

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Tiefe erweiterte Myektomie und
Mobilisation des subvalvulären
Mitralklappenapparates bei hypertropher
obstruktiver Kardiomyopathie –
Operative Ergebnisse und Risiken unter
besonderer Berücksichtigung von Patienten
mit vorheriger perkutaner transluminaler
septaler Myokardablation**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Max Gleichauf

aus

Varel

Göttingen 2021

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück
Referent: Prof. Dr. med. G. Hasenfuß
Ko-Referent: Prof. Dr. I. Kutschka
Drittreferent: Prof. Dr. R. Dressel
Datum der mündlichen Prüfung: 26.10.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Tiefe erweiterte Myektomie und Mobilisation des subvalvulären Mitralklappenapparates bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie – Operative Ergebnisse und Risiken unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit vorheriger perkutaner transluminaler septaler Myokardablation" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Diagnostik und Therapie der hypertrophen Kardiomyopathie	1
1.1.1 Überblick über die Erkrankungsentität.....	1
1.1.2 Dynamische Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes.....	5
1.1.3 Tiefe erweiterte Myektomie mit Mobilisation des Mitralklappenapparates	8
1.1.4 Perkutane transluminale septale Myokardablation.....	9
1.1.5 Abwägung der geeigneten interventionellen Therapie	10
1.2 Studienziele.....	12
2 Methodik.....	13
2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign	13
2.1.1 Patientenkollektiv	13
2.1.2 Datenerhebung und Studiendesign.....	13
2.1.3 Datenschutz und Ethik.....	13
2.2 Datengewinnung und Parametrisierung.....	14
2.2.1 Demographische Daten.....	14
2.2.2 Klinische Daten	15
2.2.3 Untersuchungsbefunde.....	19
2.2.4 Subgruppenanalyse bei Patienten mit und ohne vorherige PTSMA.....	23
2.3 Statistische Auswertung.....	23
3 Ergebnisse.....	25
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs und präoperativer Status.....	25
3.1.1 Demographie.....	25
3.1.2 Symptomatik vor Operation.....	25
3.1.3 Subgruppenanalyse Dyspnoe: „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“	26
3.1.4 Hämodynamik vor Operation	27
3.1.5 Präoperative medikamentöse Therapie.....	28
3.1.6 Begleiterkrankungen und Komorbidität.....	29
3.1.7 Präoperative interventionelle Therapie der HOCM	31
3.1.8 Präoperative Implantation von PM- und ICD-Geräten	31
3.1.9 Patientenkollektiv und Präoperativer Status – Zusammenfassung	32
3.2 Operative Daten	33
3.2.1 Dauer der Operation und des Klinikaufenthaltes	33
3.2.2 Operative Methode und Begleitprozeduren.....	33
3.2.3 Pathomorphologisches Erscheinungsbild der HOCM	34
3.2.4 Operative Daten – Zusammenfassung	36

3.3	Hämodynamik nach tiefer erweiterter Myektomie und Mobilisation des Mitralklappenapparates.....	36
3.3.1	Echokardiographischer Befund	36
3.3.2	Vergleich Hämodynamik: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“	37
3.3.3	Subgruppenanalyse Hämodynamik: „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“ und „Prä-OP“ vs. „Post-OP“	42
3.3.4	Hämodynamik nach tiefer erweiterter Myektomie und Mobilisation des Mitralklappenapparates – Zusammenfassung.....	43
3.4	EKG-Befunde.....	43
3.4.1	Grundrhythmus	43
3.4.2	Schenkelblockbilder im EKG	45
3.4.3	AV-Block Grad III.....	51
3.4.4	EKG- Befunde – Zusammenfassung.....	54
3.5	Komplikationen und Mortalität	54
3.5.1	Postoperative Implantation von PM- und ICD-Geräten	54
3.5.2	Peri- und Postoperative Komplikationen.....	56
3.5.3	Mortalität.....	58
3.5.4	Komplikationen und Mortalität – Zusammenfassung	58
4	Diskussion.....	60
4.1	Präoperative Charakteristika.....	60
4.1.1	Patientenalter und Symptomatik.....	60
4.1.2	Pathomorphologie	60
4.1.3	Operative Begleitprozeduren.....	61
4.2	Echokardiographie und Hämodynamik.....	61
4.3	EKG und Rhythmus.....	65
4.3.1	Grundrhythmus	65
4.3.2	Blockbilder.....	65
4.4	Komplikationen und Mortalität	65
4.4.1	Peri- und Postoperative Komplikationen.....	65
4.4.2	AV-Block Grad III und kardiale <i>Device</i> -Implantationen	66
4.4.3	Mortalität.....	67
4.5	Patienten mit und ohne vorherige PTSMA.....	67
4.5.1	Präoperative Charakteristika	68
4.5.2	Echokardiographie und Hämodynamik.....	69
4.5.3	EKG und Rhythmus.....	69
4.5.4	Komplikationen und Mortalität	71
4.5.5	Myektomie vs. PTSMA	73
4.6	Einschränkungen der Studie und statistische Fehlerbetrachtung.....	75
5	Zusammenfassung.....	76
6	Literaturverzeichnis	78

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: LVOT bei HOCM.	7
Abbildung 2: Histogramm NYHA: „Prä-OP“	26
Abbildung 3: Histogramm zur MI: „Prä-OP“	28
Abbildung 4: Maximum der muskulären Stenose des intraventrikulären Septums.	34
Abbildung 5: Histogramm zur MI: „Post-OP“	37
Abbildung 6: LVOT-Gradient in Ruhe: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“	38
Abbildung 7: LVOT-Gradient unter Belastung: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“	39
Abbildung 8: Maximale Dicke des intraventrikulären Septums: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“	39
Abbildung 9: Maximale Einengung des LVOT: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“	40
Abbildung 10: LA-Durchmesser: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“	40
Abbildung 11: LVEF: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“	41
Abbildung 12: MI: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“	41
Abbildung 13: Grundrhythmus: „Prä-OP“	44
Abbildung 14: Grundrhythmus: „Post-OP“	44
Abbildung 15: Histogramm der Blockbilder – Gesamtes Patientenkollektiv: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“	49
Abbildung 16: Histogramm der Blockbilder – PTSMA vor Operation: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“	50
Abbildung 17: Histogramm der Blockbilder – Keine PTSMA vor Operation: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Methodik der untersuchten Parameter	14
Tabelle 2: Belastbarkeit nach NYHA	15
Tabelle 3: Präoperative Medikation	16
Tabelle 4: Begleiterkrankungen	17
Tabelle 5: Operative Begleitverfahren.....	18
Tabelle 6: Perioperative Komplikationen	19
Tabelle 7: EKG-Befunde	20
Tabelle 8: Parameter der Echokardiographie.....	21
Tabelle 9: Schweregradeinteilung der MI	22
Tabelle 10: Subgruppenanalyse Dyspnoe: „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“	27
Tabelle 11: Präoperative medikamentöse Therapie	29
Tabelle 12: Begleiterkrankungen und Komorbidität.....	30
Tabelle 13: Präoperative interventionelle Therapie der HOCM.....	31
Tabelle 14: Präoperative PM- und ICD-Implantationen	32
Tabelle 15: Begleitprozeduren der erweiterten Myektomie	35
Tabelle 16: Echokardiographische Ergebnisse: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“.....	38
Tabelle 17: LVOT-Gradient in Ruhe und MI: „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“	42
Tabelle 18: Grundrhythmus EKG: „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“	45
Tabelle 19: Blockbilder im EKG zum Zeitpunkt „Prä-OP“: „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“	46
Tabelle 20: Blockbilder im EKG zum Zeitpunkt „Post-OP“: „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“; Vergleich mit „Prä-OP“	47
Tabelle 21: AV-Block Grad III „Prä-OP“: „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“	52
Tabelle 22: Neu aufgetretener AV-Block Grad III „Post-OP“: „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“	52
Tabelle 23: AV-Block Grad III kumulativ „Post-OP“: „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“; Vergleich mit „Prä-OP“	53
Tabelle 24: Perioperative PM-/ICD-Implantationen	55
Tabelle 25: Peri- und Postoperative Komplikationen	57

Abkürzungsverzeichnis

ACB-OP	Aorto-Koronare-Bypassoperation
AKE-OP	Operativer Aortenklappenersatz
AML	<i>anterior mitral leaflet</i>
AV	Atrioventrikulär
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
ICD	<i>internal cardioverter defibrillator</i>
LA	Linksatrial
LAHB	Linksanteriorer Hemiblock
LSB	Linksschenkelblock
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	<i>left ventricular outflow tract</i>
LVOTO	<i>left ventricular outflow tract obstruction</i>
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MSAS	Membranöse Subaortenstenose
MRT	Magnetresonanztomographie
NYHA	New York Heart Association
PM	<i>pacemaker</i>
PM-EKG	Herzschrittmacherrhythmus
Post-OP	Postoperativ
Prä-OP	Präoperativ
PTSMA	Perkutane transluminale septale Myokardablation
RSB	Rechsschenkelblock
SAM	<i>systolic anterior motion</i>
SCD	<i>sudden cardiac death</i>
SR	Sinusrhythmus
TAA	<i>tachyarrhythmia absoluta</i>
VHF	Vorhofflimmern

1 Einleitung

1.1 Diagnostik und Therapie der hypertrophen Kardiomyopathie

1.1.1 Überblick über die Erkrankungsentität

Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist eine global auftretende Erkrankung des Herzmuskels mit einer Inzidenz von 1:200 bis 1:500 in der Bevölkerung (Maron 2004; Hagege und Desnos 2009; Semsarian et al. 2015).

Analog zur allgemein hin akzeptierten Definition zeichnet sich die HCM durch einen nicht dilatierten, hypertrophen linken Ventrikel aus, dessen Ausmaß der Hypertrophie nicht auf eine andere kardiale oder systemische Erkrankung zurückzuführen sein darf. Als mögliche Differentialdiagnosen sind unter anderem die valvuläre Aortenklappenstenose, die membranöse Subaortenstenose (MSAS) und Systemerkrankungen wie die arterielle Hypertonie mit hypertensiver Herzerkrankung zu nennen (Kovacic und Muller 2003; Maron BJ et al. 2006; 2009; Gersh et al. 2011; Elliott et al. 2014). Weitere differentialdiagnostische Herausforderungen stellen die physiologische Hypertrophie bei Leistungssportlern sowie das klinische Endstadium einer HCM mit einem dilatierten und/oder hypokinetischem linken Ventrikel und möglicher Abnahme der Wanddicke dar (Elliott et al. 2014).

Als absoluter Wert zur Diagnosestellung einer HCM bei einem Erwachsenen wird eine Wanddicke von mindestens 15 mm in einem beliebigen Herzmuskelabschnitt als pathologisch gewertet. Bei Individuen mit asymmetrischer, septal betonter Hypertrophie gilt ein Quotient von $> 1,3$ der septalen zur posterioren Wanddicke als pathologisch ($> 1,5$ bei arterieller Hypertonie) (Cardim et al. 2015). Bei erstgradigen Verwandten von Patienten mit diagnostizierter HCM kann mit mindestens 13 mm ein niedrigerer diagnostischer Schwellenwert angesetzt werden (Elliott et al. 2014).

Entsprechend der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) aus dem Jahr 2014 beginnt der diagnostische Algorithmus zur Evaluation einer HCM mit der körperlichen Untersuchung, welche jedoch häufig ohne wegweisenden Befund bleibt (Elliott et al. 2014). Bei Vorliegen einer subvalvulären Stenose können gegebenenfalls ein schneller Pulsanstieg und Pulsabfall sowie auskultatorisch ein systolisches Herzgeräusch mit *punctum maximum* beginnend links parasternal mit Ausbreitung nach rechts parasternal-apikal nachweisbar sein. Die Intensität dieses systolischen Herzgeräusches lässt sich durch Manöver erhöhen, welche mit einer Reduktion der ventrikulären Vor- oder Nachlast einhergehen, wie beispielsweise durch Kniebeugen oder den

Valsalva-Pressversuch. Da eine subvalvuläre Stenose bei der HCM häufig mit einer Mitralklappeninsuffizienz (MI) einhergeht, können klinisch ebenfalls Hinweise hierauf vorliegen (Elliott et al. 2014).

Elektrokardiographisch sind häufig Hinweise auf eine linksventrikuläre Hypertrophie vorliegend, weiter können Veränderungen der ST- und T-Welle sowie pathologische Q-Wellen auftreten (McLeod et al. 2009; Elliott et al. 2014). Zur Identifizierung von paroxysmalen supraventrikulären oder ventrikulären Herzrhythmusstörungen wird empfohlen, die Diagnostik um eine Langzeit-Elektrokardiogramm(EKG)-Untersuchung zu ergänzen (Elliott et al. 2014).

Die transthorakale zweidimensionale Echokardiographie stellt ein zentrales Element zur Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung bei Patienten mit HCM dar. Ein besonders relevanter Parameter ist die maximale linksventrikuläre Wanddicke. Die Untersuchung sollte sämtliche linksventrikuläre Bereiche, einschließlich der midventrikulären und apikalen Areale, miteinschließen. Weiter wird der linksventrikuläre Ausflusstrakt auf das Vorhandensein oder die Abwesenheit eines Druckgradientens und eines *Systolic-anterior-motion*(SAM)-Phänomens (s. u.) hin untersucht, und es erfolgt eine Erhebung und Beurteilung von Pathologien der Mitralklappe und des Mitralklappenapparates. Über die genannten Parameter hinaus sind die Größe des linken Vorhofs sowie die systolische und diastolische Pumpfunktion relevante Parameter bei der echokardiographischen Evaluation einer HCM (Elliott et al. 2014). Zur Provokation eines latenten Druckgradientens sollten Belastungsmanöver (Valsalva, Kniebeugen, s. o.) angewendet werden. Bei mangelhafter Bildqualität in der transthorakalen Untersuchung, kann zusätzlich eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt werden (Elliott et al. 2014).

Als weitere Bildgebungsverfahren kommen die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) sowie die kardiale Computertomographie zum Einsatz (Elliott et al. 2014; Cooper et al. 2017). Insbesondere bei Patienten, bei denen die echokardiographische Darstellung nicht suffizient gelingt, ist die kardiale MRT das Mittel der Wahl zur Evaluation der Morphologie sowie der kardialen Funktion (Rickers et al. 2005; Olivotto et al. 2008; Puntmann et al. 2013; Elliott et al. 2014). Die kardiale MRT ist der zweidimensionalen Echokardiographie bei Patienten mit apikaler oder anterolateraler Hypertrophie sowie ventrikulären Aneurysmata überlegen, wohingegen die Echokardiographie bei der Beurteilung eines Gradienten über dem linksventrikulären Ausflusstrakt (*left ventricular outflow tract, LVOT*) das Mittel der Wahl darstellt (Maron et al. 2008; Elliott et al. 2014). Insbesondere unter Zuhilfenahme von gadoliniumhaltigen Kontrastmittel kann mittels der kardialen MRT und der Methodik des *late gadolinium enhancements* das Vorhandensein sowie das Ausmaß einer myokardialen Fibrose beurteilt werden. Dies kann sowohl im

Rahmen der Planung einer invasiven Therapie als auch zur Risikoevaluation des plötzlichen Herztodes herangezogen werden (Rudolph et al. 2009; Elliott et al. 2014; Weng et al. 2016).

Die kardiale Computertomographie kann überdies anstelle der MRT angewendet werden, wenn die echokardiographische Darstellung unzureichend gelingt und Kontraindikationen für eine MRT bestehen (Schroeder et al. 2008; Elliott et al. 2014).

Neben den genannten diagnostischen Mitteln besteht seit mehreren Jahren die Möglichkeit der genetischen Diagnostik, welche insbesondere für die Identifizierung von Genotyp-positiven Angehörigen der Indexpatienten von Bedeutung ist (Ho 2010; Gersh et al. 2011; Elliott et al. 2014; Varma und Neema 2014).

Die HCM wird in bis zu 60 % der Fälle durch Mutationen verursacht, die das kardiale Sarkomer betreffen (Van Driest et al. 2005; Morita et al. 2008; Kassem et al. 2013; Lopes et al. 2013; Elliott et al. 2014; Marian und Braunwald 2017). Bei 5 – 10 % der Patienten werden metabolische Erkrankungen wie der Morbus Fabry, mitochondriale Kardiomyopathien, neuromuskuläre Erkrankungen wie der Morbus Friedreich, verschiedene Malformationssyndrome, die kardiale Amyloidose, endokrine Erkrankungen sowie Medikamenteneinnahme und Substanzmittelmissbrauch als ursächlich für das Auftreten einer HCM erachtet (Hradec et al. 1988; Sachtleben et al. 1993; Filla et al. 1996; Huddle et al. 1996; Falk 2005; Jarzembowski et al. 2005; Ullmo et al. 2007; Elliott et al. 2011; Lagedrost et al. 2011; Limongelli et al. 2012; Sumpter et al. 2012; Wilkinson et al. 2012; Elliott et al. 2014). In 25 – 30 % bleibt die Ursache ungeklärt (Elliott et al. 2014).

In den Fällen, in denen die HCM angeboren ist, zeichnet sie sich durch eine erhebliche genetische Heterogenität aus. Bisher wurden elf Gene und über 1500 erkrankungsassoziierte Mutationen identifiziert. Betroffen sind in erster Linie Proteine des kardialen Sarkomers, wobei die kardialen Troponine T und I, die Beta-Myosin schwere Kette und das Myosin-bindende Protein C besonders relevante Genprodukte darstellen. Die Mutationen in nur zwei Genen (MYH7, MYBPC3) werden für 80 % aller vererbten HCM-Fälle verantwortlich gemacht (Kovacic und Muller 2003; Ho 2010; Gersh et al. 2011; Varma und Neema 2014; Marian und Braunwald 2017). Die Vererbung folgt einem autosomal dominanten Muster, sodass eine familiäre Häufung (55 %) beobachtet werden kann. Es entwickeln jedoch nicht alle Mutationsträger zwangsläufig auch einen HCM Phänotyp, da die Erbmodi mit einer variablen Expressivität und unvollständigen Penetranz einhergehen (Kovacic und Muller 2003; Schöndube und Schmitto 2008; Gersh et al. 2011; Maron et al. 2014).

Auf makroskopischer Ebene liegen bei der HCM interindividuell große Unterschiede in Bezug auf das Verteilungsmuster der linksventrikulären Hypertrophie vor. Ihnen gemein ist, dass die

muskuläre Hypertrophie meist asymmetrisch angeordnet ist. Der mit 70 % am häufigsten betroffene Myokardabschnitt des linken Ventrikels ist der Bereich, in dem das basale anteriore Septum und die anteriore freie Wand aneinander angrenzen (Maron MS et al. 2009; 2012; Varma und Neema 2014). Das Spektrum der muskulären Hypertrophie reicht von einer fokalen Hypertrophie, bei der nur wenige Segmente des linken Ventrikels ($\leq 3/16$) betroffen sind, bis zu einer diffusen Hypertrophie mit multisegmentaler Beteiligung (8 – 16/16). Der multisegmentale Verteilungstyp tritt mit 50 % am häufigsten auf (Maron MS et al. 2009; Varma und Neema 2014).

Auf histopathologischer Ebene können ebenfalls HCM-typische Veränderungen nachgewiesen werden. Hier wurde eine Fehlanordnung (*disarray*) sowie Hypertrophie der Kardiomyozyten beobachtet. Darüber hinaus treten vermehrt perizelluläre und perivaskuläre Fibrosierungsprozesse sowie Migration und Aggregation von Entzündungszellen auf. Im Bereich der koronararteriellen Mikrostrombahn kommt es überdies zu Wandverdickungen mit Einengung der Gefäßdurchmesser im Sinne einer *small vessel disease* (Maron 2002; Schöndube und Schmitto 2008). Bei bis zu zwei von drei Patienten tritt des Weiteren eine myokardiale Fibrosierung auf (Bruder et al. 2010; O’Hanlon et al. 2010).

Die Heterogenität der Erkrankungsentität zeigt sich nicht nur in Bezug auf die genetische Variabilität und das Verteilungsmuster der Hypertrophie, sondern auch in unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildern. Die Anlage zur Entwicklung einer HCM besteht meist ab Geburt (Richard et al. 2003). Das Einsetzen der Symptomatik kann jedoch in jedem Alter – von der frühen Kindheit bis in das hohe Erwachsenenalter (> 90 Jahre) – erfolgen, oder auch gänzlich ausbleiben. Mehrheitlich manifestiert sich die HCM während des Wachstumsschubes im Alter zwischen 12 und 20 Jahren (Maron 2002; Maron et al. 2013; 2014).

Nach Manifestation können drei typische Verlaufsformen bzw. Komplikationen der HCM unterschieden werden (Gersh et al. 2011).

Insbesondere bei jüngeren Patienten (< 35 Jahre) ist der plötzliche Herztod (*sudden cardiac death*, SCD) eine gefürchtete Komplikation. Der SCD bei HCM wird für ein Drittel der plötzlichen Todesfälle unter Leistungssportlern verantwortlich gemacht (Hagège und Desnos 2009; Strompoulis et al. 2010; Maron et al. 2014). Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv tritt der plötzliche Herztod mit 0,5 – 1 % pro Jahr selten auf, was eine differenzierte Risikoeinschätzung notwendig macht (Elliott et al. 2014).

Die zweite klinische Verlaufsform beinhaltet das Auftreten von Symptomen der Herzinsuffizienz wie Dyspnoe unter Belastung, Angina pectoris, Schwindel und (prä-) synkopalen Zuständen (Messmer et al. 1998; Harris et al. 2006; Fifer und Vlahakes 2008; Pasqualucci et al. 2015; Maron et al. 2018).

Als dritte Verlaufsform ist das Auftreten von Vorhofflimmern (VHF) zu nennen, welches mit einem erhöhten Risiko für kardioembolische Ereignisse, insbesondere dem ischämischen Apoplex, einhergeht (Ommen et al. 2002; Wann et al. 2011).

Kombinationen der genannten Verlaufsformen sind ebenfalls möglich (Ommen et al. 2005).

Abhängig vom individuellen klinischen Verlauf stehen bei der HCM verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Hierzu im Folgenden ein kurzer Überblick. Im Rahmen der Risikoevaluation des SCD steht die Implantation eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (*internal cardioverter defibrillator*, ICD) zur Verfügung. Bei Symptomen einer Herzinsuffizienz kann eine entsprechende medikamentöse Therapie eingeleitet werden und im Rahmen eines VHF stehen als Therapieoptionen unter anderem die medikamentöse Antikoagulation, die Therapie mit Antiarrhythmika sowie die Katheterablation zur Auswahl (Maron et al. 2002; Syska et al. 2010; Gersh et al. 2011; Providencia et al. 2016; Cooper et al. 2017).

Bei einem Großteil der Patienten mit HCM ist aufgrund moderner Diagnostik und der genannten etablierten Therapieoptionen von einer normalen Lebenserwartung auszugehen. Das Gesamtüberleben ist vergleichbar mit dem der Normalbevölkerung (Hagège und Desnos 2009).

1.1.2 Dynamische Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes

Bezüglich der HCM wird zwischen einer obstruktiven (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, HOCM) und einer nicht obstruktiven Form unterschieden. Aus dieser Differenzierung resultieren diagnostische und therapeutische Konsequenzen (Gersh et al. 2011).

Die anatomischen Begrenzungen des LVOT sind das intraventrikuläre Septum, das anteriore Mitralklappensegel (*anterior mitral leaflet*, AML) und der Aortenring (Franke et al. 1998). Bei der HOCM besteht definitionsgemäß ein dynamischer Druckgradient über dem LVOT, d.h. eine Druckdifferenz zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta ascendens. Ein solcher Druckgradient besteht bei 25 – 30 % aller Patienten mit HCM (Kovacic und Muller 2003; Maron MS et al. 2003). Ab einem Spitzendruckgradienten (*peak gradient*) von 30 mmHg in Ruhe und/oder unter Belastung ist eine HOCM zu diagnostizieren. Zur Bestimmung dieses Gradienten gelten die Dopplerechokardiographie und die Herzkatheteruntersuchung als gleichwertige Verfahren (Hagège und Desnos 2009; Gersh et al. 2011; Maron et al. 2014). Zur Identifizierung eines dynamischen Gradienten sind mögliche Belastungsmethoden der Valsalva-Pressversuch, die

Fahrradergometrie, das Durchführen von Kniebeugen und die Verabreichung von Dobutamin, wobei letztere Methode nicht mehr empfohlen wird (Wigle et al. 1985; Wigle et al. 1995; Gersh et al. 2011). Weitere Triggerfaktoren des Gradienten können der Hydratationszustand, die Nahrungsaufnahme, Alkoholkonsum oder tachykarde Herzrhythmusstörungen sein. In Abhängigkeit von diesen Faktoren besteht mit großer Schwankungsbreite eine spontane Variabilität des Gradienten (Sherrid et al. 2016; Maron et al. 2018).

Die Mechanismen, die zu dieser Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt führen, wurden in der Vergangenheit kontrovers diskutiert (Messmer et al. 1998; Schöndube und Schmitto 2008; Varma und Neema 2014). Gemäß dem aktuellen Wissensstand ist von einer multifaktoriellen Genese auszugehen. Von entscheidender Relevanz sind insbesondere eine asymmetrische Hypertrophie des intraventrikulären Septums sowie Veränderungen der Mitralklappe und des subvalvulären Mitralklappenapparates (Messmer et al. 1998; Sherrid et al. 2003; Gersh et al. 2011; Hong et al. 2016; Sherrid et al. 2016).

Die asymmetrische Hypertrophie des intraventrikulären Septums betrifft meist prädominant den basalen sowie den midventrikulären Anteil des Septums, kann aber auch das gesamte Septum betreffen (Messmer et al. 1998).

Die Veränderungen der Mitralklappe und des subvalvulären Mitralklappenapparates bei der HOCM sind vielfältig. Die Mitralklappe steht tendenziell in einer Anteposition. Häufig sind die Mitralklappensegel, insbesondere das AML, verlängert und das Volumen des AML im Vergleich zu Kontrollen vergrößert (Maron MS et al. 2011; Maron 2012; Varma und Neema 2014; Sherrid et al. 2016). Die Papillarmuskeln sind, ebenso wie das Septum, meist hypertrophiert und weisen eine Anteposition auf. Des Weiteren treten Verwachsungen insbesondere des anterioren Papillarmuskels mit der lateralen Wand oder des Septums sowie hypertrophierte und fehlansetzende Sehnenfäden auf. Häufig liegt auch eine Hyperplasie der Papillarmuskeln mit bis zu vier Papillarmuskeln vor. In einzelnen Fällen konnte das direkte Einstrahlen eines Papillarmuskels in das AML nachgewiesen werden (Klues et al. 1991; Levine et al. 1995; Messmer et al. 1998; Sherrid et al. 2003; Schöndube und Schmitto 2008; Maron MS et al. 2011; Varma und Neema 2014; Sherrid et al. 2016).

Bei der HOCM entsteht im Bereich der Obstruktion zwischen dem basalen Septum und dem AML im Regelfall ein nachweisbares SAM-Phänomen des AML. Hinter diesem Akronym verbirgt sich ein echokardiographisch nachweisbarer Mechanismus, bei welchem sich das AML während der Systole in Richtung des basal hypertrophierten Septums neigt und somit eine systolische Vorwärtsbewegung beschreibt. Das SAM-Phänomen wird als Hauptursache der linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion (*left ventricular outflow tract obstruction*, LVOTO) angesehen

(Henry et al. 1973; Messmer et al. 1998; Sherrid et al. 2003; Gersh et al. 2011; Schaff et al. 2012; Varma und Neema 2014). Man geht heute davon aus, dass das SAM-Phänomen primär aufgrund einer Flussabweichung mit Unterströmung des AML auf der Basis der oben beschriebenen anatomischen Veränderungen und durch die Fehlposition der Papillarmuskeln und Sehnenfäden entsteht (Messmer et al. 1998; Schöndube und Schmitto 2008). Das SAM-Phänomen wird des Weiteren als ursächlich für die häufig begleitende MI erachtet (Schoendube et al. 1994; Varma und Neema 2014). Letztlich ist das Korrelat der Obstruktion ein Mitral-Septaler-Kontakt beziehungsweise eine Mitral-Septale-Annäherung (Schöndube und Schmitto 2008; Gersh et al. 2011; Varma und Neema 2014). Eine Illustration der grundlegenden myokardialen Veränderungen bei HOCM bietet Abbildung 1.

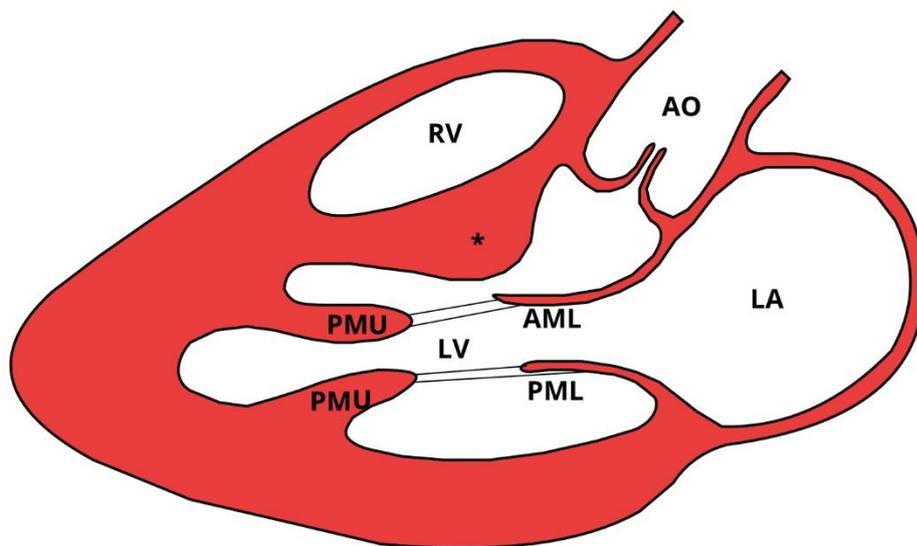


Abbildung 1: LVOT bei HOCM. Darstellung analog zur echokardiographischen Perspektive der parasternalen langen Achse, diastolische Phase. Mit * ist die septale muskuläre Hypertrophie gekennzeichnet. Das AML neigt sich in der Systole in Richtung der septalen Hypertrophie. An dieser Stelle tritt das SAM-Phänomen auf und es kommt zur Einengung des LVOT mit Entstehung eines Druckgradienten. Abkürzungen: LA: linkes Atrium, LV: linker Ventrikel, AML: anteriores Mitralklappensegel, PML: posteriores Mitralklappensegel, PMU: Papillarmuskel, RV: rechter Ventrikel, AO: Aorta. (Eigene Grafik)

Die LVOTO ist mit dem Auftreten von Symptomen der Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, Angina pectoris, Schwindel und (Prä-) Synkopen assoziiert (Schoendube et al. 1994; Wigle et al. 1995; Kovacic und Muller 2003; Schöndube und Schmitto 2008; Gersh et al. 2011). Eine Studie aus dem Jahr 2003 konnte zeigen, dass das Vorliegen einer LVOTO von großer prognostischer Relevanz ist. So zeigen HCM Patienten mit einem Ruhegradienten von ≥ 30 mmHg eine

vierfach erhöhte Mortalität und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer schweren Herzinsuffizienz im Vergleich zu HCM Patienten ohne bzw. mit lediglich latenter LVOTO (Maron MS et al. 2003).

Bei Auftreten von Symptomen der Herzinsuffizienz im Rahmen einer HOCM ist eine medikamentöse Therapie indiziert. Beta-Adrenozeptor-Antagonisten und Kalziumkanalantagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ (Verapamil, Diltiazem) sind die Medikamente der ersten Wahl, das Antiarrhythmikum Disopyramid stellt eine Therapiealternative dar. Medikamente mit Nachlast senkendem Potential, wie Kalziumkanalantagonisten von Dihydropyridin-Typ, Diuretika und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System antagonisierende Medikamente haben bei der Therapie der HOCM keinen primären Stellenwert und sollten insbesondere bei der HOCM allenfalls zurückhaltend angewendet werden, da hierdurch der Gradient über dem LVOT verstärkt werden kann (Gilligan et al. 1993; Sherrid et al. 2005; Gersh et al. 2011; Elliott et al. 2014).

Bei einem bestimmten Unterkollektiv der Patienten, bei denen trotz maximaler medikamentöser Therapie keine Symptomkontrolle erreicht werden kann und welche einen Druckgradienten von mindestens 50 mmHg in Ruhe oder unter Belastung über dem LVOT aufweisen, ist eine septale Reduktionstherapie indiziert (Gersh et al. 2011; Wang et al. 2013; Elliott et al. 2014). Als etablierte interventionelle Verfahren zur Reduktion des Gradienten über dem LVOT stehen einerseits die operative Myektomie und andererseits die perkutane transluminale septale Myokardablation (PTSMA) zur Verfügung (Gersh et al. 2011; Elliott et al. 2014; Maron et al. 2018).

1.1.3 Tiefe erweiterte Myektomie mit Mobilisation des Mitralklappenapparates

Die chirurgische Therapie der HOCM in Form einer Myotomie/ Myektomie wurde erstmals von Morrow et al. in den 1960er Jahren beschrieben (Morrow et al. 1968a; Morrow et al. 1968b). Die chirurgische Myektomie wird seit mehreren Jahrzehnten als Goldstandard zur Reduktion der septalen Hypertrophie erachtet (Gersh et al. 2011; Maron et al. 2018). Die Technik wurde im Verlauf der Zeit weiterentwickelt und fand bei den Patienten in dieser Studie als erweiterte Myektomie nach Messmer und Schöndube Anwendung (Schoendube et al. 1994; Messmer et al. 1998; Schöndube und Schmitto 2008). In einem überwiegenden Anteil der HOCM-Zentren wird mittlerweile eine erweiterte Myektomie bis hin zur midseptalen Ebene durchgeführt (Dearani et al. 2007; Cooper et al. 2017). Die oben beschriebenen Veränderungen der Mitralklappe sowie des Mitralklappenapparates treten bei der HCM häufig auf und sollten entsprechend dem Expertenkonsensus im Rahmen der operativen Myektomie adressiert werden (Cavalcante et al. 2012; Elliott et al. 2014; Cooper et al. 2017). Die therapeutische Adressierung der Veränderungen an der Mitralklappe findet in der aktuellen Leitlinie der ESC Berücksichtigung (Elliott et al. 2014):

The choice of therapy should be based on a systematic assessment of the mitral valve and septal anatomy that includes deliberate exclusion of other LV outflow tract and mitral valve abnormalities requiring surgical treatment.

Im Folgenden wird sich eine Beschreibung des operativen Procedere der erweiterten Myektomie mit Mobilisation des subvalvulären Mitralklappenapparates anschließen, die in der vorliegenden Studie zur Anwendung kam und in vorangegangenen Langzeituntersuchungen mit einer anhaltend reduzierten Herzinsuffizienzsymptomatik bei geringer perioperativer Mortalität (< 3 %) einherging (Schoendube et al. 1995).

Der operative Zugang erfolgt über eine mediane Thorakotomie und wird unter extrakorporaler Zirkulation durchgeführt. Über eine quere Aortotomie können die Aortenklappe und die subvalvuläre Stenose dargestellt werden. Mittels eines scharfen Dreizinkerhakens wird das hypertrophierte Muskelgewebe fixiert und gleichzeitig das Ausmaß der Resektion definiert. Unter Zuhilfenahme eines Skalpells erfolgt die Entnahme der hypertrophierten Anteile des Septums, falls notwendig bis midventrikulär. Anschließend wird der subvalvuläre Mitralklappenapparat dargestellt und dessen Mobilisation vorbereitet. Mit der Wand verwachsene Papillarmuskeln werden durch Resektion von hypertrophierten Trabekeln sowie durch Teilexzision mobilisiert und die physiologische Position insbesondere des anterioren Papillarmuskels wiederhergestellt. Eine erste hämodynamische Validierung erfolgt noch intraoperativ nach Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation durch eine transösophageale Echokardiographie (Schoendube et al. 1994; Dörge et al. 2004; Schöndube und Schmitto 2008).

Die operative Myektomie ist eine effektive Methode zur Reduktion des Gradienten über dem LVOT und führt bei einem Großteil der Patienten zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität. Es besteht ein Überlebensvorteil im Vergleich zu Patienten mit HOCM und relevantem Gradienten, welche nicht operiert werden. Überdies wird eine Verringerung des Risikos für das Auftreten des plötzlichen Herztodes nach operativer Myektomie vermutet (Ommen et al. 2005; Woo et al. 2005; Desai et al. 2013; Rastegar et al. 2017; Maron et al. 2018)

1.1.4 Perkutane transluminale septale Myokardablation

Eine Therapiealternative zur operativen Myektomie ist seit Mitte der 1990er Jahre die PTSMA (Sigwart 1995). Hierbei handelt es sich um ein kathetergestütztes Verfahren, bei dem durch transkoronare Alkoholinstillation eine gezielte myokardiale Ischämie induziert wird. Unter transösophagealer echokardiographischer Kontrolle wird koronarangiographisch die erste septumperforierende Arterie identifiziert und nach Ballondilatation durch Kontrastmittelinstillation das Versorgungsgebiet dargestellt. Durch Instillation von 1 – 3 ml reinen Ethanols wird

anschließend die myokardiale Ischämie induziert (Faber et al. 1998; Holmes et al. 2005; Veselka et al. 2009). Eine Reduktion des Gradienten kann in der Regel direkt postinterventionell nachgewiesen werden, im Rahmen des so genannten *remodeling* sind weitere Veränderungen des Gradienten innerhalb der ersten drei Monate nach Ablation möglich (Gersh et al. 2011). Die Methode hat sich als effektiv bei der Reduktion des Gradienten über dem LVOT, der Beseitigung des SAM-Phänomens und der Reduktion der Symptome erwiesen (Sorajja et al. 2012; Jensen et al. 2013; Veselka et al. 2016; Cooper et al. 2017).

Die Voraussetzung für die Anwendbarkeit dieser Technik ist das Vorhandensein eines geeigneten, das basale Septum versorgenden Koronargefäßes. In vorangegangenen Studien musste diese Prozedur bei bis zu 25 % der Fälle aufgrund von Kontrastmittel-Fehlplatzierung abgebrochen werden (Valeti et al. 2007; Sorajja et al. 2008; Gersh et al. 2011).

1.1.5 Abwägung der geeigneten interventionellen Therapie

Die Entscheidungsfindung der geeigneten interventionellen Therapie sollte im interdisziplinären Expertenkonsensus getroffen werden (Elliott et al. 2014). Bei der Entscheidungsfindung der geeigneten Therapie müssen verschiedene Faktoren berücksichtigt werden. Wenn ein jüngeres Patientenalter, eine stärker ausgeprägte muskuläre Hypertrophie sowie therapiebedürftige kardiale Begleiterkrankungen vorliegen, ist die operative Myektomie tendenziell zu bevorzugen (Gersh et al. 2011). Relevante Begleiterkrankungen stellen hier unter anderem die koronare Herzkrankheit mit Indikation zur Aorto-Koronaren-Bypassoperation (ACB-OP) sowie therapiebedürftige Erkrankungen des Herzklappenapparates dar. Die chirurgische Myektomie bietet, anders als die PTSMA, überdies die Möglichkeit pathologische Veränderungen des subvalvulären Mitralklappenapparates in der gleichen Prozedur zu behandeln. Therapeutische Ansätze sind unter anderem eine Mobilisation und Teilresektion der Papillarmuskeln, eine Mitralklappensegel-Plikatur und eine Mitralklappensegelrekonstruktion mit künstlichen Sehnenfäden. Auch der operative Mitralklappenersatz stellt eine Therapieoption dar (Klues et al. 1991; Schoendube et al. 1994; Sigwart et al. 1999; Minakata et al. 2004; Swistel und Balaram 2006; Gersh et al. 2011; Hong et al. 2016; Sherrid et al. 2016).

Bei älteren und multimorbiden Patienten, welche als Hochrisikopatienten für eine Operation eingeschätzt werden, oder bei denen eine Kontraindikation für ein operatives Procedere vorliegt, ist tendenziell die PTSMA gegenüber der operativen Myektomie zu bevorzugen (Kwon et al. 2008). Seit ihrer Einführung ist die PTSMA deutlich häufiger angewendet worden als die operative Myektomie (Maron BJ et al. 2011; Faber 2014). Als mögliche Ursache dieser Entwicklung wird unter anderem die schwindende Verfügbarkeit der operativen Myektomie diskutiert

(Maron BJ et al. 2011). Ein weiteres relevantes Kriterium ist die Bevorzugung einer der Therapieoptionen durch den Patienten. So wird im Rahmen des Patientenwunsches zur PTSMA u. a. die Vermeidung einer Operation mit Thorakotomie als Ursache diskutiert (Gersh et al. 2011). Aufgrund dessen ist eine ausführliche Aufklärung des Patienten mit Darstellung der Vor- und Nachteile aller Therapieoptionen notwendig und die Therapieempfehlung sollte im interdisziplinären Expertenkonsensus getroffen werden (Fifer 2007; Elliott et al. 2014).

Die periinterventionelle Mortalität ist in erfahrenen Zentren sowohl für die PTSMA mit im Durchschnitt 1,3 % als auch für die erweiterte Myektomie mit 0,4 – 5,2 % gering (Schoendube et al. 1995; Gersh et al. 2011; Liebrechts et al. 2015; Maron et al. 2015; Kim et al. 2016). Hierüber hinaus sind die Langzeitmortalität sowie die Rate an Patienten mit plötzlichem Herztod nach beiden Prozeduren vergleichbar gering (Liebrechts et al. 2015).

Eine besonders relevante Komplikation nach PTSMA ist das Auftreten eines atrioventrikulären (AV)-Blocks Grad III mit der Indikation zur Implantation eines Herzschrittmachers (*pacemaker*, PM), welcher bei 5 – 20 % der Patienten auftritt, verglichen mit im Durchschnitt 4,4 % nach operativer Myektomie (Faber 2014; Liebrechts et al. 2015). Zudem wird im Durchschnitt bei 7,7 % der Patienten nach PTSMA eine Reintervention notwendig, verglichen mit 1,6 % nach operativer Myektomie (Liebrechts et al. 2015). Es liegen überdies Hinweise darauf vor, dass bei manchen Patienten die myokardiale Narbe nach PTSMA einen Risikofaktor für das Auftreten von ventrikulären Herzrhythmusstörungen und dem plötzlichen Herztod darstellt (Maron und Nishimura 2014).

Als besonders relevante Komplikationen der operativen Myektomie sind auch das Auftreten eines AV-Blocks Grad III, eine ventrikuläre Perforation sowie die Entwicklung einer hochgradigen Aortenklappeninsuffizienz zu nennen. Bezüglich dieser Komplikationen wird eine abnehmende Auftretenshäufigkeit berichtet (Schöndube und Schmitto 2008; Iacovoni et al. 2012; Desai et al. 2013; Elliott et al. 2014).

Neben den genannten Verfahren zur Reduktion des Gradienten über dem LVOT gibt es weitere Ansätze wie die kathetergestützte Radiofrequenz- oder Kryoablation. Längerfristige Ergebnisse dieser Ansätze sind noch ausstehend (Keane et al. 2007; Lawrenz et al. 2011).

1.2 Studienziele

Das Ziel der vorliegenden Studie ist die Erhebung und Auswertung der perioperativen Ergebnisse und Komplikationen bei Durchführung einer tiefen erweiterten Myektomie mit Mobilisation und Teilexzision des subvalvulären Mitralklappenapparates. Ein besonderer Schwerpunkt liegt hierbei auf der Untergruppenanalyse von Patienten mit vorheriger PTSMA. Es soll erörtert werden, wie die operativen Ergebnisse in Anbetracht eines veränderten Patientenkollektivs mit hoher Anzahl an Patienten mit vorheriger PTSMA ausfallen und ob spezifische operative Risiken für Patienten mit zuvor erfolgter PTSMA bestehen.

Auf Basis der Analyse der Patientenvorgeschichte, der Anamnese sowie echokardiographischer und elektrokardiographischer Kriterien soll eruiert werden, welche die spezifischen Charakteristika des Patientenkollektivs vor Operation waren und ob Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne vorherige PTSMA bestanden.

Anhand der Operationsberichte sollen Besonderheiten des sich intraoperativ darstellenden pathomorphologischen Verteilungsmusters der HOCM erhoben und diskutiert werden. Mit Bezug auf den Vorgang der Operation selbst sollen zeitliche Abläufe sowie die Begleitprozeduren erörtert werden.

Anhand ausgewählter echokardiographischer und elektrokardiographischer Parameter sowie einer differenzierten Analyse des perioperativen Verlaufs auf potenzielle Komplikationen werden die operativen Ergebnisse und perioperativen Komplikationen evaluiert. Weiter wird die Frage beantwortet, ob Unterschiede bezüglich der operativen Ergebnisse und Komplikationen zwischen Patienten mit und ohne vorherige PTSMA bestehen. Die operativen Ergebnisse betreffend werden unter anderem der Gradient über dem linksventrikulären Ausflusstrakt sowie der Grad der MI ermittelt. Hinsichtlich der perioperativen Komplikationen werden sowohl die häufigen als auch die besonders relevanten Komplikationen, einschließlich der Mortalität erhoben. Ein Schwerpunkt liegt auf der Analyse der EKG-Befunde, wobei insbesondere das Neuauftreten von Blockbildern einschließlich des AV-Blocks Grad III untersucht werden.

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

2.1.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser Studie schließt alle Patienten ein, welche aufgrund einer HOCM im Zeitraum zwischen August 2001 und August 2014 in der Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Göttingen operiert worden sind ($n = 118$). Von der Studienteilnahme wurden alle Patienten ausgeschlossen, bei denen ein operativer Eingriff aufgrund einer kardialen Hypertrophie sekundärer Ätiologie erfolgte. Die abschließende Diagnose wurde dem Entlassungsbericht entnommen.

2.1.2 Datenerhebung und Studiendesign

Die von uns durchgeführte Studie folgt einem retrospektiven Design.

Alle Patientenakten lagen in Papierform vor und waren die Grundlage zur Datenerhebung. Der zu analysierende Zeitraum erstreckt sich von 90 Tagen vor bis 30 Tage nach dem Operationsdatum. Die Zeitspanne von 90 Tagen vor Operation wurde gewählt, um möglichst repräsentative Befunde und Berichte in die Auswertung miteingehen zu lassen. Die Berücksichtigung von Ereignissen und Befunden bis 30 Tage nach Operation entspricht dem gebräuchlichen Beobachtungszeitraum zur Erhebung und Evaluierung der postoperativen Ergebnisse und operationsbezogenen Ereignisse und Komplikationen.

Zu den analysierten Parametern zählen einerseits demographische Daten und andererseits ein Spektrum an klinischen Daten und Untersuchungsbefunden (Siehe Tabelle 1).

Es erfolgte eine Einteilung der Daten nach Entstehungszeitpunkt. Daten, die in den Zeitraum von 90 Tagen vor der Operation bis zum Vortag der Operation fallen, sind der präoperativen („Prä-OP“) Gruppe zugeordnet worden und Daten vom Abschluss der Operation bis einschließlich 30 Tage nach der Operation der postoperativen („Post-OP“) Gruppe. Die Daten, welche sich auf den Zeitraum der Operation beziehen, bilden die Gruppe der intraoperativen Daten.

2.1.3 Datenschutz und Ethik

Um zu gewährleisten, dass die Patientendaten keiner dritten Partei zugänglich werden, wurde zu Beginn der Studie jedem Patienten eine anonymisierende Identifikationsnummer zugewiesen. Aus einer Liste geht die Zuordnung der persönlichen Daten zu den Identifikationsnummern

hervor. Diese Liste ist alleinig dem Studienleiter sowie dem Doktoranden zugänglich und wurde getrennt von den erhobenen Daten und den Patientenakten aufbewahrt. Die wissenschaftliche Auswertung und Veröffentlichung der Daten erfolgten ausschließlich in anonymisierter Form.

Es wurden alle ethischen Grundlagen klinischer Forschung, entsprechend den Vorgaben der Deklaration von Helsinki, berücksichtigt.

Die Notwendigkeit zur Erstellung eines Ethikantrages wurde durch das Institut für Ethik und Geschichte der Medizin der Universitätsmedizin Göttingen geprüft und für nicht notwendig befunden. Es wurden keine Bedenken gegenüber der Studie geäußert.

Tabelle 1: Methodik der untersuchten Parameter

Kategorie	Parameter
Demographische Daten	Alter, Geschlecht, Datum der Operation, Aufenthaltsdauer
Klinische Daten	HOCM bezogene Symptomatik vor Operation
	Operationsspezifische Parameter: Dauer, Begleitprozedur, Morphologie des LVOT
	Komplikationen im peri- und postoperativen Verlauf
	Krankenvorgeschichte - bereits erfolgte Therapie der HOCM - Implantation von Herzschrittmachern (<i>pacemaker</i> , PM) und internen Defibrillatoren (<i>internal cardioverter defibrillator</i> , ICD) - Medikation - Vor-/ und Begleiterkrankungen
Daten aus Untersuchungsbefunden	EKG-Befunde
	Echokardiographische Befunde
	Laborwerte (CK und CK-MB) und Körpergewicht

Übersicht über die Parameter welche zur Erstellung der Studie erhoben wurden mit Zuordnung zu einer der übergeordneten Gruppen „Demographische Daten“, „Klinische Daten“ und „Daten aus Untersuchungsbefunden“.

2.2 Datengewinnung und Parametrisierung

2.2.1 Demographische Daten

Die Daten zu Alter, Geschlecht und Operationsdatum wurden zu Beginn der Studie den Patientenstammblätttern entnommen. Die Aufenthaltsdauer für den gesamten Krankenhausauf-

enthalt sowie den Verbleib auf Intensivstation wurden den Planetten sowie dem Abschlussbericht entnommen. Entlass- und Aufnahmetag sind jeweils als ganzer Tag in die Wertung mit eingegangen.

2.2.2 Klinische Daten

2.2.2.1 Symptomatik der HOCM

Als mit der HOCM assoziierte Symptome wurden Dyspnoe, Angina pectoris, Synkopen, Schwindel und Ödeme gewertet (Schoendube et al. 1994; Aboulhosn und Child 2006). Die Informationen über die Symptome vor Operation wurden den Anamnesebögen und den einweisenden Arztbriefen entnommen.

Die Analyse des Schweregrades der Dyspnoe als Symptom der Herzinsuffizienz erfolgte analog zur New-York-Heart-Association(NYHA)-Klassifikation von Grad I bis Grad IV (Siehe Tabelle 2). Wenn im Einzelfall mehrere voneinander abweichende Angaben zum Funktionsstatus vorlagen, wurde ein jeweilig mittelnder Funktionsscore gebildet (Beispiel: aus NYHA III und NYHA IV wurde der Funktionsscore 3,5 gebildet). Die Auswertung der Dyspnoe erfolgte über den nominalen Funktionsscore von Grad 1 bis Grad 4 in Schritten von 0,5.

Die Symptomatik in Form von Angina pectoris, Synkopen, Schwindel und Ödemen wurde jeweils nach Vorhandensein oder Abwesenheit erfasst. Bei der Parametrisierung von synkopalen Ereignissen erfolgte eine Differenzierung in Präsynkope und tatsächliche Synkope.

Bei der Erhebung der Daten wurden nur explizit genannte, beziehungsweise verneinte Angaben zur Symptomatik gewertet. Die Anzahl der jeweils berücksichtigten Daten eines Parameters wurden bei jeder statistischen Analyse genannt.

Tabelle 2: Belastbarkeit nach NYHA

Grad	Belastbarkeit
Grad I	Trotz objektiver kardialer Dysfunktion uneingeschränkte Belastbarkeit, keine Symptome
Grad II	Dyspnoe und vorzeitige Erschöpfung bei normaler Belastung
Grad III	Dyspnoe und vorzeitige Erschöpfung bei leichter Belastung
Grad IV	Symptome der Herzinsuffizienz in Ruhe, Verschlechterung bei geringster Belastung

Stadieneinteilung der Luftnotsymptomatik nach NYHA von Grad I bis Grad IV (Zitiert nach Caraballo et al. 2019). Erhebungszeitpunkt: „Prä-OP“.

2.2.2.2 Krankenvorgeschichte

Zur Erhebung der therapeutischen Maßnahmen, welche der erweiterten Myektomie vorausgegangen sind, sowie zur Einschätzung der Morbidität des Patientenkollektivs vor Operation erfolgte die Untersuchung der einweisenden Arztbriefe, der Vorbefunde sowie der Anamnesebögen. Spezielles Ziel war die Erfassung der vorherigen Therapie der HOCCM.

Es wurde untersucht, ob im Vorfeld der Operation eine PTSMA erfolgt ist. Hierbei wurde differenziert, ob tatsächlich Ethanol in eine Septalarterie instilliert wurde, oder ob der Therapieversuch abgebrochen wurde. Die Gründe für einen Therapieabbruch wurden ebenfalls erhoben. Weiter wurde geprüft, ob im Vorfeld bereits eine chirurgische Myektomie stattgefunden hat.

Hierüber hinaus erfolgte eine Erhebung der medikamentösen Therapie zum Zeitpunkt der Aufnahme im Krankenhaus. Als HOCCM-spezifische Medikamente wurden die Kalziumkanalanantagonisten Verapamil und Diltiazem, Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten sowie das Antiarrhythmikum Disopyramid gewertet. Die Krankenvorgeschichte jedes Patienten wurde auf die Einnahme dieser Medikamente hin untersucht und bei Nichteinnahme die hierfür angegebenen Gründe erhoben. Über diese spezifische Therapie hinaus sind in Tabelle 3 weitere Medikamente aufgelistet, auf deren Einnahme zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme die Patientenakten hin untersucht worden sind.

Über die genannten therapeutischen Maßnahmen hinaus erstreckte sich die Analyse auf das Vorhandensein von PM- und ICD-Geräten mit den dazugehörigen Implantationsindikationen.

Tabelle 3: Präoperative Medikation

Parameter
Thrombozytenaggregationshemmung (ASS, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor)
Antikoagulation (Kumarin-Derivate, Heparin, niedermolekulares Heparin)
Kombination aus Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation
Renin-Angiotensin-Aldosteron-System hemmende Medikamente
Antiarrhythmika (unterteilt in Klasse 1C (u. a. Flecainid) und Klasse 3 (u. a. Amiodaron) (für Klasse 2 (Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten) und Klasse 1A (u. a. Disopyramid) siehe HOCCM-spezifische Medikation)

Auflistung der eingenommenen Medikamente sortiert nach Wirkstoffgruppen. Erhebungszeitpunkt: „Prä-OP“.

Um einen Überblick über die Komorbidität des Patientenkollektivs zu gewinnen, wurde eine Liste mit den als relevant erachteten Begleiterkrankungen erstellt. Einen Überblick bietet Tabelle 4.

Tabelle 4: Begleiterkrankungen

Kategorie	Parameter
Kardiale Erkrankungen	Koronare Herzkrankheit - Stattgehabter Myokardinfarkt - Erfolgte Stentimplantation
	VHF (Unterteilung: Paroxysmal / Permanent)
	Valvuläre Aortenstenose (\geq Grad II bzw. \geq 30 mmHg)
	MSAS
Pulmonale Erkrankungen	Asthma bronchiale
	Chronische obstruktive Lungenerkrankung
	Lungenfibrose
	Pulmonalarterielle Hypertonie
Metabolische Erkrankungen	Hyperlipidämie und / oder Hypercholesterinämie
	Adipositas (<i>body mass index</i> \geq 30)
	Diabetes mellitus Typ II
	Hyperurikämie
Weitere Erkrankungen	Arterielle Hypertonie
	Chronische Niereninsuffizienz
	Neoplastische Erkrankung

Auflistung der erhobenen Begleiterkrankungen nach Organsystem differenziert. Erhebungszeitpunkt: „Prä-OP“.

2.2.2.3 Parameter der Operation

Die Analyse des Operationsverlaufs erfolgte anhand der Operationsprotokolle und Operationsberichte. Die Dauer der Operation wurde als Schnitt-Naht-Zeit erhoben.

Für jeden Patienten wurden die exakte Operationsmethode sowie die zusätzlichen operativen Verfahren dokumentiert. Tabelle 5 bietet einen vollständigen Überblick über die chirurgischen Verfahren, welche additiv zur tiefen erweiterten Myektomie mit Mobilisation des subvalvulären Mitralklappenapparates zum Einsatz gekommen sind. In der Auswertung wird die Operationsmethode der tiefen erweiterten Myektomie mit Mobilisation des subvalvulären Mitralklappenapparates mit der Bezeichnung „erweiterte Myektomie“ abgekürzt, beide Begriffe beziehen sich auf das identische operative Vorgehen.

Anhand der Operationsberichte konnte eine nähere Differenzierung des pathomorphologischen Erscheinungsbildes der muskulären Hypertrophie erfolgen. Abhängig davon, in welchem der genannten Areale die muskuläre Hypertrophie als am stärksten ausgeprägt beschrieben wurde, wurden die Patienten einer jeweiligen Subgruppe zugeordnet. Es erfolgte eine Unterscheidung in Patienten mit primär subvalvulärer, primär midventrikulärer oder kombinierter Stenose.

Zur weiteren Aufschlüsselung der Pathomorphologie wurden darüber hinaus das Vorhandensein einer fibromuskulären Membran im LVOT und das Vorhandensein eines Papillarmuskels, welcher direkt in das AML einsteht, bei der Datenanalyse berücksichtigt.

Tabelle 5: Operative Begleitverfahren

Parameter
ACB-OP
Operativer Aortenklappenersatz (AKE-OP)
Chirurgische Ablation bei VHF
Mitralsegelrekonstruktion mit Gore-Tex-Sehnenfäden
Ringannulographie der Mitralklappe
Ringannulographie der Trikuspidalklappe
Segelkorrektur des anterioren Mitralklappensegels (AML) durch Spaltbildung
Segelkorrektur des posterioren Mitralklappensegels durch Plikatur
Entkalkung der Mitralklappe
Entkalkung der Aortenklappe
Muskelbrückenspaltung des <i>ramus interventricularis anterior</i>
Resektion einer MSAS

Auflistung der erhobenen operativen Begleitprozeduren. Erhebungszeitpunkt: intraoperativ.

2.2.2.4 Komplikationen und Interventionen im intra- und postoperativen Verlauf

Um einschätzen zu können, ob im intra- und postoperativen Verlauf Komplikationen aufgetreten sind, wurden der Operationsbericht, der Bericht der Intensivstation, die Planetten sowie der abschließende Entlassungsbericht jedes Patienten auf abweichende Ereignisse hin untersucht.

In Tabelle 6 sind alle als relevant erachteten Komplikationen aufgezählt. Hierüber hinaus erfolgt eine Einzeldarstellung bezüglich der postoperativen Implantation von PM- und ICD-Geräten.

Tabelle 6: Perioperative Komplikationen

Parameter
<i>Tachyarrhythmia absoluta</i> (TAA) bei VHF
Blutungsereignisse nach Thorakotomie (Unterteilung: Behandlung konservativ vs. Behandlung durch Re-Thorakotomie)
Respiratorische Insuffizienz / Oxygenierungsstörung
Akutes Nierenversagen
AV-Block Grad III mit Indikation zur PM-Implantation
Prolongiertes Aufwachverhalten nach Operation bzw. postoperatives Delir
Pneumonie
Kardiale Insuffizienz / Low-Cardiac-Output-Syndrom (einschließlich kardialer Dekompensation bei TAA)
Perikarderguss (als relevant erachtet)
Pleuraerguss (als relevant erachtet)
Instabilität der Sternum-Drahtzerklage mit operativer Revision
Dekompensierte MI mit Indikation zur operativen Revision (Unterteilung: Patienten mit und ohne extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO))
Verbrauchskoagulopathie
Sepsis
Apoplex
Aggravierte pulmonalarterielle Hypertonie
Linksventrikuläre Perforation
Critical-Illness-Polyneuropathie

Systematische Auflistung aller als relevant erachteten perioperativen Komplikationen geordnet nach Auftretenshäufigkeit, beginnend mit der häufigsten Komplikation. Erhebungszeitpunkte: intraoperativ und „Post-OP“.

2.2.3 Untersuchungsbefunde

2.2.3.1 EKG

Für die Analyse der EKG-Befunde wurden zunächst sämtliche Befunde eines Patienten gesichtet. Die Befunde wurden anschließend den Zeitpunkten „Prä-OP“ und „Post-OP“ zugeordnet. Berücksichtigt wurde jeweils das aktuellste EKG vor Operation sowie das letzte EKG vor Entlassung. Es wurden ausschließlich ärztlich-validierte Befunde berücksichtigt. Einen Überblick einschließlich jeweiliger Abkürzung bietet Tabelle 7.

Tabelle 7: EKG-Befunde

Parameter
<p><u>Grundrhythmus</u></p> <p>Sinusrhythmus (SR)</p> <p>Vorhofflimmern (VHF)</p> <p>Herzschrittmacherrhythmus (PM-EKG)</p>
<p><u>Schenkelblockbilder</u></p> <p>Linksschenkelblock (LSB)</p> <p>Rechtsschenkelblock (RSB)</p> <p>Linksanteriöer Hemiblock (LAHB)</p> <p>Komplexe Schenkelblockbilder (Bifaszikulärer-Block (RSB und LAHB) oder unspezifischer intraventrikulärer Block)</p>
<p><u>Atrioventrikuläre(AV)-Blockbilder</u></p> <p>Grad I</p> <p>Grad II</p> <p>Grad III (Unterteilung: intermittierend vs. permanent)</p>

Überblick der erhobenen Parameter anhand der EKG- Befunde mit Zuordnung zu den übergeordneten Kategorien „Grundrhythmus“, „Schenkelblockbilder“ und „Atrioventrikuläre(AV)-Blockbilder“. Erhebungszeitpunkte: „Prä-OP“ und „Post-OP“.

Bei der Analyse der Schenkelblockbilder wurden nur vollständige Schenkelblockbilder berücksichtigt. Patienten mit PM-EKG wurden einer eigenen Kategorie zugewiesen. Das bifaszikuläre Blockbild (RSB und LAHB) sowie das unspezifische intraventrikuläre Blockbild wurden unter dem Terminus „Komplexe Schenkelblockbilder“ zusammengefasst.

Eine Sonderstellung nimmt der AV-Block Grad III ein. Da in den meisten Fällen kein beweisendes EKG vorlag, wurde die Diagnose dem Dokumentationsverlauf entnommen. Patienten mit PM-EKG mit einer anderen Implantationsindikation als dem AV-Block Grad III oder einer unbekanntem Implantationsindikation wurden bei der Evaluierung des AV-Blocks Grad III nicht berücksichtigt. Weiter wurde unterschieden, ob der AV-Block Grad III permanent oder intermittierend auftrat. In Bezug auf den Zeitpunkt „Prä-OP“ wurden die Anamnese sowie die Vorbefunde und bezüglich des Zeitpunktes „Post-OP“ der Abschlussbericht auf das Auftreten eines intermittierenden AV-Blocks Grad III hin untersucht. Bei den Patienten mit postoperativer SM-Implantation und AV-Block Grad III wurde dieser als intermittierend gewertet, wenn im EKG vor Entlassung ein SR oder VHF als Grundrhythmus vorlag. Der AV-Block Grad III

wurde somit nicht über die EKG-Befunde ermittelt, aber aufgrund seiner thematischen Zugehörigkeit an dieser Stelle behandelt.

2.2.3.2 Echokardiographie

Die Analyse der echokardiographischen Untersuchungsbefunde stellt ein zentrales Element der Studie dar. Eine Liste der erhobenen Parameter ist in Tabelle 8 dargestellt. Analog zum Umgang mit den elektrokardiographischen Untersuchungsbefunden wurden die Daten für die Zeitpunkte „Prä-OP“ und „Post-OP“ erhoben und den zugehörigen ärztlich validierten Untersuchungsbefunden entnommen.

Grundsätzlich wurden die Befunde von transthorakal und transösophageal durchgeführten Echokardiographien als gleichwertig und zueinander ergänzend berücksichtigt. Weit überwiegend stammen die Ergebnisse aus transthorakal durchgeführten Echokardiographien.

Tabelle 8: Parameter der Echokardiographie

Parameter
Gradient über dem LVOT ohne Belastung, Ruhegradient (mmHg)
Gradient über dem LVOT unter Belastung, Belastungsgradient (mmHg)
Maximale Dicke des intraventrikulären Septums (mm)
Maximale Einengung des LVOT (mm)
Linksatrialer(LA)-Durchmesser (mm)
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) (%)
Mitralklappeninsuffizienz (MI) (Grad 0-4)
Aortenklappeninsuffizienz (Grad 0-4)
<i>Systolic-anterior-motion</i> (SAM) -Phänomen (ausschließlich Zeitpunkt: „Prä-OP“)

Auflistung der erhobenen echokardiographischen Parameter mit Angabe der jeweiligen Einheit. Erhebungszeitpunkte: „Prä-OP“ und „Post-OP“.

Zu den berücksichtigten Parametern zählen unter anderem der Druckgradient über dem LVOT. Die Bestimmung erfolgte transthorakal-dopplerechokardiographisch aus dem apikalen Drei- bzw. Fünfkammerblick. Für die Erhebung des Gradienten unter Belastung wurden als Belastungsmethoden der Valsalva-Pressversuch, die Fahrradergometrie, das Durchführen von Kniebeugen und die Verabreichung von Dobutamin als gleichwertig berücksichtigt. Es wurde jeweils der Spitzengradient erhoben. Für den Fall, dass der Gradient im Befund als Flussbeschleunigung in [m/s] (Meter/Sekunde) angegeben wurde, erfolgte die Bestimmung des Druckgradienten in [mmHg] unter Zuhilfenahme der modifizierten Bernoulli-Gleichung (Gradient [mmHg] =

Flussbeschleunigung [$\text{m/s}^2 \times 4$] (Stewart et al. 1987). Für die Messung der präoperativen Druckverhältnisse kam vereinzelt anstatt der Echokardiographie die Herzkatheteruntersuchung zum Einsatz. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden bei der Studiauswertung ausschließlich die Befunde der echokardiographischen Untersuchungen berücksichtigt.

Weiter wurden zur Eruiierung der Pathomorphologie sowie des Operationserfolges die maximale Dicke des interventrikulären Septums und maximale Einengung des LVOT erfasst. Die echokardiographische Bestimmung erfolgte im B-Bild in der parasternalen langen Achse.

Das im Rahmen der HOCM als besonders relevant erachtete Herzklappenitium, die Insuffizienz der Mitralklappe, wurde dopplerechokardiographisch über den Regurgitationsjet sowie die Regurgitationsöffnungsfläche anhand parasternalen und apikaler Schallfenster erhoben. Bei erschwerter Differenzierung zwischen MI- und LVOT-Gradient gelang diese über das jeweilige Flussprofil, wobei die MI eher ein früh- bis mittelsystolisches Maximum, und der LVOT-Gradient einen meist säbelscheidenartigen Gradienten mit mittel- bis spätsystolischem Maximum aufweist (Elliott et al. 2014). Wie in einer Studie zur MI bei Patienten mit HOCM aus dem Jahr 2016 erfolgte die Schweregradeinteilung der MI von Grad I bis Grad IV analog zu den Sellers-Kriterien zur angiographischen Bestimmung der MI (Sellers et al. 1964; Hong et al. 2016). Die echokardiographische Gradeinteilung erfolgte hierbei wie von Dujardin et. al. (1997) vorgeschlagen (Siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Schweregradeinteilung der MI

Grad	Insuffizienzvolumen (ml)	Insuffizienzfraktion (%)	Öffnungsfläche Insuffizienz (mm^2)
I	< 30	< 30	< 20
II	30-44	30-39	20-29
III	45-59	40-49	30-39
IV	≥ 60	≥ 50	≥ 40

Gradeinteilung der MI von Grad I bis Grad IV unter Zuhilfenahme des echokardiographisch errechneten Insuffizienzvolumens (ml), der prozentualen Insuffizienzfraktion sowie der Insuffizienz-Öffnungsfläche (mm^2) (nach Dujardin Karl S. et al. 1997). Erhebungszeitpunkte: „Prä-OP“ und „Post-OP“.

Die Auswertung der Mitralklappen- und Aortenklappeninsuffizienz erfolgten über einen nominalen Funktionsscore von 0 bis 4 in Schritten von 0,5. Wenn in den echokardiographischen Befunden vermerkt war, dass keine Klappeninsuffizienz besteht, so wurde diesem Patienten der Funktionsscore 0 zugewiesen. Falls mehrere voneinander abweichende Angaben zum Grad einer

Klappeninsuffizienz vorlagen, wurde ein jeweils mittelnder Funktionscore gebildet. So wurde beispielsweise aus einer MI Grad II und Grad III der Funktionscore 2,5 gebildet.

Die Bestimmung der Aortenklappeninsuffizienz erfolgte analog hierzu, über eine echokardiographische Anpeilung auf die Aortenklappe im apikalen Zwei- bzw. Fünfkammerblick.

Für den Zeitpunkt „Prä-OP“ wurden die echokardiographischen Befunde auf das Vorhandensein eines SAM-Phänomens hin untersucht. Die Bestimmung erfolgt im M-Mode in der parasternalen langen Achse.

Die Bestimmung des linksatrialen(LA)-Durchmessers erfolgte in der parasternalen langen Achse im M-Mode. Die Erhebung erfolgte, da einerseits eine MI häufig mit einer LA-Vergrößerung einhergeht und andererseits die LA-Größe prognostische Relevanz bei der Einschätzung des Risikos des plötzlichen Herztodes sowie im Rahmen von thromboembolischen Ereignissen bei VHF hat (Nistri et al. 2006; Elliott et al. 2014; Guttman et al. 2014; O'Mahony et al. 2014).

Die Einschätzung der linksventrikulären Pumpfunktion erfolgte visuell.

Zum überwiegenden Anteil wurden die echokardiographischen Untersuchungen zu beiden Zeitpunkten von der / dem identischen Untersucher*in durchgeführt. Falls die internen Befunde hierzu unvollständig waren, wurden diese Parameter den einweisenden Facharztberichten entnommen.

2.2.4 Subgruppenanalyse bei Patienten mit und ohne vorherige PTSMA

Es erfolgte eine Einteilung der Patienten in zwei Subgruppen. Patienten, bei denen präoperativ eine PTSMA mit Alkoholinstillation erfolgte (Subgruppe: „PTSMA“) wurden jenen gegenübergestellt, bei denen keine PTSMA durchgeführt wurde (Subgruppe: „Keine PTSMA“). Letztere Gruppe beinhaltet Patienten mit dem Versuch einer PTSMA und intraprozeduralem Abbruch ohne Alkoholinstillation. Eine Subgruppenanalyse wurde nur für ausgewählte Parameter durchgeführt.

2.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde die STATISTICA 13.3 - Ultimate Academic Bundle – Software von StatSoft® verwendet. Alle Daten wurden mit 2 Nachkommastellen angegeben und auf- oder abgerundet. Das Signifikanzniveau wurde bei 0,05 (5 %) festgelegt, sodass p-Werte kleiner als 0,05 als signifikant erachtet wurden.

Für die Analyse nicht parametrischer nominaler Daten der Form „ja“ vs. „nein“ erfolgte jeweils die Angabe von „ja“ an der Gesamtzahl in Prozent. Die Beurteilung der Signifikanz erfolgte unter Zuhilfenahme des zweiseitigen Fisher-Tests.

Für die Analyse parametrischer Daten erfolgte zunächst der Test auf Normalverteilung unter Anwendung des Shapiro-Wilk-Tests. Bei einem p-Wert von $< 0,05$ wurde die Nullhypothese, die besagt, dass die Daten normalverteilt sind, abgelehnt.

Normalverteilte Stichproben wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben und graphisch dargestellt. Die Signifikanzanalyse erfolgte bei unabhängigen Stichproben mit dem T-Test für unabhängige Stichproben und für verbundene Stichproben mit dem T-Test für gepaarte Stichproben.

Nicht normalverteilte Stichproben sowie ordinale Daten wurden zunächst ebenfalls via Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben und graphisch via Median und mit 25 % – 75 %-Quantile dargestellt. Die Signifikanzanalyse für abhängige Stichproben wurde unter Zuhilfenahme des Wilcoxon-Tests für gepaarte Stichproben durchgeführt. Die vergleichende Analyse zweier unabhängiger, nicht normalverteilter oder ordinaler Stichproben erfolgte unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests. Zu keinem Zeitpunkt wurden mehr als 2 Stichproben miteinander verglichen.

Wenn in einer Stichprobe nur eine geringe Anzahl an Einzeldaten ($n < 30$) vorlag, so erfolgte die Signifikanzanalyse dieser Stichprobe beim Vergleich mit einer anderen Stichprobe unter Anwendung des Wilcoxon-Tests. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da aufgrund der niedrigen Fallzahl der Shapiro-Wilk-Test zur Prüfung auf Normalverteilung hier keine repräsentativen Ergebnisse liefert. Diese Fallreihen werden in der Auswertung explizit hervorgehoben.

Parameter, bei denen eine Normalverteilung angenommen wird, sind mit * markiert, Parameter, bei denen keine Normalverteilung angenommen wird oder bei denen eine ordinale Datenreihe vorliegt, sind mit ** gekennzeichnet.

Alle Tabellen, Histogramme und Grafiken wurden entweder direkt mit der STATISTICA 13.3-Software oder mit Microsoft Word 2013 erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs und präoperativer Status

3.1.1 Demographie

Insgesamt wurden 118 Patienten in die Studie miteingeschlossen. Das durchschnittliche Alter zum Operationszeitpunkt lag bei $53,98 \pm 15,31$ Jahren. 55,93 % ($n = 66/118$) der Patienten waren Männer, 44,07 % ($n = 52/118$) Frauen.

Patienten mit vorheriger PTSMA waren zum Operationszeitpunkt jünger als Patienten ohne vorherige PTSMA ($50,81 \pm 16,41$ Jahre vs. $55,16 \pm 14,81$ Jahre), der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,21$).

3.1.2 Symptomatik vor Operation

Angaben zur Symptomatik lagen nicht bei jedem Patienten in gleichem Maß vor. So lagen eine Angabe zum NYHA-Funktionsscore bei 96,61 % ($n = 114/118$), zu Angina pectoris Symptomen bei 79,66 % ($n = 94/118$), zu Gleichgewichtsstörungen bei 66,10 % ($n = 78/118$), zu peripheren Ödemen bei 79,66 % ($n = 94/118$) und zu synkopalen Ereignissen bei 73,73 % ($n = 78/118$) der Patienten vor.

Vor Operation lag der NYHA-Funktionsscore, als Maß der Dyspnoe und kardialen Insuffizienz, gemittelt bei $2,82 \pm 0,64$ ($n = 114$) (siehe Abbildung 2). Bei 85,96 % ($n = 98/114$) der Patienten lag ein NYHA-Funktionsscore von $\geq 2,5$ vor.

75,53 % ($n = 71/94$) gaben Angina pectoris Symptome an, 65,38 % ($n = 51/78$) klagten über Gleichgewichtsstörungen und bei 18,09 % ($n = 17/94$) konnten zum Aufnahmezeitpunkt periphere Ödeme beobachtet werden. Weiterhin war es bei 41,38 % ($n = 36/87$) zu einer oder mehreren Synkopen gekommen. Ausschließlich präsynkopale Zustände wurden von weiteren 8,05 % ($n = 7/87$) berichtet.

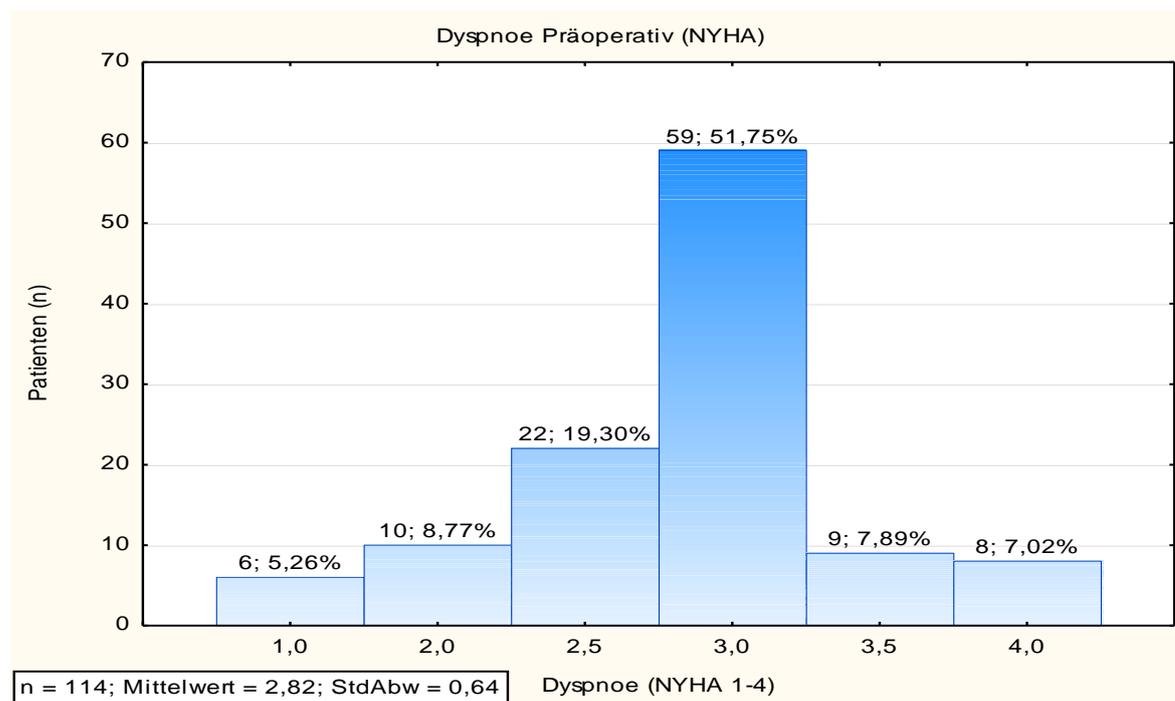


Abbildung 2: Histogramm NYHA: „Prä-OP“. Gradueller NYHA-Funktionsscore (Grad I – IV) mit jeweiliger Auftretenshäufigkeit als Fallzahl (n) und als prozentueller Anteil. Gesamtfallzahl n = 114. Weiter Angabe von Mittelwert und Standardabweichung (StdAbw).

3.1.3 Subgruppenanalyse Dyspnoe: „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“

Grundsätzlich wurde bei 27,12 % (n = 32/118) aller Patienten präoperativ bereits eine PTSMA mit Alkoholinstillation durchgeführt. Bei den verbliebenen 72,88 % (n = 86/118) erfolgte präoperativ entweder kein interventioneller Therapieversuch oder der Therapieversuch wurde abgebrochen. Die Patientenzahl, zu der eine Angabe des jeweiligen Parameters vorlag, wird bei jeder Subgruppenanalyse genannt.

In Tabelle 10 sind die Ergebnisse der vergleichenden Analyse des NYHA-Funktionsscore zwischen Patienten mit und ohne vorherige PTSMA dargestellt. Die Analyse ergab einen höheren NYHA-Funktionsscore in der Subgruppe „PTSMA“ ($2,90 \pm 0,60$ vs. $2,79 \pm 0,65$). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,30$).

Tabelle 10: Subgruppenanalyse Dyspnoe: „PT SMA“ vs. „Keine PT SMA“

Kollektiv	Gesamt	„PT SMA“	„Keine PT SMA“	p-Wert
	MW \pm SD (n)	MW \pm SD (n)	MW \pm SD (n)	„PT SMA“ vs. „Keine PT SMA“
NYHA (Grad 1 – 4)	2,82 \pm 0,64 (n = 114) **	2,90 \pm 0,60 (n = 31) **	2,79 \pm 0,65 (n = 83) **	0,30

NYHA-Funktionsscore mit Zuordnung zu den Patientenkollektiven. Angabe als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD), Angabe von jeweiliger Fallzahl (n), Angabe von p-Wert aus Subgruppenanalyse „PT SMA“ vs. „Keine PT SMA“. Die Markierung mit ** zeigt an, dass die Datenreihen nicht normalverteilt sind.

3.1.4 Hämodynamik vor Operation

Die Aussagen zur kardialen Hämodynamik wurden den echokardiographischen Befunden entnommen. Aufgrund unvollständiger Datensätze konnte eine Aussage zum LVOT-Gradienten in Ruhe bei 95,76 % (n = 113/118), zum LVOT-Gradienten unter Belastung bei 53,39 % (n = 63/118), zur maximalen Septumdicke bei 82,20 % (n = 97/118), zur maximalen Einengung des LVOT bei 16,95 % (n = 20/118), zur linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) bei 51,69 % (n = 61/118), zum LA-Durchmesser bei 59,32 % (n = 70/118), zur MI bei 100 % (118/118) und zum SAM-Phänomen bei 83,90 % (n = 99/118) der Patienten getroffen werden.

Präoperativ lag der echokardiographisch ermittelte, maximale Druckgradient über dem LVOT in Ruhe bei $80,03 \pm 48,15$ mmHg (n = 113). Unter Belastung zeigte sich ein maximaler Gradient bei $118,29 \pm 52,64$ mmHg (n = 63), mit einer Spannweite von 45 mmHg bis 290 mmHg.

Die maximale Dicke des intraventrikulären Septums wurde mit $24,20 \pm 5,37$ mm (n = 97) gemessen. Analog hierzu lag die maximale Einengung des LVOT bei $11,30 \pm 4,53$ mm (n = 20). Die LVEF lag bei $68,05 \pm 9,57$ % (n = 61). Der LA-Durchmesser zeigte sich bei $47,91 \pm 8,85$ mm (n = 70).

Bei 50,84 % (n = 60/118) aller Patienten lag präoperativ eine MI mindestens zweiten Grades vor. Der durchschnittliche Grad der MI lag bei $1,69 \pm 0,98$ (n = 118) (siehe Abbildung 3). Ein SAM-Phänomen des AML wurde in 88,89 % (n = 88/99) der Fälle beobachtet.

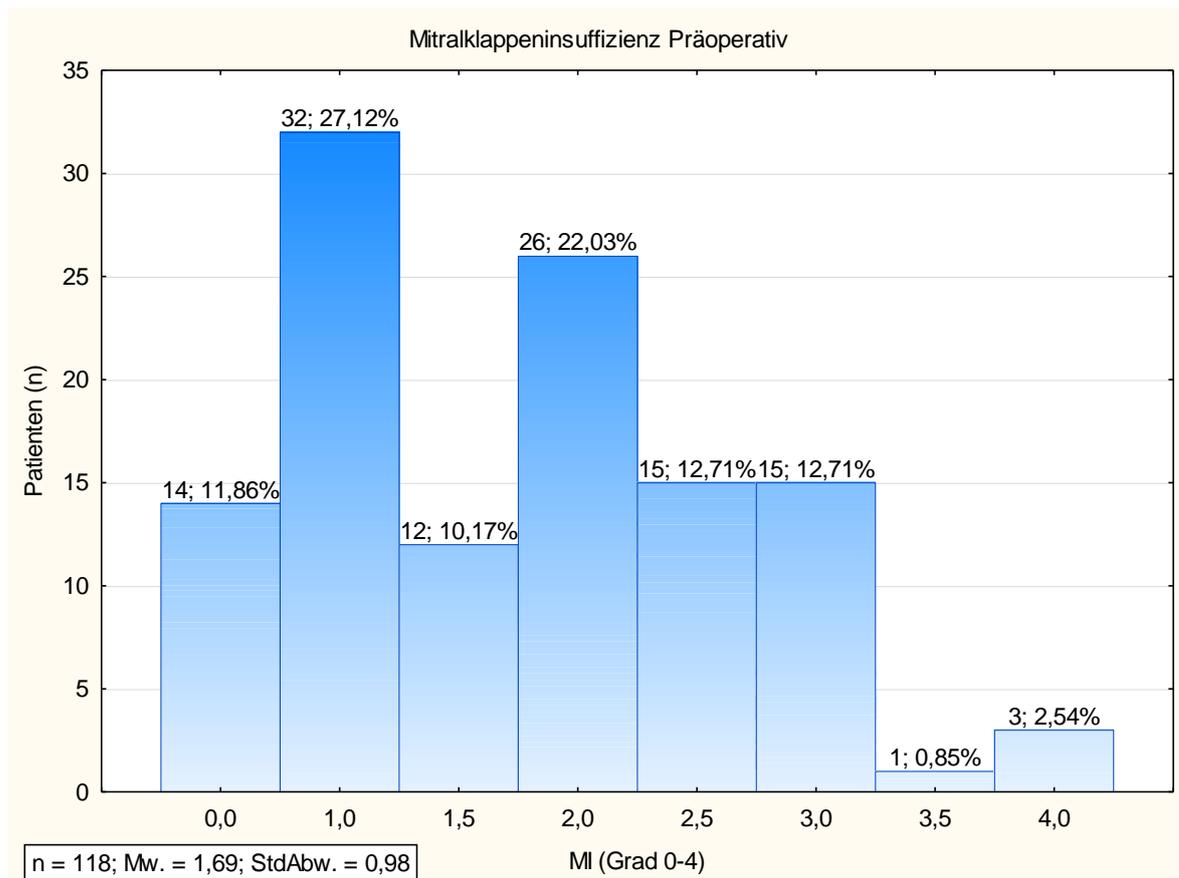


Abbildung 3: Histogramm zur MI: „Prä-OP“. Graduelle Darstellung der MI (Grad 0 – 4) mit jeweiliger Auftretenshäufigkeit als Fallzahl (n) und als prozentueller Anteil. Gesamtfallzahl n = 118. Weiter Angabe von Mittelwert und Standardabweichung (StdAbw).

3.1.5 Präoperative medikamentöse Therapie

Für 94,07 % (n = 111/118) aller Patienten lagen Informationen über die präoperative medikamentöse Therapie vor. Die HO-CM-spezifische medikamentöse Therapie umfasste in 26,13 % (n = 29/111) der Fälle den Einsatz der Kalziumkanalantagonisten Verapamil oder Diltiazem, bei 57,66 % (n = 64/111) den Einsatz von Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten und bei 10,81 % (n = 12/111) aller Patienten wurde eine Kombination aus beiden Substanzklassen eingesetzt. Bei weiteren 1,80 % (n = 2/111) kam das Antiarrhythmikum Disopyramid zum Einsatz. Bei vier Patienten (3,60 %; n = 4/111) fand keines der oben genannten Medikamente Verwendung. Ein Patient erhielt aufgrund von Unverträglichkeitsreaktionen keine HO-CM-spezifische medikamentöse Therapie, in den verbleibenden drei Fällen war die Ursache der nicht erfolgten medikamentösen Therapie nicht zu eruieren. Tabelle 11 bietet einen Überblick über die präoperative medikamentöse Therapie. Neben der spezifischen Medikation bei HO-CM sind eine Reihe weiterer, insbesondere im Kontext kardialer Erkrankungen angewandeter Medikamente aufgelistet.

Tabelle 11: Präoperative medikamentöse Therapie

Gruppierung	Wirkstoffe	% (n)
HOCM-spezifische Medikation	Beta-Adrenorezeptor-Antagonist	57,66 (n = 64/111)
	Kalziumkanalantagonist (Verapamil oder Diltiazem)	26,13 (n = 29/111)
	Kombination aus (Beta-Adrenorezeptor-Antagonist und Kalziumkanalantagonist)	10,81 (n = 12/111)
	Keine HOCM-spezifische Medikation	3,60 (n = 4/111)
	Disopyramid	1,80 (n = 2/111)
Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation	Thrombozytenaggregationshemmung (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor)	34,86 (n = 38/109)
	Kombination	9,17 (n = 10/109)
	Antikoagulation (Cumarin-Derivate, Neue orale Antikoagulantien, Heparin)	5,50 (n = 6/109)
Weitere Medikation	Diuretika	40,37 (n = 38/109)
	Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems	18,35 (n = 20/109)
	Antiarrhythmika (nach Klasse)	
	1 A	4,59 (n = 5/109)
	1 C	0,92 (n = 1/109)
3	4,59 (n = 5/109)	

Auflistung der erhobenen Medikamente anhand übergeordneter Gruppierung und Auftretenshäufigkeit sortiert. Angabe der Auftretenshäufigkeit als prozentueller Anteil sowie als Fallzahl (n). Gesamtfallzahl n = 111.

3.1.6 Begleiterkrankungen und Komorbidität

Informationen über die Vorerkrankungen der Patienten bestanden bei allen Patienten (100 %; n = 118/118). Als häufigste kardiale Begleiterkrankung lag mit 36,44 % (n = 43/118) die koronare Herzerkrankung vor. Ein VHF war bei 22,03 % (n = 26/118) aller Patienten diagnostiziert worden, wobei ein permanentes VHF in 3,39 % (n = 4/118) und ein paroxysmales VHF in 18,64 % (n = 22/118) aller Fälle vorlag. Eine höhergradige valvuläre Aortenklappenstenose

(\geq Grad 2 bzw. ≥ 30 mmHg Druckgradient) war bei zwei Patienten (1,69 %; n = 2/118) diagnostiziert worden, in beiden Fällen erfolgte begleitend zur erweiterten Myektomie ein operativer Aortenklappenersatz (AKE-OP). Unter den primär pulmonalen Erkrankungen hatte die chronische obstruktive Lungenerkrankung mit 10,17 % (n = 12/118) die höchste Prävalenz. Seltener waren ein pulmonalarterielle Hypertonie (8,47 %; n = 10/118) oder ein Asthma bronchiale (3,39 %; n = 4/118) diagnostiziert worden. In Tabelle 12 ist die Auftretenshäufigkeit aller relevanten Vorerkrankungen dargestellt.

Tabelle 12: Begleiterkrankungen und Komorbidität

Organsystem	Parameter	% (n)
Kardiale Begleiterkrankungen	Koronare Herzkrankheit	36,44 (n = 43/118)
	Stentimplantation	4,24 (n = 5/118)
	Myokardinfarkt	2,54 (n = 3/118)
	VHF – gesamt	22,03 (n = 26/118)
	Paroxysmal	18,64 (n = 22/118)
	Permanent	3,39 (n = 4/118)
	Valvuläre Aortenklappenstenose (\geq Grad 2 bzw. ≥ 30 mmHg Gradient)	1,69 (n = 2/118)
MSAS	7,63 (n = 9/118)	
Pulmonale Begleiterkrankungen	Chronische obstruktive Lungenerkrankung	10,17 (n = 12/118)
	Pulmonalarterielle Hypertonie	8,47 (n = 10/118)
	Asthma bronchiale	3,39 (n = 4/118)
Metabolische Begleiterkrankungen	Hyperlipid-/Hypercholesterinämie	47,46 (n = 56/118)
	Adipositas	33,90 (n = 40/118)
	Diabetes mellitus	10,17 (n = 12/118)
	Hyperurikämie	4,24 (n = 5/118)
Weitere Begleiterkrankungen	Arterielle Hypertonie	46,61 (n = 55/118)
	Niereninsuffizienz	6,78 (n = 8/118)
	Tumorerkrankungen	5,93 (n = 7/118)

Auflistung der erhobenen Begleiterkrankungen nach Organsystem und Auftretenshäufigkeit sortiert. Angabe der Auftretenshäufigkeit als prozentueller Anteil sowie als Fallzahl (n). Gesamtfallzahl n = 118.

3.1.7 Präoperative interventionelle Therapie der HOCM

Bei 50 % (n = 59/118) aller operierten Patienten erfolgte im Vorfeld mindestens einmalig der Versuch der Durchführung einer PTSMA. Innerhalb dieser Patientenuntergruppe erfolgte eine intrakoronare Alkoholinstitution bei 54,27 % (n = 32/59). Bei 18,64 % (n = 11/59) dieser Patienten erfolgte eine Alkoholinstitution sogar mehrfach in voneinander unabhängigen Sitzungen mit maximal viermalig durchgeführter PTSMA. Bei den verbleibenden 45,76 % (n = 27/59) der Patienten wurde der Versuch intraprozedural abgebrochen. Als Ursache des Abbruchs wurde mit Abstand am häufigsten (85,19 %; n = 23/27) das Fehlen eines geeigneten koronaren Septalastes bei Kontrastmittel-Fehlplatzierung angegeben. Bei den verbleibenden vier Patienten (14,81 %; n = 4/27) konnte die Ursache des intraprozeduralen Abbruchs nicht erhoben werden. Auf das gesamte Patientenkollektiv bezogen ist bei 27,11 % (n = 32/118) aller Patienten mindestens einmalig eine PTSMA mit Alkoholinstitution erfolgt.

Bei einem Patienten (0,85 %; n = 1/118) wurde zwölf Jahre vor der erweiterten Myektomie bereits eine operative Myektomie als Therapieversuch bei HOCM in einem externen Krankenhaus durchgeführt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Präoperative interventionelle Therapie der HOCM

Prozedur	Parameter	% (n)
PTSMA	PTSMA – Versuch	50,00 (n = 59/118)
	PTSMA – Ethanolinstillation erfolgt	27,11 (n = 32/118)
Operative Myektomie	Myektomie	0,85 (n = 1/118)

Auflistung der präoperativen therapeutischen Prozeduren. Angabe der Auftretenshäufigkeit als prozentualer Anteil sowie als Fallzahl (n). Gesamtfallzahl n = 118.

3.1.8 Präoperative Implantation von PM- und ICD-Geräten

Bei 16,10 % (n = 19/118) aller Patienten war es präoperativ zur Implantation eines PM- oder ICD-Gerätes gekommen. Hiervon gehen 4,24 % (n = 5/118) auf eine PM-Implantation und 11,86 % (n = 14/118) auf die Implantation eines ICD- Gerätes zurück. Eine Differenzierung zwischen Ein- und Zweikammer ICD-Geräten war anhand der Vorbefunde nicht konsistent möglich.

Bei den Patienten mit ICD-Implantation war die Implantationsindikation in 50,00 % (n = 7/14) die Primärprophylaxe und bei den anderen 50,00 % (n = 7/14) die Sekundärprophylaxe nach anhaltender ventrikulärer Tachykardie oder überlebter Reanimation. Bei 28,57 % (n = 4/14) bestanden überdies bradykarde Herzrhythmusstörungen, welche die Implantation eines PM

rechtfertigten. In der Subgruppe der Patienten mit PM-Implantation waren bradykarde Herzrhythmusstörungen mit 60,00 % (n = 3/5) die häufigste Implantationsursache, bei zwei dieser Patienten (40,00 %; n = 2/5) war nach PTSMA ein AV-Block Grad III aufgetreten. Bei den verbliebenen zwei Patienten (40,00 %; n = 2/5) war die therapeutische Indikation die HOCM. In Tabelle 14 sind die präoperativen PM- bzw. ICD-Implantationen nach Implantationsindikation aufgeschlüsselt.

Tabelle 14: Präoperative PM- und ICD-Implantationen

<i>Device</i>	Indikation	% (n)
ICD	Gesamt	11,86 (n = 14/118)
	Primärprophylaxe	50,00 (n = 7/14)
	Sekundärprophylaxe	50,00 (n = 7/14)
	Bradykarde Herzrhythmusstörungen	28,57 (n = 4/14)
PM	Gesamt	4,24 (n = 5/118)
	Bradykarde Herzrhythmusstörungen	60,00 (n = 3/5)
	- AV-Block Grad III nach PTSMA	40,00 (n = 2/5)
	Therapeutisch bei HOCM	40,00 (n = 2/5)

Anzahl der erfolgten Implantationen mit Bezug auf das gesamte Patientenkollektiv sowie Implantationsindikation mit Bezug auf das jeweilige Unterkollektiv. Angabe der Auftretenshäufigkeit als prozentueller Anteil sowie als Fallzahl (n). Gesamtfallzahl n = 118.

3.1.9 Patientenkollektiv und Präoperativer Status – Zusammenfassung

Zum Operationszeitpunkt waren alle Patienten symptomatisch. Der NYHA-Funktionsscore lag im Durchschnitt bei $2,82 \pm 0,64$ (n = 114). Ein Großteil der Patienten gaben Angina pectoris Beschwerden an (75,53 %; n = 71/94). Von 41,38 % (n = 36/87) wurden das Auftreten einer oder mehrerer Synkopen berichtet. Hierzu korrelierend lag im Durchschnitt ein deutlich erhöhter Druckgradient über dem LVOT vor. In Ruhe lag dieser bei $80,03 \pm 48,15$ mmHg (n = 113) und unter Belastung bei $118,29 \pm 52,64$ mmHg (n = 63). Der durchschnittliche Grad einer begleitenden MI lag bei $1,69 \pm 0,98$ (n = 118).

Bei der Hälfte der Patienten (50,00 %; n = 59/118) war im Vorfeld der operativen Myektomie mindestens einmalig die Durchführung einer PTSMA versucht worden, zu einer Alkoholinstillation war es letztlich bei 27,12 % (n = 32/118) gekommen. Bei den verbliebenen Patienten (22,88 %; n = 27/118) war ein intraprozeduraler Abbruch erfolgt. Bezüglich des NYHA-Funktionsscores als Maß der Herzinsuffizienz assoziierten Dyspnoe lag kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne vorherige PTSMA vor ($2,90 \pm 0,60$ vs. $2,79 \pm 0,65$; p = 0,30).

3.2 Operative Daten

3.2.1 Dauer der Operation und des Klinikaufenthaltes

Die durchschnittliche Dauer der Operation, als Schnitt-Naht-Zeit, betrug 250 ± 75 Minuten ($n = 118/118$). Durchschnittlich verbrachten die Patienten $3,3 \pm 4,5$ Tage ($n = 115/118$) postoperativ auf der Intensivstation. Die Dauer des gesamten perioperativen Krankenhausaufenthaltes betrug durchschnittlich $17 \pm 6,4$ Tage ($n = 116/118$).

3.2.2 Operative Methode und Begleitprozeduren

Beim gesamten Patientenkollektiv kam als operative Methode die transaortale tiefe erweiterte Myektomie mit Mobilisation und Teilexzision des subvalvulären Mitralklappenapparates zum Einsatz. Anhand der Operationsberichte lagen bei allen Patienten Informationen über die jeweilige operative Prozedur vor.

Bei 40,68 % ($n = 48/118$) aller Patienten erfolgte mindestens eine zusätzliche operative Prozedur. Am häufigsten wurde zusätzlich eine ACB-OP (27,12 %; $n = 32/118$) durchgeführt, gefolgt von der Resektion einer subvalvulären Membran (7,36 %; $n = 9/118$). Bei jeweils drei Patienten (jeweils: 2,54 %; $n = 3/118$) fanden zusätzlich zur operativen Myektomie eine chirurgische Ablation bei VHF, die Entkalkung der Mitralklappe oder eine AKE-OP statt. Zwei Patienten (jeweils: 1,69 %; $n = 2/118$) erhielten zusätzlich zur erweiterten Myektomie eine Muskelbrückenspaltung des *ramus interventricularis anterior* oder eine Mitralklappensegelrekonstruktion mit künstlichen Sehnenfäden. Bei jeweils einem Patienten (jeweils: 0,85 %; $n = 1/118$) wurden überdies eine Entkalkung der Aortenklappe, eine Ringannuloraphie der Mitralklappe, eine Ringannuloraphie der Trikuspidalklappe, eine Segelkorrektur des anterioren Mitralklappensegels durch Spaltbildung, eine Segelkorrektur des posterioren Mitralklappensegels durch Plikatur sowie der Verschluss eines persistierenden Foramen ovale als zusätzliche operative Prozedur abgeschlossen.

Es ist zu vermerken, dass eine zusätzliche operative Korrektur der Mitralklappe bei acht Patienten durchgeführt wurde. Dies entspricht einem Prozentsatz von 6,78 % ($n = 8/118$).

Beim Subgruppenvergleich von Patienten mit und ohne vorherige PTSMA zeigt sich, dass weder für alle zusätzlichen operativen Prozeduren zusammengenommen, noch für eine der einzelnen additiven Prozeduren alleine ein signifikanter Subgruppenunterschied bestand. Zwar wurden zusätzliche operative Prozeduren häufiger bei Patienten ohne vorherige PTSMA durchgeführt, jedoch war der Unterschied nicht signifikant (28,13 %, $n = 9/32$ vs.

45,35 %, $n = 39/86$; $p = 0,09$). Tabelle 15 bietet einen Überblick über die zur erweiterten Myektomie additiven operativen Prozeduren.

3.2.3 Pathomorphologisches Erscheinungsbild der HOCM

In den Operationsprotokollen war der Ort des Maximums der muskulären septalen Hypertrophie in 90,68 % ($n = 107/118$) der Fälle näher differenziert. Bei 37,38 % ($n = 40/107$) wurde die Stenose als primär subvalvulär beschrieben, wohingegen bei 19,63 % ($n = 21/107$) der Fälle der midventrikuläre Bereich als Ort der maximalen septalen Hypertrophie angegeben wurde. Bei 42,99 % ($n = 46/107$) der Patienten wurde eine Kombination aus subvalvulärer und midventrikulärer Stenose beschrieben. Eine grafische Darstellung dieser Differenzierung bietet Abbildung 4.

Anhand der Operationsberichte konnten überdies weitere pathomorphologische Kriterien differenziert werden. So war eine aufgelagerte fibromuskuläre Membran im linksventrikulären Ausflusstrakt bei 7,63 % ($n = 9/118$) der Patienten beschrieben. Bei zwei Patienten (1,69 %; $n = 2/118$) wurde das Einstrahlen eines Papillarmuskels in das AML beschrieben.

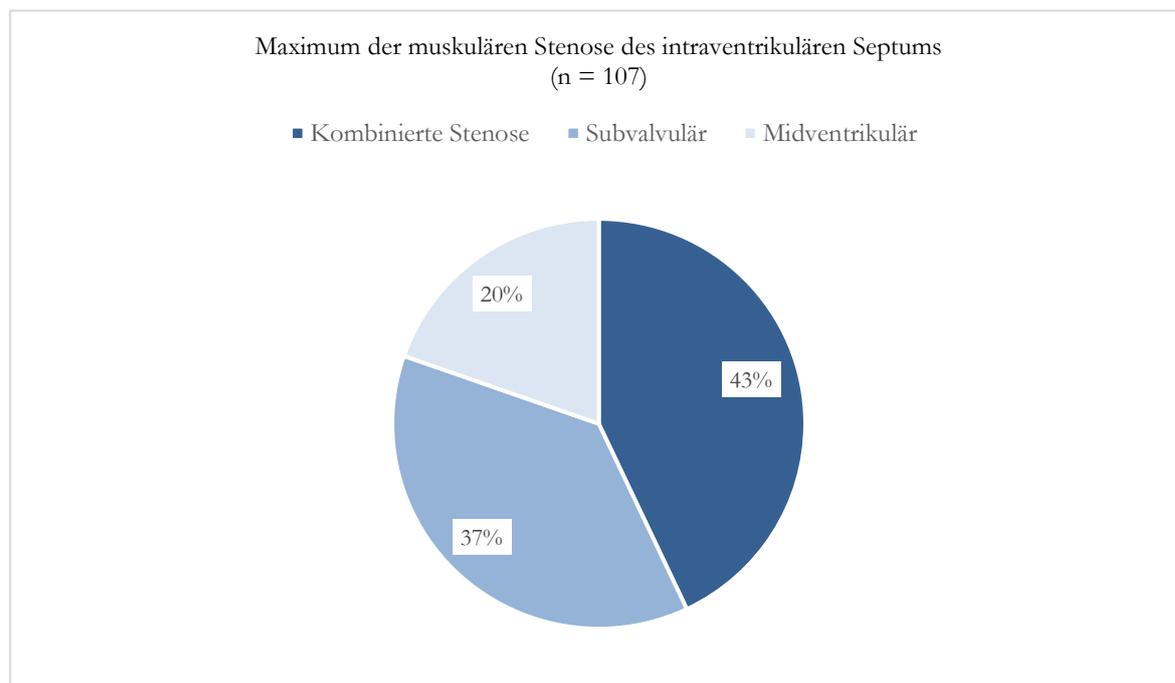


Abbildung 4: Maximum der muskulären Stenose des intraventrikulären Septums. Das Diagramm zeigt die prozentuale Verteilung des Ortes der maximalen muskulären septalen Hypertrophie. Gesamtfallzahl $n = 107$.

Tabelle 15: Begleitprozeduren der erweiterten Myektomie

Begleitprozedur	Gesamt % (n)	„PTSMA“ % (n)	„Keine PTSMA“ % (n)	p-Wert „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“
Gesamt	40,68 (48/118)	28,13 (9/32)	45,35 (39/86)	0,09
ACB-OP	27,12 (32/118)	18,75 (6/32)	30,23 (26/86)	0,25
Resektion einer MSAS	7,63 (9/118)	3,13 (1/32)	9,30 (8/86)	0,44
Chirurgische Ablation bei VHF	2,54 (3/118)	6,25 (2/32)	1,16 (1/86)	0,18
Entkalkung der Mitralklappe	2,54 (3/118)	0,00 (0/32)	3,49 (3/86)	0,56
AKE-OP	2,54 (3/118)	0,00 (0/32)	3,49 (3/86)	0,56
Muskelbrückenspaltung des <i>ramus interventricularis anterior</i>	1,69 (2/118)	0,00 (0/32)	2,33 (2/86)	1
Mitralsegelrekonstruktion mit Gore-Tex-Sehnenfäden	1,69 (2/118)	0,00 (0/32)	2,33 (2/86)	1
Entkalkung der Aortenklappe	0,85 (1/118)	0,00 (0/32)	1,16 (1/86)	1
Ringannulographie der Mitralklappe	0,85 (1/118)	0,00 (0/32)	1,16 (1/86)	1
Ringannulographie der Trikuspidalklappe	0,85 (1/118)	0,00 (0/32)	1,16 (1/86)	1
Segelkorrektur anteriores Mitralklappensegel (Spaltbildung)	0,85 (1/118)	0,00 (0/32)	1,16 (1/86)	1
Segelkorrektur posteriores Mitralklappensegel (Plikatur)	0,85 (1/118)	0,00 (0/32)	1,16 (1/86)	1
Verschluss eines Persistierenden Foramen ovale	0,85 (1/118)	0,00 (0/32)	1,16 (1/86)	1

Anzahl der erfolgten operativen Begleitprozeduren mit Zuordnung zu den Patientenkollektiven. Angabe der Auftretenshäufigkeit additiver Prozeduren im Gesamten sowie für jede Prozedur gesondert. Angabe der Auftretenshäufigkeit als prozentualer Anteil sowie als Fallzahl (n), Angabe von p-Wert aus der Subgruppenanalyse „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“. Gesamtfallzahl n = 118.

3.2.4 Operative Daten – Zusammenfassung

Beim gesamten Patientenkollektiv kam als operative Methode die transaortale tiefe erweiterte Myektomie mit Mobilisation und Teilexzision des subvalvulären Mitralklappenapparates zum Einsatz. Als zusätzliche operative Prozedur wurden am häufigsten eine ACB-OP (27,12 %; $n = 32/118$), gefolgt von der operativen Resektion einer subvalvulären Membran durchgeführt (7,36 %; $n = 9/118$). Eine zusätzliche AKE-OP erfolgte bei 2,54 % ($n = 3/118$) der Patienten.

Mit Bezug auf das pathomorphologische Verteilungsmuster der septalen Hypertrophie zeigt sich, dass das Maximum der septalen Hypertrophie nur in 37,38 % ($n = 40/107$) als primär subvalvulär beschrieben wurde. Bei 42,99 % ($n = 46/107$) wurde die Stenose als gemischt subvalvulär-midventrikulär und bei 19,63 % ($n = 21/107$) sogar als primär midventrikulär beschrieben.

3.3 Häodynamik nach tiefer erweiterter Myektomie und Mobilisation des Mitralklappenapparates

3.3.1 Echokardiographischer Befund

Anhand der echokardiographischen Befunde konnte zum Zeitpunkt „Post-OP“ eine Aussage zum LVOT-Gradienten in Ruhe bei 89,83 % ($n = 106/118$), zum LVOT-Gradienten unter Belastung bei 11,02 % ($n = 13/118$), zur maximalen Septumdicke bei 74,58 % ($n = 88/118$), zur maximalen Einengung des LVOT bei 14,41 % ($n = 17/118$), zur LVEF bei 38,14 % ($n = 45/118$), zum LA-Durchmesser bei 58,47 % ($n = 69/118$) und zur MI bei 92,37 % ($n = 109/118$) der Patienten getroffen werden.

Postoperativ lag der echokardiographisch ermittelte Druckgradient über dem LVOT in Ruhe bei $13,81 \pm 15,89$ mmHg ($n = 106$). Unter Belastung zeigte sich der maximale Gradient über dem LVOT bei $16,16 \pm 11,05$ mmHg ($n = 13$). Die maximale Dicke des intraventrikulären Septums lag postoperativ bei $17,89 \pm 4,56$ mm ($n = 88$). Analog hierzu zeigte sich eine maximale Einengung des LVOT bis auf $15,76 \pm 3,05$ mm ($n = 17$). Die LVEF lag bei $58,58 \pm 9,81$ % ($n = 45$). Der LA-Durchmesser zeigte sich bei $44,65 \pm 8,61$ mm ($n = 69$). Der durchschnittliche Grad der MI lag postoperativ bei $0,78 \pm 0,75$ ($n = 109$) (siehe Abbildung 5).

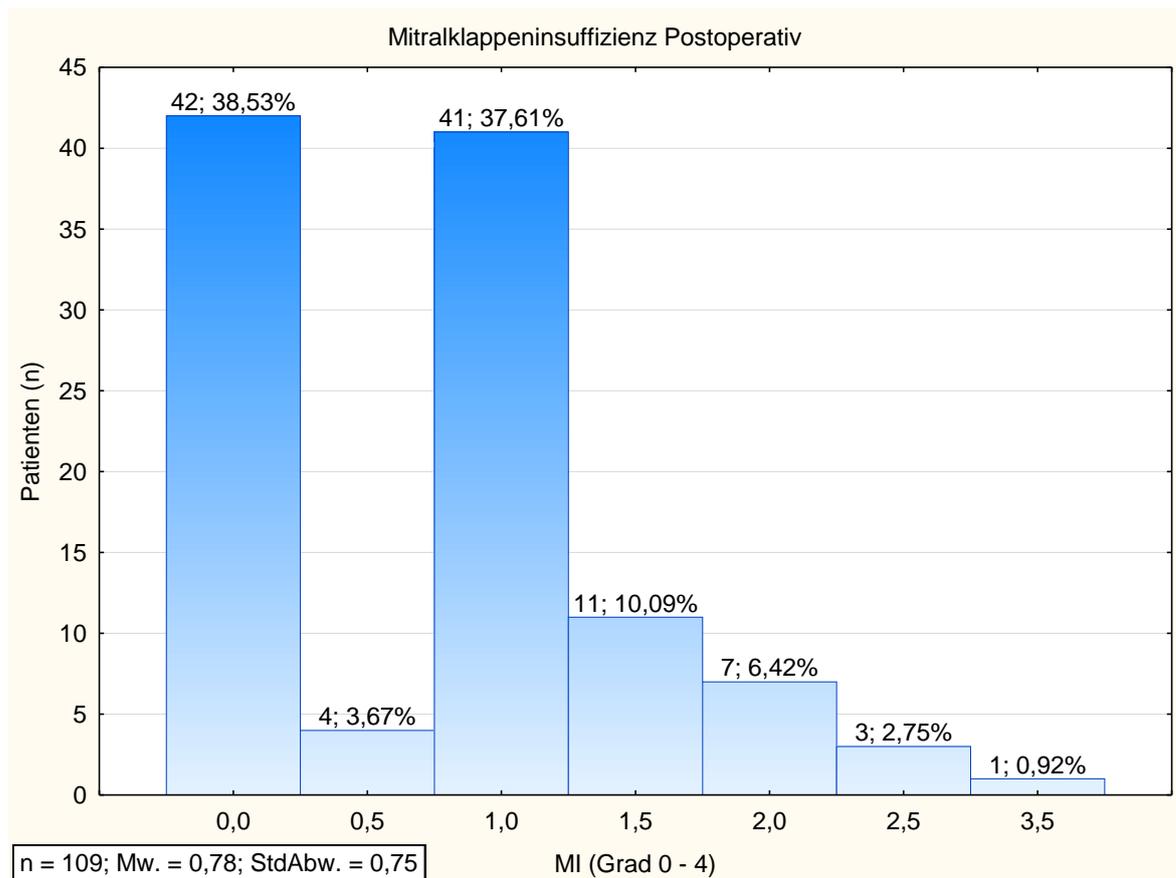


Abbildung 5: Histogramm zur MI: „Post-OP“. Graduelle Darstellung der MI (Grad 0 – 4) mit jeweiliger Auftretenshäufigkeit als Fallzahl (n) und als prozentueller Anteil. Gesamtfallzahl n = 109. Weiter Angabe von Mittelwert und Standardabweichung.

3.3.2 Vergleich Hämodynamik: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“

Beim Vergleich der echokardiographischen Parameter zwischen den Zeitpunkten „Prä-OP“ und „Post-OP“ wurde für alle Parameter ein signifikanter Unterschied (p -Wert $< 0,05$) festgestellt. Besonders signifikante Unterschiede ($p < 0,0001$) lagen für den Druckgradienten über dem LVOT in Ruhe, die maximale Septumdicke sowie den Grad der MI vor. Der signifikante Unterschied der Parameter resultierte mit einer Ausnahme aus einer Größenabnahme. Die Ausnahme stellt der Parameter der maximalen Einengung des linksventrikulären Ausflusstraktes, welcher sich postoperativ als signifikant vergrößert zeigte. Beim Vergleich der prä- und postoperativen Daten für die Parameter „LVOT-Gradient unter Belastung“, „maximale Einengung des LVOT“ und „LVEF“ muss die jeweilig verhältnismäßig geringe Fallzahl ($n < 30$) berücksichtigt werden. Einen Überblick über die echokardiographischen Parameter bietet Tabelle 16. Eine visuelle Darstellung des Verlaufs der einzelnen Parameter bieten die Abbildungen 6 bis 12.

Tabelle 16: Echokardiographische Ergebnisse: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“

Parameter	„Prä-OP“	„Post-OP“	p-Wert
	MW \pm SD (n)	MW \pm SD (n)	„Prä-OP“ vs. „Post-OP“ (n)
LVOT-Gradient Ruhe (mmHg)	80,03 \pm 48,15 (113) **	13,81 \pm 15,89 (106) **	< 0,0001 (n = 103)
LVOT-Gradient Belastung (mmHg)	118,29 \pm 52,64 (63) **	16,16 \pm 11,05 (13) **	0,012 (n = 8)
Maximale Septumdicke (mm)	24,20 \pm 5,37 (97) *	17,89 \pm 4,56 (88) *	< 0,0001 (n = 74)
Maximale LVOT-Einengung (mm)	11,30 \pm 4,53 (20) **	15,76 \pm 3,05 (17) **	< 0,01 (n = 10)
LA-Durchmesser (mm)	47,91 \pm 8,85 (70) *	44,65 \pm 8,61 (69) *	< 0,01 (n = 41)
LVEF (%)	68,05 \pm 9,57 (61) *	58,58 \pm 9,81 (45) *	< 0,001 (n = 25)
MI (Grad 0-4)	1,69 \pm 0,98 (118) **	0,78 \pm 0,75 (109) **	< 0,0001 (n = 88)

Echokardiographische Parameter der Hämodynamik mit Angabe der Einheit und Zuordnung zu den Zeitpunkten. Angabe als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD), Angabe von jeweiliger Fallzahl (n), Angabe von p-Wert aus Subgruppenanalyse „Prä-OP“ vs. „Post-OP“. Normalverteilte Datenreihen sind mit *, nicht normalverteilte Datenreihen mit ** markiert. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit höherer Schriftgröße hervorgehoben.

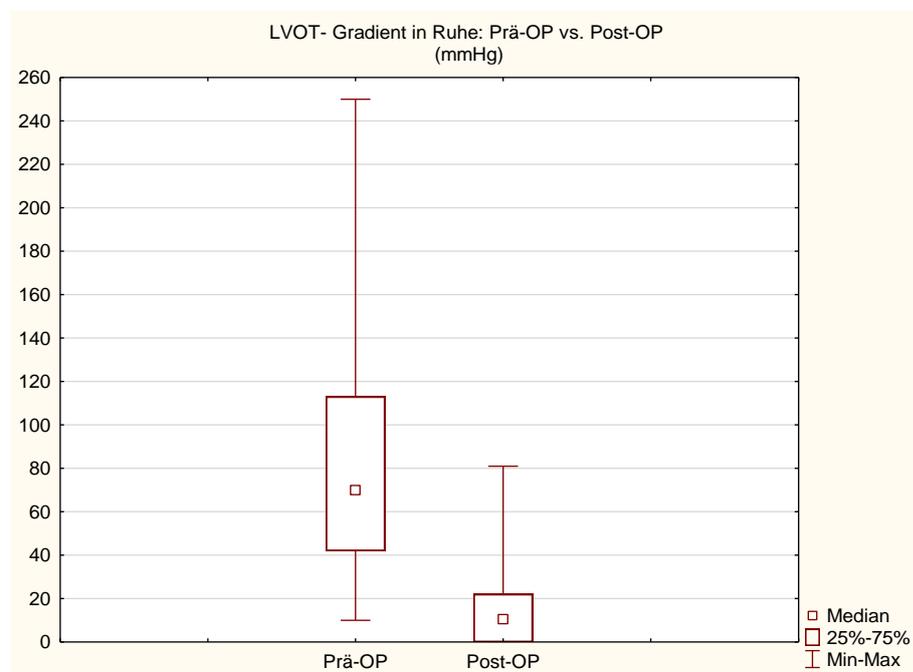


Abbildung 6: LVOT-Gradient in Ruhe: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“. Darstellung des Druckgradienten über dem LVOT in Ruhe im mmHg mit Zuordnung zu den Erhebungszeitpunkten. Darstellung als Box-Plot-Diagramm mit Median, 25 % – 75 % Konfidenzintervall sowie des Minimums und Maximums.

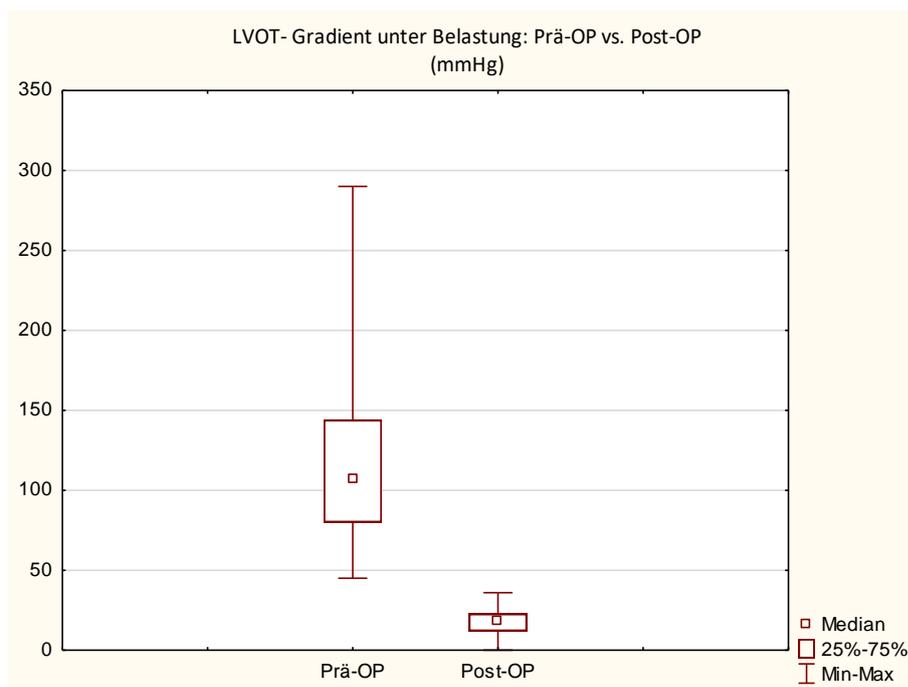


Abbildung 7: LVOT-Gradient unter Belastung: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“. Darstellung des Druckgradienten über dem LVOT unter Belastung in mmHg mit Zuordnung zu den Erhebungszeitpunkten. Darstellung als Box-Plot-Diagramm mit Median, 25 % – 75 % Konfidenzintervall sowie des Minimums und Maximums.

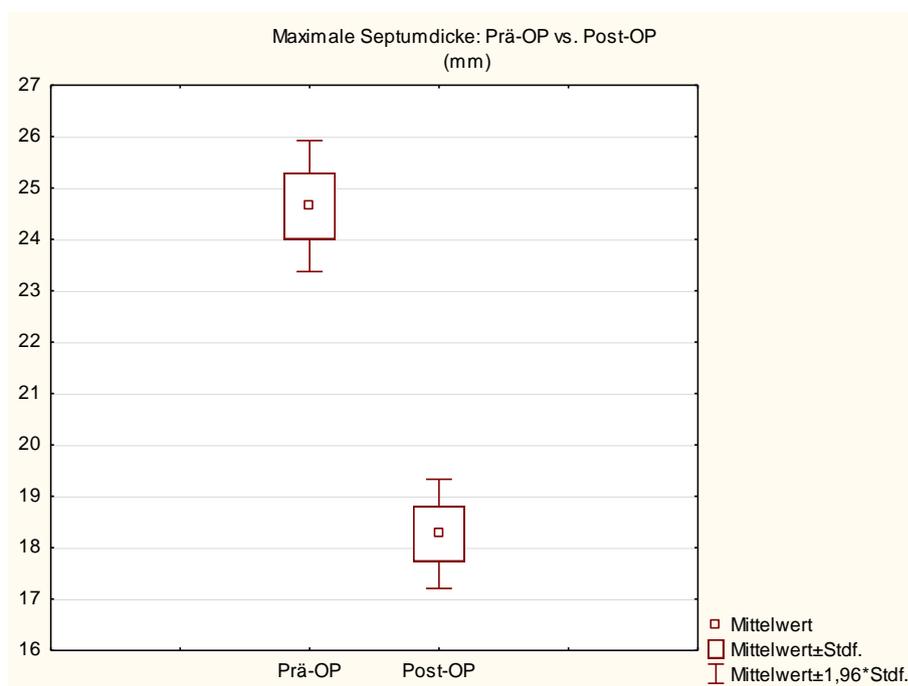


Abbildung 8: Maximale Dicke des intraventrikulären Septums: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“. Darstellung der maximalen Septumdicke in mm mit Zuordnung zu den Erhebungszeitpunkten. Darstellung als Box-Plot-Diagramm mit Mittelwert sowie einfacher und 1,96-facher Standardabweichung.

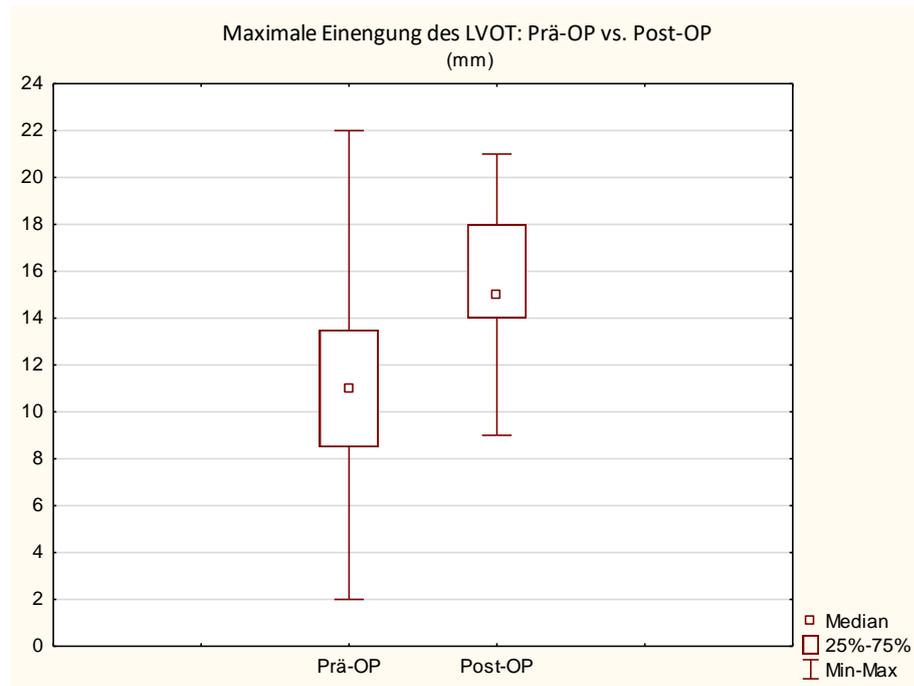


Abbildung 9: Maximale Einengung des LVOT: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“. Darstellung der maximalen Einengung des LVOT in mm mit Zuordnung zu den Erhebungszeitpunkten. Darstellung als Box-Plot-Diagramm mit Median, 25 % – 75 % Konfidenzintervall sowie des Minimums und Maximums.

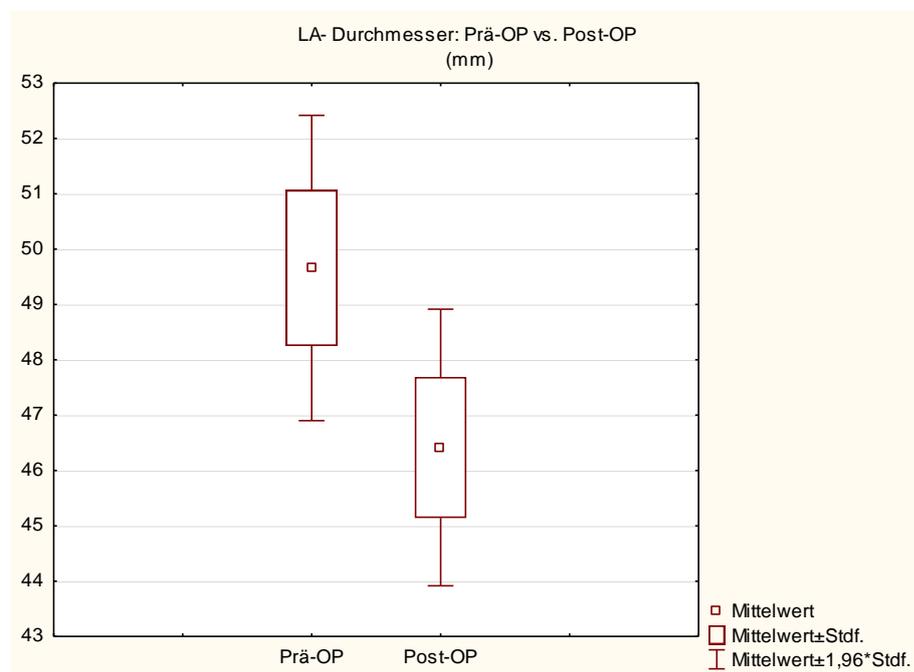


Abbildung 10: LA-Durchmesser: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“. Darstellung des LA-Durchmessers in mm mit Zuordnung zu den Erhebungszeitpunkten. Darstellung als Box-Plot-Diagramm mit Mittelwert sowie einfacher und 1,96-facher Standardabweichung.

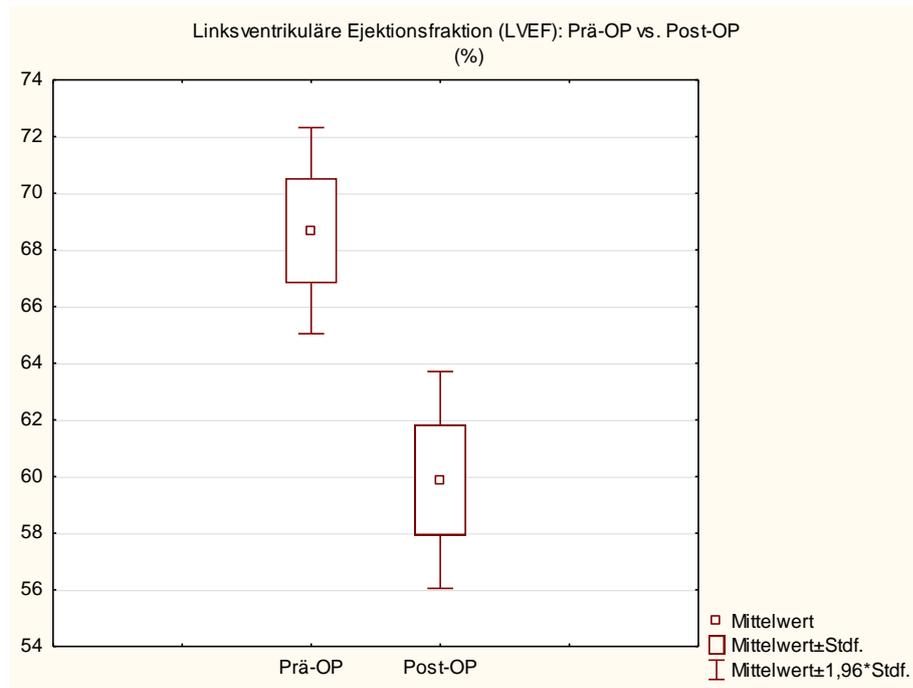


Abbildung 11: LVEF: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“. Darstellung der linksventrikulären Ejektionsfraktion in % mit Zuordnung zu den Erhebungszeitpunkten. Darstellung als Box-Plot-Diagramm mit Mittelwert sowie einfacher und 1,96-facher Standardabweichung.

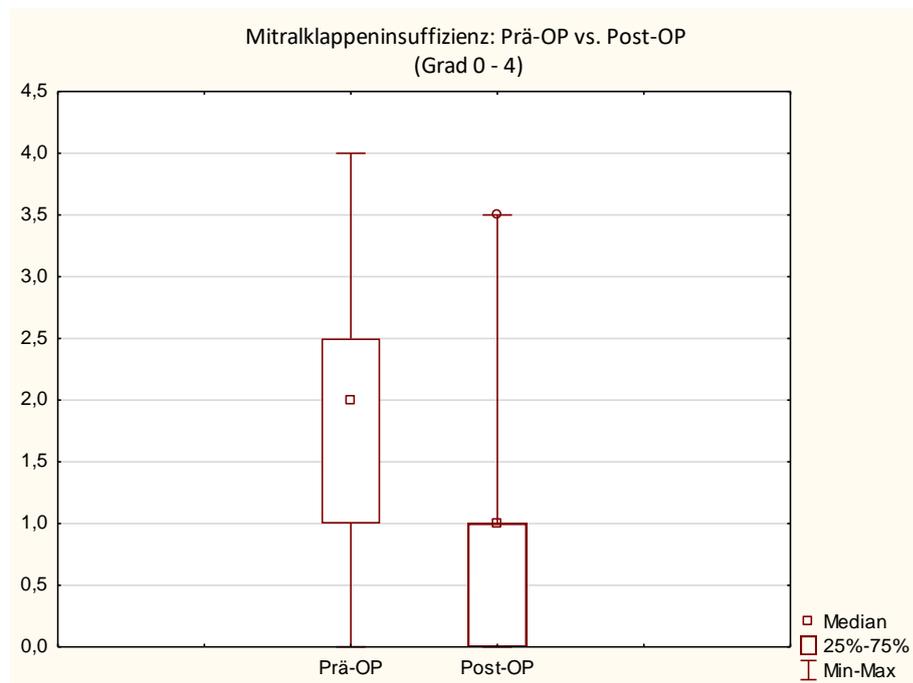


Abbildung 12: MI: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“. Darstellung der MI als Funktionsscore von 0 – 4 mit Zuordnung zu den Erhebungszeitpunkten. Darstellung als Box-Plot-Diagramm mit Median, 25 % – 75 % Konfidenzintervall sowie des Minimums und Maximums.

3.3.3 Subgruppenanalyse Hämodynamik: „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“ und „Prä-OP“ vs. „Post-OP“

Es wurde eine Subgruppenanalyse zwischen „PTSMA“ und „Keine PTSMA“ für die Parameter „LVOT-Gradient Ruhe“ und „MI“ angeschlossen. Zum Zeitpunkt „Prä-OP“ zeigte sich sowohl für den LVOT-Gradienten in Ruhe als auch die MI ein jeweils signifikant höherer Wert bei den Patienten ohne vorherige PTSMA, die p-Werte lagen bei $< 0,01$ und $0,036$. Zum Zeitpunkt „Post-OP“ waren keine signifikanten Subgruppenunterschiede mehr nachweisbar, die p-Werte lagen nun bei $0,18$ und $0,41$.

Zwischen den Zeitpunkten „Prä-OP“ und „Post-OP“ lag für beide Subgruppen eine signifikante Reduktion des Druckgradienten beziehungsweise des Grades der MI vor. Tabelle 12 bietet einen Überblick der Analysen. Es ist zu erwähnen, dass sich die Berechnungen für die Gruppe „PTSMA“ zum Zeitpunkt „Post-OP“ auf eine eher niedrige Fallzahl (< 30) beziehen.

Tabelle 17: LVOT-Gradient in Ruhe und MI: „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“

Zeitpunkt und Parameter	„PTSMA“ MW \pm SD (n)	„Keine PTSMA“ MW \pm SD (n)	p-Wert „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“ (n)
„Prä-OP“			
LVOT-Gradient Ruhe (mmHg)	57,26 \pm 39,40 (n = 31) **	88,63 \pm 48,55 (n = 82) **	$< 0,01$
MI (Grad 0 – 4)	1,41 \pm 0,86 (n = 32) **	1,80 \pm 1,01 (n = 86) **	0,036
„Post-OP“			
LVOT-Gradient Ruhe (mmHg)	11,57 \pm 16,19 (n = 28) **	14,95 \pm 15,84 (n = 78) **	0,18
<u>p-Wert</u> („Prä-OP“ vs. „Post-OP“) (n)	$< 0,0001$ (n = 28)	$< 0,0001$ (n = 75)	
MI (Grad 0 – 4)	0,68 \pm 0,77 (n = 28) **	0,81 \pm 0,74 (n = 81) **	0,41
<u>p-Wert</u> („Prä-OP“ vs. „Post-OP“) (n)	$< 0,01$ (n = 24)	$< 0,0001$ (n = 64)	

Subgruppenanalyse der Parameter des LVOT-Gradienten in Ruhe und der MI mit Angabe der Einheit und Zuordnung zu den Subgruppen sowie Erhebungszeitpunkten. Angabe als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD), Angabe von jeweiliger Fallzahl (n), Angabe von p-Wert aus Subgruppenanalyse „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“ sowie „Prä-OP“ vs. „Post-OP“. Die Markierung mit ** kennzeichnet, dass für die Datenreihen keine Normalverteilung angenommen wird. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit höherer Schriftgröße hervorgehoben.

3.3.4 Hämodynamik nach tiefer erweiterter Myektomie und Mobilisation des Mitralklappenapparates – Zusammenfassung

Postoperativ zeigt sich sowohl eine signifikante Reduktion des LVOT-Gradienten in Ruhe und unter Belastung sowie auch der MI. Die maximale Septumdicke nahm ebenfalls signifikant ab. Analog hierzu stellte sich eine Reduktion der maximalen Einengung des LVOT dar. Weiter fielen eine signifikante Reduktion des LA-Durchmessers und der linksventrikulären Ejektionsfraktion auf.

Patienten mit vorheriger PTSMA wiesen präoperativ sowohl einen signifikant geringeren Ruhegradienten als auch einen signifikant geringeren Grad einer MI auf. Nach erweiterter Myektomie waren diese Subgruppenunterschiede nicht mehr nachweisbar.

3.4 EKG-Befunde

3.4.1 Grundrhythmus

Die Analysen erfolgten anhand der EKG-Befunde. Zum Zeitpunkt „Prä-OP“ lagen bei 99,15 % (n = 117/118) („PTSMA“: 96,87 %, n = 31/32; „Keine PTSMA“: 100 %, n = 86/86) der Patienten ein EKG vor, zum Zeitpunkt „Post-OP“ bei 94,92 % (n = 112/118) („PTSMA“: 90,63 %, n = 29/32; „Keine PTSMA“: 96,51 %, n = 83/86).

Präoperativ lag bei 89,74 % (n = 105/117) aller Patienten ein SR vor. 5,89 % (n = 7/117) hatten ein PM-EKG und bei den verbleibenden 4,27 % (n = 5/117) bestand ein VHF. Im jeweils letzten EKG nach Operation und vor Entlassung lag der Anteil an Patienten mit SR bei 81,25 % (n = 91/112). Der Anteil an Patienten mit PM-EKG war auf 8,93 % (n = 10/112) gestiegen und bei 9,82 % (n = 11/112) konnte ein VHF festgestellt werden (siehe Abbildungen 13 und 14).

Bei der Subgruppenanalyse von Patienten mit und ohne vorherige PTSMA zeigte sich zu beiden Zeitpunkten jeweils ein signifikanter Unterschied bezüglich des Anteils an Patienten mit PM-EKG. Präoperativ lag der Anteil in der Gruppe „PTSMA“ bei 16,13 % (n = 5/31) gegenüber 2,33 % (n = 2/86) in der Gruppe „Keine PTSMA“, der p-Wert betrug 0,014. Postoperativ lag der Anteil an Patienten mit PM-EKG in der Gruppe „PTSMA“ bei 27,59 % (n = 8/29) gegenüber 2,41 % (n = 2/83) in der Gruppe „Keine PTSMA“, der p-Wert betrug < 0,001. Somit zeigt sich postoperativ bei niedrigerem p-Wert ein stärker ausgeprägter Subgruppenunterschied.

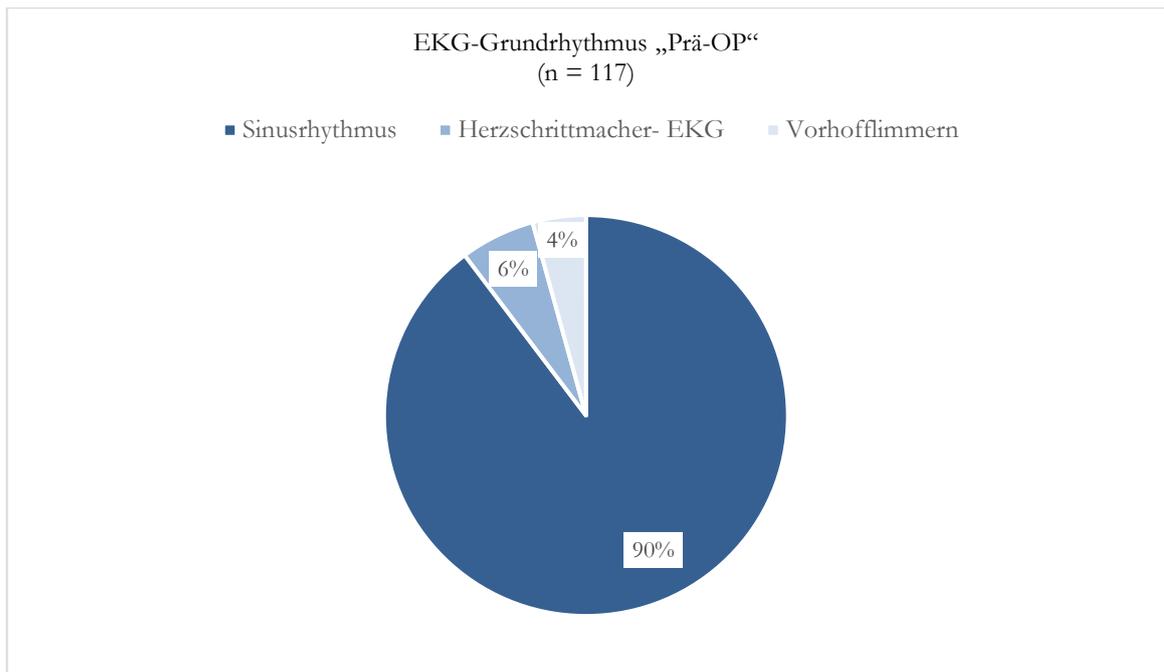


Abbildung 13: Grundrhythmus: „Prä-OP“. Das Diagramm zeigt die prozentuale Verteilung des präoperativen Grundrhythmus. Fallzahl n = 117.

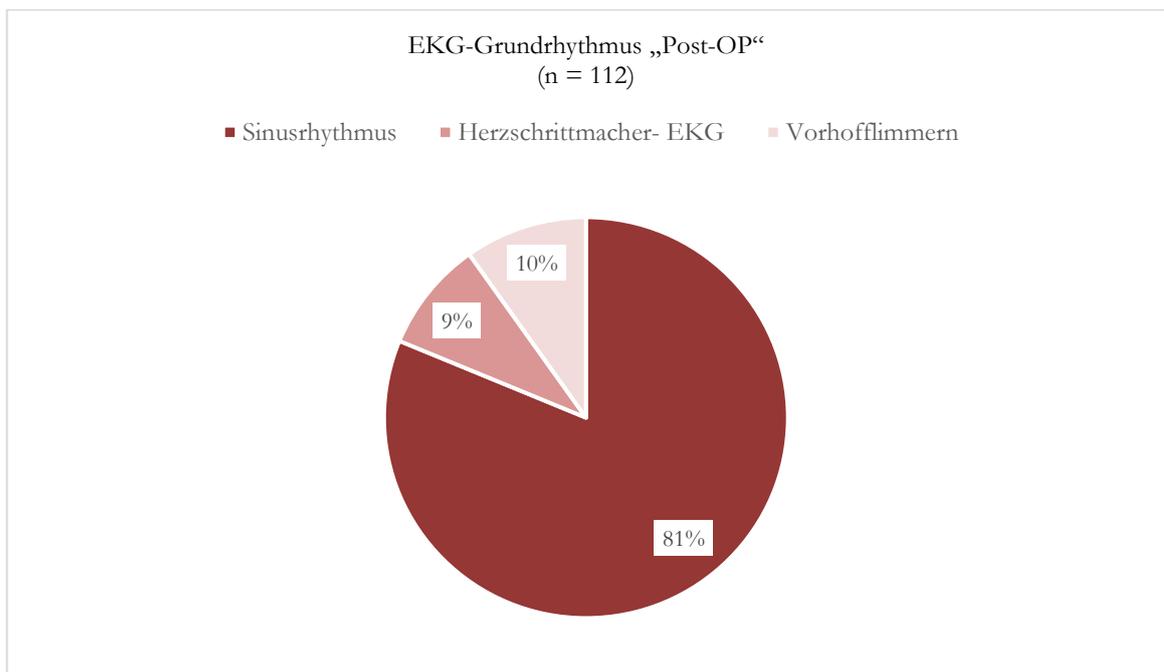


Abbildung 14: Grundrhythmus: „Post-OP“. Das Diagramm zeigt die prozentuale Verteilung des postoperativen Grundrhythmus. Fallzahl n = 117

Weiter war zum Zeitpunkt „Post-OP“ ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit SR in der Subgruppe „Keine PTSMA“ nachweisbar („PTSMA“: 62,07 %, n = 18/29; „Keine PTSMA“: 87,95 %, n = 73/83; $p < 0,01$). Auch zum Zeitpunkt „Prä-OP“ lag ein höherer Anteil an Patienten mit SR in der Subgruppe „Keine PTSMA“ vor, dieser Unterschied war jedoch nicht

signifikant („PTSMA“: 80,65 %, n = 25/31; „Keine PTSMA“: 93,02 %, n = 80/86; p = 0,08). Bei den Subgruppenanalysen zwischen „PTSMA“ und „Keine PTSMA“ für die Patienten mit VHF zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Die vergleichende Analyse zwischen den Zeitpunkten „Prä-OP“ und „Post-OP“ ergab weder in Bezug auf das gesamte Patientenkollektiv noch für die Untergruppen „PTSMA“ und „Keine PTSMA“ für einen der Parameter einen signifikanten Unterschied. Ein Überblick bietet Tabelle 18.

Tabelle 18: Grundrhythmus EKG: „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“

Zeitpunkt und Parameter	Gesamt % (n)	„PTSMA“ % (n)	„Keine PTSMA“ % (n)	p-Wert „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“
„Prä-OP“				
SR	89,74 (105/117)	80,65 (25/31)	93,02 (80/86)	0,08
VHF	4,27 (5/117)	3,23 (1/31)	4,65 (4/86)	1
PM-EKG	5,98 (7/117)	16,13 (5/31)	2,33 (2/86)	0,014
„Post-OP“				
SR	81,25 (91/112)	62,07 (18/29)	87,95 (73/83)	< 0,01
p-Wert („Prä-OP“ vs. „Post-OP“)	0,09	0,15	0,30	
VHF	9,82 (11/112)	10,34 (3/29)	9,64 (8/83)	1
p-Wert („Prä-OP“ vs. „Post-OP“)	0,12	0,35	0,24	
SM-EKG	8,93 (10/112)	27,59 (8/29)	2,41 (2/83)	< 0,001
p-Wert („Prä-OP“ vs. „Post-OP“)	0,46	0,35	1	

Grundrhythmus im EKG mit Zuordnung zu den Subgruppen sowie Erhebungszeitpunkten. Angabe als prozentueller Anteil (%) und mit jeweiliger Fallzahl (n), Angabe von p-Wert aus Subgruppenanalyse „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“ sowie „Prä-OP“ vs. „Post-OP“. Signifikante Ergebnisse (p < 0,05) sind mit höherer Schriftgröße hervorgehoben. SR: Sinusrhythmus, VHF: Vorhofflimmern, PM-EKG: Herzschrittmacherrhythmus.

3.4.2 Schenkelblockbilder im EKG

Präoperativ wiesen 33,33 % (n = 39/117) aller Patienten ein Schenkelblockbild beziehungsweise ein PM-EKG auf. Bei 8,55 % (n = 10/117) waren ein LAHB, bei 5,45 % (n = 6/117) ein LSB, bei 10,26 % (n = 12/117) ein RSB und bei 3,42 % (n = 4/117) ein bifaszikuläres Blockbild (RSB

und LAHB) oder ein unspezifisches intraventrikuläres Blockbild aufgetreten. Die beiden Letzteren sind im Folgenden unter „Komplexe Blockbilder“ zusammengefasst. Bei 5,98 % (n = 7/117) der Patienten lag ein PM-EKG vor. Weiter lag bei 5,98 % (n = 7/117) aller Patienten ein AV-Block Grad I vor. Tabelle 19 bietet einen Überblick über die Leitungsblockbilder zum Zeitpunkt „Prä-OP“.

Tabelle 19: Blockbilder im EKG zum Zeitpunkt „Prä-OP“: „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“

Parameter	Gesamt % (n)	„PTSMA“ % (n)	„Keine PTSMA“ % (n)	p-Wert „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“
Schenkelblockbilder – „Prä-OP“				
Schenkelblock Gesamt	33,33 (39/117)	64,52 (20/31)	22,10 (19/86)	< 0,001
LAHB	8,55 (10/117)	6,45 (2/31)	9,30 (8/86)	1
LSB	5,13 (6/117)	3,23 (1/31)	5,81 (5/86)	1
RSB	10,26 (12/117)	29,03 (9/31)	3,49 (3/86)	< 0,001
Komplexe Blockbilder	3,42 (4/117)	9,68 (3/31)	1,16 (1/86)	0,065
PM-EKG	5,98 (7/117)	16,13 (5/31)	2,33 (2/86)	0,014
AV-Block Grad I – „Prä-OP“				
AV-Block Grad I	5,98 (7/117)	3,23 (1/31)	6,98 (6/86)	0,67

Analyse der Schenkelblockbilder und des AV-Blocks Grad I zum Zeitpunkt „Prä-OP“ mit Zuordnung zu den Subgruppen. Angabe als prozentueller Anteil (%) und als jeweilige Fallzahl (n), Angabe von p-Wert aus Subgruppenanalyse „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit höherer Schriftgröße hervorgehoben. LAHB: linksanteriorer Hemiblock, LSB: Linksschenkelblock, RSB: Rechtsschenkelblock, PM-EKG: Herzschrittmacherrhythmus, AV-Block: atrioventrikulärer Block.

Postoperativ zeigte sich bei 69,64 % (n = 78/112) der Patienten ein Schenkelblockbild, es lag ein im Vergleich signifikanter Anstieg vor ($p < 0,0001$). Der Anteil an Patienten mit LSB (37,50 %; n = 42/112) und der Anteil an Patienten mit komplexem Blockbild (12,50 %; n = 14/112) nahmen ebenfalls signifikant zu ($p < 0,0001$; $p = 0,013$), während der Anteil an Patienten mit LAHB (7,14 %; n = 8/112) und RSB (3,57 %; n = 4/112) in einem jeweils nicht signifikantem Maß abnahmen ($p = 0,81$; $p = 0,07$). Weiter wiesen zum Zeitpunkt „Post-OP“ 6,25 % (n = 7/112) aller Patienten einen AV-Block Grad I auf. Tabelle 20 bietet einen Überblick über die Schenkel- und AV-Blockbilder zum Zeitpunkt „Post-OP“ einschließlich der p-Werte aus der vergleichenden Analyse mit den präoperativen Werten sowie aus der Subgruppenanalyse „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“.

Wenn man – separat von den bereits genannten Ergebnissen – ausschließlich das postoperative Neuauftreten eines LSB betrachtet, so waren hiervon 33,04 % ($n = 37/112$) der Patienten betroffen. Von den Patienten, welche präoperativ bereits einen RSB aufwiesen ($n = 12/117$), entwickelten postoperativ 33,33 % ($n = 4/12$) einen AV-Block Grad III.

Tabelle 20: Blockbilder im EKG zum Zeitpunkt „Post-OP“: „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“; Vergleich mit „Prä-OP“

Parameter	Gesamt % (n)	„PTSMA“ % (n)	„Keine PTSMA“ % (n)	p-Wert „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“
Schenkelblockbilder – „Post-OP“				
Schenkelblock Gesamt	69,64 (78/112)	79,31 (23/29)	66,27 (55/83)	0,24
p-Wert („Prä-OP“ vs. „Post-OP“)	< 0,0001	0,26	< 0,0001	
LAHB	7,14 (8/112)	3,45 (1/29)	8,43 (7/83)	0,67
p-Wert („Prä-OP“ vs. „Post-OP“)	0,81	1	1	
LSB	37,50 (42/112)	20,69 (6/29)	43,37 (36/83)	0,044
p-Wert („Prä-OP“ vs. „Post-OP“)	< 0,0001	0,049	< 0,0001	
RSB	3,57 (4/112)	6,90 (2/29)	2,41 (2/83)	0,27
p-Wert („Prä-OP“ vs. „Post-OP“)	0,07	0,043	1	
Komplexe Blockbilder	12,50 (14/112)	20,69 (6/29)	9,64 (8/83)	0,19
p-Wert („Prä-OP“ vs. „Post-OP“)	0,013	0,29	0,017	
PM-EKG	8,93 (10/112)	27,59 (8/29)	2,41 (2/83)	< 0,001
p-Wert („Prä-OP“ vs. „Post-OP“)	0,46	0,35	1	
AV-Block Grad I – „Post-OP“				
AV-Block Grad I	6,25 (7/112)	6,90 (2/29)	6,02 (5/83)	1
p-Wert („Prä-OP“ vs. „Post-OP“)	1	0,61	1	

Analyse der Schenkelblockbilder und des AV-Blocks Grad I zum Zeitpunkt „Post-OP“ mit Zuordnung zu den Subgruppen. Angabe als prozentueller Anteil (%) und als jeweilige Fallzahl (n), Angabe von p-Wert aus Subgruppenanalyse „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“ sowie „Prä-OP“ vs. „Post-OP“. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit höherer Schriftgröße hervorgehoben. LAHB: linksanteriorer Hemiblock, LSB: Linksschenkelblock, RSB: Rechtsschenkelblock, PM-EKG: Herzschrittmacherrhythmus, AV-Block: atrioventrikulärer Block.

3.4.2.1 Subgruppenanalyse der Blockbilder: „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“

Präoperativ traten Schenkelblockbilder insgesamt sowie ein RSB als auch ein PM-EKG bei Patienten mit vorheriger PTSMA signifikant häufiger auf ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,014$). Die weiteren Subgruppenanalysen zwischen „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“ zum Zeitpunkt „Prä-OP“ erbrachten keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 19).

Betrachtet man ausschließlich Patienten, welche präoperativ bereits einen RSB oder bifaszikulären Block (RSB und LAHB) aufwiesen, so lag der Anteil bei Patienten mit vorheriger PTSMA bei 32,25 % ($n = 10/31$) gegenüber 4,65 % ($n = 4/86$) bei Patienten ohne vorherige PTSMA. Somit wiesen Patienten mit vorheriger PTSMA präoperativ signifikant häufiger einen RSB oder bifaszikulären Block (RSB und LAHB) auf ($p < 0,001$).

Postoperativ lag in Bezug auf die Schenkelblockbilder insgesamt sowie den RSB im Speziellen kein signifikanter Subgruppenunterschied von Patienten mit und ohne vorherige PTSMA mehr vor ($p = 0,24$; $p = 0,27$). Ein PM-EKG lag weiterhin signifikant häufiger bei Patienten mit vorheriger PTSMA vor ($p < 0,001$). Postoperativ wiesen signifikant mehr Patienten ohne vorherige PTSMA einen LSB auf ($p = 0,044$).

Bei der vergleichenden Analyse zwischen den Zeitpunkten „Prä-OP“ und „Post-OP“ zeigte sich bei Patienten mit vorheriger PTSMA ein signifikanter Anstieg von Patienten mit LSB („Prä-OP“: 3,23 %, $n = 1/31$; „Post-OP“: 20,69 %, $n = 6/29$; $p = 0,049$), während der Anteil an Patienten mit RSB signifikant abnahm („Prä-OP“: 29,03 %, $n = 9/31$; „Post-OP“: 6,90 %, $n = 2/29$; $p = 0,043$).

Bei Patienten ohne vorherige PTSMA zeigte sich ein hochsignifikanter Anstieg an Patienten mit Schenkelblockbildern im Gesamten („Prä-OP“: 22,10 %, $n = 19/86$; „Post-OP“: 66,27 %; $n = 55/83$; $p < 0,001$). Die Detailanalyse ergab, dass der Anteil an Patienten mit LSB (43,37 %; $n = 36/83$) und der Anteil an Patienten mit komplexen Blockbildern (9,64 %; $n = 8/83$) in dieser Subgruppe jeweils signifikant zunahm ($p < 0,0001$; $p = 0,017$) (Siehe Tabelle 20).

3.4.2.2 Diagramme der Blockbilder

Eine graphische Veranschaulichung der Blockbilder zu den Zeitpunkten „Prä-OP“ und „Post-OP“ bietet Abbildung 15, eine Aufteilung nach „PTSMA“ und „Keine PTSMA“ zeigen die Abbildungen 16 und 17. Unter der Bezeichnung „Komplexe Blockbilder“ sind wie zuvor das bifaszikuläre Blockbild (LAHB und RSB) sowie das unspezifische intraventrikuläre Blockbild zusammengefasst. Zu der Gruppe „Kompletter AV-Block / PM-Abhängigkeit“ zählen alle Patienten mit AV-Block Grad III und konsekutiver PM-Implantation sowie alle Patienten mit PM-EKG. Bei Patienten mit intermittierendem AV-Block Grad III wurden jeweilige Blockbilder im SR oder VHF als solche berücksichtigt.

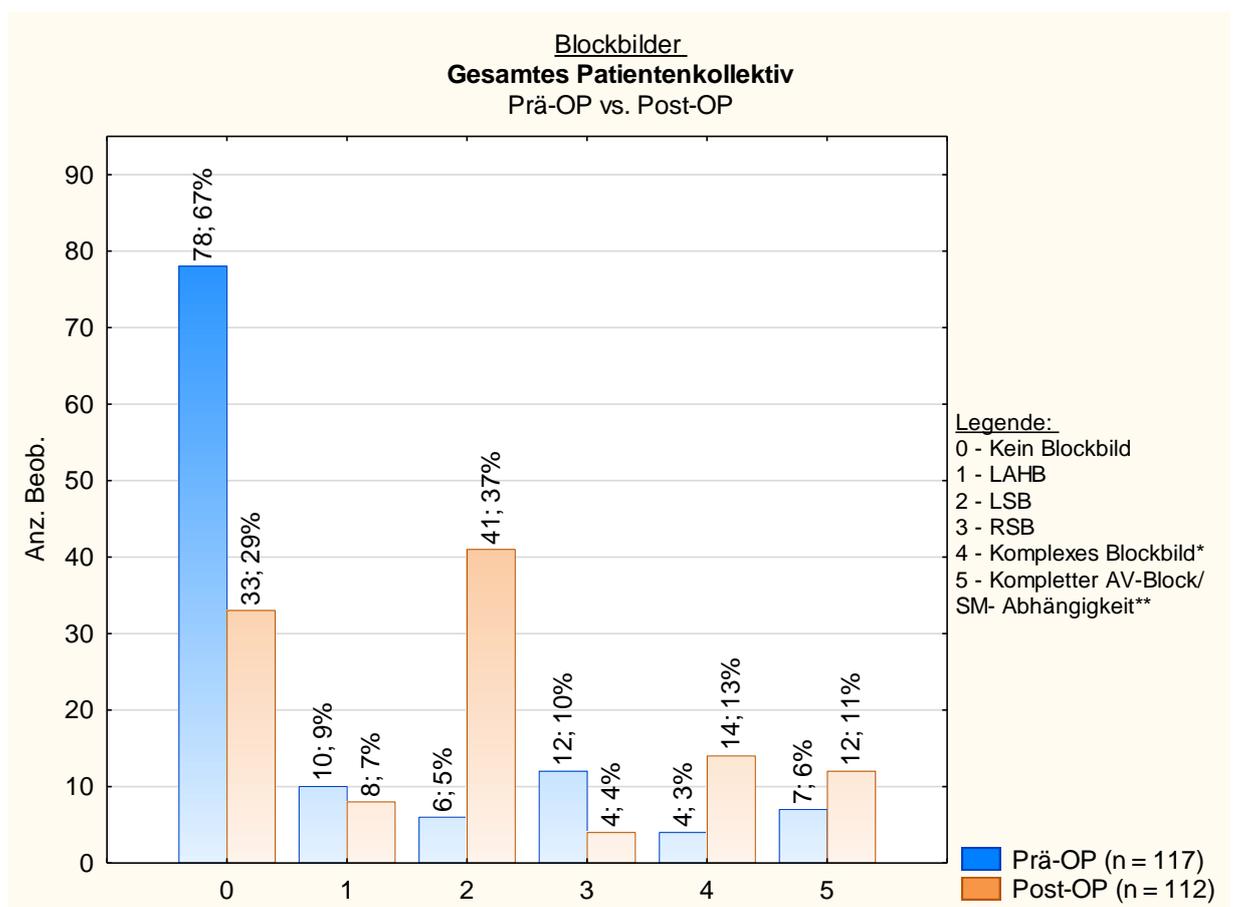


Abbildung 15: Histogramm der Blockbilder – Gesamtes Patientenkollektiv: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“.

Darstellung der Blockbilder mit jeweiliger Auftretenshäufigkeit und Zuordnung zu den Erhebungszeitpunkten. Angabe als prozentueller Anteil (%) und als Fallzahl (n). Fallzahl „Prä-OP“: n = 117; Fallzahl „Post-OP“: n = 112. LAHB: linksanteriorer Hemiblock, LSB: Linksschenkelblock, RSB: Rechtsschenkelblock, SM: Herzschrittmacher, AV-Block: atrioventrikulärer Block.

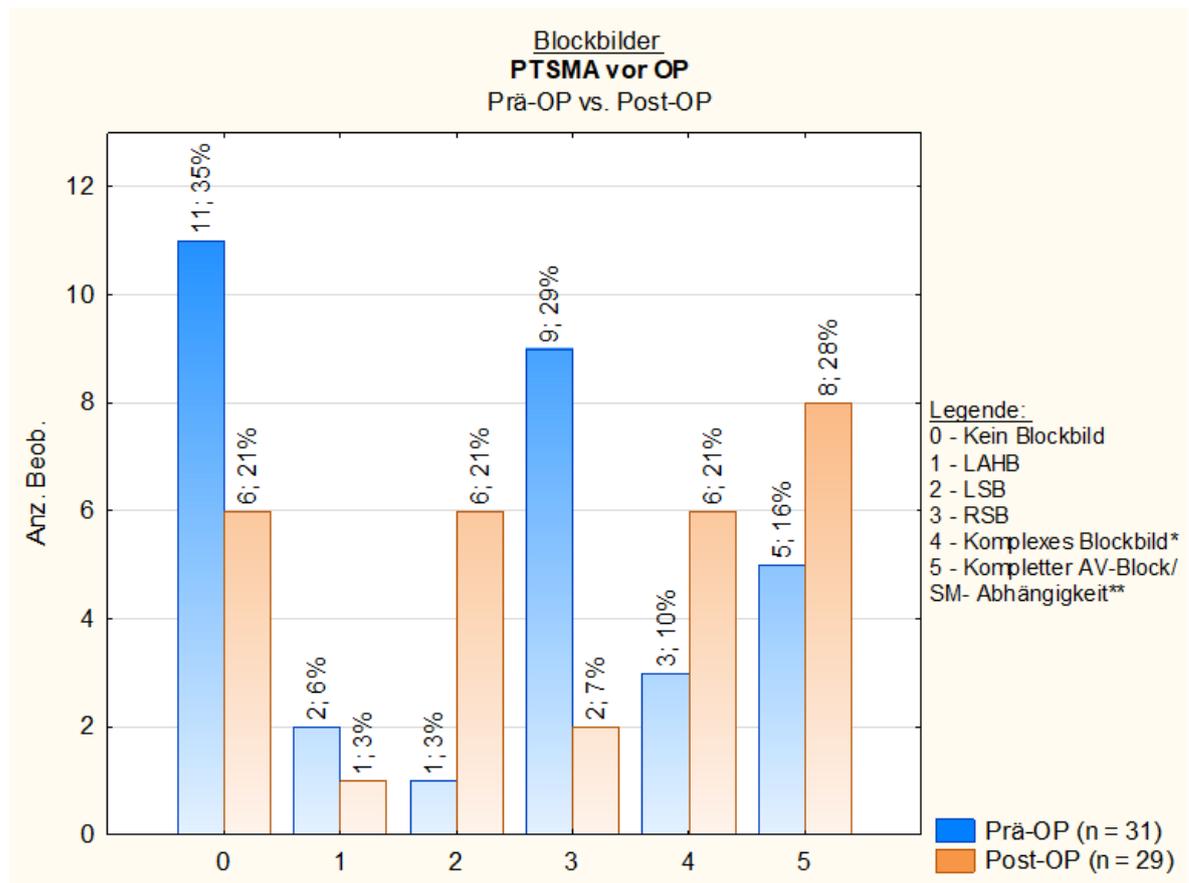


Abbildung 16: Histogramm der Blockbilder – PTsMA vor Operation: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“. Darstellung der Blockbilder für Patienten mit vorheriger PTsMA und jeweiliger Auftretenshäufigkeit und Zuordnung zu den Erhebungszeitpunkten. Angabe als prozentueller Anteil (%) und als Fallzahl (n). Fallzahl „Prä-OP“: n = 31; Fallzahl „Post-OP“: n = 29. LAHB: linksanteriorer Hemiblock, LSB: Linksschenkelblock, RSB: Rechtsschenkelblock, SM: Herzschrittmacher, AV-Block: atrioventrikulärer Block.

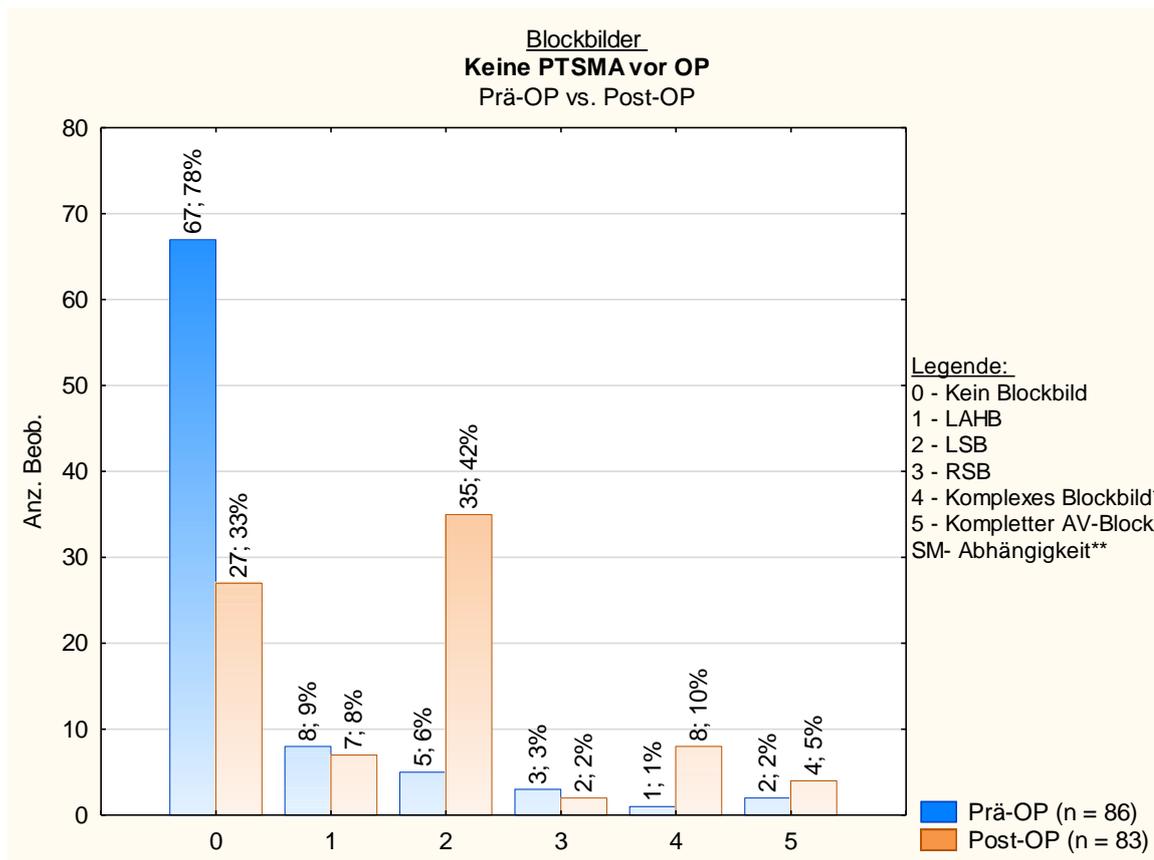


Abbildung 17: Histogramm der Blockbilder – Keine PTSMA vor Operation: „Prä-OP“ vs. „Post-OP“. Darstellung der Blockbilder für Patienten ohne vorherige PTSMA mit jeweiliger Auftretenshäufigkeit und Zuordnung zu den Erhebungszeitpunkten. Angabe als prozentueller Anteil (%) und als Fallzahl (n). Fallzahl „Prä-OP“: n = 86; Fallzahl „Post-OP“: n = 83. LAHB: linksanteriorer Hemiblock, LSB: Linksschenkelblock, RSB: Rechtsschenkelblock, SM: Herzschrittmacher, AV-Block: atrioventrikulärer Block.

3.4.3 AV-Block Grad III

Als besonders relevantes Ereignis wurde die vollständige Patientenakte auf das Auftreten eines AV-Blocks Grad III hin untersucht. Die Datenerhebung erfolgte somit in Bezug auf das gesamte Patientenkollektiv (100 %, n = 118/118).

Soweit nachvollziehbar war präoperativ bei 2,54 % (n = 3/118) der Patienten ein AV-Block Grad III aufgetreten. Bei 0,85 % (n = 1/118) lag ein intermittierender, bei 1,69 % (n = 2/118) ein permanenter AV-Block Grad III vor. Nach Operation kam es zum Neuauftreten eines AV-Blocks Grad III bei insgesamt 6,78 % (n = 8/118) der Patienten. In 1,69 % (n = 2/118) lag ein intermittierender, in 5,08 % (n = 6/118) dieser Fälle ein permanenter AV-Block Grad III vor.

Kumulativ war bis zum Entlassungszeitpunkt bei 9,32 % (n = 11/118) aller Patienten ein AV-Block Grad III aufgetreten. Dieser wurde in 6,78 % (n = 8/118) als permanent, und in 2,54 % (n = 3/118) als intermittierend beschrieben. Postoperativ fiel somit ein Anstieg an Patienten

mit AV-Block Grad III auf, der Unterschied verfehlte knapp das Signifikanzniveau ($\alpha = 0,05$) („Prä-OP“: 2,54 %, $n = 3/118$; „Post-OP“: 9,32 %, $n = 11/118$; $p = 0,0504$). Die Ergebnisse der Analysen einschließlich der Subgruppenanalysen sind in den Tabellen 21 – 23 dargestellt.

Tabelle 21: AV-Block Grad III „Prä-OP“: „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“

Parameter	Gesamt % (n)	„PTSMA“ % (n)	„Keine PTSMA“ % (n)	p-Wert „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“
AV-Block Grad III	2,54 (3/118)	6,25 (2/32)	1,16 (1/86)	0,18
intermittierend	0,85 (1/118)	0,00 (0/32)	1,16 (1/86)	1
permanent	1,69 (2/118)	6,25 (2/32)	0,00 (0/86)	0,07

Darstellung des AV-Blocks Grad III zum Zeitpunkt „Prä-OP“ mit Zuordnung zu den Subgruppen. Angabe als prozentueller Anteil (%) und als jeweilige Fallzahl (n), Angabe von p-Wert aus der Subgruppenanalyse „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“. Ergebnisse mit $p < 0,05$ sind mit höherer Schriftdicke hervorgehoben.

Tabelle 22: Neu aufgetretener AV-Block Grad III „Post-OP“: „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“.

Parameter	Gesamt % (n)	„PTSMA“ % (n)	„Keine PTSMA“ % (n)	p-Wert „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“
AV-Block Grad III	6,78 (8/118)	12,50 (4/32)	4,65 (4/86)	0,20
intermittierend	1,69 (2/118)	0,00 (0/32)	2,33 (2/86)	1
permanent	5,08 (6/118)	12,50 (4/32)	2,33 (2/86)	0,0454

Darstellung des neu- aufgetretenen AV-Blocks Grad III zum Zeitpunkt „Post-OP“ mit Zuordnung zu den Subgruppen. Angabe als prozentueller Anteil (%) und als jeweilige Fallzahl (n), Angabe von p-Wert aus der Subgruppenanalyse „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“. Ergebnisse mit $p < 0,05$ sind mit höherer Schriftdicke hervorgehoben.

Tabelle 23: AV-Block Grad III kumulativ „Post-OP“: „PT SMA“ vs. „Keine PT SMA“; Vergleich mit „Prä-OP“

Parameter	Gesamt	„PT SMA“	„Keine PT SMA“	p-Wert
	% (n)	% (n)	% (n)	„PT SMA“ vs. „Keine PT SMA“
AV-Block Grad III	9,32 (11/118)	18,75 (6/32)	5,81 (5/86)	0,07
p-Wert („Prä-OP“ vs. „Post-OP“)	0,0504	0,26	0,21	
intermittierend	2,54 (3/118)	0,00 (0/32)	3,49 (3/86)	0,56
p-Wert („Prä-OP“ vs. „Post-OP“)	0,62	-	0,25	
permanent	6,78 (8/118)	18,75 (6/32)	2,33 (2/86)	0,0049
p-Wert („Prä-OP“ vs. „Post-OP“)	0,10	0,26	0,50	

Darstellung des AV-Blocks Grad III kumulativ zum Zeitpunkt „Post-OP“ mit Zuordnung zu den Subgruppen. Angabe als prozentueller Anteil (%) und als jeweilige Fallzahl (n), Angabe von p-Wert aus der Subgruppenanalyse „PT SMA“ vs. „Keine PT SMA“ sowie „Prä-OP“ vs. „Post-OP“. Ergebnisse mit $p < 0,05$ sind mit höherer Schriftgröße hervorgehoben.

Weiter erfolgte eine Subgruppenanalyse hinsichtlich des AV-Blocks Grad III für Patienten mit und ohne vorherige PT SMA.

Zum Zeitpunkt „Prä-OP“ lagen zwischen Patienten mit und ohne vorherige PT SMA keine signifikanten Subgruppenunterschiede bezüglich des AV-Blocks Grad III vor. Die Subgruppenanalyse bezüglich eines Neuauftretens sowie der kumulativen Auftretenshäufigkeit ergab für den AV-Block Grad III insgesamt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,20$; $p = 0,07$). Betrachtet man jedoch ausschließlich einen als permanent-beschriebenen AV-Block Grad III, so zeigte sich hier bei Patienten mit vorheriger PT SMA ein signifikant häufigeres Auftreten ($p = 0,045$; $p = 0,0049$). Hinsichtlich eines als intermittierend beschriebenen AV-Blocks Grad III lag weder bezüglich des postoperativen Neuauftretens noch bezüglich der kumulativen Auftretenswahrscheinlichkeit ein signifikanter Unterschied vor ($p = 1$; $p = 0,56$).

Aus den weiteren Subgruppenanalysen, einschließlich der Analyse zwischen den Zeitpunkten „Prä-OP“ und „Post-OP“, ergaben sich für keinen der Parameter signifikante Unterschiede.

3.4.4 EKG- Befunde – Zusammenfassung

Sowohl bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv als auch auf die Untergruppen lagen hinsichtlich des Grundrhythmus keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Erhebungszeitpunkten vor. Hinsichtlich der Blockbilder zeigte sich ein signifikanter Anstieg an Blockbildern insgesamt ($p < 0,0001$), wobei insbesondere die Anzahl an Patienten mit LSB sowie komplexen Blockbildern zunahm ($p < 0,0001$; $p = 0,013$). Postoperativ war es zu einer Zunahme von Patienten mit AV-Block Grad III gekommen, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,0504$).

Bei der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass bei Patienten mit vorheriger PTSMA sowohl prä- als auch postoperativ ein signifikant höherer Anteil mit PM-EKG vorlag ($p = 0,014$; $p < 0,001$). Zudem lag in dieser Subgruppe postoperativ signifikant seltener ein SR vor ($p < 0,01$). Patienten mit vorheriger PTSMA wiesen überdies präoperativ signifikant häufiger ein Schenkelblockbild im Allgemeinen ($p < 0,001$), als auch einen RSB im Speziellen ($p < 0,001$) auf. Postoperativ waren diese Unterschiede nicht mehr nachweisbar.

Sowohl bei Patienten mit als auch ohne vorherige PTSMA kam es postoperativ zu einem signifikanten Anstieg an Patienten mit LSB ($p = 0,049$; $p < 0,0001$). Bei Patienten ohne vorherige PTSMA traten neben dem LSB die Blockbilder im Allgemeinen, als auch die komplexen Blockbilder im Speziellen postoperativ signifikant häufiger auf ($p < 0,0001$; $p = 0,017$). Der Anteil an Patienten mit LSB überstieg bei Patienten ohne vorherige PTSMA postoperativ signifikant den von Patienten mit vorheriger PTSMA ($p = 0,044$).

Ein AV-Block Grad III lag sowohl bezüglich des Neuauftretens nach Operation als auch der kumulativen Auftretenshäufigkeit signifikant häufiger bei Patienten mit vorheriger PTSMA vor ($p = 0,045$; $p = 0,0049$).

3.5 Komplikationen und Mortalität

3.5.1 Postoperative Implantation von PM- und ICD-Geräten

Die Anzahl und Implantationsindikationen von PM-/ und ICD-Geräten zum Zeitpunkt „Prä-OP“ wurden bereits in Kapitel 3.1.8. behandelt. Im Rahmen des postoperativen Aufenthaltes erfolgte bei acht Patienten (6,78 %; $n = 8/118$) die Neuimplantation eines PM-/ oder ICD-Gerätes. Es wurden sieben PM- und ein Kombinationsgerät (PM und ICD) implantiert, die Implantationsindikation war in allen Fällen ein neu aufgetretener AV-Block Grad III. Die Implantation des Kombinationsgerätes erfolgte als Aufrüstung eines Einkammer-ICD-Gerätes auf ein Zweikammer-ICD-/PM-System. Auch wenn postoperativ aufgrund der Neuimplanta-

tionen bei mehr Patienten ein *device* implantiert war, war dieser Unterschied nicht signifikant. Tabelle 24 bietet einen Überblick.

Tabelle 24: Perioperative PM-/ICD-Implantationen

Zeitpunkt und Parameter	Gesamt % (n)	„PTSMA“ % (n)	„Keine PTSMA“ % (n)	p-Wert „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“
Implantationsstatus „Prä-OP“				
- Gesamtanteil	16,10 (19/118)	34,38 (11/32)	9,30 (8/86)	0,003
- ICD	11,86 (14/118)	21,87 (7/32)	8,14 (7/86)	0,051
- PM	4,24 (5/118)	12,50 (4/32)	1,16 (1/86)	0,019
Neuimplantationen „Post-OP“				
- Gesamtanteil	6,78 (8/118)	12,50 (4/32)	4,65 (4/86)	0,21
- ICD	0,85 (1/118)	0,00 (0/32)	1,16 (1/86)	1
- PM	5,93 (7/118)	12,50 (4/32)	3,49 (3/86)	0,09
Implantationsstatus „Post-OP“				
- Gesamtanteil	22,03 (26/118)	46,88 (15/32)	12,79 (11/86)	<0,001
p-Wert („Prä-OP“ vs. „Post-OP“)	0,32	0,45	0,63	
- ICD	11,86 (14/118)	21,88 (7/32)	8,14 (7/86)	0,06
p-Wert („Prä-OP“ vs. „Post-OP“)	1	1	1	
- PM	10,17 (12/118)	25,00 (8/32)	4,65 (4/86)	<0,01
p-Wert („Prä-OP“ vs. „Post-OP“)	0,13	0,34	0,37	

Analyse der PM- und ICD-Implantationen mit Zuordnung zu den Zeitpunkten sowie den Subgruppen. Angabe als prozentueller Anteil (%) und als jeweilige Fallzahl (n), Angabe von p-Wert aus Subgruppenanalyse „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“ sowie „Prä-OP“ vs. „Post-OP“. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit höherer Schriftdicke hervorgehoben. PM: *pacemaker*, ICD: *internal cardioverter defibrillator*

Weiter erfolgte eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der *Device*-Implantationen für Patienten mit und ohne vorherige PTSMA.

Bei Patienten mit vorheriger PTSMA wurde postoperativ häufiger ein PM implantiert als bei Patienten ohne vorherige PTSMA. Der Subgruppenunterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,21$). Ebenso ergab die vergleichende Analyse von prä- und postoperativen Daten für keinen der Parameter der Subgruppen einen signifikanten Unterschied. Wenn man jedoch den kumulativen Implantationsstatus betrachtet, so zeigt sich sowohl präoperativ als auch postoperativ bei Patienten mit vorheriger PTSMA ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit stattgehabter *Device*-Implantation im Allgemeinen als auch mit PM-Implantation im Speziellen. Für den Zeitpunkt „Post-OP“ fielen bei niedrigeren p-Werten für diese Parameter stärker ausgeprägte Subgruppenunterschiede auf.

3.5.2 Peri- und Postoperative Komplikationen

Die Entwicklung einer TAA stellte mit 25,42 % ($n = 30/118$) die häufigste postoperative Komplikation dar. Die zweithäufigste Komplikation waren postoperative Blutungskomplikationen, die bei 12,71 % ($n = 15/118$) der Patienten auftraten und bei zehn Patienten zu einer Re-Thorakotomie führten. Ein AV-Block Grad III mit konsekutiver PM-Implantation zeigte sich bei 6,78 % ($n = 8/118$) der Patienten. Bei drei Patienten (2,54 %; $n = 3/118$) trat im perioperativen Verlauf eine dekompensierte MI auf, welche eine operative Revision notwendig machte. Bei zwei Patienten (1,69 %; $n = 2/118$) kam es zu einer linksventrikulären Perforation mit der Folge einer notfallmäßigen operativen Revision, bei einem Patienten (0,85 %; $n = 1/118$) trat postoperativ eine neue mittel- bis hochgradige Aortenklappeninsuffizienz auf. Tabelle 25 bietet einen Überblick über die als relevant erachteten Komplikationen.

Tabelle 25: Peri- und Postoperative Komplikationen

Parameter	Gesamt % (n)	„PTSMA“ % (n)	„Keine PTSMA“ % (n)	p-Wert „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“
Phase mit TAA	25,42 (30/118)	12,50 (4/32)	30,23 (26/86)	0,06
Blutungsereignisse:				
- Gesamtanteil	12,71 (15/118)	9,38 (3/32)	13,95 (12/86)	0,76
- Operative Revision	8,47 (10/118)	6,25 (2/32)	9,30 (8/86)	0,73
- Konservative Therapie	4,24 (5/118)	3,13 (1/32)	4,65 (4/86)	1
Respiratorische Insuffizienz / Oxygenierungsstörung	7,63 (9/118)	3,13 (1/32)	9,30 (8/86)	0,44
Akutes Nierenversagen	7,63 (9/118)	6,25 (2/32)	8,14 (7/86)	1
AV-Block Grad III mit Indi- kation zur PM-Implantation	6,78 (8/118)	12,50 (4/32)	4,65 (4/86)	0,21
Prolongiertes Aufwachver- halten / Postoperatives Delir	5,93 (7/118)	3,13 (1/32)	6,98 (6/86)	0,67
Pneumonie	5,93 (7/118)	0 (0/32)	8,14 (7/86)	0,19
Kardiale Insuffizienz / <i>Low- Cardiac-Output</i> -Syndrom (einschließlich Dekompensa- tion bei TAA)	5,08 (6/118)	9,38 (3/32)	3,49 (3/86)	0,34
Perikarderguss mit hämody- namischer Relevanz	5,08 (6/118)	6,25 (2/32)	4,65 (4/86)	0,66
Pleuraerguss	5,08 (6/118)	3,13 (1/32)	4,65 (4/86)	1
Instabiles Sternum mit opera- tiver Revision	3,39 (4/118)	6,25 (2/32)	2,33 (2/86)	0,30
Dekompensierte MI mit Indi- kation zur operativen Revi- sion	2,54 (3/118)	9,38 (3/32)	0,00 (0/86)	0,019
- ECMO- Anlage	1,69 (2/118)	6,25 (2/32)	0,00 (0/86)	0,07
Verbrauchskoagulopathie	2,54 (3/118)	6,25 (2/32)	1,16 (1/86)	0,18
Sepsis	2,54 (3/118)	3,13 (1/32)	2,33 (2/86)	1
Apoplex	1,69 (2/118)	0,00 (0/32)	2,33 (2/86)	1
Pulmonalarterielle Hyperto- nie	1,69 (2/118)	3,13 (1/32)	1,16 (1/86)	0,47
Linksventrikuläre Perforation	1,69 (2/118)	0,00 (0/32)	2,33 (2/86)	1
<i>Critical-Illnes</i> -Polyneuropathie	0,85 (1/118)	0,00 (0/32)	1,16 (1/86)	1
Mittel- bis hochgradige Aor- tenklappeninsuffizienz	0,85 (1/118)	0,00 (0/32)	1,16 (1/86)	1

Auflistung aller relevanter Komplikationen geordnet nach Auftretenshäufigkeit und mit Zuordnung zu den Subgruppen. Angabe als prozentueller Anteil (%) und als jeweilige Fallzahl (n), Angabe von p-Wert aus Subgruppenanalyse „PTSMA“ vs. „Keine PTSMA“. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind mit höherer Schriftgröße hervorgehoben.

Weiter erfolgte eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der Komplikationen für Patienten mit und ohne vorherige PTSMA.

Bei der Subgruppenanalyse zwischen Patienten mit und ohne vorherige PTSMA ergab sich bezüglich des postoperativen Auftretens einer hochgradigen MI mit konsekutiver operativer Revision ein signifikanter Unterschied. Diese Komplikation war ausschließlich bei Patienten der Subgruppe „PTSMA“ aufgetreten („PTSMA“: 9,38 %, $n = 3/32$; „Keine PTSMA“: 0,00 %, $n = 0/86$; $p = 0,019$). Bei zwei dieser Patienten war es im weiteren Verlauf zur Implantation einer ECMO gekommen. Für alle weiteren Komplikationen war in der Subgruppenanalyse kein signifikanter Unterschied feststellbar.

3.5.3 Mortalität

Im Zeitraum vom Operationstag bis 30 Tage nach Operation sind insgesamt drei Patienten verstorben. Dies entspricht einer Mortalität von 2,54 % ($n = 3/118$).

Hiervon verstarb ein Patient am Tag der Operation im Rahmen eines hämorrhagischen Schocks nach linksventrikulärer Perforation. Ein weiterer Patient ist vier Tage nach Operation im Rahmen einer dekompensierten MI mit Multiorganversagen bei rechtsführender kardialer Dekompensation, akutem Leber- und Nierenversagen sowie septischem Schock mit Verbrauchskoagulopathie verstorben. In letzter Instanz waren hier ein operativer Mitralklappenersatz sowie die Anlage einer extrakorporalen Membranoxygenierung erfolgt. Ein dritter Patient verstarb 30 Tage postoperativ im Rahmen einer Sepsis sowie eines Multiorganversagens. Am Tag der erweiterten Myektomie waren bei Nachblutung eine operative Revision und Blutungsstillung notwendig geworden, am 18. Tag nach Operation erforderte ein instabiles Sternum eine operative Revision. In Bezug auf die Subgruppen „PTSMA“ und „Keine PTSMA“ zeigte sich kein signifikanter Mortalitätsunterschied. Bei Patienten mit vorheriger PTSMA verstarb ein Patient (3,12 %, $n = 1/32$). Unter den Patienten ohne vorherige PTSMA verstarben zwei Patienten (2,33 %, $n = 2/86$), der p-Wert betrug 1.

3.5.4 Komplikationen und Mortalität – Zusammenfassung

Im Zeitraum von 30 Tagen ab Operationsdatum verstarben drei Patienten, die perioperative Mortalität betrug 2,54 %. Die häufigsten perioperativen Komplikationen waren eine TAA bei VHF sowie Blutungskomplikationen. Bei drei Patienten (2,54 %) trat eine hochgradige MI mit Indikation zum notfallmäßigen operativen Ersatz der Mitralklappe auf, zwei Patienten (1,69 %) erlitten eine linksventrikuläre Perforation und bei einem Patienten (0,85 %) trat postoperativ eine mittel- bis hochgradige Aortenklappeninsuffizienz auf. Bei acht Patienten (6,78 %) musste aufgrund eines AV-Blocks Grad III eine *Device*-Implantation erfolgen.

Hinsichtlich der perioperativen Mortalität bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne vorherige PTSMA. In Bezug auf die weiteren perioperativen Komplikationen trat bei Patienten mit vorheriger PTSMA signifikant häufiger eine dekompensierte MI mit Indikation zur notfallmäßigen operativen Revision auf. Weiter wiesen Patienten mit vorheriger PTSMA sowohl prä- als auch postoperativ einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit stattgehabter *Device*-Implantation im Allgemeinen als auch mit PM-Implantation im Speziellen auf. Von den postoperativen Neuimplantationen aufgrund eines AV-Blocks Grad III waren sie jedoch nicht signifikant häufiger betroffen als Patienten ohne PTSMA. Auch bezüglich der weiteren Komplikationen bestanden keine signifikanten Subgruppenunterschiede.

4 Diskussion

4.1 Präoperative Charakteristika

4.1.1 Patientenalter und Symptomatik

Das durchschnittliche Patientenalter betrug in unserer Studie $53,98 \pm 15,31$ Jahre (Median: 55; Interquartilsabstand: 45 – 67 Jahre). Betrachtet man diverse Studien zur operativen Myektomie, so rangierte der Altersdurchschnitt zwischen 31 und 58 Jahren, in einer Metaanalyse lag der Altersmedian bei 47 Jahren (Interquartilsabstand: 40 – 47 Jahre) (Merrill et al. 2000; Minami et al. 2002; Dörge et al. 2004; Ommen et al. 2005; Lisboa et al. 2011; Desai et al. 2013; Vriesendorp et al. 2014; Liebrechts et al. 2015). Damit liegt das Patientenalter der vorliegenden Studie in einem vergleichsweise hohen Bereich.

Der durchschnittliche NYHA-Funktionsscore vor Operation lag in der vorliegenden Studie bei $2,82 \pm 0,64$ (Median: 3; Interquartilsabstand: 2,5 – 4). In mehreren Metaanalysen lag der NYHA-Funktionsscore im Median bei 2,9 (Interquartilsabstand: 2,7 – 3,1) beziehungsweise 2,8 (Interquartilsabstand: 2,5 – 3,0) (Leonardi et al. 2010; Liebrechts et al. 2015). Damit liegt der NYHA-Funktionsscore der vorliegenden Studie im Vergleich zu den genannten Studien auf einem ähnlichen Niveau. Der Anteil an Patienten mit erlebter Synkope zeigte sich in vergleichbaren Studien im Median bei 21,0 % (Interquartilsabstand: 21,0 – 29,0 %) beziehungsweise bei 31 % (Interquartilsabstand 24 – 31 %) (Leonardi et al. 2010; Liebrechts et al. 2015). Damit verglichen hatten in der vorliegenden Studie mit 41,38 % deutlich mehr Patienten mindestens ein synkopales Ereignis vor Operation erlebt. Weiter wurde in unserem Studienkollektiv von 75,53 % der Patienten das Auftreten von Angina pectoris berichtet, für ein vergleichbares Patientenkollektiv wurde mit 76 % eine ähnlich hohe Inzidenz berichtet, an anderer Stelle wurde mit 45 % eine niedrigere Inzidenz berichtet (Dörge et al. 2004; Quintana et al. 2015).

4.1.2 Pathomorphologie

Neben der typischen, direkt subvalvulären septalen Hypertrophie, gibt es in der Literatur Beschreibungen einer midventrikulären Obstruktion, die – neben einer primär midventrikulären septalen Hypertrophie – beispielsweise durch das direkte Einstrahlen eines Papillarmuskels in das anteriore Mitralklappensegel oder durch Kontakt zwischen dem Septum und der freien linksventrikulären Wand bei Patienten mit apikalem Aneurysma ausgelöst werden kann (Rowin et al. 2017; Maron et al. 2018). Es wird ein Anteil an Patienten mit midventrikulärer Obstruktion von 5 – 10 % bei Patienten mit HCM angenommen (Minami et al. 2011; Efthimiadis et al. 2013; Maron et al. 2018). Von anderen Zentren wurden sowohl für eine transaortale tiefe erweiterte

Myektomie als auch für eine kombinierte transaortale-transapikale Myektomie gute operative Ergebnisse für Patienten mit midventrikulärer Stenose berichtet (Said et al. 2012; Kunkala et al. 2013).

In dem Patientenkollektiv dieser Studie zeigte sich eine primär subvalvuläre Stenose nur bei 37 % der Patienten. Eine kombinierte subvalvulär-midventrikuläre Stenose lag mit 43 % am häufigsten vor und bei 20 % lag das Maximum der septalen Hypertrophie im midventrikulären Bereich. Die Variante eines einstrahlenden Papillarmuskels in das AML lag bei zwei Patienten (1,69 %) vor. Diese Ergebnisse betonen die Heterogenität in der Verteilung der muskulären Hypertrophie. Auch entsprechend der Leitlinie der ESC von 2014 sollte das Verteilungsmuster diagnostisch differenziert erhoben und der jeweilige Verteilungstyp der muskulären Hypertrophie bei der Planung zur Reduktion der septalen Hypertrophie berücksichtigt werden (Elliott et al. 2014). Während der Anteil an Patienten mit midventrikulärer Obstruktion insgesamt bei ungefähr 5 – 10 % der Patienten mit HOCM vermutet wird, lag der Anteil in dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie mit 20 % deutlich höher (Minami et al. 2011; Efthimiadis et al. 2013; Maron et al. 2018).

4.1.3 Operative Begleitprozeduren

In diesem Studienkollektiv lag der Anteil an Patienten mit einer operativen Begleitprozedur bei 40,68 %, die häufigste Begleitprozedur war mit 27,12 % die ACB-OP.

Der Anteil an Patienten, bei denen additiv zur operativen Myektomie eine Begleitprozedur durchgeführt wurde, schwankt in den zum Vergleich herangezogenen Studien zwischen 35 % und 40 %. Die häufigsten Begleitprozeduren waren eine ACB-OP (16 – 36 %) und eine AKE-OP (8 %) (Dörge et al. 2004; Sherrid et al. 2016).

4.2 Echokardiographie und Hämodynamik

In dieser Studie lag der LVOT-Gradient präoperativ in Ruhe bei $80,03 \pm 48,15$ mmHg und unter Belastung bei $118,29 \pm 52,64$ mmHg. Postoperativ lag der Ruhegradient bei $13,81 \pm 15,89$ mmHg. In einer Metaanalyse vergleichbarer Studien von Liebrechts et al. (2015) lag der präoperative Gradient über dem linksventrikulären Ausflusstrakt im Median bei 93 mmHg (Interquartilsabstand: 67,3 – 103,0 mmHg). In weiteren Studien zeigte sich der durchschnittliche Gradient in Ruhe bei 61 – 81 mmHg und unter Belastung bei 103 – 143 mmHg (Schönbeck et al. 1998; Dörge et al. 2004; Desai et al. 2013). Nach operativer Myektomie rangierte der postoperative Gradient im Durchschnitt zwischen 3 und 32 mmHg (Dörge et al. 2004;

Leonardi et al. 2010; Desai et al. 2013). Somit lagen in der vorliegenden Studie zum präoperativen Zeitpunkt zur Studienlage ähnlich hohe Gradienten vor, postoperativ konnte eine effiziente Reduktion mit niedrigem Gradienten über dem LVOT festgestellt werden.

Die maximale Septumdicke lag in der vorliegenden Studie vor Operation bei $24,2 \pm 5,37$ mm und nach Operation bei $17,89 \pm 4,56$ mm. In Metaanalysen vergleichbarer Studien lagen die maximale Septumdicke präoperativ im Median bei 22,1 mm (Interquartilsabstand: 21,9 – 23,5 mm) beziehungsweise bei 22,8 mm (Interquartilsabstand: 21,9 – 23,5 mm) und postoperativ bei 17 mm (Interquartilsabstand 17 – 19 mm) (Leonardi et al. 2010; Liebrechts et al. 2015). Diese Ergebnisse werden durch eine Studie zur chirurgischen Myektomie aus dem Jahr 2013 bestätigt, in welcher mit 699 Patienten ein großes Patientenkollektiv vorlag. Hier zeigte sich präoperativ eine maximale Wanddicke von $2,2 \pm 0,5$ cm und postoperativ eine maximale Wanddicke von $1,7 \pm 0,5$ cm (Desai et al. 2013). Somit waren in der vorliegenden Studie die maximale Septumdicke zum präoperativen Zeitpunkt im Vergleich um etwa zwei Millimeter dicker, das Ausmaß der Reduktion um etwa einen Millimeter größer (5,0 mm vs. 6,3 mm) und das Endergebnis vergleichbar.

Ein weiterer Parameter, der in den letzten Jahren zunehmend Beachtung fand, ist der LA-Durchmesser, welchem insbesondere prognostische Bedeutung zukommt. Eine Vergrößerung des linken Vorhofs geht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von VHF einher (Guttmann et al. 2014). Des Weiteren ist ein vergrößerter linker Vorhof ein Risikofaktor für das Auftreten des plötzlichen Herztodes (Elliott et al. 2014). In einer Studie von Nistri et al. (2006) wurde der LA-Durchmesser als ein unabhängiger Langzeit-Prognoseparameter bei HCM vorgeschlagen, da hier ein LA-Durchmesser von mehr als 48 mm auch in der Abwesenheit eines zusätzlichen VHF oder einer LVOTO mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war. Hierüber hinaus geht die HCM als Erkrankungsentität mit einer diastolischen Funktionsstörung einher (Cooper et al. 2017; Nielles-Vallespin et al. 2017). Es konnte überdies eine grundsätzliche Korrelation zwischen der Größe des linken Vorhofs mit dem Ausmaß einer linksventrikulären diastolischen Funktionsstörung nachgewiesen werden (Seward und Hebl 2014; Triposkiadis et al. 2016). Wie auch in der vorliegenden Studie zeigte sich in den zum Vergleich herangezogenen Studien präoperativ ein vergrößerter LA-Durchmesser mit im Durchschnitt 46 – 62 mm (El-Bardissi et al. 2007; Desai et al. 2013; Quintana et al. 2015). Der LA-Durchmesser lag präoperativ bei $47,91 \pm 8,85$ mm, direkt postoperativ zeigte sich mit $44,65 \pm 8,61$ mm eine signifikante Reduktion ($p < 0,01$). Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass durch eine erweiterte Myektomie das Risiko für das Auftreten von VHF sowie den plötzlichen Herztod reduziert wird, und der Progress der diastolischen Dysfunktion verlangsamt oder sogar angehalten wird. So wurde von McLeod et al. (2007) eine Reduktion des Risikos für Arrhythmien

und den plötzlichen Herztod nach operativer Myektomie berichtet. Für die weitere Klärung dieser Fragen werden zusätzliche Untersuchungen notwendig sein.

In der Mehrzahl der zum Vergleich herangezogenen Studien wurde keine Aussage hinsichtlich der linksventrikulären Pumpfunktion getroffen. Eine mögliche Ursache hierfür ist, dass die LVEF bei der HCM grundsätzlich als ein unzuverlässiger Parameter erachtet wird, da aufgrund der verminderten Größe der Herzhöhle eine norm- oder übernormwertige LVEF trotz absolut reduzierten Auswurfvolumen und systolischer Funktionsstörung vorliegen kann (Cooper et al. 2017). In der vorliegenden Studie war die LVEF präoperativ mit $68,05 \pm 9,57$ % im Durchschnitt normwertig und postoperativ lag eine signifikante Reduktion auf $58,58 \pm 9,81$ % vor ($p < 0,001$; $n = 25$). Auch in anderen Studien war die linkventrikuläre Pumpfunktion direkt postoperativ im Vergleich zum präoperativen Status vermindert (Desai et al. 2013; Quintana et al. 2015). Wir werten diese Reduktion am ehesten im Rahmen einer perioperativen myokardialen Schädigung. Um potenzielle längerfristigen Auswirkungen einer operativen Myektomie auf die LVEF zu evaluieren, ist eine wiederholte Erhebung zu einem späteren Zeitpunkt notwendig.

Hinsichtlich des Grades einer MI bei Patienten mit HOCM haben verschiedene Studien eine effektive Reduktion nach operativer Myektomie gezeigt (Schoendube et al. 1995; Yu et al. 2000; Hong et al. 2016; Sherrid et al. 2016).

Bei allen Patienten in der vorliegenden Studie wurde eine bedarfsadaptierte Rekonstruktion des subvalvulären Mitralkappenapparates durch Mobilisation und Teilexzision der Papillarmuskeln und Resektion von gegebenenfalls vorhandenen zusätzlichen Sehnenfäden durchgeführt. Für dieses operative Vorgehen wurden bereits zuvor eine effektive Reduktion des Gradienten über dem LVOT sowie des Grades der MI berichtet (Schoendube et al. 1995; Franke et al. 1998). Über die Mobilisation und Teilexzision der Papillarmuskeln hinaus erfolgten in der vorliegenden Studie bei 6,78 % der Patienten eine Reparatur der Mitralklappe mittels Mitralklappenentkalkung, Mitralsegelrekonstruktion mittels künstlicher Sehnenfäden, Ringannulographie und Segelkorrektur mittels Spaltbildung und Plikatur.

Über die Notwendigkeit einer zusätzlichen Mitralkappenrekonstruktion oder eines Mitralklappenersatzes wird kontrovers diskutiert (McIntosh et al. 1992; Kofflard et al. 1996; van der Lee et al. 2003; Vriesendorp et al. 2015; Hong et al. 2016; Sherrid et al. 2016).

Im direkten Vergleich ist ein Mitralklappenersatz gegenüber einer Mitralkappenrekonstruktion mit einem schlechteren Langzeitüberleben assoziiert, sodass – falls notwendig – eine Mitralklappenrekonstruktion nach Möglichkeit zu bevorzugen ist (Hong et al. 2016; Bogachev-Prokophiev et al. 2017).

Wie oben beschrieben werden die pathomorphologischen Normabweichungen der Mitralklappe einschließlich des Mitralklappenapparates bei der HOCM als ein wesentlicher Entstehungsmechanismus für das SAM-Phänomen und die LVOTO erachtet. Im Konsens mit den Leitlinien sollte die operative Sanierung von strukturellen Normabweichungen der Mitralklappe und des Mitralklappenapparates erwogen werden (Gersh et al. 2011; Elliott et al. 2014). Eine grundsätzliche Schwierigkeit besteht darin, dass die Veränderungen des Mitralklappenapparates durch die präoperative Bildgebung häufig nicht adäquat detektiert werden und gegebenenfalls erst intraoperativ identifiziert werden können (Hong et al. 2016).

In einer Studie von Sherrid et al. (2016) wurden hinsichtlich des Gradienten über dem LVOT, des Grades der MI sowie der Symptomatik und des Überlebens gute Kurz- und Langzeitergebnisse für Patienten mit erweiterter Myektomie mit Rekonstruktion des Mitralklappenapparates berichtet. In diesem Studienkollektiv erfolgte bei 66 % eine Plikatur eines Mitralklappensegels und bei 86 % eine Mobilisation der Papillarmuskeln. Eine andere Studie kommt zu dem Schluss, dass eine additive chirurgische Korrektur der Mitralklappe für Patienten mit intrinsischer Klappenerkrankung oder struktureller Abnormalität zu empfehlen ist, jedoch nicht als grundsätzliches Verfahren im Rahmen einer operativen Myektomie zur Anwendung kommen sollte. In dieser Studie erfolgte bei 8,69 % ($n = 174/2002$) der Patienten eine Mitralklappenrekonstruktion oder ein Mitralklappenersatz, folglich lag im Vergleich ein deutlich niedrigerer Anteil vor (Hong et al. 2016).

Wenn somit grundsätzlich ein Konsens darüber besteht, dass Pathologien der Mitralklappe und des Mitralklappenapparates nach Möglichkeit chirurgisch adressiert werden sollten, so besteht keine eindeutige Definition darüber, ab wann eine morphologische Variante als pathologisch und relevant zu erachten ist und dementsprechend einer Therapie bedarf. Letztlich ist das Urteil darüber, ob eine morphologische Variante zum SAM-Phänomen beiträgt, auch vom jeweiligen Untersucher bzw. Operateur abhängig.

Für die erweiterte Myektomie mit Teilexzision und Mobilisation des Mitralklappenapparates können wir hinsichtlich des Grades der MI von einer effektiven Reduktion berichten.

4.3 EKG und Rhythmus

4.3.1 Grundrhythmus

In dieser Studie kam es postoperativ zu keinem signifikanten Anstieg an Patienten mit VHF oder einem PM-EKG. Gegenüber dem präoperativen Status war jeweils ein prozentueller Anstieg zu verzeichnen. So wiesen 9,82 % der Patienten im letzten EKG vor Entlassung ein VHF auf, bei 8,93 % lag ein PM-EKG vor. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

4.3.2 Blockbilder

In etwa 38 – 40 % der Fälle trat in mehreren Studien nach einer chirurgischen Myektomie ein LSB auf, damit handelt es sich um eine häufige Komplikation (Talreja et al. 2004; Faber et al. 2007; Cui et al. 2019). Auch in dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie war der LSB postoperativ signifikant häufiger diagnostiziert worden ($p < 0,0001$). Nach erweiterter Myektomie bestand bei 37,50 % ($n = 42/112$) aller Patienten ein LSB. Subtrahiert man hiervon die Patienten, welche bereits präoperativ einen LSB aufwiesen, so betrug der Anteil an Patienten mit postoperativ neu aufgetretenem LSB 33,04 % ($n = 37/112$). Hiermit lag in der vorliegenden Studie eine vergleichsweise geringere Inzidenz vor.

Weiter konnten wir einen signifikanten Anstieg an Patienten mit bifaszikulärem Blockbild (RSB und LAHB) oder unspezifischem intraventrikulärem Blockbild feststellen ($p = 0,013$), postoperativ betrug der Anteil 12,50 % ($n = 14/112$). In den zum Vergleich herangezogenen Studien war die Inzidenz dieser Blockbilder nicht näher aufgeschlüsselt.

Weiter lag in der vorliegenden Studie das Risiko für Patienten mit vorbestehendem RSB nach erweiterter Myektomie einen AV-Block Grad III zu entwickeln bei 33,33 %. Hiermit stellt sich ein ähnliches Ergebnis wie in einer kürzlich veröffentlichten Studie dar, in welcher ebendieses Risiko mit 34,8 % angegeben wurde (Cui et al. 2019).

4.4 Komplikationen und Mortalität

4.4.1 Peri- und Postoperative Komplikationen

Als relevanteste Komplikationen nach Operativer Myektomie werden der vollständige AV-Block Grad III, ein Ventrikelseptumdefekt und das Auftreten einer hochgradigen Aortenklappeninsuffizienz erachtet. Bezüglich all dieser Komplikationen sei eine abnehmende Auftretenshäufigkeit zu beobachten (Elliott et al. 2014). Von Collis et al. (2018) wurde auf den Mangel an Studiendaten zu nichtfatalen perioperativen und Langzeit-Komplikationen nach operativer

Myektomie hingewiesen. Wie im Kapitel 3.5.2. aufgeschlüsselt erfolgte in der vorliegenden Studie eine differenzierte Erhebung der perioperativ aufgetretenen Komplikationen.

Die häufigsten perioperativen Komplikationen waren das Auftreten einer TAA (25,42 %) sowie Blutungskomplikationen (12,71 %). Bei 8,47 % erfolgte eine operative Revision aufgrund einer Blutungskomplikation. In vergleichbaren Patientenkollektiven wurde für die TAA eine Auftretenshäufigkeit von 25 – 29 % und für Blutungskomplikationen mit in der Notwendigkeit einer operativen Revision eine Auftretenshäufigkeit von 3 % berichtet (Quintana et al. 2015). Möglicherweise kommt dem perioperativen Auftreten einer TAA sogar eine prognostische Bedeutung zu. So kam eine Studie aus dem Jahr 2019 zu der Schlussfolgerung, dass perioperatives VHF im Rahmen einer operativen Myektomie mit einem schlechteren klinischen Verlauf assoziiert ist (Tang et al. 2019).

In einer Metaanalyse wurde die Rate an Patienten mit perioperativer linksventrikulärer Perforation und konsekutivem Ventrikelseptumdefekt mit 1,4 % (0,8, 2,3) angegeben (Collis et al. 2018). In der vorliegenden Studie trat eine linksventrikuläre Perforation perioperativ bei zwei Patienten (1,69 %) auf, womit die Auftretenswahrscheinlichkeit auf einem ähnlichen Niveau liegt.

In der vorliegenden Studie trat bei drei Patienten (2,54 %) perioperativ eine dekompensierte MI auf, welche jeweils eine operative Revision notwendig machte. In keiner der zum Vergleich herangezogenen Studien wurde das Auftreten dieser Komplikation berichtet.

4.4.2 AV-Block Grad III und kardiale *Device*-Implantationen

Bei 6,78 % (n = 8/118) der Patienten der vorliegenden Studie erfolgte im periprozeduralen Rahmen die Implantation eines PM-/ICD-Gerätes. Der Unterschied der Auftretenshäufigkeit war im Vergleich zum präoperativen Status nicht signifikant. Die Implantationsindikation war in allen Fällen ein postoperativ neu aufgetretener AV-Block Grad III. In einer Metaanalyse von Patienten nach chirurgischer Myektomie war bei 4,4 % der Patienten eine permanente PM-Implantation notwendig geworden. Für diese Metaanalyse wurden ausschließlich Studien berücksichtigt, in denen Patienten erstmalig einer septalen Reduktionstherapie zugeführt wurden (Liebregts et al. 2015). In weiteren Studien erfolgte eine PM-Implantation in 2,2 – 7 % der Fälle (Talreja et al. 2004; Leonardi et al. 2010; Desai et al. 2013; Liebregts et al. 2015; Cui et al. 2019). Im Vergleich hierzu liegt die *Device*-Implantationsrate der vorliegenden Studie im oberen Referenzbereich.

4.4.3 Mortalität

Die periprozedurale Mortalität lag in der vorliegenden Studie bei 2,54 %. Betrachtet man diverse Studien zur operativen Myektomie, so schwankt die periprozedurale Mortalität zwischen 5,2 % in den vereinigten Staaten und 0,4 % in spezialisierten Zentren mit hoher Fallzahl (Desai et al. 2013; Maron et al. 2015; Kim et al. 2016; Sherrid et al. 2016). In zwei Metaanalysen wurde eine perioperative Mortalität von 1,4 % beziehungsweise 2,5 % berichtet (Liebregts et al. 2015; Collis et al. 2018). Die in unserer Fallserie erhobene Mortalität liegt damit innerhalb der Schwankungsbreite der zum Vergleich herangezogenen Studien. Es ist jedoch zu vermerken, dass von einzelnen Zentren mit deutlich höherer Fallzahl mit 0,4 – 0,7 % eine niedrigere operative Mortalität berichtet wurde (Desai et al. 2013; Maron et al. 2015).

Bei der Interpretation der Mortalitätsrate ist zu beachten, dass in der vorliegenden Studie ein vergleichsweise hohes Patientenalter zum Operationszeitpunkt vorlag. So lagen in einer Studie zur operativen Myektomie aus dem Jahr 2011 das durchschnittliche Patientenalter bei 56 Jahren und die perioperative Mortalität bei 2,9 % wohingegen in einer Studie aus dem Jahr 2005 das durchschnittliche Patientenalter bei 45 Jahren und die perioperative Mortalität bei 0,8 % lagen (Ommen et al. 2005; Lisboa et al. 2011).

4.5 Patienten mit und ohne vorherige PTSMA

Grundsätzlich werden sowohl die operative Myektomie als auch die PTSMA als sichere und effektive Methoden zur Reduktion der subvalvulären Stenose bei HOCM erachtet (Elliott et al. 2014; Liebregts et al. 2015; Batzner et al. 2018; Chiang et al. 2018). Nur wenige Studien zur operativen Myektomie beschäftigten sich mit den Besonderheiten von Patienten mit und ohne vorherige PTSMA. Die Studienkollektive vergleichbarer Studien sind relativ klein. So bezogen sich die Ergebnisse der Studie von ElBardissi et al. (2007) auf 16 Patienten, die von Quintana et al. (2015) auf 31 Patienten und die von Dörge et al. (2004) auf 25 Patienten, wobei der Anteil an Patienten mit vorheriger PTSMA in letzter Studie nur 24 % betrug. Umso wichtiger ist die Erhebung weiterer Daten um die Chancen und Risiken für dieses Patientenkollektiv besser beurteilen zu können.

Bei der Hälfte der Patienten in unserer Studie (50 %, n = 59/118) erfolgte präoperativ mindestens einmalig der Versuch einer PTSMA. Bei 27,12 % (n = 32/118) wurde eine intrakoronare Alkoholinstitution durchgeführt, bei 22,88 % (n = 27/118) wurde der Versuch intraprozedural abgebrochen. Damit waren bei 50 % der Patienten des vorliegenden Studienkollektivs eine (oder mehrere) PTSMA-Interventionen entweder technisch nicht möglich oder letztlich nicht längerfristig effektiv in der Beseitigung der subvalvulären Stenose.

Es existiert ein Unterkollektiv an Patienten, in denen eine PTSMA zunächst zu einer Symptomverbesserung führt, jedoch im Verlauf bei erneuter progredienter Symptomatik und relevantem Gradienten über dem LVOT eine Reintervention notwendig wird. Als möglicher Erklärungsansatz hierfür wurde die Theorie aufgestellt, dass es nach PTSMA zwar häufig zu einer temporären Verbesserung der Symptomatik kommt, dieser Effekt aber durch eine myokardiale Lähmung im Rahmen der PTSMA zustande kommen könnte und nicht zwangsläufig die Ablation des korrekten Anteils der muskulären Hypertrophie widerspiegeln muss (Maron BJ et al. 2003; ElBardissi et al. 2007).

4.5.1 Präoperative Charakteristika

In der vorliegenden Studie waren Patienten mit vorheriger PTMSA mit $50,81 \pm 16,41$ Jahren jünger als Patienten ohne vorherige Intervention ($55,16 \pm 14,81$ Jahre), der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,21$). In den zum Vergleich herangezogenen Studie zur operativen Myektomie bei Patienten mit vorheriger PTSMA waren Patienten mit 57 – 65 Jahren zum Operationszeitpunkt im Durchschnitt deutlich älter und auch älter als Patienten ohne vorherige PTSMA (ElBardissi et al. 2007; Quintana et al. 2015). Somit wiesen die Patienten der vorliegenden Studie zum Operationszeitpunkt zwar insgesamt ein vergleichsweise hohes Patientenalter auf (s. o.), wenn man jedoch nur die Patienten mit vorheriger PTSMA betrachtet, lag ein im Vergleich zur Studienlage eher niedriges Patientenalter vor.

Bei der Betrachtung des NYHA-Funktionsscore als Maß der Herzinsuffizienz assoziierten Luftnot wiesen in der Studie von ElBardissi et al. (2007) zur operativen Myektomie nach vorheriger PTSMA 94 % der Patienten die NYHA-Funktionsklasse III auf. An anderer Stelle wurde ein NYHA-Funktionsscore von mindestens III von 87 % der Patienten berichtet (Quintana et al. 2015). In dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie war der NYHA-Funktionsscore bei Patienten mit vorheriger PTSMA mit $2,90 \pm 0,60$ höher als bei Patienten ohne vorherige PTSMA ($2,79 \pm 0,65$), der Subgruppenunterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,3$). Bei Patienten mit vorheriger PTSMA lag in 84,37 % der Fälle ein NYHA-Funktionsscore von mindestens Grad II - III vor.

Eine Metaanalyse zeigte eine durchschnittliche PM-Implantationsrate nach isolierter PTSMA von 10,0 %, in diversen Studien reichte das Spektrum von 5 – 20 % (Faber et al. 2007; Kuhn et al. 2008; Sorajja et al. 2008; Sorajja et al. 2012; Elliott et al. 2014; Faber 2014; Liebrechts et al. 2015; Batzner et al. 2018). In den bereits genannten Studien zur operativen Myektomie nach vorheriger PTSMA wurden die Ergebnisse mit denen einer Vergleichspopulation von Patienten mit operativer Myektomie jedoch ohne vorherige interventionelle Therapie der HOCM verglichen. Patienten mit vorheriger PTSMA wiesen hier präoperativ jeweils einen deutlich höheren

Anteil an Patienten mit stattgehabter PM-/ICD-Implantation auf als das Vergleichskollektiv (31 % vs. 14 %, $p = 0,05$ (ElBardissi et al. 2007)) (32 % vs. 11 %, $p = 0,01$ (ICD)); 13 % vs. 0 %, $p < 0,01$ (Kompletter AV-Block) (Quintana et al. 2015)). In dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie konnte dieses Ergebnis reproduziert werden. Der Anteil an Patienten mit PM-/ICD-Implantation war bei Patienten mit vorheriger PTSMA deutlich höher (34,38 % vs. 9 %). Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,01$).

4.5.2 Echokardiographie und Hämodynamik

In der vorliegenden Studie wiesen Patienten mit vorheriger PTSMA präoperativ einen geringeren Gradienten über dem LVOT in Ruhe ($57,26 \pm 39,40$ mmHg vs. $88,63 \pm 48,55$ mmHg), als auch einen geringeren Grad einer MI ($1,41 \pm 0,86$ vs. $1,80 \pm 1,01$) im Vergleich zu Patienten ohne vorherige PTSMA auf, der Unterschied war jeweils signifikant ($p < 0,01$; $p = 0,036$). Postoperativ zeigte sich in beiden Subgruppen eine signifikante Reduktion des Gradienten beziehungsweise des Grades der MI. Interessanterweise kam es zwischen Patienten mit und ohne vorherige PTSMA zu einer Angleichung der Parameter, die Subgruppenunterschiede waren nicht mehr signifikant ($p = 0,18$; $p = 0,41$). So können wir berichten, dass trotz einer anderen Ausgangslage, die erweiterte Myektomie mit Mobilisation des Mitralklappenapparates eine effiziente Methode in der Beseitigung des subvalvulären Gradienten sowie der MI bei HOCM sowohl für Patienten mit als auch ohne vorherige PTSMA darstellt.

In der zum Vergleich herangezogenen Literatur wurde für Patienten mit operativer Myektomie und vorheriger PTSMA eine suffiziente Reduktion der MI sowie des Gradienten über dem LVOT berichtet (Dörge et al. 2004; ElBardissi et al. 2007; Quintana et al. 2015). Diese Ergebnisse können wir bestätigen.

4.5.3 EKG und Rhythmus

Eine häufige Komplikation der PTSMA ist mit 36 % der RSB wohingegen mit 38 – 40 % eine häufige Komplikation der operativen Myektomie der LSB ist (Talreja et al. 2004; Faber et al. 2007; Cui et al. 2019). Die zweizeitige Kombination beider Prozeduren bei einem Patienten ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines AV-Blocks Grad III assoziiert (ElBardissi et al. 2007; Cui et al. 2019). In einem zum Vergleich herangezogenen Patientenkollektiv wurde ein präoperativer RSB bei 32 % der Patienten mit vorheriger PTSMA diagnostiziert (Quintana et al. 2015).

In dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie wiesen Patienten mit vorheriger PTSMA mit 32,25 % signifikant häufiger einen RSB oder bifaszikulären Block (RSB und LAHB) auf als Patienten ohne vorherige PTSMA ($p < 0,001$). Von den Patienten, welche präoperativ bereits

einen RSB aufwiesen ($n = 12/117$), entwickelten postoperativ 33,33 % ($n = 4/12$) einen AV-Block Grad III.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie kam zu der Schlussfolgerung, dass ein LSB zwar eine häufige Konsequenz einer operativen Myektomie ist, die postoperative Mortalität hierdurch jedoch nicht beeinflusst wird. Weiter erhöhe ein vorbestehender RSB deutlich das Risiko für die Entwicklung eines AV-Blocks Grad III, die Inzidenz lag bei 34,8 % (Cui et al. 2019). Auch an anderer Stelle wurde ein vorbestehender RSB bei operativer Myektomie mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines AV-Blocks Grad III und PM-Pflichtigkeit assoziiert (Talreja et al. 2004). Mit 33,33 % stellte sich in der vorliegenden Studie eine vergleichbar hohe Inzidenz dar.

In der genannten Studie von Cui et. al (2019) wurde überdies ein durchgehender Herzschrittmacherrhythmus als unabhängiger Mortalitätsprädiktor nach operativer Myektomie identifiziert. In der vorliegenden Studie lag zwar insgesamt kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne vorherige PTSMA bezüglich des postoperativen Neuauftretens eines AV-Blocks Grad III vor ($p = 0,20$), jedoch trat ein als permanent beschriebener AV-Block Grad III in der Subgruppe von Patienten mit vorheriger PTSMA signifikant häufiger neu auf ($p = 0,0454$) und war auch kumulativ signifikant häufiger aufgetreten ($p = 0,0049$). Diese Ergebnisse bestätigen die der Studie von Quintana et al. (2015), in welcher bei Patienten mit vorheriger PTSMA signifikant häufiger ein permanenter AV-Block Grad III auftrat (19,4 % vs. 1,6 %, $n < 0,01$).

Ein als permanent beschriebener AV-Block Grad III ist regelhaft mit einem dauerhaften PM-EKG assoziiert. In dem Patientenkollektiv der vorliegenden Studie wiesen Patienten mit vorheriger PTSMA sowohl prä- als auch postoperativ signifikant häufiger ein PM-EKG auf als Patienten ohne vorherige PTSMA ($p = 0,014$; $p < 0,001$). Hierzu korrelierend war bei Patienten mit vorheriger PTSMA sowohl prä- als auch postoperativ signifikant häufiger eine *Device*-Implantation im Allgemeinen ($p = 0,003$; $p < 0,001$) als auch eine PM-Implantation im Speziellen ($p = 0,019$; $p < 0,01$) erfolgt.

Vor diesem Hintergrund ist zu diskutieren, ob Patienten, welche zunächst eine PTSMA und im Verlauf eine operative Myektomie erfahren, über die genannten Mechanismen einer höheren Mortalität ausgesetzt sind als Patienten, welche direkt einer operativen Myektomie zugeführt werden. Auch wenn die Datenlage hier einen Zusammenhang suggeriert, sind für die Beantwortung dieser Frage weitere Langzeitstudien notwendig.

4.5.4 Komplikationen und Mortalität

4.5.4.1 Peri- und postoperative Komplikationen

Bei der Subgruppenanalyse zwischen Patienten mit und ohne vorherige PTSMA ergab sich bezüglich der peri- und postoperativen Komplikationen lediglich für eine der Komplikationen ein signifikanter Subgruppenunterschied. So trat bei drei Patienten mit vorheriger PTSMA postoperativ eine hochgradige MI mit Indikation zur notfallmäßigen operativen Revision auf. Der Subgruppenunterschied war signifikant („PTSMA“: 9,38 %, $n = 3/32$; „Keine PTSMA“: 0,00 %, $n = 0/86$; $p = 0,019$). Bei zwei dieser Patienten erfolgte im Verlauf ein operativer Mitralklappenersatz, bei einem Patienten wurde eine operative Mitralklappenrekonstruktion durchgeführt. Bei zwei dieser Patienten war im weiteren Verlauf die Implantation einer ECMO notwendig geworden. Ein Patient (45 Jahre) verstarb trotz ECMO-Anlage am vierten Tag nach dem operativen Mitralklappenersatz im Rahmen eines Multiorganversagens.

In keiner der zum Vergleich herangezogenen Studien wurde das Auftreten einer hochgradigen MI als Komplikation genannt. In Anbetracht des operativen Procedere liegt die Vermutung nahe, dass diese Komplikation in Zusammenhang mit der Mobilisation und Teilexzision des subvalvulären Mitralklappenapparates steht. Interessanterweise wurde bei einem der Patienten beschrieben, dass es präoperativ im Rahmen einer PTSMA zu einem Sehnenfadenabriss kam. Ein möglicher Erklärungsansatz wäre, dass durch die myokardiale Narbe, möglicherweise mit unbeabsichtigter Beteiligung der Papillarmuskeln, eine Instabilität des Mitralklappenapparates entstand, wodurch im Rahmen der operativen Myektomie das Risiko für einen Sehnenfadenabriss oder Papillarmuskelabriss erhöht wurde. Dies wäre eine mögliche Erklärung, warum Patienten mit vorheriger PTSMA häufiger von dieser Komplikation betroffen waren.

4.5.4.2 AV-Block Grad III und kardiale *Device*-Implantationen

Bei 6,78 % ($n = 8/118$) der Patienten in der vorliegenden Studie erfolgte im periprozeduralen Rahmen die Implantation eines PM-/ICD-Gerätes aufgrund eines AV-Blocks Grad III. Auch wenn der prozentuale Anteil bei Patienten mit vorheriger PTSMA mit 12,50 % im Vergleich zu Patienten ohne vorherige PTSMA (4,65 %) höher war, war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,21$).

Im Vergleich zur Studienlage war die PM-Implantationsrate in der vorliegenden Studie insgesamt im oberen Referenzbereich (siehe oben). Wenn man jedoch die Subgruppe von Patienten ohne vorherige PTSMA isoliert betrachtet, so zeigte sich mit 4,65 % eine Rate an postoperativen PM-Implantationen, vergleichbar zu der in der Metaanalyse von 2015 (4,4 %) (Liebregts et al.

2015). Für Patienten mit vorheriger PTSMA lag die PM-Implantationsrate in der vorliegenden Studie bei 12,5 %.

Für Patienten mit vorheriger PTSMA wird in der Vergleichsliteratur eine postoperative Implantationsrate von 13 – 36 % berichtet. In einer Studie wurde im Vergleich zu einer Population operierter Patienten ohne vorherige PTSMA ein hochsignifikanter Unterschied publiziert ($p < 0,001$). An anderer Stelle war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,16$) (ElBardissi et al. 2007; Quintana et al. 2015).

Die Ergebnisse suggerieren einen ursächlichen Zusammenhang der in der vorliegenden Studie insgesamt höheren PM-Implantationsrate mit dem Patientenkollektiv mit vorheriger PTSMA. Nichtsdestotrotz war der Subgruppenunterschied nicht signifikant.

4.5.4.3 Mortalität

Die periprozedurale Mortalität lag in der vorliegenden Studie bei 2,54 %, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne vorherige PTSMA bestand („PTSMA“: 3,12 %; „Keine PTSMA“: 2,33 %; $p = 1$). In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2015 wurden Ergebnisse und Komplikationen nach chirurgischer Myektomie und nach isolierter PTSMA miteinander verglichen. Hier lag eine gemittelte periprozedurale Mortalität von 2,5 % nach chirurgischer Myektomie vor (Liebregts et al. 2015). In selbiger Studie wurde eine gemittelte periprozedurale Mortalität von 1,3 % nach isolierter PTSMA festgestellt, wobei kein signifikanter Unterschied zur Kohorte mit chirurgischer Myektomie bestand ($p = 0,051$) (Liebregts et al. 2015). In der genannten Metaanalyse wurden ausschließlich Studien berücksichtigt in denen Patienten erstmalig einer PTSMA oder chirurgischen Myektomie zugeführt wurden.

Für Patienten mit vorheriger PTSMA wurde in einer weiteren Studie eine deutlich höhere operative Mortalität berichtet (13 % vs. 0,7 %), der Unterschied war hochsignifikant ($p < 0,001$) (ElBardissi et al. 2007). Auch in der Studie von Quintana et al. (2015) wurde eine höhere operative Mortalität für Patienten mit vorheriger PTSMA berichtet.

Mit Bezug auf den Endpunkt der periprozeduralen Mortalität suggerieren die Ergebnisse der vorliegenden Studie eine vergleichbare Sicherheit einer tiefen erweiterten Myektomie für Patienten mit und ohne vorherige PTSMA. Abweichend von der zum Vergleich herangezogenen Literatur lag in unserem Patientenkollektiv keine signifikant höhere perioperative Mortalität bei Patienten mit vorheriger PTSMA vor.

4.5.5 Myektomie vs. PTSMA

Über die potentiellen Vor- und Nachteile von einer operativer Myektomie und PTSMA herrscht eine kontroverse Diskussion. Es ist zu vermerken, dass es bis zum heutigen Tag keine prospektiv-randomisierte Studie gibt, in welcher die kurz- und langfristigen Ergebnisse der operativen Myektomie und der PTSMA miteinander verglichen werden. Die Gründe hierfür sind vielfältig (Olivotto et al. 2007).

Die chirurgische Myektomie wird seit mehreren Jahrzehnten als Goldstandard zur Reduktion der septalen Hypertrophie bei HOCM erachtet (Gersh et al. 2011; Elliott et al. 2014; Maron et al. 2018). Insgesamt besteht ein Mangel an Chirurgen mit notwendiger Expertise in der operativen Myektomie (Chiang et al. 2018). Dieses strukturelle Defizit hat zur Folge, dass der Anspruch der Leitlinie, dass die Entscheidung über die geeignete interventionelle Therapie im interdisziplinären Expertenkonsensus getroffen wird, häufig von der Realität abweicht (Garcia-Villarreal 2013; Elliott et al. 2014). Eine strikte Indikationsstellung für oder gegen eine jeweilige Prozedur ist nicht zuletzt einer der wichtigsten Prädiktoren für die jeweiligen Ergebnisse.

Aus der vorliegenden Studie können mehrere Rückschlüsse auf die potenziellen Vor- und Nachteile beider Verfahren geschlossen werden.

Der Anteil an Patienten, welcher primär einer PTSMA zugeführt wird, hat den Anteil an durchgeführten operativen Myektomien bei weitem überholt (Maron BJ et al. 2011; Faber 2014). Nach PTSMA wird bei bis zu 20 % der Patienten über ein Wiederauftreten relevanter Symptome berichtet (Sorajja et al. 2013).

In einer großen zentrumsübergreifenden Studie zur PTSMA wurde innerhalb von 2,1 Jahren nach Intervention bei 15,3 % aller Patienten eine erneute Intervention zur Reduktion einer residuellen septalen Hypertrophie notwendig (Nagueh et al. 2011). Eine Studie aus dem Jahr 2014 zeigte ebenfalls eine signifikant höhere Reinterventionsrate zur Reduktion einer verbliebenen septalen Hypertrophie nach PTSMA (9,7 %) als nach chirurgischer Myektomie (2,3 %), der Unterschied war signifikant ($p < 0,001$) (Vriesendorp et al. 2014). Bereits anhand der Struktur des Patientenkollektivs unserer Studie lässt sich die Notwendigkeit der Verfügbarkeit der chirurgischen Myektomie verdeutlichen. Bei 50 % der Patienten war vor der operativen Myektomie der Versuch einer PTSMA erfolgt. Innerhalb dieses Kollektivs war aufgrund anatomischer Gegebenheiten letztlich nur bei 54,23 % ($n = 32/59$) eine Alkoholinstillation erfolgt. Somit scheint ein Patientenkollektiv mit Indikation zur Reduktion der septalen Hypertrophie zu bestehen, für welches die PTSMA grundsätzlich keine bzw. keine effektive Behandlungsoption darstellt.

Ein weiterer relevanter Aspekt ist der verhältnismäßig hohe Anteil an Patienten mit midventrikulärer und gemischt subvalvulär-midventrikulärer Stenose in unserer Studie. Eine Studie von Yang et al. (2016) kam zu dem Schluss, dass die PTSMA auch für diese Patienten zu einer Reduktion des Gradienten und der Symptome führt, eine tiefe erweiterte Myektomie jedoch offensichtlich eine effektivere Reduktion des Gradienten gewährleistet. Um eine verlässliche Aussage über die Effektivität und Risiken einer PTSMA bei Patienten mit midventrikulärer Stenose treffen zu können, sind weitere Studien notwendig. Ein in diesem Kontext weiterer potenzieller Vorteil der chirurgischen Myektomie ist die Option der Korrektur von pathologischen Veränderungen der Mitralklappe und des Mitralklappenapparates (van der Lee et al. 2003; Vrieseendorp et al. 2015; Hong et al. 2016; Sherrid et al. 2016; Cooper et al. 2017; Elliott et al. 2014).

Wie oben beschrieben wiesen Patienten mit vorheriger PTSMA in unserer Studie zu beiden Zeitpunkten einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit kardialer *Device*-Implantation sowie einem PM-EKG auf, postoperativ nahmen diese Subgruppenunterschiede weiter zu. Überdies wurde postoperativ ein neu aufgetretener permanenter AV-Block Grad III signifikant häufiger bei Patienten mit vorheriger PTSMA beschrieben. Da ein durchgehendes PM-EKG als ein unabhängiger Mortalitätsprädiktor nach operativer Myektomie beschrieben wurde, scheinen Patienten mit vorheriger PTSMA hier einem erhöhten Risiko ausgesetzt zu sein. Die Studie von Quintana et al. (2015) kam zu dem Schluss, dass Patienten welche nach einer PTSMA einer operativen Myektomie zugeführt wurden, einem erhöhten Risiko für das Entwickeln einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz, für ICD-Schockabgaben und für ein vorzeitiges Versterben ausgesetzt sind.

Abschließend ist das perioperative Auftreten einer hochgradigen MI zu nennen. Hiervon waren Patienten mit vorheriger PTSMA in unserer Studie signifikant häufiger betroffen. Zum aktuellen Zeitpunkt können über die Ursache ausschließlich Vermutungen ausgesprochen werden. Eine mögliche Schlussfolgerung aus dieser Erkenntnis wäre, dass man im Rahmen der Myektomie bei Patienten mit vorheriger PTSMA besondere Vorsicht hinsichtlich der Mitralklappe und des Mitralklappenapparates walten lässt, und dass ein diesbezüglich restriktiverer Therapieansatz gegebenenfalls das Risiko für das Auftreten einer hochgradigen MI reduzieren könnte. Um die Ursachen zu eruieren und das Risikomanagement zu optimieren sind jedoch weitere Fallserien notwendig.

Zusammenfassend suggerieren die Ergebnisse, dass insbesondere für Patienten, für die eine initial durchgeführte PTSMA nicht längerfristig erfolgreich war, eine primär durchgeführte operative Myektomie von Vorteil sein könnte. Von großer Bedeutung muss in diesem Kontext die präinterventionelle Identifizierung von Prädiktoren für die Notwendigkeit einer wiederholten

Intervention sein. Meines Wissens nach wurde ein solcher Zusammenhang bisher in keiner Studie untersucht.

4.6 Einschränkungen der Studie und statistische Fehlerbetrachtung

Die Einschränkungen der vorliegenden Studie leiten sich grundsätzlich aus dem Studiendesign einer retrospektiven statistischen Analyse ab. Die Durchführung der Anamnesen und Untersuchungen erfolgte nicht auf eine vereinheitlichte Art und Weise. Dies spiegelt sich insbesondere in dem für manche Parameter verhältnismäßig hohen Anteil an fehlenden Daten wider. Die Aussagekraft der statistischen Analysen wird hierdurch beeinträchtigt.

Um ein Beispiel zu nennen bestanden bezüglich der präoperativen Symptomatik nicht für jeden Patienten Daten über das Vorhandensein oder die Abwesenheit einer Symptomatik. Für den NYHA-Funktionsscore ist hierdurch keine höhergradige Verfälschung zu erwarten – bei 114 von 118 Patienten war ein NYHA-Funktionsscore angegeben und es wurde ein Mittelwert gebildet. Bei weniger vollständigen Datensätzen zu einem Parameter besteht jedoch ein höheres Risiko für eine Verfälschung. Beispielsweise wurde eine Aussage zum Vorhandensein oder der Abwesenheit von synkopalen Ereignissen nur bei 73,73 % ($n = 78/118$) der Patienten getroffen. An dieser Stelle stellt sich die Frage, ob die fehlende Dokumentation gleichbedeutend mit der Abwesenheit des Symptoms ist. Ein anderer methodischer Ansatz besteht darin, die Patienten, welche einen der Parameter der Symptomatik erlebt haben (u. a. Synkope, Angina pectoris), in Bezug zum gesamten Patientenkollektiv zu setzen und damit bewusst nicht zu berücksichtigen, ob eine Negation des jeweiligen Parameters vorlag oder nicht. In Bezug auf die Patienten mit erlebter Synkope kommt man abgeleitet von diesem Berechnungsmodell auf einen Prozentsatz von 30,51 % ($n = 36 / 118$). Dies stellt bezüglich dieses Parameters weiterhin einen überdurchschnittlich hohen Anteil dar.

Auch die Aussagekraft einzelner echokardiographischer Parameter ist durch unvollständige Datensätze beeinträchtigt. Insbesondere bei den vergleichenden Datenanalysen wurden daher die Parameter bevorzugt berücksichtigt, bei denen ein geringerer Anteil an fehlenden Daten vorlag.

Im Vergleich zur Anamnese und den echokardiographischen Parametern lagen für die elektrokardiographischen Parameter und den perioperativen Verlauf deutlich vollständigere Datensätze vor, sodass hier eine höhere statistische Aussagekraft vorliegt.

Als abschließende Einschränkung der vorliegenden Studie ist der begrenzte zeitliche Rahmen zu nennen, der maximal 30 Tage nach dem Operationsdatum abdeckt. Für die Evaluation der Langzeitergebnisse ist die Erhebung von *Follow-up*-Daten notwendig.

5 Zusammenfassung

Die Patienten in der vorliegenden Studie wiesen mit 53,98 Jahren zum Operationszeitpunkt ein vergleichsweise hohes Patientenalter auf. Alle Patienten waren trotz adäquater medikamentöser Therapie symptomatisch. Ein überdurchschnittlich hoher Patientenanteil hatte ein synkopales Ereignis erlebt. Der New-York-Heart-Association-Funktionsscore lag bei $2,82 \pm 0,64$. Ein relevanter Aspekt ist der mit 20 % vergleichsweise hohe Anteil an Patienten mit primär midventrikulärer Stenose, bei 43 % lag eine kombiniert midventrikulär-subvalvuläre Stenose vor.

Postoperativ zeigte sich eine adäquate Reduktion des Gradienten über dem linksventrikulären Ausflusstrakt sowie eine deutliche Reduktion des Grades einer Mitralklappeninsuffizienz. Die maximale Septumdicke konnte analog zur Studienlage deutlich reduziert werden. Der linksatriale Durchmesser nahm postoperativ ab. Es zeigte sich postoperativ kein signifikanter Anstieg an Patienten mit Vorhofflimmern oder einem Herzschrittmacher-Rhythmus. Ein neuer Linkschenkelblock trat bei 33,04 % auf. Das Risiko einen atrioventrikulären Block Grad III zu entwickeln, wenn präoperativ bereits ein Rechtsschenkelblock vorlag, betrug 33,33 %. In dieser Studie lag das Risiko für das postoperative Neuauftreten eines atrioventrikulären Blocks Grad III mit konsekutiver Implantation eines Herzschrittmachers bei 6,78 %. Eine linksventrikuläre Perforation trat bei 1,69 % auf. Ein Patient (0,85 %) entwickelte eine mittel- bis hochgradige Aortenklappeninsuffizienz. Die Mortalität lag bei 2,54 %.

Bei 50 % der Patienten dieser Studie waren präoperativ eine oder mehrere Interventionen einer perkutanen transluminalen septalen Myokardablation entweder technisch nicht möglich oder letztlich nicht längerfristig effektiv in der Beseitigung der subvalvulären Stenose. Bei 27,12 % war eine intrakoronare Alkoholinjektion erfolgt. Patienten mit vorheriger perkutaner transluminaler septaler Myokardablation waren zum Operationszeitpunkt mit im Durchschnitt 50,81 Jahren jünger und wiesen mit $2,90 \pm 0,60$ einen höheren New-York-Heart-Association-Funktionsscore auf, diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Bei Patienten mit vorheriger perkutaner transluminaler septaler Myokardablation war überdies präoperativ mit einem Anteil von 34,38 % (gegenüber 9 %; $p < 0,01$) signifikant häufiger eine Herzschrittmacher- oder ICD-Implantation erfolgt. Hinsichtlich der Erregungsleitungsstörungen zeigte sich für diese Patienten sowohl prä- als auch postoperativ ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit Herzschrittmacher- bzw. ICD-Implantation und Herzschrittmacherrhythmus als bei Patienten ohne vorherige perkutane transluminale septale Myokardablation. Postoperativ hatte das Ausmaß dieser Differenz noch zugenommen. Weiter wiesen Patienten mit vorheriger perkutaner transluminaler septaler Myokardablation präoperativ signifikant häufiger einen Rechtsschenkelblock oder ein bifaszikuläres Blockbild auf.

Echokardiographisch wiesen Patienten mit vorheriger perkutaner transluminaler septaler Myokardablation präoperativ einen signifikant geringeren Gradienten als auch einen signifikant geringeren Grad einer Mitralklappeninsuffizienz auf. Postoperativ glichen sich diese Unterschiede gegenüber den Patienten ohne vorherige perkutane transluminale septale Myokardablation an und es zeigte sich ein vergleichbares Endergebnis.

Bezüglich der postoperativen Neuimplantationsrate an Herzschrittmachern aufgrund eines atrioventrikulären Blocks Grad III zeigte sich zwischen Patienten mit und ohne vorherige perkutane transluminale septale Myokardablation kein signifikanter Unterschied ($p = 0,21$). Ein als permanent beschriebener atrioventrikulärer Block Grad III trat jedoch signifikant häufiger bei Patienten mit vorheriger perkutaner transluminaler septaler Myokardablation auf ($p = 0,0454$).

Die Analyse der perioperativen Komplikationen zeigte lediglich für einen Parameter einen signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen. So waren eine dekompensierte Mitralklappeninsuffizienz mit Indikation zur notfallmäßigen operativen Revision ausschließlich bei Patienten mit vorheriger perkutaner transluminaler septaler Myokardablation aufgetreten („PTSMA“: 9,38 %, $n = 3/32$; „Keine PTSMA“: 0,00 %, $n = 0/86$; $p = 0,019$). Hinsichtlich der perioperativen Mortalität zeigte sich zwischen Patienten mit und ohne vorherige perkutane transluminale septale Myokardablation kein signifikanter Unterschied.

Hinsichtlich der Reduktion des Gradienten über dem linksventrikulären Ausflusstrakt sowie des Grades der Mitralklappeninsuffizienz als auch der periprozeduralen Mortalität suggerieren die Ergebnisse der vorliegenden Studie eine vergleichbare Effektivität und Sicherheit einer tiefen erweiterten Myektomie mit Mobilisation des Mitralklappenapparates für Patienten mit und ohne vorherige perkutane transluminale septale Myokardablation. Eine Ausnahme stellt die perioperative Entwicklung einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz dar, für deren Entwicklung Patienten mit vorheriger perkutaner transluminaler septaler Myokardablation gemäß den Daten der vorliegenden Studie ein erhöhtes Risiko haben. Auch traten ein permanenter atrioventrikulärer Block Grad III sowie ein Herzschrittmacher-Rhythmus in diesem Patientenkollektiv häufiger auf. Letztlich werden weitere Langzeitstudien notwendig sein, um die Chancen und Risiken einer tiefen erweiterten Myektomie mit Mobilisation des Mitralklappenapparates für Patienten mit und ohne vorherige perkutane transluminale septale Myokardablation zu evaluieren.

6 Literaturverzeichnis

- Aboulhosn J, Child JS (2006): Left ventricular outflow obstruction: subaortic stenosis, bicuspid aortic valve, supralvalvar aortic stenosis, and coarctation of the aorta. *Circulation* 114, 2412–2422
- Batzner A, Pfeiffer B, Neugebauer A, Aicha D, Blank C, Seggewiss H (2018): Survival after alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 72, 3087–3094
- Bogachev-Prokophiev A, Afanasyev A, Zheleznev S, Fomenko M, Sharifulin R, Kretov E, Karaskov A (2017): Mitral valve repair or replacement in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a prospective randomized study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 25, 356–362
- Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM, Nassenstein K, Schlosser T, Sabin GV, Sechtem U et al. (2010): Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 56, 875–887
- Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, Felker GM, Piña IL, O'Connor CM, Lindenfeld J et al. (2019): Clinical implications of the new york heart association classification. *J Am Heart Assoc* 8, e014240
- Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, Plein S, Popescu BA, D'Andrea A, Bruder O, Cosyns B, Davin L, Donal E et al. (2015): Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the european association of cardiovascular imaging endorsed by the saudi heart association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16, 280a–hh
- Cavalcante JL, Barboza JS, Lever HM (2012): Diversity of mitral valve abnormalities in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 54, 517–522
- Chiang YP, Shimada YJ, Ginns J, Weiner SD, Takayama H (2018): Septal myectomy for hypertrophic cardiomyopathy: important surgical knowledge and technical tips in the era of increasing alcohol septal ablation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 66, 192–200
- Collis RA, Rahman MS, Watkinson O, Guttman OP, O'Mahony C, Elliott PM (2018): Outcomes following the surgical management of left ventricular outflow tract obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 265, 62–70
- Cooper RM, Raphael CE, Liebrechts M, Anavekar NS, Veselka J (2017): New developments in hypertrophic cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 33, 1254–1265

- Cui H, Schaff HV, Nishimura RA, Geske JB, Dearani JA, Lahr BD, Ommen SR (2019): Conduction abnormalities and long-term mortality following septal myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 74, 645–655
- Dearani JA, Ommen SR, Gersh BJ, Schaff HV, Danielson GK (2007): Surgery insight: septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy—the mayo clinic experience. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 4, 503–512
- Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG, Najj P, Thamilarasan M, Lytle BW, Lever HM (2013): Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 128, 209–216
- Dörge H, Schmitto JD, Liakopoulos OJ, Walther S, Schöndube FA (2004): Extended myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy after failure or contraindication of septal ablation or with combined surgical procedures. *Thorac Cardiovasc Surg* 52, 344–348
- Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Bailey KR, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ (1997): Grading of mitral regurgitation by quantitative doppler echocardiography. *Circulation* 96, 3409–3415
- Efthimiadis GK, Pagourelis ED, Parcharidou D, Gossios T, Kamperidis V, Theofilogiannakos EK, Pappa Z, Meditskou S, Hadjimiliades S, Pliakos C et al. (2013): Clinical characteristics and natural history of hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction. *Circ J* 77, 2366–2374
- ElBardissi AW, Dearani JA, Nishimura RA, Ommen SR, Stulak JM, Schaff HV (2007): Septal myectomy after previous septal artery ablation in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 82, 1516–1522
- Elliott P, Baker R, Pasquale F, Quarta G, Ebrahim H, Mehta AB, Hughes DA, ACES study group (2011): Prevalence of anderson-fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the european anderson-fabry disease survey. *Heart* 97, 1957–1960
- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H et al. (2014): 2014 esc guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the european society of cardiology (esc). *Eur Heart J* 35, 2733–2779
- Faber L (2014): Percutaneous septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: from experiment to standard of care. *Adv Med* 2014, 464851

- Faber L, Seggewiss H, Gleichmann U (1998): Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 98, 2415–2421
- Faber L, Welge D, Fassbender D, Schmidt HK, Horstkotte D, Seggewiss H (2007): Percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: managing the risk of procedure-related AV conduction disturbances. *Int J Cardiol* 119, 163–167
- Falk RH (2005): Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 112, 2047–2060
- Fifer MA (2007): Controversies in cardiovascular medicine. Most fully informed patients choose septal ablation over septal myectomy. *Circulation* 116, 207–216
- Fifer MA, Vlahakes GJ (2008): Management of symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 117, 429–439
- Filla A, De Michele G, Cavalcanti F, Pianese L, Monticelli A, Campanella G, Coccozza S (1996): The relationship between trinucleotide (gaa) repeat length and clinical features in friedreich ataxia. *Am J Hum Genet* 59, 554–560
- Franke A, Schöndube FA, Kühl HP, Klues HG, Erena C, Messmer BJ, Flachskampf FA, Hanrath P (1998): Quantitative assessment of the operative results after extended myectomy and surgical reconstruction of the subvalvular mitral apparatus in hypertrophic obstructive cardiomyopathy using dynamic three-dimensional transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 31, 1641–1649
- Garcia-Villarreal OA (2013): ecomment. septal reduction therapy for hypertrophic cardiomyopathy: the need of experienced centers. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 16, 9–10
- Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, Naidu SS, Nishimura RA, Ommen SR, Rakowski H et al. (2011): 2011 accf/aha guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 124, 2761–2796
- Gilligan DM, Chan WL, Joshi J, Clarke P, Fletcher A, Krikler S, Oakley CM (1993): A double-blind, placebo-controlled crossover trial of nadolol and verapamil in mild and moderately symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 21, 1672–1679
- Guttmann OP, Rahman MS, O'Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM (2014): Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 100, 465–472

- Hagège AA, Desnos M (2009): New trends in treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Cardiovasc Dis* 102, 441–447
- Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, Mackey-Bojack S, Manning WJ, Udelson JE, Maron BJ (2006): Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 114, 216–225
- Henry WL, Clark CE, Epstein SE (1973): Asymmetric septal hypertrophy (ASH): the unifying link in the IHSS disease spectrum. Observations regarding its pathogenesis, pathophysiology, and course. *Circulation* 47, 827–832
- Ho CY (2010): Genetics and clinical destiny: improving care in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 122, 2430–2440
- Holmes DR, Valeti US, Nishimura RA (2005): Alcohol septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy: indications and technique. *Catheter Cardiovasc Interv* 66, 375–389
- Hong JH, Schaff HV, Nishimura RA, Abel MD, Dearani JA, Li Z, Ommen SR (2016): Mitral regurgitation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: implications for concomitant valve procedures. *J Am Coll Cardiol* 68, 1497–1504
- Hradec J, Marek J, Petrášek J (1988): The nature of cardiac hypertrophy in acromegaly: an echocardiographic study. *Cor Vasa* 30, 186–199
- Huddle KR, Kalliatakis B, Skoularigis J (1996): Pheochromocytoma associated with clinical and echocardiographic features simulating hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Chest* 109, 1394–1397
- Iacovoni A, Spirito P, Simon C, Iacone M, Di Dedda G, De Filippo P, Pentiricci S, Boni L, Senni M, Gavazzi A, Ferrazzi P (2012): A contemporary European experience with surgical septal myectomy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 33, 2080–2087
- Jarzemowski TM, John E, Panaro F, Manzelli A, Cabrera A, Greco A, Varga P, Sankary H, Testa G, Benedetti E (2005): Reversal of tacrolimus-related hypertrophic obstructive cardiomyopathy 5 years after kidney transplant in a 6-year-old recipient. *Pediatr Transplant* 9, 117–121
- Jensen MK, Prinz C, Horstkotte D, van Buuren F, Bitter T, Faber L, Bundgaard H (2013): Alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: low incidence of sudden cardiac death and reduced risk profile. *Heart* 99, 1012–1017

- Kassem HS, Azer RS, Saber-Ayad M, Ayad MS, Moharem-Elgamal S, Magdy G, Elguindy A, Cecchi F, Olivotto I, Yacoub MH (2013): Early results of sarcomeric gene screening from the egyptian national ba-hcm program. *J Cardiovasc Transl Res* 6, 65–80
- Keane D, Hynes B, King G, Shiels P, Brown A (2007): Feasibility study of percutaneous transvalvular endomyocardial cryoablation for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Invasive Cardiol* 19, 247–251
- Kim LK, Swaminathan RV, Looser P, Minutello RM, Wong SC, Bergman G, Naidu SS, Gade CLF, Charitakis K, Singh HS et al. (2016): 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, 324–332
- Klues HG, Roberts WC, Maron BJ (1991): Anomalous insertion of papillary muscle directly into anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy: significance in producing left ventricular outflow obstruction. *Circulation* 84, 1188–1197
- Kofflard MJ, van Herwerden LA, Waldstein DJ, Ruygrok P, Boersma E, Taams MA, Ten Cate FJ (1996): Initial results of combined anterior mitral leaflet extension and myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 28, 197–202
- Kovacic JC, Muller D (2003): Hypertrophic cardiomyopathy: state-of-the-art review, with focus on the management of outflow obstruction. *Intern Med J* 33, 521–529
- Kuhn H, Lawrenz T, Lieder F, Leuner C, Strunk-Mueller C, Obergassel L, Bartelsmeier M, Stellbrink C (2008): Survival after transcatheter ablation of septal hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (tash): a 10 year experience. *Clin Res Cardiol* 97, 234–243
- Kunkala MR, Schaff HV, Nishimura RA, Abel MD, Sorajja P, Dearani JA, Ommen SR (2013): Transapical approach to myectomy for midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 96, 564–570
- Kwon DH, Kapadia SR, Tuzcu EM, Halley CM, Gorodeski EZ, Curtin RJ, Thamilarasan M, Smedira NG, Lytle BW, Lever HM et al. (2008): Long-term outcomes in high-risk symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing alcohol septal ablation. *JACC Cardiovasc Interv* 1, 432–438
- Lagedrost SJ, Sutton MSJ, Cohen MS, Satou GM, Kaufman BD, Perlman SL, Rummey C, Meier T, Lynch DR (2011): Idefene in friedreich ataxia cardiomyopathy: results from a 6-month phase III study (ionia). *Am Heart J* 161, 639–645

- Lawrenz T, Borchert B, Leuner C, Bartelsmeier M, Reinhardt J, Strunk-Mueller C, Meyer Zu Vilsendorf D, Schloesser M, Beer G, Lieder F et al. (2011): Endocardial radiofrequency ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results and 6 months' follow-up in 19 patients. *J Am Coll Cardiol* 57, 572–576
- Leonardi RA, Kransdorf EP, Simel DL, Wang A (2010): Meta-analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment. *Circ Cardiovasc Interv* 3, 97–104
- Levine RA, Vlahakes GJ, Lefebvre X, Guerrero JL, Cape EG, Yoganathan AP, Weyman AE (1995): Papillary muscle displacement causes systolic anterior motion of the mitral valve: experimental validation and insights into the mechanism of subaortic obstruction. *Circulation* 91, 1189–1195
- Liebrechts M, Vriesendorp PA, Mahmoodi BK, Schinkel AFL, Michels M, ten Berg JM (2015): A systematic review and meta-analysis of long-term outcomes after septal reduction therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 3, 896–905
- Limongelli G, Masarone D, D'Alessandro R, Elliott PM (2012): Mitochondrial diseases and the heart: an overview of molecular basis, diagnosis, treatment and clinical course. *Future Cardiol* 8, 71–88
- Lisboa LAF, Dallan LAO, Pomerantzeff PMA, de Oliveiras SA, Jatene FB, Stolf NAG (2011): Long term results of septal myectomy in the treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 26, 86–92
- Lopes LR, Zekavati A, Syrris P, Hubank M, Giambartolomei C, Dalageorgou C, Jenkins S, McKenna W, UK10K Consortium, Plagnol V et al. (2013): Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing. *J Med Genet* 50, 228–239
- Marian AJ, Braunwald E (2017): Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Circ Res* 121, 749–770
- Maron BJ (2002): Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 287, 1308–1320
- Maron BJ (2004): Hypertrophic cardiomyopathy: an important global disease. *Am J Med* 116, 63–65
- Maron BJ, Nishimura RA (2014): Surgical septal myectomy versus alcohol septal ablation: assessing the status of the controversy in 2014. *Circulation* 130, 1617–1624

- Maron BJ, Olivotto I, Bellone P, Conte MR, Cecchi F, Flygenring BP, Casey SA, Gohman TE, Bongioanni S, Spirito P (2002): Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 39, 301–307
- Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shah PM, Spencer WH, Spirito P, Ten Cate FJ et al. (2003): American college of cardiology/european society of cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. a report of the american college of cardiology foundation task force on clinical expert consensus documents and the european society of cardiology committee for practice guidelines. *Eur Heart J* 24, 1965–1991
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB (2006): Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an american heart association scientific statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention. *Circulation* 113, 1807–1816
- Maron BJ, Seidman CE, Ackerman MJ, Towbin JA, Maron MS, Ommen SR, Nishimura RA, Gersh BJ (2009): How should hypertrophic cardiomyopathy be classified?: what's in a name? dilemmas in nomenclature characterizing hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Genet* 2, 81–85
- Maron BJ, Yacoub M, Dearani JA (2011): Controversies in cardiovascular medicine. benefits of surgery in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: bring septal myectomy back for european patients. *Eur Heart J* 32, 1055–1058
- Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Haas TS, Chan RHM, Udelson JE, Garberich RF, Lesser JR, Appelbaum E, Manning WJ et al. (2013): Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy ≥ 60 years of age. *Circulation* 127, 585–593
- Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivotto I, Maron MS (2014): Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 64, 83–99
- Maron BJ, Dearani JA, Ommen SR, Maron MS, Schaff HV, Nishimura RA, Ralph-Edwards A, Rakowski H, Sherrid MV, Swistel DG et al. (2015): Low operative mortality achieved with surgical septal myectomy: role of dedicated hypertrophic cardiomyopathy centers in the management of dynamic subaortic obstruction. *J Am Coll Cardiol* 66, 1307–1308

- Maron BJ, Rowin EJ, Udelson JE, Maron MS (2018): Clinical spectrum and management of heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 6, 353–363
- Maron MS (2012): Clinical utility of cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 14, 13
- Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, Cecchi F, Maron BJ (2003): Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 348, 295–303
- Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Haas TS, Lesser JR, Udelson JE, Ackerman MJ, Maron BJ (2008): Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 118, 1541–1549
- Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, Buross J, Gibson CM, Olivotto I, Biller L, Lesser JR, Udelson JE, Manning WJ et al. (2009): Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 54, 220–228
- Maron MS, Olivotto I, Harrigan C, Appelbaum E, Gibson CM, Lesser JR, Haas TS, Udelson JE, Manning WJ, Maron BJ (2011): Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 124, 40–47
- McIntosh CL, Maron BJ, Cannon RO, Klues HG (1992): Initial results of combined anterior mitral leaflet plication and ventricular septal myotomy-myectomy for relief of left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 86, 60–67
- McLeod CJ, Ommen SR, Ackerman MJ, Weivoda PL, Shen WK, Dearani JA, Schaff HV, Tajik AJ, Gersh BJ (2007): Surgical septal myectomy decreases the risk for appropriate implantable cardioverter defibrillator discharge in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 28, 2583–2588
- McLeod CJ, Ackerman M, Nishimura AR, Tajik J, Gersh JB, Ommen SR (2009): Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 54, 229–233
- Merrill WH, Friesinger GC, Graham TP, Byrd BF, Drinkwater DC, Christian KG, Bender HW (2000): Long-lasting improvement after septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 69, 1732–1735
- Messmer BJ, Klues HG, Reith S, Schoendube FA, Hanrath P (1998): Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Adv Card Surg* 10, 245–270

- Minakata K, Dearani JA, Nishimura RA, Maron BJ, Danielson GK (2004): Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy with anomalous mitral papillary muscles or chordae. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127, 481–489
- Minami K, Boethig D, Woltersdorf H, Seifert D, Körfer R (2002): Long term follow-up of surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy (hocm): the role of concomitant cardiac procedures. *Eur J Cardiothorac Surg* 22, 206–210
- Minami Y, Kajimoto K, Terajima Y, Yashiro B, Okayama D, Haruki S, Nakajima T, Kawashiro N, Kawana M, Hagiwara N (2011): Clinical implications of midventricular obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 57, 2346–2355
- Morita H, Rehm HL, Menesses A, McDonough B, Roberts AE, Kucherlapati R, Towbin JA, Seidman JG, Seidman CE (2008): Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med* 358, 1899–1908
- Morrow AG, Roberts WC, Ross J, Fisher RD, Behrendt DM, Mason DT, Braunwald E (1968a): Obstruction to left ventricular outflow: current concepts of management and operative treatment. *Ann Intern Med* 69, 1255–1286
- Morrow AG, Fogarty TJ, Hannah H, Braunwald E (1968b): Operative treatment in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: techniques, and the results of preoperative and postoperative clinical and hemodynamic assessments. *Circulation* 37, 589–596
- Nagueh SF, Groves BM, Schwartz L, Smith KM, Wang A, Bach RG, Nielsen C, Leya F, Buergler JM, Rowe SK et al. (2011): Alcohol septal ablation for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a multicenter north american registry. *J Am Coll Cardiol* 58, 2322–2328
- Nielles-Vallespin S, Khalique Z, Ferreira PF, de Silva R, Scott AD, Kilner P, McGill LA, Giannakidis A, Gatehouse PD, Ennis D et al. (2017): Assessment of myocardial microstructural dynamics by in vivo diffusion tensor cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 69, 661–676
- Nistri S, Olivotto I, Betocchi S, Losi MA, Valsecchi G, Pinamonti B, Conte MR, Casazza F, Galderisi M, Maron BJ et al. (2006): Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the italian registry for hypertrophic cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 98, 960–965
- O’Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, Webb J, Kulkarni M, Dawson D, Sulaiibeekh L et al. (2010): Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 56, 867–874

- Olivotto I, Ommen SR, Maron MS, Cecchi F, Maron BJ (2007): Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: will there ever be a randomized trial? *J Am Coll Cardiol* 50, 831–834
- Olivotto I, Maron MS, Autore C, Lesser JR, Rega L, Casolo G, De Santis M, Quarta G, Nistri S, Cecchi F et al. (2008): Assessment and significance of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 52, 559–566
- O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ et al. (2014): A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (hcm risk-scd). *Eur Heart J* 35, 2010–2020
- Ommen SR, Thomson HL, Nishimura RA, Tajik AJ, Schaff HV, Danielson GK (2002): Clinical predictors and consequences of atrial fibrillation after surgical myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 89, 242–244
- Ommen SR, Maron BJ, Olivotto I, Maron MS, Cecchi F, Betocchi S, Gersh BJ, Ackerman MJ, McCully RB, Dearani JA et al. (2005): Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 46, 470–476
- Pasqualucci D, Fornaro A, Castelli G, Rossi A, Arretini A, Chiriatti C, Targetti M, Girolami F, Corda M, Orrù P et al. (2015): Clinical spectrum, therapeutic options, and outcome of advanced heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 8, 1014–1021
- Providencia R, Elliott P, Patel K, McCready J, Babu G, Srinivasan N, Bronis K, Papageorgiou N, Chow A, Rowland E et al. (2016): Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 102, 1533–1543
- Puntmann VO, Gebker R, Duckett S, Mirelis J, Schnackenburg B, Graefe M, Razavi R, Fleck E, Nagel E (2013): Left ventricular chamber dimensions and wall thickness by cardiovascular magnetic resonance: comparison with transthoracic echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 14, 240–246
- Quintana E, Sabate-Rotes A, Maleszewski JJ, Ommen SR, Nishimura RA, Dearani JA, Schaff HV (2015): Septal myectomy after failed alcohol ablation: Does previous percutaneous intervention compromise outcomes of myectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg* 150, 159–167
- Rastegar H, Boll G, Rowin EJ, Dolan N, Carroll C, Udelson JE, Wang W, Carpino P, Maron BJ, Maron MS et al. (2017): Results of surgical septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the tufts experience. *Ann Cardiothorac Surg* 6, 353–363

- Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, Benaiche A, Isnard R, Dubourg O, Burban M et al. (2003): Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 107, 2227–2232
- Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, Casey SA, Panse P, Panse N, Weil J, Zenovich AG, Maron BJ (2005): Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 112, 855–861
- Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, Garberich RF, Wang W, Link MS, Maron MS (2017): Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: implications for risk stratification and management. *J Am Coll Cardiol* 69, 761–773
- Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, Boyé P, Zagrosek A, Dietz R, Schulz-Menger J (2009): Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol* 53, 284–291
- Sachtleben TR, Berg KE, Elias BA, Cheatham JP, Felix GL, Hofschire PJ (1993): The effects of anabolic steroids on myocardial structure and cardiovascular fitness. *Med Sci Sports Exerc* 25, 1240–1245
- Said SM, Schaff HV, Abel MD, Dearani JA (2012): Transapical approach for apical myectomy and relief of midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Card Surg* 27, 443–448
- Schaff HV, Dearani JA, Ommen SR, Sorajja P, Nishimura RA (2012): Expanding the indications for septal myectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of operation in patients with latent obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 143, 303–309
- Schoendube FA, Klues HG, Reith S, Messmer BJ (1994): Surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with combined myectomy, mobilisation and partial excision of the papillary muscles. *Eur J Cardiothorac Surg* 8, 603–608
- Schoendube FA, Klues HG, Reith S, Flachskampf FA, Hanrath P, Messmer BJ (1995): Long-term clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular mitral apparatus. *Circulation* 92, 122–127
- Schönbeck MH, Brunner-La Rocca HP, Vogt PR, Lachat ML, Jenni R, Hess OM, Turina MI (1998): Long-term follow-up in hypertrophic obstructive cardiomyopathy after septal myectomy. *Ann Thorac Surg* 65, 1207–1214
- Schöndube FA, Schmitto JD (2008): Chirurgische Therapie der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOcm). *Z Herz Thorax Gefasschir* 22, 300–306

- Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, Burgstahler C, Cademartiri F, de Feyter P, George R, Kaufmann P, Kopp AF, Knuuti J et al. (2008): Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a writing group deployed by the working group nuclear cardiology and cardiac ct of the european society of cardiology and the european council of nuclear cardiology. *Eur Heart J* 29, 531–556
- Sellers RD, Levy MJ, Amplatz K, Lillehei CW (1964): Left retrograde cardioangiography in acquired cardiac disease: technic, indications and interpretations in 700 cases. *Am J Cardiol* 14, 437–447
- Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ (2015): New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 65, 1249–1254
- Seward JB, Hebl VB (2014): Left atrial anatomy and physiology: echo/doppler assessment. *Curr Opin Cardiol* 29, 403–407
- Sherrid MV, Chaudhry FA, Swistel DG (2003): Obstructive hypertrophic cardiomyopathy: echocardiography, pathophysiology, and the continuing evolution of surgery for obstruction. *Ann Thorac Surg* 75, 620–632
- Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, Casey S, Maron BJ (2005): Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 45, 1251–1258
- Sherrid MV, Balaram S, Kim B, Axel L, Swistel DG (2016): The mitral valve in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a test in context. *J Am Coll Cardiol* 67, 1846–1858
- Sigwart U (1995): Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 346, 211–214
- Sigwart U, Maron BJ, Nishimura RA, Danielson GK (1999): Pitfalls in clinical recognition and a novel operative approach for hypertrophic cardiomyopathy with severe outflow obstruction due to anomalous papillary muscle. *Circulation* 100, e99
- Sorajja P, Valeti U, Nishimura RA, Ommen SR, Rihal CS, Gersh BJ, Hodge DO, Schaff HV, Holmes DR (2008): Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 118, 131–139
- Sorajja P, Ommen SR, Holmes DR, Dearani JA, Rihal CS, Gersh BJ, Lennon RJ, Nishimura RA (2012): Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 126, 2374–2380

- Sorajja P, Binder J, Nishimura RA, Holmes DR, Rihal CS, Gersh BJ, Bresnahan JF, Ommen SR (2013): Predictors of an optimal clinical outcome with alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 81, 58–67
- stewart wj, schiavone wa, salcedo ee, lever hm, cosgrove dm, gill cc (1987): intraoperative doppler echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: correlations with the obstructive gradient. *J Am Coll Cardiol* 10, 327–335
- Stroumpoulis KI, Pantazopoulos IN, Xanthos TT (2010): Hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *World J Cardiol* 2, 289–298
- Sumpter MD, Tatro LS, Stoecker WV, Rader RK (2012): Evidence for risk of cardiomyopathy with hydroxychloroquine. *Lupus* 21, 1594–1596
- Swistel DG, Balaram SK (2006): Resection, plication, release: the rpr procedure for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Anadolu Kardiyol Derg* 6, 31–36
- Syska P, Przybylski A, Chojnowska L, Lewandowski M, Sterliński M, Maciag A, Gepner K, Pytkowski M, Kowalik I, Maczyńska-Mazuruk R et al. (2010): Implantable cardioverter-defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy: efficacy and complications of the therapy in long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 21, 883–889
- Talreja DR, Nishimura RA, Edwards WD, Valeti US, Ommen SR, Tajik AJ, Dearani JA, Schaff HV, Holmes DR (2004): Alcohol septal ablation versus surgical septal myectomy: comparison of effects on atrioventricular conduction tissue. *J Am Coll Cardiol* 44, 2329–2332
- Tang B, Song Y, Cheng S, Cui H, Ji K, Zhao S, Wang S (2019): In-hospital postoperative atrial fibrillation indicates a poorer clinical outcome after myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 26, 22–29
- Tripodskiadis F, Pieske B, Butler J, Parissis J, Giamouzis G, Skoularigis J, Brutsaert D, Boudoulas H (2016): Global left atrial failure in heart failure. *Eur J Heart Fail* 18, 1307–1320
- Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, Roth-Kleiner M, Mivelaz Y, Sekarski N, Ruiz J, Meijboom EJ (2007): Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J* 28, 1319–1325
- Valeti US, Nishimura RA, Holmes DR, Araoz PA, Glockner JF, Breen JF, Ommen SR, Gersh BJ, Tajik AJ, Rihal CS et al. (2007): Comparison of surgical septal myectomy and alcohol septal ablation with cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 49, 350–357

- van der Lee C, Kofflard MJM, van Herwerden LA, Vletter WB, ten Cate FJ (2003): Sustained improvement after combined anterior mitral leaflet extension and myectomy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 108, 2088–2092
- Van Driest SL, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ (2005): Yield of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 80, 739–744
- Varma PK, Neema PK (2014): Hypertrophic cardiomyopathy: part 1: introduction, pathology and pathophysiology. *Ann Card Anaesth* 17, 118–124
- Veselka J, Zemánek D, Tomasov P, Duchonová R, Linhartová K (2009): Alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: ultra-low dose of alcohol (1 ml) is still effective. *Heart Vessels* 24, 27–31
- Veselka J, Jensen MK, Liebrechts M, Januska J, Krejci J, Bartel T, Dabrowski M, Hansen PR, Bundgaard H, Steggerda R et al. (2016): Low procedure-related mortality achieved with alcohol septal ablation in european patients. *Int J Cardiol* 209, 194–195
- Vriesendorp PA, Liebrechts M, Steggerda RC, Schinkel AFL, Willems R, Ten Cate FJ, van Cleemput J, Ten Berg JM, Michels M (2014): Long-term outcomes after medical and invasive treatment in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2, 630–636
- Vriesendorp PA, Schinkel AFL, Soliman OII, Kofflard MJM, de Jong PL, van Herwerden LA, Ten Cate FJ, Michels M (2015): Long-term benefit of myectomy and anterior mitral leaflet extension in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 115, 670–675
- Wang S, Luo M, Sun H, Song Y, Yin C, Wang L, Hui R, Hu S (2013): A retrospective clinical study of transaortic extended septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in china. *Eur J Cardiothorac Surg* 43, 534–540
- Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NAM, Page RL, Ezekowitz MD, Slotwiner DJ, Jackman WM et al. (2011): 2011 Accf/aha/hrs focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 57, 223–242
- Weng Z, Yao J, Chan RH, He J, Yang X, Zhou Y, He Y (2016): Prognostic value of lge-cmr in hcm: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 9, 1392–1402
- Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, Williams WG (1985): Hypertrophic cardiomyopathy: the importance of the site and the extent of hypertrophy: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 28, 1–83

- Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG (1995): Hypertrophic cardiomyopathy: clinical spectrum and treatment. *Circulation* 92, 1680–1692
- Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, Towbin JA, Connuck DM, Messere JE, Lipshultz SE (2012): Outcomes in children with noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the pediatric cardiomyopathy registry. *Am Heart J* 164, 442–448
- Woo A, Williams WG, Choi R, Wigle ED, Rozenblyum E, Fedwick K, Siu S, Ralph-Edwards A, Rakowski H (2005): Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 111, 2033–2041
- Yang YJ, Fan CM, Yuan JQ, Wang SY, Song YH, Qiao SB, You SJ, Wang ZM, Duan FJ, Li YS (2016): Effectiveness of alcohol septal ablation versus transaortic extended myectomy in hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction. *J Interv Cardiol* 29, 619–627
- Yu EH, Omran AS, Wigle ED, Williams WG, Siu SC, Rakowski H (2000): Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: relationship to obstruction and relief with myectomy. *J Am Coll Cardiol* 36, 2219–2225

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. G. Hasenfuß für seinen Rat und seine Unterstützung bei der Vervollständigung meiner Dissertation.