



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN



Fakultät für Medizin

Klinische Langzeitergebnisse der chirurgischen septalen Myektomie bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie im Kindes- und Säuglingsalter

Julia Katharina Schleihauf

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Marcus Makowski

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Peter Ewert
2. Prof. Dr. Jürgen Hörer

Die Dissertation wurde am 11.01.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.07.2022 angenommen.

Vorbemerkung

Bei der folgenden Dissertation wird die Form der publikationsbasierten Promotion (gemäß TUM Promotionsordnung §6) gewählt, basierend auf zwei akzeptierten Publikationen in Erstautorenschaft der Autorin dieser Dissertation. Den beiden im Anhang befindlichen Originalarbeiten kann jeweils die detaillierte Ausführung zu Einleitung, Methodik, Ergebnissen und Diskussion entnommen werden. Im Folgenden finden sich ein zusammenfassender Einleitungs- und Methodenteil sowie ein themenübergreifender Diskussionsteil, welcher die Relevanz der vorgestellten Arbeit vor dem aktuellen wissenschaftlichen Hintergrund darstellt.

Inhaltsverzeichnis

Abstract (deutsch)	I
Abstract (englisch)	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Formelverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie	2
1.2 Krankheitsverlauf und Symptomatik	4
1.3 Diagnostik	5
1.4 Therapiemöglichkeiten	7
1.4.1 Medikamentöse Therapie	7
1.4.2 Prävention eines plötzlichen Herztodes mittels Implantierbarem Kardioverter-Defibrillator (ICD)	8
1.4.3 Septale Myektomie	8
1.4.4 Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie.....	9
1.4.5 Herztransplantation	10
1.4.6 Therapeutischer Ausblick	10
2 Studienziel	11
3 Material und Methoden	12
3.1 Patientenkollektive und retrospektive Datenerhebung	12
3.2 Septale Myektomie und histopathologische Evaluation	14
3.3 Prospektive Datenerhebung	14
3.3.1 Klinische Untersuchung.....	15
3.3.2 Echokardiographie	15
3.3.3 Elektrokardiographie.....	15
3.3.4 Spiroergometrie	15
3.3.5 Magnetresonanztomographie	16
3.3.6 Genetische Untersuchung.....	18
3.4 Statistische Datenauswertung	18
4 Ergebnisse/ Publikationszusammenfassungen	20
4.1 Publikation I: „Clinical long-term outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in infants“	20
4.2 Publikation II: “No increased extracellular volume fraction or conduction time after childhood septal myectomy”	21
5 Publikationsübergreifende Diskussion	22
5.1 Diskussion des Studienaufbaus und der verwendeten Methoden	22
5.2 Diskussion der Ergebnisse	23
5.2.1 Genetik, Echokardiographie und Elektrokardiographie	23
5.2.2 MRT und Histopathologie	28

6 Zusammenfassung	30
Publikationsverzeichnis.....	XXXI
Literaturverzeichnis	XXXII
Danksagung	XLVII

Abstract (deutsch)

Die chirurgische septale Myektomie ist der Goldstandard zur Behandlung einer medikamentös therapierefraktären hypertroph-obstruktiven Kardiomyopathie im Kindesalter. Die vorliegende publikationsbasierte Dissertation wertet die Langzeitergebnisse der septalen Myektomie im Kindes- und Säuglingsalter aus.

Im ersten Studienteil sollen die perioperativen Risiken und Langzeitergebnisse einer septalen Myektomie im Säuglingsalter im Vergleich zu einer Myektomie zwischen dem ersten und dem 18. Lebensjahr analysiert werden.

Der zweite Studienteil untersucht die nach einer Myektomie potentiell vermehrte fokale sowie interstitielle Fibrosebildung im Myokard, vor allem im Hinblick auf das Risiko resultierender Arrhythmien. Hierzu werden kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie-Untersuchungen des Herzens von pädiatrischen Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie mit und ohne vorangegangene septale Myektomie verglichen.

Zusammenfassend kann die chirurgische septale Myektomie im Kindesalter und insbesondere auch im Säuglingsalter als sicheres und effektives Verfahren zur Behandlung therapierefraktärer Symptome einer hypertrophen Kardiomyopathie empfohlen werden. Die heterogene Krankheitsätiologie der hypertrophen Kardiomyopathie im Kindesalter verbleibt ohne signifikanten Einfluss auf das Operationsergebnis. Allerdings kommt es nach einer septalen Myektomie im Säuglingsalter häufiger zu einer wiederkehrenden oder verbleibenden Ausflustraktobstruktion mit der Notwendigkeit zur Re-Operation. Die Analyse postoperativer myokardialer Veränderungen anhand kardialer Magnetresonanztomographien zeigt keine vermehrte Myokardfibrose oder neu aufgetretene maligne Rhythmusstörungen nach einer septalen Myektomie im Kindesalter.

Abstract (englisch)

Surgical septal myectomy is the current gold-standard to treat drug-refractory symptoms of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. The present publication-based dissertation analyzes the long-term outcome of this procedure in children and infants.

The objective of the first part of this study is to assess the perioperative and long-term clinical outcome of surgical septal myectomy performed during infancy compared to the same procedure performed between 1 and 18 years of age.

The second part of the study focuses on the possibility of postoperative increased focal and interstitial myocardial fibrosis, with special regard to the resulting risk of rhythm disturbances. For this purpose, contrast-enhanced magnetic resonance imagings of the heart of pediatric patients with hypertrophic cardiomyopathy with and without previously performed surgical septal myectomy are compared.

In summary, surgical septal myectomy can be recommended as a safe and effective procedure to relieve drug-refractory symptoms in children and especially infants with hypertrophic obstructive cardiomyopathy, despite a heterogeneous genetic etiology and a higher reoperation rate in infants. Focused analysis of postoperative myocardial changes on cardiac magnetic resonance imaging shows no increased myocardial fibrosis or new occurrence of rhythm disturbances after childhood septal myectomy.

Abkürzungsverzeichnis

ATPase	Adenosin-Triphosphat spaltendes Enzym
BRAF	Isoform B der „rapidly accelerated fibrosarcoma“-Proteinkinase
Ca ²⁺	Zweiwertiges Kalzium
CW-Doppler	Continous-wave-Doppler
ECV	Extracellular volume fraction
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
ICD	Implantierbarer-Kardioverter-Defibrillator
KM	Kontrastmittel
LGE	Late gadolinium enhancement
MAPK	„Mitogen activated“-Proteinkinase
MRT	Magnetresonanztomographie
MYBPC	Myosin binding protein C
MYH	Myosin heavy chain (schwere β -Kette des Myosins)
NSML	Noonan-Syndrom mit multiplen Lentiginen
NYHA	New York Heart Association
PRKAG2	Protein kinase AMP-activated non-catalytic subunit gamma 2
PTPN11	Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11
RAF1	Isoform 1 (C) der „rapidly accelerated fibrosarcoma“-Proteinkinase
RAS	„Rat-sarcoma“-Proteinkinase
RIT1	„RAS like without CAAX 1“- Proteinkinase
SAM	Systolic anterior motion of the mitral valve
SOS1	„Son of sevenless homolog 1“-Protein
TASH	Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Sarkomers und Flussdiagramm des pathophysiologischen Mechanismus der Transformation vom HCM-Genotyp zum HCM-Phänotyp	3
Abbildung 2: Schematische Darstellung eines hypertrophierten Herzens. Ansicht von ventral, Schnitt dorsal der Pulmonalarterie.....	9
Abbildung 3: Patientenkollektiv des ersten Studienabschnittes.....	13
Abbildung 4: Patientenkollektiv des zweiten Studienabschnittes	14
Abbildung 5: Kardio-MRT mit Nachweis von LGE.....	17
Abbildung 6: T1-Sequenzen eines Kardio-MRTs vor und nach Kontrastmittelgabe.	18

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zeitliche Entwicklung der Diagnosestellung einer HCM im Kindesalter am Deutschen Herzzentrum in München (Schleihauf, Cleuziou et al. 2018)	22
Tabelle 2: Septale Myektomie im Säuglingsalter, Beta-Blocker-Dosierung und Einsatz des Antiarrhythmikums Disopyramide im Zeitverlauf von 1978-2015 (Schleihauf, Cleuziou et al. 2018)	24

Formelverzeichnis

Formel 1: Vereinfachte Bernoulli-Gleichung.....	6
Formel 2: Algorithmus zur Berechnung des ECV.....	16

1 Einleitung

„Kardiale Subaortenstenose“ lautete der Titel eines Fallberichts von Henri Liouville aus dem Jahr 1869, in welchem erstmals eine rapide zum Tode führende Erkrankung einer 75-jährigen Frau mit autoptisch ausgeprägter konzentrischer Hypertrophie des linken Ventrikels und konsekutiver Einengung des linksventrikulären Ausflustraktes beschrieben wird ((Liouville 1869) entnommen aus (Braunwald 2012)).

Fast hundert Jahre später, in den 1950er und 1960er Jahren, summierten sich schließlich Berichte vergleichbarer, oft familiär gehäuft auftretender Herzinsuffizienz-Fälle, welche durch eine links- und gelegentlich auch rechtsventrikuläre Hypertrophie mit oder ohne Einengung des jeweiligen Ausflustraktes charakterisiert sind (Levy and Von Glahn 1944, Evans 1949, Bercu, Diettert et al. 1958). 1958 konnte Teare erstmals einen Zusammenhang zwischen einer vorliegenden asymmetrischen Herzhypertrophie und unerklärten plötzlichen Todesfällen im jungen Erwachsenenalter feststellen (Teare 1958). Diese Beobachtung konnte in den folgenden Jahrzehnten von mehreren Autoren bestätigt und zunehmend Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod identifiziert werden (Maron, Roberts et al. 1982, Maron, Epstein et al. 1986, McKenna and Camm 1989, Elliott, Poloniecki et al. 2000, Maron 2010). Mit der Hypertrophie einhergehend findet sich häufig eine ausgeprägte diastolische und systolische Funktionsstörung mit progredienter Herzinsuffizienzsymptomatik sowie ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien (Wigle, Sasson et al. 1985). Als histopathologisches Charakteristikum der Erkrankung zeigt sich eine unstrukturierte Anordnung der deutlich hypertrophierten und bizarr verformten Herzmuskelzellen mit multiplen quer und senkrecht zueinander organisierten interzellulären Verbindungen und dazwischen liegenden fibrotischen Arealen. Diese zelluläre Architekturstörung wird im Englischen auch myofiber disarray und interstitial fibrosis genannt (Teare 1958, St John Sutton, Lie et al. 1980, Maron, Anan et al. 1981). Durch vermehrte Kollageneinlagerungen in Intima und Media der Koronararterienwände lässt sich außerdem meist ein eingeeengtes Koronararterienlumen mit daraus resultierenden Mikroperfusionsstörungen beobachten (Maron, Wolfson et al. 1986).

Da primär das hypertrophierte Septum für die Ausflustraktobstruktion und die Symptomatik der Patienten ursächlich erschien, wurden bereits um 1960 erste operative Therapieversuche mittels transaortaler septaler Myotomie/Myektomie entwickelt (Goodwin, Hollman et al. 1960). Am bekanntesten wurde die detaillierte Beschreibung der chirurgischen Erweiterung des linksventrikulären Ausflustraktes durch Morrow und Kollegen aus dem Jahr 1961 (Morrow and Brockenbrough 1961). Seit den 1980er Jahren wird die septale Myektomie auch im Kindesalter, in Abhängigkeit von der Erfahrung des durchführenden Zentrums, bei ca. 95% der betroffenen Patienten mit sehr guten perioperativen Ergebnissen, deutlicher Verbesserung der Symptome im Langzeitverlauf sowie signifikanter Reduktion des Ausflustraktgradienten durchgeführt (Williams and Rebeyka 1992, Stone, McIntosh et al. 1993, Theodoro, Danielson et al. 1996, Minakata, Dearani et al. 2005, Altarabsheh, Dearani et al. 2013). Bei einer HCM im Säuglings- oder Kleinkindesalter finden sich aufgrund einer sehr heterogenen Ätiologie deutliche Unterschiede im natürlichen Krankheitsverlauf im Vergleich zur

HCM im Erwachsenenalter. Insbesondere einer HCM-Erstmanifestation vor dem ersten Lebensjahr wird hierbei eine schlechte Prognose eingeräumt (Colan, Lipshultz et al. 2007).

Über den Einfluss einer septalen Myektomie in dieser Altersklasse ist zu Beginn dieser Studie wenig bekannt und soll daher im Folgenden näher beleuchtet werden.

1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie

Seit den späten 1980er Jahren wird oben beschriebene Erkrankung als hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) bezeichnet und ist heute mit einer Prävalenz im Erwachsenenalter von 1/200 bis 1/500 die häufigste vererbte kardiale Erkrankung (Maron and Epstein 1979, Emanuel, Marcomichelakis et al. 1983, Maron, Gardin et al. 1995, Semsarian, Ingles et al. 2015). Die Prävalenz der HCM im Kindesalter ist nicht bekannt, jedoch wird ausgehend von groß angelegten populationsbasierten Studien eine jährliche Inzidenz von 0,3 bis 0,5 Fällen pro 100.000 Kindern angenommen (Lipshultz, Sleeper et al. 2003, Nugent, Daubeney et al. 2005, Wilkinson, Westphal et al. 2015). Eine ethnisch bedingte Krankheitshäufung kann bislang nicht aufgezeigt werden, jedoch werden mehr HCM-Fälle beim männlichen als beim weiblichen Geschlecht beschrieben (Olivotto, Maron et al. 2005).

Aufgrund des beobachteten autosomal dominanten Erbgangs werden bereits früh genetische Studien der betroffenen Patienten initiiert (Jarcho, McKenna et al. 1989, Watkins, McKenna et al. 1995). Die meisten Fälle einer HCM lassen sich nach aktuellen Erkenntnissen auf eine oder mehrere von mehr als 1000 verschiedenen Mutationen in 11 verschiedenen Genen zurückführen. Diese kodieren für Proteine des myokardialen Sarkomers, der kleinsten kontraktile Einheit einer Herzmuskelzelle, oder für Proteine der das Sarkomer begrenzenden Z-Scheibe. In mehr als der Hälfte der Fälle findet sich eine krankheitsfördernde Mutation in Bereichen, welche entweder für die schwere β -Kette des Myosins (MYH7) oder das Myosin-Bindungsprotein C (MYBPC3) kodieren. Seltener von Mutationen betroffen sind die kardialen Troponine T und I, das Tropomyosin, die schwere α -Kette des Myosins, die leichten Myosinketten, Aktin und Titin (Seidman and Seidman 2011, Ho, Charron et al. 2015) (Abbildung 1).

Die Identifikation zahlreicher Mutationen in Genabschnitten, welche für Sarkomerbestandteile kodieren, legte die Hypothese nahe, dass jedwede Störung der myofilamentären Kontraktion und Relaxation zur Entwicklung der typischen myozytären Hypertrophie mit entsprechenden histopathologischen Veränderungen (Fibrose und myozytäre Architekturstörung) führen kann (Bonne, Carrier et al. 1998, Seidman and Seidman 2001).

Physiologischerweise kommt es beim Kontraktionsvorgang innerhalb eines Sarkomers zu einem Ineinanderschieben von dünnen Aktinfilamenten (assoziiert mit dem Troponinkomplex und Tropomyosin) und dicken Myosinfilamenten. Dieser sogenannte Gleitfilamentmechanismus wird über steigende zytosolische Kalziumspiegel (Ca^{2+}) induziert. Eine Bindung von Kalzium an Myosin führt über die enzymatische Spaltung von Adenosin-Triphosphat (ATPase-Aktivität) zu einer Konformitätsänderung des Myosinkopfes und somit zur Muskelkontraktion.

Verschiedene Studien zu den funktionellen Veränderungen, welche durch die unterschiedlichen HCM-Mutationen ausgelöst werden, deuten auf eine erhöhte Kalziumsensitivität der Myofilamente im frühen Krankheitsstadium hin, mit einer hieraus resultierenden gestörten Kalziumhomöostase (Nakaura, Morimoto et al. 1999, Fatkin, McConnell et al. 2000, Lan, Lee et al. 2013). Eine erhöhte

Kraftentwicklung und eine höhere Geschwindigkeit der myofilamentären Gleitbewegung bei gleichzeitig verringerter Relaxationsfähigkeit der betroffenen Fasern sind die Folge. Eine direkte oder indirekte Aktivierung von proliferativen Signalkaskaden führt im weiteren Krankheitsverlauf, so die aktuelle Vorstellung, schließlich zu einem unverhältnismäßigen Myozytenwachstum, einer Expansion des Interstitiums durch Fibroblasten und zu einer verfrühten Apoptoseinduktion mit fokaler und diffuser Narbenbildung (Seidman and Seidman 2001, Seidman and Seidman 2011). In der Folge kann es zu verschiedensten Krankheitsausprägungen von Herzrhythmusstörungen, Ausflusstraktobstruktion, zunehmender Herzinsuffizienzsymptomatik bis hin zum plötzlichen Herztod kommen (Marian and Braunwald 2017).

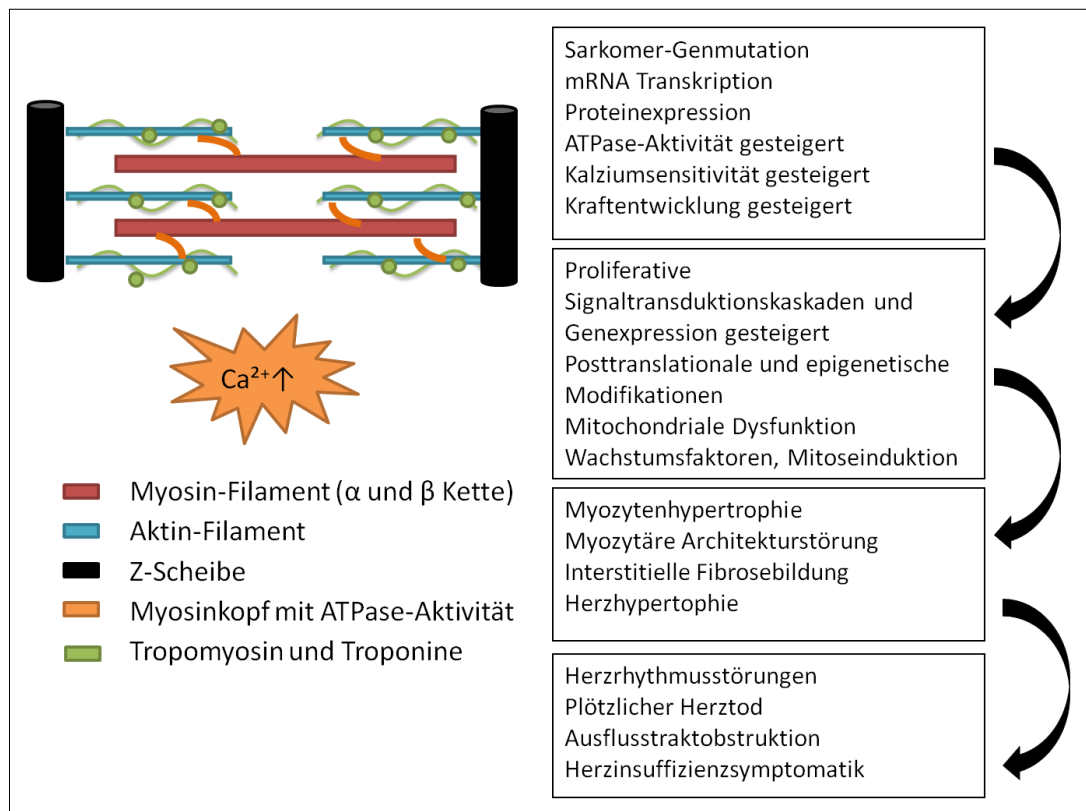


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Sarkomers und Flussdiagramm des pathophysiologischen Mechanismus der Transformation vom HCM-Genotyp zum HCM-Phänotyp

(Quelle: Rechts originalgetreue Übersetzung aus „Marian and Braunwald (2017)“, links eigene Darstellung in Anlehnung an „Seidman and Seidman (2011)“)

Besonders schwierig gestalten sich bislang Phänotyp-Genotyp- bzw. Genotyp-Phänotyp-Korrelationen. In der Folge komplexer epigenetischer und posttranslationaler Modifikationen sowie dem bislang weitestgehend unklaren Einfluss nicht-kodierender RNA-Abschnitte kommt es zu einer großen genetischen Variabilität und einer unvollständigen Penetranz HCM auslösender Mutationen. Von der Ausprägung der Hypertrophie, deren Verteilungsmuster oder den Krankheitssymptomen bzw. dem Verlauf kann daher derzeit in den meisten Fällen nicht sicher auf bestimmte zugrunde liegende Mutationen geschlossen werden. Auch kann auf dem Boden einer spezifischen Mutation bislang keine sichere Vorhersage hinsichtlich des Krankheitsverlaufes getroffen werden. (Towbin 2000, Ho, Charron et al. 2015, Yang, Li et al. 2015)

Darüber hinaus treten ca. 5-10% der HCM Erkrankungen nicht in der Folge einer Sarkomer-Mutation sondern im Rahmen metabolischer Störungen (Glykogenspeicherkrankheiten, lysosomale Speicherkrankheiten, mitochondrialen Störungen), neuromuskulärer Störungen (v.a. bei Friedreich Ataxie), endokrinologischen Störungen, nach Medikamentenmissbrauch, bei Autoimmunerkrankungen oder bei Malformationssyndromen auf (Elliott, Anastasakis et al. 2014).

Für die vorliegende Studie von herausragender Bedeutung ist die Beobachtung, dass vor allem die HCM im Säuglings- und Kleinkindesalter eine gehäufte Assoziation mit angeborenen metabolischen oder neuromuskulären Störungen sowie insbesondere mit Malformationssyndromen wie dem Noonan-Syndrom, dem Noonan-Syndrom mit multiplen Lentiginen (NSML, ehemals LEOPARD-Syndrom) oder dem Costello-Syndrom aufzeigt (Nugent, Daubeney et al. 2005, Colan, Lipshultz et al. 2007). Charakteristisch für Noonan-Syndrom-Patienten sind primär verschiedenste Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen wie Gesichtsdeformitäten (Makrozephalie, Hypertelorismus, tiefsitzende Ohren, breiter Halsansatz), eine geringe Körpergröße, hämatologische Veränderungen, mentale Retardierung sowie Seh- und Hörbeeinträchtigungen. Darüber hinaus finden sich jedoch auch in 14-20% der Fälle eine HCM sowie weitere angeborene Herzfehler (Colquitt and Noonan 2014, Prendiville, Gauvreau et al. 2014). Ausgelöst werden das Noonan-Syndrom wie auch das NSML und das Costello-Syndrom durch Mutationen in einer ubiquitär im Körper vorhandenen Signaltransduktionskaskade, dem ras sarcoma/mitogen activated protein-Kinase-Signalweg (RAS/MAP-Kinase-Signalweg), weshalb sie auch als „Rasopathien“ bezeichnet werden. Verschiedenste Stimuli (Wachstumsfaktoren, Hormone, Zell-Zell-Interaktionen etc.) beeinflussen über diese Signaltransduktionskaskade multiple intrazelluläre Prozesse wie Wachstum, Differenzierung, Migration und Zelltod. Die erste identifizierte und häufigste Mutation, welche einem Noonan-Syndrom zugrunde liegt, ist eine Mutation im „Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11“-Gen (PTPN11)(Allanson and Roberts 1993, updated 2019). Im Verlauf der Jahre konnten einige weitere Mutationen des RAS/MAP-Kinase-Signalwegs detektiert werden, wovon vor allem Mutationen in folgenden Proteinen eine gesteigerte Assoziation mit der Entwicklung einer HCM zeigen: in der Isoform B oder Isoform 1 (C) der „rapidly accelerated fibrosarcoma“ Proteinkinase (BRAF bzw. RAF1), in einer RAS-ähnlichen Proteinkinase ohne das c-terminale Tetraprotein CAAX (RIT1) oder im „Son of sevenless homolog 1“-Protein (SOS1), einem Guaninnukleotid-Austauschfaktor (Wolf 2019). Die genauen pathophysiologischen Abläufe, die schließlich ausgehend von einer bestimmten Noonan-Syndrom-Mutation den entsprechenden HCM-ähnlichen Krankheitsphänotyp verursachen, sind beständig Gegenstand weiterer Forschung.

1.2 Krankheitsverlauf und Symptomatik

Entsprechend der komplexen zugrunde liegenden genetischen und epigenetischen Ursachen, ist die Erstmanifestation einer HCM in jedem Alter, von der Kindheit bis ins hohe Erwachsenenalter möglich (Wigle, Rakowski et al. 1995, Maron 1997). Der Krankheitsverlauf reicht hierbei von langjähriger Beschwerdefreiheit und normaler Lebenserwartung, arrhythmogenen Krankheitsverläufen bis hin zu einer raschen Krankheitsprogression mit zunehmender Herzinsuffizienzsymptomatik oder gar der Erstmanifestation im Rahmen eines plötzlichen Herztodes (Maron 2002). Der natürliche Krankheitsverlauf der HCM im Kindesalter hängt aufgrund des breit gefächerten ätiologischen Spektrums vor allem vom Alter bei Erstdiagnose sowie der zugrunde liegenden genetischen Aberration ab. Die höchste Letalität der HCM im Kindesalter wird hierbei für das erste Lebensjahr beschrieben (Colan,

Lipshultz et al. 2007). Typische Symptome einer HCM im Säuglings- und Kleinkindesalter sind Herzinsuffizienzsymptome wie eine auffällige Erschöpfung und Atemnot der Kinder während der Nahrungsaufnahme, vermehrtes Schwitzen sowie eine Wachstumsretardierung, aber auch Synkopen oder ein plötzlicher Herztod (Maron, Tajik et al. 1982). Charakteristisch für eine HCM bei älteren Kindern und Erwachsenen sind primär die eingeschränkte körperliche Belastbarkeit aufgrund von Dyspnoe mit oder ohne Angina pectoris-Beschwerden, Lernschwierigkeiten, Palpitationen aufgrund neu aufgetretener Rhythmusstörungen oder häufige unerklärbare Synkopen (Wigle 2001).

Im Verlauf des Erwachsenwerdens zeigt sich insbesondere bei Patienten mit einem Noonan-Syndrom eine Tendenz zur Besserung der Symptomatik mit teilweise sogar regredienter Herzmuskelhypertrophie (Colan 2010, Lee, Hsu et al. 2017, Kaltenecker, Schleihauf et al. 2019). Entsprechend des unterschiedlichen Krankheitsverlaufs je nach Ätiologie wird vor allem in der Kinderkardiologie, in welcher syndromale oder metabolische Ursachen einer HCM in bis zu der Hälfte der HCM Patienten vorkommen, zunehmend eine differenzierte Nomenklatur der nicht durch eine Sarkomer-Mutation ausgelösten HCM empfohlen (Nugent, Daubeney et al. 2005, Wolf 2019). In der Erwachsenenkardiologie hingegen werden die wenigen HCM Fälle, welche nicht durch eine Sarkomer-Mutation ausgelöst werden, von den therapeutischen Empfehlungen aktuell meist ausgeklammert (Ommen, Mital et al. 2020).

1.3 Diagnostik

Goldstandard zur Abklärung einer HCM-Verdachtsdiagnose ist der bildgebende Nachweis (mittels Echokardiographie oder Magnetresonanztomographie (MRT)) einer signifikanten, meist asymmetrischen Myokardhypertrophie, welche nicht auf anderweitig bedingte erhöhte Füllungsdrücke des Herzens zurückgeführt werden kann (Maron and Epstein 1979, Maron, McKenna et al. 2003). Im Erwachsenenalter ist eine signifikante Myokardhypertrophie derzeit definiert als ein in einem oder mehreren Segmenten auf mehr als 15 mm verbreitetes linksventrikuläres Myokard. Im Kindesalter kann ab einer Wanddicke von mehr als zwei Standardabweichungen über dem erwarteten alters- und geschlechtsspezifischen Normwert von einer HCM gesprochen werden. Wenn keine positive Familienanamnese vorliegt oder wenn eine HCM-Mutation nicht bestätigt ist, liegt der Grenzwert bei mindestens zweieinhalb Standardabweichungen (Elliott, Anastakis et al. 2014, Ommen, Mital et al. 2020). Differentialdiagnosen einer Myokardhypertrophie wie z.B. das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, einer strukturellen Herzerkrankung oder im Jugendalter insbesondere einer physiologische Myokardhypertrophie beim Sportlerherz, sollten ausgeschlossen werden (Maron, Pelliccia et al. 1995).

Eine systolische linksventrikuläre Dysfunktion kann präklinisch durch echokardiographische Myokardverkürzungs- (Strain-) Analysen sowie im manifesten Stadium durch eine eingeschränkte Ejektionsfraktion aufgezeigt werden. Insbesondere in frühen Stadien der Erkrankung kann häufig noch vor einer echokardiographisch messbaren Hypertrophie oder systolischen Funktionsstörung eine diastolische Dysfunktion über den Mitralklappeneinstrom im pulse-waved-Doppler und im Gewebedoppler sichtbar gemacht werden (Ho and Seidman 2006, Nagueh, Bierig et al. 2011).

Ca. 70% der HCM-Patienten weisen eine linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion auf, wobei diese bei 30% der Patienten bereits in Ruhe nachweisbar ist. Bei 40% ist die Ausflusstraktobstruktion dy-

namisch und tritt erst unter Belastung bzw. nach Provokation auf (Maron, Olivotto et al. 2006). Der Druckgradient über den linksventrikulären Ausflusstrakt wird heutzutage typischerweise nicht-invasiv indirekt mittels continous-wave-doppler-Echokardiographie (CW-Doppler) bestimmt (Rakowski, Sasson et al. 1988). Hierbei erfolgt die Messung der Flussgeschwindigkeit über den linksventrikulären Ausflusstrakt, woraus sich über die vereinfachte Bernoulli-Gleichung (Formel 1) der Druckgradient berechnen lässt (Sasson, Yock et al. 1988).

$$\Delta P = 4 \times v(\text{distal})^2 \quad (1)$$

Von einer Obstruktion wird ab einem Druckgradienten von über 30 mmHg gesprochen. Die Ausflusstraktobstruktion ist entweder bedingt durch die linksventrikuläre Hypertrophie selbst und/oder durch eine den physikalischen Strömungskräften (Venturi-Kräfte) folgende, systolische Bewegung des anterioren Mitralklappensegels nach ventral in den Ausflusstrakt (systolic anterior motion of the mitral valve: SAM) (Simon, Ross et al. 1967). Dieses SAM-Phänomen kann begünstigt werden durch einen krankheitsbedingt veränderten Mitralklappenapparat mit verlängerten, disproportionierten und fehlpositionierten Mitralklappensegeln (Klues, Maron et al. 1992). Assoziiert findet sich häufig eine milde bis mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz (Grigg, Wigle et al. 1992). Generell geht eine obstruktive HCM im Vergleich zur nicht-obstruktiven Form mit einer schlechteren Prognose hinsichtlich Überleben, Entwicklung einer Herzinsuffizienz sowie dem Risiko eines plötzlichen Herztodes einher (Maron, Olivotto et al. 2003, Elliott, Gimeno et al. 2006).

Im Rahmen des zunehmenden Einsatzes magnetresonanztomographischer Untersuchungen in den 1990er Jahren wurde erstmals durch Higgins et al. der Nutzen der Verwendung einer kardialen MRT-Untersuchung zur Beschreibung des Ausmaßes der Hypertrophie bei HCM untersucht und eine Überlegenheit gegenüber der 2D-Echokardiographie vermutet (Higgins, Byrd et al. 1985). Der Vorteil liegt hierbei vor allem in der höheren räumlichen Auflösung, dem hohen Weichteilkontrast, im Wesentlichen bestimmt durch die T1- und T2 Relaxationszeiten, sowie einer unbeeinträchtigten Darstellung echokardiographisch schwierig einsehbarer, z.B. apikaler oder rechtsventrikulärer Herzabschnitte (Rickers, Wilke et al. 2005, Maron 2012). Bei Patienten mit HCM kann das Auftreten großer flächiger myokardialer Narben ohne relevante Koronarstenosen bereits früh in post-mortem-Studien nachgewiesen werden (Maron, Epstein et al. 1979). Mittels einer kontrastmittelverstärkten MRT-Untersuchung gelang erstmals im Jahr 1999 die Unterscheidung von narbigem Gewebe und vitalem Myokard in vivo, was in nachfolgenden histologischen Validitätsstudien bestätigt werden konnte (Kim, Fieno et al. 1999, Kellman, Arai et al. 2002). Rasch folgten erste Beschreibungen der Anwendung dieses Verfahrens bei Patienten mit HCM (Wilson, Villareal et al. 2002).

Native und kontrastverstärkte T1 gewichtete Sequenzen ermöglichen darüber hinaus die nichtinvasive Untersuchung des Ausmaßes an diffuser bzw. interstitieller myokardialer Fibrosebildung (Ho, Abbasi et al. 2013, Moon, Messroghli et al. 2013, Kellman and Hansen 2014). Sowohl eine fokale als auch eine diffuse interstitielle Fibrosierung können in der Folge als Ursache einer mechanischen, elektrischen und vasomotorischen Funktionsstörung mit einer erhöhten Inzidenz von ventrikulären Rhythmusstörungen mit der möglichen Folge eines plötzlichen Herztodes in Verbindung gebracht werden (Adabag, Maron et al. 2008, Chan, Maron et al. 2014, Maron and Maron 2015, McLellan, Ellims et al. 2016). Neben der bereits zuvor von der amerikanischen und europäischen Leitlinie ausgesprochenen Empfehlung als ergänzendes Diagnostikum für echokardiographisch unklare Befunde, findet die MRT-Untersuchung seit 2020 nun auch als prognostisches Instrument zur Risikoabschät-

zung für Arrhythmien und den plötzlichen Herztod Eingang in die HCM-Leitlinie der American Heart Association (Ommen, Mital et al. 2020).

Die Durchführung eines 12-Kanal-EKGs als sensitives, wenn auch unspezifisches diagnostisches Verfahren, wird gemäß aktueller Behandlungsleitlinie zur Abklärung eines HCM-Verdachtes sowie zur Verlaufskontrolle von Familienangehörigen mit bestätigter HCM empfohlen (Elliott, Anastasakis et al. 2014, Ommen, Mital et al. 2020). Bei Vorliegen einer HCM kann das EKG zwar normal ausfallen, es können jedoch auch Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie, ST- und T-Wellen-Veränderungen sowie pathologische Q-Zacken nachweisbar sein. EKG-Veränderungen müssen daher in der Regel in Zusammenschau mit den Befunden der Echokardiographie und ggf. einer MRT Untersuchung interpretiert werden, um eine Aussage über eine mögliche Erregungsweiterleitungsstörung im Rahmen einer HCM treffen zu können (Song, Yang et al. 2013). Zur erweiterten HCM-Diagnostik sollte außerdem ein Langzeit-EKG sowie eine spiroergometrische Belastungsuntersuchung durchgeführt werden. Hierdurch können okkulte ventrikuläre und supraventrikuläre Tachykardien in Ruhe und unter Belastung detektiert und das Risiko für die Entwicklung eines plötzlichen Herztodes oder Schlaganfalls besser eingeschätzt werden. Zudem kann eine inadäquate Reaktion des Blutdrucks unter Belastung erkannt werden. (Finocchiaro, Sheikh et al. 2020)

Die Diagnose einer HCM im beschwerdefreien Erkrankungsstadium wird meist im Rahmen von Routineuntersuchungen oder Familienscreenings einer Indexperson mit nachgewiesener HCM gestellt. Zur Identifikation betroffener Familienangehöriger wird daher bei Erstdiagnose einer HCM die Erstellung eines Stammbaums über drei bis vier Generationen und genetische Testungen der direkten Verwandten sowie eine entsprechende genetische Beratung empfohlen. (Elliott, Anastasakis et al. 2014, Ommen, Mital et al. 2020)

1.4 Therapiemöglichkeiten

Aufgrund der äußerst variablen Krankheitsausprägung und –progression gestalten sich allgemeine Therapieempfehlungen häufig schwierig. Sie verfolgen jedoch stets das Ziel, eine bestehende Herzinsuffizienzsymptomatik zu lindern oder deren Auftreten zu verzögern sowie das Eintreten maligner Arrhythmien oder eines plötzlichen Herztodes zu verhindern.

1.4.1 Medikamentöse Therapie

Medikamentöse Therapiemöglichkeiten zur Besserung der Herzinsuffizienzsymptomatik mit oder ohne Ausflusstraktobstruktion bestehen in der zum Teil hochdosierten Beta-Blocker-Therapie (Maron, McKenna et al. 2003, Ostman-Smith 2014) sowie in der Gabe des Antiarrhythmikums Disopyramide (Sherrid, Barac et al. 2005). Die hierdurch provozierte negative Inotropie bewirkt eine längere Füllungs- und Auswurfzeit des Herzzeitvolumens mit dem Effekt einer symptomfreien Leistungssteigerung. Darüber hinaus stehen zur Behandlung diastolischer oder systolischer linksventrikulärer Funktionsstörungen insbesondere auch Kalzium-Antagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ unter engem klinischem Monitoring zur Verfügung. Zu beachten sind Kontraindikationen, wie zum Beispiel Bradykardie oder Erregungsweiterleitungsstörungen bei einer Beta-Blocker-Therapie oder eine höchstgradige Ausflusstraktobstruktion ($> 100\text{mmHg}$) bei der Initiierung von Kalzium-Antagonisten. Im Endstadium der Erkrankung können zudem klassische Herzinsuffizienzmedikamente

wie Diuretika, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten und Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren zum Einsatz kommen. (Ammirati, Contri et al. 2016)

1.4.2 Prävention eines plötzlichen Herztodes mittels Implantierbarem Kardioverter-Defibrillator (ICD)

Zur Prävention des plötzlichen Herztodes gilt zunächst die Empfehlung zur konsequenten Vermeidung kompetitiver Sportarten, da bereits früh ein Zusammenhang von körperlicher Extrembelastung mit einem plötzlichen Herzstillstand bei HCM-Patienten beobachtet werden konnte (Maron, Epstein et al. 1986). Als Risikofaktoren für einen plötzlichen Herztod gelten derzeit ein überlebter Herzstillstand, nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien über 3 Schläge mit oder ohne hämodynamischer Beeinträchtigung, unerklärte Synkopen in den letzten sechs Monaten, eine positive Familienanamnese hinsichtlich eines plötzlichen Herztodes, ein pathologischer Blutdruckabfall unter Belastung (>20 mmHg) sowie eine schwergradige Myokardhypertrophie (>30 mm). Kontrovers diskutiert bzw. als das Risiko modifizierende Faktoren anerkannt, sind der Einfluss MRT-graphisch nachgewiesener myokardialer Narbenareale, das Vorliegen einer linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion, länger als fünf Jahre zurückliegende Synkopen, linksventrikuläre apikale Aneurysmata, eine auf weniger als 50% reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion sowie ein Patientenalter von weniger als 30 Jahren (Elliott, Anastakis et al. 2014, Ommen, Mital et al. 2020). Bei Jugendlichen und Erwachsenen steht zur Prävention des plötzlichen Herztodes nach entsprechender leitliniengerechter Risikokalkulation die Implantation eines ICD zur Verfügung. Im Kindesalter ist die Durchführbarkeit einer ICD-Implantation vor dem Hintergrund eines erhöhten operativen Risikos bei kleinerer Körpergröße sowie erhöhten Langzeit-Komplikationsraten zu diskutieren. Hervorgehoben werden sollte hierbei das Fehlen einer entsprechenden Leitlinie zur Risikostratifikation des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit einer zugrunde liegenden syndromalen Erkrankung wie dem Noonan-Syndrom.

1.4.3 Septale Myektomie

Für Patienten, welche trotz optimierter medikamentöser Therapie klinisch symptomatisch bleiben (Gedeih-Störung, schwere Herzinsuffizienzzeichen, kardiogener Schock), einen anhaltenden Ausflusstraktgradienten in Ruhe oder nach Provokation von über 50 mmHg aufweisen oder wenn sich als Zeichen der zunehmenden Obstruktion unter Belastung ein pathologischer Blutdruckabfall zeigt, kann ein operativer Therapieansatz mittels septaler Myektomie empfohlen werden.

Nach Morrow und Kollegen wird die Resektion des hypertrophierten septalen Myokards unter milder Hypothermie von 30°C durchgeführt, während der Körperkreislauf extrakorporal mittels Herz-Lungen-Maschine aufrecht erhalten wird. Nach medianer Sternotomie erfolgt eine Längsinzision der Aorta, wodurch die Taschen der Aortenklappe ins Sichtfeld gelangen. Durch die unter Schutz der rechten Koronararterie, der Mitralklappe und der Papillarmuskeln offen gehaltene Aortenklappe ist nun bereits ein Teil des hypertrophierten Septums exponiert. Um eine Verletzung des AV-Knotens und des anhängigen Erregungsleitungssystems zu vermeiden, erfolgt anschließend auf der Höhe der Kommissur zwischen der rechts- und linkskoronaren Aortenklappentasche eine Inzision des hypertrophierten Septums nach apikal um ca. 4 cm. Zwei weitere Inzisionen in das Septum lösen schließlich den zu resezierenden Myokardkeil mit einer durchschnittlichen Dicke von 12-15 mm vom restlichen Septum (Morrow, Reitz et al. 1975) (Abbildung 2). Heutzutage wird häufig eine nach distal er-

weiterte septale Myektomie durchgeführt und hierdurch eine residuelle mittventrikuläre Ausflusstraktobstruktion minimiert. Eine operative Ausdünnung der septalen Myokardhypertrophie reduziert außerdem die zuvor wirkenden physikalischen Zugkräfte an dem Mitralklappensegel. Somit wird neben einer relevanten Reduktion der Ausflusstrakt-Obstruktion teilweise auch die Beseitigung einer begleitenden Mitralklappeninsuffizienz sowie des SAM-Phänomens erreicht (Shah, Gramiak et al. 1972, Wigle, Sasson et al. 1985, Minakata, Dearani et al. 2004).

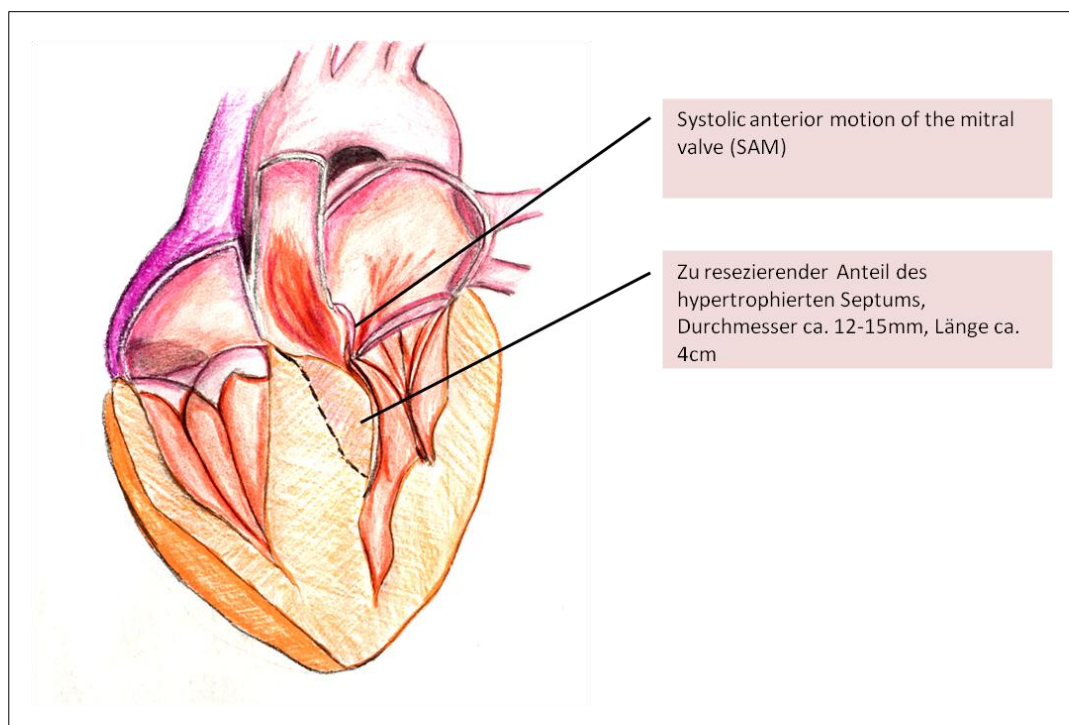


Abbildung 2: Schematische Darstellung eines hypertrophierten Herzens. Ansicht von ventral, Schnitt dorsal der Pulmonalarterie.

Bei der operativen Erweiterung des linksventrikulären Ausflusstraktes wird ein Teil des hypertrophierten linksventrikulären Septums reseziert, wodurch sich auch die zuvor bestehende Mitralklappeninsuffizienz im Rahmen einer SAM verbessern kann.

Herzskizze links entnommen aus Schleihauf, Cleuziou et al. (2020), Textfeld rechts nach Morrow, Reitz et al. (1975)

1.4.4 Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie

Anhaltend kontrovers diskutiert wird die bevorzugte Verwendung einer kathetergestützten transkoronaren Ablation der Septumhypertrophie (TASH) anstelle der offen-chirurgischen septalen Myektomie. In den frühen 1990er Jahren konnte beobachtet werden, dass eine Infarzierung von Teilen des septalen Myokards bei HCM-Patienten gelegentlich mit einer Reduktion einer zuvor nachweisbaren linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion einher geht (Come and Riley 1982). Mit der Zunahme kathetergestützter Koronarinterventionen in den folgenden Jahren wurden somit rasch Versuche einer gezielten septalen Infarzierung zur Reduktion des Ausflusstraktgradienten evaluiert (Sigwart 1995). Abgewogen werden hier vor allem die Vorteile eines minimalinvasiven Zugangs gegen das potenziell erhöhte Risiko einer kompletten Unterbrechung der atrioventrikulären Erregungsleitungsbahnen mit der Notwendigkeit zur Schrittmacher-Implantation (Valeti, Nishimura et al. 2007, Geske and Gersh 2014, Nishimura, Seggewiss et al. 2017). Eine Ablationsbehandlung im Kindesalter ist ins-

besondere aufgrund der Schwierigkeit, die sehr kleinen, das Myokard perforierenden Koronargefäße zu kanülieren, bislang noch nicht etabliert (Gersh, Maron et al. 2011). Einzelfallberichte bei ausgewählten Kindern mit anderweitig nicht behandelbarer symptomatischer hypertropher Kardiomyopathie berichten allerdings positive Ergebnisse im kurzfristigen Verlauf (Subash Chandra, Jayranganth et al. 2006). Die langfristigen Auswirkungen des Infarktbereichs auf maligne Rhythmusstörungen oder die Entwicklung von atrioventrikulären Blockbildern, insbesondere bei Kindern mit anhaltendem Wachstum, muss vor einem routinemäßigen Einsatz in der Praxis jedoch noch in weiteren Studien evaluiert werden.

1.4.5 Herztransplantation

Bei fortgeschrittener therapierefraktärer Erkrankung ohne Indikation oder Möglichkeit zur Myektomie oder Ablationsbehandlung und hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion kann eine Listung zur Herztransplantation, auch bereits im Kindesalter, in Erwägung gezogen werden. (Mehra, Canter et al. 2016)

1.4.6 Therapeutischer Ausblick

Gegenstand aktueller Forschung ist die vielversprechende Möglichkeit einer medikamentösen Verlangsamung der Krankheitsprogression durch eine Regulation des Kalzium- und Energiestoffwechsels, eine Inhibition profibrotischer Signalkaskaden oder durch eine Blockade des späten Natrium-Kanals (Ashrafian, McKenna et al. 2011, Coppini, Ferrantini et al. 2013, Lan, Lee et al. 2013, Ho, Lakdawala et al. 2015, Ammirati, Contri et al. 2016). Außerdem könnte die zunehmende Identifikation modifizierender Signalmoleküle (z.B. Angiotensin, Endothelin-1) z.B. mittels induzierbarer pluripotenter Stammzellen sowie eine weitere Charakterisierung weitläufiger epigenetischer Einflüsse in Zukunft zu einem besseren Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge bei der Entwicklung des definitiven HCM-Phänotyps aus vorliegendem HCM-Genotyp führen (Tanaka, Yuasa et al. 2014, Maron, Maron et al. 2019).

2 Studienziel

Zu den Ergebnissen einer chirurgischen septalen Myektomie im Säuglingsalter (< 1 Jahr) sowie dem detaillierten postoperativen Langzeitverlauf in dieser Altersklasse existieren bislang lediglich vereinzelte Fallberichte (Schaffer, Freedom et al. 1983). Insbesondere die in dieser Altersklasse sehr heterogene Ätiologie der HCM findet in der Forschung bislang kaum Beachtung. Außerdem unzureichend untersucht ist der profibrotische und möglicherweise auch proarrhythmogene Effekt einer operativen Erweiterung des linksventrikulären Ausflusstraktes im Kindesalter.

Im ersten Teil der vorliegenden Studie soll daher der Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der septalen Myektomie unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden genetischen Diagnose auf perioperative Komplikationen, Mortalität und den klinischen Langzeitverlauf untersucht werden. Der Fokus liegt hierbei vor allem auf einer Analyse des Verlaufs des linksventrikulären Ausflusstraktgradienten mit oder ohne Notwendigkeit einer erneuten Myektomie. Auch die Entwicklung von Myokardnarben oder interstitieller Fibrose, das Auftreten von Arrhythmien oder Herzinsuffizienzzeichen sowie die Notwendigkeit und Dosierung einer fortgesetzten medikamentösen Therapie werden hierbei berücksichtigt. Nicht zuletzt soll eine Einschätzung der subjektiven Beeinträchtigung der krankheitsbezogenen Lebensqualität und körperlichen Belastbarkeit der untersuchten Patienten Beachtung finden.

Aufbauend hierauf verfolgt der zweite Teil der vorliegenden Studie das Ziel, mittels kontrastgestützter kardialer MRT-Untersuchungen den Einfluss der septalen Myektomie im Kindesalter auf die postoperative Entwicklung fibrotischer myokardialer Areale zu untersuchen. Hintergrund ist die Hypothese, dass durch eine septale Myektomie im Kindesalter mit begleitender kurzer Ischämiezeit des Herzens während der Aufrechterhaltung des Körperkreislaufes durch die Herz-Lungen-Maschine und durch die lokale Entzündungsreaktion im Operationsgebiet Triggerfaktoren freigesetzt werden, welche den krankheitseigenen fibrotischen Umbau des Myokards möglicherweise beschleunigen könnten. Unterscheidet sich die Ausprägung und Lokalisation fibrotischer Myokardveränderungen von Kindern nach einer septalen Myektomie von Kindern, welche bei ebenfalls diagnostizierter HCM bislang nicht operiert werden mussten? Inwieweit sind dabei Unterschiede hinsichtlich daraus potentiell resultierender Arrhythmien ersichtlich?

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektive und retrospektive Datenerhebung

Zu Beginn der Studie erfolgt zunächst eine ausführliche Recherche der bis zu diesem Zeitpunkt zur Verfügung stehenden Literatur zur hypertrophen Kardiomyopathie und septalen Myektomie im Kindesalter auf PubMed, einer kostenlos zur Verfügung stehenden online Literatur-Datenbank zu biomedizinischen und naturwissenschaftlichen Inhalten. Die Verwendung der kommerziellen Literaturverwaltungssoftware EndNote X7 (Clarivate Analytics) erleichtert hierbei die Organisation der zahlreichen Quellen und ermöglicht die permanente Ergänzung durch neue Veröffentlichungen im Verlauf der weiteren Studiendauer.

Die Durchführung der Studie wird am 22.01.2015 von der Ethikkommission der Technischen Universität München bewilligt und alle Patienten bzw. deren Eltern geben vor Einschluss ein schriftliches Einverständnis zur Verwendung der von ihnen erhobenen Daten im Rahmen dieser Studie.

Im Zuge der Erstellung der ersten Publikation können aus einem Zeitraum von 1978 bis 2015 aus den im Deutschen Herzzentrum München archivierten Patientendaten insgesamt 55 Patienten mit der Diagnose einer HCM im Kindesalter identifiziert werden. Hiervon werden 23 Patienten, die aufgrund der Symptomschwere bereits im Kindesalter bzw. bis einschließlich ihres 18. Lebensjahrs operativ mittels septaler Myektomie versorgt werden mussten, für den ersten Studienabschnitt eingeschlossen (Abbildung 3). Von einem Zeitpunkt direkt präoperativ sowie im kurz- und langfristigen postoperativen Verlauf werden, soweit vorhanden, demographische, klinische, echokardiographische, elektrokardiographische sowie operative Daten erfasst. Die erhobenen Werte werden anonymisiert in eine Tabelle der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics (Version 21) für Windows (Firma: IBM, Illinois, USA) aufgenommen. Zur Expansion der zur Verfügung stehenden Datenmenge für die Evaluation des langfristigen postoperativen klinischen Verlaufs werden die Patienten, sofern möglich, telefonisch oder postalisch kontaktiert und zu einer strukturierten Nachsorgeuntersuchung im Deutschen Herzzentrum München eingeladen. Mit der Grundvoraussetzung, dass die Patienten alt genug sein müssen, um eine MRT Untersuchung ohne Sedierung durchführen zu können, gelingt es 10 Patienten für die angebotene Nachsorgeuntersuchung einzubestellen. Drei der eingeschlossenen Patienten sind zum Studienzeitpunkt bereits verstorben. Bei einigen wenigen Patienten des Kollektivs fehlen entweder aktuelle Kontaktdaten oder die Nachsorgeuntersuchung kann aufgrund einer zu weiten Distanz des Wohnortes der Patienten zum Deutschen Herzzentrum oder sonstigen persönlichen Gründen nicht wahrgenommen werden. Im Kontext der Nachsorge erfolgt schließlich eine detaillierte klinische Untersuchung mittels Anamnese, körperlicher Untersuchung, EKG, Echokardiographie, Spiroergometrie, kardialer Magnetresonanztomographie sowie einer standardisierten Befragung zu den krankheitsbedingten Einschränkungen der Lebensqualität (s. unten: „Prospektive Datenerhebung“). In einem Fall kann die geplante MRT-Untersuchung ohne Sedierung aufgrund von Klaustrophobie letztlich doch nicht durchgeführt werden. Insgesamt ergibt sich somit ein Patientenkollektiv von 23 Patienten zur Evaluation der perioperativen Parameter. Von 19 Patienten kann der klinische Langzeitverlauf nach einem mittleren Zeitintervall von $8,9 \pm 8,2$ Jahren seit der Operation ausgewertet werden. Hiervon werden 10 Patienten im Rahmen der detaillierten prospektiven klinischen Untersu-

chung bzw. 9 Patienten inklusive kardialer MRT nachuntersucht. Zur Auswertung und Analyse der erhobenen Daten hinsichtlich der Operationsergebnisse im Säuglingsalter werden die Patienten in 2 Gruppen aufgeteilt: Gruppe A mit 12 Patienten, welche bereits im Säuglingsalter bis zum abgeschlossenen ersten Lebensjahr operiert worden sind, und Gruppe B mit 11 Patienten, welche zwischen dem 1. und dem 18. Lebensjahr operiert worden sind.

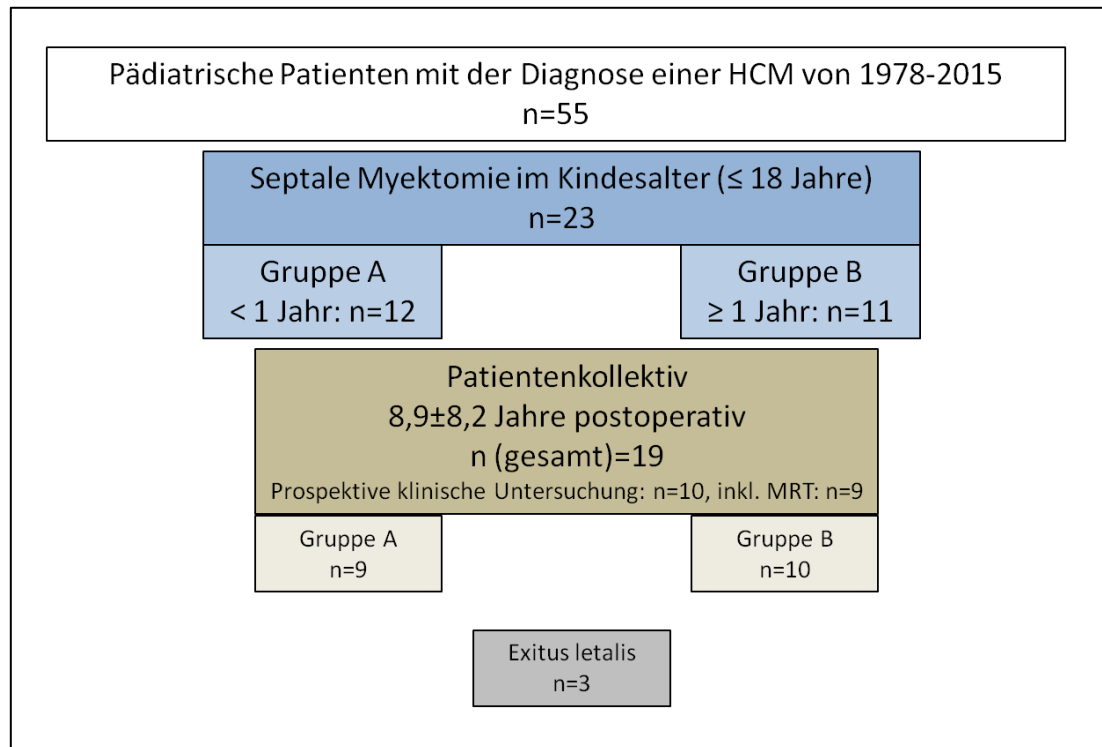


Abbildung 3: Patientenkollektiv des ersten Studienabschnittes

(HCM: Hypertrophe Kardiomyopathie, MRT: Magnetresonanztomographie)

Im Rahmen der Erstellung der zweiten Publikation zur Evaluation der postoperativen fibrotischen Veränderungen des Myokards können bei der Recherche im Datenarchiv des Deutschen Herzzentrums in München aus einem Zeitraum von 1978 bis 2017 insgesamt 75 Patienten mit der Diagnose einer HCM im Kindesalter identifiziert werden. In die Studie eingeschlossen werden können hiervon 30 Patienten mit mindestens einer kontrastverstärkten kardialen MRT-Untersuchung im Verlauf ihrer medizinischen Behandlung im Deutschen Herzzentrum (Abbildung 4). Davon sind 12 Patienten bereits vor Durchführung der MRT-Untersuchung aufgrund einer medikamentös therapierefraktären linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion einer septalen Myektomie zugeführt worden. Ausschlusskriterium sind in einem Fall eine vorangegangene TASH und in vier weiteren Fällen zusätzliche herzchirurgische Operationen unabhängig von einer septalen Myektomie vor Durchführung der MRT-Untersuchung. Ergänzend werden retrospektive klinische Daten einschließlich EKG, Echokardiographie und Spiroergometrie von einem Zeitpunkt bis zu sechs Monaten vor oder nach der MRT-Untersuchung erhoben. Eine quantitative und qualitative Auswertung myokardialer Fibrose in den intraoperativ resezierten Myokardanteilen erfolgt nach entsprechender histopathologischer Aufarbeitung bei sechs der operierten Patienten.

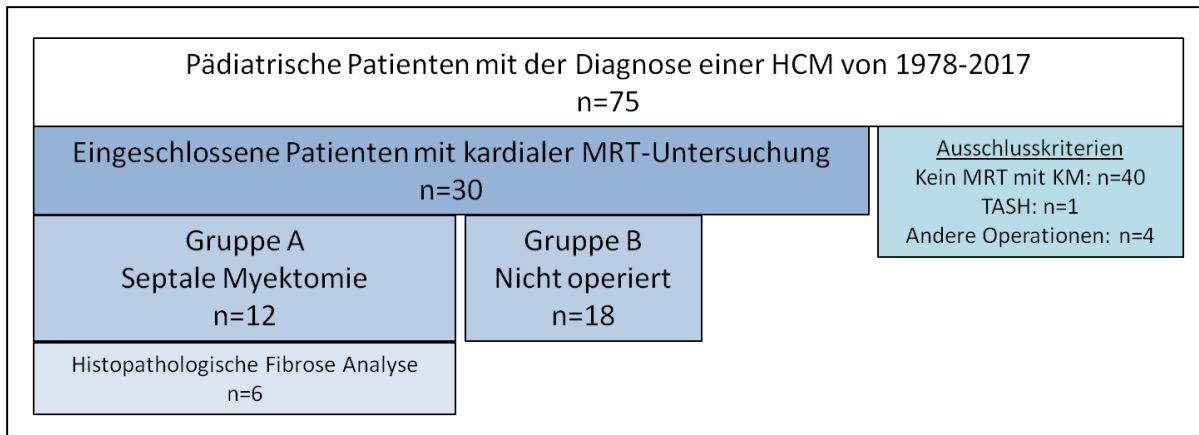


Abbildung 4: Patientenkollektiv des zweiten Studienabschnittes

(HCM: Hypertrophe Kardiomyopathie, KM: Kontrastmittel, MRT: Magnetresonanztomographie, TASH: Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie)

3.2 Septale Myektomie und histopathologische Evaluation

Die Indikation zur Durchführung einer septalen Myektomie am Deutschen Herzzentrum in München erfolgt entsprechend den Empfehlungen der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften. Erforderlich ist neben der Diagnose einer medikamentös therapierefraktären obstruktiven HCM mit einem Spitzengradienten über den linksventrikulären Ausflusstrakt von über 50 mmHg in Ruhe oder nach medikamentöser Provokation eine symptomatische Herzinsuffizienz, klassifiziert als New-York-Heart-Association- (NYHA) /Ross-Funktionsklasse III oder schlechter. (Elliott, Anastasakis et al. 2014, Ommen, Mital et al. 2020) Darüber hinaus kann in Abhängigkeit von begleitenden Komorbiditäten wie Vorhofflimmern, hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz oder schwerwiegender linksatrialer Dilatation eine operative Beseitigung der Ausflusstrakt-Obstruktion bereits bei geringeren Symptomen einer Herzinsuffizienz oder einem Gradienten von 30-50 mmHg in Ruhe bzw. nach Provokation in Betracht gezogen werden. Das operative Vorgehen entspricht bei allen Studienpatienten der bestehenden Literatur (Morrow and Brockenbrough 1961). Chirurgische Daten, einschließlich der Operationsdauer, kardiopulmonalen Bypasszeit, Aorten-Abklemmzeit, der Notwendigkeit von Bluttransfusionen, begleitende Operationsverfahren, perioperative Komplikationen und die Mortalität, werden standardmäßig perioperativ dokumentiert und im Rahmen der ersten Publikation retrospektiv erhoben und ausgewertet.

Bei sechs von zwölf Patienten gelingt postoperativ eine detaillierte histologische Aufarbeitung der resezierten Myokardstücke. Nach Fixierung und Färbung der Präparate nach Masson Trichrom oder Van Gieson erfolgt durch einen erfahrenen unabhängigen Pathologen die elektronisch gestützte quantitative und qualitative Analyse der myokardialen Fibrose. Die Ergebnisse werden im Rahmen des zweiten Studienteils ausgewertet.

3.3 Prospektive Datenerhebung

Im ersten Studienabschnitt können 10 Patienten zu einer strukturierten Nachsorgeuntersuchung ins Deutsche Herzzentrum nach München einbestellt werden und die somit prospektiv erhobenen Daten zur Evaluation des langfristigen postoperativen klinischen Verlaufs mit einbezogen werden.

3.3.1 Klinische Untersuchung

Im Rahmen dieser Nachsorgeuntersuchung erfolgt neben einer ausführlichen Anamnese zur Klassifikation der Herzinsuffizienz nach NYHA oder je nach Alter auch nach Ross-Klassifikation eine Erhebung der derzeitigen Medikamenteneinnahme, eine körperliche Untersuchung sowie eine standardisierte Befragung zur krankheitsbezogenen Lebensqualität (Ross, Daniels et al. 1987, Ross 2012). Patienten, welche bei der Nachuntersuchung 14 Jahre oder älter sind, erhalten je nach mentalen Fähigkeiten den standardisierten SF-36 (short-form-36) -Fragebogen (Ware and Sherbourne 1992), während die krankheitsbezogene Lebensqualität jüngerer oder mental stärker beeinträchtigter Patienten mittels KINDL-R-Fragebogen erhoben wird (Ravens-Sieberer 2003). Zur Auswertung erfolgt ein Vergleich der erhobenen Kategorien mit alters- und geschlechtsspezifischen Normwerten (Ware and Sherbourne 1992, Jenkinson, Coulter et al. 1993, Ravens-Sieberer, Ellert et al. 2007).

3.3.2 Echokardiographie

Alle prospektiv evaluierten Patienten werden durch einen unabhängigen erfahrenen Kinderkardiologen mittels transthorakaler Echokardiographie beurteilt. Hierfür werden Standardgeräte der klinischen Routine und Standardansichten gemäß den Richtlinien der American Society of Echocardiography verwendet (Nagueh, Bierig et al. 2011). Für die Offline-Analyse wird die Echopac Software (General Electric, Vingmed, Horten, Norwegen) herangezogen. Um eine Vergleichbarkeit der echokardiographischen Messungen, insbesondere der ventrikulären Wanddicken bei Patienten mit unterschiedlichem Alter, Körpergröße und Gewicht zu ermöglichen, müssen diese zunächst standardisiert werden. Hierzu erfolgt die Berechnung von Z-Scores aus den erhobenen echokardiographischen Parametern nach dem Detroit-Schema (Dyar 2008, Pettersen, Du et al. 2008). Z-Scores erlauben eine Aussage darüber, wie viele Standardabweichungen eine bestimmte Messung über oder unter einer größen- und altersspezifisch identischen Referenzpopulation liegt (Chubb and Simpson 2012).

3.3.3 Elektrokardiographie

Aufgezeichnete standardisierte 12-Kanal-EKGs werden hinsichtlich Herzfrequenz, Rhythmusstörungen, Erregungsweiterleitungsstörungen sowie Muster von Myokardischämie und Hypertrophie, wie zuvor beschrieben, unter Berücksichtigung der veränderten Normalwerte im jeweiligen Alter ausgewertet (Rijnbeek, Witsenburg et al. 2001, Lakdawala, Thune et al. 2011). Das Auftreten von Arrhythmien wird, sofern möglich, zusätzlich mittels ambulantem Langzeit-EKG über 24 Stunden aufgezeichnet und von einem geübten Untersucher ausgewertet.

3.3.4 Spiroergometrie

Die Durchführung der Spiroergometrie erfolgt entweder in sitzender Position auf einem Fahrradergometer oder auf einem Laufband unter Verwendung eines standardisierten Rampen-Testprotokolls entsprechend internationaler Leitlinien und unter Anwesenheit eines in der Spiroergometrie erfahrenen Kardiologen (American Thoracic and American College of Chest 2003). Der standardisierte Ablauf am Deutschen Herzzentrum beinhaltet eine 3-minütige Ruhephase zur Erhebung der Basisparameter, gefolgt von einer 3-minütigen Aufwärmphase ohne Widerstand und schließlich einem Anstieg der Belastung um 5, 10 oder 15 W/min, je nach erwarteter Belastbarkeit für 8-12 min (Müller, Christov et al. 2009). Die körperliche Leistungsfähigkeit, die maximale Sauerstoffaufnahme,

die Steigerung bzw. der Abfall von Herzfrequenz und Blutdruck sowie Anzeichen von Myokardischämie oder Arrhythmien im parallel aufgenommenen 12-Kanal-EKG vor, während und nach der Belastung werden aufgezeichnet. Bei Auftreten von Arrhythmien, Anzeichen von Myokardischämie oder körperlicher Erschöpfung bzw. mentaler Beeinträchtigung in Folge übermäßiger Belastung wird die Untersuchung abgebrochen.

3.3.5 Magnetresonanztomographie

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie wird am Deutschen Herzzentrum München mit einem 1,5-Tesla-Magnetresonanz-Scanner (Magnetom Avanto, Siemens Healthcare, Softwareversion VD13, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Zur nichtinvasiven Visualisierung fibrotisch veränderter Myokardareale erfolgt die Verabreichung eines auf Gadolinium basierenden MRT-Kontrastmittels. Alle Patienten werden vorab über mögliche Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, allergische Reaktion bis hin zur Anaphylaxie aber auch über die seltene nephrogene systemische Fibrose aufgeklärt und willigen in die Untersuchung sowie in eine Blutentnahme zur Bestimmung des Kreatinins, Thyroidea stimulierenden Hormons (TSH) und Hämatokrits ein. Aufgrund seiner molekularen Eigenschaften diffundiert Gadolinium in den Zell-Zwischenraum ohne intakte Zellmembranen zu überschreiten. Im Narbengewebe bzw. wenn der extrazelluläre Raum erweitert ist (Fibrose, Ödem, Infiltration), erhöht sich das Verteilungsvolumen von Gadolinium und es kommt zur Akkumulation mit verzögerter Auswaschung und anhaltend erhöhten Konzentrationen im Vergleich zum normalen Myokard. Dieser Unterschied kann als late gadolinium-enhancement (engl.: LGE) sichtbar und messbar gemacht werden (van Oorschot, Gho et al. 2015) (Abbildung 5). Studien im Tiermodell und am Menschen zur histologischen Validierung dieser Beobachtung konnten eine gute Korrelation des LGE mit tatsächlichen Infarkt- bzw. Narbenarealen nachweisen (Amado, Gerber et al. 2004, Moon, Reed et al. 2004). Diffuse Fibrose geht mit einer Verkürzung der myokardialen T1-Relaxationszeiten nach MRT-Kontrastmittelgabe einher (Iles, Pfluger et al. 2008). Die ausgemessenen T1-Zeiten in verschiedenen Myokardarealen vor und nach Kontrastmittelgabe können in der Folge zur Berechnung des extrazellulären Volumenanteils (engl.: extracellular volume fraction: ECV) nach standardisiertem Algorithmus (Formel 2) herangezogen werden. Notwendig ist hierfür außerdem die Bestimmung des aktuellen Hämatokrits bei Durchführung des MRTs. (Kellman, Wilson et al. 2012)

$$ECV = (1 - \text{Hämatokrit}) \frac{\left(\frac{1}{T1 \text{ myo post}} - \frac{1}{T1 \text{ myo pre}}\right)}{\left(\frac{1}{T1 \text{ myo post}} - \frac{1}{T1 \text{ blood pre}}\right)} \quad (2)$$

In der vorliegenden Studie werden die MRT-Aufnahmen in der Regel bei angehaltenem Atem aufgezeichnet. Bei jüngeren Kindern, welche den Atem nicht lang genug anhalten können, wird eine freie Atmung mit reduzierter Bildqualität akzeptiert. Bewegungsartefakte werden soweit möglich durch eine automatisierte Bildrekonstruktionssoftware korrigiert. Die Bildqualität wird durch einen Vergleich der Interessensregion (engl.: region of interest, kurz: ROI) in den gewünschten Sequenzen mit derselben Region auf Fehlerkarten bewertet. Zur Darstellung des Ventrikels und der LGE-Areale werden standardisierte MRT-Sequenz-Protokolle verwendet (Fratz, Chung et al. 2013). Die Vermessung der Areale mit LGE erfolgt manuell durch erprobte, unabhängige Radiologen mittels planimetrischer Tools der Software Anwendung „Argus Viewer“ (Siemens, Erlangen, Deutschland). Anschlie-

ßend werden diese mit der ebenso bestimmten Myokardmasse in Relation gesetzt. Außerdem werden das Vorhandensein und die Verteilung einer ventrikulären Hypertrophie, das Vorhandensein einer linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion oder einer SAM, die Ejektionsfraktion und regionale Wandbewegungsstörungen sowie –anomalien, wie z.B. apikale Aneurysmata, dokumentiert und im Rahmen der Studiauswertung berücksichtigt.

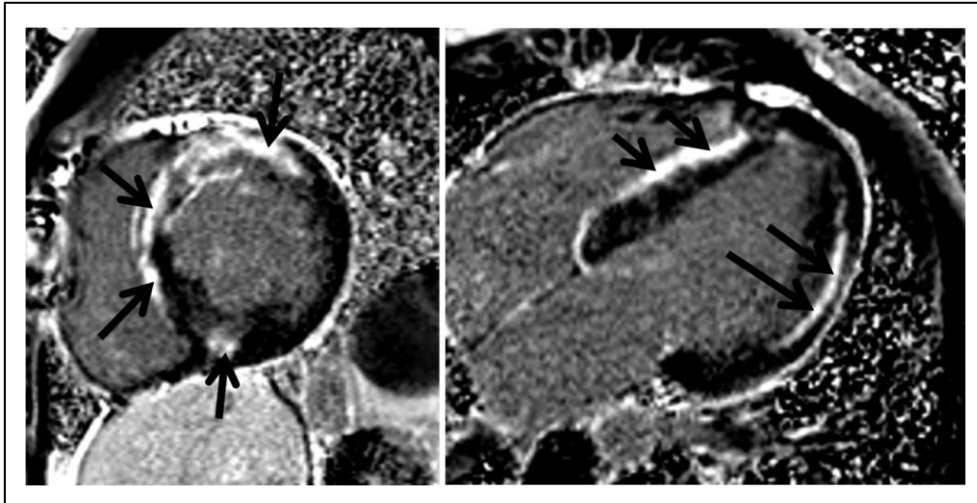


Abbildung 5: Kardio-MRT mit Nachweis von LGE.

Links: Mittleres Drittel des Ventrikels in der kurzen Achse mit Nachweis von LGE anterior, anteroseptal, septal und geringfügig auch posterior. Rechts: Darstellung des Herzens im Vierkammerblick mit Nachweis von LGE septal und lateral.

Die Bestimmung des linksventrikulären ECVs erfolgt mittels Auswertung spezifischer T1-Sequenzen, sogenannter modifizierter Look-Locker-Inversionswiederherstellungssequenzen (MOLLI), vor und nach intravenöser Gadolinium-Gabe (Abbildung 6). Die T1-Relaxationszeiten werden durch zwei unabhängige Untersucher im septalen, inferioren, posterioren, lateralen und apikalen Myokard in drei Schnitten über der kurzen Herzachse und in einer Vierkammerorientierung sowohl in nativen T1-Sequenzen als auch in kontrastierten T1-Sequenzen ausgemessen. Eine weitere Messung der T1-Zeit erfolgt jeweils im mit Blut gefüllten Ventrikellumen. Nach Berechnung des jeweiligen Mittelwertes der Messwerte der beiden Untersucher zur Reduktion von Messfehlern kann schließlich nach oben aufgeführter Formel das ECV je Myokard-Region ermittelt werden (Kellman, Wilson et al. 2012). Die Interpretation der berechneten ECV-Werte erfolgt in Abhängigkeit von der Abweichung zu einer gesunden Normalbevölkerung. Da zum Zeitpunkt der Studiendurchführung keine Daten zu ECV-Normwerten für gesunde Kinder existierten, werden in den vorliegenden Publikationen Abweichungen in Bezug auf eine gesunde Erwachsenenbevölkerung angegeben (Kawel-Boehm, Maceira et al. 2015).

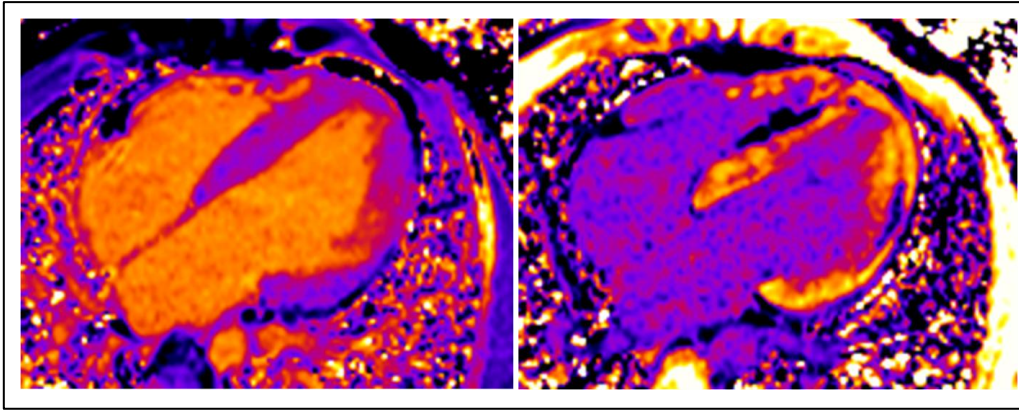


Abbildung 6: T1-Sequenzen eines Kardio-MRTs vor und nach Kontrastmittelgabe.

Links Darstellung einer T1-Sequenz im Vierkammerblick vor Kontrastmitteladministration. Rechts: Darstellung der T1-Sequenz in gleicher Schnittebene nach Kontrastmittelgabe.

Bei der Bestimmung der T1-Relaxationszeiten gilt es, die zuvor herausgearbeiteten Areale mit LGE als Korrelat für flächig fibrotisches Narbengewebe sorgfältig auszuschließen. Somit erlaubt die Berechnung eines erhöhten ECV-Anteils in einem Myokardbereich eine Aussage über den Anteil diffuser interstitieller Bindegewebsvermehrung. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass z.B. auch eine akute Myokarditis aufgrund des damit einhergehenden interstitiellen Ödems, eine Amyloidose oder ein erhöhter interstitieller Fettanteil zu Veränderungen des ECV führen können und somit die Ergebnisse verfälschen könnten (Moon, Messroghli et al. 2013). Bei den Patienten der vorliegenden Studie gibt es hierfür nach erweiterter klinischer und apparativer Diagnostik jedoch keinerlei Hinweise.

3.3.6 Genetische Untersuchung

Entsprechend der europäischen sowie auch der nord-amerikanischen Leitlinie wird im deutschen Herzzentrum München im Rahmen der diagnostischen Abklärung einer HCM neben einer entsprechenden Familienanamnese in der Regel auch eine genetische Testung durchgeführt oder empfohlen (Gersh, Maron et al. 2011, Elliott, Anastasakis et al. 2014). Bei einigen wenigen der Studienpatienten ist die genetische Grunderkrankung zum Studienzeitpunkt noch unbekannt, beispielsweise aufgrund primär noch nicht klassifizierter Mutationen bzw. einer sehr lange zurückliegenden Erstdiagnose. Im Rahmen der Blutentnahme vor der MRT-Untersuchung werden daher nach Einwilligungserklärung des Patienten oder dessen Eltern in diesen Fällen Blutproben zur erneuten oder erstmaligen molekulargenetischen Mutationsanalyse eingesandt sowie eine humangenetische Beratung durch die Kollegen der Abteilung für Humangenetik (Dr. Seidel) durchgeführt. Die molekulargenetischen Analysen erfolgen in einem hierfür akkreditierten Referenzlabor (Labor Dr. Klein / Rost, Martinsried).

3.4 Statistische Datenauswertung

Zur statistischen Auswertung wird die Statistiksoftware SPSS (Version 21) für Windows (Firma: IBM, Illinois, USA) verwendet. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wird das Signifikanzniveau $\alpha < 5\%$ ($p < 0,05$) festgelegt. Zur Überprüfung der Normalverteilung wird der Shapiro-Wilk-Test angewendet (Henderson 2006). In den meisten Fällen muss in der vorliegenden Studie aufgrund des kleinen Patientenkollektives jedoch von nicht normalverteilten Daten ausgegangen werden. Die Darstellung deskriptiver

Daten erfolgt daher in der Regel als Median (Minimum-Maximum). Lediglich die Berechnung der mittleren Langzeit-Beobachtungsdauer des ersten Studienabschnittes kann mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben werden. Ansonsten werden nichtparametrische Testverfahren, wie der Mann-Whitney-U-Test, beim Vergleich nicht normalverteilter kontinuierlicher Variablen verwendet. Nicht normalverteilte kategoriale Variablen werden als Prozentsatz des Gesamtwertes angegeben und in einer Kreuztabelle nach Pearson oder mittels Fisher's exaktem Signifikanz-Test bewertet. Letzterer wird hierbei immer dann gewählt, wenn die berechnete Häufigkeit in einer der Zellen der Kreuztabelle kleiner als 5 ist. Um unabhängig von Normalverteilungsannahmen ein 95%-Konfidenzintervall angeben zu können, wird darüber hinaus in einem Fall eine automatisierte bootstrapping Methode der SPSS Statistik-Software angewendet. Die Einschätzung des Langzeitüberlebens wird im Zuge der ersten Publikation anhand einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Die Darstellung des linksventrikulären Ausflusstrakt-Gradienten zu verschiedenen prä- und postoperativen Zeitpunkten im Vergleich der beiden Altersgruppen der ersten Publikation erfolgt mittels Boxplot-Diagramm.

4 Ergebnisse/ Publikationszusammenfassungen

4.1 Publikation I: „Clinical long-term outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in infants“

Die septale Myektomie ist sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter ein effektives chirurgisches Verfahren zur Beseitigung der linksventrikulären Ausflusstrakt-Obstruktion mit guten Langzeitergebnissen hinsichtlich der postoperativen kardialen Funktion, der Belastbarkeit und der Mortalität bei Patienten mit einer symptomatischen obstruktiven HCM, welche nicht oder nur ungenügend auf eine medikamentöse Therapie anspricht (Stone, McIntosh et al. 1993, Minakata, Dearani et al. 2005, Gersh, Maron et al. 2011, Altarabsheh, Dearani et al. 2013).

Zur Evaluation der Langzeitergebnisse der septalen Myektomie im Säuglingsalter, also vor dem vollendeten ersten Lebensjahr, erfolgt eine teils retrospektive und teils prospektive Analyse 23 pädiatrischer HCM-Patienten, welche zwischen 1978 und 2015 am Deutschen Herzzentrum in München myektomiert wurden. Insgesamt 12 Patienten werden hierbei im Säuglingsalter und 11 Patienten zwischen dem ersten und 18. Lebensjahr operiert. In beiden Gruppen liegt der Erkrankung entweder eine syndromale Ursache oder eine familiär vererbte Sarkomer-Mutation zugrunde. Auffällig, wenn auch nicht signifikant, zeigt sich eine Häufung der syndromalen Ursache im Säuglingsalter. Vor dem 1. Lebensjahr sind signifikant häufiger ergänzende herzchirurgische Eingriffe parallel zur Myektomie sowie eine höhere Menge an Bluttransfusionen nötig. Die perioperative Mortalität erweist sich, unabhängig vom Operationsalter, mit lediglich einem perioperativen Todesfall in der Säuglingsgruppe als niedrig. Zweimalig und nur im jüngeren Patientenkollektiv ist eine erneute septale Myektomie aufgrund eines rezidivierenden Ausflusstraktgradienten notwendig. Für beide Vergleichsgruppen können ansonsten positive perioperative Ergebnisse und Langzeitergebnisse mit anhaltend reduziertem Ausflusstraktgradienten, geringer Inzidenz von Arrhythmien und geringer Notwendigkeit einer ICD-Implantation beobachtet werden. Fibrotische Umbauvorgänge des Myokards, welche anhand postoperativer kardialer MRT-Untersuchungen von 9 Patienten ausgewertet wurden, sind unabhängig vom Operationsalter in gleicher Menge vorhanden.

Die septale Myektomie kann daher auch bereits im Säuglingsalter nach Ausschöpfen konservativer Therapieversuche als sichere Therapieoption mit geringer Mortalität und Morbidität im Langzeitverlauf empfohlen werden.

Die Autorin dieser Dissertation und Erstautorin der Publikation trug maßgeblich zur Konzeption und Erstellung des Manuskripts bei. Dazu zählten neben der initialen Literaturrecherche und –auswahl auch die retrospektive Erhebung und die statistische Auswertung von Patientendaten sowie die telefonische Kontaktaufnahme zur strukturierten Nachsorgeuntersuchung im Langzeitverlauf. Im Rahmen dieser Nachsorgeuntersuchung erfolgten im Wesentlichen durch die Autorin eine strukturierte Anamneseerhebung sowie eine Befragung zur krankheitsbezogenen Lebensqualität und deren Auswertung. Zudem führte die Autorin mit fachärztlicher Unterstützung die Aufklärungen und Blutentnahmen vor den MRT Untersuchungen sowie die Auswertungen der EKG-Aufzeichnungen und Spirometrie-Messungen durch. Hinweise auf weitere Beiträge der Autorin, welche beide Publikationen betreffen, finden sich unten.

4.2 Publikation II: “No increased extracellular volume fraction or conduction time after childhood septal myectomy”

Das Vorhandensein einer diffusen sowie fokalen myokardialen Fibrose korreliert mit der Entstehung maligner ventrikulärer Rhythmusstörungen (Adabag, Maron et al. 2008, O'Hanlon, Grasso et al. 2010, Green, Berger et al. 2012, McLellan, Ellims et al. 2016). Der Zusammenhang zwischen fibrotischen Umbauprozessen nach septaler Myektomie bei Kindern mit HCM und hieraus möglicherweise postoperativ vermehrt resultierender Erregungsweiterleitungsstörungen ist bislang nicht hinreichend erforscht.

Zu dieser Fragestellung erfolgt eine retrospektive Datenerhebung aller Patienten, welche von 1978 bis 2017 mit der Diagnose einer HCM im Kindesalter im Deutschen Herzzentrum von München behandelt und archiviert wurden. In die Studie eingeschlossen werden können insgesamt 30 Patienten mit erfolgter kardialer kontrastmittelverstärkter MRT-Untersuchung; 12 Patienten nach septaler Myektomie im Kindesalter sowie 18 HCM-Patienten ohne vorangegangene Operation. Anhand der MRT-Untersuchungen erfolgt die Analyse narbiger myokardialer Areale mittels LGE sowie diffuser myokardialer Fibrose mittels veränderter T1-Relaxationszeiten und hieraus berechnetem vergrößerten extrazellulären Volumen. Echokardiographisch zeigen sich in den beiden Gruppen zum Studienzeitpunkt vergleichbar erkrankte Herzen ohne relevante Unterschiede hinsichtlich Wanddicken oder kardialer Funktion. Eine Koexistenz fibrotischer Veränderungen mit Herzrhythmusstörungen wird anhand von bis zu einem halben Jahr vor oder nach der MRT-Untersuchung durchgeführten Ruhe- und Langzeit-EKG-Aufzeichnungen sowie spiroergometrischen Belastungsuntersuchungen analysiert. Im MRT zeigen 53% der Patienten eine vorwiegend septale Lokalisation des LGE als Korrelat für fokales Narbengewebe, ohne dass hierbei ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennbar ist. Im Vergleich zu nicht operierten Patienten, zeigen Patienten nach einer Myektomie insbesondere in Bezug auf das septale Myokard einen vergleichbaren Anteil des extrazellulären Volumens auf. Die elektrokardiographisch messbaren PQ-Intervalle und atrioventrikuläre Erregungsweiterleitungsstörung sind in beiden Gruppen vergleichbar. Auffällig zeigt sich lediglich ein postoperativ verlängertes QRS-Intervall im Sinne eines Linksschenkelblocks.

Insgesamt kann kein Hinweis auf eine durch eine septale Myektomie bedingte, vermehrte interstitielle Fibrosebildung oder die Entwicklung von höhergradigen Rhythmusstörungen beobachtet werden.

Die Autorin der vorliegenden Dissertation ist Erstautorin dieser Publikation und trug maßgeblich zur Konzeption und Erstellung des Manuskripts bei. Durch sie erfolgten wie auch bereits bei der ersten Publikation die retrospektive Datenerhebung und die statistische Auswertung der erhobenen Daten sowie etwaige Vergleichsanalysen zur Normalbevölkerung. Außerdem führte die Autorin, nach einer entsprechenden Anlernphase durch einen erfahrenen Radiologen, für beide Publikationen selbstständig die MRT-Auswertungen mit Messungen der T1-Relaxationszeiten und nachgängiger Berechnung der ECV-Werte sowie die statistische Aufbereitung der MRT-Daten durch.

5 Publikationsübergreifende Diskussion

5.1 Diskussion des Studienaufbaus und der verwendeten Methoden

In der hier durchgeführten Studie kann in beiden Publikationen aufgrund der lediglich sehr kleinen Studienpopulation keine Normalverteilung der verwendeten Daten angenommen werden. Die Analyse der Daten erfolgt daher mittels nicht-parametrischer Testverfahren. Die hieraus resultierende geringere statistische Trennschärfe der Ergebnisse kann das Studienergebnis verfälschen. Aufgrund der geringen jährlichen Inzidenz der HCM im Kindesalter von 0,3-1,3 Fällen pro 100.000 Kinder (Lipshultz, Sleeper et al. 2003, Nugent, Daubeney et al. 2005, Wilkinson, Westphal et al. 2015) und des vor allem retrospektiven Charakters dieser Single-Center-Studie gestaltet sich die Analyse eines größeren Patientenkollektivs jedoch schwierig. Auffällig zeigt sich, dass die Anzahl der pädiatrischen Patienten mit der Diagnose einer HCM am Deutschen Herzzentrum in München, möglicherweise aufgrund zunehmend verbesserter und frühzeitigerer Diagnostik der HCM im Kindesalter, im Verlauf des Beobachtungszeitraums der Studie zunimmt (Tabelle 1). Somit könnte mittels erneuter bzw. fortgesetzter Datenerhebung über einen längeren Beobachtungszeitraum, ggf. mit einem zusätzlichen überregionalen Zusammenschluss mehrerer Studienzentren, eine größere Studienpopulation mit höherer Teststärke der statistischen Auswertung erreicht werden.

Tabelle 1: Zeitliche Entwicklung der Diagnosestellung einer HCM im Kindesalter am Deutschen Herzzentrum in München (Schleihauf, Cleuziou et al. 2018)

	1978- 1990	1991- 2000	2001- 2010	2011- 2015	Gesamt
Anzahl der Patienten mit der Diagnose einer hypertrophen Kardiomyopathie im Kindesalter	8	7	19	21	55

Die histopathologische Analyse von Myokardschnitten gilt derzeit als Goldstandard zur Evaluation der fibrotischen Veränderungen des Myokards. Da jedoch bei Kindern mit HCM eine Herzkatheteruntersuchung nicht routinemäßig zur Nachsorge durchgeführt wird, werden in der vorliegenden Studie MRT-Ergebnisse zur Beurteilung der fibrotischen Umbauprozesse verwendet. Trotz guter Korrelation zwischen Bildgebung und histopathologischen Veränderungen spiegelt dies möglicherweise nicht die tatsächlichen zellulären Myokardveränderungen wider. (Kim, Fieno et al. 1999, Kim, Wu et al. 2000, Wilson, Villareal et al. 2002, Fontana, White et al. 2012, White, Sado et al. 2012)

Darüber hinaus ist die heterogene Zusammensetzung der Vergleichspopulationen zu berücksichtigen. So ergibt die Auswertung der zugrunde liegenden Mutationen im zweiten Studienabschnitt signifikant verschiedene genetische Krankheitsätiologien in den Vergleichsgruppen, was sich ebenso bereits in der Gruppeneinteilung des ersten Studienabschnittes andeutet. Wie einleitend bereits erwähnt, hängt der natürliche Krankheitsverlauf einer HCM maßgeblich davon ab, ob diese in Folge einer Sarkomer-Mutation oder im Rahmen einer syndromalen Erkrankung entstanden ist (Prendiville, Gauvreau et al. 2014, Kaltenecker, Schleihauf et al. 2019, Wolf 2019). Aufgrund der genetisch bedingten Gruppenheterogenität kann die Vergleichbarkeit der Studiengruppen und somit die hieraus abgeleiteten Ergebnisse möglicherweise verfälscht sein. Um den verzerrenden Effekt dieser Störvariable abzuschwächen erfolgt im Rahmen des zweiten Studienteils eine Subanalyse, in welcher die Patien-

tenkohorte weiter unterteilt wird. Es ergibt sich somit eine Population ausschließlich bestehend aus Patienten mit Noonan-Syndrom und eine Population ausschließlich aus Patienten mit zugrunde liegender Sarkomer-Mutation. Anschließend erfolgt wie in der Gesamtpopulation jeweils eine Aufteilung der Subpopulationen in eine Gruppe mit und eine Gruppe ohne vorangegangener septaler Myektomie. Bei dieser Subanalyse zeigen sich Ergebnisse, die weitgehend mit der Gesamtpopulation vergleichbar sind. Lediglich in der Gruppe der Noonan-Syndrom-Patienten kann nun kein signifikanter Unterschied der ventrikulären Überleitungsdauer im Sinne eines verlängerten QRS-Intervalls nach septaler Myektomie mehr festgestellt werden. Bei ansonsten vergleichbaren Ergebnissen ist dies jedoch am wahrscheinlichsten dem nun sehr kleinen Patientenkollektiv von zwei versus sechs Patienten zuzuschreiben. Nach sorgfältiger Berücksichtigung dieses Störfaktors erscheint somit eine Analyse des Gesamtkollektivs trotz heterogener genetischer Ätiologie akzeptabel.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Genetik, Echokardiographie und Elektrokardiographie

In der vorliegenden Studie werden erstmals die detaillierten kurz- und langfristigen Ergebnisse der chirurgischen septalen Myektomie im Säuglingsalter bei medikamentös therapierefraktärer hochgradig symptomatischer hypertroph-obstruktiver Kardiomyopathie beschrieben. Im zweiten Teil der Studie liegt der Fokus speziell auf dem bislang wenig untersuchten Einfluss dieses Operationsverfahrens im Kindesalter auf den bindegewebigen Umbau des sich noch im Wachstum befindlichen Myokards und der hieraus resultierenden Gefahr einer gestörten Erregungsweiterleitung.

Im Patientenkollektiv des ersten Studienteils fällt zunächst eine ungleiche Verteilung der zugrunde liegenden Diagnose der HCM je nach Operationsalter auf. Auch wenn das statistische Signifikanzniveau hierbei nicht erreicht wird, zeigt sich für eine HCM im Säuglingsalter häufiger ein Noonan-Syndrom oder NSML ursächlich, während bei älteren Kindern meist eine familiär vererbte Mutation im Sarkomer-Gen vorliegt. Interessanterweise zeigt sich auch im zweiten Studienabschnitt im Kollektiv der Patienten mit Notwendigkeit zur Myektomie im Kindesalter eine Häufung des Noonan-Syndroms oder NSMLs. Dabei lässt sich sogar ein signifikanter Unterschied zum nicht operierten Vergleichskollektiv mit vorwiegend vorliegender Mutation im Sarkomer-Gen beobachten. Dies stimmt mit verschiedenen anderen Studienergebnissen überein, wonach Kindern mit Noonan-Syndrom und begleitender HCM eine erhöhte Morbidität und Mortalität insbesondere im ersten Lebensjahr im Vergleich zu HCM-Patienten im Rahmen einer Sarkomer-Mutation attestiert wird (Wilkinson, Lowe et al. 2012, Calcagni, Adorisio et al. 2018). Bei Patienten mit Noonan-Syndrom tritt nicht selten eine deutlich frühzeitigere therapierefraktäre Herzinsuffizienz-Symptomatik auf dem Boden einer linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion auf, mit der Notwendigkeit zur operativen Erweiterung des Ausflusstraktes bereits im Säuglings- oder Kleinkindesalter. In Untersuchungen zum natürlichen Krankheitsverlauf der Noonan-HCM kann desweiteren eine Tendenz zur Verbesserung der Herzinsuffizienz-Symptomatik und der kardialen Hypertrophie mit dem Wachstum und Altern der Kinder beobachtet werden (Prendiville, Gauvreau et al. 2014, Kaltenecker, Schleihauf et al. 2019) Im Gegensatz hierzu ist der klinische Verlauf von Patienten mit einer familiären HCM im Rahmen einer Sarkomer-Genmutation sehr heterogen und manifestiert sich meistens in der Jugend oder im jungen Erwachsenenalter. Anschließend zeigt sich die Erkrankung oft über einen langen Zeitraum stabil, aber immer mit dem Potenzial eine fortschreitende Herzinsuffizienz, maligne Rhythmusstörungen oder einen plötzlichen Herztod zu entwickeln. Die Indikation für eine Operation liegt daher häufig später

im Leben als bei Patienten mit Noonan-Syndrom. Da sich also der natürliche Krankheitsverlauf, die altersspezifische Morbidität und Mortalität je nach genetischer Ätiologie ändern, sollte eine HCM nach aktuellen Erkenntnissen gezielt auf das Vorliegen einer dieser Ursachen untersucht werden und ein entsprechend differenziertes Management eingeleitet werden. (Maron, McKenna et al. 2003, Elliott, Anastasakis et al. 2014, Wolf 2019).

Ein Vergleich der prä- und postoperativ notwendigen Medikation ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Eine Subanalyse der gesamten ersten Studienpopulation über den Verlauf des Beobachtungszeitraums kann bezüglich konservativer Therapiemaßnahmen vor Indikationsstellung zur septalen Myektomie jedoch steigende Dosierungen der eingesetzten Beta-Blocker Therapie sowie einen zunehmenden Einsatz des Antiarrhythmikums Disopyramid aufzeigen (Tabelle 2). Es lässt sich also entsprechend aktueller Empfehlungen eine Tendenz zur zunehmenden Ausreizung medikamentöser Therapiemöglichkeiten vor Indikationsstellung zur septalen Myektomie erkennen (Ommen, Mital et al. 2020).

Tabelle 2: Septale Myektomie im Säuglingsalter, Beta-Blocker-Dosierung und Einsatz des Antiarrhythmikums Disopyramide im Zeitverlauf von 1978-2015 (Schleihauf, Cleuziou et al. 2018)

	1978- 1990	1991- 2000	2001- 2010	2011- 2015	Gesamt
Anzahl der Patienten mit septaler Myektomie im Säuglingsalter	0	2	6	4	12
Maximale Beta-Blocker Dosierung (mg/kg/Tag)	0.6	0.8	1.3	6.5	
Anzahl der HCM-Patienten unter Disopyramid-Therapie	0	0	0	1	1

In der Evaluation der operativen Parameter im ersten Studienabschnitt können keine altersabhängigen Unterschiede der perioperativen Mortalität herausgearbeitet werden. Bei den im Säuglingsalter operierten Patienten wird signifikant häufiger parallel zur linksventrikulären septalen Myektomie ein weiteres operatives Verfahren wie z.B. eine zusätzliche Resektion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts oder der Verschluss von Septumdefekten durchgeführt. Eine mögliche Erklärung beruht auf der bereits diskutierten Beobachtung einer Häufung von Patienten mit Malformationssyndromen in der Säuglingsgruppe. Insbesondere für das Noonan-Syndrom wurde in vorangegangenen Studien eine Assoziation mit anderen angeborenen Herzfehlern oder einer begleitenden rechtsventrikulären Hypertrophie und Pulmonalklappenstenose herausgearbeitet (Prendiville, Gauvreau et al. 2014). Für Patienten mit einer obstruktiven HCM, welche aufgrund einer kardialen Komorbidität ohnehin operiert werden müssen, wird die gleichzeitige Durchführung einer septalen Myektomie empfohlen (Ommen, Mital et al. 2020). Die beobachtete Häufung zusätzlicher Operationsverfahren in der Säuglingsgruppe ist somit möglicherweise Ausdruck der genetisch zwar nicht signifikant, jedoch auffällig verschiedenen Vergleichsgruppen im ersten Studienabschnitt. Eine verlängerte kardiopulmonare Bypass-Zeit, Aortenabklemmzeit oder vermehrte perioperative Komplikationen lassen sich durch die zusätzlichen operativen Verfahren jedoch nicht beobachten.

Im Vergleich zu älteren Kindern erhalten Säuglinge im Rahmen der septalen Myektomie jedoch häufiger homologe Bluttransfusionen. Dies ist möglicherweise auf die Notwendigkeit einer präoperativen

Füllung des maschinellen extrakorporalen Kreislauf der Herz-Lungen-Maschine mit Fremdblutprodukten zurückzuführen, da der relative Blutverlust durch den extrakorporalen Bypass bei Säuglingen ansonsten letal wäre (Kwiatkowski and Manno 1999). Hierbei ist außerdem ein adäquates Ergänzen von Gerinnungsfaktoren essentiell, um einen hämodilutionsbedingten relativen Mangel an Gerinnungsfaktoren zu verhindern (Kern, Morana et al. 1992). Möglich wäre es demnach zudem, den erhöhten Transfusionsbedarf bei Säuglingen durch einen unzureichend substituierten Gerinnungsfaktor-Mangel und hierdurch erhöhter Blutungsneigung zu erklären. Eine vergleichende Berechnung des tatsächlichen Blutverlustes anhand prä- und postoperativ bestimmter Hämoglobin-Werte ist in der vorliegenden Studie bei lückenhaftem Datenmaterial nicht möglich.

Auch wenn sich die perioperativen Komplikationen zwischen Säuglingen und älteren Kindern nicht signifikant unterscheiden, so lässt sich im Rahmen des zweiten Studienabschnittes dennoch ein im Vergleich zu nicht operierten HCM-Patienten postoperativ erhöhter Grad der Mitralklappeninsuffizienz bei ansonsten vergleichbaren echokardiographisch oder spiroergometrisch messbaren kardialen Funktionsparametern feststellen. Möglicherweise kann dies auf einen allgemein schwereren Krankheitsphänotyp in der operierten Gruppe mit einer bereits präoperativ stark beeinträchtigten Mitralklappenfunktion zurückgeführt werden. Flussphysikalische Zugkräfte (Venturi-Kräfte) können bei extremer linksventrikulärer Hypertrophie, wie einleitend beschrieben, eine SAM verursachen (Klues, Roberts et al. 1991). Eine bereits präoperative Mitralklappeninsuffizienz und eine hochgradige Ausflusstrakt-Obstruktion sind die Folge. Mittels septaler Myektomie kann die SAM häufig beseitigt werden und dadurch eine präoperative hochgradige Mitralklappeninsuffizienz eliminiert oder zumindest auf ein moderates Maß reduziert werden (Yu, Omran et al. 2000). Dies kann im ersten Teil der Studie insofern bestätigt werden, dass der Anteil der präoperativ vorliegenden SAM bei 73% lag, während postoperativ nur noch bei 19% der Gesamtstudienpopulation eine SAM nachweisbar war. In einer Einzelfallbetrachtung im Rahmen des zweiten Studienteils lässt sich außerdem nachweisen, dass die Patienten, welche postoperativ eine moderate Mitralklappeninsuffizienz aufweisen, bereits präoperativ eine gleichermaßen eingeschränkte oder deutlich schlechtere Mitralklappenfunktion haben. Eine Verschlechterung der Mitralklappenfunktion durch die septale Myektomie kann somit anhand der vorliegenden Daten nicht bestätigt werden.

Hinsichtlich des echokardiographisch evaluierten postoperativen Ausflusstrakt-Gradienten, lässt sich nach einer septalen Myektomie im Säuglingsalter, konsistent zu vorangegangenen Studien bei älteren Kindern, meist eine langfristig anhaltende Verbesserung erzielen (Stone, McIntosh et al. 1993, Minakata, Dearani et al. 2005, Altarabsheh, Dearani et al. 2013). Lediglich zwei der ehemals im Säuglingsalter operierten Kinder müssen sich im Verlauf der Nachsorgeuntersuchungen aufgrund eines wieder aufgetretenen oder persistierenden Ausflusstrakt-Gradienten einer erneuten septalen Myektomie unterziehen, ohne dass dieser Unterschied jedoch das Signifikanz-Niveau erreicht. Denkbar wäre eine Erklärung anhand der anatomischen Herausforderungen bei herzchirurgischen Eingriffen im Säuglingsalter. Aufgrund der kleinen Dimensionen kann die transaortale Resektion des hypertrophierten linksventrikulären Septums nur durch einen kleinen, sehr begrenzt einsehbaren Aortenklappenring erfolgen. Ein korrektes Einschätzen der Dicke und Tiefe der erforderlichen Myektomie kann daher sehr schwierig sein (Theodoro, Danielson et al. 1996). Eine unzureichende Exzision kann hierbei zu einer verbleibenden Ausflusstraktobstruktion und möglicherweise zu einer wiederholt notwendigen Operation im weiteren Verlauf führen. Eine zu tiefe Myektomie hingegen birgt das Risiko einer Verletzung der Erregungsleitungsbahnen und leistet damit der Entwicklung von

atrioventrikulären Blockbildern und Rhythmusstörungen Vorschub (Minakata, Dearani et al. 2005). Auch kann eine Beschädigung der Aortenklappenregel einen späteren Aortenklappenersatz erforderlich machen (Stone, McIntosh et al. 1993). Die atrioventrikuläre Überleitungszeit im kurz- und langfristigen postoperativen Verlauf der vorliegenden Studie unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Desweiteren findet sich bei Säuglingen postoperativ keine erhöhte Inzidenz einer schweren Aortenklappeninsuffizienz oder die Notwendigkeit zum Aortenklappenersatz. Ein Vergleich der postoperativen Gradienten über den linksventrikulären Ausflusstrakt ergibt jedoch signifikant höhere residuelle Ausflusstraktgradienten in der Säuglings-Gruppe. Die Notwendigkeit zweier Reoperationen im Säuglingsalter scheint daher in der untersuchten Population auf die tendenziell unterschätzte Dimension des zu resezierenden Myokard-Anteils zurückzuführen zu sein (Minakata, Dearani et al. 2005).

Ebenfalls denkbar wäre, dass die beiden Patienten der Säuglingsgruppe mit Indikation zur Re-Operation zudem aufgrund eines möglicherweise maligneren HCM-Phänotyps eine raschere Progression der Myokardhypertrophie erfuhren. Bemerkenswerterweise kann nämlich bei beiden Patienten zusätzlich zur HCM ein Präexzitations-Syndrom nachgewiesen werden. Einer der beiden Patienten verstirbt im zweiten Jahr nach Re-Myektomie am plötzlichen Herztod. Bei diesem ist die zugrundeliegende genetische Erkrankung nicht bekannt. Im zweiten Fall handelt es sich um einen Patienten mit nachgewiesenem Noonan Syndrom. Ein Präexzitations-Syndrom (Wolff-Parkinson-White-Syndrom) ist darüber hinaus bei einer Patientin mit ungeklärter genetischer Grunderkrankung in der Vergleichsgruppe mit Myektomie im fortgeschrittenen Kindesalter nachweisbar. Diese wird aufgrund wiederkehrender Rhythmusstörungen im postoperativen Verlauf mit einem ICD versorgt. Die mit einem Präexzitations-Syndrom assoziierte myokardiale Hypertrophie tritt beispielsweise im Rahmen einer Glykogenspeicher-Erkrankung, ausgelöst durch eine Mutation im Gen der nicht-katalytischen Untereinheit Gamma 2 der durch AMP-aktivierten Proteinkinase auf (engl.: Protein kinase AMP-activated non-catalytic subunit gamma 2: PRKAG2) (Arad, Maron et al. 2005). Das Vorliegen einer Glykogenspeicher-Erkrankung wäre demnach in beiden beschriebenen Fällen mit Präexzitationssyndrom und unbekannter genetischer Grunderkrankung möglich. Patienten mit nachgewiesener PRKAG2 Mutation sollten bei Bekanntwerden der genetischen Ursache aufgrund der beschriebenen begleitenden elektrophysiologischen Abnormalitäten einer differenzierten Behandlung und Risikoeinschätzung zugeführt werden. Desweiteren existieren einzelne Fallberichte eines Präexzitations-Syndroms sowohl bei Patienten mit Sarkomer-Mutationen (Bobkowski, Sobieszczanska et al. 2007) als auch bei Patienten mit NSML (Ghosh, Chaudhuri et al. 2013). Im Fall des Patienten mit Noonan Syndrom und gleichzeitig vorliegendem Präexzitationssyndrom kann im Rahmen der Studie die Hypothese über einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Präexzitations-Syndroms und schlechteren Langzeitergebnissen der chirurgischen septalen Myektomie bzw. einem maligneren HCM-Krankheitsverlauf aufgestellt werden. Zur Gewinnung ausreichender Evidenz über den Einfluss begleitender elektrophysiologischer Erkrankungen auf die Langzeitergebnisse der septalen Myektomie und den HCM-Krankheitsverlauf im Kindesalter sind jedoch weitere breit angelegte randomisiert-kontrollierte Studien erforderlich.

Auffällig zeigen sich im Rahmen der EKG-Auswertung des zweiten Studienteils bei Kindern nach chirurgischer septaler Myektomie signifikant verbreiterte QRS-Intervalle im Vergleich zu nicht operierten HCM Patienten, im Sinne eines operativ bedingten Schenkelblocks. Die Entstehung von Blockbildern, insbesondere eines Linksschenkelblocks, wurde bereits in anderen Studien als mögliche Kom-

plikation einer septalen Myektomie beschrieben (Minakata, Dearani et al. 2005, Arghami, Dearani et al. 2017). Bei drei der vier Fälle einer erstmals postoperativ auffälligen intraventrikulären Leitungsverzögerung handelt es sich passend dazu um einen neu aufgetretenen Linksschenkelblock, weshalb eine chirurgische Schädigung des Leitungssystems im Rahmen der erweiterten Myektomie möglich ist. Ebenfalls denkbar wäre eine geringere elektrische Erregbarkeit des Ventrikelmyokards im Rahmen einer postoperativen Narbenbildung oder diffusen fibrotischen Umbauprozessen im Resektionsbereich. Unter Berücksichtigung der nachfolgend analysierten MRT –Ergebnisse und der nicht signifikant verschiedenen atrioventrikulären Überleitungszeiten erscheint dies jedoch weniger wahrscheinlich (Minakata, Dearani et al. 2005). Außerdem kann im Rahmen einer erweiterten statistischen Analyse der QRS-Intervalle eine deutliche Überlappung der 95%-Konfidenzintervalle der beiden Gruppen nachgewiesen werden. Der beobachtete Unterschied ist daher möglicherweise ohnehin lediglich auf eine zu kleine Stichprobengröße, eine große Gruppenheterogenität oder beides zurückzuführen.

Es ist bemerkenswert, dass im Verlauf ambulanter Kontroll-Untersuchungen des zweiten Studienkollektivs bei keinem HCM-Patienten nach Myektomie aber bei sechs HCM-Patienten ohne Indikation zur Myektomie ein ICD implantiert wird. Allen Patienten mit Indikation zum ICD ist außerdem eine zugrunde liegende Sarkomer-Genmutation gemeinsam. Die Implantation erfolgte hauptsächlich primärprophylaktisch entsprechend den Leitlinien zur Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (Elliott, Anastakis et al. 2014). Erklärt werden könnte diese Beobachtung durch die Tatsache, dass für HCM-Patienten auf dem Boden eines Noonan-Syndroms zum aktuellen Zeitpunkt noch keine Richtlinien zur Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes festgelegt sind. Eine primärprophylaktische Implantation eines Defibrillators wird bei Noonan-Syndrom Patienten daher weniger oft durchgeführt. Diese Patientengruppe macht jedoch, wie eingangs analysiert, den überwiegenden Anteil der Myektomie-Gruppe aus. Eine weitere mögliche Erklärung auf der Basis bestehender Studienberichte wäre, dass Patienten mit Noonan-Syndrom generell seltener einen plötzlichen Herztod und maligne Rhythmusstörungen entwickeln, obwohl das betroffene Myokard histopathologisch vergleichbare Merkmale aufweist wie bei Patienten mit einer Sarkomer-Mutation (Shaw, Kalidas et al. 2007). Es könnte sich hierbei also auch um eine Beobachtung des natürlichen Krankheitsverlaufs der HCM mit Sarkomer-Mutation versus einer HCM im Rahmen eines Noonan-Syndroms handeln (Kaltenecker, Schleihauf et al. 2019, Wolf 2019). Ferner wird in einer Studie über adäquate ICD-Entladungen nach septaler Myektomie über eine postoperativ signifikante Reduktion der ausgelösten Schocks berichtet, was primär über eine verringerte Septummyokardhypertrophie und normalisierte linksventrikuläre Drücke nach Septummyektomie erklärt wird (McLeod, Ommen et al. 2007). Neuere Studien diskutieren darüber hinaus die Möglichkeit, dass durch eine septale Myektomie das arrhythmogene Substrat in Form von als LGE nachweisbarer Fibrose mit reseziert wird und sich hierüber ein präventiver Effekt einer Myektomie hinsichtlich maligner Rhythmusstörungen erklären lässt (Borisov 2018). Eine Fallstudie berichtet sogar von dem erfolgreichen Einsatz der septalen Myektomie zur Behandlung schwerwiegender Rhythmusstörungen im Rahmen einer ausgeprägten linksventrikulären Hypertrophie ohne Vorliegen einer Obstruktion (Sun, Bois et al. 2015). Es wäre also auch denkbar, dass sich das Risiko maligner Herzrhythmusstörungen bei HCM Patienten durch eine septale Myektomie im Kindesalter reduzieren ließe und konsekutiv die Häufigkeit einer ICD-Implantation nach Myektomie abnimmt.

Da zur Beurteilung der Langzeitergebnisse der Myektomie insbesondere die individuell resultierende Lebensqualität von herausragender Bedeutung ist, erfolgt im Rahmen der strukturierten Nachuntersuchung des ersten Studienabschnittes eine standardisierte Befragung zu den krankheitsbedingten Einschränkungen der Lebensqualität. Es lässt sich unabhängig vom Operationsalter im postoperativen Langzeitverlauf eine vergleichbare Lebensqualität zu einer gesunden, gleichaltrigen Normalbevölkerung abbilden.

5.2.2 MRT und Histopathologie

Die Auswertung der im MRT nachweisbaren Abnormalitäten der ventrikulären Myokardwand kann bei insgesamt drei Patienten ein linksventrikuläres apikales Aneurysma aufdecken. Apikale Aneurysmata des linken Ventrikels entwickeln sich beispielsweise im Rahmen einer spezifischen Verteilung der Myokardhypertrophie oder aufgrund genetischer Prädisposition und können thrombembolische Ereignisse verursachen (Maron, Finley et al. 2008). Ein Einfluss der septalen Myektomie oder der Zeitpunkt deren Durchführung auf die Entwicklung apikaler Aneurysmen des linken Ventrikels kann in der vorliegenden Studie nicht aufgezeigt werden. Auch eine Assoziation mit thrombembolischen Ereignissen lässt sich bei den Patienten mit apikalem Aneurysma, möglicherweise aufgrund der geringen Fallzahl, nicht nachweisen.

Zahlreiche Studien korrelieren das Vorhandensein fokaler und diffuser Myokardfibrose bei HCM-Patienten mit EKG-Veränderungen bzw. ventrikulären Rhythmusstörungen bis hin zum plötzlichen Herztod (Teraoka, Hirano et al. 2004, Adabag, Maron et al. 2008, Dimitrow, Klimeczek et al. 2008, Nazarian and Lima 2008, Song, Yang et al. 2013, McLellan, Ellims et al. 2016). Ob mit oder ohne vorangegangene Operation und unabhängig vom Operationsalter können in der vorliegenden Studie nach kontrastverstärkter MRT-Untersuchung keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Vorhandensein, Ausprägung und Lokalisation fokaler Fibrose festgestellt werden. Desweiteren findet sich kein Zusammenhang zwischen der septalen Myektomie und einem diffusen bindegewebigen Umbau des septalen Myokards im Operationsbereich oder des gesamten Myokards, gemessen an einer Erhöhung des ECV. Auch nach einer septalen Myektomie im Säuglingsalter lassen sich in den T1-gewichteten MRT-Sequenzen vergleichbare ECV-Werte berechnen, wie nach einer septalen Myektomie bei älteren Kindern. Ein Einfluss der septalen Myektomie mit begleitendem kardiopulmonalem Bypass und Vollnarkose auf eine durch die postoperative Entzündungsreaktion möglicherweise vermehrte Aktivierung fibrotisch proliferativer Signalkaskaden kann im Rahmen der vorliegenden Studie demnach nicht bestätigt werden. Entsprechend der fehlenden Unterschiede des ECV in den Vergleichsgruppen der Studien kann weder in einer Auswertung der Langzeit-EKGs noch während der spiroergometrischen Belastungsuntersuchung ein signifikanter gruppenspezifischer Unterschied im Auftreten maligner Herzrhythmusstörungen nachgewiesen werden.

Im Vergleich zu den Normwerten einer Erwachsenenbevölkerung ohne strukturelle Herzerkrankung zeigen sich in der gesamten Studienpopulation und unabhängig von einer durchgeführten septalen Myektomie leicht erhöhte ECV-Werte (Kawel-Boehm, Maceira et al. 2015). Normalwerte einer pädiatrischen Population waren zum Zeitpunkt der Studie noch nicht veröffentlicht. Es gab allerdings erste Beobachtungen einer Zunahme des ECV mit steigendem Alter, sodass die geschätzten tatsächlichen Normalwerte im Kindesalter deutlich unter den in der Studie als Vergleichspopulation herangezogenen Werten liegen müssten (Ugander, Oki et al. 2012). Diese Annahme kann in einer kürzlich publizierten Studie zur Evaluation der T1-Relaxationszeiten und assoziierter ECV-Werte einer gesun-

den pädiatrischen Population bestätigt werden (Pagano, Yim et al. 2020). Hiernach liegen die im Rahmen der Studie bestimmten ECV-Werte, über das gesamte Myokard gemittelt, 39% über dem für Kinder angegebenen Normalwert. Am ehesten kann dies durch einen krankheitsbedingt frühzeitig beginnenden diffus-fibrotischen Umbau des Myokards erklärt werden, welcher bei einem Großteil der untersuchten Patienten zum Untersuchungszeitpunkt unabhängig von der septalen Myektomie bereits vorgelegen haben muss.

Die histopathologische Auswertung einzelner resezierter Myokardanteile kann schließlich nachweisen, dass eine fokale und/oder diffuse septale Myokardfibrose in variablem Ausmaß bereits ein vorbestehendes Merkmal der operierten Patienten ist. Dieses Ergebnis ist konsistent mit bisher publizierten Daten zu den feingeweblichen myokardialen Veränderungen von HCM-Patienten unabhängig von operativen Eingriffen (St John Sutton, Lie et al. 1980). Auch die oben aufgeführte Beobachtung erhöhter ECV-Werte ohne vorangegangene septale Myektomie deutet hierauf hin. Pathophysiologisch kommt es wie eingangs beschrieben im natürlichen Krankheitsverlauf der HCM durch die zugrunde liegenden Mutationen zu veränderten biophysikalischen Eigenschaften der Kardiomyozyten mit einer gestörten Kalziumhomöostase sowie reaktiv aktivierter profibrotischer Signalkaskaden (Maron, Epstein et al. 1979, Seidman and Seidman 2001, Wolf 2019). Die vorliegenden Studiendaten können somit dahingehend interpretiert werden, dass vermutlich bereits vor einer Ausflustraktobstruktion mit entsprechender Indikation zur septalen Myektomie ein diffus-fibrotisch verändertes Myokard vorliegt.

6 Zusammenfassung

Zusammenfassend kann im ersten Studienteil trotz der für das Kindesalter typischen Unterschiede in der zugrunde liegenden genetischen Ätiologie, Körperoberfläche und Physiologie, unabhängig vom Operationsalter auch im langfristigen Verlauf ein sehr gutes klinisches Ergebnis der septalen Myektomie beobachtet werden. Allerdings kommt es nach einer septalen Myektomie im Säuglingsalter häufiger zu einer wiederkehrenden oder verbleibenden Ausflusstraktobstruktion mit der Notwendigkeit zur Re-Operation.

Im zweiten Studienabschnitt kann anhand kardialer MRT Untersuchungen gezeigt werden, dass bei einer HCM im Kindesalter unabhängig von einer vorangegangenen septalen Myektomie eine diffuse und fokale myokardiale Fibrosierung vorhanden ist. Diese liegt über der Norm einer pädiatrischen Normalbevölkerung. Unter Berücksichtigung auch des ersten Studienabschnitts können fibrotische Myokardveränderungen daher kongruent zu bisherigen Studien als frühes Charakteristikum der HCM bestätigt werden. Dabei lässt sich kein signifikanter Einfluss durch eine vorangegangene septale Myektomie oder das Patientenalter bei deren Durchführung nachweisen. Die Inzidenz von Herzrhythmusstörungen ist passend hierzu nach einer septaler Myektomie im Kindesalter ebenfalls nicht erhöht, jedoch können postoperativ vermehrt intraventrikuläre Erregungsweiterleitungsstörungen beobachtet werden.

Insgesamt sollte entsprechend der europäischen sowie der amerikanischen Leitlinie bei Vorliegen einer HCM im Kindesalter primär eine komplette Ausschöpfung konservativer Therapiemaßnahmen vor Indikationsstellung zur Myektomie angestrebt werden. Hierzu gehört die Titration einer hoch dosierten β -Blocker-Therapie sowie die Überprüfung, ob Kalzium-Antagonisten vom Verapamil-Typ oder eine Disopyramid-Gabe versucht werden können. Falls sich jedoch eine konservativ therapierefraktäre HCM präsentiert, kann die chirurgische septale Myektomie im Kindesalter in der Zusammenschau beider Studienteile, analog zu bestehenden Studiendaten, als sicheres Verfahren bestätigt werden. Neu kann die septale Myektomie anhand der vorliegenden Studienergebnisse auch bei Säuglingen bis zum abgeschlossenen ersten Lebensjahr mit medikamentös therapierefraktärer HCM, unter Berücksichtigung des Risikos einer möglicherweise erhöhten Notwendigkeit zur Re-Myektomie, als operative Therapieoption mit geringer Mortalität und Morbidität empfohlen werden.

Publikationsverzeichnis

Die vorliegende Arbeit beruht auf den beiden folgenden, im Anhang befindlichen Originalarbeiten.

I. "Clinical long-term outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in infants."

Schleihauf, J., J. Cleuziou, J. Pabst von Ohain, C. Meierhofer, H. Stern, N. Shehu, N. Mkrtchyan, E. Kaltenecker, A. Kuhn, N. Nagdyman, A. Hager, H. Seidel, R. Lange, P. Ewert and C. M. Wolf (2018). European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 53(3): 538-544.

II. "No increased extracellular volume fraction or conduction time after childhood septal myectomy."

Schleihauf, J., J. Cleuziou, C. Meierhofer, K. Klingel, M. Jesinghaus, E. Kaltenecker, P. Ewert and C. M. Wolf (2020). European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 57(5): 958-964

Sonstige Veröffentlichungen der Autorin:

I. "Surgical septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy during infancy."

Schleihauf, J., J. Cleuziou, C. M. Wolf (2019). Transl Pediatr 8 (1): 90-91.

II. "Long-term outcomes of childhood onset Noonan compared to sarcomere hypertrophic cardiomyopathy."

Kaltenecker, E., J. Schleihauf, C. Meierhofer, N. Shehu, N. Mkrtchyan, A. Hager, A. Kuhn, J. Cleuziou, K. Klingel, H. Seidel, M. Zenker, P. Ewert, G. Hessling and C. M. Wolf (2019). Cardiovasc Diagn Ther 9(Suppl 2): S299-s309.

III. "Compound Mutation in Cardiac Sarcomere Proteins Is Associated with Increased Risk for Major Arrhythmic Events in Pediatric Onset Hypertrophic Cardiomyopathy."

Pollmann, K., E. Kaltenecker, J. Schleihauf, P. Ewert, A. Görlach and C. M. Wolf (2021). Journal of Clinical Medicine 10(22): 5256

Literaturverzeichnis

Adabag, A. S., B. J. Maron, E. Appelbaum, C. J. Harrigan, J. L. Buros, C. M. Gibson, J. R. Lesser, C. A. Hanna, J. E. Udelson, W. J. Manning and M. S. Maron (2008). "Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance." J Am Coll Cardiol **51**(14): 1369-1374.

Allanson, J. E. and A. E. Roberts (1993, updated 2019). Noonan Syndrome. GeneReviews(R). R. A. Pagon, M. P. Adam, H. H. Ardinger et al. Seattle (WA), University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.

Altarabsheh, S. E., J. A. Dearani, H. M. Burkhart, H. V. Schaff, S. V. Deo, B. W. Eidem, S. R. Ommen, Z. Li and M. J. Ackerman (2013). "Outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children and young adults." Ann Thorac Surg **95**(2): 663-669; discussion 669.

Amado, L. C., B. L. Gerber, S. N. Gupta, D. W. Rettmann, G. Szarf, R. Schock, K. Nasir, D. C. Kraitchman and J. A. Lima (2004). "Accurate and objective infarct sizing by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a canine myocardial infarction model." J Am Coll Cardiol **44**.

American Thoracic, S. and P. American College of Chest (2003). "ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing." Am J Respir Crit Care Med **167**(2): 211-277.

Ammirati, E., R. Contri, R. Coppini, F. Cecchi, M. Frigerio and I. Olivetto (2016). "Pharmacological treatment of hypertrophic cardiomyopathy: current practice and novel perspectives." European Journal of Heart Failure **18**(9): 1106-1118.

Arad, M., B. J. Maron, J. M. Gorham, W. H. Johnson, Jr., J. P. Saul, A. R. Perez-Atayde, P. Spirito, G. B. Wright, R. J. Kanter, C. E. Seidman and J. G. Seidman (2005). "Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy." N Engl J Med **352**(4): 362-372.

Arghami, A., J. A. Dearani, S. M. Said, P. W. O'Leary and H. V. Schaff (2017). "Hypertrophic cardiomyopathy in children." Ann Cardiothorac Surg **6**(4): 376-385.

Ashrafian, H., W. J. McKenna, H. Watkins and J. Robbins (2011). "Disease Pathways and Novel Therapeutic Targets in Hypertrophic Cardiomyopathy." Circulation Research **109**(1): 86-96.

Bercu, B. A., G. A. Diettert, W. H. Danforth, E. E. Pund, Jr., R. C. Ahlvin and R. R. Belliveau (1958). "Pseudoaortic stenosis produced by ventricular hypertrophy." Am J Med **25**(5): 814-818.

Bobkowski, W., M. Sobieszczanska, A. Turska-Kmiec, A. Nowak, J. Jagielski, M. Gonerska, A. Lebioda and A. Siwinska (2007). "Mutation of the MYH7 gene in a child with hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome." J Appl Genet **48**(2): 185-188.

Bonne, G., L. Carrier, P. Richard, B. Hainque and K. Schwartz (1998). "Familial hypertrophic cardiomyopathy: from mutations to functional defects." Circ Res **83**(6): 580-593.

Borisov, K. V. (2018). "Surgery of Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy in Patients With Severe Hypertrophy, Myocardial Fibrosis, and Ventricular Tachycardia." The Annals of Thoracic Surgery **106**(1): 30-37.

Braunwald, E. (2012). "Hypertrophic cardiomyopathy: The first century 1869-1969." Glob Cardiol Sci Pract **2012**(1): 5.

Calcagni, G., R. Adorisio, S. Martinelli, G. Grutter, A. Baban, P. Versacci, M. C. Digilio, F. Drago, B. D. Gelb, M. Tartaglia and B. Marino (2018). "Clinical Presentation and Natural History of Hypertrophic Cardiomyopathy in RASopathies." Heart Failure Clinics **14**(2): 225-235.

Chan, R. H., B. J. Maron, I. Olivotto, M. J. Pencina, G. E. Assenza, T. Haas, J. R. Lesser, C. Gruner, A. M. Crean, H. Rakowski, J. E. Udelson, E. Rowin, M. Lombardi, F. Cecchi, B. Tomberli, P. Spirito, F. Formisano, E. Biagini, C. Rapezzi, C. N. De Cecco, C. Autore, E. F. Cook, S. N. Hong, C. M. Gibson, W. J. Manning, E. Appelbaum and M. S. Maron (2014). "Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy." Circulation **130**(6): 484-495.

Chubb, H. and J. M. Simpson (2012). "The use of Z-scores in paediatric cardiology." Ann Pediatr Cardiol **5**(2): 179-184.

Colan, S. D. (2010). "Hypertrophic cardiomyopathy in childhood." Heart Fail Clin **6**(4): 433-444, vii-iii.

Colan, S. D., S. E. Lipshultz, A. M. Lowe, L. A. Sleeper, J. Messere, G. F. Cox, P. R. Lurie, E. J. Orav and J. A. Towbin (2007). "Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry." Circulation **115**(6): 773-781.

Colquitt, J. L. and J. A. Noonan (2014). "Cardiac findings in Noonan syndrome on long-term follow-up." Congenit Heart Dis **9**(2): 144-150.

Come, P. C. and M. F. Riley (1982). "Hypertrophic cardiomyopathy. Disappearance of auscultatory, carotid pulse, and echocardiographic manifestations of obstruction following myocardial infarction." Chest **82**(4): 451-454.

Coppini, R., C. Ferrantini, L. Mazzoni, L. Sartiani, I. Olivotto, C. Poggesi, E. Cerbai and A. Mugelli (2013). "Regulation of intracellular Na(+) in health and disease: pathophysiological mechanisms and implications for treatment." Glob Cardiol Sci Pract **2013**(3): 222-242.

Dimitrow, P. P., P. Klimeczek, R. Vliegenthart, M. Pasowicz, M. Oudkerk, P. Podolec, W. Tracz and J. S. Dubiel (2008). "Late hyperenhancement in gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging: comparison of hypertrophic cardiomyopathy patients with and without nonsustained ventricular tachycardia." The International Journal of Cardiovascular Imaging **24**(1): 77-83.

Dyar, D. (2008). "Z-Scores of Cardiac Structures, Detroit Data." Parameter(z) - Echo Z-Score Calculator Retrieved 20.06.2017, from <http://parameterz.blogspot.com/2008/09/z-scores-of-cardiac-structures.html>

Elliott, P. M., A. Anastakis, M. A. Borger, M. Borggrefe, F. Cecchi, P. Charron, A. A. Hagege, A. Lafont, G. Limongelli, H. Mahrholdt, W. J. McKenna, J. Mogensen, P. Nihoyannopoulos, S. Nistri, P. G. Pieper, B. Pieske, C. Rapezzi, F. H. Rutten, C. Tillmanns and H. Watkins (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**(39): 2733-2779.

Elliott, P. M., J. R. Gimeno, M. T. Tomé, J. Shah, D. Ward, R. Thaman, J. Mogensen and W. J. McKenna (2006). "Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy." Eur Heart J **27**(16): 1933-1941.

Elliott, P. M., J. Poloniecki, S. Dickie, S. Sharma, L. Monserrat, A. Varnava, N. G. Mahon and W. J. McKenna (2000). "Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients." J Am Coll Cardiol **36**.

Emanuel, R., J. Marcomichelakis, R. Withers and K. O'Brien (1983). "Asymmetric septal hypertrophy and hypertrophic cardiomyopathy." Br Heart J **49**(4): 309-316.

Evans, W. (1949). "Familial cardiomegaly." Br Heart J **11**(1): 68-82.

Fatkin, D., B. K. McConnell, J. O. Mudd, C. Semsarian, I. G. Moskowitz, F. J. Schoen, M. Giewat, C. E. Seidman and J. G. Seidman (2000). "An abnormal Ca(2+) response in mutant sarcomere protein-mediated familial hypertrophic cardiomyopathy." J Clin Invest **106**(11): 1351-1359.

Finocchiaro, G., N. Sheikh, E. Biagini, M. Papadakis, N. Maurizi, G. Sinagra, A. Pelliccia, C. Rapezzi, S. Sharma and I. Olivotto (2020). "The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with hypertrophic cardiomyopathy." Heart Rhythm **17**(1): 142-151.

Fontana, M., S. K. White, S. M. Banypersad, D. M. Sado, V. Maestrini, A. S. Flett, S. K. Piechnik, S. Neubauer, N. Roberts and J. C. Moon (2012). "Comparison of T1 mapping techniques for ECV quantification. Histological validation and reproducibility of ShMOLLI versus multibreath-hold T1 quantification equilibrium contrast CMR." J Cardiovasc Magn Reson **14**: 88.

Fratz, S., T. Chung, G. F. Greil, M. M. Samyn, A. M. Taylor, E. R. Valsangiacomo Buechel, S.-J. Yoo and A. J. Powell (2013). "Guidelines and protocols for cardiovascular magnetic resonance in children and adults with congenital heart disease: SCMR expert consensus group on congenital heart disease." Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance **15**(1): 51-51.

Gersh, B. J., B. J. Maron, R. O. Bonow, J. A. Dearani, M. A. Fifer, M. S. Link, S. S. Naidu, R. A. Nishimura, S. R. Ommen, H. Rakowski, C. E. Seidman, J. A. Towbin, J. E. Udelson and C. W. Yancy (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." J Am Coll Cardiol **58**(25): 2703-2738.

Geske, J. B. and B. J. Gersh (2014). "Myectomy versus alcohol septal ablation: experience remains key." JACC Cardiovasc Interv **7**(11): 1235-1236.

Ghosh, S., S. Chaudhuri and V. K. Jain (2013). "LEOPARD syndrome with Wolff-Parkinson-White syndrome on electrocardiography." Indian J Dermatol Venereol Leprol **79**(6): 821-824.

Goodwin, J. F., A. Hollman, W. P. Cleland and D. Teare (1960). "Obstructive cardiomyopathy simulating aortic stenosis." Br Heart J **22**: 403-414.

Green, J. J., J. S. Berger, C. M. Kramer and M. Salerno (2012). "Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy." JACC Cardiovasc Imaging **5**(4): 370-377.

Grigg, L. E., E. D. Wigle, W. G. Williams, L. B. Daniel and H. Rakowski (1992). "Transesophageal Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: clarification of pathophysiology and importance in intraoperative decision making." J Am Coll Cardiol **20**(1): 42-52.

Henderson, A. R. (2006). "Testing experimental data for univariate normality." Clin Chim Acta **366**(1-2): 112-129.

Higgins, C. B., B. F. Byrd, 3rd, D. Stark, M. McNamara, P. Lanzer, M. J. Lipton, N. B. Schiller, E. Botvinick and K. Chatterjee (1985). "Magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy." Am J Cardiol **55**(9): 1121-1126.

Ho, C. Y., S. A. Abbasi, T. G. Neilan, R. V. Shah, Y. Chen, B. Heydari, A. L. Cirino, N. K. Lakdawala, E. J. Orav, A. Gonzalez, B. Lopez, J. Diez, M. Jerosch-Herold and R. Y. Kwong (2013). "T1 measurements identify extracellular volume expansion in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers with and without left ventricular hypertrophy." Circ Cardiovasc Imaging **6**(3): 415-422.

Ho, C. Y., P. Charron, P. Richard, F. Girolami, K. Y. Van Spaendonck-Zwarts and Y. Pinto (2015). "Genetic advances in sarcomeric cardiomyopathies: state of the art." Cardiovascular research **105**(4): 397-408.

Ho, C. Y., P. Charron, P. Richard, F. Girolami, K. Y. Van Spaendonck-Zwarts and Y. Pinto (2015). "Genetic advances in sarcomeric cardiomyopathies: state of the art." Cardiovasc Res **105**(4): 397-408.

Ho, C. Y., N. K. Lakdawala, A. L. Cirino, S. E. Lipshultz, E. Sparks, S. A. Abbasi, R. Y. Kwong, E. M. Antman, C. Semsarian, A. González, B. López, J. Diez, E. J. Orav, S. D. Colan and C. E. Seidman (2015). "Diltiazem treatment for pre-clinical hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers: a pilot randomized trial to modify disease expression." JACC Heart Fail **3**(2): 180-188.

Ho, C. Y. and C. E. Seidman (2006). "A contemporary approach to hypertrophic cardiomyopathy." Circulation **113**(24): e858-862.

Iles, L., H. Pflugler, A. Phrommintikul, J. Cherayath, P. Aksit, S. N. Gupta, D. M. Kaye and A. J. Taylor (2008). "Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping." J Am Coll Cardiol **52**(19): 1574-1580.

Jarcho, J. A., W. McKenna, J. A. Pare, S. D. Solomon, R. F. Holcombe, S. Dickie, T. Levi, H. Donis-Keller, J. G. Seidman and C. E. Seidman (1989). "Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1." N Engl J Med **321**(20): 1372-1378.

Jenkinson, C., A. Coulter and L. Wright (1993). "Short form 36 (SF36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age." BMJ : British Medical Journal **306**(6890): 1437-1440.

Kaltenecker, E., J. Schleihauf, C. Meierhofer, N. Shehu, N. Mkrtchyan, A. Hager, A. Kuhn, J. Cleuziou, K. Klingel, H. Seidel, M. Zenker, P. Ewert, G. Hessling and C. M. Wolf (2019). "Long-term outcomes of childhood onset Noonan compared to sarcomere hypertrophic cardiomyopathy." Cardiovasc Diagn Ther **9**(Suppl 2): S299-s309.

Kawel-Boehm, N., A. Maceira, E. R. Valsangiacomo-Buechel, J. Vogel-Claussen, E. B. Turkbey, R. Williams, S. Plein, M. Tee, J. Eng and D. A. Bluemke (2015). "Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children." J Cardiovasc Magn Reson **17**: 29.

Kellman, P., A. E. Arai, E. R. McVeigh and A. H. Aletras (2002). "Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement." Magn Reson Med **47**(2): 372-383.

Kellman, P. and M. S. Hansen (2014). "T1-mapping in the heart: accuracy and precision." J Cardiovasc Magn Reson **16**: 2.

Kellman, P., J. R. Wilson, H. Xue, M. Ugander and A. E. Arai (2012). "Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1: evaluation of an automated method." Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance **14**(1): 1-11.

Kern, F. H., N. J. Morana, J. J. Sears and P. R. Hickey (1992). "Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass." Ann Thorac Surg **54**(3): 541-546.

Kim, R. J., D. S. Fieno, T. B. Parrish, K. Harris, E. L. Chen, O. Simonetti, J. Bundy, J. P. Finn, F. J. Klocke and R. M. Judd (1999). "Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function." Circulation **100**(19): 1992-2002.

Kim, R. J., E. Wu, A. Rafael, E. L. Chen, M. A. Parker, O. Simonetti, F. J. Klocke, R. O. Bonow and R. M. Judd (2000). "The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction." N Engl J Med **343**(20): 1445-1453.

Klues, H. G., B. J. Maron, A. L. Dollar and W. C. Roberts (1992). "Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy." Circulation **85**(5): 1651-1660.

Klues, H. G., W. C. Roberts and B. J. Maron (1991). "Anomalous insertion of papillary muscle directly into anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy. Significance in producing left ventricular outflow obstruction." Circulation **84**(3): 1188-1197.

Kwiatkowski, J. L. and C. S. Manno (1999). "Blood transfusion support in pediatric cardiovascular surgery." Transfusion Science **21**(1): 63-72.

Lakdawala, N. K., J. J. Thune, B. J. Maron, A. L. Cirino, O. Havndrup, H. Bundgaard, M. Christiansen, C. M. Carlsen, J. F. Dorval, R. Y. Kwong, S. D. Colan, L. V. Køber and C. Y. Ho (2011). "Electrocardiographic features of sarcomere mutation carriers with and without clinically overt hypertrophic cardiomyopathy." Am J Cardiol **108**(11): 1606-1613.

Lan, F., A. S. Lee, P. Liang, V. Sanchez-Freire, P. K. Nguyen, L. Wang, L. Han, M. Yen, Y. Wang, N. Sun, O. J. Abilez, S. Hu, A. D. Ebert, E. G. Navarrete, C. S. Simmons, M. Wheeler, B. Pruitt, R. Lewis, Y. Yamaguchi, E. A. Ashley, D. M. Bers, R. C. Robbins, M. T. Longaker and J. C. Wu (2013). "Abnormal calcium handling properties underlie familial hypertrophic cardiomyopathy pathology in patient-specific induced pluripotent stem cells." Cell Stem Cell **12**(1): 101-113.

Lee, T. M., D. T. Hsu, P. Kantor, J. A. Towbin, S. M. Ware, S. D. Colan, W. K. Chung, J. L. Jefferies, J. W. Rossano, C. D. Castleberry, L. J. Addonizio, A. K. Lal, J. M. Lamour, E. M. Miller, P. T. Thrush, J. D. Czachor, H. Razoky, A. Hill and S. E. Lipshultz (2017). "Pediatric Cardiomyopathies." Circ Res **121**(7): 855-873.

Levy, R. L. and W. C. Von Glahn (1944). "Cardiac hypertrophy of unknown cause: A study of the Clinical and Pathologic Features in Ten Adults." American Heart Journal **28**(6): 714-741.

Liouville, H. (1869). "Retrecissement cardiaque, sous-aortique." Gazette Medicale de Paris **24**: 161-165.

Lipshultz, S. E., L. A. Sleeper, J. A. Towbin, A. M. Lowe, E. J. Orav, G. F. Cox, P. R. Lurie, K. L. McCoy, M. A. McDonald, J. E. Messere and S. D. Colan (2003). "The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States." N Engl J Med **348**(17): 1647-1655.

Marian, A. J. and E. Braunwald (2017). "Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy." Circ Res **121**(7): 749-770.

Maron, B. J. (1997). "Hypertrophic cardiomyopathy." Lancet **350**(9071): 127.

Maron, B. J. (2002). "Hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review." JAMA **287**(10): 1308-1320.

Maron, B. J. (2010). "Contemporary Insights and Strategies for Risk Stratification and Prevention of Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy." Circulation **121**(3): 445-456.

Maron, B. J., T. J. Anan and W. C. Roberts (1981). "Quantitative analysis of the distribution of cardiac muscle cell disorganization in the left ventricular wall of patients with hypertrophic cardiomyopathy." Circulation **63**(4): 882-894.

Maron, B. J. and S. E. Epstein (1979). "Hypertrophic cardiomyopathy: a discussion of nomenclature." Am J Cardiol **43**(6): 1242-1244.

Maron, B. J., S. E. Epstein and W. C. Roberts (1979). "Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant atherosclerosis of the extramural coronary arteries." Am J Cardiol **43**(6): 1086-1102.

Maron, B. J., S. E. Epstein and W. C. Roberts (1986). "Causes of sudden death in competitive athletes." Journal of the American College of Cardiology **7**(1): 204-214.

Maron, B. J., J. M. Gardin, J. M. Flack, S. S. Gidding, T. T. Kurosaki and D. E. Bild (1995). "Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults.

Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults." Circulation **92**(4): 785-789.

Maron, B. J., M. S. Maron, B. A. Maron and J. Loscalzo (2019). "Moving Beyond the Sarcomere to Explain Heterogeneity in Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC Review Topic of the Week." J Am Coll Cardiol **73**(15): 1978-1986.

Maron, B. J., W. J. McKenna, G. K. Danielson, L. J. Kappenberger, H. J. Kuhn, C. E. Seidman, P. M. Shah, W. H. Spencer, P. Spirito, F. J. Ten Cate, E. D. Wigle, R. A. Vogel, J. Abrams, E. R. Bates, B. R. Brodie, P. G. Danias, G. Gregoratos, M. A. Hlatky, J. S. Hochman, S. Kaul, R. C. Lichtenberg, J. R. Lindner, R. A. O'Rourke, G. M. Pohost, R. S. Schofield, C. M. Tracy, W. L. Winters, W. W. Klein, S. G. Priori, A. Alonso-Garcia, C. Blomström-Lundqvist, G. De Backer, J. Deckers, M. Flather, J. Hradec, A. Oto, A. Parkhomenko, S. Silber and A. Torbicki (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 **24**(21): 1965-1991.

Maron, B. J., A. Pelliccia and P. Spirito (1995). "Cardiac disease in young trained athletes. Insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease, with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy." Circulation **91**(5): 1596-1601.

Maron, B. J., W. C. Roberts and S. E. Epstein (1982). "Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: a profile of 78 patients." Circulation **65**(7): 1388-1394.

Maron, B. J., A. J. Tajik, H. D. Ruttenberg, T. P. Graham, G. F. Atwood, B. E. Victorica, J. T. Lie and W. C. Roberts (1982). "Hypertrophic cardiomyopathy in infants: clinical features and natural history." Circulation **65**(1): 7-17.

Maron, B. J., J. K. Wolfson, S. E. Epstein and W. C. Roberts (1986). "Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy." Journal of the American College of Cardiology **8**(3): 545-557.

Maron, M. S. (2012). "Clinical Utility of Cardiovascular Magnetic Resonance in Hypertrophic Cardiomyopathy." Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance **14**(1): 1-21.

Maron, M. S., J. J. Finley, J. M. Bos, T. H. Hauser, W. J. Manning, T. S. Haas, J. R. Lesser, J. E. Udelson, M. J. Ackerman and B. J. Maron (2008). "Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy." Circulation **118**(15): 1541-1549.

Maron, M. S. and B. J. Maron (2015). "Clinical Impact of Contemporary Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Hypertrophic Cardiomyopathy." Circulation **132**(4): 292-298.

Maron, M. S., I. Olivotto, S. Betocchi, S. A. Casey, J. R. Lesser, M. A. Losi, F. Cecchi and B. J. Maron (2003). "Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy." N Engl J Med **348**.

Maron, M. S., I. Olivotto, A. G. Zenovich, M. S. Link, N. G. Pandian, J. T. Kuvin, S. Nistri, F. Cecchi, J. E. Udelson and B. J. Maron (2006). "Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction." Circulation **114**(21): 2232-2239.

McKenna, W. J. and A. J. Camm (1989). "Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Assessment of patients at high risk." Circulation **80**(5): 1489-1492.

McLellan, A. J., A. H. Ellims, S. Prabhu, A. Voskoboinik, L. M. Iles, J. L. Hare, D. M. Kaye, I. Macciocca, J. A. Mariani, J. M. Kalman, A. J. Taylor and P. M. Kistler (2016). "Diffuse Ventricular Fibrosis on Cardiac Magnetic Resonance Imaging Associates with Ventricular Tachycardia in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy." J Cardiovasc Electrophysiol.

McLeod, C. J., S. R. Ommen, M. J. Ackerman, P. L. Weivoda, W. K. Shen, J. A. Dearani, H. V. Schaff, A. J. Tajik and B. J. Gersh (2007). "Surgical septal myectomy decreases the risk for appropriate implantable cardioverter defibrillator discharge in obstructive hypertrophic cardiomyopathy." Eur Heart J **28**(21): 2583-2588.

Mehra, M. R., C. E. Canter, M. M. Hannan, M. J. Semigran, P. A. Uber, D. A. Baran, L. Danziger-Isakov, J. K. Kirklin, R. Kirk, S. S. Kushwaha, L. H. Lund, L. Potena, H. J. Ross, D. O. Taylor, E. A. M. Verschuuren and A. Zuckermann (2016). "The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update." J Heart Lung Transplant **35**(1): 1-23.

Minakata, K., J. A. Dearani, R. A. Nishimura, B. J. Maron and G. K. Danielson (2004). "Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy with anomalous mitral papillary muscles or chordae." J Thorac Cardiovasc Surg **127**(2): 481-489.

Minakata, K., J. A. Dearani, P. W. O'Leary and G. K. Danielson (2005). "Septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in pediatric patients: early and late results." Ann Thorac Surg **80**(4): 1424-1429; discussion 1429-1430.

Minakata, K., J. A. Dearani, H. V. Schaff, P. W. O'Leary, S. R. Ommen and G. K. Danielson (2005). "Mechanisms for recurrent left ventricular outflow tract obstruction after septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy." Ann Thorac Surg **80**(3): 851-856.

Moon, J. C., D. R. Messroghli, P. Kellman, S. K. Piechnik, M. D. Robson, M. Ugander, P. D. Gatehouse, A. E. Arai, M. G. Friedrich, S. Neubauer, J. Schulz-Menger and E. B. Schelbert (2013). "Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement." J Cardiovasc Magn Reson **15**: 92.

Moon, J. C., E. Reed, M. N. Sheppard, A. G. Elkington, S. Y. Ho, M. Burke, M. Petrou and D. J. Pennell (2004). "The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy." J Am Coll Cardiol **43**.

Morrow, A. G. and E. C. Brockenbrough (1961). "Surgical treatment of idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: technic and hemodynamic results of subaortic ventriculomyotomy." Ann Surg **154**: 181-189.

Morrow, A. G., B. A. Reitz, S. E. Epstein, W. L. Henry, D. M. Conkle, S. B. Itscoitz and D. R. Redwood (1975). "Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients." Circulation **52**(1): 88-102.

Müller, J., F. Christov, C. Schreiber, J. Hess and A. Hager (2009). "Exercise capacity, quality of life, and daily activity in the long-term follow-up of patients with univentricular heart and total cavopulmonary connection." Eur Heart J **30**(23): 2915-2920.

Nagueh, S. F., S. M. Bierig, M. J. Budoff, M. Desai, V. Dilsizian, B. Eidem, S. Goldstein, J. Hung, M. S. Maron, S. R. Ommen and A. Woo (2011). "American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy: Endorsed by the American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Cardiovascular Computed Tomography." J Am Soc Echocardiogr **24**.

Nakaura, H., S. Morimoto, F. Yanaga, M. Nakata, H. Nishi, T. Imaizumi and I. Ohtsuki (1999). "Functional changes in troponin T by a splice donor site mutation that causes hypertrophic cardiomyopathy." American Journal of Physiology-Cell Physiology **277**(2): C225-C232.

Nazarian, S. and J. A. Lima (2008). "Cardiovascular magnetic resonance for risk stratification of arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy." J Am Coll Cardiol **51**(14): 1375-1376.

Nishimura, R. A., H. Seggewiss and H. V. Schaff (2017). "Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: Surgical Myectomy and Septal Ablation." Circ Res **121**(7): 771-783.

Nugent, A. W., P. E. Daubeney, P. Chondros, J. B. Carlin, S. D. Colan, M. Cheung, A. M. Davis, C. W. Chow and R. G. Weintraub (2005). "Clinical features and outcomes of childhood hypertrophic cardiomyopathy: results from a national population-based study." Circulation **112**(9): 1332-1338.

O'Hanlon, R., A. Grasso, M. Roughton, J. C. Moon, S. Clark, R. Wage, J. Webb, M. Kulkarni, D. Dawson, L. Sulai-beekh, B. Chandrasekaran, C. Bucciaselli-Ducci, F. Pasquale, M. R. Cowie, W. J. McKenna, M. N. Sheppard, P. M. Elliott and D. J. Pennell (2010). "Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy." J Am Coll Cardiol **56**.

Olivotto, I., M. S. Maron, A. S. Adabag, S. A. Casey, D. Vargiu, M. S. Link, J. E. Udelson, F. Cecchi and B. J. Maron (2005). "Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy." J Am Coll Cardiol **46**.

Ommen, S. R., S. Mital, M. A. Burke, S. M. Day, A. Deswal, P. Elliott, L. L. Evanovich, J. Hung, J. A. Joglar, P. Kantor, C. Kimmelstiel, M. Kittleson, M. S. Link, M. S. Maron, M. W. Martinez, C. Y. Miyake, H. V. Schaff, C. Semsarian and P. Sorajja (2020). "2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy." Circulation **142**(25): e558-e631.

Ostman-Smith, I. (2014). "Beta-Blockers in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathies." Rev Recent Clin Trials **9**(2): 82-85.

Pagano, J. J., D. Yim, C. Z. Lam, S.-J. Yoo, M. Seed and L. Grosse-Wortmann (2020). "Normative Data for Myocardial Native T1 and Extracellular Volume Fraction in Children." Radiology: Cardiothoracic Imaging **2**(4): e190234.

Pettersen, M. D., W. Du, M. E. Skeens and R. A. Humes (2008). "Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study." J Am Soc Echocardiogr **21**(8): 922-934.

Prendiville, T. W., K. Gauvreau, E. Tworog-Dube, L. Patkin, R. S. Kucherlapati, A. E. Roberts and R. V. Lacro (2014). "Cardiovascular disease in Noonan syndrome." Arch Dis Child **99**(7): 629-634.

Rakowski, H., Z. Sasson and E. D. Wigle (1988). "Echocardiographic and Doppler assessment of hypertrophic cardiomyopathy." J Am Soc Echocardiogr **1**(1): 31-47.

Ravens-Sieberer, U. (2003). "Der Kindl-R-Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen – Revidierte Form.": 184–188.

Ravens-Sieberer, U., U. Ellert and M. Erhart (2007). "[Health-related quality of life of children and adolescents in Germany. Norm data from the German Health Interview and Examination Survey (KiGGS)]." Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz **50**(5-6): 810-818.

Rickers, C., N. M. Wilke, M. Jerosch-Herold, S. A. Casey, P. Panse, N. Panse, J. Weil, A. G. Zenovich and B. J. Maron (2005). "Utility of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy." Circulation **112**(6): 855-861.

Rijnbeek, P. R., M. Witsenburg, E. Schrama, J. Hess and J. A. Kors (2001). "New normal limits for the paediatric electrocardiogram." Eur Heart J **22**(8): 702-711.

Ross, R. D. (2012). "The Ross classification for heart failure in children after 25 years: a review and an age-stratified revision." *Pediatr Cardiol* **33**(8): 1295-1300.

Ross, R. D., S. R. Daniels, D. C. Schwartz, D. W. Hannon and S. Kaplan (1987). "Return of plasma norepinephrine to normal after resolution of congestive heart failure in congenital heart disease." *The American Journal of Cardiology* **60**(16): 1411-1413.

Sasson, Z., P. G. Yock, L. K. Hatle, E. L. Alderman and R. L. Popp (1988). "Doppler echocardiographic determination of the pressure gradient in hypertrophic cardiomyopathy." *J Am Coll Cardiol* **11**(4): 752-756.

Schaffer, M. S., R. M. Freedom and R. D. Rowe (1983). "Hypertrophic cardiomyopathy presenting before 2 years of age in 13 patients." *Pediatric Cardiology* **4**(2): 113-119.

Schleihauf, J., J. Cleuziou, C. Meierhofer, K. Klingel, M. Jesinghaus, E. Kaltenecker, P. Ewert and C. M. Wolf (2020). "No increased extracellular volume fraction or conduction time after childhood septal myectomy." *Eur J Cardiothorac Surg*.

Schleihauf, J., J. Cleuziou, J. Pabst von Ohain, C. Meierhofer, H. Stern, N. Shehu, N. Mkrtchyan, E. Kaltenecker, A. Kuhn, N. Nagdyman, A. Hager, H. Seidel, R. Lange, P. Ewert and C. M. Wolf (2018). "Clinical long-term outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in infants." *Eur J Cardiothorac Surg* **53**(3): 538-544.

Seidman, C. E. and J. G. Seidman (2011). "Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history." *Circ Res* **108**(6): 743-750.

Seidman, J. G. and C. Seidman (2001). "The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms." *Cell* **104**.

Semsarian, C., J. Ingles, M. S. Maron and B. J. Maron (2015). "New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy." *J Am Coll Cardiol* **65**(12): 1249-1254.

Shah, P. M., R. Gramiak, A. G. Adelman and E. D. Wigle (1972). "Echocardiographic assessment of the effects of surgery and propranolol on the dynamics of outflow obstruction in hypertrophic subaortic stenosis." *Circulation* **45**(3): 516-521.

Shaw, A. C., K. Kalidas, A. H. Crosby, S. Jeffery and M. A. Patton (2007). "The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study." *Arch Dis Child* **92**(2): 128-132.

Sherrid, M. V., I. Barac, W. J. McKenna, P. M. Elliott, S. Dickie, L. Chojnowska, S. Casey and B. J. Maron (2005). "Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy." *J Am Coll Cardiol* **45**(8): 1251-1258.

Sigwart, U. (1995). "Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy." Lancet **346**(8969): 211-214.

Simon, A. L., J. Ross, Jr. and J. H. Gault (1967). "Angiographic anatomy of the left ventricle and mitral valve in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis." Circulation **36**(6): 852-867.

Song, B. G., H. S. Yang, H. K. Hwang, G. H. Kang, Y. H. Park, W. J. Chun and J. H. Oh (2013). "Correlation of electrocardiographic changes and myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy detected by cardiac magnetic resonance imaging." Clin Cardiol **36**(1): 31-35.

St John Sutton, M. G., J. T. Lie, K. R. Anderson, P. C. O'Brien and R. L. Frye (1980). "Histopathological specificity of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Myocardial fibre disarray and myocardial fibrosis." Br Heart J **44**(4): 433-443.

Stone, C. D., C. L. McIntosh, H. A. Hennein, B. J. Maron and R. E. Clark (1993). "Operative treatment of pediatric obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a 26-year experience." Ann Thorac Surg **56**(6): 1308-1313; discussion 1313-1304.

Subash Chandra, V., M. Jayranganth and A. R. Shenoy (2006). "Non-surgical septal reduction for hypertrophic cardiomyopathy in childhood." Int J Cardiol **106**(3): 355-359.

Sun, P. Y., J. P. Bois, S. H. Sheldon and S. J. Asirvatham (2015). "Nonobstructive septal hypertrophy in a young adult provoking recurrent polymorphic ventricular tachycardia successfully treated with transaortic and transventricular septal myectomy: A case report." HeartRhythm Case Rep **1**(5): 300-304.

Tanaka, A., S. Yuasa, G. Mearini, T. Egashira, T. Seki, M. Kodaira, D. Kusumoto, Y. Kuroda, S. Okata, T. Suzuki, T. Inohara, T. Arimura, S. Makino, K. Kimura, A. Kimura, T. Furukawa, L. Carrier, K. Node and K. Fukuda (2014). "Endothelin-1 induces myofibrillar disarray and contractile vector variability in hypertrophic cardiomyopathy-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes." J Am Heart Assoc **3**(6): e001263.

Teare, D. (1958). "Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults." Br Heart J **20**(1): 1-8.

Teraoka, K., M. Hirano, H. Ookubo, K. Sasaki, H. Katsuyama, M. Amino, Y. Abe and A. Yamashina (2004). "Delayed contrast enhancement of MRI in hypertrophic cardiomyopathy." Magn Reson Imaging **22**(2): 155-161.

Theodoro, D. A., G. K. Danielson, R. H. Feldt and B. J. Anderson (1996). "Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in pediatric patients: results of surgical treatment." J Thorac Cardiovasc Surg **112**(6): 1589-1597; discussion 1597-1589.

Towbin, J. A. (2000). "Molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy." Current Cardiology Reports **2**(2): 134-140.

Ugander, M., A. J. Oki, L. Y. Hsu, P. Kellman, A. Greiser, A. H. Aletras, C. T. Sibley, M. Y. Chen, W. P. Bandettini and A. E. Arai (2012). "Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology." Eur Heart J **33**(10): 1268-1278.

Valeti, U. S., R. A. Nishimura, D. R. Holmes, P. A. Araoz, J. F. Glockner, J. F. Breen, S. R. Ommen, B. J. Gersh, A. J. Tajik, C. S. Rihal, H. V. Schaff and B. J. Maron (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**.

van Oorschot, J. W. M., J. M. I. H. Gho, G. P. J. van Hout, M. Froeling, S. J. Jansen of Lorkeers, I. E. Hofer, P. A. Doevendans, P. R. Luijten, S. A. J. Chamuleau and J. J. M. Zwanenburg (2015). "Endogenous contrast MRI of cardiac fibrosis: Beyond late gadolinium enhancement." Journal of Magnetic Resonance Imaging **41**(5): 1181-1189.

Ware, J. E., Jr. and C. D. Sherbourne (1992). "The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection." Med Care **30**(6): 473-483.

Watkins, H., W. J. McKenna, L. Thierfelder, H. J. Suk, R. Anan, A. O'Donoghue, P. Spirito, A. Matsumori, C. S. Moravec, J. G. Seidman and et al. (1995). "Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy." N Engl J Med **332**(16): 1058-1064.

White, S. K., D. M. Sado, A. S. Flett and J. C. Moon (2012). "Characterising the myocardial interstitial space: the clinical relevance of non-invasive imaging." Heart **98**(10): 773-779.

Wigle, E. D. (2001). "Cardiomyopathy: The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy." Heart (British Cardiac Society) **86**(6): 709-714.

Wigle, E. D., H. Rakowski, B. P. Kimball and W. G. Williams (1995). "Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment." Circulation **92**(7): 1680-1692.

Wigle, E. D., Z. Sasson, M. A. Henderson, T. D. Ruddy, J. Fulop, H. Rakowski and W. G. Williams (1985). "Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review." Prog Cardiovasc Dis **28**(1): 1-83.

Wilkinson, J. D., A. M. Lowe, B. A. Salbert, L. A. Sleeper, S. D. Colan, G. F. Cox, J. A. Towbin, D. M. Connuck, J. E. Messere and S. E. Lipshultz (2012). "Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry." Am Heart J **164**(3): 442-448.

Wilkinson, J. D., J. A. Westphal, N. Bansal, J. D. Czachor, H. Razoky and S. E. Lipshultz (2015). "Lessons learned from the Pediatric Cardiomyopathy Registry (PCMR) Study Group." Cardiol Young **25 Suppl 2**: 140-153.

Williams, W. G. and I. Rebeyka (1992). "Surgical intervention and support for cardiomyopathies of childhood." Progress in Pediatric Cardiology **1**: 61-71.

Wilson, J. M., R. P. Villareal, R. Hariharan, A. Massumi, R. Muthupillai and S. D. Flamm (2002). "Magnetic resonance imaging of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy." Tex Heart Inst J **29**(3): 176-180.

Wolf, C. M. (2019). "Hypertrophic cardiomyopathy: genetics and clinical perspectives." Cardiovascular diagnosis and therapy **9**(Suppl 2): S388-S415.

Yang, W., Y. Li, F. He and H. Wu (2015). "Microarray profiling of long non-coding RNA (lncRNA) associated with hypertrophic cardiomyopathy." BMC Cardiovasc Disord **15**: 62.

Yu, E. H., A. S. Omran, E. D. Wigle, W. G. Williams, S. C. Siu and H. Rakowski (2000). "Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: relationship to obstruction and relief with myectomy." J Am Coll Cardiol **36**(7): 2219-2225.

Danksagung

Zur Fertigstellung dieser Arbeit und der beiden vorangegangenen Publikationen möchte ich mich im besonderen Maße bei meiner Mentorin Frau Dr. Cordula Wolf für die außerordentlich engagierte Unterstützung bedanken. Bei der Planung und Durchführung der beiden Studienteile stand sie mir mit ihrer Erfahrung jederzeit beratend und mit einem geduldigen und offenen Ohr für meine Fragen zur Seite.

Ebenso möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Ewert für die Ermöglichung meiner Promotion am Deutschen Herzzentrum München bedanken. Die übergeordnete Betreuung meiner Arbeit mit zahlreichen unterstützenden Anregungen z. B. im Rahmen diverser Feedback-Gespräche war mir eine sehr große Hilfe.

Mein Dank gebührt darüber hinaus den Koautoren meiner beiden Publikationen, welche mir tatkräftig mit Fachwissen und kritischem Feedback auch über die Veröffentlichung der Manuskripte hinaus behilflich waren.

Zuletzt gilt meiner Familie und meinem Partner ein großes Dankeschön vor allem für die mentale Unterstützung im Fertigungsprozess dieser Arbeit.

Cite this article as: Schleichauf J, Cleuziou J, Pabst von Ohain J, Meierhofer C, Stern H, Shehu N *et al.* Clinical long-term outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in infants. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; doi:10.1093/ejcts/ezx369.

Clinical long-term outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in infants

Julia Schleichauf^a, Julie Cleuziou^b, Jelena Pabst von Ohain^b, Christian Meierhofer^a, Heiko Stern^a, Nerejda Shehu^a, Naira Mkrtchyan^a, Emanuel Kaltenecker^a, Andreas Kühn^a, Nicole Nagdyman^a, Alfred Hager^a, Heide Seidel^c, Rüdiger Lange^b, Peter Ewert^a and Cordula M. Wolf^{a,*}

^a Department of Pediatric Cardiology and Congenital Heart Disease, German Heart Center Munich, Technical University of Munich, Munich, Germany

^b Department of Cardiovascular Surgery, German Heart Center Munich, Technical University of Munich, Munich, Germany

^c Institute of Human Genetics, Klinikum Rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany

* Corresponding author. Department of Pediatric Cardiology and Congenital Heart Disease, German Heart Center Munich, Technical University of Munich, Lazarettstraße 36, 80636 München, Germany. Tel: +49-89-12182877; e-mail: wolf@dhm.mhn.de (C.M. Wolf).

Received 14 July 2017; received in revised form 7 September 2017; accepted 21 September 2017

Abstract

OBJECTIVES: Surgical septal myectomy is performed to relieve left ventricular outflow tract narrowing in severe drug-refractory obstructive hypertrophic cardiomyopathy. The objective of this study was to assess the perioperative and long-term clinical outcome of this procedure performed during infancy.

METHODS: Clinical, transthoracic echocardiographic, electrocardiographic, 24-h Holter, cardiopulmonary exercise test and genetic data were extracted by medical record review. A subset of patients underwent additional prospective detailed clinical evaluation including cardiac magnetic resonance imaging with contrast.

RESULTS: Surgery was performed in 23 paediatric patients between 1978 and 2015 at the German Heart Centre Munich. Twelve patients had undergone surgery during infancy (≤ 1 year) (Group A), 11 between 1 and 18 years of age (Group B). The underlying genetic diagnosis was Noonan syndrome spectrum and non-syndromic hypertrophic cardiomyopathy. As compared to Group B, patients in Group A showed more concomitant cardiac procedures and received more homologous transfusions. One perioperative death occurred in Group A, and none in Group B. Two patients in Group A but no patient in Group B required redo septal myectomy. The long-term clinical outcome was similar between the 2 groups. One patient in Group B required cardioverter-defibrillator/pacemaker implantation for higher degree atrioventricular block and none in Group A. There was no evidence of differences in myocardial fibrosis between groups on long-term follow-up magnetic resonance imaging.

CONCLUSIONS: Surgical septal myectomy can be performed safely during infancy with favourable perioperative and long-term clinical outcome but with a trend towards a higher reoperation rate later in life.

Keywords: Septal myectomy • Infancy • Hypertrophic cardiomyopathy • Congenital

INTRODUCTION

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is defined as left ventricular hypertrophy with or without diastolic and systolic ventricular dysfunction, arrhythmias and histopathological changes, such as myocardial fibrosis and myocyte disarray. HCM can be associated with inborn errors of metabolism or with syndromes, such as Noonan syndrome spectrum [1]. Non-syndromic HCM can be

inherited, with mutations in sarcomere genes being the most common underlying aetiology [2].

Left ventricular (LV) outflow tract (LVOT) obstruction occurs in about one-third of patients with HCM and is either due to an extensive hypertrophy of the interventricular septum or to a systolic anterior motion of the anterior mitral valve leaflet. Treatment options include pharmacological therapy, usually beta-blockers and/or the negative inotropic antiarrhythmic disopyramide, surgery, ablation or dual-chamber pacing [3]. Surgical septal myectomy is the gold standard for the relief of drug-refractory symptoms in patients with obstructive HCM [4, 5] and improves survival, exercise capacity and quality of life in those patients [6, 7].

The underlying aetiology of infants presenting with HCM differs from older children and adults in that there is a high

[†]Presented at the 48th Annual Meeting of the German Association of Pediatric Cardiology (DGPK), Leipzig, Germany, 13–16 February 2016 and 50th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), Rome, Italy, 1–4 June 2016.

prevalence of syndromic or metabolic HCM in this age group [8]. Surgery in these infant patients might have different effects, given distinct disease aetiology, smaller body size and different physiology compared with older children or adults.

There is limited data addressing the clinical outcome of surgical septal myectomy in infants with obstructive HCM.

The aim of this single-centre study was to compare the perioperative and long-term clinical outcomes of children with severe drug-refractory obstructive HCM requiring surgical septal myectomy during infancy (1 year of age and less [9, 10]) with outcome of children undergoing myectomy between 1 and 18 years of age.

PATIENTS AND METHODS

Between January 1978 and December 2015, a total of 55 patients were diagnosed with paediatric onset HCM at the German Heart Centre Munich, a tertiary care university hospital.

Demographic, clinical, echocardiographic, electrocardiographic, surgical and other patient-related data were collected by chart review from 23 consecutive patients with HCM undergoing surgical septal myectomy during childhood (≤ 18 years of age).

Patients were contacted and invited to undergo a detailed outpatient visit including clinical examination, transthoracic echocardiography, electrocardiogram (ECG), 24-h ambulatory (Holter) ECG, cardiopulmonary exercise testing (CPET) and cardiovascular magnetic resonance (CMR) imaging. Blood samples were sent for genetic testing as recommended by the American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA) guidelines from 2011, if not yet genetically diagnosed [3, 11].

Patients were classified into 2 groups for comparison: Group A of 12 children requiring surgical septal myectomy already during infancy (≤ 1 year of age [9, 10]) and Group B of 11 children undergoing myectomy between 1 and 18 years of age.

The diagnosis of HCM in all of the patients was based on clinical evaluation and cardiac catheterization (in the earlier years prior to the possibility of accurate imaging by echocardiography) or echocardiography detecting myocardial hypertrophy in the absence of another cardiac or systemic disease that would cause the degree of LV hypertrophy identified [5, 12]. Definition of LVOT obstruction and indication for surgery was according to the definition of the committee of the German Society of Paediatric Cardiology (DGPK) and the guidelines of the AMA [3, 13].

Detailed information regarding patient recruitment, LVOT definition, indication for surgery, surgical technique, transthoracic echocardiography, ECG, CPET, CMR and quality of life assessment are provided in [Supplementary Material](#).

Ethical approval

This study was approved by the Technical University of Munich Institutional Review Board, and all patients or parents gave written informed consent.

Statistics

Statistical analysis was performed with the SPSS software version 22.0.0 (SPSS Inc., IBM Company, Chicago, IL, USA). Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation or median [minimum–maximum] according to data distribution and were

analysed by parametric or non-parametric tests. Categorical variables were shown as percentages of group totals and were analysed by the Pearson's χ^2 test or the Fisher's exact test. Long-term survival was evaluated by the Kaplan–Meier calculation. A *P*-value of <0.05 (2 sided) was considered statistically significant.

RESULTS

Patient characteristics

Six patients had undergone septal myectomy before the year 2000 and 17 patients between 2001 and 2015 ([Supplementary Material, Table S1](#)). Half of the patients underwent transaortic septal myectomy for obstructive HCM during infancy (Group A) and half between 1 and 18 years of age (Group B). The underlying genetic diagnosis was Noonan spectrum, mainly presented in Group A, or non-syndromic HCM secondary to sarcomere mutations (Fig. 1). Baseline preoperative data are listed in [Table 1](#). Besides a lower body surface area in Group A, preoperative demographic data did not differ significantly between both groups. The majority of patients were in New York Heart Association (NYHA) or Ross functional Class III or IV before surgery. Medication before surgery was mainly beta-blocker therapy in both groups ([Supplementary Material, Tables S1 and S2](#)).

Perioperative outcome

Perioperative data are listed in [Table 2](#). Surgical myectomy was the first intervention in all patients, except for 1 patient in Group A with prior aortic valve balloon dilatation for congenital aortic stenosis. No patient required an implantable cardioverter-defibrillator or pacemaker prior to surgery. Concomitant surgical procedures were performed more frequently in Group A, with right ventricular outflow tract resection and septal defect closures being the most common. Total duration of surgery was shorter in Group A, but aortic cross-clamp and bypass times did not differ between groups. One patient in Group A, with Noonan syndrome and multiple lentiginos, died in the immediate postoperative period from heart and multiorgan failure. There was a trend towards perioperative complications, such as arrhythmias and pleural effusions, occurring more frequently in Group B, but this did not reach statistical significance, possibly due to small numbers. Patients in Group A received more homologous blood transfusions compared to patients in Group B.

Comparison of preoperative and early postoperative echocardiographic results is presented in [Table 3](#). Myocardial hypertrophy and LVOT gradients were similar between groups before surgery. Surgical septal myectomy reduced LVOT gradient significantly in both groups, but resting gradient in the early postoperative period was higher in Group A when compared with Group B. Surgical myectomy resulted in a significant reduction of systolic anterior motion.

Long-term outcome

Long-term follow-up data at a mean time of 8.9 ± 8.2 years after myectomy were obtained in 19 patients and are depicted in [Table 4](#). No long-term follow-up data were obtained in 3 patients who were lost to follow-up and in 1 patient who died perioperatively.

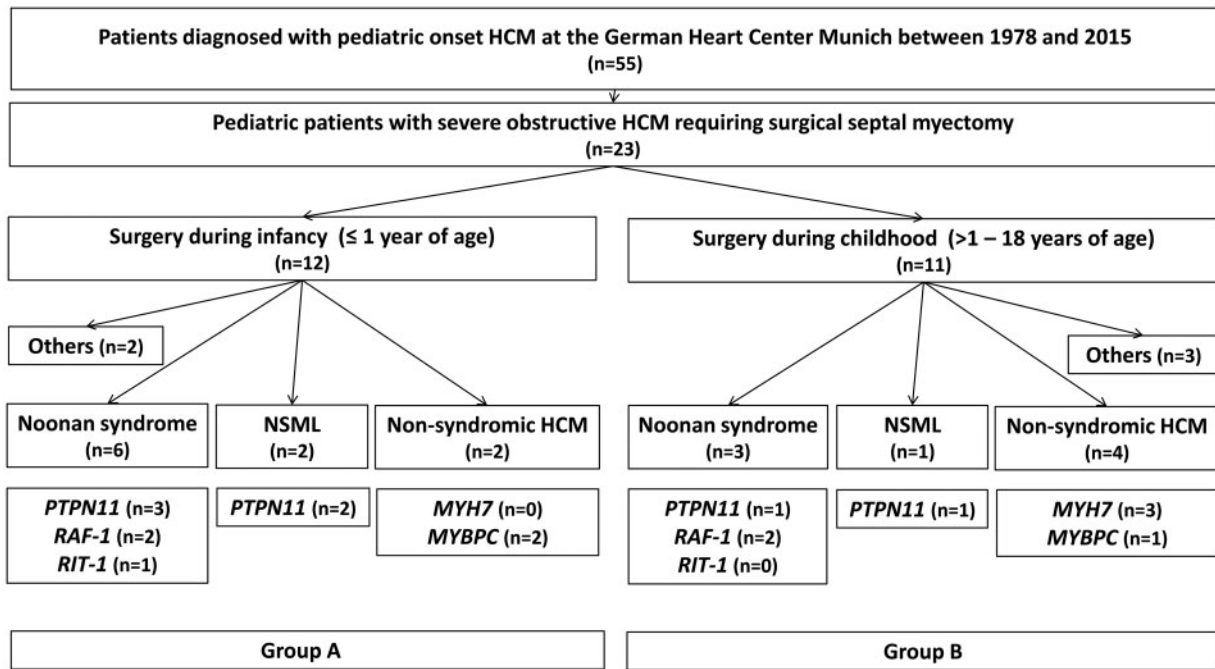


Figure 1: Patient enrolment and underlying genetic diagnosis. HCM: hypertrophic cardiomyopathy; NSML: Noonan syndrome with multiple lentigenes (previously known as LEOPARD syndrome).

Table 1: Preoperative demographics

	Total (n = 23)	Group A surgery ≤1 year of age (n = 12)	Group B surgery >1-18 years of age (n = 11)	P-value
Age at surgery (years)	1.1 [0.2-18.5]	0.8 [0.2-1.1]	11.1 [2.5-18.3]	<0.001
Male, N/n (%)	14/23 (61)	8/12 (67)	6/11 (55)	0.680
BSA (m ²), median [min-max]	0.5 [0.2-1.6]	0.4 [0.2-0.5]	1.3 [0.5-1.6]	<0.001
NYHA/Ross, median [min-max]	3 [1-4]	3 [1-4]	3 [2-4]	1.0
I/II, N/n (%)	5/22 (23)	3/12 (25)	2/10 (20)	1.0
III/IV, N/n (%)	17/22 (77)	9/12 (75)	8/10 (80)	1.0
History of syncope, N/n (%)	2/23 (9)	0/12 (0)	2/11 (18)	0.217

P-value: Group A versus Group B.

BSA: body surface area; NYHA: New York Heart Association Class.

Two patients died during long-term follow-up: 1 patient in Group A with unknown underlying genetic aetiology and additional ventricular pre-excitation died of sudden cardiac death 2.1 years after first myectomy (1.1 year after redo myectomy); 1 patient in Group B died of intractable chronic heart failure and third-degree atrioventricular (AV) block 18.4 years after surgery while waiting for heart transplantation (Fig. 2).

Two patients in Group A required reoperation at 0.9 and 6.5 years after operation, respectively, because of persistent or increasing LVOT obstruction, both showing ventricular pre-excitation. There was no death related to reoperation.

In both groups, most patients were in clinically improved condition on long-term follow-up: they were classified in NYHA/Ross functional Class I or II. As assessed on CPET, objective exercise capacity was similar between groups.

In both groups, total medication use was unchanged on long-term follow-up when compared to preoperative medication use (Supplementary Material, Table S3).

Quality of life as assessed by the SF-36 or KINDL-R questionnaire was normal to above average in both groups (Supplementary Material, Figs. S1 and S2).

Apart from the 2 patients in Group A requiring reoperation, there was a long-lasting reduction of the interventricular septal thickness and of the LVOT gradient in both groups (Fig. 3). Also in both groups, about one-third of patients had persistent systolic anterior motion of the mitral valve associated with moderate mitral valve regurgitation in the long term. One patient in Group B and 1 in Group A demonstrated new moderate aortic valve regurgitation on late follow-up, not requiring intervention. Both developed over time and were not already present at early post-operative follow-up.

There were no significant differences between the 2 groups concerning 12-lead ECG parameters on long-term follow-up (Supplementary Material, Table S3). Two patients from Group B demonstrated arrhythmias, such as non-sustained ventricular or supraventricular tachycardia or high occurrence of premature

Table 2: Operative data

	Total (n = 23)	Group A surgery ≤1 year of age (n = 12)	Group B surgery >1–18 years of age (n = 11)	P-value
Hospital stay (days), ^a median [min–max]	16 [6–68]	16 [6–68]	16 [9–28]	0.606
Total duration of surgery (min), median [min–max]	154 [105–394]	131 [105–295]	165 [145–394]	0.025
Bypass time (min), median [min–max]	63 [42–158]	54 [42–158]	81 [45–111]	0.122
Aortic cross-clamp time (min), median [min–max]	37 [26–70]	35 [26–55]	47 [30–70]	0.101
Concomitant procedures, N/n (%)				
RVOT resection	10/23 (43)	8/12 (67)	2/11 (18)	0.036
ASD/PFO closure	4/23 (17)	3/12 (25)	1/11 (9)	0.590
Pulmonary/aortic valve	5/23 (22)	4/12 (33)	1/11 (9)	0.317
Commissurotomy/repair	4/23 (13)	3/12 (25)	1/11 (9)	0.590
Mitral valve repair	2/23 (9)	2/12 (17)	0/11 (0)	0.478
Blood transfusion, N/n (%)	15/23 (61)	11/12 (92)	4/11 (36)	0.009
Complications, N/n (%)	10/23 (44)	3/12 (25)	7/11 (64)	0.100
Pleural effusion	5/23 (22)	1/12 (8)	4/11 (36)	0.155
Pericardial effusion	1/23 (4)	0/12 (0)	1/11 (9)	0.478
Infection	1/23 (4)	0/11 (0)	1/11 (9)	0.478
Intracerebral embolus	1/23 (4)	0/11 (0)	1/11 (9)	0.478
Arrhythmias ^b	5/23 (22)	2/12 (17)	3/11 (27)	0.640
New LBBB	5/23 (22)	1/12 (8)	4/11 (36)	0.149
New RBBB	2/23 (9)	0/12 (0)	2/11 (18)	0.214
Early mortality, ^c N/n (%)	1/23 (4)	1/12 (8)	0/11 (0)	1.0
Late mortality, N/n (%)	2/22 (9)	1/11 (9)	1/11 (9)	1.0
Reoperation, N/n (%)	2/22 (9)	2/11 (18)	0/11 (0)	0.476

P-value: Group A versus Group B.

^aFrom operation to discharge.

^bArrhythmias on ECG, cardiopulmonary exercise testing or 24 h-Holter recording.

^cEarly mortality defined as death occurring within 30 days since operation.

ASD: atrial septal defect; LBBB: left bundle-branch block; PFO: persistent foramen ovale; RBBB: right bundle-branch block; RVOT: right ventricular outflow tract.

Table 3: Perioperative transthoracic echocardiographic results

	Before surgery		P-value	Before discharge		P-value
	Group A surgery ≤1 year of age (n = 12)	Group B surgery >1–18 years of age (n = 11)		Group A surgery ≤1 year of age (n = 12)	Group B surgery >1–18 years of age (n = 11)	
IVSd (z-scores), median [min–max]	5.6 [2.8–7.9]	6.3 [4.3–8.1]	0.315	4.1 [1.1–7.0]	5.8 [3.2–8.3]	0.152
LVPWd (z-scores), median [min–max]	5.1 [0.1–9.1]	4.4 [2.3–7.6]	0.941	4.1 [0.5–7.6]	3.9 [1.7–6.9]	0.955
Ejection fraction (%), median [min–max]	84 [74–95]	83 [72–96]	0.887	71 [64–92]	84 [44–97]	0.628
Peak instantaneous LVOT gradient (mmHg), median [min–max]	88 [62–146]	78 [50–143]	0.497	33 [0–61]	13 [0–25]	0.004
SAM, N/n (%)	8/12 (67)	8/10 (80)	0.646	4/12 (33)	0/9 (0)	0.104
Mitral valve regurgitation, ^a N/n (%)	6/12 (50)	8/10 (80)	0.204	6/12 (50)	2/9 (22)	0.367
Aortic valve regurgitation, ^a N/n (%)	0/12 (0)	1/10 (10)	0.455	2/12 (17)	1/9 (11)	1.0

P-value: Group A versus Group B.

^aModerate or severe degree.

IVSd: end-diastolic ventricular septum thickness; LVPWd: end-diastolic left ventricular posterior wall thickness; LVOT: left ventricular outflow tract; SAM: systolic anterior motion of the mitral valve.

ventricular or supraventricular contractions on 24 h-Holter and CPET recordings on long-term follow-up, but one of them had already been present before surgery.

Two patients from Group B demonstrated higher degree AV block on long-term follow-up. One of those occurred during

terminal heart failure. The other patient having intermittent ventricular pre-excitation required an implantable cardioverter-defibrillator implantation 8 years after operation because of recurrent cardiac syncope induced by alternating transition of supraventricular tachycardia and third-degree AV block leading to severe bradycardia.

Table 4: Long-term clinical outcome

	Total (n = 19)	Group A surgery ≤1 year of age (n = 9) ^c	Group B surgery >1–18 years of age (n = 10) ^c	P-value
NYHA/Ross, N/n (%)				
I	3/19 (16)	1/9 (11)	2/10 (20)	1.0
II	14/19 (58)	8/9 (89)	6/10 (60)	0.467
III–IV	2/19 (10)	0/9 (0)	2/10 (20)	0.474
Peak VO ₂ (CPET; % of predicted mean), median [min–max]	85 [45 to 117]	101 [85 to 117]	78 [45 to 100]	0.381
IVSd (TTE; z-scores), median [min–max]	3.7 [0.2 to 8.5]	2.1 [0.2 to 6.2]	4.6 [1.6 to 8.5]	0.094
LVPWd (TTE; z-scores), median [min–max]	3.4 [-0.2 to 6.6]	3.5 [-0.2 to 4.9]	3.4 [0.8 to 6.6]	0.613
Ejection fraction (TTE; %), median [min–max]	76 [55 to 89]	73 [55 to 88]	79 [70 to 89]	0.222
Peak instantaneous LVOT gradient (TTE; mmHg), median [min–max]	6 [0 to 115]	50 [0 to 115]	2 [0 to 36]	0.133
SAM (TTE), N/n (%)	6/19 (32)	4/9 (44)	2/10 (20)	0.350
Mitral valve regurgitation (TTE), ^a N/n (%)	7/19 (37)	4/9 (44)	3/10 (30)	0.650
Aortic valve regurgitation (TTE), ^a N/n (%)	3/19 (16)	1/9 (11)	2/10 (20)	0.542
Arrhythmias, ^b N/n (%)	2/17 (12)	0/7 (0)	2/10 (20)	0.477
AV block (2nd/3rd degree)	2/19 (11)	0/9 (0)	2/10 (20)	0.477
LGE (CMR), N/n (%)	4/9 (44)	1/4 (25)	3/5 (60)	0.524
ECV (CMR, %), median [min–max]	31 [23 to 35]	34 [27 to 35]	30 [23 to 34]	0.190
Myocardial mass (CMR, g/m ²), median [min–max]	88 [69 to 339]	88 [83 to 88]	118 [69 to 339]	0.786

P-value: Group A versus Group B.

^aModerate or severe degree.

^bVentricular tachycardia, supraventricular tachycardia, premature ventricular or supraventricular contraction on electrocardiography, cardiopulmonary exercise testing or 24 h-Holter recording.

^cCMR imaging was performed in 4 patients from Group A and 5 patients from Group B, CPET was performed in 5 patients from each group.

AV block: atrioventricular block; CMR: magnetic resonance imaging; CPET: cardiopulmonary exercise testing; ECV: extracellular volume fraction; IVSd: end-diastolic ventricular septum thickness; LGE: late gadolinium enhancement; LVOT: left ventricular outflow tract; LVPWd: end-diastolic left ventricular posterior wall thickness; NYHA: New York Heart Association Class; TTE: transthoracic echocardiography; Peak VO₂: Peak oxygen uptake.

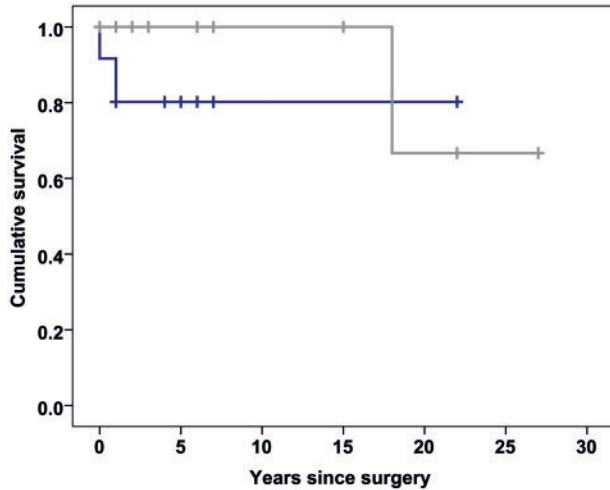


Figure 2: The Kaplan–Meier estimation of survival. Number of patients observed at 0, 5, 10, 15, 20 and 25 years after surgery were 23, 19, 5, 5, 3 and 1, respectively; dark line: Group A (surgery ≤1 year of age); grey line: Group B (surgery >1 to 18 years). Equality of survival: log-rank P-value: 0.343, Breslow P-value: 0.173, Tarone–Ware P-value: 0.209.

Pathological myocardial changes on long-term follow-up

CMR was performed in a subset of 9 patients (4 in Group A and 5 in Group B) on long-term follow-up. Focal fibrosis, as assessed by late gadolinium enhancement, was present in 4 patients (1 in Group A and 3 in Group B). The location of focal fibrosis was mostly at the septal wall of the left ventricle, without significant differences

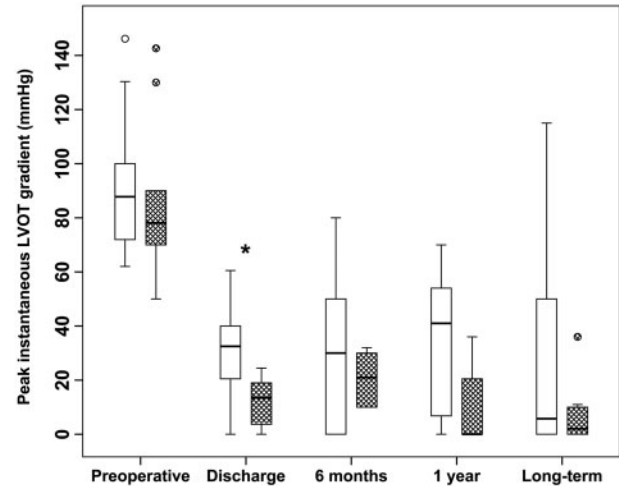


Figure 3: White box: Group A (surgery ≤1 year of age); Meshed box: Group B (surgery >1–18 years of age). LVOT gradient (mmHg) measured on transthoracic echocardiography. *P = 0.004. LVOT: left ventricular outflow tract.

between both groups. Increased interstitial fibrosis, as assessed by the measurement of extracellular volume fraction (ECV) on CMR T1 mapping, was noted in both groups. There was no difference between the septal and the myocardial amount of interstitial fibrosis.

DISCUSSION

This study is the first to evaluate the detailed perioperative and clinical long-term outcome of surgical septal myectomy

performed in infants at 1 year of age or less with HCM and severe clinical signs of LVOT obstruction.

In terms of the perioperative outcome, including mortality, quality of life, echocardiographic and electrocardiographic variables, the present results are consistent with previous studies reporting a favourable outcome in older children [14–17].

The main diagnosis in infants undergoing surgical septal myectomy for severe obstructive HCM was Noonan syndrome or Noonan syndrome with multiple lentiginos. In general, children with Noonan syndrome and HCM during infancy experience a higher mortality and morbidity compared to children with non-syndromic HCM [1, 8]. However, the results of this study as well as recently described clinical outcomes of children with Noonan syndrome and symptoms of obstructive HCM undergoing septal myectomy at an older age [18] confirm that this intervention can be safely performed in this patient population, even during infancy. This finding is of importance for clinical management of this subset of children who often present with medically refractory clinical signs of heart failure very early in life [8, 19].

More concomitant cardiac procedures, such as additional right ventricular outflow tract resection or septal defect closures, were performed in the group undergoing surgical myectomy during infancy. This can be explained by the fact that Noonan syndrome is frequently associated with other congenital cardiac defects [20]. However, this neither prolonged cardiac bypass or aortic cross-clamp time nor did it result in more perioperative complications.

Infants undergoing surgical septal myectomy received more intraoperative homologous blood transfusion compared to older children undergoing the same procedure. This is certainly due to the need for priming the cardiopulmonary bypass circuit with blood products associated with patients in this age group [21].

Transaortic septal myectomy may be challenging in infants because of limited exposure through the aortic valve annulus [14]. Damage to the aortic valve cusps may necessitate subsequent aortic valve replacement. There was no increased incidence of severe aortic valve regurgitation or aortic valve replacement in infants undergoing myectomy in this study when compared with older children.

Because of the small patient size, it might be challenging to accurately judge the depth and length of the septal myectomy in infants. Thus, an inadequate excision will leave residual LVOT obstruction and might require repeat septal myectomy [14]. In line with this, infants undergoing septal myectomy had higher postoperative LVOT gradients compared to older children in this study. Also, even though it was not statistically significant, it was of note that 2 patients of the infant but none of the older age group required surgical redo myectomy later in life.

For the same reason, septal myectomy during infancy might result in postoperative AV or bundle-branch block [14]. This study did not show an increased incidence of those electrophysiological postoperative complications in infants compared with older children undergoing this procedure.

Remarkably, 3 patients, 2 in Group A and 1 in Group B, showed ventricular pre-excitation leading to worse long-term outcome of surgical septal myectomy: 1 received an implantable-cardioverter defibrillator and 2 required reoperation, of whom 1 died of sudden cardiac death afterwards. HCM associated with ventricular pre-excitation is a pathognomic feature of glycogen storage HCM caused by mutations in the *PRKAG2* gene [22]. This might have been the underlying aetiology of the one patient in this study who presented with a severe form of

cardiomyopathy and died suddenly after the second septal myectomy. The genetic diagnosis of the patient was not known. Ventricular pre-excitation has been described in patients with sarcomere mutations [23] as well as in patients with LEOPARD syndrome [24], but those are only case reports and data are lacking about associations with worse clinical outcome in those patients. The data of this study suggest that HCM and ventricular pre-excitation might generally be associated with a more severe disease phenotype as compared to HCM without electrophysiological abnormalities.

Long-lasting postoperative relief of the LVOT obstruction has previously been described for older children undergoing surgical septal myectomy [14, 15, 18]. Comparable to these findings, this study shows a long-lasting postoperative relief of the LVOT obstruction associated with improved clinical status also in patients undergoing this surgery during infancy. In addition to that, normal-to-above average self-perceived quality of life could reasonably be demonstrated in both groups on detailed clinical follow-up outpatient visit. However, analysis of postoperative medical therapy shows that surgery does not abandon continued medical needs in the children's life.

In this study, CMR was used to assess pathological myocardial remodelling, such as focal and interstitial fibrosis, by late gadolinium enhancement [25] and by assessing the ECV on CMR T1 mapping [26], respectively. As there are no existing normative data of ECV in healthy children, the values in this study were referred to normative data in an adult population [27]. Compared to the values described in the literature, total ECV was elevated in both groups with no significant difference between groups. Also, while carefully avoiding the inclusion of scar tissue into measurements, ECV was similar in the septal region compared with the general myocardial tissue, suggesting that there is no increased inflammatory response causing pathological remodelling in the surgical area, even if surgery was performed at an early age. Analogously, focal fibrosis as assessed by late gadolinium enhancement was seen in a similar amount in the infant compared to the older children group. The main septal location of focal fibrosis might be explained by scar tissue developing due to surgical intervention.

Limitations

There are limitations to this study. First, this is a single-centre study with retrospective data analysis, and the results cannot be extrapolated to other centres. Second, complete clinical follow-up data and genetic diagnosis were not available for the entire study population. Third, histopathological analysis is the gold standard for assessing pathological myocardial remodelling. However, since cardiac catheterization is not performed in children with HCM for routine follow-up, CMR findings were used in this study for assessing the amount and distribution of local and interstitial fibrosis. Despite good correlation of imaging and histopathological changes [28], this might not reflect true cellular myocardial changes. Furthermore, medical management, in particular beta-blocker dosing, changed over time [29], which resulted in a smaller percentage of children undergoing surgery (Supplementary Material, Table S1). However, this had no impact on the results of this study which focused on operated children only. Lastly, statistical tests often did not reveal significance, given small patient numbers. *P*-values close to 0.05 were interpreted as 'trends' and need further evaluation.

CONCLUSION

In conclusion, surgical septal myectomy performed during infancy is a safe procedure with low mortality and morbidity, but with a trend towards a higher reoperation rate later in life. Despite the differences in underlying genetic aetiology, patient size and physiology, there is, in general, a favourable long-lasting clinical outcome in most of the patients.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary material is available at *EJCTS* online.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank and dedicate this work to Prof. Dr. C. Schreiber and PD Dr. S. Fratz who both passed away after initiating this study.

Conflict of interest: none declared.

REFERENCES

- [1] Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, Sleeper LA, Messere J, Cox GF. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2007;115:773–81.
- [2] Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1997;350:127–33.
- [3] Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2703–38.
- [4] Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1687–713.
- [5] Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggreve M, Cecchi F, Charron P et al. 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* 2014;35:2733–79.
- [6] Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE, Henry WL, Conkle DM, Itscoitz SB et al. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques, and the results of pre and postoperative assessments in 83 patients. *Circulation* 1975;52:88–102.
- [7] Redwood DR, Goldstein RE, Hirshfeld J, Borer JS, Morganroth J, Morrow AG et al. Exercise performance after septal myotomy and myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1979;44:215–20.
- [8] Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF et al. Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J* 2012;164:442–8.
- [9] Tieder JS, Bonkowsky JL, Etzel RA, Franklin WH, Gremse DA, Herman B et al. Brief resolved unexplained events (formerly apparent life-threatening events) and evaluation of lower-risk infants. *Pediatrics* 2016;137.
- [10] Barfield WD. Standard terminology for fetal, infant, and perinatal deaths. *Pediatrics* 2016;137:e20160551.
- [11] Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman CE, Taylor MR, Towbin JA. Genetic evaluation of cardiomyopathy—a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail* 2009;15:83–97.
- [12] Rakowski H, Sasson Z, Wigle ED. Echocardiographic and Doppler assessment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 1988;1: 31–47.
- [13] Nikolaus A, Haas KRS. Guidelines for the management of congenital heart diseases in childhood and adolescence. *Cardiol Young* 2017;27 (Suppl 3):S1–S105.
- [14] Minakata K, Dearani JA, O’Leary PW, Danielson GK. Septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in pediatric patients: early and late results. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1424–9; discussion 29–30.
- [15] Altarabsheh SE, Dearani JA, Burkhart HM, Schaff HV, Deo SV, Eidem BW et al. Outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in children and young adults. *Ann Thorac Surg* 2013;95: 663–9; discussion 69.
- [16] Stone CD, McIntosh CL, Hennein HA, Maron BJ, Clark RE. Operative treatment of pediatric obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a 26-year experience. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1308–13; discussion 13–4.
- [17] Xu H, Yan J, Wang Q, Li D, Guo H, Li S et al. Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy in children and adolescents. *Pediatr Cardiol* 2016;37:1091–7.
- [18] Poterucha JT, Johnson JN, O’Leary PW, Connolly HM, Niaz T, Maleszewski JJ et al. Surgical ventricular septal myectomy for patients with Noonan syndrome and symptomatic left ventricular outflow tract obstruction. *Am J Cardiol* 2015;116:1116–21.
- [19] Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M et al. Clinical features and outcomes of childhood hypertrophic cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation* 2005;112:1332–8.
- [20] Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, Patkin L, Kucherlapati RS, Roberts AE et al. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 2014;99:629–34.
- [21] Golab HD, Takkenberg JJ, van Gerner-Weelink GL, Wijers MJ, Scohy TV, de Jong PL et al. Effects of cardiopulmonary bypass circuit reduction and residual volume salvage on allogeneic transfusion requirements in infants undergoing cardiac surgery. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2007;6:335–9.
- [22] Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson WH, Saul JP, Perez-Atayde AR et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005;352:362.
- [23] Bobkowski W, Sobieszczkańska M, Turska-Kmieć A, Nowak A, Jagielski J, Gonerska M et al. Mutation of the MYH7 gene in a child with hypertrophic cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Appl Genet* 2007;48:185–8.
- [24] Ghosh S, Chaudhuri S, Jain VK. LEOPARD syndrome with Wolff-Parkinson-White syndrome on electrocardiography. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79:821–4.
- [25] Kellman P, Arai AE, McVeigh ER, Aletras AH. Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement. *Magn Reson Med* 2002;47:372–83.
- [26] Kellman P, Wilson JR, Xue H, Ugander M, Arai AE. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium. Part 1: evaluation of an automated method. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:1–11.
- [27] Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17:29.
- [28] Fontana M, White SK, Banyersad SM, Sado DM, Maestrini V, Flett AS et al. Comparison of T1 mapping techniques for ECV quantification. Histological validation and reproducibility of ShMOLLI versus multibreath-hold T1 quantification equilibrium contrast CMR. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:88.
- [29] Ostman-Smith I, Wettrell G, Riesenfeld T. A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: improved survival following high-dose beta-adrenoceptor antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;34: 1813–22.

Cite this article as: Schleichauf J, Cleuziou J, Meierhofer C, Klingel K, Jesinghaus M, Kaltenecker E *et al.* No increased extracellular volume fraction or conduction time after childhood septal myectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020; doi:10.1093/ejcts/ezz356.

No increased extracellular volume fraction or conduction time after childhood septal myectomy

Julia Schleichauf^a, Julie Cleuziou ^b, Christian Meierhofer^a, Karin Klingel^c, Moritz Jesinghaus^d, Emanuel Kaltenecker^a, Peter Ewert^a and Cordula M. Wolf^{a,*}

^a Department of Congenital Heart Disease and Pediatric Cardiology, German Heart Center Munich, Technical University of Munich, Munich, Germany

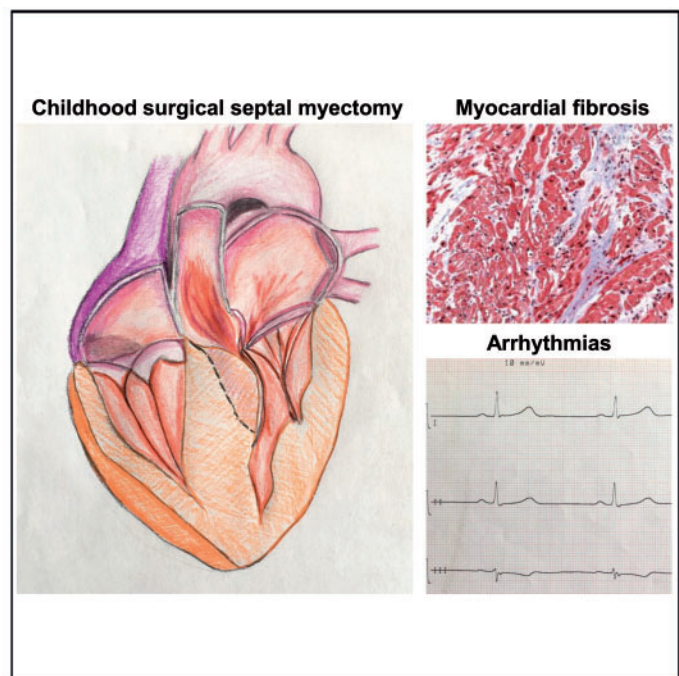
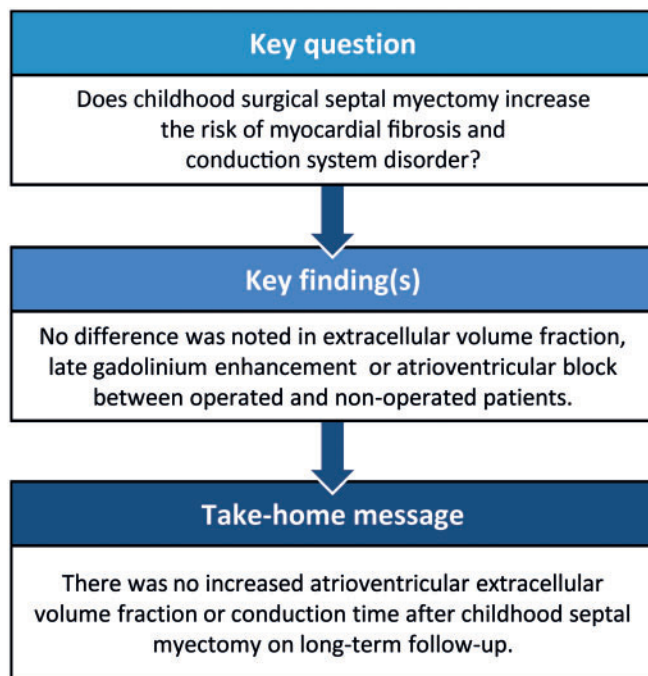
^b Department of Congenital and Pediatric Heart Surgery, German Heart Center Munich, Technical University of Munich, Munich, Germany

^c Department of Cardiopathology, Institute for Pathology and Neuropathology, University Hospital Tuebingen, Tuebingen, Germany

^d Institute of Pathology, TUM School of Medicine, Technical University Munich, Munich, Germany

* Corresponding author. Department of Congenital Heart Disease and Pediatric Cardiology, German Heart Center Munich, Lazarettstrasse 36, 80636 Munich, Germany. Tel: +49-89-12182877; fax: +49-89-12183013; e-mail: wolf@dhm.mhn.de (C.M. Wolf).

Received 15 July 2019; received in revised form 14 November 2019; accepted 29 November 2019



Abstract

OBJECTIVES: The aim of this study was to assess the effect of surgical septal myectomy performed during early childhood for severe, drug-refractory hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction on the extent of septal myocardial extracellular volume fraction and the potential risk of developing atrioventricular cardiac conduction system disease.

METHODS: In this retrospective study, data from 30 patients with a confirmed diagnosis of childhood-onset hypertrophic cardiomyopathy were reviewed including cardiovascular magnetic resonance (CMR) with myocardial T1 mapping and late gadolinium enhancement, histopathology of myocardial specimens, transthoracic echocardiography, electrocardiography, 24-h Holter and cardiopulmonary exercise testing. Eighteen patients without were compared to 12 patients with prior septal myectomy performed during childhood (non-operated versus myectomy patients).

Presented at the 50th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, Rome, Italy, 1–4 June 2016.

RESULTS: Late gadolinium enhancement on CMR as a correlate for focal myocardial fibrosis was found in 53% of patients, predominantly located in the septal region, with no difference between groups. As compared to non-operated patients, those after myectomy showed a similar amount of total and septal extracellular volume fraction, as calculated from pre- and post-contrast CMR T1 mapping, which is a correlate for diffuse interstitial myocardial fibrosis. PQ-intervals or the occurrence of higher degree conduction system disease were equal between the 2 groups.

CONCLUSIONS: Data from CMR and electrocardiography suggest that surgical septal myectomy performed during early childhood for severe obstructive hypertrophic cardiomyopathy does not cause an increased septal extracellular volume fraction or delayed atrioventricular conduction time on long-term follow-up.

Keywords: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy • Magnetic resonance imaging • Congenital heart surgery • Myocardial remodelling • Arrhythmia

ABBREVIATIONS

BBB	Bundle branch blocks
CMR	Cardiovascular magnetic resonance
CPET	Cardiopulmonary exercise testing
ECG	Electrocardiogram
ECV	Extracellular volume fraction
HCM	Hypertrophic cardiomyopathy
ICD	Implantable cardioverter-defibrillator
LGE	Late gadolinium enhancement
LVOT	Left ventricular outflow tract
SCD	Sudden cardiac death

INTRODUCTION

Surgical septal myectomy is performed for drug-refractory left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction in patients with severe obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HCM) [1].

Childhood HCM is characterized by a wide variety of aetiologies. While adult HCM is mainly caused by sarcomere encoding gene mutations, the underlying genetic cause in children is often related to the Noonan spectrum disorder or metabolic diseases [2]. In sarcomere-related HCM, disease is caused by altered biophysical properties of the cardiomyocyte, disturbed calcium handling and abnormal cellular metabolism [3]. Typical histopathological changes are the occurrence of myocyte disarray and myocardial fibrosis. Those alterations can disturb cardiac electrical excitability and therefore promote arrhythmias or sudden cardiac death (SCD) [4, 5]. HCM in children with Noonan syndrome is caused by mutations in the rat-sarcoma/mitogen-activated protein kinase (RAS/MAPK) signalling transduction pathway [6], but far less is known about the underlying specific cellular pathomechanisms in this disease entity. There is limited literature about the effect of surgical septal myectomy performed during early childhood on the development of septal myocardial extracellular remodelling, scarring and post-surgical cardiac conduction system disease with the possibility of promoting arrhythmias [7, 8].

Cardiovascular magnetic resonance (CMR) has been established as an important imaging modality to non-invasively evaluate fibrotic myocardial changes [4]. Diffuse myocardial fibrosis (interstitial fibrosis) can be identified by measuring the extracellular volume fraction (ECV) on CMR T1 mapping [9]. The location and amount of myocardial replacement fibrosis or scarring are reliably represented by late gadolinium enhancement (LGE) [10].

The goal of this retrospective study was to evaluate the long-term influence of surgical septal myectomy during childhood on septal myocardial ECV as a correlate for diffuse fibrotic remodelling and the resulting risk for cardiac conduction system disease. For this purpose, long-term follow-up CMR and electrocardiogram (ECG) data were compared between HCM patients undergoing surgical septal myectomy during childhood (myectomy patients) and patients with childhood onset HCM and no prior surgery (non-operated patients).

MATERIALS AND METHODS

Ethical statement

This study was approved by the Technical University of Munich Institutional Review Board on 22 January 2015 (approval number 14/15s), and all patients or parents gave written informed consent for retrospective analysis of their data.

Clinical data

Medical charts were screened for all patients with a diagnosis of childhood-onset HCM who had undergone CMR with contrast at the German Heart Center Munich, a tertiary care university hospital. Of 75 patients who received a diagnosis of HCM at an age of 18 years and less, data from 30 patients who had undergone at least 1 CMR study with contrast were included for review. One patient with prior percutaneous transluminal septal alcohol ablation and 4 patients with concomitant cardiac surgery other than left ventricular septal myectomy were excluded from the study. Indication for CMR was the diagnosis of childhood-onset HCM with suboptimal echocardiography for clinical therapy decision or condition after myectomy. However, some of the patients were too young for a CMR investigation without sedation, died before being followed up or could not be reached for follow-up. From all patients included, twelve patients had undergone prior surgical septal myectomy for severe drug-refractory LVOT obstruction and 18 patients did not have any prior cardiac surgery.

CMR images were reviewed by 2 independent observers. LGE and, if available, the ECV on T1 map were quantified. Clinical examination, ECG, transthoracic echocardiography and cardiopulmonary exercise testing (CPET) data were extracted from a time point close to the CMR study, with a maximum of 6 months before or 6 months after the study. Results of histopathological examination of septal myocardial tissue obtained at the time of surgical septal myectomy were available from 6 patients (Fig. 1).

Imaging parameters

ECG, transthoracic echocardiography and CPET data were collected as previously described [11]. CMR was performed on a 1.5-T MR scanner (MAGNETOM Avanto, Siemens Healthcare, Software Version VD13, Erlangen, Germany), including the assessment of ventricular mass, ejection fraction and regional wall anomalies. LGE was used to determine the presence and extent of focal myocardial fibrosis, as previously described [12]. Quantification of LGE was performed through planimetric measurements of regions of LGE, indexed to myocardial mass. In 23 patients, native and post-contrast T1 mapping was performed using a modified Look-Locker inversion recovery sequence [13]. Of this, the ECV, a surrogate parameter of diffuse myocardial fibrosis [14], was calculated as previously published [9], while carefully avoiding the inclusion of LGE areas, using Argus viewer software applications (Siemens, Erlangen, Germany).

Please also see [Supplementary Material](#) for further detailed methodological information ([Supplementary Material](#), Page 1, 2).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with the Statistical Package for the Social Sciences software, version 22.0.0 (SPSS Inc., IBM Company, Chicago, IL, USA). Based on the small study population normal distribution of variables could not be assumed and only non-parametric tests were used. Continuous variables were expressed as median (minimum–maximum) and were analysed by Mann–Whitney *U*-test when analysed between the groups. Categorical variables were given as percentages of group totals and were analysed by Pearson's χ^2 or Fisher's exact tests, when >20% of cells have expected frequencies <5 [15]. To calculate 95% confidence intervals of the most important results in this non-parametric study population, an automated bootstrapping-method was used. A *P*-value of <0.05 (2-sided) was considered statistically significant.

RESULTS

Patient characteristics and clinical findings on follow-up

Baseline characteristics and clinical follow-up data are shown in Table 1. CMR was performed at a median age of 17 (6–40) years and at a median time of 10 (0–28) years after diagnosis and 5 (0–23) years after myectomy in the operated group. Myectomy patients were more likely to carry a diagnosis of Noonan syndrome and were younger at the time of diagnosis as compared to non-operated patients. The latter were more likely to suffer from the familial form of HCM. There was no difference between the 2 groups with regard to gender and clinical status, as assessed in New York Heart Association or Ross functional class. Comparison of echocardiographic measures such as left ventricular function and wall dimensions, presence of systolic anterior motion and resting or provoked LVOT outflow tract gradient revealed no significant differences between the 2 groups. Higher degree mitral valve regurgitation was found more frequently after surgery compared to the non-operated group. The proportion of patients with aortic valve regurgitation was equal in both groups. On CPET, there were no significant differences in peak oxygen

volume uptake under exertion (Table 1) or occurrence of rhythm disturbances.

Assessment of cardiac conduction system disease on electrocardiography, Holter and exercise testing during follow-up

Atrioventricular conduction time intervals on follow-up were similar in both groups. Only 1 myectomy patient presented with atrioventricular block type Mobitz during night time on 24-h Holter recording. Intraventricular conduction delay, represented as a longer QRS interval, was significantly more frequent in myectomy patients as compared to the non-operated group. Occurrence of complete left or right bundle branch blocks (BBB) did not differ significantly between the 2 groups. A similar small amount of patients of both groups presented with higher degree arrhythmias such as sustained or non-sustained supraventricular or ventricular tachycardia, 2 of them only during exertion (Table 2).

A total of 6 non-operated patients and none after myectomy received an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) at median 15 (10–41) years of age and 2.5 (0–27) months after CMR study, all of them having sarcomere protein gene mutation. Indication for ICD implantation was primary prophylaxis in 4 and secondary prophylaxis in 2 of those 6 patients.

Assessment of fibrosis on CMR

On follow-up CMR studies, there were no differences between groups regarding ejection fraction and myocardial mass. Likewise, occurrence and quantitative amount of focal fibrosis (percentage of left ventricular myocardial mass), as assessed by LGE, were similar with or without prior septal myectomy, with the interventricular septum being the most frequent location in both groups. Myectomy patients showed a comparable amount of septal diffuse myocardial fibrosis as calculated by the ECV measurement on native and post-contrast CMR T1 mapping as compared to the non-operated group. Frequency of apical aneurysm of the left ventricle did not differ significantly, being observed in 2 myectomy patients and 1 non-operated patient, respectively. None of them reported thromboembolic events at the time point of the study (Table 3).

Histological myocardial analysis was performed in 6 myocardial specimens gained during operative resection. The amount of fibrotic tissue at the interventricular septum, was quantified computer-assisted after staining in Masson trichrome or Van Gieson and added up to in median 8.5% (4–14%) of the myocardial specimen. This histological analysis had already ascertained the presence of diffuse as well as focal myocardial fibrosis at the time point of myectomy (Fig. 2).

DISCUSSION

Surgical relief of extreme left ventricular hypertrophy has been shown to permanently improve the symptoms of debilitating heart failure and outflow tract narrowing, even if performed very early in life [11, 16]. However, detailed information about the influence of this procedure in childhood-onset HCM on fibrotic changes of the septal myocardium and the potential risk of

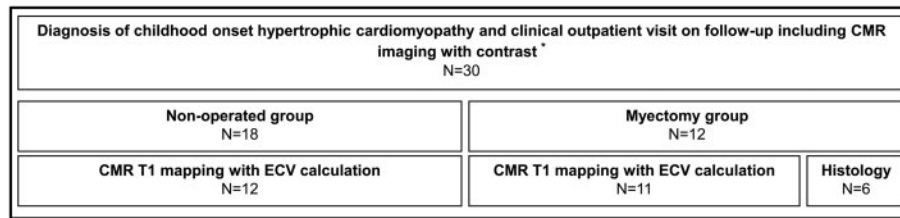


Figure 1: Study population. CMR: cardiovascular magnetic resonance; ECV: extracellular volume fraction; *Exclusion criteria: prior percutaneous transluminal septal alcohol ablation or concomitant cardiac surgery other than left ventricular septal myectomy.

Table 1: Baseline demographics and comparison of cardiac function on follow-up (echocardiography and cardiopulmonary exercise testing)

	All patients (N = 30)	Non-operated (N = 18)	Myectomy (N = 12)	P-value
Age at CMR study (years), median (minimum–maximum)	17 (6–40)	18 (10–40)	15 (6–31)	0.33 ^a
Time period since myectomy (years), median (minimum–maximum)	5 (0–23)	NA	5 (0–23)	NA
Age at diagnosis (years), median (minimum–maximum)	3 (0–19)	8 (0–19)	0 (0–15)	0.039 ^a
Male, n (%)	17/30 (57)	8/18 (44)	9/12 (75)	0.098 ^b
NYHA/Ross class, n (%)				1.0 ^c
I/II	28/29 (97)	16/17 (94)	12/12 (100)	
III/IV	1/29 (3)	1/17 (6)	0/14 (0)	
Genetic diagnosis, n (%)				0.039 ^c
Noonan spectrum disorder	8/30 (27)	2/18 (11)	6/12 (50)	
Non-syndromic HCM	19/30 (63)	13/18 (72)	6/12 (50)	
Not available	3/30 (10)	3/18 (17)	0/12 (0)	
Peak VO ₂ (% of predicted mean; CPET), median (minimum–maximum)	81 (45–117)	81 (65–106)	85 (45–117)	0.926 ^a
IVSd (z-scores; TTE), median (minimum–maximum)	4.1 (-0.4 to 8.5)	4.4 (0.5–8.5)	3.0 (-0.4 to 8.5)	0.586 ^a
LVPWd (z-scores; TTE), median (minimum–maximum)	2.2 (-0.4 to 5.6)	2.2 (-0.4 to 4.2)	2.7 (-0.2 to 5.6)	0.423 ^a
Ejection fraction (%; TTE), median (minimum–maximum)	74 (44–94)	73 (55–94)	75 (44–88)	0.683 ^a
Fractional shortening (%; TTE), median (minimum–maximum)	43 (28–67)	42 (28–67)	44 (28–57)	0.548 ^a
Atrial dilatation (TTE), n (%)	9/29 (31)	7/17 (41)	2/12 (17)	0.23 ^c
Peak LVOT gradient (mmHg; TTE), median (minimum–maximum)	5 (0–115)	0 (0–55)	15 (0–115)	0.303 ^a
SAM (TTE), n (%)	7/23 (24)	5/17 (29)	2/12 (17)	0.665 ^c
Mitral valve regurgitation (TTE), n (%)	14/29 (48)	7/17 (41)	7/12 (58)	0.021 ^c
Mild	8/29 (28)	6/17 (35)	2/12 (17)	
Moderate	5/29 (17)	0/17 (0)	5/12 (42)	
Severe	1/29 (3)	1/17 (6)	0/12 (0)	
Aortic valve regurgitation (TTE), n (%)	7/29 (24)	3/17 (18)	4/12 (33)	0.272 ^c
Mild	5/29 (17)	3/17 (18)	2/12 (17)	
Moderate	2/29 (7)	0/17 (0)	2/12 (17)	
Severe	0/29 (0)	0/17 (0)	0/12 (0)	

^aMann-Whitney U-test.

^b χ^2 test.

^cFisher's exact test.

CMR: cardiovascular magnetic resonance; CPET: cardiopulmonary exercise testing; HCM: hypertrophic cardiomyopathy; IVSd: end-diastolic interventricular septum thickness; LVOT: left ventricular outflow tract; LVPWd: end-diastolic left ventricular posterior wall thickness; NA: not available; NYHA: New York Heart Association; peak VO₂: maximal oxygen uptake; SAM: systolic anterior motion of the mitral valve; TTE: transthoracic echocardiography.

developing conduction system disease as compared to paediatric HCM patients without the need for septal myectomy is scarce.

The comparison of baseline demographics of HCM patients with and without prior surgical septal myectomy revealed a significant difference regarding the underlying genetic disease, with Noonan spectrum disorder being the most common in the myectomy group and familial non-syndromic HCM in non-operated patients. This difference corroborates previously published data regarding natural history of HCM in Noonan syndrome patients, suggesting that those develop heart failure symptoms and a need for surgical relief of LVOT narrowing very early in life, with a tendency for symptoms to improve over time [17, 18]. In contrast, the clinical course of patients with a familial HCM due to a sarcomere gene mutation is very diverse, mainly

manifesting during adolescence or young adulthood, often as a stable disease over a long period of time but always with the risk of developing progressive heart failure and adverse clinical events [19]. Indication for surgery is therefore often later in life than in patients with Noonan syndrome.

In terms of heart function and dimensions as measured on echocardiography and CPET, the present study revealed similarly affected hearts in both groups. However, myectomy patients were more likely to experience a moderate degree of mitral valve regurgitation compared to mild degrees in the non-operated group. One possible explanation might be the fact that extreme left ventricular hypertrophy with highly pronounced left ventricular septal wall dimensions is often accompanied by a systolic motion of the anterior mitral valve leaflet (SAM) due to a

Table 2: Cardiac conduction system

	All patients (N = 30)	Non-operated (N = 18)	Myectomy (N = 12)	P-value
PQ-interval (ms; ECG), median (minimum–maximum), [95% confidence interval]	140 (80–240)	140 (80–200), [120–160]	140 (90–240), [120–170]	0.78 ^a
QRS-interval (ms; ECG), median (minimum–maximum), [95% confidence interval]	90 (60–160)	90 (60–148), [80–100]	105 (80–160), [95–120]	0.011 ^a
Complete left bundle branch block (ECG), n (%)	5/29 (17)	1/17 (6)	4/12 (33)	0.13 ^b
Complete right bundle branch block (ECG), n (%)	2/29 (7)	0/17 (0)	2/12 (17)	0.16 ^b
Atrioventricular block (2nd/3rd degree) (ECG), n (%)	1/29 (3)	0/17 (0)	1/12 (8)	0.41 ^b
Arrhythmias (*), n (%)	3/29 (10)	2/17 (12)	1/12 (8)	1.0 ^b
ICD indication post CMR study, n (%)	6/29 (21)	6/17 (35)	0/12 (0)	0.028 ^b

Results from electrocardiography and 24-h Holter recording on follow-up.

^aMann–Whitney *U*-test.

^bFisher's exact test.

^cSustained or non-sustained ventricular/supraventricular tachycardia, as revealed from ECG, 24-h Holter or cardiopulmonary exercise test.

CMR: cardiovascular magnetic resonance; ECG: electrocardiogram; ICD: implantable cardioverter-defibrillator.

Table 3: Results from CMR imaging on follow-up

	All patients (N = 30)	Non-operated (N = 18)	Myectomy (N = 12)	P-value
Ejection fraction (%), median (minimum–maximum)	74 (55–91)	75 (55–88)	73 (58–91)	0.33 ^a
Myocardial mass (g/m ² , CMR), median (minimum–maximum)	97 (39–339)	95 (39–213)	105 (69–339)	0.58 ^a
LGE (CMR), n (%)	16/30 (53)	10/18 (56)	6/12 (50)	0.77 ^b
LGE (CMR) distribution, n (%)				0.12 ^c
Septal wall	11/16 (69)	8/10 (80)	3/6 (50)	
Anterior wall	2/16 (13)	0/10 (0)	2/6 (33)	
Posterior wall	1/16 (6)	1/10 (10)	0/6 (0)	
Total myocardium	1/16 (6)	1/10 (10)	0/6 (0)	
Papillary muscles and RVOT	1/16 (6)	0/10 (0)	1/6 (17)	
LGE quantification (% of myocardial mass, CMR), median (minimum–maximum)	5.7 (0.1–31.9)	5.7 (0.1–23.8)	7.4 (0.4–31.9)	0.85 ^a
Apical aneurysm, n (%)	3/30 (10)	1/18 (6)	2/12 (17)	0.55 ^c
Mean ECV (%; CMR T1 mapping)				
Total myocardium, median (minimum–maximum), [95% confidence interval]	29 (21–35)	27 (21–33), [24–30]	31 (21–35), [29–33]	0.051 ^a
Septal myocardium, median (minimum–maximum), [95% confidence interval]	29 (21–37)	27 (22–35), [25–32]	32 (21–37), [29–34]	0.10 ^a

^aMann–Whitney *U*-test.

^b χ^2 test.

^cFisher's exact test.

CMR: cardiovascular magnetic resonance; ECV: extracellular volume fraction; LGE: late gadolinium enhancement; RVOT: right ventricular outflow tract.

concomitantly disproportioned and displaced anterior mitral valve leaflet [20]. Greater degrees of preoperative mitral valve regurgitation and dynamic LVOT gradients are the results. Surgical septal myectomy has been frequently reported to abolish systolic anterior motion of the mitral valve and thereby eliminate or at least reduce high degree mitral valve regurgitation to moderate [21]. A higher degree of mitral valve regurgitation after myectomy in our study might, therefore, most likely be due to a generally more severe phenotype of disease with a mitral valve that is already highly impaired before the operation [22].

On 12-lead ECG myectomy patients showed increased QRS intervals suggesting delayed intraventricular conduction time. This has to be interpreted in the context of BBB, mainly left BBB, which has been previously described as a possible complication of extensive septal myectomy [16, 23]. This applied to 3 of 4 patients with left BBB in the operated group, emerging for the first time after surgery. We hypothesize that delayed intraventricular conduction time after myectomy might not be a consequence of

fibrotic remodelling and lower myocardial electrical excitability, but rather surgery-associated damage of the conduction system. However, atrioventricular conduction time did not differ significantly between groups, which supports the idea that surgery does not promote diffuse fibrotic remodelling in the resection area and consequently does not cause fibrosis-dependent conduction system disturbances [16]. Furthermore, taking into account the overlapping of the 95% confidence intervals of QRS intervals of the 2 groups, the significant differences might be due to the small sample size, a high degree of inter-group heterogeneity or both.

In the current study, presence, extent and location of LGE on CMR were similar with or without prior surgery. This observation is consistent with previously published data and of particular relevance given that septal scarring might be a risk factor for the development of malignant ventricular arrhythmias [4, 8].

The pattern of diffuse myocardial fibrosis as calculated from ECV measured on CMR T1 mapping has also been associated with ventricular arrhythmias in patients with HCM [7]. Surgery

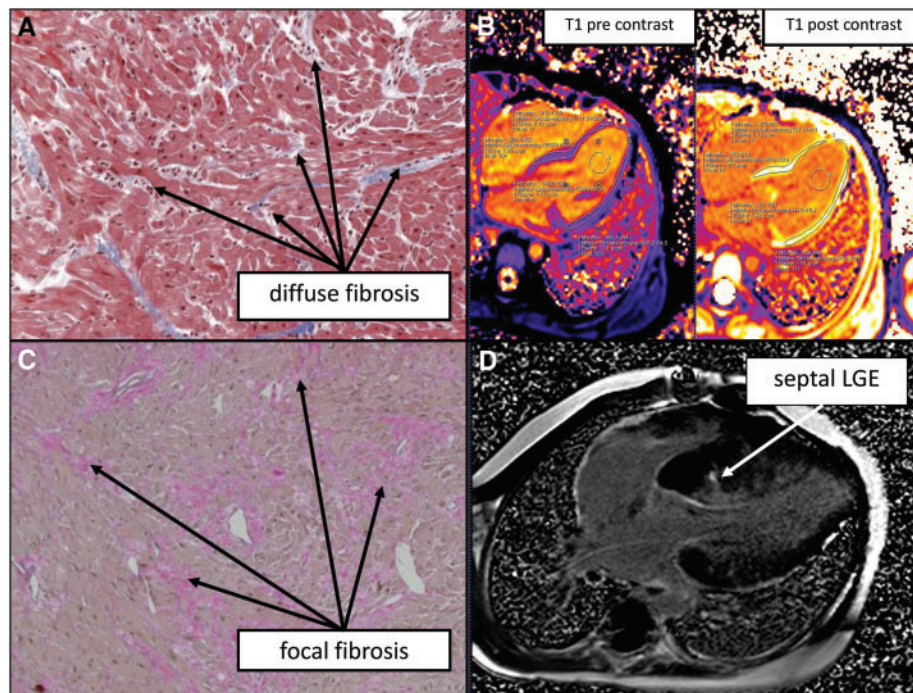


Figure 2: Assessment of myocardial fibrosis by histopathology at the time of surgical septal myectomy and on CMR imaging on follow-up. Presence of diffuse and focal myocardial fibrosis on histopathology and CMR; (**A** and **C**) the histopathological examination of myocardial specimens gained at the time of septal myectomy from 2 different patients (**A**, interstitial fibrosis, Masson trichrome stain; **C**, focal fibrosis, Van Gieson stain). (**B**) ECV measurements on CMR T1 mappings pre- and post-contrast performed during follow-up. Panel (**D**) demonstrates mostly septally located LGE on CMR performed during follow-up (histology of the same patient is shown in **C**). CMR: cardiovascular magnetic resonance; ECV: extracellular volume fraction; LGE: late gadolinium enhancement.

might be hypothesized to trigger inflammation and consequently intrinsic myocardial fibrotic remodelling due to the short period of ischaemia during extracorporeal cardiopulmonary bypass time and the unknown influence of anaesthesia on myocardial remodelling. In our study, total and septal myocardial interstitial fibrosis after surgical septal myectomy were not significantly increased regardless of whether patients were operated or not.

We therefore conclude that there is no significant influence of surgical septal myectomy especially on the development of septal myocardial diffuse fibrosis. Nevertheless, further studies evaluating the exact pathogenesis of interstitial fibrosis in childhood HCM in a larger study population will be needed to clarify this point.

Histopathological evaluation of resected myocardial specimens showed that septal myocardial fibrosis to a variable extent is a pre-existing condition in severe types of HCM, as previously described [24]. However, as comparative histopathological data of endomyocardial biopsies in non-operated patients or pre-surgical CMR data of myectomy patients were not available, this study was not sufficiently powered to explain development of myocardial fibrosis over time. A comparison of pre- and post-surgical septal myectomy CMR data could answer this question.

In the present study, surgical septal myectomy did not promote the development of apical aneurysms of the left ventricle, as those were detected by CMR in few patients of both groups. Apical aneurysms of the left ventricle are more likely to develop from several different causes as previously described, such as distribution of myocardial hypertrophy and differences in genetics [25].

Follow-up outpatient visits after CMR study revealed that 6 non-operated patients and none of the myectomy group were in need for the implantation of an ICD, all of whom had an

underlying sarcomere gene mutation. Predominantly, this was part of primary prophylaxis following the SCD risk stratification guidelines of the European Society of Cardiology [4]. Higher ICD indication rates in the non-operated group might be due to the fact that the myectomy group was predominantly composed of patients with an underlying syndromal disease, for which SCD risk stratification guidelines have not been established yet. In addition, patients with Noonan syndrome have been reported to develop SCD and malignant rhythm disturbances less frequently, although the histology of the myocardium seems to be comparable to patients with sarcomere mutations [26]. Further, surgical septal myectomy has been hypothesized to decrease the incidence of appropriate ICD discharges in high-risk HCM patients, mainly explained by reduced septal myocardial hypertrophy and normalized left ventricular pressure gradients after septal myectomy [27].

There is an ongoing controversy regarding the preferential use of alcohol septal ablation instead of septal myectomy and its potential procedural risk of promoting arrhythmias due to the fibrotic remodelled septal myocardial infarction area. Up to now, septal ablation is not yet established in paediatric patients [1]. Furthermore, very young children are not considered candidates for this procedure due to the inability to cannulate the smaller coronary perforates. Although single case reports in selected children with otherwise untreatable symptomatic HCM report favourable short-term outcome, long-term effects of the infarction area regarding malignant rhythm disturbances or heart block especially in children with ongoing growth still need to be determined.

One of the most limiting factors to the reliability and reproducibility of this study is the small study population size, given the status of a retrospective single centre study and an annual

incidence of childhood HCM of only 4.7 in 1 Million [28]. Furthermore, mixed genetic aetiology of HCM of the 2 groups might impair the results of this study, as natural disease history of HCM differs between patients with Noonan spectrum disorder and sarcomere gene mutations [18]. However, a subanalysis dividing the patient cohort according to the underlying aetiology of Noonan syndrome and of mutations in sarcomere genes did not yield differing results compared to the complete patient population (Supplementary Material, Page 2-7, Tables S1, S2). Next, heterogeneity of both groups in terms of disease manifestation (such as degree of LVOT obstruction, mitral regurgitation, atrial fibrillation and severe left atrial dilatation) could impair our results.

Within the scope of this study, we conclude that surgical septal myectomy performed during early childhood for severe HCM does not promote an increase of ECV which is a correlate for diffuse myocardial fibrosis and does not increase the risk of developing atrioventricular conduction system disease on long-term follow-up.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary material is available at *EJCTS* online.

Conflict of interest: none declared.

Author contributions

Julia Schleihau: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Software; Validation; Visualization; Writing—original draft; Writing—review & editing. **Julie Cleuziou:** Methodology; Validation; Writing—review & editing. **Christian Meierhofer:** Methodology; Software; Visualization; Writing—review & editing. **Karin Klingel:** Data Curation; Visualization; Writing—review & editing. **Moritz Jesinghaus:** Conceptualization; Investigation; Writing—review & editing. **Emanuel Kaltenecker:** Data Curation; Writing—review & editing. **Peter Ewert:** Conceptualization; Supervision. **Cordula M. Wolf:** Conceptualization; Data Curation; Formal Analysis; Investigation; Methodology; Supervision; Validation; Visualization; Writing—review & editing.

REFERENCES

- [1] Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS *et al.* 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2703–38.
- [2] Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2004;363:1881–91.
- [3] Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001;104:557.
- [4] Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P *et al.* 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* 2014;35:2733–79.
- [5] Fatkin D, McConnell BK, Mudd JO, Semsarian C, Moskowitz IG, Schoen FJ *et al.* An abnormal Ca(2+) response in mutant sarcomere protein-mediated familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2000;106:1351–9.
- [6] Gelb BD, Tartaglia M. Noonan syndrome and related disorders: dysregulated RAS-mitogen activated protein kinase signal transduction. *Hum Mol Genet* 2006;15 Spec No 2:R220–6.
- [7] McLellan AJ, Ellims AH, Prabhu S, Voskoboinik A, Iles LM, Hare JL *et al.* Diffuse ventricular fibrosis on cardiac magnetic resonance imaging

- associates with ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27:571.
- [8] Weissler-Snir A, Hindieh W, Spears DA, Adler A, Rakowski H, Chan RH. The relationship between the quantitative extent of late gadolinium enhancement and burden of nonsustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: a delayed contrast-enhanced magnetic resonance study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019;30:651–7.
- [9] Kellman P, Wilson JR, Xue H, Ugander M, Arai AE. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1: evaluation of an automated method. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:1–11.
- [10] Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros JL, Gibson CM *et al.* Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1369–74.
- [11] Schleihau J, Cleuziou J, Pabst von Ohain J, Meierhofer C, Stern H, Shehu N *et al.* Clinical long-term outcome of septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in infants. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:538–44.
- [12] Kellman P, Arai AE, McVeigh ER, Aletras AH. Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement. *Magn Reson Med* 2002;47:372–83.
- [13] Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivanathan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med* 2004;52:141–6.
- [14] Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M *et al.* Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:92.
- [15] Kim HY. Statistical notes for clinical researchers: Chi-squared test and Fisher's exact test. *Restor Dent Endod* 2017;42:152–5.
- [16] Minakata K, Dearani JA, O'Leary PW, Danielson GK. Septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in pediatric patients: early and late results. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1424–9; discussion 29–30.
- [17] Wilkinson JD, Lowe AM, Salbert BA, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF *et al.* Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy: a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am Heart J* 2012;164:442–8.
- [18] Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, Patkin L, Kucherlapati RS, Roberts AE *et al.* Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 2014;99:629–34.
- [19] Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002;287:1308–20.
- [20] Klues HG, Maron BJ, Dollar AL, Roberts WC. Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;85:1651–60.
- [21] Yu EH, Omran AS, Wigle ED, Williams WG, Siu SC, Rakowski H. Mitral regurgitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: relationship to obstruction and relief with myectomy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2219–25.
- [22] Arghami A, Dearani JA, Said SM, O'Leary PW, Schaff HV. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Ann Cardiothorac Surg* 2017;6:376–85.
- [23] Fitzgerald P, Kusumoto F. The effects of septal myectomy and alcohol septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy on the cardiac conduction system. *J Interv Card Electrophysiol* 2018;52:403–8.
- [24] St John Sutton MG, Lie JT, Anderson KR, O'Brien PC, Frye RL. Histopathological specificity of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Myocardial fibre disarray and myocardial fibrosis. *Br Heart J* 1980;44:433–43.
- [25] Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Haas TS *et al.* Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:1541–9.
- [26] Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child* 2006;92:128–32.
- [27] McLeod CJ, Ommen SR, Ackerman MJ, Weivoda PL, Shen WK, Dearani JA *et al.* Surgical septal myectomy decreases the risk for appropriate implantable cardioverter defibrillator discharge in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2007;28:2583–8.
- [28] Lee TM, Hsu DT, Kantor P, Towbin JA, Ware SM, Colan SD *et al.* Pediatric cardiomyopathies. *Circ Res* 2017;121:855–73.