

AUS DER KLINIK FÜR KARDIOLOGIE UND INTERNISTISCHE INTENSIVMEDIZIN
KLINIKUM BIELEFELD MITTE
DER
STÄDTISCHEN KLINIKEN BIELEFELD
AKADEMISCHES LEHRKRANKENHAUS DER
WESTFÄLISCHEN WILHELMS-UNIVERSITÄT MÜNSTER
LEITUNG: PROF. DR. MED. H. KUHN

**Belastbarkeit und Blutdruckverhalten unter fahrradergometrischer Belastung
bei Patienten mit hypertrophisch obstruktiver Kardiomyopathie:
Untersuchungen vor und nach
Transkoronarer Ablation der Septum-Hypertrophie**

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Ursel Elmendorf-Daut

2005

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab
Dekan

Referent: Prof. Dr. Kuhn

Korreferent: Prof. Dr. Kelm

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Einleitung und Übersicht.....	3
Ziel der Arbeit	9
Patienten und Methoden	10
Patientenkollektiv.....	10
Belastungs-EKG	17
TASH-Behandlung.....	18
Statistik.....	20
Ergebnisse.....	21
Belastbarkeit und Blutdruck vor TASH-Behandlung	21
Belastbarkeit und Blutdruck 6 Monate nach TASH-Behandlung.....	24
Datenvergleich vor und nach TASH	27
Abnorme Blutdruckantwort bei Belastung (ABPR).....	35
Korrelation ABPR mit dem Ereignis Synkope	40
Korrelation ABPR mit dem Ereignis Plötzlicher Herztod	42
Diskussion	43
Einschränkende Studienbedingungen	60
Schlussfolgerungen	61
Akronyme	62
Literaturverzeichnis	63
Zusammenfassung	72
Danksagung	74
Lebenslauf.....	75

Einleitung und Übersicht

Die hypertrophische Kardiomyopathie (HCM) ist eine genetisch determinierte und mit einer Prävalenz von 1:200 bis 1:500 häufige Herzerkrankung, deren klinisches Merkmal eine ausgeprägte links- und/oder rechtsventrikuläre Myokardhypertrophie ist [1-5]. Klinisch wird unterschieden zwischen der hypertrophisch nicht obstruktiven Kardiomyopathie (HNOCM) und der hypertrophisch obstruktiven Kardiomyopathie (HOOCM) in Abhängigkeit von der Lokalisation der Hypertrophie und dem Nachweis einer Obstruktion. Bei der typischen HOOCM findet sich eine asymmetrische Hypertrophie des linksventrikulären Myokards mit Betonung im Bereich des subaortalen Septums und daraus resultierender Obstruktion (systolischer Druckgradient in Ruhe > 30 mmHg) im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) [6]. Seltener ist die atypische HOOCM mit mittseptaler Hypertrophie des Septums und Ausbildung einer mittventrikulären Obstruktion. [7].

Bei der HNOCM kann das gesamte Myokard des linken Ventrikels von dem Hypertrophieprozess betroffen sein. Es fehlt die Entwicklung eines intraventrikulären Gradienten in Ruhe sowie unter Provokation [8].

Der Vererbungsmodus ist bis auf wenige Ausnahmen autosomal-dominant mit deutlich variabler Expressivität [9, 10]. Folge dieser Mutationen sind Veränderungen der kontraktilen Proteine der Herzmuskelzelle. Bis heute konnten bereits 11 verschiedene Gene und über 200 verschiedene Punktmutationen identifiziert werden [4]. Im einzelnen sind bis heute u.a. Mutationen nachgewiesen, welche die β -Myosin-Heavy-Chain-Filamente, die Aktin-Filamente, das Troponin T, das Troponin I, das α -Tropomyosin und das Myosin-bindende Protein C betreffen [11-17].

Die veränderten kontraktilen Elemente verursachen je nach Art der Mutation eine

unterschiedlich ausgeprägte Störung der Zellbinnenstruktur und eine Störung der Zellarchitektur im Gewebeverband. Die mikro- und makroskopisch imponierende Hypertrophie des Myokards ist offenbar eine kompensatorische Reaktion auf die gestörte Zellstruktur [18]. Die Troponin T-Mutationen führen vorrangig zu einer schweren Störung der Anordnung der Myozyten im Gewebeverbund [12].

Neben den Veränderungen der kardialen Myozyten wurden histologisch qualitative und quantitative Veränderungen der perivaskulären Kollagenmatrix im Sinne einer Fibrose gefunden [12, 19]. Somit ist die HCM auch eine Erkrankung des Interstitiums.

Die klinische Diagnose einer HOCM wird gestellt bei echokardiographisch nachweisbarer asymmetrischer septaler Hypertrophie des linken Ventrikels mit Ausbildung eines Gradienten in Ruhe oder postextrasystolisch bzw. nach Belastung (körperlich oder pharmakologisch). Andere kardiale oder systemische Erkrankungen als Ursache eines Hypertrophieprozesses müssen ausgeschlossen werden. Eine subaortale Septumdicke von mehr als 15mm ist verdächtig auf das Vorliegen einer HOCM. Das vordere Mitralsegel ist elongiert und zeigt einen veränderten Klappenschluss, bei dem sich nicht die Segelspitzen, sondern die Segelklappenkörper aneinander lagern [20]. Hinzu kommt bei vielen Patienten eine Verlagerung des vorderen Papillarmuskels nach ventral.

Die subaortale Obstruktion entsteht anatomisch durch die Annäherung des verdickten Septums an die Hinterwand des linken Ventrikels und den freien Rand des vorderen Mitralsegels [21].

Eine Folge der veränderten Anatomie des HOCM-Herzens und nicht Ursache der Obstruktion ist die systolische Vorwärtsbewegung (systolic anterior motion = SAM) des vorderen Mitralsegels (AML): der freie Rand des AML erreicht einen mittsystolischen

Kontakt mit dem subaortal hypertrophierten ventrikulären Septum. Als Ursache für das SAM-Phänomen wird diskutiert ein Venturi-Effekt, ferner die ausgeprägte Abknickung der Ventrikellängsachse mit Vorwölbung des obstruierenden Septumwulstes und entsprechender Verlagerung der Zugrichtung des Ansatzpunktes der Mitralsegel [22].

Die beschriebenen Veränderungen der Mitralsegel bei der HOCM sind für eine begleitende Mitralinsuffizienz verantwortlich [4, 18]. Diese Mitralinsuffizienz verschlechtert die Auswurfleistung des linken Ventrikels zusätzlich.

Eine nachweisbare Ausflusstraktobstruktion in Ruhe ist für die Diagnose einer HOCM nicht zwingend erforderlich, zumal der Gradient sehr variabel sein kann [4, 23]. Postextrasystolisch und nach Belastung kommt es zu einer Augmentation, bzw. dem Auftreten des Gradienten (mindestens 30 mmHg [4]).

Eine weitere Beeinträchtigung der kardialen Funktion entsteht durch die diastolische Funktionsstörung des linken Ventrikels [24-26]. Es summieren sich die Effekte der hypertrophiebedingten diastolischen Dehnbarkeitsstörung, der erhöhten Gewebesteifigkeit durch die interstitielle Fibrose und die Verringerung des linksventrikulären Volumens [18]. Diese erschwerte diastolische Füllung führt konsekutiv zu einer erhöhten atrialen Druck- und Volumenbelastung mit nachfolgender Vergrößerung insbesondere des linken Vorhofes [27].

Hierdurch wird das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigt. Bei einer Prävalenz von 22% und einer Inzidenz von 2%/Jahr besteht hier ein bedeutsames Problem [28].

So führt Vorhofflimmern bereits bei normofrequenten Kammeraktionen zu einer Verminderung des Herzminutenvolumens. Vorhofflimmern mit tachyarrhythmischen Phasen kann zu einer akuten Herzinsuffizienz führen und begünstigt bei schneller AV-Überleitung den Übergang in polymorphe ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern [29]. Insbesondere ältere HOCM-Patienten mit Vorhofflimmern haben

ein hohes Risiko für cerebrale Insulte durch kardiale Embolien [30].

Ventrikuläre Rhythmusstörungen in Form isolierter VES oder nichtanhaltender ventrikulärer Tachykardien werden bei Patienten mit einer HOCM beobachtet und als Risikofaktor für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes diskutiert [4, 31, 32]. Im Unterschied zum arrhythmogenen Substrat bei der koronaren Herzerkrankung kann das Auftreten ventrikulärer Tachykardien bei HOCM-Patienten mit Wahrscheinlichkeit auf die veränderte Myokardtextur (Myozyten-Dissarray, Fibrosierung) zurückgeführt werden. Zusätzliche Einflüsse (Minderperfusion, Hypotension, myokardiale Ischämie, autonome Fehlregulation) können das Auftreten ventrikulärer Tachykardien begünstigen [33].

Die Angina pectoris-Symptomatik der HOCM-Patienten ist selten durch das zusätzliche Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung bedingt. Bei angiographisch unauffälligen Koronargefäßen wurde eine myokardiale Perfusionsstörung bzw. eine regionale Glucoseutilisationstörung nachgewiesen [34]. Als Ursache werden die Kompression septaler Arteriolen, myokardiale Muskelbrücken, eine verminderte diastolische Koronarfüllung aufgrund der diastolischen Funktionsstörung und das Missverhältnis zwischen Kapillargefäßen und Anzahl der Herzmuskelzellen im hypertrophischen Gewebe diskutiert [18].

Neben dem myokardialen Hypertrophieprozess besteht bei einem Teil der Patienten eine autonome Dysfunktion [35]. Diese kann vermutet werden bei Synkopen in der Anamnese, bei Vorliegen einer verminderten Herzfrequenzvariabilität oder einem inadäquaten Blutdruckanstieg bei Belastung (Abnormal Blood Pressure Response = ABPR). Als möglicher Ausdruck der autonomen Dysregulation muss wahrscheinlich auch das ätiologisch noch nicht vollständig aufgeklärte „abrupt coronary no-flow“

Phänomen diskutiert werden [36, 37].

Der Nachweis einer autonomen Dysfunktion in Form eines inadäquaten Blutdruckanstiegs konnte mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod in Verbindung gebracht werden [32, 35, 38, 39].

Für große Patientenpopulationen mit hypertrophischer Kardiomyopathie (HCM) sind Mortalitätsraten von 1% pro Jahr beschrieben [6]. An Tertiärzentren behandelte Patienten mit erheblicher klinischer Beeinträchtigung sowie Patienten mit obstruktiver Form der HCM zeigen eine deutlich höhere jährliche Mortalität (in Subkollektiven 3-6 %) [6, 40]. Kardiovaskuläre Todesursachen bei HOCM-Patienten sind der plötzliche Herztod (bei jungen Patienten), cerebrale embolische Insulte sowie fortschreitende Herzinsuffizienz (bei älteren Patienten) [6, 30].

Die Therapie bei HOCM richtet sich nach den Beschwerden des Patienten. Ziel ist die Beseitigung von Symptomen einer Herzinsuffizienz. Dabei gilt die Reduktion des Gradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt als Maß für den erreichten Therapieerfolg. Bei Patienten mit geringer Beeinträchtigung kann eine medikamentöse Therapie mit Verapamil oder Betablockern erfolgen [41, 42]. Als alternative Therapie wird die Schrittmachertherapie mit AV-sequentieller Stimulation eingesetzt [43]. Als Goldstandard der Therapie bei hochsymptomatischen Patienten gilt bis heute die operative Myektomie nach Morrow. Bis Mitte der 90er Jahre war dies die effektivste und einzige interventionelle Therapiemöglichkeit der HOCM [44].

Mit der Einführung der katheterinterventionellen Septumreduktion hat sich eine neue Therapiemöglichkeit entwickelt, welche hämodynamische Ergebnisse erzielt, die mit der Myektomie vergleichbar sind [45].

Das Konzept der transkoronaren Ablation der Septumhypertrophie (TASH) wurde 1994

von der Arbeitsgruppe am Klinikum Bielefeld vorgestellt bei der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie [45]. Die erste therapeutische Anwendung des Verfahrens wurde 1995 durch Sigwart publiziert [46]. Das Behandlungsprinzip besteht in der Induktion einer lokalen Kontraktionsstörung des obstruierenden Septumwulstes durch Injektion von absolutem Alkohol mittels PTCA-Technik in einen geeigneten proximalen septalen Ast der linken Koronararterie. Der Alkohol bewirkt eine myokardiale Ischämie, verursacht eine intravaskuläre Thrombose im selektierten Septalast sowie eine chemische Schädigung der Myozyten mit nachfolgender Kontraktionsstörung und narbiger Schrumpfung [47]. Als Konsequenz kommt es zu einer Abnahme der Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) [43, 48], nachweisbar an der Reduktion des invasiv gemessenen Gradienten um mindestens 50% in Ruhe und nach Provokation [47].

Ziel der Arbeit

Ein inadäquater Blutdruckanstieg unter Belastung bei HOCM-Patienten wurde erstmals 1970 von Edwards beschrieben und ist inzwischen als prognostisch bedeutsames Zeichen einer autonomen Dysfunktion anerkannt [35, 49].

Die abnorme Blutdruckantwort (ABPR = Abnormal Blood Pressure Response) bei symptomlimitierter fahrradergometrischer Belastung der Patienten ist definiert als:

- 1) eine belastungsinduzierte Hypotension, d.h. jeder Abfall des systolischen Blutdruckes während der Belastungsphase unter den Ausgangswert in Ruhe [50] und/oder
- 2) einen Abfall des systolischen Blutdruckes um mindestens 20mmHg während der Belastung nach anfänglichem Anstieg des Blutdruckes [50] und/oder
- 3) einen Anstieg des systolischen Druckes bei Belastung um weniger als 20mmHg über den Ausgangswert in Ruhe [50] bzw. als Anstieg des systolischen Druckes bei Belastung nur bis zu 20 mmHg über den Ausgangswert [51, 52]*.

Ziel dieser Arbeit ist es, innerhalb eines definierten Patientenkollektives mit HOCM

- 1) die Belastbarkeit mittels Fahrradergometer zu beschreiben,
- 2) das Blutdruckverhalten bei fahrradergometrischer Belastung zu analysieren,
- 3) die Prävalenz einer ABPR aufzuzeigen,
- 4) den Effekt der TASH-Behandlung auf die Belastbarkeit und die (gestörte) Blutdruckregulation zu untersuchen.

* Für die vorliegende Auswertung wurde ein Anstieg des systolischen Druckes um weniger als 20 mmHg über den Ausgangswert in Ruhe verwendet.

Patienten und Methoden

Patientenkollektiv

In der Zeit von 1995 bis 2000 wurden an den Städtischen Kliniken Bielefeld-Mitte 236 Patienten mit einer typischen HOCM mittels TASH behandelt.

Die Indikation zur TASH wurde gestellt bei Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomatik trotz Ausschöpfung der medikamentösen und evtl. Schrittmacher Therapie.

Im Rahmen der periinterventionellen Diagnostik wurde ab 1996 zunächst sporadisch, dann regelmäßig eine fahrradergometrische Belastung durchgeführt. Für die vorliegende Arbeit wurden retrospektiv Belastungs-EKGs vor der TASH-Behandlung und 6 Monate nach der Behandlung im Rahmen einer Halbjahresverlaufskontrolle ausgewertet.

Die ausgewerteten Daten des Belastungs-EKGs (Blutdruck, Herzfrequenz, Wattzahl) wurden retrospektiv anhand der Krankenakten erfasst. Sie bilden die Basis für die vorliegende Arbeit.

Bei 153 der 236 Patienten ist ein Belastungs-EKG vor TASH dokumentiert.

In den übrigen 72 Fällen wurde vor TASH kein Belastungs-EKG durchgeführt. Dabei handelt es sich in 13,8 % (n =9) der Fälle um schwerkranke Patienten im Stadium NYHA IV. Weitere Gründe für die Nicht-Durchführung waren: nichtkardiale körperliche Einschränkungen (z.B: Gonarthrose, Gelenkprothesen), die eine fahrradergometrische Belastung unmöglich machten, fehlende Bereitschaft der Patienten zum Belastungs-EKG oder zur Auswertung nicht vorliegende externe Voruntersuchungen.

Bei 93 Patienten ist ein Belastungs-EKG sowohl vor der TASH-Behandlung als auch im Rahmen der Halbjahresverlaufskontrolle dokumentiert. Sechsfundfünfzig Patienten

ließen die Halbjahresverlaufskontrolle nicht in unserer Klinik durchführen. Bei dem besonders großen Einzugsgebiet der Klinik fehlte bei diesen Patienten die Bereitschaft, eine weite Anfahrt zur Kontrolluntersuchung auf sich zu nehmen.

Vier Patienten verstarben in dem Zeitraum zwischen der TASH-Behandlung und der Halbjahresverlaufskontrolle: zwei Patienten hatten TASH- bzw. HOCM-assoziierte Komplikationen (No-Reflow bei Kontroll-Koronarangiographie, ventrikuläre Tachykardie) zwei Patienten verstarben an konkurrierenden nichtkardialen Erkrankungen (Darmembolie, COPD).

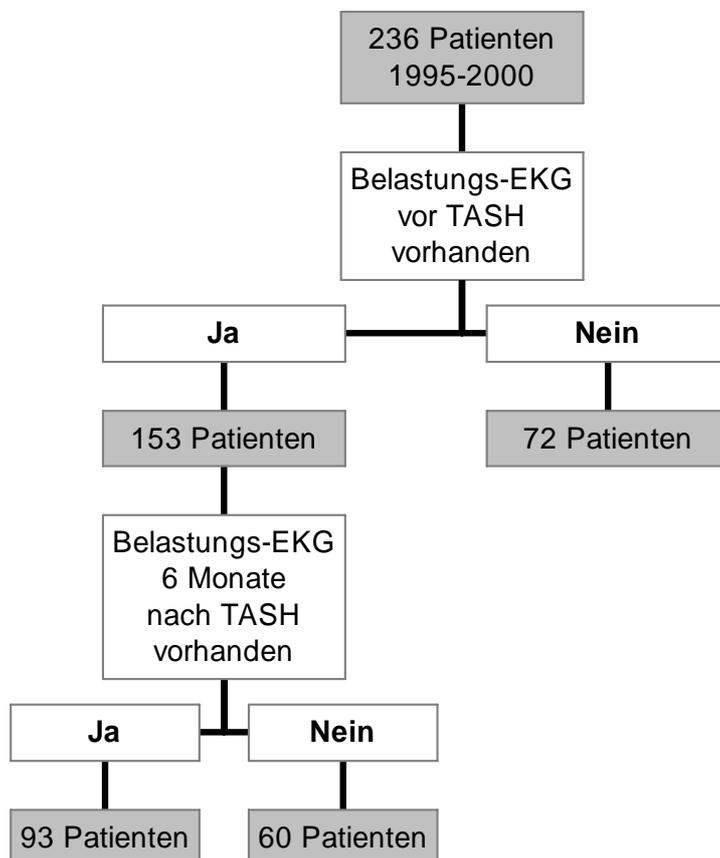


Abbildung 1: Patientenauswahl

Bei den im Ergebnisteil analysierten 93 Patienten bestand eine typische HOCM mit subaortaler Betonung der Septumhypertrophie.

Ergometrisch untersucht wurden 48 Männer (51,6%) und 45 Frauen (48,4%).

Das Alter der Patienten lag im Mittel bei $54,67 \pm 14,94$ Jahren, der jüngste Patient war 24, der älteste 81 Jahre zum Zeitpunkt der TASH-Behandlung. Das mittlere Alter der Männer lag bei $52,1 (\pm 12,4)$ Jahren, bei Frauen $57,4 (\pm 16,9)$ Jahre.

Die Diagnosestellung der HOCM erfolgte mittels transthorakaler und transoesophagealer Echokardiographie. Diagnosekriterium war der Nachweis einer subaortalen Septumhypertrophie mit Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt und das Fehlen einer anderen Ursache für die Hypertrophie. Die echokardiographisch ermittelte Septumdicke lag im Mittel bei $22,47 \pm 3,74$ mm (Minimum 14mm, Maximum 36 mm).

Tabelle 1 zeigt die invasiv gemessenen Daten der Herzkatheteruntersuchung aller 93 Patienten unmittelbar vor Durchführung der TASH-Behandlung (Laevokardiogramm und Gradientenmessung) und die Gradientenmessung am Ende der TASH-Prozedur.

	Vor TASH	Direkt nach TASH	p-Wert
Ruhegradient [mmHg]	48,44 ($\pm 41,20$)	7,24 ($\pm 12,23$)	< 0,001
post-ES-Gradient [mmHg]	143,99 ($\pm 53,33$)	39,08 ($\pm 48,78$)	< 0,001
Ejektionsfraktion vor TASH [%]	72,01 ($\pm 7,19$)		

Tab. 1: Invasive Messdaten im Rahmen der TASH.

Die Häufigkeiten einer familiären HOCM und von Begleiterkrankungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

	n	%
Familiäre HOCM	21	22,6
Koronare Herzerkrankung	13	14,0
Arterielle Hypertonie	28	30,1
Dyslipoproteinämie	28	30,1
Diabetes mellitus	8	8,6
Tumorerkrankung	1	1,1
Andere Begleiterkrankungen ^a	14	15,1

Tab. 2: Begleiterkrankungen

^a Z.n. Hirnblutung, Z.n. ischämischen Insult, Z.n. Schädel-Hirn-Trauma, Karzinom, Kriegsversehrtheit, schwere COPD, Colitis Ulcerosa, Depression, Noonan-Syndrom.

Entsprechend ihrer klinischen Beschwerdesymptomatik wurden die Patienten den Stadien nach NYHA I bis IV zugeordnet. Der Mittelwert der hier untersuchten Patienten lag vor der TASH-Behandlung bei $2,7 \pm 0,7$. Bei der Kontrolluntersuchung 6 Monate nach TASH lag das NYHA-Stadium im Mittel bei $1,6 \pm 0,7$ ($p < 0,001$).

Bei den Frauen war das Herzinsuffizienz-Stadium vor TASH schwerer (NYHA $3,0 \pm 0,6$) als bei den Männern (NYHA $2,4 \pm 0,7$, $p < 0,001$).

Synkopen

Als Synkope gewertet wurden anamnestische Angaben über einen akuten Bewusstseinsverlust, zum Teil mit Sturz und eventuell Verletzungsfolgen. Schwindel und präkollaptische Ereignisse zählten nicht als Synkope. Die Einordnung einer klinischen Symptomatik als Synkope, Kollaps oder unspezifische Schwindelsymptomatik erfolgte im Rahmen einer gezielten Anamneseerhebung des untersuchenden Arztes.

Von den untersuchten 93 Patienten hatten 26 (28,0%) eine oder mehrere Synkopen erlitten, von 64 Patienten (68,8%) wurden keine Synkopen angegeben.

Die Synkopen waren aufgetreten in einem Zeitraum von 10 Jahren bis zu wenigen Wochen vor der TASH-Behandlung. Zum Teil war durch das Ereignis Synkope erst die Diagnose einer HOCM gestellt worden oder aufgrund des Ereignisses die Zuweisung in unsere Klinik erfolgt zur weiteren Diagnostik und Therapie. Bedingt durch die retrospektive Datenerfassung für diese Arbeit konnte nur bei 13 der 26 Patienten mit anamnestischer Angabe von Synkopen aus den Krankenakten eruiert werden, wie häufig dieses Ereignis aufgetreten war und in welchem zeitlichen Abstand zur TASH-Behandlung (s.Tab. 3).

Patient Nr.	Anzahl Synkopen vor TASH [n]	Zeitraum zwischen letzter Synkope und TASH
1	1	28 Monate
3	1	24 Monate
8	3	120 Monate
10	1	1 Monat
11	2	Zeitraum nicht dokumentiert
12	1	2 Monate
13	3	36 Monate
16	2	96 Monate
19	1	24 Monate
20	1	Zeitraum nicht dokumentiert
21	1	9 Monate
23	3	Zeitraum nicht dokumentiert
24	3	Zeitraum nicht dokumentiert

Tab. 3: Synkopenhäufigkeit und Zeitraum vor TASH

Plötzlicher Herztod

Drei Patienten (3,2%) hatten vor der TASH-Behandlung ein reanimationspflichtiges Ereignis überlebt (mono- bzw. polymorphe ventrikuläre Tachykardien n=1, Kammerflimmern n=2).

Erregungsleitung

Die TASH-Behandlung führt zu einer gezielten Infarzierung des hypertrophischen Muskelgewebes subaortal. Durch die anatomische Nähe des His-/Purkinje-Systems zum Zielgebiet der TASH können im Rahmen der interventionellen Behandlung sowohl uni- und bifaszikuläre Blockierungen als auch AV-Blockierungen 1. bis 3. Grades auftreten. Tabelle 4 zeigt die Häufigkeit dieser Erregungsleitungsstörungen intraprozedural und im Verlauf.

	N	%
Sinusrhythmus während TASH	52	55,9
AV-Blockierungen während TASH	41	44,1
AV-Block III° 48 Std. nach TASH	15	16,1
AV-Block III° 6 Monate nach TASH	5	5,4
PM-Implantation nach TASH	16	17,2
ICD-Implantation nach TASH	3	3,2
LSB durch TASH	11	11,8
RSB durch TASH	31	33,3
Vorbestehender Schenkelblock	3	3,2
Vorbestehender AV-Block III°	1	1,1
Vorbestehende Schrittmachertherapie	2	2,2

Tab. 4: Erregungsleitungsveränderungen

Bei Patienten mit persistierendem oder intermittierendem AV-Block III° noch 48 Stunden nach TASH wurde ein permanenter Schrittmacher implantiert. Drei Patienten bekamen nach einem Reanimationsereignis bzw. bei Synkopen und dokumentierter ventrikulärer Tachykardie im Verlauf nach TASH einen implantierbaren Cardioverter/Defibrillator (ICD).

Belastungselektrokardiogramm

Bei allen Patienten wurde eine standardisierte fahrradergometrische Belastung im Sitzen durchgeführt unter simultaner manueller Blutdruckmessung und kontinuierlicher 12-Kanal-EKG-Aufzeichnung. Die Blutdruckmessung erfolgte mit Manschette und Stethoskop einmal in Ruhe, unter Belastung und in der Erholungsphase alle 2 Minuten. Eine vorbestehende medikamentöse Therapie wurde nicht verändert.

In einer einminütigen Aufwärmphase mussten die Patienten Rad fahren ohne Last. Daran anschließend folgte die erste Belastungsstufe mit 50 Watt, alle zwei Minuten wurde die Belastung um 25 Watt gesteigert. Die Belastung war symptomlimitiert.

Abbruchgründe waren Dyspnoe, Angina pectoris und periphere Erschöpfung.

Das Belastungs-EKG vor TASH wurde bei den 93 Patienten durchgeführt im Rahmen einer ambulanten Voruntersuchung oder anlässlich der stationären Aufnahme zur TASH-Behandlung. Die Ergometrie wurde $28,7 \pm 103$ Tage vor der Behandlung (Median 3 Tage, eine Ausnahme mit 1092 Tagen vor TASH).

Das Belastungs-EKG im Rahmen der Halbjahreskontrolle („6-Monats-Kontrolle“) wurde $6,7 \pm 0,9$ Monate nach TASH durchgeführt (Median 6,73 Monate).

Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie (TASH)

Die Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie (TASH) erfolgte nach vorausgegangener diagnostischer Koronarangiographie und Laevokardiographie. Zur Gewinnung objektiver Kriterien wurde eine simultane Druckmessung im linken Ventrikel (mittels 5 F Pigtailkatheter) und in der Aorta ascendens (über den 5 F Koronarkatheter) durchgeführt. Eine passagere Schrittmacherelektrode im rechten Ventrikel diente mittels repetitiver Induktion ventrikulärer Extrasystolen zur Bestimmung des postextrasystolischen Gradienten im LVOT sowie zur Behandlung eines bei der Intervention auftretenden AV-Blocks III°. Ein 3-Kanal-Oberflächenlektrokardiogramm sowie die ventrikuläre und aortale Druckkurve wurden kontinuierlich registriert.

Alle Patienten erhielten eine Antikoagulationstherapie mit unfraktioniertem Heparin (Dosis: 100 I.E./kgKG); eine Analgosedierung mit Diazepam, Midazolam oder Morphinderivaten wurde in Abhängigkeit von der Symptomatik des Patienten verabreicht.

Für die TASH-Behandlung wurde ein geeigneter proximaler Septalast mittels PTCA-Kathedertechnik mit einem Ballon okkludiert. Durch die Gabe von Röntgenkontrastmittel distal des Ballons wurde über die Stärke des Auswaschphänomens die Gefäßversorgung des Zielgebietes beurteilt.

Anschließend erfolgte die Injektion von 96%igem Äthanol in das sicher okkludierte Zielgefäß. Die insgesamt injizierte Äthanolmenge hing individuell vom Gefäßverlauf und von der Entwicklung des Gradienten im LVOT während der TASH ab. Angestrebt wurde eine Reduktion des Ruhe- und/oder postextrasystolischen Gradienten um mindestens 50%, da bekanntermaßen eine weitere Gradientenabnahme durch myokardiales Remodeling eintritt [47, 53]. Im Mittel wurden 2,07 (\pm 0,73) ml Äthanol injiziert.

Anschließend erfolgte eine Überwachung des Patienten mit verbleibendem passageren

Schrittmacher auf der Intensivstation.

Bei 8 Patienten (8,6%) wurde eine Re-TASH durchgeführt wegen unbefriedigendem Primärergebnis oder bei nachgewiesener Wiederrückkehr der Obstruktion in den Verlaufskontrollen. Bei diesen Patienten wurde die Ergometrie zum Zeitpunkt der effektiven TASH für die vorliegende Auswertung herangezogen.

Statistik

Die statistische Analyse wurde mit dem Programm SPSS für Windows (Version 10.0.7) durchgeführt. Die ermittelten Mittelwerte werden mit einfacher Standardabweichung ausgedrückt. Für normalverteilte Werte wurde der Mittelwertvergleich mit dem T-Test für abhängige Stichproben durchgeführt. Bei nicht normalverteilten Werten wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben und der Mann-Whitney-Test für unverbundene Stichproben angewendet.

Bei dichotomen Variablen wurde die Chi-Quadrat-Verteilung mit dem McNemar-Test für verbundene Stichproben überprüft, um eine Änderung der Werteverteilung vor und nach TASH festzustellen.

Die statistische Signifikanz wurde definiert als $p < 0,05$.

Ergebnisse

Belastbarkeit und Blutdruck vor TASH

Die 93 untersuchten Patienten waren auf dem Fahrradergometer vor der TASH-Behandlung symptomlimitiert im Mittel bis $105,65 \pm 35,76$ Watt belastbar. Der systolische Blutdruck lag in Ruhe bei $127,20 \pm 22,00$ mmHg und bei maximal erreichter Belastung bei $177,15 \pm 41,50$ mmHg ($p < 0,001$).

Der diastolische Blutdruck stieg von $77,85 \pm 13,62$ mmHg in Ruhe auf $86,34 \pm 18,98$ mmHg bei maximaler Belastung ($p < 0,001$).

Die Herzfrequenz stieg von $72,39 \pm 14,27$ /min auf $126,88 \pm 26,67$ /min ($p < 0,001$).

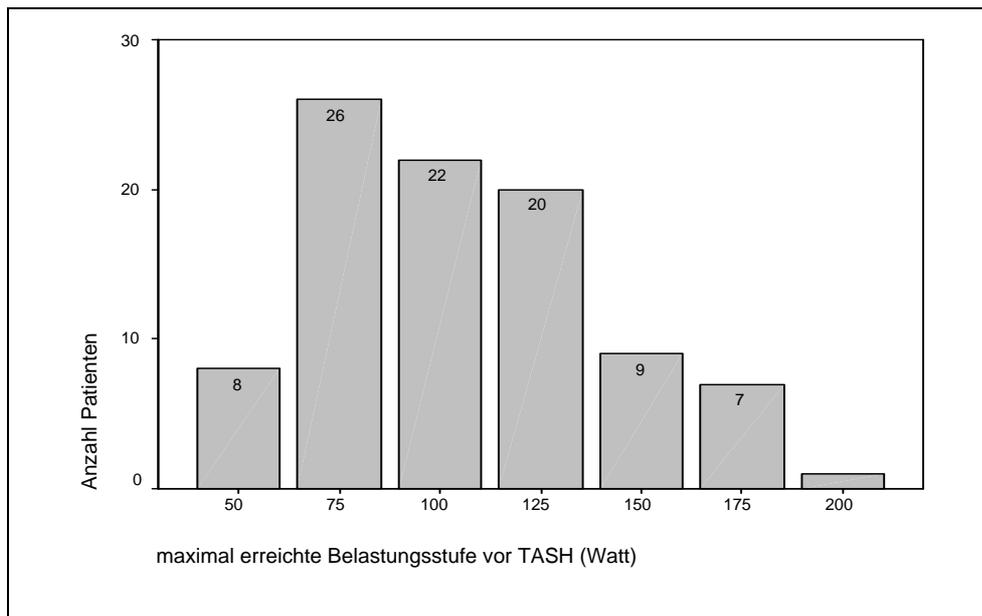


Abbildung 2: Maximal erreichte Belastbarkeit (Watt) vor TASH, Frauen und Männer.

Vergleich der Belastbarkeit nach Geschlecht vor TASH:

Weibliche und männliche Patienten unterscheiden sich signifikant in der maximal erreichten Belastungsstufe:

Vor TASH	Frauen (n = 45)	Männer (n = 48)	p-Wert
Maximal erreichte Belastung [Watt]	81,11 ± 20,75	128,65 ± 31,37	< 0,001

Tab. 5: Mittelwert der maximal erreichten Belastungsstufe

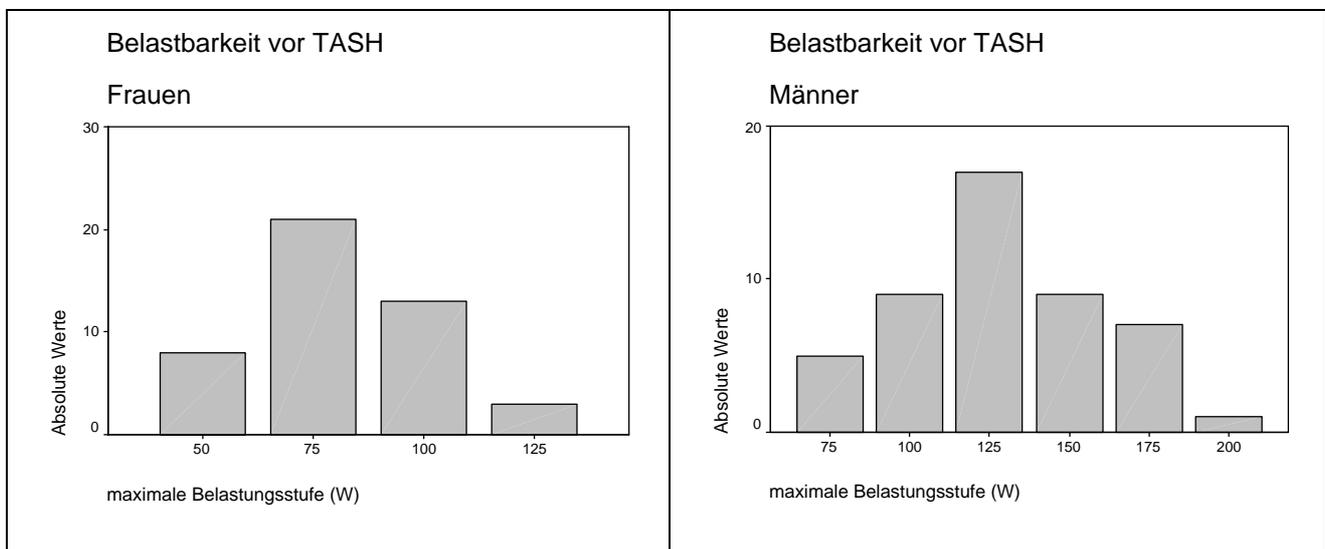


Abbildung 3: Maximal erreichte Belastbarkeit (Watt) bei Frauen und Männern.

Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich bezüglich der Ausgangswerte von systolischem Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe. Nur der diastolische Blutdruck ist bei Frauen schon in Ruhe höher als bei den Männern.

Deutliche Unterschiede ergeben sich analog zur Belastbarkeit unter Belastungsbedingungen: Bei maximaler Belastung erreichten die männlichen Patienten signifikant höhere Blutdruckwerte und eine höhere Herzfrequenz (Tab. 6).

Vor TASH	Frauen (n = 45)	Männer (n = 48)	p-Wert
RR systolisch in Ruhe [mmHg]	128,67 ± 22,82	125,83 ± 21,35	0,538
RR systolisch bei Maximalbelastung [mmHg]	171,11 ± 43,93	182,81 ± 38,69	0,020
RR diastolisch in Ruhe [mmHg]	76,11 ± 11,77	79,48 ± 15,10	0,045
RR diastolisch bei Maximalbelastung [mmHg]	82,33 ± 20,63	90,10 ± 16,65	0,023
Herzfrequenz in Ruhe [x/min]	75,18 ± 15,13	69,77 ± 13,04	0,068
Herzfrequenz bei Maximalbelastung [x/min]	121,73 ± 31,11	131,71 ± 20,91	0,008

Tab.6: Mittelwerte der Kreislaufparameter bei Ergometrie vor TASH

In den ersten Belastungsstufen (Ruhe bis 100 Watt) zeigte sich ein gleichmäßiger Zuwachs des systolischen Blutdruckes um jeweils 16-18 mmHg je Belastungsstufe. Zwischen 100 Watt und 125 Watt Belastung boten die Patienten einen geringeren Anstieg des systolischen Blutdruckes. Einschränkend ist anzumerken, dass nur wenig Patienten diese Belastungsstufe erreicht hatten.

	Anzahl vorhandener Messdaten [n]	Mittlere Differenz des RR syst. [mmHg]
Differenz Ruhe – 50 Watt	91	17,80 ± 21,02
Differenz 50 – 75 Watt	72	18,03 ± 22,22
Differenz 75 – 100 Watt	55	16,76 ± 19,97
Differenz 100 – 125 Watt	33	6,51 ± 34,40
Differenz 125 – 150 Watt	14	22,14 ± 46,39

Tab. 7: Zuwachs des systolischen Blutdruckes zwischen den Belastungsstufen

Belastbarkeit und Blutdruck 6 Monate nach TASH

Die 93 untersuchten Patienten waren 6 Monate nach der TASH-Behandlung im Mittel bis $111,39 \pm 37,15$ Watt belastbar. Der systolische Blutdruck lag im Ruhe bei $133,39 \pm 21,75$ mmHg und bei maximal erreichter Belastung bei $198,76 \pm 37,97$ mmHg).

Der diastolische Blutdruck stieg von $82,20 \pm 13,50$ mmHg in Ruhe auf $92,04 \pm 17,50$ mmHg bei maximaler Belastung.

Die Herzfrequenz stieg von $79,15 \pm 17,86$ /min auf $135,15 \pm 26,46$ /min).

Ein Vergleich der Daten vor und nach TASH folgt ab Seite 27.

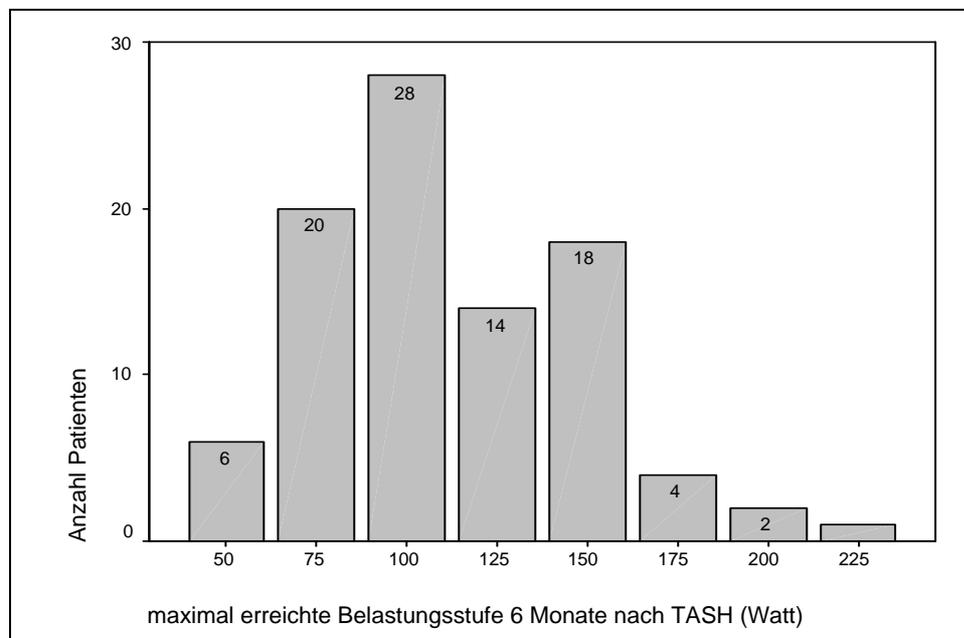


Abbildung 4: Maximal erreichte Wattzahl 6 Monate nach TASH, Frauen und Männer.

Vergleich der Belastbarkeit nach Geschlecht nach TASH:

Auch nach TASH bleibt ein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern bezüglich der maximal erreichten Belastungsstufe (Tab. 8).

6 Monate nach TASH	Frauen (n = 45)	Männer (n = 48)	Signifikanz
Maximal erreichte Belastung [Watt]	87,78 ± 23,61	133,85 ± 33,62	< 0,001

Tab. 8: Mittelwert der maximalen Belastungsstufe 6 Monate nach TASH

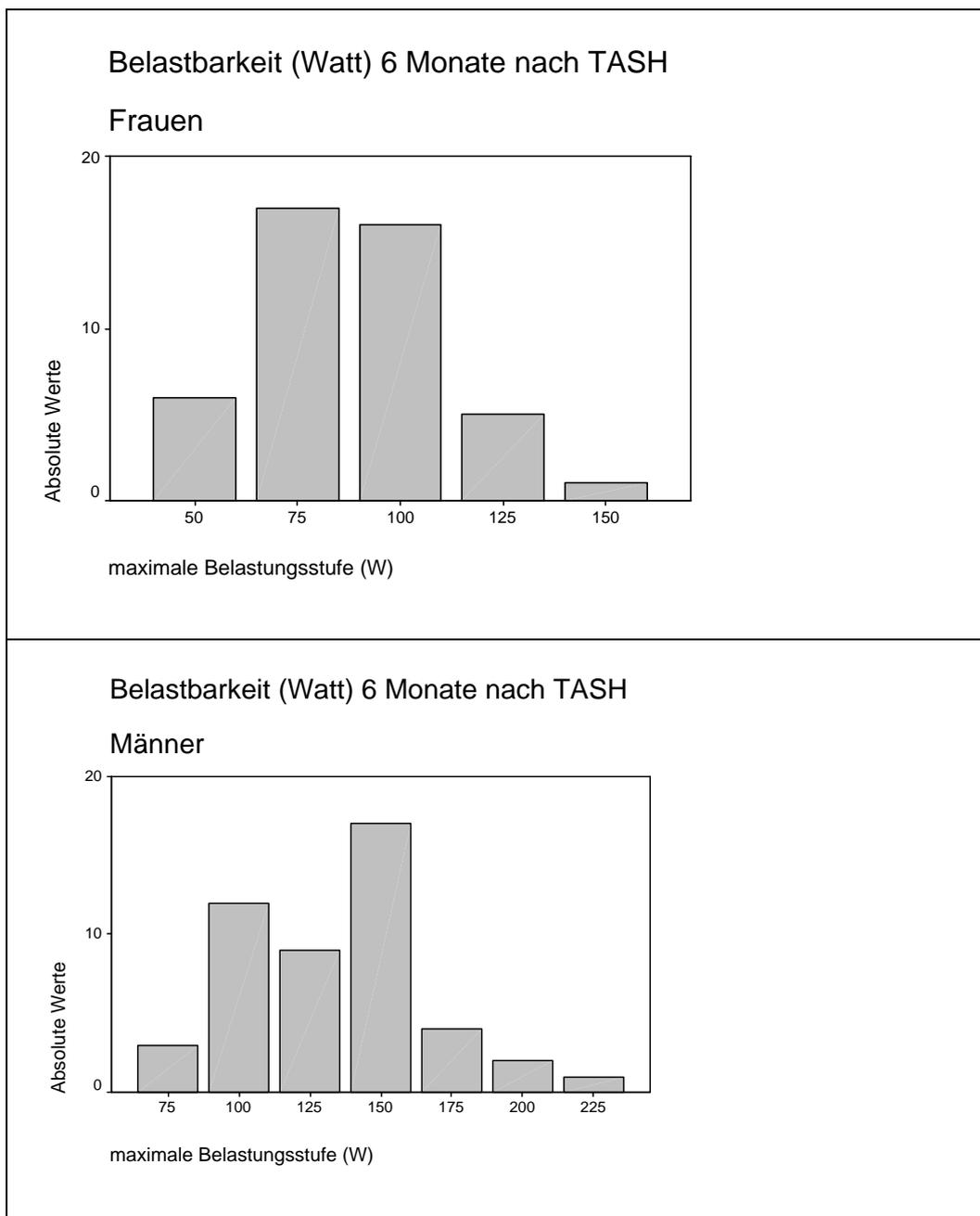


Abbildung 5: Maximal erreichte Belastbarkeit (Watt) 6 Monate nach TASH, getrennt für Frauen und Männer.

Vergleicht man die Blutdruck- und Herzfrequenzdaten nach TASH unter den Geschlechtern, so gibt es bei diesen Parametern in Ruhe keinen relevanten Unterschied. Unter maximaler Belastung erreichten die männlichen Patienten entsprechend der höheren Belastbarkeit signifikant höhere Werte für den systolischen und diastolischen Blutdruck sowie für die Herzfrequenz.

6 Monate nach TASH	Frauen (n = 45)	Männer (n = 48)	p-Wert
RR systolisch in Ruhe [mmHg]	136,56 ± 24,51	130,42 ± 18,56	0,368
RR systolisch bei Maximalbelastung [mmHg]	189,33 ± 39,95	207,60 ± 34,10	0,020
RR diastolisch in Ruhe [mmHg]	81,56 ± 15,26	82,81 ± 11,76	0,752
RR diastolisch bei Maximalbelastung [mmHg]	87,44 ± 17,54	96,35 ± 16,49	0,017
Herzfrequenz in Ruhe [x/min]	78,64 ± 21,80	79,63 ± 13,39	0,796
Herzfrequenz bei Maximalbelastung [x/min]	127,56 ± 29,83	142,27 ± 20,73	0,008

Tab. 9: Mittelwerte der Ergometriedaten nach TASH

Vergleich von Belastbarkeit und Blutdruckverhalten vor und 6 Monate nach TASH

Veränderung der Belastbarkeit

In der Ergometrie 6 Monate nach TASH zeigt sich im Gesamtkollektiv ein signifikanter Anstieg der mittleren Maximalbelastung von $105,65 \pm 35,76$ Watt auf $111,56 \pm 37,15$ Watt ($p=0,003$). Dies entspricht einem Anstieg der maximalen Belastbarkeit um 5,6% nach TASH.

Alle Patienten (n = 93)	Vor TASH	6 Monate nach TASH	p-Wert
Maximal erreichte Wattzahl [Watt]	$105,65 \pm 35,76$	$111,56 \pm 37,15$	0,003

Tab.10: Maximal erreichte Belastungsstufe aller Patienten vor und 6 Monate nach TASH.

Die maximal erreichte Belastungsstufe (Tabellen 11, 12) zeigt bei Frauen in der 6-Monats-Kontrolle eine signifikante Verbesserung, wohingegen bei den Männern der Anstieg der maximalen Belastungsstufe von 128,65 auf 133,85 Watt nicht das Signifikanzniveau erreicht.

Frauen (n = 45)	Vor TASH	6 Monate nach TASH	p-Wert
Maximal erreichte Wattzahl [Watt]	$81,11 \pm 20,75$	$87,78 \pm 23,61$	0,007

Tab.11: Maximal erreichte Belastungsstufe weiblicher Patienten vor und 6 Monate nach TASH.

Männer (n = 48)	Vor TASH	6 Monate nach TASH	p-Wert
Maximal erreichte Wattzahl [Watt]	$128,65 \pm 31,37$	$133,85 \pm 33,62$	0,092

Tab.12: Maximal erreichte Belastungsstufe männlicher Patienten vor und 6 Monate nach TASH.

Eine individualisierte Betrachtung zeigt, dass bei den weiblichen Patienten 31 nach 6 Monaten die gleiche maximale Wattzahl wie vor der TASH-Behandlung erreichten, 10 Patientinnen verbesserten ihre Belastbarkeit um 25 Watt, 1 Patientin um 50 Watt, 1 weitere Patientin erreichte 75 Watt mehr. Bei zwei Patientinnen konnte die vor TASH

erreichte Wattzahl nicht erreicht werden.

Bei den männlichen Patienten erreichten 22 Patienten in der 6-Monats-Kontrolle die gleiche Wattzahl, 13 verbesserten sich um 25 Watt, 3 verbesserten sich um 50 Watt und 10 Patienten schafften 25 Watt weniger maximale Belastung als vor der TASH-Behandlung.

Die folgende Abbildung 6 zeigt die Veränderungen der Patienten ausgehend von ihrer maximal erreichten Belastungsstufe vor TASH:

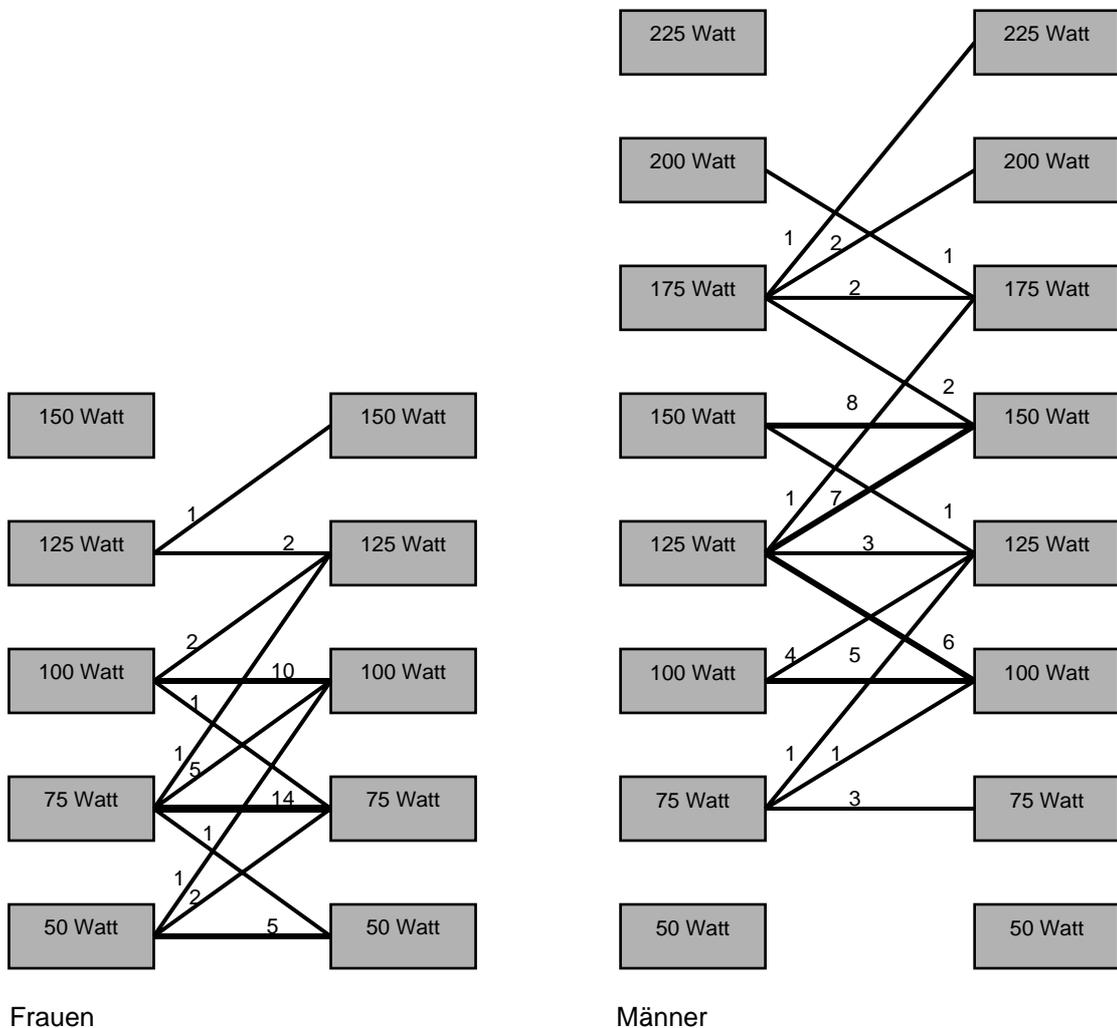


Abb. 6: Veränderung der erreichten maximalen Belastungsstufen vor und nach TASH.

Veränderung des Blutdrucks und Herzfrequenzverhaltens nach TASH

Im Vergleich der Parameter vor und nach TASH-Behandlung zeigt sich ein signifikanter Anstieg der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte sowie der Herzfrequenz jeweils in Ruhe und unter maximaler Belastung. Diese gilt für die gesamte Patientengruppe, aber auch für die Untergruppen weiblicher und männlicher Patienten, wie die nachfolgenden Tabellen 12 bis 14 zeigen.

Alle Patienten n = 93	Vor TASH	6 Monate nach TASH	p-Wert
RR systolisch in Ruhe [mmHg]	127,20 ± 22,00	133,39 ± 21,75	0,012
RR systolisch bei Maximalbelastung [mmHg]	177,15 ± 41,50	198,76 ± 37,97	< 0,001
RR diastolisch in Ruhe [mmHg]	77,85 ± 13,62	82,20 ± 13,50	0,006
RR diastolisch bei Maximalbelastung [mmHg]	86,34 ± 18,98	92,04 ± 17,50	0,002
Herzfrequenz in Ruhe [x/min]	72,39 ± 14,27	79,15 ± 17,86	0,035
Herzfrequenz bei Maximalbelastung [x/min]	126,88 ± 26,67	135,15 ± 26,46	< 0,001

Tab.12: Vergleich von Blutdruck und Herzfrequenz der Patienten vor und 6 Monate nach TASH.

Frauen n = 45	Vor TASH	6 Monate nach TASH	p-Wert
RR systolisch in Ruhe [mmHg]	128,67 ± 22,82	136,56 ± 24,51	0,032
RR systolisch bei Maximalbelastung [mmHg]	171,11 ± 43,93	189,33 ± 39,95	< 0,001
RR diastolisch in Ruhe [mmHg]	76,11 ± 11,77	81,56 ± 15,26	0,014
RR diastolisch bei Maximalbelastung [mmHg]	82,33 ± 20,63	87,44 ± 17,54	0,047
Herzfrequenz in Ruhe [x/min]	75,18 ± 15,13	78,64 ± 21,80	0,110
Herzfrequenz bei Maximalbelastung [x/min]	121,73 ± 31,11	127,56 ± 29,83	< 0,001

Tab.13: Vergleich von Blutdruck und Herzfrequenz weiblicher Patienten vor und 6 Monate nach TASH.

Männer n = 48	Vor TASH	6 Monate nach TASH	p-Wert
RR systolisch in Ruhe [mmHg]	125,83 ± 21,35	130,42 ± 18,56	0,003
RR systolisch bei Maximalbelastung [mmHg]	182,81 ± 38,69	207,60 ± 34,10	< 0,001
RR diastolisch in Ruhe [mmHg]	79,48 ± 15,10	82,81 ± 11,76	0,224
RR diastolisch bei Maximalbelastung [mmHg]	90,10 ± 16,65	96,35 ± 16,49	0,021
Herzfrequenz in Ruhe [x/min]	69,77 ± 13,04	79,63 ± 13,39	0,144
Herzfrequenz bei Maximalbelastung [x/min]	131,71 ± 20,91	142,27 ± 20,73	< 0,001

Tab.14: Vergleich von Blutdruck und Herzfrequenz männlicher Patienten vor und 6 Monate nach TASH.

Änderung der Blutdruckdifferenz

Die folgenden Tabellen 15 bis 17 zeigen die Differenz des systolischen Blutdruckes in Ruhe und bei Maximalbelastung und den prozentualen Anstieg des Blutdruckes. Im Vergleich der Daten vor und nach TASH ist ein signifikant höherer Anstieg des systolischen Blutdruckes nach TASH nachweisbar.

Alle Patienten n = 93	vor TASH	6 Monate nach TASH	p-Wert
Differenz RR syst. Ruhe und Maximalbelastung [mmHg]	49,95 ± 33,95	65,38 ± 29,94	< 0,001
Differenz RR syst. Ruhe und Maximalbelastung [%]	40,02 ± 27,19	49,99 ± 23,35	< 0,001

Tab. 15: Differenz des systolischen Blutdruckes zwischen Ruhe und bei Maximalbelastung im Gesamtkollektiv.

Frauen n = 45	vor TASH	6 Monate nach TASH	p-Wert
Differenz RR syst. Ruhe und Maximalbelastung [mmHg]	42,44 ± 34,78	52,78 ± 29,46	0,010
Differenz RR syst. Ruhe und Maximalbelastung [%]	33,21 ± 25,79	39,41 ± 21,26	0,026

Tab.16: Differenz des systolischen Blutdruckes zwischen Ruhe und bei Maximalbelastung bei Frauen.

Männer n = 48	vor TASH	6 Monate nach TASH	p-Wert
Differenz RR syst. Ruhe und Maximalbelastung [mmHg]	56,98 ± 31,92	77,19 ± 25,45	0,005
Differenz RR syst. Ruhe und Maximalbelastung [%]	46,40 ± 27,19	59,90 ± 20,89	0,087

Tab.17: Differenz des systolischen Blutdruckes zwischen Ruhe und bei Maximalbelastung bei Männern.

Verhalten der Blutdruckamplitude vor und nach TASH

Die Blutdruckamplitude in Ruhe zeigte bei den Frauen eine signifikante Zunahme nach TASH. Die Blutdruckamplitude bei maximaler Belastungsstufe war hingegen bei allen Patienten 6 Monate nach TASH signifikant größer, wie die Tabellen 18 bis 20 zeigen.

Alle Patienten	Vor TASH	6 Monate nach TASH	n	p-Wert
Amplitude in Ruhe [mmHg]	49,35 ± 19,27	51,18 ± 16,41	93	0,164
Amplitude bei max. Belastung [mmHg]	90,80 ± 33,56	106,72 ± 32,49	93	< 0,001

Tab. 18: Änderung der Blutdruckamplitude in Ruhe und bei Belastung, alle Patienten.

Frauen	Vor TASH	6 Monate nach TASH	n	p-Wert
Amplitude in Ruhe [mmHg]	52,55 ± 16,26	55,00 ± 18,12	45	0,003
Amplitude bei max. Belastung [mmHg]	88,78 ± 34,42	101,89 ± 38,48	45	< 0,001

Tab.19: Änderung der Blutdruckamplitude in Ruhe und bei Belastung, Frauen.

Männer	Vor TASH	6 Monate nach TASH	n	p-Wert
Amplitude in Ruhe [mmHg]	46,35 ± 21,46	47,60 ± 13,88	48	0,214
Amplitude bei max. Belastung [mmHg]	92,78 ± 32,97	111,25 ± 25,23	48	< 0,001

Tab.20: Änderung der Blutdruckamplitude in Ruhe und bei Belastung, Männer.

Da die Patienten 6 Monate nach TASH im Mittel eine höhere Belastungsstufe erreichten (signifikant bei den Frauen, in der Gruppe der Patienten im Stadium NYHA III signifikant bei beiden Geschlechtern), könnte der oben gezeigte stärkere Anstieg des systolischen Blutdruckes nach TASH dadurch entstehen, dass die Patienten länger und schwerer belastet wurden. Die Tabellen 21 und 22 zeigen deshalb den mittleren systolischen Blutdruck für die einzelnen Belastungsstufen (Ruhe, 50 bis 150 Watt) und dessen Änderung 6 Monate nach TASH-Behandlung:

Frauen	Vor TASH	6 Monate nach TASH	n	p-Wert
RR systolisch vor Belastung [mmHg]	128,67 ± 22,83	136,56 ± 24,51	45	0,032
RR systolisch bei 50 W [mmHg]	150,00 ± 32,44	160,00 ± 31,66	43	< 0,001
RR systolisch bei 75 W [mmHg]	174,23 ± 42,11	178,08 ± 36,83	26	< 0,001
RR systolisch bei 100 W [mmHg]	175,36 ± 38,40	195,71 ± 44,84	14	0,049
RR systolisch bei 125 W [mmHg]	180,00 ± 28,28	190,00 ± 21,21	2	< 0,001
RR systolisch bei 150 W [mmHg]	a	a	0	a

Tab.21: Anstieg des systolischen Blutdrucks 6 Monate nach TASH je Belastungsstufe, Frauen.
^a Berechnung nicht möglich, da keine gültigen Paare vorhanden sind.

Männer	Vor TASH	6 Monate nach TASH	n	p-Wert
RR systolisch vor Belastung [mmHg]	125,83 ± 21,35	130,42 ± 18,56	48	0,003
RR systolisch bei 50 W [mmHg]	141,25 ± 24,64	147,60 ± 23,06	48	< 0,001
RR systolisch bei 75 W [mmHg]	156,15 ± 36,89	172,83 ± 32,47	46	< 0,001
RR systolisch bei 100 W [mmHg]	170,73 ± 37,92	186,22 ± 29,97	41	< 0,001
RR systolisch bei 125 W [mmHg]	176,00 ± 35,94	196,20 ± 33,05	25	< 0,001
RR systolisch bei 150 W [mmHg]	183,08 ± 34,31	210,77 ± 30,40	13	< 0,001

Tab. 22: Anstieg des systolischen Blutdrucks 6 Monate nach TASH je Belastungsstufe, Männer.

Unabhängig von der maximalen Belastbarkeit wurde 6 Monate nach TASH innerhalb jeder einzelnen Belastungsstufen ein signifikant höherer systolischer Blutdruckwert bei beiden Geschlechtern erreicht. In der Gruppe der weiblichen Patienten ist dies für die Belastungsstufen 100 Watt und höher jedoch nur bedingt aussagekräftig aufgrund der geringen Patientenzahl, die diese Stufe erreicht haben.

Veränderung der maximalen Belastbarkeit abhängig vom Herzinsuffizienzstadium

Die für alle 93 Patienten signifikante Steigerung der maximal erreichten Wattzahl wird in den folgenden Tabelle 23 bis 25 den einzelnen NYHA-Stadien zugeteilt:

NYHA-Stadium vor TASH	Maximale Belastungsstufe vor TASH [Watt]	Maximale Belastungsstufe 6 Monate nach TASH [Watt]	n	p-Wert
NYHA I	155,00 ± 20,92	155,00 ± 37,08	5	1,000
NYHA II	122,22 ± 36,91	128,70 ± 29,17	27	0,167
NYHA III	97,73 ± 28,98	104,55 ± 34,39	55	0,003
NYHA IV	62,50 ± 13,69	62,50 ± 13,69	6	1,000

Tab.23: Änderung der maximal erreichten Belastungsstufe abhängig vom NYHA-Stadium vor TASH, alle Patienten.

Frauen NYHA-Stadium vor TASH	Maximale Belastungsstufe vor TASH [Watt]	Maximale Belastungsstufe 6 Monate nach TASH [Watt]	n	p-Wert
NYHA I			0	
NYHA II	87,50 ± 26,73	100,00 ± 18,90	8	0,102
NYHA III	83,06 ± 18,69	89,52 ± 23,07	31	0,021
NYHA IV	62,50 ± 13,69	62,50 ± 13,69	6	1,000

Tab.24: Änderung der maximal erreichten Belastungsstufe abhängig vom NYHA-Stadium vor TASH, Frauen.

Männer NYHA-Stadium vor TASH	Maximale Belastungsstufe vor TASH [Watt]	Maximale Belastungsstufe 6 Monate nach TASH [Watt]	n	p-Wert
NYHA I	155,00 ± 20,92	155,00 ± 37,08	5	1,000
NYHA II	136,84 ± 30,47	140,79 ± 23,88	19	0,499
NYHA III	116,67 ± 29,18	123,96 ± 37,21	24	0,052
NYHA IV			0	

Tab.25: Änderung der maximal erreichten Belastungsstufe abhängig vom NYHA-Stadium vor TASH, Männer.

Hier zeigt sich, dass es nur bei Patienten mit NYHA-Stadium III eine signifikante Steigerung der maximal erreichten Belastungsstufe gab.

Abnorme Blutdruckantwort bei Belastung

Vor TASH:

78 Patienten (83,9%) zeigten eine normale Blutdruckantwort unter Belastung (s. Definition Seite 9).

Bei 15 Patienten (16,1%) fand sich eine ABPR (abnormal blood pressure response):

13 Patienten (13,9%) boten einen Anstieg des systolischen Blutdruckes von weniger als 20 mmHg während der Belastung. Bei 2 Patienten (2,2%) wurde ein Abfall des systolischen Blutdruckes unter Belastung beobachtet ohne vorherigen Anstieg. Kein Patient bot einen Abfall des systolischen Blutdruckes von mindestens 20 mmHg während der Belastung nach vorangegangenem Anstieg des Blutdruckes.

Die nachfolgenden Tabellen 26 und 28 geben eine Zusammenfassung wichtiger Merkmale der Patienten mit einer ABPR vor TASH.

Die ermittelten 15 Patienten sind ebenso inhomogen wie das gesamte Patientenkollektiv: Frauen und Männer, Alter 28-81 Jahre (Mittelwert 53,2), NYHA-Stadium I bis IV, maximale Belastungsstufe von 50 bis 150 Watt, positive und negative Anamnese bezüglich Synkopen und familiärer Kardiomyopathie.

Patient	ABPR	Alter	Sex	NYHA vor TASH	Max. Belastung vor TASH [Watt]	LVEF [%]	Septumdicke [mm]	Synkopen	Familiäre HOCM	Besonderheiten
1	Anstieg < 20 mmHg	81	W	2	75	87	20	Ja	Nein	KHK, art. Hypertonie
2	Anstieg < 20 mmHg	42	M	3	125	75	23	Nein	Nein	KHK
3	Abfall > 20 mmHg	67	M	3	100	75	22	Nein	Nein	Gammopathie
4	Anstieg < 20 mmHg	67	W	3	75	78	20	Nein	Nein	
5	Anstieg < 20 mmHg	72	M	3	75	65	23	Ja	Nein	
6	Anstieg < 20 mmHg	28	W	3	100	75	26	Ja	Nein	
7	Anstieg < 20 mmHg	33	M	1	150	71	36	Nein	Nein	
8	Abfall > 20 mmHg	51	W	4	75	89	21	Reanimation	Nein	Periphere Myopathie
9	Anstieg < 20 mmHg	28	W	2	50	77	17	Ja	Nein	Posttraumatisches Stress-Syndrom
10	Anstieg < 20 mmHg	39	W	2	75	69	21	Nein	Ja	Vorhofflimmern
11	Anstieg < 20 mmHg	43	W	3	75	68	27	Reanimation	Ja	
12	Anstieg < 20 mmHg	74	W	3	50	78	19	Ja	Ja	
13	Anstieg < 20 mmHg	62	W	4	50	71	24	Nein	Nein	KHK, Z.n. AKE
14	Anstieg < 20 mmHg	68	W	3	50	69	23	Nein	Nein	Art. Hypertonie
15	Anstieg < 20 mmHg	43	M	1	100	66	25	Nein	Nein	Art. Hypertonie, Diabetes

Tab. 26: Merkmale der Patienten mit ABPR vor TASH

Patient	ABPR nach TASH	Alter	Sex	NYHA vor / nach TASH	Max. Belastung vor / nach TASH [Watt]	LVEF [%]	Septumdicke [mm]	Synkopen	Familiäre HOCM	Besonderheiten
5	Anstieg < 20 mmHg	72	M	3 / 3	75 / 75	65	23	Ja	Nein	
14	Anstieg < 20 mmHg	68	W	3 / 2	50 / 50	69	23	Nein	Nein	Art. Hypertonie
16	Anstieg < 20 mmHg	77	W	3 / 3	75 / 75	74	19	Ja	Nein	
17	Anstieg < 20 mmHg	73	W	4 / 2	75 / 50	78	20	Ja	Ja	COPD, Vorhofflimmern, Apoplex

Tab. 27: Merkmale der Patienten mit ABPR nach TASH

Einen Vergleich der Patientengruppe mit und ohne Nachweis einer ABPR gibt die Tabelle 28.

	Patienten mit normaler RR-Antwort n = 78	Patienten mit ABPR n = 15	p-Wert
Alter	54,94 ± 14,44	53,20 ± 17,84	0,680
Geschlecht	Frauen 35 (44,9%) Männer 43 (55,2%)	Frauen 10 (66,7%) Männer 5 (33,3%)	0,197
Familiäre HCM	n = 18 (23,1%)	n = 3 (20,0 %)	0,616
Synkopen	n = 21 (26,9%)	n = 5 (33,3%)	0,614
Überlebte Reanimation	n = 1 (1,3%)	n = 2 (13,3%)	0,016
NYHA Stadium	2,654 ± 0,661	2,733 ± 0,799	0,681
Ruhegradient [mmHg]	49,50 ± 42,56	42,93 ± 33,98	0,575
Post-VES Gradient [mmHg]	144,21 ± 54,51	142,87 ± 48,44	0,851
EF angiographisch [%]	75,17 ± 7,26	74,20 ± 7,00	0,636
Septumdicke vor TASH	22,23 ± 3,44	23,13 ± 4,45	0,378
Max. Belastung vor TASH [Watt]	110,26 ± 35,23	81,67 ± 29,07	0,003
RR systolisch in Ruhe [mmHg]	127,44 ± 22,40	126,80 ± 20,46	0,818
RR sys. max. Belastung [mmHg]	185,77 ± 38,71	132,33 ± 22,56	< 0,001
HF Ruhe [x/min]	72,13 ± 14,54	73,73 ± 13,13	0,692
HF bei max. Belastung [x/min]	128,50 ± 27,05	118,47 ± 23,67	0,184
Diabetes mellitus	n = 6 (7,7%)	n = 2 (13,3%)	0,478
Body Mass Index	28,50 ± 5,15	26,86 ± 4,33	0,236

Tab. 28: Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Nachweis einer ABPR

Die Patientengruppe mit Nachweis einer ABPR ist im Mittel jünger, Frauen und Diabetiker überwiegen. Diese Unterschiede sind aber nicht signifikant.

Signifikant ist die Häufigkeit von Patienten mit einer ABPR, die vor TASH eine Reanimation überlebt haben. Aufgrund der sehr kleinen Patientenzahl sind diese Zahlen jedoch nur bedingt verwertbar.

Die Patienten mit Nachweis einer ABPR erreichten vor TASH eine signifikant geringere Belastungsstufe und (erwartungsgemäß) einen signifikant geringeren systolischen Blutdruck unter maximaler Belastung.

Abnorme Blutdruckantwort nach TASH

6 Monate nach TASH zeigten 89 Patienten (95,7%) eine normale Blutdruckantwort unter Belastung. Bei 4 Patienten (4,3%) fand sich ein ABPR:

Diese 4 Patienten boten einen Anstieg des systolischen Blutdruckes von weniger als 20 mmHg während der Belastung. Kein Patient bot einen Abfall des systolischen Blutdruckes um mehr als 20 mmHg während der Belastung nach vorangegangenem Anstieg des Blutdruckes bzw. einen Abfall des systolischen Blutdruckes unter Belastung ohne vorherigen Anstieg. In Tabelle 27 (S. 36) finden sich zusammengefasst einige Merkmale dieser 4 Patienten.

Zwei Patienten (Nr. 5 und 14) boten sowohl vor als auch nach der TASH eine abnorme Blutdruckantwort unter Belastung.

Die anderen zwei Patienten (Nr. 16 und 17) hatten bei Belastung vor TASH einen normalen Blutdruckanstieg geboten. Diese beiden Patientinnen (Nr. 16 und 17) begannen die fahrradergometrische Belastung nach TASH bereits mit hypertensiven systolischen Blutdruckwerten (170 bzw. 175 mmHg). Sie steigen im Rahmen der Belastung nicht weiter adäquat an.

Von den 15 Patienten, bei denen vor TASH eine ABPR nachweisbar war, boten bei der 6-Monats-Kontrolle 13 Patienten (86,7%) einen jetzt adäquaten Blutdruckanstieg ($p=0,007$).

Dies entspricht einer Reduktion der Prävalenz einer ABPR in diesem Patientenkollektiv um 73,4% in der Kontrolluntersuchung 6 Monate nach TASH-Behandlung.

Patienten mit abnormer Blutdruckantwort vor und nach TASH

Bei Patient Nr. 5 war die TASH-Behandlung primär erfolgreich mit Reduktion des Ruhegradienten von 40 auf 4 mmHg und des postextrasystolischen Gradienten von 130 auf 4 mmHg (invasive Messung bei TASH). Echokardiographische Verlaufskontrollen des Gradienten im LVOT waren verfügbar von einer Kontrolle 12 Monate nach TASH. Hier zeigte sich ein Ruhegradient von 12mmHg und ein Gradient in der Nachbelastungsphase von 20mmHg. Somit ist bei diesem Patienten eine erfolgreiche Reduktion der Obstruktion mittels TASH durchgeführt worden. Dennoch blieb der Patient eingeschränkt belastbar und bot weiterhin eine ABPR bei Belastung. Im Follow-up hat dieser Patient 12 Monate nach TASH eine erneute Synkope erlitten.

Patientin Nr. 14 hatte vor TASH einen Ruhegradienten von 55 mmHg, postextrasystolisch von 220 mmHg. Die erste TASH-Behandlung brachte eine nur ausreichende/unbefriedigende Gradientenreduktion. Bei fortbestehender Obstruktion im LVOT mit entsprechender Beschwerdesymptomatik wurde im Rahmen des Follow-up die Indikation zur Re-TASH gestellt. Diesmal erfolgte eine Reduktion des Ruhegradienten auf 4 mmHg und des postextrasystolischen Gradienten auf 16 mmHg. Die Patientin war in der 6-Monats-Kontrolle nach Re-TASH bezüglich ihrer Herzinsuffizienzsymptomatik gebessert, jedoch nicht bezüglich ihrer maximalen fahrradergometrischen Belastbarkeit (s. Tabelle 27, S. 36). Bei dieser Patientin war Vorhofflimmern aufgetreten mit häufigen tachyarrhythmischen Phasen, woraufhin die Indikation zur Amiodarontherapie gestellt wurde.

Beide Patienten liegen mit ihrem Alter von 72 bzw. 68 Jahren deutlich über dem mittleren Alter von 54,67 Jahren.

Korrelation einer abnormen Blutdruckantwort mit dem Ereignis Synkope

Betrachtet man die Gruppe von Patienten mit und ohne ABPR, so zeigt sich eine Häufigkeit des Ereignisses Synkope von 26,9% bzw. 33,3% (s. Abb. 7). Ein signifikanter Unterschied besteht nicht ($p=0,614$).

Betrachtet man die Patientengruppe mit Synkopen (s. Abb. 8), so ist hier das Vorliegen einer ABPR mit 19,2% nicht signifikant häufiger im Vergleich 14,9% in der Patientengruppe ohne Synkopen in der Anamnese ($p=0,614$).

Anzahl Patienten	Normale Blutdruck-Antwort	ABPR	Summe
Keine Synkopen	57	10	67
Synkopen	21	5	26
Summe	78	15	93

Tab. 29: Kreuztabelle für ABPR und Synkopen

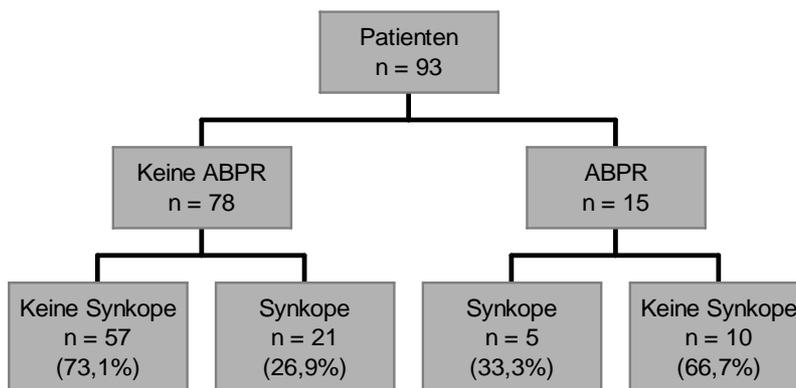


Abb. 7: Verteilung der Patienten mit Synkopen in Abhängigkeit vom Vorliegen einer ABPR vor TASH.

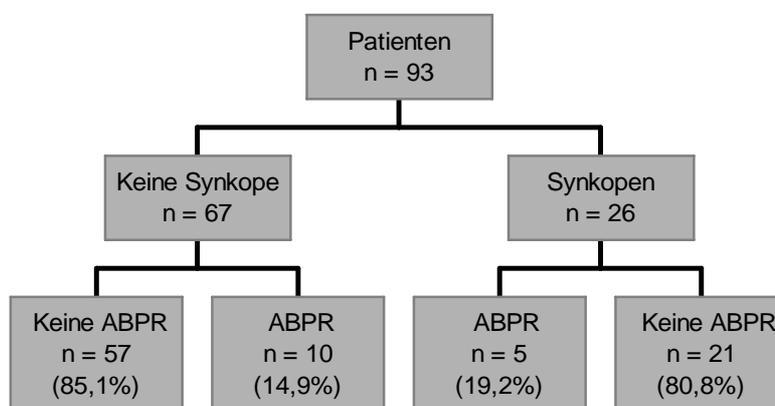


Abb. 8: Verteilung der Patienten mit ABPR in Abhängigkeit von Synkopen vor TASH

Die folgende Tabelle 30 vergleicht Patienten mit und ohne Synkopen in der Anamnese bezüglich Alter, Geschlecht, Herzinsuffizienzstadium, Belastbarkeit, Blutdruckverhalten etc. Im untersuchten Patientenkollektiv zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

	Patienten ohne Synkopen n = 67 ^a	Patienten mit Synkopen n = 26	p-Wert
Alter	54,49 ± 14,33	55,12 ± 16,71	0,858
Geschlecht	Frauen 31 (46,3%) Männer 36 (53,7%)	Frauen 14 (53,8%) Männer 12 (46,2%)	0,645
Familiäre HCM	n = 11 (16,4%)	n = 10 (38,5%)	0,075
ABPR	n = 10 (14,9%)	n = 5 (19,2%)	0,614
NYHA Stadium	2,672 ± 0,660	2,654 ± 0,745	0,984
Ruhegradient [mmHg]	50,51 ± 40,96	43,12 ± 42,16	0,440
Post-VES Gradient [mmHg]	153,89 ± 49,09	122,14 ± 56,61	0,064
EF angiographisch [%]	74,72 ± 7,91	75,77 ± 4,93	0,529
Septumdicke vor TASH	22,48 ± 3,71	22,12 ± 3,39	0,667
Max. Belastung vor TASH [Watt]	107,84 ± 34,05	100,00 ± 40,00	0,293
RR systolisch in Ruhe [mmHg]	127,54 ± 23,25	126,35 ± 18,79	0,816
RR sys. max. Belastung [mmHg]	182,01 ± 44,96	164,62 ± 27,82	0,069
HF Ruhe [x/min]	71,19 ± 13,76	75,46 ± 15,35	0,197
HF bei max. Belastung [x/min]	126,64 ± 27,39	127,50 ± 25,254	0,890
Diabetes mellitus	n = 7 (10,4%)	n = 1 (3,8%)	0,311
Body Mass Index	27,90 ± 4,73	29,09 ± 5,78	0,294

Tab. 30: Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Synkopen.

(^a inkl. 3 Patienten mit Z.n. Reanimation und fehlender Angabe von Synkopen in der Anamnese)

Bei den Frauen im untersuchten Patientenkollektiv sind sowohl eine ABPR als auch das Ereignis Synkope häufiger zu finden als bei Männern, beides ist jedoch nicht signifikant.

Patientenzahl	Frauen	Männer	p-Wert
ABPR	n = 10 (22,2%)	n = 5 (10,4%)	0,124
Synkopen	n = 14 (31,1%)	n = 12 (25,0%)	0,514

Tab.31: Häufigkeit von ABPR und Synkopen in Abhängigkeit vom Geschlecht

In dem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 6,7 Monaten zwischen TASH und der Halbjahreskontrolle traten bei keinem der 93 Patienten Synkopen auf (Zeitraum vor TASH siehe Tab. 3, S. 15).

Ein Patient bot im Langzeitverlauf 12 Monate nach TASH eine erneute Synkope.

Korrelation einer abnormen Blutdruckantwort mit dem Ereignis Plötzlicher Herztod

Von den 93 Patienten hatten drei (3,2%) vor der TASH-Behandlung ein reanimationspflichtiges überlebt Ereignis im Sinne eines abortiven plötzlichen Herztodes (siehe S. 13). Zwei dieser drei Patienten boten vor TASH eine abnorme Blutdruckantwort unter Belastung, nach TASH boten alle drei einen regelrechten Blutdruckanstieg unter Belastung. Für umfangreichere statistische Auswertungen ist diese Gruppe jedoch zu klein, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen.

Diskussion

Ergometrische Untersuchungen bei HOCM-Patienten stehen nur in nicht repräsentativen Kollektiven zur Verfügung [42]. Dies ist begründet durch die relative Seltenheit der Erkrankung und ferner eine Konsequenz aktueller Leitlinien kardiologischer Fachgesellschaften. So wird in den „Leitlinien zur Ergometrie“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und den „Guidelines for Exercise Testing“ der ACC/AHA das Vorliegen einer hypertrophischen Kardiomyopathie als relative Kontraindikation zur Durchführung einer ergometrischen Belastung gesehen [54, 55]. Die isometrische Belastung gilt wegen des nicht kontrollierbaren Gradientenanstiegs als gefährdend für den Patienten [18]. Von tertiären Zentren für die Behandlung der Hypertrophischen Kardiomyopathie wird die komplikationslose Durchführbarkeit einer ergometrischen Belastung von HOCM-Patienten berichtet [56, 57].

Der Nachweis, Ausschluss oder die Veränderung einer abnormen Blutdruckantwort unter Belastung (ABPR) ermöglicht die Beurteilung der autonomen Regulationsfähigkeit, die als Bestandteil der Risikoevaluation bezüglich des plötzlichen Herztodes gesehen werden muss [58, 59].

Die vorliegende Arbeit untersucht bei 93 HOCM-Patienten das Blutdruckverhalten unter fahrradergometrischer Belastung vor und nach katheterinterventioneller Therapie der HOCM.

Die Durchführung einer fahrradergometrischen Belastung erfolgte:

- 1) zur Evaluation der körperlichen Leistungsfähigkeit vor und nach der TASH-Behandlung,
- 2) zur Dokumentation des Blutdruck- und Herzfrequenzverhaltens unter Belastung

mit dem besonderen Schwerpunkt einer abnormen Blutdruckregulation,

- 3) zur Objektivierung von anamnestisch angegebenen, belastungsabhängig auftretenden Symptomen (Dyspnoe, Angina pectoris, Rhythmusstörungen, Palpitationen).

Es kam bei den hier beschriebenen 186 ergometrischen Belastungen von 93 Patienten zu keinen Komplikationen, vor allem nicht im Sinne von anhaltenden, insbesondere ventrikulären Rhythmusstörungen, Myokardinfarkt, Synkope oder plötzlichem Herztod.

Somit stellt die Durchführung einer ergometrischen Belastung von HOCM-Patienten unter entsprechender Überwachung durch erfahrenes Personal eine wichtige, aussagekräftige und sichere Untersuchung dar.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass das NYHA-Stadium und die standardisierte ergometrische Belastbarkeit bei Patienten mit HOCM erheblichen Schwankungen unterliegt [6].

Erreichte maximale Belastungsstufe:

Bei der Beurteilung der maximal erreichbaren Belastungsstufe ist zu berücksichtigen, dass individuelle Faktoren (Geschlecht, Alter, Gewicht, Trainingszustand, Begleiterkrankungen) die erwartete Belastbarkeit beeinflussen.

Es existieren umfangreiche Literaturangaben und Normwerte bezüglich der erwarteten maximalen Sauerstoffaufnahme bei Belastung abhängig von Geschlecht und Alter [60].

Ferner kann die erwartete maximale Herzfrequenz berechnet werden (200 minus Lebensalter).

Publizierte Normwerte bezüglich der zu erwartenden maximalen Belastungsstufe in

Watt beziehen sich auf gesunde Probanden im mittleren Lebensalter [61, 62]. Diese Normwerte sind auf die vorgestellte Patientengruppe nicht übertragbar.

Vor diesem Hintergrund wählten wir wie Olivotto die maximale symptomlimitierte Belastung der Patienten als Grundlage für die vorgelegte Untersuchung [50].

Die Belastbarkeit ist abhängig von der Schwere der Herzerkrankungen, Alter, Geschlecht, Trainingszustand und weiteren Erkrankungen. Aussagekräftig ist die intraindividuelle Änderung der Belastbarkeit vor und nach der TASH-Behandlung.

Die untersuchten 93 Patienten, vor TASH klinisch im NYHA-Stadium I bis IV, erreichten fahrradergometrisch Belastungsstufen von 50 bis 200 Watt entsprechend leichten bis durchaus schweren Belastungsstufen

Erwartungsgemäß erreichten die Patientinnen eine signifikant geringere maximale Belastung (Mittelwert Frauen 81,11 Watt / Männer 128,65 Watt; $p < 0,001$; Tab.4, S. 20).

Dies korreliert mit der differentiellen Belastungsphysiologie der Frauen (Körperbau, Sauerstoffaufnahme, geringere Muskelmasse) [63]. Hinzu kommt, dass die hier untersuchten Patientinnen ein durchschnittlich schwereres NYHA-Stadium vor TASH aufwiesen (Mittelwert Frauen 2,956; Männer 2,396; $p < 0,001$). Im Vergleich zu männlichen Patienten kommen die Frauen relativ später, in einem klinisch fortgeschritteneren Krankheitsstadium zur Therapie.

Für alle untersuchten 93 Patienten wurde durch die TASH-Behandlung eine signifikante Reduktion des Obstruktionsgradienten und eine signifikante Verbesserung des NYHA-Stadiums nach TASH gefunden (jeweils $p < 0,001$).

Anhand der maximal erreichten Wattzahl bei fahrradergometrischer Belastung kann nachgewiesen werden, dass sich die Belastbarkeit von HOCM-Patienten durch die TASH-Behandlung im Mittel ebenfalls signifikant verbessert (von $105,65 \pm 35,76$ Watt

auf $111,56 \pm 37,15$ Watt; $p=0,003$; Tab. 9, S. 25). Diese Verbesserung ist wesentlich durch die signifikante Steigerung der maximal erreichten Belastungsstufe der Patientinnen bedingt (Anstieg von $81,11 \pm 20,75$ Watt auf $87,78 \pm 23,61$ Watt; $p=0,007$; Tab.10, S. 25).

Es besteht eine im Mittel signifikant gesteigerte Belastbarkeit für Frauen, korrelierend zu einem höheren Anteil an Patientinnen, die nach TASH-Behandlung die gleiche oder eine höhere Belastungsstufe erreichen wie vor der Behandlung (Abbildung 6, S. 26).

Die von den männlichen Patienten nach TASH erreichte maximale Belastungsstufe ist hingegen nicht signifikant verbessert (von $128,65 \pm 32,37$ Watt auf $133,85 \pm 33,62$ Watt; $p=0,092$; Tab. 11, S. 25). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bei den Männern schon vor TASH eine relativ gute fahrradergometrische Belastbarkeit bestand.

Die Leistungszunahme durch die TASH-Behandlung ist für die Patienten umso höher je schwerer ihr Herzinsuffizienzstadium vor der Behandlung ist. Bei der Analyse von Patientengruppen in unterschiedlichen NYHA-Stadien vor TASH (siehe S. 32) zeigt sich ein signifikanter Anstieg der maximal erreichten Belastbarkeit nur für die Patienten, die vor der TASH-Behandlung dem NYHA-Stadium III zugeordnet waren. Dieses Stadium ist bei den weiblichen Patienten häufiger als bei den männlichen Patienten. Die kleine Patientengruppe im Stadium NYHA IV ($n=6$) ist zur Beurteilung signifikanter Veränderungen zu klein. Die schweren Begleiterkrankungen schränken diese Patienten zusätzlich zur Herzinsuffizienz ein (siehe Tab. 2, S. 12).

Die signifikante Verbesserung des NYHA-Stadiums bei männlichen Patienten trotz nicht-signifikanter Verbesserung der maximalen ergometrischen Belastbarkeit lässt eine multifaktorielle Genese der Leistungseinschränkung von HOCM-Patienten vermuten. Als Einflussgrößen auf die Leistungsfähigkeit von HOCM-Patienten nach TASH sind das Vorliegen einer normalen oder gestörten autonomen Regulation, der Anstieg des

Cardiac Index und der Sauerstoffaufnahme bei Belastung, die Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen (insbesondere Vorhofflimmern) und die Schwere von Begleiterkrankungen zu diskutieren. Die verbesserte allgemeine körperliche Belastbarkeit im Alltag (dargestellt anhand des NYHA-Stadiums) spiegelt sich also nicht bei allen Patienten in dem Parameter der erreichten Wattzahl wider.

Zur Erfassung der Belastbarkeit und somit der kardiorespiratorischen Funktion von HOCM-Patienten vor und nach TASH-Behandlung kann auch der 6-Minuten-Gehtest verwendet werden. Dieser Test entspricht am ehesten einer physiologischen Alltagsbelastung. In Studien zeigt dieser Test zwar eine nur teilweise oder sogar fehlende Korrelation zu objektiven hämodynamischen Messgrößen, jedoch eine gute Korrelation zu „Quality-of-life“-Daten vor allem bei Patienten mit kardiopulmonalen Erkrankungen [64-66].

Blutdruckverhalten vor und nach TASH

Die in 2-minütigem Abstand gesteigerte fahrradergometrische Belastung führt zu einer Zunahme des Herzminutenvolumens. Diese Zunahme drückt sich bei dieser Untersuchung in einem Anstieg des systolischen Blutdruckes und der Herzfrequenz aus. Wie stark diese Kreislaufparameter ansteigen, ist abhängig vom Trainingszustand des Patienten und vom Verhalten des peripheren Strömungswiderstandes bei Belastung [61].

Blutdruck (systolisch und diastolisch) und Herzfrequenz in Ruhe und bei Belastung sind vor TASH signifikant niedriger als 6 Monate nach TASH-Behandlung (Ausnahme: der diastolische Ruheblutdruck bei Männern). Dies gilt für weibliche und männliche Patienten. In Ruhe nimmt im prä/post-TASH-Vergleich der systolische Blutdruck bei Frauen um 8 mmHg, bei Männern um 5 mmHg zu.

Bei Maximalbelastung nimmt im prä-/post-TASH-Vergleich der systolische Blutdruck bei Frauen um 18 mmHg, bei Männern um 25 mmHg zu. Die Herzfrequenz bei Frauen steigt bei Maximalbelastung um 6/min, bei Männern um 11/min (jeweils $p < 0,05$, Tab. 12-14, S. 27f).

Die Blutdruckdifferenz zwischen dem systolischen Ruhe-Blutdruck und dem systolischen Blutdruck bei Maximalbelastung nimmt nach TASH zu. Vor TASH besteht eine Differenz von 49 mmHg (Frauen: 42 mmHg, Männer 56 mmHg, Tab. 15-17, S. 29). Sechs Monate nach TASH besteht eine Differenz von 65 mmHg (Frauen 53 mmHg, Männer 77 mmHg, Tab. 15-17, S.29).

Die signifikant erhöhten Blutdruckwerte unter Maximalbelastung nach TASH sind am ehesten auf die nach TASH höhere maximal erreichte Wattzahl zurückzuführen. Wie auch bei herzgesunden Normalpersonen kann dies als Ausdruck der verbesserten körperlichen Belastbarkeit gewertet werden [61].

Auffallend ist, dass sich die Blutdruckamplitude bei Maximalbelastung bei Frauen und Männern signifikant vergrößert (Tab. 18-20, S. 30), wohingegen sie nur bei den Frauen sich auch in Ruhe vergrößert.

Auch wenn die absoluten Unterschiede gering sind, könnten die Werte ein Maß für die verbesserte autonome Funktion sein und einen verminderten peripheren Gefäßwiderstand anzeigen (siehe S. 50).

Abnorme Blutdruckantwort bei Belastung (ABPR)

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv von 93 symptomatischen HOCM-Patienten findet sich bei 15 Patienten (16,1 %) eine gestörte Blutdruckantwort bei Belastung (ABPR):

Zwei Patienten (2,2%) zeigten eine belastungsinduzierte Hypotension, d.h. einen Abfall

des systolischen Blutdruckes während der Belastungsphase unter den Ausgangswert in Ruhe bei einer maximalen Belastungsstufe von 75 Watt (Pat. Nr. 8, Tab. 26, S. 34) bzw. 100 Watt (Pat. Nr. 3, Tab. 26, S. 34).

Kein Patient bot einen Abfall des systolischen Blutdruckes um mindestens 20mmHg während der Belastung nach anfänglichem Anstieg des Blutdruckes.

Dreizehn Patienten (13,9%) boten einen Anstieg des systolischen Druckes bei Belastung um weniger als 20 mmHg über den Ausgangswert in Ruhe. Von diesen 13 Patienten erreichten 9 Patienten eine maximale Belastungsstufe von 75 bis 125 Watt. Vier Patienten waren bis zu einer maximalen Belastungsstufe von 50 Watt belastbar.

Diese 4 Patienten wurden in der Auswertung belassen, da auch in anderen Publikationen Patienten mit geringer ergometrischer Belastbarkeit in die Analyse eingeschlossen wurden [50].

Die Zahl der Patienten mit einer ABPR vor TASH ist niedrig im Vergleich mit anderen Veröffentlichungen, in denen eine Häufigkeit der ABPR von 28-37% beschrieben wird [25, 50, 57, 67]. Eine ABPR fand sich dort in allen Altersgruppen, jedoch häufiger bei jungen Patienten. Bei den genannten Veröffentlichungen liegt das mittlere Patientenalter zwischen 28 und 42 Jahren und ist damit deutlich niedriger als bei den hier untersuchten 93 Patienten (mittleres Patientenalter $54,67 \pm 14,94$ Jahre). Nagata et al. haben eine Patientenpopulation untersucht, deren mittleres Alter bei 51 Jahren lag und eine mit 11% auffallend geringere Prävalenz einer ABPR bietet als die Studien mit jüngeren Patienten [68].

Eine weitere Erklärung für die unterschiedlichen Häufigkeitsangaben könnte sein, dass diese Veröffentlichungen gemischte Patientengruppen mit hypertrophischer Kardiomyopathie beschreiben. Es erfolgte keine Diskriminierung zwischen Patienten mit

und ohne Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT). In der hier vorliegenden Arbeit hingegen werden Daten einer einheitlichen Patientengruppe mit HOCM analysiert. Daraus lässt sich der Hinweis ableiten, dass evtl. generell - genetisch oder obstruktionsbedingt - bei Patienten mit HOCM mit einer geringeren Rate von ABPR zu rechnen ist.

Tabelle 32 gibt einen Überblick über die Patientenzahlen, mittleres Alter und Häufigkeit einer ABPR in der Literatur und in dieser Arbeit. Ein orientierender Vergleich zeigt, dass die Häufigkeit einer ABPR mit dem steigendem Durchschnittsalter der Patienten abnimmt.

	Patienten [n]	Mittleres Alter [Jahre]	ABPR [%]
Sadoul 1997	160	28 ± 8	37
Olivotto 1999	138	42 ± 14	28
Frenneaux 1990	129	41	31
Ciampi 2002	53	37 ± 14	33
Nagata 2003	65	51 ± 6	11
Eigene Daten	93	54,67 ± 14,94	16,1

Tab. 32: Patientenzahl, Altersgruppe und Häufigkeit einer ABPR in anderen Veröffentlichungen.

Betrachtet man in der vorliegenden Auswertung nur die Patienten bis zum 40. Lebensjahr (n= 19), so liegt das mittlere Alter bei 32,37 (± 4,55) Jahren und ist mit den Daten von Sadoul et al. und Ciampi et al. bedingt vergleichbar. Für diese junge Patientensubpopulation errechnet sich eine Häufigkeit der ABPR von 21,1% (n=4). Diese Zahl liegt weiterhin unter denen der anderen Veröffentlichungen mit gemischten HCM-Patientenkollektiven.

Es lässt sich vermuten, dass auch in dem hier untersuchten Patientenkollektiv die Prävalenz einer ABPR bei jungen Patienten höher ist, jedoch ist dieser Unterschied bei der gewählten Altersgrenze von 40 Jahren mit p=0,303 nicht signifikant.

Prävalenz einer Abnormen Blutdruckantwort bei Belastung (ABPR)

vor und nach TASH-Behandlung

Patienten (n=15) welche vor TASH-Behandlung eine abnorme Blutdruckantwort unter Belastung zeigten, unterschieden sich nicht signifikant vom gesamten Patientenkollektiv bezüglich Alter, Geschlecht, Synkopen in der Anamnese, NYHA-Stadium, Ruhe- und postextrasystolischer Gradient im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT), linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF), Septumdicke, Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe sowie maximaler Herzfrequenz unter Belastung (s. Tab. 28, S. 37).

Erwartungsgemäß zeigt sich bei den Patienten mit ABPR ein signifikant geringerer systolischer Blutdruck bei Belastung (132,33mmHg vs. 185,77mmHg; $p < 0,001$).

Der mittlere Blutdruck steigt bei Patienten ohne ABPR von 127mmHg auf 185mmHg. Wohingegen aber Patienten mit ABPR bei gleichem Ruheblutdruck nur von 126mmHg auf 132mmHg ansteigen. Damit bleiben diese Patienten mit dem Blutdruckanstieg deutlich hinter der mittleren Blutdruckanstieg pro Belastungsstufe des Gesamtkollektives zurück (Tab. 6, s. 21).

Es ist zu berücksichtigen, dass ein Abfall des systemischen Widerstandes bzw. des Blutdruckes konsekutiv eine Zunahme des Gradienten im LVOT bewirkt [21]. Daraus resultiert bei den Patienten mit einer ABPR eine Verstärkung der Obstruktion infolge des inadäquaten Blutdruckanstieges bzw. des Blutdruckabfalles unter Belastung.

Die nachgewiesene signifikant niedrigere Belastbarkeit der Patienten mit ABPR (81,67 Watt vs. 110,26 Watt; $p = 0,003$) kann somit erklärt werden durch eine Zunahme der Obstruktion im LVOT unter Belastung bei gestörter Blutdruckregulation.

Ursachen der abnormen Blutdruckantwort bei Belastung (ABPR)

Die Ursache einer abnormen Blutdruckantwort von HCM-Patienten wird kontrovers diskutiert und ist nicht endgültig geklärt. Es gibt zwei prinzipielle Hypothesen:

- 1) eine peripher-vaskuläre Ursache der ABPR durch inadäquaten, stärkeren Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes bei Belastung [52, 67, 69-72]
- 2) eine kardiale Ursache der ABPR durch verminderte kardiale Auswurfleistung bei Belastung [18, 25, 26, 73, 74].

1) Peripher-vaskuläre Ursache der ABPR

Physiologisch ist bei gesunden Probanden eine Zunahme des systemischen Gefäßwiderstandes unter Belastung in den nicht aktiven Muskelgruppen sowie im renalen und mesenterialen Stromgebiet. Damit wird ein Abfall des systemischen Blutdruckes verhindert während es zeitgleich in den aktiven Muskelgruppen im Rahmen der Belastung zu einer Gefäßweitstellung kommt [52].

HCM-Patienten haben unter ergometrischer Belastung eine inadäquate Vasodilatation in nicht aktiven Muskelgruppen wie z.B. der Unterarmmuskulatur. Bei diesen Patienten führt ein verstärkter Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes unter Belastung zu einer ABPR [67, 69].

Ein subnormaler Anstieg des Gefäßwiderstandes am Arm wurde auch bei invasiver Messung des Gefäßwiderstandes beschrieben [70].

Ebenso wird bei HCM-Patienten mit abnormer Blutdruckantwort eine fehlende Vasokonstriktion bzw. pathologische Dilatation der venösen Kapazitätsgefäße beschrieben [71]. Eine gesicherte Erklärung für diese abnormale Gefäßdilataion gibt es in der Literatur bisher nicht. Diskutiert wird die Möglichkeit einer Aktivierung durch linksventrikuläre Mechanorezeptoren. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass ein

Dehnungsreiz auf das Myokard zur Erhöhung der venösen Kapazität in der Milz führt; hier wird ein Reflex unter Einbeziehung myokardialer Mechanorezeptoren vermutet [71, 72]. Counihan et. al postulieren für hypertrophierte Myokardbezirke bei zusätzlich bestehender Muskelfasertexturstörung (myocyte disarray) eine pathologisch erhöhte Wandspannung unter Belastung mit konsekutiver Stimulation ventrikulärer Mechanorezeptoren [69, 75].

Die Mechanorezeptoren im Vorhof und im linken Ventrikel reagieren auf einen Dehnungsreiz mit der Ausschüttung des atrialen natriuretischen Peptides (ANP) und des brain natriuretischen Peptides (BNP), welche neben der diuretischen auch eine vasodilatatorische Wirkung haben [39]. Über diese Vasodilatation könnte die abnorme Blutdruckregulation ebenfalls erklärt werden. In neuen Veröffentlichungen wird diskutiert, dass HOCM-Patienten mit ABPR eine fehlende Inaktivierung oder eine paradoxe Aktivierung dieser linksventrikulären Mechanorezeptoren bei Belastung aufweisen [52].

2) Kardiale Ursache der ABPR:

Diese Hypothese geht von einer Verminderung des Herzzeitvolumens als Ursache für den inadäquaten Blutdruckanstieg bei Belastung aus, unabhängig von einem Abfall des Gefäßwiderstandes. Verfechter dieser Theorie erbringen den Nachweis einer Myokardischämie unter Belastung für HOCM- und HNCM-Patienten mit konsekutiver Minderung des Herzminutenvolumens [18]. Die Bestimmung der Ejektionsfraktion in Ruhe und unter Belastung mittels Radionuklid-Angiographie-Verfahren zeigt bei HCM-Patienten einen fehlenden Anstieg des Schlagvolumens und der Ejektionsfraktion unter Belastung bei gleichzeitigem kompensatorischem Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes [25, 42]. Die verminderte Auswurfleistung erklärt hier den

geringeren oder fehlenden Anstieg des Herzzeitvolumens unter Belastung und den resultierenden geringeren Blutdruckanstieg von HCM-Patienten unter Belastung verglichen mit Kontrollgruppen. Eine Abnahme der LVEF unter Belastung konnte bei ca. 30% einer Patientenpopulation nachgewiesen werden [26, 73].

Problematisch ist, dass in den zitierten Arbeiten keine Differenzierung zwischen HCM-Patienten mit und ohne ABPR vorgenommen wird.

Patienten mit einer HCM zeigen überproportional häufig ein abnormes Perfusionsmuster (fixe und reversible Perfusionsdefekte), nachgewiesen mit Hilfe myokardszintigraphischer Methoden [76]. Patienten mit einer ABPR haben in dieser Untersuchung eine auffallende Zunahme des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (LVEDV) unter Belastung und einen höheren linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) im Vergleich mit HCM-Patienten ohne ABPR [74, 76]. Es ist unklar, inwieweit dieses Phänomen einer linksventrikulären Dilatation unter Belastung als Ursache oder Folge einer subendothelialen Ischämie bei einer vorliegenden ABPR anzusehen ist [74].

Gemeinsam beziehen sich sowohl das Modell einer peripher-vaskulären Ursache der ABPR als auch das Modell einer primären kardialen Ursache auf den Effekt, dass über Veränderungen der linksventrikulären Wandspannung bei Belastung kardiale Mechanorezeptoren gereizt werden.

Eine weitere Überlegung wäre, dass unabhängig von einer Ischämie abnorme neurokardiogene Reflexe mitverantwortlich sind für eine ABPR. Das intramurale vegetative Nervensystem des Herzens zeigt eine dichte Durchflechtung des Arbeitsmyokards mit adrenergen und cholinergen Nervenfasern [77]. Für Patienten mit

Dysautonomie bzw. Orthostaseerkrankungen konnten Goldstein et. al einen Verlust bzw. Mangel an postganglionären sympathischen Endplatten in Herzmuskelgewebe nachweisen [78]. Die Aktionen bzw. Reaktionen der intramuralen vegetativen Neurone im Zusammenhang mit einer gestörten Blutdruckregulation sind bisher nur unzureichend untersucht.

Es ist möglich, dass gerade bei jungen Patienten das peripher-vaskuläre Erklärungsmodell zutrifft, während bei älteren Patienten überwiegend eine verringerte kardiale Auswurfleistung ursächlich für die abnorme Blutdruckantwort ist [32].

Abnorme Blutdruckantwort (ABPR) nach TASH

In der 6-Monats-Kontrolle nach TASH war eine ABPR nur noch bei 4 Patienten nachweisbar (vor TASH 15 Patienten). Dies entspricht einer signifikanten Abnahme der Rate einer gestörten Blutdruckreaktion im beschriebenen Patientenkollektiv nach TASH-Behandlung um 73,4% ($p=0,007$).

Bei 15 Patienten mit ABPR vor TASH konnte nach TASH-Behandlung bei 13 eine normale Blutdruckantwort bei fahrradergometrischer Belastung nachgewiesen werden.

Dem gegenüber stehen zwei Patienten, bei denen eine präinterventionelle ABPR auch postinterventionell bestehen blieb. Außerdem war bei zwei weiteren Patienten nach TASH eine ABPR zu beobachten, die vor TASH einen normalen Blutdruckanstieg gezeigt hatten. Die vier Patienten mit Nachweis einer ABPR nach TASH sind mit einem mittlerem Alter von 72,5 ($\pm 3,7$) Jahren deutlich älter als das übrige Patientenkollektiv (53,9 Jahre $\pm 14,8$) und zeigen eine erhebliche Komorbidität. Letztlich bleibt dieses Phänomen aber ungeklärt.

Zu diskutieren ist, ob 4 der Patienten mit ABPR vor TASH nur deswegen einen

ungenügenden RR-Anstieg bieten, weil sie nur bis max. 50 Watt belastbar waren.

Dagegen spricht einerseits die normale Blutdruckantwort (d.h. Anstieg > 20mmHg) von 4 weiteren Patienten mit einer maximalen Belastungsstufe von nur 50 Watt. Des weiteren bieten die 4 Patienten mit ABPR einen niedrigeren Blutdruckanstieg pro Belastungsstufe im Vergleich zum Gesamtkollektiv (Tab. 7, S. 24). Von diesen 4 Patienten erreicht Patientin Nr. 9 (Tab. 26, S. 37) nach TASH-Behandlung eine höhere Belastungsstufe mit normaler Blutdruckantwort. Patientin Nr. 12 und Nr. 13 erreichen auch nach TASH nur eine maximale Belastungsstufe von 50 Watt, diesmal jedoch mit normaler Blutdruckantwort. Nur Patientin Nr. 14. bietet auch nach TASH eine ABPR bei unverändert niedriger Belastungsstufe von 50 Watt (Tab. 27,S. 36).

Somit zeigt sich bei den Patientinnen Nr. 12 und 13, bei unverändert niedriger Belastbarkeit, eine Verbesserung der Blutdruckantwort nach TASH-Behandlung.

Die hier gezeigten Daten bestätigen die bisher einzige Untersuchung zu dieser Thematik durch Kim et al. Diese kommt bei 20 Patienten drei und zwölf Monate nach TASH zu einem vergleichbaren Ergebnis [79]. Dieser offensichtlich durch die TASH bedingte positive Effekt auf ein pathologisches Blutdruckverhalten ist somit als ein weiteres, objektivierbares Ziel einer Katheterbehandlung von symptomatischen Patienten mit HOCM zu sehen.

Ausgehend von einer peripher-vaskulären Ursache der ABPR mit Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes bei Belastung stellt sich die Frage, wie dieser pathophysiologische Mechanismus durch die TASH-Behandlung beeinflusst werden konnte, um den Rückgang einer ABPR im Patientenkollektiv zu erklären.

Für die hier untersuchten Patienten könnte eine geringere Aktivierung der ventrikulären

Mechanorezeptoren nach TASH postuliert werden. Im Sinne einer verminderten neurokardiogenen Stimulation peripher-vaskulärer Regelkreise kommt es eventuell zu einer verringerten Ausschüttung vasodilatativer Substanzen [69, 75, 77]. Ein myokardiales Remodeling als Folge der Alkoholablation könnte die ventrikuläre Mechanorezeptor-Aktivität sowie die Aktivität intraseptal gelegener sympathischer und parasympathischer Ganglienzellen auch direkt beeinflussen [80]. Diese Überlegung stützt sich auf die Beobachtung, dass im Zielgebiet der Alkoholablation eine hohe Dichte von Ganglienzellen nachgewiesen wurde [77].

Ein weiterer Erklärungsansatz ist eine Verringerung der myokardialen Wandspannung unter Belastung durch Wegfall bzw. signifikante Minderung der Obstruktion im LVOT und Verbesserung der diastolischen Funktion nach TASH-Behandlung.

Ausgehend von dem Modell einer primär kardial-ischämischen Ursache der ABPR kann vermutet werden, dass über die Verringerung der Obstruktion durch die TASH-Behandlung sowohl die Wandspannung als auch das Ausmaß einer Ischämie unter Belastung vermindert wird. Solche belastungsinduzierten Ischämien sind gleichermaßen nachgewiesen für HOCM- und HNCM-Patienten [81]. Über eine Reduktion der Ischämie wird konsekutiv eine Steigerung des Herzzeitvolumens und somit eine Verbesserung der Blutdruckantwort bei Belastung erreicht.

Das Modell einer ABPR in Abhängigkeit von der Obstruktion im LVOT mit konsekutiver Ischämie erklärt nicht, wieso die ABPR in unserer Patienten-Gruppe mit 16,1% seltener als in den anderen oben genannten HCM-Gruppen ist (28-37%; Tab. 32, S. 48), insbesondere da viele Patienten dieser Gruppen keine Obstruktion im LVOT hatten. Wahrscheinlich reicht eine massive Muskelhypertrophie allein schon aus, um

myokardiale Ischämien zu erzeugen, unabhängig von einer obstruktiven Komponente. Ein Argument für die Häufigkeit einer ABPR bei jüngeren Patienten ist die größere körperliche Belastbarkeit mit daraus resultierender ausgeprägter myokardialer Ischämie.

Synkopen

Die Häufigkeit von Synkopen wird bei HCM-Patienten mit 25-30% angegeben [39, 67]. Dabei wird in den wenigsten Veröffentlichungen zwischen Patienten mit und ohne Obstruktion im LVOT unterschieden. Kuhn et al. beschreiben für HNCM-Patienten eine Synkopenhäufigkeit von 24-26%, für HOCM-Patienten aller Schweregrade eine Synkopenhäufigkeit von 15% [7, 8].

Bradykarde Rhythmusstörungen (Sinusknoten- und AV-Knotenfunktionsstörungen) ebenso wie tachykarde Rhythmusstörungen (ventrikuläre Tachykardien) wurden als Ursache in seltenen Fällen beschrieben. Die hohe Inzidenz von rezidivierenden synkopalen Ereignissen bei HCM-Patienten machen jedoch einen benignen Auslöser als häufigste Ursache viel wahrscheinlicher als Rhythmusstörungen. Bei diesen Patienten ist eine Synkope auf dem Boden einer autonomen Dysfunktion wahrscheinlich [82, 83, 84].

Kipptischuntersuchungen, bei denen Patienten mit HCM und Synkopen häufiger Hypotonien boten als HCM-Patienten ohne eine Synkopenanamnese lassen vermuten, dass bei den meisten HCM-Patienten die Synkope eher durch Blutdruckabfälle als durch Rhythmusstörungen bedingt ist [82].

Dem entsprechen eigene Beobachtungen bei einigen HOCM Patienten mit häufigen Synkopen. Hier konnte bei implantiertem Event-Recorder während eines synkopalen Ereignisses objektiviert werden, dass in keinem Fall Tachykardien oder Bradykardien

vorlagen [85]. Somit kann von Blutdruckabfällen als Ursache der Synkopen (z.T. mit erheblichen Verletzungsfolgen) ausgegangen werden.

Anamnestisch gaben in der vorliegenden Arbeit 28,0% (n=26) der untersuchten und mittels TASH behandelten Patienten eine Synkope an. Diese Patienten hatten eine oder mehrere Synkopen erlitten, deren Ursache nicht definitiv geklärt werden konnte.

In den 6 Monaten zwischen TASH-Behandlung und Halbjahreskontrolle war es bei keinem der Patienten zu einer erneuten Synkope gekommen.

In der Langzeitbeobachtung trat nur bei einem Patienten 12 Monate nach TASH erneut eine Synkope auf. Bei diesem Patienten war auch nach TASH-Behandlung weiter eine ABPR nachweisbar.

Dies zeigt in Übereinstimmung mit anderen Veröffentlichungen eine deutliche Reduktion des Ereignisses Synkope durch die TASH-Behandlung [80, 86].

ABPR und Synkope:

Das Ereignis einer Synkope ist bei Patienten mit ABPR nicht signifikant häufiger als bei Patienten mit normaler Blutdruckantwort (26,9% vs. 33,3%; $p=0,614$; Tab. 28, S. 35).

In dem untersuchten Patientenkollektiv ergibt sich somit kein Hinweis für eine ABPR als Prädiktor für das Ereignis Synkope.

Einschränkende Studienbedingungen

Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung an einem klinisch inhomogenen Patientenkollektiv.

Daten einer Kontrollgruppe von randomisierten HOCCM-Patienten ohne TASH-Behandlung und vergleichbarer Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten stehen nicht zur Verfügung.

Eine medikamentöse Therapie (überwiegend Verapamil oder Betablocker) wurde vor der TASH-Behandlung nur zum Teil, und meist erst 12-24 Stunden vor Durchführung des Belastungs-EKG abgesetzt, unabhängig von der Halbwertszeit der jeweiligen Medikamente. Im Rahmen der 6-Monats-Kontrolle nach TASH wurde eine ggf. bestehende medikamentöse Blutdrucktherapie vor Durchführung der Belastung nicht abgesetzt.

Patienten im Stadium NYHA IV sind in der vorliegenden Untersuchung unterrepräsentiert, da in diesem Krankheitsstadium eine fahrradergometrische Belastung nur bei einem Teil der Patienten möglich war.

Hämodynamische Befunde der Patienten wie Herzminutenvolumen, Sauerstoffaufnahme standen zur Interpretation der Daten nicht zur Verfügung.

In der Literatur gibt es bisher zur Definition der ABPR keine auf Belastungsstufen bezogenen Normwerte.

Schlussfolgerungen

Die ergometrische Belastung von Patienten mit symptomatischer HOCM ist eine sichere Untersuchung mit hoher Aussagekraft über die körperliche Belastbarkeit des HOCM-Patienten. Sie deckt unter anderem das Vorliegen einer abnormen Blutdruckantwort unter Belastung auf. Die Durchführung einer fahrradergometrischen Belastung bei HOCM-Patienten ist sicher und ungeachtet gegenteiliger Empfehlungen in Leitlinien zur Ergometrie indiziert.

Der positive TASH-Effekt auf ein pathologisches Blutdruckverhalten bestätigt bisherige Befunde von Kim et al. und stellt neben den bekannten klinischen und hämodynamischen Verbesserungen ein weiteres objektivierbares Ziel der Katheterbehandlung von HOCM-Patienten dar.

Dieser nachgewiesene positive Effekt der TASH-Behandlung auf die prognostisch bedeutsame ABPR ist ein wichtiges Argument für eine früher als bisher empfohlene Katheterbehandlung von Patienten mit HOCM.

Ob durch positive Beeinflussung des Risikofaktors einer ABPR auch das Risiko für einen plötzlichen Herztod reduziert werden kann, muss in prospektiven Langzeitstudien überprüft werden.

Verwendete Akronyme

ABPR	Abnormal Blood Pressure Response / Abnorme Blutdruckantwort
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
BNP	Brain natriuretisches Peptid
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HOCM	Hypertrophisch obstruktive Kardiomyopathie
HNCM	Hypertrophisch nicht-obstruktive Kardiomyopathie
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	Left Ventricular End Diastolic Diameter
LVEDP	Left Ventricular End Diastolic Pressure
RR	Blutdruck (nach Riva Rocci)
RR syst	Systolischer Blutdruck
RR diast	Diastolischer Blutdruck
TASH	Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie

Literaturverzeichnis

1. Nordet P, Martin I, Gyarfás I, Goodwin JG, Thiene G, Olsen E, et al. Report of the 1995 World Health Organization /International Society and Federation of Cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-842.
2. Fananapazir L, McAreavey D. Hypertrophic cardiomyopathy: evaluation and treatment of patients at high risk for sudden death. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:478-501.
3. Maron BJ, Moller JH, Seidman CE, Vincent GM, Dietz HC, Moss AJ, et al. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases: hypertrophic cardiomyopathy, long-QT syndrome, and marfan syndrome : A statement for healthcare professionals from the councils on clinical cardiology, cardiovascular disease in the young, and basic science, american heart association. *Circulation* 1998;98:1460-71.
4. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1687-713.
5. Sadoul N, de Chillou C, Aliot E, McKenna WJ. Evaluation of the risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999;92 Spec No 1:65-73.
6. Maron BJ. Phenotypic Expression and Clinical Course of Hypertrophic Cardiomyopathy. In: Maron BJ, editor. *Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy*; Blackwell Futura; 2004. p. 1-36.
7. Kuhn H, Gietzen F, Mercier J, Lösse B, Köhler E, Schulte HD, et al. Untersuchungen zur Klinik, zum Verlauf und zur Prognose verschiedener Formen der hypertrophischen Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 1983;72:83-98.

8. Kuhn H, Thelen U, Köhler E, Lösse B. Die hypertrophische nicht obstruktive Kardiomyopathie (HNCM) - klinische, hämodynamische, elektro-, echo- und angiokardiographische Untersuchungen. *Z Kardiol* 1980;69:457-69.
9. Keller DI, Carrier L, Schwartz K. Genetics of familial cardiomyopathies and arrhythmias. *Swiss Med Wkly* 2002;132:401-7.
10. Atiga WL, Fananapazir L, McAreavey D, Calkins H, Berger RD. Temporal repolarization lability in hypertrophic cardiomyopathy caused by beta-myosin heavy-chain gene mutations. *Circulation* 2000;101:1237-42.
11. Olson TM, Doan TP, Kishimoto NY, Whitby FG, Ackerman MJ, Fananapazir L. Inherited and de novo mutations in the cardiac actin gene cause hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:1687-94.
12. Varnava AM, Elliott PM, Baboonian C, Davison F, Davies MJ, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: histopathological features of sudden death in cardiac troponin T disease. *Circulation* 2001;104:1380-4.
13. Kimura A, Harada H, Park JE, Nishi H, Satoh M, Takahashi M, et al. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1997;16:379-82.
14. Marian AJ. Sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy: from bench to bedside with an emphasis on genetic markers. *Clin Cardiol* 1995;18:189-98.
15. Bonne G, Carrier L, Bercovici J, Cruaud C, Richard P, Hainque B, et al. Cardiac myosin binding protein-C gene splice acceptor site mutation is associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995;11:438-40.
16. Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, Lamas R, McKenna W, Vosberg HP, et al. Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* 1994;77:701-12.
17. Watkins H, Conner D, Thierfelder L, Jarcho JA, MacRae C, McKenna WJ, et al. Mutations in the cardiac myosin binding protein-C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995;11:434-7.
18. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995;92:1680-92.

19. Shirani J, Pick R, Roberts WC, Maron BJ. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:36-44.
20. Klues HG, Maron BJ, Dollar AL, Roberts WC. Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;85:1651-60.
21. Kuhn H. Hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie (HOCM). In: Schölmerich P, Just H, Meinertz T, editors. *Handbuch der inneren Medizin; Band IX: Herz und Kreislauf*. Berlin: Springer Verlag; 1989. p. 74-78.
22. Nimura Y, Nagata S, Sakakibara H, Beppu S, Park XD, Kinoshita N, et al. Newer aspects in hypertrophic cardiomyopathy, studied with cross-sectional echocardiography. In: Sekigucci M, Olsen EGJ, editors. *Cardiomyopathy: clinical, pathological and theoretical aspects*. Baltimore: University Park Press; 1980. p. 13.
23. Kizilbash AM, Heinle SK, Grayburn PA. Spontaneous variability of left ventricular outflow tract gradient in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97:461-6.
24. Briguori C, Betocchi S, Romano M, Manganelli F, Angela Losi M, Ciampi Q, et al. Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy depends on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 1999;84:309-15.
25. Ciampi Q, Betocchi S, Lombardi R, Manganelli F, Storto G, Losi MA, et al. Hemodynamic determinants of exercise-induced abnormal blood pressure response in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:278-84.
26. Okeie K, Shimizu M, Yoshio H, Ino H, Yamaguchi M, Matsuyama T, et al. Left ventricular systolic dysfunction during exercise and dobutamine stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:856-63.
27. Nishimura RA, Hayes DL. Effect of dual-chamber pacing on systolic and diastolic functions in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Acute Doppler echocardiographic and catheterization hemodynamic study. *Am Coll Cardiol* 1996;27:421-430.

28. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2517-24.
29. Lopez Gil M, Arribas F, Cosio FG. Ventricular fibrillation induced by rapid atrial rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Europace* 2000;2:327-32.
30. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000;102:858-64.
31. McKenna WJ, Sadoul N, Slade AK, Saumarez RC. The prognostic significance of nonsustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1994;90:3115-7.
32. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2212-8.
33. Frenneaux MP. Assessing the Risk of Sudden Cardiac Death in a Patient with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Heart* 2004;90:570-575.
34. Nienaber CA, Hiller S, Spielmann RP, Geiger M, Kuck KH. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: multivariate analysis of prognostic determinants. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:948-55.
35. Maron BJ, Cecchi F, McKenna WJ. Risk factors and stratification for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994;72:S13-8.
36. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanism and therapies. *Eur Heart J* 2001;22:729-739.
37. Kuhn H, Gietzen F, Leuner C. 'The abrupt no-flow': a no-reflow like phenomenon in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2002;23:91-3.
38. Kofflard MJ, Ten Cate FJ, van der Lee C, van Domburg RT. Hypertrophic cardiomyopathy in a large community-based population: clinical outcome and identification of risk factors for sudden cardiac death and clinical deterioration. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:987-93.

39. Lim PO, Morris-Thurgood JA, Frenneaux MP. Vascular mechanisms of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy, including blood pressure responses to exercise. *Cardiol Rev* 2002;10:15-23.
40. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *Jama* 2002;287:1308-20.
41. Lösse B, Kuhn H, Kronert H, Rafflenbeul D, Kirschner P, Schulte HD, et al. Hämodynamische Auswirkungen konservativer und operativer Therapie bei hypertrophischer obstruktiver Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 1980;69:470-7.
42. Lösse B, Kuhn H. Belastungsuntersuchungen bei Patienten mit Kardiomyopathie. *Herz* 1982;7:91-108.
43. Gietzen FH, Leuner CJ, Raute-Kreinsen U, Dellmann A, Hegselmann J, Strunk-Mueller C, et al. Acute and long-term results after transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH). Catheter interventional treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999;20:1342-54.
44. Lösse B, Loogen F, Schulte HD. Hemodynamic long-term results after medical and surgical therapy of hypertrophic cardiomyopathies. *Er. Heart J.* 1987;7:685-692.
45. Kuhn H. Fünf Jahre TASH (Transkathetere Ablation der Septum Hypertrophie): eine Bilanz. *Z Kardiol* 2000;89:559-64.
46. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995;346:211-4.
47. Kuhn H, Lawrenz T, Lieder F, Gietzen F, Obergassel L, Strunk-Müller C, et al. Alcohol Septal Ablation in the Treatment of Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A Seven-Year Experience. In: Maron BJ, editor. *Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy*: Blackwell Futura; 2004. p. 279-296.
48. 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. *Eur Heart J* 1997;18:846-51.

49. Edwards RH, Kristinsson A, Warrell DA. Effects of propranolol on response to exercise in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1970;32:219-225.
50. Olivotto I, Maron BJ, Monteregegi A, Mazzuoli F, Dolara A, Cecchi F. Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2044-51.
51. Campbell R, Morris-Thurgood JA, Frenneaux MP. Disturbed Vascular Control in Hypertrophic Cardiomyopathy: Mechanisms and Clinical Significance. In: Maron BJ, editor. *Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy*: Blackwell Futura; 2004.
52. Campbell R, Manyari DE, McKenna WJ, Frenneaux M. What is the mechanism of abnormal blood pressure response on exercise in hypertrophic cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2104.
53. Seggewiss H, Rigopoulos A, Faber L, Ziemssen P. Alcohol septal ablation. In: Maron BJ, editor. *Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy*: Blackwell; 2004. p. 259-278.
54. Gibbons RJ, Balady GJ. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines. *Circulation* 2002;106:1883-1892.
55. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WFC, Froelicher VF, et al. ACC/AHA Guidelines for exercise testing: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 1997;30:260-315.
56. Olivotto I, Monteregegi A, Mazzuoli F, Cecchi F. Clinical utility and safety of exercise testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *G Ital Cardiol* 1999;29:11-9.
57. 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* 1997;96:2987-91.

58. Maron BJ. Ventricular arrhythmias, sudden death, and prevention in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2000;2:522-8.
59. Reith S, Klues HG. Therapie und Risikostratifizierung der Hypertrophen Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 2003;92:283-93.
60. Riecker G. *Klinische Kardiologie*. Berlin: Springer Verlag; 1991.
61. Franz I-W. *Ergometrie bei Hochdruckkranken*. Berlin: Springer-Verlag; 1982.
62. Reiterer W. Kriterien der körperlichen Leistungsfähigkeit. *Wien. med. Wschr.* 1977;127:1-19.
63. Trappe H-J, Lollgen H. Leitlinien zur Ergometrie. *Z Kardiol* 2000;89:821-837.
64. Zugck C, Kruger C, Durr S, Gerber SH, Haunstetter A, Hornig K, et al. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J* 2000;21:540-9.
65. Delahaye N, Cohen-Solal A, Faraggi M, Czitrom D, Foulst JM, Daou D, et al. Comparison of left ventricular responses to the six-minute walk test, stair climbing, and maximal upright bicycle exercise in patients with congestive heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997;80:65-70.
66. Reybrouck T. Clinical usefulness and limitations of the 6-minute walk test in patients with cardiovascular or pulmonary disease. *Chest* 2003;123:325-7.
67. Frenneaux MP, Counihan PJ, Caforio ALP, Chikamori T, McKenna WJ. Abnormal Blood Pressure Response During Exercise in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 1990;82:1995-2002.
68. Nagata M, Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M, Hayashi K, Taki J, et al. Hemodynamic changes and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy and abnormal blood pressure responses during exercise. *Clin Cardiol* 2003;26:71-76.
69. Counihan PJ, Frenneaux MP, Webb DJ, McKenna WJ. Abnormal vascular responses to supine exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991;84:686-96.

70. Edwards RH, Kristinsson A, Warrell DA. Integrated response to exercise in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and effect of beta-adrenergic blockade on oxygen transport. *Br Heart J* 1969;31:390.
71. Thomson HL, Morris-Thurgood J, Atherton J, McKenna WJ, Frenneaux MP. Reflex responses of venous capacitance vessels in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Sci (Lond)* 1998;94:339-46.
72. Ross J, Frahm C, Braunwald E. The influence of intracardiac baroreceptors on venous return, systemic vascular volume and peripheral resistance. *J Clin Invest* 1960;40:563-572.
73. Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Nagata M, Hayashi K, et al. Systolic dysfunction and blood pressure responses to supine exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 2001;65:325-9.
74. Yoshida N, Ikeda H, Wada T, Matsumoto A, Maki S, Muro A, et al. Exercise-induced abnormal blood pressure responses are related to subendocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1938-42.
75. Prasad K, Frenneaux MP. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: potential importance of altered autonomic control of vasculature. *Heart* 1998;79:538-40.
76. Cannon RO, 3rd, Dilsizian V, O'Gara PT, Udelson JE, Schenke WH, Quyyumi A, et al. Myocardial metabolic, hemodynamic, and electrocardiographic significance of reversible thallium-201 abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1991;83:1660-7.
77. Addicks K. Morphologische Grundlagen der autonomen Regulation der Herztätigkeit. In: Griebenow R, Gülker H, editors. *Autonomes Nervensystem und Herzrhythmusstörungen*. Stuttgart New York: Thieme; 1990. p. 1-16.
78. Goldstein DS, Holmes C, Cannon RO, Eisenhofer G, Kopin IJ. Sympathetic Cardioneuropathy in Dysautonomias. *N Engl J Med* 1997;336:696-702.
79. Kim JJ, Lee CW, Park SW, Hong MK, Lim HY, Song JK, et al. Improvement in exercise capacity and exercise blood pressure response after transcatheter alcohol ablation therapy of septal hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;83:1220-3.

80. Kuhn H, Gietzen FH, Leuner C, Schafers M, Schober O, Strunk-Muller C, et al. Transcoronary ablation of septal hypertrophy (TASH): a new treatment option for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Z Kardiol* 2000;89:IV41-54.
81. Ciampi Q, Betocchi S, Violante A, Lombardi R, Losi MA, Storto G, et al. Hemodynamic effects of isometric exercise in hypertrophic cardiomyopathy: Comparison with normal subjects. *J Nucl Cardiol* 2003;10:154-60.
82. Gilligan DM, Nihoyannopoulos P, Fletcher A, Sbarouni E, Dritsas A, Oakley CM. Symptoms of hypertrophic cardiomyopathy, with special emphasis on syncope and postprandial exacerbation of symptoms. *Clin Cardiol* 1996;19:371-8.
83. Etoh T, Matsuda J, Hanada Y, Takenaga M, Ishikawa T, Koiwaya Y, et al. Recurrent syncope induced by left ventricular outflow tract obstruction: demonstration in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Cardiol* 1997;30:143-7.
84. Manganelli F, Betocchi S, Ciampi Q, Storto G, Losi MA, Violante A, et al. Comparison of hemodynamic adaptation to orthostatic stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy with or without syncope and in vasovagal syncope. *Am J Cardiol* 2002;89:1405-10.
85. Eigene Untersuchungen. Publizierung in Vorbereitung.
86. Lieder F, Gietzen F, Strunk-Mueller C, Obergassel L, Leuner C, Kuhn H. Complete relief of syncope during follow-up in patients with HOCM after successful catheter interventional treatment. *European Heart Journal* 2002;23 (Abstract Supplement):735.

Zusammenfassung

Einleitung

Eine abnorme Blutdruckantwort unter Belastung (ABPR = Abnormal Blood Pressure Response) ist eine häufige klinische Erscheinung bei Patienten mit HOCM und gilt als Risikofaktor für das Ereignis eines plötzlichen Herztodes.

Die vorliegende Arbeit untersucht die fahrradergometrische Belastbarkeit und das Blutdruckverhalten von HOCM-Patienten vor und nach transkoronarer Ablation der Septumhypertrophie (TASH). Ein weiteres Ziel ist, die Prävalenz einer ABPR bei HOCM-Patienten aufzuzeigen und davon ausgehend die möglichen Folgen der TASH-Behandlung auf die Belastbarkeit und die Blutdruckregulation zu untersuchen.

Patienten und Methoden

Retrospektiv wurden die Belastungs-EKG-Daten von 93 konsekutiven HOCM-Patienten (45 Frauen, 54 ± 14 Jahre) vor und 6 Monate nach TASH analysiert. Erfasst wurden Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe und bei maximaler Belastung, sowie die maximal erreichte Belastungsstufe.

Ergebnisse

Die Fahrradergometrie konnte bei allen Patienten komplikationslos durchgeführt werden.

Die maximale Belastungsstufe steigt von $105,65 \pm 35,76$ Watt vor TASH auf $111,56 \pm 37,15$ Watt in der 6-Monats-Kontrolle ($p=0,003$). Der systolische Blutdruck bei Maximalbelastung steigt von $177,15 \pm 41,20$ mmHg auf $198,76 \pm 37,97$ mmHg ($p<0,001$), die Herzfrequenz bei Maximalbelastung steigt von $126,88 \pm 26,67$ /min auf $135,15 \pm 26,46$ /min nach TASH ($p<0,001$).

Bei 16,1% (n=15) der Patienten ist vor TASH eine ABPR nachweisbar. Nach TASH findet sich eine ABPR nur noch bei 4,3% (n=4) der Patienten. Dies entspricht einer Reduktion der Prävalenz der ABPR in diesem Patientenkollektiv um 73,4%.

Die Korrelation der abnormen Blutdruckantwort bei Belastung mit den Ereignissen Synkope bzw. plötzlicher Herztod ist nicht signifikant.

Schlussfolgerungen

Die fahrradergometrische Belastung von HO-CM-Patienten ist eine sichere und aussagekräftige Untersuchung. Ihre Durchführung ist entgegen bisheriger Richtlinien nicht als relativ kontraindiziert sondern für die Verlaufsbeobachtung und Therapieplanung der Patienten als indiziert anzusehen.

Nach TASH-Behandlung zeigt sich eine signifikante Verbesserung der fahrradergometrischen Belastbarkeit der untersuchten Patienten. Entsprechend der höheren Belastbarkeit erreichen die Patienten 6 Monate nach TASH auch höhere Blutdruckwerte und eine höhere Herzfrequenz bei Maximalbelastung.

Eine signifikante Reduktion des prognostisch bedeutsamen Risikofaktors einer ABPR durch die TASH-Behandlung wurde nachgewiesen. Damit bestätigen sich die bisher einzigen Daten zu dieser klinisch wichtigen Frage von Kim et al.

Danksagung

Hiermit möchte ich Prof. H. Kuhn danken für die freundliche Überlassung des Themas und die wertvollen Ratschläge bei der Durchsicht der Arbeit.

Frau Dr. C. Strunk-Müller danke ich für die kontinuierliche Betreuung, die konstruktive Kritik und Hilfestellung bei der Anfertigung des Manuskripts.

Meinem Mann gebührt besonderer Dank für die geduldige Begleitung.

Lebenslauf

Name	Ursel Elmendorf-Daut, geb. Elmendorf
Geburtsdatum	11.03.1967, Gütersloh
Familienstand	verheiratet
Nationalität	deutsch
Konfession	evangelisch
Schulbildung	1974-1977 Grundschule Isselhorst 1977-1986 Städt. Gymnasium Gütersloh, Abschluss: Abitur
Berufsausbildung	1987-1990 Krankenpflegeausbildung am Ev. Krankenhaus Johannesstift in Münster
Studium	1990-1995 Studium der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster 2003-2005 Promotionssemester an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf. 1995-1996 Praktisches Jahr an den Städt. Krankenanstalten Bielefeld-Mitte, akademisches Lehrkrankenhaus.
Staatsexamen	25 .11.1996
Berufstätigkeit	27.01.1997-27.7.2000 AIP, 2. Medizinische Klinik Städt. Krankenanstalten Bielefeld-Mitte 27.07.2000-30.06.2002 1. Medizinische Klinik, Städt. Krankenanstalten Bielefeld-Mitte seit dem 01.07.2002 Klinik für Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Städt. Kliniken Bielefeld-Mitte.
Weiterbildung	16.04.2005 Fachärztin für Innere Medizin
Gütersloh, 02.04.2005	Ursel Elmendorf-Daut