

**Aus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Universitätsklinikum  
Medizinische Klinik und Poliklinik  
Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie**

**Direktor: Prof. Dr. med. B. E. Strauer**

**Prognostische Bedeutung klinischer und  
hämodynamischer Parameter bei Patienten  
mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM)**

**Dissertation**

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

**Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf**

**vorgelegt von**

**Kerstin Rudzki**

**2006**

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

**gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg**

**Dekan**

**Referent: Prof. Dr. med. Schwartzkopff**

**Korreferent: Prof. Dr. med. Korbmacher**

## Inhaltsverzeichnis

I. EINLEITUNG .....	9
1. Definition und historischer Überblick des Krankheitsverständnis der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) .....	9
2. Klinik von Patienten mit HCM.....	12
3. Methoden zur Diagnose der HCM .....	13
3.1. Auskultation .....	13
3.2. Ruhe- Elektrokardiogramm (EKG) .....	13
3.3. Langzeit- Elektrokardiogramm (EKG).....	14
3.4. Echokardiographie.....	14
3.5. Rechtsherzkatheteruntersuchung und Bestimmung des Herzinnenraums in Ruhe und unter Belastung .....	15
3.6. Linksherzkatheteruntersuchung.....	15
3.7. Myokardbiopsie.....	15
4. Epidemiologie und Pathogenese der HCM .....	16
5. Pathophysiologie und Hämodynamik.....	18
6. Morphologie .....	20
7. Therapeutische Möglichkeiten bei der HCM .....	21
7.1. Medikamentöse Therapie der HCM .....	21
7.2. Operative Therapie der HCM.....	23
7.3. Herzschrittmacher in der Therapie der HCM.....	24
7.4. Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie ( TASH ).....	24

7.5. Herztransplantation und Implantation eines implantierbaren Cardioverter – Defibrillators (ICD).....	25
8. Bekannte prognostische Parameter der HCM .....	25
9. Zielsetzung .....	27
II. MATERIAL UND METHODEN .....	28
1. Patientenkollektiv und einzelne Untergruppen .....	28
2. Methodik.....	29
2.1. Anamnestiche Parameter.....	29
2.2. NYHA- Klassifikation.....	30
2.3. Meßbare Parameter.....	31
2.3.1. Ruhe- EKG .....	32
2.3.2. 24- Stunden- Langzeit- EKG :.....	32
2.3.3. Echokardiographie (Echo) :.....	33
2.3.4. Einschwemmkatheter .....	34
2.3.5. Radionuklidventrikulographie (Gated blood- pool) .....	35
2.4. Übersicht über die klinischen Daten der 177 untersuchten Patienten .....	37
2.5. Statistik.....	38
III. ERGEBNISTEIL .....	40
1. NYHA- Klassen Zugehörigkeit.....	40
2. Beziehung zwischen der NYHA- Klasse und hämodynamischen Parametern sowie der Septumdicke .....	41
2.1. Hämodynamische Parameter der Einschwemmkatheterisierung und Herzbinnenraumszintigraphie.....	41

2.1.1.	Herzindex in Ruhe .....	41
2.1.2.	Herzindex unter maximaler Belastung .....	42
2.1.3.	Herzfrequenz unter maximaler Belastung .....	43
2.1.4.	Ejektionsfraktion in Ruhe .....	44
2.1.5.	Ejektionsfraktion unter maximaler Belastung .....	45
2.1.6.	Maximal erreichte Wattstufe unter Belastung .....	46
2.1.7.	Pulmonalarterieller Druck in Ruhe .....	47
2.1.8.	Pulmonalarterieller Druck unter maximaler Belastung .....	47
2.1.9.	Pulmonalkapillärer Druck in Ruhe .....	48
2.1.10.	Pulmonalkapillärer Druck unter maximaler Belastung .....	49
2.2.	Echokardiographische Parameter .....	50
2.2.1.	Dicke des interventrikulären Septums .....	51
3.	Veränderungen der subjektiv beklagten Beschwerdesymptomatik .....	52
3.1.	Hämodynamische Parameter bei Patienten, die im Verlauf der 3 Jahre eine subjektive Besserung berichteten .....	53
3.2.	Hämodynamische Parameter bei Patienten, die im Verlauf der 3 Jahre eine subjektive Verschlechterung berichteten .....	56
3.3.	Hämodynamische Parameter bei Patienten, die im Verlauf der 3 Jahre keine subjektive Veränderung der Beschwerden berichteten .....	59
3.4.	Therapeutische Unterschiede bei den Patienten, die eine subjektive Besserung oder eine Verschlechterung ihrer Beschwerden beklagten .....	61
4.	Geschlechtsspezifische Unterschiede des Patientenkollektivs .....	62
5.	Vergleich der innerhalb des Untersuchungszeitraumes verstorbenen Patienten mit den nicht- verstorbenen Patienten .....	67

5.1. Klinische, echokardiographische und hämodynamische Parameter.....	68
5.1.1. NYHA- Klasse.....	69
5.1.2. Einschwemmkatheteruntersuchung.....	70
5.1.3. Echokardiographie.....	74
5.2. Herzrhythmus .....	76
5.2.1. Ruhe- EKG .....	76
5.2.2. Langzeit- EKG.....	78
5.3. Familiäre Disposition .....	79
5.4. Weitere anamnestiche Angaben.....	79
6. Berechnete prognostische Parameter für den Verlauf bei der hypertrophen Kardiomyopathie .....	81
6.1. NYHA- Klasse als prognostischer Parameter .....	81
6.2. Maximal erreichte Wattstufe als prognostischer Parameter .....	82
6.3. Herzindex in Ruhe als prognostischer Parameter.....	83
6.4. Herzindex unter Belastung als prognostischer Parameter .....	84
6.5. Dicke des interventrikulären Septums als prognostischer Parameter.....	85
6.6. Größe des linken Vorhofs als prognostischer Parameter.....	86
6.7. Absolute Arrhythmie als prognostischer Parameter.....	87
6.8. Ventrikuläre Tachykardie als prognostischer Parameter.....	89
6.9. Geschlecht als prognostischer Parameter .....	91
IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE .....	94
1. Hämodynamische Parameter in Ruhe und unter Belastung in Abhängigkeit von der NYHA- Klasse im Verlauf der Erkrankung .....	94

2.	Bedeutung der subjektiven Beschwerdesymptomatik im Verlauf von 3 Jahren...	102
2.1.	Bedeutung klinischer und hämodynamischer Parameter.....	102
2.2.	Bedeutung einzelner Therapiekonzepte auf den Verlauf der Erkrankung .....	104
3.	Geschlechtsspezifische Unterschiede.....	106
4.	Prognose der HCM.....	108
4.1.	Minderung der körperlichen Leistungsfähigkeit als prognostischer Parameter	109
4.2.	Herzindex in Ruhe und unter Belastung als prognostischer Parameter.....	112
4.3.	Dicke des interventrikulären Septums als prognostischer Parameter.....	115
4.4.	Größe des linken Vorhofs als prognostischer Parameter.....	116
4.5.	Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern im Ruhe- und Langzeit- EKG als prognostische Parameter.....	117
4.6.	Nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie im Ruhe und Langzeit- EKG als prognostische Parameter.....	120
4.7.	Familiäre Disposition als prognostischer Parameter .....	121
4.8.	Operation als prognostischer Parameter .....	122
4.9.	Geschlecht als prognostischer Parameter .....	123
V.	ANHANG.....	125
1.	Abbildungsverzeichnis .....	125
2.	Tabellenverzeichnis .....	127
3.	Fragebogen für Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie .....	130
4.	Tabelle: Hämodynamische Parameter in Abhängigkeit von der jeweiligen NYHA-Klasse (1997).....	132
VI.	LITERATUR.....	133

## Abkürzungsregister

CM = Kardiomyopathie

HCM = hypertrophe Kardiomyopathie

HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie

HNCM = Hypertrophe nicht obstruktive Kardiomyopathie

NYHA = New York Heart Association

EKG = Elektrokardiogramm

TASH = Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie

ICD = Implantierbarer Cardioverter- Defibrillator

RNV = Radionuklidventrikulographie

VES = Ventrikuläre Extrasystolen

LA = Linker Vorhof

LVEDD = Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

LVPW = Linksventrikuläre Hinterwand

IVS = Interventrikuläres Septum

PC = Pulmonalkapillärer Druck

PA = Pulmonalarterieller Druck

(mitt.) = mittlerer

RR = Arterieller Blutdruck

HZV = Herzzeitvolumen

CI = Cardiac index

HF = Herzfrequenz

EF = Ejektionsfraktion

VT = Ventrikuläre Tachykardie

A.p.- Beschwerden = Angina pectoris- Beschwerden

DCM = Dilatative Kardiomyopathie

## I. EINLEITUNG

### 1. Definition und historischer Überblick des Krankheitsverständnis der hypertropen Kardiomyopathie (HCM)

Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als eine primäre Herzmuskelerkrankung definiert, die zu einer Hypertrophie des linken Ventrikels, hier zumeist des interventrikulären Septums („asymmetrische“ Hypertrophie), führt<sup>1</sup>.

Außer den primären Myokarderkrankungen, zu denen die HCM gerechnet wird, gibt es auch sekundäre Kardiomyopathien, die in ischämische, entzündliche, alkoholische, medikamentöse oder metabolische Genese unterschieden werden.

Prinzipiell werden zwei verschiedene Formen der HCM voneinander abgegrenzt. Zum einen die hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM), die durch eine systolische, dynamische intraventrikuläre Einengung des Ausflußtraktes im Sinne einer Abschnürung des Ventrikelkavums des linken bzw. des rechten Ventrikels charakterisiert ist.

Zum anderen die hypertrophe nicht obstruktive Kardiomyopathie (HNOCM), bei der sich keine intraventrikuläre Obstruktion im Sinne einer Druckdifferenz zwischen Aorta und linkem Ventrikel nachweisen läßt.

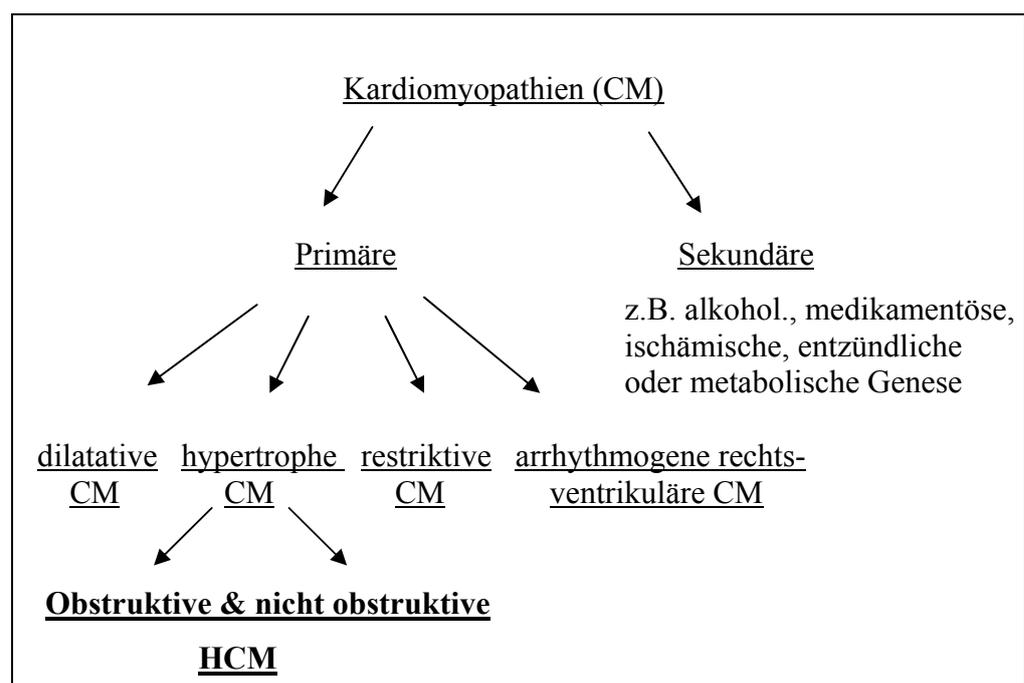


Abb.1 Formen der Kardiomyopathie (CM)

Für die obstruktive Form der HCM existieren in der Literatur eine Reihe von Synonyma wie zum Beispiel: "Idiopathische hypertrophe Subaortenstenose (IHSS)", "Pseudoaortenstenose", "asymmetrische Hypertrophie des linken Ventrikels" oder "muskuläre subvalvuläre Aortenstenose"<sup>2/3</sup>.

Historisch wurden Herzmuskelerkrankungen bereits 1891 durch Ludolf Krehl<sup>4</sup> in Deutschland beschrieben. Erste Fallbeispiele zur hypertrophen Kardiomyopathie erschienen 1901 in Frankreich durch Jossierand und Gallavardin<sup>5</sup>. 1907 beschrieb der Pathologe Schmincke die HCM zum ersten Mal aus pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten und verwendete den Begriff der "Muskulären Konusstenose"<sup>6</sup>.

In der zweiten Hälfte des Jahrhunderts erlangte die hypertrophe Kardiomyopathie erneute internationale Aufmerksamkeit durch die Beiträge von Evans<sup>7</sup>, der sowohl die familiäre Komponente der Erkrankung, als auch ihre Assoziation mit dem plötzlichen Herztod herausstellte. 1957 erweiterte Brock<sup>8</sup> den bisherigen Wissensstand durch die Beschreibung einer neuen Entität, die einer valvulären Stenose glich und durch eine funktionelle Obstruktion des hypertrophierten Herzmuskels charakterisiert war. Im selben Jahr prägte Brigden<sup>9</sup> dann den Begriff der Kardiomyopathie. 1958 entdeckte der britische Pathologe Teare<sup>10</sup> bei einer Leichenschau an sieben jungen Erwachsenen eine unerklärliche septale Hypertrophie.

Den Begriff der "primären Myokarderkrankung" führte Mattingly<sup>11</sup> 1959 ein. Braunwald et al.<sup>12</sup> und Goodwin et al.<sup>13</sup> veröffentlichten 1960 die ersten klinischen Untersuchungen zur HCM. Sie beschrieben die Hyperdynamik des linken Ventrikels während der Systole und einen linksventrikulären Ausflußtraktgradienten. Ihre Aufmerksamkeit widmeten sie besonders der Entstehung und Bedeutung des linksventrikulären Gradienten, obgleich sie feststellten, daß in vielen Fällen ebenfalls eine diastolische Funktionsstörung<sup>14</sup> vorhanden war. Ein weiterer wichtiger Namen in dieser Zeit war Harvey et al.<sup>15</sup> aus den USA, der über das klinische Spektrum der primären myokardialen Erkrankungen schrieb. Durch den Einzug der Ultraschall-technik<sup>16</sup> in die Kliniken konnten weitere Aspekte der HCM aufgedeckt werden. So wurde es möglich, die Zusammenhänge zwischen der systolischen Vorwärtsbewegung der

Mitralklappen (SAM), der asymmetrischen Septumhypertrophie, dem frühsystolischen Aortenschluß und dem Ausmaß des Gradienten darzustellen und zu verstehen. Weiterhin wurde gezeigt, daß bei einigen der Patienten kein subaortaler Muskelwulst vorhanden war, der bis dahin als morphologisches Kriterium gegolten hatte.

Einen bedeutenden Schritt in der Erforschung der HCM leistete Maron<sup>17</sup>, der die echokardiographischen linksventrikulären Veränderungen bei der HCM je nach ihrer Lokalisation in vier verschiedene Typen einteilte.

Während beim Typ I nach Maron die Hypertrophie alleine auf das anteriore Septum beschränkt ist, betrifft sie beim Typ II sowohl das anteriore als auch das posteriore Septum. Der Typ III läßt eine zusätzliche Beteiligung der lateralen freien Wand erkennen. Beim Typ IV beschränkt sich die Hypertrophie auf alle anderen linksventrikulären Regionen außer dem anterioren Septum und der hinteren freien Wand.

In den folgenden Jahren kam es zur Abgrenzung der nicht obstruktiven von der obstruktiven Form der HCM, da man erkannte, daß für die Diagnose einer hypertrophen Kardiomyopathie ein Gradient nicht obligat vorhanden sein muß.

Zusammenfassend stellte Goodwin<sup>18</sup> sieben strukturelle und funktionelle Veränderungen heraus, die auf die Erkrankung hinwiesen.

Hierzu zählen folgende Aspekte :

1. Asymmetrische ventrikuläre Septumhypertrophie (Septum/Hinterwand-Quotient  $\geq 1,3$ ) des apikalen, basalen oder gesamten Septumabschnitts. Diese kann aber auch noch andere Bereiche des Herzens mitbetreffen, wie z.B. die linke Hinterwand oder auch den rechten Ventrikel.
2. Veränderungen der kleinen intramuralen Arterien mit Einengung deren Lumina.
3. Texturstörungen, vor allem Myozytenverzweigungen und Fibrose.

4. Linksventrikuläre Hyperdynamik mit einer Auswurfleistung von über 50 % des Schlagvolumens im ersten Drittel der Systole.
5. Auftreten eines systolischen Druckgradienten zwischen linker Kammer und Ausflußtrakt in Ruhe und unter Provokation bei der obstruktiven Form.
6. Verzögerte aktive Relaxation und erhöhte myokardiale Steifigkeit des gesamten linken Kavums oder einzelner Abschnitte.
7. Gehäuftes Auftreten des plötzlichen Herztodes.

Heute weiß man, daß diese strukturellen und funktionellen Veränderungen der hypertrophe Kardiomyopathie Ausdruck einer genetisch- determinierten Erkrankung der Sarkomere sind. Die oben genannten sieben Veränderungen sind weder obligat noch spezifisch für die Diagnose einer HCM, da sie eben nur gehäuft bei der Erkrankung anzutreffen sind, jeder Patient aber aufgrund eines anderen genetischen Musters auch ein anderes Spektrum der Veränderungen zeigt.

## **2. Klinik von Patienten mit HCM**

Das klinische Erscheinungsbild der HCM ist äußerst variabel. Die Bandbreite erstreckt sich von klinisch asymptomatischen Patienten, bei denen die Diagnose einer HCM oft einen Zufallsbefund darstellt, bis hin zu Patienten mit einer ausgeprägten klinischen Symptomatik.

Typische klinische Symptome sind zumeist :

- Belastungsdyspnoe
- Leistungsminderung
- Müdigkeit
- Herzklopfen
- typische und atypische Angina pectoris- Anfälle (75% aller symptomatischen Patienten)
- höhergradige ventrikuläre Arrhythmien bis hin zu ventrikulären Tachykardien mit Schwindel

- und belastungsinduzierte Synkopen und plötzlicher Herztod.

Eine gefürchtete Todesursache, die auch eine große soziale und familiäre Bedeutung hat, stellt der plötzliche Herztod dar, der auch ohne Symptome auftreten kann.

### **3. Methoden zur Diagnose der HCM**

Zur Stellung der Diagnose einer HCM bedient man sich verschiedener Untersuchungstechniken.

Als erstes wichtiges Verfahren steht zunächst sicherlich die genaue Erhebung der Eigen- und Familienanamnese, sowie die Dokumentation der subjektiven Beschwerden zur Verfügung. Zusätzlich kommen weitere unterschiedliche Untersuchungsmethoden zum Einsatz.

#### **3.1. Auskultation**

Bei einem Befund mit vorhandenem Ausflußtraktgradienten läßt sich häufig ein spätsystolisches spindelförmiges Geräusch, mit Punktum maximum am linken Sternalrand nachweisen. Verstärkt wird das Geräusch durch körperliche Belastung oder das sogenannte Valsalva- Manöver (Herzfunktionsprüfung: ca. 10 Sekunden starkes Bauchpressen und Anspannung der Expirationsmuskulatur nach maximaler Inspiration). Auskultatorisch läßt sich oftmals infolge der zunehmenden Vorhofbelastung ein 4. Herzton nachweisen.

#### **3.2. Ruhe- Elektrokardiogramm (EKG)**

Das EKG hat in Bezug auf die Diagnosestellung nur eine geringe Sensitivität und Spezifität. Bei Patienten mit einer HCM lassen sich allerdings in einigen Fällen sogenannte Linksherzhypertrophiezeichen nachweisen. Hierzu zählen Befunde wie:

- Linkstyp
- Erregungsrückbildungsstörungen in den nach links gerichteten Ableitungen (I, aVL, V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub>) und ein positiver Sokolow- Lyon - Index mit S in V<sub>1</sub> sowie R in V<sub>5</sub> oder 6 > 3,5 mV.

Weiterhin finden sich häufig sogenannte Pseudoinfarktbilder mit einer tiefen Q-Zacke und einer negativen T-Welle linkspräkordial.

Bei 25% der Elektrokardiographien (EKG) wurde ein linksanteriorer Hemiblock und in 40 % eine QT-Verlängerung<sup>19/20</sup> beobachtet.

### **3.3. Langzeit- Elektrokardiogramm (EKG)**

Ein Langzeit-EKG ist bei allen Patienten mit HCM indiziert, da hierdurch intermittierende komplexe ventrikuläre Extrasystolen und besonders nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien aufgedeckt werden können<sup>21/22</sup>.

### **3.4. Echokardiographie**

Die Echokardiographie ist die wichtigste nicht- invasive Methode zur Diagnosestellung. Sie ist bedeutend für die Beurteilung der Ventrikelfunktion, des Ausbildungsgrades der Hypertrophie und zur Verlaufskontrolle der hypertrophen Kardiomyopathie. Familienangehörige von HCM- Patienten sollten damit zur Klärung der Frage, ob eine asymptotische Beteiligung vorliegt, untersucht werden.

Echokardiographisch erkennt man die asymmetrische Septumhypertrophie (ASH) mit sanduhrförmiger Einengung des linken Ventrikels (Verhältnis zwischen der Septumdicke und der linksventrikulärer Hinterwand > 1,3:1)<sup>23</sup>, die als Leitbefund zu werten ist. Die Dicke des Septums bzw. der Hinterwand ist > 13 mm. Bei der obstruktiven Form der HCM kommt es häufig zusätzlich zu einer systolischen Vorwölbung des vorderen Mitralklappensegels gegen das Septum (SAM-Phänomen), die ihrerseits zu einer verstärkten Einengung der linksventrikulären Ausflußbahn mit mesosystolischem vorzeitigem Aortenklappenschluß führt und zu einer Mitralinsuffizienz beiträgt.

Die Bestimmung von Druckgradienten und des Niveaus der Obstruktion erfolgt per Doppler- Echokardiographie.

### **3.5. Rechtsherzkatheteruntersuchung und Bestimmung des Herzinnenraums in Ruhe und unter Belastung**

Dieses invasive Verfahren ermöglicht es, durch Einbringen eines fñhrbaren Swan-Ganz-Katheters in eine periphere Vene und anschließendes Vorschieben desselben bis zum Herzen und in die Lungenstrombahn, unterschiedliche hämodynamische Parameter des Herzens zu bestimmen. Bei der Einschwenkkatheterisierung können die Druckverhältnisse in der Lungenstrombahn sowohl in Ruhe, als auch unter Belastungsbedingungen bei Patienten mit einer HCM bestimmt werden. Dadurch wird dieses Verfahren zur Beurteilung einer latenten Dysfunktion, sowohl der Systole als auch der Diastole herangezogen. Weiterhin ermöglicht diese Katheteruntersuchung mittels der Thermodilutionsmethode die Errechnung des Herzzeitvolumens. Die linksventrikulären Kontraktionen können durch eine gleichzeitige nuklearmedizinische Methode, die Herzinnenraumszintigraphie, bestimmt werden.

### **3.6. Linksherzkatheteruntersuchung**

Bei der Linksherzkatheteruntersuchung wird der Katheter nach Punktion einer peripheren Arterie (meist A. femoralis) über einen Führungsdraht (sog. Seldinger Technik) eingebracht. Von hier aus kann er in die Aorta, das Ostium der rechten und linken Koronararterie sowie in den linken Ventrikel vorgeführt werden. Bei der HCM wird diese Methode zur Beurteilung und Quantifizierung der linksventrikulären Pumpfunktion, einer Mitralinsuffizienz, sowie zur Bestimmung des Druckgradienten zwischen Aorta und linkem Ventrikel (Ausflußtraktgradient) und der Lokalisation der Ausflußtraktobstruktion im Angiogramm herangezogen. Die Koronarangiographie ermöglicht den Ausschluß einer ursächlichen koronaren Herzerkrankung.

### **3.7. Myokardbiopsie**

Eine Myokardbiopsie dient bei der HCM dazu, eine Speicherkrankheit auszuschließen. Ein 1-1,5 mg großes Endomyokardstück wird pro Biopsie aus dem linksventrikulären Myokard oder über den transvenösen Zugang aus dem rechtsventrikulären Septum entnommen. Weitere pathologische

Untersuchungen des Biopsiematerials ermöglichen den Nachweis der morphologisch typischen aber unspezifischen Befunde.

#### 4. Epidemiologie und Pathogenese der HCM

Die geschätzte Prävalenz des Phänotyps der hypertrophen Kardiomyopathie beträgt nach Angaben einer großen echokardiographischen Studie 1:500 in der Gesamtbevölkerung<sup>24</sup>. Molekulargenetische Untersuchungen haben abgesichert, daß es sich bei der HCM in der Mehrzahl der Fälle (ca. 50 %) um eine erbliche Erkrankung handelt, die als "familiäre hypertrophe Kardiomyopathie" (FHC) bezeichnet wird, und einheitlich einen autosomal-dominanten Vererbungsmodus zeigt<sup>25/26/27/28</sup>. In der Literatur findet man bisher nur einen Bericht bei einer Familie, die einen autosomal-rezessiven<sup>29</sup> Erbgang der Erkrankung aufwies. Ursächlich für die Erkrankung sind zumeist Mutationen an verschiedenen Genen, welche Proteine des kardialen Sarkomers kodieren<sup>30/31/32</sup>.

Die Häufigkeit (in %) der einzelnen bisher bekannten Gendefekte wird in der nachfolgenden Tabelle dargestellt :

Tbl. 1. Gendefekte bei der familiären hypertrophen Kardiomyopathie

Bezeichnung	Erbgang	Locus	Gene für	Häufigkeit	Literaturstellen
MYH <sub>7</sub>	a.d.	14	β-Myosin schwere Kette	35	Geisterfer [ 33], Tanigawa [ 34]
TNNT <sub>2</sub>	a.d.	1	Kardiales Troponin T	15	Bonne [ 35], Thierfelder [ 36]
TPM <sub>1</sub>	a.d.	15	Alpha- Tropomyosin	<5	Bonne [ 30], Thierfelder [31]
MYCBPC <sub>3</sub>	a.d.	11	Kardiales myosinbindendes Protein C	25	Carrier [37], Bonne [38]
MYL <sub>3</sub>	a.d.	3	Myosin leichte Kette	<5	Poetter [39]
MYL <sub>2</sub>	a.d.	12	Myosin leichte Kette	<5	Poetter [34]
TNNI <sub>3</sub>	a.d.	19	Kardiales Troponin I	<5	Kimura [40]
N.d.	a.d.	15	Kardiales Alpha- Aktin	<5	Mogensen [41]

a.d. = autosomal- dominant; N.d. = nicht definiert

Laufende Untersuchungen vermuten, daß 60- 70 % der Fälle bei HCM durch Mutationen in einem der genannten Gene verursacht werden.

Die zumeist betroffenen Gene codieren die  $\beta$ - Myosin schwere Kette, das kardiale Myosin bindende Protein C und das kardiale Troponin T und I. Die genetische Vielfalt ist mit einer ausgeprägten intragenetischen Heterogenität (alleine 150 bekannte verschiedene Mutationen des  $\beta$ - Myosin) verbunden.

Die Mehrzahl der HCM- Mutationen sind sogenannte Missense- Mutationen (Punktmutationen), die den Austausch einer kodierten Aminosäure gegen eine andere nach sich ziehen<sup>42/43/44</sup>. Man nimmt an, daß durch den oben beschriebenen Austausch von Aminosäuren die räumliche Struktur der betroffenen Proteine geändert wird, und es so zur Funktionseinschränkung kommt (besonders bei elektrischer Ladungsänderung)<sup>45/46/47</sup>.

Weitere Untersuchungen konnten eine Funktionseinschränkung im Sinne einer gestörten Myofibrillenbildung und herabgesetzten Aktin- Myosin- Gleitgeschwindigkeit (veränderte Kontraktilität) nachweisen<sup>43</sup>.

Bei einem Teil der Patienten, deren Familienanamnese bezüglich der Erkrankung negativ war, wurden sogenannte "de novo" Mutationen festgestellt. In der Literatur wird in einem dieser Fälle eine Weitergabe der neuen pathologischen Gensequenz an ein Kind beschrieben, das dann ebenfalls erkrankte<sup>48</sup>. Es wird diskutiert, daß in diesen Fällen zum einen spontane Neumutationen, ein rezessiver Erbgang oder andere nicht genetische Ursachen verantwortlich gemacht werden können. Dies konnte bis heute jedoch noch nicht eindeutig geklärt werden.

Die Penetranz der Erkrankung ist bei jungen Patienten inkomplett, erreicht aber mit zunehmendem Alter der Patienten nahezu 100 %. Der klinische Schweregrad der Erkrankung hingegen ist innerhalb der erkrankten Patienten einer Familie, sowie auch der Erkrankten unterschiedlicher Familien sehr variabel. Dies spricht zum einen für die genetische Heterogenität der Erkrankung (verschiedene Gendefekte), als auch zum anderen für den Einfluß zusätzlicher Faktoren bei der Ausprägung des Phänotyps der Erkrankung<sup>49</sup>.

Weiterhin ist ebenfalls bekannt, daß Männer etwa doppelt so häufig betroffen sind, wie Frauen. Zusätzlich wurde ein vermehrtes Auftreten der Erkrankung besonders in Entwicklungsländern (Tropen) unter der

schwarzen Bevölkerung beobachtet, was genetischen Faktoren, Infektionen mit der Chagas- Krankheit, bestehendem Ernährungsmangel, physischem Streß, unbehandeltem Hypertonus, Endomyokardfibrosen und Toxinen so wie Ethanol zugeschrieben wird.

Dabei gibt es auch Berichte von Patienten, die an einem plötzlichen Herztod verstarben, bei denen auch eine genetische Disposition vorlag, aber keine Hypertrophie des Myokards. Strukturelle Untersuchungen ergaben die typischen Veränderungen im Myokard ohne eine linksventrikuläre Hypertrophie. Das heißt, daß der genetische Defekt auch ohne Ausbildung einer Hypertrophie eine besondere Bedeutung für die Prognose hat <sup>50/51/52</sup>.

## **5. Pathophysiologie und Hämodynamik**

Die HCM ist durch eine irreguläre Hypertrophie des Myokards charakterisiert. In Abhängigkeit von der Lokalisation kann es zu einer Obstruktion der linksventrikulären Ausflußbahn mit Ausbildung eines systolischen intraventrikulären Druckgradienten kommen. Demzufolge werden eine obstruktive und eine nicht obstruktive Form unterschieden. Bei der obstruktiven Form der HCM kann die Einengung subaortal (früher als idiopathische hypertrophische Subaortenstenose bezeichnet) oder mittelventrikulär lokalisiert sein. Bei der nicht obstruktiven Form ist die Hypertrophie zumeist apikal oder am Septum lokalisiert. Letztere Form wird auch als asymmetrische Septumhypertrophie (ASH) bezeichnet.

Bei allen Formen der HCM kommt es in Folge der zunehmenden Myokardhypertrophie zu einer Beeinträchtigung der ventrikulären diastolischen Funktion, im Sinne einer gestörten Ventrikelrelaxation und einer erhöhten Ventrikelsteifigkeit des Herzmuskelgewebes, aufgrund der veränderten Ventrikelgeometrie. Eine zunehmende Steifigkeit der Ventrikelwand verursacht zusätzlich erhöhte enddiastolische Drücke nach Abschluß der Relaxationsphase. Die Ursache hierfür liegt in einem erhöhten Bindegewebsanteil im Myokard.

Unter körperlicher Belastung kommt es zu einer Verkürzung der Diastolendauer und zu einem Anstieg des mittleren enddiastolischen Ventrikeldruckes, wodurch die Füllung des Herzens nur unter erhöhten

Füllungsdrücken möglich wird. Dies führt zu einer Zunahme des Drucks im kleinen Kreislauf und in der Folge zu Zeichen der pulmonalen Stauung (Luftnot)<sup>53</sup>.

Die systolische Funktion bei der HCM ist typischerweise normal oder hochnormal, und ist durch eine hohe Ejektionsfraktion bei beiden Formen (obstruktiv und nicht obstruktiv) der HCM gekennzeichnet. Bei weniger als 10 % der Patienten mit HCM kommt es im weiteren Verlauf der Erkrankung zu einer Verschlechterung der systolischen Funktion, sowohl des rechten als auch des linken Ventrikels. Diese wird durch eine zunehmende Fibrosierung des Myokards mit Abnahme der Wanddicke und einer daraus resultierenden ventrikulären Dilatation mit einer verminderten Ejektionsfraktion und einem erhöhten endsystolischen Volumen erklärt.

Die hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie weist weitere pathophysiologische Besonderheiten auf. Durch die Einengung des linksventrikulären Ausflußtraktes kommt es zu einem frühsystolischen Anstieg der Austreibungsgeschwindigkeit<sup>54/55</sup>. Über diesen Venturi – Effekt kommt es zu einer abnormen Vorwärtsbewegung des vorderen, selten auch des hinteren Mitralsegels (SAM) mit einer dadurch verursachten Zunahme der Obstruktion. Die linke Herzkammer kann nur mit erhöhtem Druck das Blut durch den von der Septummuskulatur und Mitralklappe gebildeten Ring am Ausgang der Kammer durch die Aortenklappe in die Aorta befördern. Dadurch entsteht während der Systole eine Druckdifferenz zwischen der Herzspitze und der Ausflußbahn des Ventrikels, der als intraventrikulärer Druckgradient in Erscheinung tritt, und messbar ist.

Schwammenthal E. sowie Schwartzkopff B. et. al.<sup>56/57</sup> zeigten auf, daß es unter körperlicher Belastung zu einer Zunahme des Gradienten kommt. Eine Arbeit von Klues HG. et al. hingegen postuliert, daß es erst während der Erholungsphase (1.- 3. Minuten nach Belastung) zu einer Zunahme des Gradienten kommt, und somit das Auftreten von Synkopen und plötzlichem Herztod erst nach körperlicher Anstrengung erklärt werden konnte<sup>58</sup>.

Bezieht man nun die eben beschriebenen systolischen und diastolischen Funktionsstörungen auf die Hämodynamik, so wird klar, daß ein erhöhter

Füllungsdruck, ein unzureichender Anstieg des Schlagvolumens und des Herzindex unter körperlicher Belastung anzunehmen sind<sup>57</sup>.

## 6. Morphologie

Mikroskopisch findet man eine Hypertrophie der Herzmuskelzellen, eine Desorganisation und eine Zunahme der Myofibrillen, eine Vermehrung der interstitiellen Substanzen, insbesondere des Kollagens, welches die eben erläuterte myokardiale Compliancestörung hervorruft.

Diese strukturellen Veränderungen des Myokards werden als Ursache diskutiert, die zu einer vermehrten myokardialen Steifigkeit führt<sup>55</sup>. Eine veränderte Myokardstruktur ist sowohl durch eine intrazelluläre Desorganisation von Myofibrillen in Form eines „fiber disarray“, als auch durch einen z.T. nicht in Bündeln sondern sternförmig angeordneten, in Quer- und Längsdurchmesser stark variiierenden Fehlverlauf der Kardiomyozyten charakterisiert. Die einzelnen Herzmuskelfasern vor allem in den verdickten Anteilen des Kammerseptums sind deutlich verbreitert und z.T. irregulär, divergierend, und wirbelartig angeordnet, eben nicht wie üblich parallel zueinander. Dieses Merkmal ist nicht spezifisch für die HCM, aber bei einer Häufigkeit >5% im Myokard charakteristisch<sup>59</sup>. Andererseits finden sich erhöhte Werte an hyalinem und elastisch-fibrinösem Bindegewebe sowie intrafibrilläre Ödeme. Somit entstandene Bindegewebssepten trennen die einzelnen Muskelfaserbündel, und verursachen deren bizarre Anordnung.

Als Ursache der zunehmenden Fibrosierung des Myokards werden auch rezidivierende Myokardischämien diskutiert. Histologisch aufgearbeitete Schnitte der Herzmuskulatur von Patienten mit einer HCM zeigen häufig dysplastische, intramurale Arterien, und eine Rarifizierung der Dichte der Arteriolen<sup>60/61/62/63</sup>. Dadurch kommt es zu einer Verminderung der koronaren Regulationsbreite, die zu einem erhöhten Auftreten von rezidivierenden Myokardischämien führen kann. Der damit verbundene Verlust an Herzmuskelfasern führt zu einem Ersatz der Muskulatur durch kollagenes Narbengewebe.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist eine Vermehrung der Mitochondrien, die eine Folge der Hypertrophie des Herzmuskels darstellt.

Somit sprechen viele neuere Untersuchungen dafür, daß bei der HCM nicht nur das Sarkomer, sondern auch das Interstitium und die intramyokardialen Gefäße betroffen sind<sup>64</sup>.

## **7. Therapeutische Möglichkeiten bei der HCM**

Die Therapie der HCM beruht auf einer rein symptomatischen Behandlung, eine kausale Therapie ist bis heute noch nicht möglich.

Heute stehen verschiedene Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung.

An erster Stelle steht, das Vermeiden schwerer körperlicher Belastung, da hierdurch die Gefahr des plötzlichen Herztodes vermindert werden kann. Dies ist besonders bei Leistungssportlern zu bedenken, die eventuell von Wettkämpfen ausgeschlossen werden müssen.

### **7.1. Medikamentöse Therapie der HCM**

Die medikamentöse Therapie der HCM ist vorwiegend empirisch, wobei sie größtenteils von der subjektiven Wahrnehmung eines symptomatischen Benefits durch die Patienten abhängt. Trotz des Mangels randomisierter Daten, sind  $\beta$ -Blocker und Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ die Medikamente der ersten Wahl.  $\beta$ -Blocker werden vor allem bei Patienten mit einer linksventrikulären Ausflußtraktobstruktion empfohlen. Im Rahmen ihres Wirkmechanismus kommt es zu einer Verbesserung der linksventrikulären Füllung, indem die Herzfrequenz und der O<sub>2</sub>-Bedarf deutlich reduziert werden<sup>28/65/66</sup>. Bei der Mehrzahl der Patienten führt diese Therapie zu einer Besserung der klinischen Symptomatik, wenngleich häufig relativ hohe Dosen benötigt werden. Limitierende Faktoren des Einsatzes stellen vor allem die chronotrope Inkompetenz mit einer inadäquaten Herzfrequenzadaptation unter Belastung dar.

Verapamil, ein Ca-Antagonist, reduziert durch seine negativ inotrope Eigenschaft den Ausflußtraktgradient. Der symptomatische Benefit wird hierbei vor allem durch die verbesserte passive Füllung und durch die

Minderung der Ischämie erzielt<sup>67</sup>. Limitiert wird die Anwendung zumeist durch die teilweise als Nebenwirkung beschriebene periphere Vasodilatation, die eine vorhandene Obstruktion verstärken und zu hämodynamischen Komplikationen führen kann<sup>68</sup>.

Auch Disopyramid, ein Klasse-I-Antiarrhythmikum, ist wegen seiner negativ inotropen Wirkung, sowohl in Bezug auf eine Gradientenreduktion, als auch auf eine symptomatische Verbesserung effektiv. Obwohl Disopyramid im Hinblick auf die Belastungstoleranz einer Therapie mit  $\beta$ -Blockern überlegen zu sein scheint, wird dennoch eine kombinierte Gabe dieser beiden Präparate empfohlen, da der alleinige Einsatz von Disopyramid die Gefahr einer beschleunigten AV-Überleitung und damit des potentiellen Risikos einer Induktion supraventrikulärer Arrhythmien birgt<sup>68/69/70</sup>.

Es gibt weiterhin eine Reihe anderer Medikamente und Medikamentenkombinationen, die für die Behandlung einer HCM diskutiert werden, wie zum Beispiel die kombinierte Therapie eines  $\beta$ -Blockers mit Verapamil, die Gabe von Sotalol, ACE-Hemmern oder Ca-Antagonisten. Leider existieren für diese Medikamente noch zu wenig vergleichende Daten, um eine generelle Aussage für die Anwendung auszusprechen<sup>69/71</sup>.

Bei Vorhandensein eines zusätzlichen chronischen Vorhofflimmerns wird die Frequenzkontrolle mittels Amiodaron oder eines  $\beta$ -Blockers sowie eine frühzeitige und effektive Antikoagulation (Marcumar®) empfohlen.

Bei lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien setzt man den implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) ein.

Insgesamt erscheint ein medikamentöser Behandlungsversuch für eine Dauer von mindestens sechs Monaten sinnvoll<sup>72</sup>.

Wegen der Abhängigkeit des Obstruktionsgrades vom Kontraktions- und Füllungszustand des Herzens, ergeben sich pathophysiologische Besonderheiten bei der medikamentösen Behandlung der obstruktiven Form der HCM, die berücksichtigt werden müssen :

- Die Gabe von positiv inotropen Substanzen bewirkt bei erhöhter Kontraktilität des Myokards eine Zunahme der Obstruktion und damit einen Abfall des Schlagvolumens. Damit sind diese bei der Therapie einer HOCM zu vermeiden.
- Das Schlagvolumen ist wegen der behinderten diastolischen Füllung besonders vorlastabhängig. Entsprechend kann es durch Exsikkose (z.B. auch infolge einer forcierten Diurese unter Diuretikatherapie) zum Vorwärtsversagen kommen. Eine Reduktion der Vorlast tritt auch unter Gabe von ACE- Hemmern auf.

Kontrainduziert sind Herzglykoside und andere positiv- inotrope Pharmaka (z.B. Digitalis; Sympathomimetika), die den intraventrikulären Druckgradienten steigern und die systolische Stenose im linken Ventrikel verstärken. Nitrate, Nifedipin und hochdosierte ACE- Hemmer (siehe oben) dürfen ebenfalls nicht zum Einsatz kommen, da sie das Preload und Afterload vermindern.

Bei einem Teil der Patienten ist trotz optimaler medikamentöser Therapie keine zufriedenstellende Besserung zu erreichen<sup>73/74/75</sup>. Bei diesen deutlich symptomatischen Patienten kann eine operative Beseitigung der linksventrikulären Obstruktion zu einer deutlichen Besserung führen<sup>76/77/78/79/80</sup>.

## 7.2. Operative Therapie der HCM

So erfolgt bei Versagen der konservativen Therapie über mindestens 6 Monate, bei Patienten mit einer atypischen HCM (mittelventrikuläre muskuläre Obstruktion), bei Patienten, wenn eine familiäre Belastung mit plötzlichen Todesfällen vorliegt, oder bei einer sehr ausgeprägter Septumhypertrophie, die Empfehlung zur operativen Behandlung.

Die erste beschriebene operative Behandlung der HCM erfolgte 1958 durch Cleland<sup>81</sup>, der eine erfolgreiche Myotomie durchführte, die eine merkliche Erweiterung des linksventrikulären Ausflußtraktes erzielte. Kurze Zeit später verfeinerte Morrow dieses Verfahren zur heutigen Standardoperation der HCM, der transaortalen kombinierten Myotomie und Myektomie<sup>82/83</sup>.

Eine weitere Modifikation der Technik nach Morrow wurde durch Bircks und Schulte erzielt<sup>74</sup>.

Durch die transaortale subvalvuläre Myektomie (TSM) wird eine deutliche Verbesserungen der Beschwerden<sup>84</sup> und der Hämodynamik erzielt. Langzeitbeobachtungen zeigen auch eine Verbesserung der Prognose<sup>85/86</sup>. Die Verbesserung der Hämodynamik basiert dabei allerdings nicht alleine auf der Beseitigung der Obstruktion, sondern offenbar auch auf einer Verbesserung der gestörten Dehnbarkeit<sup>87</sup>. Ein postoperativer Rückgang der Synkopen<sup>88/89</sup> ist möglicherweise durch eine operationsbedingte Beseitigung des arrhythmogenen Substrates bedingt<sup>90</sup>.

Belastet ist das operative Verfahren allerdings durch eine Letalität von 1,6-10 %<sup>80/91</sup>, sowie weitere peri- und postoperative Komplikationen. Dazu zählen Erscheinungen wie ein totaler AV-Block und andere höhergradige Herzrhythmusstörungen, die Entstehung eines Ventrikelseptumdefektes und Verletzungen verschiedener Herzstrukturen, allgemeine operative Risiken (Blutung, Infektion etc.) sowie zerebrale Embolien.

### **7.3. Herzschrittmacher in der Therapie der HCM**

Ein weiteres therapeutisches Verfahren besteht in der Implantation eines Herzschrittmachers mit kontinuierlicher AV- sequentieller Stimulation. Dieser bewirkt über eine Änderung des Kontraktionsablaufes eine signifikante Reduktion der Obstruktion bzw. des intraventrikulären Druckgradienten. Er geht mit einer signifikanten Verbesserung der Symptomatik einher.

Es gibt erste Anhalte dafür, daß mit einem Herzschrittmacher eine ähnlich günstige, verbesserte Prognose erreicht werden kann, wie postoperativ<sup>92</sup>.

### **7.4. Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie ( TASH )**

Als weiteres steht heute auch die transkoronare Ablation der Septumhypertrophie (TASH) als katheterinterventionelles Verfahren zur Verfügung<sup>93</sup>. Erstmals wurden die grundlegenden Untersuchungen dieses Verfahrens im April 1994 von der Bielefelder Arbeitsgruppe von Professor Dr. Kuhn vorgestellt<sup>94/95</sup>. Eine Okklusion des (in der Regel) ersten septalen

Astes des Ramus interventrikularis anterior der linken Herzkranzarterie mittels eines Herzkatheters führt zu einem – durch das intrakoronare EKG objektivierten - lokalen Myokardinfarkt mit nachfolgender signifikanter Reduktion der muskulären subaortalen Obstruktion des linken Ventrikels.

Zur Reduktion (“Verödung“) der störenden Herzmuskulatur wird die Injektion von hochprozentigem Alkohol (Äthanol) durchgeführt. Erste Berichte über die Anwendung dieser Methode bei 3 Patienten mit HOCM erfolgten 1995 durch Sigwart<sup>96</sup>. Die positiven Effekte wurden inzwischen klinisch, echokardiographisch und elektrophysiologisch bei zahlreichen Patienten dokumentiert<sup>97/98/99/100/101</sup>. Diese Methode zeigt bisher in vielen Fällen über Jahre sehr gute Ergebnisse, jedoch ist der Langzeitverlauf nach dieser Behandlung noch nicht ausreichend bekannt.

#### **7.5. Herztransplantation und Implantation eines implantierbaren Cardioverter – Defibrillators (ICD)**

Ultima Ratio ist die Transplantation des Herzens. Diese ist in seltenen Fällen bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz (NYHA IV) eine therapeutische Maßnahme.

Insbesondere bei jüngeren Patienten nach Synkopen, lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen (v.a. Tachykardien) und überlebtem plötzlichem Herztod infolge einer erfolgreichen Reanimation ist die Indikation zur Implantation eines ICD zu prüfen.

Eine Familienuntersuchung auf eventuelle weitere Erkrankungsfälle sollte bei allen Angehörigen angeschlossen werden.

#### **8. Bekannte prognostische Parameter der HCM**

Obwohl alle hier beschriebenen Therapiestrategien die Symptomatik der Patienten lindern, und sogar teilweise eine komplette Beschwerdefreiheit erzielen, hat keine dieser Behandlungsformen einen bislang nachgewiesenen Effekt auf die zugrundeliegende Erkrankung der HCM. Daher hat die Risikostratifizierung der HCM, vor allem in Bezug auf die Langzeitprognose der Erkrankung eine wesentliche Bedeutung erlangt.

Bisher weiß man, daß die wesentlichen Komplikationen einer HCM zum einen der plötzliche Herztod sowie eine fortgeschrittene (diastolische) Herzinsuffizienz, in seltenen Fällen auch eine systolische Herzinsuffizienz, sind.

Als prognostisch ungünstige Faktoren wurden bisher folgende beschrieben<sup>102</sup>:

- eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Komplikationen<sup>103</sup>,
- ein maligner Genotyp,
- vorausgegangene rezidivierende Synkopen,
- eine ausgeprägte Obstruktion<sup>104</sup>,
- das Auftreten einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern und ventrikuläre Tachykardien<sup>105/106</sup>,
- ein fehlender Blutdruckanstieg unter Belastung,
- eine Dilatation des linken Vorhofs > 45 mm<sup>107</sup>,
- eine schwere linksventrikuläre Hypertrophie ( $\geq 30$  mm)<sup>108</sup>,
- sowie ein Lebensalter < 30 Jahre bei klinischer Manifestation.

Die jährliche Letalität aller HCM- Patienten liegt nach neueren Untersuchungen bei 1%<sup>109/110</sup>. Ältere Untersuchungen berichten über eine jährliche Letalität von  $\geq 4\%$ <sup>105</sup>. Dieser Unterschied kann auf einer unterschiedlichen Selektion besonders schwerkranker Patienten (Referenzzentrum mit spezieller Patientenzuweisung) beruhen<sup>111</sup>.

Als sekundäre Komplikation besteht bei der HCM eine erhöhte Gefahr für das Entstehen einer bakteriellen Endokarditis. Daher sollte bei fieberhaften Infekten oder Eingriffen mit der Gefahr des Bakterienübertritts in die Blutbahn, eine vorsorglich Endokarditisprophylaxe durch Antibiotikaapplikation eingeleitet werden.

## 9. Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist es, durch die Beobachtung eines relativ großen Kollektivs von HCM- Patienten, über einen definierten Zeitraum von 3 Jahren herauszufinden, ob die einzelnen NYHA- Klasse einen Rückschluß auf die hämodynamische Situation der Patienten zulassen.

Zum anderen wollten wir ergründen, welche hämodynamischen Parameter den weiteren Verlauf der Erkrankung beeinflussen, und ob verschiedene therapeutische Verfahren eine Auswirkung auf die Hämodynamik haben.

In einem weiteren Abschnitt der Arbeit soll geklärt werden, welche Parameter den weiteren Verlauf und die Prognose der Erkrankung beeinflussen.

Folgende Fragestellungen wurden erarbeitet :

- 1) Kann man eine Beziehung zwischen hämodynamischen Parametern und der NYHA- Klassifikation der einzelnen Patienten erkennen ?
- 2) Gibt es klinischen Parameter die eine subjektive Verbesserung der Patienten vorhersagen lassen?
- 3) Gibt es klinische Parameter die eine subjektive Verschlechterung der Patienten vorhersagen lassen?
- 4) Welche Parameter beeinflussen die Überlebensrate der Patienten ?
- 5) Haben Frauen eine hämodynamische schlechtere Situation als Männer ?

All diese Fragen galt es in der nachfolgenden Studie zu untersuchen.

## II. MATERIAL UND METHODEN

### 1. Patientenkollektiv und einzelne Untergruppen

Bei 177 Patienten wurde zwischen 1968 und 1997 in der kardiologischen Abteilung der Universität zu Düsseldorf die Diagnose einer hypertrophen Kardiomyopathie gestellt. Dieses Patientenkollektiv bildete die Datenbasis für unser nachfolgendes prospektives Studienprotokoll über einen Zeitraum von 3 Jahren. Der Zeitraum der Beobachtung erstreckte sich von 1997 bis zum Jahr 2000.

Das mittlere Lebensalter der 177 Patienten lag bei 56,45 ( $\pm$  15,61) Jahren, das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug 44,43  $\pm$  16,24 Jahre (Range 10 –78 Jahre).

113 (63,8%) Patienten waren männlichen und 64 (36,2%) weiblichen Geschlechts.

54 (30,5%) Patienten gaben im initialen Fragebogen (1997) eine HCM-Erkrankung von Verwandten 1. oder 2. Grades an (familiäre Disposition).

Bei 57 (32,2%) der insgesamt 177 Studienteilnehmern war bereits vor Beginn der Studie eine Myektomie durchgeführt worden. Weitere 2 (1,13%) Patienten hatten sich zuvor einer transkoronaren Ablation der Septumhypertrophie (TASH) unterzogen.

An kardiopulmonalen Begleiterkrankungen bestand bei 32 (18,1%) Patienten eine Mitralinsuffizienz (26 Patienten vom Schweregrad I, bei 6 vom Schweregrad II), wobei in Ruhe kein Patient eine Mitralinsuffizienz vom Schweregrad  $>$  II aufwies. 16 Patienten wiesen neben der hypertrophen Kardiomyopathie eine geringe koronare Herzerkrankung (KHK) auf. Bei diesen Patienten war in der letzten Koronarangiographie eine Koronargefäßstenose von weniger als 50% gefunden worden.

49 Patienten (27,7%) klagten zu Beginn der Studie über pectangiforme Beschwerden in Ruhe, unter Belastungsbedingungen waren es insgesamt 54,2% (n = 96).

## **2. Methodik**

Um sowohl eine subjektive als auch objektive Beurteilung des Verlaufes der Erkrankung dieser Patienten zu ermöglichen, wurden zwei verschiedene Verfahren eingesetzt.

### **2.1. Anamnestische Parameter**

Der erste Schritt zur Analysierung subjektiver Veränderungen der Beschwerdesymptomatik der Patienten erfolgte mittels eines standardisierten Fragebogens (siehe Seite 127-128).

Dieser wurde allen 177 in die Studie einbezogenen Patienten zu Beginn (1997) unserer Studie per Post zugestellt. Die Patienten wurden in einem beiliegenden Schreiben gebeten, die gestellten Fragen zu ihrer derzeitigen Beschwerdesymptomatik zu beantworten.

Wie man dem im Anhang der Arbeit abgebildeten Fragebogen entnehmen kann, wurden hierdurch Auskünfte über das momentane körperliche Befinden, die eigene Leistungsfähigkeit sowie über zurückliegende persönliche oder familiäre Ereignisse mit kardiologischer Relevanz erfaßt. Zusätzlich ergaben sich hieraus Hinweise auf die bisher eingesetzten Therapiekonzepte (konservativ oder operativ). Für die Zurücksendung des Fragebogens an unsere Klinik wurde ein frankierter Rückumschlag beigelegt.

Konnte durch diese Maßnahmen kein Kontakt mit den Patienten hergestellt werden, wurden weitere Verfahren eingeleitet. Entweder schalteten wir den jeweiligen Hausarzt mit ein und erlangten so die notwendigen Informationen, oder unter Einbeziehung des Einwohnermeldeamtes wurde der Verbleib und gegebenenfalls die neue Adresse der Patienten ausfindig gemacht.

So lag von allen 177 Patienten zu Beginn unserer Studie (1997) ein entsprechender Fragebogen vor.

Zusätzlich wurden die Patienten am Ende des Fragebogens gebeten, telefonisch einen kurzfristigen Termin für eine Kontrolluntersuchung in der kardiologischen Abteilung der Universität Düsseldorf zu vereinbaren.

Um mögliche Änderungen der initial erhobenen Angaben des Fragebogens dokumentieren zu können, wurde allen Patienten nach Ablauf des 3-jährigen Untersuchungszeitraumes erneut der gleiche Fragebogen, mit der Bitte, diesen an uns ausgefüllt zurückzusenden, per Post zugestellt.

Dieses Verfahren ermöglichte es uns, einen Überblick über die Veränderungen der subjektiven Beschwerdesymptomatik der in die Studie integrierten Patienten vom Beginn zum Ende der Verlaufsbeobachtung zu dokumentieren. Durch Vergleich der Angaben des initialen und am Ende der Studie ausgefüllten Fragebogens konnte ermittelt werden :

- wieviele Patienten sich am Ende der Verlaufsbeobachtung gebessert fühlten
- wieviele Patienten in ihrer Leistungsfähigkeit stabil geblieben waren und
- wieviele Patienten sich am Ende der Verlaufsbeobachtung verschlechtert fühlten .

Bei fehlender Rücksendung des am Ende unserer Studie zugesendeten Fragebogens und anschließender telefonischer Kontaktierung des Hausarztes oder der Angehörigen des jeweiligen Patienten wurde es möglich, die Anzahl der innerhalb unseres 3-jährigen Untersuchungszeitraumes verstorbenen Patienten zu ermitteln.

## **2.2. NYHA- Klassifikation**

Anhand der angegebenen Anzahl von Etagen, die der Patient nach eigenen Angaben ohne Pause steigen konnte, wurde für jeden der 177 Patienten, zu Beginn (1997) der Studie die Einteilung in ihre jeweilige NYHA- Klasse vorgenommen.

Die Zugehörigkeit zur jeweiligen NYHA- Klasse erfolgte nach folgendem Schema :

NYHA I	→	$\geq 4$	Etagen
NYHA II	→	$\geq 2 - < 4$	Etagen
NYHA III	→	$> 0,5 - < 2$	Etagen
NYHA IV	→	Ruhe bzw. $\leq 0,5$	Etagen

Abb. 2 Schema zur Einteilung der NYHA- Klassen

Über die Angabe der NYHA- Klasse sollte so ein direkter Rückschluß auf die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten gezogen werden, und sie ermöglichte die Bezugnahme dieser zu den erhobenen klinischen Parametern.

Durch erneute Erhebung der jeweiligen NYHA- Klasse der Patienten am Ende der klinischen Untersuchung (aus dem Fragebogens), wurde es möglich, Änderungen des klinischen Schweregrades in Anlehnung an die Kriterien der NYHA- Klassifikation nach Ablauf des 3-jährigen Untersuchungszeitraumes zu dokumentieren.

### 2.3. Meßbare Parameter

Im Rahmen der oben genannten Vorstellung der Patienten in unserer Klinik erfolgte dann die Erhebung der objektiven hämodynamischen Daten (sowohl 1997 als auch 2000) mittels geeigneter Untersuchungsmethoden wie Ruhe- und Langzeit- EKG, Echokardiographie und Einschwemmkatheteruntersuchungen mit Herzbinnenraumszintigraphie. Die daraus erhobenen Parameter wurden anschließend in eigens erarbeiteten Erfassungsbögen dokumentiert.

Der nachfolgende Abschnitt gibt eine Übersicht über die einzelnen verwendeten Untersuchungsverfahren und die aus ihnen ermittelbaren verschiedenen hämodynamischen Parameter.

### **2.3.1. Ruhe- EKG**

Zur Erfassung elektrokardiographischer Parameter wurde bei jedem in die Studie integrierten Patient sowohl zu Beginn als auch am Ende unserer Studie ein Standard 12- Kanal- EKG abgebildet. Dabei wurden der Herzrhythmus, Erregungsleitungsstörungen im Sinne eines Rechts- oder Linksschenkelblockes, abnorme Q- Zacken sowie T- Negativierungen in den Ableitungen II und III sowie V<sub>5</sub>- V<sub>6</sub> erfaßt. Ein positiver Sokolow-Lyon- Index als Ausdruck einer linksventrikulären Hypertrophie wurde bei einem Ausschlag der S- Zacke in V<sub>1</sub> und der R- Zacke in V<sub>5</sub> von mehr als 3,5 mV angenommen.

### **2.3.2. 24- Stunden- Langzeit- EKG :**

Zur weiteren Diagnostik wurde bei jedem Patient sowohl zu Beginn als auch am Ende der Verlaufsbeobachtung ein ergänzendes Langzeit- EKG über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden durchgeführt. Die Daten wurden mit Hilfe eines Marquett- Holter-System aufgezeichnet und halbautomatisch unter visueller Kontrolle ausgewertet. Benutzt wurde ein kombiniertes Aufnahme- und Auswertungssystem der Firma Reynolds/USA. Die Aufzeichnung der Langzeit- EKG- Daten dienen der Dokumentation eventuell vorhandener Herzrhythmusstörungen (supra- und ventrikulär). Berücksichtigt wurden dabei :

- der zugrundeliegende Herzrhythmus (Sinusrhythmus versus Absoluta )
- die Anzahl ventrikulärer Extrasystolen (VES) in 24 Stunden (h) < 30 VES/h oder ≥ 30 VES/h,
- das Vorhandensein ventrikulärer Couplets (= zwei konsekutive ventrikuläre Extrasystolen),

- das Vorkommen ventrikulärer 3er- Salven (= drei aufeinanderfolgende ventrikuläre Extrasystolen),
- das Bestehen einer ventrikulären Tachykardie (>3 VES in Reihe) und
- Pausen > 2 Sekunden (sec.).

Zur Beurteilung der erhobenen Werte wurde die Lown- Klassifikation herangezogen, die wie folgt lautet :

	Grad	
Einfache VES	0	Keine VES
	I	Monomorphe VES (< 30/h)
	II	Monomorphe VES (> 30/h)
Komplexe VES	IIIa	Polymorphe VES
	IIIb	Ventrikulärer Bigeminus
	IVa	Couplets ( 2 VES hintereinander )
	IVb	Salven ( ≥ 3 VES hintereinander )
	V	Früheinfallende R/T- VES (R- auf T- Phänomen)

Tbl. 2 Stadien der Lown- Klassifikation

### 2.3.3. Echokardiographie (Echo) :

Die Erhebung der echokardiographischen Daten erfolgte mittels eines Toshiba-Sonolayer-SSH-140- oder 160- A Echokardiographen routinemäßig bei allen Patienten sowohl zum ersten, als auch zum zweiten Zeitpunkt der klinischen Untersuchung. Die Beschallung erfolgte parasternal und apikal.

Dabei wurde ein 2,25- 2,5- MHZ- Transducer oder 3,75- MHZ- Transducer in Links- und Schräglage bei expiratorischer Atemruhelage verwendet.

Mittels dieser Technik wurden folgende Werte erhoben :

- der linke Vorhof (LA) in mm,
- der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) in mm,
- die Dicke der Hinterwand des linken Ventrikels (LVPW) in mm,
- die Dicke des Septum interventrikulare (IVS) in mm,
- das Vorhandensein eines SAM's (systolic anterior motion des anterioren Mitralsegels),
- der Gradient in Ruhe und unter Provokation in mmHg mittels CW- Dopplers.

Eine bedeutsame Mitralinsuffizienz bestand bei keinem Patienten. Die Erfassung der einzelnen Parameter erfolgte entsprechend den ASE-Kriterien nach der Leading- Edge- Methode.

#### **2.3.4. Einschwemmkatheter**

Bei einem Teil der in die Studie aufgenommenen Patienten erfolgte sowohl zu Beginn (n=74) als auch am Ende der Studie (n=64) zur Erfassung der hämodynamischen Größen die Katheterisierung des rechten Herzens mittels Einschwemmkathedertechnik. Diese erfolgte in liegender Position mit einem Fahrradergometer der Firma Siemens (Ergomed 840 L). Hierzu wurde ein dreilumiger Swan- Ganz- Thermodilutionskatheter (Baxter) über eine Kubitalvene mittels Seldinger- Technik vorgeführt. Von dort aus wurde der aufgeblasene Ballon mit dem Blutstrom in das rechte Herz, und dann unter kontinuierlicher Messung über einen Gould- P23- Transducer und Registrierung der jeweiligen Drücke mittels eines Mehrkanalschreibers (Siemens Mingograph 7), bis in die Pulmonalarterie eingeschwemmt. Im Verlauf wurden so kontinuierlich alle Druckkurven und das EKG aufgezeichnet. Distal des Ballons wurde der sogenannte Wedge-Druck, auch pulmonalarterieller Verschlussdruck (PCWP) genannt, bestimmt. Er entsprach annäherungsweise dem linksatrialen Druck und damit dem Venendruck im kleinen Kreislauf.

Die Belastung der Patienten erfolgte nach einem symptomlimitierten Stufenprotokoll mit Stufen von 25 Watt über jeweils 5 Minuten. Als Abbruchkriterien sahen wir folgende Symptome an:

Angina pectoris– Beschwerden, Dyspnoe, Erschöpfung, systolischer arterieller Blutdruck über 250 mmHg, diastolischer arterieller Blutdruck über 130 mmHg, Anstieg des pulmonalarteriellen Mitteldrucks (PA (mmHg)) über 60 mmHg und des mittleren pulmonalkapillären Verschlussdruckes (PC (mmHg)) über 40 mmHg unter Belastung sowie Hypotensionen und Arrhythmien.

Als Maximum wurde die individuell höchste erreichte Belastungsstufe bezeichnet.

Mittels dieses Verfahrens wurde es möglich, auf jeder Belastungsstufe den mittleren PA- Druck, den mittleren PC- Druck, die Herzfrequenz (HF ( $l \cdot \text{min}^{-1}$ )) und den mittleren arteriellen Blutdruck (RR (mmHg)) zu messen. Weiterhin wurde mittels Thermodilution (durch Injektion einer kalten isotonen Lösung in Ruhe und unter Belastung) das Herzzeitvolumen (HZV ( $l \cdot \text{min}^{-1}$ )) und das Schlagvolumen (SV (ml)) berechnet und hieraus der Herz- Index (CI ( $l/\text{min}/\text{m}^2$ )) bestimmt. Die Berechnungen erfolgten unter Zugrundelegung der gemittelten Werte.

### **2.3.5. Radionuklidventrikulographie (Gated blood- pool)**

Die Radionuklidszintigraphie (RNV) ist eine Untersuchung, die auf der dynamischen Sichtbarmachung des Blutpools der Ventrikel basiert. Hierzu erfolgte bei allen mittels Einschwemmkatheter untersuchten Patienten (1997: n=74 Patienten; 2000: n=64 Patienten) die radioaktive Markierung der Erythrozyten und die Einstellung des Äquilibrium nach einem standardisierten Protokoll. Zur Durchführung der Untersuchung diente eine Sopa-DS7-Gammakamera mit einem hochauflösenden niederenergetischen Parallelochkollimator. Die Aufnahme erfolgte in 40°-LAO-Position in liegender Patientenposition. Zur Markierung der Erythrozyten in vivo wurde zunächst eine halbe Ampulle Pyrolite® über das distale Lumen des Einschwemmkatheters injiziert. Hierauf wurde 10 Minuten zur

Vorbereitung abgewartet. Durch anschließende Injektion von 650 bis 850 MBq- Technetiumpertechnetat ( $^{99m}\text{Tc}$ ) erfolgte die Markierung der Erythrozyten. Die Einstellung des Äquilibrium erfolgt nach circa 5 Minuten. Diese Wartezeiten garantierten eine optimale Ruhesituation bei der RNV und der simultan durchgeführten Einschwemmkatheteruntersuchung. Die Aufnahmen erfolgten im „EKG- getriggerten frame - mode“ - mit 32 Bildern pro Zyklus, einer Fensterbreite von 15% und einer Auflösung von 64 x 64 Punkten im „word- mode“. Das Aufnahmezoom war 1,6- fach. Der 140- KEV- Peak des Technetiums mit einer Fensterbreite von 20% wurde als Energiefenster gewählt. Die Daten wurden computerisiert weiterverarbeitet und vollautomatisch mittels der „Frankfurter Software“ von Sopa Medical analysiert<sup>112/113</sup>. Die Aufnahmedauer betrug in Ruhe 5 und unter maximaler Belastung 4 Minuten, wobei ca. 1 Minute bei der maximalen Belastungsstufe für die Einstellung der Kamera gebraucht wurde. Dieses Verfahren ermöglichte die Bestimmung der Ejektionsfraktion (EF (%)) sowohl in Ruhe, als auch unter maximaler Belastung.

Anhand der oben dargestellten verschiedenen Untersuchungsmethoden und den daraus ermittelten hämodynamischen Parametern, gelang es, die hämodynamische Situation der oben genannten Studienteilnehmer sowohl zu Beginn, als auch am Ende der Studie zu beurteilen und eine Aussage über Veränderungen derselben innerhalb des 3-jährigen Untersuchungszeitraumes zu dokumentieren. Nach Kenntnis des weiteren Krankheitsverlaufes (Versterben/Überleben) wurden die ermittelten Daten zur Berechnung der kumulativen Überlebensraten herangezogen, und eine Aussage über die prognostischen Parameter gemacht.

## 2.4. Übersicht über die klinischen Daten der 177 untersuchten Patienten

Tbl. 3. Übersicht über die erhobenen klinischen Parameter des Patientenkollektivs 1997

Variablen	1997
<b>Allgemeines :</b>	
Männer (n)	113
Frauen (n)	64
Alter (Jahre)	56,45 ± 15,61
Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	44,43 ± 16,24 (10-78)
<b>Symptomatik</b>	
Angina pectoris in Ruhe (n)	49
Angina pectoris unter Belastung (n)	96
Dyspnoe (n)	113
Subjektive Besserung der Beschwerden im Verlauf (n)	24
Subjektive Verschlechterung der Beschwerden im Verlauf (n)	33
<b>Weitere Angaben</b>	
Coronare Herzerkrankung (< 50 % Stenose) (n)	16
Verwandte I. o. II. Grades mit HCM (Fam. Disposition) (n)	54
Z.n. Schlaganfall (n)	18
Z.n. Reanimation (n)	18
Mitralinsuffizienz I. Grades (n)	26
II. Grades (n)	6
<b>Therapie</b>	
<b>- Medikamentös:</b>	
β- Blocker (n)	33
Ca- Antagonisten (n)	68
Antiarrhythmika (n)	18
ACE- Hemmer (n)	16
<b>- Operativ :</b>	
Z.n. Myektomie (n)	57
Z.n. TASH (n)	2
<b>NYHA- Klasse</b>	
I (n)	38
II (n)	45
III/IV (n)	94

TASH = Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie

## 2.5. Statistik

Die Auswertung der Daten erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurden alle erhobenen qualitativen und quantitativen Daten in eine eigens angelegte Access®- Datenbank (Microsoft) eingegeben, und anschließend mittels des Statistikprogrammes SPSS Version 10.0 ausgewertet.

Die Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SD angegeben.

Zur Analyse des zeitlichen Verlaufs von quantitativen Werten zwischen den Zeitpunkten  $t_0$  (1997) und  $t_1$  (2000) wurde der nichtparametrische Wilcoxon-Test zur Ermittlung der Signifikanzen verwendet. Veränderungen qualitativer Parameter über die Zeit wurden mittels des Vorzeichen- Testes berechnet, der ebenfalls eine nichtparametrische Prozedur für zwei verbundene Stichproben darstellt.

Um quantitative und qualitative Werte zum gleichen Zeitpunkt (entweder  $t_0 = 1997$  oder  $t_1 = 2000$ ) miteinander in Beziehung zu bringen, wurde nach der nachfolgenden Tabelle verfahren :

$V_1$	quantitativ	Qualitativ
$V_2$ Quantitativ		Dichotom: T-Test Mehr als 2 : ANOVA
Qualitativ	Dichotom: T-Test Mehr als 2 : ANOVA	Kreuztabellenanalyse Chi – Quadrat

Tbl. 4. Prinzip zur Errechnung der statistischen Daten

Wie man der Tabelle 4 entnehmen kann, wurde der T-Test für paarige und unpaarige Stichproben verwendet.

Hatte ein Parameter mehr als zwei Untergruppen, so verwendeten wir zur Ermittlung statistischer Zusammenhänge die Prozedur der einfaktoriellen

ANOVA. Dieses Verfahren ist eine Erweiterung des T-Tests bei zwei Stichproben.

Vergleiche qualitativer Parameter miteinander wurden anhand des nicht-parametrischen Chi-Quadrat Testes durchgeführt.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,05$  wurde als signifikant betrachtet. Alle Werte sind, soweit nicht anders angegeben, als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung (SD) aufgeführt.

Zur Ermittlung einzelner prognostischer Parameter diente die Berechnung der kumulativen Überlebensraten, die rechnergestützt (SPSS 10.0 Advanced Models für Windows) nach der Methode von Kaplan- Meyer erfolgte. Als Signifikanztests diente die Methode nach Breslow. Das kumulative Überleben wurde jeweils für den 3-jährigen Untersuchungszeitraum berechnet. Für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der EDV- Arbeiten sowie der Berechnung der kumulativen Überlebensraten möchte ich Herrn Dr. Heydthausen (Mitarbeiter des Rechenzentrums der Universität Düsseldorf) besonders danken. Die jeweils angegebenen jährlichen Mortalitätsraten für die einzelnen Kollektive, ergeben sich unter der rechnerischen Annahme einer linearen Absterbequote aus dem Quotienten der für das betreffende Kollektiv berechneten Mortalitätsrate und der 3-jährigen Verlaufsbeobachtungsdauer.

### III. ERGEBNISTEIL

#### 1. NYHA- Klassen Zugehörigkeit

Alle 177 in die Studie aufgenommenen Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie wurden sowohl zu Beginn als auch am Ende der 3-jährigen Untersuchung entsprechend dem vorher erläuterten Schema (siehe Methodikteil) verschiedenen NYHA- Klassen zugeordnet.

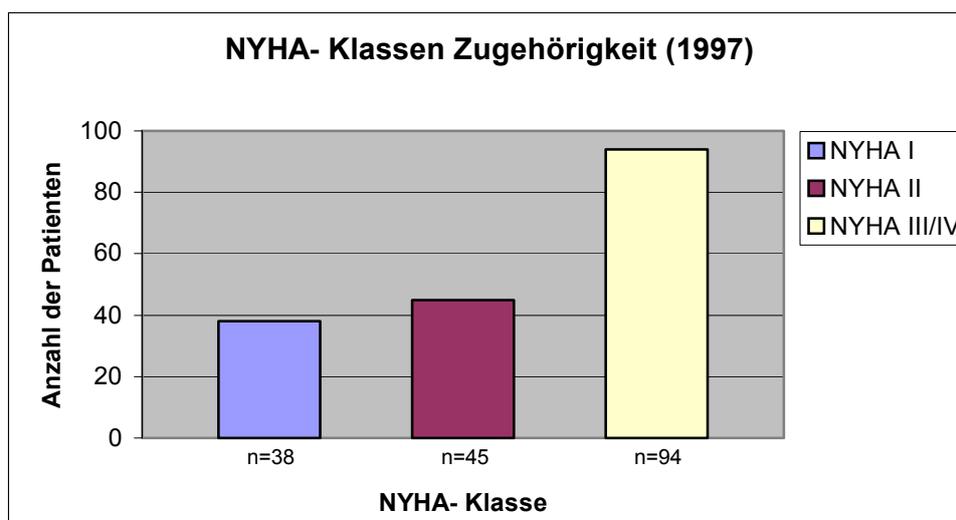


Abb. 3 NYHA- Klassen- Zugehörigkeit der Studienteilnehmer im Jahre 1997

Wie man der Abbildung entnehmen kann, zeigten 38 (21,5%) der 177 in die Studie aufgenommenen Patienten zu Beginn der Untersuchung eine NYHA- Klasse I, 45 (25,4%) gehörten der NYHA- Klasse II und 92 (52%) der NYHA- Klasse III an. Bei 2 (1,1%) Patienten lag eine NYHA- Klasse IV vor. Da sich die Anzahl der Patienten, die der NYHA- Klasse IV angehörten, auf relativ geringe Patientenzahlen belief, entschlossen wir uns im Vorfeld der Studie, Patienten der NYHA- Klasse III und IV einer gemeinsamen Betrachtung zu unterziehen, und sie als ein Patientenkollektiv zu werten. Demzufolge bestand das Kollektiv der Patienten mit einer NYHA- Klasse III/IV zu Beginn der 3-jährigen Untersuchung aus insgesamt 94 (53,1%) Studienteilnehmern.

Am Ende der 3-jährigen Untersuchung (2000) gehörten von den 164 noch lebenden Patienten (12 Verstorbene und 1 fehlender Patient) 49 (29,9%) der NYHA- Klasse I an, 29 (17,7%) Patienten hatten eine NYHA- Klasse II und 86 (52,4%) eine NYHA- Klasse III/IV.

## 2. Beziehung zwischen der NYHA- Klasse und hämodynamischen Parametern sowie der Septumdicke

Durch die Einteilung aller 177 Patienten in verschiedene NYHA- Klassen gelang es bestimmte hämodynamische Parameter in Abhängigkeit von der jeweiligen NYHA- Klasse zu untersuchen und eventuelle signifikante Unterschiede derselben herauszuarbeiten.

### 2.1. Hämodynamische Parameter der Einschwemmkatheterisierung und Herzbinnenraumszintigraphie

Berechnungen zum Vergleich einzelner hämodynamischer Parameter (in Ruhe und unter Belastung) die per Einschwemmkatheterisierung und Herzbinnenraumszintigraphie erhoben wurden, stützen sich dabei auf ein Ausgangskollektiv von 74 initial untersuchten HCM- Patienten. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse:

#### 2.1.1. Herzindex in Ruhe

In Bezug auf den gemessenen Herzindex in Ruhe zeigten die 74 untersuchten HCM- Patienten signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der jeweiligen NYHA- Klasse.

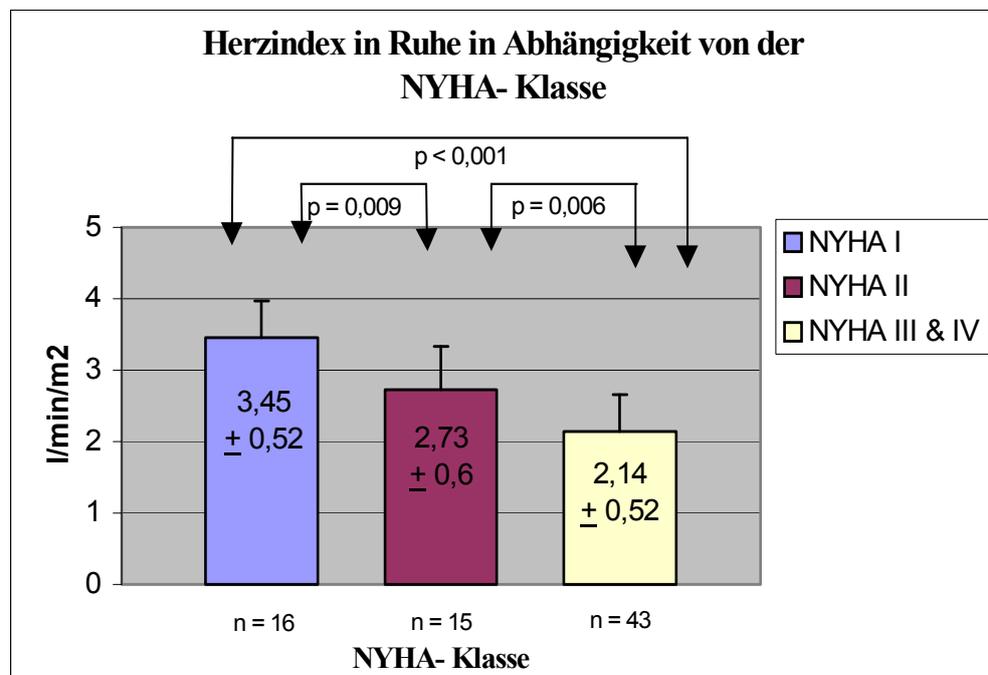


Abb. 4 Herzindex in Ruhe und NYHA- Klasse

Wie der vorherigen Abbildung zu entnehmen ist, war der Herzindex ( $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ ) in Ruhe in Abhängigkeit von der steigenden NYHA- Klasse geringer. Während bei Patienten der NYHA- Klasse I ( $n= 16$ ) der Herzindex in Ruhe im Mittel  $3,45 (\pm 0,52) \text{l}/\text{min}/\text{m}^2$  betrug, lag dieser bei Patienten der NYHA- Klasse II ( $n= 15$ ) bei  $2,73 (\pm 0,6) \text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ . Patienten der NYHA- Klasse III/IV ( $n= 43$ ) zeigten durchschnittlich einen Herzindex in Ruhe von  $2,14 (\pm 0,52) \text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ . Der Vergleich der NYHA- Klassen I & II ( $p= 0,009$ ), II & III/IV ( $p= 0,006$ ), sowie der NYHA- Klassen I & III/IV ( $p < 0,001$ ) wies dabei jeweils signifikante Unterschiede hinsichtlich der Höhe des gemessenen Herzindex in Ruhe auf. Dabei war eine steigende NYHA- Klasse mit einer signifikanten Abnahme des Herzindex in Ruhe verbunden.

### 2.1.2. Herzindex unter maximaler Belastung

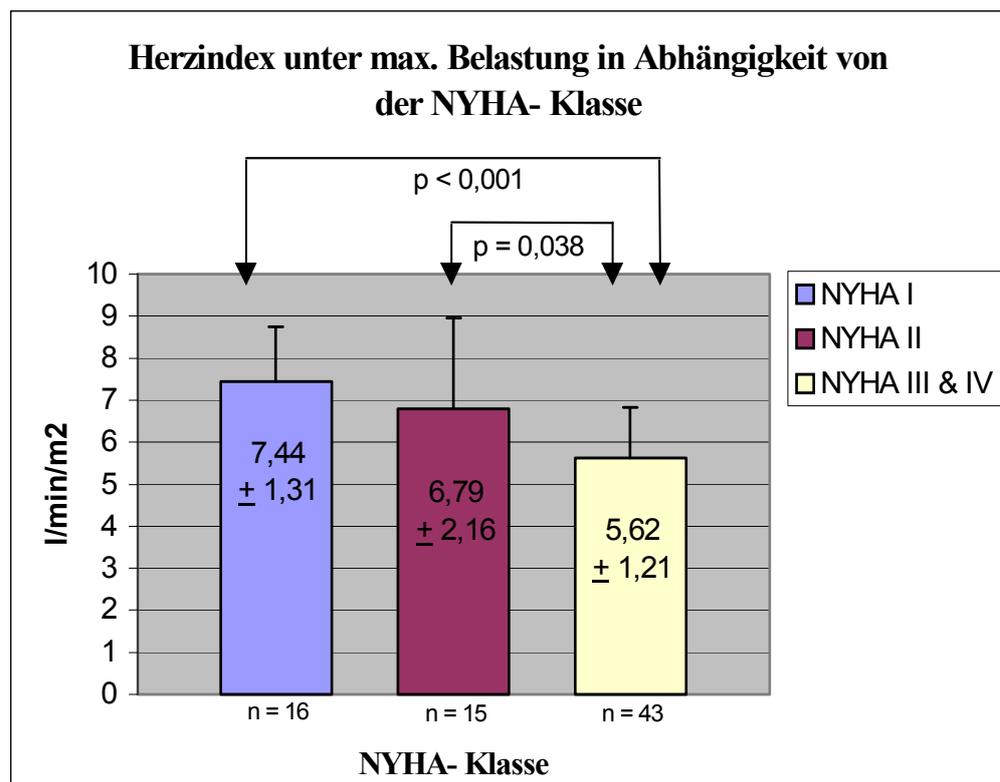


Abb. 5 Herzindex unter maximaler Belastung und NYHA- Klasse

Während in der NYHA-Klasse I ( $n= 16$ ) der Herzindex unter maximaler Belastung im Mittel mit  $7,44 (\pm 1,31) \text{l}/\text{min}/\text{m}^2$  war, zeigte sich ein

signifikant niedrigerer Wert ( $p < 0,001$ ) in der NYHA-Klasse III/IV ( $n = 43$ ) mit einem mittleren Herzindex von  $5,62 (\pm 1,21)$  l/min/m<sup>2</sup>. Der Herzindex in der NYHA- Klasse II ( $n = 15$ ) betrug  $6,79 (\pm 2,16)$  l/min/m<sup>2</sup>, und zeigte ebenfalls einen signifikanten ( $p = 0,038$ ) Unterschied beim Vergleich mit der NYHA-Klasse III/IV. Ein Anstieg der NYHA- Klasse war mit einem Abfall des Herzindex unter maximaler Belastung assoziiert.

### 2.1.3. Herzfrequenz unter maximaler Belastung

Die einzelnen NYHA-Klassen unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer Herzfrequenz unter maximaler Belastung (NYHA I vs. II mit  $p = 0,887$ ; NYHA I vs. III/IV mit  $p = 0,635$ ; NYHA II vs. III/IV mit  $p = 0,936$ ). Die 16 Patienten der NYHA-Klasse I hatten eine mittlere Herzfrequenz unter maximaler Belastung von  $130,38 (\pm 21,74)$  Schläge/min., in der Klasse II war die mittlere Herzfrequenz  $126,13 (\pm 27,45)$  Schläge/min., in der NYHA-Klasse III/IV lag sie bei durchschnittlich  $123,50 (\pm 23,59)$  Schläge/min.

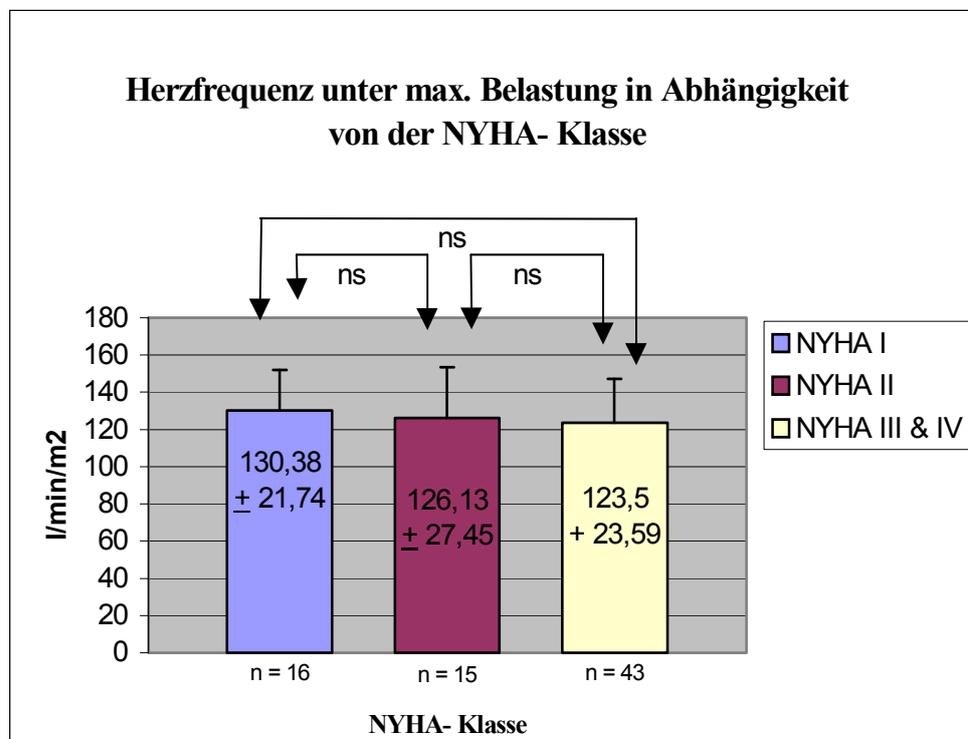


Abb. 6 Herzfrequenz unter maximaler Belastung und NYHA- Klasse

#### 2.1.4. Ejektionsfraktion in Ruhe

Die Ejektionsfraktion in Ruhe zeigte keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von den jeweiligen NYHA-Klassen.

Patienten der NYHA-Klasse I (n= 16) wiesen eine Ejektionsfraktion (EF) in Ruhe von im Mittel 77,58 ( $\pm$  7,09) % auf, in der NYHA-Klasse II (n=15) betrug sie durchschnittlich 75,11 ( $\pm$  8,06) %. Studienteilnehmer mit einer initialen NYHA-Klasse III/IV (n= 43) zeigten eine mittlere EF in Ruhe von 72,78 ( $\pm$  7,95) % (NYHA I vs. II mit p= 0,330; NYHA II vs. III/IV mit p= 0,259; NYHA I vs. III/IV mit p= 0,062).

Dieser Sachverhalt wird auch anhand des nachfolgenden Balkendiagramms deutlich :

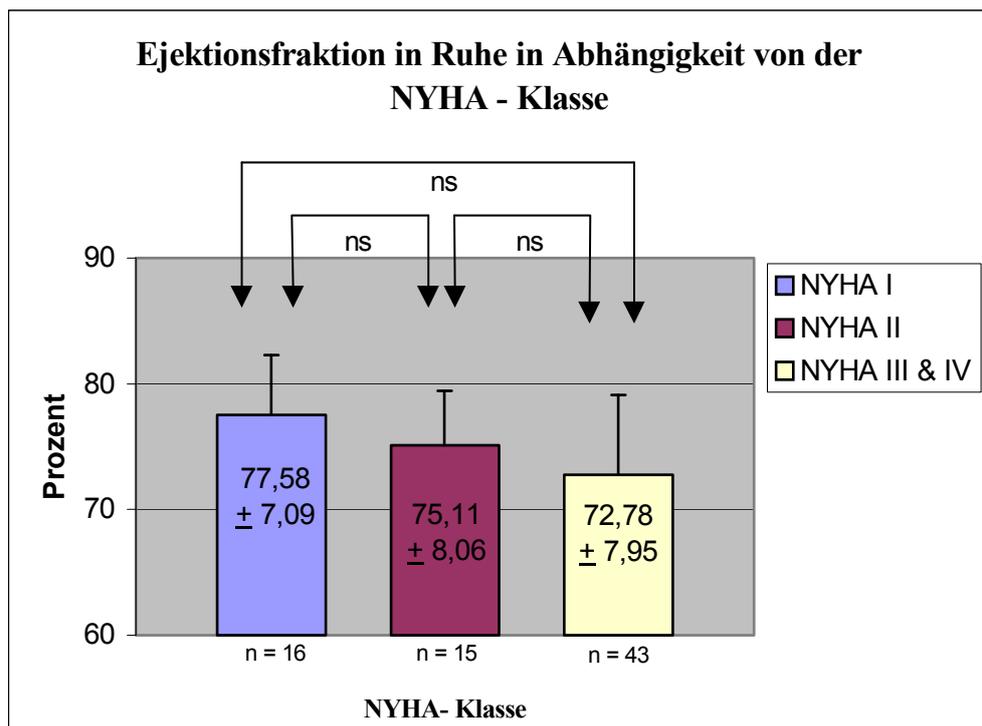


Abb. 7 Ejektionsfraktion in Ruhe und NYHA- Klasse

### 2.1.5. Ejektionsfraktion unter maximaler Belastung

Die Ejektionsfraktion unter maximaler Belastung zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der NYHA-Klasse.

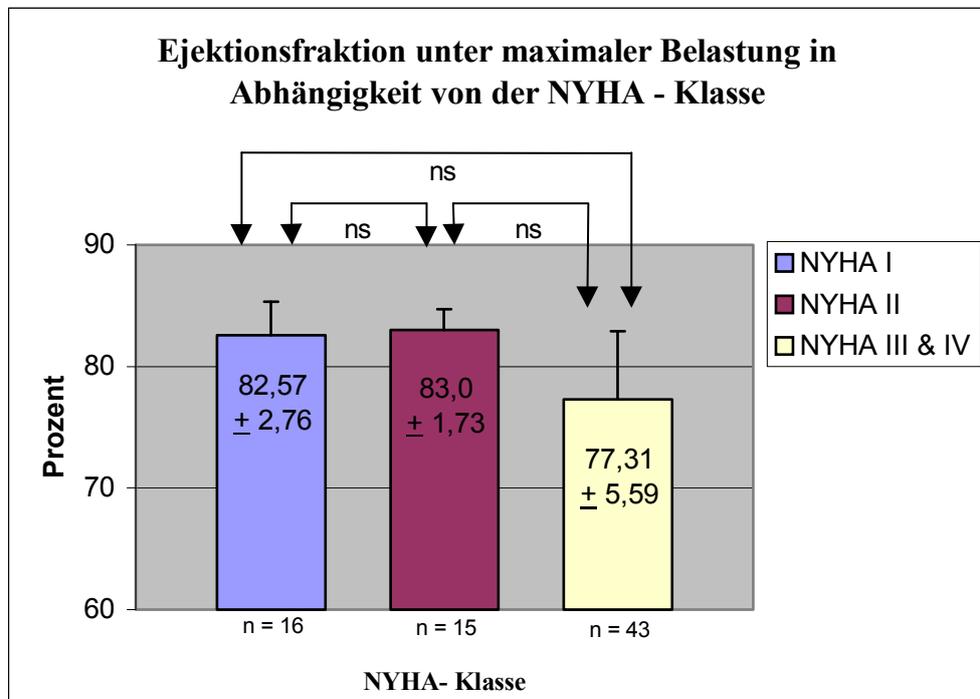


Abb. 8 Ejektionsfraktion unter maximaler Belastung und NYHA- Klasse

Die vorangehende Abbildung zeigt, daß die 16 Patienten der NYHA-Klasse I eine durchschnittliche Ejektionsfraktion unter maximaler Belastung von 82,57 ( $\pm 2,76$ ) % zeigten, in der NYHA-Klasse II (n= 15) betrug sie 83,0 ( $\pm 1,73$ ) %. Bei den 43 Studienteilnehmern mit einer initialen NYHA-Klasse III/IV ließ sich eine mittlere EF unter maximaler Belastung von 77,31 ( $\pm 5,59$ ) % messen (NYHA I vs. II mit  $p= 0,991$ ; NYHA II vs. III/IV mit  $p= 0,183$ ; NYHA I vs. III/IV mit  $p= 0,075$ ).

Vergleicht man die Werte der Ejektionsfraktion in Ruhe mit denen unter maximaler Belastung, so fällt auf, daß es in allen NYHA- Klassen zu einem Anstieg der Ejektionsfraktion unter Belastung kam (NYHA I: 5,03%; NYHA II: 7,9 %; NYHA III/IV: 4,54 %) Dies zeigt, daß die systolische Funktion nicht die Ursache der kompensierten Herzfunktion war.

## 2.1.6. Maximal erreichte Wattstufe unter Belastung

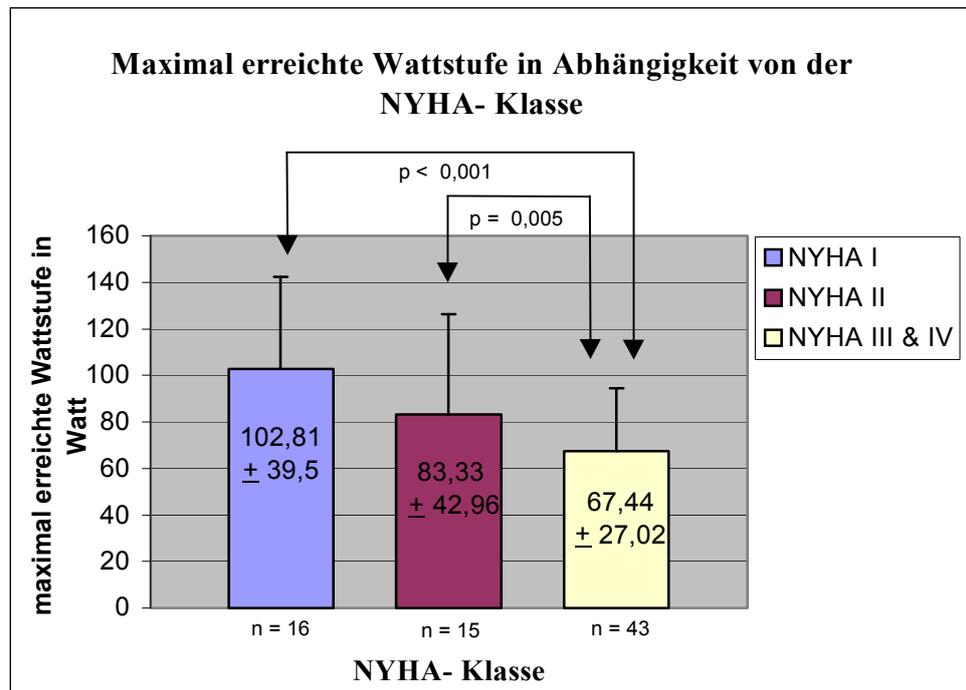


Abb. 9 Maximal erreichte Wattstufe und NYHA- Klasse

Die vorherige Abbildung zeigt, daß Patienten der NYHA-Klassen I und II deutlich höhere maximale Wattstufen erreichten, als jene, die der NYHA-Klasse III/IV angehörten. Die mittlere maximale Wattstufe lag in der NYHA-Klasse I bei durchschnittlich  $102,81 \pm 39,50$  Watt, in der Klasse II bei  $83,33 \pm 42,96$  Watt, sowie in der NYHA-Klasse III/IV bei im Mittel  $67,44 \pm 27,02$  Watt. Die vorherige Darstellung verdeutlicht, daß ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Höhe der maximal erreichten Wattstufe zwischen den NYHA-Klassen I & III/IV mit  $p < 0,001$ , sowie den Klassen II & III/IV mit  $p = 0,005$  bestand.

### 2.1.7. Pulmonalarterieller Druck in Ruhe

Bei den 16 untersuchten HCM- Patienten der NYHA-Klasse I zeigte sich ein mittlerer pulmonalarterieller (PA-) Druck in Ruhe von durchschnittlich 12,4 ( $\pm$  2,71) mmHg, in der NYHA-Klasse II (n= 15) lag er bei 16,55 ( $\pm$  2,44) mmHg, und in der NYHA-Klasse III/IV (n= 43) bei 20,29 ( $\pm$  3,3) mmHg. Es ließen sich signifikante Unterschiede nachweisen (NYHA I vs. II mit  $p = 0,006$ ; NYHA II vs. III/IV mit  $p= 0,001$ ; NYHA I vs. III/IV mit  $p < 0,001$ ). Ein Anstieg der NYHA- Klasse war in unserer Studie mit einem Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Druckes in Ruhe verbunden.

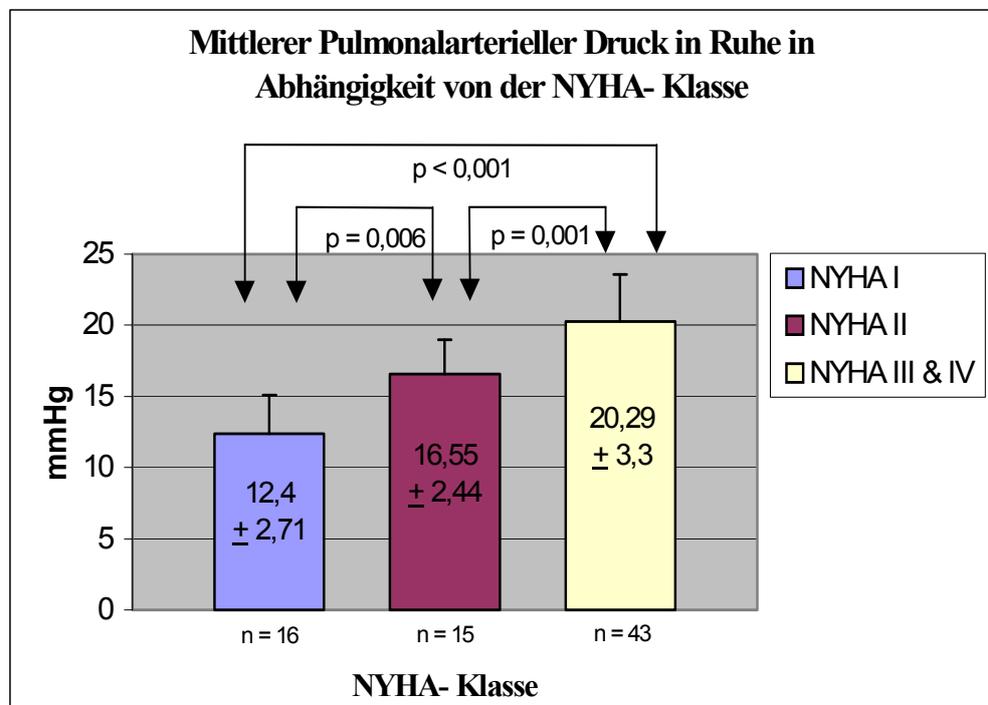


Abb. 10 Pulmonalarterieller Druck in Ruhe und NYHA- Klasse

### 2.1.8. Pulmonalarterieller Druck unter maximaler Belastung

Patienten der NYHA-Klasse I hatten einen mittleren PA-Druck von 30,94 ( $\pm$  7,21) mmHg unter maximaler Belastung, in der NYHA-Klasse II betrug er 34,80 ( $\pm$  11,43) mmHg. Patienten der NYHA-Klasse III/IV hatten im Mittel 42,67 ( $\pm$  10,09) mmHg. Signifikanzen ergaben sich beim Vergleich der NYHA- Klasse I mit III/IV ( $p= 0,001$ ) sowie der Klasse II mit III/IV

( $p= 0,043$ ). Mit steigender NYHA- Klasse zeigte sich eine Zunahme des pulmonalarteriellen Druckes unter maximaler Belastung.

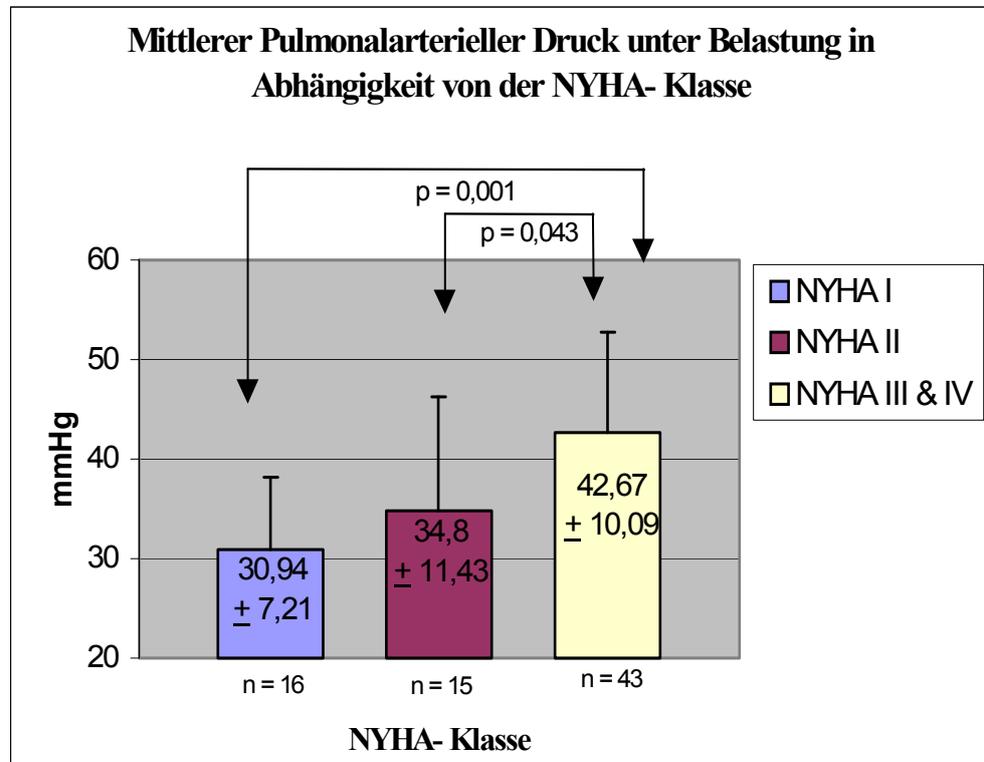


Abb. 11 Pulmonalarterieller Druck unter maximaler Belastung und NYHA- Klasse

### 2.1.9. Pulmonalkapillärer Druck in Ruhe

Der mittlere PC-Druck in Ruhe war bei den 16 Patienten der NYHA-Klasse I  $8,69 (\pm 2,18)$  mmHg, in der NYHA-Klasse II ( $n= 15$ ) betrug er  $10,2 (\pm 2,17)$  mmHg und bei Patienten der NYHA-Klasse III/IV ( $n= 43$ ) lag er im Mittel bei  $12,64 (\pm 3,49)$  mmHg. Es bestand ein signifikanter Unterschied ( $p= 0,020$ ) in der Höhe des pulmonalkapillären Druckes in Ruhe bei Patienten der NYHA-Klasse I und solchen, die der NYHA-Klasse III/IV angehörten.

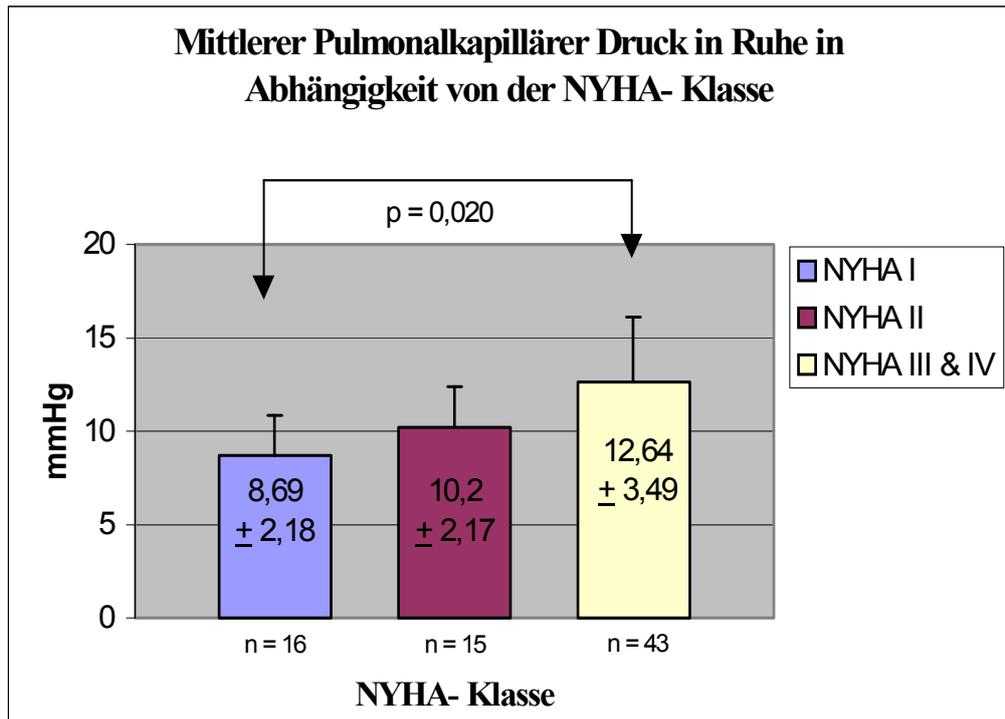


Abb. 12 Pulmonalkapillärer Druck in Ruhe und NYHA- Klasse

### 2.1.10. Pulmonalkapillärer Druck unter maximaler Belastung

Auch unter Belastungsbedingungen ließ sich eine Zunahme des gemessenen pulmonalkapillären (PC-) Druckes in Abhängigkeit von der NYHA-Klasse dokumentieren.

Bei den 16 Patienten der NYHA-Klasse I zeigte sich ein mittlerer PC-Druck unter Belastung von 22,94 ( $\pm$  3,87) mmHg. Die 15 der NYHA-Klasse II angehörigen Patienten wiesen unter gleichen Bedingungen einen mittleren pulmonalkapillären Druck von 26,13 ( $\pm$  4,97) mmHg auf, bei der Klasse III/IV (n= 43) ließ sich ein mittlerer PC-Druck unter maximaler Belastung von 30,93 ( $\pm$  7,31) mmHg messen.

Vergleiche der eben genannten NYHA-Klassen untereinander zeigten, daß es mit steigender NYHA-Klasse auch zu einem Anstieg des pulmonalkapillären Druckes kam. Die NYHA-Klasse III/IV unterschied sich signifikant von der NYHA-Klasse I, sowie der Klasse II (NYHA I vs. III/IV mit  $p < 0,001$ ; NYHA II vs. III/IV mit  $p = 0,046$ ).

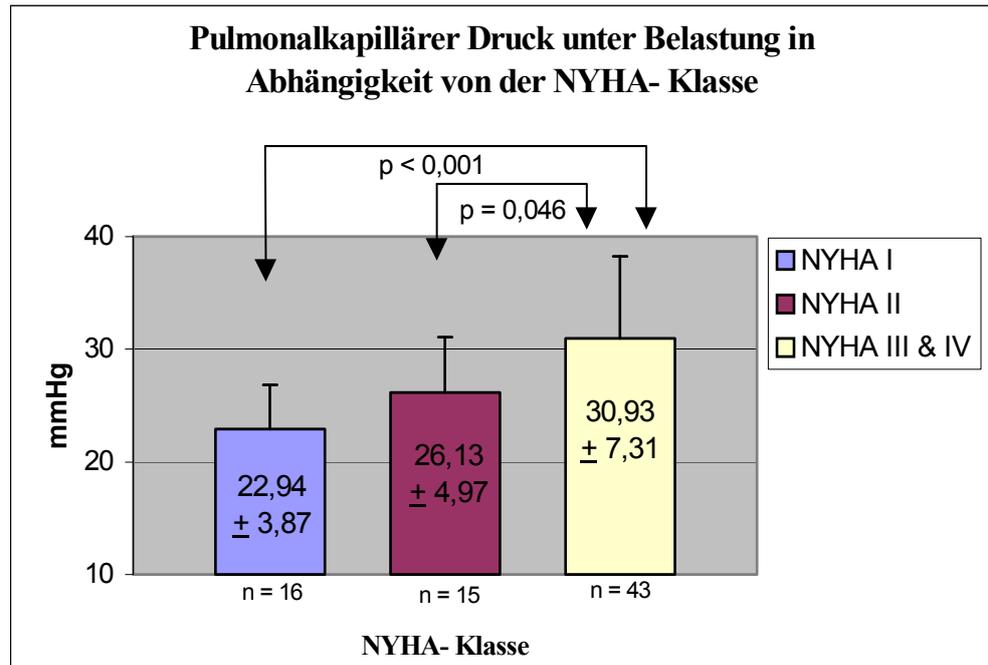


Abb. 13 Pulmonalkapillärer Druck unter maximaler Belastung und NYHA- Klasse

Die im Anhang der Arbeit beiliegende Tabelle 23 gibt eine Übersicht über die eben geschilderten signifikanten Veränderungen der einzelnen hämodynamischen Parameter in Abhängigkeit von den jeweiligen NYHA-Klassen. Der Vergleich des unter maximaler Belastung gemessenen mittleren arteriellen Blutdrucks (RR) in den einzelnen NYHA-Klassen zeigte keine signifikanten Unterschiede.

## 2.2. Echokardiographische Parameter

Bei allen 177 in unsere Studie integrierten HCM- Patienten erfolgte zu Beginn der 3-jährigen Untersuchung eine echokardiographische Untersuchung. Der Vergleich einzelner echokardiographischer Parameter in den verschiedenen NYHA- Klassen stützte sich auf ein Gesamtkollektiv von 177 HCM- Patienten.

Zusammenfassend ergaben sich folgende Ergebnisse:

### 2.2.1. Dicke des interventrikulären Septums

Bei den 38 Patienten die der NYHA-Klasse I angehörten, ließ sich echokardiographisch eine Dicke des interventrikulären Septums von im Mittel 17,06 ( $\pm 3,59$ ) mm nachweisen. Die 45 Patienten der NYHA-Klasse II hatten eine mittlere Dicke von 18,94 ( $\pm 5,91$ ) mm, bei der NYHA-Klasse III/IV (n= 94) lag der Mittelwert bei 21,15 ( $\pm 5,09$ ) mm. Mit steigender NYHA-Klasse zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Dicke des interventrikulären Septums (NYHA III/IV vs. NYHA I;  $p= 0,015$ ).

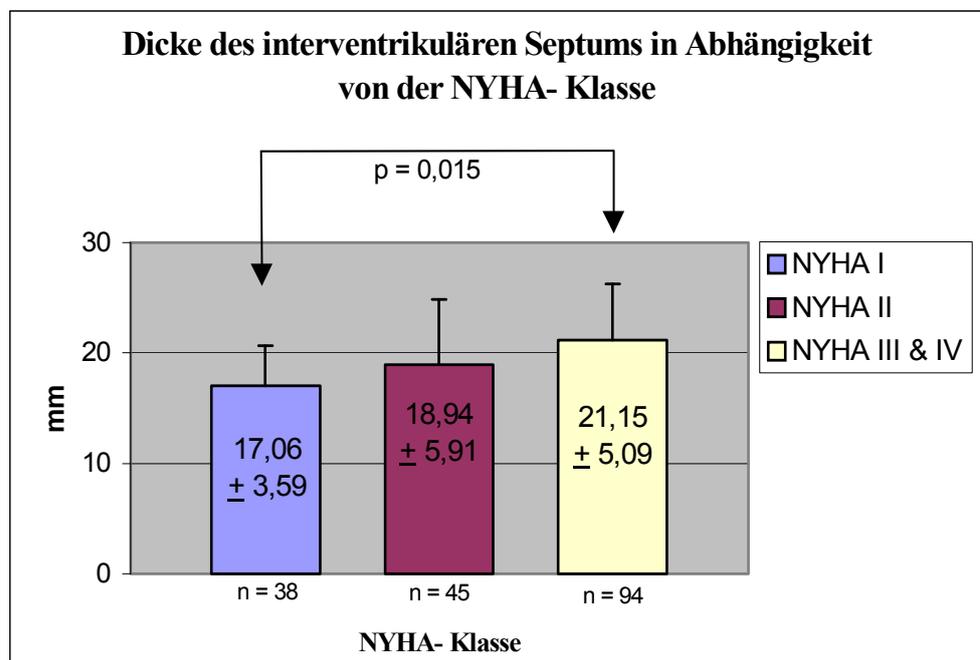


Abb. 14 Dicke des interventrikulären Septums und NYHA- Klasse

Andere ebenfalls berücksichtigte echokardiographische Parameter wiesen keine weiteren signifikanten Unterschiede auf (siehe Tabelle 23 im Anhang).

### 3. Veränderungen der subjektiv beklagten Beschwerdesymptomatik

Durch Auswertung der zweizeitig ausgefüllten Fragebögen (1997 und 2000) aller 164 am Ende unserer Studie noch lebenden HCM- Patienten, gelang es Änderungen der subjektiven Beschwerdesymptomatik innerhalb des 3-jährigen Untersuchungszeitraumes darzustellen.

Innerhalb des 3-jährigen Untersuchungszeitraumes hatten insgesamt 53 der 164 Studienteilnehmern eine Verbesserung ihrer Beschwerden im Verlauf. 42 HCM- Patienten gaben indes eine allgemein geklagte Verschlechterung der Beschwerdesymptomatik an. Bei 69 Patienten war es zu keiner Änderung ihrer Beschwerdesymptomatik gekommen. Insgesamt 12 der initial 177 HCM- Patienten waren innerhalb der 3-jährigen Beobachtung verstorben, so daß diese bei fehlenden Angaben aus dem 2.ten Fragebogen bei dieser Auswertung keine Beachtung mehr fanden. Der Verlauf der Erkrankung konnte bei einer Patientin trotz größter Anstrengungen nicht dokumentiert werden, weshalb sie ebenfalls bei der Auswertung der Daten unberücksichtigt blieb. Die nachfolgende Graphik gibt einen Überblick über die Verteilung der initial 177 Studienteilnehmer, in Abhängigkeit von der Änderung ihrer subjektiv beklagten Beschwerdesymptomatik :

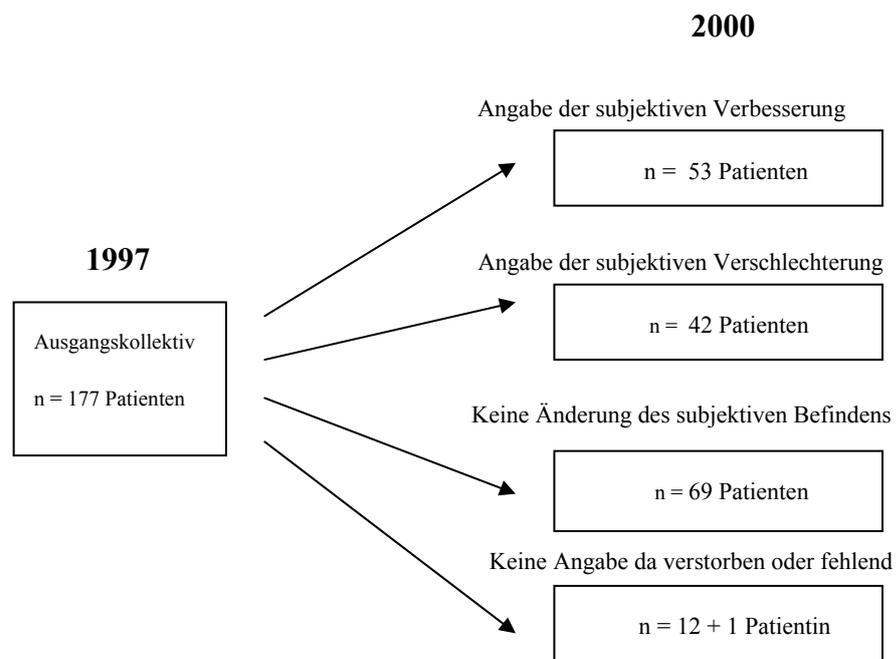


Abb. 15 Veränderungen der klinischen Beschwerdesymptomatik innerhalb der 3 Jahre

### 3.1. Hämodynamische Parameter bei Patienten, die im Verlauf der 3 Jahre eine subjektive Besserung berichteten

53 der 164 am Ende unserer Studie noch lebenden HCM-Patienten berichteten eine Verbesserung ihrer Beschwerden im Verlauf. Der nachfolgende Abschnitt der Arbeit versucht eine Beziehung zwischen der Angabe einer subjektiven klinischen Verbesserung der Beschwerdesymptomatik im Verlauf der 3 Jahre und den Änderungen verschiedener Parameter innerhalb des Untersuchungszeitraumes herzustellen.

Die nachfolgende Tabelle 5 stellt die zweizeitig (1997 und 2000) ermittelten anamnestischen Parameter der 53 Patienten mit einer subjektiv berichteten klinischen Besserung ihrer Beschwerdesymptomatik gegenüber.

Tbl. 5 Vergleich anamnestischer Parameter von 1997 und 2000 bei den subjektiv gebesserten Patienten

Variable	1997	2000	Signifikanz (p)
53 Patienten	n (%)	n (%)	
<b>Symptomatik :</b>			
Angina pectoris in Ruhe n (%)	14 (26,4 %)	8 (15,1%)	NS
Angina pectoris unter Belastung n (%)	30 (56,6 %)	16 (30,2%)	0,004
Dyspnoe n (%)	36 (67,9%)	26 ( 49,1%)	0,021
<b>Weitere Angaben</b>			
Koronare Herzerkrankung (< 50% Stenose ) n (%)	6 (11,3 %)	8 ( 15,1 %)	NS
Verwandte I. o. II. Grades mit HCM (Fam. Disposition n (%)	14 ( 26,4 %)	19 (35,8 %)	NS
Z.n. Schlaganfall n (%)	8 (15,1 %)	9 (17,0 %)	NS
Z.n. Reanimation n (%)	3 (5,7 %)	8 (15,1 %)	NS
<b>Therapie</b>			
Z.n. TASH n (%)	1 (1,9 %)	7 ( 13,2 %)	0,031
Z.n. Myektomie n (%)	30 (56,6 %)	36 (67,9 %)	0,031
<b>Hämodynamik</b>			
Mittlere NYHA- Klasse	2,34 ± 0,81	1,87 ± 0,98	0,001

TASH = Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie

Wie in der anschließenden Tabelle 6 aufgeführt, wurden bei allen 53 Patienten, die im Verlauf eine subjektive Besserung ihrer Beschwerden berichteten, bestimmte echokardiographische Parameter zu beiden festgelegten Zeitpunkten (1997/2000) bestimmt. Weitere hämodynamische Daten die per Einschwemmkatheterisierung und Herzbinnenraumzintigraphie erhoben wurden lagen von 21 der insgesamt 53 subjektiv gebesserten Patienten vor.

Tbl. 6 Vergleich hämodynamischer Parameter von 1997 und 2000 bei den subjektiv gebesserten Patienten

Hämodynamische Variable	1997	2000	Signifikanz (p)
Patienten	n = 53	n = 53	
<b>Echokardiographie:</b>			
Dicke des IVS (in mm)	17,10 ± 5,70	16,68 ± 4,99	NS
LVPW (in mm)	11,65 ± 1,23	11,41 ± 1,26	NS
LVEDD (in mm)	49,08 ± 5,74	49,14 ± 5,02	NS
LA- Größe (in mm)	45,95 ± 7,82	45,97 ± 7,60	NS
Echo Gradient in Ruhe (mmHg)	34,38 ± 23,23	33,75 ± 24,20	NS
Echo Gradient unter Provokation (mmHg)	56,67 ± 39,11	53,89 ± 40,14	NS
Patienten	n = 21	n = 21	
<b>Einschwemmkatheter/ Herzbinnenzintigraphie</b>			
Herzindex in Ruhe (l/min/m <sup>2</sup> )	3,21 ± 1,38	2,98 ± 0,89	NS
Herzindex unter max. Belastung (l/min/m <sup>2</sup> )	6,72 ± 1,72	6,81 ± 1,66	NS
Ejektionsfraktion in Ruhe (in %)	76,68 ± 6,27	76,64 ± 6,1	NS
Ejektionsfraktion max. Belastung (in %)	77,60 ± 6,18	79,10 ± 7,89	NS
Herzfrequenz bei Belastung (Schläge/min)	123,24 ± 21,28	123,86 ± 28,22	NS
Maximal erreichte Wattstufe (in Watt)	84,52 ± 34,89	98,81 ± 29,02	0,012
PA (mitt.) in Ruhe (mmHg)	17,96 ± 8,47	18,52 ± 8,88	NS
PA (mitt.) unter max. Belastung (mmHg)	38,29 ± 10,84	35,00 ± 8,41	NS
PC (mitt.) in Ruhe (mmHg)	10,80 ± 4,58	10,15 ± 5,01	NS
PC (mitt.) unter max. Belastung (mmHg)	28,76 ± 5,20	24,48 ± 7,69	0,048
RR (mitt.) unter max. Belastung (mmHg)	110,45 ± 14,52	110,89 ± 16,82	NS

PA = pulmonal- arterieller Druck; PC = pulmonal –kapillärer Druck; RR = Blutdruck; IVS = interventrikuläres Septum; LVPW = linksventrikuläre posteriore Wand; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LA = linker Vorhof

Wie man den beiden tabellarischen Gegenüberstellungen entnehmen kann, klagten die subjektiv gebesserten Patienten (n= 53) im Verlauf signifikant seltener über eine Dyspnoesyndromatik ( $p=0,021$ ) oder Angina pectoris Beschwerden unter Belastung ( $p=0,004$ ). Zusätzlich ließ sich eine Abnahme ihrer NYHA-Klasse dokumentieren. Während das Kollektiv der 53 Patienten, die eine subjektive Besserung ihrer Beschwerden berichteten, 1997 einer mittleren NYHA-Klasse von  $2,34 \pm 0,81$  angehörten, zeigten sie 3 Jahre später eine mittlere NYHA-Klasse von  $1,87 \pm 0,98$  auf ( $p= 0,001$ ). Die Datenauswertungen der 21 (von 53 Patienten) per Einschwemmkatheterisierung und Herzbinnenraumszintigraphie untersuchten Patienten verdeutlicht, daß die subjektive Besserung der Beschwerdesymptomatik auch mit einer Steigerung der körperlichen Belastbarkeit, messbar an der maximal erreichten Wattstufe, korrelierte ( $p= 0,012$ ). Zusätzlich war bei diesem Patientenkollektiv ein geringerer mittlerer pulmonalkapillärer Verschußdruckes unter maximaler Belastung nach 3 Jahren zu beobachten ( $p= 0,048$ ).

Die übrigen hämodynamischen Parameter der Einschwemmkatheteruntersuchung sowie des Echokardiogramms zeigten keine wesentlichen Veränderungen über die Zeit. Auffallend ist auch, daß in dem Kollektiv der Verbesserten (n= 53) zahlreiche Patienten nach erfolgter Myektomie oder TASH waren. Diese Ergebnisse deuten auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Besserung klinischer Symptome und einer erfolgten Operation oder Ablation hin.

### 3.2. Hämodynamische Parameter bei Patienten, die im Verlauf der 3 Jahre eine subjektive Verschlechterung berichteten

Der nachfolgende Abschnitt zeigt, welche Veränderungen hämodynamischer Parameter mit einer Verschlechterung der geklagten Beschwerdesymptomatik nach dem 3-jährigen Untersuchungszeitraum übereinstimmten. Dabei setzte sich das Kollektiv aus insgesamt 42 HCM-Patienten zusammen. Hämodynamische Parameter die sowohl zu Beginn (1997) als auch am Ende der Studie (2000) mittels Einschwemmkatheterisierung und Herzbinnenraumszintigraphie bestimmt wurden, lagen bei 19 der insgesamt 42 verschlechterten Patienten vor.

Tbl. 7 Vergleich anamnestischer Parameter von 1997 und 2000 bei den subjektiv verschlechterten Patienten

Variable	1997	2000	Signifikanz (p)
42 Patienten	n (%)	n (%)	
<b>Anamnestische Angaben</b>			
Angina pectoris in Ruhe n (%)	17 (40,5 %)	20 (47,6 %)	NS
Angina pectoris unter Belastung n (%)	22 (52,4 %)	33(78,6 %)	0,007
Dyspnoe n (%)	30 (71,4 %)	40 (95,2 %)	0,002
Koronare Herzerkrankung (<50% Stenose) n (%)	3 (7,1 %)	5 (11,9 %)	NS
Verwandte I. o. II. Grades mit HCM (Fam. Disposition) n (%)	12 (28,6 %)	18 (42,9 %)	0,031
Z.n. Schlaganfall n (%)	4 (9,5 %)	6 (14,3 %)	NS
Z.n. Reanimation n (%)	6 (14,3 %)	9 (21,4 %)	NS
<b>Therapie</b>			
Z.n. TASH n (%)	—	1 (2,4 %)	NS
Z.n. Myektomie n (%)	7 (16,7 %)	8 (19,0 %)	NS
<b>Hämodynamik</b>			
Mittlere NYHA- Klasse	2,52 ± 0,80	3,07 ± 0,60	<0,001

TASH = Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie

Tbl. 8 Vergleich hämodynamischer Parameter von 1997 und 2000 bei den subjektiv verschlechterten Patienten

Hämodynamische Variable	1997	2000	Signifikanz (p)
Patienten	n = 42	n = 42	
<b>Echokardiographie:</b>			
Dicke des IVS (in mm)	16,81 ± 3,82	15,62 ± 3,93	NS
LVPW (in mm)	11,52 ± 0,87	10,84 ± 2,06	NS
LVEDD (in mm)	48,42 ± 6,91	49,46 ± 6,53	NS
LA- Größe (in mm)	42,42 ± 8,45	47,04 ± 7,19	0,046
Echo Gradient in Ruhe (mmHg)	25,89 ± 26,79	20,67 ± 15,35	NS
Echo Gradient unter Provokation (mmHg)	65,67 ± 49,02	50,83 ± 42,01	NS
Patienten	n = 19	n = 19	
<b>Einschwemmkatheter/ Herzbinnenszintigraphie</b>			
Herzindex in Ruhe (l/min/m <sup>2</sup> )	2,67 ± 0,86	2,74 ± 0,64	NS
Herzindex unter max. Belastung (l/min/m <sup>2</sup> )	5,71 ± 1,70	5,31 ± 1,60	NS
Ejektionsfraktion in Ruhe (in %)	72,60 ± 8,86	71,58 ± 8,65	NS
Ejektionsfraktion max. Belastung (in %)	74,0 ± 5,72	75,29 ± 6,5	NS
Herzfrequenz bei Belastung (Schläge/min)	121,26 ± 28,93	113,68 ± 26,65	NS
Maximal erreichte Wattstufe (in Watt)	83,14 ± 15,01	72,29 ± 16,5	0,021
PA (mitt.) in Ruhe (mmHg)	15,80 ± 3,51	16,47 ± 4,49	NS
PA (mitt.) unter max. Belastung (mmHg)	42,68 ± 10,64	41,26 ± 14,31	NS
PC (mitt.) in Ruhe (mmHg)	10,71 ± 3,63	12,50 ± 3,28	0,096
PC (mitt.) unter max. Belastung (mmHg)	25,32 ± 7,89	31,68 ± 8,61	0,011
RR (mitt.) unter max. Belastung (mmHg)	111,21 ± 16,41	107,95 ± 20,18	NS

PA = pulmonal- arterieller Druck; PC = pulmonal –kapillärer Druck; RR = Blutdruck; IVS = interventrikuläres Septum; LVPW = linksventrikuläre posteriore Wand; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LA = linker Vorhof

Wie aus der Tabelle 7 hervorgeht, kam es verbunden mit einer im letzten Fragebogen angegebenen Verschlechterung der subjektiven Beschwerdesymptomatik, auch zu einem Anstieg der mittleren NYHA-Klasse. Während die Patienten (n= 42) im Jahre 1997 einer mittleren NYHA-Klasse von  $2,52 \pm 0,80$  angehörten, zeigten sie drei Jahre später eine mittlere NYHA-Klasse von  $3,07 \pm 0,60$  auf. Es bestand ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die NYHA-Klasse 1997/2000 von  $p < 0,001$ . Eine allgemein geklagte Verschlechterung ist demnach durch die Ermittlung der NYHA- Klasse zu erfassen.

Zusätzlich gab das Kollektiv der Verschlechterten (n= 42) am Ende unserer Studie vermehrt Angina pectoris Beschwerden unter Belastung (p= 0,007) sowie eine Dyspnoesyndromatik (p= 0,002) an.

Durch Vergleich der vorliegenden Daten der 19 (von insgesamt 42) im Verlauf subjektiv schlechter fühlenden HCM- Patienten, bei denen initial und am Ende der Studie eine Einschwemmkatheterisierung mit Herzbinnenraumscintigraphie durchgeführt wurde, ergaben sich weitere signifikante Unterschiede.

Die vorangehende Tabelle 8 verdeutlicht, daß eine subjektiv beklagte Verschlechterung der Beschwerdesymptomatik auch mit einer Abnahme der körperlichen Belastbarkeit, messbar durch die maximal erreichte Wattstufe in der Einschwemmkatheteruntersuchung, einherging. Die 19 untersuchten Patienten, die sich subjektiv schlechter fühlten, wiesen 1997 eine mittlere maximal erreichte Wattstufe von  $83,14 \pm 15,01$  Watt auf, im Jahr 2000 betrug sie durchschnittlich nur  $72,29 \pm 16,50$  Watt. Der statistische Vergleich dieses Parameters im Jahr 1997 mit 2000 ergab einen signifikanten Unterschied von  $p= 0,021$ .

Zusätzlich kam es bei diesem Patientenkollektiv (n= 19) zu einem Anstieg des mittleren pulmonalkapillären Druckes unter maximaler Belastung innerhalb der 3 Jahre. 1997 ließ sich ein mittlerer pulmonalkapillärer (PC-) Druck unter maximaler Belastung von  $25,32 \pm 7,89$  mmHg messen, drei Jahre später zeigte sich ein Wert von  $31,68 \pm 8,61$  mmHg. Die Differenz in der Höhe des PC -Druckes war mit  $p= 0,011$  signifikant. Auch der pulmonalkapilläre Druck in Ruhe war höher, hierbei ließ sich jedoch nur eine Tendenz nachweisen (1997:  $10,71 \pm 3,63$  mmHg vs. 2000:  $12,50 \pm 3,28$  mmHg ;  $p= 0,096$ ). Der pulmonalarterielle Druck zeigte sowohl in Ruhe als auch unter Belastung keine signifikanten Änderungen auf. Dies deutet darauf hin, daß der PC- Wert sensitiver als der PA- Wert im Verlauf ist, um die Beschwerden der Patienten zu erklären.

Auch die bei allen 42 Patienten mittels der Echokardiographie bestimmten Parameter lieferten einen signifikanten Unterschied innerhalb dieses Patientenkollektivs. Wie aus der Tabelle 8 hervorgeht, konnte zu Beginn der

Studie bei diesen Patienten (n= 42) eine Größe des linken Vorhofs von durchschnittlich  $42,42 \pm 8,45$  mm gemessen werden, 3 Jahre später lag sie im Mittel bei  $47,04 \pm 7,19$  mm. Zwischen den beiden Zeitpunkten ließ sich eine signifikante Größenzunahme des linken Vorhofes mit  $p= 0,046$  nachweisen.

Wie man der Tabelle 8 entnehmen kann, zeigte die Ejektionsfraktion sowohl in Ruhe als auch unter Belastung keine Veränderungen auf, sodaß die subjektive Verschlechterung der Patienten auf einer diastolischen Dysfunktion des Herzens beruht.

### 3.3. Hämodynamische Parameter bei Patienten, die im Verlauf der 3 Jahre keine subjektive Veränderung der Beschwerden berichteten

69 (42,1 %) der 164 überlebten Studienteilnehmer berichteten am Ende des 3-jährigen Studienprotokolls keine Änderung ihrer subjektiven Beschwerdesymptomatik im Verlauf. Dabei stützten sich die Auswertungen der echokardiographischen anamnestischen Daten auf ein Gesamtkollektiv von 69 HCM- Patienten.

Tbl. 9 Vergleich anamnestischer Parameter von 1997 und 2000 bei den Patienten ohne eine subjektiv Veränderung der Beschwerden

Variable	1997	2000	Signifikanz (p)
69 Patienten	n (%)	n (%)	
<b>Symptomatik :</b>			
Angina pectoris in Ruhe n (%)	13 (18,8 %)	16 (23,2 %)	NS
Angina pectoris unter Belastung n (%)	34 (49,3%)	28 (40,6 %)	NS
Dyspnoe n (%)	38 (55,1 %)	41 (59,4 %)	NS
<b>Weitere Angaben</b>			
Koronare Herzerkrankung (< 50% Stenose ) n (%)	5 (7,2 %)	6 ( 8,7 %)	NS
Verwandte I. o. II. Grades mit HCM			
(Fam. Disposition ) n (%)	27 (39,1 %)	32 (46,4 %)	NS
Z.n. Schlaganfall n (%)	3 (4,3 %)	4 (5,8 %)	NS
Z.n. Reanimation n (%)	8 (11,6%)	11 (15,9 %)	NS
<b>Therapie</b>			
Z.n. TASH n (%)	1 (1,4 %)	1 (1,4 %)	NS
Z.n. Myektomie n (%)	16 (23,2%)	18 ( 26,0%)	NS
<b>Hämodynamik</b>			
Mittlere NYHA- Klasse	2,13 $\pm$ 0,85	2,14 $\pm$ 0,87	NS

TASH = Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie

Wie man der Tabelle 10 entnehmen kann, war eine Bestimmung verschiedener hämodynamischer Parameter per Einschwemmkatheterisierung sowie Herzbinnenraumszintigraphie nur bei 23 der insgesamt 69 Patienten mit einer subjektiv verspürten Symptomverschlechterung erfolgt.

Tbl. 10 Vergleich hämodynamischer Parameter von 1997 und 2000 bei den Patienten ohne eine subjektiv Veränderung der Beschwerden

Hämodynamische Variable	1997	2000	Signifikanz (p)
Patienten	n = 69	n = 69	
<b>Echokardiographie:</b>			
Dicke des IVS (in mm)	17,41 ± 6,44	17,71 ± 6,76	NS
LVPW (in mm)	12,35 ± 3,82	12,09 ± 1,69	NS
LVEDD (in mm)	47,09 ± 5,91	48,32 ± 5,34	NS
LA- Größe (in mm)	42,38 ± 8,88	45,03 ± 9,77	NS
Echo Gradient in Ruhe (mmHg)	29,12 ± 26,8	32,29 ± 29,5	NS
Echo Gradient unter Provokation (mmHg)	63,44 ± 45,95	63,67 ± 50,12	NS
Patienten	n = 24	n = 24	
<b>Einschwemmkatheter/ Herzbinnenszintigraphie</b>			
Herzindex in Ruhe (l/min/m <sup>2</sup> )	2,95 ± 0,8	2,87 ± 0,85	NS
Herzindex unter max. Belastung (l/min/m <sup>2</sup> )	7,69 ± 1,52	7,02 ± 1,63	NS
Ejektionsfraktion in Ruhe (in %)	73,68 ± 7,95	73,41 ± 7,76	NS
Ejektionsfraktion max. Belastung (in %)	81,50 ± 7,34	81,50 ± 12,17	NS
Herzfrequenz bei Belastung (Schläge/min)	131,39 ± 21,97	127,17 ± 29,58	NS
Maximal erreichte Wattstufe (in Watt)	84,17 ± 40,72	96,17 ± 40,53	NS
PA (mitt.) in Ruhe (mmHg)	16,17 ± 5,28	18,44 ± 5,06	NS
PA (mitt.) unter max. Belastung (mmHg)	36,04 ± 10,30	36,70 ± 11,40	NS
PC (mitt.) in Ruhe (mmHg)	11,75 ± 2,2	10,83 ± 2,85	NS
PC (mitt.) unter max. Belastung (mmHg)	23,13 ± 9,60	25,74 ± 9,28	NS
RR (mitt.) unter max. Belastung (mmHg)	112,83 ± 18,91	114,74 ± 22,58	NS

PA = pulmonal- arterieller Druck; PC = pulmonal –kapillärer Druck; RR = Blutdruck; IVS = interventrikuläres Septum; LVPW = linksventrikuläre posteriore Wand; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LA = linker Vorhof;

Wie aus den vorherigen Tabellen 9 und 10 hervorgeht, zeigten sowohl die hämodynamischen als auch die subjektiven Parameter (anamnestische Angaben im Fragebogen) keine signifikanten Änderungen innerhalb des 3-jährigen Untersuchungszeitraumes.

### **3.4. Therapeutische Unterschiede bei den Patienten, die eine subjektive Besserung oder eine Verschlechterung ihrer Beschwerden beklagten**

Um herauszufinden, ob möglicherweise verschiedene therapeutische Konzepte zu der Änderung des subjektiven Befindens der Patienten innerhalb der 3 Jahre geführt haben, verglichen wir die beiden Kollektive hinsichtlich ihrer angewendeten medikamentösen und operativen Therapieverfahren.

Wie die nachfolgende Tabelle 11 darstellt, hatten die Patienten, die innerhalb des 3-jährigen Untersuchungszeitraumes eine allgemeine Verbesserung der Beschwerdesymptomatik berichteten (n= 53), signifikant häufiger eine Ca- Antagonisten- Therapie (67,9% vs. 35,7%; p= 0,002). Weitere Unterschiede hinsichtlich der medikamentösen Therapie konnten anhand unserer Daten nicht nachgewiesen werden.

Doch in Bezug auf die invasiven Therapieverfahren konnte ein weiterer interessanter Aspekt herausgearbeitet werden. So hatten sich insgesamt sieben (13,2%) der subjektiv gebesserten Patienten (n= 53) am Ende unserer Verlaufsbeobachtung einer "TASH" unterzogen. In der Gruppe der subjektiv verschlechterten Patienten (n= 42) war es hingegen nur ein Patient (2,4%), der eine "TASH" erhalten hatte (13,2% vs. 2,4%; p= 0,048).

Ein weiterer signifikanter Unterschied ergab sich hinsichtlich einer erfolgten operativen Therapie (Myektomie). Während zu den 53 Patienten, die eine Verbesserung ihrer geklagten Beschwerdesymptomatik innerhalb der 3 Jahre schilderten, am Ende unserer Studie insgesamt 36 Patienten nach erfolgter Myektomie zählten, waren es bei den verschlechterten nur 8 Patienten (67,9% vs. 19%; p= 0,024).

Eine Verbesserung der subjektiven Beschwerdesymptomatik war also signifikant häufiger mit einer operativen Therapie sowie einer erfolgten transkoronaren Ablation der Septumhypertrophie (TASH) der HCM verbunden.

Tbl. 11 Vergleich der einzelnen Therapieformen bei Patienten, die eine Verschlechterung / Besserung im Verlauf beklagten (im Jahr 2000)

Therapieformen		Verbesserte	Verschlechterte	Signifikanz (p)
Patienten		n= 53	n= 42	
<b>Medikamentöse Therapie</b>				
β- Blocker	n (%)	13 (24,5 %)	7 (16,7 %)	NS
Ca- Antagonisten	n (%)	36 ( 67,9 %)	15 (35,7 %)	0,002
Antiarrhythmika	n (%)	6 (11,3 %)	7 (16,7 %)	NS
ACE-Hemmer	n (%)	11 (20,8 %)	4 (9,5 %)	NS
<b>Invasive Therapie</b>				
Z.n. TASH	n (%)	7 (13,2 %)	1 (2,4 %)	0,048
Z.n. Myektomie	n (%)	36 (67,9 %)	8 (19,0 %)	0,024
Z.n. Herztransplantation	n (%)	1 (1,9%)	—	NS
Z.n. Mitralklappenersatz	n (%)	1 (1,9 %)	2 (4,8 %)	NS
Z.n. Aortenklappenersatz	n (%)	4 (7,5 %)	1 (2,4 %)	NS
Z.n. SM- Implantation	n (%)	1 (1,9 %)	—	NS

TASH = transkoronare Ablation der Septumhypertrophie ; SM = Schrittmacher

#### 4. Geschlechtsspezifische Unterschiede des Patientenkollektivs

Ein weiteres Ziel unserer Studie war es zu ermitteln, ob sich aus den Angaben des Fragebogen sowie den gemessenen hämodynamischen Parameter auch geschlechtsspezifische Unterschiede nachweisen lassen.

Wie bereits erläutert, bestand das initiale Patientenkollektiv aus insgesamt 113 Männern sowie 64 Frauen. Da 5 Männer sowie 7 Frauen, die innerhalb des 3-jährigen Untersuchungszeitraumes verstarben (9 kardialer und 3 nicht kardialer Genese), als Kollektiv der verstorbenen Patienten einer gesonderten Betrachtung unterzogen werden, sowie 1 Patientin trotz größter Anstrengungen zum 2.ten Zeitpunkt der Erhebung nicht ausgemacht werden konnte, wurden diese Patientin ausgeschlossen. Die Untersuchung zu dieser Fragestellung setzte sich bis auf die Daten der Einschwemmkatheterisierung aus insgesamt 108 Männer sowie 56 Frauen zusammen. Bezüglich der Einschwemmkatheterisierung und Herzbinnenraumszintigraphie lagen vom Beginn der Studie (1997) Untersuchungsergebnisse von 74 Probanden (44 Männer und 30 Frauen), und am Ende (2000) von 64 HCM- Patienten (40 Männer und 24 Frauen) vor. Zu den 74 anfänglich per Einschwemmkatheterisierung untersuchten Patienten zählen 9 im weiteren Verlauf kardial Verstorbene und ein nicht kardial verstorbener Patient.

Tbl. 12 Vergleich anamnestischer Parameter von Männern und Frauen im Jahre 1997, die nachuntersucht werden konnten

Variablen zu Beginn der Studie (1997)	Männer	Frauen	Signifikanz (p)
Patienten	n= 108	n= 56	
<b>Anamnestische Angaben</b>			
Angina pectoris in Ruhe n (%)	22 (20,4 %)	22 (39,3 %)	0,009
Angina pectoris unter Belastung n (%)	51 (47,2 %)	35 (62,5 %)	NS
Dyspnoe n (%)	61 (56,5 %)	43 (76,8 %)	0,010
<b>Therapie :</b>			
Z.n. TASH n (%)	—	2 ( 3,6 %)	NS
Z.n. Myektomie n (%)	32 (29,6 %)	21(37,5 %)	NS
<b>Hämodynamik</b>			
Mittlere NYHA- Klasse	2,14 ± 0,86	2,61 ± 0,71	0,001

TASH = Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie

Tbl. 13 Vergleich hämodynamischer Parameter von Männern und Frauen im Jahre 1997, die nachuntersucht werden konnten

Hämodynamische Variable	Männer	Frauen	Signifikanz (p)
Patienten	n = 108	n = 56	
<b>Echokardiographie:</b>			
Dicke des IVS (in mm)	16,61 ± 5,18	18,21 ± 6,04	NS
LVPW (in mm)	11,95 ± 2,91	11,70 ± 1,16	NS
LVEDD (in mm)	49,09 ± 5,91	46,48 ± 6,27	0,052
LA- Größe (in mm)	44,05 ± 7,57	44,76 ± 9,99	NS
Echo Gradient in Ruhe (mmHg)	23,11 ± 19,34	43,6 ± 29,30	0,009
Echo Gradient unter Provokation (mmHg)	53,36 ± 39,99	72,8 ± 45,32	NS
Patienten	n = 40	n = 24	
<b>Einschwemmkatheter/ Herzbinnenszintigraphie</b>			
Herzindex in Ruhe (l/min/m <sup>2</sup> )	2,86± 0,91	3,18 ± 1,37	NS
Herzindex unter max. Belastung (l/min/m <sup>2</sup> )	7,06 ± 1,60	6,27 ± 2,06	0,095
Ejektionsfraktion in Ruhe (in %)	73,24 ± 7,95	76,45 ± 7,72	NS
Ejektionsfraktion max. Belastung (in %)	77,29 ± 10,16	80,78 ± 7,95	NS
Herzfrequenz bei Belastung (Schläge/min)	122,95 ± 24,97	130,26 ± 22,25	NS
Maximal erreichte Wattstufe (in Watt)	91,13 ± 39,35	67,39 ± 20,55	0,009
PA (mitt.) in Ruhe (mmHg)	16,31 ± 7,27	17,70 ± 4,62	NS
PA (mitt.) unter max. Belastung (mmHg)	39,53 ± 10,79	37,52 ± 10,85	NS
PC (mitt.) in Ruhe (mmHg)	11,10 ± 4,15	10,88 ± 2,99	NS
PC ( mitt.) unter max. Belastung (mmHg)	26,68 ± 9,24	24,65 ± 9,03	NS
RR (mitt.) unter max. Belastung (mmHg)	114,44 ± 15,47	106,70 ± 17,63	NS

PA= pulmonalarterieller Druck; PC= pulmonalkapillärer Druck; RR= Blutdruck; IVS=interventrikuläres Septum  
LVPW= linksventrikuläre posteriore Wand; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser  
LA = linker Vorhof;

Tbl. 14 Vergleich anamnestischer Parameter von Männern und Frauen im Jahre 2000, die nachuntersucht werden konnten

Variablen am Ende der Studie (2000)	Männer	Frauen	Signifikanz (p)
Patienten	n= 108	n= 56	
<b>Anamnestische Angaben</b>			
Angina pectoris in Ruhe n (%)	18 (16,7 %)	26 (46,4 %)	<0,001
Angina pectoris unter Belastung n (%)	41 (38,0 %)	36 (64,3 %)	0,001
Dyspnoe n (%)	61 (56,5 %)	46 (82,1 %)	0,001
<b>Therapie :</b>			
Z.n. TASH n (%)	5 (4,6 %)	4 (7,1 %)	NS
Z.n. Myektomie n (%)	38 (35,2 %)	24 (42,9 %)	NS
<b>Hämodynamik</b>			
Mittlere NYHA- Klasse	2,04 ± 0,93	2,79 ± 0,87	<0,001

TASH = Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie

Tbl. 15 Vergleich hämodynamischer Parameter von Männern und Frauen im Jahre 2000, die nachuntersucht werden konnten

Hämodynamische Variable	Männer	Frauen	Signifikanz (p)
Patienten	n = 108	n = 56	
<b>Echokardiographie:</b>			
Dicke des IVS (in mm)	16,39 ± 5,32	17,45 ± 5,72	NS
LVPW (in mm)	11,49 ± 1,92	11,52 ± 1,23	NS
LVEDD (in mm)	49,47 ± 5,24	47,91 ± 6,01	NS
LA- Größe (in mm)	46,03 ± 7,54	44,94 ± 9,57	NS
Echo Gradient in Ruhe (mmHg)	26,56 ± 21,94	37,2 ± 29,53	NS
Echo Gradient unter Provokation (mmHg)	56,14 ± 41,65	57,7 ± 47,08	NS
Patienten	n = 40	n = 24	
<b>Einschwemmkatheter/ Herzbinnenszintigraphie</b>			
Herzindex in Ruhe (l/min/m <sup>2</sup> )	2,81 ± 0,71	2,98 ± 0,97	NS
Herzindex unter max. Belastung (l/min/m <sup>2</sup> )	7,05 ± 1,84	5,95 ± 1,80	0,025
Ejektionsfraktion in Ruhe (in %)	73,18 ± 7,80	76,61 ± 7,46	NS
Ejektionsfraktion max. Belastung (in %)	77,86 ± 10,5	79,67 ± 6,65	NS
Herzfrequenz bei Belastung (Schläge/min)	121,28 ± 29,37	123,26 ± 27,20	NS
Maximal erreichte Wattstufe (in Watt)	102,5 ± 38,31	71,74 ± 24,20	0,001
PA (mitt.) in Ruhe (mmHg)	18,58 ± 7,88	16,80 ± 3,86	NS
PA (mitt.) unter max. Belastung (mmHg)	36,58 ± 10,15	33,04 ± 7,18	NS
PC (mitt.) in Ruhe (mmHg)	10,87 ± 4,97	9,88 ± 4,21	NS
PC ( mitt.) unter max. Belastung (mmHg)	23,98 ± 8,67	22,70 ± 7,35	NS
RR (mitt.) unter max. Belastung (mmHg)	115,89 ± 20,41	104,0 ± 17,46	0,020

PA = pulmonal- arterieller Druck; PC = pulmonal –kapillärer Druck; RR = Blutdruck; IVS = interventrikuläres Septum; LVPW = linksventrikuläre posteriore Wand; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LA = linker Vorhof;

Wie man den oben aufgeführten Tabellen 12 bis 15 entnehmen kann, ergab der Vergleich verschiedener anamnestischer sowie hämodynamischer Parameter, sowohl für 1997 als auch 2000, mehrere signifikante Unterschiede in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten.

Zum einen klagten die weiblichen Studienteilnehmer (n= 56) sowohl zu Beginn als auch am Ende unsere Studie signifikant häufiger über klinische Symptome. So gaben im Jahr 1997 20,4% (n= 22) der Männer Angina pectoris (A.p.) Beschwerden in Ruhe an, bei den Frauen lag der prozentuale Anteil mit 39,3% (n= 22) signifikant höher (p= 0,009). Ähnliche Ergebnisse ließen sich auch 2000 dokumentieren (Männer: 16,7% vs. Frauen: 46,4%; p< 0,001). Erwähnenswert erscheint auch, daß Vergleiche der beiden Untersuchungszeitpunkte zeigen, daß die Zahl der Männer mit Angina pectoris- Beschwerden in Ruhe innerhalb der 3 Jahren sank (1997: n= 22 vs. 2000: n= 18), wohingegen die Zahl der betroffenen Frauen stieg (1997: n= 22 vs. 2000: n= 26). Weitere Datenauswertungen legten dar, daß die weiblichen Studienteilnehmer auch am Ende der Verlaufsbeobachtung (2000) signifikant häufiger A.p.- Beschwerden unter Belastung zu Protokoll gaben (64,3% vs. 38,0%; p= 0,001). Zusätzlich ließ sich zu beiden Befragungszeiträumen ein signifikant höherer Anteil von Frauen mit beklagter Dyspnoesymptomatik dokumentieren (1997: 76,8% vs. 56,5%; p=0,010 / 2000: 82,1% vs. 56,5%; p= 0,001). Zusammenfassend deuten unsere Daten darauf hin, daß Frauen mit einer HCM im Vergleich zu den männlichen Erkrankten häufiger klinische Symptome zeigen.

Bestätigt wird dies auch durch die NYHA- Klasse. So ließ sich bei den weiblichen Studienteilnehmern (n= 56) zu Beginn unserer Verlaufsbeobachtung (1997) eine signifikant (p= 0,001) höhere mittlere NYHA-Klasse mit  $2,61 \pm 0,71$ , im Vergleich zu den Männer (n= 108) mit  $2,14 \pm 0,86$  nachweisen. Auch am Ende der Studie hatten die Frauen im Vergleich zu den männlichen Patienten (n= 108) eine signifikant (p< 0,001) höhere mittlere NYHA-Klasse ( $2,79 \pm 0,87$  vs.  $2,04 \pm 0,93$ ).

Bemerkenswert erscheint auch, daß es bei den Männern innerhalb der 3 Jahre zu einem Abfall der mittleren NYHA- Klasse gekommen war, wobei

sich bei den weiblichen Studienteilnehmern eher ein Anstieg der mittleren NYHA- Klasse dokumentieren ließ.

Weitere Gegenüberstellungen der hämodynamischen Parameter zeigten, daß die weiblichen Studienteilnehmer (n= 24) im Vergleich zu den männlichen (n= 40) sowohl zu Beginn als auch am Ende der Studie einen niedrigeren mittleren Herzindex unter maximaler Belastung hatten (1997:  $6,27 \pm 2,06$  l/min/m<sup>2</sup> vs.  $7,06 \pm 1,60$  l/min/m<sup>2</sup>, p= 0,095; 2000:  $5,95 \pm 1,80$  l/min/m<sup>2</sup> vs.  $7,05 \pm 1,84$  l/min/m<sup>2</sup>, p= 0,025).

Außerdem erreichten die Frauen (n= 24), sowohl 1997 als auch im Jahr 2000, im Durchschnitt eine signifikant niedrigere maximale Wattstufe (1997:  $67,39 \pm 20,55$  Watt vs.  $91,13 \pm 39,35$  Watt, p= 0,009; 2000:  $71,74 \pm 24,20$  Watt vs.  $102,5 \pm 38,31$  Watt; p= 0,001). Dies läßt auf eine geringere körperliche Leistungsfähigkeit der weiblichen Studienteilnehmer mit einer HCM schließen.

Zusätzlich konnten wir anhand unserer Daten zeigen, daß die Frauen (n= 56) zu Beginn der klinischen Studie, in der Echokardiographie einen tendenziell geringeren linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser, im Vergleich zu den männlichen Studienteilnehmern (n= 108), aufwiesen ( $46,48 \pm 6,27$  mm vs.  $49,09 \pm 5,91$  mm; p= 0,052) .

Als letzten wesentlichen Unterschied ließ sich bei den Männern (n= 40) im Vergleich zu den Frauen (n= 24) am Ende der Studie (2000) ein signifikant höherer mittlerer Blutdruck unter maximaler Belastung dokumentieren ( $115,89 \pm 20,41$  mmHg vs.  $104,0 \pm 17,07$  mmHg; p= 0,020).

## **5. Vergleich der innerhalb des Untersuchungszeitraumes verstorbenen Patienten mit den nicht- verstorbenen Patienten**

Ein weiteres Ziel unserer Arbeit war, gestützt auf das Gesamtkollektiv von Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie, durch vergleichende Untersuchungen der innerhalb unseres 3-jährigen Beobachtungszeitraumes verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten, sowie durch weiterführende Berechnungen des kumulativen Überlebens, einen Beitrag zur Identifizierung prognostischer Parameter zu leisten, sowie der Frage nachzugehen, ob es hämodynamische Parameter gibt, die die Prognose der Patienten signifikant beeinflussen.

12 HCM- Patienten verstarben im Verlauf des 3-jährigen Untersuchungszeitraumes, wovon 5 männlichen und 7 weiblichen Geschlechts waren.

Von den 12 Patienten verstarben 9 im Rahmen eines kardialen Ereignisses (fünf Patienten an einem plötzlichen Herztod, zwei infolge einer höhergradigen Herzrhythmusstörung im Sinne einer ventrikulären Tachykardie, und zwei Patienten durch eine zunehmende kardiale Insuffizienz). Die restlichen 3 Patienten kamen infolge einer nicht kardialen (bzw. nicht HCM-assoziierten) Ursache zu Tode. Einer verschied infolge eines progressiven Pankreaskopfkarcinoms, 1 Patient beging Suizid und die dritte Patientin verstarb im Rahmen eines Mammakarzinoms.

Da wir eine Aussage, über mögliche prognostische Parameter der HCM tätigen wollten, stützten wir uns beim Vergleich der verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten lediglich auf die 9 Patienten, die im Rahmen eines kardialen Geschehens verstarben. Von diesen 9 Patienten waren 3 Männer und 6 Frauen. Demnach verstarben 2,65% der betroffenen Männer im Vergleich zu 9,38% der Frauen. Die weiblichen Studienteilnehmer hatten im Vergleich zu den Männern ein 3,57-fach höheres Risiko im Rahmen der Grunderkrankung zu versterben.

## 5.1. Klinische, echokardiographische und hämodynamische Parameter

Die nachfolgenden Tabellen stellen die einzelnen, zu Beginn der Untersuchung erhobenen (1997) hämodynamischen Parameter der 9 innerhalb des Untersuchungszeitraumes kardial verstorbenen, sowie der 164 am Ende der Untersuchung noch lebenden Patienten gegenüber. Lediglich die Bestimmung der hämodynamischen Parameter die mittels Einschwemmkatheterisierung und Herzbinnenraumszintigraphie bestimmt wurden, stützt sich aufgrund der Tatsache, daß nicht alle untersucht wurden, auf ein geringeres Kollektiv mit 64 der insgesamt 164 HCM- Patienten.

Tbl. 16 Geschlecht und mittlere NYHA-Klasse im Jahre 1997 bei den kardial verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten

Variable	Überlebende	kardial Verstorbene	Signifikanz (p)
Patienten	n (%) = 164	n (%) = 9	
<b>Hämodynamische Parameter</b>			
Männer	108 (65,9%)	3 (33,33%)	
Frauen	56 (34,1%)	6 (66,67%)	
Mittlere NYHA- Klasse	2,30 ± 0,84	2,89 ± 0,33	0,036

Tbl. 17 Hämodynamische Parameter im Jahre 1997 bei den untersuchten kardial verstorbenen und nicht- verstorbenen Patienten (Teil I)

Hämodynamische Variable	Überlebende	kardial Verstorbene	Signifikanz (p)
Patienten	n = 164	n = 9	
<b>Echokardiographie:</b>			
Dicke des IVS (in mm)	17,15 ± 5,51	21,0 ± 5,22	0,047
LVPW (in mm)	11,86 ± 2,45	12,25 ± 1,91	NS
LVEDD (in mm)	48,21 ± 6,13	45,44 ± 8,32	NS
LA- Größe (in mm)	44,29 ± 8,43	53,11 ± 8,08	0,011
Echo Gradient in Ruhe (mmHg)	30,43 ± 25,09	27,14 ± 33,40	NS
Echo Gradient unter Provokation (mmHg)	61,46 ± 42,47	63,32 ± 41,34	NS

IVS = interventrikuläres Septum; LVPW = linksventrikuläre posteriore Wand; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LA = linker Vorhof;

Tbl. 17 Hämodynamische Parameter im Jahre 1997 bei den untersuchten kardial verstorbenen und nicht- verstorbenen Patienten (Teil II)

Patienten	n = 64	n = 9	
<b>Einschwemmkatheter/ Herzinnenszintigraphie</b>			
Herzindex in Ruhe (l/min/m <sup>2</sup> )	2,98 ± 1,10	2,28 ± 0,4	0,001
Herzindex unter max. Belastung (l/min/m <sup>2</sup> )	6,80 ± 1,81	5,48 ± 1,47	0,047
Ejektionsfraktion in Ruhe (in %)	74,37 ± 7,84	72,11 ± 6,33	NS
Ejektionsfraktion max. Belastung (in %)	78,48 ± 8,0	76,56 ± 7,46	NS
Herzfrequenz bei Belastung (Schläge/min)	125,45±23,94	126,22±24,75	NS
Maximal erreichte Wattstufe (in Watt)	81,95 ± 35,40	50,0 ± 30,62	0,015
PA (mitt.) in Ruhe (mmHg)	16,80 ± 6,44	18,33 ± 9,64	NS
PA (mitt.) unter max. Belastung (mmHg)	38,75 ± 10,69	35,11 ± 11,94	NS
PC (mitt.) in Ruhe (mmHg)	11,02 ± 3,75	12,0 ± 6,16	NS
PC ( mitt.) unter max. Belastung (mmHg)	25,91 ± 9,07	24,89 ± 8,89	NS
RR (mitt.) unter max. Belastung (mmHg)	111,38 ± 16,52	111,13 ± 19,93	NS

PA = pulmonal- arterieller Druck; PC = pulmonal –kapillärer Druck; RR = Blutdruck;

### 5.1.1. NYHA- Klasse

Wie man der vorherigen Tabelle 16 entnehmen kann, ergab der Vergleich, der 9 innerhalb unseres Untersuchungszeitraumes kardial verstorbenen mit den 164 nicht-verstorbenen Patienten, einen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die initiale NYHA-Klasse. So zeigten die im Rahmen eines kardialen Ereignisses Verstorbenen zu Beginn der klinischen Untersuchung im Jahre 1997 eine mittlere NYHA-Klasse von 2,89 (± 0,33), während das Kollektiv der überlebenden Patienten eine mittlerer NYHA-Klasse von 2,30 (± 0,84) aufwies. Die kardial verstorbenen Patienten hatten demzufolge bei der letzten klinischen Untersuchung eine signifikant (p= 0,036) höhere mittlere NYHA- Klasse im Vergleich zu den nicht-verstorbenen Patienten.

Die nachfolgende Graphik stellt diesen Sachverhalt noch einmal bildlich dar.

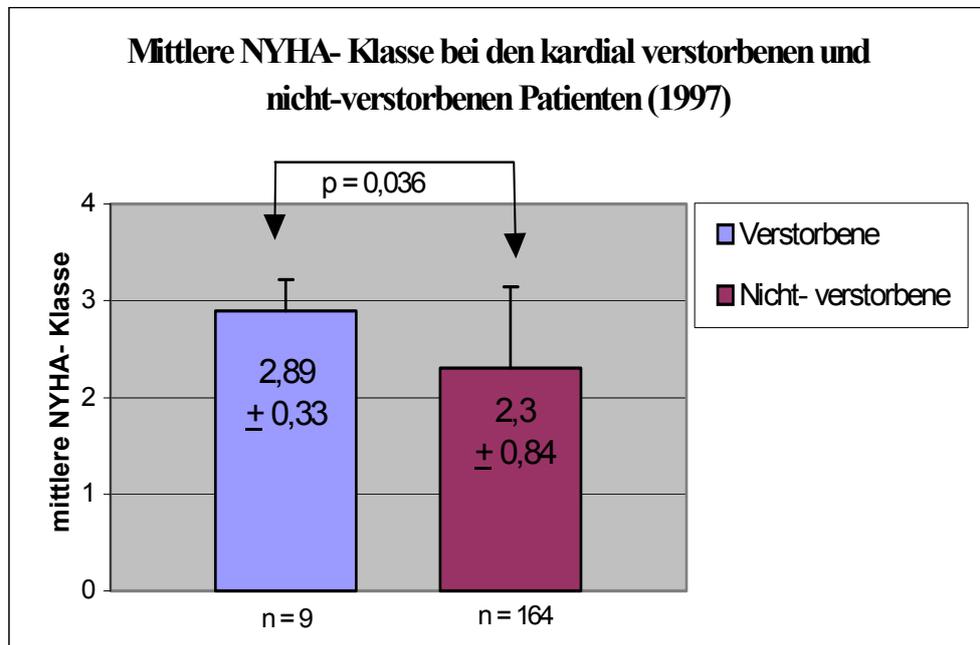


Abb. 16 Mittlere NYHA- Klasse bei den kardial verstorbenen und nicht- verstorbenen Patienten

### 5.1.2. Einschwemmkatheteruntersuchung

Unter Zugrundelegung der vorhandenen hämodynamischen Meßwerte der Einschwemmkatheterisierung aller 64 untersuchten und am Ende noch lebenden Patienten, gelang es uns weitere signifikante Unterschiede der kardial verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten in Bezug auf ihre Hämodynamik zu registrieren.

Die 9 innerhalb unseres Untersuchungszeitraumes kardial verstorbenen Patienten erreichten bei der initialen Einschwemmkatheteruntersuchung eine mittlere maximale Wattstufe von 50 ( $\pm 30,62$ ) Watt. Das Kollektiv der 64 untersuchten und bis zum Ende unserer Verlaufsbeobachtung noch lebenden Patienten hatten durchschnittlich eine maximale Wattstufe von 81,95 ( $\pm 35,4$ ) Watt erreicht. Die kardial Verstorbenen erreichten demnach eine signifikant niedrigere maximale Wattstufe ( $p= 0,015$ ).

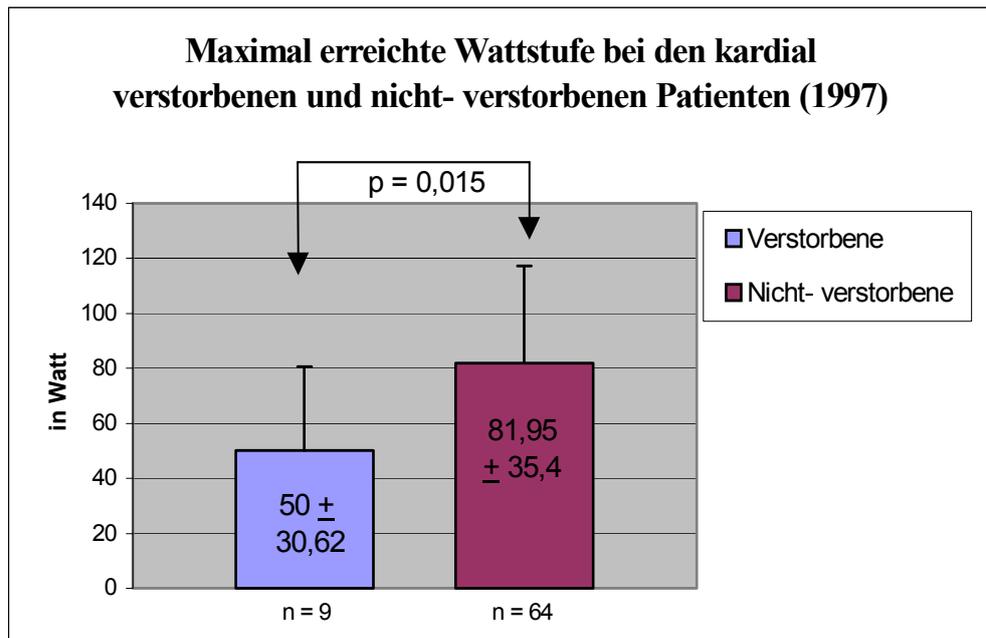


Abb.17 Mittlere maximal erreichte Wattstufe bei den kardial verstorbenen und nicht- verstorbenen Patienten

Weitere signifikante Unterschiede ließen sich auch für den gemessenen Herzindex sowohl in Ruhe als auch unter Belastungsbedingungen nachweisen.

Unter Ruhebedingungen konnte man bei den Patienten, die innerhalb des 3-jährigen Untersuchungszeitraumes kardial verstorben waren, einen Herzindex von durchschnittlich 2,28 ( $\pm 0,4$ ) l/min/m<sup>2</sup> messen. Bei den 64 Überlebenden ließ sich ein signifikant höherer mittlerer Herzindex von 2,98 ( $\pm 1,10$ ) l/min/m<sup>2</sup> in Ruhe nachweisen (p= 0,001).

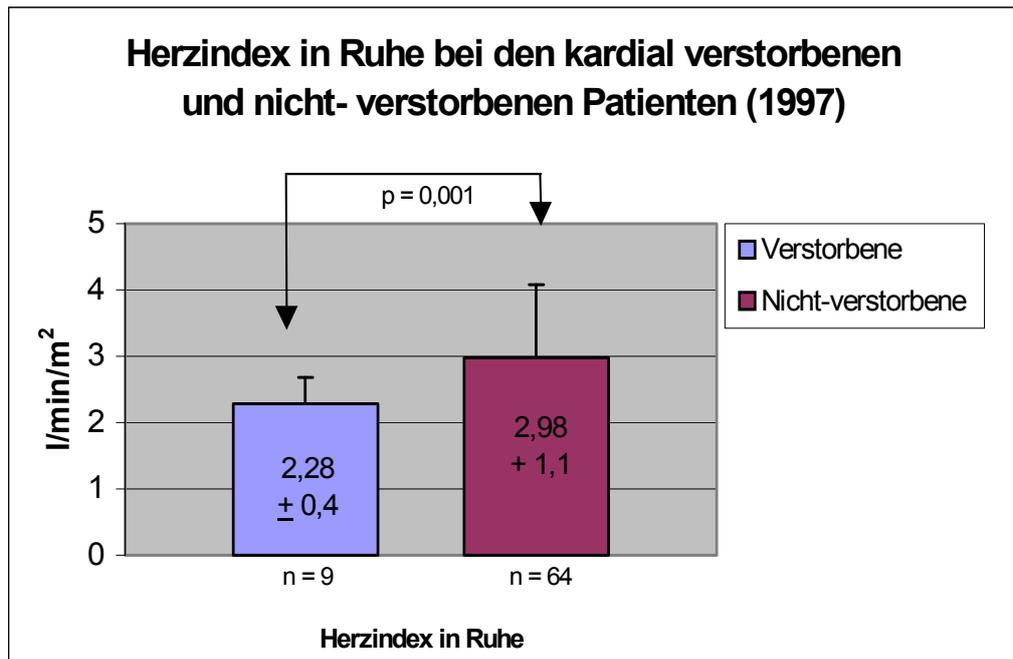


Abb. 18 Mittlerer Herzindex in Ruhe bei den kardial verstorbenen und nicht- verstorbenen Patienten

Unter Belastungsbedingungen zeigte sich ein ähnlicher Befund. Auch hier erreichten die 64 nicht-verstorbenen Patienten einen signifikant ( $p= 0,047$ ) höheren Herzindex unter maximaler Belastung als die Gruppe der 9 kardial Verstorbenen.

Während die kardial Verstorbenen einen Herzindex unter maximaler Belastung von  $5,48 (\pm 1,47)$  l/min/m<sup>2</sup> im Mittel zeigten, lag er bei den per Einschwemmkatheterisierung untersuchenden Patienten ( $n= 64$ ), die nach 3 Jahren noch lebten mit durchschnittlich  $6,80 (\pm 1,81)$  l/min/m<sup>2</sup> signifikant höher ( $p= 0,047$ ).

Die graphische Darstellung dieses Zusammenhanges erfolgt im nachfolgenden Balkendiagramm :

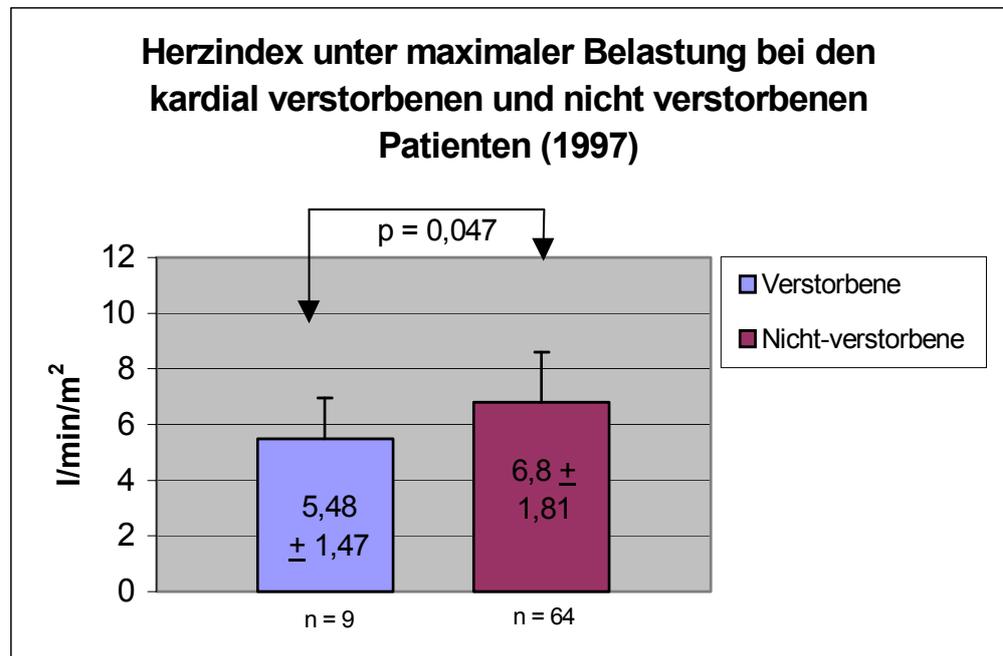


Abb. 19 Mittlerer Herzindex unter maximaler Belastung bei den kardial verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten

Für die restlichen hämodynamischen Parameter der Einschwemm-katheterisierung, wie den mittleren Blutdruck (RR) unter maximaler Belastung (in mmHg), die Herzfrequenz unter maximaler Belastung (in Schläge/min.), den mittleren pulmonalarteriellen (PA-) Druck in Ruhe und unter maximaler Belastung (in mmHg), den mittleren pulmonalkapillären (PC-) Druck in Ruhe und unter maximaler Belastung (in mmHg) sowie für die mittels Radionuklidventrikulographie erhobene Ejektionsfraktion (in %) in Ruhe und unter maximaler Belastung, ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Kollektiv der kardial verstorbenen und dem der nicht-verstorbenen Patienten nachweisen.

### 5.1.3. Echokardiographie

Weitere Aspekte ergaben sich aus der Gegenüberstellung der zu Beginn der Studie erhobenen echokardiographischen Daten.

Wie das nachfolgende Balkendiagramm veranschaulicht, betrug die mittels Echokardiographie ermittelte Dicke des interventrikulären Septums bei den kardial verstorbenen Patienten im Mittel 21,0 ( $\pm$  5,22) mm, bei den nicht-verstorbenen konnte eine mittlere Dicke von 17,15 ( $\pm$  5,51) mm gemessen werden. Demzufolge ließ sich bei den 9 kardial verstorbenen Studienteilnehmern im Vergleich zu den 164 per Echokardiographie untersuchten und nicht-verstorbenen Patienten initial ein signifikant ( $p= 0,047$ ) dickeres interventrikuläres Septum nachweisen.

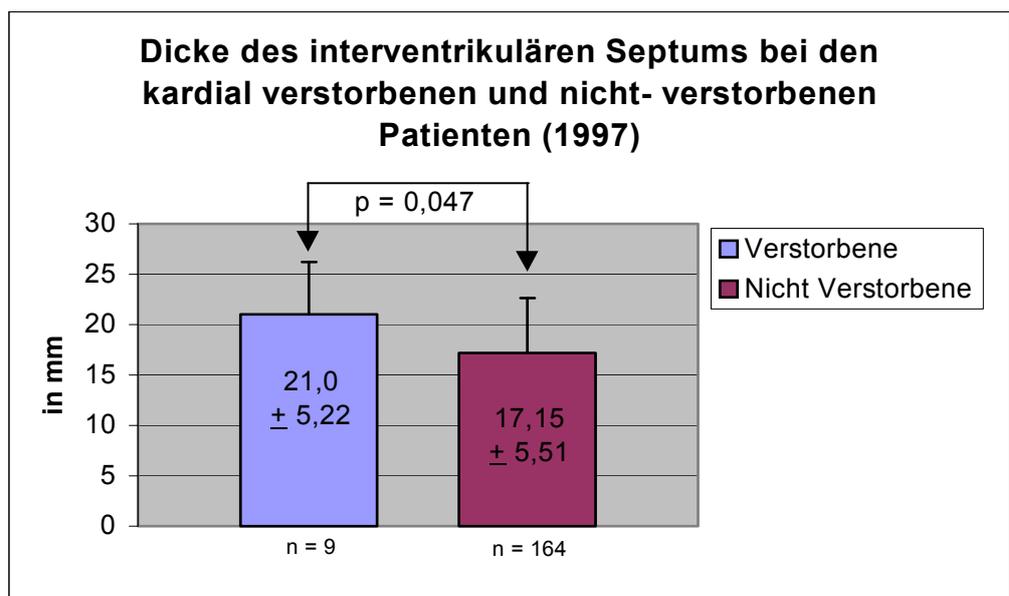


Abb.20 Mittlere Dicke des interventrikulären Septums bei den kardial verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten

Weitere Vergleiche der erhobenen echokardiographischen Daten zeigten, daß sich diese beiden Kollektive auch in Bezug auf die Größe des gemessenen linken Vorhofes voneinander unterschieden. Dies wird anhand der folgenden Graphik deutlich :

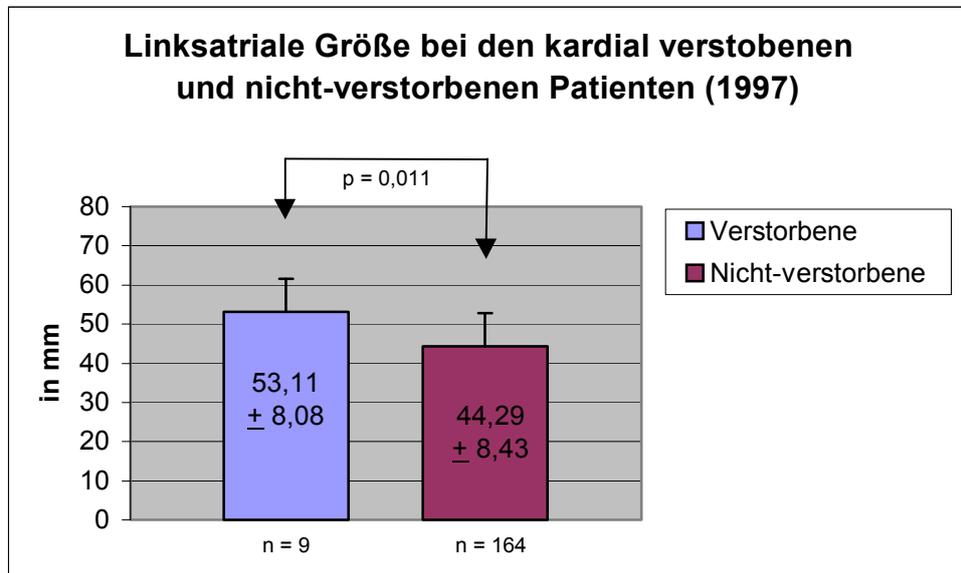


Abb. 21 Mittlere linksatriale Größe bei den kardial verstorbenen und nicht- verstorbenen Patienten

Wie die vorherige graphische Darstellung erläutert, konnte bei den 9 kardial verstorbenen Patienten eine mittlere Größe des linken Vorhofes von 53,11 ( $\pm$  8,08) mm gemessen werden, während die 164 nicht- verstorbenen Patienten eine echokardiographische Größe von im Mittel 44,29 ( $\pm$  8,43) mm aufwiesen. Demzufolge zeigten die im weiteren Studienverlauf kardial verstorbenen Patienten bei der initialen Echokardiographie einen signifikant ( $p= 0,011$ ) größeren linken Vorhof im Vergleich zu den nicht-verstorbenen Studienteilnehmern.

Wie man der Tabelle 17 entnehmen kann, zeigten weitere Vergleiche der echokardiographischen Daten in Bezug auf den linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVEDD), die Dicke der Hinterwand des linken Ventrikels (LVPW), sowie den Gradienten in Ruhe und unter Belastung keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Kollektiv der im Rahmen eines kardialen Ereignisses verstorbenen ( $n= 9$ ) und den nicht-verstorbenen Patienten ( $n= 164$ ).

## 5.2. Herzrhythmus

### 5.2.1. Ruhe- EKG

Tbl. 18 Vergleich des initialen Ruhe- EKG's bei den kardial verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten

Variable	Überlebende	kardial Verstorbene	Signifikanz (p)
Patienten	n = 164	n = 9	
<b>Ruhe- EKG</b>			
Absolute Arrhythmie	14 (8,5 %)	4 (44,4 %)	0,001
Sinusrhythmus	150 (91,5 %)	5 (55,6 %)	0,001
Linksschenkelblock	12 (7,3 %)	1 (11,1 %)	NS
Rechtsschenkelblock	12 (7,3 %)	1 (11,1 %)	NS
Abnorme Q- Zacken	50 (30,5 %)	3 (33,3%)	NS
T neg. (II, III)	29 (21,9 %)	4 (44,4 %)	NS
T neg. (V <sub>5</sub> , V <sub>6</sub> )	36 (17,7 %)	4 (44,4 %)	NS
Pos. Sokolow Lyon Index	51 (31,1 %)	4 (44,4 %)	NS

Wie die oben aufgeführte Tabelle widerspiegelt, verglichen wir das Kollektiv der 9 innerhalb unseres 3-jährigen Untersuchungszeitraumes kardial verstorbenen und 164 nicht-verstorbenen Patienten auch hinsichtlich ihrer Veränderungen im Ruhe- EKG, zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung, miteinander.

Dabei ergab sich ein signifikanter Unterschied in Hinblick auf das Vorhandensein eines Sinusrhythmus oder einer absoluten Arrhythmie.

So ließ sich bei den kardial Verstorbenen (n= 9) im Vergleich zu den nicht-verstorbenen Patienten (n= 164) prozentual häufiger (44,4% vs. 8,5%) eine absolute Arrhythmie im Ruhe- Elektrokardiogramm nachweisen. Es bestand ein signifikanter Unterschied mit p= 0,001.

Die nachfolgende Graphik stellt diesen Zusammenhang noch einmal bildlich dar :

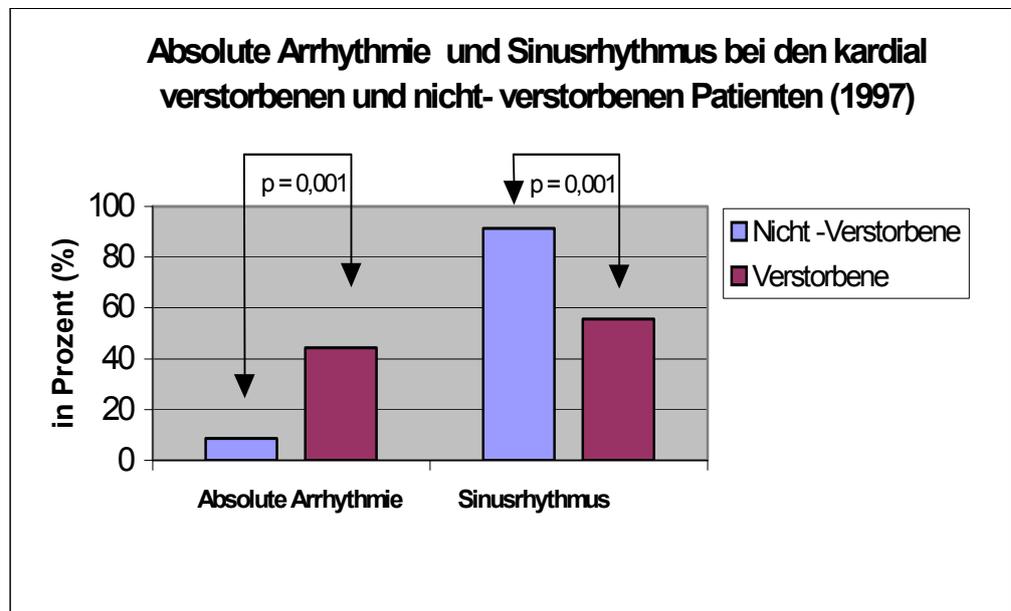


Abb. 22 Absolute Arrhythmie und Sinusrhythmus bei den kardial verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten

Wie man der Tabelle 18 entnehmen kann, ergaben die weiteren Auswertungen der elektrokardiographischen Daten hinsichtlich des Vorhandenseins von Blockbilder (Links- oder Rechtsschenkelblock), abnormen Q-Zacken, T-Negativierungen in II, III ,V<sub>5</sub>- V<sub>6</sub> und bezüglich eines positiven Sokolow- Lyon- Index, keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf unsere beiden verglichenen Kollektive.

## 5.2.2. Langzeit- EKG

Tbl. 19 Vergleich des initialen Langzeit- EKG's bei den kardial verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten

Variable	Überlebende	kardial Verstorbene	Signifikanz (p)
Patienten	n = 164	n = 9	
<b>Langzeit- EKG</b>			
Absolute Arrhythmie	28 (17,1 %)	7 (77,8 %)	0,003
Sinusrhythmus	136 (82,9 %)	2 (22,2 %)	0,003
Interm. Absolute Arrhythmie	14 (8,5 %)	3 (33,3 %)	0,015
Mittleres Lown Stadium	2,13 ± 1,61	2,78 ± 1,79	NS
VES < 30/h	84 (51,2 %)	5 (55,5 %)	NS
VES > 30/h	46 (28,0 %)	3 (33,3%)	NS
Couplets	59 (36,0 %)	2 (22,2 %)	NS
VT(>3 VES)	8 (4,9 %)	4 (44,4 %)	< 0,001
Pausen > 2 sec.	10 (6,1 %)	1 (11,1 %)	NS

VES = ventrikuläre Extrasystolen; VT = ventrikuläre Tachykardie

Wie aus der vorangehenden Tabelle 19 hervorgeht, hatten die 9 im Rahmen eines kardialen Ereignisses Verstorbenen im Vergleich zu den 164 Überlebenden auch im initialen Langzeit- EKG signifikant häufiger eine absolute Arrhythmie (77,8% vs. 17,1%; p= 0,003). Zusätzlich wiesen die kardial Verstorbenen signifikant häufiger eine intermittierende Absoluta im Langzeit- EKG auf (33,3% vs. 8,5%; p= 0,015).

Weitere Vergleiche zeigten, daß die kardial Verstorbenen im Langzeit- EKG prozentual häufiger Phasen einer intermittierenden ventrikulären Tachykardie (>3VES) (44,4%) hatten, als in der Vergleichsgruppe der nicht-verstorbenen Patienten (4,9%). Auch hier ergab sich ein signifikanter Unterschied mit p< 0,001.

Bei den anderen Parameter wie dem mittleren Lown- Stadium, dem Auftreten von ventrikulären Extrasystolen (VES<30/h oder VES>30/h), nachweisbare Couplets oder Pausen von mehr als 2 Sekunden konnten keine signifikanten Unterschiede für die beiden genannten Kollektive nachgewiesen werden.

### 5.3. Familiäre Disposition

Tbl. 20 Vergleich der familiären Disposition bei den kardial verstorbenen und nicht- verstorbenen Patienten

Variable	Überlebende	kardial Verstorbene	Signifikanz (p)
Patienten	n = 164	n = 9	
<b>Anamnestische Angabe</b>			
Familiäre Disposition	53 (32,3 %)	1 (11,1 %)	NS

Die oben aufgeführte Tabelle 20 vergleicht die mittels des initialen Fragebogens erhobene Häufigkeit einer familiären Disposition, der am Ende unserer Studie kardial Verstorbenen mit den überlebenden Patienten. Wie aus ihr hervorgeht, gaben 54 Patienten anhand des initialen Fragebogens eine familiäre Disposition ihrer Erkrankung an. Davon lebten 53 Patienten am Ende unserer Studie noch, 1 Patient verstarb innerhalb des 3-jährigen Untersuchungszeitraumes. Demnach bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppe hinsichtlich der Häufigkeit einer familiäre Disposition (HCM- Erkrankung von Verwandten 1. oder 2. Grades) der Erkrankung.

### 5.4. Weitere anamnestische Angaben

Zusätzlich untersuchten wir weitere, mittels des Fragebogens erhobene, anamnestische Angaben auf mögliche Unterschiede zwischen dem Kollektiv der kardial verstorbenen und nicht- verstorbenen Patienten.

Tbl. 21 Vergleich weiterer anamnestischer Angaben bei den kardial verstorbenen und nicht- verstorbenen Patienten

Variable	Überlebende	kardial Verstorbene	Signifikanz (p)
Patienten	n = 164	n = 9	
<b>Anamnestische Angaben</b>			
Alter bei Diagnosestellung (in Jahren)	43,79 ± 16,4	53,32 ± 17,89	NS
Synkopen n (%)	40 (24,4 %)	4 (44,4 %)	0,092
Koronarkrankheit (<50 % Stenose) n (%)	14 (8,5 %)	1 (11,1 %)	NS
Z.n. Reanimation n (%)	17 (10,4 %)	1 (11,1 %)	NS
Z.n. Schlaganfall n (%)	15 (9,1 %)	2 (22,2 %)	NS
<b>Therapie</b>			
Z.n. Myektomie n (%)	53 (32,3 %)	4 (44,4 %)	NS
Z.n. TASH n (%)	2 (1,2 %)	—	NS

Wie aus der Tabelle 21 hervorgeht, gaben die Verstorbenen im Vergleich zu den überlebenden Patienten im initialen Fragebogen tendenziell häufiger eine stattgehabte Synkope an. Während 44,4% (n= 4) der 9 innerhalb unseres 3-jährigen Untersuchungszeitraumes kardial verstorbenen Patienten bereits eine Synkope in der Vergangenheit erlitten hatten, waren es bei den 164 am Ende der Studie noch lebenden Patienten nur 24,4% (n= 40). Es ließ sich ein tendentieller Zusammenhang mit  $p= 0,092$  dokumentieren. Weitere Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen waren nicht nachweisbar.

## **6. Berechnete prognostische Parameter für den Verlauf bei der hypertrophen Kardiomyopathie**

Zur Beurteilung der prognostischen Bedeutung der einzelnen erhobenen Parameter diente die Berechnung der kumulativen Überlebensraten. Diese erfolgte mit freundlicher Unterstützung von Herrn Dr. Heydthausen (Mitarbeiter des Rechenzentrums der Universität Düsseldorf) nach der Methode von Kaplan- Meyer (siehe Statistikbeschreibung). Als Signifikanztest diente die Methode nach Breslow. Die kumulativen Überlebensraten (in %) beziehen sich jeweils auf den 3-jährigen Untersuchungszeitraum. Zur besseren Veranschaulichung erfolgte die Darstellung in Einheiten von Monaten.

Die Berechnung der kumulativen Überlebensraten stützt sich bei den erhobenen anamnestischen und elektro- und echokardiographischen Daten auf das Kollektiv bestehend aus den 9 innerhalb unseres 3-jährigen Untersuchungszeitraumes im Rahmen der HCM kardial verstorbenen Patienten, sowie den 164 Überlebenden. Die Berechnungen zu den hämodynamischen Parameter aus Einschwemmkatheterisierung und Herzbinnenraumszintigraphie stützen sich auf die Daten von 64 untersuchten und am Ende der Studie noch lebenden Patienten und den 9 kardial Verstorbenen.

### **6.1. NYHA- Klasse als prognostischer Parameter**

Die nachfolgende Abbildung 23 veranschaulicht die Prognose der in unsere Studie integrierten HCM- Patienten in Abhängigkeit von dem jeweiligen klinischen Schweregrad der Erkrankung. Wie man dieser entnehmen kann, verstarben von den 81 Patienten mit einer initialen NYHA- Klassen I oder II insgesamt 2 Patienten innerhalb unseres 3-jährigen Untersuchungszeitraumes (0,82%/Jahr), während in der Gruppe der 92 Patienten mit einer NYHA- Klasse III/IV, 7 Todesfälle auftraten (2,54%/Jahr). Der Vergleich der kumulativen Überlebensraten nach Ablauf des 3-jährigen Untersuchungszeitraumes zeigten im Test nach Breslow einen signifikanten Unterschied mit  $p=0,048$ .

Daraus geht hervor, daß eine hohe NYHA- Klasse im Vergleich zu einer niedrigeren NYHA- Klasse bei Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie mit einer schlechteren Prognose einhergeht.

Anschaulich wird dies vor allem anhand der nachfolgenden Kaplan- Meyer-Kurve:

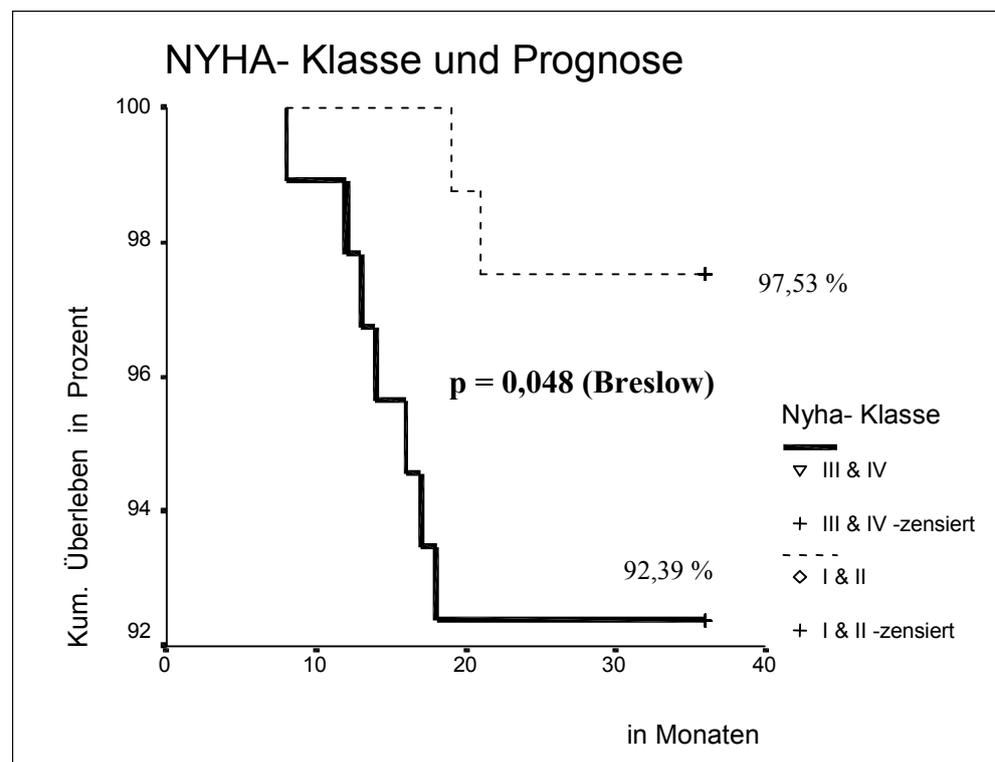


Abb. 23 NYHA- Klasse und Prognose der HCM

## 6.2. Maximal erreichte Wattstufe als prognostischer Parameter

Die Abbildung 24 stellt einen Vergleich zwischen der initial mittels Einschwemm-katheterisierung erhobenen maximal erreichten Wattstufe, und dem kumulativen Überleben der Patienten nach Ablauf des 3-jährigen Untersuchungszeitraumes dar.

Von den 31 Patienten, die eine maximale Wattstufe bis 50 Watt erreichten, verstarben innerhalb unseres Untersuchungszeitraumes sechs Patienten (6,5%/Jahr), in der Gruppe der 42 Patienten, die eine Wattstufe größer oder gleich 75 Watt erreichten, waren es hingegen nur drei Patienten (2,3%/ Jahr).

Der Vergleich der kumulativen Überlebensraten der Patienten innerhalb des 3-jährigen Untersuchungszeitraumes zeigte im Test nach Breslow einen signifikanten Unterschied mit  $p = 0,018$ .

Unsere Studie weist demnach auf eine schlechtere Prognose der HCM-Patienten mit einer niedrigeren maximal erreichten Wattstufe hin.

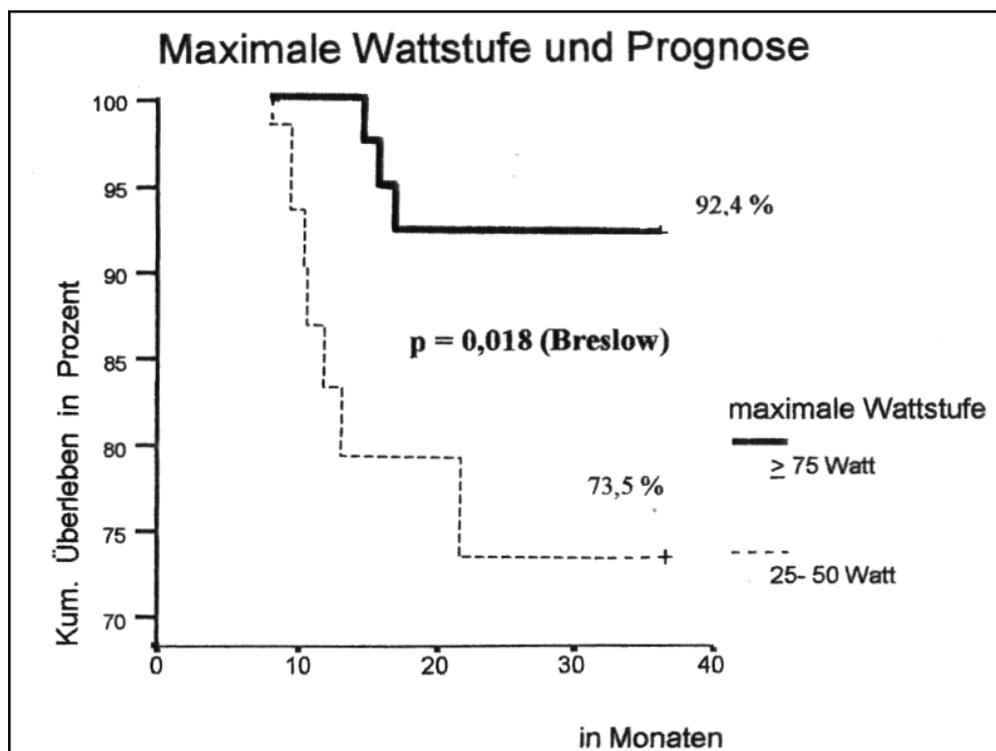


Abb. 24 Maximal erreichte Wattstufe und Prognose der HCM

### 6.3. Herzindex in Ruhe als prognostischer Parameter

Anhand der Abbildung 25 wird klar, daß auch dem gemessenen Herzindex in Ruhe eine prognostische Bedeutung bei der HCM zukommt.

Während wir innerhalb unseres 3-jährigen Untersuchungszeitraumes bei den 52 Patienten mit einem Herzindex von  $> 2,2 \text{ l/min/m}^2$  in Ruhe nur vier Todesfälle feststellten (2,5%/Jahr), ließen sich in der Gruppe der 21 Patienten mit einem niedrigeren Herzindex in Ruhe fünf Todesfälle (7,9%/Jahr) dokumentieren. Berechnungen des kumulativen Überlebens der

Patienten in Abhängigkeit von der Höhe des gemessenen Herzindex in Ruhe ergaben einen signifikanten Unterschied mit  $p=0,046$  (nach Breslow). Die Prognose der Patienten mit einem Herzindex von  $\leq 2,2$  l/min/m<sup>2</sup> bei der letzten klinischen Untersuchung war damit im Gegensatz zu dem Vergleichskollektiv mit einem höheren Herzindex in Ruhe deutlich schlechter.

Die nachfolgende Graphik veranschaulicht diesen Sachverhalt bildlich :

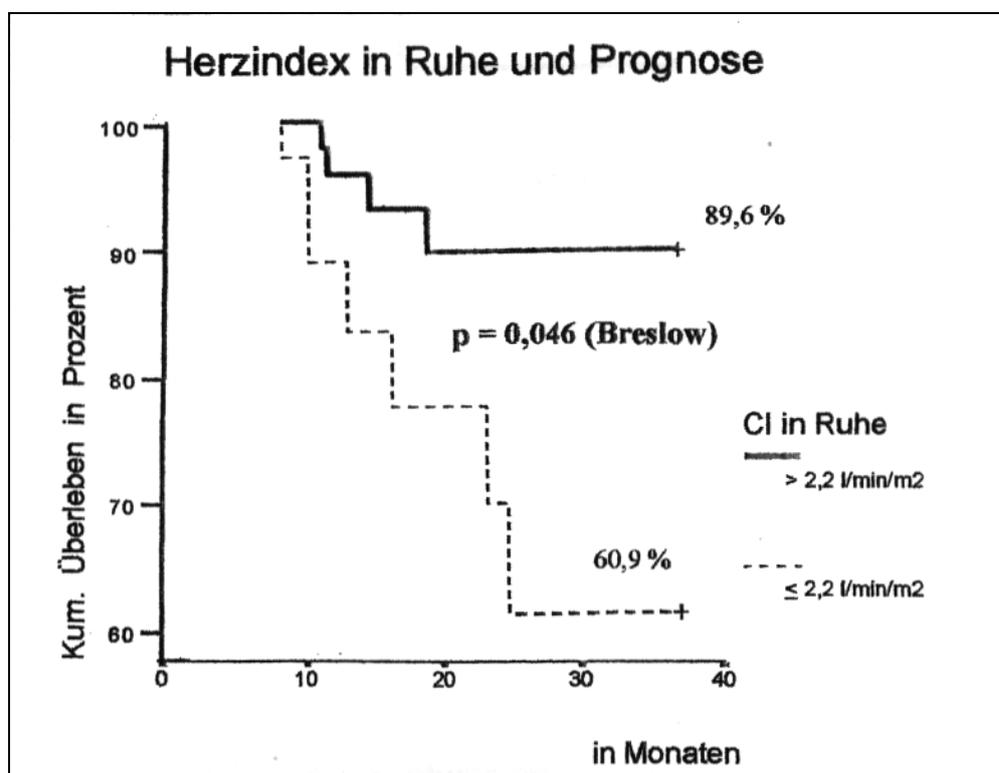


Abb.25 Herzindex in Ruhe und Prognose der HCM

#### 6.4. Herzindex unter Belastung als prognostischer Parameter

Auch die Höhe des Herzindex unter maximaler Belastung korreliert mit der Prognose der HCM- Patienten. Betrachtet man die 39 Patienten unserer Studie die initial einen Herzindex unter maximaler Belastung von  $\geq 6,3$  l/min/m<sup>2</sup> zeigten, so verstarben davon innerhalb unserer Verlaufsbeobachtung lediglich zwei (1,7 %/Jahr). In der Gruppe der 34 Patienten mit einem Herzindex unter maximaler Belastung von weniger als 6,3 l/min/m<sup>2</sup> ließen sich hingegen sieben Todesfälle (6,8 %/Jahr) registrieren.

Wie die anschließende Kaplan- Meyer- Kurve verdeutlicht, ergab die Berechnung der kumulativen Überlebensraten in dem Test nach Breslow, eine signifikant schlechtere Prognose für Patienten mit niedrigerem Herzindex ( $< 6,3 \text{ l/min/m}^2$ ) unter maximaler Belastung mit  $p= 0,031$  .

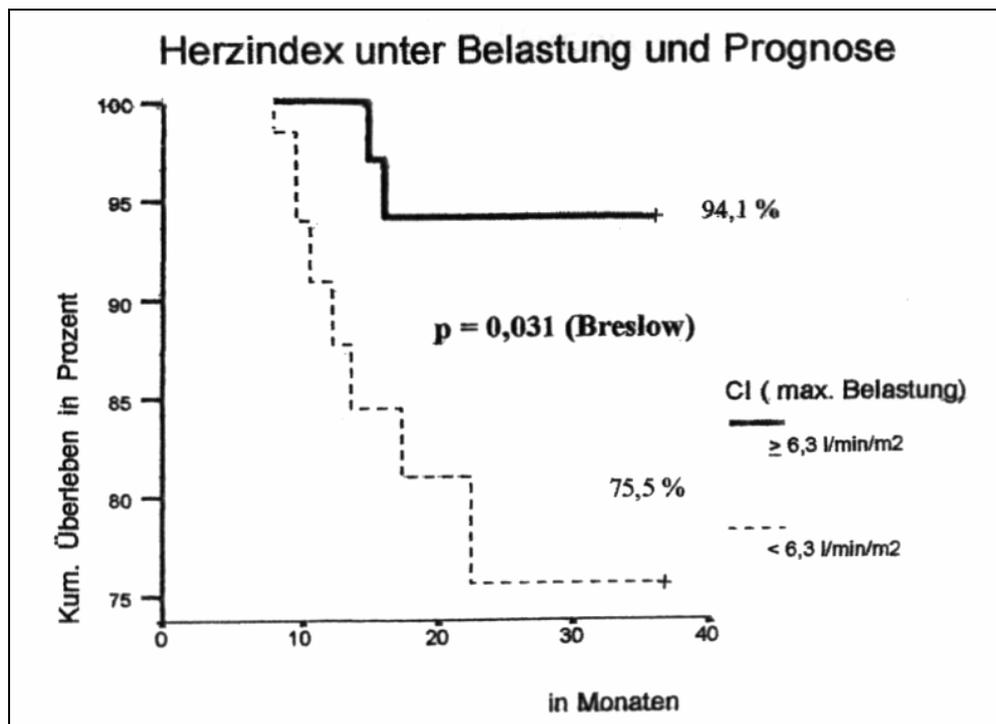


Abb. 26 Herzindex unter maximaler Belastung und Prognose der HCM

### 6.5. Dicke des interventrikulären Septums als prognostischer Parameter

Wie aus dem einfachen Vergleich der Verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten bereits hervorging, bestanden zwischen diesen beiden Kollektiven signifikante Unterschiede in punkto der echokardiographisch gemessenen Dicke des interventrikulären Septums (siehe Tabelle 17).

Von den insgesamt 51 Patienten, bei denen im initialen Echokardiogramm eine Dicke des interventrikulären Septums (IVS) von  $\geq 20 \text{ mm}$  gemessen werden konnte, verstarben innerhalb der 3 Jahre sechs Patienten (3,9%/Jahr). Bei den 122 Studienteilnehmern mit einer IVS- Dicke von  $< 20 \text{ mm}$  ließen sich drei Todesfälle (0,82%/Jahr) eruieren. Im Test nach Breslow

konnte ein signifikanter Unterschied der kumulativen Überlebensraten mit  $p= 0,009$  nachgewiesen werden (siehe nachfolgende Abbildung 27). Patienten mit einer Dicke des IVS von  $\geq 20$  mm hatten in unserer Studie eine schlechtere Prognose.

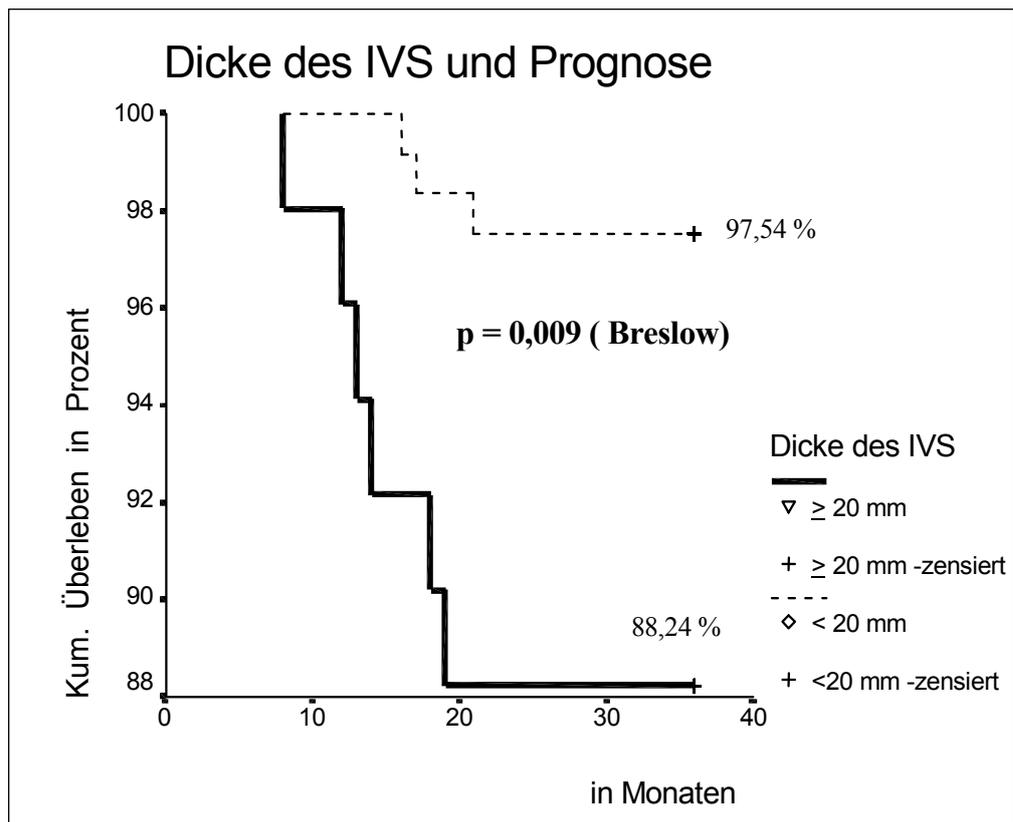


Abb. 27 Dicke des interventrikulären Septums und Prognose der HCM

## 6.6. Größe des linken Vorhofs als prognostischer Parameter

Die in der Abbildung 28 dargestellte Kaplan- Meyer- Kurve, spiegelt die Prognose der HCM Patienten in Abhängigkeit von der echokardiographisch gemessenen Größe des linken Atriums wider.

Bei 116 Patienten, ließ sich im Rahmen des initialen Echokardiogramms, eine linksatriale Größe von weniger als 48 mm nachweisen. Davon verstarben innerhalb des 3-jährigen Untersuchungszeitraumes drei Patienten (0,86%/Jahr). Eine linksatriale Größe von  $\geq 48$  mm, ging bei insgesamt 57 Patienten mit sechs Todesfällen (3,5%/Jahr) einher. Berechnungen des kumulativen Überlebens der Patienten in Abhängigkeit von der Größe des

linken Vorhofes ergaben einen signifikanten Unterschied mit  $p=0,023$ . Die Prognose der HCM- Patienten mit einem deutlich vergrößerten linken Vorhof in der initialen Echokardiographie war damit deutlich schlechter.

Dies wird auch in der folgenden Kaplan- Meyer- Kurve ersichtlich :

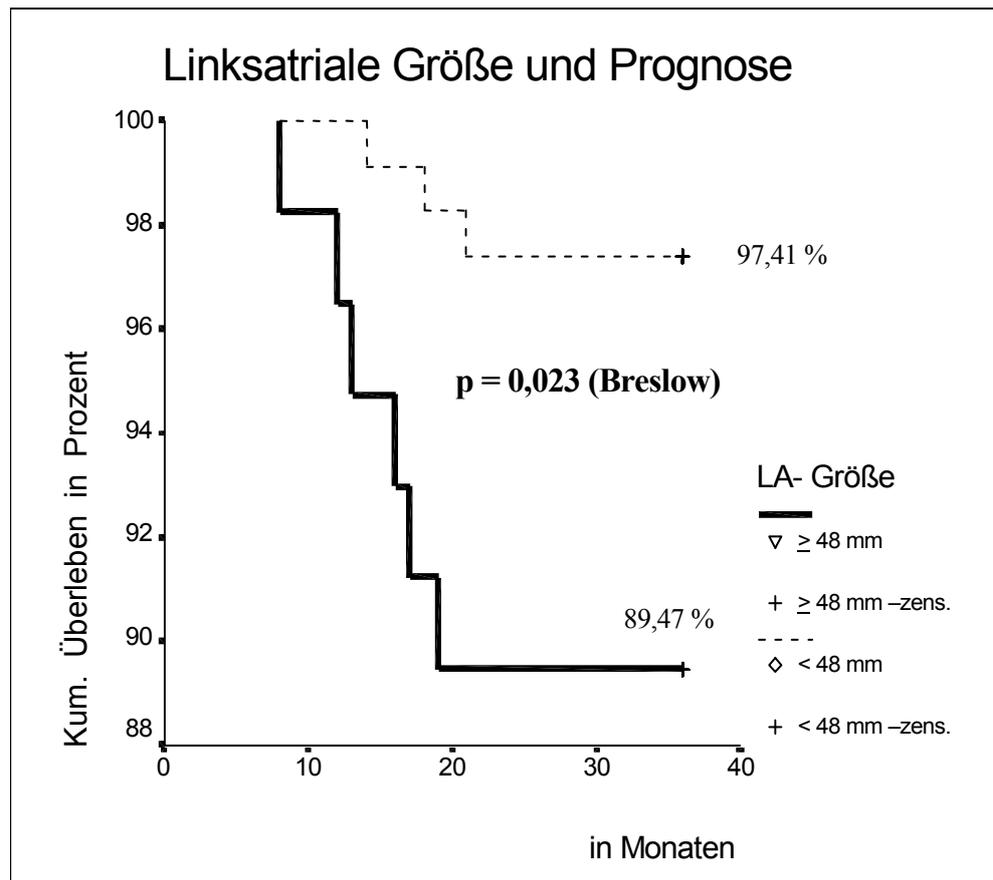


Abb.28 Größe des linken Vorhofes und Prognose der HCM

### 6.7. Absolute Arrhythmie als prognostischer Parameter

Die folgende Graphik veranschaulicht die Prognose von Patienten mit einer HCM in Abhängigkeit von dem Vorhandensein oder Fehlen einer Absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern im Langzeit- Elektrokardiogramm. Von den 138 Patienten, bei denen im initialen Langzeit- EKG keine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern nachweisbar war, verstarben zwei Patienten während des 3-jährigen Untersuchungszeitraumes (0,48%/Jahr). In der Gruppe der 35 Patienten mit einer absoluten Arrhythmie im 24 h-EKG traten hingegen 7 Todesfälle auf (6,7%/Jahr). Die Berechnung der

kumulativen Überlebensraten deutet im Test nach Breslow auf eine signifikant ( $p < 0,001$ ) schlechtere Prognose der Patienten mit einer absoluten Arrhythmie im Langzeit- EKG hin.

Die nachfolgende Kaplan- Meyer- Kurve stellt diesen Zusammenhang graphisch dar :

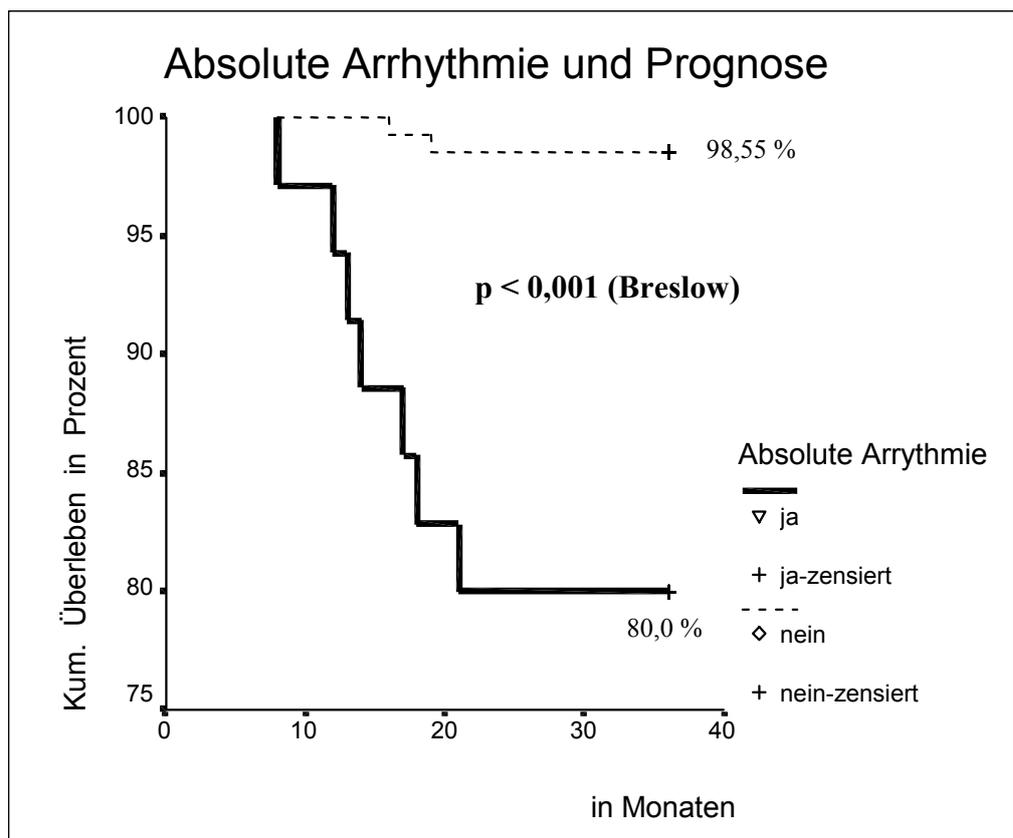


Abb. 29 Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern und Prognose der HCM

Ein umgekehrter Effekt ließ sich hierbei auch für den Nachweis eines Sinusrhythmus im Langzeit- EKG erbringen. Im Test nach Breslow ging der Nachweis eines Sinusrhythmus im Langzeit- EKG, im Vergleich zu jenen Patienten ohne, mit einer besseren Prognose einher ( $p < 0,001$ ).

Signifikante Unterschiede ergaben sich auch für den Nachweis einer intermittierenden Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern im initialen Langzeit- EKG. In der Gruppe der 156 Patienten ohne intermittierendes Vorhofflimmern ließen sich innerhalb unseres 3-jährigen Untersuchungszeitraumes 6 Todesfälle (1,28%/Jahr) dokumentieren, bei den 17 Patienten

mit einer intermittierenden Absoluta verstarben hingegen 3 Patienten (5,88%/Jahr). Im Test nach Breslow zeigten die Studienteilnehmer mit einem intermittierenden Vorhofflimmern innerhalb unseres 3-jährigen Verlaufsprotokolls eine signifikant schlechtere Prognose ( $p= 0,020$ ).

Weitere Berechnungen der kumulativen Überlebensraten deuteten auch auf eine schlechtere Prognose von Patienten mit einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern im Ruhe- EKG hin (siehe Tabelle 22).

### **6.8. Ventrikuläre Tachykardie als prognostischer Parameter**

Ein letztes in diesem Zusammenhang erwähnenswertes Ergebnis zeigte sich bei der Berechnung der kumulativen Überlebensraten in Abhängigkeit von dem Vorhandensein oder Fehlen einer intermittierenden ventrikulären Tachykardie im 24h- EKG.

Wie die nachfolgende Abbildung 30 darstellt, deuten unsere Ergebnisse darauf hin, daß auch der intermittierenden ventrikulären Tachykardie eine prognostische Bedeutung bei der HCM zukommt.

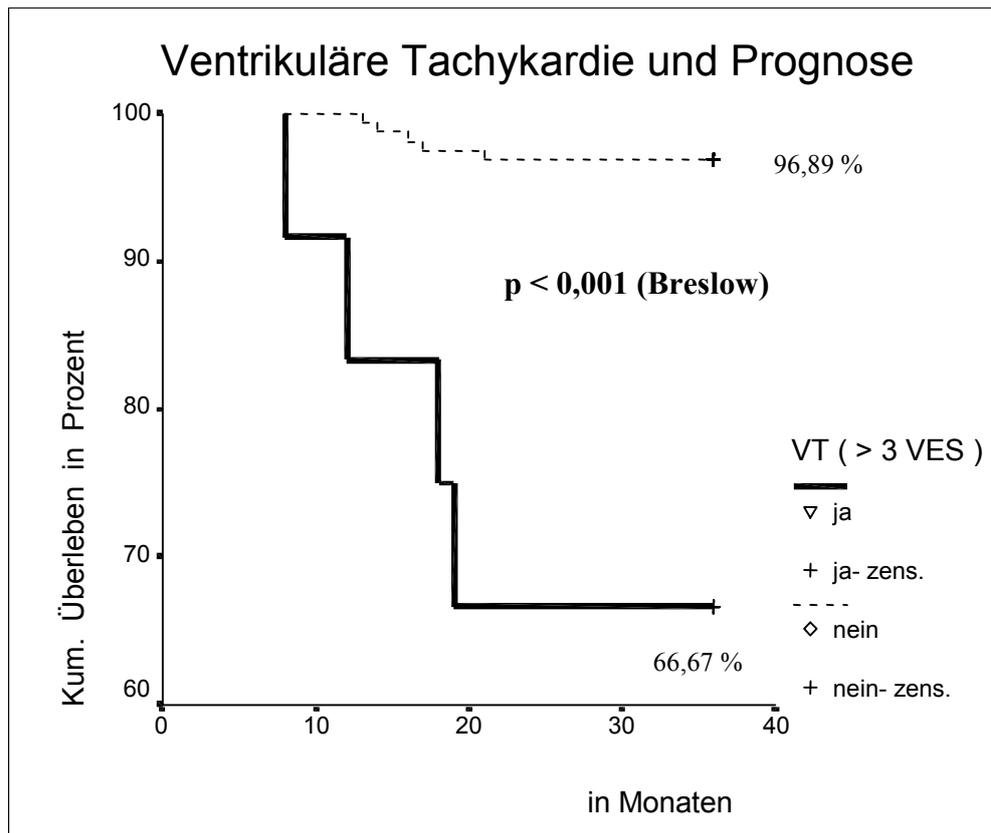


Abb. 30 Ventrikuläre Tachykardie und Prognose der HCM

Während wir innerhalb unseres 3-jährigen Untersuchungszeitraumes bei den 161 Patienten ohne eine intermittierende ventrikuläre Tachykardie (VT) fünf Todesfälle feststellten (1,04%/Jahr), ließen sich in der Gruppe der 12 Patienten mit einer VT vier Todesfälle (11,11%/Jahr) dokumentieren. Berechnungen des kumulativen Überlebens der Patienten in Abhängigkeit von dem Vorhandensein oder Fehlen einer intermittierenden ventrikulären Tachykardie im 24h- EKG ergaben einen signifikanten Unterschied mit  $p < 0,001$  (nach Breslow). Die Prognose der Patienten mit einer VT bei der letzten klinischen Untersuchung war damit im Gegensatz zu dem Vergleichskollektiv ohne eine intermittierende VT deutlich schlechter.

Weitere Berechnungen und graphische Darstellungen der kumulativen Überlebensraten in Abhängigkeit von dem Blutdruck, dem pulmonal-arteriellen Druck, dem pulmonalkapillären Druck, der LVPW, dem LVEDD sowie dem Gradienten in Ruhe und unter Belastung zeigten keine weiteren signifikanten Beziehungen zwischen den hämodynamischen Parametern und dem kumulativen Überleben unserer Studienteilnehmer auf.

## 6.9. Geschlecht als prognostischer Parameter

Wie bereits erwähnt waren 6 der insgesamt 9 kardial verstorbenen Patienten weiblichen und 3 männlichen Geschlechts. Die restlichen 164 überlebenden Patienten setzten sich aus 108 Männern sowie 56 Frauen zusammen. Wie die nachfolgende Abbildung 31 darstellt, ließ sich bei den männlichen Studienteilnehmer im Vergleich zu den weiblichen ein signifikant ( $p= 0,041$ ) höheres kumulatives Überlebens im Test nach Breslow nachweisen.

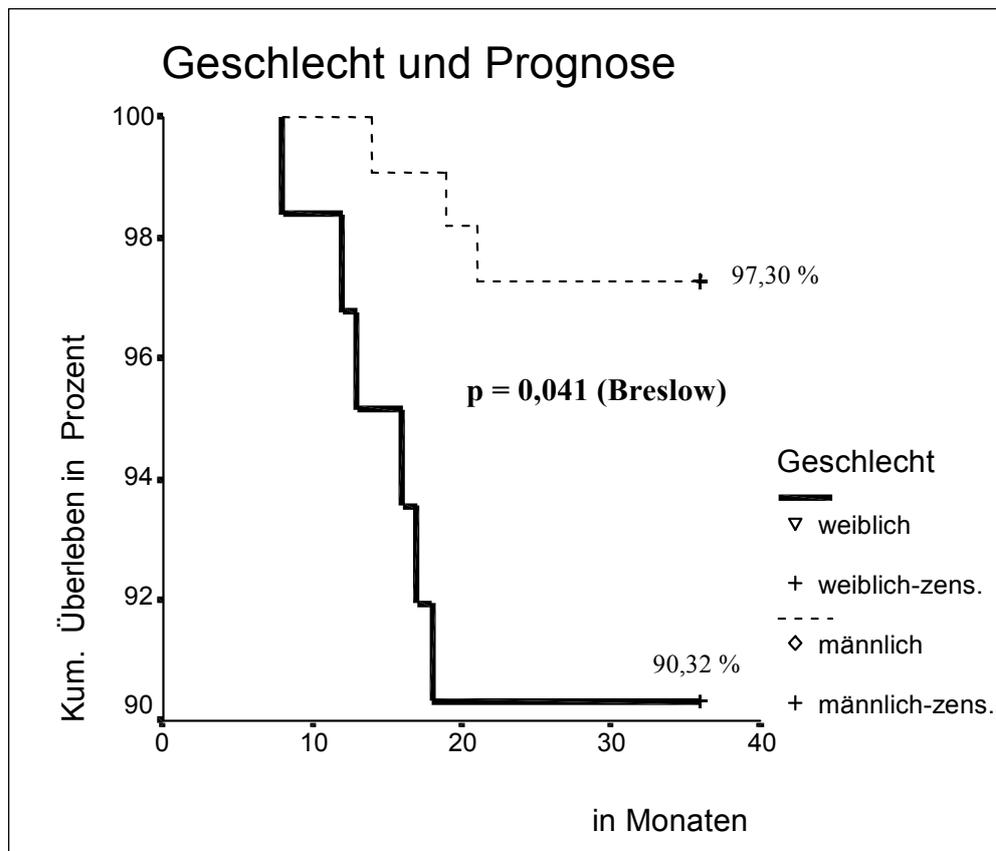


Abb. 31 Geschlecht und Prognose der HCM

Wie aus der vorherigen graphischen Darstellung ersichtlich wird, konnten wir bei den Frauen eine Mortalitätsrate von 3,57%/Jahr nachweisen, bei den Männern war sie mit 0,9%/Jahr signifikant ( $p= 0,041$ ) niedriger. Unsere Ergebnisse deuten auf eine schlechtere Prognose der weiblichen Probanden hin.

Die nachfolgende Tabelle gibt eine abschließende Übersicht über die Sterblichkeit/Jahr, das kumulative 3- Jahres- Überleben der HCM- Patienten

und damit die prognostische Bedeutung verschiedener hämodynamischer Parameter.

Tbl. 22 Prognostische Bedeutung verschiedener hämodynamischer Parameter (Teil I)

Variable			Signifikanz (p)
<b>NYHA – Klasse</b>	I/II	III/IV	
Sterblichkeit pro Jahr (%)	0,82	2,54	0,048
Kumul. Überleben / 3 Jahre (%)	97,53	92,39	0,048
<b>Maximale Wattstufe (in Watt)</b>	≤ 50 Watt	≥ 75 Watt	
Sterblichkeit pro Jahr (%)	6,5	2,3	0,018
Kumul. Überleben / 3 Jahre (%)	73,5	92,4	0,018
<b>Herzindex in Ruhe (l/min/m<sup>2</sup>)</b>	≤ 2,2	> 2,2	
Sterblichkeit pro Jahr (%)	7,9	2,5	0,046
Kumul. Überleben / 3 Jahre (%)	60,9	89,6	0,046
<b>Herzindex unter max. Belastung (l/min/m<sup>2</sup>)</b>	< 6,3	≥ 6,3	
Sterblichkeit pro Jahr (%)	6,8	1,7	0,031
Kumul. Überleben / 3 Jahre (%)	75,5	94,1	0,031
<b>Dicke des IVS (in mm)</b>	≥ 20	< 20	
Sterblichkeit pro Jahr (%)	3,9	0,82	0,009
Kumul. Überleben / 3 Jahre (%)	88,24	97,54	0,009
<b>LA- Größe (in mm)</b>	≥ 48	< 48	
Sterblichkeit pro Jahr (%)	3,5	0,86	0,023
Kumul. Überleben / 3 Jahre (%)	89,47	97,41	0,023
<b>Absolute Arrhythmie im Ruhe- EKG</b>	ja	nein	
Sterblichkeit pro Jahr (%)	7,4	1,1	< 0,001
Kumul. Überleben / 3 Jahre (%)	77,78	96,77	< 0,001
<b>Absolute Arrhythmie im LZ- EKG</b>	ja	nein	
Sterblichkeit pro Jahr (%)	6,7	0,48	< 0,001
Kumul. Überleben / 3 Jahre (%)	80,0	98,55	< 0,001

IVS = interventrikuläres Septum; LA- Größe = linksatriale Größe; LZ = Langzeit

Tbl. 22 Prognostische Bedeutung verschiedener hämodynamischer Parameter (Teil II)

Variable			Signifikanz (p)
<b>Interm. Absolute Arrhythmie im LZ- EKG</b>	ja	nein	
Sterblichkeit pro Jahr (%)	5,8	1,28	0,020
Kumul. Überleben / 3 Jahre (%)	96,15	82,35	0,020
<b>Ventrikuläre Tachykardie</b>	ja	nein	
Sterblichkeit pro Jahr (%)	11,1	1,0	< 0,001
Kumul. Überleben / 3 Jahre (%)	66,67	96,89	< 0,001
<b>Geschlecht</b>	Männer	Frauen	
Sterblichkeit pro Jahr (%)	0,9	3,2	0,041
Kumul. Überleben / 3 Jahre (%)	97,32	90,32	0,041

Interm. = Intermittierende

Weitere Berechnungen des kumulativen Überlebens nach Breslow konnten anhand unseres Kollektivs keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer genetischen (familiären) Disposition, einer Operation, einer koronaren Herzerkrankung, einem erfolgten Schlaganfall oder einer Reanimation sowie dem Alter der Patienten bei Diagnosestellung und der Prognose nachweisen.

Abschließend sei noch erwähnt, daß 147 der insgesamt 173 HCM- Patienten einen oder mehrere der oben aufgeführten prognostischen Parameter der HCM zeigten, wohingegen bei 26 Patienten keiner dieser Risikofaktoren nachweisbar war. Diese 26 HCM- Patienten ohne einen relevanten Risikofaktor zeigten ein 100%-iges 3- Jahres- Überleben. Bei den restlichen 147 HCM- Patienten mit einem oder mehreren relevanten prognostischen Parametern ließ sich ein kumulatives 3-Jahres- Überleben von 93,88% nachweisen. Das entspricht in unserer Studie einer mittleren Absterberate von HCM- Patienten mit Risikofaktoren von 2,04%/Jahr.

#### **IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE**

##### **1. Häodynamische Parameter in Ruhe und unter Belastung in Abhängigkeit von der NYHA- Klasse im Verlauf der Erkrankung**

Viele der bisher veröffentlichten Studien zeigten, daß das Auftreten von klinischen Symptomen sowie eine zunehmende Belastungsintoleranz bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie, die klinische Manifestation komplexer Wechselwirkungen verschiedener pathophysiologischer Veränderungen bei der Erkrankung darstellt.

Verschiedene Studien zu häodynamischen Veränderungen bei der HCM beschäftigten sich zunächst mit dem Vergleich von HCM- Patienten und einem Normalkollektiv, wobei diese Studien nur auf relativ kleinen Patientenkollektiven basierten<sup>114/115/116</sup>.

Welche genauen Mechanismen die funktionelle Beeinträchtigung der Patienten mit einer HCM hervorrufen, und besonders die verhältnismäßige Bedeutung verschiedener häodynamischer Parameter auf die einzelnen NYHA- Klassen sind noch unklar.

Um diese Frage zu beantworten, versuchten wir gestützt auf ein relativ großes Patientenkollektiv von insgesamt 177 Studienteilnehmern mit einer hypertrophen Kardiomyopathie eine Wertung verschiedener häodynamischer Parameter sowohl in Ruhe als auch unter Belastungsbedingungen in Abhängigkeit von der jeweiligen NYHA- Klasse vorzunehmen.

Dabei war es möglich folgende NYHA- Klassen getrennt voneinander zu betrachten :

- NYHA- Klasse I
- NYHA- Klasse II
- NYHA- Klasse III/IV.

Eine umfassende Untersuchung von hämodynamischer systolischer und diastolischer Funktion bei den Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie ohne relevante Begleiterkrankungen erfolgte in unserer Studie mit Hilfe der Echokardiographie in Ruhe, sowie der Einschwemmkatheterisierung mit Herzbinnenraumszintigraphie in Ruhe und unter Belastung.

Echokardiographisch wurde dabei bei allen 177 HCM- Patienten zum Ende der Diastole die Dicke des interventrikulären Septums, die Dicke der Hinterwand, der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser und die Größe des linken Vorhofes bestimmt. Mittels der Einschwemmkatheterisierung gelang es uns eine Aussage über den mittleren pulmonalarteriellen Druck, den mittleren pulmonalkapillären Verschußdruck, den Herzindex, die Ejektionsfraktion, die Herzfrequenz und den mittleren Blutdruck sowohl in Ruhe als auch unter maximaler Belastung aus den vorliegenden Daten von insgesamt 74 HCM- Patienten zu treffen.

Chikamori et al.<sup>117</sup> stellten bereits 1992 fest, daß ein Anstieg der funktionellen NYHA- Klasse bei Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie auch gleichzeitig die Minderung der körperlichen Leistungsfähigkeit charakterisiert. Bestätigt wird dies auch durch eine Arbeit von Nihoyannopoulos P. et al. (1992)<sup>118</sup>, die anhand von 40 HCM Patienten eine signifikant ( $p < 0,05$ ) niedrigere objektive körperliche Belastbarkeit von Studienteilnehmern der NYHA- Klasse III und IV im Vergleich zu jenen der NYHA- Klasse I und II nachweisen konnten. Eine weitere Studie von Olivotto I. et al. (1999) bestätigt diesen Zusammenhang<sup>119</sup>.

Auch in unserer Studie ließ sich mit einer Zunahme der funktionellen NYHA- Klasse der untersuchten Patienten ( $n=74$ ) eine objektiv eingeschränkte Belastungstoleranz, objektiviert durch eine signifikante Abnahme der maximal erreichten Wattstufe in der Fahrradergometrie, dokumentieren (siehe Abbildung 9).

Einschränkend ist an dieser Stelle zu sagen, daß die maximal erreichten Belastungsstufen, bei der die Patienten abbrachen, nach den Herz-

frequenzen, die untereinander für die verschiedenen Gruppen vergleichbar waren, einer submaximalen Belastung entsprachen. Dies kann zum einen durch unser Untersuchungsprotokoll mit relativ langen Zeiträumen pro Belastungsstufe (Steigerung der Belastungsstufe nach jeweils 5 Minuten), zum anderen durch einen Trainingsmangel der Studienteilnehmer bedingt sein.

Da die erreichte maximale Belastungsstufe jedoch für alle untersuchten Patienten (n=74) nach demselben Untersuchungsprotokoll erhoben wurde, belegen unsere Ergebnisse, daß eine Zunahme der funktionellen NYHA-Klasse bei Patienten mit einer HCM mit einer signifikanten Minderung der körperlichen Belastbarkeit verbunden ist.

Bedeutsam erscheinen uns deshalb die hämodynamischen Faktoren, die bei steigender NYHA- Klasse zu einer Minderung der Leistungsfähigkeit der Patienten führen.

Hinsichtlich der Ruhehämodynamik stellten Curtius et al.<sup>120</sup> fest, daß es Unterschiede im linksventrikulären Füllungsverhalten zwischen Patienten mit HCM und Normalprobanden gab. Es fanden sich Zeichen einer gestörten Relaxation, nämlich eine verzögerte isovolumetrische Relaxationszeit, ein verzögerter frühdiastolischer Einstrom sowie ein größerer Beitrag der Vorhofkontraktion zur linksventrikulären Füllung.

Wie in der Abbildung 6 dargestellt, zeigten unsere Daten keinen signifikanten Unterschied in den einzelnen NYHA- Klassen bei der mittleren Herzfrequenz unter maximaler Belastung, so daß die mit steigender NYHA- Klasse dokumentierbare Minderung des Herzindex sowohl in Ruhe als auch unter Belastung (siehe Abbildung 4 und 5) durch ein geringeres Schlagvolumen bedingt ist. Zusätzlich hatte die Mehrzahl der untersuchten Patienten (n= 74) eine normale bis hochnormale Ejektionsfraktion - sowohl in Ruhe, als auch unter Belastung. Bei einer normalen bis hochnormalen Auswurffraktion ist folglich eine mit steigender NYHA-Klasse zunehmende diastolische Funktionsstörung, die mit einem verminderten Schlagvolumen verbunden ist, anzunehmen.

Vergleiche mit der Literatur zeigen, daß eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion mit unzureichender Steigerung des Schlagvolumens bei Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie bereits in anderen Arbeiten als ein wesentlicher limitierender Faktor der körperlichen Belastbarkeit identifiziert wurde<sup>75/121/122/123/124</sup>.

So kamen Lele et. al.<sup>125</sup> im Jahre 1995, die anhand eines wesentlich geringeren Studienkollektivs von 23 HCM Patienten Veränderungen des Schlagvolumens, der Herzfrequenz, des pulmonalkapillären Verschlussdruckes und anderer diastolischer Füllungscharakteristika mittels Fahrradergometrie unter maximalen Belastungsbedingungen untersuchten, zu dem Ergebnis, daß einer der wichtigsten limitierenden Faktoren bei der Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit die Einschränkung der diastolischen Funktion und damit verbunden ein geringeres Schlagvolumen war, wohingegen der Herzfrequenz keine wesentliche Bedeutung zukam.

Eine andere von Lösse et al.<sup>126</sup> publizierte Arbeit, stellte noch deutlicher den Bezug zu den einzelnen unterschiedlichen NYHA-Klassen dar. Sie zeigte anhand von 50 HCM- Patienten mit unterschiedlichen NYHA- Klassen (NYHA- Klasse I bis IV) basierend auf fahrradergometrischen Tests, daß sich das gemessene Schlagvolumen der Studienteilnehmer sowohl in Ruhe als auch unter Belastungsbedingungen (bis 100 Watt) signifikant in Abhängigkeit von den einzelnen NYHA- Klassen unterschied. Eine steigende NYHA- Klasse war auch in dieser Arbeit mit einem signifikant geringeren Schlagvolumen verbunden. Die einzelnen NYHA- Klassen wiesen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf ihre Herzfrequenz auf. Lösse et al. führten diese Veränderungen gleichermaßen auf eine zunehmende diastolische Funktionsstörung zurück. Wesentlich war auch in dieser Arbeit, daß diese oben genannten Veränderungen offenbar in gleicher Weise für die obstruktive und nicht obstruktive Form der Kardiomyopathie nachweisbar waren.

Demzufolge deuten unsere Ergebnisse in Übereinstimmung mit anderen Arbeiten der Literatur darauf hin, daß die zunehmende Minderung der körperlichen Belastungstoleranz mit steigender NYHA- Klasse bei Patienten mit einer HCM, auf eine zunehmende diastolische Funktionsstörung

zurückgeführt werden kann, die sich hämodynamisch in einem niedrigeren Schlagvolumen widerspiegelt. Folglich läßt die NYHA- Klasse bei Patienten mit einer HCM einen Rückschluß auf die hämodynamische Situation der Patienten zu.

Schwartzkopff et al.<sup>127</sup> zeigten weiter, daß eine wesentliche Ursache der diastolischen Dysfunktion die mit zunehmender Hypertrophie und verkleinertem Kavum veränderte linksventrikuläre Geometrie ist, die aufgrund einer erhöhten ventrikulären Steifigkeit zu einer Verschiebung der linksventrikulären Druck- Volumen- Kurve zu höheren Füllungsdruckwerten führt, und durch ein kleineres enddiastolisches Volumen das Schlagvolumen auch bei hochnormaler Ejektionsfraktion limitiert. Auch unter Belastung finden sich trotz deutlich erhöhter Füllungsdruckwerte kleinere Schlagvolumina und ein verminderter Herzindex mit zunehmendem Schweregrad.

Diese ursächliche Beziehung zwischen dem Schweregrad der Hypertrophie und einer daraus resultierenden zunehmenden diastolischen Funktionsstörung des linken Ventrikels ließ sich auch anhand unserer Daten nachweisen. So war in unserem echokardiographisch untersuchten Patientenkollektiv (n= 177) auch eine Zunahme der NYHA- Klasse im Alltag gleichzeitig mit einer echokardiographisch meßbaren signifikanten Zunahme der Dicke des interventrikulären Septums verbunden. Patienten der NYHA- Klasse I wiesen dabei ein mittleres interventrikuläres Septum von  $17,06 \pm 3,59$  mm auf, in der NYHA- Klasse III/IV lag es mit im Mittel  $21,15 \pm 5,09$  signifikant ( $p= 0,015$ ) darüber.

Neben der veränderten Geometrie des linken Ventrikels müssen aber auch strukturelle Veränderungen und Änderungen der Materialeigenschaft des Myokards, die ebenfalls zu einer erhöhten myokardialen Steifigkeit des Ventrikels führen, diskutiert werden.

So zeigen neuere Untersuchungen, daß der Anteil von Kollagen Typ I bei Patienten mit einer HCM deutlich erhöht ist<sup>128</sup>. Dies ist sowohl durch das Auftreten von vermehrtem Perimysium, das Bündel von Herzmuskelfasern zusammenfaßt und damit das eigentliche Stützgewebe für den Herzmuskel

darstellt, als auch durch eine Vermehrung des Narbengewebes im Myokard bedingt. Untersuchungen<sup>129</sup> mittels mikrodensitometrischen Methoden zeigen, daß es bei HCM- Patienten mit Zunahme des Menge- Dichte- Produktes für das perimysiale Kollagen I, zu einer Abnahme der Dehnbarkeit des Herzmuskels und damit verbunden zu einer Verschlechterung der diastolischen Funktion kommt. Messungen der löslichen Marker des Kollagenstoffwechsels (Kollagenase MMP-1 und Inhibitor TIMP-1) deuten daraufhin, daß ein veränderter Kollagenstoffwechsel bei der HCM vorliegt, der durch einen verminderten Kollagenumsatz gekennzeichnet ist. Schwarzkopff et al.<sup>130/131/132</sup>, stellten dabei einen Bezug zur hämodynamischen Funktion her, wobei sie zeigten, daß sowohl die systolische als auch die diastolische Dysfunktion unter Belastung mit dem Gehalt an Kollagen vom Typ I in Zusammenhang steht.

Im Jahre 1998 konnte gezeigt werden<sup>132</sup>, daß es mit Zunahme des Menge- Dichteproduktes von Kollagen Typ I auch zu einem Anstieg der NYHA- Klasse kommt.

In diesem Zusammenhang erwähnenswert ist das Auftreten von rezidivierenden Myokardischämien, die infolge vaskulärer Veränderungen (dysplastische intramyokardiale Arterien und eine Rarefizierung der Dichte der Arteriolen) ebenfalls als Ursache einer Fibrosierung des Myokards und einer damit verbundenen Compliancestörung diskutiert werden<sup>133</sup>.

Weitere Untersuchungen von Lösse et al.<sup>86</sup> an Patienten mit einer HCM zeigten, daß ein Anstieg der Vorlast unter körperlicher Belastung keine Einzelreaktion darstellte. Sie fanden bei der Mehrzahl ihrer Patienten zum größten Teil hochgradig pathologische Druckanstiege im kleinen Kreislauf und erklärten dieses Verhalten über eine Zunahme der Obstruktion, zum anderen aber auch über eine Verschlechterung der Compliance. Der Anstieg des pulmonalen Mitteldruckes korrelierte in ihrer Arbeit signifikant mit der Schwere der klinischen Symptome im Alltag.

Auch in unserer Studie konnten wir bei den mittels Einschwemmkatheter untersuchten Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie (n= 74) einen steigenden Druck im kleinen Kreislauf, sowohl in Ruhe, als auch

unter Belastungsbedingungen nachweisen. Eine Zunahme der funktionellen NYHA- Klasse war hierbei mit einer signifikanten Zunahme der Druckverhältnisse im Lungenkreislauf verbunden. Bereits unter Ruhebedingungen zeigten die Studienteilnehmer der NYHA- Klasse III/IV (n= 16) im Vergleich zu den Patienten der NYHA- Klasse I (n= 15) und II (n= 43) einen signifikant höheren pulmonalarteriellen Druck.

Ein Anstieg der NYHA- Klasse war auch unter Belastungsbedingungen mit einem signifikanten Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes verbunden.

Ähnliche Befunde ergaben sich auch für den pulmonalkapillären Druck in Abhängigkeit von der NYHA- Klasse. Vergleiche der einzelnen NYHA- Klassen in Ruhe zeigten, daß wir mit einer steigenden NYHA- Klasse auch einen signifikanten Anstieg des PC- Druckes sowohl in Ruhe als auch unter Belastung dokumentieren konnten. Der pulmonalkapilläre Druck scheint nach unseren Ergebnissen noch sensitiver mit der NYHA- Klasse zu korrelieren.

Folglich deuten unsere Daten darauf hin, daß es mit einer Zunahme der funktionellen NYHA- Klasse auch zu einem pathologischen Druckanstieg in der Lungenstrombahn kommt. Hämodynamisch läßt sich der Anstieg der Druckwerte im kleinen Kreislauf durch eine Zunahme der linksventrikulären Füllungsdrücke bei eingeschränkter diastolischer Funktion erklären. Aus den erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken resultiert ein vermehrten Volumenrückstau in den kleinen Kreislauf, der einen Anstieg des pulmonalarteriellen Mitteldruckes und eine spätere Rechtsherzbelastung bedingt. Die bessere Belastbarkeit der Patienten in den niedrigeren NYHA- Klassen läßt sich durch niedrigere Druckwerte im kleinen Kreislauf erklären, da eine abnorme Drucksteigerung in der Lungenstrombahn häufig mit einer Dyspnoesymptomatik verbunden ist, und einen leistungsbegrenzenden Faktor bei Patienten mit HCM darstellt. Eine normale Steigerung des Herzindex unter Belastung ist, aufgrund eines über das Maß hinausgehenden Anstieges der Druckwerte in der Lungenstrombahn, nicht zu erreichen. Bedenken muß man dennoch, daß sich anhand unseres Studiendesigns eine mögliche Zunahme der Mitralsuffizienz unter Belastung als Ursache nicht definitiv ausschließen läßt.

Bestätigt werden unsere Ergebnisse auch durch die Veröffentlichungen von Schwartzkopff et al.<sup>134</sup>, die nachweisen konnten, daß es nach erfolgter Myektomie, und damit verbundener Reduktion der Hypertrophie, zu einer Verbesserung der diastolischen Funktion mit verbesserter Compliance kam. Diese Verbesserung äußerte sich hämodynamisch in einer signifikanten Abnahme der NYHA- Klasse ( $p \leq 0,001$ ) und einem postoperativ signifikanten Anstieg der ergometrischen Belastbarkeit ( $p \leq 0,001$ ). In Bezug auf die diastolische Funktion des Herzens konnte eine signifikante Zunahme des Herzindex unter maximaler Belastung ( $p \leq 0,05$ ), eine Abnahme des pulmonalarteriellen Druckes in Ruhe ( $p \leq 0,05$ ) und unter Belastung ( $p \leq 0,005$ ) sowie eine Abnahme des pulmonalkapillären Druckes in Ruhe ( $p \leq 0,01$ ) und unter Belastung ( $p \leq 0,01$ ) nachgewiesen werden. Demzufolge war auch hier eine Besserung der diastolischen Funktion mit einer Zunahme der körperlichen Belastbarkeit sowohl in Ruhe als auch unter Belastung, einer niedrigeren NYHA- Klasse, einer Abnahme des Herzindex unter Belastung sowie einer Verbesserung der Druckverhältnisse im kleinen Kreislauf verbunden.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß es uns anhand unserer Arbeit gelang, signifikante Beziehungen zwischen einzelnen hämodynamischen Parametern und der funktionellen NYHA- Klassifikation bei Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie darzustellen, die uns zu dem Schluß kommen lassen, daß der Grad der funktionellen NYHA- Klasse eine gewisse Schlußfolgerung auf die hämodynamische Situation bei Patienten mit einer HCM zuläßt. Bestimmend für den Grad der funktionellen NYHA- Klasse, und damit auch für die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten, sind die Druckverhältnisse im kleinen Kreislauf, der Herzindex unter Belastung sowie die Dicke des interventrikulären Septums.

## **2. Bedeutung der subjektiven Beschwerdesymptomatik im Verlauf von 3 Jahren**

### **2.1. Bedeutung klinischer und hämodynamischer Parameter**

Ein weiteres Ziel unserer Arbeit war es herauszufinden, welche Faktoren im weiteren Verlauf der Erkrankung zu einer subjektiven Verbesserung oder Verschlechterung der klinischen Beschwerdesymptomatik beitragen.

Um diese Frage zu beantworten, verglichen wir die zu Beginn unserer Studie erhobenen hämodynamischen Parameter mit denen nach Ablauf des 3-jährigen Untersuchungszeitraumes, und stellten eine Beziehung zu einer subjektiv beklagten Verbesserung oder Verschlechterung der Beschwerdesymptomatik her.

Zunächst sei zu erwähnen, daß eine im Fragebogen angegebene positive oder negative Veränderung des subjektiven Allgemeinzustandes bei den HCM- Patienten auch mit einer signifikanten Änderung der klinischen Beschwerdesymptomatik einherging. So ließ sich bei den 53 verbesserten Patienten im Verlauf der 3 Jahre eine signifikante Abnahme der beklagten Angina pectoris- Beschwerden unter Belastung sowie eine Reduktion einer wahrgenommenen Kurzatmigkeit nachweisen, wohingegen sich bei den Verschlechterten ein signifikanter Anstieg dieser beiden subjektiven Parameter der Beschwerdesymptomatik registrieren ließ (siehe Tabelle 5 und 7) .

Eine positive oder negative Änderung des subjektiven Allgemeinzustandes bei den an einer HCM erkrankten Patienten ging auch mit einer Änderung der NYHA- Klassen- Zugehörigkeit einher. Während die sich innerhalb des 3-jährigen Untersuchungszeitraumes gebessert fühlenden Patienten (n= 53) eine signifikante Abnahme ihrer NYHA-Klasse, ermittelt anhand der eigenen Einschätzung der Belastbarkeit durch jeden Patienten selbst, zeigten, ließ sich bei den Patienten, die sich im Allgemeinbefinden verschlechtert fühlten (n= 42), eine signifikante Zunahme derselbigen dokumentieren.

Ähnliche Phänomene zeigten sich auch in Bezug auf die körperliche Leistungsfähigkeit der an einer HCM erkrankten Patienten. So ließ sich bei

den per Einschwemmkatheter untersuchten HCM- Patienten, die sich innerhalb des 3-jährigen Untersuchungszeitraumes subjektiv gebessert fühlten (n= 21), ein signifikanter Anstieg der maximal erreichten Wattstufe in der Fahrradergometrie nachweisen, die Gruppe der innerhalb der 3 Jahre subjektiv verschlechterten Patienten (n=19) zeigte eine meßbare signifikante Reduktion der maximalen Belastungsstufe. Ein weiterer hämodynamischer Parameter, der mit dem Wandel des subjektiven Krankheitsempfindens innerhalb des 3-jährigen Untersuchungszeitraumes korrelierte, war der pulmonalkapilläre Druck. Während man bei den untersuchten Patienten, die sich in Ihrem Allgemeinbefinden gebessert fühlten (n= 21), eine signifikante Abnahme des pulmonalkapillären Druckes unter Belastungsbedingungen messen konnte, zeigten die sich schlechter fühlenden Patienten (n= 19) einen signifikanten Anstieg des PC- Druckes unter Belastungsbedingungen.

Eine positive oder negative Veränderung des subjektiven Allgemeinzustandes wurde demzufolge auch von einer Änderung der Druckverhältnisse im kleinen Kreislauf begleitet. Diese günstigen oder ungünstigen Effekte in der Lungenstrombahn spiegelten sich auch in der oben aufgeführten und im Fragebogen erfaßten Angabe einer begleitenden Dyspnoesyndromatik wider.

Anhand der anamnestischen sowie hämodynamischen Parameter konnten wir zeigen, daß eine subjektiv empfundene Abweichung des klinischen Allgemeinzustandes auch mit einer objektivierbaren Änderung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der funktionellen NYHA- Klasse verbunden war. Gleichbleibende Meßwerte der sonographisch gemessenen Dicke des interventrikulären Septums sowie eine fehlende Änderung der Ejektionsfraktion unter maximaler Belastung weisen bei einer meßbaren Zunahme der linksatrialen Größe bei den verschlechterten Patienten auf eine dafür ursächlich verschlechterte diastolische Funktionsstörung hin. Die Größenzunahme des linken Vorhofes sowie der Anstieg der Druckverhältnisse im kleinen Kreislauf bei den verschlechterten Patienten ist als Folge eines zunehmenden Rückstaus des Blutes bei eingeschränkter diastolischer Funktion zu werten. Dieser Volumenrückstau ist, wie aus unseren Daten hervorgeht, mit einer vermehrten Dyspnoesyndromatik

verbunden, welche die eingeschränkte körperliche Belastbarkeit (gemessen an der maximal erreichten Belastungsstufe sowie der Zunahme der funktionellen NYHA- Klasse) erklären würde. Zusätzlich ist eine zunehmende Mitralinsuffizienz unter Belastung als Ursache des Druckanstiegs im kleinen Kreislauf sowie des verminderten Herzindex unter Belastung zu diskutieren.

Vergleichbare Untersuchungen der Literatur liegen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor.

## **2.2. Bedeutung einzelner Therapiekonzepte auf den Verlauf der Erkrankung**

Vergleiche der jeweils erfolgten Therapiekonzepte erbrachten mögliche Erklärungsansätze für die eben geschilderten hämodynamischen Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven.

Bei den 53 Patienten, die am Ende der Untersuchung eine Besserung ihrer Beschwerdesymptomatik angaben, war signifikant häufiger eine Therapie mittels einer transkoronaren Ablation der Septumhypertrophie (TASH) oder Operation (Myektomie), im Vergleich zu den Patienten mit einer allgemein-geklagten Verschlechterung der Beschwerden, erfolgt.

Wie eine gerade erst veröffentlichte Arbeit von Sigwart U. et al.<sup>135</sup> über die Langzeitergebnisse von Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie nach erfolgreicher TASH postulierte, ist dieses Verfahren mit einer signifikanten Abnahme der klinischen Beschwerdesymptomatik, einer Abnahme des intraventrikulären Gradienten, einer Reduktion des linksventrikulären Füllungsdruckes und des pulmonalarteriellen Druckes sowie einer meßbar erhöhten Belastungskapazität vergesellschaftet.

Auch Veselka J. et al.<sup>136</sup> konnten im Jahre 2003 eine Reduktion der funktionellen NYHA- Klasse und Minderung der klinischen Beschwerdesymptomatik nach erfolgter TASH dokumentieren.

Unsere Ergebnisse deuten also in Übereinstimmung mit anderen Arbeiten darauf hin, daß eine transkoronare Ablation der Septumhypertrophie (TASH), durch die selektive Injektion einer hochprozentigen alkoholischen

Lösung in einen septalen Ast des Ramus interventricularis anterior (RIVA)<sup>137</sup>, zu einer klinischen Besserung der Patienten im weiteren Krankheitsverlauf beiträgt. Diese äußerte sich anhand unserer Daten in einer Abnahme der Belastungsdyspnoe (günstigere Effekte auf die Lungenstrombahn), einer Reduktion der funktionellen NYHA- Klasse und damit verbunden in einer Zunahme der körperlichen Belastbarkeit (gemessen an der maximalen Belastungsstufe).

Ein weiterer positiver Effekt zeigte sich auch für die Myektomie. Die 53 Patienten, die sich nach Ablauf der Studie subjektiv gebessert fühlten, waren im Vergleich zu den 42 Patienten, die eine Verschlechterung beklagten, signifikant häufiger myektomiert worden. Demzufolge deuten unsere Ergebnisse auch darauf hin, daß eine erfolgte operative Therapie der HCM mittels Myektomie signifikant häufiger mit einer Besserung der klinischen Beschwerdesymptomatik einhergeht.

In diesem Punkt stimmen unsere Ergebnisse mit anderen Untersuchungen überein<sup>138/139/140/141</sup>, die ebenfalls eine positive Beziehung zwischen einer erfolgten Myektomie und einer Besserung der klinischen Beschwerdesymptomatik nachweisen konnten.

Weitere Unterschiede zeigten die beiden Kollektive auch in Bezug auf ihre medikamentös- konservative Therapie. 67,9 % (n=36) der verbesserten Patienten wiesen eine Begleitmedikation mit einem Ca- Antagonist auf, in der Gruppe der Verschlechterten waren es hingegen nur 35,7 % (n=15) der Fälle. Bemerkenswert erscheint dieser Unterschied deshalb, weil Schulte HD. et al.<sup>142</sup> bereits 1987 berichteten, daß eine Langzeitmedikation mit einem Ca- Antagonisten bei Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie auch mit einer Verbesserung der diastolischen linksventrikulären Funktionsstörung einherging. Andere Untersuchungen, die sich dem reinen Vergleich zwischen einer Therapie mit Ca-Antagonisten und  $\beta$ - Blockern bei Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie widmeten, wiesen auf eine Überlegenheit der Ca-Antagonisten gegenüber den  $\beta$ - Blockern hin<sup>143/144/145</sup>. Zwischen diesen beiden verglichenen Kollektiven ergab sich in unserer Studie kein

signifikanter Unterschied in Bezug auf eine konservative  $\beta$ -Blocker Therapie. Unsere Ergebnisse deuten folglich in Übereinstimmung mit anderen Arbeit darauf hin, daß eine Langzeittherapie mit einem Ca-Antagonisten zu einer hämodynamischen und subjektiven Verbesserung der klinischen Beschwerdesymptomatik bei Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie beiträgt. Bei den mit einem Ca-Antagonisten therapierten Patienten, die eine Verschlimmerung ihrer subjektiven Beschwerdesymptomatik beklagten, tragen möglicherweise andere nicht in unserer Studie erfaßte Faktoren zu einer subjektiv empfundenen Verschlechterung der Krankheitssituation bei.

### **3. Geschlechtsspezifische Unterschiede**

Wie man der Tabelle 12 bis 15 des Ergebnisteils entnehmen kann, zeigten die weiblichen Studienteilnehmer, im Vergleich zu den männlichen Probanden, sowohl zu Beginn, als auch am Ende der Untersuchung eine schlechtere klinische als auch hämodynamische Ausgangssituation. Anhand der anamnestischen Angaben des Fragebogens wird deutlich, daß die Frauen (n=56) – sowohl zu Beginn als auch am Ende der Untersuchung – signifikant häufiger, als das männliche Vergleichskollektiv (n= 108), über klinische Symptome wie z.B. Dyspnoe oder Angina pectoris- Beschwerden in Ruhe oder unter Belastung klagten.

Hämodynamische Unterschiede ergaben sich dabei für die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten (gemessen anhand der NYHA- Klasse und der maximal erreichten Wattstufe). Diese deuten darauf hin, daß die Frauen in Bezug auf ihre körperliche Leistungsfähigkeit signifikant schlechter gestellt sind als Männer, was perse nicht erstaunt.

Die unsererseits angenommene schlechtere hämodynamische Ausgangssituation der untersuchten weiblichen Studienteilnehmer mit einer HCM, bestätigte sich anhand unserer Daten in Form eines, im Vergleich zu den Männern, signifikant ( $p= 0,025$ ) niedrigeren Herzindex unter maximaler Belastung, hochsignifikant ( $p= 0,020$ ) niedrigeren mittleren Blutdrucks unter maximaler Belastung sowie eines echokardiographisch meßbaren

tendenziell geringeren linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (siehe Tabelle 13 und 15).

Zusammenfassend kann man also sagen, daß unsere Daten eine schlechtere klinische als auch hämodynamische Ausgangssituation weiblicher HCM-Patienten vermuten lassen.

#### 4. Prognose der HCM

Ein wichtiger Schritt im Management des Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie ist die Evaluation des Risikoprofil. Hauptbestrebung vieler in der Vergangenheit erstellter Studien zur hypertrophen Kardiomyopathie war es deshalb, mögliche prognostische Parameter zur Risikostratifizierung zu identifizieren. Anfängliche Daten basierten dabei zumeist auf relativ kleinen Patientenkollektiven, zum anderen stammten diese Daten aus großen Referenzzentren, in denen besonders schwer erkrankte Patienten behandelt wurden. Folgende Untersuchungen erbrachten oftmals unterschiedliche Ergebnisse zu möglichen Risikofaktoren<sup>108/146/147/148</sup>.

Heute weiß man, daß die Prognose der HCM überwiegend durch Rhythmusereignisse determiniert ist, obwohl in der älteren Patientengruppe auch ein zunehmender Einfluß der Herzinsuffizienz- Symptomatik diskutiert wird<sup>149</sup>. Die Angaben hinsichtlich der jährlichen Absterbequote schwanken zwischen 0,5 und 6%/Jahr und sind teilweise durch unterschiedliche Patientenkollektive erklärbar („selection bias“ bzw. „referral bias“)<sup>150</sup>.

Im Jahre 2003 publizierten Maron et al. im *ACC/ESC Expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy* eine Übersicht über alle bisher als gesichert geltenden Risikofaktoren der HCM<sup>151/152</sup>. Diese umfaßt eine durch plötzliche kardiale Todesfälle belastete Familienanamnese, rezidivierende Synkopen des jungen Patienten, ein stattgehabter Herzstillstand, der Nachweis wiederholter nicht-anhaltender ventrikulärer Tachykardien im Holter- EKG, eine massive linksventrikuläre Hypertrophie ( $\geq 30$  mm) sowie ein inadäquates Blutdruckverhalten unter Belastungsbedingungen. Als weitere mögliche individuelle Risikofaktoren wurden das intermittierende oder anhaltende Vorhofflimmern, eine linksatriale Dilatation von über 45 mm beschrieben. Detaillierte genetische Untersuchungen konnten darüberhinaus „maligne“ von „benignen“ Mutationen unterscheiden, die als sogenannte Hochrisiko- Mutationen mit einem erhöhten Risiko des plötzlichen Herztodes einhergehen<sup>153/154/155</sup>.

Unklar ist bislang dennoch, ob auch hämodynamische Parameter einen Einfluß auf das Überleben der Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie haben.

Ziel unserer Arbeit war es deshalb, gestützt auf ein großes Kollektiv von Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie, durch vergleichende klinische, elektrokardiographische, echokardiographische sowie Einschwemmkatheteruntersuchungen mit Herzbinnenraumszintigraphie sowie Darstellung der jeweiligen kumulativen Überlebensraten, einen Beitrag zur Identifizierung von prognostischen Parametern zu leisten, sowie der Frage nachzugehen, ob es hämodynamische Parameter gibt, die die Prognose der Patienten signifikant beeinflussen.

Betrachtet man nun die Ergebnisse unserer Untersuchung, erscheint es bedeutsam, daß sich sowohl beim reinen Vergleich der innerhalb unseres 3-jährigen Beobachtungszeitraumes kardial verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten sowie auf der Basis der Berechnung kumulativer Überlebensraten, die eine Beurteilung der Prognose der Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie ermöglichen, signifikante Unterschiede ergaben.

#### **4.1. Minderung der körperlichen Leistungsfähigkeit als prognostischer Parameter**

Rückschlüsse auf die körperliche Leistungsfähigkeit der in unserer Studie untersuchten HCM- Patienten, konnten anhand der vorliegenden Daten sowohl aus dem Schweregrad der NYHA- Klasse als auch aus der mittels Einschwemmkatheterisierung ermittelten maximal erreichten Wattstufe gezogen werden.

Wie der Ergebnisteil der Arbeit verdeutlicht, ergaben Berechnungen der kumulativen Überlebensraten zur Beurteilung der Prognose von Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie deutliche Unterschiede in Bezug auf den Grad der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Hieraus geht hervor, daß die innerhalb des Untersuchungszeitraumes kardial verstorbenen Studienteilnehmer im Vergleich zu den nicht-verstorbenen

Patienten bei der letzten klinischen Untersuchung eine signifikant höhere mittlere NYHA- Klasse ( $p= 0,036$ ) aufwiesen. Durch weiterführende Berechnungen der kumulativen Überlebensrate nach Kaplan- Meyer, konnten wir demonstrieren, daß Patienten mit einer NYHA- Klasse III/IV ein signifikant niedrigeres kumulatives Überleben ( $p= 0,048$ ) und damit eine schlechtere Prognose hatten, als Patienten mit einer NYHA- Klassen I oder II (siehe Abbildung 23). Die Mortalitätsrate von Patienten der NYHA- Klasse III/IV war mit 2,54%/Jahr, im Vergleich zu denen der NYHA- Klasse I und II mit 0,82%/Jahr, signifikant ( $p= 0,048$ ) höher.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen bereits Mc Kenna et al.<sup>156</sup> im Jahre 1981, die 254 Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie über einen Zeitraum von 1 bis 23 Jahren (im Mittel 6 Jahre) beobachteten und zeigten, daß bei HCM- Patienten zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr ein vermehrtes Auftreten von klinischen Symptomen (gleichzusetzen mit einer Zunahme des Schweregrades der Erkrankung), zu einer Verschlechterung der Prognose führte. Die symptomatischen Patienten zeigten in dieser Arbeit eine signifikant höhere Mortalitätsrate von 2,6 %/Jahr.

Takagi E. et al. bestätigte im Jahre 1999 dieses Ergebnis mit seiner Arbeit, die sich mit der Langzeitprognose (mittlerer Beobachtungszeitraum von 10 Jahren) von 70 symptomatischen und 58 asymptomatischen HCM Patienten beschäftigte. Die jährliche Mortalitätsrate der asymptomatischen Studienteilnehmern mit HCM war signifikant niedriger als in der Gruppe der Symptomatischen (0,9 % vs. 1,9 % ;  $p < 0,05$ )<sup>157</sup>.

Einen Bezug zur NYHA- Klasse stellten dann Cannan et al. 1995 her, die 37 Patienten (16 Männer und 21 Frauen) mit hypertropher Kardiomyopathie über einen mittleren Zeitraum von 7,7 Jahren untersuchten und feststellten, daß eine steigende NYHA- Klasse mit einer signifikanten ( $p= 0,001$ ) Abnahme des Überlebens korrelierte<sup>105</sup>.

Auch Gueffet JP. et al. kamen 2001 in ihrer Arbeit, die sich sowohl auf ein größeres Patientenkollektiv ( $n=243$ ) als auch auf einen längeren Untersuchungszeitraum ( $12,3 \pm 8,1$  Jahre) stützte, zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie wiesen nach, daß eine NYHA- Klasse III oder IV bei der letzten

klinischen Untersuchung mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko ( $p= 0,005$ ) einherging<sup>158</sup>. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Pelliccia F. et al.<sup>159</sup> im Jahre 1991, die 21 Patienten (Alter  $\geq 60$  Jahre) mit einer hypertrophen Kardiomyopathie über einen mittleren Zeitraum von  $9 \pm 6$  Jahre untersuchten, und zeigten, daß die 7 innerhalb des Zeitraumes verstorbenen Patienten, im Vergleich zu den 14 überlebenden Patienten, signifikant häufiger eine NYHA- Klasse  $\geq III$  aufwiesen (71 % ( $n=5$ ) vs. 14 % ( $n= 2$ );  $p< 0,01$ ). Dieses Ergebnis bestätigte ihre Annahme, daß eine höhere NYHA- Klasse mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Eine gerade erst veröffentlichte Arbeit von Autore C. et al. (2005), in der 526 HCM- Patienten untersucht wurden, beschreibt ebenfalls ein mit zunehmender NYHA- Klasse signifikant ansteigendes Mortalitätsrisiko ( $p< 0,001$ )<sup>160</sup>. Etliche weitere Studien kamen zu einem ähnlichen Ergebnis<sup>161/162</sup>.

Unterstützt und objektiviert wird unser Ergebnis auch durch die ermittelte maximal erreichte Wattstufe, die ebenfalls eine weitere unabhängige Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten ermöglicht.

Wie aus unserer Arbeit hervorgeht, erreichten die innerhalb des 3-jährigen Untersuchungszeitraumes kardial verstorbenen Patienten ( $n=9$ ), im Vergleich zu den ergometrisch untersuchten und nicht-verstorbenen Patienten ( $n= 64$ ), eine signifikant niedrigere maximale Belastungsstufe bei der fahrradergometrischen Untersuchung. Weiterführende Berechnungen der kumulativen Überlebensraten nach dem Breslow- Test zeigten, daß Patienten mit einer maximal erreichten Belastungsstufe von 25 oder 50 Watt ( $n= 31$ ) bei der letzten klinischen Untersuchung, ein signifikant ( $p= 0,018$ ) schlechteres kumulatives Überleben und damit eine schlechtere Prognose im Vergleich zu Patienten mit einer maximalen Wattstufe  $\geq 75$  Watt ( $n= 42$ ) aufwiesen (siehe Abbildung 24). Die jährliche Mortalitätsrate war bei den Patienten mit einer maximal erreichten Wattstufe von  $\geq 75$  mit 2,3%/Jahr deutlich niedriger, als bei den Patienten, die lediglich 25 oder 50 Watt erreichten (Mortalitätsrate: 6,5%/Jahr).

Einschränkend ist - wie bereits erwähnt - zu sagen, daß die erreichten maximalen Belastungsstufen einer submaximalen Belastung entsprechen, was zum einen durch unser Untersuchungsprotokoll mit relativ langen

Untersuchungszeiten pro Belastungsstufe, zum anderen durch einen Trainingsmangel der Patienten bedingt sein kann.

Zusammenfassend kann man dennoch sagen, daß unsere Ergebnisse in Übereinstimmung mit anderen Arbeiten der Literatur darauf hindeuten, daß dem Grad der funktionellen Beeinträchtigung (gemessen anhand der NYHA- Klasse und der maximal erreichten Wattstufe in der Einschwemm- katheterisierung) bei Patienten mit einer HCM eine wesentliche prognostische Bedeutung zukommt. Demzufolge steigt mit einer Minderung der Leistungsfähigkeit im Alltag das Risiko von HCM- Patienten im Rahmen der kardialen Grunderkrankung zu versterben.

Doch das der klinische Schweregrad der Erkrankung alleine nicht als einziges prognostisches Kriterium anzusehen ist, wird klar, wenn man bedenkt, daß in der Literatur immer wieder unvorhersehbare Todesfälle bei asymptomatischen Patienten beschrieben werden<sup>163/164/165/166</sup>. Die Unerläßlichkeit zur Identifizierung anderer prognostischer Parameter schien uns daher notwendig zu erscheinen.

#### **4.2. Herzindex in Ruhe und unter Belastung als prognostischer Parameter**

Wie die Tabelle 17 des Ergebnisteils hervorhebt, unterschieden sich die Kollektive der kardial verstorbenen (n= 9) und nicht-verstorbenen Patienten (n= 64) auch signifikant hinsichtlich der Höhe des gemessenen Herzindex (in l/min/m<sup>2</sup>). Dabei demonstrierten die kardial verstorbenen Patienten sowohl in Ruhe (p =0,001) als auch unter Belastungsbedingungen (p= 0,047) einen signifikant niedrigeren mittleren Herzindex. Weiterführende Berechnung des kumulativen Überlebens nach dem Breslow- Test konnten zeigen, daß Patienten mit einem Herzindex von weniger oder gleich 2,2 l/min/m<sup>2</sup> in Ruhe (n= 21) bei der letzten klinischen Untersuchung ein signifikant (p= 0,046) niedrigeres kumulatives Überleben, und damit eine schlechtere Prognose aufwiesen, als Patienten (n= 52), die einen Herzindex von mehr als 2,2 l/min/m<sup>2</sup> erkennen ließen (siehe Abbildung 25). Ein ähnliches Phänomen veranschaulichte auch die Berechnung des kumulativen Überlebens in Abhängigkeit von dem Herzindex unter maximaler Belastung. In diesem Fall war ein Herzindex von kleiner als 6,3

l/min/m<sup>2</sup> bei der letzten klinischen Untersuchung mit einem signifikant (p= 0,031) schlechteren kumulativen Überleben, und damit auch mit einer schlechteren Prognose der Patienten, verbunden. Der pulmonalkapilläre Wedge-Druck (PCWP) hatte dagegen keine prognostische Bedeutung.

Wie man der Tabelle 17 des Ergebnisteils entnehmen kann, bestand kein signifikanter Unterschied der kardial verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten hinsichtlich der Höhe der gemessenen Herzfrequenz.

Unser Ergebnis deutet als darauf hin, das nicht die Herzfrequenz, sondern das vorwärts gerichtete Schlagvolumen der Patienten, einen limitierenden prognostischen Parameter der HCM darstellt.

Das Schlagvolumen wiederum wird durch die diastolische und systolische Funktion des Herzens beeinflusst.

Wie aus der Tabelle 17 des Ergebnisteils ersichtlich wird, wies die systolische Funktion der beiden Kollektiven, gemessen an der Ejektionsfraktion, keine signifikanten Unterschiede auf. Demzufolge scheint die diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels über eine Abnahme des Schlagvolumens die schlechtere Prognose der Patienten zu bedingen.

Als Ursache der diastolischen Dysfunktion kommen nach Angaben der Literatur verschiedene Faktoren in Betracht. Dazu zählen wie bereits erwähnt, die durch eine zunehmende Hypertrophie des linken Ventrikels und verkleinertem Kavum veränderte linksventrikuläre Geometrie<sup>57</sup>, strukturelle Veränderungen des Myokards im Form von „fiber diassary“<sup>167/168</sup>, eine Zunahme des Menge- Dichteproduktes für das perimysiale Kollagen I<sup>169</sup>, sowie abnorme intramurale Arterien, die durch eine verminderte koronare Regulationsbreite das Auftreten von rezidivierenden Myokardischämien und einer daraus resultierenden zunehmenden Fibrosierung des Myokards<sup>61/170</sup> begünstigen. Jeder einzelne Faktor führt folglich zu einer erhöhten ventrikulären Steifigkeit und daraus resultierend zu einer Verschlechterung der diastolischen Funktion.

Emoto et al. erfaßten bei 80 HCM- Patienten (wobei 30 Patienten im weiteren Verlauf verstarben) verschiedene morphologische und funktionelle

Veränderungen des Herzens mittels Echokardiographie über einen Zeitraum von 3,9 Jahren. Dabei teilten sie die 30 verstorbene Patienten in 4 Gruppen ein (Gruppe I: 17 durch plötzlichen Herztod; Gruppe II: 4 durch Embolie; Gruppe III: kardiale Genese; Gruppe IV: nicht-kardiale Genese) und verglichen diese mit den 50 Überlebenden. Zusätzlich brachten sie die zuletzt erhobenen echokardiographischen Parameter der Verstorbenen mit histopathologischen Veränderungen des linken Ventrikels von 12 autopsierten Patienten in Verbindung. Dabei wiesen die Gruppen I- III im Vergleich zur Gruppe IV einen prozentual größeren Anteil an Arealen mit massiver Fibrose auf, was auf eine schlechtere Prognose der HCM-Patienten bei zunehmender Fibrosierung schließen ließ<sup>171</sup>.

Unter Berücksichtigung der bisherigen Erkenntnisse aus der Literatur, deuten unsere Ergebnisse darauf hin, daß der Herzindex ein Parameter ist, der die Folgen der diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels mitbeschreibt. Hämodynamische Untersuchung helfen somit die Prognose der HCM-Patienten einzuschätzen.

Interessant erscheint dieses Ergebnis auch deshalb, wenn man bedenkt, daß dem Herzindex auch bei der dilatativen Form der Kardiomyopathie eine besondere prognostische Bedeutung zukommt. Veröffentlichungen von Huang et al.<sup>172</sup>, Gavazzi et al.<sup>173</sup> und Maire et al.<sup>174</sup> zeigten, daß ein niedriger Herzindex bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) auch mit einer schlechteren Prognose der Erkrankten vergesellschaftet ist. Die DCM ist im Gegensatz zur HCM durch eine progrediente Dilatation des linken Ventrikels oder beider Ventrikel mit schlechter systolischer Funktion, und durch dünne Wände gekennzeichnet. Neben diesen morphologischen Kennzeichen liegen bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie aber ebenfalls hämodynamische Störungen in Form einer beeinträchtigten diastolischen Funktion sowie erhöhter linksventrikulärer Füllungsdrücke vor. Infolge der gestörten Funktion des Myokards kommt es bei der DCM zu einer Verminderung der kardialen Pumpfunktion und daraus resultierend zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens, wobei die verminderte Ejektionsfraktion im Vordergrund steht.

Der wesentliche hämodynamische Unterschied bei diesen beiden Formen der Kardiomyopathie besteht daher in der Ejektionsfraktion, bzw. in der systolischen Funktion des linken Ventrikels. Während die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie eine normale bis hochnormale Ejektionsfraktion hat, imponiert die dilatative Kardiomyopathie durch eine deutlich verminderte Ejektionsfraktion.

Die Ergebnisse anderer Untersucher<sup>175/176</sup> zeigen jedoch, daß die Ejektionsfraktion keinen signifikanten Einfluß auf das Überleben der Patienten mit einer HCM hat.

Es ist daher zu vermuten, daß auch bei der HCM Faktoren von Bedeutung sind, die durch den verminderten Herzindex aktiviert sind. Bei der systolischen Herzinsuffizienz sind es erhöhte Katecholamine, ein erhöhter Endothelinspiegel und Vasopressin, die eine prognostische Bedeutung haben. Bei einer zunächst kompensatorischen Hochregulation dieser neurohumoralen Faktoren bei vermindertem Herzzeitvolumen, haben sie eine eigene pathogenetische Bedeutung bei der systolischen Herzinsuffizienz, weil durch sie die Hypertrophie der Kardiomyozyten zunimmt, eine weitere Vasokonstriktion entsteht und unterhalten wird, die kardiale Durchblutung verschlechtert wird und der periphere Gefäßwiderstand ansteigt<sup>177/178/179</sup>.

Zusätzlich unterstreicht dieses Ergebnis, die bereits von anderen Autoren geforderte Untersuchung der HCM Patienten nicht nur in Ruhe sondern auch unter Belastungsbedingungen<sup>119</sup>, da sie eine weitere prognostische Risikoeinschätzung der Patienten zuläßt.

#### **4.3. Dicke des interventrikulären Septums als prognostischer Parameter**

Weitere Vergleiche der innerhalb des 3-jährigen Untersuchungszeitraumes kardial verstorbenen (n= 9) mit den nicht-verstorbenen Patienten (n= 164) konnten zeigen, daß auch in unserer Arbeit der Dicke des interventrikulären Septums eine prognostische Bedeutung zukommt. So hatten die im Rahmen eines kardialen Ereignisses verstorbenen Patienten ein signifikant dickeres interventrikuläres Septum. Weitere Berechnungen der kumulativen Überlebensraten nach dem Breslow- Test ergaben, daß eine

echokardiographische Septumdicke von größer oder gleich 20 mm in der letzten klinischen Untersuchung mit einem signifikant schlechteren kumulativen Überleben ( $p= 0,009$ ) verbunden war (siehe Abbildung 27). Während die Patienten ( $n= 51$ ) mit einer Dicke des interventrikulären Septums (IVS) von  $\geq 20$  mm in der Echokardiographie eine Mortalität von 3,9%/Jahr aufzeigten, war diese bei den Patienten ( $n= 122$ ) mit einer echokardiographisch nachweisbaren Dicke von weniger als 20 mm mit 0,82%/Jahr signifikant niedriger ( $p= 0,009$ ). Unser Ergebnis deutet also darauf hin, daß auch der Dicke des interventrikulären Septums eine prognostische Bedeutung zukommt.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Candell- Riera et al.<sup>180</sup>, die in einer kürzlich veröffentlichten Studie (2004) 119 Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie (davon 60 Frauen) über einen Zeitraum von  $10 \pm 6,7$  Jahre untersuchten und herausfanden, daß das Mortalitätsrisiko bei HCM- Patienten mit einer interventrikulären Septumdicke von mehr als 25 mm im Vergleich zu einem Normalkollektiv signifikant ( $p= 0,02$ ) höher war.

#### **4.4. Größe des linken Vorhofs als prognostischer Parameter**

Anhand unserer Daten ließ sich aber noch ein weiterer hämodynamisch relevanter Risikofaktor der HCM identifizieren. Vergleiche der kardial verstorbenen ( $n= 9$ ) und nicht-verstorbenen Patienten ( $n= 164$ ) ergaben, daß die Verstorbenen in der Echokardiographie einen signifikant größeren linken Vorhof besaßen (Tabelle 17). Berechnungen der kumulativen Überlebensraten ergaben, daß eine Vergrößerung des linken Vorhofes von  $\geq 48$  mm bei der letzten klinischen Untersuchung zu einer signifikanten Abnahme des kumulativen Überlebens und damit mit einer Verschlechterung der Prognose der Patienten verbunden war (siehe Abbildung 28). Unsere Ergebnisse zeigen eine schlechtere Prognose der an einer HCM erkrankten Patienten bei vergrößertem linken Vorhof (Mortalität/Jahr in Abhängigkeit von  $< 48$  mm vs.  $\geq 48$  mm: 0,86%/Jahr vs. 3,5%/Jahr;  $p= 0,023$ ).

Auch in diesem Punkt stimmen unsere Daten mit anderen Veröffentlichungen<sup>181/182</sup> überein, die ebenfalls zeigten, daß eine Zunahme der Vorhofgröße mit einer Abnahme des kumulativen Überlebens der HCM-Patienten korrelierte. Albanesi Filho et al. fanden anhand von 88 Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie heraus, daß eine linksatriale Größe von über 47 mm mit einem schlechten kumulativen Überleben der Patienten einherging<sup>183</sup>. Eine gerade erst veröffentlichten Arbeit von Candell- Riera J. et al. setzt den Grenzwert für ein signifikant ( $p= 0,020$ ) schlechteres kumulatives Überleben der HCM- Patienten bei einer echokardiographisch gemessenen linksatrialen Größe von über 45 mm an<sup>180</sup>.

Sicherlich muß an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß bei einer echokardiographischen Messung von einzelnen Parametern (z.B der Größe des linken Vorhofs und der Dicke des interventrikulären Septums) durch unterschiedliche Untersucher und technische Voraussetzungen gewisse Messunsicherheiten und damit leicht voneinander abweichende Grenzwerte ermittelt werden können.

Die zunehmende linksatriale Vergrößerung kann hämodynamisch als Folge der linksventrikulären Hypertrophie, der erhöhten Ventrikelsteifigkeit und damit der eingeschränkten diastolischen Funktion gewertet werden<sup>120</sup>. Eine zunehmende Mitralinsuffizienz unter Belastung kann ebenfalls zur Dilatation des linken Vorhofes beitragen. Dies haben wir nicht untersucht. Dennoch hatte in unserer Studie kein Patient in Ruhe eine bedeutsame Mitralinsuffizienz.

#### **4.5. Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern im Ruhe- und Langzeit- EKG als prognostische Parameter**

Durch Auswertungen der mittels Ruhe- und Langzeit- EKG erhobenen Daten wurden zwei weitere für die Prognose relevante Parameter identifiziert.

Wie aus den Tabellen 18 und 19 hervorgeht, ließ sich bei den innerhalb unseres 3-jährigen Untersuchungszeitraumes kardial verstorbenen Patienten hochsignifikant häufiger eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern sowohl im Ruhe- als auch im Langzeit- EKG nachweisen.

Weiterführende Berechnungen des kumulativen Überlebens nach Kaplan-Meyer ergaben, daß das Vorhandensein einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern sowohl im Ruhe- als auch im Langzeit-Elektrokardiogramm mit einem hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) schlechteren kumulativen Überleben und damit mit einer schlechteren Prognose der HCM- Patienten verbunden war (siehe Abbildung 29). Die jährliche Mortalität der Patienten mit einer Absoluta im Langzeit- EKG betrug 6,7%/Jahr, bei den Patienten mit einem Sinusrhythmus war sie mit 0,48%/Jahr signifikant ( $p < 0,001$ ) niedriger. Der Nachweis einer intermittierenden Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern im Langzeit-EKG war im Vergleich zum Sinusrhythmus ebenfalls mit einer prozentual höheren jährlichen Sterblichkeit (5,8%/Jahr vs. 1,28%/Jahr) verbunden.

Auch in diesem Punkt stimmen unsere Daten mit anderen Arbeiten überein  
184/185/186/187/188/189

So zeigten zum Beispiel Olivotto I. et al.<sup>190</sup> im Jahre 2001 anhand von 480 HCM Patienten, die über einen Zeitraum von  $9,1 \pm 6,4$  Jahre beobachtet wurden, daß Patienten mit einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern ein signifikant ( $p < 0,001$ ) höheres Risiko aufwiesen im Rahmen ihrer Grunderkrankung zu versterben, als Patienten ohne diese Herzrhythmusstörung. Die Mortalität betrug hier 3%/Jahr bei Patienten mit einer Absoluta sowie 1%/Jahr bei den Patienten mit einem Sinusrhythmus.

Ätiologisch läßt sich das gehäufte Auftreten einer absoluten Arrhythmie bei der hypertrophen Kardiomyopathie durch eine zunehmende Überdehnung des linken Vorhofes bei hypertrophiebedingten erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken erklären.

Olivotto et al. fanden anhand von 480 HCM- Patienten heraus, daß eine linksatriale Größe von 45- 49 mm oder mehr mit einem signifikant ( $p < 0,0001$ ) häufigeren Auftreten einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern korrelierte<sup>146</sup>. Eine Veröffentlichung von Albanesi Filho et al.<sup>183</sup> stellte eine signifikante Beziehung zwischen dem kumulativen Überleben von HCM- Patienten und dem simultanen Vorhandensein einer absoluten Arrhythmie und der Größe des linken Vorhofes dar. Anhand von

88 HCM- Patienten konnten sie zeigen, daß vor allem die Patienten mit einer absoluten Arrhythmie verstarben, bei denen eine Größe des linken Vorhofes von über 47 mm gemessen wurde.

Demnach führen diese beiden Parameter nicht nur alleine, sondern auch als Kombination zu einer zusätzlichen Verschlechterung der Ausgangssituation.

Als hämodynamische Auswirkung des Vorhofflimmerns kommt es durch einen Ausfall der mechanischen Vorhofaktion zu einer Abnahme des Schlagvolumens und demzufolge auch zu einer Abnahme der körperlichen Belastbarkeit (Abnahme der NYHA- Klasse). Patienten, die an einer absoluten Arrhythmie leiden, klagen zumeist über Herzklopfen, das Gefühl des unregelmäßigen Herzschlages, Luftnot sowie eine deutlich reduzierte körperliche Belastbarkeit bis hin zur kardialen Dekompensation. Demzufolge kommt es bei diesen Patienten auch zu einer Minderung ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit und damit zu einer Zunahme der NYHA- Klasse, die wie vorher erwähnt ebenfalls einen prognostischen Parameter der HCM darstellt.

Bestätigt wird dies durch die eben erwähnte Arbeit von Olivitto et al.<sup>190</sup>, die zeigte, daß Patienten mit einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern signifikant ( $p < 0,0001$ ) häufiger einer höheren NYHA- Klasse (NYHA III & IV) angehörten.

Zuletzt sei in diesen Zusammenhang noch erwähnt, daß sich mittels des Langzeit- EKG's im Vergleich zum einfachen Ruhe- EKG insgesamt weitere 14 Patienten mit einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern identifizieren ließen. Diese Patienten zeigten folglich eine intermittierende Form der Herzrhythmusstörung. Obwohl diese Form der Absoluta nach Olivitto et al.<sup>126</sup> mit einem niedrigeren Mortalitätsrisiko der Patienten einhergeht, unterstreicht dieses Ergebnis trotzdem ein weiteres Mal die Bedeutung einer 24 h- Elektrokardiographie bei Patienten mit einer HCM, da dieses Verfahren im Gegensatz zum konventionellen Ruhe- EKG einen weiteren Untersuchungszeitraum umfaßt.

#### 4.6. Nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie im Ruhe und Langzeit- EKG als prognostische Parameter

Wie aus der Tabelle 19 des Ergebnisteils hervorgeht, ließ sich bei den innerhalb unseres 3-jährigen Untersuchungszeitraumes kardial Verstorbenen (n=9) im Vergleich zu den nicht- verstorbenen Patienten (n=164) signifikant häufiger eine nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie im Langzeit- EKG nachweisen (44,4% vs. 4,9%;  $p < 0,001$ ). Weiterführende Berechnungen der kumulativen Überlebensraten nach dem Breslow- Test ergaben, daß Patienten mit einer im Langzeit-EKG nachweisbaren nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardie bei der letzten klinischen Untersuchung (n= 12), ein signifikant ( $p < 0,001$ ) schlechteres kumulatives Überleben und damit eine schlechtere Prognose im Gegensatz zu Patienten ohne VT (n= 161) hatten (siehe Abbildung 30). Während die Studienteilnehmer ohne VT im Langzeit- EKG eine jährliche Mortalitätsrate von 1,04%/Jahr aufwiesen, war diese bei den Patienten mit einer nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardie ( $< 3$  VES) mit 11,11%/Jahr signifikant ( $p < 0,001$ ) höher.

Auch in diesem Punkt stimmen unsere Ergebnisse mit denen früherer Untersucher überein<sup>191/192/193/194</sup>. Als Beispiel sei die Arbeit von Fananapazir et al.<sup>195</sup> genannt, die zu einem ähnlichen Ergebnis kam. Anhand von 230 HCM- Patienten, die über einen mittleren Zeitraum von  $28 \pm 19$  Monate untersucht wurden, konnte die nicht-anhaltende VT als unabhängiger prognostischer Parameter identifiziert werden. Die 3-Jahresüberlebensrate der Patienten mit einer intermittierenden VT im EKG lag bei  $79 \pm 6 \%$  (ca. 7%/Jahr), bei Patienten ohne VT betrug sie hingegen  $96 \pm 4 \%$  (ca. 1,33%/Jahr). Es ließ sich ein signifikanter Unterschied mit  $p = 0,029$  nachweisen. De la Morena Valuenzuela et al.<sup>196</sup> wiesen zusätzlich nach, daß die Häufigkeit einer nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardie im 24h- EKG auch mit einer schlechteren NYHA- Klasse korrelierte (NYHA I: 20%, NYHA II: 50% und NYHA III: 80%). Monserrat L. et al. zeigten im Jahre 2003 anhand von 531 HCM- Patienten, daß junge HCM- Patienten ( $\leq 30$ . Lebensjahr) mit einer nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardie im Langzeit- EKG ein deutlich höheres Risiko eines plötzlichen Herztodes aufwiesen (5-Jahres-Überlebensrate von 94,1% vs. 77,6%;  $p = 0,003$ )<sup>197</sup>.

#### **4.7. Familiäre Disposition als prognostischer Parameter**

Viele in der Literatur veröffentlichte Arbeiten lassen auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer vorhandenen familiären Disposition (erkrankte Verwandte I. oder II. Grades) und der Prognose der an einer HCM erkrankten Patienten erkennen<sup>198/199</sup>. Wie die Tabelle 20 des Ergebnisteils aufzeigt, konnten wir keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Angabe einer familiären Disposition zwischen den kardial verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten feststellen. Weiterführende statistische Berechnungen des kumulativen Überlebens mittels des Breslow-Testes erbrachten ebenfalls keine Signifikanzunterschiede.

Zu bedenken ist jedoch an dieser Stelle, daß wir uns bei der Auswertung der Daten allein auf die anamnestischen Angaben der Patienten bezüglich einer vorhandenen familiären Disposition stützen mußten, da uns aufgrund einer fehlenden molekulargenetischen Untersuchung die Möglichkeit einer weiteren spezifischen Untersuchung fehlte. Zusätzlich sollte man an dieser Stelle bedenken, daß einige der Studienteilnehmer vielleicht Angehörige gehabt haben, die vor vielen Jahren verstorbenen waren, bei denen aber aufgrund damals unzureichender diagnostischer und invasiver Möglichkeiten die Diagnose einer HCM nie explizit gestellt wurde.

Diese beiden Aspekte können durchaus dazu beitragen, daß sich in unserer Untersuchung die Prognose der Patienten mit einer familiären Disposition nicht von der Prognose der Patienten ohne eine familiäre Disposition unterscheidet.

Womöglich würde auch ein längerer Beobachtungszeitraum, eben genannte weitere molekularbiologische Untersuchungen und der Einschluß von Kindern die Aussage variieren.

#### 4.8. Operation als prognostischer Parameter

Über die eben erläuterten Untersuchungen zur Beurteilung der Prognose von Patienten mit einer HCM hinaus, gingen wir auch der Frage nach, welche Bedeutung eine erfolgte Operation für die Prognose der an HCM erkrankten Patienten hatte.

Von den initial in unsere Untersuchung integrierten Patienten hatten sich bereits 57 Patienten vor Beginn unserer Studie einer operativen Therapie der HCM unterzogen, davon verstarben 4 Patienten innerhalb unseres 3-jährigen Untersuchungszeitraumes.

Wie die Tabelle 21 des Ergebnisteils darstellt, ergab der reine Vergleich der kardial verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich einer erfolgten oder nicht erfolgten operativen Therapie mittels Myektomie. Auch weiterführende statistische Berechnungen nach Breslow erbrachten bezogen auf das kumulative Überleben der Patienten mit oder ohne Operation keine signifikanten Unterschiede.

Dies kann zum einen daran liegen, das der Zeitpunkt der vor unserer Studie erfolgten Operation keine Beachtung fand. Nachfolgende Überlegungen zeigen aber, daß auch dies von Bedeutung sein kann, wenn man bedenkt, daß in den Anfangsjahren eine Operationsindikation eher sehr zurückhaltend gestellt wurde, und eigentlich nur jene Patienten einer operativen Therapie zukamen, die eher eine besonders schlechte Prognose hatten. Auch in den folgenden Jahren wurde Patienten nur dann zur Operation geraten, wenn sich durch konservative Therapien keine ausreichende Besserung der Beschwerden erzielen ließ. Somit besteht das Kollektiv der vor 1997 Operierten zu einem Großteil aus Patienten mit einem fortgeschrittenen, medikamentös nicht mehr führbaren Krankheitsbild (64,5% der Operierten zeigten zu Beginn der Studie eine NYHA- Klasse  $\geq$  III), während die Gruppe der damals konservativ Behandelten auch viele Patienten mit einem wenig fortgeschrittenen Krankheitsbild (53% der konservativ behandelten zeigten eine NYHA- Klasse  $\leq$  II) beinhaltet. Dies würde auch erklären, warum die operierten Patienten im Vergleich zu den nicht-operierten Patienten tendenziell ein eher schlechteres kumulatives

Überleben aufwiesen. Darüber hinaus erfolgte erst nach 1976 - im Unterschied zu den Anfangsjahren der operativen Therapie - das operative Vorgehen weitgehend standardisiert. Zusätzlich wurde anhand des von uns gewählten Versuchsaufbaues eine gewisse Vorselektionierung der Patienten verursacht, da Patienten die ebenfalls vor 1997 operiert wurden, aber zu Beginn der Studie bereits verstorben waren, keine Beachtung fanden. Zur genaueren Differenzierung der Patienten wäre es deshalb wünschenswert gewesen, eine Unterscheidung der Patienten hinsichtlich ihres prä-operativen Schweregrades (NYHA- Klasse) und des Operationszeitpunktes vorzunehmen. Dies war anhand des von uns gewählten Versuchsaufbaus jedoch nicht möglich.

Andere Studien haben eine günstige prognostische Bedeutung für operierte Patienten nachweisen können<sup>200/201/202</sup>. Es ist zu vermuten, daß sich die Prognose der schwerkranken Patienten der Prognose nur leicht erkrankter HCM- Patienten annähert.

Es erscheint deshalb gerechtfertigt, das Augenmerk besonders auf jene Patienten zu richten, die sich innerhalb unseres Untersuchungszeitraumes einer operativen Therapie unterzogen hatten, da diese alle oben genannten Voraussetzungen erfüllen, und somit eine Beurteilung hinsichtlich der prognostischen Bedeutung eines operativen Vorgehens zulassen. Zwischen 1997 und 2000 ließen sich 9 Patienten (2 Patient im NYHA- Stadium II, 7 Patienten im NYHA- Stadium III/IV) operieren, die alle nach Ablauf der Untersuchung noch lebten. Dieses Ergebnis deutet auf einen prognostisch günstigen Effekt eines operativen Verfahrens der HCM hin.

#### **4.9. Geschlecht als prognostischer Parameter**

Ein letzter jedoch nicht unerheblicher prognostischer Faktor scheint auch das jeweilige Geschlecht der Patienten zu sein. So konnten wir anhand unserer Daten nachweisen, das die Frauen im Vergleich zu den männlichen Studienteilnehmern ein kumulativ schlechteres 3-Jahres-Überleben zeigten (90,32 % vs. 97,30 %;  $p = 0,041$  nach Breslow). Damit deutet sich an, das weibliche HCM- Patienten eine schlechtere Prognose haben. Vergleichbare Arbeiten der Literatur lagen nicht vor.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß wir anhand unserer Arbeit wesentliche aus der Literatur bekannte Risikofaktoren der hypertrophen Kardiomyopathie bestätigen konnten. Entscheidend ist allerdings, daß es uns erstmals in der Literatur gelang einen einfachen hämodynamischen Parameter, nämlich einen verminderten Herzindex, als einen weiteren wesentlichen prognostischen Parameter der HCM zu identifizieren. Unsere Ergebnis lassen vermuten, daß zwischen einem verminderten Herzindex und einer neurohumoralen Aktivierung, die bei der systolischen Herzinsuffizienz zu beobachten ist, Zusammenhänge bestehen. Damit ist die Betrachtung der HCM auf weitere Zusammenhänge zu erweitern, die der diastolischen und systolischen Herzinsuffizienz gemeinsam sind.

## V. ANHANG

### 1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Formen der Kardiomyopathie	Seite 9
Abb. 2	Schema zur Einteilung der NYHA- Klassen	Seite 31
Abb. 3	NYHA-Klassen-Zugehörigkeit der Studienteilnehmer im Jahre 1997	Seite 40
Abb. 4	Herzindex in Ruhe und NYHA- Klasse	Seite 41
Abb. 5	Herzindex unter maximaler Belastung und NYHA- Klasse	Seite 42
Abb. 6	Herzfrequenz unter maximaler Belastung und NYHA- Klasse	Seite 43
Abb. 7	Ejektionsfraktion in Ruhe und NYHA- Klasse	Seite 44
Abb. 8	Ejektionsfraktion unter maximaler Belastung und NYHA- Klasse	Seite 45
Abb. 9	Maximal erreichte Wattstufe und NYHA- Klasse	Seite 46
Abb. 10	Pulmonalarterieller Druck in Ruhe und NYHA- Klasse	Seite 47
Abb. 11	Pulmonalarterieller Druck unter maximaler Belastung und NYHA- Klasse	Seite 48
Abb. 12	Pulmonalkapillärer Druck in Ruhe und NYHA- Klasse	Seite 49
Abb. 13	Pulmonalkapillärer Druck unter maximaler Belastung und NYHA- Klasse	Seite 50
Abb. 14	Dicke des interventrikulären Septums und NYHA- Klasse	Seite 51

Abb. 15	Veränderungen der klinischen Beschwerdesymptomatik innerhalb der 3 Jahre	Seite 52
Abb. 16	Mittlere NYHA- Klasse bei den kardial verstorbenen und nicht- verstorbenen Patienten	Seite 70
Abb. 17	Mittlere maximal erreichte Wattstufe bei den kardial verstorbenen und nicht- verstorbenen Patienten	Seite 71
Abb. 18	Mittlerer Herzindex in Ruhe bei den kardial verstorbenen und nicht- verstorbenen Patienten	Seite 72
Abb. 19	Mittlerer Herzindex unter max. Belastung bei den kardial verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten	Seite 73
Abb. 20	Mittlere Dicke des interventrikulären Septums bei den kardial verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten	Seite 74
Abb. 21	Mittlere linksatriale Größe bei den kardial verstorbenen und nicht- verstorbenen Patienten	Seite 75
Abb. 22	Absolute Arrhythmie und Sinusrhythmus bei den kardial verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten	Seite 77
Abb. 23	NYHA- Klasse und Prognose der HCM	Seite 82
Abb. 24	Maximal erreichte Wattstufe und Prognose der HCM	Seite 83
Abb. 25	Herzindex in Ruhe und Prognose der HCM	Seite 84
Abb. 26	Herzindex unter maximaler Belastung und Prognose der HCM	Seite 85
Abb. 27	Dicke des interventrikulären Septums und Prognose der HCM	Seite 86
Abb. 28	Größe des linken Vorhofes und Prognose der HCM	Seite 87

Abb. 29	Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern und Prognose der HCM	Seite 88
Abb. 30	Ventrikuläre Tachykardie und Prognose der HCM	Seite 90
Abb. 31	Geschlecht und Prognose der HCM	Seite 91

## 2. Tabellenverzeichnis

Tbl. 1	Gendefekte bei der familiären hypertrophen Kardiomyopathie	Seite 16
Tbl. 2	Stadien der Lown- Klassifikation	Seite 33
Tbl. 3	Übersicht über die erhobenen klinischen Parameter des Patientenkollektivs 1997	Seite 37
Tbl. 4	Prinzip zur Errechnung der statistischen Daten	Seite 38
Tbl. 5	Vergleich anamnestischer Parameter von 1997 und 2000 bei den subjektiv gebesserten Patienten	Seite 53
Tbl. 6	Vergleich hämodynamischer Parameter von 1997 und 2000 bei den subjektiv gebesserten Patienten	Seite 54
Tbl. 7	Vergleich anamnestischer Parameter von 1997 und 2000 bei den subjektiv verschlechterten Patienten	Seite 56
Tbl. 8	Vergleich hämodynamischer Parameter von 1997 und 2000 bei den subjektiv verschlechterten Patienten	Seite 57
Tbl. 9	Vergleich anamnestischer Parameter von 1997 und 2000 bei Patienten ohne eine subjektive Veränderung der Beschwerden	Seite 59
Tbl. 10	Vergleich hämodynamischer Parameter von 1997 und 2000 bei Patienten ohne eine subjektive Veränderung der Beschwerden	Seite 60

Tbl. 11	Vergleich der einzelnen Therapieformen bei Patienten, die eine Verschlechterung / Besserung im Verlauf beklagten	Seite 62
Tbl. 12	Vergleich anamnestischer Parameter von Männern und Frauen im Jahre 1997, die nachuntersucht werden konnten	Seite 63
Tbl. 13	Vergleich hämodynamischer Parameter von Männern und Frauen im Jahre 1997, die nachuntersucht werden konnten	Seite 63
Tbl. 14	Vergleich anamnestischer Parameter von Männern und Frauen im Jahre 2000, die nachuntersucht werden konnten	Seite 64
Tbl. 15	Vergleich hämodynamischer Parameter von Männern und Frauen im Jahre 2000, die nachuntersucht werden konnten	Seite 64
Tbl. 16	Geschlecht und mittlere NYHA- Klasse im Jahre 1997 bei den kardial verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten	Seite 68
Tbl. 17	Hämodynamische Parameter im Jahre 1997 bei den kardial verstorbenen und nicht- verstorbenen Patienten (Teil I und II)	Seite 68 - 69
Tbl. 18	Vergleich des initialen Ruhe- EKG's bei den kardial verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten	Seite 76
Tbl. 19	Vergleich des initialen Langzeit- EKG's bei den kardial verstorbenen und nicht- verstorbenen Patienten	Seite 78
Tbl. 20	Vergleich der familiären Disposition bei den kardial verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten	Seite 79
Tbl. 21	Vergleich weiterer anamnestischer Abgaben bei den kardial verstorbenen und nicht- verstorbenen Patienten	Seite 79

Tbl. 22	Prognostische Bedeutung verschiedener hämodynamischer Parameter (Teil I und II)	Seite 92-93
Tbl. 23	Hämodynamische Parameter in Abhängigkeit von der jeweiligen NYHA- Klasse (1997)	Seite 132

### 3. Fragebogen für Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie

Wann wurde Ihre Herzerkrankung erstmals festgestellt ? \_\_\_\_\_

Haben Sie bei körperlicher Belastung Brustschmerzen und/oder Engegefühl?

ja  nein

Treten diese Beschwerden auch in Ruhe auf ?  ja  nein

Werden Sie schnell kurzatmig ?  ja  nein

Wieviele Etagen können Sie ohne Pause steigen ? \_\_\_\_\_

Wurde bei Ihnen eine Erkrankung der Herzkranzgefäße festgestellt ?

ja  nein

Hatten Sie einen Schlaganfall ?  ja  nein

Wenn ja, wann ? \_\_\_\_\_

Haben sich Ihre Beschwerden in der letzten Zeit verschlimmert ?

ja  nein

Wenn ja, in welchem Zeitraum ? \_\_\_\_\_

Haben sich Ihre Beschwerden in der letzten Zeit gebessert ?

Wenn ja, in welchem Zeitraum ? \_\_\_\_\_

Hatten Sie schon mal einen Herzstillstand und mußten wiederbelebt werden ?

ja  nein

Haben Sie Herzrhythmusstörungen ? \_\_\_\_\_

Gibt es weitere Familienangehörige die unter der selben Herzerkrankung leiden ?

ja  nein

Wenn ja, wer ist es ? \_\_\_\_\_

Wann und weshalb waren Sie das letzte Mal im Krankenhaus ?

\_\_\_\_\_ ggf. wo ? \_\_\_\_\_

Sind Sie am Herzen operiert worden ?  ja      am \_\_\_\_\_  
 nein

Welche Medikamente nehmen Sie zur Zeit regelmäßig und in welcher Dosierung ein ?

_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Wer ist Ihr Hausarzt ?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Wären Sie bereit uns weitere Auskünfte über Ihren Gesundheitszustand zu geben ?       ja     nein

Mit freundlichem Gruß

\_\_\_\_\_

(Prof. Dr. med. B. Schwartzkopff/ K. Rudzki)

**4. Tabelle: Hämodynamische Parameter in Abhängigkeit von der jeweiligen NYHA- Klasse (1997)**

## VI. LITERATUR

---

- <sup>1</sup> Richardson P., Mc Kenna W., Bristow M., Maisch B., Mautner B., O'Connell J. et al.: Report of the 1995 World Health Organisation/ International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93 (5): 841-42
- <sup>2</sup> Abelmann WH., Lorell BH.: The Challenge of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989;13: 1219- 39
- <sup>3</sup> Maron BJ., Epstein SE.: Hypertrophic cardiomyopathy: a discussion of nomenclature. *Am J Cardiol* 1979; 43: 1242-1244
- <sup>4</sup> Krehl L.: Beitrag zur Kenntnis der idiopathischen Herzmuskelerkrankung. *Dtsch Arch Klein Med* 1981; 48 : 414- 431
- <sup>5</sup> Josserand E., Gallavardin L.: De l'asystolie progressive des jeunes sujets par myocardite subaigue primitive. *Arch Gen Med* 1901; 6 : 684-704
- <sup>6</sup> Schmincke A.: Über die linksseitige muskuläre Konusstenose. *Dtsch Med Wschr* 1907; 50 : 2082
- <sup>7</sup> Evans W.: Familial cardiomyopathy. *Br Heart J* 1949; 11: 68-82
- <sup>8</sup> Brock RC.: Functional obstruction of the left ventricle (acquired aortic subvalvular stenosis). *Guys Hosp Rep* 1957; 106: 221-238
- <sup>9</sup> Brigden W.: Uncommon myocardial disease. The noncoronary cardiomyopathy. *Lancet* 1957; 2: 1179- 1243
- <sup>10</sup> Teare D.: Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958; Jan 20(1): 1-8
- <sup>11</sup> Mattingly TW.: The clinical and hemodynamic features of primary myocardial disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1959; 70: 132-41

- 
- <sup>12</sup> Braunwald E., Morrow AG., Cornell WP. et al.: Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: clinical, hemodynamic and angiographic manifestations. *Am J Med* 1960; 924-945
- <sup>13</sup> Goodwin JF., Hollmann D., Cleland WP. et al.: Obstructive cardiomyopathy simulating aortic stenosis. *Br Heart J* 1960; 22: 403- 414
- <sup>14</sup> Steward S., Mason D., Braunwald E. et al.: Impaired rate of impaired left ventricular filling in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis and valvular aortic stenosis. *Circulation* 1968; 37: 8-14
- <sup>15</sup> Harvey WP., Segal JP., Gurel T.: The clinical spectrum of primary myocardial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1964; 7: 17-42
- <sup>16</sup> Doi YL., Mc Kenna WJ.: M-mode echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. Diagnostic criteria and the prediction of obstruction. *Am J Cardio* 1980; 45: 6-14
- <sup>17</sup> Maron BJ., Gottdiener JS., Epstein SE.: Patterns and significance of distribution of LVH in HCM. *Am J Cardiol* 1981; 48: 418- 428
- <sup>18</sup> Goodwin JF et al.: Part III: Hypertrophic cardiomyopathy: Clinical aspects. In Goodwin & Olsen (eds.): *Cardiomyopathies- Realisations and expectations.*; Springer Verlag Berlin/ Heidelberg/ New York 1992 : 67-84
- <sup>19</sup> Barletta G., Lazzeri C., Franchi F., Del Bene R., Michelucci A.: Hypertrophic cardiomyopathy: electrical abnormalities detected by extended- length ECG and their relation to syncope. *Int J Cardiol.* 2004 Oct; 97(1): 43-8
- <sup>20</sup> Lazzeri C., Barletta G., Badia T., Capalbio A., Del Bene R., Franchi F., Gensini GF., Michelucci A.: Multiparametric electrocardiographic evaluation of left ventricular hypertrophy in idiopathic and hypertensive cardiomyopathy. *Ital Heart J.* 2005 Apr; 6(4): 304-10
- <sup>21</sup> Adabag AS., Casey SA., Kuskowski MA., Zenovich AG, Maron BJ.: Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on Holter

---

electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005 Mar 1; 45(5): 697-704

<sup>22</sup> Jansson K., Dahlstrom U., Karlsson E., Nylander E., Walfridsson H., Sonnhag C.: The value of exercise test, Holter monitoring, and programmed electrical stimulation in detection of ventricular arrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1990 Oct; 13(10):1261-7

<sup>23</sup> Toshima H., Koga Y., Uemura S., Zinnouchi J., Kimura N.: Echocardiographic study on hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Heart J.* 1976 May; 17(3):275-89

<sup>24</sup> Maron BJ., Gardin JM., Flack JM., Gidding SS., Kurosaki TT., Bild DE.: Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995; 92: 785- 789

<sup>25</sup> Branzi A., Romeo G., Speechias S.: Genetic heterogeneity of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1987; 7: 129-133

<sup>26</sup> Clark CE., Henry WL., Epstein SE.: Familial prevalence and genetic transmission of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *N Engl J Med* 1973; 289 : 709-714

<sup>27</sup> Greaves S., Roche A., Neutze J. et al.: Inheritance of hypertrophic cardiomyopathy: A cross-sectional and M-mode echocardiographic study of 50 families. *Br Heart J* 1987;58: 259-266

<sup>28</sup> Maron BJ., Bonow RO., Cannon III RO. et al.: Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology and therapy ( first and second part ). *N Engl J Med* 1987; 316: 780-789; 844-852

- 
- <sup>29</sup> Niski H., Kimura A., Harada H. et al.: Possible gene dose effect of a mutant  $\beta$ -myosin heavy chain gene on the clinical expression of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 200: 549-852
- <sup>30</sup> Bonne G., Carrier L., Richard P., Haingue B., Schwartz K.: Familial hypertrophic cardiomyopathy: from mutations to functional defects. *Circ Res* 1998; 83: 580-593
- <sup>31</sup> Marian A., Roberts R.: Molecular genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: genetic markers for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 88- 99
- <sup>32</sup> Hoffmann B., Schmidt- Traub H., Perrot A., Osterziel KJ., Gessner R.: First mutation in cardiac troponin C, L29Q, in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mutat* 2001 Jun; 17(6): 524
- <sup>33</sup> Geisterfer- Lowrance A., Kass S., Tanigawa G., Vosberg HP., Mc Kenna W., Seidmann CE. et al.: A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990 ; 62(5): 999-1006
- <sup>34</sup> Tanigawa G., Jarcho J., Kass S., Solomon SD., Vosberg HP., Seidmann JG. et al.: A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: an alpha/beta cardiac myosin heavy chain hybrid gene. *Cell* 1990 ; 62(5): 991-998
- <sup>35</sup> Bonne G., Carrier L., Richard P., Hainque B., Schwartz K.: Familial hypertrophic cardiomyopathy: from mutations to functional defects. *Circ. Res.* 1998; 83(6) : 580- 593
- <sup>36</sup> Thierfelder L., Watkins H., Mac Rae C., Lamas R., Mc Kenna W., Vosberg HP. et al.: Alpha- tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* 1994; 77 (5): 701-712

- 
- <sup>37</sup> Carrier L., Hengstenberg C., Beckmann JS., Guicheney P., Dufour C., Bercovici J. et al.: Mapping of a novel gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 11. *Nat. Genet.* 1993; 4 (3): 311- 313
- <sup>38</sup> 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 (4): 438- 440
- <sup>39</sup> Poetter K., Jiang H., Hassanzadeh S., Master SR., Chang A., Dalakas MC. et al.: Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. *Nat. Genet.* 1996; 13 (1): 63-69
- <sup>40</sup> 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 (4): 379- 382
- <sup>41</sup> Mogensen J., Klausen IC., Pedersen AK., Egeblad H., Bross P., Kruse TA. et al.: Alpha- cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J. Clin. Invest.* 1999; 103 (10): R39- R43
- <sup>42</sup> Dausse E., Komajda M., Fetler L. et al.: Familial hypertrophic cardiomyopathy. Microsatellite haplotyping and identification of hot spot for mutation in the  $\beta$ - myosin heavy chain gene. *J Clin Invest* 1993; 92: 2807-2813
- <sup>43</sup> Hengstenberg C., Schwartz K.: Molecular genetics of familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 3-10
- <sup>44</sup> Katus HA., Vosberg HP.: Die Herzinsuffizienz als genetische Krankheit: Beispiel Kardiomyopathie. *Internist* 1993; 34 : 902-911
- <sup>45</sup> Anan R., Greve G., Thierfelder L., Watkins H. et al.: Prognostic implications of novel  $\beta$ - cardiac myosin heavy chain gene mutations that

---

cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1994; 93: 280-285

<sup>46</sup> Fananapazir L., Delakas MC., Cryan F. et al.: Missense mutations in the  $\beta$ - myosin heavy chain gene cause central core disease in hypertrophic cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3993-3997

<sup>47</sup> Watkins H., Rosenzweig T., Hwang DS. et al.: Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1106-1114

<sup>48</sup> Watkins H., Thierfelder L., Hwang DS. et al: Sporadic hypertrophic cardiomyopathy due to de novo myosin mutations. *J Clin Invest* 1992; 90 : 1666-1671

<sup>49</sup> Kelly DP., Strauss AW. et al.: Mechanisms of disease. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 1994; 330: 913-919

<sup>50</sup> Gomes AV., Potter JD.: Molecular and cellular aspects of troponin cardiomyopathies. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1015:214-24

<sup>51</sup> Karibe A., Tobacman LS., Strand J., Butters C., Back N., Bachinski LL., Arai AE., Ortiz A., Roberts R., Homsher E., Fananapazir L.: Hypertrophic cardiomyopathy caused by a novel alpha-tropomyosin mutation (V95A) is associated with mild cardiac phenotype, abnormal calcium binding to troponin, abnormal myosin cycling, and poor prognosis. *Circulation* 2001; 103(1): 65-71

<sup>52</sup> Ho CY., Lever HM., DeSanctis R., Farver CF., Seidman JG., Seidman CE.: Homozygous mutation in cardiac troponin T: implications for hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 102(16):1950-5

<sup>53</sup> Maron BJ., Spirito P., Green KJ., Wesley YE., Bonow RO., Arce J.: Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 733-742

- 
- <sup>54</sup> Ohtani T., Hamada M., Hiwada K.: Morphological characteristics of hypertrophic cardiomyopathy estimated by left ventriculography. *Jpn Circ J* 1993; 57(5): 418-425
- <sup>55</sup> Schwartzkopff B., Stark P., Schulte HD., Mundhenke M., Klein RM., Lösse B., Vester EG., Strauer BE.: Frühe postoperative Veränderungen der systolischen und diastolischen Funktion in Ruhe und unter Belastung bei Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie ( HOCM) nach Myektomie. *Z Kardiol* 1997; 86: 438- 449
- <sup>56</sup> Schwammenthal E., Schwartzkopff B., Block M., Johns J., Losse B., Engberding R., Borggrefe M., Breithardt G.: Doppler echocardiographic assessment of the pressure gradient during bicycle ergometry in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1992; 69(19):1623-8
- <sup>57</sup> Schwartzkopff B., Schwammenthal E., Lösse B., Steeg M.; Strauer BE.: Einfluß von Ausmaß und Verteilung der linksventrikulären Hypertrophie auf die Klinik und die Hämodynamik von Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 1992; 81: 15-24
- <sup>58</sup> Klues HG., Leuner C., Kuhn H.: Left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy: increase in gradient after exercise. *J Am Coll Cardiol.* 1992 Mar 1; 19(3): 527-33
- <sup>59</sup> Maron BJ., Shirani J., Pick R., Roberts WC.: Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden death. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Jan; 35 (1):36-44
- <sup>60</sup> Mundhenke M., Schwartzkopff B., Strauer BE.: Structural analysis of arteriolar and myocardial remodelling in the subendocardial region of patients with hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy. *Virchows Arch.* 1997 Oct; 431(4): 265-73
- <sup>61</sup> Schwartzkopff B., Mundhenke M., Strauer BE.: Alterations of the architecture of subendocardial arterioles in patients with hypertrophic

---

cardiomyopathy and impaired coronary vasodilator reserve: a possible cause for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Apr.; 31(5):1089- 96

<sup>62</sup> Maron BJ., Wolfson JK., Epstein SE., Roberts WC.: Morphologic evidence for "small vessel disease" in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Z Kardiol.* 1987; 76 Suppl 3: 91-100

<sup>63</sup> Takemura G., Takatsu Y., Fujiwara H.: Luminal narrowing of coronary capillaries in human hypertrophic hearts: an ultrastructural morphometrical study using endomyocardial biopsy specimens. *Heart* 1998 Jan; 79(1): 78-85

<sup>64</sup> Schwartzkopff B., Dieckerhoff J., Frenzel H., Schulte HD., Lösse B., Motz W., Hort W., Strauer BE.: Dysplastische intramyokardiale Arterien im subaortalen Septum von Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 1992 Aug; 81(8): 456- 63

<sup>65</sup> Adelman AG., Shah PM., Gramiak R., Wrigle E.: Long term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Br Heart J* 1970; 32: 804-811

<sup>66</sup> Spirito P., Maron BJ., Bonow RO., Epstein SE.: Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 60 : 123-129

<sup>67</sup> Kaltenbach M., Hopf R., Kober G., Bussmann WD., Keller M., Petersen Y.: Treatment of hypertrophic cardiomyopathy with verapamil. *Br Heart J* 1979; 42: 35- 42

<sup>68</sup> Spirito P., Seidman CE., Mc Kenna WJ., Maron BJ.: The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J of Med* 1997; 11: 775-785

<sup>69</sup> Mc Kenna WJ., Behr ER. et al.: Hypertrophic cardiomyopathy: Management, risk stratification and prevention of sudden death. *Heart* 2002; 87: 169-176

<sup>70</sup> Pollick C. et al.: Muscular subaortic stenosis. Hemodynamic and clinical improvement after disopyramid. *N Engl J* 1982; 307: 997-999

- 
- <sup>71</sup> Reith S., Klues HG.: Therapie und Risikostratifizierung der hypertrophen Kardiomyopathie- Ein aktueller Überblick. *Z Kardiol* 2003; 92: 1-11
- <sup>72</sup> Kuhn H., Gietzen F.: Transcoronary ablation of septal hypertrophy (TASH): supersedes it the surgery (myectomy) ? *Herz*. 1999 Dec;24(8): 647-51
- <sup>73</sup> Ishida Y., Meisner JS., Tujioka K., Gallo JL., Yoran C., Frater RWM., Yellin EL.: Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation* 1986; 74:187-197
- <sup>74</sup> ten Berg JM., Suttorp MJ., Knaepen PJ., Ernst MPG., Freddy EE., Jaarsam W.: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy- initial results and long term follow up after morrow septal myectomy. *Circulation* 1994; 90:1781-1785 (75)
- <sup>75</sup> Okura K.: Changes in cardiac output during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the study of these influences on exercise intolerance. *Cardiol Rev*. 2001; 9(2): 70-76
- <sup>76</sup> Bircks W., Schulte HD.: Surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with special reference to complications and to apical hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1983; 4: Suppl F: 187-90
- <sup>77</sup> Maron BJ., Epstein SE., Morrow AG.: Symptomatic status and prognosis of patients after operation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: efficacy of left ventricular septal myotomy and myectomy. *European Heart J* 1983; 4 (Suppl F): 175-185
- <sup>78</sup> Schulte HD., Bircks WH., Lösse B., Godehardt EA., Schwartzkopff B.: Prognosis of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after transaortic myectomy. Late results up to 25 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 709-717

- 
- <sup>79</sup> Seiler C., Hess O., Schoenbeck M., Turina J., Jenni R., Turina M., Krayenbühl HP.: Long- term follow- up of medical versus surgical therapy for hypertrophic cardiomyopathy: A retrospective study. *Am J Cardiol* 1991;17: 634-642
- <sup>80</sup> Schulte HD., Gramsch- Zabel H., Schwartzkopff B.: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: surgical treatment. *Schweiz Med Wochenschr.* 1995; 125: 1940-1949
- <sup>81</sup> Cleland WP. et al.: The surgical management of obstructive cardiomyopathy. *J Cardiovasc Surg* 1963; 4: 489-491
- <sup>82</sup> Morrow AG., Brockenbrough EC.: Surgical treatment of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: technic and hemodynamic results of subaortic ventriculomyotomy. *Ann Surg* 1961; 154: 181-189
- <sup>83</sup> Morrow AG., Reitz BA., Epstein SE., Henry WL., Concle DM., Itscoitz SB., Redwood DR.: Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and results of pre- and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation* 1975 Jul; 52(1): 88-102
- <sup>84</sup> Schoendube FA., Klues HG., Reith S., Flachskampf FA., Messmer BJ., Hanrath P.: Long term clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular mitral apparatus. *Circulation* 1995; 92 (Suppl. II): II-122-127
- <sup>85</sup> Schulte HD, Borisov K., Gams E., Gramsch- Zabel H., Lösse B., Schwartzkopff B.: Management of symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy- long- term results after surgical therapy. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 47(4): 213-8
- <sup>86</sup> Kuhn H., Gietzen F., Mercier J., Lösse B., Kohler E., Schulte HD., Bircks W., Loogen F.: Clinical aspects, course and prognosis of various forms of hypertrophic cardiomyopathy. *Z Kardiol.* 1983; 72(2): 83-98

- 
- <sup>87</sup> Klues HG., Leuner Ch., Kuhn H.: Left ventricular outflowtract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy; increase in gradient after exercise. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 527- 533
- <sup>88</sup> Morrow AG., Koch J., Marin BI., Kent KM., Epstein SE.: Left ventricular myotomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and previous cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1980; 46: 313-316
- <sup>89</sup> Mohr R., Schaff H., Danielson GK., Puga FJ., Pluth JR., Tajik AJ.: The outcome of surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 666-674
- <sup>90</sup> Borggrefe M., Chen X., Block M., Haverkamp W., Hindricks G., Shenasa M., Breithardt G.: The role of ICD in patients with dilated and hypertrophic cardiomyopathy . *Pace* 1992; 15:616-626
- <sup>91</sup> Schulte HD., Bircks W., Losse B., Schwartzkopff B.: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: surgical therapy. *Fortschr Med.* 1992 Sep 30; 110(27): 489- 493
- <sup>92</sup> Fananapazir L., Epstein ND., Curiel RV., Panza JA., Tripodi D., McAreavey D.: Long- term results of dual- chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 2731-2742
- <sup>93</sup> Braunwald E.: A new treatment for hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.*1997; 18:709-710
- <sup>94</sup> Gietzen F., Leuner Ch., Gerenkamp Th., Kuhn H.: Relief of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy by transient occlusion of the first septal branch of the left coronary artery . *Eur Heart J.* 1994;15-Abstr.-Suppl.:125
- <sup>95</sup> Kuhn H., Gietzen F., Leuner Ch., Gerenkamp T.: Induction of subaortic septal ischemia to reduce obstruction in hypertrophic obstruction

---

cardiomyopathy: studies to develop a new catheter- based concept of treatment. Eur Heart J 1997; 18: 846- 851

<sup>96</sup> Sigwart U.: Non- surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. The Lancet 1995; 364: 211-214

<sup>97</sup> Gietzen F., Leuner Ch., Gerenkamp Th., Kuhn H.: Katheter-interventionelle Therapie der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie durch Alkoholablation des ersten Septalastes der linken Koronararterie. Z. Kardiol. 1996; 85-Abstr.- Suppl. 2:3

<sup>98</sup> Gietzen F., Leuner Ch., Gerenkamp Th., Kuhn H.: Transcoronary ablation of septal hypertrophy. A new catheter interventional therapy of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Circulation 1996; 94 : 1- 84

<sup>99</sup> Knight CJ., Gunning M., Henein M. et al.: Gradient reduction following non-surgical septal reduction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy is maintained over three month follow up. Eur Heart J.1996; 17-Abstr.- Suppl.: 508

<sup>100</sup> Gleichmann U., Seggewiß H., Faber L.,Faßbender D.,Schmidt HK., Strick S.: Kathethertherapie der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie. Dtsch. Med. Wschr. 1996; 121:679-685

<sup>101</sup> Seggewiß H., Gleichmann U., Faber L.,Faßbender D.,Schmidt HK., Strick S.: Catheter treatment of hypertrophic cardiomyopathy: Acute hemodynamic and clinical results. Circulation 1996; 1- 84

<sup>102</sup> Gleichmann U., Seggewiss H.: Klinik und Therapie der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie. Medizin. Klinik 1998; 93 : 260- 267

<sup>103</sup> Pokorski RJ.: Hypertrophic cardiomyopathy: risk factors for life and living benefits insurance. J Insur Med. 2002; 34(1): 43-60

<sup>104</sup> 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(6):994-6

<sup>105</sup> Cannan CR., Reeder GS., Bailey KR., Melton LJ. 3rd., Gersh BJ.: Natural history of hypertrophic cardiomyopathy. A population-based Study, 1976 through 1990. *Circulation* 1995;92(9): 2488-95

<sup>106</sup> Tullio D., Valerio A., Tucci C.: Ventricular arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. When and how to treat. *Minerva Cardioangiol* 1997; 45(10): 495- 501

<sup>107</sup> Candell-Riera J., Romero- Farina G., Galve E., Armadans L., Palet J., Castell- Conesa J.: Hypertrophic cardiomyopathy in adult patients. Clinical course and prognostic factors in 119 patients. *Med Clin (Barc.)* 2004;123(1):1-4

<sup>108</sup> Elliott PM., Gimeno Blanes JR., Mahon NG., Poloniecki JD., Mc Kenna WJ.: Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2001 Feb 10; 357(9254): 420- 4

<sup>109</sup> Arteaga E., Ianni BM., Fernandes F., Mady C.: Benign outcome in a long-term follow-up of patients with hypertrophic cardiomyopathy in Brazil. *Am Heart J.* 2005 Jun; 149(6):1099-105

<sup>110</sup> Gietzen FH., Schummelfelder J., Neuser H., Brunn J., Schumacher B., Kerber S.: Interventional Treatment in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Herz* 2005 Feb; 30(2): 102-110

<sup>111</sup> Cecchi F., Olivotto I., Lazzeroni E., Chiriatti G. et al.: Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a non selected population. The Experience of the Italian Multicenter Cardiomyopathy Study. *G Ital Cardiol* 1997; 27(11): 1133-43

- 
- <sup>112</sup> Maul FD., Hopf R., Standke R., Richter H., Olbrich HG., Hap J.: Radionuclide ventriculography: acute and chronic response in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Z. Kardiol* 1987; 76 (Suppl 3) : 39-45
- <sup>113</sup> Standke R., Hör G., Maul D.: Fully automated equilibrium radionuclide ventriculography. Proposal of a method for routine use: exercise and follow-up. *Eur J Nucl Med* 1983; 8:77-83
- <sup>114</sup> Lösse B., Kuhn H.: Exercise studies in patients with cardiomyopathy. *Herz* 1982;7(2):91-108
- <sup>115</sup> Lösse B., Kuhn H., Loogen F., Schulte HD.: Exercise performance in hypertrophic cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 1983;4 Suppl F:197-208
- <sup>116</sup> Schwartzkopff B., Schwammenthal E., Lösse B., Steeg M., Strauer BE.: Effect of extent and distribution of left ventricular hypertrophy on clinical aspects and hemodynamics of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Z Kardiol* 1992; 81(1):15-24
- <sup>117</sup> Chikamori T., Counihan PJ., Doi YL., Takata J., Stewart JT., Frenneaux MP., Mc Kenna WJ.: Mechanism of exercise limitation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(3): 507- 12
- <sup>118</sup> Nihoyannopoulos P., Karatasakis G., Frenneaux M., Mc Kenna WJ., Oakley CM.: Diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy: relation to exercise performance. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19:536- 40
- <sup>119</sup> 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 : 11-19
- <sup>120</sup> Curtius JM., Neumeier WM., Loogen F.: Doppler echocardiography analysis of left ventricular inflow patterns in hypertrophic cardiomyopathy pre- and postoperatively. *Z Kardiol.* 1988; 77(5): 271-277

---

<sup>121</sup> Jones S., Elliott PM., Sharma S., Mc Kenna WJ., Whipp BJ.: Cardiopulmonary responses to exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 1998; 80(1): 60-67

<sup>122</sup> Briguori C., Betocchi S., Romano M., Manganelli F., Losi MA., Ciampi Q., Gottilla R., Lombardi R. et al.: Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy depends on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 1999, 84: 309- 315

<sup>123</sup> Frenneaux MP., Porter A., Caforio ALP., Odawara H., Counihan PJ., Mc Kenna WJ.: Determinants of exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Coll Cardiol* 1989; 13 : 1521- 1526

<sup>124</sup> Lösse B., Kuhn H., Krönert H., Rafflenbeul D., Kirschner P., Schulte HD., Loogen F.: Hämodynamische Auswirkungen konservativer und operativer Therapie bei der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 1980; 69 : 470- 477

<sup>125</sup> Lele SS., Thomason HL., Seo H., Belenkie I., Mc Kenna WJ., Frenneaux MP.: Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. Role of stroke volume limitation, heart rate, and diastolic filling characteristics. *Circulation* 1995 Nov 15; 92(10): 2886 – 94

<sup>126</sup> Lösse B., Kuhn H., Loogen F., Schulte HD.: Exercise performance in hypertrophic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 1983; Nov; 4 Suppl F: 197- 208

<sup>127</sup> Schwartzkopff B., Schwammenthal E., Lösse B., Steeg M., Strauer BE.: Einfluß und Ausmaß und Verteilung der linksventrikulären Hypertrophie auf die Klinik und die Hämodynamik von Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 1992; 81: 15 – 24

<sup>128</sup> Shirani J., Pick R., Roberts WC., et al.: Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden death. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 36-44

- 
- <sup>129</sup> Lombardi R., Betocchi S., Losi MA., Tocchetti CG., Aversa M., Miranda M., D'Alessandro G., Cacace A., Ciampo Q., Chiariello M.: Myocardial collagen turnover in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 108(12): 1455- 60
- <sup>130</sup> Fassbach M., Schwartzkopff B.: Elevated serum markers for collagen synthesis in patients with hypertrophic cardiomyopathy and diastolic dysfunction. *Z Kardiol* 2005; 94:328-35
- <sup>131</sup> Mundhenke M., Schwartzkopff B., Stark P., Schulte HD., Strauer BE.: Myocardial collagen type I and impaired left ventricular function under exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 50(4): 216-22
- <sup>132</sup> Boeringer G., Mundhenke M., Stark P., Schulte HD., Strauer BE., Schwartzkopff B.: Immunohistochemical video- microdensitometry of myocardial collagen type I and type III. *Histochem. J.* 1998; 30(11): 783- 91
- <sup>133</sup> Schwartzkopff B., Dieckerhoff J., Frenzel H., Schulte HD., Lösse B., Motz W., Hort W., Strauer BE.: Dysplastic intramyocardial arteries with subaortic septum in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Z Kardiol* 1992 Aug; 81(8): 456- 63
- <sup>134</sup> Schwartzkopff B., Stark P., Schulte HD., Mundhenke M., Klein RM., Lösse B., Vester EG., Strauer BE.: Frühe postoperative Veränderungen der systolischen und diastolischen Funktion in Ruhe und unter Belastung bei Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie ( HOCM ) nach Myektomie. *Z Kardiol* 1997; 86: 438- 449
- <sup>135</sup> Martin WA., Sigwart U.: Who and how to treat with non- surgical myocardial reduction therapy in hypertrophic cardiomyopathy: long-term outcome. *Heart Fail Monit* 2002; 3(1): 15-27
- <sup>136</sup> Veselka J., Honek T.: Early remodeling of left ventricle and improvement of myocardial performance in patients after percutaneous

---

transluminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2003; 88(1): 27- 32

<sup>137</sup> Spencer WH., Roberts R.: Alcohol septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. The need for a registry. *Circulation* 2000; 102: 600

<sup>138</sup> Schulte HD., Borisov K., Gams E., Gramsch- Zabel H., Lösse B., Schwartzkopff B.: Management of symptomatic hypertrophic cardiomyopathy- long- term results after surgical therapy. *Thorac Cardiovasc. Surg.* 1999; 47(4): 213- 8

<sup>139</sup> Losse B., Loogen F., Schulte HD.: Hemodynamic long- term results after medical and surgical therapy of hypertrophic cardiomyopathies. *Z Kardiol* 1987; 76 Suppl 3: 119-30

<sup>140</sup> Nakano K., Kawazoe K., Nagata S., Eishi K., Kobayashi J., Sasako Y., Isobe F., Kosakai Y., Kito Y., Kawashima Y.: Evaluation of surgical procedures based on the types of hypertrophied obstructive cardiomyopathy. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1995; 43(12): 1885- 9

<sup>141</sup> Schulte HD., Gramsch- Zabel H., Schwartzkopff B., Gams E.: Hypertrophic cardiomyopathy ( HCM). Surgical versus drug therapy. *Z Kardiol* 1999; 88(3): 163-72

<sup>142</sup> Lösse B., Loogen F., Schulte HD.: Hemodynamic long- term results after medical and surgical therapy of hypertrophic cardiomyopathies. *Z Kardiol.* 1987; 76 Suppl 3: 119-30

<sup>143</sup> Kaltenbach M., Hopf R., Kober G., Bussmann WD., Keller M., Petersen Y.: Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with verapamil. *British Heart J.* 1979; 42 : 35- 42

<sup>144</sup> Kaltenbach M., Hopf R. : Konservative medikamentöse Behandlung der hypertrophen Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 1982; 71 : 795- 805

- 
- <sup>145</sup> Lösse B., Kuhn H., Loogen F.: Klinische und hämodynamische Effekte von Verapamil bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 1982; 71 : 813- 819
- <sup>146</sup> Elliott PM., Poloniecki DJ., Dieckie S., Sharma S., Monserrat L., Varnava A., Mahom NG., Mc Kenna WJ.: Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36 : 2212- 2218
- <sup>147</sup> Mc Kenna WJ., Behr ER.: Hypertrophic cardiomyopathy: Management, risk stratification and prevention of sudden death. *Heart* 2002; 87: 169- 176
- <sup>148</sup> Sadoul N., Prasad K., Elliott PM., Banerjee S., Frenneaux MP., Mc Kenna WJ.: Prospective prognostic assesement of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 96: 2987- 2991
- <sup>149</sup> Lewis JF., Maron BJ.: Elderly patients with hypertrophic cardiomyopathy: A subset with distinctive left ventricular morphology and progressive clinical course late in life. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:36-44
- <sup>150</sup> Maron BJ., Spirito P.: Impact of patient selection biases on the perception of hypertrophic cardiomyopathy and its natural history. *Am J Cardiol* 1993 Oct 15; 72(12): 970-2
- <sup>151</sup> Maron BJ., Mc Kenna WJ., Danielson GK., Kappenberger LJ., Kuhn HJ., Soldman 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1687-713
- <sup>152</sup> Maron BJ., Mc Kenna WJ., Danielson GK., Kappenberger LJ., Kuhn HJ., Soldman 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2003; 24:1965-91

<sup>153</sup> Keller D., Linka A., Buser P., Osswald S.: Familiäre hypertrophe Kardiomyopathie- eine komplexe, heterogene Erkrankung. *Schweiz Med Forum* 2005; 5: 75-79

<sup>154</sup> Keller D., Osswald S., Brink M.: Familiäre hypertrophe Kardiomyopathie: Genetik und molekulare Mechanismen. *Schweiz Med Forum* 2005; 5: 90-93

<sup>155</sup> Hullin R., Mohacsi PJ., Hess OM.: Familiäre Formen der nicht-ischämischen Kardiomyopathie. *Schweiz Med Forum* 2003; 13: 310-18

<sup>156</sup> Mc Kenna W., Deanfield J., Faruqi A., England D., Oakley C., Goodwin J.: Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol.* 1981; 47(3):532-538

<sup>157</sup> Takagi E., Yamakado T., Nakano T.: Prognosis of completely asymptomatic adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33(1): 206- 11

<sup>158</sup> Gueffet JP., Langlard JM., Burban M., Campion L., Bouhour JB.: Hypertrophic cardiomyopathy. Long- term clinical development in a regional cohort of 243 patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001; 94(9): 967-974

<sup>159</sup> Pelliccia F., Cianfrocca C., Romeo F., Reale A.: Natural history of hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *Cardiology* 1991; 78 : 329-333

<sup>160</sup> Autore C., Bernabo P., Barilla CS., Bruzzi P. Spirito P.: The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic

---

cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Apr 5; 45(7):1076- 80

<sup>161</sup> Arteaga E., Ianni BM., Fernandes F., Mady C.: Benign outcome in a long- term follow- up of patients with hypertrophic cardiomyopathy in Brazil. *Am Heart J.* 2005 Jun; 149(6): 1099-105

<sup>162</sup> Kyriakidis M., Triposkiadis F., Anastasakis A., Theopistou A., Tocta R., Barbetseas J., Gialafos J.: Hypertrophic cardiomyopathy in Greece: clinical course and outcome. *Chest.* 1998 Oct; 114(4): 1091-6

<sup>163</sup> Maron BJ., Lipson L.C., Roberts WC., Savage DD., Epstein SE: Malignant hypertrophic cardiomyopathy: identification of a subgroup of families with unusually frequent premature deaths. *Am J. Cardiol.* 1978; 41: 1133- 40

<sup>164</sup> Maron BJ., Roberts WC., MC Allister HA., Rosing DR., Epstein SE.: Sudden death in young athletes. *Circulation* 1980 Aug; 62(2): 218- 29

<sup>165</sup> Maron BJ., Roberts WC., Epstein SE.: Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: A profile of 78 patients. *Circulation* 1982; 65:1388- 1394

<sup>166</sup> Maron BJ., Roberts WC., Edwards JE., MC Allister HA. Jr., Foley DD., Epstein SE.: Sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy: characterization of 26 patients with functional limitation. *Am J Cardiol.* 1978 May; 41(5):803- 10

<sup>167</sup> Sugihara N., Shimizu M., Suematsu T., Horita Y., Shimizu K., Ohsato K., Shibayama S., Nakao T., Kitamura M., Takeda R.: Early diastolic dysfunction of the left ventricle affected by hypertrophy and abnormal histopathology in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Cardiol* 1990; 20(1): 71- 81

<sup>168</sup> Ohsato K., Shimizu M., Sugihara N., Konishi K., Takeda R.: Histopathological features related to diastolic function in myocardial hypertrophy. *Japanese circulation journal* 1992; 56(4): 325-333

- 
- <sup>169</sup> Mundhenke M., Schwartzkopff B., Stark P., Schulte HD., Strauer BE.: Myocardial collagen type I and impaired left ventricular function under exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Thorac Cardivasc Surg.*2002; 50(4): 216-22
- <sup>170</sup> Yamanari H., Kakishita M., Fujimoto Y., Hashimoto K., Kiyooka T., Katayama Y., Otsuka F., Emori T., Uchida S., Ohe T.: Effect of a myocardial perfusion abnormalities on regional myocardial early diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart and vessels* 1997; 12 ( 4 ): 192- 198
- <sup>171</sup> Emoto R., Yokato Y., Miki T., Nomura H., Usuki S., Chou HAT., Kurozumi H., Seo T., Fukuzaki H.: Prognosis of hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic and postmortem histopathological study of 30 patients. *J Cardiol* 1988; 18 ( 3 ): 695- 703
- <sup>172</sup> Huang CM., Young MS., Wie J.: Predictors of short- term outcome in Chinese patients with ambulatory heart failure for heart transplantation with ejection fraction < 25 %. *Jpn Heart J.* 2000 May; 41(3):349-69
- <sup>173</sup> Gavazzi A., Lanzarini L., Cornalba C., Desperati M., Raisaro A., Angoli L., De Servi S., Specchia G.: Dilated ( congestive ) cardiomyopathy. Follow- up study of 137 patients. *G Ital Cardiol.* 1984 Jul; 14(7): 492-8
- <sup>174</sup> Maire R., Hess OM., Turina J., Greminger P., Krayenbuhl HP.: Long-term follow- up and prognosis of dilated cardiomyopathy. *Schweiz Med Wochenschr* 1985 Nov 9; 115 (45): 1609- 12
- <sup>175</sup> Yoshida M., Nakamura Y., Fukuhara T., Higashikawa M., Okada M., Shichiri G., Kinoshita M.: Prognostic determinants of hypertrophic cardiomyopathy- the results of the Shiga Cardiomyopathy Study. *Jpn Circ J* 1995; 59(11): 745-53
- <sup>176</sup> Nienaber CA., Hiller S., Spielmann RP., Geiger M., Kuck KH.: Risk of synkope in hypertrophic cardiomyopathy: a multivariate analysis of prognostic variables. *Z Kardiol* 1990; 79(4): 286-96

- 
- <sup>177</sup> Böhm M., Zolk O.: The role of the cardiac endothelin system in heart failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2000 Jun; 15(6):758-60
- <sup>178</sup> Mundhenke M., Schwartzkopff B., Köstering M., Deska U., Klein RM., Strauer BE.: Endogenous plasma endothelin concentrations and coronary circulation in patients with mild dilated cardiomyopathy. *Heart.* 1999 Mar; 81(3):278-84
- <sup>179</sup> Böhm M.: Pathophysiology in heart failure today. *Herz* 2002 Mar; 27(2):75-91
- <sup>180</sup> Candell- Riera J., Romero- Farina G., Galve E., Armadans L., Palet J., Castell- Conesa J.: Hypertrophic cardiomyopathy in adult patients. Clinical course and prognostic factors in 119 patients. *Med Clin (Barc.)* 2004; 5; 123(1): 1-4
- <sup>181</sup> Eriksson MJ., Sonnenberg B., Woo A., Rakowski P., Parker TG., Wigle ED., Rakowski H.: Long- term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 20, 39 ( 4 ) : 638 – 45
- <sup>182</sup> Fay WP., Taliercio CP., Ilstrup DM., Tajik AJ., Gersh BJ.: Natural history of hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16 (4) : 821- 826
- <sup>183</sup> Albanesi Filho FM., Girardi JM., Castier MB., Ginefra P.: Influence of atrial fibrillation in the natural history of hypertrophic cardiomyopathy. *Arq Bras Cardiol* 1994; 62 ( 5 ) : 337- 41
- <sup>184</sup> Kuck KH.: Arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20 (10): 2706- 13
- <sup>185</sup> Grobety M, Schlaepfer J, Kappenberger L, Fromer M.: Sudden death in hypertrophic obstructive and non- obstructive cardiomyopathy: can it be prevented ? *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127 ( 15 ) : 623- 30

- 
- <sup>186</sup> Tullio D, Valerio A, Tucci C: Ventricular arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. When and how to treat ? *Minerva Cardioangiol* 1997; 45(10) : 495- 501
- <sup>187</sup> Nienaber CA, Hiller S, Spielmann RP, Geiger M, Kuck KH: Risk of syncope in hypertrophic cardiomyopathy: a multivariate analysis of prognostic variables. *Z Kardiol* 1990; 79(4): 286- 96
- <sup>188</sup> Mc Kenna WJ, Franklin RC, Nihoyannopoulos P, Robinson KC, Deanfield JE: Arrhythmia and prognosis in infants, children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11(1): 147-53
- <sup>189</sup> Suwa M., Hirota Y., Nakayama Y., Yoneda Y., Kawamura K.: Natural course of hypertrophic cardiomyopathy: clinical, hemodynamic and echocardiographic features in the end stage. *J Cardiol Suppl.* 1987; 16:65-78
- <sup>190</sup> Olivetto 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- 2524
- <sup>191</sup> Mc Kenna WJ., England D., Doi Y., Deanfield JE., Oakley CM., Goodwin JF.: Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. Influence on prognosis. *Br Heart J* 1981; 46:168-72
- <sup>192</sup> Ten Cate FJ.: Prognosis of hypertrophic cardiomyopathy. *J Insur Med* 1996; 28(1): 42-45
- <sup>193</sup> Sadoul N., de Chillou C., Aliot E., Mc Kenna WJ.: Evaluation of the risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1999 Apr; 92 Spec No 1: 65- 73
- <sup>194</sup> Maron BJ., Fananapazir L.: Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992 Jan; 85(1Suppl.): 157-63
- <sup>195</sup> Fananapazir L., Chang AC., Epstein SE., McAreavey D.: Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy: prospective evaluation of a

---

therapeutic strategy based on clinical, Holter, hemodynamic, and electrophysiological findings. *Circulation* 1992; 86 : 730- 740

<sup>196</sup> De la Morena Valenzuela G., Riuperez Abizanda JA., Pico Aracil F., Ruiz Ros JA., Campos Peris JV., Sanchez Munoz JJ.: Hypertrophic myopathy (II). 24-hour electrocardiographic monitoring and its relation to the echocardiographic characteristics. *Rev Esp cardiol* 1991; 44(3): 168-173

<sup>197</sup> Monserrat L., Elliott PM., Gimeno JP., Sharma S., Penas- Lado M., Mc Kenna WJ.: Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Sep.3;42(5):880-1

<sup>198</sup> Marian AJ., Mares A Jr., Kelly DP., Yu QT., Abchee AB., Hill R., Roberts R.: Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Varibility Eur Heart J*. 1995; 16(3): 368- 376

<sup>199</sup> Mc Kenna W., Deanfield J., Faruqui A., England D., Oakley C., Goodwin J.: Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J. Cardiol* 1981; 47(3) : 532-538

<sup>200</sup> Mc Cully RB., Nishimura RA., Tajik AJ., Schaff HV., Danielson GK.: Extent of clinical improvement after surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1996; 94(3): 467-71

<sup>201</sup> Schulte HD., Borisov K., Gams E., Gramsch- Zabel H., Losse B., Schwartzkopff B.: Management of symptomatic hypertrophic cardiomyopathy- long-term results after surgical therapy. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1999; 47(4):213-8

<sup>202</sup> Kuhn H., Gietzen F., Mercier J., Losse B., Kohler E., Schulte HD., Bircks W., Loogen F.: Clinical aspects, course and prognosis of various forms of hypertrophic cardiomyopathy. *Z Kardiol* 1983; 72(2): 83-98

---

## Lebenslauf

Name : Rudzki  
Vorname : Kerstin  
Geburtsdatum/-ort : 14.03.1976, Düsseldorf

### **Ausbildungsdaten:**

Schulbildung: 1982 – 1984 Anne- Frank- Grundschule, Ratingen  
1984 – 1995 Theodor- Heuss- Gymnasium, Ratingen  
Abschluß : Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung: 1995 – 2002 Heinrich- Heine- Universität zu Düsseldorf

AIP – Stelle: 06/2002 – 12/2003 Fachabteilung Innere Medizin am  
Klinikum Krefeld. Chefarzt Prof. Dr. med. Frieling

Assistenzärztin: 01/2004 – 12/2004 Fachabteilung Innere Medizin am  
Klinikum Krefeld. Chefarzt Prof. Dr. med. Frieling

02/2005 – 07/2005 Fachabteilung Chirurgie.  
Praxis Dres. med. W. Fischer und M. Keulen, Krefeld

seit 08/2005 Fachabteilung Allgemeinmedizin.  
Praxis Dres. med. Rudzki und Podlinski, Ratingen

Ratingen, den 29.08.2006

# Prognostische Bedeutung klinischer und hämodynamischer Parameter bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM)

(Abstract)

## Einleitung :

Bei der hypertrophen Kardiomyopathie handelt es sich um eine primäre Herzmuskelerkrankung mit zumeist asymmetrischer Hypertrophie des interventrikulären Septums, die bei Vorliegen einer Einengung des linksventrikulären Ausflußtraktes mit Ausbildung eines systolischen intraventrikulären Druckgradienten als obstruktive Form (HOCM), und bei Fehlen als nicht obstruktive Form (HNCM) bezeichnet wird. Wesentliche hämodynamische Charakteristika der HCM sind die infolge der zunehmenden Myokardhypertrophie gestörte ventrikuläre Relaxation und erhöhte Ventrikelsteifigkeit mit daraus resultierender diastolischer Funktionsstörung. Häufige klinische Symptome sind Belastungsdyspnoe, Leistungsminderung und pectangiforme Beschwerden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Bedeutung verschiedener klinischer sowie hämodynamischer Parameter für den weiteren Krankheitsverlauf sowie die Prognose von Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie zu untersuchen. Ergänzend widmeten wir uns der Frage, ob die einzelnen NYHA- Klassen einen Rückschluß auf die hämodynamische Situation der HCM- Patienten zulassen.

## Material und Methoden :

177 HCM- Patienten bildeten die Datenbasis für unser 3-jähriges prospektives Studienprotokoll über einen Beobachtungszeitraum von 1997 bis 2000 (113 Männer und 64 Frauen im mittleren Alter von  $56,45 \pm 15,61$  Jahren). Alle integrierten Patienten erhielten sowohl zu Beginn (n=177) als auch am Ende (n=164) der Verlaufsbeobachtung einen standardisierten Fragebogen, der der Erfassung der aktuellen subjektiven Beschwerdesymptomatik und ihrer Veränderungen im Verlauf diente. Die Evaluierung verschiedener objektiver Parameter erfolgte mittels Ruhe- und Langzeit- EKG sowie Echokardiographie sowohl zu Beginn (n=177) als auch am Ende (n=164) der Studie. Einzelne hämodynamische Parameter wurden bei einigen Patienten durch jeweils in Ruhe und unter symptomlimitierter Ergometer- Belastung durchgeführter Einschwemm-katheterisierung und Herzbinnenraum-szintigraphie sowohl 1997 (n=74) als auch 2000 (n=64) bestimmt.

## Ergebnisse :

In Bezug auf die Hämodynamik von HCM- Patienten konnten wir zeigen, daß ein Anstieg der NYHA- Klasse mit **1**) einem signifikant geringeren Herzindex (in  $l/min/m^2$ ) sowohl in Ruhe (NYHA I:  $3,45 \pm 0,52$  vs. NYHAIII/IV:  $2,14 \pm 0,52$ ) ( $p < 0,001$ ) als auch unter maximaler Belastung (NYHA I:  $7,44 \pm 1,31$  vs. NYHAIII/IV:  $5,62 \pm 1,21$ ) ( $p < 0,001$ ), **2**) einer signifikant geringeren maximal erreichten Wattstufe (in Watt) ( $102,81 \pm 39,5$  vs.  $67,44 \pm 27,02$ ) ( $p < 0,001$ ), **3**) einem signifikant höheren mittleren pulmonalarteriellen Druck (in mmHg) in Ruhe ( $12,4 \pm 2,71$  vs.  $20,29 \pm 3,3$ ) ( $p < 0,001$ ) und unter Belastung ( $30,94 \pm 7,21$  vs.  $42,67 \pm 10,09$ ) ( $p = 0,001$ ) **4**) einem signifikanten höheren mittleren pulmonalkapillären Druck (in mmHg) in Ruhe ( $8,69 \pm 2,18$  vs.  $12,64 \pm 3,49$ ) ( $p = 0,020$ ) und unter Belastung ( $22,94 \pm 3,87$  vs.  $30,93 \pm 7,31$ ) ( $p < 0,001$ ) sowie **5**) einer echokardiographisch meßbaren signifikanten größeren Dicke des interventrikulären Septums (in mm) ( $17,06 \pm 3,59$  vs.  $21,15 \pm 5,09$ ) ( $p = 0,015$ ) einherging. Die Ejektionsfraktion in Ruhe und unter Belastung sowie die Herzfrequenz zeigten hingegen keine Unterschiede. Bei Patienten mit einer Verbesserung des subjektiven Allgemeinzustandes (n=53) im Verlauf ließ sich beim Vergleich 1997 mit 2000 eine signifikante Besserung der klinischen Beschwerden mit seltener beklagter Dyspnoe (Anteil 1997: 67,9% vs. Anteil 2000: 49,1%) ( $p = 0,021$ ) und Angina pectoris- Beschwerden unter Belastung (56,6% vs. 30,2%) ( $p = 0,004$ ) sowie eine Abnahme der mittleren funktionellen NYHA- Klasse ( $2,34 \pm 0,81$  vs.  $1,87 \pm 0,98$ ) ( $p = 0,001$ ), eine höhere maximal erreichte Wattstufe ( $84,52 \pm 34,89$  vs.  $98,81 \pm 29,02$ ) ( $p = 0,012$ ), und ein niedrigerer PC- Druck unter maximaler Belastung ( $28,76 \pm 5,2$  vs.  $24,48 \pm 7,69$ ) ( $p = 0,048$ ) nachweisen. Eine Verschlechterung der klinischen Beschwerdesymptomatik (n=42) zeigte entgegengesetzte Effekte auf.

Vergleiche der 9 innerhalb unseres 3-jährigen Studienzeitraums kardial verstorbenen mit den 164 am Ende noch lebenden Patienten (Verbleib 1 Patientin unklar & 3 nicht-kardial verstorbene) sowie Berechnungen des kumulativen Überlebens verdeutlichten, daß eine hohe NYHA- Klasse (III/IV) ( $p = 0,048$ ), eine niedrige maximal erreichte Wattstufe von  $\leq 50$  Watt ( $p = 0,021$ ), ein niedriger Herzindex ( $l/min/m^2$ ) in Ruhe ( $p = 0,005$ ) sowie unter Belastung ( $p = 0,042$ ), eine Dicke des IVS von  $\geq 20$  mm ( $p = 0,009$ ), eine linksatriale Größe von  $\geq 48$  mm ( $p = 0,023$ ), eine absolute Arrhythmie ( $p < 0,001$ ) und intermittierende ventrikuläre Tachykardie ( $p < 0,001$ ) im Langzeit-EKG sowie ein weibliches Geschlecht ( $p = 0,041$ ) bei Patienten mit einer HCM mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Der Nachweis eines oder mehrerer dieser prognostisch ungünstigen Parameter bei den HCM- Patienten (n=147) war mit einer mittleren Absterberate von 2,04%/Jahr verbunden, wohingegen alle HCM Patienten ohne nachweisbaren Risikofaktor (n=24) am Ende unserer 3-jährigen Verlaufsbeobachtung noch lebten.

## Schlussfolgerung :

Der Grad der funktionellen NYHA- Klasse läßt eine Schlußfolgerung auf die körperliche und hämodynamische Situation der HCM- Patienten zu. Wesentlich sind dabei die maximal erreichte Wattstufe, die Druckverhältnisse im kleinen Kreislauf, der Herzindex in Ruhe und unter Belastung sowie die Dicke des interventrikulären Septums. Subjektiv empfundene Abweichung des Allgemeinzustandes korrelierten mit objektivierbaren klinischen und hämodynamischen Modifikationen. Unsere Daten deuten ferner auf eine schlechtere klinische sowie hämodynamische Ausgangssituation der weiblichen HCM- Patienten hin. Neben den bisher bekannten Risikofaktoren der HCM, gelang es uns erstmals einen hämodynamischen Parameter, nämlich einen verminderten Herzindex, als einen wesentlichen prognostischen Parameter zu identifizieren.