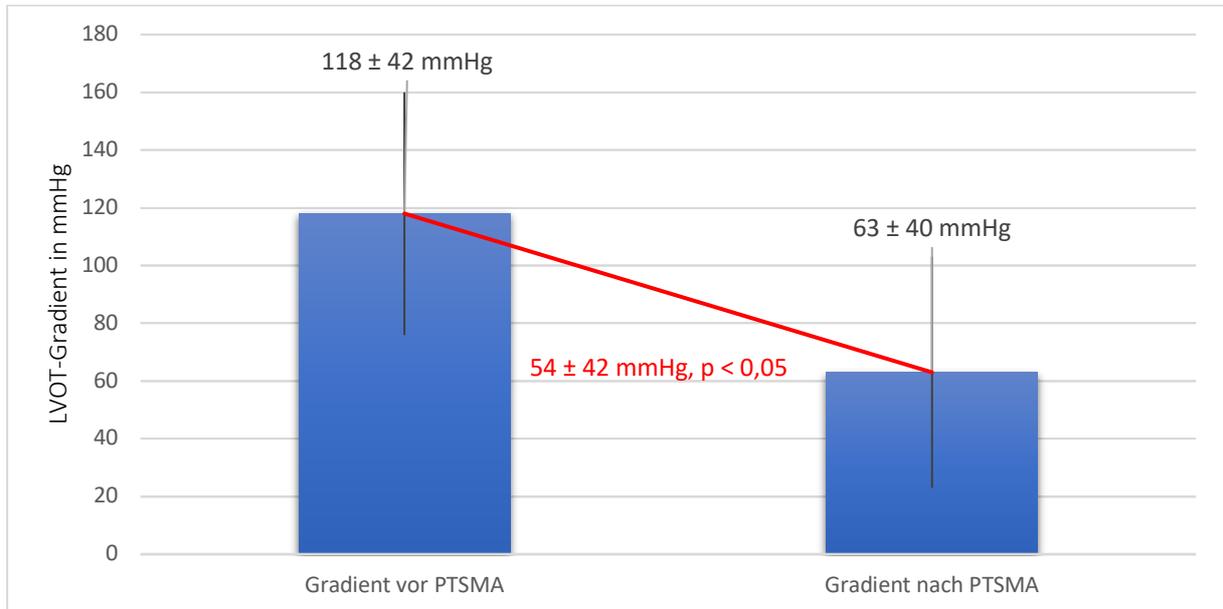


Abbildung 22: Die erzielte Reduktion des LVOT-Gradienten nach PTSMA im Durchschnitt mit der Standardabweichung in unserem Studienkollektiv.

7.1.9 LA-Durchmesser

Die HOCM-Patienten im Studienkollektiv zeigten echokardiographisch einen Durchmesser vom linken Vorhof in der parasternalen Achse zwischen 31 und 61 mm (Mittelwert $45,3 \pm 6,4$ mm).

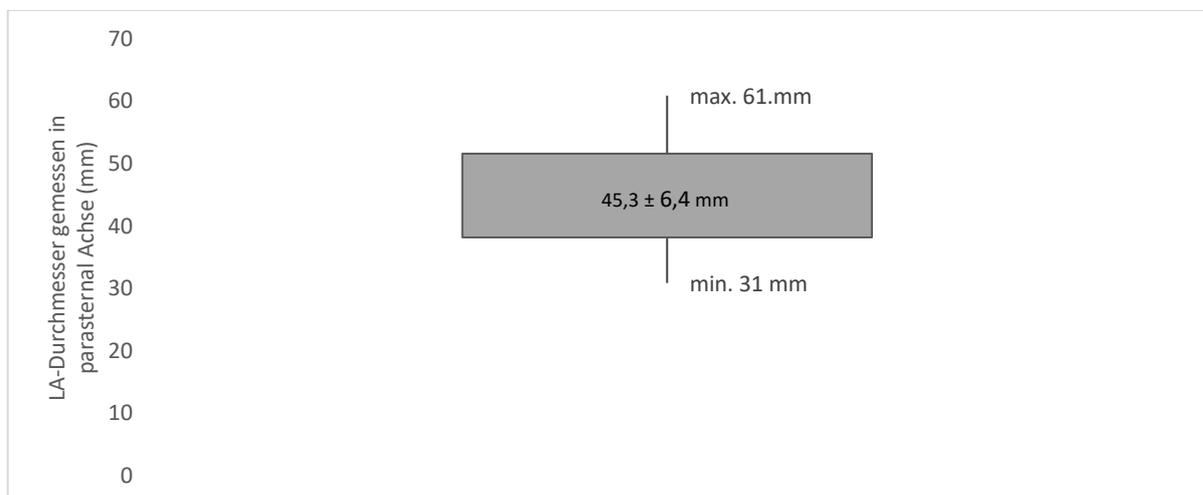


Abbildung 23: Der berechnete Mittelwert des LA-Durchmessers bei den HOCM-Patienten mit Standardabweichung in der Studienpopulation.

7.1.10 Systolische Vorwärtsbewegung (SAM) des Mitralsegels

Im Studienkollektiv wiesen die meisten Patienten vor der PTSMA SAM II° (48%) auf, gefolgt von SAM III° (31%). Bei 14% der Patienten wurde kein SAM-Phänomen beobachtet.

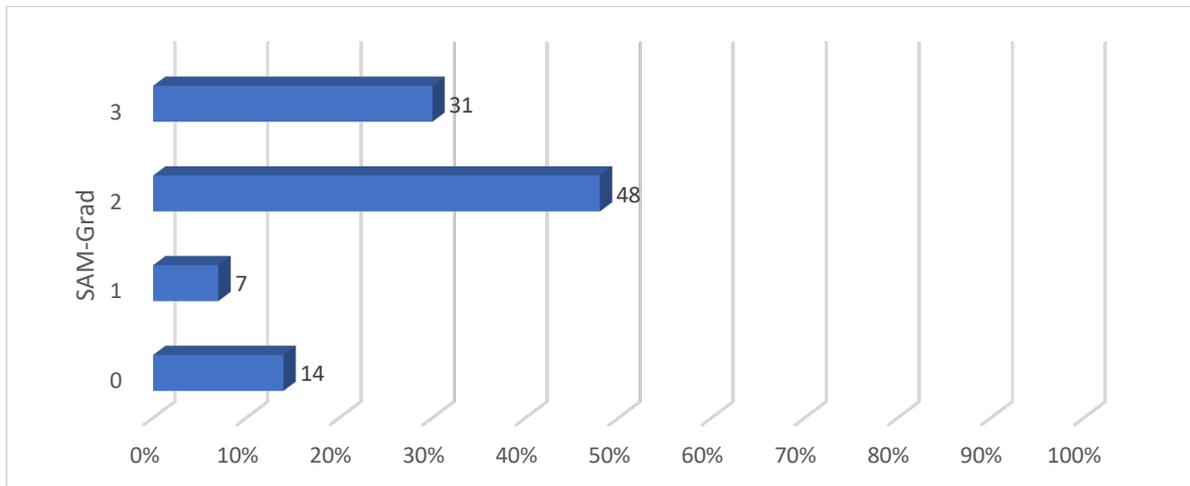


Abbildung 24: Die Häufigkeit von SAM-Phänomen in der Studienpopulation in %.

7.1.11 Eine schwere Erkrankung der Aorten- oder Mitralklappe

In unserem Kollektiv wiesen 7% der Patienten eine Erkrankung der Mitralklappe und 4% der Patienten eine Erkrankung der Aortenklappe auf. Eine Operationsindikation isoliert aufgrund des Vitiums lag bei keinem Patienten vor.

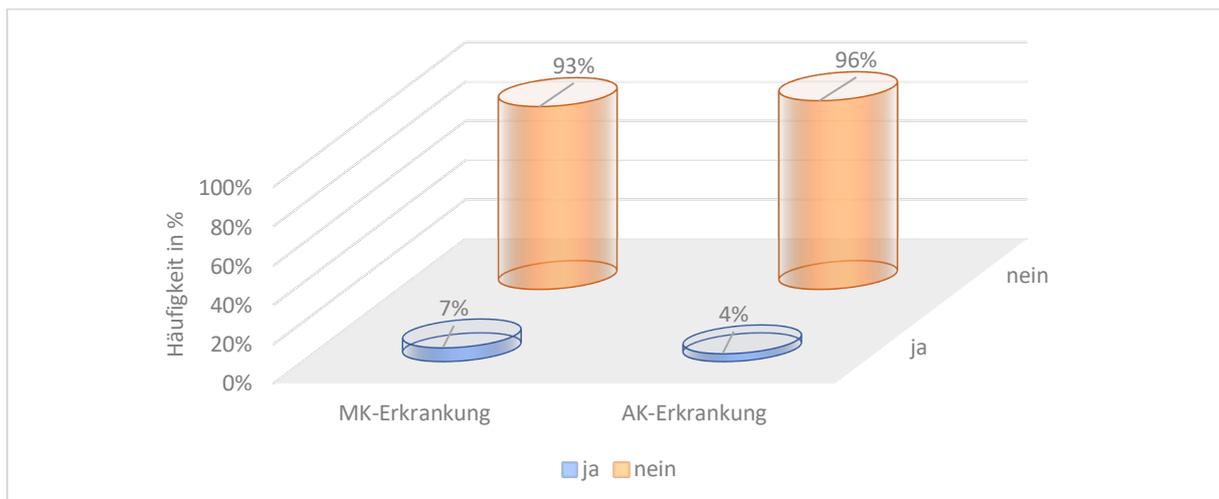


Abbildung 25: Die Häufigkeit von schweren Klappenvitien in der Studienpopulation in %.

7.1.12 Koronare Herzerkrankung

13% der HOCM-Patienten in unserer Studie hatten entweder schon eine diagnostizierte KHK bzw. wurde sie im Rahmen der präinterventionellen invasiven Diagnostik als Erstdiagnose festgestellt.

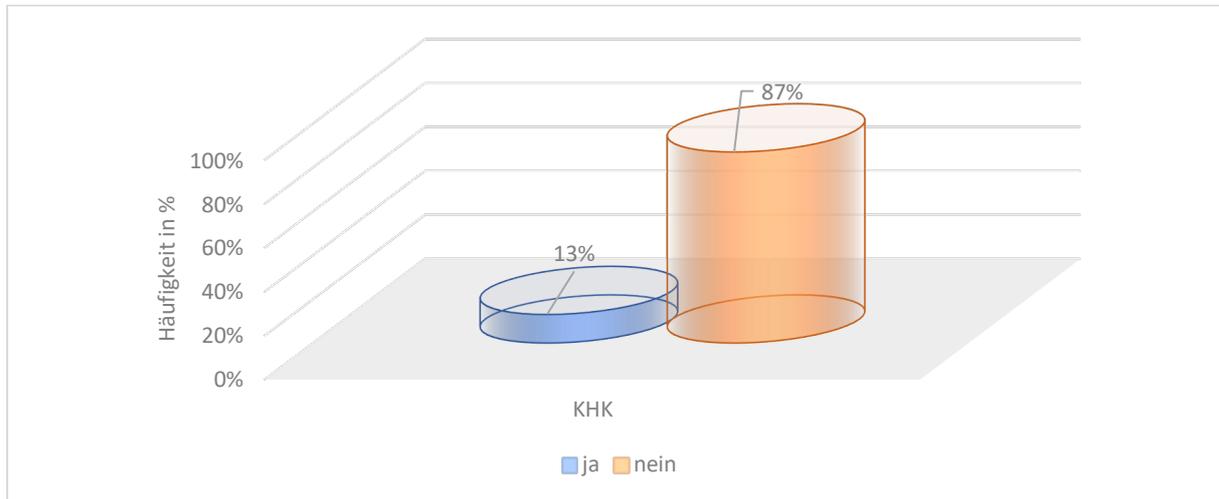


Abbildung 26: Die Häufigkeit von KHK in der Studienpopulation in %.

7.1.13 Arterielle Hypertonie

Die Häufigkeit der präinterventionellen arteriellen Hypertonie bezogen auf die Studienpopulation war mit 50% sehr hoch. Vermutlich wird der Prozentsatz der Patienten mit Hypertonie postinterventionell höher sein, wenn sie durch Reduktion des Gradienten mittels PTSMA demaskiert wird. Die Männer waren auch hier dominant – 19 männlich und 9 weiblich.

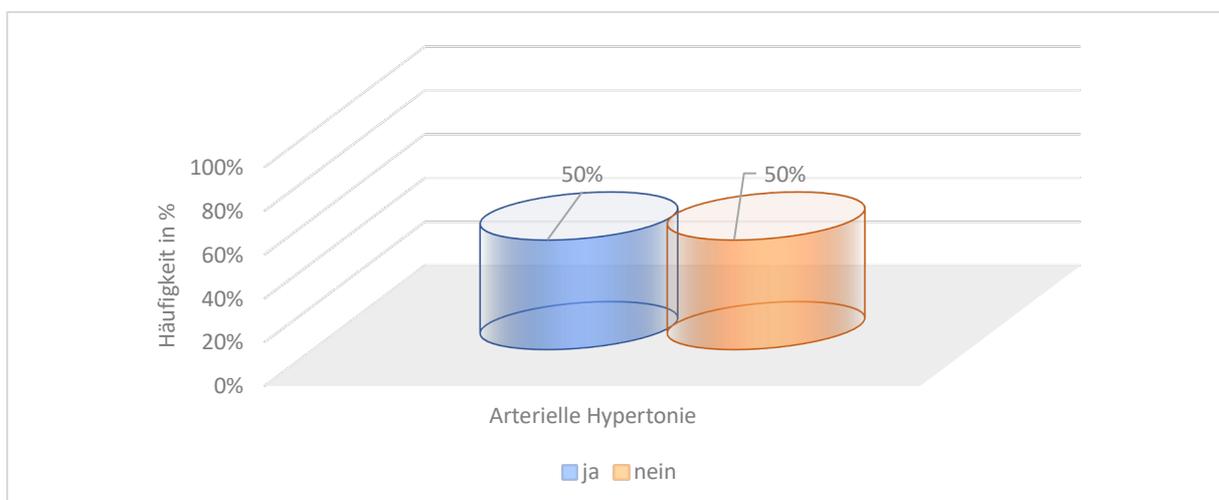


Abbildung 27: Die Häufigkeit einer arteriellen Hypertonie in der Studienpopulation in %.

7.1.14 Vorhofflimmern

Es wird diskutiert, ob VHF das SCD-Risiko bei HCM-Patienten erhöhen kann. In unserem Patientenkollektiv wiesen 20% der Patienten ähnlich, wie in der Literatur, – 6 Männer und 5 Frauen – ein VHF auf.

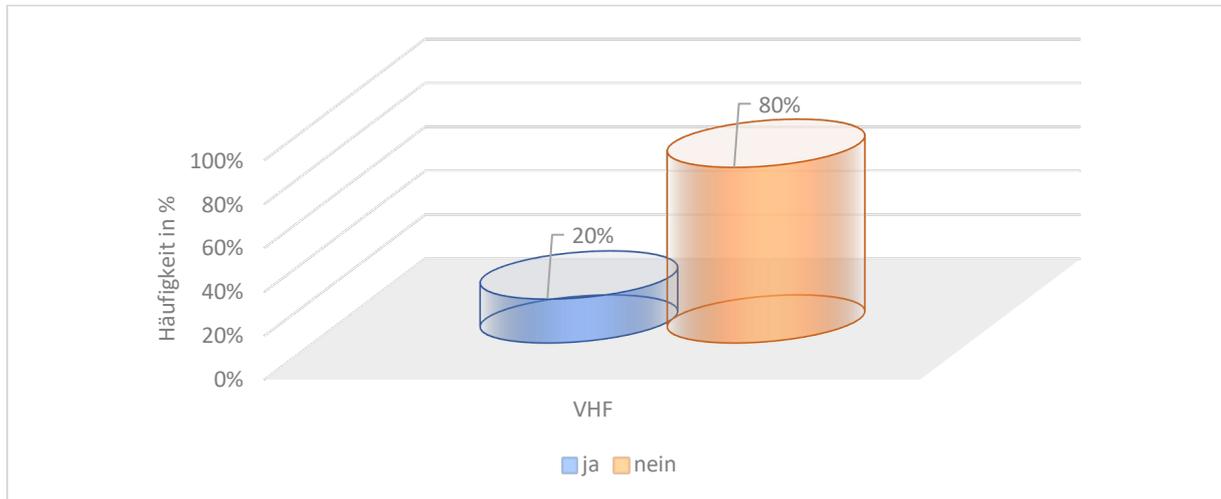


Abbildung 28: Die Häufigkeit von VHF in der Studienpopulation in %.

7.1.15 Dyspnoe-Grad nach NYHA-Klassifikation

Die überwiegende Zahl der HOCM-Patienten, in unserer Studienpopulation 54%, hatten zur Zeit der ersten Vorstellung eine Dyspnoe Grad III-IV nach der NYHA-Klassifikation.

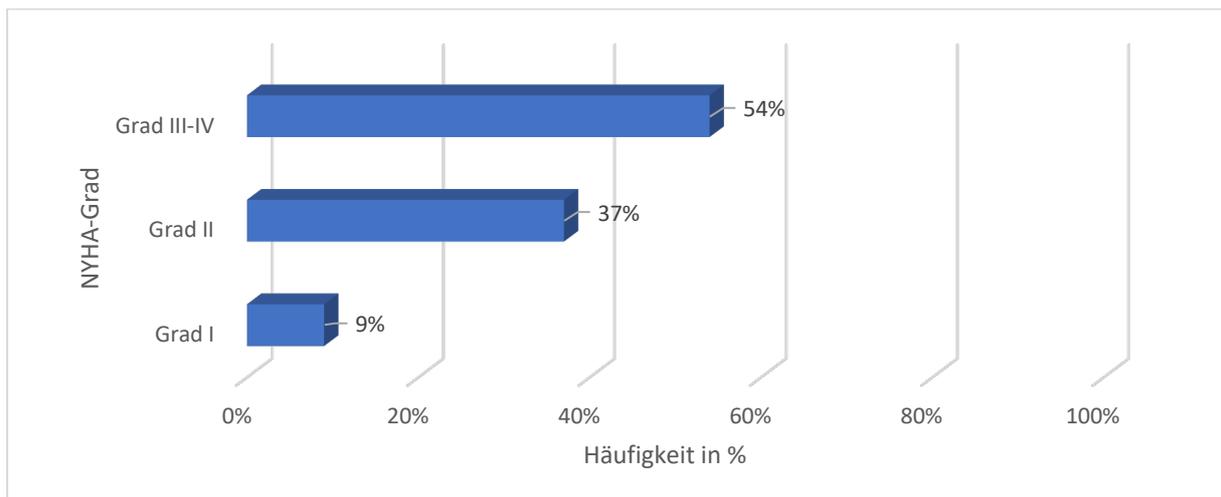


Abbildung 29: Prozentualer Anteil des Dyspnoegrades in der Studienpopulation nach der NYHA-Klassifikation.

7.2 PTSMA

Bei 46 Patienten (82%) wurde in unserer Studie eine einzige PTSMA durchgeführt. Bei 10 Erkrankten (18%) war eine zweite Prozedur aufgrund eines nicht ausreichenden Ergebnisses notwendig. Der Durchschnitt lag bei $1,2 \pm 0,4$ PTSMA's.

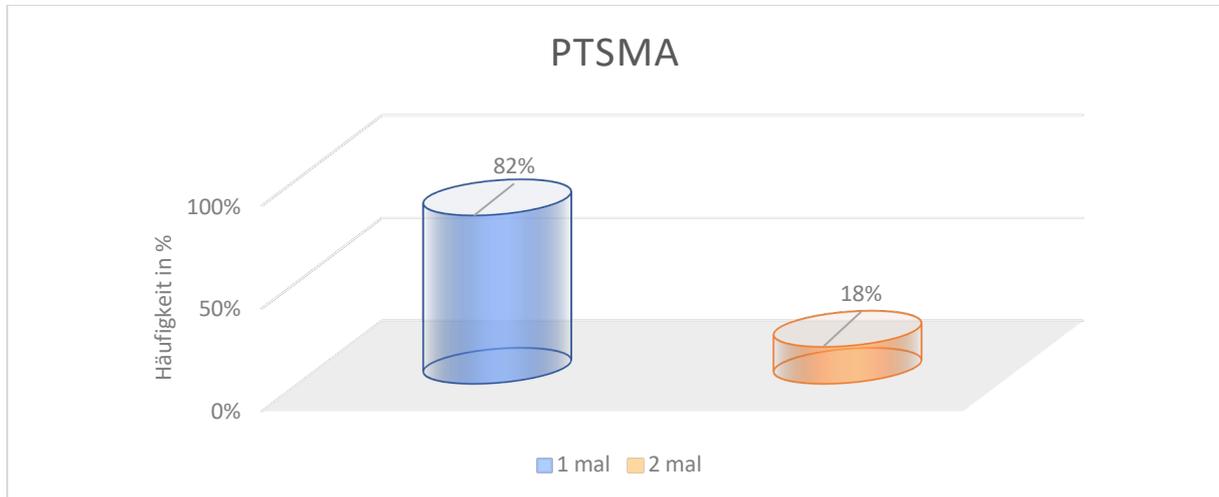


Abbildung 30: Die Zahl der notwendigen PTSMA's bis zum Erreichen eines befriedigenden Ergebnisses.

7.2.1 Injizierte Alkoholmenge bei der PTSMA und CK-Entwicklung

Minimal wurden 1,7 ml 96% Äthanol in das Zielgefäß appliziert, und maximal 4 ml (Durchschnitt $2,1 \pm 0,4$ ml). Zur Zeit besteht kein Hinweis, ob die Anwendung einer höheren Alkoholmenge bei der PTSMA das SCD-Risiko steigert.

Zumindest scheint lt. folgendem Diagramm die vorgegebene Injektion von 2-3 ml Alkohol ausreichend zu sein, um das gewünschte Ergebnis zu erzielen. Im Durchschnitt entwickelten die Patienten eine CK max. von 1038 ± 417 U/l. Die Injektion von größeren Mengen Alkohol wurde Patienten mit ausgeprägter Muskeldicke vorbehalten.

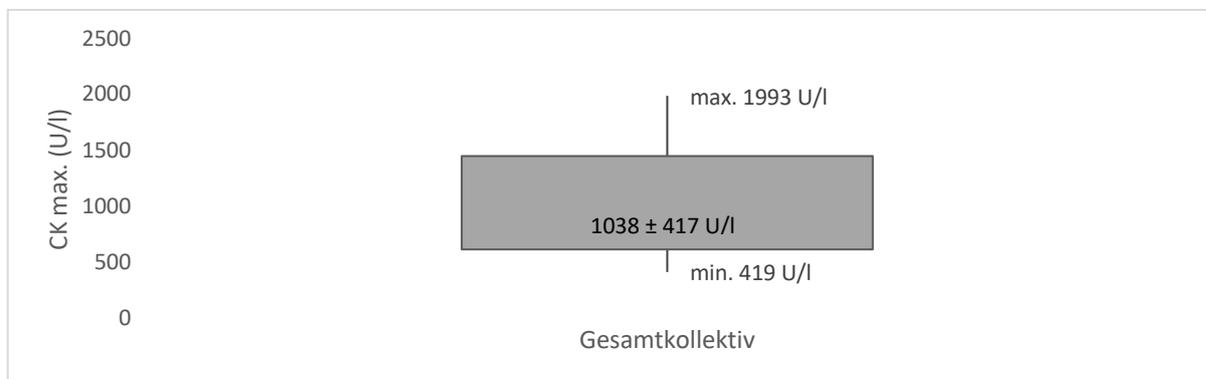


Abbildung 31: Der ermittelte Mittelwert der CK-Entwicklung nach PTSMA bezogen auf das Gesamtpatientenkollektiv.

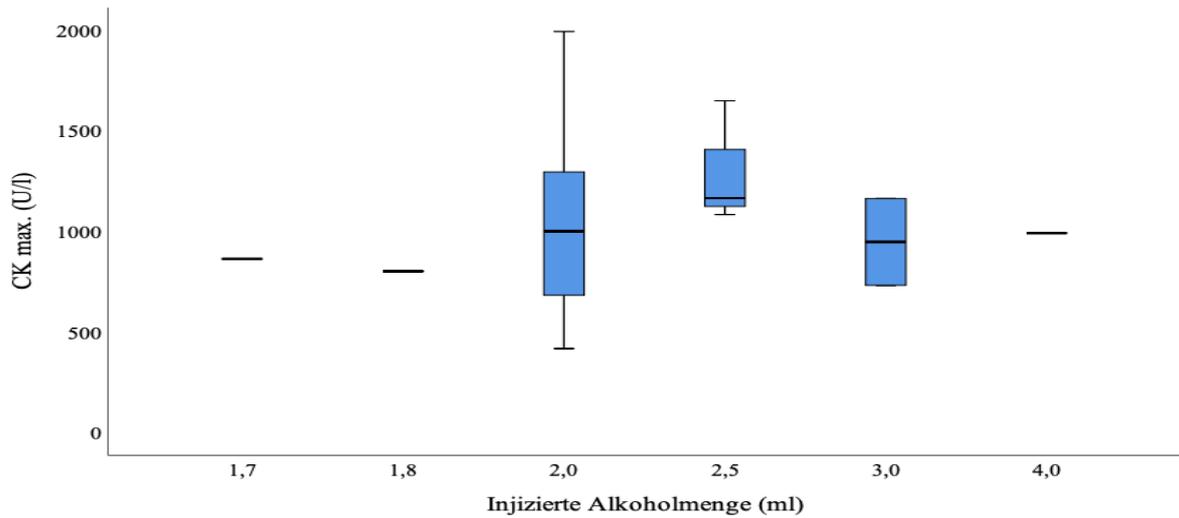


Abbildung 32: Die CK-Entwicklung (Mittelwerte \pm Standardabweichung) im Zusammenhang mit der injizierten Alkoholmenge.

7.3 Komplikationen nach PT SMA

7.3.1 Rechtsschenkelblock (RSB)

In der Studienpopulation ist der RSB nach PT SMA bei 64% der Patienten aufgetreten. Männer waren häufiger davon betroffen – 25 männlich und 11 weiblich. Das liegt wahrscheinlich an der Mehrheit dieser Untergruppe.

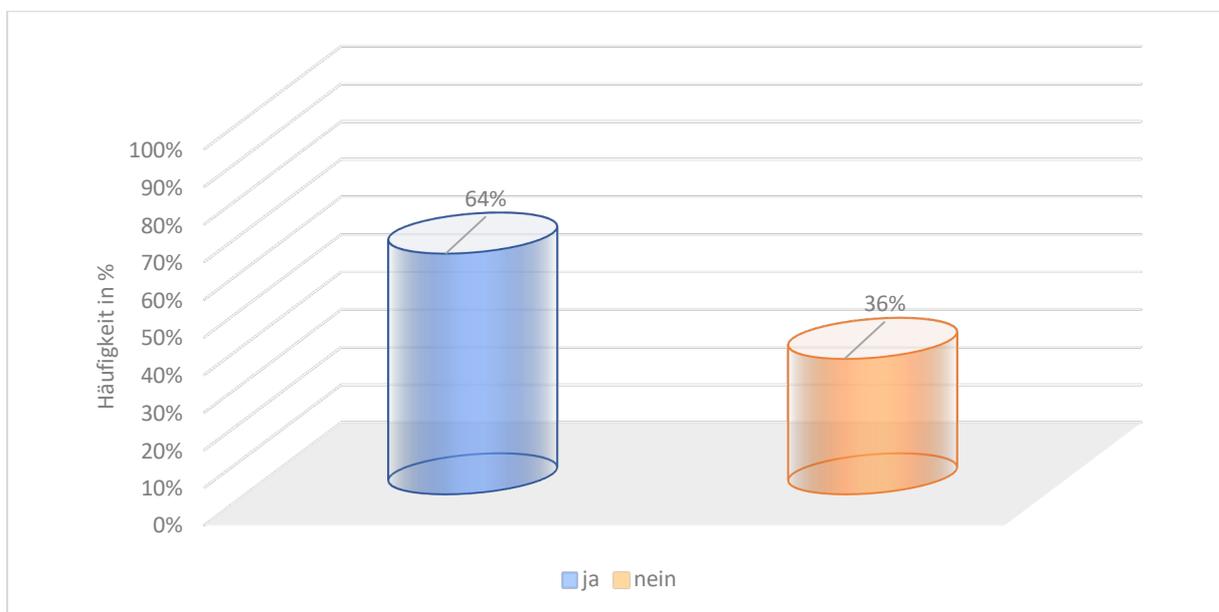


Abbildung 33: Die Häufigkeit von RSB nach PT SMA in der Studienpopulation in %.

7.3.2 Linksschenkelblock (LSB)

In der Studie war der LSB nach der Septumablation mit 4% viel seltener im Vergleich zum RSB.

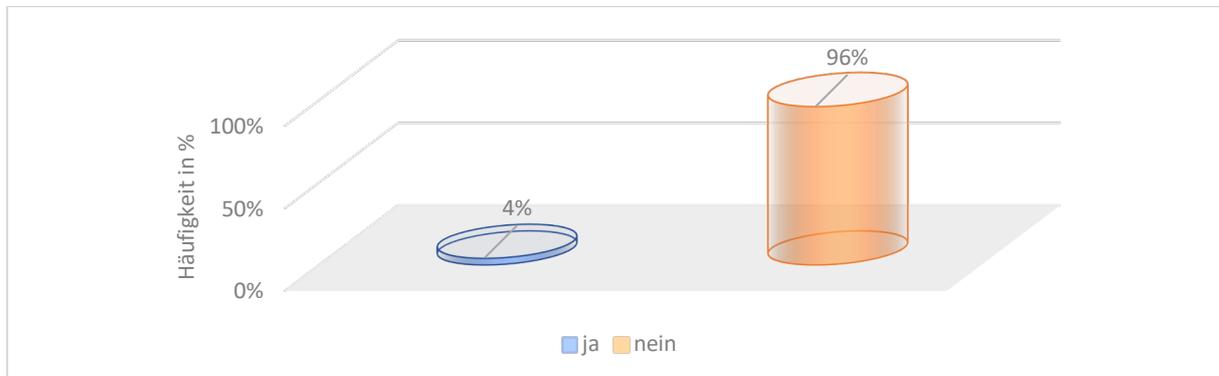


Abbildung 34: Die Häufigkeit von LSB nach PTSMa in der Studienpopulation in %.

7.3.3 AV-Block III passager / permanent nach PTSMa

Noch häufig war die AV-Blockierung nach Alkohol-Applikation passager bzw. permanent mit 32%. Männer und Frauen waren in etwa gleich davon betroffen.

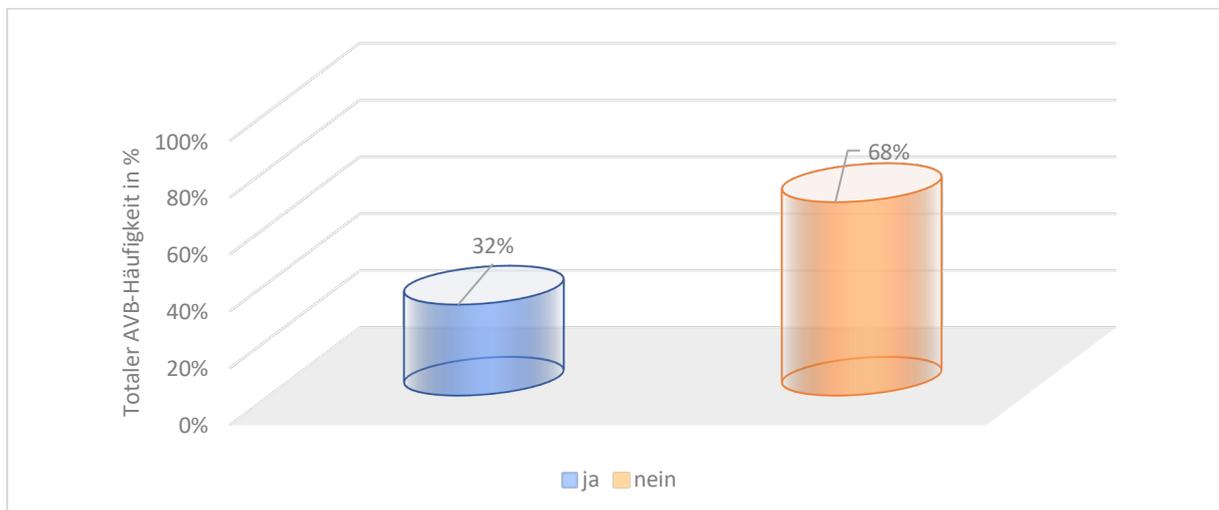


Abbildung 35: Die Häufigkeit von AV-Block III° nach PTSMa in der Studienpopulation in %.

Es wird in der Literatur eine Korrelation zwischen der injizierten Alkoholmenge und dem Auftreten von AV-Block III° vermutet (45, 46). In unserem Patientenkollektiv ist keine proportionale Korrelation zwischen beiden Parametern zu erkennen. Allerdings kann man hier aufgrund der kleinen Zahl an Patienten mit der höheren Alkoholmenge keine gute Aussage treffen.

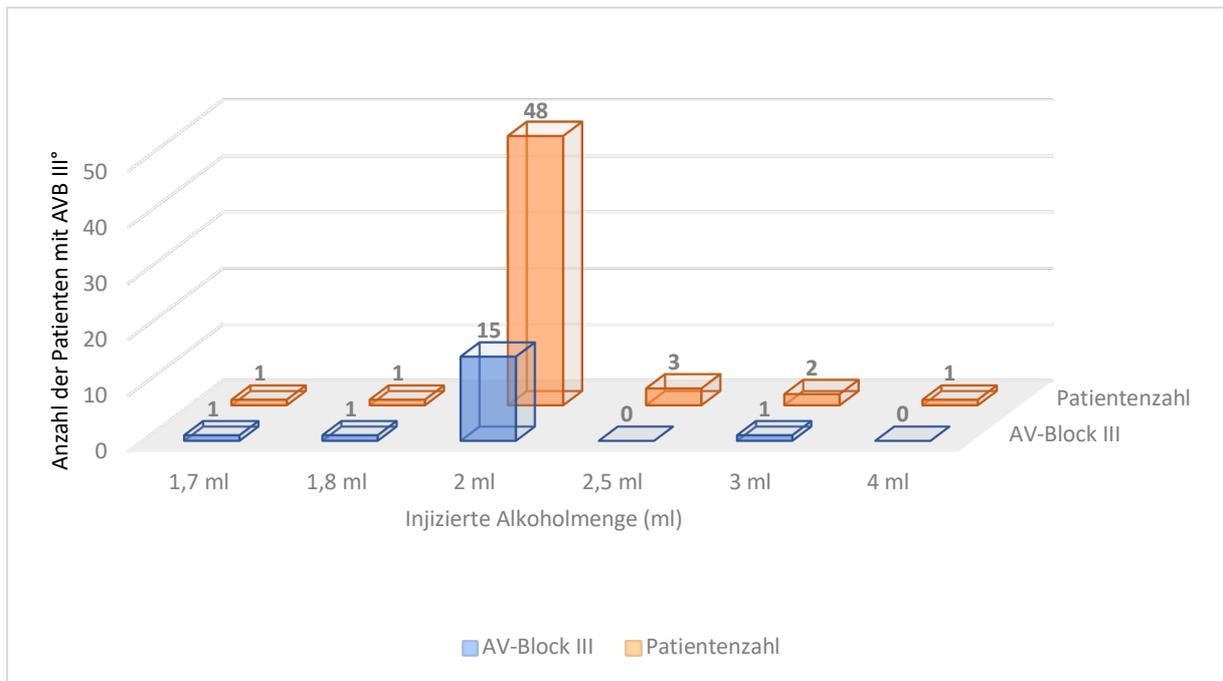


Abbildung 36: Differenzierung der AV-Blockierung anhand der injizierten Alkoholmenge.

7.3.4 SM-Implantation bei AV-Block III

Von den oben erfassten 18 Patienten (32%) mit AV-Block III° zu irgendeinem Zeitpunkt nach PT SMA war die Leitungsstörung bei 12 Patienten (21%) permanent mit der Notwendigkeit zur Implantation eines Dauerschrittmachers. Bei 6 Patienten (11%) war der AVB nur passager.

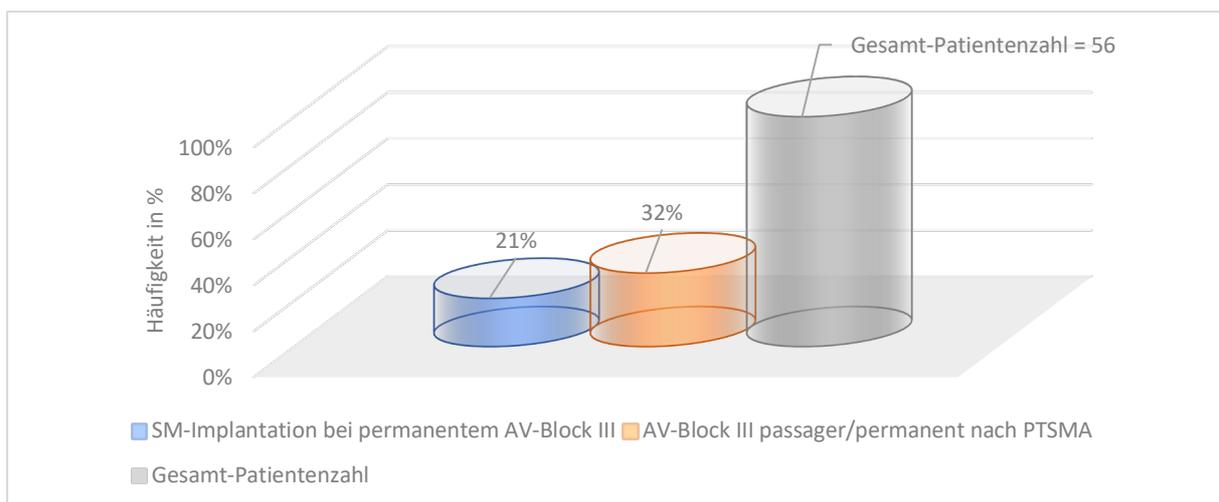


Abbildung 37: Differenzierung zwischen den Patienten mit einem permanentem AV-Block III mit der Notwendigkeit eines Dauerschrittmachers und denen mit einer passageren AV-Blockierung.

7.4 Berechnetes SCD-Risiko vor und direkt nach PT SMA

Die Erfassung aller Risikofaktoren ermöglichte uns, den Risikoscore für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes innerhalb 5 Jahren zu berechnen. Es wurden die Mittelwerte vom SCD-Risiko mit ihrer Standardabweichung vor und nach PT SMA ausgewertet. Vor der PT SMA variierte das Risiko für einen plötzlichen Herztod zwischen 1,1% und 17,4%. Letztendlich zeigte unser Patientenkollektiv ein Durchschnittsrisiko vor PT SMA von $4,2 \pm 3,2$ %.

Die gleiche Beobachtung wurde bei allen Patienten nach PT SMA durchgeführt. Hier zeigten die meisten HOCM-Patienten ein erwartetes niedrigeres SCD-Risiko. Das Risiko variierte zwischen 1,1% und 9,2 %. Der Mittelwert des SCD-Risikos nach PT SMA lag bei $3,2 \pm 2,2$ %. Schlussfolgernd konnte man gemäß des SCD-Score's von 2014 das SCD-Risiko innerhalb von 5 Jahren durch die PT SMA statistisch signifikant reduzieren (Mittelwert $1,0 \pm 2,8$ %, $P < 0,05$). Die Risikoreduktion war auch unter den Geschlechtern signifikant gebessert. Das Risiko bei Frauen wurde im Durchschnitt von $3,8 \pm 3,5$ % auf $2,3 \pm 1,2$ % ($P < 0,05$) reduziert, bei Männern von $4,5 \pm 3,0$ % auf $3,7 \pm 2,5$ % ($P < 0,05$).

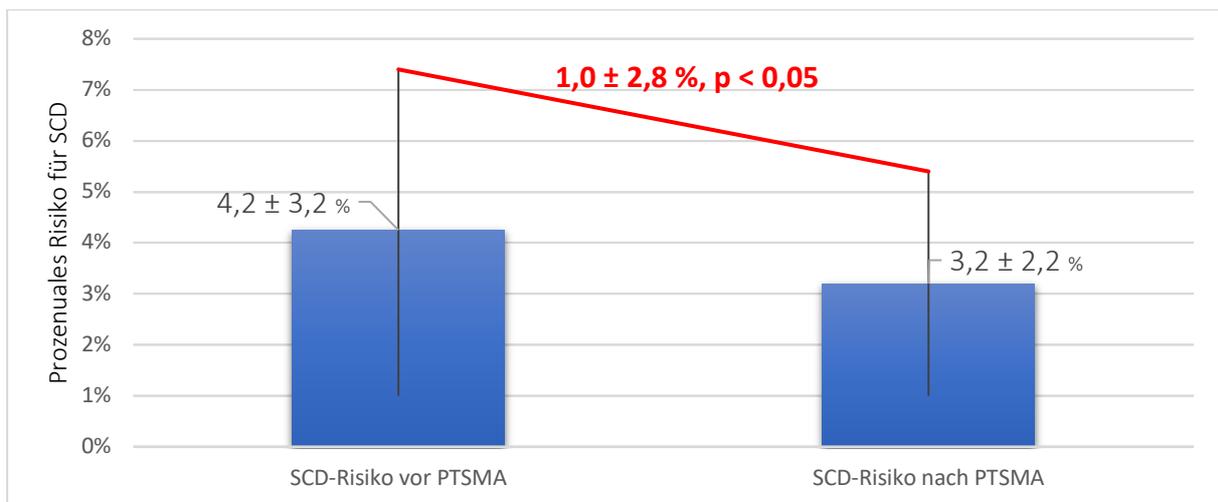


Abbildung 38: Signifikante Risikoreduktion für SCD nach PT SMA.

7.5 Allgemeiner Vergleich zwischen prognostiziertem und erreichtem Auftreten von Sudden cardiac death (SCD)

Die Nachbeobachtung des Patientenkollektives betrug $6,3 \pm 1,4$ Jahre. Vor dem Eingriff war das mit dem ESC-Score 2014 berechnete Risiko für das Auftreten eines SCD $4,2 \pm 3,2$ %. Tatsächlich verstarb eine Patientin nach einem Jahr plötzlich. Bei ihr war das 5-Jahresrisiko für SCD mit 3,6% vor PT SMA, und 3,4% nach PT SMA, nach dem aktuellen Risiko-Score von 2014 berechnet worden. Ein weiterer Patient, bei dem vor der PT SMA ein AICD aus primärprophylaktischer Indikation implantiert wurde, hatte einen adäquaten Schock bei

Kammerflimmern überlebt. Bei diesem Patienten war das 5-Jahresrisiko für SCD mit 6,3% vor PT SMA, und 1,3% nach PT SMA, nach dem aktuellen Risiko-Score von 2014 berechnet worden. Statistisch entsprechen die 2 Patienten 3,6% des Gesamtkollektives.

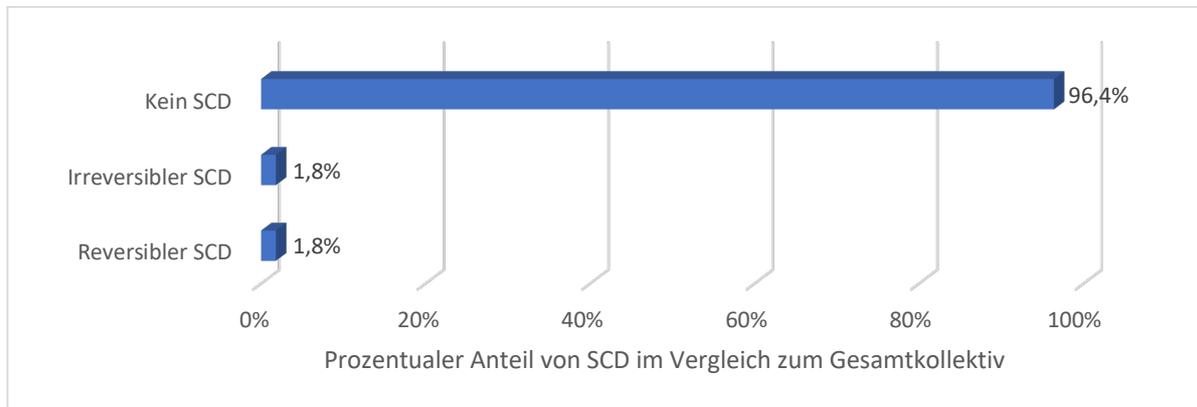


Abbildung 39: Die beobachtete SCD in der Studienpopulation in %.

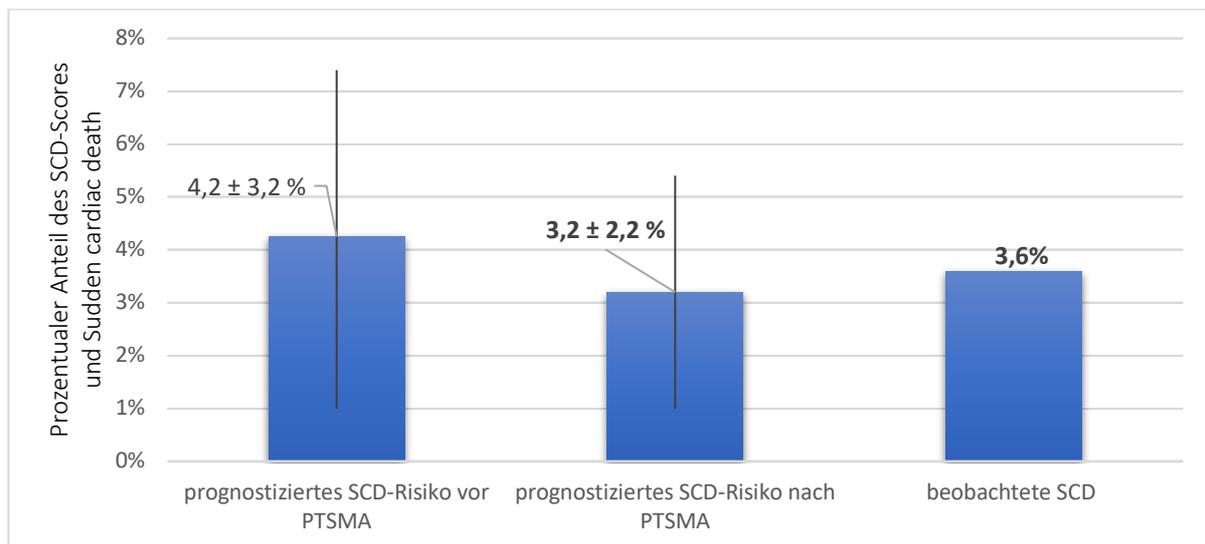


Abbildung 40: Berechnetes 5-Jahres - SCD – Risiko und tatsächlich beobachtete SCD.

Es bleibt in der Praxis noch nicht vollständig geklärt, ob die Septumablation einen Einfluss auf die Risikoreduktion hat. Diese Studie erhärtet jedoch die vorhandenen Daten, dass die PT SMA nicht mit einer höheren Mortalität bei HOCM-Patienten behaftet ist.

7.6 Schwere Rhythmusereignisse

Zusätzlich zu den beiden Patienten, die einen plötzlichen Herztod erlitten hatten, wurden bei vier anderen Patienten im Rahmen einer AICD-Kontrolle VT's erfasst. Bei je 2 dieser Patienten erfolgte die Beendigung durch ATP bzw. spontan. Die beiden Patientengruppen wurden unter dem Begriff „schwere Rhythmusereignisse“ subsumiert. Insgesamt ergab sich statistisch eine Gesamtprozentzahl von 11%. Die Patienten mit SCD wiesen ein 5-Jahresrisiko von $4,9 \pm 1,9\%$, $P = 0,5$ auf. Bei den Patienten mit anhaltenden VT's ist das 5-Jahresrisiko mit $2,2 \pm 0,4\%$, $P =$

0,1 berechnet worden. Im Vergleich zu den Patienten ohne Ereignisse, die ein 5-Jahresrisiko von $4,3 \pm 3,3\%$ aufwiesen, ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Schlussfolgernd lässt sich aus dieser Analyse kein negativer Einfluss der PTSMA auf die Mortalität der HOCM-Patienten ergeben.

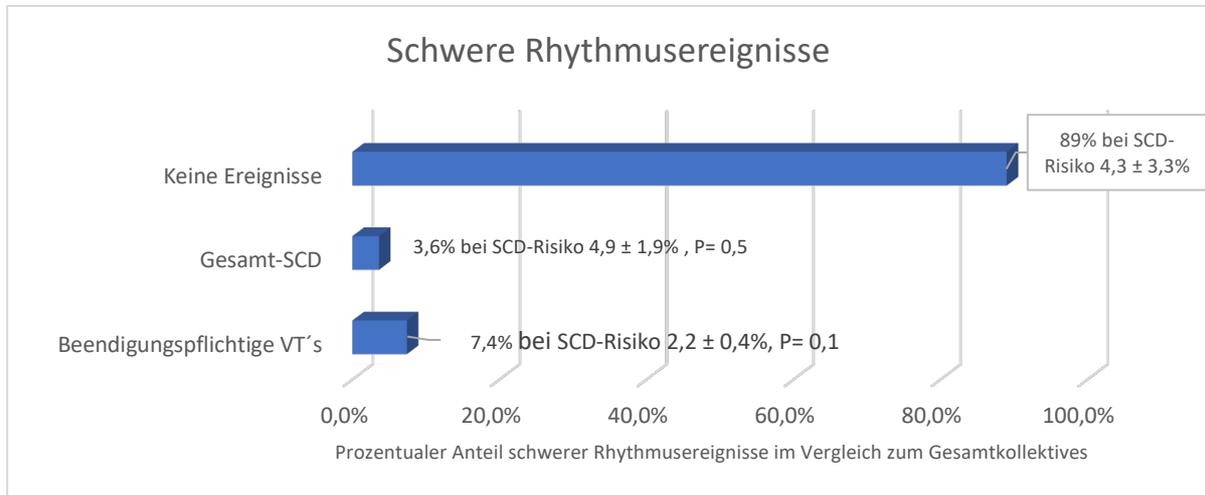


Abbildung 41: Die Häufigkeit des erreichten Endpunktes im Patientenkollektiv in %.

7.7 AICD-Implantation als primär/sekundär Prophylaxe

Bevor die Indikation für einen AICD nach dem aktuellen SCD-Score geprüft wurde, haben wir zunächst alle mit AICD behandelten HOCM-Patienten in der Gesamtstudienpopulation zusammengefasst und nach Primär- bzw. Sekundärprophylaxe differenziert. Insgesamt wurden 21% des untersuchten Kollektivs mit einem Defibrillator als Primärprophylaxe und 4% als Sekundärprophylaxe nach überlebtem plötzlichem Herztod nach dem alten Score von 2003 versorgt.

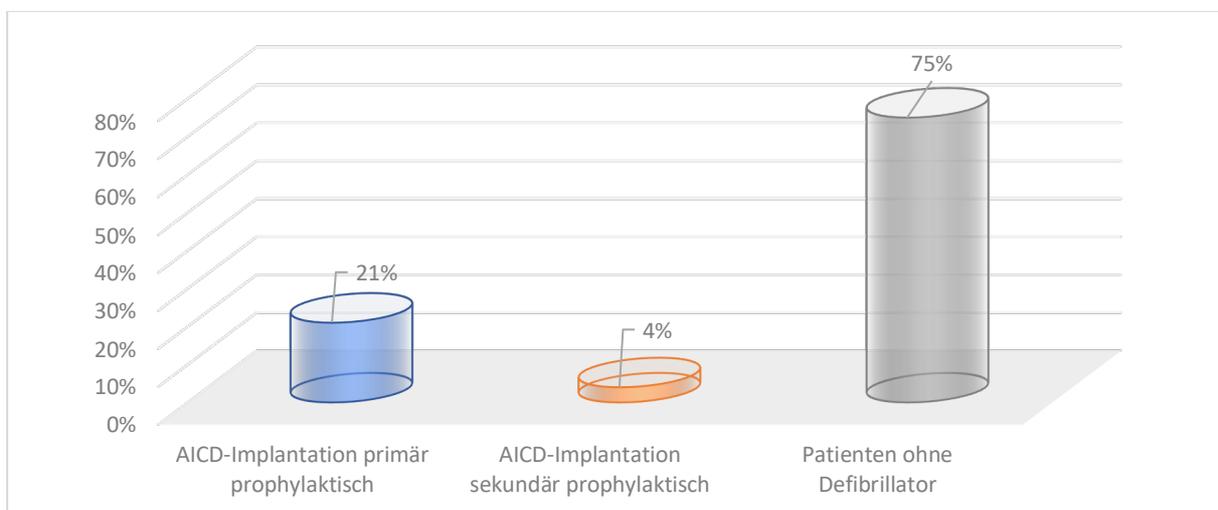


Abbildung 42: Die Prozentzahl der Patienten mit einem Defibrillator als primäre oder sekundäre Prophylaxe.

7.7.1 Inadäquate Schock's bei Patienten mit AICD

Es kam bei einem Patienten mit vorhandenem AICD 2-mal (1,8%) zu einem inadäquaten Schock bei supraventrikulären Tachykardien.

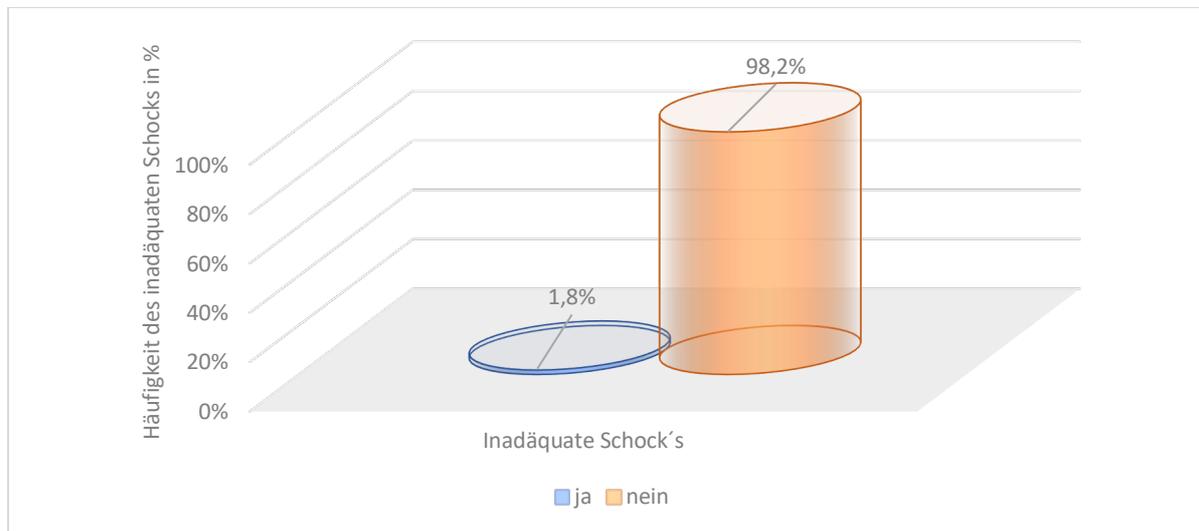


Abbildung 43: Die Häufigkeit eines inadäquaten Schock's bei den AICD-Patienten in der Studienpopulation in %.

7.8 Retrospektive Anwendung des SCD-Score's 2014 auf das Studienkollektiv und Ergebnisvergleich mit der realen Welt

Gemäß der ESC-Leitlinien von 2014 wird bei einem berechneten 5-Jahres-SCD-Risiko von $\geq 6\%$ eine Empfehlung (Klasse IIa) für die AICD-Implantation zur primären Prävention von SCD gestellt.

In unserem Patientenkollektiv hätten 6 Patienten ein SCD-Score von 0-2% gemäß dem neuen ESC-Score gehabt, davon waren 2 Patienten mit AICD ausgerüstet. Einer wurde aufgrund der Notwendigkeit eines permanenten Schrittmachers bei AV-Block III° nach PTSMA gleich mit einem AICD primärprophylaktisch versorgt. Es wurden keine schweren Rhythmusereignisse in dieser Gruppe festgestellt.

Die häufigste Gruppe mit 34 Patienten lagen mit dem Risiko zwischen 2-4%, also auch keine Empfehlung für AICD-Implantation. Von denen wurden 3 mit AICD primärprophylaktisch nach dem Score von 2003 ausgerüstet. Die retrospektive Analyse zeigte folgendes:

- Bei einem Patienten wurde aufgrund familiärer Belastung für SCD für eine AICD-Implantation entschieden. In der Tat konnten im Speicher schnelle VT's gesehen werden, die durch adäquate ATP's beendet wurden.
- Eine Patientin verstarb ein Jahr nach PTSMA plötzlich. Bei ihr war das 5-Jahresrisiko mit 3,6% vor PTSMA nach dem aktuellen Risiko-Score von 2014 berechnet worden.
- Weitere Zwei Patienten erlitten eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie
- Die restlichen Patienten zeigten keine Ereignisse

Weitere 7 Patienten lagen mit ihrem Risiko-Score zwischen 4-6%, das heißt noch keine sichere Empfehlung für die AICD-Implantation. Zwei dieser Patienten hatten nach dem Score von 2003 eine AICD-Implantation aus primärprophylaktischer Indikation. Die Beobachtung dieser Gruppe ergab folgende Informationen:

- Ein Patient ist 2014 an den Folgen eines Suizidversuchs verstorben.
- Bei den übrigen 6 Patienten wurden keine Ereignisse beobachtet.

Nur bei 9 Patienten wurde ein Risiko-Score von > 6% berechnet. 6 von diesen wurden gemäß dem alten Score von 2003 mit einem AICD versorgt.

Retrospektiv fand sich folgendes:

- Ein Patient erlitt einen plötzlichen Herztod infolge Kammerflimmerns, welches durch einen adäquaten Schock erfolgreich terminiert werden konnte.
- Ein Patient hatte eine dokumentierte selbst limitierende VT, die länger als 30 Sekunden angehalten hat.
- Ein Patient erlitt ein durch ATP bei tachykardem Vorhofflimmern inadäquat ausgelöstes Kammerflimmern. Dieses induzierte Kammerflimmern wurde erfolgreich durch einen weiteren Schock behandelt.

Noch zu erwähnen ist, dass bei den drei Patienten mit Risikoscore >6, bei denen kein Defibrillator implantiert worden war, keine schweren Ereignisse festgestellt wurden.

Bei 2 Patienten konnten wir keine Informationen eruieren. Ein Patient hatte einen SCD-Score von 4,9% und der Zweite hatte einen SCD-Score von 2,6%.

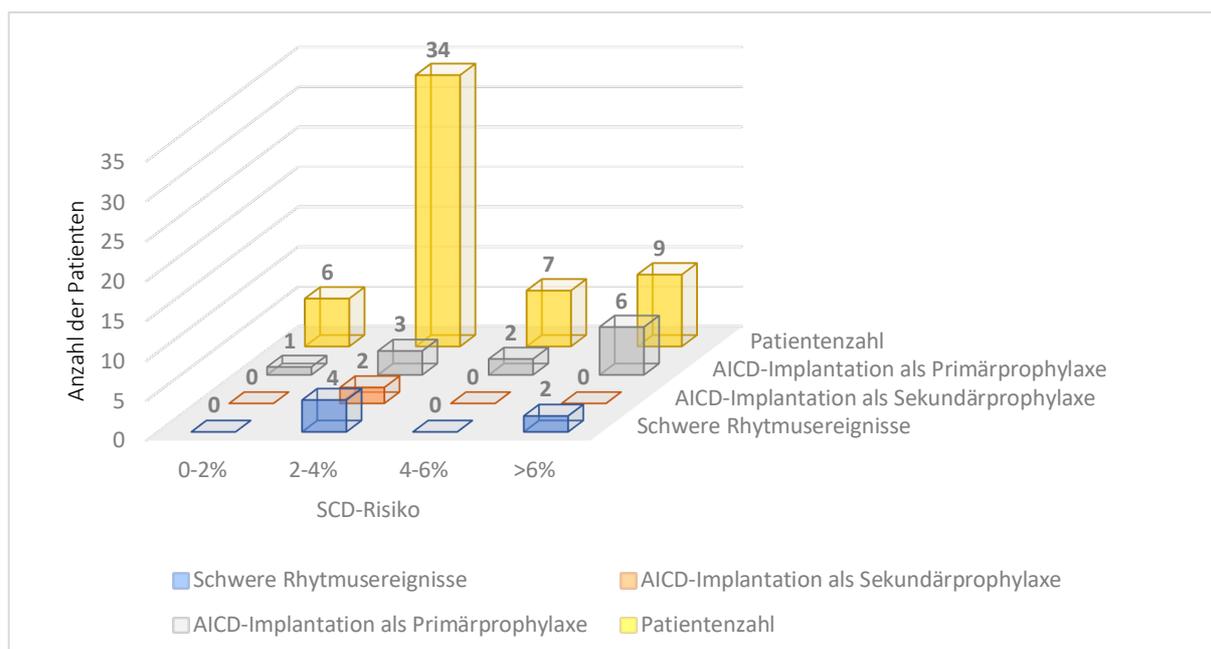


Abbildung 44: Vergleich zwischen dem erreichten Endpunkt und die AICD-Indikation nach dem Score von 2014 in der Studienpopulation.

Tabelle 4: Sensitivität und Spezifität beim klinischen Test

	Patienten mit SCD	Patienten ohne SCD	Summe
SCD-Score > 6%	1	8	9
SCD-Score < 6%	1	46	47
Summe	2	54	56

Die geringe Fallzahl der Patienten lässt die berechnete Sensitivität des ESC-Scores von 50% und die berechnete Spezifität von 85% nicht sicher verwerten.

7.9 Multivariable Analyse bei HOCM-Patienten mit/ohne schweren Rhythmusereignissen

Schwere Rhythmusereignisse mit Todesfolge (n=1) und ohne Todesfolge (n=6, davon n=1 mit adäquatem Schock bei Kammerflimmern) wurden in unserer Studie definiert als Auftreten eines plötzlichen Herztodes (SCD) oder als beendigungspflichtige schnelle anhaltende ventrikuläre Tachykardie.

In der Studienpopulation haben wir bei 7 Patienten schwere Rhythmusereignissen erfassen können. Betrachtet man retrospektiv die Variablenverteilung, ergibt sich folgendes:

- Zwei der Patienten (28,6%) hatten eine positive Familienanamnese für SCD
- Ein Patient (14,3%) hatte eine ungeklärte Synkope
- Bei 4 Patienten (57,1%) wurde eine NSVT dokumentiert
- Kein Patient (0%) hatte eine abnormale Blutdruckreaktion
- Kein Patient (0%) wies eine Erkrankung der Mitralklappe auf
- Ein Patient (14,3%) hatte eine Erkrankung der Aortenklappe
- Zwei Patienten (28,6%) litten an KHK
- 3 Patienten (42,9%) litten an arterielle Hypertonie
- 3 Patienten (42,9%) hatten VHF
- 4 Patienten (57,1%) entwickelten nach PTSMA einen RSB
- Kein Patient (0%) entwickelte nach PTSMA einen LSB
- 3 Patienten (42,9%) entwickelten nach PTSMA einen AV-Block III
- Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 55 ± 11 Jahre
- Der maximale provozierbare Gradient betrug 116 ± 33 mmHg
- Der maximaler LVWT wurde mit 19 ± 4 mm gemessen
- Der mittlere LA-Durchmesser betrug 19 ± 4 mm
- Der SAM-Grad wurde mit 2 ± 1 beurteilt

- Die Dyspnoebeurteilung wies einen NYHA-Grad 2 ± 1 auf
- CK max. wurde nach PTSMA mit 927 ± 377 U/l gemessen
- Bei allen diesen Patienten wurde während der PTSMA im Durchschnitt 2 ± 0 ml Alkohol ins Zielgefäß injiziert.

Die nächsten Tabellen vergleichen die obengenannten Faktoren zwischen Patienten mit/ohne schweren Rhythmusereignissen. HOCM-Patienten mit schweren Rhythmusereignissen wiesen häufiger eine andere begleitende Herzerkrankung auf, wie z. B. KHK, VHF oder Klappenerkrankung.

Tabelle 5: Die Häufigkeit einigen beobachteten Merkmale in Prozent bei Patienten mit/ohne schweren Rhythmusereignissen retrospektiv.

	Patienten mit schweren Rhythmusereignissen	Patienten ohne schwere Rhythmusereignissen	p-Wert
Eine positive Familienanamnese für SCD	28,6%	7,1%	n.s.
Ungeklärte Synkope im letzten Jahr	14,3%	8,9%	n.s.
NSVT	57,1%	42,9%	P < 0,05
Abnormale Blutdruckreaktion	0%	7,1%	n.s.
Erkrankung der MK	0%	7,1%	n.s.
Erkrankung der AK	14,3%	3,6%	n.s.
KHK	28,6%	12,5%	n.s.
Arterielle Hypertonie	42,9%	50%	P < 0,05
VHF	42,9%	19,6%	n.s.
RSB nach PTSMA	57,1%	64,3%	P < 0,05
LSB nach PTSMA	0%	3,6%	n.s.
AV-Block III nach PTSMA	42,9%	32,1%	P < 0,05

Tabelle 6: Die retrospektiv ermittelten Mittelwerte von einigen beobachteten Merkmale bei Patienten mit(weiß)/ohne (47) schweren Rhythmusereignissen.

	Patienten mit schweren Rhythmusereignissen	Patienten ohne schwere Rhythmusereignissen	p-Wert
Alter der Patienten vor PTSMA (Jahre)	55 ± 12	53 ± 11	n. s.
LVOT-Gradient vor PTSMA (mmHg)	119 ± 35	118 ± 43	n. s.
Maximaler LVWT vor PTSMA (mm)	20 ± 4	20 ± 4	n. s.
LA-Durchmesser vor PTSMA (mm)	44 ± 8	46 ± 6	n. s.
SAM-Grad vor PTSMA	2 ± 1	2 ± 1	n. s.
NYHA-Grad vor PTSMA	2 ± 1	2 ± 1	n. s.
CK max. nach PTSMA (U/l)	969 ± 394	1066 ± 419	n. s.
Injizierte Alkoholmenge (ml)	2 ± 0	2 ± 0	n. s.

Tabelle 7: Vergleich aller im SCD-Score von 2014 implementierten Risikofaktoren zwischen den beiden SCD-Patienten.

	Patient (I) mit SCD	Patienten (II) mit SCD
Maximaler LVWT vor PTSMA (mm)	27	20
LA-Durchmesser vor PTSMA (mm)	56	40
LVOT-Gradient vor PTSMA (mmHg)	140	151
Eine positive Familienanamnese für SCD	nein	ja
Dokumentierte NSVT	ja	nein
Geschichte unerklärliche Synkope	nein	nein
Alter des Patienten vor PTSMA (Jahre)	39	45
SCD-Score vor PTSMA	6,34%	3,61%

7.10 Tod an nicht kardiovaskuläre Ursache

Es wurden insgesamt 2 Todesfälle (3,7%) dokumentiert, die sicherlich an nicht kardiovaskuläre Ursache verstorben sind. Eine Frau erlitt ein Multiorganversagen bei Sepsis 2011 und ein Mann hat Selbstmord 2014 begangen.

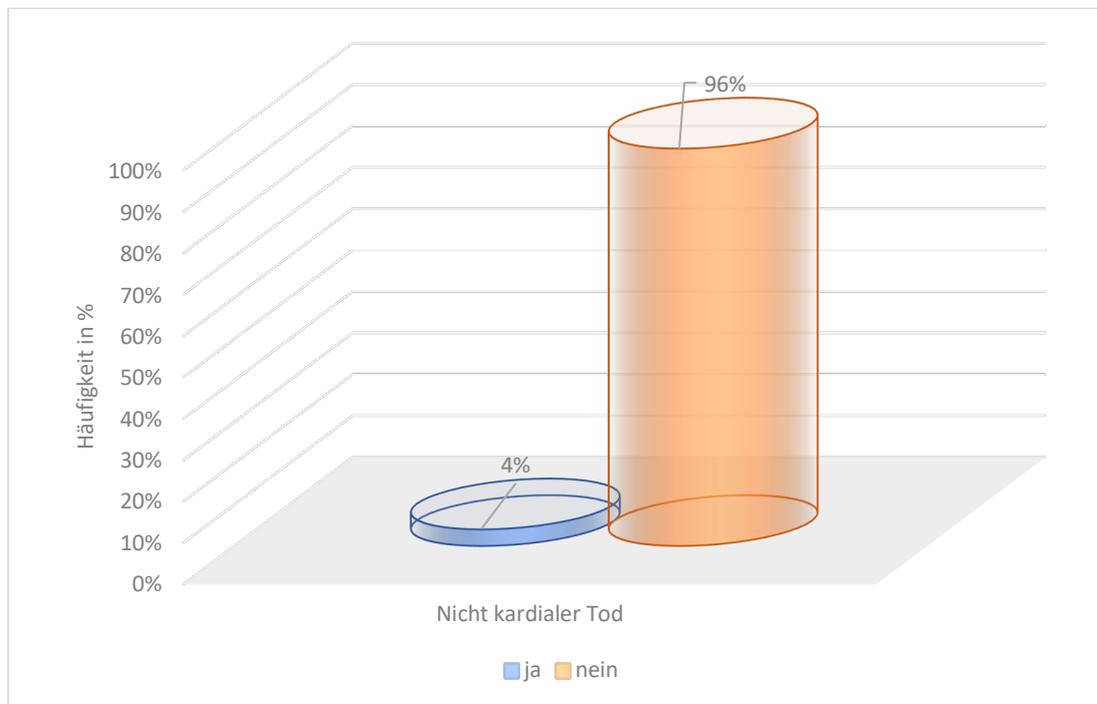


Abbildung 45: Die Häufigkeit eines nicht kardialen Todes in der Studienpopulation in %.

8. Limitationen der Studie

Eine der Limitationen der Studie ist die relativ geringe Patientenzahl, die es schwer macht, Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Ereignisse zu finden. Zudem handelt es sich hier nicht um eine prospektive Studie.

Von 2 Patienten konnten trotz zahlreicher Bemühungen keine Verlaufsinformationen nach PTSMA gesammelt werden.

Einige Patienten haben sich nicht regelmäßig zur Verlaufskontrolle in unserem Krankenhaus vorgestellt, so dass eine fremdanamnestische Datenerhebung notwendig war.

9. Diskussion

Es ist sicher, dass HCM-Patienten ein erhöhtes Risiko für SCD haben. Das Maß dieser Gefährdung variiert unter den einzelnen Patienten. Die Experten im Bereich dieser Erkrankung versuchen schon über Jahrzehnte, die relevanten Risikofaktoren zu identifizieren, um einen

treffgenauen Risiko-Vorhersagescore zu entwickeln. Es gelang aber ihnen bis zum heutigen Datum noch nicht, alle relevanten Risikofaktoren zu detektieren. In unsere Studie wurden sowohl die vorbekannten Risiken als auch andere Merkmale, wie z. B. Begleiterkrankungen miteinbezogen.

Die HCM kann sich bereits bei der Geburt oder sporadisch präsentieren. Diese Erkrankung manifestiert sich aber klassischerweise in einem Alter zwischen 25-50 Jahren (1).

SCD tritt häufiger bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auf, kann aber in jedem Alter auftreten (3, 8, 46). Unsere Studie zeigte ein ähnliches Alter zur Zeit der Erstvorstellung bei den Patienten mit/ohne schweren Rhythmusereignissen.

Bereits 1949 wurde die familiäre Assoziation bei einigen Patienten mit idiopathischer linksventrikulärer Hypertrophie entdeckt. Damals wurde über fünf Patienten mit idiopathischer linksventrikulärer Hypertrophie berichtet, die aus zwei miteinander verwandten Familien stammten (1).

Im Jahr 1957 beschrieb ein Londoner Pathologe neun Patienten mit massiver Hypertrophie des interventrikulären Septums. Ihm wurden nur wenige klinische Informationen über diese Patienten zur Verfügung gestellt, außer, dass acht von ihnen plötzlich verstorben waren; zwei von ihnen waren Geschwister. Diese beiden Patienten zeigten eine charakteristische Trias von Merkmalen: ventrikuläre Hypertrophie des interventrikulären Septums, familiäre Assoziation und plötzlicher Tod (2).

Ende der fünfziger Jahre wurde die linksventrikuläre Hypertrophie als Syndrom beschrieben, die idiopathisch, schwerwiegend war und gewöhnlich primär das interventrikuläre Septum miteinschloss, was zu einer intraventrikulären Obstruktion führen konnte. Dieses Syndrom wurde familiär beobachtet und führte zu einer höheren Rate an SCD (48).

Es ist schon länger bekannt, dass die Herzmuskelverdickung zu einem erhöhten SCD-Risiko beiträgt. Bis 2014 galt: je größer die maximale LVWT ist, desto höher ist das Risiko für einen plötzlichen Herztod bei HCM-Patienten. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine maximale Wanddicke von ≥ 30 mm mit dem größten SCD-Risiko assoziiert ist (49). Die ACCF-/AHA-Leitlinien haben bei alleiniger extremer LVH eine primärprophylaktische AICD-Implantation empfohlen (42). Allerdings konnte der validierte SCD-Score von 2014 eine proportionale Risikoerhöhung eines plötzlichen Herztodes im Zusammenhang mit der Herzmuskelverdickung bis zu einer maximalen LVWT von 30-34 mm zeigen. Bei Werten ≥ 35 mm ist das Risiko deutlich gesunken. Das Patientenkollektiv war aber zu klein, um daraus eine Konsequenz ziehen zu können (17).

Die HO-CM-Patienten mit schweren Rhythmusereignissen wiesen in unserer Studie im Vergleich zu den Patienten ohne schweren Rhythmusereignisse häufiger eine positive Familienanamnese für SCD bei der Datenerhebung auf, jedoch nicht signifikant ($P > 0,05$), und zeigten echokardiographisch in etwa eine ähnliche Muskeldicke.

In der Literatur wird die Häufigkeit einer ungeklärten Synkope zwischen 15-25% geschätzt (6, 17). Es können mehrere Ursachen zu einer Synkope bei HCM-Patienten führen, zum Beispiel vasovagal, arrhythmogen, abnormale vaskuläre Reaktionen oder vorübergehende schwere LVOTO (6). Patienten mit synkopalen Ereignissen, die in enger zeitlicher Abfolge auftreten, sind mit einem wesentlich höheren SCD-Risiko behaftet als Patienten ohne Synkope. Ältere Patienten mit weit zurückliegendem synkopalen Ereignis zeigten kein erhöhtes Risiko für SCD (50). 9% der Patienten erlitten in unserer Studie im letzten Jahr eine Synkope. Diese Zahl ist viel geringer als in der Literatur angegeben. Allerdings wurden Synkopen bei den Patienten mit schweren Rhythmusereignissen (14,3%) häufiger beobachtet als bei den Patienten ohne solche Ereignisse (8,9%).

Ventrikuläre Arrhythmien werden sowohl in Ruhe als auch unter Belastung bei HCM-Patienten als Marker für eine erhöhte elektrische Instabilität des Myokards beobachtet. NSVT's sind bei etwa 20% der HCM-Patienten nachweisbar und gehen mit einem substantiellen Anstieg des SCD-Risikos bei jungen Patienten im Alter von ≤ 30 Jahren einher (50). In unserer Studienpopulation wurden NSVT's bei ca. 43% der Patienten dokumentiert. Allerdings wiesen unsere Patienten alle eine obstruktive Komponente auf. Das scheint ein Hinweis auf eine Zunahme der ventrikulären elektrischen Instabilität unter Obstruktion zu sein. Auch wurden NSVT's im Studienkollektiv häufiger bei den Patienten mit schweren Rhythmusereignissen beobachtet als bei den Patienten ohne schwere Rhythmusereignisse, jedoch wie oben erwähnt nicht signifikant.

Ungefähr ein Drittel der HCM-Patienten hatte eine gestörte Blutdruckreaktion unter Belastung - definiert entweder als das Fehlen einer Blutdruckerhöhung um mindestens 20 mmHg oder einen Blutdruckabfall von mindestens 20 mmHg. Dieser Faktor war ein Bestandteil des alten SCD-Scores von 2003 und 2011. Er stellte allein selten die Indikation für eine primärprophylaktische AICD-Implantation in der klinischen Praxis dar. Seit den ESC-Leitlinien von 2014 wird die pathologische Blutdruckreaktion nicht mehr als Risikofaktor betrachtet, da er in keiner multivariaten Überlebensanalyse als unabhängig mit SCD in Verbindung gebracht werden konnte. Erwähnenswert ist, dass in unserem Kollektiv eine solche Blutdruckreaktion bei keinem der 7 Patienten mit schweren Rhythmusereignissen nachgewiesen wurde.

Nichtsdestotrotz weist eine solche Reaktion auf eine hämodynamische Instabilität hin, die besonders bei Patienten < 50 Jahre von größerem prädiktivem Wert sein kann (18).

Die LVOT-Obstruktion (LVOTO) präsentiert die Hauptursache für HCM bedingte Symptome wie Atemnot, Brustschmerzen, Präsynkopen und Synkopen. Diese Obstruktion ist von Natur aus hochdynamisch und wird durch mehrere hämodynamischen Veränderungen beeinflusst, die während des täglichen Lebens auftreten. Das Vorliegen einer Ruhe-LVOT-Obstruktion ist mit einer höheren Mortalität, ausgeprägten Symptomatik (NYHA-Klasse III und IV), Tod infolge einer Herzinsuffizienz oder dem Auftreten eines Schlaganfalls assoziiert. Die Daten zeigen eine schlechtere Prognose für Patienten mit Obstruktion vor allem bei ausgeprägten Symptomen. Diese Daten rechtfertigen die Interventionen zur Besserung der Obstruktion bei jenen Patienten, die trotz optimaler medizinischer Therapie deutlich symptomatisch bleiben (23).

Die aktuellen Daten zeigen, dass die Ausprägung der Obstruktion bei HCM-Patienten mit einem höheren SCD-Risiko behaftet ist (17). In unserer kleinen Studienpopulation wurden etwa ähnliche Mittelwerte des Gradienten bei HOCM-Patienten mit/ohne schweren Rhythmusereignissen erhoben (Tabelle 5).

HCM-Patienten zeigen häufig eine Vergrößerung des LA, die eine signifikante diastolische LV-Dysfunktion, LVOT-Obstruktion, Mitralinsuffizienz und intrinsische Vorhofmyopathie widerspiegelt. Ein vergrößerter linker Vorhof ist einer der validierten Risikofaktoren im SCD-Score von 2014. Mehrere Studien fanden heraus, dass der LAVI einen unabhängigen Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit nichtapikaler HCM präsentiert. Studien bestätigten die Assoziation von LAVI mit dem Risiko eines SCD und zeigten auch den prognostischen Wert für ein hartes Indiz für Mortalität (17). Auch in unserer Studie wiesen die HOCM-Patienten mit schweren Rhythmusereignissen eine Vergrößerung der LA auf. Jedoch war der Unterschied in der Größe zwischen Patienten mit/ohne schweren Rhythmusereignissen nicht ausgeprägt.

Die systolische Vorwärtsbewegung des Mitralsegels ist noch kein Bestandteil des SCD-Scores. SAM ist ein typisches häufiges Phänomen bei Patienten mit HOCM. Dadurch kommt es zu einer schweren linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion. Diese ist mit einem bis zu 20%igen Risiko für einen plötzlichen Tod verbunden (51). Die Mechanismen von SAM sind komplex und hängen vom funktionellen Status des Ventrikels ab (51, 52). 86% der Studienpopulation wies vor der PTSMA ein SAM-Phänomen in unterschiedlicher Ausprägung auf (Abb. 23). Es zeigte sich aber kein Unterschied in der Graduierung zwischen den Patienten mit/ohne schwere Rhythmusereignisse (Tabelle 5).

HCM-Patienten weisen häufig morphologische Veränderungen an der Mitralklappe auf wie eine Elongation der Mitralsegel, abnorm konfigurierte Mitralsegel oder abnorm verlaufende Papillarmuskeln, die häufig zu einer Mitralinsuffizienz führen können. Diese Insuffizienz kann sich durch die Reduktion des Gradienten verbessern. Dagegen tritt die degenerative oder entzündliche Mitralklappenerkrankung bei HCM-Patienten viel seltener auf (1).

Zur Zeit ist es noch nicht klar, inwieweit eine Erkrankung einer oder beider Klappen zu einem erhöhten SCD-Risiko bei HCM-Patienten beiträgt. Wir hatten bei ca. 7% der HOCM-Patienten eine Mitralklappenerkrankung und bei ca. 4% eine Aortenklappenerkrankung beobachtet.

Die KHK ist die häufigste Ursache für ventrikuläre Arrhythmien bzw. SCD in der westlichen Welt - 75-80% der Fälle. Zu erwarten wäre, dass sich das SCD-Risiko bei HCM-Patienten mit begleitender KHK noch weiter erhöhen würde. Trotzdem wurde diese Erkrankung in den SCD-Score von 2014 nicht als Risikofaktor implementiert, u.a. weil auch der Koronarstatus nur von wenigen Patienten bekannt war. Aktuell sind die HCM-Patienten mit oder ohne KHK bezüglich der Indikation für AICD gleich gewichtet (53).

Die Häufigkeit der KHK in der Studienpopulation lag bei ca. 13%. Eine koronare Herzerkrankung wurde tendenziell häufiger in der Gruppe mit schweren Rhythmusereignissen als in der Gruppe ohne schwere Ereignisse beobachtet.

Es ist schon länger bekannt, dass ein erhöhtes SCD-Risiko bei Patienten mit arterieller Hypertonie besteht, insbesondere, wenn diese mit Herzhypertrophie assoziiert sind (54). Erhöhter Hypertonus war sowohl bezogen auf die Gesamtstudienpopulation als auch bei den Patienten mit schweren Rhythmusereignissen sehr häufig ohne Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Abb. 26).

Die häufigste beobachtete Herzrhythmusstörung bei HCM ist das Vorhofflimmern. Es tritt bei etwa 20% der Patienten mit einer jährlichen Inzidenz von bis zu 2% auf. Das wird durch mehrere Faktoren wie Alterung und erhebliche Dilatation des linken Vorhofs begünstigt. In etwa einem Drittel der Fälle wird diese Rhythmusstörung von den Patienten gut vertragen, kann aber auch zu akuter klinischer Verschlechterung mit Synkopen oder Herzinsuffizienz führen. Eine hypertrophierte linke Herzkammer mit Relaxationsstörung ist besonders mit ausgeprägter Symptomatik behaftet. Auffällig ist zusätzlich, dass die HCM-Patienten mit VHF häufiger Schlaganfälle als VHF-Patienten ohne HCM erleiden (19, 55). Auch in unserer Studie wurde eine ähnliche Prävalenz festgestellt. Die Gruppe mit schweren Rhythmusereignissen hatten häufiger Vorhofflimmern.

HCM-Patienten können sowohl eine systolische als auch eine diastolische Dysfunktion zeigen. Eine Studie von Rudzki konnte eine Korrelation zwischen dem SCD-Risiko und dem

Schweregrad der Dyspnoe nach der NYHA-Klassifikation aufzeigen. In dieser Studie sind 2 von 81 Patienten mit Dyspnoe Grad I-II (0,82%/Jahr) und 7 von 91 Patienten mit Dyspnoe Grad III-IV (2,54%/Jahr) innerhalb von 3-jährigen Beobachtungszeit an SCD verstorben (56). Entsprechend der klinischen Indikation zur PTSMA berichtete die Mehrheit unserer Gruppe über Dyspnoe Grad III-IV. Die Dyspnoe in unserer Studie war vergleichbar bei Patienten mit/ohne schwere Rhythmusereignisse.

Mit der Einführung der Septumablation in die HOCM-Therapie entwickelte sich bei den Kardiologen die Befürchtung vor einer erhöhten Letalität infolge der Narbenbildung. Jensen et al. konnten keinen Hinweis auf ein höheres SCD-Risiko in einer Kontroll-Fall-Studie zeigen. Das Überleben in den PTSMA-behandelten Patienten und in den HCM-Kontrollkohorten war ähnlich. Die Übersterblichkeit in der PTSMA-Kohorte im Vergleich zur Hintergrundpopulation scheint eher auf die HCM als auf die PTSMA zurückzuführen zu sein (57).

Der RSB ist eine sehr häufige Komplikation nach der PTSMA und wird auf ca. 50% geschätzt. Es bestehen schon Hinweise darauf, dass Patienten mit neu aufgetretenem RSB nach der Septumablation ein besseres Ergebnis nachweisen als bei denen ohne RSB (4). In unserem kleinen Kollektiv ist der RSB mit 64% noch häufiger gewesen (Abb. 32).

In unserer Studie trat der LSB nach PTSMA bei 4% der HOCM-Patienten auf. Diese Komplikation war in unserem Patientenkollektiv nur bei Männern zu beobachten. Im Gegensatz dazu tritt der LSB nach Myektomie viel häufiger auf (Abb. 33) (16).

In der Literatur wird das Auftreten eines passageren AV-Block III° auf ca. 50% und eines permanenten AV-Block III° auf ca. 10-15% beschrieben (4, 25). Das liegt an dem sehr engen anatomischen Ort der Ablation und der Lokalisation des AV-Knotens. In unserem Zentrum kommt der AV-Block III° (passager/permanent) zwar seltener vor, aber mit 32% immer noch sehr häufig. Wir konnten keine Korrelation zwischen der injizierten Alkoholmenge und dem Auftreten von AV-Block III° in unserer Studie zeigen (Abb. 34 und 35).

Eine permanente AV-Blockierung mit der Notwendigkeit eines implantierten Dauer-Schrittmachers wurde bei 12 Patienten (21%) bezogen auf das Gesamt-Patientenkollektiv erforderlich. Das war häufiger als in der Literatur beschrieben und ist vermutlich der geringen Patientenzahl geschuldet (Abb. 36).

In unserer Untersuchung bestand ein Zusammenhang zwischen dem prognostizierten und beobachteten SCD-Risiko des Gesamtpatientenkollektiv. Ob aber bezogen auf alle HCM-Patienten der SCD-Score von 2014 die tatsächlich gefährdeten Patienten entdeckt, ist zur Zeit eine zu klärende Frage. Diese Diskussion lässt sich auch an den Ergebnissen unserer Studie

dokumentieren. Zwei HOCM-Patienten erlitten in unserer Studie einen SCD. Einer von ihnen hätte nach dem aktuellen Score keine Empfehlung für einen AICD gehabt (Abb. 43).

HOCM-Patienten mit schweren Ereignissen wiesen häufig eine oder mehrere andere begleitende kardiovaskuläre Erkrankungen auf, wie z. B. KHK, VHF, arterielle Hypertonie oder Klappenerkrankung. Zusätzlich zeigt diese Statistik auch die Korrelation zwischen einer ungeklärten Synkope, einer positiven Familienanamnese für SCD, der dokumentierten NSVT und dem SCD-Risiko (Tabelle 4 und 5).

Genetische Untersuchungen haben bisher keinen Einzug in die Vorhersage-Scores gefunden. Die MRT-Bildgebung öffnet bei Bedarf einen Weg zur nichtinvasiven Untersuchung, insbesondere bei Patienten mit schlechtem Schallfenster im TTE. Uneinheitlich ist die Meinung, ob der Nachweis einer Myokardfibrosierung bei HCM-Patienten die Entstehung von Arrhythmien begünstigt. Mit Hilfe des MRT's kann man die Ausprägung der Fibrose auf eine nicht invasive Art und Weise quantifizieren. Folgende morphologische Charakteristika haben sich unter anderem für die Risikostratifizierung teilweise als nützlich erwiesen und lassen sich mittels MRT eruieren (24):

- Genaue Angabe der maximalen Myokarddicke
- Dynamische LVOT-Obstruktion sowie mögliche Mitralklappeninsuffizienz
- Ischämie bzw. myokardialer Perfusionsdefekt
- Linksventrikuläre Dilatation und eingeschränkte systolische Funktion
- Myokardfibrose

Nach der PTSMA wird nicht unerwartet der errechnete SCD-Risiko-Score statistisch gesenkt. Ob dieses Ergebnis mit der Praxis kongruent ist, wurde in größeren Studien nicht geprüft, ist jedoch eine sehr interessante Frage für die Zukunft. In unserem Kollektiv wurde nach Ablation keine höhere Mortalität als das vorhergesagte Risiko nachgewiesen.

Bis jetzt ist noch unklar, ob eine Korrelation zwischen dem SCD-Risiko und der Höhe der Creatinkinase als Ausmaß der induzierten Narbe nach PTSMA besteht. Die Befürchtungen bestehen darin, ob die Narbenbildung nach PTSMA proarrhythmogen wirkend ist, wobei in unserem Kollektiv keine erhöhte Mortalitätsrate nachgewiesen werden konnte (25) (Tabelle 6). SCD bei Sportlern ereignet sich regelmäßig. Meistens liegt eine nicht erkannte HCM als Ursache zugrunde. Man darf eine HCM allein aufgrund positiver Sportanamnese ohne erweiterte Diagnostik sicherlich nicht ausschließen. Auch eine ausgeprägte Hypertrophie kann nicht nur auf die schon lange bestehende Hypertonie zurückgeführt werden (26).

Es kam in unserem Patientenkollektiv periprozedural bei keinem Patienten zu tachykarden Herzrhythmusstörungen. Die PTSMA erzielte schon frühzeitig die Reduktion der Häufigkeit beeinflussbarer Risikofaktoren für das Auftreten eines plötzlichen Herztods gemäß des ESC-Score's von 2014 (4).

Eine Schwierigkeit des neuen AICD-Scores ist die kategorisierte Empfehlung einer primärprophylaktischen AICD-Implantation ohne Berücksichtigung beispielsweise des tatsächlichen Lebensalters und sonstiger klinischer Begleitumstände. Ein prognostiziertes 5-Jahres-SCD-Risiko von 5% hat beispielsweise für einen jungen Patienten mit prinzipiell langer Lebenserwartung eine andere, d.h. in diesem Falle schlechtere Bedeutung als für einen älteren Patienten mit prinzipiell noch kurzer Lebenserwartung. Schon aus diesem Grunde, und das zeigen auch unsere Beobachtungen, muss die Indikationsstellung zur primärprophylaktischen AICD-Implantation immer eine individuelle, die Lebensumstände der Patienten berücksichtigende Entscheidung sein.

10. Zusammenfassung

Randomisierte Studien unterschiedlicher gradientenreduzierender Verfahren bei der HOCM fehlen. Bzgl. der PTSMA liegen Verlaufsbeobachtungen vor, deren Ergebnisse von der Expertise der behandelten Zentren abhängen.

Wenn die Indikation für die septale Ablation besteht, gibt es in der Regel keine absoluten Kontraindikationen. Allerdings sollte man bei Nierenerkrankten vorsichtig mit der KM-Gabe sein.

Die Myektomie sollte besonders bei der Notwendigkeit eines zusätzlichen herzchirurgischen Eingriffes bevorzugt werden.

Obwohl der SCD-Score 2014 der erste validierte Score ist, bleibt die Ungewissheit bestehen, die gefährdeten Patienten von SCD möglichst sicher zu entdecken. Über die im Score erfassten Risikofaktoren hinaus existieren weitere Risikofaktoren, die noch intensiver untersucht werden müssen. Diese könnten möglicherweise die Vorhersage des SCD-Risikos noch mehr verbessern.

Das Kardio-MRT ist ein vielversprechendes Verfahren zur Informationsgewinnung bei HCM und sollte in Zukunft mehr Aufmerksamkeit von den Kardiologen erlangen.

Auch die genetischen Untersuchungen sollten bei bestimmten Fragestellungen angestrebt werden.

Man kann die Lebensqualität von HOCM-Patienten durch die PTSMA stark verbessern, ohne die Prognose zu verschlechtern.

11.Literaturverzeichnis

1. Frenzel H, Schwartzkopff B, Hort W: Hypertrophische Kardiomyopathie. In: Seifert G, (ed.): Pathologie des Endokards, der Kranzarterien und des Myokards. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag 2000; p. 941.
2. Teare D: Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958; 20: 1-8.
3. Maron BJ, Maron MS, Wigle ED, Braunwald E: The 50-year history, controversy, and clinical implications of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy: from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 191-200.
4. Seggewiss H, Pfeiffer B, Rigopoulos AG: Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie – aktueller Stand in Diagnostik und Therapie. *Aktuelle Kardiologie* 2016; 5: 32-9.
5. Marian AJ, Braunwald E: Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res* 2017; 121: 749-70.
6. Seggewiss H, Koljaja-Batzner A, Seggewiss K, Meesmann M: [Syncope in hypertrophic (obstructive) cardiomyopathy]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2018; 29: 141-3.
7. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastakis A, et al.: 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35: 2733-79.
8. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE: Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. *Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. Circulation* 1995; 92: 785-9.
9. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ: New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1249-54.
10. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al.: HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357: 1301-10.
11. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE: Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. A wide angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients. *Am J Cardiol* 1981; 48: 418-28.

12. Chatterjee TT, Nienaber CA: Hypertrophe Kardiomyopathie. In: Bob A, Bob K, (eds.): Duale Reihe Innere Medizin 2012.
13. Stöllberger C, Finsterer J: Hypertrophe Kardiomyopathie. Wien Klin Wochenschr Educ 2009; 4: 1-13.
14. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al.: Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. Circulation 2006; 114: 2232-9.
15. Klues HG, Maron BJ, Dollar AL, Roberts WC: Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1992; 85: 1651-60.
16. Nishimura RA, Seggewiss H, Schaff HV: Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: Surgical Myectomy and Septal Ablation. Circ Res 2017; 121: 771-83.
17. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al.: A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). Eur Heart J 2014; 35: 2010-20.
18. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al.: American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1687-713.
19. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolaro A, Traverse JH, Maron BJ: Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2001; 104: 2517-24.
20. Gkaniatsas S: Spiroergometrische Charakteristika von Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie und Indikation zur interventionellen Therapie, Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum Doktorarbeit in Ruhr-Universität Bochum, 2012.
21. Blank C, Neugebauer A, Pfeiffer B, Seggewiss H: Safety of cardiopulmonary exercise tests in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J 2009; 30 (Suppl 1): 81.
22. Neugebauer A: Charakteristik von Patienten mit Hypertropher Kardiomyopathie; Eine vergleichende Analyse an drei Referenzzentren, Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum Doktorarbeit in Ruhr-Universität Bochum, 2011.

23. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, et al.: Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 348: 295-303.
24. Schwarz F, Schwab F, Beckmann BM, et al.: [Magnetic resonance imaging of hypertrophic cardiomyopathy : evaluation of diastolic function]. *Radiologe* 2013; 53: 15-23.
25. Batzner A, Pfeiffer B, Neugebauer A, Aicha D, Blank C, Seggewiss H: Survival After Alcohol Septal Ablation in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 3087-94.
26. Lawrenz T, Stellbrink C, Kuhn H: Diagnose und Therapie der hypertrophen Kardiomyopathie und ihrer Differenzialdiagnosen. *Kardiologe* 2008; 2: 327-40.
27. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, et al.: Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1251-8.
28. Kim LK, Swaminathan RV, Looser P, et al.: Hospital Volume Outcomes After Septal Myectomy and Alcohol Septal Ablation for Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: US Nationwide Inpatient Database, 2003-2011. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 324-32.
29. Schöndube FA, Schmitto JD: Chirurgische Therapie der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM). *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 2008; 22: 300-6.
30. Schaff HV, Dearani JA, Ommen SR, Sorajja P, Nishimura RA: Expanding the indications for septal myectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of operation in patients with latent obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 303-9.
31. Paumgartner G, Steinbeck G: Hypertrophe Kardiomyopathie. In: T. Brandt T, Göke B, Greten N, et al., (eds.): *Therapie innerer Krankheiten: Springer Medizin Verlag* 2005.
32. Sigwart U: Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995; 346: 211-4.
33. Gleichmann U, Seggewiss H, Faber L, Fassbender D, Schmidt HK, Strick S: [Catheter treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy]. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 121: 679-85.
34. Faber L, Seggewiss H, Gleichmann U: Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1998; 98: 2415-21.

35. Pfeiffer B, Rigopoulos A, Seggewiss H: [Myocardial contrast echocardiography guided alcohol septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy with a new echocardiographic contrast agent]. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137: 2093-6.
36. Koljaja-Batzner A, Pfeiffer B, Seggewiss H: Die hypertrophe Kardiomyopathie - häufig und nicht erkannt. *Internistische Praxis* 2018; 59: 187-201.
37. Seggewiss H, Rigopoulos A, Welge D, Ziemssen P, Faber L: Long-term follow-up after percutaneous septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 856-63.
38. Seggewiss H, Faber L: Percutaneous septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy and mid-ventricular obstruction. *Eur J Echocardiogr* 2000; 1: 277-80.
39. Alam M, Dokainish H, Lakkis N: Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a systematic review of published studies. *J Interv Cardiol* 2006; 19: 319-27.
40. Koljaja-Batzner A, Pfeiffer B, H S: Septal Collateralization to Right Coronary Artery in Alcohol Septal Ablation. Solution to a Dangerous Pitfall. *JACC-Card Intervent* 2018; 11: 2009-11.
41. Goodwin JF, Oakley CM: Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995; 346: 1624.
42. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on P, American Association for Thoracic S, American Society of E, et al.: 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: e153-203.
43. Liebrechts M, Faber L, Jensen MK, et al.: Validation of the HCM Risk-SCD model in patients with hypertrophic cardiomyopathy following alcohol septal ablation. *Europace* 2018; 20: f198-f203.
44. Stollberger C, Huber JO, Enzelsberger B, Finsterer J: Fatal outcome of epileptic seizure-induced takotsubo syndrome with left ventricular rupture. *Eur J Neurol* 2009; 16: e116-7.
45. Veselka J, Jensen MK, Liebrechts M, et al.: Long-term clinical outcome after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: results from the Euro-ASA registry. *Eur Heart J* 2016; 37: 1517-23.
46. Griffin BP, Rimmerman CM, Topol EJ: Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cleveland Clinic Cardiology Board Review: Lippincott Williams and Wilkins* 2007; p. 373.
47. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al.: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.

48. Braunwald E: Hypertrophic cardiomyopathy: the early years. *J Cardiovasc Transl Res* 2009; 2: 341-8.
49. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabò P, Bruzzi P, Maron BJ: Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1778 –85.
50. Steriotis AK, Sharma S: Risk Stratification in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Eur Cardiol* 2015; 10: 31-6.
51. Ibrahim M, Rao C, Ashrafian H, Chaudhry U, Darzi A, Athanasiou T: Modern management of systolic anterior motion of the mitral valve. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 1260-70.
52. Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, Pearle G: Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1344-54.
53. Katritsis DG, Gersh BJ, Camm AJ: A Clinical Perspective on Sudden Cardiac Death. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2016; 5: 177-82.
54. Burkhard-Meier C, Hoppe UC: [Primary prevention of sudden cardiac death]. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 2547-52.
55. Naidu SS: Hypertrophic Cardiomyopathy. 1 ed: Springer-Verlag, London; 2015.
56. Rudzki K: Prognostische Bedeutung klinischer und hämodynamischer Parameter bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie, Dissertation der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Universitätsklinikum Medizinische Klinik und Poliklinik Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie, 2007.
57. Jensen MK, Havndrup O, Hassager C, et al.: Survival and sudden cardiac death after septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Scand Cardiovasc J* 2011; 45: 153-60.

12. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wesentliche klinische und medikamentöse Einflussfaktoren auf die Ausbildung eines linksventrikulären Ausflußgradienten (4).	6
Tabelle 2: Übersicht über chirurgische Therapiemethoden bei stark symptomatischer obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie (29).	19
Tabelle 3: Risikofaktoren des SCD-Risikoscores	26
Tabelle 4: Sensitivität und Spezifität beim klinischen Test	49
Tabelle 5: Die Häufigkeit einigen beobachteten Merkmale in Prozent bei Patienten mit/ohne schweren Rhythmusereignissen retrospektiv.	50
Tabelle 6: Die retrospektiv ermittelten Mittelwerte von einigen beobachteten Merkmale bei Patienten mit(weiß)/ohne (47) schweren Rhythmusereignissen.	51
Tabelle 7: Vergleich aller im SCD-Score von 2014 implementierten Risikofaktoren zwischen den beiden SCD-Patienten.	51

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Schematische Darstellung bekannter HCM-krankheitsverursachender Gene im kardialen Sarkomer (5).....	3
Abbildung 2: Einteilung der HCM nach makroskopischer Charakteristika nach Maron (11, 12). RV: Rechter Ventrikel, LV: linker Ventrikel.	4
Abbildung 3: (A) Ein normaler dünner Myokardschnitt, gefärbt mit Hämatoxylin und Eosin (H & E). (B) Eine geringe Vergrößerung ($\times 4$), H & E-gefärbter, dünner Myokardschnitt eines Patientenherzens mit hypertropher Kardiomyopathie, der eine desorganisierte Myokardarchitektur zeigt. (C) eine höhere Vergrößerung ($\times 20$), H & E-gefärbter Myokardschnitt, der Myozyten-Unordnung zeigt. (D) Ein dünner Myokardschnitt ($\times 20$), gefärbt mit Masson-Trichrom in blau, zeigt Bereiche interstitieller Fibrose (5).	5
Abbildung 4: Typisches säbelscheidenförmiges Flussmuster unter Valsalva aufgrund der dynamischen Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (Pfeiffer und Aicha, Leopoldina-Krankenhaus).....	10
Abbildung 5 + Abbildung 6: Ausgeprägte Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt mit systolischer Vorwärtsbewegung des anterioren Mitralsegels (SAM-Phänomen) zum Ventrikelseptum. RV = rechter Ventrikel, IVS = interventrikuläres Septum, LV = linker Ventrikel, SAM = systolic anterior motion, Ao = Aorta, LA, linker Vorhof, LVOT = linksventrikulärer Ausflusstrakt. (Pfeiffer und Aicha, Leopoldina-Krankenhaus).	11
Abbildung 7: Obstruktive Kardiomyopathie durch Provokation in (%). A Neugebauer, B Pfeiffer et al. Leopoldina Krankenhaus, Schweinfurt (14, 22, 23).	12
Abbildung 8: Verschiedene Muster der Myokardfibrose bei hypertropher Kardiomyopathie, Darstellung einer verzögerten myokardialen Kontrastmittelanreicherung mit segmentierten 2-D-phasensensitiven Inversion-recovery(PSIR)-turbo-fast-low-angle-shot(FLASH)-Sequenzen: Fibrotische Veränderungen sind teilweise sehr diskret (a, b), können retikulär ausgeprägt sein (c, d), oder auch größere zusammenhängende Anteile des Myokards erfassen (e, f) (24).	13
Abbildung 9: Ausgeprägte Ruhe-Variabilität des linksventrikulären Ausflusstraktgradienten im Rahmen einer simultanen Gradienten Messung zwischen Aorta ascendens und linken Ventrikel (4).	14
Abbildung 10: Therapeutische Optionen bei hypertropher Kardiomyopathie (HCM).	16

Abbildung 11: Darstellung der Alkoholapplikation in das Septalgefäß mit Hilfe eines Ballonkatheters. A: Simultane Druckmessung im linksventrikulären Ausflusstrakt und der Aorta mit hohem Gradienten in Ruhe und postextrasystolisch, B: Ausgangsangiographie der linken Koronararterie mit dem vermuteten Ziel Septalast (gelber Pfeil) und Dokumentation der passageren Schrittmachersonde (weißer Pfeil), C: Positionierung eines schmalen »over-the-wire« Ballonkatheters im Zielseptalast (gelber Pfeil), D: Modifizierte Ausgangs-4-Kammerblick-Echokardiographie mit systolischem Kontakt der Mitralklappe und des Septums (Pfeil), E: Dokumentation des Echokonstrastdepots im subaortalen Abschnitt des Kammerseptums in Höhe der Kontaktfläche von Mitralklappe und Septum (Pfeil), F: Injektion von Angiographie-Kontrastmittel durch das zentrale Lumen des »over-the-wire« Ballonkatheters (Pfeil), G: Verschlussener Septalast (Pfeil) nach Ballonentfernung 10 Minuten nach letzter Alkoholinjektion ohne Verletzung des R. descendens anterior, H: Abschließende hämodynamische Messung ohne Ruhe- und postextrasystolischen Gradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt (36).....	22
Abbildung 12: Übereinstimmung zwischen dem beobachteten und vorhergesagten Risiko von SCD nach 5 Jahren. (A) Kalibrierung nach Risikogruppe. Vertikale Balken repräsentieren, die beobachteten (schwarz) und modellbasierten vorhergesagten (grau) Wahrscheinlichkeiten des plötzlichen Herztodes in 5 Jahren. Die vier Risikogruppen (1 - 4) wurden anhand modellbasierter prognostizierter Wahrscheinlichkeiten (0-2, 2-4, 4-6 und 6% 5-Jahres-Risiko von SCD) erstellt (17).	27
Abbildung 13: Die Korrelation zwischen dem beobachteten SCD und der maximalen Wanddicke bei HCM-Patienten innerhalb von 9,6 Jahre im Median (17).....	28
Abbildung 14: AICD-Implantation bei HCM-Patienten nach den ESC-Leitlinien 2014.	31
Abbildung 15: Das mittlere Lebensalter der Patienten in unserem Kollektiv mit der Standardabweichung.	32
Abbildung 16: Die Geschlechterverteilung in der Studienpopulation in %.....	33
Abbildung 17: Die Häufigkeit des familiären plötzlichen Herztodes in der Studienpopulation in %.	33
Abbildung 18: Die Häufigkeit der Synkope in der Studienpopulation in %.....	34
Abbildung 19: Die Prozentzahl der dokumentierten nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien in der Studienpopulation in %.....	34
Abbildung 20: Die Häufigkeit einer abnormalen Blutdruckreaktion in unserem Studienkollektiv in %.....	35

Abbildung 21: Der ermittelte Mittelwert der Muskelverdickung mit der Standardabweichung bei den HOCM-Patienten in der Studienpopulation.	35
Abbildung 22: Die erzielte Reduktion des LVOT-Gradienten nach PTSMA im Durchschnitt mit der Standardabweichung in unserem Studienkollektiv.....	36
Abbildung 23: Der berechnete Mittelwert des LA-Durchmessers bei den HOCM-Patienten mit Standardabweichung in der Studienpopulation.	36
Abbildung 24: Die Häufigkeit von SAM-Phänomen in der Studienpopulation in %.....	37
Abbildung 25: Die Häufigkeit von schweren Klappenvitien in der Studienpopulation in %.	37
Abbildung 26: Die Häufigkeit von KHK in der Studienpopulation in %.	38
Abbildung 27: Die Häufigkeit einer arteriellen Hypertonie in der Studienpopulation in %.	38
Abbildung 28: Die Häufigkeit von VHF in der Studienpopulation in %.....	39
Abbildung 29: Prozentualer Anteil des Dyspnoegrades in der Studienpopulation nach der NYHA-Klassifikation.....	39
Abbildung 30: Die Zahl der notwendigen PTSMA´s bis zum Erreichen eines befriedigenden Ergebnisses.....	40
Abbildung 31: Der ermittelte Mittelwert der CK-Entwicklung nach PTSMA bezogen auf das Gesamtpatientenkollektiv.....	40
Abbildung 32: Die CK-Entwicklung (Mittelwerte \pm Standardabweichung) im Zusammenhang mit der injizierten Alkoholmenge.....	41
Abbildung 33: Die Häufigkeit von RSB nach PTSMA in der Studienpopulation in %.	41
Abbildung 34: Die Häufigkeit von LSB nach PTSMA in der Studienpopulation in %.	42
Abbildung 35: Die Häufigkeit von AV-Block III ^o nach PTSMA in der Studienpopulation in %.....	42
Abbildung 36: Differenzierung der AV-Blockierung anhand der injizierten Alkoholmenge.	43
Abbildung 37: Differenzierung zwischen den Patienten mit einem permanentem AV-Block III mit der Notwendigkeit eines Dauerschrittmachers und denen mit einer passageren AV-Blockierung.	43
Abbildung 38: Signifikante Risikoreduktion für SCD nach PTSMA.....	44
Abbildung 39: Die beobachtete SCD in der Studienpopulation in %.....	45
Abbildung 40: Berechnetes 5-Jahres - SCD – Risiko und tatsächlich beobachtete SCD.	45
Abbildung 41: Die Häufigkeit des erreichten Endpunktes im Patientenkollektiv in %.....	46
Abbildung 42: Die Prozentzahl der Patienten mit einem Defibrillator als primäre oder sekundäre Prophylaxe.	46

Abbildung 43: Die Häufigkeit eines inadäquaten Schock's bei den AICD-Patienten in der Studienpopulation in %.	47
Abbildung 44: Vergleich zwischen dem erreichten Endpunkt und die AICD-Indikation nach dem Score von 2014 in der Studienpopulation.	48
Abbildung 45: Die Häufigkeit eines nicht kardialen Todes in der Studienpopulation in %...	52

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Mein aller erster und herzlichster Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. H. Seggewiß, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit, der freundlichen Hilfe und der mannigfachen Ideengebung, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnete. Die zahlreichen Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene werden mir immer als bereichernder und konstruktiver Austausch in Erinnerung bleiben. Ich habe unsere Dialoge stets als Ermutigung und Motivation empfunden.

Besonderer Dank gilt Frau Dr. Kornelia Seggewiß für Ihre Motivation und Unterstützung.

Ich danke auch Frau Dr. Barbara Pfeiffer für ihren kritischen Diskurs und die Überlassung notwendiger Quellen und Dokumente.

Lieben Dank auch an Frau Dr. Angelika Batzner für die freundschaftlichen vielen wertvollen Anregungen und stete Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank aber gilt meiner Ehefrau, Anca Aicha, die mich mit voller Kraft und Liebe in meinem Weg unterstützt hat.

Lebenslauf

Name: Aicha

Vorname: Diaa

Studium und beruflicher Werdegang

04/2005 – 11/2013 Studium der Humanmedizin Julius-Maximilians-Universität, Würzburg

02/2014 – 11/2019 Assistenzarzt für Innere Medizin und Kardiologie am Leopoldina Krankenhaushaus Schweinfurt unter Leitung von
Prof. Dr. Hubert Seggewiß 02/14 – 06/17
Prof. Dr. Karl Mischke 06/17 – 11/2019

11/2019 Facharzt Innere Medizin

Weitere Qualifikationen:

02/2018 Zusatzbezeichnung Notfall Medizin