

Aus der Klinik für Innere Medizin und Kardiologie des  
Deutschen Herzzentrum Berlin  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

# **Ergebnisse der Transkoronaren Ablation der Septumhypertrophie mit Polyvinylalkohol-Schaumpartikeln in der Behandlung der Hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von  
Annika Wanda Dora Sander  
aus Plauen

Datum der Promotion: 27.02.2015

*Meinen Eltern*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abstrakt .....</b>	<b>6</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>8</b>
1.1 Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM) .....	8
1.2 Klinik.....	9
1.3 Diagnostik.....	9
1.4 Therapieverfahren .....	12
1.4.1 Medikamentöse Therapie .....	13
1.4.2 Chirurgische Verfahren.....	14
1.4.3 Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie .....	15
1.4.4 DDD-Schrittmacher-Therapie.....	16
1.5 Embolisationsverfahren in der Medizin .....	17
1.5.1 Definition und Anwendungsformen .....	17
1.5.2 Polyvinylalkohol als Embolisationsmittel .....	17
<b>2 Zielstellung der Arbeit.....</b>	<b>19</b>
<b>3 Methoden und Materialien.....</b>	<b>20</b>
3.1 Studiendesign .....	20
3.2 Erhebung der klinisch-somatischen Daten .....	22
3.2.1 Kardiale Anamnese .....	23
3.2.2 Elektrokardiografie .....	23
3.2.3 Echokardiografie.....	24
3.2.4 Interventionelle Daten und Akutverlauf .....	24
3.3 Durchführung der TASH.....	25
3.4 Statistische Verfahren.....	26
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>27</b>
4.1 Charakteristika des Patientenkollektivs.....	27
4.1.1 Kardiale Anamnese .....	27
4.1.2 Hämodynamische, elektro- und echokardiografische Parameter.....	28
4.2 Interventionsdaten .....	29

4.3	Prä- und postinterventionelle Ergebnisse nach durchschnittlich $2,3 \pm 1,4$ und $41,4 \pm 34,5$ Monaten.....	30
4.3.1	Klinische Symptomatik und Parameter .....	30
4.3.1.1	Synkopen.....	30
4.3.1.2	Schwindel.....	31
4.3.1.3	Angina pectoris .....	32
4.3.1.4	Palpitationen .....	33
4.3.1.5	NYHA-Klasse .....	34
4.3.1.6	Maximal erreichte Wattstufe unter Belastung .....	36
4.3.2	Elektrokardiografie .....	36
4.3.2.1	PQ-Intervall und AV-Blockierungen.....	36
4.3.2.2	QRS-Intervall und Rechts- und Linksschenkelblockierungen.....	37
4.3.2.3	Vorhofflimmern und ventrikuläre Rhythmusstörungen.....	38
4.3.3	Echokardiografie.....	38
4.3.3.1	LVEDD, LA, IVSed und HWed.....	38
4.3.3.2	Mitralklappeninsuffizienz und SAM-Phänomen .....	40
4.3.3.3	Gradient im linksventrikulären Ausflusstrakt.....	41
4.4	Relevante Langzeitergebnisse im Patientenkollektiv ohne Reinterventionen und mit Zustand nach erneuter TASH.....	42
4.4.1	NYHA-Klasse .....	42
4.4.2	Maximal erreichte Wattstufe unter Belastung .....	42
4.4.3	PQ-Intervall und AV-Blockierungen.....	43
4.4.4	QRS-Intervall und Rechts- und Linksschenkelblockierungen.....	44
4.4.5	Vorhofflimmern und ventrikuläre Rhythmusstörungen.....	44
4.4.6	IVSed und LVOTG.....	45
4.5	Ereignisfreiheit und kumulative Überlebensrate nach TASH .....	45
4.5.1	Übersicht spezifische Ereignisse.....	45
4.5.2	Ereignisfreies Überleben.....	46
4.5.3	Ereignisfreiheit von erneuter TASH .....	47
4.5.4	Kumulative Überlebensrate .....	48
4.5.5	Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von der postinterventionellen NYHA-Klasse .....	49
4.5.6	Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von einem implantierten ICD.....	50

---

<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>53</b>
5.1	Patientenkollektiv .....	53
5.2	Intervention.....	53
5.3	Prä- und postinterventionelle Ergebnisse .....	56
5.4	Prä- und postinterventionelle Ergebnisse mit Re-TASH.....	63
5.5	Ereignisfreiheit und kumulative Überlebensrate .....	65
5.6	Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von der postinterventionellen NYHA-Klasse und von dem Vorhandensein eines implantierten ICD .....	69
5.7	Alternative Embolisate und Verfahren .....	72
5.8	Ausblick in die Zukunft der Therapie der HOCM .....	75
5.9	Limitationen .....	76
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>78</b>
<b>7</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>88</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>90</b>
<b>9</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>91</b>
<b>10</b>	<b>Fragebogen .....</b>	<b>93</b>
<b>11</b>	<b>Patientendaten.....</b>	<b>95</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>103</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>104</b>
	<b>Publikationsliste.....</b>	<b>105</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>106</b>

## **Abstrakt**

### **Einleitung**

Die TASH mit Alkohol konnte sich als eine sehr effektive Therapie für Patienten mit HOCM weltweit etablieren. Durch die Intervention wird jedoch häufig die Entwicklung eines AVB III° mit konsekutiver Indikation zur Schrittmacherimplantation erzeugt. Die TASH mit Polyvinylalkohol-Schaumpartikeln stellt eine katheterinterventionelle Therapieoption für Patienten mit schwerer Symptomatik dar. Deshalb soll diese Arbeit dazu dienen diese Methode hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit zu untersuchen.

### **Methodik**

In dieser Studie berichten wir über 49 Patienten mit HOCM, die im Zeitraum zwischen 1998 und 2009 in der Abteilung für Innere Medizin/Kardiologie (Deutsches Herzzentrum Berlin) mittels TASH mit PVA-Schaumpartikeln behandelt wurden. Unsere Studie gibt sowohl eine umfassende Übersicht über interventionelle Daten, Akut- und Langzeitergebnisse, als auch über Komplikationen, ereignisfreies Überleben und die Überlebensrate.

### **Ergebnisse**

Während der Intervention wurden durchschnittlich 1,8 Septaläste mit PVA-Schaumpartikeln der Größe 150 µm bis 250 µm embolisiert (Contour Emboli; Boston Scientific). Nach der Intervention stieg die maximale CK auf durchschnittlich 414,4 U/l mit einem mittleren CK-MB-Anteil von 64,8 U/l. Der invasiv in Ruhe bestimmte Herzgradient konnte um 81,6% reduziert werden ( $p < 0,0001$ ). Die Krankenhaus- und 30-Tage-Mortalität betragen 0%. Des Weiteren konnten in den Nachkontrollen eine signifikante Reduktion der NYHA-Klasse, des LVOTG und der IVSed nachgewiesen werden. Außerdem kam es bei keinem Patienten zu einem AVB III° mit konsekutiver Schrittmacherimplantation. 23,3% der Patienten ( $n = 10$ ) hatten eine oder mehrere Reinterventionen mittels TASH mit PVA-Schaumpartikeln. Die kumulative 1- und 5-Jahres-Überlebensrate nach TASH lag bei 97,4%.

### **Schlussfolgerung**

Anhand unserer Daten wird ersichtlich, dass es sich bei der TASH mit Polyvinylschaumpartikeln um eine sichere und erfolgreiche Methode handelt, die den LVOTG reduziert und die Symptome der Patienten verbessert. Interessanterweise kam es zu keinen durch das Verfahren induzierten hochgradigen AV-Blockierungen und demzufolge waren auch keine Schrittmacher-Implantationen notwendig. Um jedoch unsere Ergebnisse zu bestätigen, sind prospektive, randomisierte Studien unerlässlich, um die möglichen Vorteile der TASH mit PVA-Schaumpartikeln gegenüber der TASH mit Alkohol beurteilen zu können.

**Introduction**

TASH using alcohol is established as a highly effective procedure in the treatment of patients with HOCM worldwide. However there is often produced a complete heart block with need of permanent pacemaker implantation by the procedure. TASH using polyvinyl alcohol foam particles represents a catheter-based therapeutic option in severely symptomatic patients. Therefore this study sought to determine the outcome of this procedure regarding safety and efficacy.

**Methods**

This is the report of 49 patients with HOCM treated by TASH using PVA foam particles in the department of Internal Medicine/Cardiology (German Heart Institute Berlin) between 1998 and 2009. Our analysis gives a comprehensive overview of interventional data, acute- and long-term results as well as complications, event-free survival and survival rate.

**Results**

During the procedure a total amount of 150 to 250 microns of PVA foam particles was injected on average 1,8 septal arteries (Contour Emboli; Boston Scientific). On average, post procedural serum CK peaked at 414,4 U/L and CK-MB to 64,8 U/L. The resting pressure gradient (invasive assessment) was significantly reduced by 81,6% ( $p < 0,0001$ ). There was no in-hospital mortality or early mortality (within 30 days). In addition during follow-up time patients had a significant reduction of NYHA functional class, LVOTG and IVS thickness. Furthermore no complete heart block with need of permanent pacemaker implantation occurred. Repeat TASH procedures using PVA foam particles were needed in 10 patients (23,3%). The cumulative 1- and 5-year survival rate after TASH were 97,4%.

**Conclusion**

Our data shows that TASH using PVA foam particles successfully and safely relieves LVOTG and improves symptoms of patients. Interestingly there were no TASH-induced AV-conduction disturbances with need of permanent pacemaker implantation. However to confirm our results prospective randomized trials are necessary to evaluate potential benefits of TASH using PVA foam particles over TASH using alcohol.

# 1. Einleitung

## 1.1 Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM)

Bis zu einem Drittel aller Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM) weisen eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) auf[1]. Die LVOT-Obstruktion ist bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie assoziiert mit einer progredienten Herzinsuffizienz-Symptomatik und einem kardiovaskulärem Tod[2, 3]. In 95% der Fälle befindet sich die Obstruktion subaortal, seltener werden midventrikuläre oder apikale Formen beobachtet[4]. Die Verengung im LVOT wird durch die Hypertrophie des interventrikulären Septums, sowie den nach anterior versetzten Fehlanatz der Papillarmuskeln und des Mitralsegels hervorgerufen[5]. Die Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOTO) bedingt einen frühsystolischen Anstieg der Austreibungsgeschwindigkeit, ein Unterdruck entsteht und der sogenannte Venturi-Effekt wird ausgelöst. Dieser führt zu einer abnormen Vorwärtsbewegung des anterioren Mitralsegels, dem Systolic anterior movement (SAM), mit Kontakt des interventrikulären Septums und verstärkt die Obstruktion im LVOT. Ein SAM-Phänomen kann aber auch allein durch angeborene Fehlbildungen des Mitralklappenapparates, insbesondere durch einen nach anterior verlagerten Fehlanatz der Papillarmuskeln, ausgelöst werden[6]. Konsekutiv kann durch die pathologische Bewegung des Mitralsegels eine Mitralsuffizienz hervorgerufen werden[5]. Histopathologisch lassen sich hypertrophierte Kardiomyozyten und irregulär angeordnete Myokardzellverbände („Disarray“) nachweisen[7, 8]. Bei Patienten mit HCM sind im Allgemeinen mehr als 5% des Myokards von dieser Fehlanordnung betroffen, sie kann aber auch auf den gesamten Herzmuskel übergehen[9]. Dies begünstigt wiederum einen vorzeitigen Zelltod von Kardiomyozyten, der in einen kontinuierlichen myokardialen Umbau und der Entstehung einer interstitiellen Fibrose resultiert[10]. Die degenerativ-fibrotischen Veränderungen des Myokards können sich ungünstig auf die Erregungsleitung und -ausbreitung auswirken[11]. Es können supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien auftreten, wobei sowohl Automatizität als auch Reentry-Mechanismen ursächlich sein können[12]. Das pathologisch veränderte Myokard führt des Weiteren zu einer verminderten diastolischen linksventrikulären Dehnbarkeit und erhöhten Füllungsdrücken[13]. In der schnellen Füllungsphase der Diastole kommt es aufgrund der gestörten Relaxation zu einem verminderten Füllungsvolumen mit kompensatorisch erhöhter atrialer Füllung und Vorhofvergrößerung. Dies kann die Entstehung eines Vorhofflimmerns begünstigen[5].



Weiterhin lassen sich bei 83% der Patienten eine pathologische Verdickung der Media der kleinen intramural verlaufenden Koronararterien und Arteriolen nachweisen („small vessel disease“)[14]. Dies führt zusammen mit der vermehrten Herzmuskelmasse zur Entstehung einer myokardialen Ischämie[15].

## **1.2 Klinik**

Der klinische Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel und viele Patienten können völlig symptomfrei sein[11, 16]. Charakteristische Beschwerden sind Dyspnoe, Schwindel, körperliche Belastungseinschränkungen, Präsynkope und Synkope[4, 15]. Diese Symptome sind vor allem auf die diastolische Funktionsstörung des hypertrophierten Ventrikels, aber auch auf die erhöhte atriale Füllung und eines mitunter erhöhten Pulmonaldrucks zurückzuführen[17]. Weiterhin haben 75% der Patienten pektanginöse Beschwerden, die einerseits durch den aufgrund des hypertrophierten Myokards erhöhten und nicht ausreichend kompensierten Sauerstoffbedarfs entstehen. Andererseits werden die pathologisch veränderten intramuralen Koronargefäße und der erhöhte linksventrikuläre Druck für diese Symptomatik verantwortlich gemacht[10]. Jedoch kann eine Angina pectoris auch durch eine zusätzliche existierende koronare Herzerkrankung (KHK) entstehen[18]. Symptome wie Präsynkope, Synkope und Palpitationen können durch Herzrhythmusstörungen ausgelöst werden[10]. So können supraventrikuläre Tachykardien, wie Vorhofflimmern bei ungefähr 25% der Patienten, aber auch ventrikuläre Tachyarrhythmien auftreten[12]. Kammerflimmern und ventrikuläre Tachykardien werden als mögliche Ursachen für die Entstehung eines plötzlichen unerwarteten Herztodes angesehen[12, 19]. Viele dieser Patienten sind vor Eintritt dieses Ereignisses vollkommen beschwerdefrei[11]. Ein Teil der Patienten mit hohem Risiko für einen plötzlichen Herztod kann jedoch anhand bestimmter Merkmale, wie rezidivierende Synkopen, ventrikuläre Tachykardien, ein überlebter Kreislaufstillstand, einer malignen Familienanamnese oder eines fehlenden Blutdruckanstiegs bei Belastung identifiziert werden[11, 16, 17].

## **1.3 Diagnostik**

Die körperliche Untersuchung ist oft mit geringen Auffälligkeiten verbunden. Während der Auskultation des Herzens wird bei der HOCM ein hochfrequentes systolisches Geräusch parasternal links mit einem Crescendo-Decrescendo-Charakter hörbar. Vor- und nachlastsenkende Aktivitäten, wie das Vasalva-Manöver, steigern die Intensität des Herzgeräusches. Viele Patienten haben auch eine Mitralinsuffizienz, die als pansystolisches Geräusch in die

Axilla weitergeleitet wird und dort auskultierbar ist. Charakteristisch für Patienten mit HOCM ist ein Pulsus bisferiens, der bei der Palpation der Arteria carotis durch einen ersten schnellen Anstieg mit einem darauffolgenden zweiten Anstieg gekennzeichnet ist[15, 20]. Die 2-D- und Doppler-Echokardiografie ist das am häufigsten verwendete Verfahren für eine Diagnosestellung (siehe Abbildung 1.1)[5, 16]. Bei Patienten mit HCM findet sich typischerweise ein hypertrophierter, nichtdilatierter linker Ventrikel mit erhaltener systolischer Funktion unter Abwesenheit einer anderen kardiovaskulären Erkrankung. Diagnostisches Kriterium für das Vorhandensein einer HCM ist eine linksventrikuläre Wanddicke von  $\geq 15$  mm[16, 17]. Viele Patienten zeigen eine asymmetrische Hypertrophie des interventrikulären Septums mit einem Verhältnis von  $\geq 1,4:1$  zwischen Septum- und linksventrikulärer Hinterwanddicke[15, 21]. Mithilfe dieser Untersuchungsmethode kann außerdem das Vorhandensein eines SAM-Phänomens, der Schweregrad der LVOTO und einer Mitralinsuffizienz, sowie die Blutflussgeschwindigkeit über dem Ausflusstrakt und der Druckgradient im LVOT evaluiert werden[5, 18]. Häufig lässt sich ein vorzeitiger Aortenklappenschluss oder eine Aortenklappeninsuffizienz nachweisen. Diese ist vermutlich Folge der erhöhten systolischen Flussgeschwindigkeit (high velocity systolic blood flow)[22]. Von einer manifesten LVOTO spricht man bei einem Gradienten im LVOT (LVOTG) von  $\geq 30$  mmHg[16, 17].

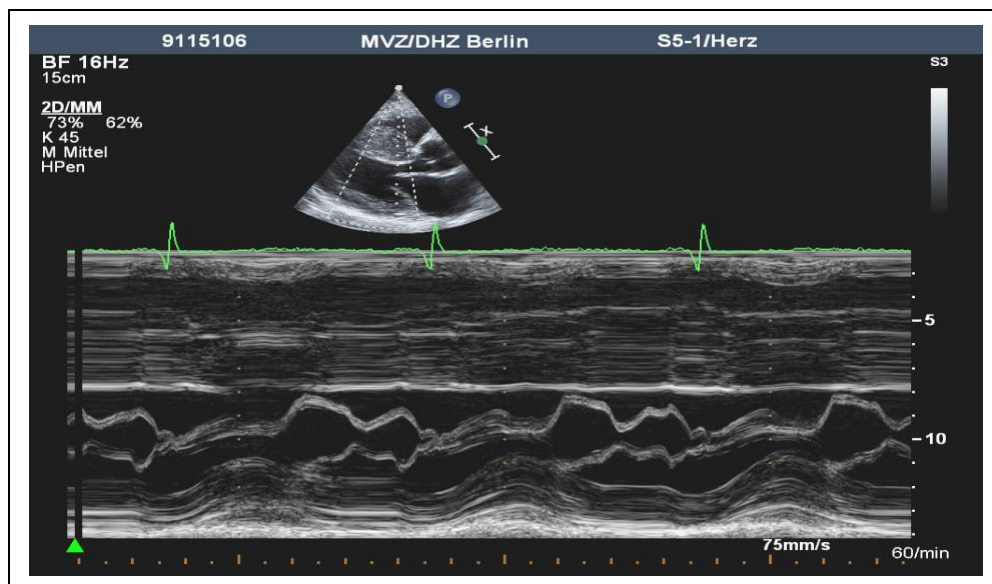


Abbildung 1.1: Echokardiografie einer HOCM

Die kardiale Magnetresonanztomografie (MRT) bietet als ergänzendes bildgebendes Verfahren häufig weitere wertvolle Informationen. Sie gibt sowohl Auskunft über das Ausmaß und die Lokalisation der linksventrikulären Hypertrophie und Fibrose, als auch Informationen zu diastolischer und systolischer Funktion, sowie zum LVOTG [15]. Im Rahmen der Diagnostik

wird eine Herzkatheteruntersuchung eher bei speziellen diagnostischen Fragestellungen angewandt oder wenn die Ergebnisse dieser Untersuchung die weitere Therapie beeinflussen würden[16, 20]. Hierbei kann eine exakte Messung der hämodynamischen Verhältnisse, als auch eine präzise Bestimmung des LVOTG erfolgen[23]. Durch Auslösen eines postextrasystolischen Schlags lässt sich das für die HOCM typische Brockenbrough-Braunwald-Zeichen beobachten (siehe Abbildung 1.2)[23, 24]. Dabei kommt es zu einem Anstieg des maximalen systolischen Gradienten bei gleichzeitigem Abfall des Pulsdruckes. Das Absinken des Pulsdruckes erfolgt aufgrund eines verminderten Schlagvolumens, welches durch die erhöhte Obstruktion im LVOT nach der Extrasystole erniedrigt ist[24].

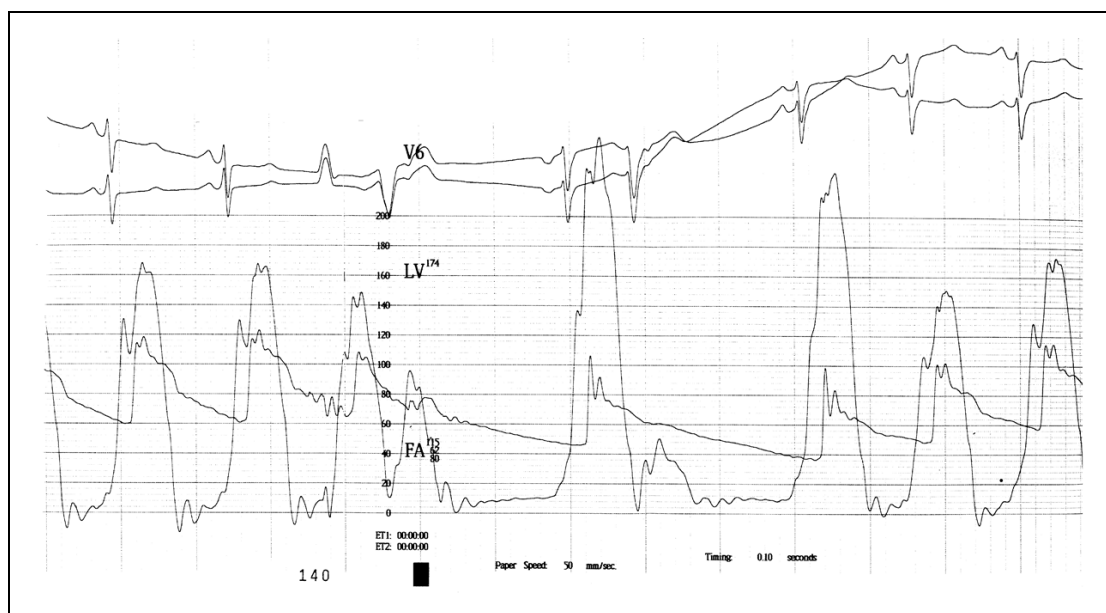


Abbildung 1.2: Brockenbrough-Braunwald-Zeichen

Bei 75% bis 95% der betroffenen Patienten lässt sich ein pathologisches Elektrokardiogramm (EKG) ableiten[25]. Es existiert ein breites Spektrum an elektrokardiografischen Veränderungen, jedoch ist keine eindeutig beweisend für die HCM[26]. Häufig lassen sich Zeichen der Linksherzhypertrophie mit Repolarisationsstörungen und tiefe negative T-Wellen nachweisen[15]. Auch ein linksanteriorer Hemiblock, atrioventrikuläre (AV)-Blockierungen und komplette Schenkelblöcke sind möglich[18]. Bei manchen Patienten werden Pseudoinfarktbilder mit inferioren Q-Zacken oder einer fehlenden R-Progression auffällig[18, 20]. Im Langzeit-EKG können mitunter ventrikuläre Tachyarrhythmien, wie ventrikuläre Extrasystolen und nicht persistierende ventrikuläre Tachykardien, nachgewiesen werden[12]. Mögliche Herzrhythmusstörungen sind auch supraventrikuläre Tachyarrhythmien, wie Vorhofflimmern und -flattern[15]. Als weiteres diagnostisches Verfahren wird die Ergometrie eingesetzt. Sie kann Aufschluss über

eine gestörte Blutdruckreaktion mit ungenügendem systolischen Blutdruckanstieg geben, den 25% der Patienten mit HCM unter Belastung aufweisen[15]. Diese Störung kann von enormer Relevanz sein, da ein plötzlicher Herztod häufig während oder nach körperlicher Belastung auftritt[27]. Auch genetische Analysen sind heutzutage verfügbar und werden für eine langfristige Prognose als relevant angesehen[5, 16]. Molekulargenetische Untersuchungen haben den Vorteil, Träger von Mutationen mit unauffälliger Klinik frühzeitig zu ermitteln[17]. So wird momentan das Verfahren effektiv für die Identifikation von Patienten in von HCM betroffenen Familien eingesetzt[16]. Das Risiko, dass ein Patient die Erkrankung an seine Nachkommen vererbt, beträgt 50%[16].

## **1.4 Therapieverfahren**

Die Behandlungsplanung einer HOCM ist komplex, kann sich im klinischen Verlauf ändern und muss auf jeden Patienten individuell abgestimmt werden (siehe Abbildung 1.3)[15, 16]. Fundamentale Ziele einer Therapie sind die Reduktion der durch die Krankheit entstehenden Symptomatik, die Vermeidung eines plötzlichen Herztodes und eine Verbesserung der Lebensqualität[17, 28]. Für einen therapeutischen Erfolg ist es überdies wichtig die LVOTO und den LVOTG zu minimieren[29]. Asymptomatische Patienten werden primär keiner Therapie zugeführt, da sie eine normale Lebenserwartung haben. Sie werden aber über einen möglichen Krankheitsprozess und geeignete Risikostratifizierungen aufgeklärt[11, 16]. Dazu gehört bei hohem Risiko für einen plötzlichen Herztod die Versorgung des Patienten mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD)[16, 17]. Da ein plötzlicher Herztod durch körperliche Anstrengung getriggert werden kann, sollten junge Patienten Leistungs- und Wettkampfsport vermeiden[17, 30]. Des Weiteren sollte ein Vorhofflimmern gemäß den ACCF/AHA-Leitlinien für die Behandlung eines Vorhofflimmerns bei HCM therapiert werden[16]. Traditionell besteht die primäre Therapie symptomatischer Patienten in der Gabe von Pharmazeutika[17]. Alternativ kommen für Patienten mit schwerer im Alltag belastender medikamentenrefraktärer Symptomatik, die häufig mit einer NYHA-Klasse III oder IV assoziiert ist, interventionelle Verfahren, wie eine septale Myektomie, Zwei-Kammer (DDD)-Schrittmacher-Therapie oder Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie (TASH) mit Alkohol, als Therapie in Betracht[16, 17].

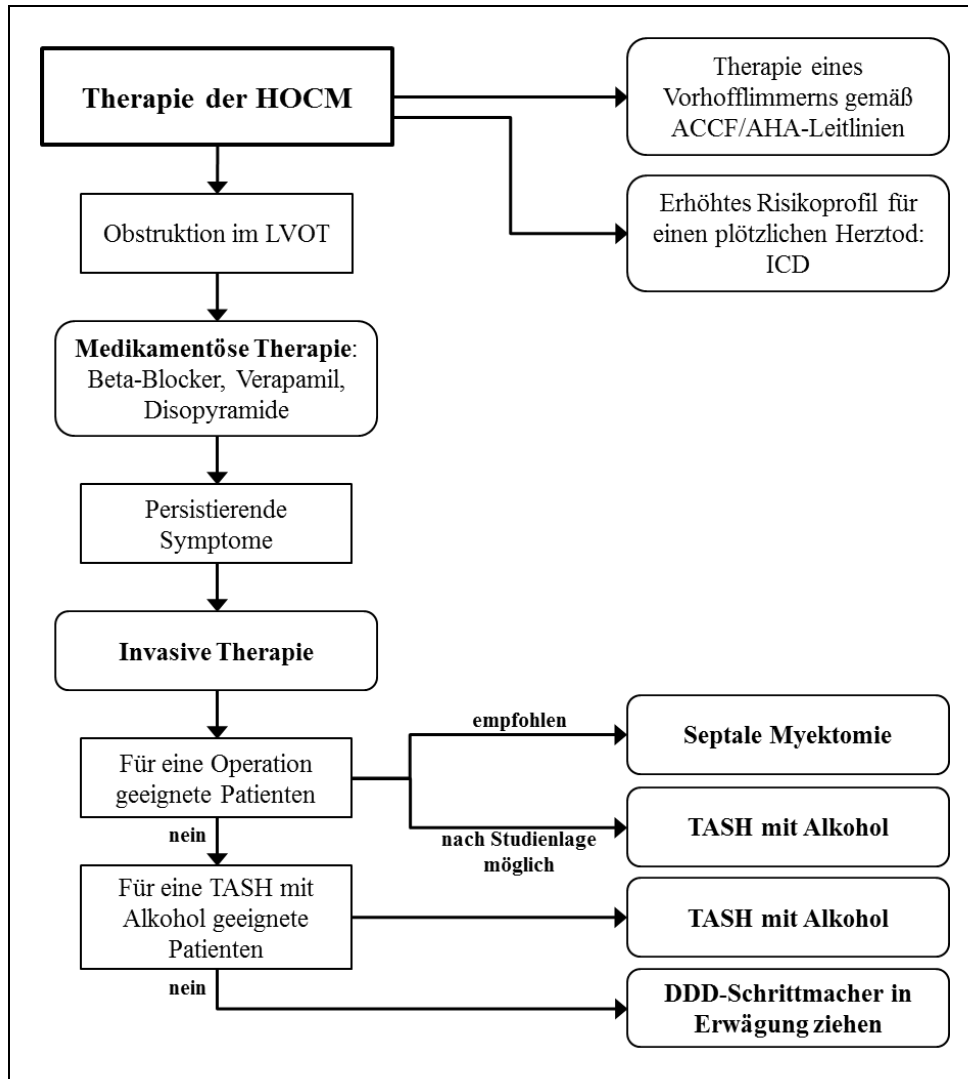


Abbildung 1.3: Therapie der HOCM (modifiziert und übersetzt nach den Leitlinien der ACCF/AHA 2011)[16]

### 1.4.1 Medikamentöse Therapie

Für die medikamentöse Behandlung werden negativ inotrop wirkende Pharmaka wie Beta-Blocker oder Kalziumkanalblocker eingesetzt[5]. So verbessert Propranolol, ein Beta-Blocker, Symptome wie Dyspnoe und Angina pectoris und führt zu einer Zunahme der Leistungsfähigkeit. Dies ist auf eine Senkung der Herzfrequenz und einer verlängerten Diastole mit optimierter Füllung des Ventrikels zurückzuführen. Außerdem wird der Druckgradient im LVOT unter Belastung gesenkt[28, 31]. Beta-Blocker werden als Medikamente der ersten Wahl eingesetzt[16]. Tolerieren Patienten diese Medikamente nicht oder werden nicht die gewünschten Erfolge erzielt, kommt eine Therapie mit Kalziumkanalblockern, insbesondere Verapamil, in Betracht[16]. Verapamil lindert die Beschwerdesymptomatik durch eine verbesserte linksventrikuläre Relaxation und Füllung des Ventrikels. Des Weiteren reduziert das

Medikament die myokardiale Ischämie[32, 33]. Aufgrund der vasodilatierenden Eigenschaften von Verapamil kann es aber eine Verstärkung der Obstruktion im LVOT bewirken, was schwerwiegende Komplikationen wie ein Lungenödem oder einen Herzstillstand hervorrufen kann[34]. Es gibt keinen Anhaltspunkt dafür, dass eine Kombination von Verapamil und einem Beta-Blocker therapeutisch vorteilhafter ist, als die einzelne Verabreichung eines der beiden Medikamente, zumal unter dieser Kombination ein erhöhtes Risiko für höhergradige AV-Blockierungen besteht[17]. Bei Patienten, die trotz Gabe von Beta-Blockern und/oder Kalziumkanalblockern symptomatisch sind, kann außerdem die Gabe von Disopyramiden in Erwägung gezogen werden[16, 35].

### **1.4.2 Chirurgische Verfahren**

Medikamentenrefraktären Patienten mit schwerer Symptomatik und einem LVOTG  $\geq 50$  mmHg in Ruhe oder unter Provokationsmanöver wird eine Operation empfohlen[16, 17, 28]. Generell gilt die septale Myektomie, deren operative Grundlagen 1961 von Morrow und Brockenbrough beschrieben wurden, als Goldstandard[15, 17, 36]. Bei der Operation wird mittels transaortalen Zugangs eine Teilresektion des hypertrophierten septalen Myokards vorgenommen[17, 28]. Durch die Myektomie wird der linksventrikuläre Ausflusstrakt verbreitert, was eine Reduktion des Druckgradienten, des SAM-Phänomens, der Mitralinsuffizienz und des diastolischen linksventrikulären Füllungsdrucks bewirkt[37]. Modifikationen der Operationstechnik sind neben einer ausgedehnten Myektomie rekonstruktive Eingriffe am subvalvulären Apparat, sowie eine partielle Exzision und Mobilisation der Papillarmuskeln[38, 39]. Die zwischenzeitlich von Cooley et al. vorgeschlagene Behandlung der HOCM mittels isoliertem Mitralklappenersatz hat sich allerdings nicht durchgesetzt[40]. Im Allgemeinen wird der LVOTG durch die Myektomie um mehr als 90% reduziert[5, 28, 37, 41]. Postoperativ sind nach mehr als 5 Jahren etwa 70% bis 90% der Patienten beschwerdefrei oder haben nur noch eine milde Symptomatik[28, 42]. Die Myektomie steigert die Leistungsfähigkeit und soll das Risiko für einen plötzlichen Herztod senken[17, 43]. Durch zunehmende Erfahrung mit der Methode liegt die Operationsmortalität nunmehr bei weniger als 2%[15, 17, 28]. Bei älteren und an einer KHK erkrankten Menschen, liegt die Mortalitätsrate höher[44, 45]. Komplikationen können bei bis zu 2% der Patienten ein iatrogen verursachter Ventrikelseptumdefekt oder in bis zu 5% der Fälle eine durch einen höhergradigen permanenten atrioventrikulären Block (AVB) bedingte Schrittmacherimplantation sein[17, 39]. Ein Linksschenkelblock ist eine meist unvermeidliche Konsequenz der Operationsmethode und tritt bei 93% der Patienten auf[17, 46]. Bei 1% bis 4% der Operierten muss aufgrund eines ungenügenden Primärergebnisses eine Remyektomie durchgeführt

werden[4, 43]. Die Myektomie ist ungeeignet für Patienten mit höherem Alter, ablehnender Haltung gegenüber einer Operation oder schwerwiegenden Komorbiditäten, die das Operationsrisiko erhöhen. Bei Eignung des Patienten wird in diesem Fall eine TASH mit Alkohol empfohlen[16].

### **1.4.3 Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie**

Die Indikation zur Transkoronaren Ablation der Septumhypertrophie (TASH) ist analog der Myektomie[16, 17, 47]. Die Grundlagen der TASH wurden in Deutschland erstmals 1994 von der Arbeitsgruppe Kuhn et al. beschrieben und in den folgenden Jahren weiterentwickelt[48-50]. Es handelt sich um ein katheterinterventionelles Verfahren bei dem mittels hochprozentigem, mindestens 95%igem Alkohol eine Okklusion des ersten größeren Septalastes des Ramus interventricularis anterior (RIVA) erfolgt[50]. Dadurch wird ein umschriebener therapeutischer Infarkt in von diesem Septalast versorgten Areal erzeugt und das hypertrophierte interventrikuläre Septum, sowie die LVOTO reduziert[50]. Bei der Prozedur selbst wird ein Ballonkatheter in das Zielgefäß, welches am wahrscheinlichsten das gradientenbildende Septumareal versorgt, platziert. Die korrekte Lage wird mittels Röntgenkontrastmittel überprüft und anschließend der Ballon inflatiert, um einen retrograden Abstrom von Ethanol aus dem RIVA zu verhindern[50]. Es wird anschließend eine probatorische fünfminütige Septalast-okklusion zur Identifikation des Zielgefäßes vorgenommen. Dabei erfolgt vor, während und nach dieser Maßnahme eine Druckmessung des Ruhegradienten und postextrasystolischen Gradienten[51]. Es besteht auch die Möglichkeit der Durchführung einer Myokardkontrast-echokardiografie, bei der unter farbdopplerechokardiografischer Kontrolle ein Kontrastmittel über den Ballonkatheter injiziert wird[52]. Wenn das dadurch markierte Septumareal dem Myokardbereich zuordenbar ist, der die Entstehung des LVOTG verursacht, wird die TASH durchgeführt[52]. Nach der Identifikation des zu okkludierenden Septalastes wird 1,5 ml bis 4 ml hochprozentiger Alkohol über das zentrale Lumen des Ballonkatheters verabreicht, was einen Myokardinfarkt induziert und meistens zu einer Erhöhung der Kreatinkinase (CK) auf 400 U/l bis 2500 U/l führt[17, 50, 53, 54]. Durch die Intervention kommt es sowohl zu einer Reduktion der LVOTO, als auch zu einer Minimierung des SAM-Phänomens, der Mitralinsuffizienz und des diastolischen linksventrikulären Füllungsdrucks. Konsekutiv führt dies zu einer Verbesserung der Beschwerdesymptomatik bei 90% der Patienten[50, 51, 54]. Der LVOTG kann um 67% bis 95% gesenkt werden[4, 55]. Die Krankenhausmortalität liegt bei bis zu 1,5%[53, 56-58]. Die temporäre Unterbrechung der AV-Überleitung ist die quantitativ bedeutsamste Komplikation. Demnach entwickeln intraprozedural 21% bis 62% und im

postinterventionellen Akutverlauf 8,7% bis 23% der Patienten eine höhergradige AV-Blockierung[56, 58-60]. Die Schrittmacherimplantationsrate aufgrund eines AVB III. Grades (III°) beträgt 7% bis 20%[53, 56, 58, 60]. Des Weiteren können bis zu 10% der Patienten nach einer TASH ventrikuläre Arrhythmien entwickeln[42, 53, 55, 56]. Postinterventionell wird weiterhin bei 42% bis 68% der Patienten das Auftreten einer permanenten Rechtsschenkelblockierung beobachtet[53, 60, 61]. Neuauftretende Linksschenkelblockierungen sind weniger häufig, die Rate beträgt 5% bis 12%[53, 60, 61]. Andere Komplikationen können bis zu 1,2% Koronarspasmen, 1% eine Dissektion der Koronararterie und 1,2% ein Perikarderguss oder eine Herzbeuteltamponade sein[53, 55, 56]. Eine Reintervention muss im Verlauf in 5% bis 14% der Fälle erfolgen[53, 57, 58, 62]. Ob die TASH das Risiko für einen plötzlichen Herztod senkt, ist bisher nicht abschließend geklärt[17, 63]. Es gibt aber Evidenz dafür, dass die Raten bezüglich eines plötzlichen Herztodes nach Myektomie oder TASH ähnlich gering ausfallen[64]. Bisherige Langzeitbeobachtungen konnten postinterventionell eine anhaltende Verbesserung der Beschwerdesymptomatik, sowie Optimierung der Lebensqualität und körperlichen Belastbarkeit nachweisen[53, 55, 56, 58, 62]. Im Gegensatz zur Myektomie existieren für die TASH kürzere Langzeitbeobachtungen, weswegen die Methode noch nicht als Goldstandard angesehen werden kann[17, 57].

#### **1.4.4 DDD-Schrittmacher-Therapie**

Die Implantation eines Zwei-Kammer (DDD)-Schrittmachers mit AV-sequentieller Stimulation wurde als Alternative für Patienten mit schwerwiegender Symptomatik untersucht[65, 66]. Sie soll zu einer signifikanten Reduktion des LVOTG in Ruhe um 40% bis 50% und zu einer klinischen Verbesserung des NYHA-Stadiums führen[65, 67]. Ursächlich für eine Senkung des LVOTG ist dabei die Stimulation im rechtsventrikulären Apex in Kombination mit einer maximal tolerierbaren ventrikulären Präexzitation. Die apikale Stimulation führt zu einer apiko-basalen Erregung des interventrikulären Septums, wodurch die Flussbeschleunigung im LVOT und das SAM-Phänomen reduziert werden können[67]. Problematisch ist, dass eine maximale Reduktion des Ausflussgradienten nur durch die Vermeidung einer gleichzeitigen Aktivierung des basalen Septums durch die reguläre intrinsische Überleitung über den AV-Knoten zu erzielen ist. Die Programmierung eines solchen kurzen AV-Intervalls beeinträchtigt jedoch wiederum die linksventrikuläre Füllung und das Herzauswurfvolumen[68]. Randomisierte, doppelblinde Studien, bei denen der Effekt des DDD-Modus nach Schrittmacherimplantation mit einem Kontroll-Modus mittels AAI-Modus (Vorhof-Demandschrittmacher-Modus) verglichen wurde, konnten keine relevante Reduktion des Gradienten bestätigen[69, 70]. Beide



Patientengruppen beschrieben eine subjektive Verbesserung der Beschwerdesymptomatik, was die Schlussfolgerung zulässt, dass es sich hierbei überwiegend um einen Placeboeffekt handelt[69-71]. Die periinterventionelle Mortalität ist sehr gering, es können jedoch in bis zu 16,9% der Fälle nicht letale Komplikationen, wie Infektionen und Elektrodendislokationen, auftreten[66, 69]. Die DDD-Schrittmacher-Therapie wird nicht als primäre Therapie empfohlen und es gibt keine Beweise dafür, dass sie das Risiko für einen plötzlichen Herztod reduziert oder den klinischen Verlauf der Krankheit verbessert[17, 28].

## **1.5 Embolisationsverfahren in der Medizin**

### **1.5.1 Definition und Anwendungsformen**

Eine Embolisation ist ein mittels Katheter durchgeführtes Verfahren, bei dem spezielle Substanzen in Blutgefäße eingebracht werden, die zu einem künstlichen Verschluss und Infarkt führen[72]. Embolisate stehen in verschiedenen Formen zur Verfügung. So werden flüssige Klebstoffe, wie die Cyanoacrylate, zur Embolisationsbehandlung von vaskulären Malformationen eingesetzt[73]. Eine weitere Substanz für die Embolisation ist mindestens 95%iger Alkohol, der für die TASH verwendet wird[74]. Ethanol wurde auch zur Embolisation von Gefäßen im Rahmen der Behandlung von Nierentumoren, zur Ablation des AV-Knotens und zur Therapie von ventrikulären Tachykardien genutzt[75-77]. Des Weiteren wird in der Literatur anstatt der Alkoholinjektion von der Partikelembolisation mittels Polyvinylalkoholschaum in der Katheterbehandlung der HOCM berichtet[78]. Als Embolisate können außerdem metallische Materialien wie Coils genutzt werden, die man in der Vergangenheit unter anderem zum Verschluss von Hirnbasisarterienaneurysmen und für die TASH verwendet hat[79, 80].

### **1.5.2 Polyvinylalkohol als Embolisationsmittel**

Polyvinylalkohol (PVA) ist ein biokompatibles synthetisches Polymer, dessen Wirksamkeit als Embolisat erstmalig 1971 beim Verschluss des Ductus arteriosus beschrieben wurde[81]. Die Biokompatibilität von PVA wurde bereits 1949 von Grindlay and Claggett festgestellt, die es als Füllungsmaterial nach Pneumonektomie einsetzten[82]. Die Substanz bewährte sich im Verlauf der Zeit als Embolisat bei einer Vielzahl von Erkrankungen, wie zur Behandlung von gastrointestinalen Blutungen, hepatischen Neoplasien oder Hämoptysis bei zystischer Fibrose[83-85]. In der Gynäkologie wird PVA als Embolisationsmittel bei der Therapie von postpartalen Blutungen und Uterusmyomen eingesetzt[72, 86]. Histologische Beobachtungen der

embolisierten Gefäße haben gezeigt, dass PVA sich an die Gefäßwand anheftet und den Blutfluss verlangsamt[72]. Konsekutiv kommt es sowohl zu einer Thrombose-, Entzündungs- und Fremdkörperreaktion, als auch zu einer fokalen Angionekrose der Gefäßwand[87]. PVA wirkt als permanentes Embolisat, da es nicht biologisch abbaubar ist[72]. Jedoch ist die Dauer der vaskulären Okklusion unterschiedlich beschrieben worden. So kann es einen mehrmonatigen, aber auch permanenten Gefäßverschluss bewirken. Letzterer ist verbunden mit der Entstehung einer Fibrose, die durch Einwachsen von Bindegewebe in die Zwischenräume der PVA-Partikel entsteht[85]. Ebenfalls kann es aber auch zu einer luminalen Rekanalisierung nach der Embolisation mit PVA kommen[72, 88]. Verantwortlich dafür ist die sogenannte Organisation des Thrombus, welche sich in einer Resorption von thrombotischen Material und einer vaskulären Proliferation innerhalb des Thrombus äußert[72]. Aufgrund des hohen Reibungskoeffizienten von PVA ist die Durchgängigkeit durch den Katheter erschwert[89]. Die PVA-Partikel neigen außerdem zur partikulären Aggregation mit damit einhergehender Vergrößerung der wirksamen Partikelgröße, was zu einer eher proximalen Okklusion führen kann[90]. Um diese hinderlichen Eigenschaften der Substanz zu minimieren, sollte die Suspension der PVA-Partikel verdünnt, langsam injiziert und bevorzugt kleine Embolisationspartikel verwendet werden[89, 90]. Generell sollte die höchste Konzentration an PVA-Partikeln, die nicht zu einer Okklusion des Katheters führt, gewählt werden[91].

## 2 Zielstellung der Arbeit

Das Kennzeichen der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie ist eine prognoserelevante Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt. Falls eine initial eingeleitete medikamentöse Therapie erfolglos bleibt, stehen symptomatischen Patienten eine Reihe interventioneller Verfahren für die Weiterbehandlung zur Verfügung. Aufgrund guter Akut- und Langzeitergebnisse gilt die septale Myektomie als Goldstandard. Jedoch konnte sich in den letzten Jahrzehnten die TASH, ein katheterinterventionelles Verfahren, mit einer nachgewiesenen klinischen Verbesserung in der Beschwerdesymptomatik und einer Reduzierung des LVOTG als nahezu gleichwertige Therapie zur operativen Myektomie weltweit etablieren. Postinterventionell wird jedoch häufig die Entwicklung einer höhergradigen atrioventrikulären Blockierung mit Indikation zur Schrittmacherimplantation beschrieben. Daher gibt es innovative therapeutische Ansätze, statt Ethanol andere Embolisate zu verwenden oder das Verfahren zu reformieren. Leider gibt es nur wenige Studien über die TASH mit alternativen Embolisaten, die meist nicht mehr als Fallberichte darstellen und auch nur einen kurzen Nachbeobachtungszeitraum überblicken. Die vorliegende Arbeit soll dazu beitragen, eine dieser Methoden, die TASH mit PVA-Schaumpartikeln, näher zu analysieren.

Zielstellung der Arbeit ist es, die TASH mit PVA-Schaumpartikeln in der Katheterbehandlung der HOCM sowohl hinsichtlich akuter Resultate und Komplikationsraten, als auch auf Langzeitergebnisse, sowie ereignisfreie und kumulative Überlebensraten zu untersuchen. Soweit es durch Unterschiede in der Quantität und Qualität des Patientenkollektivs möglich ist, sollen die dabei gewonnenen Ergebnisse mit internationalen Studien über die TASH mit Alkohol, sowie anderen katheterinterventionellen Verfahren zur Reduktion des interventrikulären Septums, verglichen und die Vor- und Nachteile der Methode aufgezeigt werden. Zu diesem Zweck wurden im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung und einer zum Teil prospektiv durchgeführten Langzeitnachkontrolle die Daten von Patienten mit HOCM vor und nach Embolisation mit PVA-Schaumpartikeln erhoben.

## 3 Methoden und Materialien

### 3.1 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine nicht randomisierte, retrospektive Kohortenstudie. Die erhobenen Daten entstammen der Klinik für Innere Medizin und Kardiologie des Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB). Im Zeitraum von 11 Jahren (1998-2009) wurden bei insgesamt 49 Patienten mit gesicherter hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie eine transkoronare Ablation der Septumhypertrophie mittels Polyvinylalkohol-Schaumpartikeln durchgeführt. Von 49 Patienten waren 51% männlich ( $n = 25$ ) und 49% weiblich ( $n = 24$ ). Das mittlere Alter bei TASH betrug  $51,6 \pm 15,8$  Jahre bei einer Altersspannweite von 15 Jahren bis 77 Jahren. Vom 18.11.1998 bis zum 11.01.2011, Stichtag der Langzeitnachkontrolle, wurden die Patienten Nachkontrollterminen unterzogen. Die Indikationsstellung zur TASH mit PVA-Schaumpartikeln erfolgte bei einer medikamentenrefraktären Symptomatik im Sinne einer Belastungsdyspnoe der New York Heart Association (NYHA)-Klasse III oder IV oder im Alltag einschränkenden Angina pectoris[17]. Des Weiteren wurden Patienten akzeptiert, bei denen eine signifikante Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt vorlag[58]. Der LVOTG betrug in der Regel  $\geq 50$  mmHg in Ruhe oder unter Provokation[16]. Da die für die HOCM kennzeichnende LVOTO Einfluss auf die Entwicklung einer schweren Symptomatik gemäß einer NYHA-Klasse III oder IV und eines mit der Erkrankung assoziierten Todes hat[3, 17], wurden je nach klinischer Symptomatik und Krankheitsverlauf auch Patienten mit einem LVOTG  $< 50$  mmHg akzeptiert. Es wurden auch Patienten in die Studie eingeschlossen, die einer Myektomie nicht zugänglich waren. In das Patientenkollektiv wurden außerdem Patienten mit einer NYHA-Klasse  $< III$  integriert, bei denen nach objektivem Belastungstest mittels Ergometrie eine höhergradige Limitierung vorlag, ein progressiver Krankheitsverlauf zu verzeichnen war oder es aufgrund einer signifikanten LVOTO häufig zu Beschwerden wie Schwindel und Synkopen kam, die nicht ursächlich mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod in Zusammenhang gebracht werden konnten. Zusammenfassend erfolgte die Indikation zur TASH bei jedem Patienten individuell aus einer Summe verschiedener Komponenten. Hierzu gehören: Klinische Symptomatik (Dyspnoe, Schwindel, Synkopen, Angina pectoris und Palpitationen), körperliche Belastbarkeit, Familienanamnese, echokardiografische Parameter, NYHA-Klasse oder ein progredienter Krankheitsverlauf. Eine Übersicht bezüglich der Indikation zur TASH bei Patienten mit NYHA-Klasse I bietet Tabelle 7 auf Seite 102.

Alle 49 Patienten wurden präinterventionell einer Anamnese und Untersuchung mittels Elektrokardiografie, Echokardiografie und Ergometrie unterzogen. Die interventionellen Daten und der postinterventionelle klinische Akutverlauf wurden des Weiteren dokumentiert. Um die Effektivität, Effizienz und Komplikationsträchtigkeit der Methode zu überprüfen, wurden postinterventionell in den Nachkontrollen eine ausführliche Anamnese und Untersuchung mittels Elektrokardiografie, Echokardiografie und Ergometrie in der kardiologischen Ambulanz des DHZB durchgeführt. Die Resultate der Nachkontrollen wurden mit den Werten der Vor-Anamnese auf signifikante Unterschiede überprüft. Es konnten 43 Patienten nachuntersucht und in die Auswertungen der ersten ausführlichen Nachkontrolle nach durchschnittlich ( $\bar{x}$ )  $2,3 \pm 1,4$  Monaten einbezogen werden. Da das Patientenkollektiv aus dem gesamten bundesdeutschen und teilweise ausländischen Raum stammt und einige Patienten aus dem regionalen Einzugsgebiet verzogen waren, konnte bei 6 Patienten keine ausführliche Nachkontrolle erfolgen. Die Rücklaufquote betrug demnach 87,8%. In die Auswertung der ausführlichen Langzeitnachkontrolle wurden nur die Daten derjenigen Patienten einbezogen, die im postinterventionellen Verlauf keine Reinterventionen in Form einer erneuten TASH mit PVA-Schaumpartikeln oder einer TASH mit Alkohol oder einer Myektomie erhielten. Dies betraf 31 Patienten nach durchschnittlich  $41,4 \pm 34,5$  Monaten (siehe Tabelle 3.1). Die andere Langzeitnachkontrolle mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von  $41,7 \pm 32,6$  Monaten beinhaltet die oben genannten 31 Patienten ohne Reinterventionen und zusätzlich 5 Patienten, bei denen nur eine oder mehrere Reinterventionen in Form einer TASH mit PVA-Schaumpartikeln (Re-TASH) durchgeführt wurden. Sie enthält nur die klinisch relevantesten Parameter (NYHA-Klasse, maximal erreichte Wattstufe unter Belastung, PQ-Intervall und AV-Blockierungen, QRS-Intervall und Rechts- und Linksschenkelblockierungen, Vorhofflimmern und ventrikuläre Rhythmusstörungen, IVSed und LVOTG). Insgesamt bekamen 11,6% der Patienten aufgrund eines unzureichenden Primärergebnisses bezüglich persistierender Beschwerden oder einer residualen beziehungsweise erneuten linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion eine Reintervention in Form einer TASH mit PVA-Schaumpartikeln (Re-TASH) ohne eine andere Reintervention wie eine Myektomie oder eine TASH mit Alkohol im Verlauf der Langzeitnachkontrolle erhalten zu haben. Bei 4 Patienten wurde der Eingriff einmal wiederholt, während bei einem Patienten zwei Reinterventionen erfolgten. In der Ereigniszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode wurden die 43 postinterventionell betrachteten Patienten auf ereignisfreies Überleben, Ereignisfreiheit von erneuter TASH mit PVA-Schaumpartikeln und die kumulative Überlebensrate überprüft. Die mittleren Beobachtungszeiten für die einzelnen Auswertungen sind dabei unterschiedlich. Zudem erfolgten jeweils zwei Analysen in Bezug auf

das ereignisfreie Überleben der 43 postinterventionell beobachteten Patienten in Abhängigkeit von der in der Langzeitnachkontrolle von durchschnittlich  $47,0 \pm 34,9$  Monaten ermittelten NYHA-Klasse und dem Vorhandensein eines ICD.

Dauer	Art der Auswertung	Anzahl Patienten	Charakteristik des Patientenkollektivs
$\bar{\emptyset} 2,3 \pm 1,4$ Monaten	erste Nachkontrolle nach TASH	43	alle nachkontrollierten Patienten
$\bar{\emptyset} 47,0 \pm 34,9$ Monate	Kaplan-Meier-Auswertung (NYHA-Klasse und Vorhandensein eines ICD)	43	alle nachkontrollierten Patienten
$\bar{\emptyset} 41,4 \pm 34,5$ Monate	Langzeitnachkontrolle nach TASH	31	alle Patienten ohne jegliche Reinterventionen
$\bar{\emptyset} 41,7 \pm 32,6$ Monate	Langzeitnachkontrolle nach TASH	36	alle Patienten ohne jegliche Reinterventionen und mit Zustand nach Re-TASH mit PVA-Schaumpartikeln

Tabelle 3.1: Übersichtstabelle zur Auswertung der Nachkontrollen

### 3.2 Erhebung der klinisch-somatischen Daten

Die in dieser Arbeit verwendeten präinterventionellen Daten wurden in der Regel wenige Wochen vor der Intervention im DHZB erhoben. In Einzelfällen wurde die Diagnostik bei auswärtigen Patienten auch ambulant oder in anderen Krankenhäusern durchgeführt. Die postinterventionellen Daten nach durchschnittlich  $2,3 \pm 1,4$  Monaten und der Langzeitnachkontrollen wurden im Regelfall im Rahmen eines Nachkontrolltermins in der kardiologischen Ambulanz des DHZB erhoben, aber zum Beispiel auch Reha-Berichten entnommen. Dabei wurden auch Reeingriffe im Sinne einer erneuten TASH mit PVA-Schaumpartikeln oder einer TASH mit Alkohol oder einer Myektomie vermerkt, des Weiteren wurden ICD-Implantationen und Todesfälle und deren Ursachen registriert. Das vorhandene Datenmaterial ist den jeweiligen Entlassungsbriefen, Herzkatheterprotokollen und standardisierten Aufnahmebögen entnommen. Außerdem wurde die klinikinterne Datenbank „CARDIS“ (Krankenhausinformationssystem) benutzt. Des Weiteren erfolgte eine Einbestellung der Patienten durch die Doktorandin mit dem Ziel eine aktuelle Langzeitnachkontrolle zu erhalten. In der kardiologischen Ambulanz des DHZB wurde den Patienten ein Fragebogen

ausgehändigt (Fragebogen siehe Seite 93) und eine für die HOCM spezifische kardiale Anamnese und Diagnostik durchgeführt (siehe 3.2.1 bis 3.2.3).

### **3.2.1 Kardiale Anamnese**

Neben einer allgemeinen körperlichen Untersuchung, einer routinemäßig durchgeführten Blutdruckbestimmung nach Riva-Rocci und Herzfrequenzbestimmung wurden klinisch-somatische Daten, wie Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index (BMI) dokumentiert. Jeder Patient erhielt vor der Intervention eine ausführliche Anamnese, sowie eine detaillierte Aufklärung über das Verfahren der TASH. Die Dokumentation der exakten Dauer der Anamnese pro Patient war kein Bestandteil unserer Studie. Es erfolgte eine ausführliche kardiale Anamnese im Hinblick auf die für eine HOCM typischen Symptome, wie Dyspnoe, Angina pectoris, Schwindel, Synkopen und Palpitationen. Weiterhin wurde eine bestehende medikamentöse Therapie der HOCM mit Beta-Blockern oder Verapamil dokumentiert. Es wurden zudem kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus, eine Hyperlipidämie und ein Nikotinabusus erfasst. Auch das Bestehen einer koronaren Herzerkrankung, sowie in diesem Zusammenhang durchgeführte perkutane transluminale coronare Angioplastien (PTCA) und Bypass-Operationen, wurden ermittelt. Bei Patienten, die verstarben, wurden zudem alle vorhandenen Komorbiditäten recherchiert. Zudem wurde prä- als auch postinterventionell ein implantierter Herzschrittmacher oder ICD erfasst. Es wurde außerdem eine differenzierte Familienanamnese im Hinblick auf das Auftreten einer HOCM oder eines plötzlichen Herztodes durchgeführt. Die Einteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit eines Patienten erfolgte mittels der NYHA-Klassifikation in die Stadien I bis IV gemäß der Leitlinien zur chronischen Herzinsuffizienz der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie[92]. Um die körperliche Belastbarkeit der Patienten noch besser einschätzen zu können, wurde eine Ergometrie durchgeführt. Dabei wurde alle 3 Minuten eine Steigerung der Leistung um 50 Watt auf dem Fahrradergometer vorgenommen und schließlich die erreichte Watt-Stufe bestimmt.

### **3.2.2 Elektrokardiografie**

Im Rahmen der Untersuchungen wurde routinemäßig ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm in Ruhe abgeleitet. Hierbei wurde bei der Dokumentation des Herzrhythmus zwischen Sinusrhythmus und Vorhofflimmern unterschieden. Weiterhin wurden sowohl ventrikuläre Rhythmusstörungen, wie ventrikuläre Extrasystolen, nichtanhaltende und anhaltende ventrikuläre Tachykardien, als auch AV-Blockierungen I.-III. Grades erfasst. Zudem war es relevant, einen bestehenden Links-

oder Rechtsschenkelblock zu ermitteln. Bei auffälliger Anamnese hinsichtlich bradykarder oder tachykarder Herzrhythmusstörungen wurde darüber hinaus ein Langzeit-EKG über 24 Stunden oder 48 Stunden durchgeführt.

### **3.2.3 Echokardiografie**

Unter Beachtung der American Society of Echocardiography (ASE)-Leitlinien wurden die echokardiografischen Befunde prä- und postinterventionell erhoben[93]. So wurde das Ausmaß der HOCM mithilfe bestimmter Parameter wie dem linksventrikulären enddiastolischen Diameter (LVEDD), der enddiastolischen Dicke des interventrikulären Septums (IVSed) und der enddiastolischen Hinterwanddicke (HWed) bestimmt. Zudem wurde die Größe des linken Atriums (LA) und das Ausmaß der Mitralklappeninsuffizienz (MI) ermittelt, als auch ein eventuell vorhandenes SAM-Phänomen nachgewiesen. Die MI wurde folgendermaßen eingeteilt: 0=keine, 1=leicht, 2=mäßig, 3=beträchtlich, 4=schwer. Es wurde zudem mittels Continuous Wave (CW)-Doppler-Echokardiografie der Druckgradient über dem linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOTG) in Ruhe bestimmt. Bei den meisten Patienten reichte eine Bestimmung des Ruhegradienten zum Beweis für eine HOCM.

### **3.2.4 Interventionelle Daten und Akutverlauf**

Aus den Herzkatheterprotokollen der behandelten Patienten wurden zunächst Angaben über die Anzahl und Art der embolisierten Septaläste und der verwendeten Partikelmenge von PVA entnommen. Außerdem wurden die Dauer des Eingriffs, die Kontrastmittelmenge, das Flächendosisprodukt und die Durchleuchtungszeit (komplette Koronarangiografie inklusive Embolisation der Septaläste) in die Auswertung einbezogen. Die dokumentierte Eingriffsdauer beinhaltet jedoch nicht nur die Intervention selbst, sondern spiegelt die gesamte Aufenthaltsdauer des Patienten, von Ankunft im Herzkatheterlabor bis Transfer in das Patientenbett wider. Zudem wurde der prä- und postinterventionell im Herzkatheter gemessene LVOTG erfasst. Der maximale Anstieg der Kreatinkinase (CK) und der Kreatinkinase Typ Muscle-Brain (CK-MB) wurden laborchemischen Auswertungen entnommen. Außerdem wurden sowohl auftretende AV-Blockierungen I.-III. Grades, als auch ventrikuläre Rhythmusstörungen und Komplikationen dokumentiert. Des Weiteren wurden die durchschnittliche Krankenhausverweildauer, sowie die Krankenhaus- und 30-Tage-Mortalität bestimmt.



### 3.3 Durchführung der TASH

Jeder TASH geht unter Lokalanästhesie eine komplette Koronarangiografie inklusive Laevokardiografie voraus (siehe Abbildung 3.1). Als Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen erhalten die Patienten gewichtsadaptiert unfraktioniertes Heparin. Zunächst wird über eine 7-F-Schleuse in der linken Arteria femoralis ein 6-F-Pigtail-Katheter in die Spitze des linken Ventrikels platziert, ein zweiter wird in die Aorta eingebracht. Des Weiteren erfolgt die Platzierung eines 7-F-PTCA-Führungskatheters zur linken Koronararterie (LCA). Mithilfe des 6-F-Pigtail-Katheters im linken Ventrikel und jenen in der Aorta wird der Druckgradient im linksventrikulären Ausflusstrakt in Ruhe und unter Auslösung einer ventrikulären Extrasystole bestimmt. Es erfolgt danach die Darstellung des vermutlich geeigneten Septalastes für die Intervention. In der Regel wird der 1. Ramus septalis des RIVA gewählt, jedoch ist auch der 2., 3. oder 4. Septalast denkbar. Anschließend wird das voraussichtliche Zielgefäß („Target“-Septalast) mit einem koronaren Führungsdraht sondiert und ein Over-the-Wire-Ballonkatheter platziert und inflatiert. Es muss gewährleistet sein, dass der Ballon den Durchmesser des Gefäßes übersteigt, um einen retrograden Abstrom der PVA-Schaumpartikellösung zu vermeiden. Anschließend wird für die Dauer von maximal 10 Minuten eine probatorische Septalastokklusion des Zielgefäßes vorgenommen. Lässt sich der LVOTG durch die Ballonokklusion signifikant senken, so kann der Septalast für die TASH verwendet werden.

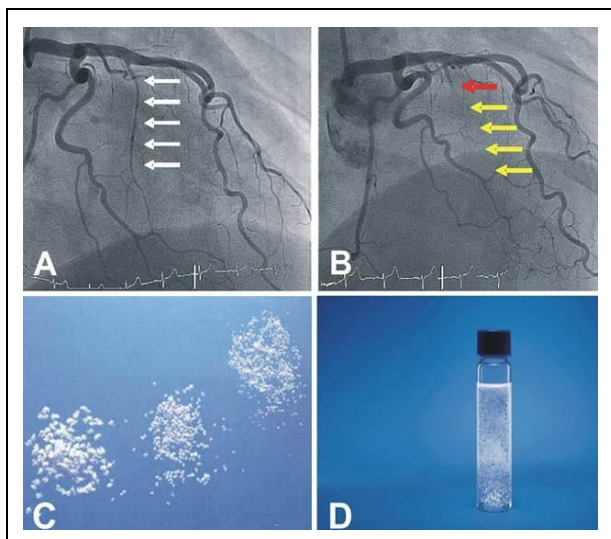


Abbildung 3.1: Angiografie vor (A) und nach (B) der Embolisation des 2. Septalastes des RIVA (RAO 45°) mit Polyvinylalkohol-Schaumpartikeln der Marke Contour Emboli (C und D)[94]

Um das Zielgebiet im Myokard sicher abgrenzen zu können, wird nach Identifikation des „Target“-Septalastes verdünntes Röntgenkontrastmittel über das Lumen des Ballonkatheters injiziert. Danach erfolgt über das Lumen des Ballonkatheters die Injektion der in Natriumchlorid-Lösung gebrachten Polyvinylalkohol-Partikel der Größe 150 µm bis 250 µm der Marke Contour Emboli von der Firma Boston Scientific (siehe Abbildung 3.1). Bis zum nachgewiesenen Verschluss des Zielgefäßes werden pro Septalast 1 ml bis 2 ml dieser Lösung verwendet. Nach maximal 15 Minuten wird der LVOTG nochmalig bestimmt. Anschließend wird der Ballonkatheter entfernt, die linke Koronararterie angiografisch dargestellt und der Verschluss des Ramus septalis nachgewiesen (siehe Abbildung 3.1). Die Patienten werden anschließend monitorüberwacht auf die kardiologische Überwachungsstation verlegt.

### **3.4 Statistische Verfahren**

Generell wurden bei intervallskalierten Daten das arithmetische Mittel und die Standardabweichung angegeben. Bei nominalskalierten Daten wurden einfache Häufigkeiten sowie die prozentuale Verteilung aufgeführt. Bei zweiseitiger Testung wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  zugrunde gelegt. Bei der Patientengruppe ohne Reinterventionen wurden jeweils die Ergebnisse vor der Intervention und nach durchschnittlich  $2,3 \pm 1,4$  Monaten beziehungsweise  $41,4 \pm 34,5$  Monaten auf Signifikanz überprüft. Im Patientenkollektiv ohne Reinterventionen und mit Zustand nach erneuter TASH mit PVA-Schaumpartikeln wurde der p-Wert zwischen den präinterventionellen Resultaten und denen nach durchschnittlich  $41,7 \pm 32,6$  Monaten ermittelt. Bei Vorliegen einer Normalverteilung wurden die Mittelwerte mithilfe des t-Testes für verbundene Stichproben, bei ordinal oder quantitativ nicht normalverteilten verbundenen Daten mittels Wilcoxon-Test und bei kategorial verbundenen Stichproben mithilfe des Fisher-Tests verglichen. Sowohl die Berechnung der ereignisfreien und kumulativen Überlebensrate, als auch die Ereignisfreiheit von erneuter TASH mit PVA-Schaumpartikeln wurde rechnergestützt (IBM SPSS Statistics Version 19 für Windows) nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Außerdem erfolgten mit dieser Methode jeweils zwei Analysen in Bezug auf das ereignisfreie Überleben der 43 postinterventionell beobachteten Patienten in Abhängigkeit von der in der Langzeitnachkontrolle von durchschnittlich  $47,0 \pm 34,9$  Monaten ermittelten NYHA-Klasse und dem Vorhandensein eines ICD. Hierbei wurde für die Bestimmung des p-Wertes der Test nach Breslow verwendet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

#### 4.1.1 Kardiale Anamnese

Im Rahmen der kardialen Anamnese wurden die für eine HOCM typischen Symptome erfragt. Demnach gaben 69,5% der Patienten (n = 34) an, unter Dyspnoe zu leiden. Dies entsprach in unserem Patientenkollektiv einer NYHA-Klasse im Mittel von  $2,0 \pm 0,8$  (siehe Tabelle 4.1). 28,6% der Patienten (n = 14) konnten einer NYHA-Klasse I, 49% (n = 24) einer NYHA-Klasse II, 20,4% (n = 10) einer NYHA Klasse III und 2% (n = 1) einer NYHA-Klasse IV zugeordnet werden. Mittels Ergometrie wurde eine durchschnittliche Belastbarkeit von  $114,5 \pm 44,7$  (50-212) Watt bestimmt. Weitere Symptome waren bei 32,7% der Patienten (n = 16) Palpitationen und bei 30,6% (n = 15) eine Angina pectoris. Weitere 40,8% der Patienten (n = 20) berichteten über Schwindel, während 22,4% der Patienten (n = 11) Synkopen angaben. Der BMI der Patienten betrug durchschnittlich  $27,9 \pm 4,7$  (21-42) kg/m<sup>2</sup>. Im Hinblick auf die Familienanamnese waren jeweils 14,3% (n = 7) der betrachteten Patienten positiv für eine HOCM oder für einen plötzlichen Herztod. Bei 8% der Patienten (n = 4) war die Familienanamnese für beide Merkmale positiv. Medikamentös wurden 51% der Patienten (n = 25) mit einem Beta-Blocker und 40,8% der Patienten (n = 20) mit Verapamil behandelt. Kein Patient erhielt eine medikamentöse Therapie mit Disopyramiden. Ein Patient wurde sowohl mit einem Beta-Blocker, als auch mit Verapamil behandelt. Kardiovaskuläre Risikofaktoren waren bei 51% der Patienten (n = 25) eine arterielle Hypertonie, bei 24,5% der Patienten (n = 12) eine Hyperlipidämie und bei 12,2% (n = 6) ein Diabetes mellitus. Ein Nikotinabusus bestand bei 42,9% der Patienten (n = 21). Dabei waren 12,2% der Patienten (n = 6) von drei Risikofaktoren, 34,7% der Patienten (n = 17) von zwei Risikofaktoren und 24,5% der Patienten (n = 12) von einem Risikofaktor betroffen. Kein Patient wies vier Risikofaktoren gleichzeitig auf. Weitere 28,6% der Patienten (n = 14) hatten keine kardiovaskulären Risikofaktoren. An einer KHK waren 16,3% (n = 8) der Patienten erkrankt. Aufgrund dieser Erkrankung mussten sich in der Vor-Anamnese ein Patient einer Bypass-Operation und weitere 4 Patienten einer PTCA unterziehen.

### 4.1.2 Hämodynamische, elektro- und echokardiografische Parameter

Im Mittel hatten die Patienten einen systolischen Blutdruck von  $133,1 \pm 17,8$  (100-170) mmHg und einen diastolischen Blutdruck von  $79,9 \pm 10,4$  (55-105) mmHg bei einer Herzfrequenz von durchschnittlich  $68,2 \pm 10,5$  (48-98) pro Minute. Bei 93,9% der Patienten ( $n = 46$ ) bestand ein Sinusrhythmus, während 6,1% ( $n = 3$ ) ein Vorhofflimmern hatten. Das PQ-Intervall lag durchschnittlich bei  $166,7 \pm 27,9$  (130-238) ms. Ein AVB I° konnte bei 14,3% der Patienten ( $n = 7$ ) dokumentiert werden. Der Mittelwert des QRS-Intervalls lag bei  $102,1 \pm 19,1$  ms (76-162). Es ließen sich bei 4% der Patienten ( $n = 2$ ) ein LSB und bei 8% der Patienten ( $n = 4$ ) ein RSB nachweisen. In der Vor-Anamnese traten bei 24,5% der Patienten ( $n = 12$ ) ventrikuläre Rhythmusstörungen, wie ventrikuläre Extrasystolen, nichtanhaltende und anhaltende ventrikuläre Tachykardien (VT) auf. Im Patientenkollektiv hatten präinterventionell 2 Patienten aufgrund einer positiven Familienanamnese auf einen plötzlichen Herztod und bereits aufgetretener rezidivierender ventrikulärer Tachykardien eine ICD-Implantation erhalten.

Parameter	Werte
Alter (Jahre)	$51,6 \pm 15,8$
Geschlecht männlich (% , n)	51 (25)
NYHA-Klasse (I-IV)	$2,0 \pm 0,8$
Synkope (% , n)	22,4 (11)
Koronare Herzerkrankung (% , n)	16,3 (8)
Ventrikuläre Rhythmusstörungen (% , n)	24,5 (12)
ICD (% , n)	4,1 (2)
LVEDD (mm)	$43,0 \pm 7,3$
LA (mm)	$44,7 \pm 6,9$
IVSed (mm)	$20,6 \pm 3,9$
HWed (mm)	$13,2 \pm 3,2$
LVOTG in Ruhe (mmHg)	$69,6 \pm 44,9$

Tabelle 4.1: Charakteristika des Patientenkollektivs

Echokardiografisch ließ sich ein durchschnittlicher LVEDD von  $43,0 \pm 7,3$  (31-57) mm, eine mittlere IVSed von  $20,6 \pm 3,9$  (11-32) mm und eine durchschnittliche HWed von  $13,2 \pm 3,2$  (6-25) mm diagnostizieren. Der Quotient aus IVSed und HWed betrug im Mittel

$1,6 \pm 0,7$  (0,8-5,3) mm. Das linke Atrium wurde bei den Patienten echokardiografisch mit einer durchschnittlichen Größe von  $44,7 \pm 6,9$  (32-67) mm dargestellt. Der Mittelwert des LVOTG lag bei  $69,6 \pm 44,9$  (11,2-201,0) mmHg (siehe Tabelle 4.1). Im Patientenkollektiv wurde eine Mitralklappeninsuffizienz eines mittleren Grades von  $1,0 \pm 0,4$  (0-2) diagnostiziert. Ein SAM-Phänomen konnte bei 69,4% der Patienten (n = 34) nachgewiesen werden.

## 4.2 Interventionsdaten

Bei der TASH wurden PVA-Schaumpartikel der Größe 150  $\mu\text{m}$  bis 250  $\mu\text{m}$  der Marke Contour Emboli von der Firma Boston Scientific verwendet. Pro Septalast wurden dabei 1 ml bis 2 ml injiziert. Pro Intervention wurden durchschnittlich  $1,8 \pm 0,7$  (1-3) Septaläste verschlossen. Dies bedeutet im Einzelnen, dass bei 45% der Patienten (n = 22) zwei Septaläste, bei 39% (n = 19) ein Septalast und bei 16% (n = 8) drei Septaläste okkludiert werden mussten, um eine Reduktion des LVOTG zu erreichen. Aufgrund der unterschiedlichen Vaskularisation des interventrikulären Septums wurden in 42% der Fälle (n = 37) Septalast 1 (S1), in 36% (n = 32) Septalast 2 (S2), in 21% (n = 19) Septalast 3 (S3) und in 1% der Fälle (n = 1) Septalast 4 (S4) okkludiert (siehe Abbildung 4.1).

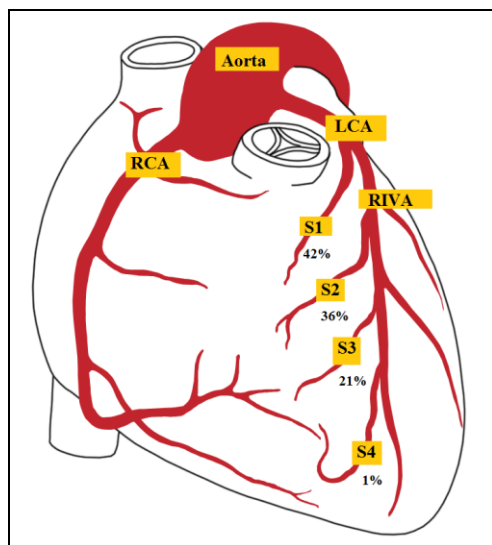


Abbildung 4.1: Verteilung der okkludierten Septaläste in % (modifiziert)[95]

Die maximale CK stieg dabei auf durchschnittlich  $414,4 \pm 285,5$  (0-1105) U/l mit einem mittleren CK-MB-Anteil von  $64,8 \pm 44,9$  (0-207) U/l. Die Kontrastmittelmenge betrug im Mittel  $210,2 \pm 73,3$  (40-340) ml, die Durchleuchtungszeit  $15,2 \pm 7,8$  (4-37) min und das Flächendosisprodukt  $128,7 \pm 67,0$  (27-449) Gy\*cm<sup>2</sup>. Die Intervention selbst dauerte durchschnittlich  $61,0 \pm 20,5$  (40-210) min. Der invasiv im Herzkatheter bestimmte LVOTG wurde von

durchschnittlich  $82,2 \pm 30,9$  (30-160) mmHg auf  $15,1 \pm 21,4$  (0-80) mmHg signifikant reduziert ( $p < 0,0001$ ), was einer Reduktion von 81,6% entspricht. Im postinterventionellen Verlauf wurde bei einem Patienten mit vorbestehendem Linksschenkelblock ein transienter AVB III° dokumentiert, der für 24 Stunden mit einem passageren Schrittmacher behandelt werden musste. Ein permanenter AVB trat nicht auf. Es kam bei 3 Patienten zu ventrikulären Rhythmusstörungen. Dabei wurde 6 Tage nach der TASH bei einem Patienten mit einer dokumentierten ventrikulären Salve, der eine positive Familienanamnese auf einen plötzlichen Herztod und bereits stattgehabte Synkopen in der Vor-Anamnese aufwies, ein ICD implantiert. Zwei andere Patienten hatten eine selbstlimitierende ventrikuläre Tachykardie und eine ventrikuläre Extrasystolie Lown IV mit Couplets. Letztere war bei dem Patienten bereits in der Vorgeschichte aufgetreten. Bei einer Patientin musste die TASH vorzeitig abgebrochen werden, da es zum Übertritt der Suspension mit anschließendem Auftreten eines Slow-flow-Phänomens kam und der RIVA mittels einer PTCA behandelt werden musste. Die Krankenhausmortalität betrug 0% und die durchschnittliche Krankenhausverweildauer  $4,3 \pm 1,4$  (2-8) Tage.

### **4.3 Prä- und postinterventionelle Ergebnisse nach durchschnittlich $2,3 \pm 1,4$ und $41,4 \pm 34,5$ Monaten**

#### **4.3.1 Klinische Symptomatik und Parameter**

##### **4.3.1.1 Synkopen**

Wie die Abbildung 4.2 veranschaulicht, kam es bei 11 Patienten (22,4%) präinterventionell zu Synkopen, während nach durchschnittlich  $2,3 \pm 1,4$  Monaten bei der ersten postinterventionellen Nachkontrolle ein Patient (2,3%) von synkopalen Ereignissen berichtete ( $p = 0,0045$ ). In der mittleren Langzeitnachkontrolle nach  $41,4 \pm 34,5$  Monaten waren im Vergleich zur Vorkontrolle 2 Patienten (6,5%) von Synkopen betroffen ( $p = 0,0694$ ) (siehe Abbildung 4.3).

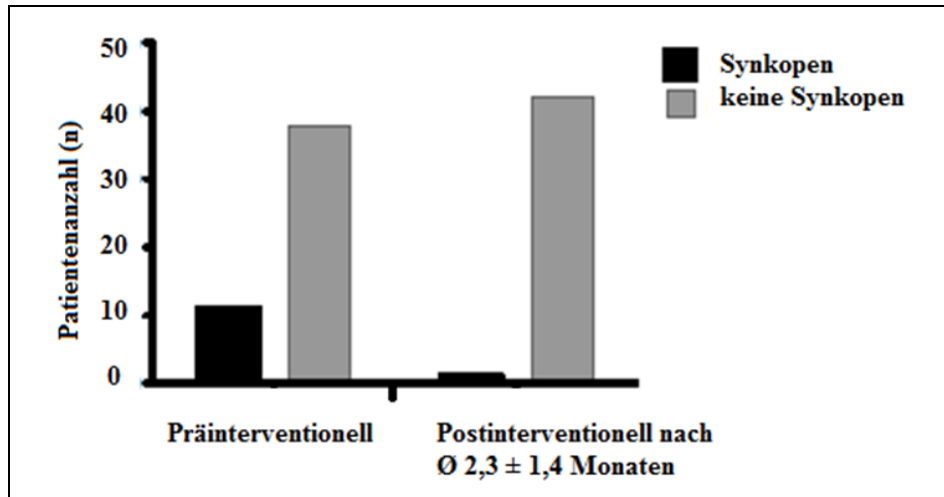


Abbildung 4.2: Prä- und postinterventionelles Auftreten von Synkopen nach  $\bar{O} 2,3 \pm 1,4$  Monaten

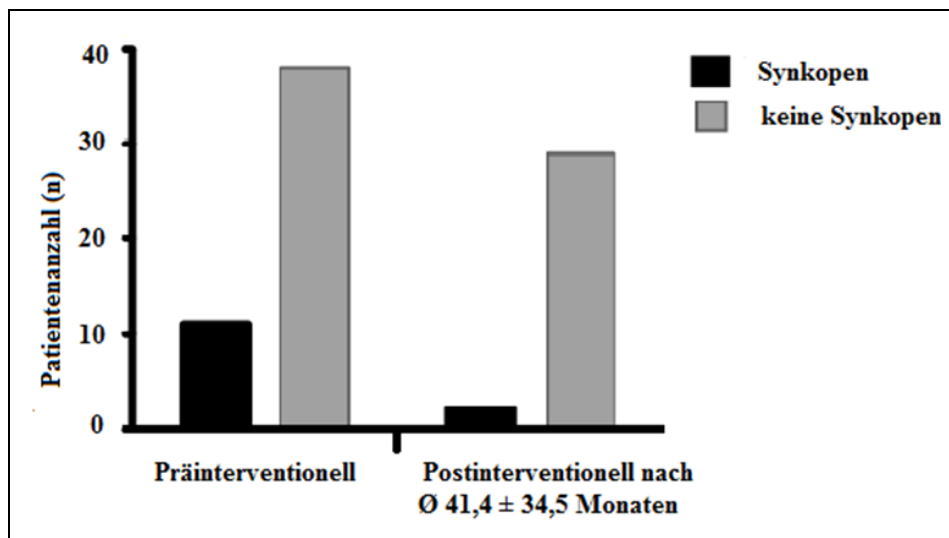


Abbildung 4.3: Prä- und postinterventionelles Auftreten von Synkopen nach  $\bar{O} 41,4 \pm 34,5$  Monaten

#### 4.3.1.2 Schwindel

Die Abbildung 4.4 veranschaulicht, dass eine präinterventionell bei 40,8% der Patienten ( $n = 20$ ) bestehende Schwindelsymptomatik nach im Mittel  $2,3 \pm 1,4$  Monaten auf 18,6% ( $n = 8$ ) signifikant reduziert wurde ( $p = 0,0246$ ). Nach durchschnittlich  $41,4 \pm 34,5$  Monaten berichteten im Gegensatz zur Vor-Anamnese 8 von 31 Patienten (25,8%) über anhaltenden Schwindel ( $p = 0,2302$ ) (Abbildung 4.5).

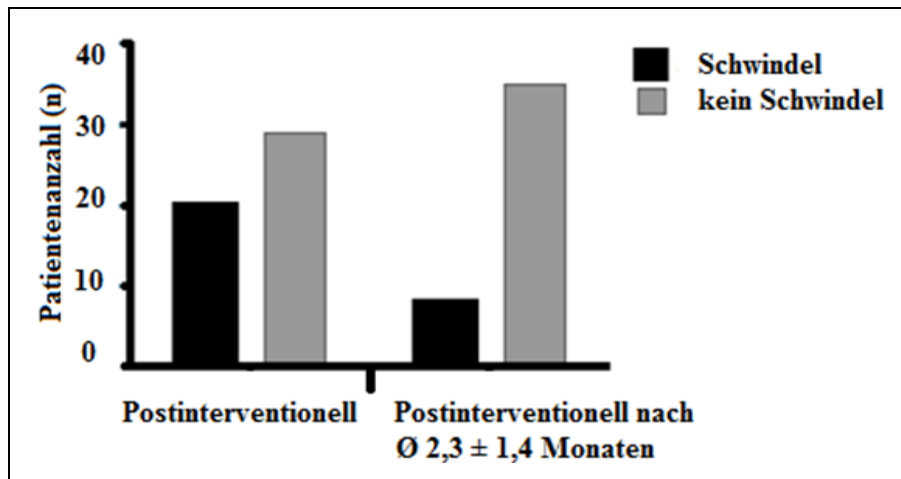


Abbildung 4.4: Prä- und postinterventionelles Auftreten von Schwindel nach  $\bar{x} 2,3 \pm 1,4$  Monaten

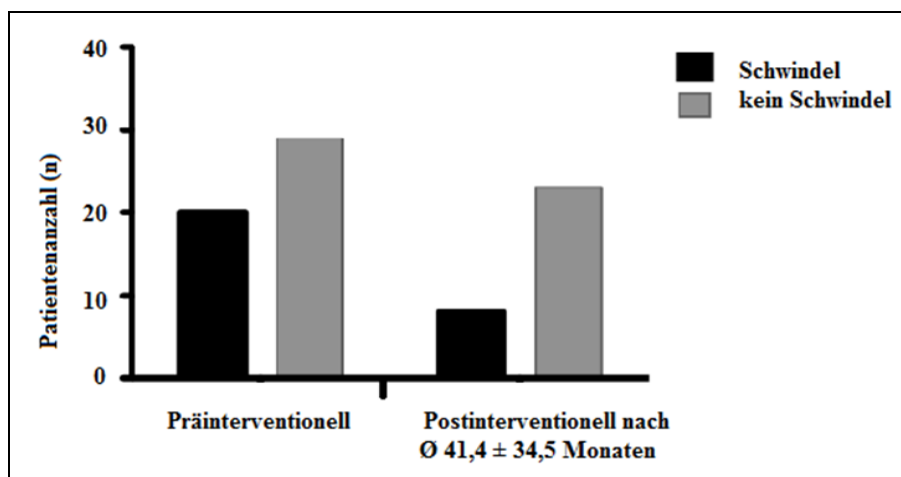


Abbildung 4.5: Prä- und postinterventionelles Auftreten von Schwindel nach  $\bar{x} 41,4 \pm 34,5$  Monaten

#### 4.3.1.3 Angina pectoris

Vor der Intervention schilderten 30,6% der Patienten ( $n = 15$ ) pektanginöse Beschwerden (siehe Abbildung 4.6 und Abbildung 4.7). In der Nachkontrolle im Verlauf von im Mittel  $2,3 \pm 1,4$  Monaten berichteten 7 Patienten (16,3%) über Angina pectoris ( $p = 0,1430$ ), während in der Langzeitnachkontrolle nach durchschnittlich  $41,4 \pm 34,5$  Monaten 4 Patienten (12,9%) pektanginöse Symptome angaben ( $p = 0,1051$ ).



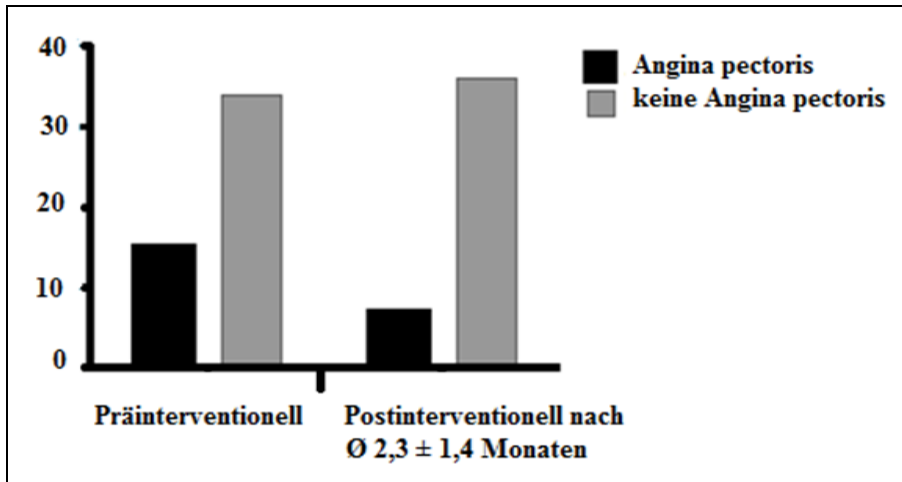


Abbildung 4.6: Angina pectoris prä- und postinterventionell nach  $\bar{O} 2,3 \pm 1,4$  Monaten

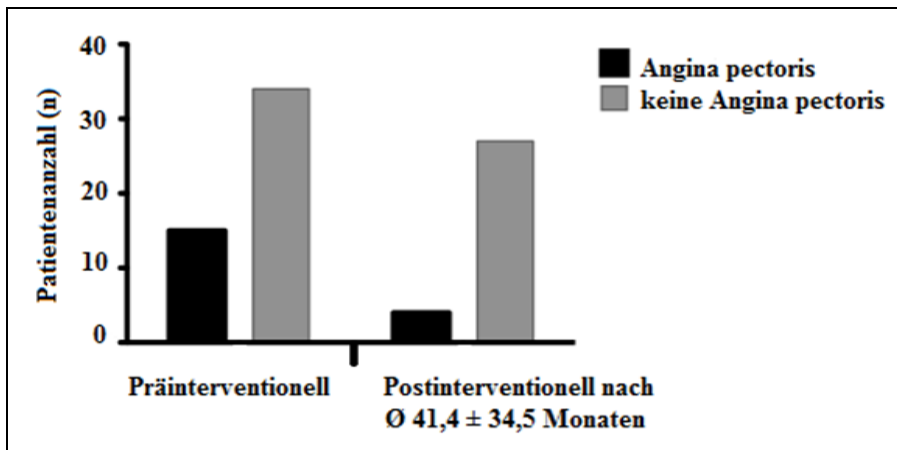


Abbildung 4.7: Angina pectoris prä- und postinterventionell nach  $\bar{O} 41,4 \pm 34,5$  Monaten

#### 4.3.1.4 Palpitationen

Wie die Abbildungen 4.8 und 4.9 darstellen, berichteten 16 Patienten (32,7%) präinterventionell über Palpitationen, während es bei der Nachkontrolle nach durchschnittlich  $2,3 \pm 1,4$  Monaten 7 Patienten (16,3%) waren ( $p = 0,0924$ ). In der Langzeitnachkontrolle nach  $41,4 \pm 34,5$  Monaten schilderten 6 Patienten (19,4%) derartige Symptome ( $p = 0,3070$ ).

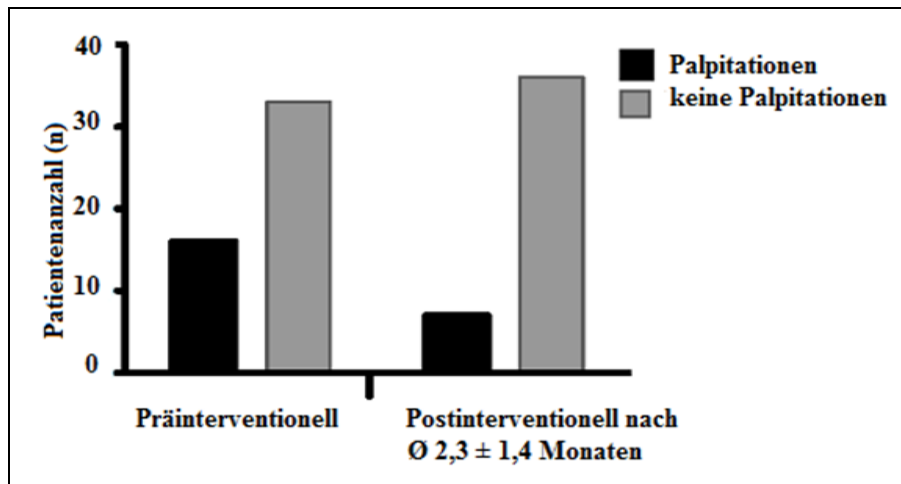


Abbildung 4.8: Palpitationen prä- und postinterventionell nach Ø 2,3 ± 1,4 Monaten

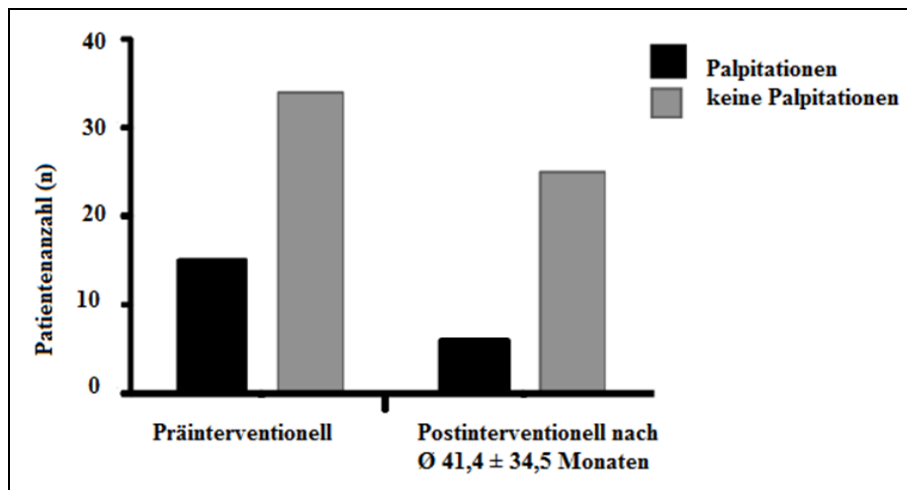


Abbildung 4.9: Palpitationen prä- und postinterventionell nach Ø 41,4 ± 34,5 Monaten

#### 4.3.1.5 NYHA-Klasse

Wie die Abbildung 4.10 zeigt, lag präinterventionell die NYHA-Klasse im Mittel bei  $2,0 \pm 0,8$ . Nach durchschnittlich  $2,3 \pm 1,4$  Monaten konnten sich die Patienten auf eine mittlere NYHA-Klasse von  $1,3 \pm 0,5$  signifikant verbessern ( $p < 0,0001$ ). In der Langzeitnachkontrolle nach durchschnittlich  $41,4 \pm 34,5$  Monaten betrug die mittlere NYHA-Klasse ebenfalls  $1,3 \pm 0,5$  ( $p = 0,0002$ ).

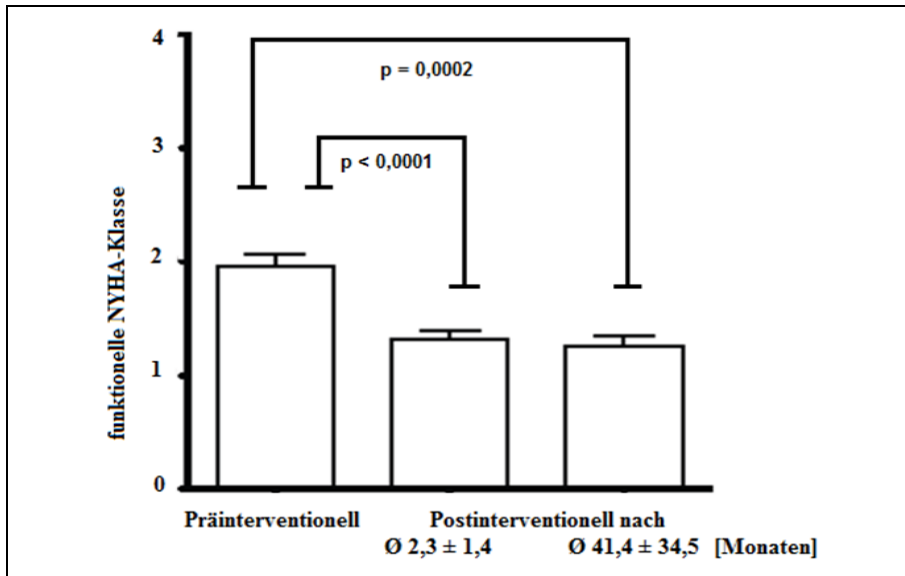


Abbildung 4.10: Durchschnittliche funktionelle NYHA-Klasse prä- und postinterventionell

Im Einzelnen bedeutet dies, dass vor der TASH 28,6% der Patienten ( $n = 14$ ) der NYHA-Klasse I und 49% der Patienten ( $n = 24$ ) der NYHA-Klasse II zugeordnet werden konnten. Weitere 20,4% ( $n = 10$ ) wurden in eine NYHA-Klasse III und 2,0% ( $n = 1$ ) in eine NYHA-Klasse IV eingestuft. In der ersten Nachkontrolle von durchschnittlich  $2,3 \pm 1,4$  Monaten verteilten sich 67,4% ( $n = 29$ ) der Patienten auf die NYHA-Klasse I und 32,6% ( $n = 14$ ) auf die NYHA-Klasse II. In der mittleren Langzeitnachkontrolle wurden 77,4% ( $n = 24$ ) der Patienten der NYHA-Klasse I, 19,4% ( $n = 6$ ) der NYHA-Klasse II und 3,2% ( $n = 1$ ) der NYHA-Klasse III zugeordnet (siehe Abbildung 4.11).

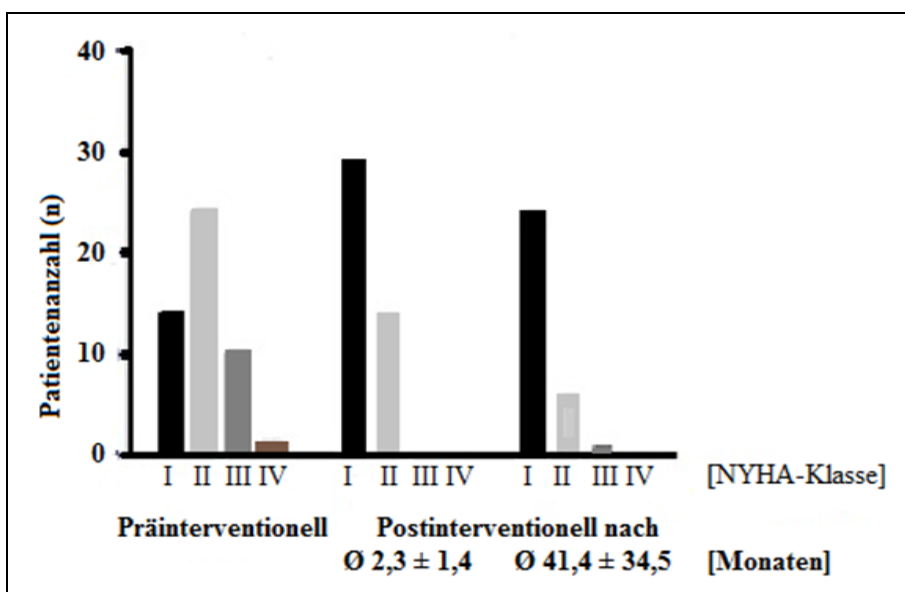


Abbildung 4.11: Prä- und postinterventionelle NYHA-Klassenverteilung

### 4.3.1.6 Maximal erreichte Wattstufe unter Belastung

Wie die Abbildung 4.12 veranschaulicht, lag präinterventionell die erreichte Leistung in der Ergometrie im Mittel bei  $114,5 \pm 44,7$  (50-212) Watt. Die körperliche Belastbarkeit in der Ergometrie wurde in den Nachkontrollen signifikant verbessert. Demnach erreichten die Patienten nach durchschnittlich  $2,3 \pm 1,4$  Monaten im Vergleich zur Vorkontrolle eine mittlere Belastungsstufe von  $123,6 \pm 45,6$  (50-225) Watt ( $p = 0,0191$ ). In der mittleren Langzeitnachkontrolle nach  $41,4 \pm 34,5$  Monaten betrug die körperliche Belastbarkeit durchschnittlich  $126,0 \pm 50,8$  (50-275) Watt ( $p = 0,0252$ ).

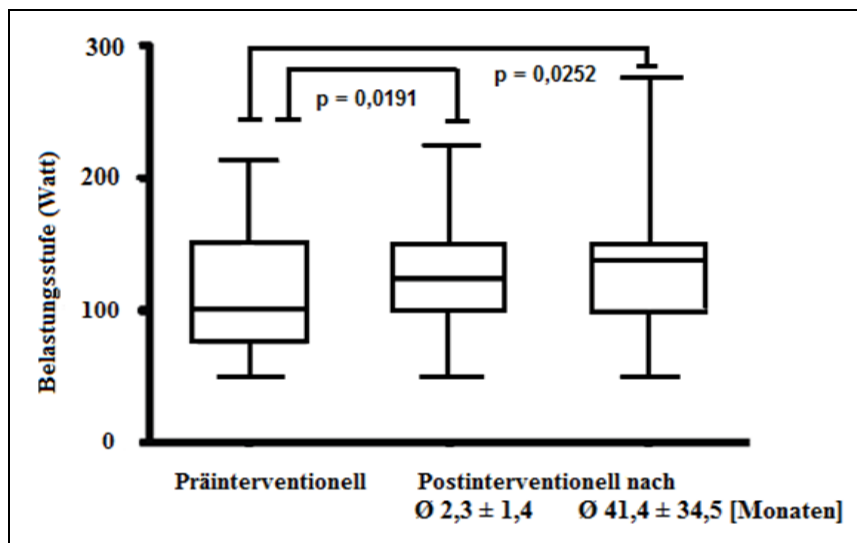


Abbildung 4.12: Körperliche Belastbarkeit prä- und postinterventionell

## 4.3.2 Elektrokardiografie

### 4.3.2.1 PQ-Intervall und AV-Blockierungen

Das PQ-Intervall im EKG lag im Mittel bei  $166,7 \pm 27,9$  (130-238) ms vor der Intervention (siehe Abbildung 4.13). Im Verlauf von durchschnittlich  $2,3 \pm 1,4$  Monaten nach der TASH erreichte das PQ-Intervall einen mittleren Wert von  $171,0 \pm 30,5$  (112-246) ms ( $p = 0,1153$ ) und in der Langzeitnachkontrolle nach  $41,4 \pm 34,5$  Monaten  $175,1 \pm 29,3$  (126-242) ms ( $p = 0,0119$ ).

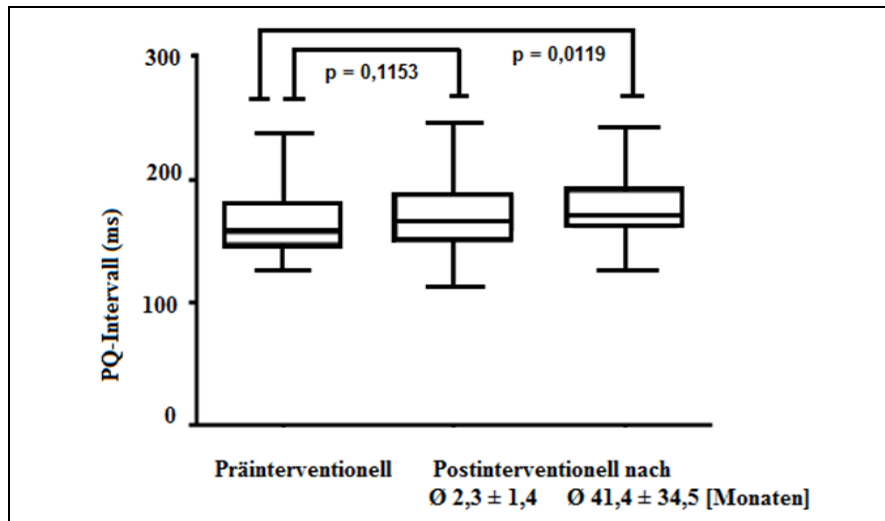


Abbildung 4.13: PQ-Intervall prä- und postinterventionell

Präinterventionell bestand bei 7 Patienten ein AVB I°, während es in der Nachkontrolle nach durchschnittlich  $2,3 \pm 1,4$  Monaten 7 Patienten und in der mittleren Langzeitnachkontrolle von  $41,4 \pm 34,5$  Monaten 4 Patienten waren. Es zeigten sich in den Vor- und Nachkontrollen keine permanenten AV-Blockierungen II° und III° mit Indikation zu einer Schrittmacher-Implantation.

#### 4.3.2.2 QRS-Intervall und Rechts- und Linksschenkelblockierungen

Wie die Abbildung 4.14 veranschaulicht, lag präinterventionell das QRS-Intervall bei durchschnittlich  $102,1 \pm 19,1$  (76-162) ms. Es konnten in den Nachkontrollen keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden. Präinterventionell nach durchschnittlich  $2,3 \pm 1,4$  Monaten erreichte das QRS-Intervall einen mittleren Wert von  $101,4 \pm 19,1$  (76-152) ms ( $p = 0,6903$ ) und in der Langzeitnachkontrolle nach  $41,4 \pm 34,5$  Monaten  $105,0 \pm 20,3$  (80-176) ms ( $p = 0,2122$ ).

Vor dem Eingriff hatten 4 Patienten einen Linksschenkelblock (LSB). In den weiteren Nachkontrollen wurden bei 2 Patienten ein LSB nachgewiesen. Bei 2 Patienten, die präinterventionell einen LSB aufwiesen, konnten keine Nachkontrollen erhoben werden („drop-outs“). Präinterventionell wurde im EKG ein Rechtsschenkelblock (RSB) bei einem Patienten festgestellt. Im Verlauf von durchschnittlich  $2,3 \pm 1,4$  Monaten und in der Langzeitnachkontrolle nach  $41,4 \pm 34,5$  Monaten waren insgesamt 4 Patienten von einer Rechtsschenkelblockierung betroffen.

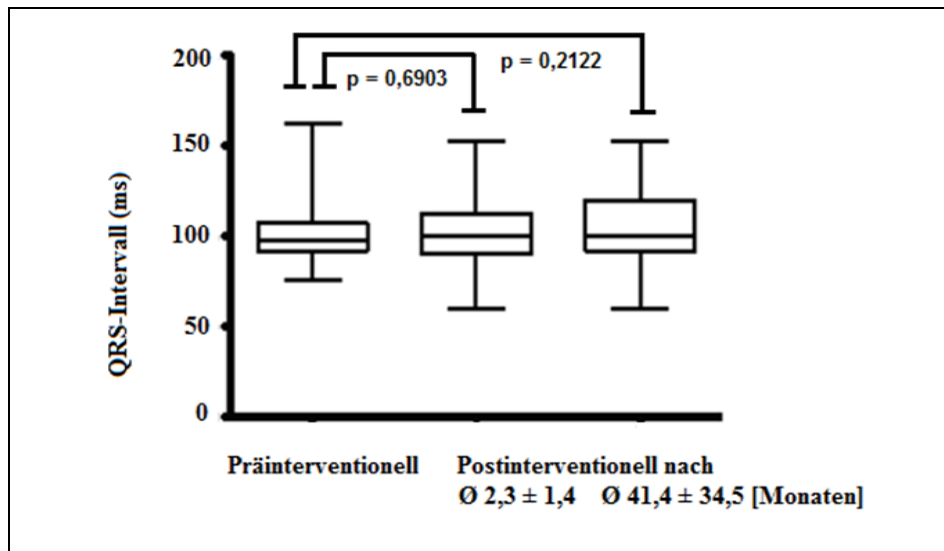


Abbildung 4.14: QRS-Intervall prä- und postinterventionell

### 4.3.2.3 Vorhofflimmern und ventrikuläre Rhythmusstörungen

Vor dem Eingriff hatten 3 Patienten (6,1%) ein Vorhofflimmern, während sich alle anderen 46 Patienten (93,9%) im Sinusrhythmus befanden. Dies blieb auch in den Nachkontrollen stabil, es kam zu keinem neuen Auftreten einer absoluten Arrhythmie.

Bei 12 Patienten (24,5%) kam es präinterventionell zu ventrikulären Rhythmusstörungen wie ventrikulären Extrasystolen, nichtanhaltenden und anhaltenden ventrikulären Tachykardien. Im Vergleich zur Vor-Anamnese konnten postinterventionell nach durchschnittlich  $2,3 \pm 1,4$  Monaten bei 6 Patienten (14,0%) ventrikuläre Rhythmusstörungen nachgewiesen werden ( $p = 0,2928$ ). Während der mittleren Langzeitnachkontrolle von  $41,4 \pm 34,5$  Monaten wurden bei 4 Patienten (12,9%) ventrikuläre Rhythmusstörungen verzeichnet ( $p = 0,2596$ ).

## 4.3.3 Echokardiografie

### 4.3.3.1 LVEDD, LA, IVSed und HWed

Präinterventionell ließ sich in der Echokardiografie ein linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD) von im Mittel  $43,0 \pm 7,3$  (31-57) mm nachweisen. Im Verlauf nach durchschnittlich  $2,3 \pm 1,4$  Monaten kam es zu keiner signifikanten Veränderung. Der LVEDD belief sich auf einen durchschnittlichen Wert von  $44,2 \pm 6,3$  (33-56) mm ( $p = 0,3188$ ). In der Langzeitnachkontrolle nach durchschnittlich  $41,4 \pm 34,5$  Monaten kam es im Vergleich zum Wert vor der Intervention zu einer signifikanten Vergrößerung des mittleren LVEDD auf  $45,8 \pm 7,2$  (33-63) mm ( $p = 0,0063$ ).

Vor der TASH hatte das linke Atrium (LA) eine Größe von durchschnittlich  $44,7 \pm 6,9$  (32-67) mm. Postinterventionell nach einer mittleren Nachkontrollzeit von  $2,3 \pm 1,4$  Monaten kam es zu keiner signifikanten Veränderung, der linke Vorhof betrug im Mittel  $43,7 \pm 8,2$  (29-72) mm ( $p = 0,1752$ ). Des Weiteren konnte in der Langzeitnachkontrolle nach durchschnittlich  $41,4 \pm 34,5$  Monaten im Vergleich zur Vorkontrolle keine signifikante Veränderung festgestellt werden, die durchschnittliche Größe des linken Vorhofs betrug  $46,6 \pm 9,3$  (31-56) mm ( $p = 0,5579$ ).

Präinterventionell ließ sich mittels Echokardiografie eine interventrikuläre enddiastolische Septumdicke (IVSed) von im Mittel  $20,6 \pm 3,9$  (11-32) mm nachweisen. Nach einer mittleren Nachkontrollzeit von  $2,3 \pm 1,4$  Monaten nach der TASH kam es zu einer signifikanten Reduktion der IVSed, der Wert betrug durchschnittlich  $19,5 \pm 0,46$  (10-29) mm ( $p = 0,0348$ ). In der Langzeitnachkontrolle ließ sich nach durchschnittlich  $41,4 \pm 34,5$  Monaten im Vergleich zum Wert vor der Intervention eine signifikante Reduktion nachweisen ( $p = 0,0005$ ). Demnach hatte die IVSed eine mittlere Größe von  $18,8 \pm 4,6$  (10-29) mm.

Die enddiastolische Hinterwanddicke (HWed) wurde nach  $2,3 \pm 1,4$  Monaten von durchschnittlich  $13,2 \pm 3,2$  (6-25) mm auf  $12,6 \pm 3,4$  (6-24) mm bei einem p-Wert von 0,0392 signifikant reduziert. In der Langzeitnachkontrolle nach  $41,4 \pm 34,5$  Monaten betrug die mittlere Größe  $12,4 \pm 3,1$  (7-24) mm und wurde im Vergleich zur Vorkontrolle nicht weiter reduziert ( $p = 0,0754$ ).

Alle eben genannten Werte sind in den nachfolgenden Tabellen 4.2 und 4.3 dargestellt.

Parameter	Präinterventionell	Postinterventionell nach $\bar{\emptyset} 2,3 \pm 1,4$ Monaten	p-Wert
<b>LVEDD (mm)</b>	$43,0 \pm 7,3$	$44,2 \pm 6,3$	ns ( $p = 0,3188$ )
<b>LA (mm)</b>	$44,7 \pm 6,9$	$43,7 \pm 8,2$	ns ( $p = 0,1752$ )
<b>IVSed (mm)</b>	$20,6 \pm 3,9$	$19,5 \pm 4,6$	0,0348
<b>HWed (mm)</b>	$13,2 \pm 3,2$	$12,6 \pm 3,4$	0,0392

Tabelle 4.2: LVEDD, LA, IVSed und HWed prä- und postinterventionell nach  $\bar{\emptyset} 2,3 \pm 1,4$  Monaten

Parameter	Präinterventionell	Postinterventionell nach Ø 41,4 ± 34,5 Monaten	p-Wert
<b>LVEDD (mm)</b>	43,0 ± 7,3	45,8 ± 7,2	0,0063
<b>LA (mm)</b>	44,7 ± 6,9	46,6 ± 9,3	ns (p = 0,5579)
<b>IVSed (mm)</b>	20,6 ± 3,9	18,8 ± 4,6	0,0005
<b>HWed (mm)</b>	13,2 ± 3,2	12,4 ± 3,1	ns (p = 0,0754)

Tabelle 4.3: LVEDD, LA, IVSed und HWed prä- und postinterventionell nach Ø 41,4 ± 34,5 Monaten

#### 4.3.3.2 Mitralklappeninsuffizienz und SAM-Phänomen

Vor dem Eingriff konnte bei dem betrachteten Patientenkollektiv eine Mitralklappeninsuffizienz (MI) entsprechend eines mittleren Grades von  $1,0 \pm 0,4$  (0-2) nachgewiesen werden. Postinterventionell nach durchschnittlich  $2,3 \pm 1,4$  Monaten lag der mittlere Schweregrad der MI bei  $0,9 \pm 0,3$  (0-1) ( $p = 0,2618$ ). In der Langzeitnachkontrolle nach durchschnittlich  $41,4 \pm 34,5$  Monaten wurde in der Echokardiografie eine MI eines durchschnittlichen Grades von  $0,8 \pm 0,4$  (0-1) nachgewiesen. Es kam zu keiner signifikanten Veränderung im Vergleich zum Wert vor der Intervention ( $p = 0,0960$ ).

Beim Nachweis eines SAM-Phänomens konnte festgestellt werden, dass präinterventionell 69,4% der Patienten ( $n = 34$ ) dieses Merkmal aufwiesen. Postinterventionell im Verlauf von durchschnittlich  $2,3 \pm 1,4$  Monaten ließ sich bei 58,1% der Patienten ( $n = 25$ ) ein SAM-Phänomen nachweisen ( $p = 0,2839$ ). Nach einer mittleren Langzeitnachkontrolle nach durchschnittlich  $41,4 \pm 34,5$  Monaten waren im Vergleich zur Vorkontrolle 51,6% der Patienten ( $n = 16$ ) von einem SAM-Phänomen betroffen ( $p = 0,1550$ ).

Alle eben erwähnten Werte sind in den nachfolgenden Tabellen 4.4 und 4.5 dargestellt.

Parameter	Präinterventionell	Postinterventionell nach Ø 2,3 ± 1,4 Monaten	p-Wert
<b>MI (Grad 0-4)</b>	$1,0 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,3$	ns (p = 0,2618)
<b>SAM (% , n)</b>	69,4 (34/49)	58,1 (25/43)	ns (p = 0,2839)

Tabelle 4.4: MI und SAM-Phänomen prä- und postinterventionell nach Ø 2,3 ± 1,4 Monaten



Parameter	Präinterventionell	Postinterventionell nach Ø 41,4 ± 34,5 Monaten	p-Wert
MI (Grad 0-4)	1,0 ± 0,4	0,8 ± 0,4	ns (p = 0,0960)
SAM (% , n)	69,4 (34/49)	51,6 (16/31)	ns (p = 0,1550)

Tabelle 4.5: MI und SAM-Phänomen prä- und postinterventionell nach Ø 41,4 ± 34,5 Monaten

#### 4.3.3.3 Gradient im linksventrikulären Ausflusstrakt

Wie die Abbildung 4.15 veranschaulicht, ließ sich echokardiografisch vor der Intervention ein durchschnittlicher Gradient im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOTG) von  $69,6 \pm 44,9$  (11,2-201,0) mmHg nachweisen.

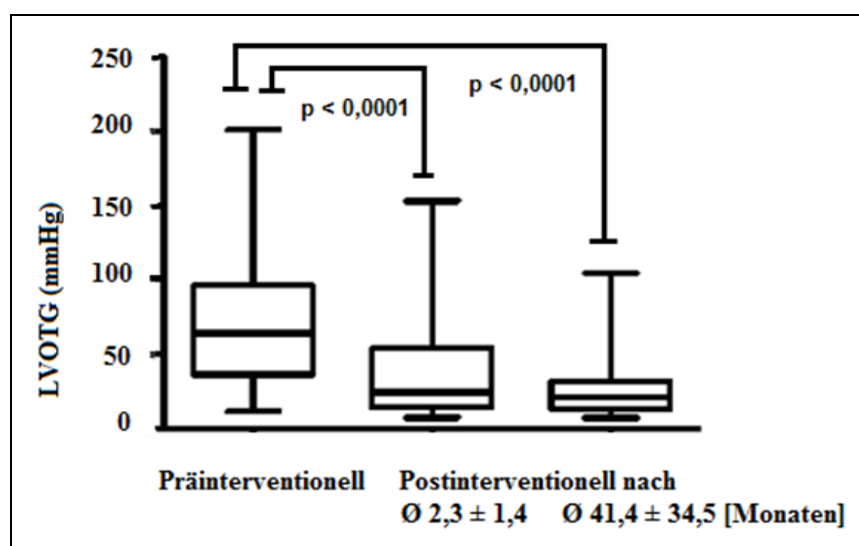


Abbildung 4.15: LVOTG prä- und postinterventionell

Postinterventionell nach durchschnittlich  $2,3 \pm 1,4$  Monaten lag der Mittelwert des LVOTG bei  $36,5 \pm 32,1$  (7-153,0) mmHg. In der mittleren Langzeitnachkontrolle nach  $41,4 \pm 34,5$  Monaten konnte ein LVOTG von durchschnittlich  $25,3 \pm 19,8$  (7-104,4) mmHg festgestellt werden. Es kam zu einer signifikanten Reduktion des LVOTG in beiden Nachkontrollen (p < 0,0001).

## 4.4 Relevante Langzeitergebnisse im Patientenkollektiv ohne Reinterventionen und mit Zustand nach erneuter TASH

### 4.4.1 NYHA-Klasse

Wie die Abbildung 4.16 zeigt, lag präinterventionell die NYHA-Klasse im Mittel bei  $2,0 \pm 0,8$ . Im Verlauf von durchschnittlich  $41,7 \pm 32,6$  Monaten konnten sich die Patienten auf eine mittlere NYHA-Klasse von  $1,3 \pm 0,6$  signifikant verbessern ( $p = 0,0010$ ).

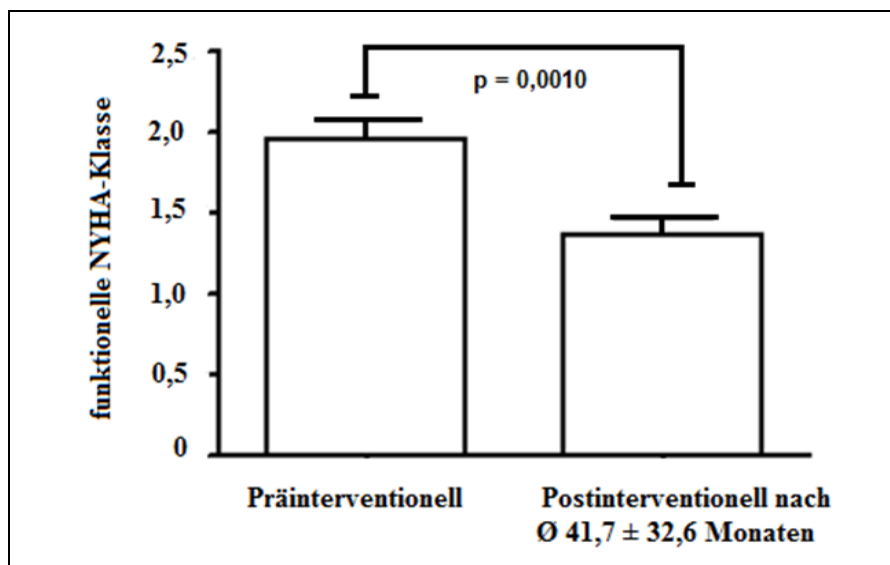


Abbildung 4.16: Durchschnittliche funktionelle NYHA-Klasse präinterventionell und in der Langzeitnachkontrolle nach  $\bar{O} 41,7 \pm 32,6$  Monaten

### 4.4.2 Maximal erreichte Wattstufe unter Belastung

Wie die Abbildung 4.17 veranschaulicht, ließ sich die präinterventionell erreichte Leistung in der Ergometrie von im Mittel  $114,5 \pm 44,7$  (50-212) Watt postinterventionell nach durchschnittlich  $41,7 \pm 32,6$  Monaten auf  $130,8 \pm 49,9$  (50-275) Watt signifikant steigern ( $p = 0,0078$ ).

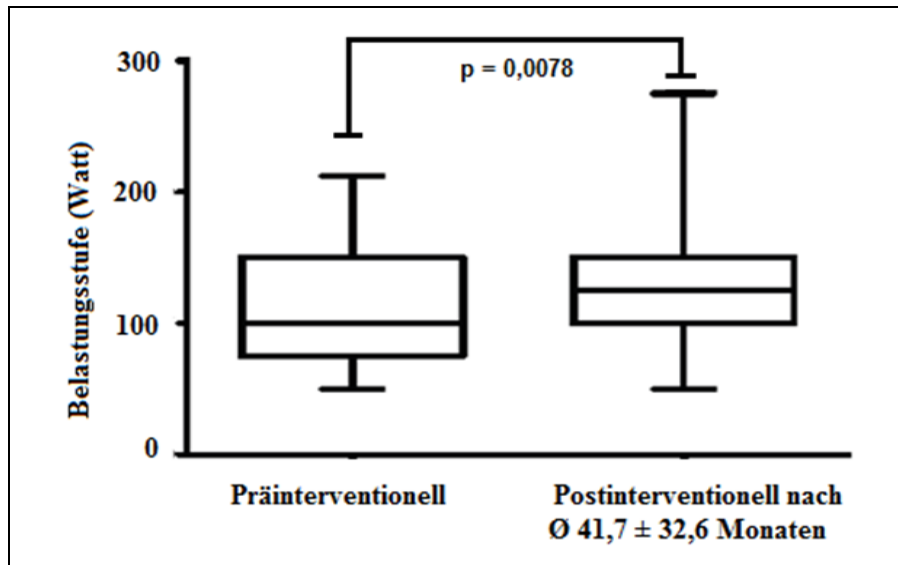


Abbildung 4.17: Körperliche Belastbarkeit präinterventionell und in der Langzeitnachkontrolle nach  $\bar{O} 41,7 \pm 32,6$  Monaten

#### 4.4.3 PQ-Intervall und AV-Blockierungen

Das PQ-Intervall im EKG lag im Mittel bei  $166,7 \pm 27,9$  (130-238) ms vor der Intervention (siehe Abbildung 4.18). Im Verlauf von durchschnittlich  $41,7 \pm 32,6$  Monaten nach der TASH erreichte das PQ-Intervall einen mittleren Wert von  $177,3 \pm 29,3$  (126-242) ms ( $p = 0,0069$ ).

Hinsichtlich von AV-Blockierungen kam es präinterventionell bei 7 Patienten zu einem AVB I°, während es in der Langzeitnachkontrolle 4 Patienten waren. Es zeigten sich in den Nachkontrollen keine permanenten AV-Blockierungen II° und III° mit Indikation zu einer Schrittmacher-Implantation.

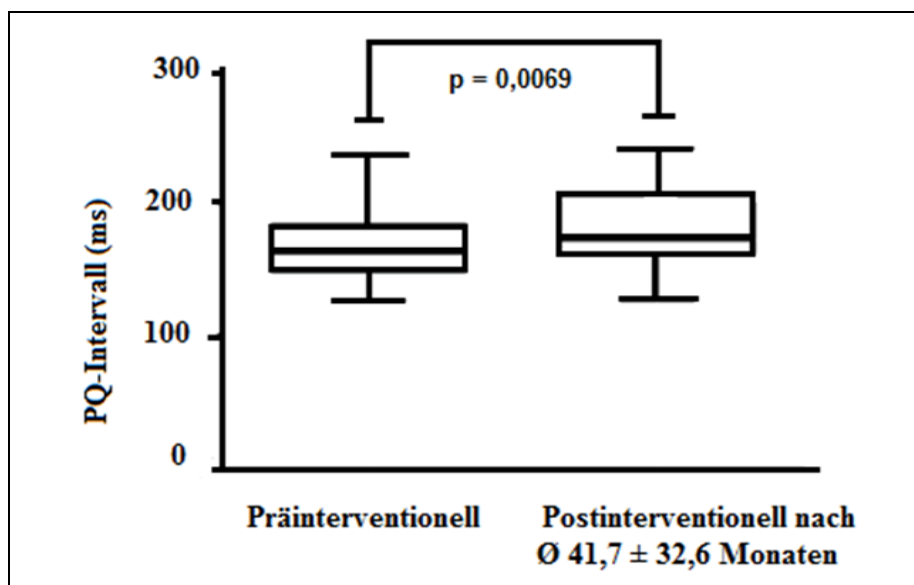


Abbildung 4.18: PQ-Intervall präinterventionell und in der Langzeitnachkontrolle nach  $\bar{O} 41,7 \pm 32,6$  Monaten

#### 4.4.4 QRS-Intervall und Rechts- und Linksschenkelblockierungen

Wie die Abbildung 4.19 veranschaulicht, lag präinterventionell das QRS-Intervall bei durchschnittlich  $102,1 \pm 19,1$  (76-162) ms. Im Vergleich zur Vorkontrolle erreichte das QRS-Intervall nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von  $41,7 \pm 32,6$  Monaten einen durchschnittlichen Wert von  $105,5 \pm 19,5$  (60-152) ms ( $p = 0,1126$ ).

Vor dem Eingriff hatten 4 Patienten einen Linksschenkelblock und ein Patient ein Rechtsschenkelblock. In der Langzeitnachkontrolle waren 2 Patienten von einem Linksschenkelblock und 4 von einem Rechtsschenkelblock betroffen. Bei 2 Patienten, die präinterventionell einen LSB aufwiesen, konnten keine Nachkontrollen erhoben werden („drop-outs“).

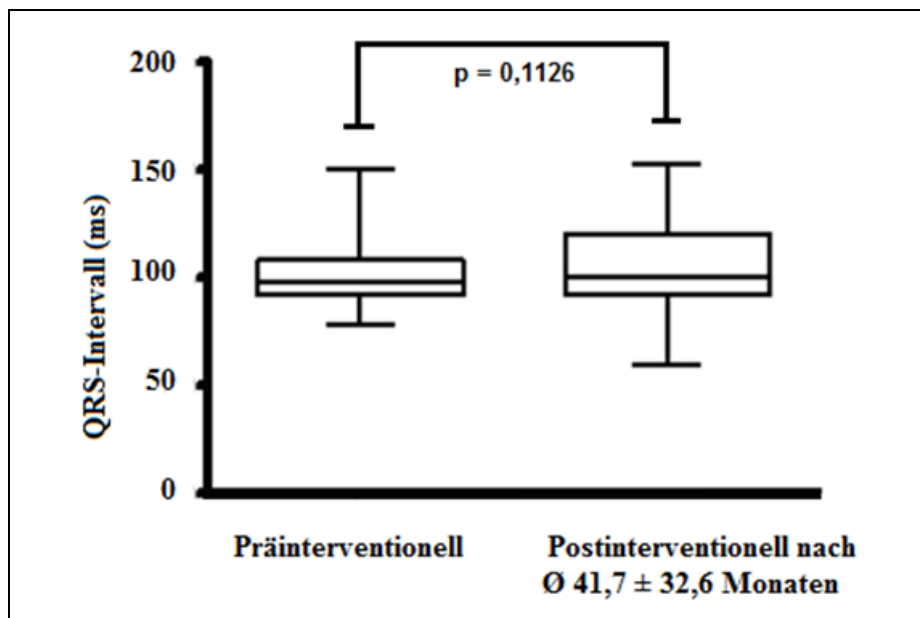


Abbildung 4.19: QRS-Intervall präinterventionell und in der Langzeitnachkontrolle nach  $\bar{41,7} \pm 32,6$  Monaten

#### 4.4.5 Vorhofflimmern und ventrikuläre Rhythmusstörungen

Vor dem Eingriff hatten 3 Patienten (6,1%) ein Vorhofflimmern, während sich alle anderen 46 Patienten (93,9%) im Sinusrhythmus befanden. Dies blieb auch in den Nachkontrollen stabil, es kam zu keinem neuen Auftreten einer absoluten Arrhythmie.

Bei 12 Patienten (24,5%) wurden präinterventionell ventrikuläre Rhythmusstörungen wie ventrikuläre Extrasystolen, nichtanhaltende und anhaltende ventrikuläre Tachykardien nachgewiesen. In der mittleren Langzeitnachkontrolle nach  $41,7 \pm 32,6$  Monaten kam es zu

keiner signifikanten Veränderung, es konnten bei 5 Patienten (13,8%) ventrikuläre Rhythmusstörungen nachgewiesen werden ( $p = 0,2799$ ). Bei dem Patientenkollektiv ohne Reinterventionen waren in der Langzeitnachkontrolle 4 Patienten von ventrikulären Herzrhythmusstörungen betroffen. Durch Nachvollziehen der Daten des einen zusätzlichen Patienten im Patientenkollektiv ohne Reinterventionen und mit Zustand nach erneuter TASH konnte festgestellt werden, dass dieser ventrikuläre Extrasystolen, die auch vor der Intervention schon bestanden, aufwies und sich keine weiteren klinischen Konsequenzen daraus ergaben.

#### 4.4.6 IVSed und LVOTG

Es ließ sich präinterventionell eine interventrikuläre enddiastolische Septumdicke (IVSed) von im Mittel  $20,6 \pm 3,9$  (11-32) mm nachweisen. In der Langzeitnachkontrolle wurde nach durchschnittlich  $41,7 \pm 32,6$  Monaten im Vergleich zum Wert vor der Intervention eine signifikante Reduktion festgestellt ( $p = 0,0045$ ). Demnach hatte die IVSed eine mittlere Größe von  $18,9 \pm 4,4$  (10-29) mm.

In der Echokardiografie wurde der mittlere Gradient im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOTG) von  $69,6 \pm 44,9$  (11,2-201,0) mmHg nach durchschnittlich  $41,7 \pm 32,6$  Monaten auf einen Mittelwert von  $26,5 \pm 21,0$  (7-104,4) mmHg signifikant reduziert ( $p < 0,0001$ ).

Alle eben erwähnten Werte sind in der nachfolgenden Tabelle 4.6 dargestellt.

Parameter	Präinterventionell	Postinterventionell nach Ø 41,7 ± 32,6 Monaten	p-Wert
IVSed (mm)	20,6 ± 3,9	18,9 ± 4,4 (10-29)	0,0045
LVOTG (mmHg)	69,6 ± 44,9	26,5 ± 21,0 (10-29)	< 0,0001

Tabelle 4.6: IVSed und LVOTG prä- und postinterventionell nach Ø 41,7 ± 32,6 Monaten

## 4.5 Ereignisfreiheit und kumulative Überlebensrate nach TASH

### 4.5.1 Übersicht spezifische Ereignisse

Im Langzeitbeobachtungsraum (18.1.1998 bis 11.01.2011) waren 13 von 43 postinterventionell nachkontrollierten Patienten (30,2%) von einen oder mehreren spezifischen Ereignissen betroffen. Insgesamt hatten 23,3% Patienten ( $n = 10$ ) eine oder mehrere Reinterventionen mittels

TASH mit PVA-Schaumpartikeln, 2,3% eine TASH mit Alkohol (n = 1) und 14% (n = 6) eine Myektomie. Während dieser Operation erhielten 2 Patienten eine Mitralklappenrekonstruktion. 7% der Patienten (n = 3) verstarben im Langzeitverlauf aufgrund eines kardial bedingten oder eines kardial nicht sicher auszuschließenden Todes (siehe Tabelle 4.7).

	<b>TASH mit PVA-Schaumpartikeln als Reintervention</b>	<b>Myektomie als Reintervention</b>	<b>TASH mit Alkohol als Reintervention</b>	<b>Tod</b>
<b>Patient 1</b>	+			
<b>Patient 2</b>	+			
<b>Patient 3</b>				+
<b>Patient 4</b>		+		+
<b>Patient 5</b>			+	
<b>Patient 6</b>	++			
<b>Patient 7</b>	+			
<b>Patient 8</b>	+ (1. Reintervention)	+ (2. Reintervention)		
<b>Patient 9</b>	+			+
<b>Patient 10</b>	+ (1. Reintervention)	+ (2. Reintervention)		
<b>Patient 11</b>	+ (2. Reintervention)	+ (1. Reintervention)		
<b>Patient 12</b>	+ (1. Reintervention)	+ (2. Reintervention)		
<b>Patient 13</b>	++ (1. und 2. Reintervention)	+ (3. Reintervention)		

Tabelle 4.7: Übersicht spezifische Ereignisse

#### 4.5.2 Ereignisfreies Überleben

Die nachfolgende Abbildung 4.20 veranschaulicht das ereignisfreie Überleben nach Zustand nach TASH mit PVA-Schaumpartikeln in Abhängigkeit von der Zeit in Jahren. Dabei wurde ein ereignisfreies Überleben definiert als die vollständige Abwesenheit von einem oder mehreren spezifischer Ereignisse, welche in Form einer erneuten TASH mit PVA-Schaumpartikeln, einer TASH mit Alkohol, einer Myektomie oder eines kardial bedingten oder eines kardial nicht sicher auszuschließenden Todes auftreten können. Die mittlere Beobachtungszeit dieser Analyse beträgt 6,4 Jahre. Von 43 postinterventionell betrachteten Patienten waren 13 Patienten von spezifischen Ereignissen betroffen (30,2%). Die 1-Jahres-ereignisfreie Überlebensrate betrug

demnach 89,6% und die 5-Jahres-ereignisfreie Überlebensrate 68,1%. Nach 9 Jahren überlebten 47,2% der Patienten ereignisfrei.

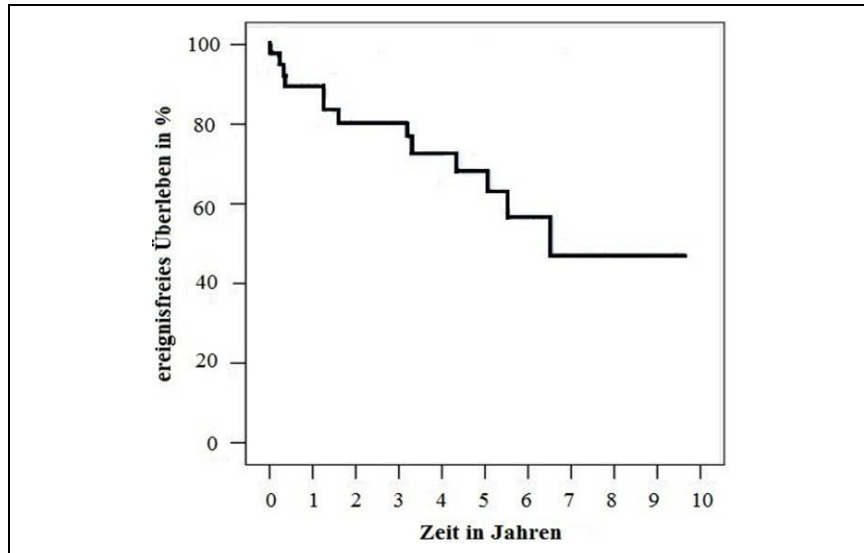


Abbildung 4.20: Ereignisfreies Überleben nach TASH

### 4.5.3 Ereignisfreiheit von erneuter TASH

Die Abbildung 4.21 veranschaulicht die Ereignisfreiheit in Form einer erneuten TASH (Re-TASH) in Abhängigkeit von der Zeit in Jahren. Während der mittleren Beobachtungszeit von 7,1 Jahren mussten sich 10 Patienten (23,3%) einer nochmaligen TASH mit PVA-Schaumpartikeln unterziehen. 5 der 10 Patienten hatten eine oder mehrere alleinige Re-TASH ohne eine andere Reintervention erhalten zu haben. Bei 2 von 10 Patienten wurden im Verlauf 2 Reeingriffe in Form einer Re-TASH durchgeführt. Die 1-Jahres-Ereignisfreiheit betrug 92,0% und die 5-Jahres-Ereignisfreiheit 71,6%. Nach 9 Jahren lebten 59,5% der Patienten ohne Re-TASH.

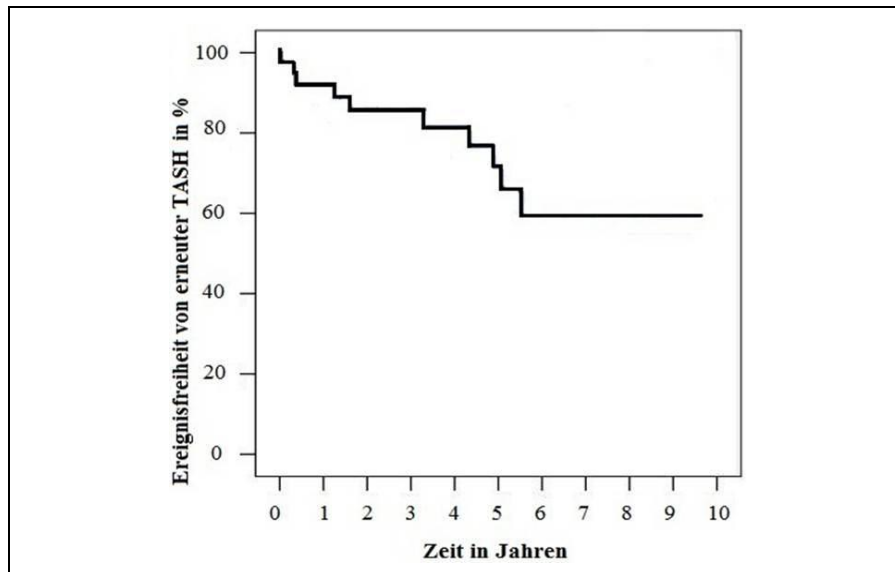


Abbildung 4.21: Ereignisfreiheit von erneuter TASH

#### 4.5.4 Kumulative Überlebensrate

Im Folgenden soll die kumulative Überlebensrate bezüglich eines kardial bedingten oder eines kardial nicht sicher auszuschließenden Todes nach durchgeführter TASH mit PVA-Schaumpartikeln in Abhängigkeit von der Zeit in Jahren dargestellt werden (siehe Abbildung 4.22). Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 9,6 Jahren lag die Mortalität bei 7% ( $n = 3$ ). Demnach verstarb eine multimorbide Patientin mit schwerer pulmonaler Hypertonie, chronischer Niereninsuffizienz, KHK und einer Herzinsuffizienz gemäß einer NYHA-Klasse IV nach 85 Tagen nach der TASH mit PVA-Schaumpartikeln aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz. An selbiger Todesursache verstarb ein Patient 8,8 Jahre nach der Intervention. Eine weitere Patientin verstarb 6,8 Jahren nach dem Eingriff bei nicht näher bekannter Todesursache. Diese Patientin mit einer chronisch obstruktiven Bronchitis und Zustand nach Myokardinfarkt erhielt 89 Tage vor dem Tode eine Myektomie als Reeingriff. Eine kardial bedingte Pathogenese ist daher nicht sicher auszuschließen. Ein weiterer Patient verstarb 4 Jahre nach der TASH an einer nicht-kardiovaskulären Ursache und wurde nicht in die Analyse eingeschlossen. Die Krankenhausmortalität und 30-Tage-Mortalität betrug 0%. Die kumulative 1-Jahres-Überlebensrate, als auch 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 97,4%. Nach 8 Jahren überlebten gemäß Kaplan-Meier-Schätzer 86,5% und nach 10 Jahren 64,9% der Patienten.



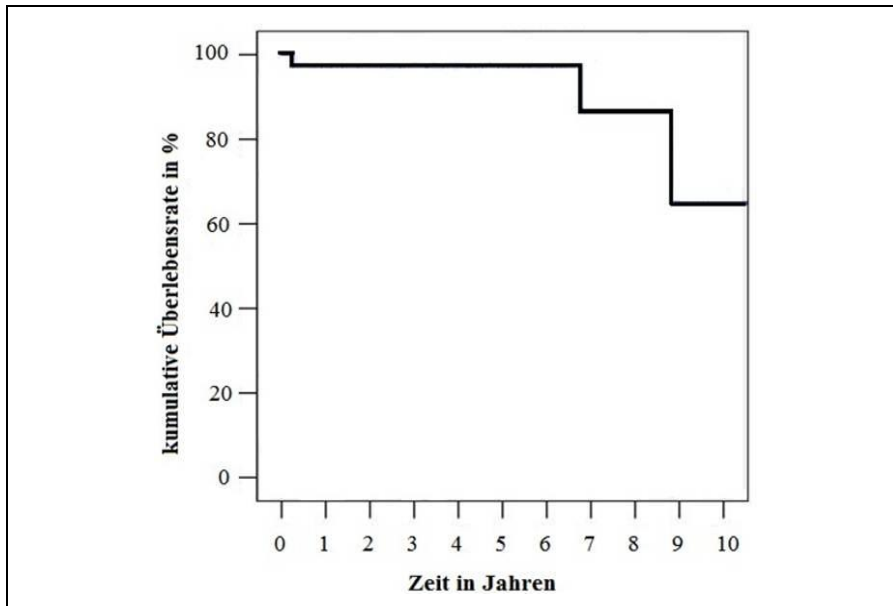


Abbildung 4.22: Kumulative Überlebensrate nach TASH

#### 4.5.5 Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von der postinterventionellen NYHA-Klasse

Die Abbildung 4.23 veranschaulicht das ereignisfreie Überleben der 43 postinterventionell beobachteten Patienten in Abhängigkeit von der in der Langzeitnachkontrolle nach durchschnittlich  $47,0 \pm 34,9$  Monaten ermittelten NYHA-Klasse von der Zeit in Monaten.

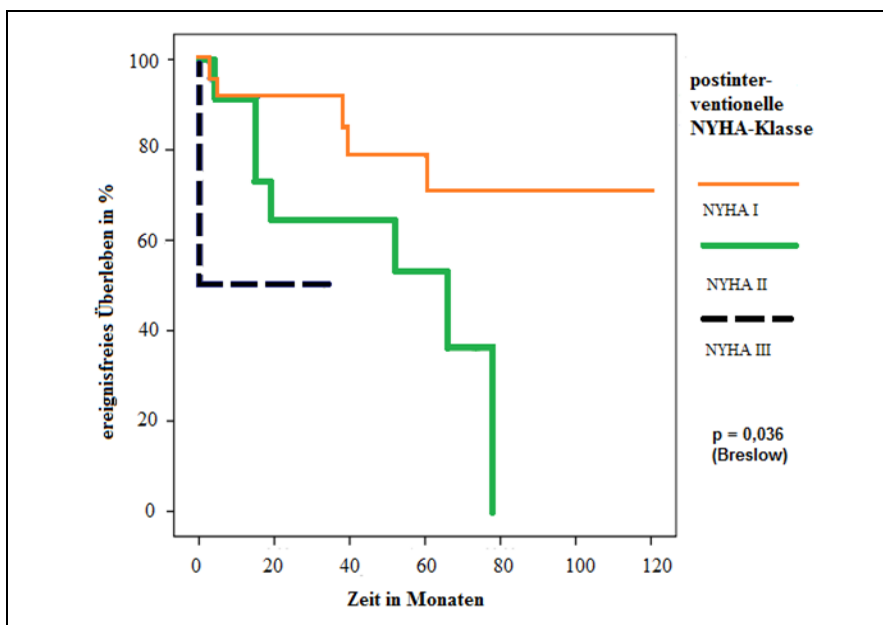


Abbildung 4.23: Ereignisfreies Überleben nach TASH in Abhängigkeit von der postinterventionellen NYHA-Klasse

Die Ereignisse wurden definiert als eine erneute TASH mit PVA-Schaumpartikeln, eine TASH mit Alkohol, eine Myektomie oder ein kardial bedingter oder ein kardial nicht sicher auszuschließender Tod. Demnach hatten von 28 Patienten mit einer NYHA-Klasse I insgesamt 5 Patienten (17,9%) im Beobachtungszeitraum ein spezifisches Ereignis. Hingegen hatten in der NYHA-Klasse II 7 von 13 Patienten (53,8%) und in der NYHA-Klasse III 1 von 2 Patienten (50%) ein Ereignis. Die 1-Jahres-ereignisfreie Überlebensrate in der Patientengruppe mit NYHA I betrug 91,5%, in der Patientengruppe mit NYHA II 91,7% und im Patientenkollektiv mit NYHA III 50%. Die 3-Jahres-ereignisfreie Überlebensrate belief sich für die NYHA-Klasse I auf 91,5%, die NYHA-Klasse II auf 64,2% und die NYHA-Klasse III auf 50%. Die 5-Jahres-ereignisfreie Überlebensrate in der Patientengruppe mit NYHA I ergab 78,8% und in der Patientengruppe mit NYHA II 53,5%. Laut Kaplan-Meier-Schätzer waren nach 6,5 Jahren 70,9% der Patienten mit einer NYHA-Klasse I und 0% der Patienten mit einer NYHA-Klasse II ereignisfrei. Auch nach 9,5 Jahren lag die ereignisfreie Überlebensrate bei den Patienten mit einer NYHA-Klasse I bei 70,9%. Der Vergleich der ereignisfreien Überlebensraten aller drei NYHA-Klassen im Verlauf der mittleren Beobachtungszeit von 6,4 Jahren zeigte im Test nach Breslow einen signifikanten Unterschied von  $p = 0,036$ . Demnach lässt sich eine bessere Prognose im Hinblick auf das ereignisfreie Überleben verzeichnen, je geringer die postinterventionelle NYHA-Klasse ist.

#### **4.5.6 Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von einem implantierten ICD**

Präinterventionell erhielten im Patientenkollektiv 2 Patienten aufgrund einer positiven Familienanamnese auf einen plötzlichen Herztod und bereits aufgetretener rezidivierender ventrikulärer Tachykardien eine ICD-Implantation. Weiteren 8 Patienten wurden im postinterventionellen Verlauf ein ICD entsprechend der Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) eingesetzt[63]. Dabei wurde 6 Tage nach der TASH bei einem Patienten mit einer dokumentierten ventrikulären Salve, der eine positive Familienanamnese auf einen plötzlichen Herztod und bereits stattgehabte Synkopen in der Vor-Anamnese aufwies, ein ICD implantiert. Bei weiteren 6 Patienten wurden während der gesamten Beobachtungszeit aufgrund rezidivierender VT sowie teilweise einer zusätzlichen belastenden Konstellation für einen plötzlichen Herztod, wie einer positiven Familienanamnese oder gehäuften synkopalen Ereignissen, ein ICD implantiert. Außerdem erhielt ein Patient aus primärprophylaktischen Gründen wegen eines synkopalen Ereignisses und einer positiven Familienanamnese auf einen plötzlichen Herztod eine ICD-Implantation. 23,3%, also 10 der

postinterventionell 43 Patienten, wurden demnach mit einem ICD versorgt, wobei 60% der Patienten ( $n = 6$ ) ein Einkammer-ICD und 40% ( $n = 4$ ) ein Zweikammer-ICD implantiert wurde. Bei den Defibrillator-Event-Recorder-Kontrollterminen ließ sich bei 20% der Patienten ( $n = 2$ ) ein stattgehabtes Kammerflimmern mit Schockauslösung nachweisen. Bei einem weiteren Patienten löste der ICD eine interne Kardioversion nach einer VT aus, während bei einem anderen Patienten eine solche mit einem Burst beendet wurde. Episoden mit ventrikulären Tachyarrhythmien hatten weitere 4 Patienten.

Die nachfolgende Abbildung 4.24 veranschaulicht die Prognose für das Auftreten eines spezifischen Ereignisses bei 43 postinterventionell betrachteten HOCM-Patienten in Abhängigkeit von einem in der Langzeitnachkontrolle nach durchschnittlich  $47,0 \pm 34,9$  Monaten implantierten ICD von der Zeit in Monaten. Die Ereignisse wurden definiert als eine erneute TASH mit PVA-Schaumpartikeln, eine TASH mit Alkohol, eine Myektomie oder ein kardial bedingter oder ein kardial nicht sicher auszuschließender Tod. Es kam bei einem Patienten (10%) mit einem implantierten ICD zu einem Ereignis in Form einer Myektomie als Reintervention, während in der Gruppe der 33 Patienten ohne ICD 12 spezifische Ereignisse (36,4%) auftraten. Demnach betrug bei Patienten mit implantierten ICD die 1-Jahres-ereignisfreie Überlebensrate und die 5-Jahres-ereignisfreie Überlebensrate 100%. Nach 8 Jahren und 9,5 Jahren waren 66,7% der Patienten ereignisfrei. Bei dem Patientenkollektiv ohne ICD belief sich die 1-Jahres-ereignisfreie Überlebensrate auf 86,3% und die 5-Jahres-ereignisfreie Überlebensrate auf 57,8%. Nach 8 Jahren waren 44,0% der Patienten ereignisfrei. Der Vergleich der ereignisfreien Überlebensraten im Verlauf der mittleren Beobachtungszeit beider Patientenkollektive von 6,4 Jahren zeigte im Test nach Breslow einen signifikanten Unterschied von  $p = 0,049$ . Demnach lässt sich eine bessere Prognose im Hinblick auf das ereignisfreie Überleben bei Patienten mit Zustand nach TASH und einem implantierten ICD verzeichnen, als bei Patienten ohne ICD-Implantation.

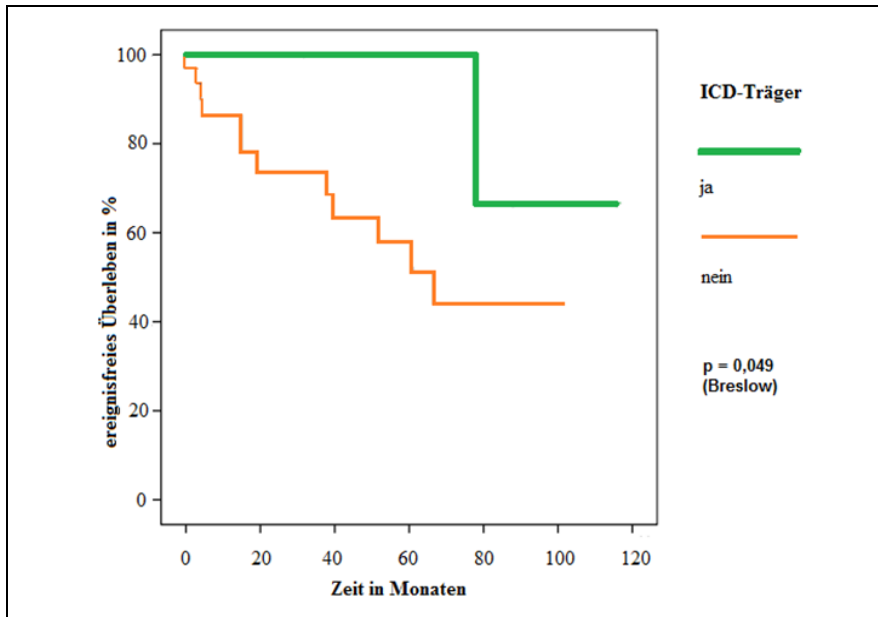


Abbildung 4.24: Ereignisfreies Überleben nach TASH in Abhängigkeit von einem implantierten ICD

## **5 Diskussion**

### **5.1 Patientenkollektiv**

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 49 im Zeitraum von 1998 bis 2009 behandelten Patienten, wobei das Geschlechterverhältnis mit 1,04 gleichmäßig verteilt war und damit kennzeichnend für eine HOCM ist[17]. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der TASH betrug dabei 51,6 Jahre bei einer Altersspannweite von 15 Jahren bis 77 Jahren. Das Patientenkollektiv steht stellvertretend dafür, dass sich eine hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie in jedem Lebensalter manifestieren und zu behandlungsbedürftigen Symptomen führen kann[11]. Der mittlere Zeitraum der Langzeitnachkontrollen ist vergleichbar mit demjenigen von Studien über die TASH mit Alkohol[53, 56, 58]. Dies ist als sehr positiv zu werten, da Studien über die TASH mit alternativen Embolisaten oder die endokardiale Radiofrequenzablation der septalen Hypertrophie (ERASH) meist nur über kurze Langzeitbeobachtungsräume und kleine Patientenkollektive verfügen[78, 79, 96-98]. Die Größe unseres Patientenkollektivs ist geringer, als in Studien über die TASH mit Alkohol. Dies liegt an der seit Jahrzehnten weltweiten Etablierung der TASH mit Alkohol und sich daraus ergebenden Langzeitstudien, Multi-Center-Studien und systematischen Übersichtsarbeiten[53, 56, 58, 62].

### **5.2 Intervention**

Während der Intervention wurden pro Septalast 3 ml bis 8 ml PVA-Schaumpartikel injiziert. Diese Partikel der Marke Contour Emboli von der Firma Boston Scientific hatten eine Größe von 150  $\mu\text{m}$  bis 250  $\mu\text{m}$ . Gross et al. verwendeten für die TASH mit PVA-Schaumpartikel äquivalente Mengen an Embolisat derselben Marke und Firma, jedoch wählten sie mit der Begründung auf präkapillärem Niveau einen Gefäßverschluss zu erreichen eine geringere Größe von 45  $\mu\text{m}$  bis 150  $\mu\text{m}$ [78]. Die Arbeitsgruppe Fleck et al. okkludierte mittels PVA-Schaumpartikel durchschnittlich 1,8 Septaläste pro Intervention. Gross et al. embolisierten zunächst pro Intervention nur einen Septalast, mussten aber bei 22,2% der Patienten im Rahmen einer Reintervention einen weiteren Septalast verschließen[78]. Dabei evaluierten sie mittels Myokardkontrastechokardiografie denjenigen Septalast, der am maßgeblichsten an der Verursachung des LVOTG beteiligt war. Um das Zielgefäß, welches am wahrscheinlichsten das gradientenbildende Septumareal versorgt zu bestimmen, verwendete die Arbeitsgruppe Fleck et al. als Prüfungsmethode die probatorische Ballonokklusion. Kuhn et al. fanden heraus, dass sowohl diese Methode, als auch die Myokardkontrastechokardiografie effektiv den geeigneten

Septalast bestimmen[55]. Die Interventionsdauer und die Durchleuchtungszeit der TASH am DHZB sind vergleichbar mit den ermittelten Zeiten von Studien über die TASH mit Alkohol und PVA-Schaumpartikeln und stehen damit stellvertretend als Maße für die Sicherheit der Intervention[55, 58, 78]. Da bei der TASH ein Infarkt induziert wird, ist es zudem wichtig, den Anstieg der CK und CK-MB zu eruieren, um damit die Effektivität der Methode nachweisen zu können. Demnach stieg bei dem von uns betrachteten Patientenkollektiv die maximale CK auf durchschnittlich 414,4 U/l mit einem mittleren CK-MB-Anteil von 64,8 U/l. Gross et al. berichten über einen durchschnittlichen CK-Anstieg von 598 U/l, allerdings wurde der CK-MB-Anteil nicht mit angegeben[78]. In Studien über die TASH mit Alkohol stieg die CK auf 400 U/l bis 2500 U/l[17, 53, 55, 58]. Die für das Herz spezifische CK-MB wird auch in diesen Studien eher selten angegeben, jedoch berichten Kuhn et al. bei einem mittleren CK-Anstieg von 482,5 U/l über einen CK-MB-Anteil von 72,0 U/l[55]. Daher lässt sich sagen, dass die CK-Werte unserer Studie annähernd im Bereich derer anderer Studien liegen. Jedoch lässt sich feststellen, dass im Vergleich die CK-Werte tendenziell niedriger ausfallen. Ursachen für den Anstieg des Enzyms müssen daher näher beleuchtet werden. Ein entscheidender Faktor liegt in den Eigenschaften der beiden unterschiedlichen Embolisate selbst begründet. So diffundiert Alkohol im Gegensatz zu Polyvinylalkohol in das vom Septalast umgebende Gewebe und verursacht eine myokardiale Nekrose und intramurale Hämorrhagie[72, 79, 99]. Durch eine weitere Diffusion von Ethanol kann sich das Infarktgebiet potentiell vergrößern. Konsekutiv kann daher angenommen werden, dass die CK-Werte bei der TASH mit Alkohol tendenziell höher ausfallen. Es muss daher kritisch diskutiert werden, ob ein großer CK-Anstieg proportional im Zusammenhang mit einem besseren Erfolg und höherer Effektivität der Methode steht. Denn ein größerer CK-Anstieg ist auch ein Hinweis auf ein größeres Infarktareal, was möglicherweise wiederum zu einer Erhöhung der Komplikationen führen kann. So streben Arbeitsgruppen, die die TASH mit Alkohol durchführen, ein möglichst geringes Ausmaß des Infarktareals durch Verwendung kleinerer Mengen Ethanol an[55, 57, 100]. Nicht zuletzt ist ein Vergleich durch den in den meisten Studien nicht angegebenen herzspezifischen Enzymanteil der CK-MB eingeschränkt. Da die Beurteilung der Effektivität des Verfahrens mittels CK-Anstieg durch eben genannte Gründe nicht angemessen erscheint, sollen nun weitere Parameter herangezogen werden, die stellvertretend für den Erfolg des Verfahrens stehen. So konnte bei unserem Patientenkollektiv der invasiv in Ruhe bestimmte LVOTG im Herzkatheter nach Embolisation der PVA-Schaumpartikel um 81,6% signifikant reduziert werden ( $p < 0,0001$ ). Gross et al. konnten nach TASH mit PVA-Schaumpartikeln den LVOTG um 63% senken ( $p < 0,05$ )[78]. Studien über die TASH mit Alkohol berichten über eine erfolgreiche Reduktion

des LVOTG um 67% bis 95% [4, 17, 55]. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Intervention im untersuchten Patientenkollektiv im Vergleich zu anderen Studien ebenso effektiv in eine sofortige Reduktion des Gradienten resultiert. Um ein Verfahren evaluieren zu können, muss auch eruiert werden, wie viele mögliche Komplikationen es hervorrufen kann. In dem von uns betrachteten Patientenkollektiv wurde lediglich bei einem Patienten mit vorbestehendem Linksschenkelblock ein transients AVB III° dokumentiert, der für 24 Stunden mit einem passageren Schrittmacher behandelt werden musste. Ein permanenter hochgradiger AVB trat nicht auf und es war demnach auch keine Implantation eines Schrittmachers nötig. In ähnlicher Weise berichtet die Studie von Gross et al. bei einem Patienten über das Auftreten eines transienten AVB III° und zwei AVB I°, wobei keine Schrittmacherimplantation indiziert war [78]. Im Gegensatz dazu ist die temporäre Unterbrechung der AV-Überleitung die quantitativ bedeutsamste Komplikation der TASH mit Alkohol [56, 58-60]. Desweiteren entwickeln bis zu 10% der Patienten relevante ventrikuläre Tachyarrhythmien [42, 53, 55, 56]. Ursache hierfür ist die Annahme, dass der durch die TASH iatrogen erzeugte Infarkt trotz der scharfen Abgrenzung vom Restgewebe als arrhythmogenes Substrat wirken kann [99]. Dies soll die Entstehung von ventrikulären Reentry-Mechanismen und Tachyarrhythmien fördern [47, 99]. Andererseits haben Studien jedoch gezeigt, dass es weder zu einem vermehrten Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien noch zu einer erhöhten elektrischen Kammervulnerabilität nach der Intervention kommt [50, 101, 102]. Außerdem können ventrikuläre Tachyarrhythmien spezifisch für die HOCM selbst sein [12]. In unserem Patientenkollektiv wurden bei 3 Patienten ventrikuläre Rhythmusstörungen dokumentiert. Ein unerwünschtes Ereignis während der Intervention betraf eine Patientin. Hierbei kam es zu einem Übertritt der Suspension mit anschließendem Auftreten eines Slow-flow-Phänomens. Anschließend musste die TASH abgebrochen und der RIVA mittels PTCA behandelt werden. Ansonsten war die Intervention bei allen Patienten erfolgreich und konnte ohne weitere Komplikationen durchgeführt werden. Die Krankenhausmortalität lag bei 0%. Die Studie über die TASH mit PVA-Schaumpartikeln von Gross et al. berichtet über ähnliche Ergebnisse. Es kam weder zu schwerwiegenden Komplikationen noch verstarb ein Patient während des Krankenhausaufenthaltes [78]. Unerwünschte Ereignisse bei der TASH mit Alkohol können laut Studien in 1% bis 1,2% der Fälle Koronarspasmen, eine Dissektion der Koronararterie, ein Perikarderguss oder eine Herzbeuteltamponade sein [53, 55, 56]. Die Krankenhausmortalität bei diesen Patientenkollektiven liegt bei bis zu 1,5% [53, 56-58]. Das Risiko innerhalb des Krankenhauses aufgrund der Intervention zu versterben oder Komplikationen zu erleiden, scheint demnach bei der TASH mit Alkohol im Gegensatz zur TASH mit PVA-Schaumpartikeln leicht erhöht zu sein. Jedoch muss auch erwähnt werden, dass

Studien über die TASH mit Alkohol in der Regel über ein größeres Patientenkollektiv verfügen im Rahmen dessen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten bestimmter unerwünschter Ereignisse erhöht ist. Dennoch sprechen die Resultate dafür, dass es sich bei der TASH mit PVA-Schaumpartikeln um ein effektives, komplikationsarmes und schonendes Verfahren handelt, was zudem eine hohe rhythmologische Sicherheit in Bezug auf das Auftreten höhergradiger atrioventrikulärer Blockierungen bietet.

### **5.3 Prä- und postinterventionelle Ergebnisse**

Hinsichtlich der NYHA-Klasse konnten sich die Patienten nach durchschnittlich  $2,3 \pm 1,4$  Monaten, als auch in der Langzeitnachkontrolle signifikant verbessern ( $p < 0,001$ ). Der klinische Erfolg hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit bleibt also über den Langzeitbeobachtungsraum stabil. Die NYHA-Klasse der Patienten unserer Studie ist im Vergleich zu anderen Studien niedriger[53, 55, 58, 78]. Dies kommt dadurch zustande, dass die Indikationsstellung zur TASH mit PVA-Schaumpartikeln neben einer medikamentenrefraktären Symptomatik gemäß einer Belastungsdyspnoe der NYHA-Klasse III oder IV oder im Alltag einschränkenden Angina pectoris auch Patienten einschloss, bei denen eine signifikante Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt vorlag. Der LVOTG betrug in der Regel  $\geq 50$  mmHg in Ruhe oder unter Provokation[16]. Da die für die HOCM kennzeichnende LVOTO Einfluss auf die Entwicklung einer schweren Symptomatik gemäß einer NYHA-Klasse III oder IV und eines mit der Erkrankung assoziierten Todes hat[3, 17], wurden je nach klinischer Symptomatik und Krankheitsverlauf auch Patienten mit einem LVOTG  $< 50$ mmHg akzeptiert. Auch Maron et al. berichten darüber, dass es trotz eines noch nicht behandlungsbedürftigen LVOTG und damit einer meist einhergehenden niedrigeren NYHA-Klasse bei klarem progressiven Krankheitsverlauf trotz Medikamententherapie unter Umständen sinnvoll sein könnte, eine invasive Therapie früher als in der Theorie empfohlen, durchzuführen[3]. In das Patientenkollektiv wurden außerdem Patienten mit einer NYHA-Klasse  $< III$  eingeschlossen, bei denen nach objektivem Belastungstest mittels Ergometrie eine höhergradige Limitierung vorlag, ein progressiver Krankheitsverlauf zu verzeichnen war oder es aufgrund einer signifikanten LVOTO häufig zu Beschwerden wie Schwindel und Synkopen kam, die nicht ursächlich mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod in Zusammenhang gebracht werden konnten.

Werden die einzelnen NYHA-Klassen unseres Patientenkollektivs betrachtet, so wird der Erfolg der Methode hier nochmals eindrucksvoll deutlich. So wurden vor der Intervention 71,4% der



Patienten der NYHA-Klasse II, III und IV zugeordnet. Im Vergleich dazu gehörten postinterventionell nach durchschnittlich  $2,3 \pm 1,4$  Monaten bereits mehr als die Hälfte der Patienten (67,4%) und in der Langzeitnachkontrolle 77,4% der Patienten der NYHA-Klasse I an. Es lässt sich sagen, dass die TASH mit PVA-Schaumpartikeln eine signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse bewirkt und damit die im Alltag stark einschränkende Symptomatik einer Belastungsdyspnoe entscheidend reduziert. Zur kritischen Beurteilung gehört, dass erwähnt werden muss, dass die NYHA-Klassifikation zwar klar und deutlich formuliert ist, jedoch stark der subjektiven Einschätzung durch den Patienten und den Arzt unterliegt. Auch in der vorliegenden Studie können solche Fehlerquellen nicht sicher ausgeschlossen werden. Die NYHA-Klasse ist nur ein Parameter eines Patienten mit HOCM. Daher ist es wichtig auch andere Ergebnisse, die unmittelbar im Zusammenhang mit der Klinik eines Patienten stehen, zu evaluieren. So konnten in der Ergometrie die Patienten unserer Studie ihre körperliche Belastbarkeit im Vergleich zur präinterventionellen Untersuchung in den Nachkontrollen signifikant steigern ( $p < 0,05$ ). Dass die TASH mit PVA-Schaumpartikeln zu einer dauerhaften signifikanten Verbesserung der NYHA-Klasse und nachweislich zu einer höheren körperlichen Belastbarkeit in der Ergometrie führt, konnten auch Gross et al. in ihrer Studie nachweisen[78].

Bezüglich der weiteren klinischen Symptomatik ist auffällig, dass im untersuchten Patientenkollektiv eine vorbestehende Angina pectoris in den Nachkontrollen zwar reduziert, aber nicht signifikant verbessert werden konnte. Dies hat unterschiedliche Ursachen. So kann im Rahmen der TASH zwar der linksventrikuläre Druck, der für diese Symptomatik verantwortlich sein kann, reduziert, aber keine Veränderung an dem Zustand der durch die Erkrankung eventuell pathologisch veränderten intramuralen Koronargefäße, die ebenfalls eine Angina pectoris hervorrufen können, vorgenommen werden[10]. Zudem kann eine Angina pectoris durch eine zusätzliche existierende KHK hervorgerufen werden, die bei 16,3% der Patienten unserer Studie bestand[18]. Zu erwähnen ist außerdem, dass es aufgrund des retrospektiv angelegten Studiendesigns nicht möglich war, die Patienten nach einer standardisierten Klassifikation (zum Beispiel Canadian Cardiovascular Society (CCS)-Klassen) zu unterteilen und eine mögliche Verbesserung im Rahmen dieser zu evaluieren[103]. Postinterventionell nach durchschnittlich  $2,3 \pm 1,4$  Monaten konnte in unserem Patientenkollektiv die Anzahl der Patienten, die von Synkopen betroffen war, signifikant reduziert werden ( $p < 0,01$ ). Dies blieb auch in der Langzeitnachkontrolle annähernd unverändert. Interessant ist zudem, dass eine vorbestehende Schwindelproblematik nach der ersten Kontrollphase signifikant gesenkt werden konnte ( $p < 0,05$ ). Die reduzierte Anzahl der von Schwindel betroffenen Patienten blieb auch während der Langzeitnachkontrolle stabil. Es lässt sich demnach feststellen, dass sich durch die

TASH klinische Beschwerden wie Schwindel und Synkopen durch die Eliminierung der LVOTO reduzieren lassen. Hingegen konnten präinterventionell bestehende Palpitationen in der postinterventionellen Nachkontrolle und Langzeitnachkontrolle zwar reduziert, aber nicht signifikant verbessert werden. Symptome wie Synkopen, Schwindel und Palpitationen können auch durch Herzrhythmusstörungen, wie Vorhofflimmern oder ventrikuläre Tachyarrhythmien, ausgelöst werden[10, 12]. So waren prä- und postinterventionell 3 Patienten von einem Vorhofflimmern betroffen. Bei weiteren 12 Patienten waren präinterventionell ventrikuläre Rhythmusstörungen bekannt. In der ersten Nachkontrolle waren 6 Patienten und in der Langzeitnachkontrolle 4 Patienten von derartigen Herzrhythmusstörungen betroffen. Es ist anzumerken, dass es demnach im Langzeitverlauf in der Auftretenswahrscheinlichkeit hinsichtlich ventrikulärer Rhythmusstörungen zu keinen signifikanten Veränderungen kam, was für die rhythmologische Sicherheit nach einer TASH mit PVA-Schaumpartikeln spricht. Es waren sogar weniger Patienten von derartigen Ereignissen betroffen. Dies kann jedoch darauf zurückzuführen sein, dass Herzrhythmusstörungen, wie nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien oder ventrikuläre Extrasystolen, aufgrund ihres unregelmäßigen Auftretens nur durch Zufall während einer EKG-Aufzeichnung registriert werden. Zudem können vor allem ventrikuläre Extrasystolen häufig vom Patienten unbemerkt und damit unentdeckt bleiben. Bei 8 Patienten musste im Verlauf der Langzeitnachkontrolle aufgrund rezidivierender ventrikulärer Tachykardien sowie teilweise einer zusätzlichen belastenden Konstellation für einen plötzlichen Herztod ein ICD implantiert werden. Die bei diesen Patienten aufgetretenen ventrikulären Herzrhythmusstörungen und spezifischen Ereignisse wurden gesondert ausgewertet und werden im Kapitel 5.6 der Diskussion weiter erörtert.

Wie schon im vorhergehenden Kapitel erwähnt, stellen höhergradige AV-Blockierungen mit Schrittmacherimplantationsraten von 7% bis 20% die quantitativ bedeutsamste Komplikation der TASH mit Alkohol dar[53, 56, 58, 60]. Diese zusätzliche Induktion einer Herzrhythmusstörung bei HOCM-Patienten, die aufgrund möglicher durch die Krankheit bedingter degenerativ-fibrotischer Veränderungen im Myokard ohnehin gefährdet für Störungen im Reizleitungssystem des Herzens sind, ist ein entscheidender Nachteil des Verfahrens[11, 12]. Zu erörtern gilt die Tatsache, dass in unserem Patientenkollektiv im postinterventionellen Verlauf lediglich ein transients AVB III° dokumentiert wurde. Auch in den Nachkontrollen zeigten sich keine höhergradigen atrioventrikulären Blockierungen mit Indikation zur Schrittmacherimplantation. Folglich kam es in den Nachkontrollen auch zu keiner signifikanten Verlängerung im PQ-Intervall. Vergleichbare Beobachtungen machten Gross et al. in ihrer Studie über die Ergebnisse der TASH mit PVA-Schaumpartikeln[78]. Zudem berichtet die Arbeitsgruppe darüber, dass die

intraventrikuläre Erregungsleitung bis auf das Auftreten von 3 neuen Rechtsschenkelblöcken bei einem Gesamtkollektiv von 18 Patienten kaum beeinträchtigt wurde[78]. Präinterventionell konnte bei dem Patientenkollektiv unserer Studie ein Rechtsschenkelblock bei einem Patienten nachgewiesen werden. Im postinterventionellen Verlauf konnte ein leichter Anstieg beobachtet werden. Hierbei waren in den Nachkontrollen 4 Patienten von einer Rechtsschenkelblockierung betroffen. Ein postinterventionelles Auftreten von neuen Linksschenkelblockierungen konnte dagegen nicht beobachtet werden. In den Studien über die TASH mit Alkohol lassen sich in 42% bis 68% der Fälle ein RSB nach der Intervention nachweisen[53, 60, 61]. Neuauftretende Linksschenkelblockierungen sind wie auch bei der TASH mit PVA-Schaumpartikeln weniger häufig, die Rate beträgt 5% bis 12%[53, 60, 61]. Im Gegensatz zu Studien über die TASH mit Alkohol, kam es im untersuchten Patientenkollektiv zu keinen signifikanten postinterventionellen Veränderungen im QRS-Intervall[60, 104]. Die postinterventionellen pathologischen Veränderungen im Reizleitungssystem unterscheiden sich demnach erheblich zwischen beiden Verfahren. Die Tendenz zum Auftreten von Rechtsschenkelblockierungen liegt vor allem in der Tatsache begründet, dass der rechte Tawara-Schenkel in der Regel zu 90% von den Septalästen des RIVA versorgt wird[61, 104]. Einer oder mehrere dieser Septaläste werden bei der TASH okkludiert und durch die Blutversorgung kann sich der Infarkt auch auf den rechten Tawara-Schenkel ausdehnen und diesen schädigen[61, 104, 105]. Der linke Tawara-Schenkel hat hingegen eine doppelte Blutversorgung aus Rami der linken und rechten Koronararterie und ist demnach weniger anfällig dafür einen kompletten LSB zu entwickeln[61]. Werden jedoch nach Ursachen für die hohe Rate an permanenten AV-Blockierungen mit Indikation zur Schrittmacherimplantation bei der TASH mit Alkohol gesucht, kann die Blutversorgung hierbei nicht ursächlich in Betracht gezogen werden, da der AV-Knoten meist durch einen Ast der rechten Koronararterie oder des Ramus circumflexus der linken Koronararterie und nie durch einen Septalast des RIVA versorgt wird[104]. Die Okkludierung von Septalästen des RIVA durch die TASH kann demnach keine Auswirkungen auf die Induktion eines AV-Blocks haben. Die Erklärungen für mögliche Ursachen für die Entstehung eines AVB III° sind in der Literatur äußerst vielfältig. So sollen zum Beispiel eine präinterventionell bestehende Erregungsleitungsstörung, wie ein LSB, ein AVB I° oder II°, aber auch die Einnahme von Amiodaron, das Risiko für die Entstehung eines AVB III° erhöhen[61, 106, 107]. Die Verwendung einer möglichst kleinen Menge Ethanol wird zudem von vielen Studien als maßgeblicher Faktor für die Reduktion von postinterventionellen Herzrhythmusstörungen angesehen[55, 57, 100]. Daher liegt die Vermutung nahe, dass Komplikationen maßgeblich durch das hochprozentige Ethanol und dessen Eigenschaften selbst

hervorgerufen werden. Anders scheint die Tatsache, dass bei dem von uns betrachteten Patientenkollektiv, trotz eines vorbestehenden AVB I° bei 7 Patienten und LSB bei 4 Patienten, kein permanenter höhergradiger AVB mit Indikation zur Schrittmacherimplantation dokumentiert wurde, nicht erklärbar zu sein. So fand die Arbeitsgruppe von Kuhn et al. heraus, dass während einer 35 Minuten dauernden probatorischen Okklusion des Septalastes mittels Ballonkatheter, mithilfe dessen der Effekt bezüglich der Reduktion des LVOTG getestet wird, keine Leitungsblockaden trotz einer induzierten Ischämie auftreten[51]. Störungen des Reizleitungssystems treten erst dann auf, wenn nach Alkoholinjektion ein Infarkt ausgelöst wird[108]. Es wurde bereits erläutert, dass durch die TASH ein Rechts- und Linksschenkelblock hervorgerufen werden kann. Werden nun beide Tawara-Schenkel nach Alkoholinjektion geschädigt oder besteht bereits präinterventionell ein LSB und durch die Intervention wird ein RSB verursacht, kann ein AVB III° nicht verhindert werden[109]. Ethanol schädigt die Intima des Gefäßes und führt anschließend zu einer Thrombusformation, sowie einer Okklusion des Septalastes[99]. Das Embolisat kann anschließend aus dem Kapillarbett ins umliegende Myokard diffundieren und dort seine zytotoxische Wirkung entfalten[79, 99]. Hochprozentiger Alkohol bewirkt am Ausbreitungsort eine myokardiale Nekrose und intramurale Hämorrhagie[99]. Aufgrund der Nähe der Strukturen, ist eine weitere Diffusion und Ausdehnung auf das atrioventrikuläre Leitungssystem potentiell möglich. Interessant ist, dass in der Vergangenheit Ethanol für die AV-Ablation bei Patienten mit Vorhofflimmern benutzt wurde, um den AV-Knoten zu zerstören und einen AVB zu induzieren[75]. Das AV-Leitungssystem scheint besonders empfindlich auf die durch Ethanol induzierten zytotoxischen Effekte zu reagieren und ein höhergradiger AVB kann dadurch begünstigt werden[79, 99]. Die in unserem Patientenkollektiv verwendeten PVA-Schaumpartikel haben eine andere Wirkungsweise. So haben histologische Beobachtungen der embolisierten Gefäße gezeigt, dass sich die Partikel an die Gefäßwand anheften und den Blutfluss verlangsamen[72]. Konsekutiv kommt es sowohl zu einer Thrombose-, Entzündungs- und Fremdkörperreaktion, als auch zu einer fokalen Angionekrose der Gefäßwand[87]. Ein permanenter Gefäßverschluss wird durch die Entstehung einer Fibrose, die durch Einwachsen von Bindegewebe in die Zwischenräume der PVA-Partikel entsteht, erzeugt[85]. PVA diffundiert nicht aus dem Gefäßlumen heraus, es führt durch die Okklusion des betreffenden Septalastes im vom Septalast versorgten Myokard zu einem Ödem mit nachfolgender ischämischer Nekrose[72]. Die fehlende Diffusion von PVA-Schaumpartikeln ins umliegende Myokard, als auch die Verursachung einer rein ischämischen Nekrose scheinen damit eine langfristige rhythmologische Sicherheit zu bedingen.

Hinsichtlich der Medikamententherapie vor und nach der Intervention lässt sich sagen, dass 51% der Patienten (n = 25) mit einem Beta-Blocker und 40,8% der Patienten (n = 20) mit Verapamil behandelt wurden. Ein Patient erhielt sowohl ein Beta-Blocker, als auch Verapamil. Kein Patient wurde mit Disopyramiden therapiert. Es ist laut Studien zwar möglich, dass diese Medikamente die LVOTO reduzieren, jedoch können sie nachweislich pro-arrhythmische Nebenwirkungen bei den ohnehin für Herzrhythmusstörungen gefährdeten HOCM Patienten auslösen[16,17]. Die medikamentöse Therapie wurde auch nach der Intervention im gleichen Umfang fortgesetzt, da sie, wie auch die Arbeitsgruppe von Prinz et al. empfiehlt, einen progredienten Krankheitsverlauf verhindert[128]. Zudem verbessert sie nachhaltig Symptome wie Dyspnoe und Angina pectoris, führt zu einer Zunahme der Leistungsfähigkeit durch eine verlängerte Diastole mit optimierter Füllung des Ventrikels und reduziert die myokardiale Ischämie[28, 31-33].

Um die Effektivität der TASH mit PVA-Schaumpartikeln beurteilen zu können, müssen außerdem die Ergebnisse der Echokardiografie berücksichtigt werden. Es muss jedoch an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass bei einer echokardiografischen Untersuchung sowohl durch unterschiedliche Untersucher (Interobserver-Variabilität), als auch durch technische Voraussetzungen bestimmte Messvariationen möglich sein können[110]. Eine exakte Messung der hämodynamischen Verhältnisse, als auch eine präzise Bestimmung des LVOTG, kann vor allem invasiv im Herzkatheter bestimmt werden[23]. Es ist bekannt, dass die Intervention durch einen therapeutischen Infarkt das hypertrophierte interventrikuläre Septum minimiert, wobei anschließend die Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt behoben und konsekutiv der LVOTG reduziert wird[50]. Demnach konnte postinterventionell nach durchschnittlich  $2,3 \pm 1,4$  Monaten eine signifikante Reduktion der mittleren IVSed festgestellt werden ( $p < 0,05$ ). In der Langzeitnachkontrolle ließ sich im Vergleich zum Wert vor der Intervention eine weitere Reduktion der IVSed nachweisen ( $p < 0,001$ ). Des Weiteren wurde im untersuchten Patientenkollektiv eine signifikante Reduktion des LVOTG in allen Nachkontrollen festgestellt ( $p < 0,0001$ ). Die Reduktion des LVOTG ist auf die Nekrose des interventrikulären Septums zurückzuführen. Diesen Vorgang folgt der sogenannte „Remodeling“-Prozess, welcher über 6 Monate bis 12 Monate eine Retraktion der Infarkt Narbe induziert und in einer Erweiterung des LVOT mit progressiver Abnahme der IVSed und des LVOTG resultiert[4, 16, 111]. Eine signifikante Reduktion der IVSed und des LVOTG konnten auch Gross et al. in ihrem Patientenkollektiv mit Zustand nach TASH mit PVA-Schaumpartikeln in der Nachkontrolle nach durchschnittlich  $44 \pm 4$  Monaten nachweisen[78]. Es lässt sich weiterhin feststellen, dass sich in dem von uns betrachteten Patientenkollektiv auch die Dicke der enddiastolischen Hinterwand in der ersten Nachkontrolle signifikant reduzieren ließ ( $p < 0,05$ ). In der Langzeitnachkontrolle

blieb der Wert annähernd konstant, es kam zu keiner weiteren Minimierung. Ätiologisch für die Größenabnahme kommt die durch die Reduktion des LVOTG veränderte Hämodynamik in Betracht. Die im Gegensatz zur IVSed nur geringe und in der Langzeitnachkontrolle nicht progressive Reduktion der HWed ist durch den fehlenden direkten Einfluss der TASH und des „Remodeling“-Prozesses erklärbar. Zu ähnlichen Beobachtungen bezüglich des LVOTG, der IVSed und der HWed kommen auch Studien über die TASH mit Alkohol[58, 112]. Bei dem LVEDD und dem LA war im Verlauf eine Größenzunahme zu beobachten. Eine Zunahme des LVEDD beobachten auch andere Arbeitsgruppen[113, 114]. Dies kann Ausdruck für die Infarktgröße im Septum sein. Die zunehmende linksatriale Vergrößerung kann vor allem aber als Konsequenz der HOCM selbst gewertet werden, welche zu einer globalen linksventrikulären Hypertrophie, einer verminderten diastolischen Dehnbarkeit und einer eingeschränkten diastolischen Funktion führt[13]. Trotz signifikanter Verbesserungen des LVOTG und anderer wichtiger Parameter scheinen LVEDD und LA von der Intervention weitgehend unbeeinflusst und somit keine guten Marker für den Erfolg der Methode zu sein. Von Interesse ist außerdem, dass einige Studien von einer Minimierung des SAM-Phänomens und der Mitralinsuffizienz nach der Intervention berichten[50, 54, 112]. Dies beruht auf der Annahme, dass die Verengung im LVOT einen frühsystolischen Anstieg der Austreibungsgeschwindigkeit verursacht, was einen Unterdruck erzeugt und den sogenannten Venturi-Effekt auslöst[5]. Dieser führt zu einer abnormen Vorwärtsbewegung des anterioren Mitralsegels, dem sogenannten SAM-Phänomen, mit Kontakt des interventrikulären Septums, was die LVOTO verstärkt und konsekutiv zu einer Mitralinsuffizienz führen kann[5]. Ein SAM-Phänomen kann aber auch durch angeborene Fehlbildungen des Mitralklappenapparates, insbesondere durch einen nach anterior verlagerten Fehlanlass der Papillarmuskeln, ausgelöst werden, welcher sich durch die TASH ursächlich nicht beheben lässt[6]. Es ist demnach sowohl möglich, dass ein SAM-Phänomen primär besteht und eine Mitralklappeninsuffizienz konsekutiv entsteht, als auch Letztere zuerst diagnostiziert wird und das SAM-Phänomen folgt. Eine logische, zyklische Kausalkette ist in diesem Fall äußerst schwer aufzustellen. So hatten im betrachteten Kollektiv zwar 15 Patienten vor der Intervention kein SAM-Phänomen, aber 13 von diesen Patienten wiesen eine Mitralklappeninsuffizienz auf. Barmeyer et al. berichten zudem davon, dass eine eindeutige Bestimmung eines SAM-Phänomens lediglich bei der Hälfte der Patienten möglich ist[129]. Dies kann auch eine Erklärung dafür sein, dass im Gegensatz vor der Intervention nach der TASH bei manchen Patienten eine abnorme Vorwärtsbewegung des anterioren Mitralsegels nachweisbar war. Jedoch ist auch die Interobservervariabilität von enormer Relevanz. Andererseits kann die Entwicklung eines SAM-Phänomens nach der Intervention aber auch auf ein progredientes

Krankheitsgeschehen hindeuten. Eine Mitralklappeninsuffizienz beziehungsweise ein SAM-Phänomen konnten im Patientenkollektiv unserer Studie durch die TASH in der Langzeitnachkontrolle reduziert, aber nicht signifikant verbessert werden. Auch Gross et al. berichten darüber, dass sich postinterventionell nach TASH mit PVA-Schaumpartikeln immer noch bei 11 von anfänglich 16 Patienten ein SAM-Phänomen nachweisen ließ[78]. Die Mitralinsuffizienz konnte zwar signifikant, aber nicht gravierend von einem mittleren Grad von 1,3 auf 1,0 reduziert werden ( $p < 0,05$ )[78]. Eine Ursache hierfür ist, dass es bei manchen Patienten aufgrund einer ungünstigen Koronarmorphologie nicht möglich ist das Areal des interventrikulären Septums, was mit dem anterioren Mitralsegel korrespondiert, zu ablatieren[16, 115]. Patienten mit angeborenen Fehlbildungen des Mitralklappenapparates könnten von einem herzchirurgischen Eingriff profitieren. In derartigen Fällen besteht die Möglichkeit neben einer septalen Myektomie auch rekonstruktive Eingriffe am subvalvulären Apparat, sowie eine partielle Exzision und Mobilisation der Papillarmuskeln durchzuführen[38,39]. Es ist zu diskutieren, ob in Zukunft zusätzlich zu einer TASH eine Behebung einer höhergradigen Mitralinsuffizienz mittels Mitral-Clip-Implantation im Herzkatheterlabor erfolgen sollte. Der Nutzen dieses Verfahrens in der klinischen Praxis wird derzeit noch in Studien untersucht[116, 117, 130].

## **5.4 Prä- und postinterventionelle Ergebnisse mit Re-TASH**

Insgesamt 5 von 43 nachkontrollierten Patienten bekamen aufgrund eines unzureichenden Primärergebnisses eine oder mehrere Reinterventionen in Form einer TASH mit PVA-Schaumpartikeln ohne eine andere Reintervention wie eine Myektomie oder eine TASH mit Alkohol im Verlauf erhalten zu haben. Ein unzureichendes Primärergebnis war der Fall, wenn der LVOTG während der ersten Intervention entweder unzureichend oder nicht gesenkt werden konnte und die klinischen Symptome demnach persistierten. Es kam jedoch auch vor, dass die Obstruktion im LVOT nach einer vorübergehenden Verbesserung abermals auftrat. So soll nun aufgezeigt werden, dass die Langzeitnachkontrolle nach durchschnittlich  $41,7 \pm 32,6$  Monaten, die zusätzlich zu den 31 Patienten ohne Reinterventionen die eben genannten 5 Patienten enthält, in denselben stabilen Ergebnissen resultiert, wie auch die Langzeitnachkontrolle ohne Reinterventionen. So lässt sich feststellen, dass die NYHA-Klasse von im Mittel 2,0 auf postinterventionell 1,3 signifikant verbessert werden konnte ( $p < 0,01$ ). Außerdem ließ sich die maximal erreichte Wattstufe bei Belastung von präinterventionell durchschnittlich 114,5 Watt auf 130,8 Watt signifikant steigern ( $p < 0,01$ ). Im Vergleich zu den Werten der Langzeit-

nachkontrolle der Patienten ohne Reinterventionen lässt sich feststellen, dass sich die NYHA-Klasse im selben Bereich verbessern ließ. Hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit in der Ergometrie konnte das Patientenkollektiv, das zusätzlich die Patienten mit Re-TASH einschloss, eine um zirka 5 Watt bessere Leistung erzielen als das Patientenkollektiv ohne Reinterventionen. Die interventrikuläre enddiastolische Septumdicke verringerte sich signifikant von im Mittel 20,6 mm auf 18,9 mm ( $p < 0,01$ ). Dieser Wert ist ähnlich demjenigen der Patienten ohne Reinterventionen, bei denen in der Langzeitnachkontrolle eine IVSed von 18,8 mm nachgewiesen werden konnte. Des Weiteren konnte der präinterventionell mittlere Gradient im LVOT nach durchschnittlich  $41,7 \pm 32,6$  Monaten von 69,6 mmHg auf 26,5 mmHg signifikant reduziert werden ( $p < 0,0001$ ). Der Wert der Langzeitnachkontrolle der Patienten ohne Reinterventionen lag bei durchschnittlich 25,3 mmHg und stellt damit nur einen geringen Unterschied dar. Er kann zudem durch unterschiedliche Untersucher und technische Voraussetzungen geringen Schwankungen unterliegen. Im EKG konnten wie auch im Patientenkollektiv ohne Reinterventionen keine neuen höhergradigen AV-Blockierungen nachgewiesen werden. Es gab keine Unterschiede im Auftreten von neuen Links- und Rechtsschenkelblockierungen im Vergleich zur Langzeitnachkontrolle der Patienten ohne Reinterventionen. In der Langzeitnachkontrolle nach durchschnittlich  $41,7 \pm 32,6$  Monaten kam es im Vergleich zur Vorkontrolle auch zu keinen signifikanten Veränderungen hinsichtlich ventrikulärer Rhythmusstörungen. Die rhythmologische Sicherheit war also auch bei erneuter TASH gegeben. Letztendlich lässt sich sagen, dass bei unzureichendem Primärergebnis eine erneute TASH mit PVA-Schaumpartikeln durchgeführt werden kann und konsekutiv gute Ergebnisse erzielt. Dies lässt sich anhand annähernd gleicher Werte im Vergleich zur Langzeitnachkontrolle der Patienten ohne Reinterventionen beweisen. Außerdem konnte sogar eine weitere Steigerung in der Wattzahl in der Ergometrie erreicht werden, was eine zusätzliche Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bedeutet. Kritisch anzumerken ist, dass die Anzahl der Patienten mit Re-TASH, die zur Langzeitauswertung den Patienten ohne Reinterventionen hinzugefügt wurde, sehr gering ist, sodass die statistische Aussagekraft unter Vorbehalt betrachtet werden muss. Da jedoch das Patientenkollektiv mit 36 nachkontrollierten Patienten ohnehin eher gering ist, könnten sich große Schwankungen in den Daten dieser 5 Patienten negativ auf die Gesamtbilanz auswirken. Dies war nicht der Fall, was ein Beweis für die Sicherheit und Effektivität des Verfahrens auch nach wiederholter Anwendung ist.



## 5.5 Ereignisfreiheit und kumulative Überlebensrate

Im Langzeitbeobachtungsraum konnten vom 18.11.1998 bis zum 11.01.2011 43 Patienten mithilfe der Ereigniszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode betrachtet werden. Im Langzeitverlauf waren 13 der 43 Patienten von spezifischen Ereignissen betroffen. Dies macht bei einer mittleren Beobachtungszeit von 6,4 Jahren einen Prozentanteil von 30,2% aus. Spezifische Ereignisse wurden dabei definiert als eine erneute TASH mit PVA-Schaumpartikeln, eine TASH mit Alkohol, eine Myektomie oder ein kardial bedingter oder ein kardial nicht sicher auszuschließender Tod. 53,8% der Patienten ( $n = 7$ ) waren von zwei Ereignissen und 38,5% der Patienten ( $n = 5$ ) von einem Ereignis betroffen. Ein Patient war im Langzeitverlauf von drei spezifischen Ereignissen betroffen. Die 1-Jahres-ereignisfreie Überlebensrate betrug 89,6% und die 5-Jahres-ereignisfreie Überlebensrate 68,1%. Nach 9 Jahren überlebte fast die Hälfte der Patienten, nämlich 47,2%, ohne dass ein bestimmtes Ereignis aufgetreten war. In der Auswertung bezüglich des ereignisfreien Überlebens nach TASH mit Alkohol dokumentierten Fernandes et al. bei 113 von 627 in diese Analyse eingeschlossenen Patienten ein Ereignis im Sinne eines durch die TASH assoziierten Todes, eines herzchirurgischen Eingriffes (Myektomie, Mitral- und/oder Aortenklappenrekonstruktion) oder einer Re-TASH mit Alkohol[62]. Demnach betrug die 1-Jahres-ereignisfreie Überlebensrate 88% und die 5-Jahres-ereignisfreie Überlebensrate 80%[62]. Die 1-Jahres-ereignisfreie-Überlebensrate scheint sich nicht wesentlich von unserem Patientenkollektiv zu unterscheiden. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Studie von Fernandes et al. ergab ein besseres Ergebnis. Jedoch ist anzumerken, dass ein direkter Vergleich aufgrund der erheblichen Unterschiede in der Größe des Patientenkollektivs und der unterschiedlichen Anlegung der Studien nicht möglich ist. Es muss auch darauf hingewiesen werden, dass in der Studie von Fernandes et al. nur die mit der TASH assoziierten Todesfälle eingingen und nicht diejenigen im Langzeitverlauf[62]. Unsere Studie hatte eine Krankenhaus- und 30-Tages-Mortalität von 0% und integrierte in der Kaplan-Meier-Kurve für das ereignisfreie Überleben die Todesfälle im Langzeitverlauf nach TASH. Von Relevanz ist daher später in diesem Kapitel noch einen Vergleich zwischen den kumulativen Überlebensraten beider Studien herzustellen. Der Unterschied in der 5-Jahres-ereignisfreien Überlebensrate kann aber auch auf die Anzahl der Reinterventionen zurückgeführt werden. Im Patientenkollektiv von Fernandes et al. mussten sich 14% der im Zeitraum von 1996 bis 2007 behandelten Patienten einer oder mehrerer Reinterventionen in Form einer TASH mit Alkohol unterziehen[62]. Andere Studien mit Kollektiven von 345 bis 2959 Patienten berichten in Beobachtungszeiträumen von 12 Monaten bis 10 Jahren in 5% bis 13% der Fälle über eine Re-TASH mit Alkohol[53, 57, 58].

In unserem Patientenkollektiv mussten sich 23,3% (n = 10) der Patienten einer Reintervention in Form einer TASH mit PVA-Schaumpartikeln unterziehen. 5 der 10 Patienten erhielten eine oder mehrere alleinige TASH mit PVA-Schaumpartikeln als Reintervention, während bei den anderen 5 Patienten neben einer solchen Re-TASH zusätzlich noch eine Myektomie als Reintervention durchgeführt wurde. Die 1-Jahres-Ereignisfreiheit von einer erneuten TASH betrug 92,0% und die 5-Jahres-Ereignisfreiheit 71,6%. Nach 9 Jahren überlebten 59,5% der Patienten ohne einen derartigen Reeingriff. Trotz Unterschiede wie die Größe des Patientenkollektivs scheint die Reinterventionsrate gegenüber der TASH mit Alkohol tendenziell erhöht zu sein. Dies lässt sich auch anhand der Studie von Gross et al. bestätigen, die die TASH ebenfalls mit PVA-Schaumpartikeln durchführten. Hierbei mussten 22,2% der Patienten mit einer Reintervention behandelt werden[78]. Dieses Ergebnis ist ähnlich dem unserer Studie. Gross et al. berichten davon, dass alle Reinterventionen erfolgreich waren, nachdem ein zweiter Septalast embolisiert wurde[78]. Positive Resultate nach erneuter TASH mit PVA-Schaumpartikeln ließen sich auch im von uns untersuchten Patientenkollektiv verzeichnen. Wie im vorhergehenden Kapitel beschrieben, konnten in der mittleren Langzeitnackontrolle des Patientenkollektivs, dass neben den 31 Patienten ohne Reinterventionen die 5 Patienten mit einer oder mehrerer alleiniger Re-TASH einschloss, signifikante Verbesserungen wie beispielsweise in der NYHA-Klasse erzielt werden, die mit keinen erhöhten Risiken und Komplikationen durch die Intervention verbunden waren. Dennoch müssen die Gründe für eine Re-TASH, die zu einem nicht dauerhaften zufriedenstellenden Primärergebnis führen, näher erörtert werden. Fernandes et al. sehen unter anderem die Ursachen für ein ungenügendes Primärergebnis in dem Beginn der Lernkurve begründet, welche das neue Verfahren der TASH durchlief[62]. Weiterhin können unter Umständen die im Herzkatheter bestimmten Parameter für den akuten Erfolg der Intervention ungenau sein und daher nicht immer einen Langzeiterfolg versprechen[62]. Außerdem ist ein wichtiger Faktor für den Erfolg der Intervention die Okklusion desjenigen Septalastes, der hauptverantwortlich für die Blutversorgung des für den LVOTG verantwortlichen Septumareals ist[51, 118]. Hinderlich dabei kann sich die morphologisch variable Blutversorgung des für die Obstruktion verantwortlichen interventrikulären Septums auswirken und die Erfolgsrate minimieren[119]. Weiterhin limitierend für eine effektive Reduktion des LVOTG kann sich eine ausgeprägte schwerwiegende Fibrose des interventrikulären Septums von mehr als 30 mm und die Kompensation der Okklusion durch eine intensivierete kollaterale Vaskularisierung auswirken[16, 51, 120]. Wegen der ähnlich hohen Reinterventionsraten unserer Studie und der von Gross et al. kommen ätiologisch zudem die spezifischen Eigenschaften der PVA-Schaumpartikel für das erneute Auftreten der LVOTO und des LVOTG in Betracht. Verbunden mit der

Entstehung einer Fibrose, die durch Einwachsen von Bindegewebe in die Zwischenräume der Partikel entsteht, wirkt PVA zwar als permanentes Embolisat, jedoch ist die Dauer der vaskulären Okklusion unterschiedlich beschrieben worden[72, 85]. Neben einem mehrmonatigen oder permanenten Gefäßverschluss, kann es auch zu einer luminalen Rekanalisierung nach der Embolisation mit PVA kommen[72, 85, 88]. Verantwortlich dafür ist die sogenannte Organisation des Thrombus, welche sich in einer Resorption von thrombotischen Material und einer vaskulären Proliferation innerhalb des Thrombus äußert[72]. Ein erneutes Auftreten der LVOTO wäre aber auch durch eine im Verlauf entstehende Kollateralenbildung zum okkludierten Septalast durchaus erklärbar[96, 97]. Bei einer anhaltenden Obstruktion im LVOT ist aber auch an eine angeborene Fehlbildung der Mitralklappe oder des Mitralklappenapparates zu denken, was ein SAM und damit eine Verengung im LVOT verursachen kann[6]. In diesen Fällen, sowie bei Patienten, die auch nach mehrmaligen Ablationen keine signifikante Verbesserung im LVOTG oder in der klinischen Symptomatik aufweisen, kann bei Eignung des Patienten als weitere Therapiemaßnahme eine Myektomie erfolgen. 14% der Patienten des DHZB erhielten als Reeingriff eine Myektomie. Es ist anzumerken, dass bei 2 von 6 Patienten während dieser Operation zudem eine Mitralklappenrekonstruktion erfolgte. Die Myektomie gilt momentan als Goldstandard-Therapie für Patienten mit interventionsbedürftiger HOCM, was an den längeren Langzeitbeobachtungen liegt[17, 57]. Allerdings handelt es sich hierbei um eine Operation am offenen Herzen und ist daher manchen Patientengruppen nicht zu empfehlen [44, 45]. Durch zunehmende Erfahrung mit der Methode liegt die Operationsmortalität nunmehr bei weniger als 2%[15, 17, 28]. Jedoch wurden bei Patienten mit einer NYHA-Klasse IV Mortalitätsraten von bis zu 42% beschrieben[50, 121]. Die Myektomie ist daher ungeeignet für Patienten mit höherem Alter, ablehnender Haltung gegenüber einer Operation oder schwerwiegenden Komorbiditäten, die das Operationsrisiko erhöhen[16]. Die Operation ist zudem keine absolute Garantie dafür, dass es dauerhaft zu einer Reduktion der LVOTO und Verbesserung der klinischen Symptomatik kommt. So muss bei 1% bis 4% der Operierten aufgrund eines ungenügendem Primärergebnisses eine Remyektomie erfolgen[4, 43]. Um eine signifikante Reduktion im LVOTG zu erreichen, kann auch eine TASH nach einer durchgeführten Myektomie nicht ausgeschlossen werden[122]. Dies ist aber nur dann sinnvoll, wenn die Myektomie keine ausreichende Reduktion des Septums erzielen konnte. Wenn die LVOTO durch Störungen des Mitralklappenapparates oder anderen morphologischen Abnormalitäten hervorgerufen wird, ist die TASH nicht das geeignete Verfahren[122]. Im Patientenkollektiv unserer Studie unterzog sich eine Patientin nach einer TASH mit PVA-Schaumpartikeln und einer Myektomie mit Mitralklappenrekonstruktion erfolgreich einer

nochmaligen TASH, die in guten und stabilen Langzeitergebnissen resultierte. Es muss außerdem erwähnt werden, dass sich eine Patientin aus eigener Entscheidung heraus einer erneuten Re-TASH mit Alkohol an einer anderen Klinik unterzog. Wie vorhin schon angesprochen ist es von Relevanz einen internationalen Vergleich bezüglich der kumulativen Überlebensraten herzustellen. Im untersuchten Patientenkollektiv verstarben während einer mittleren Beobachtungszeit von 9,6 Jahren 7% der Patienten ( $n = 3$ ) aufgrund eines kardial bedingten oder eines kardial nicht sicher auszuschließenden Todes. Die Krankenhausmortalität und 30-Tage-Mortalität betragen 0%, was ein Beweis für die Sicherheit der TASH mit PVA-Schaumpartikeln ist. Auch Gross et al. berichten in ihrer Studie über keine sich im Krankenhaus oder nach 30 Tagen ereigneten Todesfällen[78]. Arbeitsgruppen, die die TASH mit Alkohol durchführten, geben eine Krankenhausmortalität von bis zu 1,5% an[53, 56-58]. Die Patienten versterben unter anderem an ventrikulären Tachykardien, einem AVB III°, einen Schlaganfall, einer Dissektion des RIVA oder einer akuten Herzinsuffizienz[53, 56, 57]. Die 30-Tage-Mortalität liegt bei 0,5% bis 0,6%[53, 56]. Des Weiteren ist es wichtig das Langzeitüberleben des von uns betrachteten Patientenkollektivs zu eruieren. Hierbei lag die kumulative 1-Jahres-Überlebensrate, als auch die 5-Jahres-Überlebensrate bei 97,4%. Studien über die TASH mit Alkohol konnten eine 1-Jahres-Überlebensrate von 97% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 87% bis 92% nachweisen[56, 62]. Sorajja et al. ( $n = 138$ ) berichten über eine 2-Jahres-Überlebensrate von 93,5% und eine 4-Jahres-Überlebensrate von 88%[123]. Die kumulative Überlebensrate in unserem Patientenkollektiv betrug nach 8 Jahren 86,5% und nach 10 Jahren 64,9%. Fernandes et al. berichten in ihrem Patientenkollektiv über eine 8-Jahres-Überlebensrate von 89% und Jensen et al. über eine 10-Jahres-Überlebensrate von 67%[56, 62]. Die Werte der kumulativen Überlebensraten der Patienten unserer Studie sind damit trotz bestimmter statistischer Limitationen und Störfaktoren vergleichbar mit denen der TASH mit Alkohol, was für die Effektivität und Sicherheit der Methode spricht. Die Analyse ergab, dass die 5-Jahres-Überlebensrate unseres Patientenkollektivs im Gegensatz zu anderen Studien um 5% bis 10% höher liegt. Die 8- und 10-Jahres-Überlebensraten liegen auch annähernd im Bereich derer von der TASH mit Alkohol. Es konnten hierbei aber nicht wie in der 5-Jahres-Überlebensrate Verbesserungen verzeichnet werden. Kritisch anzumerken ist, dass aufgrund der Unterschiede in der Größe der Patientenkollektive und der Anzahl spezifischer Ereignisse, als auch einer möglichen unterschiedlichen Verteilung hinsichtlich der Morbidität ein direkter Vergleich erschwert wird. Zudem war kein altersadjustierter Vergleich der Überlebensraten möglich. Des Weiteren schließen die Studien über die TASH mit Alkohol alle Patienten, die sowohl durch eine kardiale als auch durch eine nicht-kardiale Genese verstorben sind, ein. Nicht-kardiovaskuläre

Ursachen wurden in unserer Studie nicht eingeschlossen, da sie in keinem Zusammenhang mit der in dieser Arbeit betrachteten HOCM stehen.

## **5.6 Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von der postinterventionellen NYHA-Klasse und von dem Vorhandensein eines implantierten ICD**

In Studien über die TASH mit Alkohol wurden in der Vergangenheit versucht Risikofaktoren für ein reduziertes Überleben trotz Intervention zu ermitteln. So berichten Jensen et al. über einen möglichen Zusammenhang zwischen Überleben und dem Auftreten arrhythmischer Ereignisse während der postinterventionellen Überwachung im Krankenhaus oder dem Vorhandensein einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung[56]. Des Weiteren soll das Alter der Patienten einen signifikanten Einflusswert im Hinblick auf das Überleben darstellen[56, 57]. Dies konnten auch Maron et al. in einer Studie zeigen. Demnach hatten Patienten  $\geq 40$  Jahre mit einer HOCM generell ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer schweren Symptomatik gemäß einer NYHA-Klasse III oder IV und eines mit der Erkrankung assoziierten Todes[3]. Eine NYHA-Klasse III oder IV kann wiederum selbst das Risiko für ein Versterben steigern[3]. Auch unsere Studie konnte zeigen, dass die Prognose für ein ereignisfreies Überleben nach einer TASH schlechter ist, je schwerer die Symptomatik gemäß der NYHA-Klassifikation ist. Die Ereignisse wurden definiert als eine erneute TASH mit PVA-Schaumpartikeln, eine TASH mit Alkohol, eine Myektomie oder ein kardial verursachter oder kardial nicht sicher auszuschließender Tod. Postinterventionell konnten 28 Patienten einer NYHA-Klasse I, 13 Patienten einer NYHA-Klasse II und 2 Patienten einer NYHA-Klasse III zugeordnet werden. 50% ( $n = 1$ ) der Patienten mit einer NYHA III und 53,8% ( $n = 7$ ) mit einer NYHA-Klasse II hatten ein Ereignis, während es in der Patientengruppe mit einer NYHA-Gruppe I nur 17,9% ( $n = 5$ ) waren. Es lässt sich feststellen, dass die Patienten mit einer NYHA-Klasse I im Verlauf am wenigsten von einem spezifischen Ereignis betroffen waren. Dies lässt sich auch anhand der jeweiligen Überlebensraten demonstrieren. Die 1-Jahres-ereignisfreie Überlebensrate ist in den Patientengruppen mit NYHA-Klasse I und II noch annähernd gleich. Sie beträgt hierbei für die NYHA-Klasse I 91,5% und für die NYHA-Klasse II 91,7%. Bei den Patienten mit einer NYHA-Klasse III beträgt sie nach einem Jahr bereits nur noch 50%. Des Weiteren werden in der 3-Jahres-ereignisfreien Überlebensrate die Unterschiede eindrucksvoll deutlich. Hier waren 91,5% der Patienten mit einer NYHA-Klasse I ereignisfrei, während nur 64,2% der Patienten mit

einer NYHA-Klasse II und 50% mit einer NYHA-Klasse III kein Ereignis aufwiesen. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten der einzelnen Gruppen und der geringen Fallzahl der NYHA-Klasse III war im weiteren Langzeitverlauf nur noch ein Vergleich zwischen den NYHA-Klassen I und II möglich. So waren nach 5 Jahren 78,8% der Patienten mit einer NYHA-Klasse I ereignisfrei, während es bereits nur noch 53,5% in der NYHA-Klasse II waren. Anschließend waren laut Kaplan-Meier-Schätzer nach 6,5 Jahren 70,9% der Patienten mit einer NYHA-Klasse I und 0% der Patienten mit einer NYHA-Klasse II ereignisfrei. Nach 9,5 Jahren lag die ereignisfreie Überlebensrate bei den Patienten mit einer NYHA-Klasse I immer noch bei 70,9%. Damit lässt sich eine bessere Prognose im Hinblick auf das ereignisfreie Überleben verzeichnen, je geringer die postinterventionelle NYHA-Klasse ist. Eine niedrige NYHA-Klasse geht einher mit einer weniger schweren klinischen Symptomatik und einer erhöhten körperlichen Belastbarkeit, was protektiv dem Auftreten von Ereignissen wie Reinterventionen oder einem Versterben entgegenwirkt. Dennoch muss auf diverse Störgrößen, die die Ereigniszeitanalyse beeinträchtigt haben könnten, hingewiesen werden. So war die Anzahl der Patienten in den drei NYHA-Klassen unterschiedlich verteilt. Des Weiteren handelt es sich um kleine Fallgruppen und es traten nur eine geringe Anzahl spezifischer Ereignisse auf.

Vorteile bezüglich des ereignisfreien Überlebens scheinen auch die Patienten mit einem implantierten ICD zu haben. In unserem Patientenkollektiv ließ sich eine bessere Prognose im Hinblick auf das ereignisfreie Überleben bei Patienten mit Zustand nach TASH und einem implantierten ICD verzeichnen, als bei Patienten, die keine Implantation erhielten. Insgesamt waren 23,3% der Patienten nach einer Langzeitnachkontrolle von durchschnittlich  $47,0 \pm 34,9$  Monaten Träger eines ICD. 2 Patienten hatten in der Vorgeschichte, bevor die Intervention durchgeführt wurde, aufgrund einer positiven Familienanamnese auf einen plötzlichen Herztod und bereits aufgetretener rezidivierender ventrikulärer Tachykardien eine ICD-Implantation erhalten. Weiteren 8 Patienten wurden im postinterventionellen Verlauf ein ICD entsprechend der Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie eingesetzt[63]. Eine ICD-Implantation hat einen potentiell lebensrettenden Effekt bei gefährdeten Patienten für einen plötzlichen Herztod[16, 17, 28]. Demnach kam es im Patientenkollektiv ( $n = 138$ ) der Studie von Maron et al. im Verlauf von drei Jahren bei 23% der ICD-Träger zu einer regelrechten Aktivierung des ICD mit Schockabgaben nach Kammerflimmern oder antitachykarder Frequenzstimulation mit Wiederherstellung eines Sinusrhythmus[19]. Auch die Patienten unserer Studie wurden bei den Defibrillator-Event-Recorder-Kontrollterminen auf eine in der Vergangenheit stattgefundene Aktivierung des ICD

untersucht. Zwar ist das Kollektiv wesentlich kleiner, jedoch ließ sich bei 20% der Patienten ( $n = 2$ ) ein stattgehabtes Kammerflimmern mit Schockauslösung nachweisen. Bei einem weiteren Patienten löste der ICD nach einer ventrikulären Tachykardie eine interne Kardioversion aus, während bei einem anderen Patienten eine solche mit einem Burst beendet wurde. Episoden mit nichtanhaltenden ventrikulären Tachyarrhythmien ließen sich bei weiteren 4 Patienten verzeichnen. Somit erfolgten die Identifikation von Hochrisiko-Patienten und die Entscheidung für die Implantation eines ICD mit höchster klinischer Zuverlässigkeit und Präzision. Zu erörtern gilt nun, warum sich im betrachteten Patientenkollektiv Vorteile bezüglich des ereignisfreien Überlebens im Zusammenhang mit einem implantierten ICD nachweisen lassen konnten. Die Ereignisse wurden definiert als eine erneute TASH mit PVA-Schaumpartikeln, eine TASH mit Alkohol, eine Myektomie oder ein kardial bedingter oder ein kardial nicht sicher auszuschließender Tod. So war lediglich ein Patient (10%) mit einem implantierten ICD von einem spezifischen Ereignis in Form einer Myektomie als Reintervention betroffen, während es in der Gruppe der Patienten ohne ICD zu 12 spezifischen Ereignissen (36,4%) kam. Demnach betrug bei Patienten mit implantierten ICD die 1-Jahres- und 5-Jahres-ereignisfreie Überlebensrate 100%. Nach 8 Jahren und 9,5 Jahren waren 66,7% dieser Patienten ereignisfrei. Bei dem Patientenkollektiv ohne ICD belief sich die 1-Jahres-ereignisfreie Überlebensrate auf 86,3% und die 5-Jahres-ereignisfreie Überlebensrate auf 57,8%. Nach 8 Jahren waren 44,0% der Patienten ereignisfrei. Trotz der ungleichen Gruppengrößen, lässt sich eine deutlich bessere Prognose im Hinblick auf das ereignisfreie Überleben bei Patienten mit HOCM mit Zustand nach TASH mit PVA-Schaumpartikeln und einem ICD verzeichnen, als bei Patienten, die keine Implantation erhielten. Das Ziel einer ICD-Therapie ist vor allem der Schutz vor einem plötzlichen Herztod, indem das Gerät lebensgefährliche ventrikuläre Tachyarrhythmien detektiert und terminiert und damit einen Herz-Kreislauf-Stillstand verhindert[63]. Gemäß der aktuellen American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA)-Leitlinien zur Diagnose und Behandlung der HCM gilt neben bestimmten Merkmalen, wie rezidivierende Synkopen, ventrikuläre Tachykardien oder ein überlebter Kreislaufstillstand, ein in Ruhe existierender LVOTG von  $\geq 30$  mmHg als möglicher Risikofaktor für einen plötzlichen Herztod[16]. Dieser wird durch die TASH reduziert. Ob allerdings die TASH das Risiko für einen plötzlichen Herztod senkt, ist bisher nicht abschließend geklärt[17, 63]. Es gibt aber Evidenz dafür, dass die Raten bezüglich eines plötzlichen Herztodes nach Myektomie oder TASH ähnlich gering ausfallen[64]. Die Myektomie soll nachweislich das Risiko für einen plötzlichen Herztod senken[17, 43]. Dagegen bietet ein ICD nachweislich einen adäquaten Schutz vor einem plötzlichen Herztod und senkt damit potentiell die Anzahl an

kardialen Sterbefällen im Patientenkollektiv. Aber auch eine Erhöhung der Lebensqualität sowie die Reduktion des Morbiditätsrisikos sind Ziele nach einer Implantation[63]. So können zusätzlich Patienten mit einer Sinusbradykardie, paroxysmalen Vorhofflimmern, einem LVOTG von  $> 50$  mmHg oder schwerwiegenden Symptomen, die im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz stehen, von einem Zweikammer-ICD profitieren[16, 124]. Diese Art von ICD wurde bei 40% des Patientenkollektivs des DHZB implantiert. Nach den vorliegenden Ergebnissen und Erkenntnissen kann die Vermutung aufgestellt werden, dass sich eine ICD-Therapie kombiniert mit einer TASH mit PVA-Schaumpartikeln, auf die postinterventionell anhaltende Verbesserung der Beschwerdesymptomatik positiv auswirkt, sowie eine Optimierung der Lebensqualität und körperlichen Belastbarkeit erzielt. Dies könnte möglicherweise konsekutiv die Anzahl an Reinterventionen senken. Auch die aktuellen ACCF/AHA-Leitlinien zur Diagnose und Behandlung der HCM berichten davon, dass Patienten mit einer LVOTO und Indikation zur ICD-Implantation möglicherweise von einer Zweikammer-Frequenzstimulation profitieren können[16]. In der Vergangenheit gab es Studien, die über eine DDD-Schrittmacher-Therapie bei Patienten mit medikamentös therapierefraktärer HOcm berichteten. Der Effekt des DDD-Modus auf die Reduktion des Gradienten wurde jedoch eher kontrovers diskutiert[69-71]. Es ist aber zu vermuten, dass es lediglich zu einem ungenügenden Ergebnis bei alleiniger DDD-Schrittmacher-Therapie kommt. Eine ICD-Therapie mit DDD-Frequenzstimulation kombiniert mit einem Verfahren zur Reduktion des interventrikulären Septums, wie der TASH mit PVA-Schaumpartikeln, könnte außer einen Schutz vor einem plötzlichen Herztod einen adäquaten Schutz vor Reinterventionen in jeglicher Art bieten, indem sie zu einer anhaltenden klinischen Belastbarkeit und einem persistierenden niedrigen LVOTG beiträgt. Diese zusätzlich gewonnene Erkenntnis kann in dieser retrospektiv angelegten Arbeit jedoch nur als Hypothese aufgestellt werden. Sie sollte in Zukunft in einer randomisierten, prospektiven Studie, in der eine Patientengruppe mit Zustand nach TASH und einem implantierten ICD mit einem Kollektiv mit Zustand nach TASH ohne ICD-Implantation verglichen wird, überprüft werden.

## **5.7 Alternative Embolisate und Verfahren**

Die Grundlagen der TASH mit Alkohol als nicht-chirurgische Alternative in der Behandlung von medikamentenrefraktären Patienten mit schwerer Symptomatik wurde erstmals 1994 in Deutschland von der Arbeitsgruppe Kuhn et al. beschrieben und in den folgenden Jahren weiterentwickelt[48-50]. Wie in vorhergehenden Kapiteln erwähnt und in Tabelle 5.1 noch einmal verdeutlicht, ist jedoch die Krankenhausmortalität, sowie die Rate an Schrittmacher-



implantationen durch intraprozedural oder kurz nach der Intervention erzeugten höhergradigen atrioventrikulären Blockierungen bei der TASH mit Alkohol im Gegensatz zu der TASH mit PVA-Schaumpartikeln deutlich erhöht[53, 62, 78]. Demzufolge wurden diverse Alternativen zur TASH mit Alkohol in der Vergangenheit erforscht. Eine Methode und deren Langzeitergebnisse wurden in dieser Arbeit erörtert. Die Resultate lassen erkennen, dass es sich bei der TASH mit PVA-Schaumpartikeln um ein komplikationsarmes Verfahren mit signifikanter Reduktion der Obstruktion im LVOT mit einer Verbesserung der klinischen Symptomatik und Steigerung der körperlichen Belastbarkeit handelt. Andere Arbeitsgruppen verwendeten für die TASH zum Beispiel Cyanoacrylate oder absorbierbaren Gelatineschwamm (Spongostan®). Es handelt sich hierbei aber lediglich um Einzelfallstudien und es liegen keine Langzeitergebnisse vor, die die Effektivität dieser Verfahren beweisen[125, 126]. Des Weiteren wurde über die Verwendung von beschichteten Stents für die TASH berichtet. Diese Studien schildern trotz anfänglicher positiver Resultate ein erneutes Auftreten der Beschwerden durch eine Kollateralenbildung zum okkludierten Septalast[96, 97]. Eine andere Variante der TASH ist die Einbringung von Microcoils in den ersten oder zweiten Septalast des RIVA[79]. Jedoch berichten Durand et al. bei einer Patientin 3 Tage nach der Intervention über einen Defekt des interventrikulären Septums, was chirurgisch versorgt werden musste. 16 Tage nach der Operation verstarb die Patientin aufgrund einer Sepsis. Dennoch konnte die Studie Erfolge im Sinne einer Verbesserung der NYHA-Klasse und einer Reduktion des LVOTG und der IVSed verzeichnen[79]. Wie auch bei der TASH mit PVA-Schaumpartikeln kam es bei keinem Patienten aufgrund eines durch die Intervention hervorgerufenen permanenten AVB III° zu einer Schrittmacherimplantation[79]. Dies ist auch wie bei der TASH mit PVA-Schaumpartikeln darauf zurückzuführen, dass statt einer toxischen Nekrose durch hochprozentiges Ethanol eine rein ischämische Nekrose erzeugt wird[79, 126]. Eine weitere Alternative zur TASH mit Alkohol ist die von Lawrenz et al. beschriebene herzkathetergeführte ERASH[98, 119]. Ursprünglich wurde sie als Alternative zur Myektomie bei Kindern mit einer schweren HOCM angewandt[127]. Bei der Methode wird mittels Radiofrequenzenergie das für die Obstruktion verantwortliche Septum reduziert[119, 127]. Es wurde jedoch eine Schrittmacherimplantationsrate von 21% beschrieben[98]. Des Weiteren wurde bei einem Patient eine Herzbeutelamponade festgestellt, welche chirurgisch versorgt werden musste. Dennoch konnte die Arbeitsgruppe eine Verbesserung in der NYHA-Klasse und eine Reduktion des LVOTG dokumentieren. Die IVSed konnte jedoch nicht reduziert werden. Im Gegensatz zur TASH mit Alkohol erzielten Methoden, wie die TASH mit PVA-Schaumpartikeln oder die TASH mittels Microcoils eine geringere, wenn auch signifikante Senkung des LVOTG und der IVSed[78, 79]. Dies wird in einigen

Studien auf die Lernkurve, als auch die Eigenschaften der weniger aggressiven Methode zurückgeführt[79, 107]. Möglicherweise ist die Ursache auch in den vorhin schon beschriebenen unterschiedlich erzeugten Ischämieformen zu suchen.

<b>Autor/Jahr/ Methode/ LZK</b>	<b>Fälle (n)</b>	<b>Schrittmacher- rate aufgrund eines AVB (%)</b>	<b>KHM (%)</b>	<b>LVOTG prä/post (mmHg)</b>	<b>NYHA prä/post (I-IV)</b>	<b>IVSed prä/post (mm)</b>
<b>DHZB PVA-Schaum- partikel* 41,4 ± 34,5 Monate</b>	31	0	0	69,6 ± 45,0 25,3 ± 19,8 p < 0,0001	2,0 ± 0,8 1,3 ± 0,5 p < 0,001	20,6 ± 3,9 18,8 ± 4,6 p < 0,001
<b>Gross 2004[78] PVA-Schaum- partikel 44 ± 4 Monate</b>	18	0	0	82 ± 44 35 ± 30 p = 0,001	3,3 ± 0,5 1,3 ± 0,7 p < 0,0001	23 ± 4 18 ± 4 p < 0,05
<b>Alam 2006[53] Alkohol 12 Monate</b>	2959	10,5	1,5	65,3 ± 0,2 15,8 ± 0,5 p < 0,001	2,9 ± 0,003 1,2 ± 0,01 p < 0,001	20,9 ± 0,03 13,9 ± 0,1 p < 0,001
<b>Fernandes 2008[62] Alkohol 4,6 ± 2,5 Jahre</b>	629	8,2	1	74 ± 33 < 10 p < 0,001	2,8 ± 0,6 1,2 ± 0,5 p < 0,001	21 ± 5 10 ± 0,1 p < 0,001
<b>Durand 2008[79] Microcoil 6 Monate</b>	20	0	5	80 ± 25 36 ± 29 p < 0,0001	prä: alle Patienten NYHA III post: 6 NYHA I, 10 NYHA II, 1 NYHA III	20,9 ± 3,1 17,4 ± 4,0 p < 0,0001
<b>Lawrenz 2011[98] ERASH 6 Monate</b>	19	21	0	77,7 ± 30 26,5 ± 22 p < 0,001	3,0 ± 0,0 1,6 ± 0,7 p = 0,0001	21,4 ± 3,4 22,6 ± 3,7 p < 0,05

Tabelle 5.1: Vergleich von Ergebnissen der TASH mit PVA-Schaumpartikeln und anderen Embolisaten LZK=Langzeitnachkontrolle, KHM=Krankenhausmortalität, \*Patientenkollektiv ohne Reinterventionen

## 5.8 Ausblick in die Zukunft der Therapie der HOCM

Auf Grundlage der in den vorangegangenen Kapiteln gewonnenen Erkenntnisse soll nun in diesem Abschnitt ein möglicher zukünftiger Vorschlag für ein Therapiekonzept für Patienten mit interventionell behandlungsbedürftiger HOCM vorgestellt werden. Dies ist allerdings nur eine Hypothese, die sich aus den Erkenntnissen dieser Arbeit ableiten ließ und lässt keine evidenzbasierten Schlüsse zu. Den vorliegenden Resultaten zufolge setzen sich aufgrund von Effektivität, Effizienz und Langzeiterfahrungen folgende drei Verfahren für medikamentenrefraktäre Patienten durch: die TASH mit PVA-Schaumpartikeln, die TASH mit Alkohol und die Myektomie. Von hoher Relevanz ist, dass bei jedem Patienten individuell anhand bestimmter Indikationsvorschriften entschieden werden muss, für welches Verfahren er sich am besten eignet. Die Myektomie gilt aufgrund längerer Langzeitbeobachtungen verbunden mit guten Akut- und Langzeiterfolgen als Goldstandard, ist aber nicht bei jedem Patienten durchführbar. Letzteres schränkt den Begriff „Goldstandard“ bereits ganz wesentlich ein, zumal diese Bezeichnung an sich eher problematisch ist. So muss die Therapiemethode, die als Goldstandard bezeichnet wird, regelmäßig kritisch diskutiert und mittels neugewonnenen Erkenntnissen aus Studien aktualisiert werden. Eine Vielzahl von Studien bezeichnen die Myektomie weiterhin als Goldstandard[42,131-133]. In der Literatur und in den Leitlinien gibt es des Weiteren die Tendenz, die Myektomie als Goldstandard und die TASH als eine „sehr gute Alternative“ zum operativen Verfahren zu definieren[16, 133]. Da die TASH und die Myektomie dieselben Indikationen haben, nahm die Anzahl der durchgeführten Ablationen in den letzten 10 Jahren rasch zu und hat die Anzahl der in den letzten 50 Jahren durchgeführten Myektomien weit überschritten[42]. Manche Arbeitsgruppen fordern, dass die TASH als Goldstandard des 21. Jahrhunderts für die interventionelle Behandlung der HOCM bezeichnet werden sollte[134]. Wie in den vorhergehenden Kapiteln erläutert, hat jedes Verfahren seine Vor- und Nachteile. Es ist sicher auch wichtig zu erwähnen, dass nicht allein von einem definierten Goldstandard die Rede sein darf, sondern bei jedem Patienten individuell anhand bestimmter Indikationsvorschriften entschieden werden sollte, für welches Verfahren er sich am besten eignet.

So handelt es sich bei der Myektomie um eine Operation am offenen Herzen mit damit einhergehenden möglichen Risiken und Komplikationen und ist daher für manche Patientengruppen, wie älteren oder an einer KHK erkrankten Menschen, als auch Patienten mit schwerwiegenden Komorbiditäten und ablehnender Haltung gegenüber einer Operation ungeeignet[16, 44, 45]. Bei fehlenden Kontraindikationen sollte eine Myektomie für Patienten mit einer angeborenen Fehlbildung der Mitralklappe oder des Mitralklappenapparates oder einer

ausgeprägten schwerwiegenden Fibrose des interventrikulären Septums von mehr als 30 mm empfohlen werden[16, 38, 39, 120]. Sollte eine Operation nicht durchführbar oder die Myektomie nicht erfolgreich und eine Remyektomie nicht möglich sein, so kann eine TASH mit Alkohol oder eine TASH mit PVA-Schaumpartikeln durchgeführt werden. Da bisher leider nur eine ungenügende Anzahl an Langzeitstudien für die TASH mit PVA-Schaumpartikeln vorliegen, sollte zunächst eine TASH mit Alkohol in Betracht gezogen werden. Aber schon jetzt steht fest, dass die TASH mit Alkohol aufgrund ihrer hohen Rate an durch das Verfahren erzeugten AV-Blockierungen mit nachfolgender Indikation zur Schrittmacherimplantation längst nicht jeden Patienten empfohlen werden kann. Sie sollte nicht bei Patienten unter 21 Jahren durchgeführt werden[16]. Zudem sollte bei vorbestehendem LSB, AVB I° oder II° oder einer Amiodaron-Therapie von einer TASH mit Alkohol abgeraten werden[61, 105, 106]. Stattdessen oder wenn der Patient einer TASH mit Alkohol ablehnend gegenüber steht, sollte eine TASH mit PVA-Schaumpartikeln durchgeführt werden. Allgemein lässt sich sagen, dass ein katheterinterventionelles Verfahren den großen Vorteil hat, die Patientenzufriedenheit durch eine fehlende Eröffnung des Thorax in Allgemeinnarkose, als auch durch eine kürzere Rekonvaleszenz zu erhöhen[16].

Studien fordern, dass in Zukunft eine intensive Bestrebung hinsichtlich der Durchführung prospektiver, randomisierter Studien erfolgen sollte, welche die Resultate zwischen der TASH mit der Myektomie vergleichen[33, 134]. Hierbei wäre es aber auch empfehlenswert nicht nur die TASH mit Alkohol, sondern auch die TASH mit PVA-Schaumpartikeln in die Studien zu integrieren. Erst nach solchen Untersuchungen mit entsprechenden Langzeitbeobachtungsräumen kann entschieden werden, welche Variante zu Recht als „Goldstandard“ bezeichnet werden darf.

Nach den vorliegenden Ergebnissen dieser Arbeit kann zudem die Vermutung aufgestellt werden, dass sich eine ICD-Therapie mit DDD-Frequenzstimulation zusätzlich positiv auf die postinterventionell anhaltende Verbesserung der Beschwerdesymptomatik auswirkt, sowie eine Optimierung der Lebensqualität und einen adäquaten Schutz vor einem plötzlichen Herztod bietet.

## **5.9 Limitationen**

In den vorhergehenden Kapiteln wurden bereits eventuelle Störfaktoren und Fehlerquellen kritisch vermerkt und diskutiert. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive, nicht randomisierte Kohortenstudie handelt. Daraus ergeben sich

Störfaktoren wie unterschiedliche Untersucher mit damit verbundenen subjektiven Einschätzungen der klinischen Parameter durch Arzt, aber auch Patient, als auch ein nicht von vorneherein bestehender fester Studienaufbau inklusive Datenbank und Einheitlichkeit des Patientenkollektivs. Bei den einbestellten Patienten für die Langzeitnachkontrolle konnte jedoch eine klare Fragestellung an den Untersucher und Patienten durch Fragebögen und Festlegung der für die HOCM spezifischen kardialen Anamnese und Diagnostik geschaffen werden. In den Nachkontrollen konnten 6 Patienten aus diversen Gründen nicht nachvollzogen werden („drop-outs“). Weiterhin ergeben sich Nachteile aufgrund der retrospektiv angelegten Studie, da lediglich Hypothesen aufgestellt werden können, die nicht getestet und kausal beweisbar sind. In der Langzeitnachkontrolle, als auch in der Kaplan-Meier-Analyse besteht aufgrund der kleinen Fallgruppen das Risiko, dass ein Parameter trotz Relevanz nicht signifikant oder aber auch überbewertet wird. Bei der Ereigniszeitanalyse nach Kaplan-Meier ergeben sich bei dem Vergleich verschiedener Untergruppen Probleme, wie die unterschiedliche Anzahl der Patienten und Beobachtungszeiträume der einzelnen Gruppen, als auch zensierte Beobachtungszeiten und Patienten. Aber auch die geringe Anzahl an spezifischen Ereignissen kann sich störend auf die Analyse auswirken. Trotz unterschiedlicher Größe, Alter und Morbidität der Patientenkollektive, sowie voneinander abweichender Langzeitbeobachtungszeiträume und Studienansätze wurden die Ergebnisse der Patienten anderen Studien über katheterinterventionelle Verfahren zur Reduktion des interventrikulären Septums gegenübergestellt, um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen. Da es in dieser Studie keine unmittelbare Kontrollgruppe gab, welche die TASH mit Alkohol durchführte, sollten in Zukunft prospektive, randomisierte Studien durchgeführt werden, die die Resultate zwischen der TASH mit PVA-Schaumpartikeln und der TASH mit Alkohol vergleichen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Shah JS, Esteban MT, Thaman R *et al.*: Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 94(10), 1288-1294 (2008).
2. Maron BJ, Maron MS, Wigle ED, Braunwald E: The 50-year history, controversy, and clinical implications of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy: from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 54(3), 191-200 (2009).
3. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S *et al.*: Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *The New England journal of medicine* 348(4), 295-303 (2003).
4. Gleichmann *et al.*: Klinik und Therapie der hypertrophen Kardiomyopathie. *Med Klin* 93(4), 260-267 (1998).
5. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG: Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 92(7), 1680-1692 (1995).
6. Levine RA, Vlahakes GJ, Lefebvre X *et al.*: Papillary muscle displacement causes systolic anterior motion of the mitral valve. Experimental validation and insights into the mechanism of subaortic obstruction. *Circulation* 91(4), 1189-1195 (1995).
7. Maron BJ, Roberts WC: Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 59(4), 689-706 (1979).
8. St John Sutton MG, Lie JT, Anderson KR, O'Brien PC, Frye RL: Histopathological specificity of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Myocardial fibre disarray and myocardial fibrosis. *British heart journal* 44(4), 433-443 (1980).
9. Marian AJ, Roberts R: The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of molecular and cellular cardiology* 33(4), 655-670 (2001).
10. Stroumpoulis KI, Pantazopoulos IN, Xanthos TT: Hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *World journal of cardiology* 2(9), 289-298 (2010).
11. Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 350(9071), 127-133 (1997).
12. Adabag AS, Maron BJ: Implications of arrhythmias and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 12(2), 171-180 (2007).
13. Wigle Ed SZ, Henderson Ma, Ruddy Td, Fulop J, Rakowski H, Williams Wg.: Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Progress in cardiovascular diseases* 28(1), 1-83 (1985).

14. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC: Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 8(3), 545-557 (1986).
15. Elliott P MW: Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 363(9424), 1881-1891 (2004).
16. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO *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. *Circulation* 124(24), 2761-2796(2011).
17. Maron BJ, Mckenna WJ, Danielson GK *et al.*: American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *European heart journal* 24(21), 1965-1991 (2003).
18. Scholten Ch MG: Hypertrophe Kardiomyopathie. *Austrian Journal of Cardiology* 7(4), 150-155 (2000).
19. Maron BJ, Shen WK, Link MS *et al.*: Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *The New England journal of medicine* 342(6), 365-373 (2000).
20. Wigle ED: Cardiomyopathy: The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)* 86(6), 709-714 (2001).
21. Toshima H, Koga Y, Uemura S, Zinnouchi J, Kimura N: Echocardiographic study on hypertrophic cardiomyopathy. *Japanese heart journal* 17(3), 275-289 (1976).
22. Kar AK, Roy S, Panja M: Aortic regurgitation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Assoc Physicians India* 41(9), 576-578 (1993).
23. Böhm M *et al.*: Herzkatheteruntersuchung. In: Erdmann E,ed. *Klinische Kardiologie - Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße* Vol. 7. Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg, 310-311 (2008).
24. Brockenbrough EC *et al.*: A hemodynamic technic for the detection of hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 23, 189-194 (1961).
25. Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *Jama* 287(10), 1308-1320 (2002).
26. Savage DD, Seides SF, Clark CE *et al.*: Electrocardiographic findings in patients with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 58(3 Pt 1), 402-408 (1978).
27. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, Bannerjee S, Frenneaux MP, Mckenna WJ: Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 96(9), 2987-2991 (1997).

28. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ: The management of hypertrophic cardiomyopathy. *The New England journal of medicine* 336(11), 775-785 (1997).
29. Fananapazir L, McCreavey D: Therapeutic options in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and severe drug-refractory symptoms. *Journal of the American College of Cardiology* 31(2), 259-264 (1998).
30. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO: Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *Jama* 276(3), 199-204 (1996).
31. Cohen LS, Braunwald E: Amelioration of angina pectoris in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis with beta-adrenergic blockade. *Circulation* 35(5), 847-851 (1967).
32. Bonow RO, Frederick TM, Bacharach SL *et al.*: Atrial systole and left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy: effect of verapamil. *The American journal of cardiology* 51(8), 1386-1391 (1983).
33. Udelson JE, Bonow RO, O'Gara PT *et al.*: Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 79(5), 1052-1060 (1989).
34. Epstein SE, Rosing DR: Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 64(3), 437-441 (1981).
35. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ *et al.*: Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 45(8), 1251-1258 (2005).
36. Morrow AG, Brockenbrough EC: Surgical treatment of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: technic and hemodynamic results of subaortic ventriculomyotomy. *Ann Surg* 154, 181-189 (1961).
37. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE *et al.*: Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation* 52(1), 88-102 (1975).
38. Cooley DA, Leachman RD, Hallman GL, Gerami S, Hall RJ: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Surgical treatment including mitral valve replacement. *Arch Surg* 103(5), 606-609 (1971).
39. Schoendube FA, Klues HG, Reith S, Flachskampf FA, Hanrath P, Messmer BJ: Long-term clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular mitral apparatus. *Circulation* 92(9 Suppl), II122-127 (1995).
40. Cooley DA, Wukasch DC, Leachman RD: Mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Results in 27 patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 17(5), 380-387 (1976).



41. Nagueh SF, Ommen SR, Lakkis NM *et al.*: Comparison of ethanol septal reduction therapy with surgical myectomy for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 38(6), 1701-1706 (2001).
42. Maron BJ, Yacoub M, Dearani JA: Controversies in cardiovascular medicine. Benefits of surgery in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: bring septal myectomy back for European patients. *European heart journal* 32(9), 1055-8(2011).
43. Smedira NG, Lytle BW, Lever HM *et al.*: Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *The Annals of thoracic surgery* 85(1), 127-133 (2008).
44. Cooper MM, Mcintosh CL, Tucker E, Clark RE: Operation for hypertrophic subaortic stenosis in the aged. *The Annals of thoracic surgery* 44(4), 370-378 (1987).
45. Siegman IL, Maron BJ, Permut LC, Mcintosh CL, Clark RE: Results of operation for coexistent obstructive hypertrophic cardiomyopathy and coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 13(7), 1527-1533 (1989).
46. Ralph-Edwards A, Woo A, McCrindle BW *et al.*: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: comparison of outcomes after myectomy or alcohol ablation adjusted by propensity score. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 129(2), 351-358 (2005).
47. Maron BJ: Role of alcohol septal ablation in treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 355(9202), 425-426 (2000).
48. Gietzen F LC, Gerenkamp T, Kuhn H: Transcoronary ablation of septal hypertrophy. A new catheter interventional therapy of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 94 (Suppl 1)(84), (1996).
49. Gietzen F, Leuner Ch, Gerenkamp T, H K: Relief of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy by transient occlusion of the first septal branch of the left coronary artery. *Eur Heart J* 5 (Abstr Suppl): (125.), (1994).
50. Gietzen FH, Leuner CJ, Raute-Kreinsen U *et al.*: Acute and long-term results after transcoronary ablation of septal hypertrophy (TASH). Catheter interventional treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *European heart journal* 20(18), 1342-1354 (1999).
51. Kuhn H, Gietzen F, Leuner C, Gerenkamp T: Induction of subaortic septal ischaemia to reduce obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Studies to develop a new catheter-based concept of treatment. *European heart journal* 18(5), 846-851 (1997).
52. Faber L, Seggewiss H, Gleichmann U: Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 98(22), 2415-2421 (1998).
53. Alam M, Dokainish H, Lakkis N: Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a systematic review of published studies. *Journal of interventional cardiology* 19(4), 319-327 (2006).
54. Kuhn H: Transcoronary ablation of septal hypertrophy (TASH): a 5-year experience. *Zeitschrift fur Kardiologie* 89(6), 559-564 (2000).

- 
55. Kuhn H, Seggewiss H, Gietzen FH, Boekstegers P, Neuhaus L, Seipel L: Catheter-based therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. First in-hospital outcome analysis of the German TASH Registry. *Zeitschrift fur Kardiologie* 93(1), 23-31 (2004).
  56. Jensen *et al.*: Long-Term Outcome of Percutaneous Transluminal Septal Myocardial Ablation in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A Scandinavian Multicenter Study. *Circ Cardiovasc Interv.* 4(3), 256-65(2011).
  57. Kuhn H, Lawrenz T, Lieder F *et al.*: Survival after transcatheter ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (TASH): a 10 year experience. *Clin Res Cardiol* 97(4), 234-243 (2008).
  58. Welge D, Seggewiss H, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Faber L: [Long-term follow-up after percutaneous septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy ]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 133(39), 1949-1954 (2008).
  59. Chen AA, Palacios IF, Mela T *et al.*: Acute predictors of subacute complete heart block after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology* 97(2), 264-269 (2006).
  60. Lawrenz T, Lieder F, Bartelsmeier M *et al.*: Predictors of complete heart block after transcatheter ablation of septal hypertrophy: results of a prospective electrophysiological investigation in 172 patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 49(24), 2356-2363 (2007).
  61. Runquist LH, Nielsen CD, Killip D, Gazes P, Spencer WH, 3rd: Electrocardiographic findings after alcohol septal ablation therapy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology* 90(9), 1020-1022 (2002).
  62. Fernandes VL, Nielsen C, Nagueh SF *et al.*: Follow-up of alcohol septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy the Baylor and Medical University of South Carolina experience 1996 to 2007. *Jacc* 1(5), 561-570 (2008).
  63. Jung W, Andresen D, Block M *et al.*: Guidelines for the implantation of defibrillators. *Clin Res Cardiol* 95(12), 696-708 (2006).
  64. Leonardi RA, Kransdorf EP, Simel DL, Wang A: Meta-analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment. *Circ Cardiovasc Interv* 3(2), 97-104(2010).
  65. Jeanrenaud X, Goy JJ, Kappenberger L: Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 339(8805), 1318-1323 (1992).
  66. Kappenberger L, Linde C, Daubert C *et al.*: Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group. *European heart journal* 18(8), 1249-1256 (1997).
  67. Strunk-Mueller C GF, Kuhn H, Kuhn H: Pacemaker therapy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Herzschr Elektrophys* 15(1), 47-53 (2004).

68. Nishimura RA, Hayes DL, Ilstrup DM, Holmes DR, Jr., Tajik AJ: Effect of dual-chamber pacing on systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Acute Doppler echocardiographic and catheterization hemodynamic study. *Journal of the American College of Cardiology* 27(2), 421-430 (1996).
69. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS: Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 99(22), 2927-2933 (1999).
70. Nishimura Ra TJ, Hayes DI, Ilstrup Dm, Larson Dr, Hayes Sn, Allison Tg, Tajik Aj.: Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *Journal of the American College of Cardiology* 29(2), 435-441 (1997).
71. Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Ryden L: Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. PIC Study Group. Pacing In Cardiomyopathy. *The American journal of cardiology* 83(6), 903-907 (1999).
72. Siskin Gp EM, Stainken Bf, Ahn J, Dowling K, Dolen Eg: Embolic agents used for uterine fibroid embolization. *AJR Am J Roentgenol* 175(3), 767-773 (2000).
73. Pollak JS *et al.*: The use of cyanoacrylate adhesives in peripheral embolization. *J Vasc Interv Radiol* 12(8), 907-913 (2001).
74. Sigwart U: Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 346(8969), 211-214 (1995).
75. Brugada P, De Swart H, Smeets J, Wellens HJ: Transcoronary chemical ablation of atrioventricular conduction. *Circulation* 81(3), 757-761 (1990).
76. Brugada P, De Swart H, Smeets JL, Wellens HJ: Transcoronary chemical ablation of ventricular tachycardia. *Circulation* 79(3), 475-482 (1989).
77. Ekelund L, Jonsson N, Treugut H: Transcatheter obliteration of the renal artery by ethanol injection: experimental results. *Cardiovascular and interventional radiology* 4(1), 1-7 (1981).
78. Gross CM, Schulz-Menger J, Kramer J *et al.*: Percutaneous transluminal septal artery ablation using polyvinyl alcohol foam particles for septal hypertrophy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute and 3-year outcomes. *J Endovasc Ther* 11(6), 705-711 (2004).
79. Durand E, Mousseaux E, Coste P *et al.*: Non-surgical septal myocardial reduction by coil embolization for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: early and 6 months follow-up. *European heart journal* 29(3), 348-355 (2008).
80. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *Journal of neurosurgery* 75(1), 8-14 (1991).
81. Porstmann W, Wierny L, Warnke H, Gerstberger G, Romaniuk PA: Catheter closure of patent ductus arteriosus. 62 cases treated without thoracotomy. *Radiologic clinics of North America* 9(2), 203-218 (1971).

82. Grindlay JH, Clagett OT: A plastic sponge prosthesis for use after pneumonectomy; preliminary report of an experimental study. *Mayo Clinic proceedings* 24(21), 538 (1949).
83. Brown Kt NA, Getrajdman GI, Et Al.: Particle embolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 9, 822–828 (1998).
84. Tadavarthy SM, Castaneda-Zuniga W, Zollikofer C, Nemer F, Barron J, Amplatz K: Angiodysplasia of the right colon treated by embolization with ivalon (polyvinyl alcohol). *Cardiovascular and interventional radiology* 4(1), 39-42 (1981).
85. Tomashefski JF, Jr., Cohen AM, Doershuk CF: Longterm histopathologic follow-up of bronchial arteries after therapeutic embolization with polyvinyl alcohol (Ivalon) in patients with cystic fibrosis. *Human pathology* 19(5), 555-561 (1988).
86. Pelage JP, Le Dref O, Mateo J *et al.*: Life-threatening primary postpartum hemorrhage: treatment with emergency selective arterial embolization. *Radiology* 208(2), 359-362 (1998).
87. Germano IM, Davis RL, Wilson CB, Hieshima GB: Histopathological follow-up study of 66 cerebral arteriovenous malformations after therapeutic embolization with polyvinyl alcohol. *Journal of neurosurgery* 76(4), 607-614 (1992).
88. Davidson GS, Terbrugge KG: Histologic long-term follow-up after embolization with polyvinyl alcohol particles. *Ajnr* 16(4 Suppl), 843-846 (1995).
89. Kerber CW, Bank WO, Horton JA: Polyvinyl alcohol foam: prepackaged emboli for therapeutic embolization. *AJR Am J Roentgenol* 130(6), 1193-1194 (1978).
90. Choe DH, Han MH, Kang GH, Yeon KM, Han MC: An experimental study of embolic effect according to infusion rate and concentration of suspension in transarterial particulate embolization. *Investigative radiology* 32(5), 260-267 (1997).
91. Barr JD, Lemley TJ, Petrochko CN: Polyvinyl alcohol foam particle sizes and concentrations injectable through microcatheters. *J Vasc Interv Radiol* 9(1 Pt 1), 113-118 (1998).
92. Hoppe UC, Erdmann E: [Guidelines for therapy of chronic heart failure. German Society of Cardiology-Heart and Cardiovascular Research]. *Zeitschrift fur Kardiologie* 87(8), 645-658 (1998).
93. Lang: Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 18(12), 1440-63(2005).
94. Contour® Pva Embolization Particles. Ma 01760-1537 United States: USA Corporate Headquarters One Boston Scientific Place Natick AA.  
[http://www.BostonScientific.com/Device.Bsci?Page=Hcp\\_Overview&Navrelid=1000.1003&Method=Devdetailhcp&Id=10069011&Pagedisclaimer=Disclaimer.Productpage](http://www.BostonScientific.com/Device.Bsci?Page=Hcp_Overview&Navrelid=1000.1003&Method=Devdetailhcp&Id=10069011&Pagedisclaimer=Disclaimer.Productpage).  
(Zugang: 18.04.2011)

- 
95. Eigene Darstellung aus <http://blueswolf.files.wordpress.com/2007/06/herz22.jpg> und [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/1/19/Human\\_heart\\_with\\_coronary\\_arteries\\_new.png/300px-Human\\_heart\\_with\\_coronary\\_arteries\\_new.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/1/19/Human_heart_with_coronary_arteries_new.png/300px-Human_heart_with_coronary_arteries_new.png) (Zugang: 22.6.2012).
96. Anzuini A, Uretsky BF: Covered stent septal ablation for hypertrophic obstruction cardiomyopathy. *Circulation* 109(2), e6 (2004).
97. Fifer MA, Yoerger DM, Picard MH, Vlahakes GJ, Palacios IF: Images in cardiovascular medicine. Covered stent septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: initial success but ultimate failure resulting from collateral formation. *Circulation* 107(25), 3248-3249 (2003).
98. Lawrenz T, Borchert B, Leuner C *et al.*: Endocardial radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy acute results and 6 months' follow-up in 19 patients. *Journal of the American College of Cardiology* 57(5), 572-576(2004).
99. Kay GN, Epstein AE, Bubien RS, Anderson PG, Dailey SM, Plumb VJ: Intracoronary ethanol ablation for the treatment of recurrent sustained ventricular tachycardia. *Journal of the American College of Cardiology* 19(1), 159-168 (1992).
100. Boekstegers P, Steinbigler P, Molnar A *et al.*: Pressure-guided nonsurgical myocardial reduction induced by small septal infarctions in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 38(3), 846-853 (2001).
101. Faber L, Meissner A, Ziemssen P, Seggewiss H: Percutaneous transluminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: long term follow up of the first series of 25 patients. *Heart (British Cardiac Society)* 83(3), 326-331 (2000).
102. Lawrenz T, Obergassel L, Lieder F *et al.*: Transcoronary ablation of septal hypertrophy does not alter ICD intervention rates in high risk patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 28(4), 295-300 (2005).
103. Campeau L: Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 54(3), 522-523 (1976).
104. Kazmierczak J *et al.* Electrocardiographic changes after alcohol septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart* 80(3), 257-262 (1998).
105. Qin JX, Shiota T, Lever HM *et al.*: Conduction system abnormalities in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy following septal reduction interventions. *The American journal of cardiology* 93(2), 171-175 (2004).
106. Chang SM, Nagueh SF, Spencer WH, 3rd, Lakkis NM: Complete heart block: determinants and clinical impact in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy undergoing nonsurgical septal reduction therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 42(2), 296-300 (2003).
107. Togni M, Billinger M, Cook S, Hess OM: Septal myectomy: cut, coil, or boil? *European heart journal* 29(3), 296-298 (2008).

- 
108. Bhargava B, Narang R, Aggarwal R, Bahl VK, Manchanda SC: Conduction blocks following transcatheter septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy. *European heart journal* 18(12), 2011-2012 (1997).
109. Talreja DR, Nishimura RA, Edwards WD *et al.*: Alcohol septal ablation versus surgical septal myectomy: comparison of effects on atrioventricular conduction tissue. *Journal of the American College of Cardiology* 44(12), 2329-2332 (2004).
110. Chan JS, Segara D, Nair P: Measurement of cardiac output with a non-invasive continuous wave Doppler device versus the pulmonary artery catheter: a comparative study. *Crit Care Resusc* 8(4), 309-314 (2006).
111. Van Dockum WG, Beek AM, Ten Cate FJ *et al.*: Early onset and progression of left ventricular remodeling after alcohol septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 111(19), 2503-2508 (2005).
112. Faber L GU, Schmidt Hk: Perkutane transluminale septale Myokardablation bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie: Risikofaktoren-Reduktion nach 12 Monaten. *Journal für Kardiologie* 6(7), 351-358 (1999).
113. Henein MY, O'sullivan CA, Ramzy IS, Sigwart U, Gibson DG: Electromechanical left ventricular behavior after nonsurgical septal reduction in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 34(4), 1117-1122 (1999).
114. Kuhn H, Gietzen FH, Schafers M *et al.*: Changes in the left ventricular outflow tract after transcoronary ablation of septal hypertrophy (TASH) for hypertrophic obstructive cardiomyopathy as assessed by transoesophageal echocardiography and by measuring myocardial glucose utilization and perfusion. *European heart journal* 20(24), 1808-1817 (1999).
115. Nishimura RA, Ommen SR: Septal reduction therapy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy and sudden death: what statistics cannot tell you. *Circ Cardiovasc Interv* 3(2), 91-93(2010).
116. Maisano F, Godino C, Giacomini A *et al.*: Patient selection for MitraClip therapy impaired left ventricular systolic function. *Minerva cardioangiologica* 59(5), 455-471 (2011).
117. Seeburger JK, Hugo A.; Pleger, Sven T.; Krumdorf, Ulrike; Mohr, Friedrich-Wilhelm; Bekerredjian, Raffi Perkutane und chirurgische Therapie der Mitralklappeninsuffizienz *Dtsch Arztebl Int* 108(48), 816-821 (2011).
118. Gleichmann U, Seggewiss H, Faber L, Fassbender D, Schmidt HK, Strick S: Catheter treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 121(21), 679-685 (1996).
119. Lawrenz T, Kuhn H: Endocardial radiofrequency ablation of septal hypertrophy. A new catheter-based modality of gradient reduction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Zeitschrift für Kardiologie* 93(6), 493-499 (2004).
120. Kuhn H: Left ventricular hypertrophy in clinical practice: cardiomyopathies. *European heart journal* 3 Suppl A, 187-192 (1982).

- 
121. Schulte HD, Gramsch-Zabel H, Schwartzkopff B: [Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: surgical treatment]. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 125(41), 1940-1949 (1995).
122. Faber L, Welge D, Hering D *et al.*: Percutaneous septal ablation after unsuccessful surgical myectomy for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 97(12), 899-904 (2008).
123. Sorajja P, Valeti U, Nishimura RA *et al.*: Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 118(2), 131-139 (2008).
124. Boriani G, Maron BJ, Shen WK, Spirito P: Prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: but which defibrillator for which patient? *Circulation* 110(15), 438-442 (2004).
125. Llamas-Esperon GA, Sandoval-Navarrete S: Percutaneous septal ablation with absorbable gelatin sponge in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 69(2), 231-235 (2007).
126. Oto A, Aytemir K, Deniz A: New approach to septal ablation: glue (cyanoacrylate) septal ablation. *Catheter Cardiovasc Interv* 69(7), 1021-1025 (2007).
127. Emmel M, Sreeram N, Degiovanni JV, Brockmeier K: Radiofrequency catheter septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy in childhood. *Zeitschrift für Kardiologie* 94(10), 699-703 (2005).
128. Prinz F, Herung, Horstkotte, Faber: The diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Deutsches Ärzteblatt Int.* 108(13):209-215 (2011).
129. Barmeyer *et al.*: Das kardiologische Gutachten. Anleitungen zur differenzierten Begutachtung bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen. 2. Auflage. Thieme Verlag, Stuttgart, 159(2010).
130. Pantazis *et al.*: 94 Percutaneous mitral repair in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 100(Suppl 3):A54-A55(2014).
131. Knyshov *et al.*: Is surgery the gold standard in the treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy? *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 16(1):5-9(2013).
132. Sherrid *et al.*: Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with  $\beta$ -blockade or verapamil. *Circulation: Heart Failure*. 6(4):694-702(2013).
133. Samardhi *et al.*: The long-term outcomes of transcatheter ablation of septal hypertrophy compared to surgical myectomy in patients with symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Catheter Cardiovasc Interv*. 83(2), 270-7(2014).
134. Hess *et al.*: New treatment strategies for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Alcohol ablation of the septum: the new gold standard? *Journal of the American College of Cardiology*. 44(10):2054-2055(2004).

## 7 Abkürzungsverzeichnis

AAI	Vorhof-Demandschrittmacher
ACCF/AHA	American College of Cardiology Foundation/American Heart Association
ASE	American Society of Echocardiography
AV	Atrioventrikulär
AVB	Atrioventrikulärer Block
AVB I°-III°	Atrioventrikulärer Block ersten bis dritten Grades
BMI	Body-Mass-Index
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase Typ Muscle-Brain
CW	Continuous Wave
DDD	Zwei-Kammer-Schrittmacher
DHZZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
EKG	Elektrokardiogramm
ERASH	Endokardiale Radiofrequenzablation der septalen Hypertrophie
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HOCM	Hypertrophe Obstruktive Kardiomyopathie
HWed	Enddiastolische Hinterwanddicke
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IVSed	Enddiastolische Dicke des interventrikulären Septums
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramm pro Quadratmeter
KHK	Koronare Herzerkrankung
KHM	Krankenhausmortalität
LA	Linkes Atrium
LCA	Left coronary artery/Linke Koronararterie
LSB	Linksschenkelblock
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVOT	Left ventricular outflow tract/Linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVOTG	Gradient im linksventrikulären Ausflusstrakt
LVOTO	Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt
LZK	Langzeitnachkontrolle



---

MI	Mitralklappeninsuffizienz/Mitralinsuffizienz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Millisekunde
µm	Mikrometer
n	Anzahl
NYHA	New York Heart Association
PTCA	Perkutane transluminale coronare Angioplastie
PVA	Polyvinylalkohol
RAO	Rechtsanterior
RCA	Right coronary artery/rechte Koronararterie
Re-TASH	Reintervention in Form einer TASH
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RSB	Rechtsschenkelblock
SAM	Systolic anterior movement
S1	Septalast 1 des RIVA
S2	Septalast 2 des RIVA
S3	Septalast 3 des RIVA
S4	Septalast 4 des RIVA
TASH	Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie
U/l	Units pro Liter
VT	Ventrikuläre Tachykardie
U/l	Units pro Liter
Ø	Durchschnittswert
%	Prozent
°	Grad

## 8 Tabellenverzeichnis

### 3 Methoden und Materialien

Tabelle 3.1 Übersichtstabelle zur Auswertung der Nachkontrollen

### 4 Ergebnisse

Tabelle 4.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Tabelle 4.2 LVEDD, LA, IVSed und HWed prä- und postinterventionell nach  
Ø 2,3 ± 1,4 Monaten

Tabelle 4.3 LVEDD, LA, IVSed und HWed prä- und postinterventionell nach  
Ø 41,4 ± 34,5 Monaten

Tabelle 4.4 MI und SAM-Phänomen prä- und postinterventionell nach  
Ø 2,3 ± 1,4 Monaten

Tabelle 4.5 MI und SAM-Phänomen prä- und postinterventionell nach  
Ø 41,4 ± 34,5 Monaten

Tabelle 4.6 IVSed und LVOTG prä- und postinterventionell nach  
Ø 41,7 ± 32,6 Monaten

Tabelle 4.7 Übersicht spezifische Ereignisse

### 5 Diskussion

Tabelle 5.1 Vergleich von Ergebnissen der TASH mit PVA-Schaumpartikeln und anderen Embolisaten LZK=Langzeitnachkontrolle, KHM=Krankenhausmortalität, \*Patientenkollektiv ohne Reinterventionen

## 9 Abbildungsverzeichnis

### 1 Einleitung

- Abbildung 1.1 Echokardiografie einer HOCM
- Abbildung 1.2 Brockenbrough-Braunwald-Zeichen
- Abbildung 1.3 Therapie der HOCM (modifiziert und übersetzt nach den Leitlinien der ACCF/AHA 2011)[16]

### 3 Methoden und Materialien

- Abbildung 3.1 Angiografie vor (A) und nach (B) der Embolisation des 2. Septalastes des RIVA (RAO 45°) mit Polyvinylalkohol-Schaumpartikeln der Marke Contour Emboli (C und D)[94]

### 4 Ergebnisse

- Abbildung 4.1 Verteilung der okkludierten Septaläste in % (modifiziert)[95]
- Abbildung 4.2 Prä- und postinterventionelles Auftreten von Synkopen nach  $\bar{X}$  2,3  $\pm$  1,4 Monaten
- Abbildung 4.3 Prä- und postinterventionelles Auftreten von Synkopen nach  $\bar{X}$  41,4  $\pm$  34,5 Monaten
- Abbildung 4.4 Prä- und postinterventionelles Auftreten von Schwindel nach  $\bar{X}$  2,3  $\pm$  1,4 Monaten
- Abbildung 4.5 Prä- und postinterventionelles Auftreten von Schwindel nach  $\bar{X}$  41,4  $\pm$  34,5 Monaten
- Abbildung 4.6 Angina pectoris prä- und postinterventionell nach  $\bar{X}$  2,3  $\pm$  1,4 Monaten
- Abbildung 4.7 Angina pectoris prä- und postinterventionell nach  $\bar{X}$  41,4  $\pm$  34,5 Monaten
- Abbildung 4.8 Palpitationen prä- und postinterventionell nach  $\bar{X}$  2,3  $\pm$  1,4 Monaten
- Abbildung 4.9 Palpitationen prä- und postinterventionell nach  $\bar{X}$  41,4  $\pm$  34,5 Monaten
- Abbildung 4.10 Durchschnittliche funktionelle NYHA-Klasse prä- und postinterventionell
- Abbildung 4.11 Prä- und postinterventionelle NYHA-Klassenverteilung
- Abbildung 4.12 Körperliche Belastbarkeit prä- und postinterventionell
- Abbildung 4.13 PQ-Intervall prä- und postinterventionell
- Abbildung 4.14 QRS-Intervall prä- und postinterventionell
- Abbildung 4.15 LVOTG prä- und postinterventionell

- Abbildung 4.16 Durchschnittliche funktionelle NYHA-Klasse präinterventionell und in der Langzeitnachkontrolle nach  $\bar{X} 41,7 \pm 32,6$  Monaten
- Abbildung 4.17 Körperliche Belastbarkeit präinterventionell und in der Langzeitnachkontrolle nach  $\bar{X} 41,7 \pm 32,6$  Monaten
- Abbildung 4.18 PQ-Intervall präinterventionell und in der Langzeitnachkontrolle nach  $\bar{X} 41,7 \pm 32,6$  Monaten
- Abbildung 4.19 QRS-Intervall präinterventionell und in der Langzeitnachkontrolle nach  $\bar{X} 41,7 \pm 32,6$  Monaten
- Abbildung 4.20 Ereignisfreies Überleben nach TASH
- Abbildung 4.21 Ereignisfreiheit von erneuter TASH
- Abbildung 4.22 Kumulative Überlebensrate nach TASH
- Abbildung 4.23 Ereignisfreies Überleben nach TASH in Abhängigkeit von der postinterventionellen NYHA-Klasse
- Abbildung 4.24 Ereignisfreies Überleben nach TASH in Abhängigkeit von einem implantierten ICD

## 10 Fragebogen

### Fragebogen für Patienten/innen mit Hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie

Sehr geehrte(r) Patient/in,  
das Deutsche Herzzentrum Berlin (DHZB) bittet sie im Rahmen einer Qualitätssicherung für seine Patienten/innen mit Hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie und Zustand nach Transkoronarer Ablation der Septum Hypertrophie (TASH) diesen Fragebogen auszufüllen. Es ist uns wichtig zu erfahren, inwieweit sich dieser Eingriff auf Ihre Lebensqualität ausgewirkt hat. Des Weiteren möchten wir Sie um eine persönliche Vorstellung in der Kardiologischen Ambulanz des DHZB bitten, damit wir uns mithilfe geeigneter moderner Diagnostik einen Überblick über Ihren aktuellen Gesundheitszustand verschaffen können.  
Wir bedanken uns recht herzlich für Ihre Teilnahme.

Mit freundlichen Grüßen

Name: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Alter bei Diagnosestellung: \_\_\_\_\_

#### **1. Aktuelle Symptome (Zutreffendes bitte ankreuzen):**

- Dyspnoe (Atemnot)  
wenn vorhanden:  bei stärkerer Belastung (z.B. Sport; mehrere Etagen Treppensteigen)  
 bei leichter Belastung (z.B. Haushaltsarbeit; eine Etage Treppensteigen)  
 in Ruhe
- Angina (Enge- bzw. Druckgefühl oder Schmerzen hinter dem Brustbein)
- Palpitationen (subjektiv ungewöhnlich schnelles, kräftiges oder unregelmäßiges Herzschiagen; Herzstolpern)
- Schwindel
- Synkope (kurz andauernde Bewusstlosigkeit)

#### **2. Welche Medikamente nehmen Sie aktuell ein?**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**3. Leiden Sie an Herzrhythmusstörungen?**

ja  nein

Wenn ja welche? \_\_\_\_\_

**4. Wurde Ihnen ein Herzschrittmacher eingesetzt?**

ja  Ein-Kammer-Schrittmacher  nein  
 Zwei-Kammer-Schrittmacher

Wenn ja wann und wo? \_\_\_\_\_

**5. Wurde Ihnen ein Defibrillator eingesetzt?**

ja  Ein-Kammer-Defibrillator (ICD)  nein  
 Zwei-Kammer-Defibrillator (ICD)

Wenn ja wann und wo? \_\_\_\_\_

**6. Wurden nach der ersten TASH weitere Eingriffe vorgenommen?**

nein

ja  erneute TASH Anzahl: \_\_\_\_\_  
 Myektomie

Wenn ja wann und wo? \_\_\_\_\_

**7. Sind Familienangehörige an Hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) erkrankt oder sind Fälle eines plötzlichen Herztodes bekannt?**

nein

ja, bei Familienangehörigen ist bekannt  HOCM  
 Plötzlicher Herztod

## 11 Patientendaten

Tabelle 1: Klinische Symptomatik 1

Patient	Synkopen [n]			Schwindel [n]			Angina pectoris [n]			Palpitationen [n]		
	prä <sup>1</sup>	post <sup>2</sup>	post <sup>3</sup>	prä <sup>1</sup>	post <sup>2</sup>	post <sup>3</sup>	prä <sup>1</sup>	post <sup>2</sup>	post <sup>3</sup>	prä <sup>1</sup>	post <sup>2</sup>	post <sup>3</sup>
1	0	0		0	0		1	0		1	0	0
2	0	0		0	0		0	1		0	0	1
3	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
6	0	0		0	1		1	1		0	1	1
7	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0
8	0	0		0	0		0	0		0	0	0
9	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0
10	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
12	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
13	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1
14	0			0			0			1		
15	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
17	0	0		1	1		1	1		0	0	1
18	0	0		1	0		0	0		0	0	0
19	0	0		0	1		0	0		0	0	0
20	0	0		0	0		0	0		1	0	0
21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0
23	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	1	0		1	0		0	0		0	0	0
26	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0
27	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
29	0	0		1	1		1	1		1	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
31	0			1			0			0		
32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34	0			0			0			0		
35	0	0		0	0		0	0		0	0	0
36	0			0			1			1		
37	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
38	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
39	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
40	1			1			0			1		
41	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
42	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
43	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1
44	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0
45	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	0	0		0	0		0	0		0	0	0
47	1			0			0			0		
48	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0
49	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0

Tabelle 2 : Klinische Symptomatik 2

Patient	NYHA-Klasse [I-IV]				Maximal erreichte Wattstufe unter Belastung [Watt] <sup>5</sup>			
	prä <sup>1</sup>	post <sup>2</sup>	post <sup>3</sup>	post <sup>4</sup>	prä <sup>1</sup>	post <sup>2</sup>	post <sup>3</sup>	post <sup>4</sup>
1	2	2		1	212	212		200
2	1	2		3	150	150		150
3	2	1	1	1	125	125	125	125
4	4	1	1	1				
5	2	1	1	1	100	123	100	100
6	2	2			75	75		
7	3	2	3	3	75	100	100	100
8	1	1			175	175		
9	2	1	1	1	100	100	150	150
10	1	1	1	1	200	225	225	225
11	2	1	2	2	100	125	100	100
12	2	2	1	1	50	50	50	50
13	3	2	2	2				
14	2							
15	1	1	1	1				
16	2	1	1	1	50	75	75	75
17	2	2		2	150	150		150
18	1	1		1	125	175		175
19	2	2			130	100		
20	2	2		2	75	100		75
21	2	1	1	1	100	100	100	100
22	2	1	1	1	125	125	100	100
23	2	1	1	1	50	50	50	50
24	1	1	1					
25	2	2			50	75		
26	2	2	2	2	150	150	175	175
27	2	1	2	2	100	75	100	100
28	1	1	1	1	75	75	100	100
29	3	1			75	90		
30	3	1	1	1	75	100	100	
31	1				125			
32	1	1	1	1				
33	1	1	1	1	100	125	125	125
34	3							
35	3	2			75	100		
36	3							
37	2	1	1	1	100	100		125
38	3	1	1	1	175	125	175	175
39	1	1	1	1	200	200	150	150
40	3				75			
41	2	1	2	2	100	150	100	100
42	2	1	1	1	100	100	125	125
43	1	1	1	1	150	175	175	175
44	2	2	2	2				
45	1	1	1	1	200	225	275	275
46	2	2			125	125		125
47	1							
48	3	1	1	1	125	150	150	150
49	2	1	1	1	125	100	100	100



Tabelle 3: Elektrokardiografie

Patient	PQ-Intervall [ms]				QRS-Intervall [ms]				Ventrikulär Rhythmusstörungen [n]			
	prä <sup>1</sup>	post <sup>2</sup>	post <sup>3</sup>	post <sup>4</sup>	prä <sup>1</sup>	post <sup>2</sup>	post <sup>3</sup>	post <sup>4</sup>	prä <sup>1</sup>	post <sup>2</sup>	post <sup>3</sup>	post <sup>4</sup>
1	156	150		148	92	94		96	0	0		0
2	216	236		206	100	108		108	0	0		0
3	238	228	228	228	134	130	130	130	1	1	1	1
4	152	154	154	154	112	60	60	60	0	0	0	0
5	208	200	226	226	82	84	86	86	1	1	0	0
6	154	148			94	102			0	0		
7	226	222	214	214	92	86	94	94	0	0	1	1
8	150	156			94	80			0	0		
9	168	146	170	170	126	120	128	128	0	0	0	0
10	130	134	176	176	92	92	90	90	0	0	0	0
11	174	148	138	138	90	100	92	92	1	1	0	0
12	162	160	161	161	94	86	90	90	1	0	0	0
13	172	166	162	162	78	78	120	120	0	0	0	0
14	142				148				0			
15	180	180	220	220	100	100	98	98	0	0	0	0
16	150	134	166	166	94	94	86	86	0	0	1	1
17	172	182		172	108	98		92	1	1		0
18	186	180		208	100	100		118	0	0		0
19	130	140			90	90			0	0		
20	220	246		215	128	124		130	1	0		1
21	150	174	176	176	88	92	96	96	0	0	0	0
22	152	152	153	153	92	90	80	80	1	1	0	0
23	170	160	164	164	150	152	152	152	0	0	0	0
24	154	160	160	160	98	100	100	100	0	0	0	0
25	156	156			100	100			0	0		
26	150	182	162	162	92	88	86	86	1	0	0	0
27	164	188	192	192	142	134	138	138	0	0	0	0
28	140	180	182	182	108	104	100	100	0	0	0	0
29	196	204			101	108			0	0		
30	166	194	194	194	94	92	92	92	0	0	0	0
31	148				98				0			
32	154	168	168	168	104	128	128	128	0	0	0	0
33	196	202	242	242	92	94	102	102	0	0	0	0
34	156				94				0			
35	170	186			84	76			0	0		
36	148				76				1			
37	136	138	140	140	78	120	120	120	0	0	0	0
38	132	158	156	156	106	114	122	122	0	1	0	0
39	156	156	144	144	106	100	104	104	1	0	0	0
40	204				102				0			
41	144	154	170	170	96	152	142	142	0	0	0	0
42	192	186	172	172	120	116	116	116	0	0	0	0
43	126	112	134	134	90	90	96	96	0	0	1	1
44	162	166	166	166	100	98	98	98	1	0	0	0
45	136	136	184	184	78	78	106	106	1	0	0	0
46	214	208			104	104			0	0		
47	178				162				0			
48	134	126	126	126	108	112	112	112	0	0	0	
49	178	170	170	170	90	92	92	92	0	0	0	0

Tabelle 4: Echokardiografie 1

Patient	LVEDD [mm] <sup>6</sup>			LA [mm] <sup>6</sup>			HWed [mm] <sup>6</sup>		
	prä <sup>1</sup>	post <sup>2</sup>	post <sup>3</sup>	prä <sup>1</sup>	post <sup>2</sup>	post <sup>3</sup>	prä <sup>1</sup>	post <sup>2</sup>	post <sup>3</sup>
1	46	46		48	50		11	13	
2	51	45		47	53		14	18	
3	48	49	49	44	42	42	15	19	19
4	33	33	33	42	45	45	16	17	17
5	31	39	36	40	46	50	19	13	14
6	52	44		42	42		11	10	
7	44	42	44	48	43	55	14	12	7
8	37	36		34	34		12	12	
9	34	37	41	46	41	51	13	13	14
10	42	42	47	48	42	42	12	11	11
11	45	46	43	40	42	38	9	10	10
12	48	54	63	55	56	66	10	9	8
13	35	43	39	49	48	43	11	10	11
14	47			57			10		
15	42	41	44	40	40	38	6	7	15
16	45	38	46	51	45	46	13	14	10
17	48	47		49	46		12	12	
18	50	55		52	53		14	12	
19	45	40		35	33		10	7	
20	52	45		35	33		10	10	
21	39	39	42	45	38	44	14	13	9
22	52	50	52	45	48	56	14	13	13
23	43	42	45	44	45	40	19	17	16
24	45	50	50	44	31	31	11	12	12
25	36	35		39	37		12	8	
26	50	53	60	54	57	66	12	12	15
27	48	48	51	54	47	40	16	14	14
28	31	45	39	41	41	44	16	8	12
29	41	43		48	60		16	14	
30	44	42	42	43	41	41	11	10	10
31	29			34			9		
32	56	56	56	67	72	72	14	16	16
33	47	52	51	42	40	47	13	13	17
34	35			45			20		
35	35	50		40	41		14	14	
36	40			41			12		
37	31	34	35	43	42	40	13	10	8
38	48	44	54	55	40	36	14	17	13
39	40	44	41	35	29	40	11	9	10
40	41			45			11		
41	54	44	37	55	47	50	16	14	10
42	44	46	44	40	49	54	13	17	16
43	45	41	50	32	33	45	14	13	14
44	35	33	43	36	34	42	14	11	9
45	34	33	55	48	46	56	25	24	12
46	57	55		40	40		14	13	
47	52			42			10		
48	46	52	41	45	46	42	14	11	12
49	34	46	46	47	43	43	14	10	10

Tabelle 5: Echokardiografie 2

Patient	Mitralklappeninsuffizienz [Grad 0 – 4] <sup>6</sup>			SAM-Phänomen [n] <sup>6</sup>		
	prä <sup>1</sup>	post <sup>2</sup>	post <sup>3</sup>	prä <sup>1</sup>	post <sup>2</sup>	post <sup>3</sup>
1	1	1		1	1	
2	1	1		1	1	
3	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	0	1	1
5	1	1	0	1	0	0
6	0	0		0	0	
7	0	1	1	0	1	1
8	1	1		1	0	
9	1	1	1	1	1	0
10	1	1	1	0	0	0
11	1	1	0	0	0	0
12	2	1	1	0	1	1
13	0	1	1	1	1	1
14	2			1		
15	1	1	1	1	0	1
16	1	1	1	1	0	0
17	1	1		1	1	
18	1	1		1	1	
19	1	1		1	1	
20	1	1		1	1	
21	1	1	1	1	1	1
22	1	0	1	1	0	0
23	1	1	1	1	1	1
24	1	0	0	0	0	0
25	1	1		1	1	
26	1	1	1	0	0	0
27	1	1	1	1	0	0
28	1	1	1	0	1	1
29	1	1		1	1	
30	1	1	1	1		
31	1			0		
32	1	1	1	1	1	1
33	1	1	1	1	1	1
34	1			0		
35	1	0		1	0	
36	1			1		
37	1	1	1	1	1	1
38	1	1	1	0	0	0
39	1	1	0	1	0	0
40	2			1		
41	2	1	1	1	1	1
42	1	1	1	1	1	0
43	1	1	1	1	1	1
44	1	1	0	1	1	0
45	1	1	1	1	0	1
46	1	1		0	0	
47	1			0		
48	1	1	1	1	1	1
49	1	1	1	0	0	0

Tabelle 6: Echokardiografie 3

Patient	LVOTG [mmHg] <sup>7</sup>		LVOTG [mmHg] <sup>6</sup>				IVSed [mm] <sup>6</sup>			
	prä <sup>8</sup>	post <sup>8</sup>	prä <sup>1</sup>	post <sup>2</sup>	post <sup>3</sup>	post <sup>4</sup>	prä <sup>1</sup>	post <sup>2</sup>	post <sup>3</sup>	post <sup>4</sup>
1	120	0	49,0	20,3		14,2	26	25		23
2	160	70	16,0	83,0		14,0	17	19		19
3	60	5	68,0	26,0	26,0	26,0	22	19	19	19
4	60	60	130,0	42,0	42,0	42,0	21	21	21	
5	40	0	32,5	17,5	11,6	11,6	23	22	21	23
6	120	10	116,6	7,0			25	23		
7	120	30	11,2	23,0	23,0	23,0	20	19	23	23
8	116	0	185,0	42,0			15	18		
9	120	40	27,0	23,0	13,0	13,0	23	15	20	20
10	50	0	16,0	12,7	7,0	7,0	24	20	22	22
11	100	0	12,0	7,0	7,0	7,0	19	19	20	20
12	100	60	100,0	7,0	7,0	7,0	18	15	11	12
13	100	10	74,0	7,0	7,0	7,0	22	18	18	
14	80	20	116,6				17			
15	80	20	71,0	25,0	52,0	52,0	32	27	29	
16	60	0	83,0	67,2	13,0	13,0	21	22	17	17
17	80	0	36,0	50,0		50,4	20	26		22
18	100	0	163,8	64,0		14,0	20	18		18
19	50	35	52,0	9,6			16	29		
20	80	40	100,0	80,0		77,4	21	19		15
21	100	30	51,0	83,5	59,6	59,6	11	10	10	10
22	80	0	42,0	19,0	21,2	21,2	29	28	29	29
23	110	10	92,0	19,0	19,5	19,5	20	20	19	19
24	80	0	16,0	7,0	7,0	7,0	15	13	13	
25	120	80	121,0	153,0			20	19		
26	100	10	37,0	35,0	25,6	25,6	21	22	23	23
27	100	30	64,0	103,0	36,0	36,0	20	19	21	21
28	160	30	201,0	64,0	27,0	27,0	18	16	13	13
29	60	10	81,0	30,3			21	17		
30	60	0	56,0	14,0	14,0	14,0	15	13	13	
31	30	0	30,0				21			
32	80	0	46,0	23,0	23,0	23,0	16	18	18	
33	100	60	77,0	74,0	39,0	39,0	21	15	19	21
34	60	10	49,0				19			
35	60	0	70,0	14,0			23	23		
36	80	0	70,0				22			
37	30	0	36,0	9,0	33,0	33,0	25	19	19	19
38	30	0	41,0	25,0	14,7	14,7	23	23	18	18
39	30	0	28,0	13,0	14,4	14,4	13	13	13	13
40	100	20	61,0				17			
41	70	0	150,0	31,0	31,4	31,4	19	20	18	18
42	110	0	74,0	14,0	31,4	31,4	22	17	22	22
43	80	0	104,0	44,0	104,4	104,4	19	19	17	18
44	80	0	108,0	16,0	18,0	18,0	23	18	23	
45	60	15	18,0	38,4	17,6	17,6	26	30	21	21
46	80	30	74,0				25	25		12
47	40	0	14,0				20			
48	80	5	62,4	81,0	28,3	28,3	21	15	21	21
49	62	0	75,3	11,0	11,0	11,0	21	12	12	13

**Legende**

- <sup>1</sup> Präinterventionelle Daten (49 Patienten)
- <sup>2</sup> Nachkontrolle nach  $\bar{O} 2,3 \pm 1,4$  Monaten (43 Patienten)
- <sup>3</sup> Nachkontrolle nach  $\bar{O} 41,4 \pm 34,5$  Monaten (31 Patienten)
- <sup>4</sup> Nachkontrolle nach  $\bar{O} 41,7 \pm 32,6$  Monaten (36 Patienten)
- <sup>5</sup> fehlende Daten von 10 Patienten
- <sup>6</sup> Daten Ekkokardiografie
- <sup>7</sup> Daten Herzkatheter
- <sup>8</sup> Messung vor und nach TASH im Herzkatheter

Tabelle 7: Indikation zur TASH bei Patienten mit NYHA-Klasse I

Patienten mit NYHA-Klasse I	Indikation/en für TASH
<b>Patient 1</b>	Progredienter Krankheitsverlauf bei positiver Familienanamnese für HOCM, LVOTG bei Belastung: 160mmHg, Flussbeschleunigung (FB) bei Belastung: 6,3m/s
<b>Patient 2</b>	LVOTG in Ruhe: 185mmHg, FB in Ruhe: 6,8m/s
<b>Patient 3</b>	Dyspnoe, Schwindel, Synkope, LVOTG bei Belastung: 77mmHg, FB bei Belastung: 4,4m/s
<b>Patient 4</b>	Schwindel, LVOTG in Ruhe: 71mmHg, FB in Ruhe: 4,2m/s
<b>Patient 5</b>	Dyspnoe, Schwindel, LVOTG in Ruhe: 163,8mmHg, FB in Ruhe: 6,4m/s
<b>Patient 6</b>	Progredienter Krankheitsverlauf, LVOTG bei Belastung: 80mmHg, FB bei Belastung: 4,5m/s
<b>Patient 7</b>	Palpitationen, eingeschränkte Belastbarkeit in der Ergometrie, LVOTG in Ruhe: 201mmHg, FB in Ruhe: 7,1m/s
<b>Patient 8</b>	Schwindel, progredienter Krankheitsverlauf, LVOTG in Ruhe: 30mmHg, FB in Ruhe: 1,9m/s
<b>Patient 9</b>	Progredienter Krankheitsverlauf, LVOTG unter Belastung: 80mmHg, FB unter Belastung: 4,5m/s
<b>Patient 10</b>	LVOTG in Ruhe: 77mmHg, FB: 4,4m/s
<b>Patient 11</b>	Schwindel, progredienter Krankheitsverlauf im Alter von 25 Jahren, LVOTG in Ruhe: 28mmHg, FB in Ruhe: 1,8m/s
<b>Patient 12</b>	Palpitationen, Schwindel, Progredienter Krankheitsverlauf bei positiver Familienanamnese für HOCM, LVOTG in Ruhe: 104mmHg, FB in Ruhe: 3,1m/s
<b>Patient 13</b>	Progredienter Krankheitsverlauf, LVOTG bei Belastung: 60mmHg, FB bei Belastung: 3,9m/s
<b>Patient 14</b>	Synkope, progredienter Krankheitsverlauf, LVOTG unter Belastung: 40mmHg, FB unter Belastung: 3,2m/s

## Eidesstattliche Versicherung

Ich, Annika Wanda Dora Sander, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Ergebnisse der Transkoronaren Ablation der Septumhypertrophie mit Polyvinylalkohol-Schaumpartikeln in der Behandlung der Hypertrophen obstruktiven 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.

Unterschrift

Berlin, den 10.07.2014

## **Lebenslauf**

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



## **Publikationsliste**

Percutaneous Transluminal Septal Myocardial Ablation (PTSMA) using Polyvinyl Alcohol Foam particles (Contour® PVA Embolization Particles) in the treatment of Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A single centre experience.

Mattias Roser, MD, Annika Sander, Stephan Dreysse, MD, Ernst Wellnhofer, MD, Eckart Fleck, MD.

Postervortrag- und präsentation auf der 77. Jahrestagung der DGK in Mannheim (27.-30.April 2011)

## Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Eckart Fleck, Direktor der Klinik für Innere Medizin und Kardiologie des Deutschen Herzzentrum Berlin, für die Möglichkeit, dass ich die Arbeit an seiner Klinik durchführen durfte.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Dr. Mattias Roser für die Bereitstellung und Überlassung des Themas, als auch für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung und Beratung. Durch ihn wurden mir Zusammenhänge in überaus hilfreichen und informativen Gesprächen nahegebracht.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn PD Dr. Ernst Wellnhofer für die sehr gute Zusammenarbeit während der statistischen Auswertung und seinen unermüdlichen Erklärungen bezüglich statistischer Zusammenhänge.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Frau Dr. Christina Koch, die mir diese Dissertation vermittelt hat, sowie bei Frau Reinhilde und Herrn Dr. Klaus Machalet für das Lektorat und Frau Verena Rudolph für die technische Unterstützung.

Bei den Schwestern der Kardiologischen Ambulanz des Deutschen Herzzentrum Berlin bedanke ich mich für das Verständnis bei meiner Datenrecherche und für die Hilfe bei der Durchführung der Langzeitnachkontrollen der Patienten.

Gedankt sei auch allen Freunden und Bekannten, die mich bei der Realisierung der Arbeit unterstützten und ermunterten.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie für die Unterstützung während meines Studiums, meiner Doktorarbeit und darüber hinaus.