

Aus der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie  
des Campus Virchow Klinikums  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Langzeitbeobachtung der Ereignisraten  
in Abhängigkeit des Herzrhythmus  
bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sandra Lieselotte Winkler

aus Amberg

Datum der Promotion: 10.03.2017

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	9
1.1. Einteilung der Kardiomyopathien	9
1.1.1. Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation	9
1.1.2. Definition der American Heart Association	9
1.1.3. Einteilung der europäischen Gesellschaft für Kardiologie	10
1.2. Definition hypertrophe Kardiomyopathie	10
1.3. Epidemiologie	11
1.4. Genetische Grundlagen	11
1.5. Histologische Charakteristika	12
1.6. Pathophysiologie	12
1.6.1. Pathogenese aufgrund erhöhter Kontraktilität	12
1.6.2. Pathogenese aufgrund verminderter Kontraktilität	13
1.6.3. Pathogenese durch erhöhten Energieverbrauch	13
1.6.4. Pathophysiologie der Obstruktion	14
1.6.5. Pathophysiologie des plötzlichen Herztods	14
1.7. Klinik	15
1.7.1. Herzinsuffizienz	15
1.7.2. Vorhofflimmern	16
1.7.3. plötzlicher Herztod	16
1.7.4. Obstruktion	16
1.7.5. „end-stage“ hypertrophe Kardiomyopathie	17
1.8. Symptome	17
1.9. Diagnose	17
1.9.1. Echokardiographie	17
1.9.2. Magnetresonanztomographie	18
1.9.3. Elektrokardiogramm	18

1.9.4. Obstruktion	18
1.9.5. genetische Analyse	19
1.9.6. Schwierigkeiten in der Diagnosestellung	19
1.10. Therapierichtlinien	19
1.10.1. Pharmakotherapie	20
1.10.2. Interventionelle Behandlungsmaßnahmen	20
1.11. Risikostratifizierung	21
1.12. Fragestellung	22
2. Methodik	23
2.1. Auswahl der Patienten	23
2.2. Datenerhebung	23
2.3. Statistische Auswertung	23
2.3.1. Deskriptive Statistik	23
2.3.2. Darstellung der Ergebnisse	23
2.3.3. Testwahl	24
3. Ergebnisse	24
3.1. Beschreibung der erhobenen Daten	24
3.1.1. Altersverteilung der Patienten	24
3.1.2. Erkrankungsdauer der Patienten bzw. Follow-Up-Zeitraum	25
3.1.3. Geschlechtsverteilung	27
3.1.4. Verteilung der klassische Risikofaktoren für plötzlichen Herztod	27
3.1.5. Auftreten von Symptomen	29
3.1.5.1. Symptome bei Diagnosestellung	29
3.1.5.2. Symptome zur letzten Untersuchung	31
3.1.6. Auftreten von Vorhofflimmern	32
3.1.6.1. Alter beim Entwickeln von Vorhofflimmern	33
3.1.7. Werte der Echokardiographische Untersuchung	34

3.1.7.1. Linker Vorhof	34
3.1.7.2. maximale linksventrikuläre Wanddicke	35
3.1.7.3. linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser	36
3.1.7.4. linksventrikuläre Ejektionsfraktion	37
3.1.7.5. Obstruktion des linken Ventrikels	39
3.1.8. medikamentöse Behandlung der Patienten	41
3.1.8.1. medikamentöse Therapie der hypertrophen Kardiomyopathie	41
3.1.8.2. medikamentöse Behandlung aller hypertropher Kardiomyopathie Patienten mit Vorhofflimmern	43
3.1.9. invasive Therapiemaßnahmen	45
3.1.10. Auftreten von Krankheitsereignissen	47
3.1.10.1. Todesursachen unter an hypertropher Kardiomyopathie Verstorbenen	48
3.2. Analyse der Krankheitsereignisse	49
3.2.1. Nicht letaler Schlaganfall und Auftreten von Vorhofflimmern	49
3.2.2. Todesursache Schlaganfall und Auftreten von Vorhofflimmern	50
3.2.3. Todesursache Herzversagen und fortgeschrittenes NYHA Stadium	50
3.2.4. Untersuchung des Outcomes der Patienten	52
3.2.4.1. Definition des Outcomes	52
3.2.4.2. univariate Datenanalyse	52
3.2.4.2.1. Zusammenhang der klassischen Risikofaktoren und Outcome der Patienten	52
3.2.4.2.1.1. überlebter plötzlichem Herztod und Outcome der Patienten	52
3.2.4.2.1.2. positive Familienanamnese für plötzlichen Herztod und Outcome der Patienten	53
3.2.4.2.1.3. Auftreten von NSVT's und Outcome der Patienten	54
3.2.4.2.1.4. pathologische Blutdruckregulation unter Belastung und Outcome der Patienten	54
3.2.4.2.1.5. linksventrikuläre Hypertrophie $\geq 30$ mm und Outcome der Patienten	55

3.2.4.2.1.6. Auftreten von Synkopen und Outcome der Patienten	55
3.2.4.2.2. Zusammenhang Anzahl der klassischen Risikofaktoren und Outcome	56
3.2.4.2.3. Zusammenhang Alter und Outcome der Patienten	56
3.2.4.2.4. Zusammenhang Vorhofflimmern und Outcome der Patienten	57
3.2.4.2.5. Zusammenhang LVOTO und Outcome der Patienten	57
3.2.4.2.6. Zusammenhang ICD und Outcome der Patienten	58
3.2.4.3. multivariate Datenanalyse	58
3.2.4.3.1. Einfluss der einzelnen Variablen auf das Outcome	58
3.2.4.3.2. Einfluss der Anzahl von Risikofaktoren auf das Outcome der Patienten	60
4. Diskussion	60
4.1. Datenerhebung	60
4.2. Einordnung der Ergebnisse	61
4.3. Zusammenfassung der Ergebnisse	65
5. Abkürzungsverzeichnis	67
6. Literaturverzeichnis	69
7. Eidesstattliche Versicherung	71
8. Lebenslauf	72
9. Danksagung	73

## Zusammenfassung

Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist eine Erkrankung mit noch lange nicht erschöpftem Forschungsbedarf. Besonders die ständige Gefahr eines plötzlichen Herztods ist die wohl bedrohlichste Eigenschaft dieser Erkrankung. Dieses Risiko frühzeitig zu identifizieren ist eine enorme Herausforderung und häufiger Forschungsschwerpunkt. Jedoch darf nicht außer Acht gelassen werden, dass der plötzliche Herztod nicht das einzige Krankheitsereignis darstellt, dem die Patienten ausgesetzt sind. Schlaganfälle und fortschreitende Herzinsuffizienz haben einen beträchtlichen Anteil an verhängnisvollen Krankheitsverläufen.

In dieser Untersuchung wurden die Krankheitsereignisse von 149 Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie analysiert. Dabei wurde das Hauptaugenmerk auf die kardialen Todesfälle (9,4 %, n = 14) und die nicht-letalen Schlaganfälle (10,1 %, n = 15) gelegt. Zu kardialen Todesfällen wurde Versterben an plötzlichem Herztod, Schlaganfall oder Herzversagen gezählt und unter dem Begriff „negatives Outcome“ zusammengefasst. Ein Großteil der Arbeit nimmt die Untersuchung dieses Outcomes ein, mit der Frage, ob die etablierte Risikostratifizierung zum Schutz vor plötzlichem Herztod und einige zusätzliche Faktoren, die in der Literatur mit fatalen Krankheitsverläufen assoziiert werden, einen Einfluss darauf zeigen.

Es konnte in dieser Analyse besonders ein Risikofaktor, nämlich das Überleben eines plötzlichen Herztodes, identifiziert werden, der einen signifikanten Einfluss auf das Outcome der Patienten hat. Diesem Risikofaktor kann für die Patienten ein hoher prognostischer Wert zugeordnet werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Patienten, die bereits zuvor einen plötzlichen Herztod überlebt hatten, ein um den Faktor 5,145 erhöhtes Risiko eines negativen Outcomes besitzen. Die identifizierte Patientengruppe scheint an einer verhängnisvollen Form der hypertrophen Kardiomyopathie zu leiden, die sich jedoch nicht allein auf das Risiko für erneuten plötzlichen Herztod beschränken lässt, da diese Patienten zur sekundären Prävention ICDs erhalten.

Des Weiteren zeigte sich unter Patienten mit Vorhofflimmern (45 %, n = 67) zwar ein Zusammenhang (nicht signifikant,  $p = 0,079$ ) mit dem Auftreten von nicht-tödlichen Schlaganfällen, jedoch keine Relation zur Todesursache Schlaganfall oder negativem Outcome. Trotz lückenhafter Antikoagulation (68,7 %, n = 46) konnte in dieser Patientenpopulation keine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität nachgewiesen werden. Es handelt sich hierbei um einen äußerst ungewöhnlichen Umstand, der sich derzeit nur durch den Zufall der Stichprobe erklären lässt und weitere Untersuchungen nach sich ziehen sollte.

Mehrheitlich zeigt sich kein Zusammenhang der untersuchten Variablen mit dem Outcome der Patienten. Die gewonnenen Ergebnisse lassen sich jedoch gut mit anderen Studien vergleichen und zeigen ähnliche Resultate. Somit handelt es sich bei der untersuchten Population von Patienten mit HCM um eine repräsentative Stichprobe, deren Analyse bereits gewonnene Erkenntnisse bestärkt.

## Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a disease whose need for research is not exhausted yet. In particular, the risk for sudden cardiac death (SCD) represents the most vicious feature of this disease for the patients. It is an enormous challenge to identify this risk premature. The established risk stratification gets constantly reassessed for their prognostic value and is common research area. However, it should not be disregarded that sudden cardiac death is not the only disease event, which the patients are exposed to. Strokes and progressive heart failure play also significant role in fatal courses of the disease.

In this monograph the adverse events in 149 patients with HCM were analyzed. The main focus was directed on cardiac deaths (9.4%, n = 14) and on non-fatal strokes (10.1%, n = 15). The term “negative outcome” summarized the cardiac deaths, combining death due to SCD, stroke or heart failure. The analysis of the outcome captures most part of this monograph. The main question was, whether the established risk stratification and some additional factors, that are associated with a fatal disease, show an influence on patient’s outcome.

Particularly one established risk factor, the survival of SCD, could be identified to have significant influence on the patient’s outcome. This risk factor has a high prognostic value. It could be shown that patients, who had previously survived sudden cardiac death, have an increased risk of negative outcome by a factor of 5,145. This identified group of patients seem to suffer from a fatal kind of disease that can not be narrowed exclusively to the risk of SCD.

Furthermore it became apparent, that patients with atrial fibrillation (45%, n = 67) showed connection (not significant, p = 0.079) with the incidence of non-fatal stroke, but no relation to death due to stroke or negative outcome. Despite anticoagulation was incomplete (68.7%, n = 46), it could not be revealed that cardiovascular mortality was increased. This is a highly unusual circumstance which can at present only be explained by coincidence and should attract further research.

In summary the majority of analyzed variables reveal no correlation with the patient's outcome. The results obtained can be compared well with other studies and show similar results. This population of patients with HCM demonstrates a representative sample and the analysis confirms former results.



## 1. Einleitung

### 1.1. Einteilung der Kardiomyopathien

#### 1.1.1. Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation

Die erste Definition der Kardiomyopathien stammt aus dem Jahr 1980. Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation/ WHO) beschrieb Kardiomyopathien als Erkrankungen des Herzmuskels, die ohne erkennbare Ursache auftreten. Dadurch wurden sie insbesondere von den spezifischen Herzmuskelerkrankungen abgegrenzt. [1-3] Zu den spezifischen Kardiomyopathien zählt man Erkrankungen, die eine ähnliche strukturelle Schädigung des Myokards aufweisen können, deren Ursachen aber bekannt sind [1, 2]. Unter anderem können sie durch Infektionen, metabolische Erkrankungen, Muskeldystrophien, Kollagenosen, Bluthochdruck, Koronare Herzerkrankung, Herzklappenfehler, sowie allergische und toxische Reaktionen verursacht werden [1, 2].

Nach ihrer Morphologie werden die Kardiomyopathien in dilatativ, hypertroph und restriktiv eingeteilt [1]. 1995 wurde diese Klassifikation noch durch die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie und die unklassifizierte Kardiomyopathie ergänzt [2].

Es wird jedoch versucht, aufgrund der Komplexität, der Heterogenität und des zunehmenden Wissens über die Kardiomyopathien, mit verschiedenen Ansätzen diese Gruppe an Erkrankungen neu zu definieren.

#### 1.1.2. Definition der American Heart Association

Die American Heart Association (AHA) schlug 2006 vor, Kardiomyopathien als eine heterogene Gruppe von Erkrankungen des Herzmuskels, die mit dessen mechanischer und/oder elektrischer Dysfunktion einhergehen, zu klassifizieren [4]. Die Einteilung richtet sich danach, ob das Herz alleine bzw. hauptsächlich (primäre Kardiomyopathie) oder als Teil einer systemischen Erkrankungen (sekundäre Kardiomyopathie) betroffen ist [4, 5].

Den primären Kardiomyopathien werden vor allem genetisch bedingte Erkrankungen zugewiesen, wie zum Beispiel die hypertrophe Kardiomyopathie, die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, die linksventrikuläre noncompaction Kardiomyopathie und Ionenkanalopathien [4]. Aber in dieser neuen Klassifikation zählen zu den primären Kardiomyopathien auch erworbene Kardiomyopathien, wie die Myokarditis, die Stress-Kardiomyopathie oder die peripartale/postpartale Kardiomyopathie [4].

Eine Besonderheit stellen hier insbesondere die dilatative und die primär restriktive Kardiomyopathie dar, die unter die Bezeichnung gemischt (genetische Prädisposition mit erworbener Komponente) fallen [4].

Den sekundären Kardiomyopathien weist die AHA alle generalisiert systemischen Erkrankungen zu, die den Herzmuskel miteinbeziehen, unabhängig davon, ob sie eine genetische oder erworbene Ursache haben [4]. Hierzu zählen unter anderem Amyloidose, Morbus Fabry, Glykogenspeicherkrankheiten, so wie Vergiftungen mit Schwermetallen und verschiedenen Chemikalien [4].

### 1.1.3. Einteilung der europäischen Gesellschaft für Kardiologie

Aber auch die europäische Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology / ESC) beschäftigte sich 2008 mit diesem Thema und kam zu einer neuen Definition. Dieser folgend sind Kardiomyopathien Herzmuskelerkrankungen, in denen das Myokard strukturell und funktionell geschädigt ist, ohne dass eine Koronare Herzerkrankung, Bluthochdruck, eine Klappenerkrankung oder ein erblich bedingter Herzschaden, der zu einem ähnlichen Bild führen kann, vorliegt [5].

Weiter teilen sie die Erkrankung zuerst nach ihrem Erscheinungsbild ein, in hypertrophe, dilatative, restriktive, arrhythmogene rechtsventrikuläre oder unklassifizierte Kardiomyopathie [5]. Danach wird das jeweilige Erscheinungsbild unterschieden zwischen familiärer/genetischer oder nicht-familiärer/nicht-genetischer Form [5]. Im Folgenden klassifizieren sie noch genauer in bekannte Erkrankungsuntergruppen, idiopathische und unbekannt genetische Ursachen [5]. Die Abgrenzung zu spezifischen Herzmuskelerkrankungen wird aufgegeben und Ionenkanalopathien werden, aufgrund neuer Studienlage, nicht mehr zu den Kardiomyopathien gezählt [5].

Insgesamt bezieht sich diese Einteilung hauptsächlich auf das Erscheinungsbild und die Funktion des Herzens [5]. In der genaueren Klassifikation wird dann versucht, die Aufmerksamkeit auf die genetische Komponente als Ursache für Herzmuskelerkrankungen zu richten und eine differentialdiagnostisches Muster zu etablieren [5].

### 1.2. Definition hypertrophe Kardiomyopathie

Von hypertropher Kardiomyopathie (Hypertrophic Cardiomyopathy/ HCM) spricht man, bei Vorliegen eines hypertrophierten, nicht dilatierten linken Ventrikels und Ausschluss aller anderen möglichen Ursachen, die zu diesem Erscheinungsbild führen können [3-5]. Insbesondere können Bluthochdruck, Aortenklappenstenose und Speicherkrankheiten, wie Amyloidose,

Morbus Fabry und Glykogenspeicherkrankheiten, ein ähnliches Aussehen des Myokards hervorrufen und müssen deshalb ausgeschlossen werden [3-5].

Von hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy/ HOCM) spricht man bei Vorliegen einer hypertrophen Kardiomyopathie und gleichzeitiger Einengung des linksventrikulären Ausflusstrakts (Left Ventricular Outflow Tract Obstruction/ LVOTO) oder der mittleren ventrikulären Anteile (Mid Ventricular Obstruction/ MVO).

### 1.3. Epidemiologie

Bei der hypertrophen Kardiomyopathie handelt es sich um die häufigste, erblich bedingte Herzerkrankung [3, 6, 7]. Weltweit tritt sie in der Gesamtbevölkerung mit einer Prävalenz von 1:500 auf [3, 6, 7]. Es lässt sich weder die Bevorzugung eines Geschlechts noch eine ethnische Verteilungshäufigkeit feststellen [8].

### 1.4. Genetische Grundlagen

Die hypertrophe Kardiomyopathie folgt einem autosomal dominanten Erbgang nach den mendelschen Regeln [9]. Die Phänotypische Genexprimierung und ihre Penetranz sind jedoch sehr variabel und altersabhängig [9]. Man kann mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% davon ausgehen, dass die Nachkommen eines betroffenen Patienten die Mutation und damit das Risiko zu erkranken erben [9].

Definiert wird die hypertrophe Kardiomyopathie als Erkrankung des Sarkomers [10]. Es werden über 1 400 Mutationen in 11 Genen, die vor allem für dicke und dünne Bestandteile der Myofilamentproteine oder der Z-Scheiben codieren, für die Erkrankung verantwortlich gemacht [8-10]. Dabei treten 70 % der Mutationen in zwei Genen,  $\beta$ -Myosin schwere Kette (MYH7) und Myosin bindendes Protein C (MYBPC3), auf [8, 9]. Insgesamt geht man davon aus, dass in 60-70% der Fälle von unerklärbarer linksventrikulärer Hypertrophie Mutationen verantwortlich sind, die sich auf das Sarkomer auswirken [11].

In weniger als 5% der Fälle wird die Erkrankung durch Gene, die für Troponin T, Troponin I,  $\alpha$ -Tropomyosin oder  $\alpha$ -Aktin codieren, verursacht [9]. In etwa 90 % dieser Mutationen handelt es sich um sogenannte „missense“-Mutationen, durch die eine einzelne Aminosäure durch eine Andere ausgetauscht wird [9].

Des Weiteren gibt es noch einige Gene, bei denen ein Zusammenhang mit HCM vermutet wird, die endgültige Bestätigung allerdings noch ausbleibt [8]. Hierzu zählen  $\alpha$ -Myosin schwere Kette

(MYH6), Titin (TTN), Muskel LIM Protein (CSRP3), Telethonin (TCAP), Vinculin (VCL) und Junctophilin2 (JPH2) [8].

Diese heterogenen genetischen Grundlagen mit Mutationen, die teilweise einzigartig nur in einer Familie vorkommen, münden alle in das gleiche Krankheitsbild eines hypertrophierten linken Ventrikels [8].

### 1.5. Histologische Charakteristika

Unter dem Lichtmikroskop fallen bei der hypertrophen Kardiomyopathie einige zelluläre Veränderungen auf.

Die Myozyten sind hypertrophiert mit chaotisch ausgeprägten interzellulären Verbindungen, die die Fasern ungeordnet erscheinen lassen [12, 13].

Es werden Veränderungen an den intramural gelegenen Koronararterien beschrieben. Diese sind gekennzeichnet durch ein eingeeengtes Lumen und verdickte Wandstrukturen, die auf vermehrtes Kollagen der Intima und Media Schichten zurückzuführen sind [12].

Gleichzeitig treten verstärkt Bereiche mit interstitieller Fibrose auf, die als myokardiale Narben verstanden werden. Sie weisen auf Ischämien, durch das Ungleichgewicht aus der vergrößerten Herzmuskelmasse und der eingeschränkten Blutversorgung, hin [12, 13].

### 1.6. Pathophysiologie

Die Pathogenese der hypertrophen Kardiomyopathie ist nur unvollständig aufgeklärt und der Zusammenhang zwischen Mutationen an Genen, die für das Sarkomer codieren, und das Auftreten der Erkrankung, mit den oben genannten histologischen Veränderungen, wirft noch immer Fragen auf [14]. Gängige Hypothesen gehen davon aus, dass die Veränderungen am Sarkomer entweder eine erhöhte [15] oder eine erniedrigte [16] Kontraktilität der Myofilamente bedingen und dies dann zu den spezifischen Veränderungen führt. Im Folgenden wird eine kurze Zusammenfassung aller etablierter Hypothesen erläutert.

#### 1.6.1. Pathogenese aufgrund erhöhter Kontraktilität

Eine erhöhte Kontraktilität entsteht, laut dieser Theorie, als Kompensation [15]. Die Mutation führt zu einem geschädigten Protein, das die Funktion des Sarkomers und somit des gesamten Myokards verändert [15]. Diese Strukturelle Schädigung und Dysfunktion kompensiert das Herz mit verstärkten Kontraktionen, die dann zur Hypertrophie führen [14, 15].

### 1.6.2. Pathogenese aufgrund verminderter Kontraktilität

Eine gebräuchlichere Hypothese geht ebenfalls davon aus, dass die Mutationen eine Dysfunktion des Sarkomers verursachen, diese gehen jedoch mit eingeschränkter Kontraktilität der Myozyten einher [14, 16]. Daraufhin kommt es zu einer erhöhten Stressreaktion der Myozyten, die mit einer Vermehrten Bildung von Faktoren, wie zum Beispiel ACE1, Angiotensin II, IGF-1, TGF- $\beta$ , Endothelin 1, Calcineurin und Rho-Kinase, reagieren [16]. Dies bedingt einen erhöhten Kalzium Einstrom in die Zellen und die Aktivierung verschiedener Transkriptionswege, was zur beschriebenen Hypertrophie, chaotischer Faser Anordnung und interstitieller Fibrose führt [14].

Jedoch lässt sich dadurch nicht erklären, wieso es in ein einigen HCM-Mutationen, Troponin I und  $\alpha$ -Tropomyosin, nachgewiesener Maßen zu erhöhter Kontraktilität kommt [14].

### 1.6.3. Pathogenese durch erhöhten Energieverbrauch

Eine neuere Annahme basiert darauf, dass allen Mutationen ein erhöhter Energieverbrauch gemeinsam ist, der auf einer schlechteren ATP Nutzung des Sarkomers beruht [17].

Tatsächlich weisen Patienten mit HCM einen reduzierten Phosphokreatinin/ATP Quotienten, einen erhöhten Kohlenhydrat Verbrauch und einen erniedrigten pH-Wert in Sinus Coronarius auf, was Rückschlüsse auf einen erhöhten Energie Bedarf zulässt [17]. Die Mutationen führen zu einer schlechteren ATP-Verwertung, die den Herzmuskel in Bedrängnis bringen seinen Energiehaushalt, insbesondere die Kalzium-Wiederaufnahme, aufrecht zu erhalten [17]. Ein Anstieg des zyotsolischen Kalziums führt dann zur Aktivierung Kalzium abhängiger Transkriptionsfaktoren, wie z.B. Calcineurin, NFAT, MEF-2, und im Weiteren zu Hypertrophie und Fibrose [14]. Die Situation kann sich zusätzlich verschärfen, dadurch dass die Mitochondrien auch direkt durch den Energiemangel geschädigt werden können, was zu deren Ausfall und schließlich zur Apoptose der ganzen Zelle führen kann [17].

Die Hypothese erhält Unterstützung, dadurch dass in einigen Erkrankungen, die ebenfalls mit eingeschränktem Energiehaushalt einhergehen, ähnliche Erscheinungsbilder wie bei der hypertrophen Kardiomyopathie auftreten [17]. Diesen sogenannten Phenokopien der hypertrophen Kardiomyopathie können z.B. Mutationen an der mitochondrialen tRNA oder der Fettsäuren Aufnahme in die Zellen zugrunde liegen [17, 18]. Außerdem konnten in experimentellen Tierversuchen an Mäusen, deren Energie Produktion eingeschränkt wurde, ebenso hypertrophierte Ventrikel beobachtet werden [17].

#### 1.6.4. Pathophysiologie der Obstruktion

In etwa 2/3 der Patienten treten Obstruktionen des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOTO) oder der mittleren Ventrikel Anteile (MVO) auf [3, 6, 19]. Die Pathogenese dieser Obstruktionen ist um einiges besser verstanden.

Man geht davon aus, dass eine systolische Bewegung des vorderen Mitralklappen Segels (Systolic Anterior Movement/SAM), die zu einem Kontakt von Mitralklappe und Septum führen, die Ursache dieses Phänomens darstellt [13]. Hervorgerufen wird es durch eine kritische anatomische Nähe von Ein- und Aus-Strom Anteilen des linken Ventrikels [13]. Um das Phänomen zu erklären werden zwei Theorien genutzt. Einerseits der Venturi-Mechanismus, nach dem es aufgrund des eingeeengten Ausflusstrakts und einer schnellen frühen Ejektion zu einem Unterdruck kommt, der das vordere Segel in Bewegung bringt [13]. Andererseits soll der Widerstand ursächlich sein, durch den die Klappe mittels der Kraft des Blutstroms an das Septum gedrückt wird [13].

Des Weiteren können auch Veränderungen am Papillarmuskel zu Obstruktionen in den mittleren Anteilen des Ventrikels führen. Dieser kann, zum Beispiel, ohne dazwischenliegende Chordae tendineae direkt am vorderen Mitralklappen Segel ansetzen, [13]. Dabei führt das systolische Auffliegen des Papillarmuskels und des Septums zu diesem Effekt [13].

Auch ein direktes systolisches Anliegen der mittleren linksventrikulären Ventrikelwände kann eine solche Obstruktion hervorrufen [13].

Zusätzlich kann eine Hypertrophie der apikalen Anteile sich in eine Obstruktion der mittleren ventrikulären Anteile ausweiten und dann zu einer Art Aneurysma mit eingeschränktem Blutfluss führen [13].

#### 1.6.5. Pathophysiologie des plötzlichen Herztods

Das schwerwiegendste Charakteristikum, das sich durch die hypertrophe Kardiomyopathie ergibt, ist das erhöhte Risiko für Patienten an einem plötzlichen Herztod zu versterben [6].

Als Ursache für plötzlichen Herztod unter-Patienten mit HCM werden vor allem ventrikuläre Arrhythmien verantwortlich gemacht [20]. Darunter wurden insbesondere Kammerflimmern, Asystolie und Puls-lose-elektrische-Aktivität (PEA) beobachtet [20]. Vorhofflimmern und hochgradige Atrio-Ventrikuläre-Blöcke scheinen ebenfalls einen Einfluss zu haben [20].

Für die Entstehung der genannten Arrhythmien sind vor allem kreisende Erregungen verantwortlich, die durch unterschiedliche Hypothesen erklärt werden [20].

Die bereits erläuterten histologischen Veränderungen können zu alternativen Leitungsbahnen oder zu gestörter Weiterleitung des Aktionspotentials führen [20].

Aber auch ein gestörter Kalziumhaushalt der Zellen kann Arrhythmien hervorrufen. Einerseits durch verlängerte Repolarisation der Zellen und verkürzte Refraktionsphase, aufgrund erhöhter Kalziumsensitivität. Andererseits durch verlängerte Aktivität Kalzium-abhängiger-Proteine, deren Abbau durch einen beeinträchtigten Kalziumhaushalt gestört wird. [20]

## 1.7. Klinik

Bei der hypertrophen Kardiomyopathie handelt es sich um eine Erkrankung, die mit extrem unterschiedlichen klinischen Verläufen in jedem Lebensalter auftreten kann [3, 12]. Diese klinische und genetische Heterogenität ist besonders charakteristisch für diese Erkrankung und kann teilweise eine Herausforderung an die Diagnose darstellen [6].

Die meisten Patienten können ihr Leben ohne körperliche Einschränkungen und größere interventionelle Eingriffe verbringen und besitzen auch keine eingeschränkte Lebenserwartung [3]. In einigen Fällen jedoch kann es zu schwerwiegenden, progressiven Verläufen kommen, die dann auch mit vorzeitigem Versterben enden können [3]. Insgesamt handelt es sich dabei vor allem um Patienten, in denen eine zunehmende Herzinsuffizienz und/oder Vorhofflimmern auftreten [3].

### 1.7.1. Herzinsuffizienz

Von zunehmender Herzinsuffizienz, die in vollständigem Herzversagen münden kann, sind etwa 15 – 20 % der Patienten betroffen [21]. An Herzinsuffizienz unterschiedlicher Stadien leiden jedoch bis zu 50 % der Patienten [22]. Unter allen Patienten mit HCM ist die zunehmende Dyspnoe das Leitsymptom [22]. Die systolische Herzfunktion bleibt in den meisten Fällen erhalten [22]. In schwerwiegenderen Verläufen sind besonders die zunehmende diastolische Dysfunktion, die abnehmende Ejektionsfraktion, eine plötzliche Abnahme der Obstruktion oder sogar deren Verlust und das Auftreten von Vorhofflimmern auffällig [21].

Zur besseren klinischen Beurteilung wird generell die funktionelle Einteilung der New York Heart Association (NYHA) verwendet. Diese gliedert sich in vier Stadien (I - IV). Dabei reicht die Einteilung von keine Einschränkung der körperlichen Belastungsfähigkeit (Stadium I), über

leichte Einschränkung bei gewöhnlicher Bewegung, ohne Ruhebeschwerden, (Stadium II) und deutliche Einschränkung bei weniger als gewöhnlicher Bewegung, ohne Ruhebeschwerden, (Stadium III), bis hin zu Ruhebeschwerden und Beschwerden bei jeglicher körperlicher Aktivität (Stadium IV). [23]

#### 1.7.2. Vorhofflimmern

In etwa 20 % der Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie tritt im Laufe der Erkrankung Vorhofflimmern auf, viermal so häufig wie in der Normalbevölkerung [8, 24].

Vorhofflimmern wird generell nach seinem zeitlichen Auftreten in paroxysmal, persistierend und permanent unterschieden [25]. In Patienten mit HCM zeigt sich vor allem paroxysmales Vorhofflimmern, das spontan in den Sinusrhythmus konvertieren kann [22]. Aber auch persistierendes Vorhofflimmern, durch therapeutische Interventionen konvertierbar, und permanentes Vorhofflimmern, therapeutisch nicht konvertierbares ständiges Vorhofflimmern, können auftreten [3].

Assoziiert ist es vor allem mit zunehmendem Alter und erweiterten linken Vorhöfen ( $\geq 50$  mm) [8, 24]. Generell spitzt sich nach dieser Diagnose der Erkrankungsverlauf für viele Patienten durch Verschlimmerung der Symptome, das erhöhte Risiko für Schlaganfälle und insgesamt erhöhte Sterblichkeit zu [24]. Das Entwickeln von chronischem Vorhofflimmern ist mit einer schlechteren Prognose verknüpft [26].

#### 1.7.3. plötzlicher Herztod

Außerdem kann in einigen Patienten durch unvorhersehbare, ventrikuläre Tachyarrhythmien ein plötzlicher Herztod eintreten [3]. Das Risiko für ein solch einschneidendes Ereignis wird zwischen 0,7 % (Risiko der Normalbevölkerung) und 6 % angegeben [6, 12, 20, 27]. Besonders dramatisch ist, dass vor allem asymptomatische, junge ( $< 35$  Jahre) Patienten während normaler, täglicher Aktivität betroffen sind [3, 6, 20].

#### 1.7.4. Obstruktion

Das Auftreten von Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOTO) wird allgemein mit einem schwerwiegenderen Verlauf assoziiert [28]. Die Patienten haben eine größere Wahrscheinlichkeit eine stärkere Symptomatik zu entwickeln, einen plötzlichen Herztod zu erleiden oder an Herzversagen in Folge von fortschreitender Herzinsuffizienz zu versterben [28].



Von diesem Phänomen sind Frauen häufiger betroffen, obwohl Zeichen einer Herzinsuffizienz bei Ihnen zeitlich später als bei Männern auftreten [8].

#### 1.7.5. „end-stage“ hypertrophe Kardiomyopathie

Des Weiteren entwickeln etwa 5 % der Patienten eine sogenannte „end-stage“ oder „burned-out“ HCM [21]. Dies geht mit starkem Verlust des Myokards (Abnahme der Wanddicke um ca. 25 %) und starker Einschränkung der, vorher oft hochnormalen, Ejektionsfraktion einher [21]. Die Ventrikel imponieren hypokinetisch und entweder dilatiert oder restriktiv [21]. In dieser Phase kann es aufgrund von Herzversagen zu schweren Komplikationen und erhöhter Sterblichkeit kommen [21].

#### 1.8. Symptome

Die Beschwerden der Patienten können von völlig symptomlos bis stark lebeenseinschränkend variieren [3]. Symptome, die auch oft richtungsweisend in der Verdachtsdiagnose auf hypertrophe Kardiomyopathie sein können, sind unter anderem: Belastungsdyspnoe, belastungsabhängige Thoraxschmerzen, Palpitationen, Schwindel, Präsynkope und Ermüdungserscheinungen [29]. Aber auch das Auftreten kardialer Ereignisse, wie z. B. Synkopen, Vorhofflimmern, akutes Koronarsyndrom, Herzstillstand, Endokarditis, Lungenödem oder Schlaganfall sind möglich [29].

Wie bereits beschrieben, weisen vor allem Patienten mit Obstruktionen im linksventrikulären Ausflusstrakt häufig eine stärkere Symptomatik auf [28], wobei hierunter vor allem Frauen außerordentlich betroffen sind [7, 30].

Außerdem sind die Symptome der zunehmenden Herzinsuffizienz, wie Belastungsdyspnoe bis hin zu Ruhedyspnoe, führend.

#### 1.9. Diagnose

Der Verdacht auf hypertrophe Kardiomyopathie kann während einer Routineuntersuchung aufgrund eines Herzgeräusches oder eines abnormalen 12-Kanal-Echokardiogramms (EKG) gestellt werden, in den meisten Fällen jedoch sind das Auftreten von Symptomen oder ein kardiales Ereignis wegweisend [8, 29].

##### 1.9.1. Echokardiographie

Die Diagnose wird in den meisten Fällen mittels einer 2-Dimensionalen Echokardiographie gestellt, bei der ein hypertrophierter nicht dilatierter Ventrikel auffällig wird [3].

Definitionsgemäß lässt sich keine andere kardiale oder systemische Ursache, die für das Ausmaß der Hypertrophie verantwortlich ist, finden [3]. Insgesamt wird eine maximale Wanddicke von  $\geq 15$  mm vorausgesetzt, jedoch kann auch schon bereits bei milder Hypertrophie von 13-14 mm und positiver Familienanamnese und/oder EKG Veränderungen die Erkrankung diagnostiziert werden [6].

#### 1.9.2. Magnetresonanztomographie

Eine Magnetresonanztomographie (MRT) Untersuchung kann vor allem in Patienten mit schwierigen Schallbedingungen die Diagnose sichern [3]. Es stellt die genaueste Methode dar, die myokardiale Funktion und die linksventrikuläre Masse darzustellen, was Vorhersagen auf einen ungünstigen Verlauf zulässt [31]. Auch kann mittels Kontrastmittelapplikation eine verspätete Aufnahme von Gadolinium (LGE) und damit eine Myokardiale Fibrose gezeigt werden [31].

#### 1.9.3. Elektrokardiogramm

Elektrokardiogramm (EKG) Veränderungen müssen nicht unbedingt zur Stellung der Diagnose vorhanden sein, jedoch können einige charakteristische Zeichen darauf hinweisen [32]. Die meisten Patienten (bis zu 95 %) zeigen im EKG Zeichen von linksventrikulärer Hypertrophie, aber einige (ca. 25%) besitzen auch links anteriore Hemiblöcke oder komplette linke Tawara-Schenkel Blöcke [32]. Außerdem sind extreme negative T-Wellen und „Hypervoltage“- Zeichen charakteristisch, ebenso wie spezifische Infarkt ähnliche Q-Wellen, die besonders in Patienten mit LVOTO auftreten [32]. Generell geht man davon aus, dass das Fehlen solcher HCM typischer Veränderungen eine bessere Prognose vorhersagt [33].

#### 1.9.4. Obstruktion

Die linksventrikuläre Ausflusstrakt Obstruktion (LVOTO) wird ebenfalls mittels 2-Dimensionaler Echokardiographie und continuous-wave Doppler untersucht [3]. Ermittelt wird die Obstruktion unter Ruhebedingungen und unter Belastung, worunter man Valsalva Manöver und körperliche Betätigung versteht [3]. Pharmakologische Belastungsprüfungen mit Dobutamin werden nicht mehr empfohlen [3]. Insgesamt wird jeder ermittelte Gradient, in Ruhe oder unter Belastung,  $\geq 30$  mmHg als Obstruktion gewertet [3].

#### 1.9.5. genetische Analyse

Auch die Genetische Analyse erhält zunehmend Bedeutung in der definitiven Diagnosestellung und als Screening Untersuchung von Familienangehörigen [3]. Dabei wird ein solcher Gentest für Familienangehörige I. Grades empfohlen, ebenso wie eine klinische Untersuchung mittels Transthorakaler Echokardiographie (TTE) und EKG [3]. Leider kann nur in 50 – 60 % der Fälle eine bekannte Mutation identifiziert werden und somit werden viele genetische Varianten entdeckt, deren klinische Relevanz nicht bekannt ist und die häufig zu Verwirrung in der Interpretation führen können [18]. Bei genotyp-positiven Familienangehörigen ohne phänotypisches Korrelat, wird empfohlen Kinder alle 12-18 Monate und Erwachsene alle 5 Jahre klinisch zu untersuchen [3]. Diese Screening Untersuchungen sind von enormer Wichtigkeit, da viele dieser völlig asymptomatischen Patienten in Gruppen mit besonders hohem Risiko für einen plötzlichen Herztod fallen [29].

#### 1.9.6. Schwierigkeiten in der Diagnosestellung

Eine besondere Herausforderung an die Diagnose stellen Patienten da, die sich in der, bereits genannten, „end-stage“ Phase befinden [21]. Sie sind rein morphologisch kaum von einer Dilatativen bzw. Restriktiven Kardiomyopathie zu unterscheiden und können nur anhand vorangegangener Dokumentation oder Familiengeschichte zugeordnet werden [21].

Bei Frauen und auch bei Personen afroamerikanischen Ursprungs wird die Krankheit oftmals erst verzögert erkannt [7, 30]. Außerdem liegt, wenn man die Prävalenz und die Fallzahlen in der klinischen Praxis betrachtet, der Schluss nahe, dass die Erkrankung oft gar nicht erfasst wird [8, 29]. So werden etliche Patienten einem erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod ausgesetzt und können nicht von einer Risikostratifizierung bezüglich dieses kardialen Ereignisses und damit verbundener Präventionsmaßnahmen profitieren.

#### 1.10. Therapierichtlinien

Eine endgültige Therapie für die hypertrophe Kardiomyopathie gibt es nicht.

Die hier zusammengefassten Therapien stammen größtenteils aus den ACCF/AHA (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association) Richtlinien aus dem Jahr 2011. Diese stellen einen ausführlichen, praxisorientierten und soweit wie möglich evidenzbasierten Leitfaden zur Behandlung und Betreuung von Patienten mit HCM dar. [3]

Patienten, die keine Symptome aufweisen, sollten über die Tragweite und den Ernst der Erkrankung aufgeklärt werden und insbesondere das familiäre Screening nahegelegt bekommen

[3]. Es wird empfohlen Abstand von Leistungssport zu nehmen und vor allem bei LVOTO sind Überwässerung und Austrocknung, ebenso wie gewisse Medikamente, insbesondere Vasodilatoren und Diuretika, zu meiden [3]. Außerdem wird den Patienten angeraten sich einer regelmäßigen Risikostratifizierung in Bezug auf plötzlichen Herztod zu unterziehen [3].

#### 1.10.1. Pharmakotherapie

Als pharmakologische Therapie bei symptomatischen Patienten sind Beta-Blocker das Mittel der Wahl [3]. Sollten diese schlecht vertragen werden oder nicht ansprechen, können auch Kalzium-Kanal-Blocker, insbesondere Verapamil aber auch Diltiazem, verabreicht werden [3].

Allerdings gibt es bei LVOTO einige Einschränkungen: Kalzium-Kanal-Blocker sollten mit Vorsicht angewandt werden, vom Verabreichen von Dihydropyridin Typ Kalzium-Kanal-Blockern wird abgeraten [3]. Außerdem wird die Verwendung von Diuretika in LVOTO Patienten nur mit Bedacht empfohlen [3].

Beim Auftreten von Vorhofflimmern sollte mit dem Beginn einer oralen Antikoagulation mit Warfarin oder Dabigatran nicht gezögert werden [26]. Darüber hinaus profitieren die Patienten auch von einer Frequenzkontrolle mittels Beta-Blockern [26]. Zur Rhythmuskontrolle insbesondere bei chronischem Vorhofflimmern wird Amiodaron empfohlen [26].

Ebenso kann Amiodaron bei Patienten mit nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien (NSVT) angewandt werden, um ventrikulären Arrhythmien und plötzlichem Herztod vorzubeugen [20].

#### 1.10.2. Interventionelle Behandlungsmaßnahmen

Zur Therapie des Vorhofflimmerns, besonders in persistierenden Fällen, stellen Katheter Ablationen eine effektive Maßnahme dar, Sinusrhythmus langfristig wiederherzustellen und Symptome deutlich zu mildern [26, 34, 35].

Zur invasive Behandlung der hypertrophen Kardiomyopathie wird besonders bei stark symptomatischen Patienten gegriffen [3]. Als vielversprechender Therapieansatz wird die Verringerung der Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts genutzt [3]. Dafür haben sich zwei unterschiedliche Methoden als Goldstandard etabliert [8]. Zum einen die Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie (TASH) mittels Alkohol und zum anderen die chirurgische Myektomie nach Morrow [8].

Dabei stellt die TASH, als perkutanes, Katheter gestütztes Verfahren, eine minimal invasive Behandlung dar, während dessen Alkohol in eine passende, das Septum perforierende, Arterie injiziert wird. Dieser Vorgang führt dann zu lokalen Umbauvorgängen im Myokard und hinterlässt eine Narbe [36]. Die Narbe macht etwa 10 % der kompletten linksventrikulären Wand aus und kann auch zu Komplikationen führen. In der Hälfte der Patienten tritt ein vorübergehender AV-Block ein und die Implantation eines Schrittmachers ist in 10-20 % der Fälle notwendig [3]. Die Daten dieser relativ neuen Prozedur sind vielversprechend. Dieses Verfahren stellt besonders für Patienten, deren allgemeines Operationsrisiko zu groß ist, eine echte Alternative dar [3].

Die Myektomie nach Morrow bleibt jedoch aufgrund langjähriger Erfahrung und guter Datenlage das Standardverfahren [3]. Während der Operation wird ein Teil des Myokards reseziert und somit der Ausflusstrakt direkt erweitert [3]. Die Methode bietet sich besonders an, wenn gleichzeitig strukturelle Probleme am Mitralklappenapparat oder am Papillarmuskel vorhanden sind, die dann zeitgleich während des Eingriffs behoben werden können [3, 36]. Der Erfolg der Operation ist stark von der Erfahrung des Operateurs abhängig, die Komplikationsrate in kompetenten Zentren ist allerdings gering [3].

Die Gold Standard Methode, um das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien und damit einem plötzlichen Herztod vorzubeugen, ist die Implantation eines intrakardialen Defibrillators (ICD) [20]. Jedoch muss trotz des effektiven Nutzens abgewogen werden, ob die Indikation für einen ICD gerechtfertigt ist, da eine nicht zu vernachlässigende Rate an Komplikationen auftreten können [3]. Direkt nach dem Eingriff drohen Pneumothorax, Perikarderguss, Taschenhämatom, akute Tascheninfektionen und Elektrodendislokation [3]. Doch auch später sind tiefe Venenthrombose der oberen Extremitäten, Infektionen, Elektrodendislokationen, erhöhte Defibrillationsreizschwelle und unangemessenes elektrisches Auslösen möglich [3]. Jährlich treten mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 4 % solche Komplikationen auf, darunter kommt das unangemessene Auslösen des ICDs mit ca. 25 % am häufigsten vor [3]. Ein besonderes Problem stellt die Implantation eines ICDs im Kindesalter dar, da es hier zu noch deutlich höheren Komplikationsraten kommen kann [37].

### 1.11. Risikostratifizierung

Um einen plötzlichen Herztod effektiv durch die Implantation eines ICDs verhindern zu können, muss erst herausgefunden werden, welche Patienten von diesem Verfahren profitieren können. Patienten, die bereits einen Herzstillstand, Kammerflimmern oder hämodynamisch relevante,

anhaltende ventrikuläre Tachykardien überlebt haben, erfahren mit einer Wahrscheinlichkeit von 10 % pro Jahr ein Folgeereignis und erhalten zur sekundären Prävention einen ICD [3].

Das vordringlichste Ziel ist es eine primäre Prävention zu erreichen. Somit sollen Patienten identifiziert werden, die noch kein solches Ereignis hatten, jedoch ein hohes Risiko dafür besitzen. Die Identifikation solcher Patienten richtet sich nach bestimmten Kriterien, die für ein erhöhtes Risiko des einzelnen Patienten sprechen. Zu diesen Kriterien zählen positive Familienanamnese für plötzlichen Herztod, das Auftreten von Synkopen und nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien, das Ausmaß der maximalen linksventrikulären Wanddicke ( $\geq 30$  mm) und das Abfallen des Blutdrucks unter Belastung [3]. Außerdem werden verschiedene Risikomodifizierer diskutiert, die alleine das Risiko nicht erhöhen, jedoch im Zusammenhang mit anderen Risikofaktoren gesehen die Indikation erhärten können [3]. Hierunter fallen LVOTO, LGE in der MRT-Untersuchung, linksventrikuläre apikale Aneurysmen und bestimmte genetische Mutationen [3].

Dabei dürfen all diese Kriterien nicht kumulativ betrachtet werden, da das Auftreten von mehreren Risikofaktoren gleichzeitig nicht mit höherer Wahrscheinlichkeit von angemessenen Interventionen einhergeht [27]. Die Implantation eines ICDs wird immer für den individuellen Fall und nach Patientenwunsch abgewogen werden. Allerdings geht man davon aus, dass Patienten mit mehr als einem Risikofaktor von einem ICD profitieren [27, 38].

Wie bereits beschrieben, wird zur Risikostratifizierung empfohlen regelmäßige Screening-Untersuchungen durchzuführen. Dazu zählen Belastungs-EKG, transthorakale Echokardiographie und Langzeit-EKG. Eine genaue Risikostratifizierung sollte bei Diagnosestellung durchgeführt werden und dann alle 12-24 Monate wiederholt werden. [3]

### 1.12. Fragestellung

Ziel der Untersuchung war die Erstellung einer Datenbank, über die Krankengeschichte der hypertrophen Kardiomyopathie Patienten, der medizinischen Klinik für Kardiologie des Campus Virchow Klinikums, und die retrospektive Analyse von aufgetretenen Krankheitsereignissen. Dabei wurde in der Auswertung der Schwerpunkt auf das Ereignis Versterben an der hypertrophen Kardiomyopathie gelegt. Dieses Ereignis wird im späteren als negatives Outcome der Patienten definiert und stellt den primären Endpunkt der Untersuchung dar. Ausgehend von der etablierten Risikostratifizierung wurde der Einfluss der klassischen Risikofaktoren auf das Outcome der Patienten untersucht. Des Weiteren erfolgte die Überprüfung zusätzlicher Merkmale, denen in der Literatur ein großer Stellenwert zugeschrieben wird. Einbezogen wurde

das Alter der Patienten, Auftreten von Vorhofflimmern und die Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts.

## 2. Methodik

### 2.1. Auswahl der Patienten

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die die Diagnose HCM oder HOCM haben und im Zeitraum vom 06.11.2001 bis 12.03.2014 in der medizinischen Klinik für Kardiologie Campus Virchow Klinikum ambulant oder stationär behandelt wurden. Insgesamt handelt es sich dabei um 217 Patienten. In 31,3 % (68 Patienten) davon konnten die Daten nicht ausreichend genau erhoben werden. In 68,7 % der Fälle (149 Patienten) liegen die Daten vollständig vor und wurden zur Auswertung herangezogen.

### 2.2. Datenerhebung

Die Daten wurden retrospektiv, anhand von Arztbriefen und Ambulanznotizen mittels SAP-Programm, erhoben und während der kontinuierlichen Betreuung der Patienten durch die kardiologische Ambulanz am Campus Virchow Klinikum ergänzt und aktualisiert.

### 2.3. Statistische Auswertung

Die gesammelten Daten wurden in die Programme Excel (Version 2013) und SPSS (Version 22) eingegeben und mit deren Hilfe statistisch ausgewertet. Die statistische Auswertung wurde durch das Institut für medizinische Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité beraten.

#### 2.3.1. Deskriptive Statistik

Stetige Variablen wurden anhand der Schiefe und Kurtosis auf Normalverteilung getestet. Annähernd normalverteilte Variablen werden durch Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum beschrieben. Nicht normalverteilte Merkmale werden mittels Quartil, Minimum und Maximum charakterisiert.

Die Darstellung qualitativer Merkmale erfolgt anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten.

#### 2.3.2. Darstellung der Ergebnisse

Zur Darstellung der Ergebnisse wurden mithilfe der Programme Excel (Version 2013) und SPSS (Version 22) Tabellen und Diagramme erstellt. Zur besseren graphischen Übersichtlichkeit wurden Histogramme, Balken- und Kreisdiagramme verwendet.

### 2.3.3. Testwahl

Die univariate Analyse stetiger Merkmale erfolgte mittels t-Test für unabhängige Stichproben. Der Zusammenhang qualitativer Merkmale wurde durch den Chi-Quadrat-Test für unabhängige Stichproben untersucht. In Fällen zu kleiner Einzelstichprobengröße wurde der exakte Test nach Fisher angewandt.

In der multivariaten Analyse wurde, um den Einfluss der einzelnen Merkmale auf eine abhängige Variable zu testen, eine logistische Regression durchgeführt und das Odds Ratio ermittelt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Beschreibung der erhobenen Daten

#### 3.1.1. Altersverteilung der Patienten

Die 149 untersuchten Patienten waren zum Zeitpunkt ihrer letzten Untersuchung im Mittel 58,2 Jahre alt, mit einer Standardabweichung von  $\pm 17,4$  Jahren. Der jüngste Patient war zum Ende des Untersuchungszeitraums 18,9 Jahre alt und der älteste Patient 88,2 Jahre. Das Alter der Patienten ist annähernd normalverteilt. [Tabelle 1, Abbildung 1]

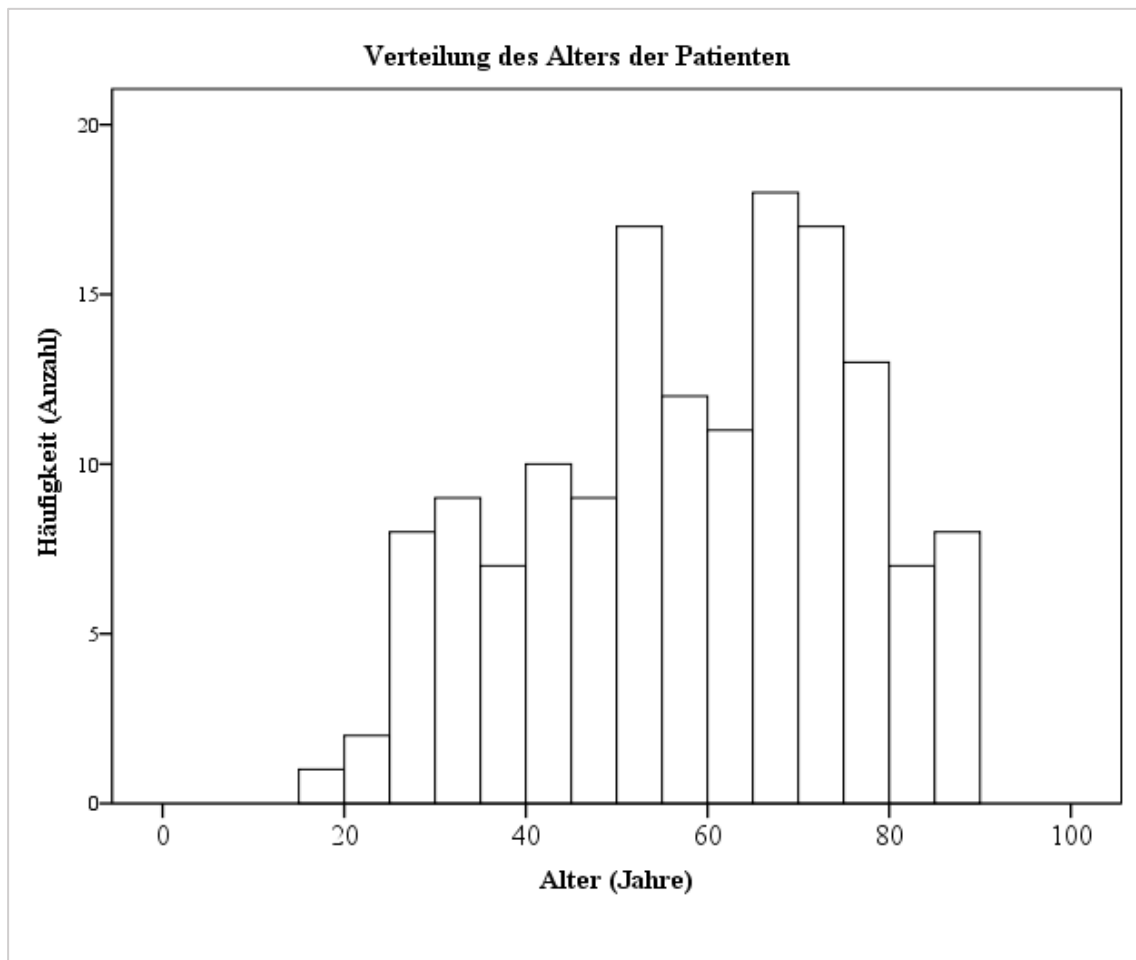
Tabelle 1: Verteilung des Alters der Patienten zur letzten Follow-Up-Untersuchung

n (Anzahl)	149
Mittelwert (*)	58,2
Standardabweichung (*)	17,4
Minimum (*)	18,9
Maximum (*)	88,2

\* Jahre



Abbildung 1: Verteilung des Alters der Patienten



### 3.1.2. Erkrankungsdauer der Patienten bzw. Follow-Up-Zeitraum

Unter den 149 untersuchten Patienten konnte in 146 Fällen der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und der letzten Follow-Up-Untersuchung genauer eingegrenzt werden. 3 Patienten machten diesbezüglich keine Angaben.

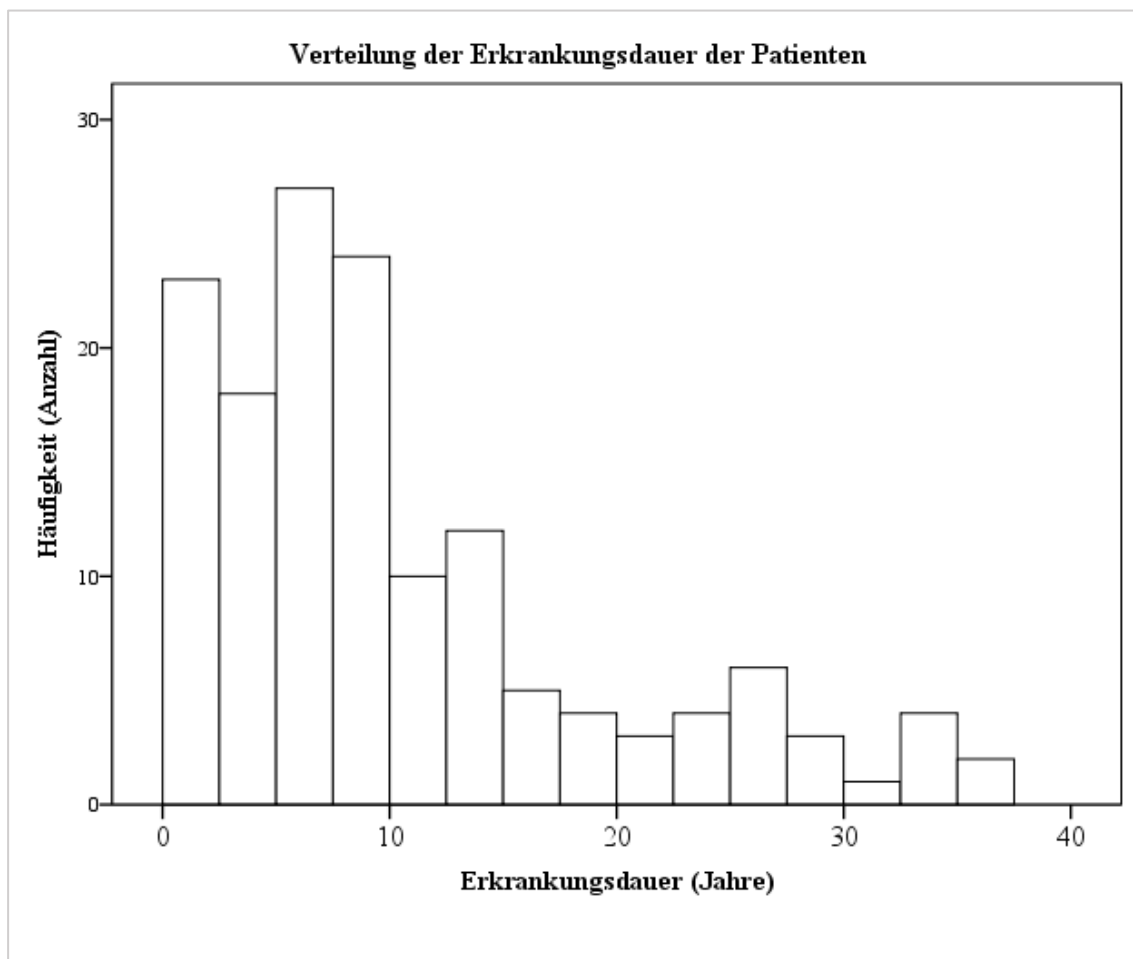
Die Dauer der Erkrankung ist nicht normalverteilt. Die Spanne der Erkrankungsdauer liegt zwischen 37,1 und 0,0 Jahren (Ein Patient verstarb kurz nach der Diagnose). Das 25 % Quartil befindet sich bei 4,6 Jahren, das 50 % Quartil oder Median bei 8,5 Jahren. Der Wert des 75 % Quartil beträgt 14,1 Jahre. [Tabelle 2, Abbildung 2]

Tabelle 2: Erkrankungsdauer der Patienten

n (Anzahl)	Gültig	146
Minimum (*)		0,0
Maximum (*)		37,1
Quartile (*)	25%	4,6
	50%	8,5
	75%	14,1

\*Jahre

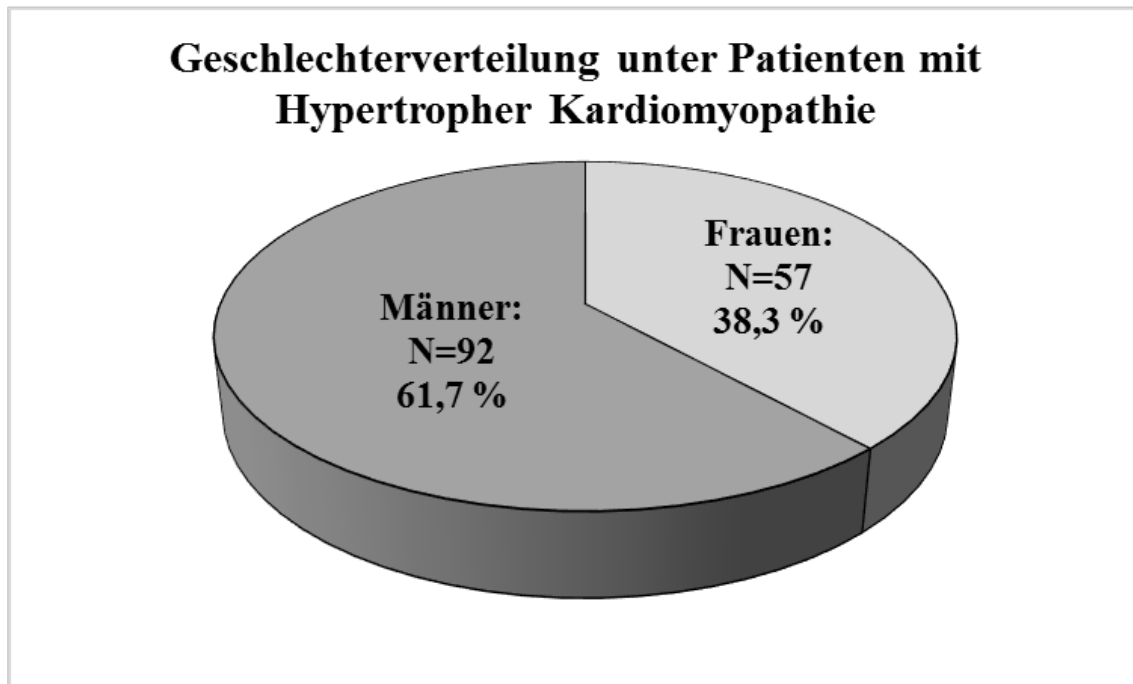
Abbildung 2: Verteilung der Erkrankungsdauer der Patienten



### 3.1.3. Geschlechtsverteilung

Die untersuchten Patienten waren zu 61,7 % (92 Patienten) männlich und zu 38,3 % (57 Patienten) weiblich. [Abbildung 3]

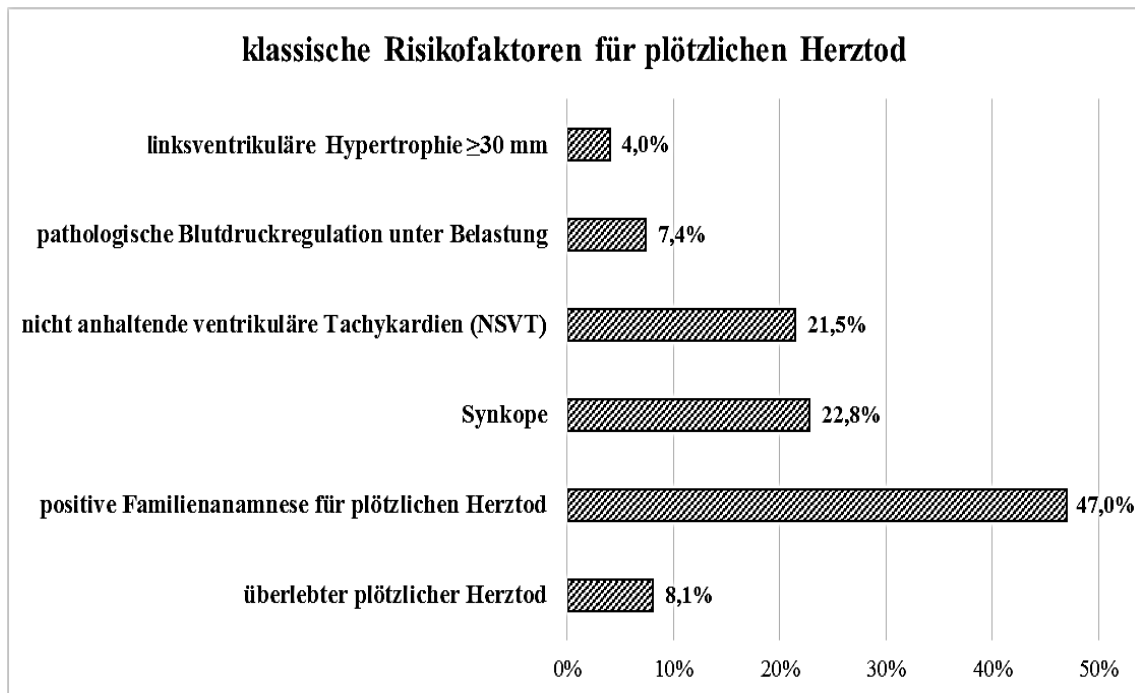
Abbildung 3: Verteilung des Geschlechts



### 3.1.4. Verteilung der klassische Risikofaktoren für plötzlichen Herztod

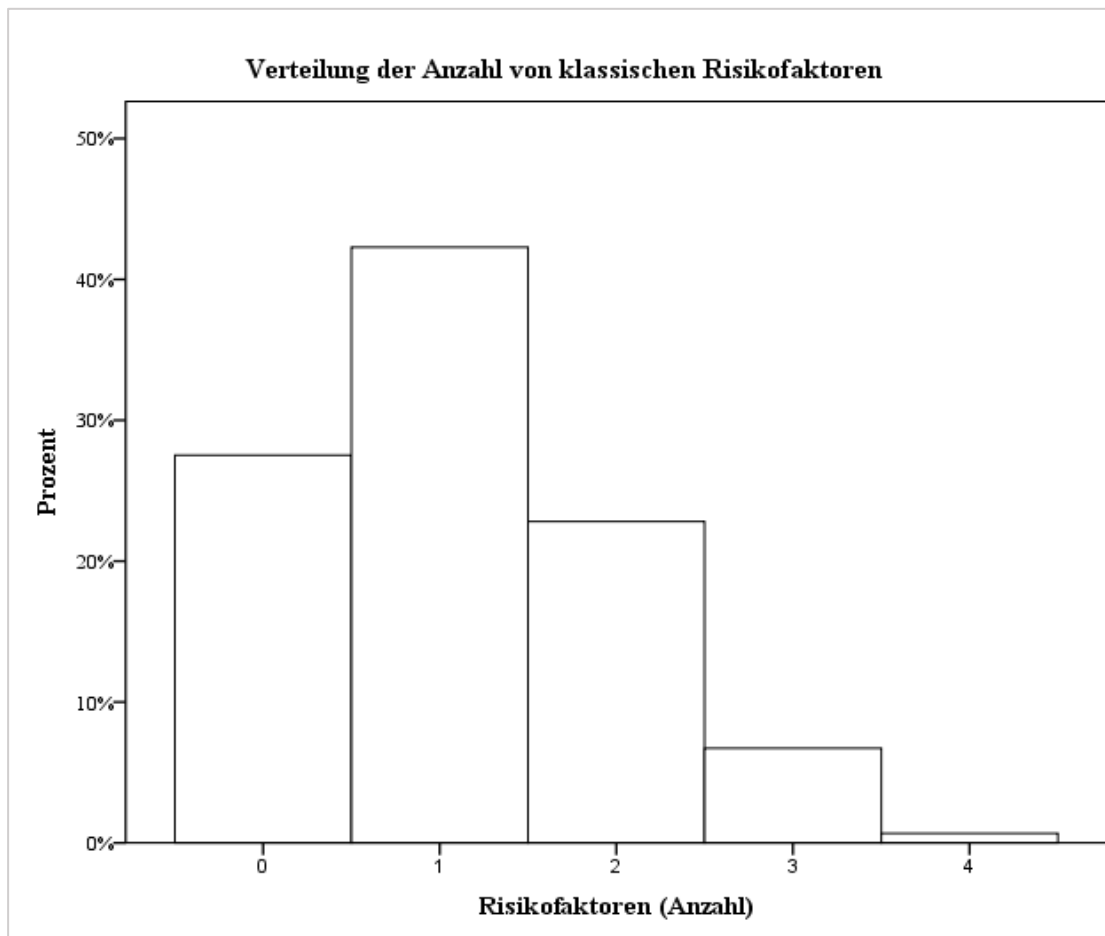
Die einzelnen klassischen Risikofaktoren für das Auftreten eines plötzlichen Herztods traten mit folgenden Häufigkeiten auf. 8,1 % (12 Patienten) hatten bereits einen plötzlichen Herztod überlebt. 47,0 % (70 Patienten) besaßen eine positive Familienanamnese für plötzlichen Herztod. 22,8 % (34 Patienten) waren synkopiert. 21,5 % (32 Patienten) zeigten im Langzeit-EKG nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien (NSVT). 7,4 % (11 Patienten) konnten im Belastungs-EKG ihren Blutdruck nicht adäquat regulieren. Außerdem zeigte sich in 4,0 % (6 Patienten) eine starke Hypertrophie des linken Ventrikels, mit einer maximalen Wanddicke  $\geq 30$  mm. [Abbildung 4]

Abbildung 4: Häufigkeiten der klassischen Risikofaktoren für plötzlichen Herztod



Die Anzahl von klassischen Risikofaktoren pro Patient verteilt sich folgendermaßen. 27,5 % (41 Patienten) wiesen keinen klassischen Risikofaktor für plötzlichen Herztod auf. Einen Risikofaktor besaßen 42,3 % (63 Patienten), zwei Risikofaktoren 22,8 % (34 Patienten) und drei Risikofaktoren fielen in 6,7 % (10 Patienten) auf. Vier Risikofaktoren wurden in 0,7 % (1 Patient) bemerkt. Die am häufigsten vorkommende Anzahl war ein Risikofaktor. [Abbildung 5]

Abbildung 5: Verteilung der Risikofaktoren

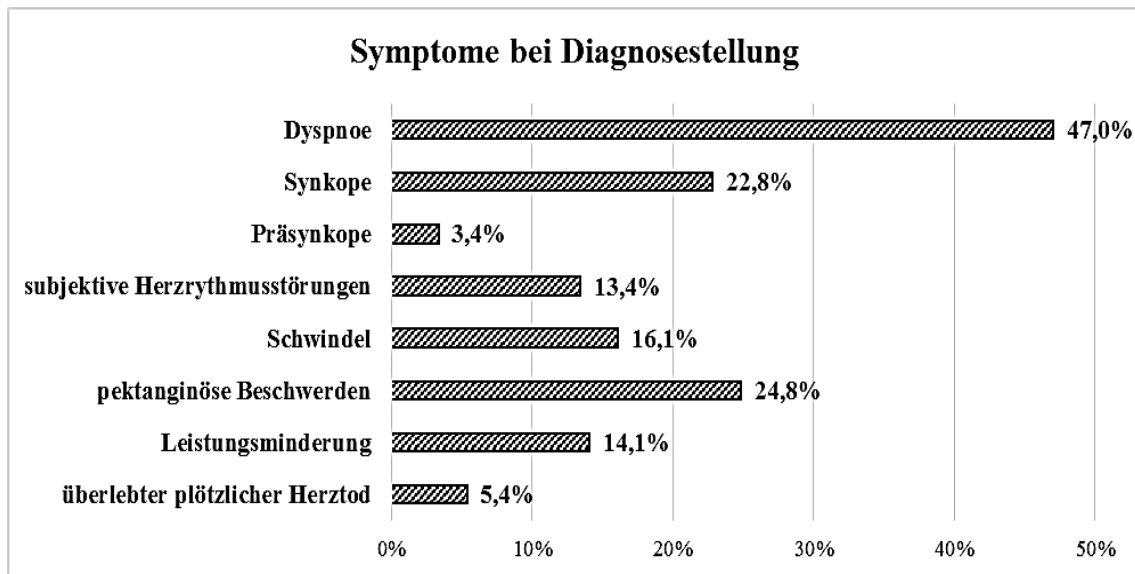


### 3.1.5. Auftreten von Symptomen

#### 3.1.5.1. Symptome bei Diagnosestellung

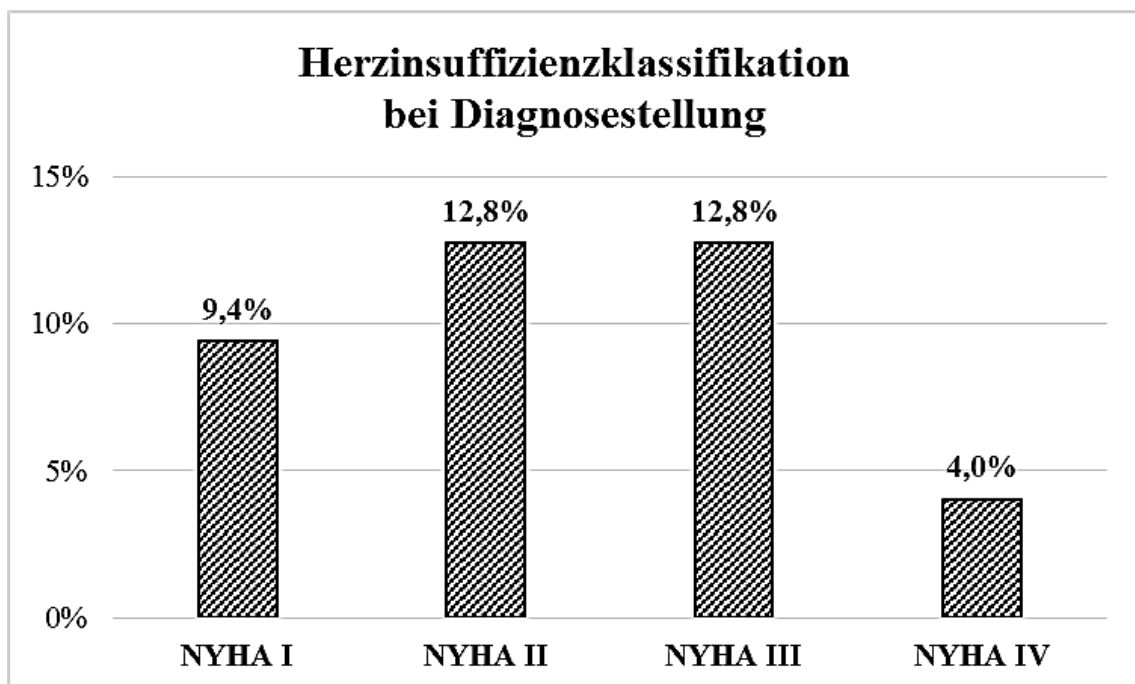
71,1 % (106 Patienten) zeigten bei Diagnosestellung Symptome. Davon klagten 14,1 % (21 Patienten) über diffuse Symptome wie subjektive Leistungsminderung, Müdigkeit und Schwäche. 24,8 % (37 Patienten) gaben pektanginöse Beschwerden an. 16,1 % (24 Patienten) litten unter Schwindel und 13,4 % (20 Patienten) an subjektiven Herzrhythmusstörungen. 3,4 % (5 Patienten) erlebten eine Präsynkope und 22,8 % (34 Patienten) eine Synkope. 47,0 % (70 Patienten) litten unter Dyspnoe. 5,4 % (8 Patienten) fielen durch einen plötzlichen Herztod und anschließende erfolgreiche Kardio-Pulmonale-Reanimation als Erstsymptom der hypertrophen Kardiomyopathie auf. [Abbildung 6]

Abbildung 6: Symptome aller Patienten bei Diagnosestellung



Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigten einigen Patienten Zeichen einer Herzinsuffizienz und konnten dementsprechend nach NYHA (New York Heart Association) klassifiziert werden. 9,4 % (14 Patienten) erhielten demnach NYHA I, 12,8 % (19 Patienten) NYHA II, weitere 12,8 % (19 Patienten) NYHA III und 4,0 % (6 Patienten) wurden in NYHA IV eingeteilt. [Abbildung 7]

Abbildung 7: Herzinsuffizienzklassifikation bei Diagnosestellung

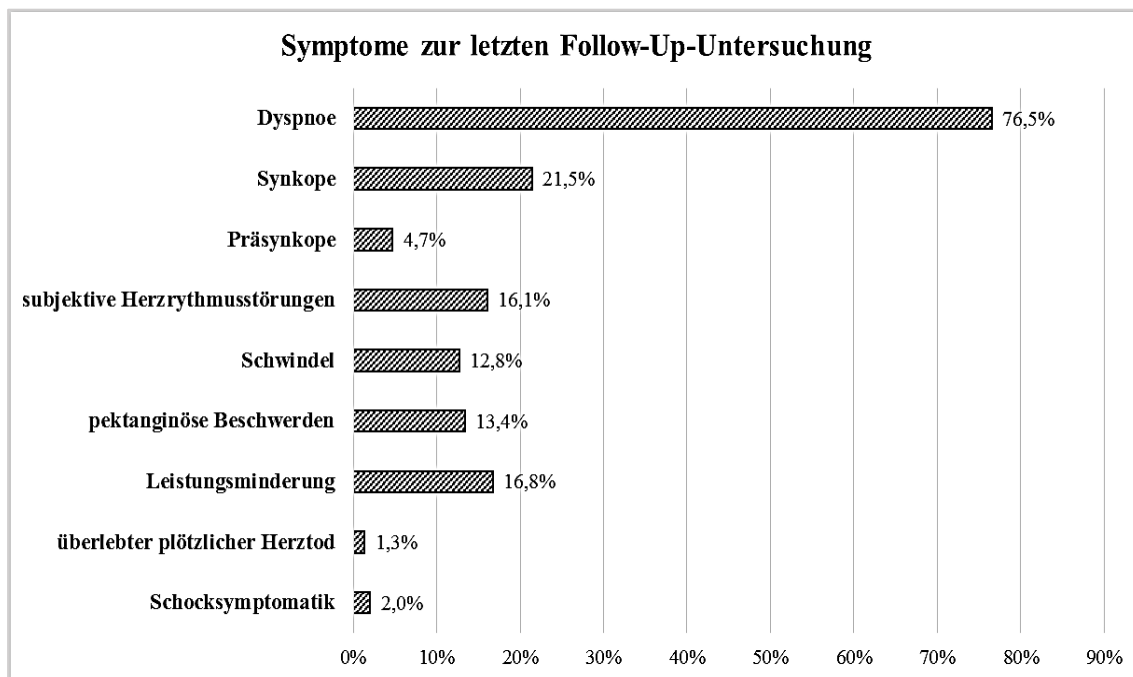


Einteilung nach NYHA (New York Heart Association)

### 3.1.5.2. Symptome zur letzten Untersuchung

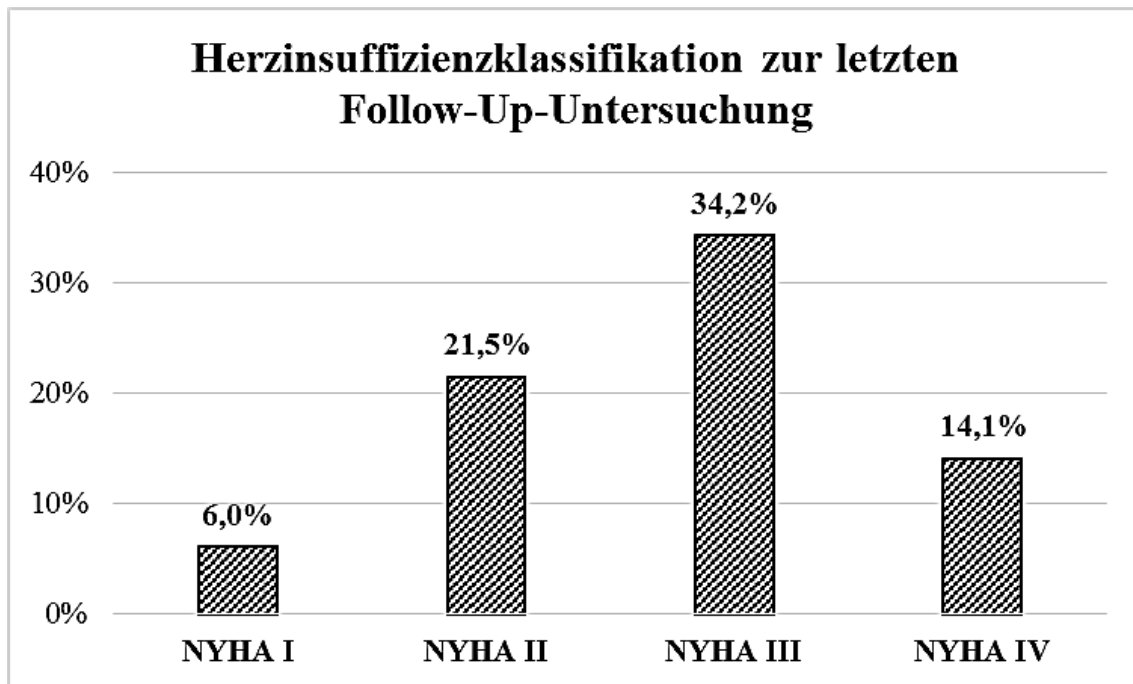
75,8 % (113 Patienten) litten auch bei ihrer letzten Untersuchung unter Symptomen. Unter subjektiver Leistungsminderung, Müdigkeit und Schwäche litten 16,8 % (25 Patienten). Pektanginöse Beschwerden gaben 13,4 % (20 Patienten) an. Über Schwindel klagten 12,8 % (19 Patienten). Subjektive Herzrhythmusstörungen empfanden 16,1 % (24 Patienten). Eine Präsynkope erlitten 4,7 % (7 Patienten) und eine Synkope 21,5 % (32 Patienten). Über Dyspnoe klagten 76,5 % (114 Patienten). 2,0 % (3 Patienten) wurden wegen Kreislaufversagens im Sinne einer Schocksymptomatik behandelt. Einen plötzlichen Herztod überlebten, während des Untersuchungszeitraums, dank Kardiopulmonaler Reanimation 1,3 % (2 Patienten). [Abbildung 8]

Abbildung 8: Symptome aller Patienten bei letzter Follow-Up-Untersuchung



Zur letzten Untersuchung der einzelnen Patienten zeigten 6,0 % (9 Patienten) Zeichen einer Herzinsuffizienz nach NYHA I, nach NYHA II 21,5 % (32 Patienten), nach NYHA III 34,2 % (51 Patienten) und nach NYHA IV 14,1 % (21 Patienten). [Abbildung 9]

Abbildung 9: Herzinsuffizienzklassifikation aller Patienten zur letzten Untersuchung



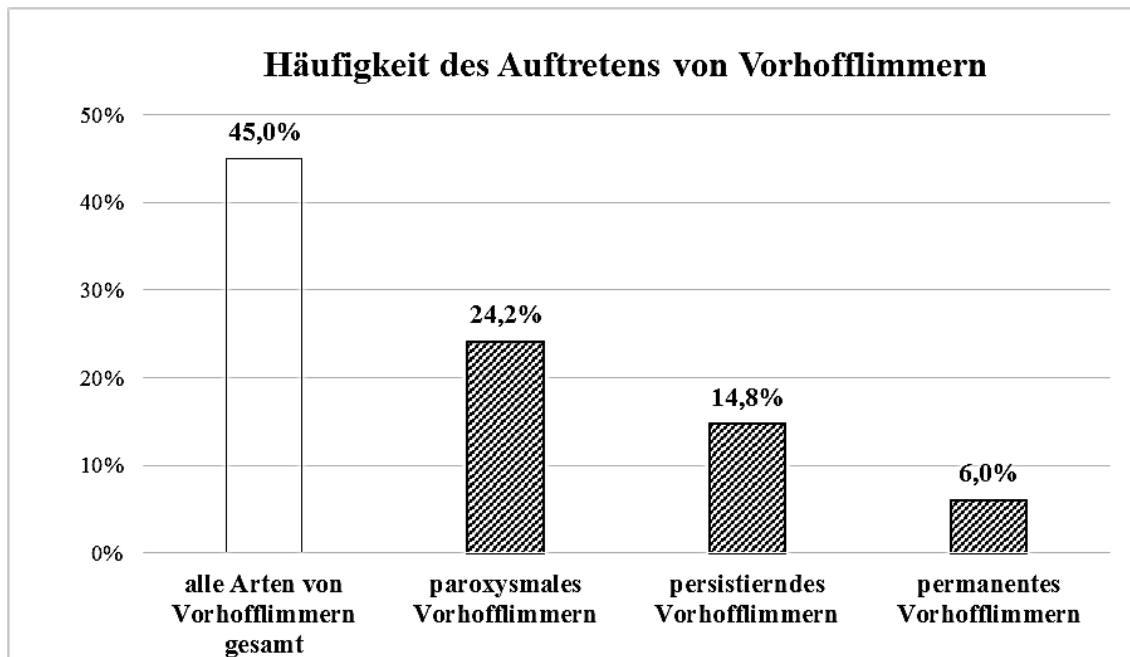
Einteilung nach NYHA (New York Heart Association)

### 3.1.6. Auftreten von Vorhofflimmern

Im Verlauf der Erkrankung trat in 45,0 % (67 Patienten) Vorhofflimmern auf. In 2,7 % (4 Patienten) wurde Vorhofflattern auffällig. In 0,7 % (1 Patient) konvertierte das Vorhofflattern zu Vorhofflimmern. Insgesamt 24,2 % (36 Patienten) litten an paroxysmale, 6,0 % (9 Patienten) an permanentem und 14,8 % (22 Patienten) an persistierendem Vorhofflimmern. [Abbildung 10]



Abbildung 10: Überblick über das Auftreten von Vorhofflimmern



### 3.1.6.1. Alter beim Entwickeln von Vorhofflimmern

Von den 67 Patienten mit Vorhofflimmern konnte in 65 Fällen Angaben zum Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von Vorhofflimmern gemacht werden. Das Alter beim Entwickeln von Vorhofflimmern ist annähernd normalverteilt.

Das mittlere Alter beim Entwickeln von Vorhofflimmern lag bei 56,1 Jahren, mit einer Standardabweichung von  $\pm 16,2$  Jahren. Der jüngste Patient entwickelte Vorhofflimmern mit 23 Jahren und der älteste Patient mit 85 Jahren. [Tabelle 3]

Tabelle 3: Alter bei Entwickeln von Vorhofflimmern

n (Anzahl)	Gültig	65
Mittelwert (*)		56,1
Standardabweichung (*)		16,2
Minimum (*)		23
Maximum (*)		85

\*Jahre

### 3.1.7. Werte der Echokardiographische Untersuchung

Im Folgenden werden die Werte der Echokardiographischen Untersuchung dargestellt. Fehlende Untersuchungswerte wurden entweder vom Untersucher nicht erfasst, bzw. waren bei dem jeweiligen Patienten nicht ermittelbar.

Tabelle 4: Werte der Echokardiographischen Untersuchung

						<b>nur HOCM-Patienten (n = 62)</b>	
		<b>linker Vorhof (mm)</b>	<b>links ventrikuläre Wanddicke (mm)</b>	<b>LVEDD (mm)</b>	<b>LVEF (%)</b>	<b>LVOTO in Ruhe (mmHg)</b>	<b>LVOTO unter Belastung (mmHg)</b>
N (Anzahl)	Gültig	141	149	144	147	49	43
Mittelwert		45,6	20,2	42,9	56,2	47,8	100,1
Standartabweichung		8,2	4,8	8,3	11,1	33,9	65,4
Minimum		24	13	25	15	9	30
Maximum		67	38	75	85	160	289
Quartil	25%	40,0	17,0	37,0	55,0	25,0	54,0
	50%	44,0	20,0	42,0	55,0	31,0	80,0
	75%	51,0	22,0	48,0	60,0	64,0	135,0

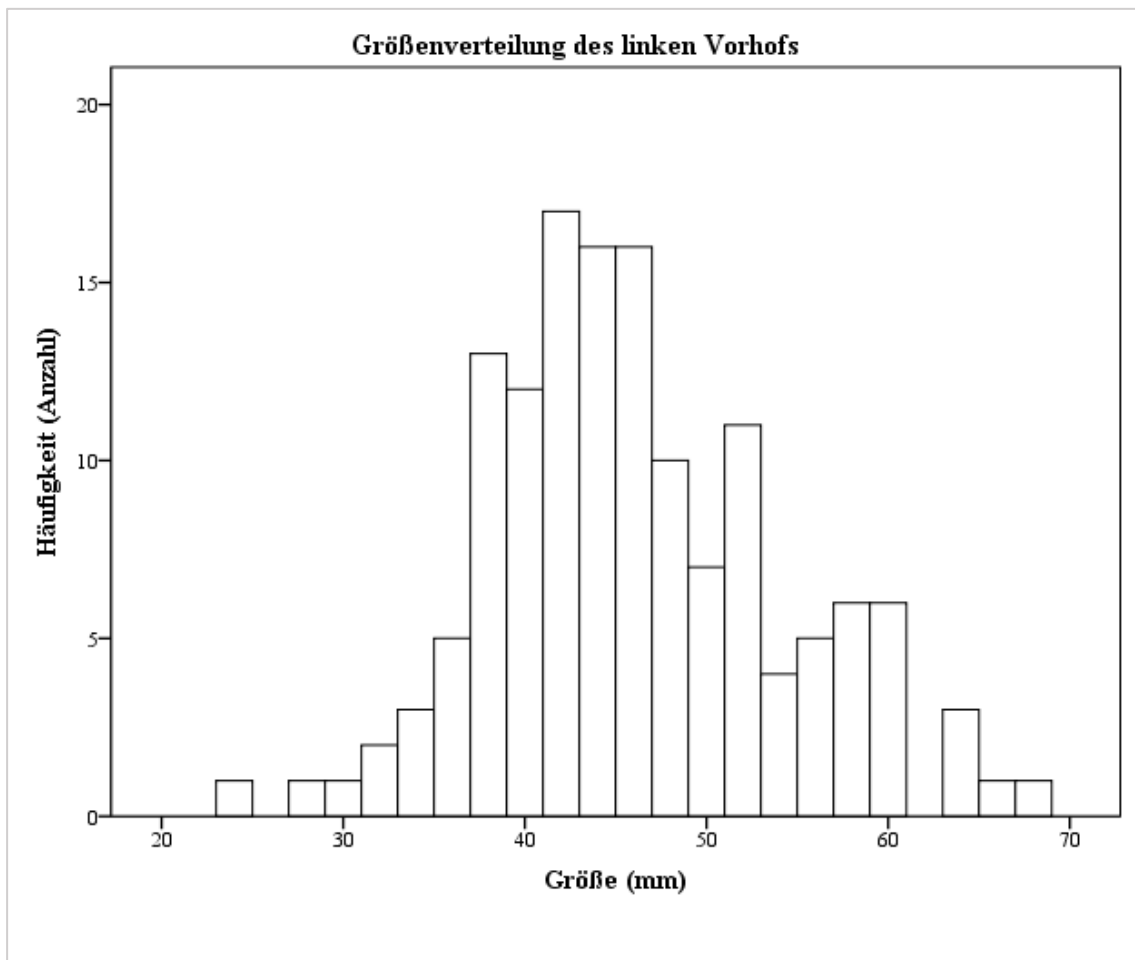
LVEDD (linksventrikulärer enddiastolischer Diameter), LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion),

LVOTO (linksventrikuläre Ausflusstrakt Obstruktion)

#### 3.1.7.1. Linker Vorhof

Der linke Vorhof hatte einen mittlere Größe von 45,6 mm, bei einer Standartabweichung von  $\pm$  8,2 mm, einem kleinstem Wert von 24 mm und größtem Wert von 67 mm. Die Größe des linken Vorhofs ist annähernd normalverteilt. [Tabelle 4, Abbildung 11]

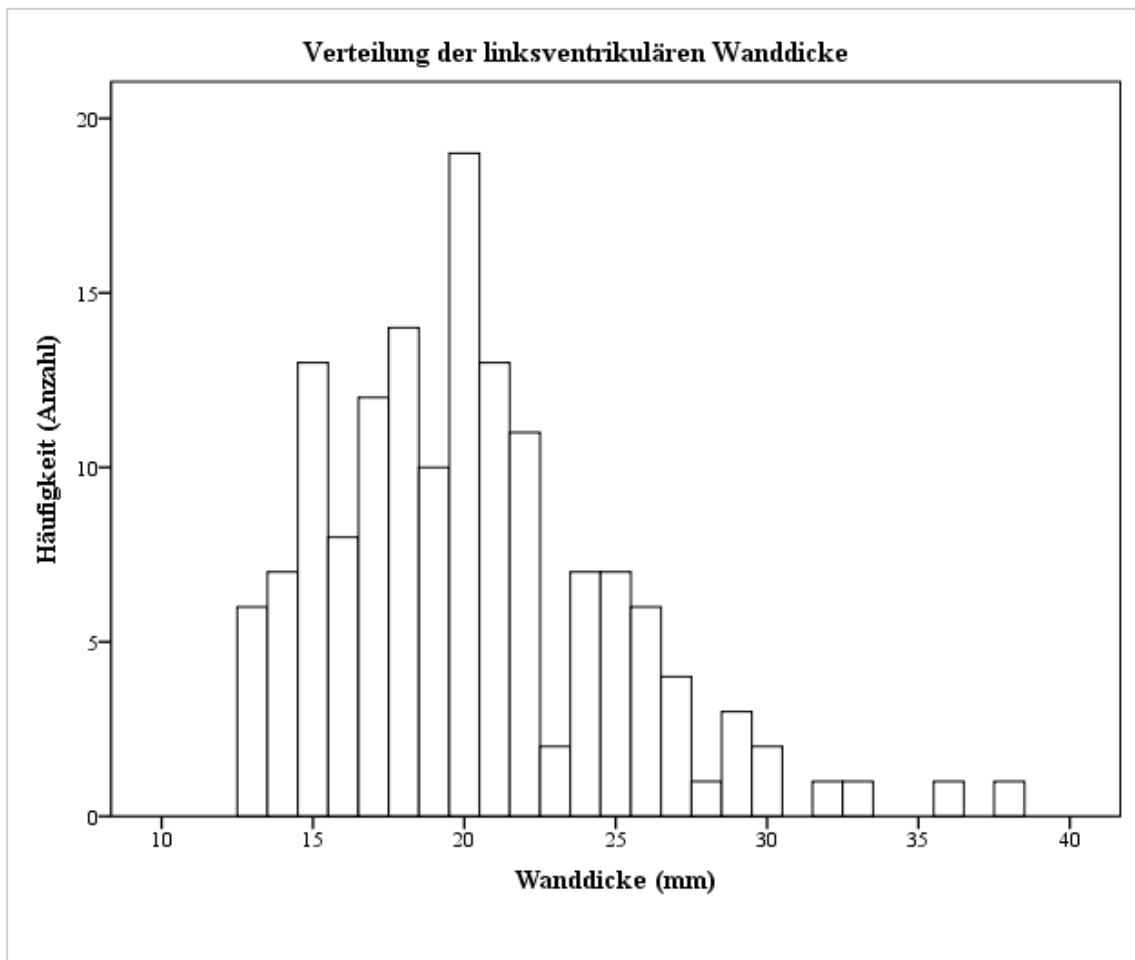
Abbildung 11: Größenverteilung des linken Vorhofs unter allen Patienten



### 3.1.7.2. maximale linksventrikuläre Wanddicke

Die maximale linksventrikuläre Wanddicke lag im Mittel bei 20,2 mm, mit einer Standardabweichung von 4,8 mm, dem kleinsten Wert von 13 mm, dem größten Wert von 38 mm. Die maximale linksventrikuläre Wanddicke ist annähernd normalverteilt. [Tabelle 4, Abbildung 12]

Abbildung 12: Verteilung der linksventrikulären Wanddicke

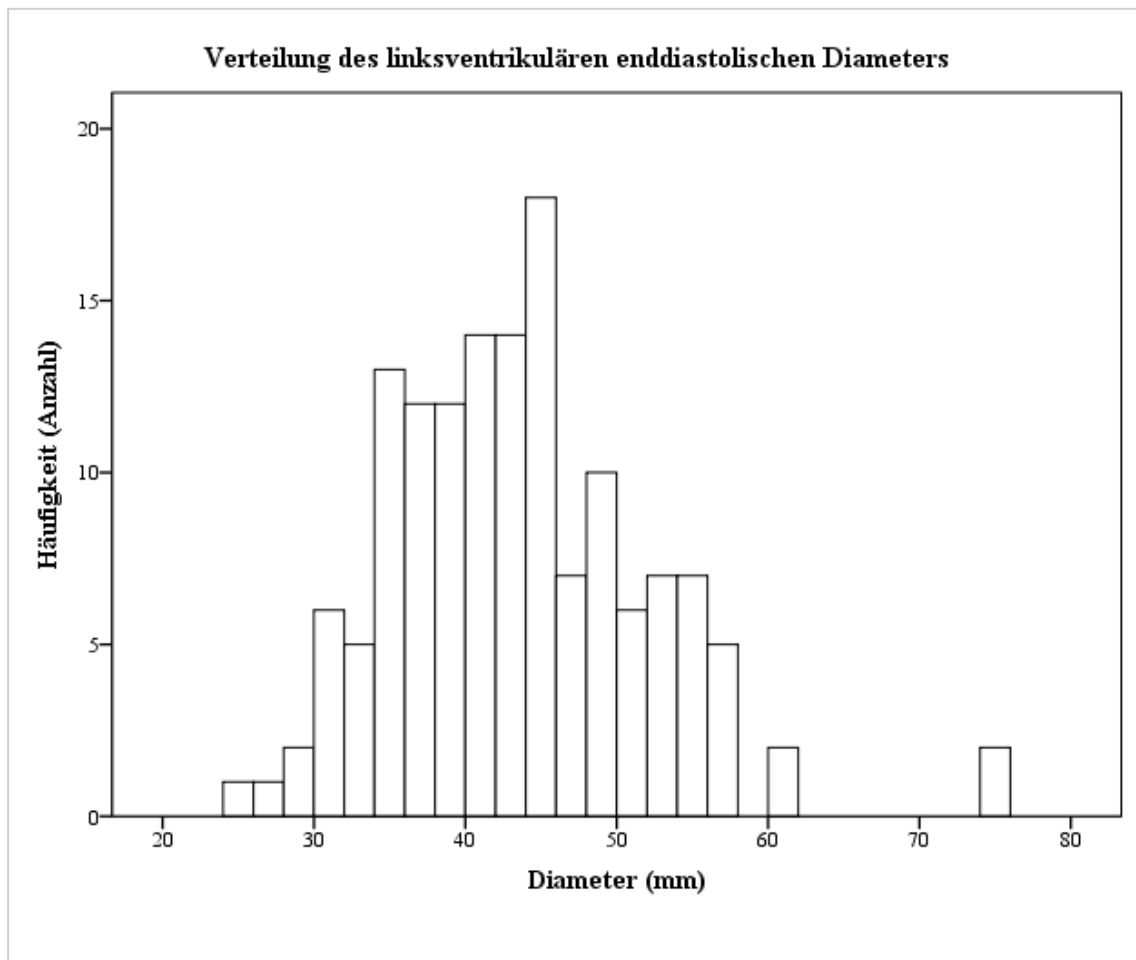


### 3.1.7.3. linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

Der linksventrikuläre enddiastolische Diameter (LVEDD) war im Mittel 42,9 mm groß, mit einer Standardabweichung von  $\pm 8,3$  mm, einem minimalen Wert von 25 mm und einem maximalen Wert von 75 mm. Der linksventrikuläre enddiastolische Diameter ist annähernd normalverteilt.

[Tabelle 4, Abbildung 13]

Abbildung 13: Verteilung des linksventrikulären enddiastolischen Diameters

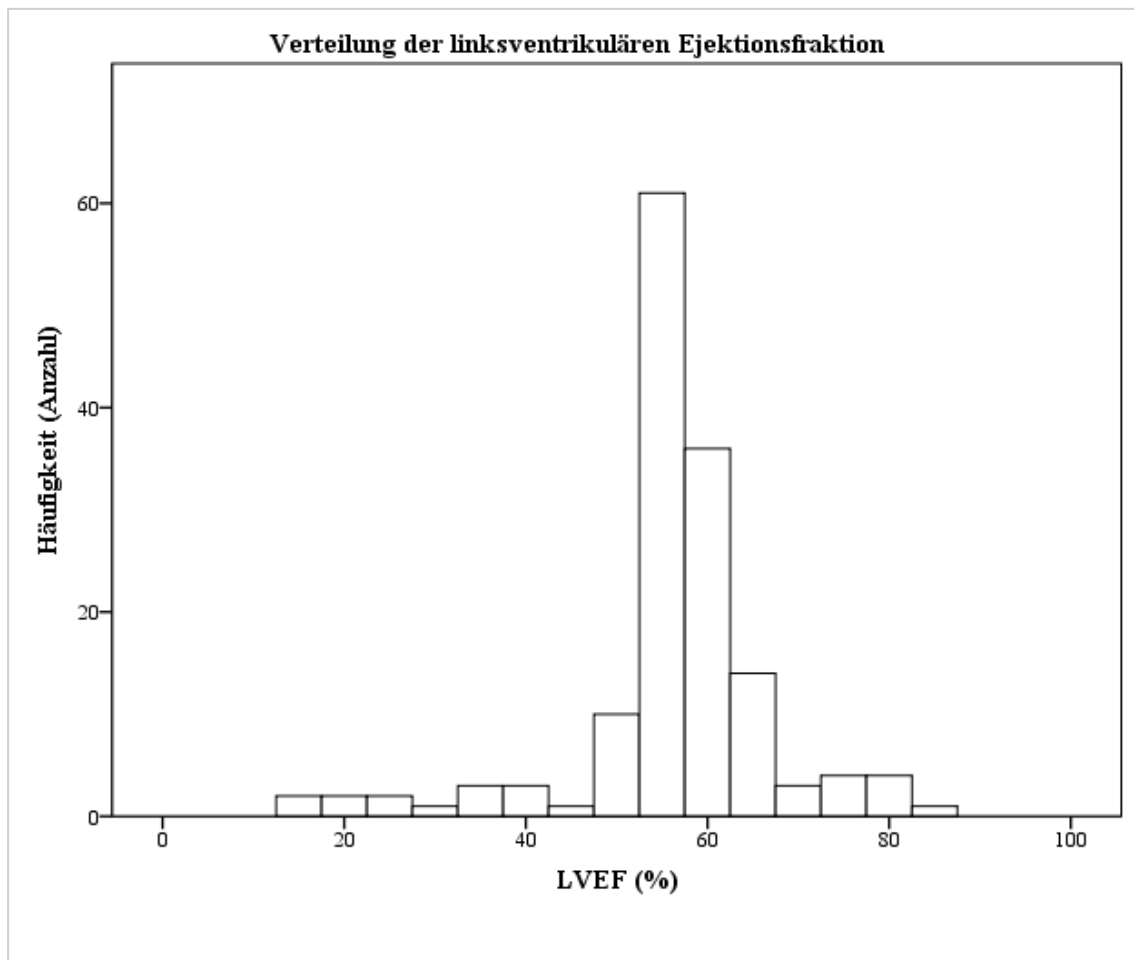


#### 3.1.7.4. linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) besaß einen minimalen Wert von 15 % und einen maximalen Wert von 85 %. Das 25 % Quartil lag bei 55 %, das 50 % Quartil bei 55 % und das 75 % Quartil bei 60 %. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ist nicht normalverteilt.

[Tabelle 4, Abbildung 14]

Abbildung 14: Verteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion

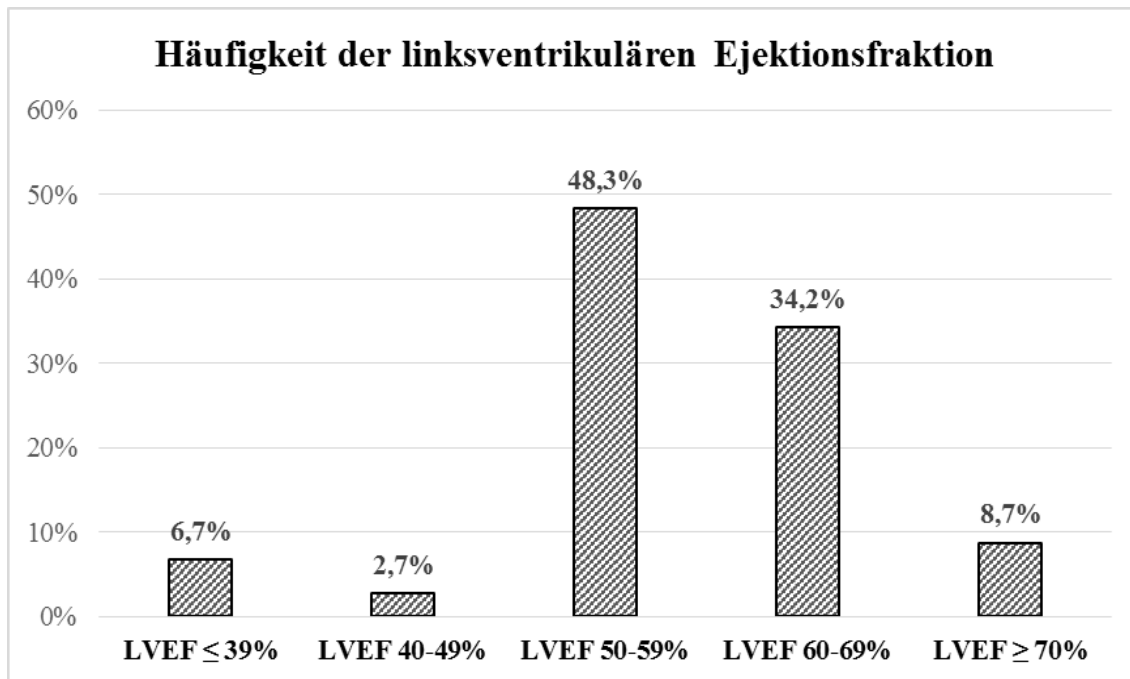


LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)

Um die Ejektionsfraktion genauer eingrenzen zu können, teilten wir sie in Intervalle ein. So trat eine stark eingeschränkte Ejektionsfraktion  $\leq 39\%$  in 6,7 % (10 Patienten) auf. Mäßig eingeschränkt (zwischen 40-49%) war die Ejektionsfraktion in 2,7 % (4 Patienten). Die Ejektionsfraktion lag in 48,3 % (72 Patienten) zwischen 50-59 % und in 34,2 % (51 Patienten) zwischen 60-69 %. Über 70 % wurde in 8,7 % (13 Patienten) gemessen. Somit trat am häufigsten eine Ejektionsfraktion im normalen (50-59 %) und hochnormalen (60-69 %) Bereich auf.

[Abbildung 15]

Abbildung 15: Häufigkeit der linksventrikulären Ejektionsfraktion aller Patienten



LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)

### 3.1.7.5. Obstruktion des linken Ventrikels

Eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOTO) fiel in 40,3 % (60 Patienten) und in 1,3 % (2 Patienten) in den mittleren Ventrikelanteilen (MVO) auf. Somit besaßen 41,6 % (62 Patienten) eine hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM). [Tabelle 4, Tabelle 5]

Die Obstruktion in Ruhe ist nicht normalverteilt. Der minimale Wert lag bei 9 mmHg und der maximale Wert bei 160 mmHg. Das 25 % Quartil betrug 25 mmHg, das 50 % Quartil 31 mmHg und das 75 % Quartil 64 mmHg. [Tabelle 4, Tabelle 5, Abbildung 16]

Auch die Obstruktion unter Belastung ist nicht normalverteilt. Der kleinste Wert wurde mit 30 mmHg gemessen und der größte mit 289 mmHg. Das 25 % Quartil lag bei 54 mmHg, das 50 % Quartil bei 80 mmHg und das 75 % Quartil bei 135 mmHg. [Tabelle 4, Tabelle 5, Abbildung 17]

Eine systolische Bewegung des vorderen Mitralklappensegels (SAM-Phänomen) konnte in 20,1 % (30 Patienten) beobachtet werden. Eine mittel- bis schwergradige Mitral-Regurgitation fiel in 56,4 % (84 Patienten) auf. [Tabelle 5]

Tabelle 5: Auffälligkeiten in der echokardiographischen Untersuchung

	Anteil an Patienten	n (Anzahl)
<b>LVOTO</b>	40,3%	60
<b>MVO</b>	1,3%	2
<b>SAM-Phänomen</b>	20,1%	30
<b>Mitralregurgitation (mittel- bis schwergradig)</b>	56,4%	84

LVOTO (linksventrikuläre Ausflusstrakt Obstruktion), MVO (Obstruktion der mittleren Anteile des linken Ventrikels), SAM (systolische Bewegung des vorderen Mitralklappen-Segels)

Abbildung 16: Verteilung der linksventrikulären Ausflusstrakt Obstruktion in Ruhe

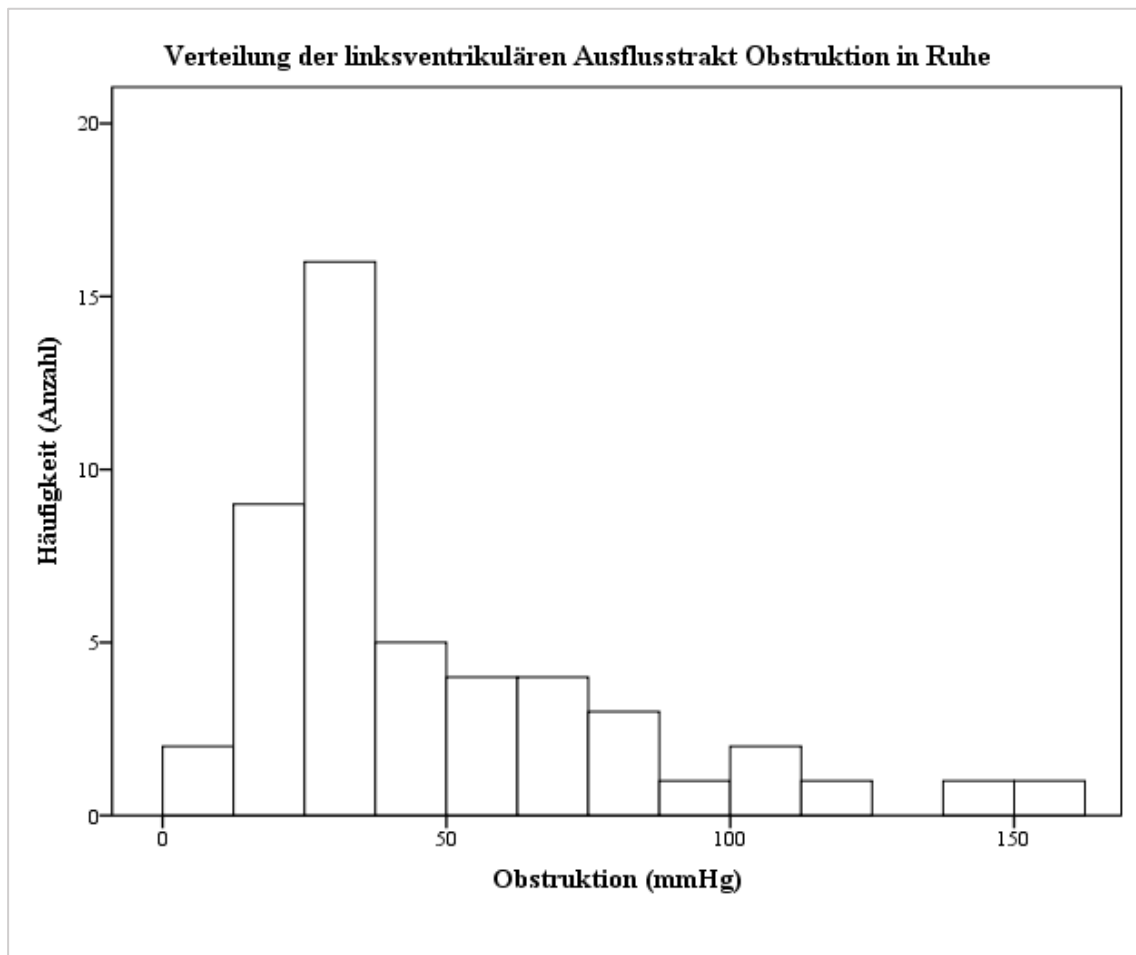
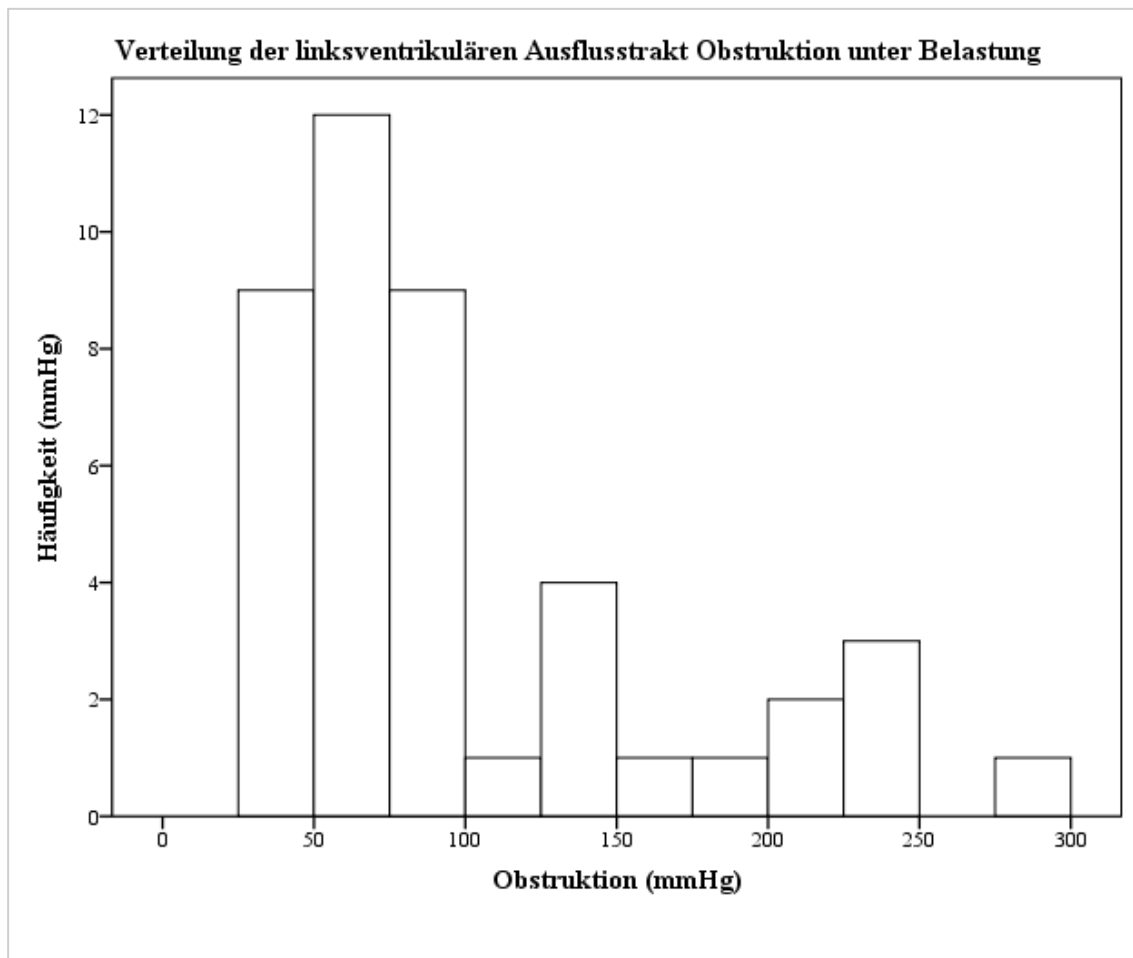




Abbildung 17: Verteilung der linksventrikulären Ausflusstrakt Obstruktion unter Belastung



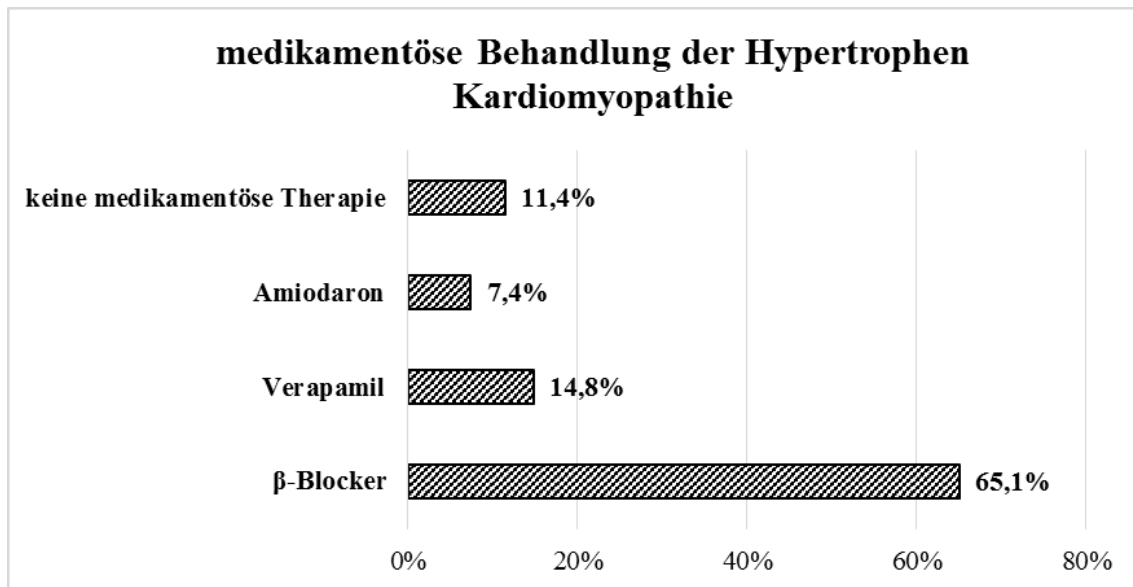
### 3.1.8. medikamentöse Behandlung der Patienten

#### 3.1.8.1. medikamentöse Therapie der hypertrophen Kardiomyopathie

Insgesamt benötigten von den 149 Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie 88,6 % (132 Patienten) eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der Symptome. In 0,7 % (1 Patient) gibt es keine Information bezüglich einer medikamentösen Therapie. Zu 10,1 % (15 Patienten) ist erst nach dem Entwickeln von Vorhofflimmern eine medikamentöse Therapie bekannt.

Zur medikamentösen Behandlung der Symptome erhielten insgesamt 65,1 % (97 Patienten) einen  $\beta$ -Blocker und 14,8 % (22 Patienten) Verapamil. 7,4 % (11 Patienten) nahmen Amiodaron ein. [Abbildung 18]

Abbildung 18: medikamentöse Behandlung der Patienten



In 0,7 % (1 Patient) wurde von einem β-Blocker auf Verapamil umgestellt. 1,3 % (2 Patienten) wechselten von Verapamil zu einem β-Blocker. 2,7 % (4 Patienten) erhielten einen β-Blocker und Verapamil in Kombination. 3,4 % (5 Patienten) wurden gleichzeitig mit einem β-Blocker und Amiodaron behandelt. In 2,0 % (3 Patienten) wurden β-Blocker, Verapamil und Amiodaron kombiniert. [Tabelle 6]

Tabelle 6: Auffälligkeiten in der medikamentösen Therapie aller Patienten

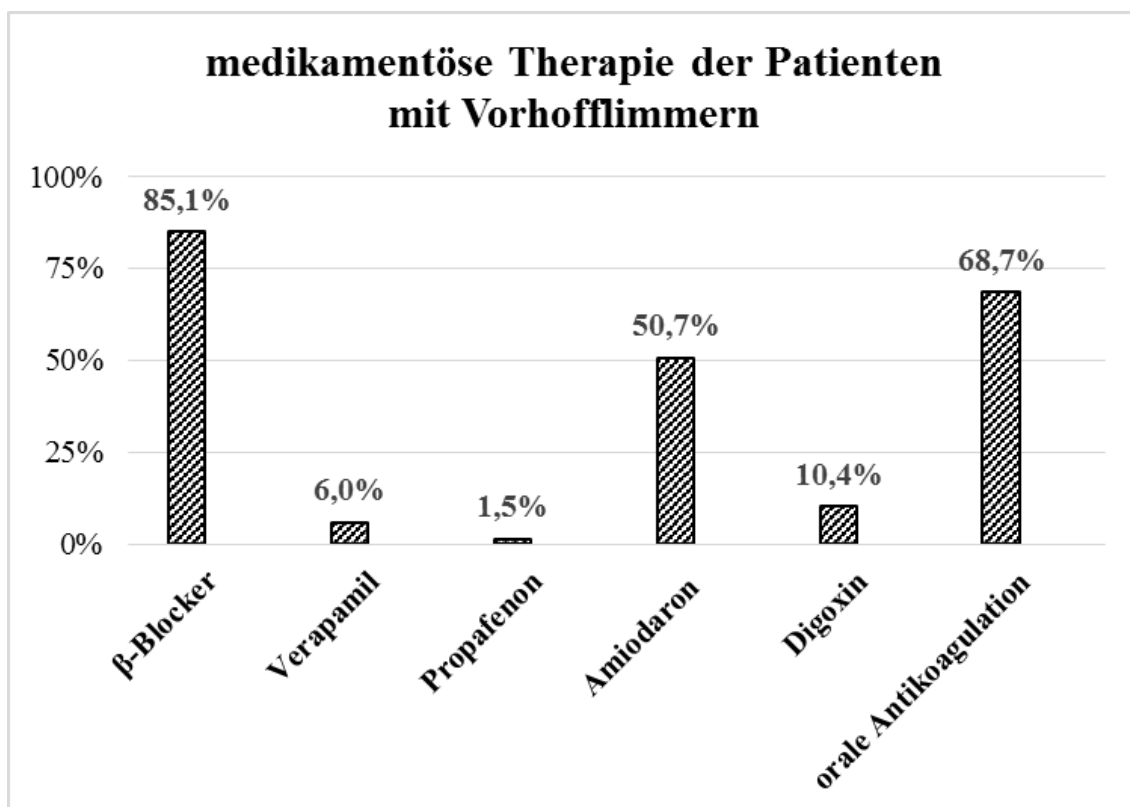
	Anteil an Patienten	n (Anzahl)
<b>Wechsel von Verapamil auf β-Blocker</b>	0,7%	1
<b>Wechsel von β-Blocker auf Verapamil</b>	1,3%	2
<b>Kombination von β-Blocker und Verapamil</b>	2,7%	4
<b>Kombination von β-Blocker und Amiodaron</b>	3,4%	5
<b>Kombination von β-Blocker, Verapamil und Amiodaron</b>	2,0%	3

### 3.1.8.2. medikamentöse Behandlung aller hypertropher Kardiomyopathie Patienten mit Vorhofflimmern

Von den 67 Patienten, die Vorhofflimmern entwickelten, wurde in 97,0 % (65 Patienten) die medikamentöse Therapie angepasst. In 3,0 % (2 Patienten) wurde, keine medikamentöse Therapie des Vorhofflimmerns eingeleitet.

85,1 % (57 Patienten) erhielten nach dem Entwickeln von Vorhofflimmern einen  $\beta$ -Blocker, 6,0 % (4 Patienten) Verapamil. 50,7 % (34 Patienten) wurden mit Amiodaron behandelt. In 1,5 % (1 Patient) wurde zusätzlich Propafenon verabreicht und in 10,5 % (7 Patienten) Digoxin. In 7,5 % (5 Patienten) wurde nach dem Entwickeln von Vorhofflimmern von Verapamil auf einen  $\beta$ -Blocker umgestellt. [Abbildung 19]

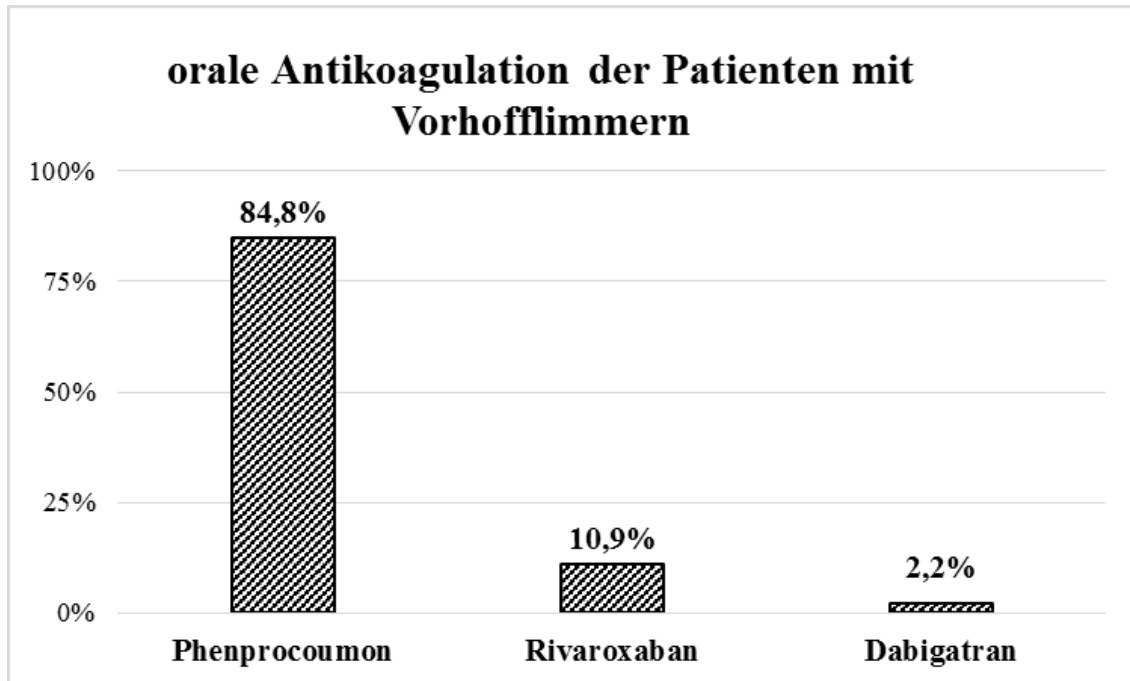
Abbildung 19: medikamentöse Therapie der Patienten mit Vorhofflimmern



HCM (hypertrophe Kardiomyopathie)

68,7 % (46 Patienten) erhielten eine orale Antikoagulation. Davon erhielten 84,8 % (39 Patienten) Phenprocoumon, 10,9 % (5 Patienten) Rivaroxaban und 2,2 % (1 Patient) Dabigatran. [Abbildung 19, Abbildung 20]

Abbildung 20: orale Antikoagulation aller Patienten mit HCM und Vorhofflimmern



HCM (hypertrophe Kardiomyopathie)

Die häufigste Kombination an Medikamenten war mit 29,9 % (20 Patienten) eine gleichzeitige Therapie mit einem  $\beta$ -Blocker und einer oralen Antikoagulation. 22,4 % (15 Patienten) erhielten gleichzeitig einen  $\beta$ -Blocker, Amiodaron und eine orale Antikoagulation. 13,4 % (9 Patienten) wurden nur mit einem  $\beta$ -Blocker und Amiodaron behandelt. Einen  $\beta$ -Blocker, Digoxin und eine orale Antikoagulation erhielten 6,0 % (4 Patienten). [Tabelle 7]

Tabelle 7: Kombinationen von Medikamenten unter Patienten mit HCM und Vorhofflimmern

	Anteil an Patienten mit Vorhofflimmern	n (Anzahl)
<b><math>\beta</math>-Blocker und orale Antikoagulation</b>	29,9%	20
<b><math>\beta</math>-Blocker, Amiodaron und orale Antikoagulation</b>	22,4%	15
<b><math>\beta</math>-Blocker und Amiodaron</b>	13,4%	9
<b><math>\beta</math>-Blocker, Digoxin und orale Antikoagulation</b>	6,0%	4

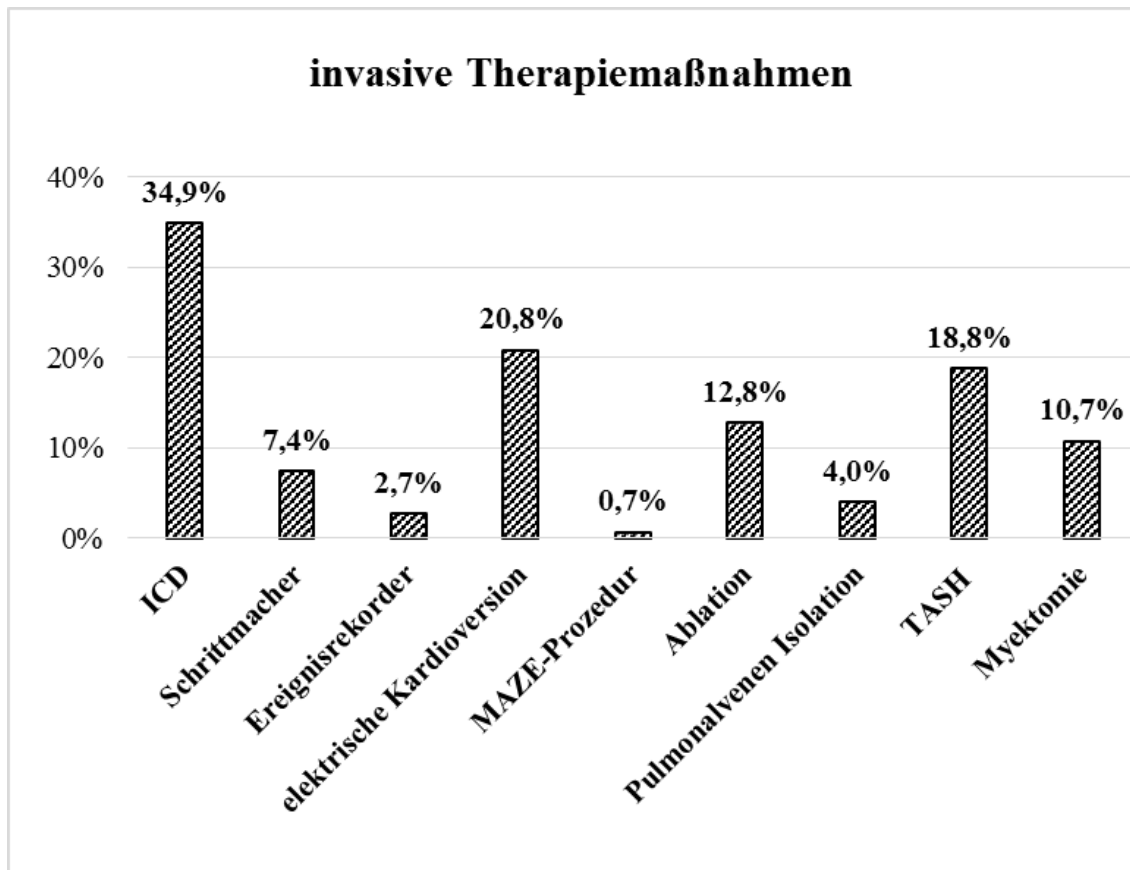
### 3.1.9. invasive Therapiemaßnahmen

34,9 % (52 Patienten) erhielten einen intrakardialen Defibrillator (ICD), 7,4 % (11 Patienten) einen Schrittmacher und 2,7 % (4 Patienten) einen Ereignisrekorder. [Abbildung 21]

20,8 % (31 Patienten) benötigten eine elektrische Kardioversion zur Therapie des Vorhofflimmerns. Die Wiederholungshäufigkeit dieser Prozedur konnte nicht sicher evaluiert werden. Außerdem erhielten 4,0 % (6 Patienten) eine Pulmonalvenenisolation, 0,7 % (1 Patient) eine MAZE-Prozedur und 12,8 % (19 Patienten) andere Arten von Ablation zur Therapie des Vorhofflimmerns. In 6,0 % (9 Patienten) wurden im Lauf der Erkrankung elektrische Kardioversion und Ablation durchgeführt. 1,3 % (2 Patienten) erhielten elektrische Kardioversion und Pulmonalvenenisolation. Eine elektrische Kardioversion, Ablation und Pulmonalvenenisolation bekamen 2,0 % (3 Patienten). In 0,7 % (1 Patient) wurden im Verlauf elektrische Kardioversion, Ablation und eine MAZE-Prozedur durchgeführt. [Tabelle 8, Abbildung 21]

Zur Reduktion des hypertrophen Myokards wurde in 18,8 % (28 Patienten) eine TASH und in 10,7 % (16 Patienten) eine Myektomie durchgeführt. 3,4 % (5 Patienten) erhielten beide Eingriffe im Laufe der Erkrankung. In 2,0 % (3 Patienten) wurde die Myektomie subvalvulär ausgeführt. Zusätzlich zur Myektomie erfolgte in 1,3 % (2 Patienten) eine Mitralklappenplastik und in 2,0 % (3 Patienten) ein Mitralklappenersatz. Davon wurde in zwei Fällen eine künstliche Klappe und in einem Fall eine biologische Klappe eingesetzt. [Tabelle 8, Abbildung 21]

Abbildung 21: invasive Therapiemaßnahmen unter allen Patienten



ICD (Intrakardialer Defibrillator), TASH (Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie)

Tabelle 8: durchgeführte invasive Therapiemaßnahmen

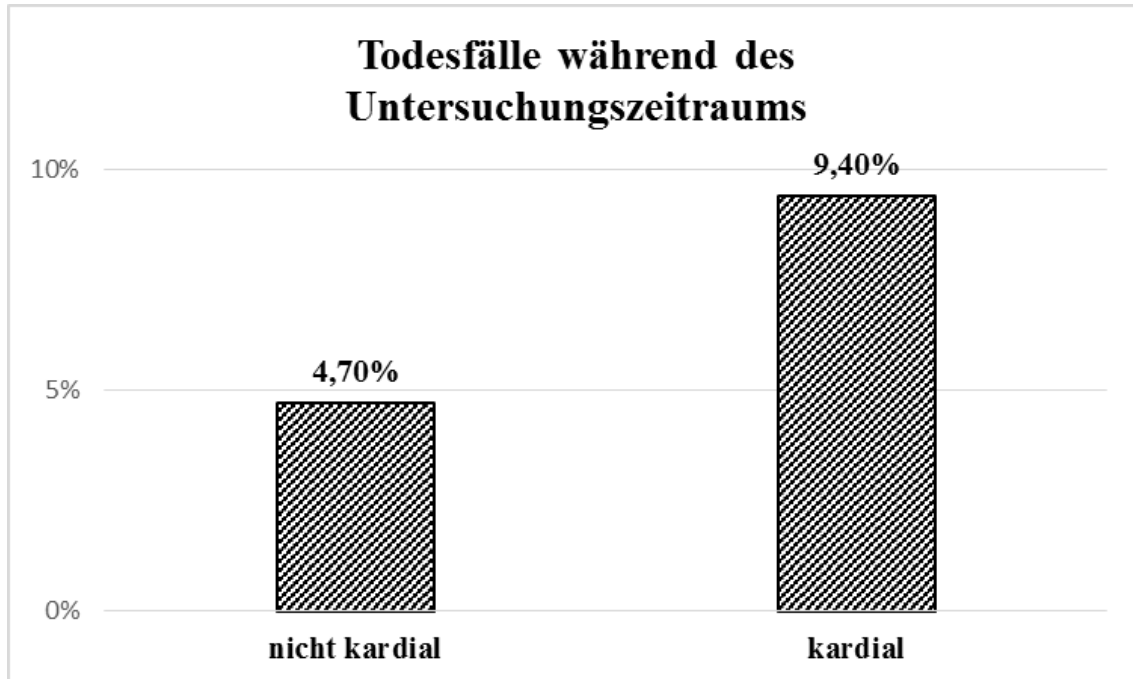
	Anteil an Patienten	n(Anzahl)
<b>Myektomie und TASH</b>	3,4 %	5
<b>Myektomie und Mitralklappenplastik</b>	1,3 %	2
<b>Myektomie und Mitralklappenersatz</b>	2,0 %	3
<b>elektrische Kardioversion und Ablation</b>	6,0 %	9
<b>elektrische Kardioversion und Pulmonalvenenisolation</b>	1,3 %	2
<b>elektrische Kardioversion, Ablation und Pulmonalvenenisolation</b>	2,0 %	3
<b>elektrische Kardioversion, Ablation und MAZE-Prozedur</b>	0,7 %	1

TASH (Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie)

### 3.1.10. Auftreten von Krankheitsereignissen

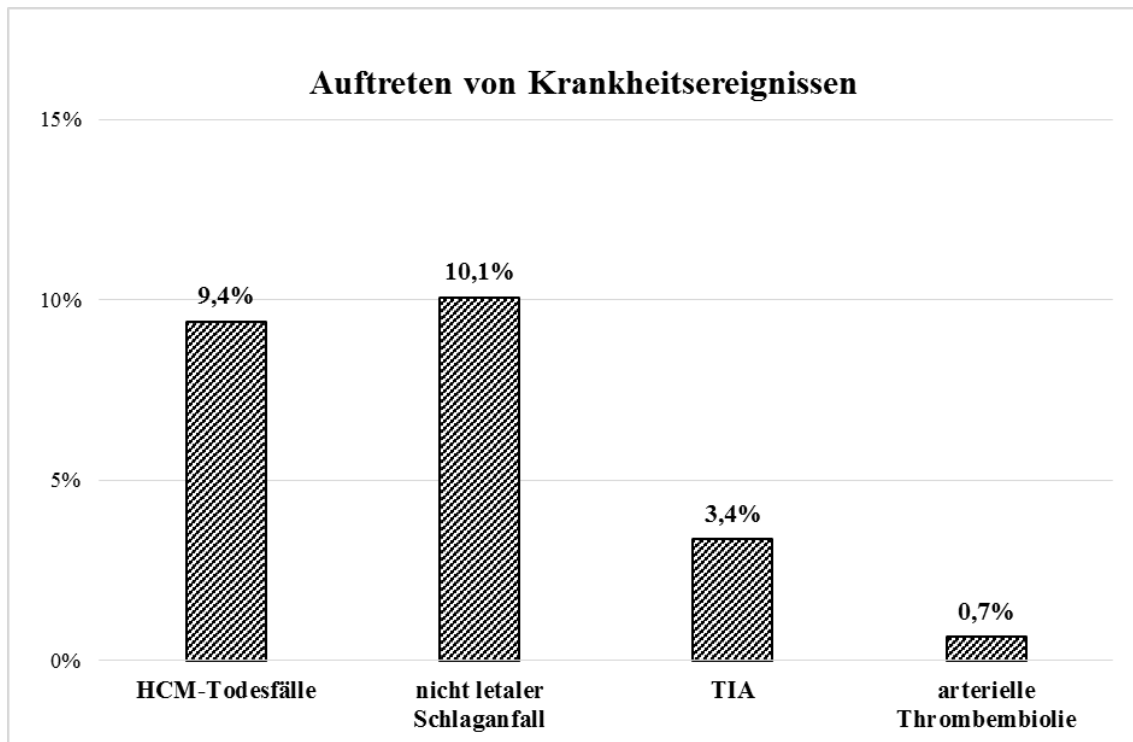
Von den 149 untersuchten Patienten mussten wir feststellen, dass 14,1 % (21 Patienten) inzwischen verstorben waren. Darunter verstarben 9,4 % (14 Patienten) an einer kardialen Ursache, die sich der hypertrophen Kardiomyopathie zuordnen ließ. [Abbildung 22]

Abbildung 22: Todesfälle während des Untersuchungszeitraums



Außerdem erlitten 10,1 % (15 Patienten) einen nicht tödlichen Schlaganfall, 3,4 % (5 Patienten) eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) und 0,7 % (1 Patient) eine arterielle Thrombembolie. [Abbildung 22, Abbildung 23]

Abbildung 23: Überblick über das Auftreten von Krankheitsereignissen



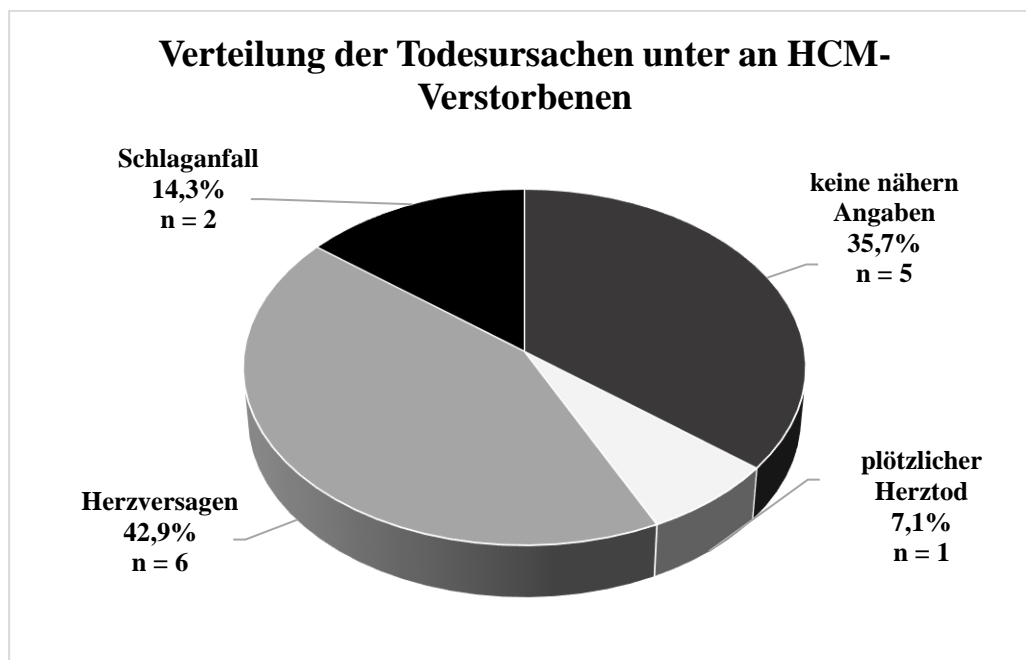
HCM (hypertrophe Kardiomyopathie), TIA (Transitorisch Ischämische Attacke)

### 3.1.10.1. Todesursachen unter an hypertropher Kardiomyopathie Verstorbenen

Unter den 9,4 % (14 Patienten), die an hypertropher Kardiomyopathie verstarben, wurde in 42,9 % (6 Patienten) direktes Herzversagen, infolge fortgeschrittener Herzinsuffizienz, und in 7,1 % (1 Patienten) Versterben an plötzlichem Herztod angegeben. 14,3 % (2 Patienten) verstarben infolge eines Schlaganfalls. In 35,7 % (5 Patienten) konnten keine weiteren genaueren Angaben gemacht werden. [Abbildung 24]



Abbildung 24: Verteilung der Todesursachen



HCM (hypertrophe Kardiomyopathie), n (Anzahl)

### 3.2. Analyse der Krankheitsereignisse

In die Untersuchung der Krankheitsereignisse wurde aufgrund der Fallzahl nur die Variablen nicht-letaler Schlaganfall, letaler Schlaganfall, Todesursache Herzversagen und Versterben an hypertropher Kardiomyopathie (negatives Outcome) eingeschlossen.

#### 3.2.1. Nicht letaler Schlaganfall und Auftreten von Vorhofflimmern

Unter den 15 Patienten mit einem nicht-letalem Schlaganfall besaßen 66,7 % (10 Patienten) Vorhofflimmern und 33,3 % (5 Patienten) kein Vorhofflimmern. Unter den 133 Patienten, die keinen Schlaganfall erlitten, wiesen 42,9 % (57 Patienten) Vorhofflimmern auf. Der durchgeführte Chi-Quadrat-Test zeigt mit einem p-Wert von  $p = 0,079$  ( $p > 0,05$ ) keine eindeutige Signifikanz. Der sehr niedrige p-Wert jedoch erlaubt den Rückschluss, dass bei höherer Fallzahl ein signifikanter Zusammenhang entstehen könnte. Es kann von einem Zusammenhang ausgegangen werden, der in dieser Patientenstichprobe allerdings nicht signifikant ist.

Tabelle 9: Kontingenztabelle nicht-letaler Schlaganfall und Auftreten von Vorhofflimmern

		Vorhofflimmern		Gesamtsumme	
		Nein	Ja		
<b>nicht-letaler Schlaganfall</b>	<b>Nein</b>	76	57	133	n
		57,1%	42,9%	100,0%	%
	<b>Ja</b>	5	10	15	n
		33,3%	66,7%	100,0%	%
<b>Gesamtsumme</b>		81	67	148	n
		54,7%	45,3%	100,0%	%

n (Anzahl)

### 3.2.2. Todesursache Schlaganfall und Auftreten von Vorhofflimmern

Unter den 2 Patienten die an einem Schlaganfall verstarben litten 50,0 % (1 Patient) an Vorhofflimmern und 50,0 % (1 Patient) nicht. Der durchgeführte exakte Test nach Fisher ergab einen p-Wert von  $p = 1,00$  ( $p > 0,05$ ). Es ergibt sich kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern und dem Versterben an Schlaganfall in der Patientenstichprobe. [Tabelle 10]

Tabelle 10: Kontingenztabelle Todesursache Schlaganfall und Auftreten von Vorhofflimmern

		Vorhofflimmern		Gesamtsumme	
		Nein	Ja		
<b>Todesursache Schlaganfall</b>	<b>Nein</b>	81	66	147	n
		55,1%	44,9%	100,0%	%
	<b>Ja</b>	1	1	2	n
		50,0%	50,0%	100,0%	%
<b>Gesamtsumme</b>		82	67	149	n
		55,0%	45,0%	100,0%	%

n (Anzahl)

### 3.2.3. Todesursache Herzversagen und fortgeschrittenes NYHA Stadium

Unter den 6 Patienten in an Herzversagen verstarben waren 3 Patienten (50,0 %) im NYHA Stadium III. Unter den Patienten die nicht an Herzversagen verstarben waren 33,8 % (48

Patienten) im NYHA Stadium III. Mit dem exakten Test nach Fisher ergibt der errechnete p-Wert  $p = 0,415$  keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem NYHA Stadium III und dem Versterben an Herzversagen. [Tabelle 11]

Tabelle 11: Kontingenztabelle Todesursache Herzversagen und NYHA Stadium III

		NYHA III		Gesamtsumme	
		Nein	Ja		
<b>Todesursache Herzversagen</b>	<b>Nein</b>	94	48	142	n
		66,2%	33,8%	100,0%	%
	<b>Ja</b>	3	3	6	n
		50,0%	50,0%	100,0%	%
<b>Gesamtsumme</b>		97	51	148	n
		65,5%	34,5%	100,0%	%

n (Anzahl), Klassifikation nach NYHA (New York Heart Assoziation)

Unter den 6 Patienten die an Herzversagen verstarben waren 50,0 % (3 Patienten) im NYHA Stadium IV. Jedoch waren unter den Patienten die nicht verstarben nur 12,6 % (18 Patienten) im NYHA Stadium IV. Laut dem durchgeführten exakten Test nach Fisher ist dieser p-Wert  $p = 0,037$  ( $p < 0,05$ ) signifikant. Zwischen einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz mit NYHA Stadium IV und dem Versterben an Herzversagen besteht also ein signifikanter Zusammenhang. [Tabelle 12]

Tabelle 12: Kontingenztabelle Todesursache Herzversagen und NYHA Stadium IV

		NYHA IV		Gesamtsumme	
		Nein	Ja		
<b>Todesursache Herzversagen</b>	<b>Nein</b>	125	18	143	n
		87,4%	12,6%	100,0%	%
	<b>Ja</b>	3	3	6	n
		50,0%	50,0%	100,0%	%
<b>Gesamtsumme</b>		128	21	149	n
		85,9%	14,1%	100,0%	%

n (Anzahl), Klassifikation nach NYHA (New York Heart Assoziation)

### 3.2.4. Untersuchung des Outcomes der Patienten

Im Folgenden wird untersucht, ob Variablen, die in der Literatur mit einem gravierenderem Krankheitsverlauf assoziiert werden, in unserer Patientenstichprobe einen signifikanten Zusammenhang und damit einen Einfluss auf das Versterben der Patienten zeigen.

Zur Untersuchung wurden folgende Variablen herangezogen: das Alter und das Auftreten von Vorhofflimmern, linksventrikulärer Ausflusstrakt Obstruktion und den klassischen Risikofaktoren für plötzlichen Herztod (einzeln und Anzahl pro Patient). Zu den klassischen Risikofaktoren werden das Überleben eines plötzlichen Herztods, positive Familienanamnese für plötzlichen Herztod, Auftreten von nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien (NSVT's), pathologische Blutdruckregulation unter Belastung, linksventrikuläre Hypertrophie  $\geq 30$  mm und das Auftreten von Synkopen gezählt.

Innerhalb der ausgewählten Patientenstichprobe waren keine weiteren Merkmale besonders häufig vertreten, sodass nur die in der Literatur Erwähnten zur Auswertung herangezogen wurden.

#### 3.2.4.1. Definition des Outcomes

Um den genaueren statistischen Zusammenhang herausarbeiten zu können, definieren wir nun positives Outcome als das Überleben der Patienten bis zum Ende des Untersuchungszeitraums. Ein negatives Outcome wird durch das vorzeitige Versterben an der hypertrophen Kardiomyopathie, während des Untersuchungszeitraums bestimmt.

#### 3.2.4.2. univariate Datenanalyse

##### 3.2.4.2.1. Zusammenhang der klassischen Risikofaktoren und Outcome der Patienten

##### 3.2.4.2.1.1. überlebter plötzlichem Herztod und Outcome der Patienten

In der Gruppe der Patienten mit positivem Outcome waren 6,7 % (9 Patienten), die einen plötzlichen Herztod überlebt hatten. Unter den Patienten mit negativem Outcome überlebten 21,4 % (3 Patienten) einen plötzlichen Herztod. Der durchgeführte exakte Test nach Fisher ergibt einen Wert  $p = 0,088$  ( $p > 0,05$ ). Dies zeigt keinen eindeutig signifikanten Zusammenhang zwischen Überleben eines plötzlichen Herztods und Outcome der Patienten. Jedoch wird eine Tendenz beschrieben, die bei höherer Fallzahl wahrscheinlich zu einem signifikanten Ergebnis führen würde. Es kann ein Zusammenhang vermutet werden, der jedoch in dieser Stichprobe nicht signifikant ist. [Tabelle 13]

Tabelle 13: Kontingenztabelle überlebter plötzlicher Herztod und Outcome der Patienten

		Überlebter plötzlicher Herztod		Gesamtsumme	
		Nein	Ja		
<b>Outcome</b>	<b>Positiv</b>	126	9	135	n
		93,3%	6,7%	100,0%	%
	<b>negativ</b>	11	3	14	n
		78,6 %	21,4%	100,0%	%
<b>Gesamtsumme</b>		137	12	149	n
		91,9%	8,1%	100,0%	%

n (Anzahl)

### 3.2.4.2.1.2. positive Familienanamnese für plötzlichen Herztod und Outcome der Patienten

Unter den Patienten mit positivem Outcome waren 46,7 % (63 Patienten), die eine positive Familienanamnese für plötzlichen Herztod besaßen. Mit negativem Outcome besaßen 50,0 % (7 Patienten) eine solche Familienanamnese. Der mittels Chi-Quadrat-Test berechnete p-Wert,  $p = 0,812$  ( $p > 0,05$ ), zeigt jedoch eindeutig keinen Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen. [Tabelle 14]

Tabelle 14: Kontingenztabelle positive Familienanamnese für plötzlichen Herztod und Outcome

		Positive Familienanamnese für plötzlichen Herztod		Gesamtsumme	
		nein	ja		
<b>Outcome</b>	<b>Positiv</b>	72	63	135	n
		53,3%	46,7%	100,0%	%
	<b>Negativ</b>	7	7	14	n
		50,0%	50,0%	100,0%	%
<b>Gesamtsumme</b>		79	70	149	n
		53,0%	47,0%	100,0	%

n (Anzahl)

### 3.2.4.2.1.3. Auftreten von NSVT's und Outcome der Patienten

Unter den Patienten mit positivem Outcome zeigten 21,5 % (29 Patienten) nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien im Langzeit-EKG. In der Gruppe der Patienten mit negativem Outcome (14 Patienten) traten NSVT's zu 21,4 % (3 Patienten) auf. Der exakter Test nach Fisher ergab einen p-Wert von  $p = 1,00$  ( $p > 0,05$ ). Dies stellt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien im Langzeit-EKG und Outcome der Patienten dar. [Tabelle 15]

Tabelle 15: Kontingenztabelle NSVT's im Langzeit-EKG und Outcome

		NSVT's im Langzeit-EKG			
		Nein	Ja	Gesamtsumme	
Outcome	Positiv	106	29	135	n
		78,5%	21,5%	100,0%	%
	Negativ	11	3	14	n
		78,6%	21,4%	100,0%	%
Gesamtsumme		117	32	149	n
		78,5%	21,5%	100,0%	%

n (Anzahl), NSVT (nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie)

### 3.2.4.2.1.4. pathologische Blutdruckregulation unter Belastung und Outcome der Patienten

Eine pathologische Blutdruckregulation unter Belastung zeigten unter den Patienten mit positivem Outcome 8,1 % (11 Patienten). Unter den Patienten mit negativem Outcome trat dieses Merkmal nicht auf. Es wurde ein exakter Test nach Fisher durchgeführt, der einen p-Wert von  $p = 0,60$  ( $p > 0,05$ ) ergab. Dies zeigt eindeutig, dass keine Zusammenhang zwischen pathologischer Blutdruckregulation unter Belastung und Outcome der Patienten besteht. [Tabelle 16]

Tabelle 16: Kontingenztafel pathologische Blutdruckregulation unter Belastung und Outcome

		Pathologische Blutdruckregulation unter Belastung			
		Nein	Ja	Gesamtsumme	
Outcome	Positiv	124	11	135	n
		91,9%	8,1%	100,0%	%
	Negativ	14	0	14	n
		100,0%	0,0%	100,0%	%
Gesamtsumme		138	11	149	n
		92,6%	7,4%	100,0%	%

n (Anzahl)

### 3.2.4.2.1.5. linksventrikuläre Hypertrophie $\geq 30$ mm und Outcome der Patienten

Linksventrikuläre Hypertrophie  $\geq 30$  mm trat unter Patienten mit positivem Outcome in 3,7 % (5 Patienten) auf. Die Patienten mit negativem Outcome besaßen dieses Merkmal zu 7,1 % (1 Patient). Der durch den exakten Test nach Fisher ermittelte p-Wert von  $p = 0,453$  ( $p > 0,05$ ), zeigt eindeutig keinen Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen. [Tabelle 17]

Tabelle 17: Kontingenztabelle linksventrikuläre Hypertrophie  $\geq 30$  mm und Outcome

		Linksventrikuläre Hypertrophie $\geq 30$ mm		Gesamtsumme	
		Nein	Ja		
<b>Outcome</b>	<b>Positiv</b>	130 96,3%	5 3,7%	135 100,0%	n %
	<b>Negativ</b>	13 92,9%	1 7,1%	14 100,0%	n %
<b>Gesamtsumme</b>		143 96,0%	6 4,0%	149 100,0%	n %

n (Anzahl)

### 3.2.4.2.1.6. Auftreten von Synkopen und Outcome der Patienten

Unter den Patienten mit positivem Outcome synkopierten 25,2 % (34 Patienten). In der Gruppe der Patienten mit negativem Outcome trat keine Synkope auf. Es wurde der exakte Test nach Fisher durchgeführt. Dieser ergab einen p-Wert von  $p = 0,040$  ( $p < 0,05$ ). Es gibt also einen signifikanten Zusammenhang zwischen Auftreten von Synkopen und dem positivem Outcome der Patienten. [Tabelle 18]

Tabelle 18: Kontingenztabelle Synkope und Outcome

		Synkope		Gesamtsumme	
		Nein	Ja		
<b>Outcome</b>	<b>Positiv</b>	101 74,8%	34 25,2%	135 100,0%	n %
	<b>Negativ</b>	14 100,0%	0 0,0%	14 100,0%	n %
<b>Gesamtsumme</b>		115 77,2%	34 22,8%	149 100,0%	n %

n (Anzahl)

### 3.2.4.2.2. Zusammenhang Anzahl der klassischen Risikofaktoren und Outcome

Unter den Patienten mit negativem Outcome besaßen 12,2% (5 Patienten) keinen klassischen Risikofaktor für einen plötzlichen Herztod. 7,9 % (5 Patienten) wiesen einen klassischen Risikofaktor auf. Zwei Risikofaktoren traten in 8,8 % (3 Patienten) auf. Drei Risikofaktoren fielen in 10,0 % (1 Patient) der Patienten mit negativem Outcome auf. Vier Risikofaktoren zeigte keiner der Patienten mit negativem Outcome. Es wurde ein exakter Test nach Fisher durchgeführt, der einen p-Wert von  $p = 0,872$  ( $p > 0,05$ ) ergab. Ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der klassischen Risikofaktoren pro Patient mit dem Outcome kann eindeutig zurückgewiesen werden. [Tabelle 19]

Tabelle 19: Kontingenztafel Anzahl klassischer Risikofaktoren und Outcome

	Anzahl Risikofaktoren	Outcome		Gesamtsumme	
		Positiv	negativ		
	<b>0</b>	36 87,8%	5 12,2%	41 100,0%	n %
	<b>1</b>	58 92,1%	5 7,9%	63 100,0%	n %
	<b>2</b>	31 91,2%	3 8,8%	34 100,0%	n %
	<b>3</b>	9 90,0%	1 10,0%	10 100,0%	n %
	<b>4</b>	1 100,0%	0 0,0%	1 100,0%	n %
Gesamtsumme		135 90,6%	14 9,4%	149 100,0%	n %

n (Anzahl)

### 3.2.4.2.3. Zusammenhang Alter und Outcome der Patienten

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Alter und Outcome der Patienten wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Es wird Varianzgleichheit angenommen. Der berechnete Wert  $p = 0,262$  ( $p > 0,05$ ) zeigt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Outcome der Patienten an. [Tabelle 20]

Tabelle 20: ungepaarter t-Test für Alter und Outcome der Patienten

p-Wert	Mittelwertdifferenz	Standardfehlerdifferenz
0,262	5,494	4,876



#### 3.2.4.2.4. Zusammenhang Vorhofflimmern und Outcome der Patienten

Unter den 135 Patienten mit positivem Outcome litten 43,7 % (59 Patienten) an Vorhofflimmern.

Von den 14 Patienten mit negativem Outcome besaßen 57,1 % (8 Patienten) Vorhofflimmern.

Der durchgeführte Chi-Quadrat Test zeigt  $p = 0,336$  ( $p > 0,05$ ) keinen signifikanten

Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Vorhofflimmern und dem Outcome der Patienten.

[Tabelle 21]

Tabelle 21: Kontingenztabelle Vorhofflimmern und Outcome der Patienten

		Vorhofflimmern		Gesamtsumme	
		Nein	Ja		
<b>Outcome</b>	<b>Positiv</b>	76 56,3%	59 43,7%	135 100,0%	n %
	<b>Negativ</b>	6 42,9%	8 57,1%	14 100,0%	n %
<b>Gesamtsumme</b>		82 55,0%	67 45,0%	149 100,0%	n %

n (Anzahl)

#### 3.2.4.2.5. Zusammenhang LVOTO und Outcome der Patienten

Unter den Patienten mit positivem Outcome besaßen 40,7 % (55 Patienten) eine

linksventrikuläre Ausflusstrakt Obstruktion. Unter den 14 Patienten mit negativem Outcome

waren 35,7 % (5 Patienten) mit diesem Merkmal. Es wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt,

dessen p-Wert  $p = 0,715$  ( $p > 0,05$ ) keinen Zusammenhang zwischen dem Outcome und dem

Auftreten von linksventrikulärer Obstruktion innerhalb des Patientenkollektivs zeigt. [Tabelle 22]

Tabelle 22: Kontingenztabelle LVOTO und Outcome der Patienten

		LVOTO		Gesamtsumme	
		Nein	Ja		
<b>Outcome</b>	<b>Positiv</b>	80 59,3%	55 40,7%	135 100,0%	n %
	<b>Negativ</b>	9 64,3%	5 35,7%	14 100,0%	n %
<b>Gesamtsumme</b>		89 59,7%	60 40,3%	149 100,0%	n %

LVOTO (linksventrikuläre Ausflusstrakt Obstruktion)

### 3.2.4.2.6. Zusammenhang ICD und Outcome der Patienten

Unter den 14 Patienten die an der hypertrophen Kardiomyopathie verstarben und somit ein negatives Outcome hatten, besaßen 28,6 % (4 Patienten) einen ICD. 71,4 % (10 Patienten) mit negativem Outcome waren nicht durch einen ICD geschützt. Von den 135 Patienten mit positivem Outcome waren 35,6 % (48 Patienten) durch einen ICD geschützt. Der mittels exaktem Test nach Fisher bestimmte p-Wert von  $p = 0,771$  ( $p > 0,05$ ), zeigt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Outcome und dem Vorhandensein eines ICDs. [Tabelle 23]

Tabelle 23: Kontingenztafel Versterben an hypertropher Kardiomyopathie und Schutz durch ICD

		ICD		Gesamtsumme	
		Nein	Ja		
<b>Versterben an HCM</b>	<b>Nein</b>	87	48	135	n
		64,4%	35,6%	100,0%	%
	<b>Ja</b>	10	4	14	n
		71,4 %	28,6%	100,0%	%
<b>Gesamtsumme</b>		97	52	149	n
		65,1%	34,9%	100,0%	%

n (Anzahl), HCM (hypertrophe Kardiomyopathie), ICD (Intrakardialer Defibrillator)

### 3.2.4.3. multivariate Datenanalyse

Es wurden zwei binäre logistische Regressionen durchgeführt. In der Ersten wurde der Einfluss der einzelnen klassischen Risikofaktoren und der zusätzlichen Merkmale (Alter, Auftreten von Vorhofflimmern und LVOT) auf das Outcome der Patienten überprüft. Eine weitere Testung war notwendig, um auch den Einfluss der Anzahl der klassischen Risikofaktoren pro Patient zu untersuchen. Um die Aussagekraft dieses Modells zu erhöhen wurden die zusätzlichen Merkmale hierbei ebenfalls eingeschlossen.

#### 3.2.4.3.1. Einfluss der einzelnen Variablen auf das Outcome

Die Variablen „pathologische Blutdruckregulation unter Belastung“ und „Synkope“ konnten in diesem Modell nicht berücksichtigt werden, da sie aufgrund ihrer Verteilung auf das Outcome

der Patienten (siehe 3.2.4.2 univariate Datenanalyse) eine Schätzung des Odds Ratio nicht erlauben.

Für die Merkmale Alter, Vorhofflimmern, positive Familienanamnese für plötzlichen Herztod, NSVT's im Langzeit-EKG und linksventrikuläre Hypertrophie  $\geq 30$  mm wurden keine signifikanten p-Werte berechnet. Auch die Schätzung des Odds Ratio zeigt für diese Variablen keinen signifikanten Einfluss. Das Odds Ratio der linksventrikulären Hypertrophie  $\geq 30$  mm könnte mit dem Wert OR = 2,840 auf einen Einfluss hinweisen, dieser ist jedoch durch den nicht signifikanten p-Wert vernachlässigbar.

Von den untersuchten Variablen zeigt nur das Merkmal „überlebter plötzlicher Herztod“,  $p = 0,039$  ( $p < 0,05$ ), einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eines negativen Outcomes. Das Odds Ratio von OR = 5,145 lässt den Rückschluss zu, dass Patienten, die einen plötzlichen Herztod überlebt haben, eine um den Faktor 5,2 höhere Chance eines negativen Outcomes haben. [Tabelle 24]

Tabelle 24: Untersuchung des Einflusses verschiedener Variablen auf das Outcome der Patienten

	p-Wert	Odds Ratio	95 % Konfidenzintervall für Odds Ratio	
			Unterer	Oberer
Überlebter plötzlicher Herztod	0,039	5,145	1,084	24,424
Positive Familienanamnese für plötzlichen Herztod	0,567	1,420	0,427	4,721
NSVT's im Langzeit-EKG	0,781	0,803	0,170	3,787
Linksventrikuläre Hypertrophie $\geq 30$ mm	0,399	2,840	0,252	32,052
Alter	0,174	1,027	0,988	1,067
Vorhofflimmern	0,453	1,596	0,471	5,414
LVOTO	0,921	1,067	0,297	3,831

NSVT (nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie), LVOTO (linksventrikuläre Ausflusstrakt Obstruktion)

### 3.2.4.3.2. Einfluss der Anzahl von Risikofaktoren auf das Outcome der Patienten

Wie bereits zuvor festgestellt wurde, sind die ermittelten p-Werte und Odds Ratio für Alter, Vorhofflimmern und LVOTO nicht signifikant.

Aber auch für die Anzahl der Risikofaktoren pro Patient konnten keine signifikanten Werte bestimmt werden. Keines der berücksichtigten Merkmale besitzt also einen signifikanten Einfluss auf das Outcome der Patienten. [Tabelle 25]

Tabelle 25: Untersuchung des Einflusses der Anzahl von Risikofaktoren auf das Outcome der Patienten

	p-Wert	Odds Ratio	95 % Konfidenzintervall für Odds Ratio	
			Untere	Obere
Anzahl von Risikofaktoren	0,827	0,931	0,492	1,763
Alter	0,383	1,016	0,980	1,053
Vorhofflimmern	0,456	1,558	0,486	4,990
LVOTO	0,912	1,070	0,322	3,558

LVOTO (linksventrikuläre Ausflusstrakt Obstruktion)

## 4. Diskussion

### 4.1. Datenerhebung

Es handelt sich bei der durchgeführten Analyse der Krankheitsereignisse um eine retrospektive Untersuchung. Die rückwirkend erfassten Daten wurden von Dritten erhoben oder zum Teil durch die Patienten retrospektiv angegeben und in dieser Analyse zusammengefasst. In Bezug auf die Genauigkeit und Korrektheit der gesammelten Daten wird auf die Gewissenhaftigkeit und Sorgfalt der Datenerhebung vertraut.

Des Weiteren handelt es sich um eine Querschnittsstudie, in der Patienten mit unterschiedlich langer Krankheitsgeschichte aufgenommen wurden. Dies schränkt eine direkte Vergleichbarkeit der Patienten untereinander ein und lässt nur allgemeine Rückschlüsse zu.

Insgesamt ist diese Untersuchung als orientierender Überblick und erste Datensammlung in Bezug auf den Krankheitsverlauf der hypertrophen Kardiomyopathie Patienten der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie des Campus Virchow Klinikums zu sehen. Die erstellten Datenbanken können im Laufe der nächsten Jahre durch gezielte Begleitung der Patienten erweitert und zu weiteren genaueren Einschätzungen genutzt werden.

#### 4.2. Einordnung der Ergebnisse

Die Analyse der Ereignisse innerhalb der Krankengeschichte von hypertrophen Kardiomyopathie Patienten zeigt, dass zwischen dem Auftreten von Krankheitsereignissen und verschiedenen Merkmalen der Patienten einige direkte Zusammenhänge bestehen, die sich sehr gut mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichen lassen.

Das wichtigste Ergebnis dieser Untersuchung stellt die Relation zwischen dem Risikofaktor überlebter plötzlicher Herztod und negativem Outcome der Patienten dar. Durch *Cecchi et al.* wurde bereits im Jahr 1989, in einer Studie über das Langzeitüberleben von Patienten mit HCM nach Kardiopulmonaler Reanimation, gezeigt, dass in 33 % der Fälle ein negatives Outcome (mit Versterben an Herzversagen oder erneutem plötzlichen Herztod) auftrat [39]. Auch *Christiaans et al.* kommen in ihrem Review Artikel über klinische Risikomarker der hypertrophen Kardiomyopathie zu dem Ergebnis, dass trotz begrenzter Datenlage das Überleben eines plötzlichen Herztods mit einer eher ungünstigen Gesamtprognose behaftet ist [38].

In der nun durchgeführten Untersuchung lässt sich, trotz teilweise grenzwertiger Ergebnisse (univariate Analyse  $p = 0,088$ , multivariate Analyse  $p = 0,039$ , OR = 5,145), ein eindeutiger Zusammenhang feststellen. Dies unterstreicht die bereits erwähnten Erkenntnisse und bestärkt den Wert dieses Risikofaktors.

Des Weiteren konnte nicht nur der alleinige Zusammenhang sondern auch ein prognostischer Wert dieses Markers identifiziert werden. Das ermittelte Odds Ratio sagt aus, dass Patienten mit überlebten plötzlichen Herztod ein um den Faktor 5,145 erhöhtes Risiko eines insgesamt negativen Outcomes besitzen. In anderen Untersuchungen konnte ein derartig aussagekräftiges Ergebnis zwar nicht identifiziert werden, jedoch schmälert dies den Wert des ermittelten Odds Ratio nicht. Wie bereits erwähnt, ist bezüglich dieses Risikofaktors die Studienlage dürftig [38]. Dies zeigt nur umso mehr, dass das Überleben eines plötzlichen Herztods einen prognostischen Risikofaktor darstellt, auf den der Fokus zukünftiger Forschung gerichtet werden sollte.

Darüber hinaus ist wichtig zu betrachten, dass es sich bei Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod um Patienten handelt, die zur sekundär Prävention einen ICD erhalten. Es scheint, dass die Implantation eines ICD's und damit der Schutz vor erneutem plötzlichem Herztod das Outcome dieser Patienten nicht verbessern können. Diese Patientengruppe ist also nicht allein durch einen wiederholten plötzlichem Herztod bedroht, sondern scheint auch einer schwerwiegenderen und verhängnisvolleren Form der hypertrophen Kardiomyopathie ausgesetzt zu sein. Es besteht die Möglichkeit, dass der Schutz eines ICDs eine falsche Sicherheit vortäuscht und die Gefahren anderer Komplikationen somit vernachlässigt werden. Diese Patienten benötigen also größtmögliche medizinische Aufmerksamkeit und intensive Betreuung. So könnten noch unbekannte Einflüsse identifiziert werden, die das Outcome dieser Patientengruppe zusätzlich beeinflussen. Zukünftig könnten so diesbezüglich adäquate Therapien entwickelt werden. Somit könnte gegebenenfalls das Outcome der Patienten durch gezielte Behandlungsmaßnahmen in Zukunft verbessert werden.

Des Weiteren wurde unter diesen Vorzeichen untersucht, ob das Vorhandensein eines ICD's in dieser Studienpopulation einen Zusammenhang mit dem Outcome aller Patienten besitzt. Es konnte jedoch keine Korrelation der beiden Merkmale identifiziert werden. Dies bedeutet, dass Patienten die durch einen ICD geschützt waren, nicht signifikant häufig an der hypertrophen Kardiomyopathie verstarben. Es handelt sich bei diesen Patienten allerdings um diejenigen, die aufgrund eines hohen individuellen Risikoprofils den Schutz vor plötzlichem Herztod mittels ICD benötigten. Diese Hochrisikopatienten wiesen keine Relation mit dem Versterben an hypertropher Kardiomyopathie auf und besaßen insgesamt also ein günstigeres Outcome. Um den Schutz mittels ICDs noch genauer beurteilen zu können, wäre interessant ob und wie häufig die ICDs auslösen mussten und somit einen plötzlichem Herztod verhindern konnten. Die Evaluierung dieser Daten sollte als Folgeuntersuchungen im weiteren Betreuungsverlauf der Patienten mit HCM unbedingt erfolgen. So könnten diese Daten zu noch genaueren Einschätzungen bezüglich der Aussagekraft der Risikostratifizierung und Schutzwirkung der ICDs beitragen.

In dieser Arbeit konnte ein weiteres auffälliges Merkmal identifiziert werden, welches in Widerspruch zur gängigen medizinischen Lehrmeinung steht. Das Auftreten von Vorhofflimmern weist, wie mehrfach beschrieben, einen direkten Zusammenhang mit kardiovaskulären Ereignissen und höherer Mortalität in Bezug auf die hypertrophe Kardiomyopathie auf. Dies konnte unter anderem in einer von *Olivotto et al.* veröffentlichten Studie, die sich mit dem Einfluss von Vorhofflimmern auf den klinischen Verlauf der

hypertrophen Kardiomyopathie beschäftigt, gezeigt werden [24]. Aber auch *Maron et al.* [41] und *Christiaans et al.* [38] kommen in ihren Review Artikeln zu den selben Ergebnissen.

In dieser Analyse zeigt Vorhofflimmern nur einen Zusammenhang (nicht signifikant,  $p = 0,079$ ) mit dem Auftreten von nicht-letalen Schlaganfällen, jedoch keine Relation mit dem Versterben an Schlaganfall oder negativem Outcome. Dieses Ergebnis kann nur als ungewöhnliche Stichprobe angesehen werden. Es litten zwar 45 % der Patienten ( $n = 67$ ) unter Vorhofflimmern, die Auswirkungen waren jedoch nicht so fatal, wie in anderen Studienpopulationen [24]. Obwohl unter den Patienten mit Vorhofflimmern nur 68,7 % ( $n = 46$ ) antikoaguliert waren, traten kardiovaskuläre Ereignisse nicht signifikant häufig auf. Vorhofflimmern stellt in dieser Patientenpopulation, trotz lückenhafter Antikoagulation der betroffenen Patienten, also keinen ungünstigen Faktor dar. Es handelt sich hierbei um einen sehr interessanten, ungewöhnlichen Umstand, welcher der gängigen Lehrmeinung widerspricht. Da zu diesem Zeitpunkt keine Erklärung vorliegt, sollten die Patienten diesbezüglich weiter begleitet werden und genauere Untersuchungen durchgeführt werden.

Außerdem wurden im Laufe der Analyse der Krankheitsereignisse zusätzliche Einflussgrößen untersucht, deren Ergebnisse sich gut mit anderen Studien vergleichen ließen.

*Nasermoaddeli et al.* konnten, in ihrer japanweit durchgeführten Studie zur Prognose der hypertrophen Kardiomyopathie, unter anderem einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Versterben an hypertropher Kardiomyopathie und einem fortgeschrittenen NYHA Stadium IV ( $p$ -Wert  $< 0,001$ ) aufzeigen [40]. In dieser Untersuchung konnte festgestellt werden, dass sich das Auftreten eines NYHA Stadium IV sogar in direkten Bezug zum Versterben an Herzversagen setzen lässt ( $p = 0,037$ ). Somit handelt es sich bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz Stadium IV um einen eindeutig prognostisch ungünstigen Faktor.

*Christiaans et al.* verdeutlichen, in dem bereits erwähnten Review Artikel, dass sich mehrheitlich kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Synkopen und plötzlichem Herztod oder dem Versterben an hypertropher Kardiomyopathie (negativem Outcome) nachweisen lässt [38]. Die in unserer Untersuchung identifizierte Korrelation von Synkopen und positivem Outcome der Patienten ( $p = 0,040$ ) reiht sich also in die aktuelle Studienlage gut ein.

*Maron et al.* identifizierten, in einer Studie zur Untersuchung von hypertrophen Kardiomyopathie Todesfällen, direkte Zusammenhänge zwischen dem Alter der Patienten und der jeweiligen HCM-Todesart. So verstarben hypertrophe Kardiomyopathie Patienten an Schlaganfall und Herzversagen eher in fortgeschrittenem Lebensalter [41]. Jedoch konnten sie

keine Korrelation zwischen Alter der Patienten und Versterben an plötzlichem Herztod feststellen [41]. Ein solcher Zusammenhang wurde jedoch bereits vielfach für jüngere Patienten (< 30 Jahre) beschrieben [3, 6, 20]. In dieser nun durchgeführten Untersuchung konnte allerdings keine Assoziation zwischen Alter der Patienten und deren Outcome gezeigt werden. Die Patienten dieser Stichprobe verstarben, in unterschiedlichem Lebensalter ohne eine signifikante Häufung.

Das Auftreten von Obstruktionen steht mehrheitlich im Zusammenhang mit schwerwiegender Symptomatik und verhängnisvollen Krankheitsverläufen bis hin zu gehäuften Kardiovaskulären Todesfällen. Dies wird unter anderem von *Maron et al.* in seiner Studie über den Einfluss von LVOTO auf das klinische Outcome der hypertrophen Kardiomyopathie beschrieben [28]. Auch *Christiaans et al.* bestätigen dies in ihrem bereits erwähnten Review Artikel [38]. In dieser Analyse lässt sich jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Obstruktion und dem Outcome der Patienten feststellen. Dies ist jedoch nicht ungewöhnlich, da sich in ähnlichen kleineren Studien ebenfalls keine Relation herstellen ließ und sich ein Zusammenhang nur in Studien mit großer Fallzahl herauskristallisierte [38].

Die übrigen klassischen Risikofaktoren, positive Familienanamnese für plötzlichen Herztod, Auftreten von NSVT's, pathologische Blutdruckregulation unter Belastung und linksventrikuläre Hypertrophie  $\geq 30$  mm, zeigen ebenso wie die Anzahl der Risikofaktoren pro Patient keinerlei Zusammenhang mit dem Outcome der Patienten. Bis auf die linksventrikuläre Hypertrophie  $\geq 30$  mm und die pathologische Blutdruckregulation lassen sich auch diese Ergebnisse gut mit anderen von *Christiaans et al.* untersuchten Studien vergleichen und zeigen ähnliche Ergebnisse [38]. Somit unterstreichen die gewonnenen Erkenntnisse die aktuelle Studienlage und bestärken die Ergebnisse anderer Untersuchungen.

Aber auch die Ergebnisse der Risikofaktoren linksventrikuläre Hypertrophie  $\geq 30$  mm und pathologische Blutdruckregulation lassen sich bei genauerer Betrachtung gut einordnen, obwohl die Vergleichbarkeit mit anderen Studien teilweise eingeschränkt ist.

*Ollivoto et al.* konnten, in einer Studie über den prognostischen Wert der Blutdruckregulation unter Patienten mit HCM, die pathologische Blutdruckregulation unter Belastung als signifikanten Marker für kardiovaskuläre Todesfälle identifizieren [42]. In dieser Arbeit zeigte sich jedoch keine Relation zum Outcome der Patienten. Dies lässt sich nur durch den Zufall der Stichprobe erklären. Allerdings trat besagter Risikofaktor in der erwähnten Studie sehr viel



häufiger (87 %) auf als in dieser Untersuchung (7,4%), was die Vergleichbarkeit stark einschränkt.

Über das Ausmaß der Myokardhypertrophie ergeben sich ausgeglichene Betrachtungsverhältnisse bezüglich eines Zusammenhangs mit dem Outcome der Patienten. So finden sich laut *Christiaans et al.* etwa genauso viele Studien, die einen Zusammenhang beweisen, wie solche die keine Korrelation erkennen lassen [38]. Dass sich in dieser Untersuchung kein Zusammenhang zwischen dem Outcome der Patienten und dem Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie herausstellt, fügt sich demnach in eine Reihe von Studienergebnissen ein. Da in dieser Untersuchung eine Myokardhypertrophie  $\geq 30$  mm in 4,0 % der Fälle (6 Patienten) auftrat, muss darauf hingewiesen werden, dass die Vergleichbarkeit mit anderen Studien durch das geringe Auftreten dieses Risikofaktors in der Patientenstichprobe eingeschränkt ist.

#### 4.3.Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt gesehen reihen sich die hier gewonnen Ergebnisse, bis auf wenige Ausnahmen, gut in die aktuelle Studienlage ein und zeigen so eine repräsentative Stichprobe an hypertrophen Kardiomyopathie Patienten.

Untersucht wurden die Krankheitsereignisse: nicht-tödlicher Schlaganfall, Todesursache Schlaganfall, Herzversagen und insgesamt negatives Outcome. Unter dem Begriff negatives Outcome wurde das Versterben an Schlaganfall, Herzversagen, plötzlichem Herztod und nicht genauer eingrenzbares Versterben an HCM zusammengefasst. Außerdem wurde der Einfluss der klassischen Risikofaktoren (überlebter plötzlicher Herztod, positive Familienanamnese für plötzlichen Herztod, Auftreten von NSVT's, pathologische Blutdruckregulation unter Belastung, linksventrikuläre Hypertrophie  $\geq 30$  mm, Synkope) auf das Outcome der Patienten analysiert. Weitere bezüglich des Outcomes untersuchte Einflussgrößen waren die Anzahl der Risikofaktoren pro Patient, das Alter der Patienten, das Auftreten von Obstruktionen, Vorhofflimmern und das Vorliegen eines ICDs.

Zusammenhänge konnten zwischen den Faktoren nicht-letaler Schlaganfall mit Vorhofflimmern, fortgeschrittenes NYHA-Stadium IV mit Versterben an Herzversagen, Überleben eines plötzlichen Herztods mit negativem Outcome und das Auftreten von Synkopen mit positivem Outcome festgestellt werden.

Keine Korrelationen zeigten sich für Versterben an Schlaganfall mit Vorhofflimmern und negatives Outcome mit den Variablen: positive Familienanamnese für plötzlichen Herztod, Auftreten von NSVT's, pathologische Blutdruckregulation unter Belastung, linksventrikuläre Hypertrophie  $\geq 30$  mm, Anzahl der Risikofaktoren pro Patient, Alter der Patienten, Auftreten von Vorhofflimmer oder LVOTO und Vorhandensein eines ICD's.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit stellen der prognostische Wert des klassischen Risikofaktors überlebter plötzlicher Herztod und die unerwartet weniger negativen Auswirkungen von Vorhofflimmern dar.

Wie bereits beschrieben besitzen Patienten, die bereits zuvor einen plötzlichen Herztod überlebten, ein um den Faktor 5,145 erhöhtes Risiko eines negativen Outcomes. Die identifizierte Patientengruppe scheint an einer verhängnisvollen Form der hypertrophen Kardiomyopathie zu leiden, die nicht allein auf das Risiko für einen erneuten plötzlichen Herztod beschränkt ist, da diese Patienten dank sekundärer ICD-Prophylaxe geschützt sind.

Des Weiteren konnte trotz lückenhafter Antikoagulation (68,7 %, n = 46) unter den Patienten mit Vorhofflimmern (45 %, n = 67) keine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität, wie in der Literatur beschrieben, nachgewiesen werden. Es handelt sich hierbei um einen äußerst ungewöhnlichen Umstand, der sich derzeit nur durch den Zufall der Stichprobe erklären lässt und weitere Untersuchungen nach sich ziehen sollte.

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine Überblick schaffende Datensammlung und erstmalige Auswertung der Krankheitsereignisse der hypertrophen Kardiomyopathie Patienten der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie des Campus Virchow Klinikums. Die eingeschlossenen Patienten sollten weiterhin begleitet werden, um so zukünftig noch genauere Aussagen bezüglich der Krankheitsverläufe treffen zu können und eventuell weitere Faktoren zu identifizieren, die bereits beschriebenen Zusammenhänge genauer erklären können.

## 5. Abkürzungsverzeichnis

- ACE1 (Angiotensin Converting Enzyme 1)
- AHA (American Heart Association)
- ATP (Adenosintriphosphat)
- CSRP3 (Gen für Muskel LIM Protein)
- EKG (Echokardiogramm)
- ESC (European Society of Cardiology / Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
- HCM (Hypertrophic Cardiomyopathy / Hypertrophe Kardiomyopathie)
- HOCM (Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy / Hypertropher Obstruktiver Kardiomyopathie)
- ICD (Intrakardialer Defibrillator)
- IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1)
- JPH2 (Gen für Junctophilin2)
- LGE (Late Gadolinium Enhancement / späte Gadolinium Anreicherung)
- LVEDD (linksventrikulärer enddiastolischer Diameter)
- LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
- LVOTO (Left Ventricular Outflow Tract Obstruction / Einengung des linksventrikulären Ausflusstrakts)
- MAZE (Irrgarten)
- MEF-2 (Myocyte Enhancer Factor-2)
- MRT (Magnetresonanztomographie)
- MVO (Mid Ventricular Obstruction / mittlere ventrikuläre Obstruktion)
- MYBPC3 (Gen für Myosin bindendes Protein C)
- MYH7 (Gen für  $\beta$ -Myosin schwere Kette)
- MYH6 (Gen für  $\alpha$ -Myosin schwere Kette)
- n (Anzahl)
- NFAT (Nuclear Factor of Activated T-cells)
- NSVT (nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie)
- NYHA (New York Heart Association)
- PEA (Pulseless Electric Activity / Pulslose elektrische Aktivität)
- SAM (Systolic Anterior Movement / systolische Bewegung des vorderen Mitralklappensegels)
- SCD (Sudden Cardiac Death/ plötzlicher Herztod)

- TASH (Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie)
- TCAP (Gen für Telethonin)
- TGF-  $\beta$  (Transforming Growth Factor-  $\beta$ )
- TIA (transitorisch ischämische Attacke)
- tRNA (transfer Ribonukleinsäure)
- TTE (Transthorakale Echokardiographie)
- TTN (Gen für Titin),
- VCL (Gen für Vinculin)
- WHO (World Health Organisation / Weltgesundheitsorganisation)

## 6. Literaturverzeichnis

1. *Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies.* Br Heart J, 1980. **44**(6): p. 672-3.
2. *Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies.* Circulation, 1996. **93**(5): p. 841-842.
3. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice, G., et al., *2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **142**(6): p. 1303-38.
4. Maron, B.J., et al., *Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention.* Circulation, 2006. **113**(14): p. 1807-16.
5. Elliott, P., et al., *Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases.* Eur Heart J, 2008. **29**(2): p. 270-6.
6. Efthimiadis, G.K., et al., *Hypertrophic cardiomyopathy in 2013: Current speculations and future perspectives.* World J Cardiol, 2014. **6**(2): p. 26-37.
7. Maron, B.J., *Hypertrophic cardiomyopathy: an important global disease.* American Journal of Medicine, The, 2004. **116**(1): p. 63-65.
8. Maron, B.J. and M.S. Maron, *Hypertrophic cardiomyopathy.* The Lancet, 2013. **381**(9862): p. 242-255.
9. Maron, B.J., M.S. Maron, and C. Semsarian, *Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives.* J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(8): p. 705-15.
10. Alcalai, R., J.G. Seidman, and C.E. Seidman, *Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinics.* J Cardiovasc Electrophysiol, 2008. **19**(1): p. 104-10.
11. Dolmatova, E., et al., *Genetic etiology and evaluation of sudden cardiac death.* Curr Cardiol Rep, 2013. **15**(8): p. 389.
12. Maron, B.J., *Hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review.* JAMA, 2002. **287**(10): p. 1308-1320.
13. Sherrid, M.V., *Pathophysiology and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy.* Progress in Cardiovascular Diseases, 2006. **49**(2): p. 123-151.
14. Cambroner, F., et al., *Biomarkers of pathophysiology in hypertrophic cardiomyopathy: implications for clinical management and prognosis.* Eur Heart J, 2009. **30**(2): p. 139-51.
15. Bonne, G., et al., *Familial hypertrophic cardiomyopathy: from mutations to functional defects.* Circ Res, 1998. **83**(6): p. 580-93.
16. Marian, A.J., *Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy.* Lancet, 2000. **355**(9197): p. 58-60.
17. Ashrafian, H., et al., *Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion.* Trends Genet, 2003. **19**(5): p. 263-8.
18. Yingchoncharoen, T. and W.W. Tang, *Recent advances in hypertrophic cardiomyopathy.* F1000Prime Rep, 2014. **6**: p. 12.
19. Nishimura, R.A. and S.R. Ommen, *Hypertrophic cardiomyopathy: the search for obstruction.* Circulation, 2006. **114**(21): p. 2200-2.
20. O'Mahony, C., P. Elliott, and W. McKenna, *Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy.* Circ Arrhythm Electrophysiol, 2013. **6**(2): p. 443-51.
21. Olivotto, I., et al., *Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging.* Circ Heart Fail, 2012. **5**(4): p. 535-46.

22. Maron, B.J., et al., *Hypertrophic Cardiomyopathy: Present and Future, With Translation Into Contemporary Cardiovascular Medicine*. Journal of the American College of Cardiology, 2014. **64**(1): p. 83-99.
23. Dickstein, K., et al., *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008*. European Journal of Heart Failure, 2008. **10**(10): p. 933-989.
24. Olivotto, I., et al., *Impact of Atrial Fibrillation on the Clinical Course of Hypertrophic Cardiomyopathy*. Circulation, 2001. **104**(21): p. 2517-2524.
25. Markides, V. and R.J. Schilling, *Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment*. Heart, 2003. **89**(8): p. 939-943.
26. Darby, A.E. and J.P. Dimarco, *Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease*. Circulation, 2012. **125**(7): p. 945-57.
27. Betensky, B.P. and S. Dixit, *Sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy*. Indian Heart J, 2014. **66**(1): p. S35-S45.
28. Maron, M.S., et al., *Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy*. N Engl J Med, 2003. **348**(4): p. 295-303.
29. Adabag, A.S., M.A. Kuskowski, and B.J. Maron, *Determinants for clinical diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy*. Am J Cardiol, 2006. **98**(11): p. 1507-11.
30. Olivotto, I., et al., *Gender-Related Differences in the Clinical Presentation and Outcome of Hypertrophic Cardiomyopathy*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. **46**(3): p. 480-487.
31. Green, J.J., et al., *Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy*. JACC Cardiovasc Imaging, 2012. **5**(4): p. 370-7.
32. Prinz, C., et al., *The diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy*. Dtsch Arztebl Int, 2011. **108**(13): p. 209-15.
33. McLeod, C.J., et al., *Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(3): p. 229-33.
34. Di Donna, P., et al., *Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodelling, and disease progression*. Europace, 2010. **12**(3): p. 347-55.
35. Hosokawa, Y., et al., *Impact of percutaneous transluminal septal myocardial ablation on refractory paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy*. Angiology, 2008. **59**(3): p. 329-34.
36. Mohiddin, S.A. and C. Knight, *Interventional treatments for hypertrophic cardiomyopathy*. Cardiovasc Ther, 2012. **30**(3): p. e107-14.
37. Moak, J.P. and J.P. Kaski, *Hypertrophic cardiomyopathy in children*. Heart, 2012. **98**(14): p. 1044-54.
38. Christiaans, I., et al., *Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers*. Europace, 2010. **12**(3): p. 313-21.
39. Cecchi, F., B.J. Maron, and S.E. Epstein, *Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest*. Journal of the American College of Cardiology, 1989. **13**(6): p. 1283-1288.
40. Naseri-moadeli, A., et al., *Prognosis and prognostic factors in patients with hypertrophic cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide study*. Heart, 2007. **93**(6): p. 711-5.
41. Maron, B.J., et al., *Epidemiology of Hypertrophic Cardiomyopathy-Related Death: Revisited in a Large Non-Referral-Based Patient Population*. Circulation, 2000. **102**(8): p. 858-864.
42. Olivotto, I., et al., *Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy*. Journal of the American College of Cardiology, 1999. **33**(7): p. 2044-2051.

## 7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sandra Lieselotte Winkler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Langzeitbeobachtung der Ereignisraten in Abhängigkeit des Herzrhythmus bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, 15.03.2016

Unterschrift

## 8. Lebenslauf

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



## 9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben, meinen herzlichen Dank aussprechen. Ich möchte mich insbesondere bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Wilhelm Haverkamp für die Vergabe des Themas, das in mich gesetzte Vertrauen und die fachliche Unterstützung bedanken. Besonderen Dank gebührt meinen Betreuern Dr. med. Behrouz Kherad und Dr. med. Florian Krackhardt für die fachliche Unterstützung und Betreuung im Erstellen dieser Doktorarbeit. Die viele Zeit und Geduld, die sie in mich investierten, hat es mir überhaupt erst möglich gemacht diese Arbeit zu verfassen. Zusätzlich möchte ich mich gerne bei Frau Andrea Ernert für die ausführliche, statistische Beratung am Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité bedanken.