

Diplomarbeit

**Genotyp-Phänotyp-Korrelationen bei Patient*innen mit
Hypertropher Kardiomyopathie**

eingereicht von
Anton Katerenchuk

zur Erlangung des akademischen Grades
**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
**Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Kardiologie**

unter der Anleitung von
**Research Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Nicolas Dominik Verheyen
Dr.in. med. univ. Viktoria Santner**

Graz, 29.10.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 29.10.2025

Anton Katerenchuk eh.

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Mein größter Dank gilt meinen Diplomarbeitsbetreuern, Herrn Research Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Nicolas Dominik Verheyen und Frau Dr.in. med. univ. Viktoria Santner, für ihre Geduld, Hilfsbereitschaft, guten Rat sowie ihr schnelles und konstruktives Feedback. Ohne ihre wertvolle Betreuung wäre die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, die stets an mich geglaubt und mir das Studieren in Österreich ermöglicht hat. Ohne ihre Unterstützung stünde ich heute nicht dort, wo ich jetzt bin. Ich danke meiner Freundin Sabrina, die immer für mich da war, wenn ich es am meisten brauchte, sowie meinen lieben Freunden, die mich während der gesamten Zeit bestärkt und mit mir mitgefiebert haben.

Zusammenfassung

Hintergrund

Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) gehört zu den häufigsten genetisch bedingten Erkrankungen des Herzens und wird in 30-40% der Fälle durch Mutationen in den sarkomerischen Genen verursacht. Darüber hinaus zählt HCM zu den häufigsten Ursachen eines plötzlichen Herztodes (SCD) bei jungen Erwachsenen. Das Hauptziel dieser Studie war es, die Genotyp-positive und die Genotyp-negative Gruppe des Patient*innenkollektivs aus dem Grazer HCM-Register hinsichtlich der Häufigkeit einer positiven Familienanamnese für HCM und SCD sowie der Prävalenz der Begleiterkrankungen genauer zu analysieren.

Methoden

In dieser Subanalyse des prospektiven Grazer HCM-Registers wurden 74 Patient*innen mit gesicherter sarkomerischer HCM und vorliegendem Ergebnis einer genetischen Testung eingeschlossen. Patient*innen wurden anhand des Mutationsstatus in eine Genotyp-positive und eine Genotyp-negative Gruppe stratifiziert. In beiden Gruppen wurden folgende Merkmale erhoben: quantitativ (NT-pro B-natriuretisches Peptid [*NT-proBNP*], *hochsensitiver Troponin T*, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [*eGFR*]), qualitativ (*Synkope*, *Vorhofflimmern*, *Hyperlipidämie*, *Angina pectoris*, *Diabetes mellitus [DM]*, *Herzinsuffizienz nach New York Heart Association [NYHA]-Stadien*, *arterielle Hypertonie*, *Familienanamnese für HCM*). Quantitative Variablen wurden mit dem t-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test, qualitative Variablen mit dem Chi-Quadrat- oder Fisher-Exakttest analysiert.

Ergebnisse

Ein positiver genetischer Befund konnte bei 54.1% (n = 40) der Patient*innen nachgewiesen werden. Am häufigsten wurden Mutationen im MYBPC3 (67.5%) und MYH7-Gen (20%) detektiert. Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich des NT-proBNP, des hochsensitiven Troponin T und der eGFR nicht signifikant. Auch die Prävalenzen von Synkopen, Vorhofflimmern, Hyperlipidämie, Angina pectoris, DM und Herzinsuffizienz zeigten in dieser Kohorte keine signifikanten Unterschiede. Patient*innen mit positivem Genotyp wiesen jedoch signifikant häufiger eine positive Familienanamnese

für HCM auf ($p < 0.001$). Darüber hinaus zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Prävalenz von arterieller Hypertonie zwischen der Genotyp-negativen Gruppe und der Genotyp-positiven Gruppe ($p = 0.044$).

Schlussfolgerung

Die vorliegende retrospektive Datenauswertung aus dem Grazer HCM-Register demonstriert einen signifikanten Zusammenhang zwischen positivem Mutationsstatus und familiärem Auftreten der HCM. Hinsichtlich der untersuchten Komorbiditäten konnten – mit Ausnahme der arteriellen Hypertonie – in unserer Kohorte keine relevanten Unterschiede festgestellt werden. Angesichts der geringen Fallzahl sowie eines potenziellen Informationsbias sind weitere Studien zur Rolle der Familienanamnese und Komorbiditäten bei HCM erforderlich.

Abstract

Background

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is one of the most common genetically determined cardiac diseases and is caused by mutations in sarcomeric genes in 30-40% of cases. Moreover, HCM is among the leading causes of sudden cardiac death (SCD) in young adults. The main objective of this study was to compare the genotype-positive and genotype-negative subgroups of patients from the Graz HCM registry regarding the frequency of a positive family history for HCM and SCD, as well as the prevalence of comorbidities.

Methods

In this sub-analysis of the prospective Graz HCM registry, 74 patients with confirmed sarcomeric HCM and available genetic testing results were included. Patients were stratified into genotype-positive and genotype-negative groups based on mutation status. The following characteristics were assessed in both groups: quantitative (NT-pro brain natriuretic peptide [*NT-proBNP*], *high-sensitivity troponin T*, *estimated glomerular filtration rate [eGFR]*) and qualitative (*syncope*, *atrial fibrillation*, *hyperlipidemia*, *angina pectoris*, *diabetes mellitus [DM]*, *heart failure according to New York Heart Association [NYHA] stages*, *hypertension*, *family history of HCM*). Quantitative variables were analyzed using the t-test or Mann-Whitney U test, and qualitative variables using the Chi-Square or Fisher's exact test.

Results

A pathogenic or likely pathogenic genetic variant was detected in 54.1% (n = 40) of patients with most frequent mutations in MYBPC3 (67.5%) and MYH7 (20%). No significant differences were observed between groups regarding NT-proBNP, high-sensitivity troponin T, or eGFR. Likewise, the prevalence of syncope, atrial fibrillation, hyperlipidemia, angina pectoris, DM, and heart failure did not differ significantly between groups. However, genotype-positive patients were significantly more likely to have a positive family history of HCM ($p < 0.001$). In addition, there was a significant difference in the prevalence of arterial hypertension in the genotype-negative group compared to the genotype-positive group ($p = 0.044$).

Conclusion

This retrospective analysis of the Graz HCM registry demonstrates a significant association between positive mutation status and familial occurrence of HCM. Regarding the investigated comorbidities, no relevant differences were observed in our cohort, except for arterial hypertension. Given the limited sample size and the potential for information bias, further studies are warranted to elucidate the role of family history and comorbidities in HCM.

Inhaltsverzeichnis

<u>ABKÜRZUNGEN</u>	<u>IX</u>
---------------------------------	------------------

<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>XI</u>
---	------------------

<u>TABELLENVERZEICHNIS.....</u>	<u>XII</u>
--	-------------------

<u>1. EINLEITUNG.....</u>	<u>1</u>
----------------------------------	-----------------

1.1 HYPERTROPHE KARDIOMYOPATHIE (HCM)	1
--	----------

1.1.1 EPIDEMIOLOGIE.....	1
--------------------------	---

1.1.2 ÄTIOLOGIE	2
-----------------------	---

1.1.3 KLINIK.....	4
-------------------	---

1.2 DIAGNOSTIK.....	5
----------------------------	----------

1.2.1 ANAMNESE UND KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG.....	5
--	---

1.2.2 EKG	6
-----------------	---

1.2.3 BILDGEBUNG.....	6
-----------------------	---

1.3 GENETIK	7
--------------------------	----------

1.3.1 FAMILIENANAMNESE BEI HCM	11
--------------------------------------	----

1.4 BEGLEITERKRANKUNGEN BEI HCM.....	12
---	-----------

1.4.1 VORHOFFLIMMERN	12
----------------------------	----

1.4.2 ARTERIELLE HYPERTONIE	13
-----------------------------------	----

1.4.3 ADIPOSITAS	14
------------------------	----

1.4.4 DIABETES MELLITUS	14
-------------------------------	----

1.4.5 VENTRIKULÄRE ARRHYTHMIEN	15
--------------------------------------	----

1.4.6 OBSTRUKTIVES SCHLAFAPNOESYNDROM.....	16
--	----

1.5 SCD BEI HCM.....	16
-----------------------------	-----------

1.6 THERAPIE DER HCM.....	18
----------------------------------	-----------

1.6.1 KONSERVATIVE THERAPIE.....	19
----------------------------------	----

1.6.2 ICD.....	21
----------------	----

1.6.3 INVASIVE THERAPIE.....	22
------------------------------	----

1.6.4 HERZTRANSPLANTATION	23
---------------------------------	----

<u>2</u>	<u>MATERIAL UND METHODEN.....</u>	<u>25</u>
2.1	HYPOTHESE	25
2.1.1	PATIENTENKOLLEKTIV UND STUDIENDESIGN.....	25
2.2	DATENERHEBUNG	26
2.3	STATISTISCHE AUSWERTUNG	27
<u>3</u>	<u>ERGEBNISSE.....</u>	<u>30</u>
3.1	BASELINE CHARAKTERISTIKA.....	30
3.2	VORERKRANKUNGEN	32
3.3	FAMILIENANAMNESE FÜR HCM UND SCD < 40. LEBENSJAHR	34
3.4	DATENAUSWERTUNG NACH GRUPPEN	35
3.4.1	QUANTITATIVE VARIABLEN	35
3.4.2	QUALITATIVE VARIABLEN.....	36
<u>4</u>	<u>DISKUSSION.....</u>	<u>37</u>
4.1	LIMITATIONEN	38
4.2	STÄRKEN.....	39
4.3	SCHLUSSFOLGERUNG	39
<u>5</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>40</u>

Abkürzungen

ACE-Hemmer = Angiotensin-Konversions-Enzym Hemmer

ASA = Alkoholseptumablation

AT1-Rezeptor Antagonist = Angiotensin 1-Rezeptor Antagonist

ATP = Adenosintriphosphat

ATTRwt = Wildtyp Transthyretin-Amyloidose

BMI = Body-Mass-Index

CPAP = continuous positive airway pressure/kontinuierlicher positive Atemwegsdruck

DM = Diabetes mellitus

DOAK = direkte orale Antikoagulantien

eGFR = estimated glomerular filtration rate/geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

EKG = Elektrokardiogramm

ICD = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

JÜR = Jahres-Überlebensrate

HNCM = Hypertrophe nicht-obstruktive Kardiomyopathie

HOcm = Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie

HFpEF = Heart failure with preserved ejection fraction/Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

HFrfEF = Heart failure with reduced ejection fraction/Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion

HTx = Herztransplantation

INR = International Normalized Ratio

KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KHK = Koronare Herzkrankheit

LGE = late gadolinium enhancement/späte Gadolinium Signalanhebung

LVAD = left ventricular assisting device/linksventrikuläres Herzunterstützungssystem

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVH = linksventrikuläre Hypertrophie

LVOT = left ventricular outflow tract/linksventrikulärer Ausflusstrakt

LVOTO = left ventricular outflow tract obstruction/linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion

MRT = Magnetresonanztomographie

NINS = Niereninsuffizienz

NSVT = nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie

NT-proBNP = NT-pro brain natriuretic peptide/NT-pro B-natriuretisches Peptid

NYHA = New York Heart Association

OSAS = Obstruktives Schlafapnoesyndrom

PCr = Phosphokreatin

RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

SAM = systolic anterior motion/systolische Vorwärtsbewegung

SCD = sudden cardiac death/plötzlicher Herztod

SGLT-2-Inhibitoren = sodium/glucose-cotransporter-2-inbitors/Natrium/Glukose-Cotransporter 2-Inhibitoren

SRT = Septumreduktionstherapie

TTE = transthorakale Echokardiographie

VUS = Variants of Uncertain Significance/Varianten unklarer Signifikanz

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: KREISDIAGRAMM DER HCM-ASSOZIIERTEN MUTATIONEN IN DER KOHORTE MIT GENOTYP-POSITIVER HCM. ABKÜRZUNGEN: HCM = HYPERTROPHE KARDIOMYOPATHIE	31
ABBILDUNG 2: NYHA-STADIENVERTEILUNG IN DER HCM-KOHORTE. ANGABEN IN PROZENT. ABKÜRZUNGEN: NYHA-KLASSIFIKATION = NEW YORK HEART ASSOCIATION; HCM = HYPERTROPHE KARDIOMYOPATHIE....	32
ABBILDUNG 3: STADIENVERTEILUNG VON ARTERIELLER HYPERTONIE IN DER HCM-KOHORTE. ANGABEN IN PROZENT. ABKÜRZUNGEN: HCM = HYPERTROPHE KARDIOMYOPATHIE; AHT = ARTERIELLE HYPERTONIE ...	33
ABBILDUNG 4: KDIGO-STADIENVERTEILUNG VON NINS IN DER HCM-KOHORTE. ANGABEN IN PROZENT. ABKÜRZUNGEN: HCM = HYPERTROPHE KARDIOMYOPATHIE; KDIGO-KLASSIFIKATION = KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES; NINS = NIERENINSUFFIZIENZ.....	33

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: BASELINE CHARAKTERISTIKA DER GESAMTEN HCM-KOHORTE.....	30
TABELLE 2: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER BETROFFENEN FAMILIENGRADE BEI DER HCM-KOHORTE. ANGABEN IN ABSOLUTER ZAHL UND PROZENT. ABKÜRZUNG: HCM = HYPERTROPHE KARDIOMYOPATHIE	34
TABELLE 3: VERTEILUNG VOM HCM-GENOTYP IN ABHÄNGIGKEIT VON DER HCM-FAMILIENANAMNESE. ANGABE IN ABSOLUTER ZAHL UND PROZENT. ABKÜRZUNG: HCM = HYPERTROPHE KARDIOMYOPATHIE	35

1. Einleitung

1.1 Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)

Unter HCM versteht man eine Herzmuskelerkrankung, die durch eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) ≥ 15 mm (enddiastolische Muskeldicke) gekennzeichnet ist, die nicht durch eine andere kardiale, systemische oder metabolische Genese erklärbar ist. Eine etwas mildere Form der Hypertrophie (13-14 mm) kann diagnostisch hinweisend sein, wenn eine positive Familienanamnese für HCM oder ein positiver Gentest vorliegt. Bei Kindern müssen die Diagnosekriterien körperoberflächenadaptiert erfüllt werden: die linksventrikuläre Herzmuskeldicke muss mindestens zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert liegen (1).

1.1.1 Epidemiologie

Die HCM ist eine der häufigsten genetisch bedingten Herzerkrankungen, deren Prävalenz noch vor ungefähr 20 Jahren auf 1:500 (CARDIA-Studie) geschätzt wurde. In dieser Kohortenstudie wurden 4111 Männer und Frauen im Alter von 23 bis 35 Jahren rekrutiert, bei denen elektrokardiographische Parameter erhoben wurden und echokardiographische Messungen der Herzmuskeldicke durchgeführt wurden. Bei sieben Personen wurde im Herzultraschall eine maximale LVH ≥ 15 mm festgestellt; bei fünf davon wurden zusätzlich abnorme elektrokardiographische (EKG) Befunde (ST-Strecken und T-Wellenveränderungen sowie Hypertrophie-Zeichen) aufgezeichnet (2).

Aufgrund der Entwicklung neuer, sensitiverer diagnostischer Verfahren (z.B. kardiale Magnetresonanztomographie [MRT], genetische Analyse) und der zunehmenden klinischen Erfahrung in der Behandlung von Patient*innen mit HCM wurde vermutet, dass die Prävalenz bislang unterschätzt wurde. Ursachen für die heutige höhere Prävalenzschätzung sind die genetische Grundlage der HCM, eine höhere Prävalenz der sarkomerischen Mutationen in der Allgemeinbevölkerung sowie die verbesserte Erkennung HCM-assoziiierter Veränderungen durch die kardiale MRT, die in der Echokardiographie nicht visualisierbar sind.

Darüber hinaus wurde eine neue Gruppe der HCM definiert: „Genotyp-positiv, Phänotyp-negativ“. Hierbei handelt es sich um Patient*innen, welche eine mit HCM-assoziierte

krankheitsverursachende Mutation tragen, jedoch keinen manifesten Phänotyp aufweisen. Diese Gruppe bedarf eines intensiveren lebenslangen Screenings und gegebenenfalls einer Therapieeinleitung bei Entwicklung eines Phänotyps. Derzeit wird die Prävalenz der HCM auf 1:200 geschätzt (3).

Die HCM tritt weltweit auf, unabhängig von ethnischer Herkunft oder geografischem Wohnort (4). Darüber hinaus zeigt HCM eine inkomplette altersabhängige Penetranz: Zeichen einer LVH sind bei der Geburt sehr selten nachweisbar und entwickeln sich erst im Laufe des Lebens. So liegt beispielsweise die durchschnittliche Krankheitsmanifestation bei Patient*innen mit einer MYBPC3-Mutation etwa im 40. Lebensjahr, wobei die Prävalenz mit dem zunehmenden Alter ansteigt (5).

1.1.2 Ätiologie

HCM ist eine genetisch bedingte Krankheit und wird in ca. 30-40% der Fälle durch Mutationen in den sarkomerischen Genen (Gene, die für die Proteine des kardialen kontraktiven Muskelapparats kodieren) verursacht (6). Die familiäre Veranlagung der Erkrankung ist bereits seit längerer Zeit bekannt. Jüngste Erkenntnisse in der genetischen Forschung halfen, zahlreiche, überwiegend autosomal-dominant vererbte genetische Varianten als kausale Faktoren zu identifizieren (7).

Etwa 90% aller Genotyp-positiven HCM-Fälle lassen sich auf eine begrenzte Anzahl von Genen zurückführen, für die die Evidenz hinsichtlich ihrer Pathogenität besonders stark ist- Dazu gehören MYBPC3 (cardiac myosin binding protein-C), MYH7 (cardiac beta myosin heavy chain), TNNT2 (cardiac troponin T), TNNI3 (cardiac troponin I), TPM1 (Tropomyosin 1), MYL2 (myosin regulatory light chain), MYL3 (myosin essential light chain) und ACTC1 (alpha-cardiac actin) (4).

MYBPC3-Mutationen sind die häufigste Ursache der sarkomerischen HCM. Sie finden sich bei 14 bis 26% der HCM-Patient*innen und machen 40 bis 48% aller in HCM nachgewiesenen Mutationen aus (9–11). Es wurden verschiedene Mutationsarten dieser Gene gefunden (inklusive Missense-, Nonsense-, Splicing- sowie Deletions- und Insertionsmutationen) (12–15).

Die phänotypische Präsentation ist heterogen und variiert sogar in den Familien mit der gleichen MYBPC3-Mutation. Manche Mutationen werden erst im erwachsenen Alter klinisch manifest (16–19). Ein mögliches Erklärungsmodell für diesen späten

Krankheitsbeginn ist die Interaktion mit dem genetischen Polymorphismus des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) (20). Mehrere genetische Polymorphismen, darunter ACE DD, AGT CC, AGTR1 CC, CYP11B2 CC und CMA AA, wurden mit einer stärkeren Ausprägung oder Progression der LVH bei Patient*innen mit HCM assoziiert. Diese Genvarianten werden häufig als potenziell pro-LVH beschrieben, da sie die phänotypische Ausprägung der Erkrankung beeinflussen können. In der Studie von Ortlepp et al. wurde die Gruppe von 26 MYBPC3 Genmutationsträger*innen aus einer Familie (davon 9 mit erfüllten WHO-Kriterien für HCM, 5 mit Borderline-Phänotyp mit abnormen EKG- und echokardiographischen Veränderungen und 12 Träger*innen, die keine HCM-Kriterien erfüllen) und die Kontrollgruppe (n = 100) auf die Prävalenz der pro-LVH Polymorphismen und das Ausmaß der LVH geprüft. Von 26 Genmutationsträger*innen hatten 16 einen oder mehrere pro-LVH-Polymorphismen und wiesen ein größeres Ausmaß der linksventrikulären Herzmasse (319.5 ± 112.8 g vs. 189.9 ± 47.6 g; $p = 0.002$), eine größere linksventrikuläre Wanddicke und eine höhere Häufigkeit an pathologischen EKG-Veränderungen wie LVH-Zeichen oder Repolarisationsstörungen (63% vs. 0%; $p = 0.005$) auf als die Genmutationsträger*innen ohne pro-LVH-Polymorphismen. Die Anzahl der pro-LVH-Polymorphismen zeigte eine positive Korrelation mit dem Ausmaß der LVH (20).

Die zweithäufigste HCM-Mutation (13 bis 25% der HCM-Patient*innen) betrifft das MYH7-Gen, das für kardiale beta-Schwerketten kodiert. Mutationen im MYH7-Gen zeichnen sich durch eine hohe Penetranz, einen früheren Altersbeginn und eine höhergradige Hypertrophie aus. Auch diese sarkomerische Genmutation ist mit einer phänotypischen Heterogenität verbunden (9,21,22).

Die Auswirkungen der HCM-Mutationen in Genen für kontraktile Elemente scheinen mit einer Funktionsstörung des Sarkomers zusammenzuhängen. Es fehlt jedoch ein einheitliches Erklärungsmodell, wie genau diese Mutationen die hämodynamische Funktion beeinflussen. Manche Mutationen scheinen die Kontraktilität des Herzens zu steigern, während andere einen gegenteiligen Effekt zeigen.

Eine andere Hypothese besagt, dass viele der bekannten Genmutationen zu einem ineffizienten Verbrauch von Adenosintriphosphat (ATP) und somit zu einem erhöhten energetischen Aufwand bei Kraftentwicklung führen können. Die dabei beobachtete gestörte Wiederaufnahme von Calcium könnte im Zusammenhang mit der Entwicklung einer kardialen Hypertrophie stehen (23).

In der 2003 von Crilley et al. publizierten Studie wurde die Hypothese des ineffektiven kardialen Energiestoffwechsels bei HCM untersucht. Es wurden 31 HCM-Patient*innen mit nachgewiesenen MYH7-, MYBPC3- und TNNT2-Mutationen sowie 24 gesunde Proband*innen (Kontrollgruppe) in die Studie eingeschlossen. Als Marker der myokardialen Energiereserve wurde das Verhältnis von kardialem Phosphokreatin (PCr) zu ATP in beiden Gruppen gemessen. In der HCM-Gruppe konnte – unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation – eine Reduktion des PCr/ATP Verhältnisses um etwa 30% im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden (24).

In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2001 wurden Gene untersucht, die bei HCM hochreguliert sind. So konnten Gene wie ACTA1, MLC2a, GNAS1, HSPA8 u.a., die für Zytoskelettproteine, Proteinsynthese, Ionenkanäle sowie das Redoxsystem kodieren, in der HCM-Population vermehrt nachgewiesen werden.

Außerdem zeigte sich bei HCM eine erhöhte Expression von Genen, die auch bei der sekundären, druckbelastungsinduzierten kardialen Hypertrophie aktiv sind. Diese Befundkonstellation deutet auf gemeinsame Signalwege zwischen HCM und erworbenen Formen der sekundären Hypertrophie hin (25).

Von einer HCM sind die sogenannten „Phänokopien“ der sarkomerischen HCM streng zu unterscheiden. Dabei handelt es sich um verschiedene metabolische Erkrankungen (z.B. kardiale Amyloidose, Mitochondriopathien sowie Glykogen- und Lysosomenspeicherkrankheiten), die durch eine LVH gekennzeichnet sind, deren Pathomechanismen jedoch grundlegend anders sind und die daher eine andere Behandlung erfordern (26).

1.1.3 Klinik

In vielen Fällen haben Patient*innen über eine längere Zeit keine klinischen Zeichen der HCM; vor allem HCM ohne Obstruktion (HNCM) wird meistens zufällig diagnostiziert (27).

Das Symptomspektrum ist sehr heterogen und reicht von Beschwerdefreiheit bis zu Atemnot (Dyspnoe), Müdigkeit, Brustenge (Angina pectoris), malignen Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern) und SCD. Das Vorliegen der Obstruktion ist nicht zwangsläufig mit einem symptomatischen Verlauf assoziiert: Einige HCM-Patient*innen mit ausgeprägter

Obstruktion (HOCM) können beschwerdefrei sein, während die HNCM-Gruppe eine schwere Symptomatik aufweisen kann (4). Von 90% aller symptomatischen Patient*innen mit HCM wird Atemnot (Dyspnoe) als das häufigste klinische Zeichen angegeben, dem die Rückstauung im pulmonalen Kreislauf aufgrund einer diastolischen Funktionsstörung des linken Ventrikels zugrunde liegt. Das zweithäufigste Symptom der HCM ist die typische bzw. atypische Angina pectoris (75% der symptomatischen Fälle), die hauptsächlich durch ein Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und -angebot bedingt ist und vor allem bei psychischer oder körperlicher Belastung auftritt (28,29).

1.2 Diagnostik

1.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die HCM verläuft in vielen Fällen asymptomatisch; der Verdacht darauf ergibt sich daher häufig im Rahmen einer anderen Untersuchung (z.B. pathologischer EKG-Befund während einer Routineuntersuchung) oder bei der Erhebung einer Familienanamnese für HCM. Im Zuge der Erstvorstellung sollte eine gründliche Anamnese hinsichtlich der Symptomatik (Dyspnoe, Angina pectoris, Palpitationen, Synkopen in Ruhe und bei Belastung) sowie des Auftretens von HCM in der Familie erfolgen, gefolgt von einer umfangreichen körperlichen Untersuchung. Ein besonders wichtiger anamnestischer Aspekt zur ätiologischen Abklärung der HCM ist das Alter. So sollte vor allem bei Neugeborenen und Kleinkindern mit unklarer LVH an metabolische und syndromale Erkrankungen (RASopathien, Glykogen- und Lysosomenspeicherkrankheiten) gedacht werden. Bei Erwachsenen über dem 65. Lebensjahr dominiert die kardiale Amyloidose (ATTRwt) als kausale Ursache einer Kardiomyopathie.

In der Herzauskultation kann sich die HOCM durch ein spindelförmiges Systolikum aufgrund der systolischen Vorwärtsbewegung (SAM) der Mitralklappe mit linksventrikulärer Ausflusstraktobstruktion (LVOTO) bemerkbar machen.

Des Weiteren können ein abnormer Karotispuls und ein 4. Herzton (hinweisend auf die erhöhte Myokardsteifigkeit) vorliegen (1,30).

1.2.2 EKG

Das Elektrokardiogramm (EKG) ist ein wichtiges diagnostisches Verfahren, das sowohl für die Initialdiagnostik als auch für die Verlaufskontrolle geeignet ist. Bei HCM sind in über 75% der Fälle abnorme EKG-Veränderungen vorhanden. Diese umfassen unter anderem Zeichen der LVH (positiver Sokolow-Lyon Index), Repolarisationsstörungen sowie Arrhythmien wie z.B. Vorhofflimmern. In manchen Fällen kann der EKG-Befund auf eine andere Diagnose hinweisen, wie z.B. eine Niedervoltage und Erregungsleitungsstörungen hinweisend für die Amyloidose sein können. Neben dem 12-Kanal-EKG wird regelmäßig ein Langzeit-EKG (24- bis 48-Stunden Messungen) eingesetzt. Dieses dient der Erkennung der episodischen Arrhythmien, wie z.B. nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie (NSVT) (1,30).

1.2.3 Bildgebung

Bildgebende Verfahren dienen primär der präzisen Erfassung der pathologischen Herzmuskelmorphologie und deren Fehlfunktion.

Die transthorakale 2D- und Doppler-Echokardiographie wurde aufgrund ihrer hohen Aussagekraft und allgegenwärtigen Verfügbarkeit als Modalität der 1. Wahl zur initialen Evaluierung der HCM sowie zur Verlaufskontrolle alle 1-2 Jahre eingestuft.

Mit der transthorakalen Echokardiographie (TTE) kann man die Verteilung und das Ausmaß der Hypertrophie, systolische und diastolische linksventrikuläre Funktion, Klappenfunktion sowie LVOTO in Ruhe und nach Provokation ermitteln. Da der LVOTO-Gradient von den Herzfüllungskonditionen abhängig ist, bleibt das Vorliegen und das Ausmaß der LVOTO unter Ruhebedingungen in fast 50% der Fälle diagnostisch unauffällig. Aus diesem Grund soll die Gradientenmessung mithilfe von Provokationstests wie dem Valsalva-Manöver oder Kniebeugen erfolgen. Wenn der LVOTO-Gradient ≥ 50 mmHg beträgt, wird dies als HOCM bezeichnet. Sollten echokardiographische Messungen in Ruhe und bei Provokationsmanövern keinen LVOTO-Gradienten ≥ 50 mmHg bei symptomatischen Patient*innen ergeben, wird die Durchführung einer Belastungs-Stress-Echokardiographie zum Ausschluss des Gradienten empfohlen. Die Detektion der LVOTO ist aus therapeutischer Sicht unerlässlich und wird zur Abschätzung des Risikos für SCD miteinbezogen.

Mit speziellen Modalitäten der Echokardiographie, wie Gewebe-Doppler, myokardiale Strain-Analyse oder 3D-Echokardiographie, kann man regionale und globale Kontraktilitätsstörungen sowie die Größen und Volumina der vier Herzhöhlen genau vermessen.

Eine weitere bildgebende Modalität stellt die Herz-Magnetresonanztomographie (kardiale MRT) dar. Deren Vorteil besteht in einer genaueren Analyse des Herzmuskelgewebes und ihrer wichtigen Rolle in der Differentialdiagnostik der Herzpathologien wie Myokarditis, Hämochromatose, Sarkoidose oder Amyloidose und kommt vor allem beim unschlüssigen echokardiographischen Befund zum Einsatz. Die kardiale MRT umfasst T2-gewichtete Sequenzen, Late Gadolinium Enhancement (LGE) sowie T1-Mapping vor und nach Kontrastmittelgabe. Das LGE-Verteilungsmuster liefert Hinweise auf das Ausmaß und die Lokalisation der myokardialen Fibrose sowie auf eine potenzielle ätiologische Genese. Eine ausgeprägte LGE $\geq 15\%$ des Gesamtmyokardgewichts ist mit ventrikulären Arrhythmien und einem höheren Risiko für SCD assoziiert.

Ein besonderer diagnostischer Vorteil der kardialen MRT besteht in der Erkennung von apikalen Aneurysmen und fokaler Hypertrophie (z.B. Apex, anterolaterale Wand), die in der Echokardiographie schlechter beurteilbar sind. Außerdem kann die kardiale MRT patientenspezifische anatomische Charakteristika der LVOT (Verteilung der Septumhypertrophie, abnorme Veränderungen der Mitralklappe und des subvalvulären Apparates) besser darstellen und hilft damit bei der Planung einer chirurgischen Intervention.

Hohe Kosten, das Vorhandensein von Metallgeräten wie implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) im Körper oder eine schwere Niereninsuffizienz (NINS) führen zu einem eingeschränkten Einsatz dieser bildgebenden Methode (1,30).

1.3 Genetik

HCM ist mit mehreren genetischen Phänomenen assoziiert: inkomplette Penetranz, variable Expression und Heterogenität. Nicht jede(r) Mutationsträger*in entwickelt im Laufe des Lebens eine HCM. Genauso ist nicht bei jeder HCM eine kausale Mutation bei einer individuellen genetischen Mutationsanalyse nachweisbar. Deutlich seltener (ungefähr 5%) werden bei HCM-Patient*innen mehrere HCM-Mutationen identifiziert. Diese

Gruppe ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert, da bei ihnen häufiger eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz und ventrikuläre Arrhythmien beobachtet werden (29).

Aufgrund der genetischen Komponente bei der Entwicklung der HCM erwies sich die genetische Testung als ein wichtiges Tool in der Diagnostik und Therapieplanung von HCM-Patient*innen und deren Verwandten. Die genetische Abklärung sollte idealerweise in einem spezialisierten HCM-Zentrum stattfinden, wo geschultes Fachpersonal mit dem Ablauf und der Betreuung der Patient*innen mit erblichen Herzerkrankungen vertraut ist. Im Rahmen der Beratung sollte möglichst eine Familienanamnese in Bezug auf HCM und SCD erhoben werden (31). Im Rahmen der Familienplanung können HCM-Patient*innen eine pränatale genetische Beratung in Anspruch nehmen, in der die Risiken einer Mutationsübertragung sowie mögliche reproduktive Optionen (z.B. In-vitro-Fertilisation mit Präimplantationsgendiagnostik) besprochen werden können (32–34).

Die genetische Testung hilft, den Mutationsträgerstatus zu bestätigen oder auszuschließen. Die Wahrscheinlichkeit, eine ursächliche Mutation zu finden, hängt von bestimmten Faktoren ab: Bei jungen Patient*innen mit positiver Familienanamnese ist sie am höchsten, während sie bei älteren Menschen mit atypischer HCM-Präsentation am niedrigsten ist (1). Vor der Durchführung der genetischen Analyse sollte ein Beratungsgespräch stattfinden, in dessen Rahmen die betroffene Person über mögliche Vor- und Nachteile (z.B. psychosoziale Aspekte) der Feststellung einer genetischen Krankheitsursache aufgeklärt werden soll. Das Gespräch nach der genetischen Untersuchung soll die Konsequenzen und die Interpretation des Befundes individuell erläutern (32,33).

Die genetische Erstlinientestung umfasst meistens acht zentrale krankheitsassoziierte sarkomerische Gene, wobei die Nachweisrate bei familiären Fällen ca. 60% und bei sporadischen Fällen etwa 30% beträgt (35,36). Erweiterte Panels bringen meist keinen zusätzlichen diagnostischen Nutzen und werden daher nicht empfohlen (37,38). Der Nachweis von sog. Variants of Uncertain Significance (VUS) ist nicht direkt klinisch verwertbar, deren Bedeutung kann jedoch in Funktionsanalysen oder Familienstudien weiter untersucht werden. Wenn das genetische Ergebnis bei einer HCM-Patient*in/einem HCM-Patienten positiv ausfällt, wird es empfohlen, Verwandten ersten Grades ein EKG, eine Echokardiographie sowie eine Testung auf die gleiche Mutation vorzuschlagen (39–41). Wenn bei ihnen ein positiver Mutationsstatus festgestellt wird, sind weitere regelmäßige klinische Kontrollen abhängig vom Lebensalter notwendig, während ein negativer Mutationsstatus die Personen von weiterer lebenslanger Surveillance ausschließt. Wenn bei einem HCM-Patienten/einer HCM-Patient*in keine genetische Testung erfolgte

oder das Ergebnis als negativ (keine pathogene oder wahrscheinlich pathogene Genvariante) gewertet wurde, sollen die Verwandten aufgrund der möglichen phänotypischen Heterogenität regelmäßig klinisch überwacht werden (30). Die Einstufung der Genvariante als „pathogen“, „wahrscheinlich pathogen“ oder „nicht pathogen“ wird in regelmäßigen Abständen anhand neuer Evidenz überprüft und kann entsprechend hoch- oder herabgestuft werden. Dies hat unmittelbare Konsequenzen für weitere diagnostische Schritte. So wurden beispielsweise 11% der HCM-Varianten innerhalb von sechs Jahren neu klassifiziert, was wiederum das Familienscreening der Verwandten beeinflusste. Laut Aronson et al. wurden VUS mit neuen Wissenserkenntnissen durch Segregationsstudien, Kontrollstudien oder funktionelle Analyse in „pathogen“ oder „wahrscheinlich pathogen“ umklassifiziert. Umgekehrt erhielten einige zuvor als „pathogen“ eingestufte Varianten aufgrund der widersprüchlichen Evidenz eine Neubewertung als „nicht pathogen“ oder „wahrscheinlich benigne“. Die Autor*innen führen jedoch keine konkreten Beispiele einzelner Gene oder Varianten an (42–44).

In den Situationen, wo eine genetische Untersuchung nicht möglich ist (aufgrund z.B. hoher Kosten), können Phänotyp-basierende Score-Systeme zur Prädiktion eines positiven Genotyps eingesetzt werden. Die zwei wichtigsten sind der „**Toronto HCM Genotype Score for Prediction of a Positive Genotype in HCM**“ sowie der „**Mayo Clinic Phenotype-Based Genotype Predictor Score**“ (45,46).

In der Vergangenheit wurden mehrere Faktoren erfasst, die auf eine höhere Wahrscheinlichkeit eines positiven Genotyps bei HCM hindeuten. Dazu gehören:

- jüngeres Alter zum Diagnosezeitpunkt
- größere maximale Wanddicke
- Verhältnis maximale Wanddicke/Hinterwanddicke
- typische Septummorphologie
- positive Familienanamnese für HCM
- Fehlen einer arteriellen Hypertonie

Gruner et al. versuchten, ein Prädiktionsmodell auf der Basis dieser Merkmale zu entwickeln, um die Patient*innenpopulation mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine genetische Genese der Krankheit zu identifizieren. In ihrer Studie, die in der multidisziplinären HCM-Klinik des Toronto General Hospital durchgeführt wurde, rekrutierte man zwischen 2005 und 2010 504 nicht verwandte Personen mit

echokardiographisch diagnostizierter HCM (linksventrikuläre Wanddicke ≥ 13 mm). Davon wurden 471 Personen auf genetische Mutationen in den häufigsten sarkomerischen Genen getestet. In 35% (n = 163) der Fälle wurde ein positiver Genotyp festgestellt. Nach Erfassung mehrerer Parameter und statistischer Auswertung wurden zwei Modelle beim **Toronto HCM Genotype Score** entwickelt.

Das ausführliche Modell, welches mehr Parameter berücksichtigt und komplexer anzuwenden ist, liefert eine um 7% genauere Vorhersagewahrscheinlichkeit für einen positiven Genotyp als das verkürzte Modell, das sich primär auf den HCM-Morphologietyp und die positive HCM-Familienanamnese stützt.

Merkmale wie NYHA-Stadium, Brustschmerzen, Vorhofflimmern, Ejektionsfraktion und Koronare Herzkrankheit (KHK) zeigten keine signifikante Korrelation mit dem Genotyp.

Dem ausführlichen Modell zufolge sind Alter zum Diagnosezeitpunkt, Geschlecht (weiblich), Fehlen einer arteriellen Hypertonie, positive Familienanamnese für HCM, bestimmte Morphologiesubtypen sowie ein erhöhtes Verhältnis zwischen maximaler Wanddicke und Hinterwanddicke die wichtigsten unabhängigen Prädiktoren für den genetischen HCM-Genotyp.

Ein Score von ≥ 7 ist mit einer hohen Wahrscheinlichkeit (ca. 60%) und ein Score < 0 mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit ($< 10\%$) für einen genetischen Hintergrund in der HCM assoziiert. Der Score kann insbesondere bei limitierten Ressourcen eine wertvolle Entscheidungshilfe darstellen (45).

In einer anderen Studie „*Evaluation of the Mayo Clinic Phenotype-Based Genotype Predictor Score in Patients with Clinically Diagnosed Hypertrophic Cardiomyopathy*“ wurden 564 Patient*innen mit klinisch und echokardiographisch diagnostizierter HCM eingeschlossen, denen eine genetische Untersuchung zur Entwicklung eines prädiktiven Scoring-Systems angeboten wurde. Von dieser Kohorte stimmten nur 198 (35%) Patient*innen der genetischen Untersuchung auf die neun häufigsten HCM-assoziierten Mutationen zu. Diese Gruppe zeigte eine größere Häufigkeit von HCM oder SCD < 40 . LJ. in der Familie.

In der verbleibenden Kohorte von 198 Studienteilnehmer*innen wurde bei 51% (n = 101) ein positiver Genotyp nachgewiesen (MYBPC3 53%; MYH 29%).

Im Vergleich zur Genotyp-negativen Gruppe waren Genotyp-positive Patient*innen jünger zum Diagnosezeitpunkt (41.9 ± 17.9 vs. 58.3 ± 18.0 Jahre; $p < 0.001$), hatten häufiger eine

positive Familienanamnese für HCM (54% vs. 18%; $p < 0.001$) und SCD < 40 . LJ. (40% vs. 25%; $p = 0.03$) und hatten seltener arterielle Hypertonie (23% vs. 39%; $p = 0.001$).

Echokardiographisch zeigte sich in der Genotyp-positiven Gruppe häufiger das Septum mit reverse curve Morphologie (37% vs. 11%; $p < 0.001$) und eine größere maximale linksventrikuläre Wanddicke (21.3 ± 7.5 mm vs. 18.3 ± 4.4 mm; $p < 0.001$).

Die „Reverse curve“ Septummorphologie wurde bereits von Binder et al. im Jahr 2006 erstmals als Prädiktor eines positiven Genotyps bei HCM-Patient*innen beschrieben (47).

Basierend auf diesen Befunden wurde der Mayo HCM Predictor Score entwickelt und umfasst folgende Parameter:

- Alter bei Diagnose < 45 . LJ. \rightarrow 1 Punkt
- Maximale linksventrikuläre Wanddicke ≥ 20 mm \rightarrow 1 Punkt
- Septummorphologie (reverse curve) \rightarrow 1 Punkt
- Familienanamnese für HCM \rightarrow 1 Punkt
- Familienanamnese für SCD \rightarrow 1 Punkt
- Arterielle Hypertonie \rightarrow -1 Punkt

Patient*innen mit ≥ 3 Punkten hatten eine prädiktive Wahrscheinlichkeit für einen positiven Genotyp von 83-94% (46).

1.3.1 Familienanamnese bei HCM

Die Erhebung der Familienanamnese bei Patient*innen mit Verdacht auf eine HCM sollte über drei bis vier Generation erfolgen und insbesondere Aspekte wie das Auftreten kardialer Erkrankungen, eines SCD, einer unerklärbaren Herzinsuffizienz, einer Herztransplantation (HTx) sowie ICD- oder Schrittmacherimplantationen umfassen.

Vor allem Patient*innen mit HCM, bei denen die Erkrankung in einem früheren Lebensalter diagnostiziert wurde, sind häufiger mit einer positiven Familienanamnese für HCM assoziiert (48).

Die präzise Analyse der Familienanamnese ermöglicht die Identifizierung von Hochrisikofamilien, bei denen klinische (EKG, Echokardiographie) sowie genetische Screeninguntersuchungen den größten Nutzen bringen würden. Es konnte außerdem festgestellt werden, dass Verwandte aus Hochrisikogruppe für HCM einer Teilnahme an solchen Screeningmethoden mit periodischem Follow-Up häufiger zustimmen als Verwandte, deren Risiko für familiäre HCM als niedrig eingestuft wurde (49).

Die Erstellung eines Familienstammbaums unterstützt die Nachverfolgung einer familiären HCM über mehrere Generationen hinweg und liefert Hinweise auf den Erbgang und die Penetranz der Erkrankung (1).

1.4 Begleiterkrankungen bei HCM

Patient*innen mit HCM weisen öfter auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie DM, arterielle Hypertonie und Adipositas sowie ungesunde Lebensgewohnheiten wie verminderte körperliche Aktivität und Rauchen auf, die den Verlauf der HCM sowie die Gesamtmortalität negativ beeinflussen. Im Folgenden werden die wichtigsten Begleiterkrankungen von HCM näher beleuchtet.

1.4.1 Vorhofflimmern

Symptomatisches Vorhofflimmern wird bei HCM-Patient*innen häufig beobachtet und ist mit einer eingeschränkten Lebensqualität sowie einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert. In einer Metanalyse von 33 Studien mit insgesamt 7381 Patient*innen konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz von Vorhofflimmern bei HCM-Patient*innen etwa 22.45% beträgt. Von diesen entwickelten 27.09% thromboembolische Ereignisse (periphere und zerebrale Embolien) (50).

Eine deutliche Anzahl der Schlaganfälle trat auch bei einem CHA₂DS₂-VASc Score von 0 auf, weshalb dieses Score-System in der HCM-Population nicht prädiktiv ist. Guttman et al. entwickelten ein besseres Prädiktionsmodell für thromboembolische Ereignisse bei HCM – das **HCM Risk-CVA Modell**. Dabei wurden linksatrialer Durchmesser, höheres Alter, vaskuläre Erkrankungen, NYHA-Stadium, vorherige thromboembolische Ereignisse und maximale linksventrikuläre Wanddicke als relevante Parameter für die Risikoberechnung identifiziert (51).

Die Antikoagulationstherapie sollte mit direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) (1. Wahl) oder Vitamin K-Antagonisten (2. Wahl; Ziel International Normalized Ratio [INR]: 2-3) erfolgen. Für beide Medikamentengruppen wurde eine ähnliche Inzidenz für ischämische Schlaganfälle und schwere Blutung beschrieben, während die Gesamtmortalität bei DOAKs geringer war (52). Bei asymptomatischem Vorhofflimmern (erfasst mit Geräten wie Loop-Recordern) richtet sich die Antikoagulation nach der

Episodendauer. Sie sollte insbesondere bei einer Vorhofflimmerdauer > 24 Stunden eingeleitet werden, da hier ein signifikant höheres Risiko für thromboembolische Ereignisse besteht (53).

Die antiarrhythmische medikamentöse Therapie besteht aus zwei Säulen: Rhythmuskontrolle und Frequenzkontrolle, wobei Rhythmuskontrolle mit Amiodaron der Frequenzkontrolle überlegen ist. Die Frequenzkontrolle erfolgt als Monotherapie (Beta-Blocker oder Non-Dihydropyridin-Calcium-Kanalblocker) oder als Kombinationstherapie und kommt bei Unverträglichkeit von Amiodaron zum Einsatz (30).

Das Katheterablationsverfahren ist eine sichere Methode zur Behandlung von Vorhofflimmern. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist sie allerdings bei HCM-Patient*innen weniger erfolgsversprechend und mit einer höheren Rezidivrate verbunden. Dieser Effekt ist auf atriale Umbauprozesse zurückzuführen, die durch elektrophysiologische und strukturelle Abnormalitäten bei HCM entstehen. Hierbei stellt eine chirurgische Ablation eine alternative Therapieform dar und wird öfter im Rahmen einer chirurgischen Myektomie durchgeführt (54–56).

1.4.2 Arterielle Hypertonie

Arterielle Hypertonie ist eine häufige Begleiterkrankung bei erwachsenen HCM-Patient*innen. Ihre Prävalenz wird auf ca. 40-60% geschätzt und sie tritt, wie es das Toronto-Score-System ermittelte, häufiger in der Sarkomer-negativen Gruppe auf (45,57). Arterielle Hypertonie erhöht die Nachlast und aggraviert durch neuroendokrine Aktivierung die LVH. Darüber hinaus konnte man feststellen, dass arterielle Hypertonie die Krankheitspenetranz bei MYL-2 Mutationsträger*innen erhöht und zur manifesten HCM führen kann (58).

Arterielle Hypertonie wurde als ein unabhängiger Prädiktor für Outcome in HCM unabhängig von Geschlecht, Ethnizität und Alter identifiziert und soll daher im Rahmen der HCM-Therapieregime behandelt werden (58,59).

Die antihypertensive Therapie hängt vom HCM-Symptomstatus ab: Während asymptomatische Patient*innen auch niedrig dosierte Diuretika und ACE-Hemmer bzw. AT1-Rezeptor Antagonisten einnehmen dürfen, sind diese Medikamente aufgrund ihres obstruktiven Einflusses auf die LVOTO bei den symptomatischen Patient*innen kontraindiziert. Deswegen sind bei symptomatischen HCM-Patient*innen mit LVOTO

Beta-Blocker ohne vasodilatatorischer Wirkung und Nicht-Dihydropyridin-Calcium-Kanalblocker (Verapamil, Diltiazem) das Mittel der 1. Wahl (30,45).

1.4.3 Adipositas

Adipositas ist eine weitere Begleiterkrankung, die sowohl bei jüngerer als auch bei der erwachsenen HCM-Population gehäuft auftritt. In der Kohortenstudie von Carlo Fumagalli et al., in der 3282 HCM-Patient*innen aus 8 großen HCM-Zentren untersucht wurden, wurde die Prävalenz von Übergewicht (BMI 25-29.9 kg/m²) auf 39% und die von Adipositas (BMI > 30 kg/m²) auf 31.7% geschätzt.

Weitere Endpunkte der Studie zeigten, dass HCM-Patient*innen mit einem BMI > 25 kg/m² häufiger an einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) und an Vorhofflimmern litten.

Die Prävalenz eines höheren LVOT-Gradienten war sowohl in Ruhe als auch beim Pressversuch bei adipösen HCM-Patient*innen mit 32.4% im Vergleich zu 20.9% bei normalgewichtigen Patient*innen signifikant ($p < 0.001$) erhöht. Aufgrund der höheren Prävalenz der LVOTO kamen bei übergewichtigen und adipösen HCM-Patient*innen invasive Therapieverfahren häufiger zum Einsatz. Weiterhin wurde Adipositas bei HCM mit der Zunahme der linksventrikulären Masse assoziiert, während die maximale Wanddicke des linken Ventrikels unabhängig von BMI war.

Die Ergebnisse der „National Health and Nutrition Examination Survey“ zeigten zudem, dass HCM-Patient*innen weniger körperlich aktiv sind als die Allgemeinbevölkerung, was langfristig zu einer Zunahme des Körpergewichts beitragen kann. Die eingeschränkte körperliche Aktivität ist unter anderem auf die Diagnose einer erblichen Herzerkrankung zurückzuführen: Zwei Drittel der Befragten gaben an, Bewegungseinschränkung für notwendig zu halten, um das Herz nicht zu überlasten - insbesondere bei positiver Familienanamnese für SCD (59–61).

1.4.4 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) ist eine wichtige Begleiterkrankung von HCM, die mit einer erhöhten Mortalität (15-Jahre-Mortalität: 22% bei HCM mit DM vs. 15% bei HCM ohne

DM, $p = 0.03$) assoziiert ist. In der Studie von Luis Lopes et al., in der Zusammenhänge zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren (DM, arterielle Hypertonie, Adipositas) und den klinischen Charakteristika der HCM untersucht wurden, betrug die Prävalenz von DM 10% ($n = 176$) in einer Kohorte von 1739 HCM-Patient*innen.

HCM-Patient*innen mit DM waren in dieser Studienpopulation häufiger älter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, hatten seltener eine positive Familienanamnese für HCM oder SCD und zeigten öfter Symptome einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz (NYHA \geq II) infolge einer diastolischen Dysfunktion.

Auch andere Begleiterkrankungen wie Vorhofflimmern, pulmonale Hypertonie, Hyperlipidämie, Anämie und Nierenfunktionsstörungen traten bei Diabetiker*innen mit HCM öfter auf.

In der Subanalyse bei genetisch-negativen HCM-Patient*innen wurde eine apikale Form der HCM in der Gruppe mit DM signifikant häufiger dokumentiert (62,63).

1.4.5 Ventrikuläre Arrhythmien

Ventrikuläre Tachykardie und Kammerflimmern gehören zu den häufigsten Ursachen von SCD bei HCM. Deren Prävention ist ein wichtiges therapeutisches Ziel in HCM.

Die Daten zur Behandlung der ventrikulären Arrhythmien (ventrikuläre Tachykardie und Kammerflimmern) in Patient*innen mit HCM sind limitiert. Die Empfehlungen zur Auswahl der geeigneten antiarrhythmischen Therapie basieren auf den Metaanalysen, die die Häufigkeit von ICD ausgelösten Schockabgaben bei Menschen mit ventrikulären Arrhythmien unterschiedlicher Genese bei verschiedenen Antiarrhythmika-Substanzen untersuchten. So wurde gezeigt, dass eine Kombinationstherapie aus Beta-Blocker und Amiodaron weniger Schockabgaben zur Folge hat als eine Monotherapie mit Sotalol oder Beta-Blocker. Obwohl unter einer Amiodaron-Therapie eine Reduktion der ventrikulären Arrhythmien-Episoden beobachten kann, führte dies scheinbar zu keinem Mortalitätsvorteil.

Trotz der antiarrhythmischen Wirksamkeit von Amiodaron muss das erhöhte Nebenwirkungsrisiko in Kauf genommen werden (64,65).

Die ICD-Implantation ist eine weitere Therapiemodalität mit bewiesener Effektivität zur Prävention eines plötzlichen Herztods und zur Termination von ventrikulären Arrhythmien durch antitachykardiales Pacing (66,67).

Von invasiven Verfahren zeigt die kombinierte epikardiale und endokardiale Ablation eine hohe Erfolgsaussicht bei der Behandlung monomorpher ventrikulärer Tachykardie in HCM-Patient*innen, wenn sie auf medikamentöse und ICD-Therapie nicht ansprechen (68).

1.4.6 Obstruktives Schlafapnoesyndrom

Obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS) ist eine Begleiterkrankung bei HCM und mit einer Verschlechterung der Hämodynamik durch hypoxieinduzierte Aktivierung des Sympathikus verbunden.

Bei HCM-Patient*innen wurde eine hohe Prävalenz (55-70%) pathologischer nächtlicher SpO₂-Werte dokumentiert, insbesondere bei älteren Patient*innen und solchen mit arterieller Hypertonie. Die durch OSAS bedingte periphere Vasokonstriktion, apnoeinduzierte Hypoxämie und erhöhte RAAS-Aktivierung können das Arrhythmierisiko erhöhen. Entsprechend zeigte sich bei zunehmendem Schweregrad des OSAS in der HCM-Gruppe eine höhere Inzidenz von Vorhofflimmern und NSVTs.

Die Behandlung des OSAS in HCM umfasst standardmäßig Gewichtsreduktion sowie Beatmung mit kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck (CPAP) (59,69–71).

1.5 SCD bei HCM

Unter plötzlichem Herztod (SCD) versteht man einen abrupten (< 1 Stunde nach dem Symptombeginn), unerwarteten Tod, der auf eine kardiovaskuläre Ursache zurückzuführen ist. Unter anderen SCD-Entitäten wie dem Long-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom und Myokarditis stellt die HCM die häufigste Ursache für einen SCD bei jungen Menschen < 30 Jahren dar (72). Dem SCD liegen fatale Arrhythmien wie spontanes Kammerflimmern, Asystolie sowie pulslose elektrische Aktivität zugrunde (73–75). Die Evaluierung des SCD-Risikos hat eine zentrale Rolle in der Versorgung der Patient*innen mit HCM. Für folgende Risikofaktoren wurde eine Korrelation mit dem SCD festgestellt:

- **Das Auftreten einer NSVT** ist ein unabhängiger Prädiktor für den SCD, wobei die Häufigkeit oder Dauer der Ereignisse keinen Einfluss auf das Risiko eines SCD haben (76–79).

- **Familiäre Vorgeschichte für SCD:** klinisch signifikant, wenn zumindest ein Verwandter 1. Grades mit oder ohne HCM-Diagnose < 40. Lebensjahr oder ein Verwandter 1. Grades mit gesicherter HCM-Diagnose einen plötzlichen Herztod in jedem Alter erlitt (80–82).
- **Durchmesser des linken Vorhofs:** es besteht eine positive Korrelation zwischen dem linksatrialen Durchmesser und dem SCD-Risiko (76,83–85).
- **LVOTO:** in mehreren Populationen konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen LVOTO und SCD-Risiko nachgewiesen werden (86–90).
- **Maximale linksventrikuläre Dicke:** mit TTE erhobener Schweregrad und Ausmaß der linksventrikulären Dicke (vor allem wenn die maximale Dicke ≥ 30 mm beträgt) zeigten eine positive Korrelation mit dem SCD-Risiko (76,77,80,82,91,92).

Ferner werden auch andere Faktoren und ihre diagnostische Relevanz für die Prädiktion des SCD-Risikos untersucht:

- **Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) < 50%:** Der unabhängige Wert der linksventrikulären systolischen Dysfunktion im Vergleich zu aktuellen Risikostratifizierungs-Tools wurde bislang nicht umfassend untersucht. Daher wird zunächst die Stratifizierung mit Standardtools wie dem HCM-SCD Risk Calculator empfohlen, und erst beim Vorliegen einer LVEF < 50% muss eine gemeinsame Entscheidung zur prophylaktischen ICD-Implantation getroffen werden (93).
- **LGE:** Es wird empfohlen, zuerst das SCD-Risiko mit dem HCM-SCD Risk Calculator zu evaluieren und wenn das SCD-Risiko für die nächsten 5 Jahre <4% beträgt („low-risk“ Gruppe), aber LGE > 15% der linksventrikulären Masse ausmacht, könnte man die prophylaktische ICD-Implantation erwägen (71,72–75).
- **Sarkomervarianten:** aus dem Artikel „*Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy*“, bezogen auf dem SHaRe-HCM-Register, in dem 2763 genotypisierte HCM-Patient*innen untersucht wurden, konnte ein statistisch signifikanter Einfluss der Sarkomervarianten auf die Inzidenz unerwünschter Ereignisse (2-fach höheres Risiko für Vorhofflimmern, maligne Arrhythmien und Herzinsuffizienz) beobachtet werden; der Zusammenhang mit dem SCD wurde nicht untersucht. Nach heutigem Wissensstand ist die Berücksichtigung der Sarkomervariante für die ICD-Implantation als SCD-Primärprävention in Low- und Intermediate-Risk Gruppen nicht empfohlen (35).

Aufgrund der mangelhaften Datenlage der randomisierten kontrollierten Studien und fehlender statistisch validierter prospektiver Vorhersagemodelle basiert die Entscheidungsfindung zur ICD-Implantation bei HCM-Patient*innen auf retrospektiven Kohortenstudien und daraus entwickelten quantitativen SCD-Risikostratifizierungsmodellen.

Die Evidenzlücken für die Festlegung eines universalen Schwellenwerts für ein akzeptables SCD-Risiko sowie die Berücksichtigung individueller Präferenzen, Komorbiditäten und gerätebedingter Komplikationen müssen den HCM-Patient*innen klar kommuniziert werden.

Die Auswahl des Risikobewertungstools richtet sich nach dem Alter der von HCM betroffenen Person: Patient*innen > 16. Lebensjahr sollen mit dem **HCM Risk-SCD Score-System** und Kinder /Jugendliche < 16. Lebensjahr mit **HCM Risk-Kids Score-System** bei der Erstvorstellung, dann alle 1-2 Jahre sowie bei Änderung des klinischen Zustandes evaluiert werden (76,83,99–101).

In beiden Risikobewertungstools wird das 5-jährige SCD-Risiko berechnet und HCM-Patient*innen werden in drei Gruppen eingeteilt:

- low-risk (5-Jahres-SCD Risiko < 4%)
- intermediate-risk (5-Jahres-SCD Risiko ≥ 4 und < 6%)
- high-risk (5-Jahres-SCD Risiko $\geq 6\%$).

Beide Risikobewertungstools weisen auch einige Anwendungslimitationen auf, z.B. bei Leistungssportler*innen mit HCM oder bei metabolischer oder syndromaler Genese sowie bei positiver Vorgeschichte für anhaltende ventrikuläre Arrhythmien (102).

1.6 Therapie der HCM

Die Therapie der HCM richtet sich nach dem LVOTO-Gradienten und der Symptomatik. Da eine HOCM erst bei einem LVOTO-Gradienten von ≥ 50 mmHg einen hämodynamisch signifikanten Effekt auf das Schlagvolumen hat, werden invasiv-therapeutische Verfahren bei dieser Form empfohlen. Symptomatische HCM-Patient*innen mit einem LVOT-Gradienten < 50 mmHg sollen hingegen wie Patient*innen mit einer HNCM behandelt werden. Der Behandlungsschwerpunkt liegt hier auf der

antianginösen und antiarrhythmischen Therapie sowie auf der Reduktion der linksventrikulären Füllungsdrücke. Die medikamentöse Auswahl richtet sich nach dem Ausmaß der LVEF.

So werden HNCM-Patient*innen mit $LVEF \geq 50\%$ nach Leitlinien für Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) behandelt, während HNCM-Patient*innen mit $LVEF < 50\%$ wie bei einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrfEF) behandelt werden.

Die meisten asymptomatischen HCM-Patient*innen bedürfen keiner Therapie (1,30).

1.6.1 Konservative Therapie

Die Behandlung der symptomatischen HCM mit LVOTO erfolgt primär mit Beta-Blockern ohne vasodilatatorische Wirkung (wie Metoprolol), die auf die maximale Dosis titriert werden müssen. Wenn Beta-Blocker kontraindiziert sind oder keine ausreichende Wirksamkeit zeigen, sollen sie durch Nicht-Dihydropyridin-Calcium-Kanalblocker (Verapamil/Diltiazem) ersetzt werden. Beide Substanzklassen senken die Herzfrequenz und den myokardialen Sauerstoffbedarf und verbessern die diastolische Funktion.

Alternativ kann man Beta-Blocker bzw. Calcium-Kanalblocker mit Disopyramid (IA-Antiarrhythmikum) bei unzureichender Symptomkontrolle kombinieren.

Sollte auch diese Kombinationstherapie keine Symptomlinderung verschaffen oder sind die oben genannten Medikamente kontraindiziert, erfolgt die Therapie mit einem selektiven kardialen Myosin-Inhibitor – „Mavacamten“. Seine Wirkung beruht auf der Abnahme der Bildung von Aktin-Myosin-Querbrücken im Herzen, was zu einer Reduktion der pathologischen Hyperkontraktilität und einer Verbesserung des myokardialen Energiestoffwechsels führt. Die Studien zeigten eine gute Verträglichkeit des Medikaments sowie die Induktion positiver kardialer Remodelingsprozesse, die zur Reduktion der Hypertrophie und Obstruktion führen und somit die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention verringern (103–106).

In hypervolämischen Zuständen (Lungenödem, periphere Ödeme) kann man mit Vorsicht Schleifen- oder Thiazid-Diuretika niedrig dosiert geben.

Da der LVOT-Gradient im Tagesverlauf fluktuieren kann, wird der Erfolg der medikamentösen Therapie nicht primär an der LVOT-Gradientenreduktion, sondern an der subjektiven Symptomverbesserung beurteilt (1,30).

Patient*innen mit LVOTO wird es empfohlen, Faktoren zu vermeiden, die die Vorlast senken, da dies die dynamische Obstruktion aggravierend machen kann. Auf vasodilatierende Medikamente wie Phosphodiesterase-5 Inhibitoren, Nitrate, ACE-Hemmer/AT1-Rezeptor-Antagonisten sowie auf positive Inotropika wie Digoxin sollte verzichtet werden. Außerdem soll auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden, um Dehydratation zu vermeiden. Des Weiteren kann Vorhofflimmern die Symptomatik exazerbieren und soll daher umgehend mit einer antiarrhythmischen Therapie behandelt werden (107,108).

Die Therapie der HNCM richtet sich, wie bereits erwähnt, nach der linksventrikulären Ejektionsfraktion.

Bei HNCM mit $LVEF \geq 50\%$ gehören Dyspnoe und Brustschmerzen zu den häufigsten klinischen Symptomen der Grunderkrankung. Sie sind auf einen erhöhten linksventrikulären Druck, der mit diastolischer Dysfunktion und dekompensierter Herzinsuffizienz assoziiert ist, zurückzuführen. Betablocker und Nicht-Dihydropyridin-Calcium-Kanalblocker sind die Mittel der 1. Wahl. Schleifen- und Thiaziddiuretika können Dyspnoe ebenso lindern und werden bei Zeichen der Hypervolämie eingesetzt.

HNCM mit $LVEF < 50\%$ tritt selten auf, hat eine schlechtere Prognose als HNCM mit $LVEF > 50\%$ und soll daher auf andere mögliche Ursachen der linksventrikulären systolischen Dysfunktion wie z.B. KHK oder Klappenvitien untersucht werden. Diese Gruppe soll gemäß den aktuellen Leitlinien für HFrEF behandelt werden. Die medikamentöse Therapie umfasst die vierfache Kombination aus Betablocker, ACE-Hemmer, Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist und Natrium/Glukose-Cotransporter 2- (SGLT2) Inhibitoren. Die negativ-inotrope Medikamente wie Disopyramid und Nicht-Dihydropyridin-Calcium-Kanalblocker sollen abgesetzt werden (1,30).

Außerdem profitiert die Mehrheit der HCM-Patient*innen von mildem bis moderatem körperlichem Training (150-300 Minuten/Woche) und berichtet von subjektiver Verbesserung der physischen Leistungsfähigkeit. Die Entscheidung zur Ausübung intensiver sportlicher Aktivitäten sollte aufgrund des erhöhten Risikos für Arrhythmien und SCD individuell nach Risikoabschätzung erfolgen (109). Die subjektive Intensität der körperlichen Belastung lässt sich anhand der Borg-Skala einschätzen und entsprechend anpassen.

HCM-Patient*innen mit positivem Genotyp, aber negativem Phänotyp dürfen aufgrund eines niedrigen SCD-Risikos Leistungssport betreiben. Die Entscheidung sollte allerdings die Familiengeschichte für SCD, die Art des Leistungssports sowie die Belastungstoleranz berücksichtigen (110–113).

1.6.2 ICD

Die Implantation eines ICDs stellt eine effektive Primär- und Sekundärprävention lebensbedrohlicher Arrhythmien (ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern) und des plötzlichen Herztodes dar.

Es gibt keinen klaren Leitfaden zur Auswahl des richtigen ICD-Typs (Ein-Kammer vs. Zwei-Kammer System, transvenöser vs. subkutaner ICD, Anzahl von Coils).

Transvenöse ICDs sind gut in Stimulation bei Bradykardie, haben längere Batterielaufzeit und eine kleinere Größe. Ein wesentlicher Nachteil besteht in der häufigeren Notwendigkeit eines Elektrodenwechsels, was das Risiko für Infektionen erhöht. Subkutane ICDs sind zwar größer und haben eine kürzere Batterielaufzeit, sind allerdings weniger anfällig für Elektrodenbrüche. Darüber hinaus neigen subkutane ICDs zum Oversensing nach körperlicher Anstrengung und sollten darauf überprüft werden.

Der Einbau eines Zwei-Kammer-Systems kann bei HCM-Patient*innen mit Bedarf an atrialem (z.B. bei Sick-Sinus-Syndrom, sinoatrialer Block) oder atrioventrikulärem (AV-Block) Pacing erwogen werden.

Die Entscheidung soll im Rahmen eines patient*innenzentrierten Beratungsgesprächs nach Berücksichtigung der persönlichen Präferenzen, des berechneten SCD-Scores (HCM Risk-Kids bzw. HCM Risk-SCD) des Lebensstils sowie möglicher Nutzen und Risiken getroffen werden.

Unter allen Kardiomyopathie-Formen weist die HCM die höchste Rate an ICD-assoziierten Risiken aufgrund des früheren Implantationsalters auf. Darum ist die SCD-Risikostratifizierung bei jungen HCM-Patient*innen besonders wichtig, denn eine ICD-Implantation in dieser Altersgruppe ist mit erhöhten gerätebedingten Komplikationen (Elektroden- und Generatorfehlfunktion, Leitungsbruch, Dislokation oder Isolationsstörung, unangemessene Schockabgabe z.B. bei Sinustachykardie) vergesellschaftet. Aufgrund des geringeren Risikos für Elektrodenfehlfunktion bleibt der

Ein-Kammer-ICD nach wie vor die beste Option für junge Hochrisikopatient*innen mit HCM zur SCD-Prävention, verglichen mit Zwei-Kammer-Geräten (30,114).

1.6.3 Invasive Therapie

Die Septumreduktionstherapie (SRT) wird den HOCM-Patient*innen vorbehalten, die trotz maximal aufdosierter medikamentöser Therapie eine schwere refraktäre Symptomatik (NYHA III/IV, wiederkehrende Synkopen) haben. Sie umfasst die Septummyektomie und Alkohol-Septumablation (ASA) und soll in dafür spezialisierten, großen HCM-Zentren durchgeführt werden. Es liegt bisher keine ausreichende Datenlage bezüglich des Nutzens einer SRT bei asymptomatischen Patient*innen oder solchen, deren Symptome sich unter einer optimal eingestellten medikamentösen Therapie leicht kontrollieren lassen, vor.

Es wurde gezeigt, dass Behandlungserfolg und Mortalität der SRT direkt von der klinischen Erfahrung des multidisziplinären Teams und der Fallzahl der im HCM-Zentrum operativ versorgten Patient*innen abhängen (30,115–117).

Beide Methoden haben ihre Vor- und Nachteile: So ist die Septummyektomie bei begleitenden strukturellen Herzerkrankungen (wie valvuläre Aortenklappenstenose, KHK, abnorme Papillarmuskeln) aufgrund der Möglichkeit der Korrektur anderer Vitien mit einem Eingriff der ASA überlegen, die eher bei den Patient*innen mit zu hohem operativem Risiko aufgrund von Komorbiditäten zum Einsatz kommen.

Darüber hinaus ist die klinische Aufenthaltsdauer bei der ASA kürzer als bei Septummyektomie.

Bei der ASA wird bei geeigneten anatomischen Verhältnissen der Herzkranzgefäße gezielt eine 96%ige Ethanol-Lösung verabreicht, um eine lokalisierte Septumnarbe und anschließende Septumausdünnung hervorzurufen, wobei die Besserung des LVOT-Gradienten bis 2 Monate nach Eingriff dauern kann (5,118).

Die Septummyektomie kann außer der Behebung der LVOTO auch andere positive Effekte erzielen, z.B. die Verbesserung der pulmonalen Hypertonie sowie die Reduktion der linksatrialen Vergrößerung und der Häufigkeit von ventrikulären Arrhythmien.

(119–121) Potenzielle Komplikationen dieser Methode wie AV-Block, VSD oder Aortenklappeninsuffizienz werden durch die Anwendung der intraoperativen transösophagealen Echokardiographie minimiert (122–124).

Die ASA ist eine alternative invasive Methode zur Reduktion der LVOTO und bedarf einer myokardialen Kontrastechokardiographie vor der Injektion der Alkohollösung, um die Variabilität der septalen Blutversorgung zu beurteilen (125).

ASA ist mit einem höheren Risiko für einen permanenten Schrittmacher aufgrund des AV-Blocks (in 7-20%) verbunden (126–129). Für andere Ablationsverfahren (mit Polyvinylalkohol-Schaumpartikel, Cyanoacrylat oder Radiofrequenzablation) liegen noch unzureichend Daten vor, um deren Sicherheit oder Wirksamkeit abschätzen zu können (130–132). Sowohl für die Septummyektomie als auch für die Alkoholseptumablation liegt die Mortalität in spezialisierten HCM-Zentren bei ca. 1%, während ASA deutlich öfter zu postinterventionellen verbleibenden LVOT-Gradienten führt und einen Folgeeingriff erforderlich macht (133–136). Außerdem konnte eine geringere 10-Jahres-Überlebensrate (10-JÜR) bei der ASA als bei Septummyektomie beobachtet werden, während die 5-JÜR bei beiden Verfahren etwa gleich ist (30).

1.6.4 Herztransplantation

Herztransplantation (HTx) ist eine „Ultima ratio“ Behandlungsoption einer HCM und kommt erst bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) zum Einsatz, wenn medikamentöse und chirurgische Therapieformen ausgeschöpft wurden.

Die Studiendatenlage zur HTx im HCM-Kollektiv ist limitiert und es fehlen systematische Analysen. In meiner Arbeit will ich folgende drei Studien hervorheben:

- Maron et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie die Überlebensrate nach HTx bei Patient*innen mit HCM (1%; n = 303) und ohne HCM (99%; n = 26.403), die ischämische, dilatative und restriktive Kardiomyopathie-Formen einschloss. Die Prävalenz von HTx aufgrund von HCM wurde in dieser Kohorte auf 1% geschätzt. Das Follow-Up begann direkt nach der HTx und erstreckte sich über 15 Jahre (von Januar 1990 bis Dezember 2004). Die Überlebensrate wurde nach einem, fünf und zehn Jahren evaluiert. Die 10-Jahre-Überlebensrate lag bei HCM-Patient*innen über 60%. Die Ergebnisse zeigten, dass HCM-Gruppe eine leicht höhere frühe Mortalität aufwies, langfristig jedoch eine niedrigere Mortalität als die Nicht-HCM-Gruppe hatte ($p < 0.01$). Die Todesursache nach der Transplantation war bei HCM-Patient*innen häufiger nicht kardiovaskulärer Genese (83%),

während die Nicht-HCM-Patient*innen überwiegend an kardiovaskulären Ereignissen verstarben (137).

- In einer anderen Studie wurden 462 Patient*innen untersucht, die zwischen 1996 und 2004 am UCLA Medizinischen Zentrum einer HTx unterzogen wurden. In 2.4% (n = 11) der Fälle war HCM die Indikation für HTx. Nach einem Follow-Up von 4.5 Jahren wurden keine Unterschiede in Bezug auf Überlebensrate, koronare Transplantatvaskulopathie oder Abstoßungsreaktion zwischen der HCM-Gruppe und der Gruppe mit HTx aus anderen Gründen festgestellt. In Biopsie-Kontrollen wurde bei der HCM-Gruppe keine Wiederkehr einer HCM dokumentiert (138).
- Biagini et al. untersuchten die Überlebensrate nach der HTx in zwei Kollektiven - bei Patient*innen mit HCM (n = 18) und mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie (n = 141) und konnten mit einem Follow-Up von 7 Jahren eine Überlebensrate von 90% in beiden Gruppen beobachten. Beide Gruppen erhielten die gleiche medikamentöse immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A, Prednisolon und Azathioprin. Die HCM-Patient*innen, bei denen eine HTx durchgeführt wurde, zeichneten sich durch folgende Charakteristika aus: häufigere positive Familienanamnese für die terminale (end-stage) HCM und selteneres Auftreten einer LVOTO. Die Zeitspanne von der Aufnahme auf die HTx-Warteliste bis zur Durchführung einer HTx betrug beim HCM-Kollektiv 13 ± 9 Monate (139).

Die größte Limitation einer HTx ist nach wie vor die begrenzte Verfügbarkeit der Spenderherzen und die damit verbundenen langen Wartezeiten auf eine Transplantation. Im Gegensatz zu Patient*innen mit anderen Kardiomyopathieformen, die während der Wartezeit auf eine HTx ein linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (LVAD) als Überbrückung bekommen, sind Patient*innen mit HCM aufgrund anatomischer Besonderheiten weniger gut für eine Implantation solcher Geräte geeignet – ihre Wartezeitsterblichkeit verbesserte sich seit der Einführung von LVADs nur minimal (140). Einen weiteren problematischen Aspekt stellt die Immuntoleranz des verpflanzten Organs dar: Unzureichende Immunsuppression kann zu typischen Abstoßungsreaktionen mit entzündlichen Infiltraten, zunehmender Fibrosierung und daraus resultierender Organdysfunktion führen, während eine intensivere Immunsuppression mit einem erhöhten Infektions- und Malignomsrisiko sowie mit NINS und DM vergesellschaftet ist (141).

2 Material und Methoden

2.1 Hypothese

Das Ziel dieser Studie ist es Genotyp-Phänotyp-Korrelationen bei Patient*innen mit sarkomerischer HCM genauer zu beleuchten. Die primäre Hypothese dieser Arbeit ist, dass Patient*innen mit Genotyp-positiver HCM eine signifikant höhere Prävalenz an positiver Familienanamnese für HCM und plötzlichen Herztod im Vergleich zu Patient*innen mit Genotyp-negativer HCM aufweisen.

Als Hauptzielgröße wurden statistisch relevante Unterschiede in Häufigkeit und Schweregrad der Begleiterkrankungen in zwei Gruppen –mit Genotyp-positiver HCM und mit Genotyp-negativer HCM festgelegt.

2.1.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Studie um eine Subanalyse des Grazer HCM-Registers.

Es wurde bereits 2018 von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK Nr. 30-286 ex 17/18) und umfasst seither als prospektiver Register alle Patient*innen, die folgende Kriterien erfüllen:

Einschlusskriterien:

- Patient*innen, die in der HCM-Ambulanz der Medizinischen Universität Graz vorstellig werden und eines der folgenden Kriterien erfüllen:
 - Interventrikuläre Septumdicke ≥ 13 mm und Kardiomyopathie-spezifische Red Flags
 - Interventrikuläre Septumdicke ≥ 15 mm, die durch abnorme Belastungsbedingungen nicht erklärbar ist
 - Interventrikuläre Septumdicke ≥ 17 mm
- Bereitschaft und Fähigkeit zur Unterzeichnung der Einwilligungserklärung

Ausschlusskriterien:

- Patient*innen < 18 Jahre alt

Somit umfasst das Grazer HCM-Register alle konsekutiv vorstelligen Patient*innen mit einem hypertrophen Phänotyp unterschiedlicher Ätiologie. In diese Subanalyse wurden jedoch ausschließlich Patient*innen mit einer sarkomerischen HCM als zu Grund liegende Diagnose des hypertrophen Phänotyps sowie mit vorliegendem Ergebnis einer genetischen Testung inkludiert.

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung wurde bereits prospektiv im Zuge der Erstvorstellung der Patient*innen in der Grazer HCM-Ambulanz und Inkludierung in das Grazer HCM-Register durchgeführt.

Es wurden bei den Patient*innen die folgenden Parameter erfasst: Geschlecht, Alter zum Diagnosezeitpunkt, Status der genetischen Analyse inklusive Mutation, Raucherstatus inklusive Pack years, quantitative Parameter zum Aufnahmezeitpunkt (NT-proBNP, hochsensitiver Troponin T, eGFR), Begleiterkrankungen (DM, Angina pectoris, Vorhofflimmern/Vorhofflattern, Palpitationen, arterielle Hypertonie, Synkopen, Hyperlipidämie, Schweregrad der Herzinsuffizienz mit NYHA-Klassifikation) sowie positive Familiengeschichte für HCM inklusive Auftreten von SCD.

Die genetische Analyse der HCM-zugrundeliegenden Mutationen wurde an speziellen diagnostischen Zentren in Graz und Innsbruck durchgeführt.

Bei allen Patient*innen wurden die sarkomerischen Gene oder, falls ein Familiengenotyp bekannt war, eine spezifische Genvariante untersucht. Der Genotyp war als positiv beim Nachweis einer pathogenen (Klasse V) oder wahrscheinlich pathogenen Variante (Klasse IV) und in allen anderen Fällen als negativ bewertet, mit der Übereinstimmung mit den Kriterien von American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) (142).

Die Ergänzung der Familienanamnese erfolgte entweder bei Wiederbestellung in der Grazer HCM-Ambulanz oder telefonisch.

2.3 Statistische Auswertung

Die erfassten Daten wurden pseudonymisiert in «IBM SPSS Statistics Version 28» eingetragen und ausgewertet.

Deskriptive Statistik:

Für die Prüfung der Normalverteilung von Daten wurden Q-Q-Diagramme und der Shapiro-Wilk Test durchgeführt. Für parametrischen Daten wurden der Mittelwert mit Standardabweichung, für nicht-parametrischen Daten der Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Nominal- und ordinalskalierte Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt, z.B. in Balkendiagrammen.

Zur genaueren Einschätzung des Schweregrades der arteriellen Hypertonie sowie der Herz- und Nierenfunktion wurden die Werte in weitere Kategorien stratifiziert (s. unten).

Systolische und diastolische Blutdruckwerte wurden in eine Variable konvertiert, die den Gruppen hochnormal, Hypertonie Grad I, Hypertonie Grad II und Hypertonie Grad III zugeordnet wird. Die Einteilung erfolgt wie folgt:

- Hochnormal (systolischer RR 130-139 mmHg und/oder diastolischer RR 85-89 mmHg)
- Hypertonie Grad I (systolischer RR 140-159 mmHg und/oder diastolischer RR 90-99 mmHg)
- Hypertonie Grad II (systolischer RR 180-179 mmHg und/oder diastolischer RR 100-109 mmHg)
- Hypertonie Grad III (systolischer RR > 180 mmHg und/oder diastolischer RR > 110 mmHg)

Für die Beurteilung der NINS wurden eGFR-Werte in ml/min/1,73m² gemessen und nach KDIGO-Stadien eingeteilt. Sie umfasst 6 Stadien:

- G1 (GFR > 90 ml/min/1.73m²)
- G2 (GFR 60-89 ml/min/1.73m²)
- G3a (GFR 45-59 ml/min/1.73m²)
- G3b (GFR 30-44 ml/min/1.73m²)

- G4 (GFR 15-29 ml/min/1.73m²)
- G5 (GFR <15 ml/min/1.73m²)

Für die GFR ist zu beachten, dass eine normale GFR per definitionem über 90 ml/min/1.73m² beträgt und nur dann als G1 und pathologisch gilt, wenn zusätzlich eine Albuminurie vorliegt. Da in unserer Studie keine Bestimmung von Albuminurie mittels Harnstreifentest oder 24h-Sammelurin erfolgte, sind die Ergebnisse für die Gruppe G1 nur eingeschränkt interpretierbar.

Der Schweregrad der Herzinsuffizienz wurde anhand der NYHA-Klassifikation beurteilt, die sich nach der Ausprägung herzinsuffizienzassoziierter Symptome wie Atemnot, Angina pectoris, Ödeme und ähnlichen Beschwerden richtet.

- NYHA I: objektiver Nachweis einer Herzerkrankung ohne körperliche Beschwerden
- NYHA II: Herzerkrankung mit Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung wie beim Treppensteigen
- NYHA III: Herzerkrankung mit Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung wie beim Gehen in der Ebene
- NYHA IV: Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen Aktivitäten und in Ruhe

Zur Untersuchung HCM-relevanter Zusammenhänge in der Familienanamnese wurden betroffene Angehörige nach dem Verwandtschaftsgrad zu den Patient*innen aus unserem Register in I., II., III., IV. Grade sowie ihre Kombinationen mehrerer Grade stratifiziert, sofern mehrere Grade betroffen waren:

- I. Verwandtschaftsgrad (eigene Kinder, Eltern)
- II. Verwandtschaftsgrad (Geschwister, Enkelkinder, Großeltern)
- III. Verwandtschaftsgrad (Nichte/Neffe, Tante/Onkel)
- IV. Verwandtschaftsgrad (Cousine/Cousin, Großnichte/Großneffe).

Induktive Statistik:

Für den Vergleich der beiden Gruppen wurden je nach Verteilung der quantitativen Daten parametrische (t-Test) und nicht parametrische Verfahren (Mann-Whitney U-Test) für

zwei unabhängige Stichproben durchgeführt. Qualitative Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test ausgewertet. Das hierfür gewählte Signifikanzniveau betrug $p < 0.05$.

3 Ergebnisse

3.1 Baseline Charakteristika

Tabelle 1: Baseline Charakteristika der gesamten HCM-Kohorte

	Gesamte HCM-Patient*innen-Kohorte (n = 74)
Frauen – n (%)	38 (51.4)
Alter zum Diagnosezeitpunkt	52.7 ± 13.3
Pathogene Mutation – n (%)	40 (54.1)
MYBPC3	27 (67.5)
MYH7	8 (20)
MYH6	2 (5)
MYL3	1 (2.5)
SCN5A	1 (2.5)
NT-proBNP – pg/mL	510 [175-1084]
hochsensitiver Troponin T – pg/mL	13 [8-25]
eGFR – ml/min/1.73m²	81.4 ± 20.6
G1 (> 90 ml/min/1.73m ²) / normal – n (%)	20 (27)
G2 (60-89 ml/min/1.73m ²) – n (%)	31 (41.9)
G3a (45-59 ml/min/1.73m ²) – n (%)	7 (9.4)
G3b (30-44 ml/min/1.73m ²) – n (%)	2 (2.7)
G4 (<15 ml/min/1.73m ²) – n (%)	1 (1.3)
DM – n (%)	6 (9.5)
Angina pectoris – n (%)	22 (35.5)
Arterielle Hypertonie – n (%)	41 (55.4)
Hochnormal (130-139/85-89 mmHg) – n (%)	10 (24.4)
Hypertonie Grad I (140-159/90-99 mmHg) – n (%)	19 (46.3)
Hypertonie Grad II (160-179/100-109 mmHg) – n (%)	11 (26.8)
Hypertonie Grad III (>180/>110 mmHg) – n (%)	1 (2.4)
Hyperlipidämie – n (%)	30 (47.6)
Vorhofflimmern/-flattern – n (%)	12 (19.4)
paroxysmal – n (%)	8 (66.7)
persistierend – n (%)	2 (16.7)
permanent – n (%)	2 (16.7)
Synkopen - n (%)	11 (17.7)
Palpitationen – n (%)	27 (43.5)
NYHA-Klassifikation – n (%)	
I	18 (24.3)
II	23 (31)
II-III	12 (16.2)
III	8 (10.8)
IV	1 (1.3)
Raucherstatus – n (%)	

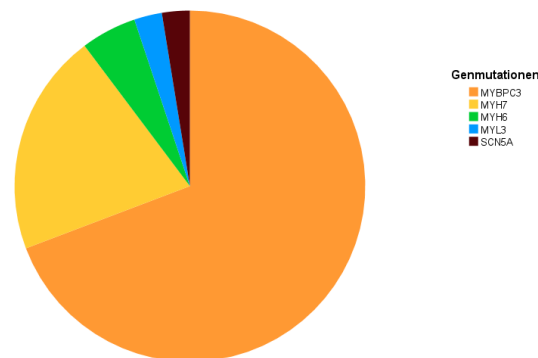
Raucher*in	16 (25.8)
Ex-Raucher*in	27 (43.5)
nie geraucht	19 (30.6)
Pack years	20 [10-30]
Positive Familienanamnese für HCM – n (%)	22 (29.7)
Positive Familienanamnese für SCD < 40. Lebensjahr – n (%)	3 (4)

Normalverteilte Parameter wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung, und nicht-normalverteilte Parameter als Median [Interquartilsrange] angegeben.

Abkürzungen: DM = Diabetes mellitus; HCM = Hypertrophe Kardiomyopathie; NT-proBNP = NT-pro B-natriuretisches Peptid; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; NYHA = New York Heart Association; SCD = plötzlicher Herztod

Von den 74 identifizierten HCM-Patient*innen waren 51.4% weiblich (n = 38). Das mittlere Alter zum Diagnosezeitpunkt lag bei 52.7 ± 13.3 Jahren. Die genetische Analyse auf das Vorhandensein HCM-assoziierter Mutationen konnte bei 54.1% (n = 40) einen zugrunde liegenden Gendefekt nachweisen. Am häufigsten lag die Mutation in **MYBPC3**-Gen (67.5%, n = 27), gefolgt von **MYH7** (20%, n = 8), **MYH6** (5%, n = 2), **MYL3** und **SCN5A** (jeweils 2.5%, n = 2) (s. Abbildung 1).

Abbildung 1: Kreisdiagramm der HCM-assozierten Mutationen in der Kohorte mit Genotyp-positiver HCM. Abkürzungen: HCM = Hypertrophe Kardiomyopathie



Aus der Befragung ergab sich, dass 25.8% der Patient*innen aktive Raucher*innen (n = 16), 43.5% Ex-Raucher*innen (n = 27) und 30.6% nie rauchten (n = 19).

Der Median der Pack years lag bei 20 Jahren mit einem IQR von 10 und 30 Jahren entsprechend.

3.2 Vorerkrankungen

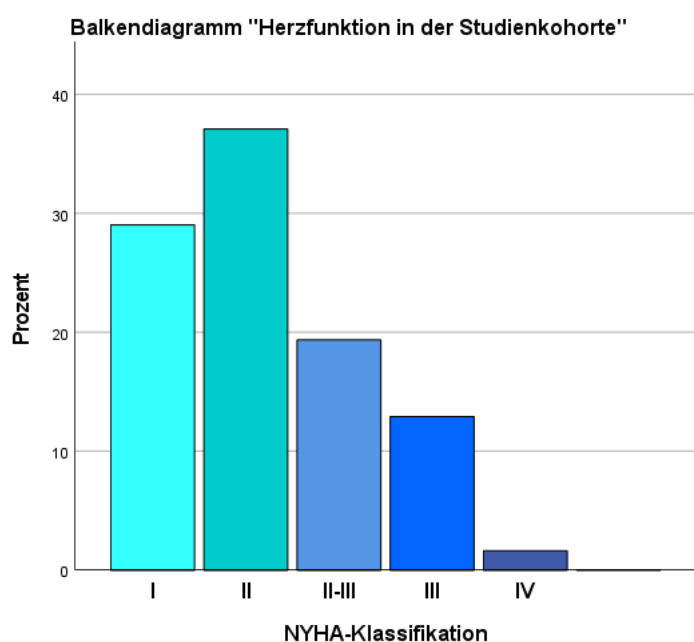
55.4% litten an arterieller Hypertonie (n = 41), 9.5% an DM (n = 6), 47.6% an Hyperlipidämie (n = 30), 35.5% an Angina pectoris (n = 22), 19.4% an Vorhofflimmern/-flattern (n = 12), 43.5% an Palpitationen (n = 27) und 17.7% an Synkopen (n = 11).

Das mediane Troponin T lag bei 13 pg/dL (IQR 8-25).

Median für NT-proBNP betrug 510 pg/dL (IQR 175-1084).

Die Herzinsuffizienz-Symptomatik wurde nach den NYHA-Stufen klassifiziert und ergab folgende Verteilung: 29% der Patient*innen wurden der Stufe I (n = 18), 37.1% der Stufe II (n = 23), 19.4% der Übergangsstufe II-III (n = 12), 12.9% der Stufe III (n = 8) und 1.6% der Stufe IV (n = 1) zugeteilt (s. Abbildung 2).

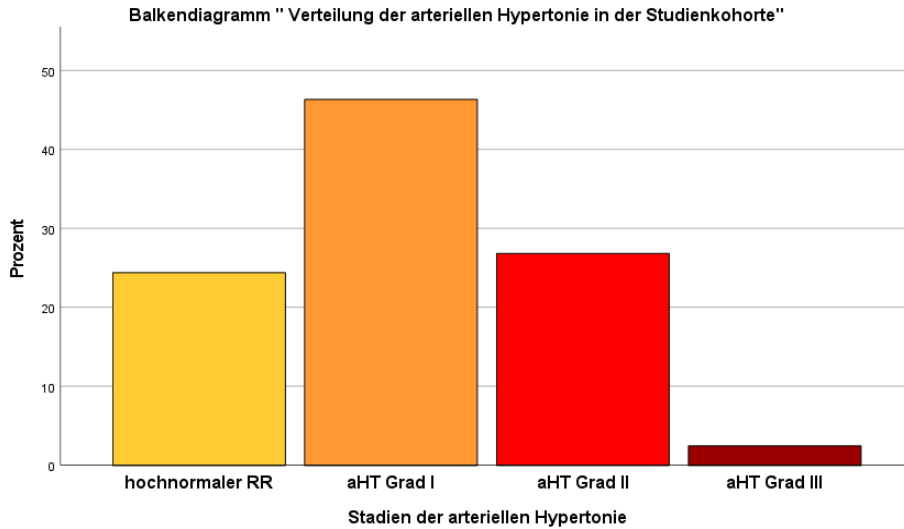
Abbildung 2: NYHA-Stadienverteilung in der HCM-Kohorte. Angaben in Prozent.
Abkürzungen: NYHA-Klassifikation = New York Heart Association; HCM = Hypertrophe Kardiomyopathie



Bezüglich des Blutdrucks zeigte sich nach der statistischen Analyse: hochnormal bei 24.4% (n = 10), Hypertonie Grad I bei 46.3% (n = 19), Hypertonie Grad II bei 26.8%

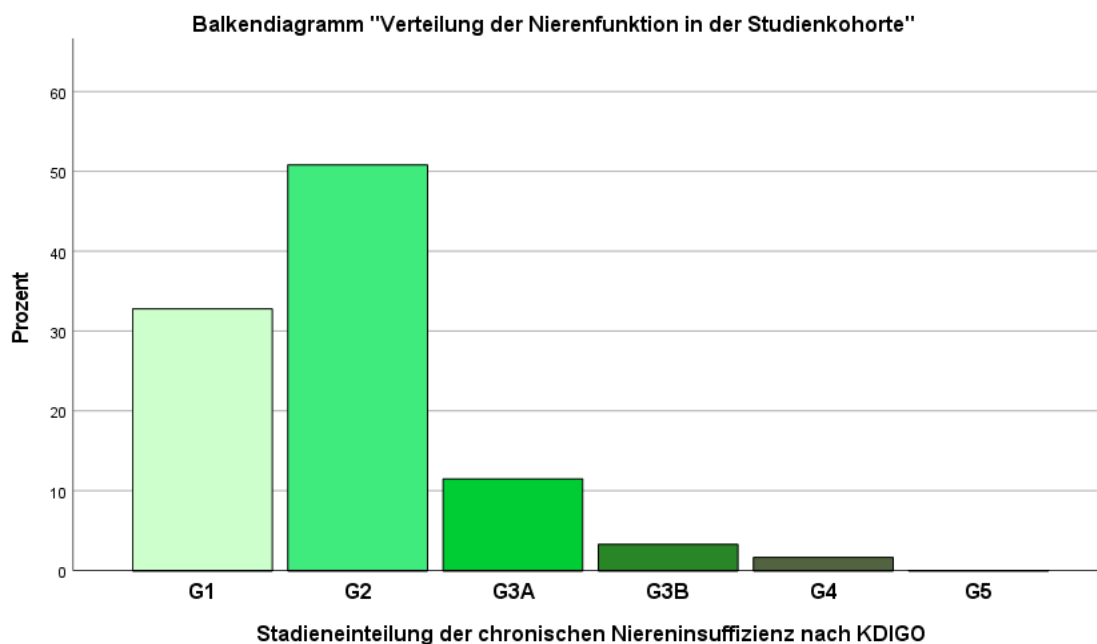
(n = 11) und Hypertonie Grad III bei 2.4% (n = 1) (s. Abbildung 3).

Abbildung 3: Stadienverteilung von arterieller Hypertonie in der HCM-Kohorte. Angaben in Prozent. Abkürzungen: HCM = Hypertrophe Kardiomyopathie; aHT = arterielle Hypertonie



Zur Nierenfunktion nach der Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)-Klassifikation wiesen 32.8% (n = 20) der HCM-Patient*innen das G1 Stadium, 50.8% (n = 31) G2, 11.5% (n = 7) G3a, 3.3% (n = 2) G3b und 1.6% (n = 1) G4 Stadium auf (s. Abbildung 4).

Abbildung 4: KDIGO-Stadienverteilung von NINS in der HCM-Kohorte. Angaben in Prozent. Abkürzungen: HCM = Hypertrophe Kardiomyopathie; KDIGO-Klassifikation = Kidney Disease: Improving Global Outcomes; NINS = Niereninsuffizienz



3.3 Familienanamnese für HCM und SCD < 40. Lebensjahr

Bei 29.7% (n = 22) aller HCM-Patient*innen unserer Kohorte konnte eine positive Familienanamnese für HCM nachgewiesen werden. In den meisten Fällen waren Angehörige ersten Grades (6.8%; n = 5) oder sowohl erste als auch zweite Verwandtschaftsgrade (5.4%; n = 4) betroffen. Bei 4.1% (n = 3) der HCM-Patient*innen beschränkte sich die positive Familienanamnese auf den zweiten Verwandtschaftsgrad betroffen. In weiteren 4.1% (n = 3) der Fälle wurde eine positive HCM-Familienanamnese über bis zu vier Verwandtschaftsgrade hinweg beobachtet (siehe Tabelle 2).

Bei genauerer Gruppenanalyse zeigte sich, dass von den 22 Patient*innen mit positiver Familienanamnese für HCM 86.4% (n = 19) auch einen positiven Genotyp aufwiesen (siehe Tabelle 3).

Ein SCD < 40. Lebensjahr in der Familie wurde bei 4.1% (n = 3) aller HCM-Patient*innen unserer Studienpopulation dokumentiert: alle drei Fälle wurden in der Genotyp-positiven Gruppe beobachtet.

Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der betroffenen Familiengrade bei der HCM-Kohorte. Angaben in absoluter Zahl und Prozent. Abkürzung: HCM = Hypertrophe Kardiomyopathie

von HCM betroffene Familiengrade	absolute Häufigkeit (n)	Prozentanteil (%) von allen HCM-Patient*innen (n = 74)	Prozentanteil (%) von HCM-Patient*innen mit positiver HCM-Familienanamnese (n = 22)
I. Grad	5	6.8%	22.7%
II. Grad	3	4.1%	13.6%
I. + II. Grade	4	5.4%	18.2%
I. + III. Grade	2	2.7%	9.1%
I. + II. + III. Grade	2	2.7%	9.1%
I. + III. + IV. Grade	2	2.7%	9.1%
I. + II. + IV. Grade	1	1.4%	4.5%
I. + II. + III. + IV. Grade	3	4.1%	13.6%

Tabelle 3: Verteilung vom HCM-Genotyp in Abhängigkeit von der HCM-Familienanamnese. Angabe in absoluter Zahl und Prozent. Abkürzung: HCM = Hypertrophe Kardiomyopathie

		Familienanamnese für HCM		Gesamt
		positiv	negativ	
HCM-Genotyp	positiv	19 (47.5%)	21 (52.5%)	40 (100%)
	negativ	3 (9.1%)	30 (90.9%)	33 (100%)
Gesamt		22 (30.1%)	51 (69.9%)	73 (100%)

3.4 Datenauswertung nach Gruppen

Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob sich die beiden Gruppen (Genotyp-positiv und Genotyp-negativ) hinsichtlich der Begleiterkrankungen sowie der Familienanamnese für HCD und SCD < 40. Lebensjahr signifikant unterscheiden.

3.4.1 Quantitative Variablen

Vor der Durchführung der statistischen Tests wurde geprüft, ob die Daten normal- oder nicht normalverteilt sind. Dies erfolgte entweder mit einem Q-Q-Diagramm oder mit dem Shapiro-Wilk-Test.

Anschließend wurde überprüft, ob die gemessenen Unterschiede zwischen den Gruppen statistisch signifikant sind. Dafür wurde für die „eGFR“-Werte ein parametrischer Test (**t-Test für unabhängige Stichproben**) und für „NT-proBNP“ sowie „hochsensitiver Troponin T“ ein nicht-parametrischer Test (**Mann-Whitney U Test**) durchgeführt.

Mit dem **Mann-Whitney-U-Test** konnten keine signifikanten Unterschiede in den Variablen „NT-proBNP“ ($p = 0.051$) und „hochsensitiver Troponin T“ ($p = 0.62$) nachgewiesen werden.

Mit dem **t-Test bei unabhängigen Stichproben** konnte für die Variable „eGFR“ ($p = 0.305$) kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.4.2 Qualitative Variablen

Die explorative Analyse der qualitativen Merkmale in den beiden unabhängigen Stichproben (Genotyp-positiv und Genotyp-negativ) wurde mit einem Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

3.4.2.1 Begleiterkrankungen

Für die Variablen „Synkope“, „Palpitationen“, „Hyperlipidämie“, „Vorhofflimmern/Vorhofflattern“, „arterielle Hypertonie“ wurde das Kriterium der erwarteten Häufigkeiten ≥ 5 für den **Pearson-Chi-Quadrat Test** erfüllt. Bei den Variablen „DM“, „Angina pectoris“, „Herzinsuffizienz nach NYHA-Stadien“, „NINS nach der KDIGO-Klassifikation“ sowie „SCD in der Familienanamnese“ war das hingegen nicht der Fall, sodass für diese Variablen **der exakte Test nach Fisher** verwendet wurde.

Zwischen den Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Synkope ($p = 0.44$), Palpitationen ($p = 0.06$), Vorhofflimmern/Vorhofflattern ($p = 0.80$), Hyperlipidämie ($p = 0.61$), DM ($p = 0.41$), Angina pectoris ($p = 0.78$), Herzinsuffizienz ($p = 0.037$), NINS ($p = 0.51$).

Arterielle Hypertonie wurde in der Genotyp-negativen Gruppe mit $p = 0.044$ signifikant häufiger beobachtet als in der Genotyp-positiven Gruppe.

3.4.2.2 Familienanamnese für HCM und SCD < 40. Lebensjahr

Eine weitere Hypothese dieser Arbeit bestand darin, zu prüfen, ob eine positive Familienanamnese für HCM und SCD < 40. Lebensjahr in der Gruppe mit positivem HCM-Genmutationsstatus häufiger auftritt als in der Gruppe mit negativem HCM-Genmutationsstatus. Bei HCM-Patient*innen in der Genotyp-positiven Gruppe wurde eine positive Familienanamnese für HCM signifikant häufiger beobachtet als in der Genotyp-negativen Gruppe (19 vs. 3; $p < 0.001$), während sich hinsichtlich eines SCD < 40. Lebensjahr in der Familienanamnese kein signifikanter Unterschied zeigte (3 vs. 0; $p = 0.36$).

4 Diskussion

Die HCM zählt zu den häufigsten genetisch bedingten Herzerkrankungen, deren ursächliche genetische Mutation in rund 30-40% der Fälle identifiziert werden kann. Sie weist einen variablen klinischen Verlauf mit inkompletter Penetranz auf und kann sich in jedem Lebensalter manifestieren. So wurde in unserer Studienpopulation in 54.1% (n = 40) der HCM-Patient*innen ein positiver Genotyp für HCM festgestellt, wohingegen nur 29.7% (n = 22) eine positive Familienanamnese für HCM hatten. Dies könnte auf eine inkomplette Penetranz hinweisen, wenn z.B. ein betroffener Elternteil ohne HCM (Genotyp-positiv, Phänotyp-negativ) das mutierte Gen seinem Kind vererbte, bei dem es zur Entwicklung einer HCM kam. Die meisten familiären HCM-Fälle traten deutlich häufiger bei den HCM-Patient*innen mit einem positiven Genotyp als bei denen mit einem negativen Genotyp auf ($p < 0.001$). In 86.3% (n = 19) der HCM-Patient*innen mit positiver HCM-Familienanamnese war mindestens eine Person aus dem ersten Verwandtschaftsgrad (Kinder, Eltern) betroffen, bei 13.6% (n = 3) erstreckte sich die HCM-Familienanamnese über vier Verwandtschaftsgrade hinweg. Dies verdeutlicht den genetischen Aspekt dieser Krankheit, die Familienmitglieder über mehrere Generationen betreffen kann.

Obwohl HCM in einem autosomal-dominanten Erbmuster vererbt wird, beträgt das Verhältnis von Frauen zu Männern laut SHaRe-HCM-Register etwa 2:3. (143) In unserer Studienpopulation war der Anteil von Frauen mehr als der von Männern mit 51.4% (n = 38) zu 48.6% (n = 36). Diese Diskrepanz ist möglicherweise auf eine kleine Stichprobe unserer Kohorte zurückzuführen und sollte in einer größeren Studienpopulation neu bewertet werden.

Wie bereits in vielen Studien zu HCM-assoziierten Genmutationen beschrieben wurde, konnte auch in unserer Kohorte eine vergleichbare Mutationsverteilung festgestellt werden: Die zwei häufigsten sarkomerischen Genmutationen waren MYBPC3 67.5% (n = 27) und MYH7 20% (n = 8).

Das mittlere Alter zum Diagnosezeitpunkt von HCM betrug in unserer Kohorte 52.7 ± 13.3 Jahre. Dies steht im Einklang mit Ergebnissen des SHaRe-HCM-Registers, die zeigen, dass die meisten HCM-Patient*innen erst mit zunehmendem Lebensalter eine manifeste HCM entwickeln (143).

Zur Überprüfung der Studienhypothese wurde die Prävalenz der anderen kardiovaskulären Erkrankungen in beiden Gruppen (Genotyp-positive und Genotyp-negative HCM) sowie im Gesamtkollektiv erfasst. So geht aus unseren Daten hervor, dass Prävalenz von Hyperlipidämie 47.6% (n = 30), Palpitationen 43.5% (n = 27), Angina pectoris 35.5% (n = 22) und die von Synkopen 17.7% (n = 11) beträgt. Für folgende Begleiterkrankungen ließen sich ähnliche Prävalenzzahlen im Vergleich zu denen in großen Studien beobachten: arterielle Hypertonie (55.4% in unserer Kohorte vs. 40-60% bei Arabadjian et al.), Vorhofflimmern/-flattern (19.4% in unserer Kohorte vs. 22.45% bei Guttmann et al.) und DM (9.5% in unserer Kohorte vs. 10% bei Lopes et al.) (50,57,62).

Bei der vergleichenden Analyse zwischen den beiden Gruppen konnte lediglich für arterielle Hypertonie ein signifikanter Unterschied ($p = 0.044$) nachgewiesen werden, während sich die Prävalenz der anderen erfassten Begleiterkrankungen zwischen den Gruppen nicht signifikant unterscheidet. Arterielle Hypertonie trat in unserer Kohorte signifikant häufiger in der Genotyp-negativen Gruppe auf und steht damit in Übereinstimmung mit dem Toronto-Score-System, das das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie mit einem negativen HCM-Genotyp in Zusammenhang brachte (45).

Unsere Ergebnisse stimmen mit denen anderer Studien, wonach ein wesentlicher Anteil von HCM-Patient*innen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil aufweist. HCM-Patient*innen sind im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung tendenziell adipöser und körperlich weniger aktiv, nicht zuletzt aus Angst, das Herz durch Bewegung zu überlasten. Obwohl der Lebensstil im Rahmen dieser Arbeit nicht ausführlich untersucht wurde, wurde ein wichtiges Risikoverhalten – Raucherstatus – erfasst: 69.3% unserer Studienpopulation waren entweder aktive Raucher*innen oder Ex-Raucher*innen. Dies verdeutlicht die wichtige Aufgabe eines behandelnden Arztes/einer behandelnden Ärztin, HCM-Patient*in nicht nur aus der Sicht der Grunderkrankung zu betrachten, sondern sie als ganzheitliches Individuum mit potenziellen Risikoverhalten wahrzunehmen und entsprechende präventive Maßnahmen einzuleiten bzw. anzubieten.

4.1 Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist mehrere Limitationen auf. Zum einen handelt es sich um ein retrospektives Studiendesign mit einer begrenzten Fallzahl von 74 Patient*innen. Zudem lagen einige Parameter nur unvollständig vor, sodass für die Auswertung ausschließlich

gültige Fälle berücksichtigt werden konnten. Ein weiterer limitierender Faktor ist ein potenzieller Informationsbias und betrifft die Erhebung der Familienanamnese bei älteren HCM-Patient*innen: Neuliche diagnostische Möglichkeiten – insbesondere die breite Verfügbarkeit der Echokardiographie sowie genetischer Testungen – ermöglichen heute eine deutlich präzisere Diagnosestellung, als es noch vor 20-30 Jahren möglich war. Daher ist es retrospektiv nicht in allen Fällen eindeutig zu klären, ob in einer Familie tatsächlich eine HCM und nicht eine andere Herzerkrankung, wie etwa Klappenvitien oder eine KHK, vorlag. Außerdem wurden in dieser Studie ausschließlich Daten der Erstvorstellung berücksichtigt, während Follow-Up Daten fehlen, sodass keine Aussagen zur Prognose bei unterschiedlichen Risikoprofilen getroffen werden können.

4.2 Stärken

Trotz der begrenzten Fallzahl weist diese Arbeit mehrere Stärken auf. Zum einen wurden genetische Testungen und Stammbaumanalysen in der gesamten Studienpopulation durchgeführt, wodurch eine präzisere Analyse und eine differenzierte Einordnung weiterer Parameter zwischen der Genotyp-positiven und der Genotyp-negativen Gruppe ermöglicht wurde. Zum anderen erfolgte eine detaillierte Subkategorisierung von Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz, NINS und arterielle Hypertonie sowie von HCM-betroffenen Familienmitgliedern, sodass sowohl der Schweregrad der Begleiterkrankung als auch die HCM-Familiengradverhältnisse differenziert dargestellt werden konnten.

4.3 Schlussfolgerung

Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen den erheblichen Einfluss genetischer Mechanismen auf die Entwicklung und Prävalenz der hypertrophen Kardiomyopathie. Unsere Daten weisen darauf hin, dass HCM mit positivem Mutationsstatus häufiger über mehrere Generationen hinweg auftritt ($p < 0.001$). Die Prävalenz der in dieser Studie erfassten Begleiterkrankungen zeigte sich in beiden Gruppen weitgehend vergleichbar; lediglich arterielle Hypertonie wurde in der „Genotyp-negativen“ Gruppe signifikant häufiger beobachtet ($p = 0.044$). Trotz der genannten Limitationen stellt diese Arbeit einen wertvollen Ausgangspunkt für zukünftige prospektive Studien zur Rolle der Familienanamnese und Begleiterkrankungen bei HCM dar.

5 Literaturverzeichnis

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, u. a. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 1. Oktober 2023;44(37):3503–626.
2. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in a General Population of Young Adults. *Circulation*. 15. August 1995;92(4):785–9.
3. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New Perspectives on the Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 31. März 2015;65(12):1249–54.
4. Marx N, Erdmann E. *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. 9. Aufl. Berlin: Springer; 2023. 778 S.
5. Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser S, Longo D, Jameson JL. *Harrisons's Principles of Internal Medicine*. 21. Aufl. New York: McGraw-Hill Education; 2022. 4384 S.
6. Lopes LR, Ho CY, Elliott PM. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: established and emerging implications for clinical practice. *Eur Heart J*. 10. Juli 2024;45(30):2727–34.
7. Chiswell K, Zaininger L, Semsarian C. Evolution of genetic testing and gene therapy in hypertrophic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023;80:38–45.
8. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, Caleshu C, Corty EW, Crowley SB, u. a. Evaluating the Clinical Validity of Hypertrophic Cardiomyopathy Genes. *Circ Genomic Precis Med*. Februar 2019;12(2):e002460.
9. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, u. a. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*. 6. Mai 2003;107(17):2227–32.
10. Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet Lond Engl*. 25. März 2017;389(10075):1253–67.
11. Van Driest SL, Vasile VC, Ommen SR, Will ML, Tajik AJ, Gersh BJ, u. a. Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2. November 2004;44(9):1903–10.
12. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, Watkins H, Chudley AE, McKenna W, u. a. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 30. April 1998;338(18):1248–57.
13. Bonne G, Carrier L, Bercovici J, Cruaud C, Richard P, Hainque B, u. a. Cardiac myosin binding protein-C gene splice acceptor site mutation is associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet*. Dezember 1995;11(4):438–40.

14. Carrier L, Bonne G, Bährend E, Yu B, Richard P, Niel F, u. a. Organization and sequence of human cardiac myosin binding protein C gene (MYBPC3) and identification of mutations predicted to produce truncated proteins in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res.* März 1997;80(3):427–34.
15. Rottbauer W, Gautel M, Zehelein J, Labeit S, Franz WM, Fischer C, u. a. Novel splice donor site mutation in the cardiac myosin-binding protein-C gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. Characterization Of cardiac transcript and protein. *J Clin Invest.* 15. Juli 1997;100(2):475–82.
16. Ehlermann P, Weichenhan D, Zehelein J, Steen H, Pribe R, Zeller R, u. a. Adverse events in families with hypertrophic or dilated cardiomyopathy and mutations in the MYBPC3 gene. *BMC Med Genet.* 28. Oktober 2008;9:95.
17. Niimura H, Patton KK, McKenna WJ, Soultis J, Maron BJ, Seidman JG, u. a. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *Circulation.* 29. Januar 2002;105(4):446–51.
18. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Bennaceur M, Carrier L, Camproux AC, u. a. Clinical features and prognostic implications of familial hypertrophic cardiomyopathy related to the cardiac myosin-binding protein C gene. *Circulation.* 9. Juni 1998;97(22):2230–6.
19. Dhandapany PS, Sadayappan S, Xue Y, Powell GT, Rani DS, Nallari P, u. a. A common MYBPC3 (cardiac myosin binding protein C) variant associated with cardiomyopathies in South Asia. *Nat Genet.* Februar 2009;41(2):187–91.
20. Ortlepp JR, Vosberg HP, Reith S, Ohme F, Mahon NG, Schröder D, u. a. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system associated with expression of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a study of five polymorphic genes in a family with a disease causing mutation in the myosin binding protein C gene. *Heart Br Card Soc.* März 2002;87(3):270–5.
21. Van Driest SL, Jaeger MA, Ommen SR, Will ML, Gersh BJ, Tajik AJ, u. a. Comprehensive analysis of the beta-myosin heavy chain gene in 389 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 4. August 2004;44(3):602–10.
22. Van Driest SL, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ. Sarcomeric genotyping in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* April 2005;80(4):463–9.
23. Watkins H. Genetic Clues to Disease Pathways in Hypertrophic and Dilated Cardiomyopathies. *Circulation.* 18. März 2003;107(10):1344–6.
24. Crilley JG, Boehm EA, Blair E, Rajagopalan B, Blamire AM, Styles P, u. a. Hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric gene mutations is characterized by impaired energy metabolism irrespective of the degree of hypertrophy. *JACC.* 21. Mai 2003;41(10):1776–82.
25. Lim DS, Roberts R, Marian AJ. Expression profiling of cardiac genes in human hypertrophic cardiomyopathy: insight into the pathogenesis of phenotypes. *J Am Coll Cardiol.* Oktober 2001;38(4):1175–80.

26. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, u. a. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC*. Februar 2022;79(4):372–89.
27. Herold G. *Innere Medizin 2024*. 1. Aufl. Köln: Selbstverlag; 2023. 1000 S.
28. Braun J, Müller-Wieland D, Krautzig S, Renz-Polster H. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 6. Aufl. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2017. 1232 S.
29. Fuster V, Narula J, Vaishnava P, Leon MB, Callans DJ. *Fuster and Hurst's the Heart*. 15. Aufl. McGraw-Hill Education; 2022. 2407 S.
30. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [Internet]. [zitiert 15. Juni 2025]. Verfügbar unter: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000001250>
31. Ahmad F, McNally EM, Ackerman MJ, Baty LC, Day SM, Kullo IJ, u. a. Establishment of Specialized Clinical Cardiovascular Genetics Programs: Recognizing the Need and Meeting Standards: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genomic Precis Med*. Juni 2019;12(6):e000054.
32. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy After 20 Years. *J Am Coll Cardiol*. August 2012;60(8):705–15.
33. Ingles J, Yeates L, Semsarian C. The emerging role of the cardiac genetic counselor. *Heart Rhythm*. Dezember 2011;8(12):1958–62.
34. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, u. a. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. November 2010;31(22):2715–26.
35. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, u. a. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation*. 2. Oktober 2018;138(14):1387–98.
36. Bagnall RD, Ingles J, Dinger ME, Cowley MJ, Ross SB, Minoche AE, u. a. Whole Genome Sequencing Improves Outcomes of Genetic Testing in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 24. Juli 2018;72(4):419–29.
37. Ouellette AC, Mathew J, Manickaraj AK, Manase G, Zahavich L, Wilson J, u. a. Clinical genetic testing in pediatric cardiomyopathy: Is bigger better? *Clin Genet*. Januar 2018;93(1):33–40.
38. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, Funke BH, Lebo MS, Baxter SB, u. a. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. November 2015;17(11):880–8.

39. Ingles J, Burns C, Funke B. Pathogenicity of Hypertrophic Cardiomyopathy Variants: A Path Forward Together. *Circ Cardiovasc Genet*. Oktober 2017;10(5):e001916.
40. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents: a 12-year follow-up study of clinical screening and predictive genetic testing - PubMed [Internet]. [zitiert 15. Juni 2025]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23197161/>
41. Morita H, Rehm HL, Menesses A, McDonough B, Roberts AE, Kucherlapati R, u. a. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med*. 1. Mai 2008;358(18):1899–908.
42. Das K J, Ingles J, Bagnall RD, Semsarian C. Determining pathogenicity of genetic variants in hypertrophic cardiomyopathy: importance of periodic reassessment. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. April 2014;16(4):286–93.
43. Mathew J, Zahavich L, Lafreniere-Roula M, Wilson J, George K, Benson L, u. a. Utility of genetics for risk stratification in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Genet*. Februar 2018;93(2):310–9.
44. Aronson SJ, Clark EH, Varugheese M, Baxter S, Babb LJ, Rehm HL. Communicating new knowledge on previously reported genetic variants. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2012;14(8):713–9.
45. Gruner C, Ivanov J, Care M, Williams L, Moravsky G, Yang H, u. a. Toronto Hypertrophic Cardiomyopathy Genotype Score for Prediction of a Positive Genotype in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. Februar 2013;6(1):19–26.
46. Murphy SL, Anderson JH, Kapplinger JD, Kruisselbrink TM, Gersh BJ, Ommen SR, u. a. Evaluation of the Mayo Clinic Phenotype-Based Genotype Predictor Score in Patients with Clinically Diagnosed Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res*. April 2016;9(2):153–61.
47. Binder J, Ommen SR, Gersh BJ, Van Driest SL, Tajik AJ, Nishimura RA, u. a. Echocardiography-Guided Genetic Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy: Septal Morphological Features Predict the Presence of Myofilament Mutations. *Mayo Clin Proc*. 1. April 2006;81(4):459–67.
48. van Velzen HG, Schinkel AFL, Baart SJ, Oldenburg RA, Frohn-Mulder IME, van Slegtenhorst MA, u. a. Outcomes of Contemporary Family Screening in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Genomic Precis Med*. April 2018;11(4):e001896.
49. Gimeno JR, Lacunza J, García-Alberola A, Cerdán MC, Oliva MJ, García-Molina E, u. a. Penetrance and Risk Profile in Inherited Cardiac Diseases Studied in a Dedicated Screening Clinic. *Am J Cardiol*. 1. August 2009;104(3):406–10.
50. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart Br Card Soc*. März 2014;100(6):465–72.

51. Guttman OP, Pavlou M, O'Mahony C, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, u. a. Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA). *Eur J Heart Fail.* August 2015;17(8):837–45.
52. Jung H, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, u. a. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Nationwide Cohort Study. *Chest.* Februar 2019;155(2):354–63.
53. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns HJGM, Wang J, Hohnloser SH, Gold MR, u. a. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J.* 1. Mai 2017;38(17):1339–44.
54. R P, P E, K P, J M, G B, N S, u. a. Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Br Card Soc [Internet].* 10. Januar 2016 [zitiert 30. Juni 2025];102(19). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27234160/>
55. Effectiveness of atrial fibrillation surgery in patients with hypertrophic cardiomyopathy - PubMed [Internet]. [zitiert 30. Juni 2025]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14759397/>
56. Lapenna E, Pozzoli A, De Bonis M, La Canna G, Nisi T, Nascimbene S, u. a. Mid-term outcomes of concomitant surgical ablation of atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery for hypertrophic cardiomyopathy†. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 1. Juni 2017;51(6):1112–8.
57. Arabadjian M, Nicolas B, Montgomery S, Pleasure M, Collins M, Reuter M, u. a. Clinical course and outcomes in adults with co-occurring hypertrophic cardiomyopathy and hypertension: a scoping review protocol. *BMJ Open.* 1. Juli 2023;13(7):e075087.
58. Claes GRF, van Tienen FHJ, Lindsey P, Krapels IPC, Helderma-van den Enden ATJM, Hoos MB, u. a. Hypertrophic remodelling in cardiac regulatory myosin light chain (MYL2) founder mutation carriers. *Eur Heart J.* 14. Juni 2016;37(23):1815–22.
59. Finocchiaro G, Magavern E, Sinagra G, Ashley E, Papadakis M, Tome-Esteban M, u. a. Impact of Demographic Features, Lifestyle, and Comorbidities on the Clinical Expression of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 13. Dezember 2017;6(12):e007161.
60. Reineck E, Rolston B, Bragg-Gresham JL, Salberg L, Baty L, Kumar S, u. a. Physical activity and other health behaviors in adults with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1. April 2013;111(7):1034–9.
61. Fumagalli C, Maurizi N, Day SM, Ashley EA, Michels M, Colan SD, u. a. Association of Obesity With Adverse Long-term Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol.* Januar 2020;5(1):65–72.
62. Lopes LR, Losi MA, Sheikh N, Laroche C, Charron P, Gimeno J, u. a. Association between common cardiovascular risk factors and clinical phenotype in patients with hypertrophic cardiomyopathy from the European Society of Cardiology (ESC)

- EurObservational Research Programme (EORP) Cardiomyopathy/Myocarditis registry. *Eur Heart J - Qual Care Clin Outcomes*. 1. Januar 2023;9(1):42–53.
63. Wasserstrum Y, Barriales-Villa R, Fernández-Fernández X, Adler Y, Lotan D, Peled Y, u. a. The impact of diabetes mellitus on the clinical phenotype of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1. Juni 2019;40(21):1671–7.
 64. Santangeli P, Muser D, Maeda S, Filtz A, Zado ES, Frankel DS, u. a. Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs and catheter ablation for the prevention of recurrent ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Rhythm*. Juli 2016;13(7):1552–9.
 65. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, u. a. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA*. 11. Januar 2006;295(2):165–71.
 66. Link MS, Bockstall K, Weinstock J, Alsheikh-Ali AA, Semsarian C, Estes NAM, u. a. Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Defibrillators: Triggers, Treatment, and Implications. *J Cardiovasc Electrophysiol*. Mai 2017;28(5):531–7.
 67. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, u. a. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 10. Februar 2000;342(6):365–73.
 68. Dukkipati SR, d’Avila A, Soejima K, Bala R, Inada K, Singh S, u. a. Long-term outcomes of combined epicardial and endocardial ablation of monomorphic ventricular tachycardia related to hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. April 2011;4(2):185–94.
 69. Eleid MF, Konecny T, Orban M, Sengupta PP, Somers VK, Parish JM, u. a. High prevalence of abnormal nocturnal oximetry in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 3. November 2009;54(19):1805–9.
 70. T K, Pa B, M O, G L, Gs P, F L, u. a. Interactions between sleep disordered breathing and atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* [Internet]. 6. Januar 2010 [zitiert 30. Juni 2025];105(11). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20494669/>
 71. Obstructive sleep apnea is associated with nonsustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy - PubMed [Internet]. [zitiert 30. Juni 2025]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30576881/>
 72. Gajewski KK, Saul JP. Sudden cardiac death in children and adolescents (excluding Sudden Infant Death Syndrome). *Ann Pediatr Cardiol*. Dezember 2010;3(2):107.
 73. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death - PubMed [Internet]. [zitiert 16. Juni 2025]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3362178/>

74. Joseph S, Balcon R, McDonald L. Syncope in hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to asystole. *Br Heart J*. September 1972;34(9):974–6.
75. Stafford WJ, Trohman RG, Bilsker M, Zaman L, Castellanos A, Myerburg RJ. Cardiac arrest in an adolescent with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. März 1986;7(3):701–4.
76. Norrish G, Ding T, Field E, Ziolkowska L, Olivotto I, Limongelli G, u. a. Development of a Novel Risk Prediction Model for Sudden Cardiac Death in Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA Cardiol*. 1. September 2019;4(9):918–27.
77. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol*. 3. September 2003;42(5):873–9.
78. A D, P C, S S, S C, G C, P C, u. a. Prognostic value of intra-left ventricular electromechanical asynchrony in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J [Internet]*. Juni 2006 [zitiert 16. Juni 2025];27(11). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16364972/>
79. F C, I O, A M, G S, A D, Bj M. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and the potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy: assessment in an unselected non-referral based patient population. *Heart Br Card Soc [Internet]*. April 1998 [zitiert 16. Juni 2025];79(4). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9616338/>
80. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 15. Juni 2000;342(24):1778–85.
81. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy - PubMed [Internet]. [zitiert 16. Juni 2025]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9761089/>
82. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, u. a. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol*. Dezember 2000;36(7):2212–8.
83. O’Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, u. a. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 7. August 2014;35(30):2010–20.
84. Miron A, Lafreniere-Roula M, Steve Fan CP, Armstrong KR, Dragulescu A, Papaz T, u. a. A Validated Model for Sudden Cardiac Death Risk Prediction in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 21. Juli 2020;142(3):217–29.
85. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabò P, Badagliacca R, Maron MS, u. a. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 7. April 2009;119(13):1703–10.

86. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, u. a. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 23. Januar 2003;348(4):295–303.
87. Elliott P, Gimeno J, Tomé M, McKenna W. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. Dezember 2006;27(24):3073; author reply 3073-3074.
88. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy - PubMed [Internet]. [zitiert 16. Juni 2025]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9761089/>
89. Gimeno JR, Tomé-Esteban M, Lofiego C, Hurtado J, Pantazis A, Mist B, u. a. Exercise-induced ventricular arrhythmias and risk of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. November 2009;30(21):2599–605.
90. L Z, A TK, J P, W K. Predictors of Long-Term Outcome in Children with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* [Internet]. März 2016 [zitiert 16. Juni 2025];37(3). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26526335/>
91. Norrish G, Ding T, Field E, Cervi E, Ziólkowska L, Olivotto I, u. a. Relationship Between Maximal Left Ventricular Wall Thickness and Sudden Cardiac Death in Childhood Onset Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. Mai 2022;15(5):e010075.
92. Louie EK, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy with extreme increase in left ventricular wall thickness: functional and morphologic features and clinical significance. *J Am Coll Cardiol*. Juli 1986;8(1):57–65.
93. Marstrand P, Han L, Day SM, Olivotto I, Ashley EA, Michels M, u. a. Hypertrophic Cardiomyopathy With Left Ventricular Systolic Dysfunction: Insights From the SHaRe Registry. *Circulation*. 28. April 2020;141(17):1371–83.
94. Maron MS, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros J, Gibson CM, Hanna C, u. a. Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. September 2008;1(3):184–91.
95. Briasoulis A, Mallikethi-Reddy S, Palla M, Alesh I, Afonso L. Myocardial fibrosis on cardiac magnetic resonance and cardiac outcomes in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. *Heart Br Card Soc*. September 2015;101(17):1406–11.
96. O’Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, u. a. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 7. September 2010;56(11):867–74.
97. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. April 2012;5(4):370–7.
98. Ismail TF, Jabbour A, Gulati A, Mallorie A, Raza S, Cowling TE, u. a. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Br Card Soc*. Dezember 2014;100(23):1851–8.

99. Vriesendorp PA, Schinkel AFL, Liebregts M, Theuns DAMJ, van Cleemput J, Ten Cate FJ, u. a. Validation of the 2014 European Society of Cardiology guidelines risk prediction model for the primary prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* August 2015;8(4):829–35.
100. Choi YJ, Kim HK, Lee SC, Park JB, Moon I, Park J, u. a. Validation of the hypertrophic cardiomyopathy risk-sudden cardiac death calculator in Asians. *Heart Br Card Soc.* Dezember 2019;105(24):1892–7.
101. Norrish G, Qu C, Field E, Cervi E, Khraiche D, Klaassen S, u. a. External validation of the HCM Risk-Kids model for predicting sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Prev Cardiol.* 30. März 2022;29(4):678–86.
102. Calculate by QxMD [Internet]. [zitiert 22. Juni 2025]. HCM Risk-SCD | QxMD. Verfügbar unter: https://qxmd.com/calculate/calculator_303/hcm-risk-scd
103. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Naidu SS, Smedira NG, u. a. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 12. Juli 2022;80(2):95–108.
104. Desai MY, Owens A, Geske JB, Wolski K, Saberi S, Wang A, u. a. Dose-Blinded Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy: Outcomes Through 32 Weeks. *Circulation.* 14. März 2023;147(11):850–63.
105. Saberi S, Cardim N, Yamani M, Schulz-Menger J, Li W, Florea V, u. a. Mavacamten Favorably Impacts Cardiac Structure in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 9. Februar 2021;143(6):606–8.
106. Spertus JA, Fine JT, Elliott P, Ho CY, Olivotto I, Saberi S, u. a. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 26. Juni 2021;397(10293):2467–75.
107. Stauffer JC, Ruiz V, Morard JD. Subaortic obstruction after sildenafil in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 26. August 1999;341(9):700–1.
108. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolaro A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 20. November 2001;104(21):2517–24.
109. Verheyen N, Bugger H. Journal für Kardiologie (Austrian Journal of Cardiology) Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen. ESC-Kardiomyopathie-Richtlinien 2023 - Ein Überbl. 2024;(31 (9-10)):215–7.
110. Saberi S, Wheeler M, Bragg-Gresham J, Hornsby W, Agarwal PP, Attili A, u. a. Effect of Moderate-Intensity Exercise Training on Peak Oxygen Consumption in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 4. April 2017;317(13):1349–57.

111. Borg G. Ratings of perceived exertion and heart rates during short-term cycle exercise and their use in a new cycling strength test. *Int J Sports Med.* August 1982;3(3):153–8.
112. Christiaans I, Birnie E, Bonsel GJ, Mannens MMAM, Michels M, Majoor-Krakauer D, u. a. Manifest disease, risk factors for sudden cardiac death, and cardiac events in a large nationwide cohort of predictively tested hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers: determining the best cardiological screening strategy. *Eur Heart J.* Mai 2011;32(9):1161–70.
113. Lampert R, Ackerman MJ, Marino BS, Burg M, Ainsworth B, Salberg L, u. a. Vigorous Exercise in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol.* 1. Juni 2023;8(6):595–605.
114. Prevention of Sudden Cardiac Death With Implantable Cardioverter-Defibrillators in Children and Adolescents With Hypertrophic Cardiomyopathy [Internet]. [zitiert 22. Juni 2025]. Verfügbar unter: <https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jacc.2013.01.037>
115. Kim LK, Swaminathan RV, Looser P, Minutello RM, Wong SC, Bergman G, u. a. Hospital Volume Outcomes After Septal Myectomy and Alcohol Septal Ablation for Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: US Nationwide Inpatient Database, 2003–2011. *JAMA Cardiol.* 1. Juni 2016;1(3):324–32.
116. Panaich SS, Badheka AO, Chothani A, Mehta K, Patel NJ, Deshmukh A, u. a. Results of ventricular septal myectomy and hypertrophic cardiomyopathy (from Nationwide Inpatient Sample [1998–2010]). *Am J Cardiol.* 1. November 2014;114(9):1390–5.
117. Bourque C, Réant P, Bernard A, Leroux L, Bonnet G, Pernot M, u. a. Comparison of Surgical Ventricular Septal Reduction to Alcohol Septal Ablation Therapy in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1. Juni 2022;172:109–14.
118. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, Smedira N, Lever HM, Lytle BW, u. a. Updated Meta-Analysis of Septal Alcohol Ablation Versus Myectomy for Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 23. Februar 2010;55(8):823–34.
119. Ong KC, Geske JB, Hebl VB, Nishimura RA, Schaff HV, Ackerman MJ, u. a. Pulmonary hypertension is associated with worse survival in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* Juni 2016;17(6):604–10.
120. Geske JB, Konecny T, Ommen SR, Nishimura RA, Sorajja P, Schaff HV, u. a. Surgical myectomy improves pulmonary hypertension in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 7. August 2014;35(30):2032–9.
121. Mitra A, Ghosh RK, Bandyopadhyay D, Ghosh GC, Kalra A, Lavie CJ. Significance of Pulmonary Hypertension in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol.* Juni 2020;45(6):100398.
122. Smedira NG, Lytle BW, Lever HM, Rajeswaran J, Krishnaswamy G, Kaple RK, u. a. Current effectiveness and risks of isolated septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* Januar 2008;85(1):127–33.

123. Altarabsheh SE, Dearani JA, Burkhart HM, Schaff HV, Deo SV, Eidem BW, u. a. Outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children and young adults. *Ann Thorac Surg.* Februar 2013;95(2):663–9; discussion 669.
124. Iacovoni A, Spirito P, Simon C, Iascone M, Di Dedda G, De Filippo P, u. a. A contemporary European experience with surgical septal myectomy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* August 2012;33(16):2080–7.
125. ten Cate FJ, Soliman OII, Michels M, Theuns DAMJ, de Jong PL, Geleijnse ML, u. a. Long-term outcome of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of caution. *Circ Heart Fail.* Mai 2010;3(3):362–9.
126. Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewiss H. One-year follow-up of percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy in 312 patients: predictors of hemodynamic and clinical response. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* Dezember 2007;96(12):864–73.
127. Fernandes VL, Nielsen C, Nagueh SF, Herrin AE, Slifka C, Franklin J, u. a. Follow-up of alcohol septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy the Baylor and Medical University of South Carolina experience 1996 to 2007. *JACC Cardiovasc Interv.* Oktober 2008;1(5):561–70.
128. Kuhn H, Lawrenz T, Lieder F, Leuner C, Strunk-Mueller C, Obergassel L, u. a. Survival after transcatheter ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (TASH): a 10 year experience. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* April 2008;97(4):234–43.
129. Sorajja P, Valeti U, Nishimura RA, Ommen SR, Rihal CS, Gersh BJ, u. a. Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 8. Juli 2008;118(2):131–9.
130. Gross CM, Schulz-Menger J, Krämer J, Siegel I, Pilz B, Waigand J, u. a. Percutaneous transluminal septal artery ablation using polyvinyl alcohol foam particles for septal hypertrophy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute and 3-year outcomes. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec.* Dezember 2004;11(6):705–11.
131. Oto A, Aytemir K, Okutucu S, Kaya EB, Deniz A, Cil B, u. a. Cyanoacrylate for septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Intervent Cardiol.* Februar 2011;24(1):77–84.
132. Lawrenz T, Borchert B, Leuner C, Bartelsmeier M, Reinhardt J, Strunk-Mueller C, u. a. Endocardial radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results and 6 months' follow-up in 19 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1. Februar 2011;57(5):572–6.
133. Zeng Z, Wang F, Dou X, Zhang S, Pu J. Comparison of percutaneous transluminal septal myocardial ablation versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy--a meta analysis. *Int J Cardiol.* 10. September 2006;112(1):80–4.

134. Kimmelstiel C, Zisa DC, Kuttub JS, Wells S, Udelson JE, Wessler BS, u. a. Guideline-Based Referral for Septal Reduction Therapy in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Is Associated With Excellent Clinical Outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* Juli 2019;12(7):e007673.
135. Nguyen A, Schaff HV, Hang D, Nishimura RA, Geske JB, Dearani JA, u. a. Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A propensity score–matched cohort. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1. Januar 2019;157(1):306–315.e3.
136. Batzner A, Pfeiffer B, Neugebauer A, Aicha D, Blank C, Seggewiss H. Survival After Alcohol Septal Ablation in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 18. Dezember 2018;72(24):3087–94.
137. Maron MS, Kalsmith BM, Udelson JE, Li W, DeNofrio D. Survival After Cardiac Transplantation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* September 2010;3(5):574–9.
138. Lee MS, Zimmer R, Kobashigawa J. Long-Term Outcomes of Orthotopic Heart Transplantation for Hypertrophic Cardiomyopathy. *Transplant Proc.* 1. Juni 2014;46(5):1502–5.
139. Biagini E, Spirito P, Leone O, Picchio FM, Coccolo F, Ragni L, u. a. Heart transplantation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1. Februar 2008;101(3):387–92.
140. Zuñiga Cisneros J, Stehlik J, Selzman CH, Drakos SG, McKellar SH, Wever-Pinzon O. Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Awaiting Heart Transplantation. *Circ Heart Fail.* März 2018;11(3):e004378.
141. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, u. a. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 21. September 2021;42(36):3599–726.
142. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, u. a. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* Mai 2015;17(5):405–23.
143. Canepa M, Fumagalli C, Tini G, Vincent-Tompkins J, Day SM, Ashley EA, u. a. Temporal Trend of Age at Diagnosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 8. September 2020;13(9):e007230.

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde folgendes Tool verwendet: GPT-5; Anbieter: OpenAI, L.L.C., Adresse: <https://www.openai.com/>