

**LL 28 Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Primäre Kardiomyopathien**  
**Autoren: S. Dittrich (Erlangen), S. Klaassen (Berlin), R. Kandolf (Tübingen), T. Doenst (Jena),  
 L. Sieverding (Tübingen)**

Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie am 13.06.2012

**1 Geltungsbereich: Primäre Kardiomyopathien im Kindes- und Jugendalter**

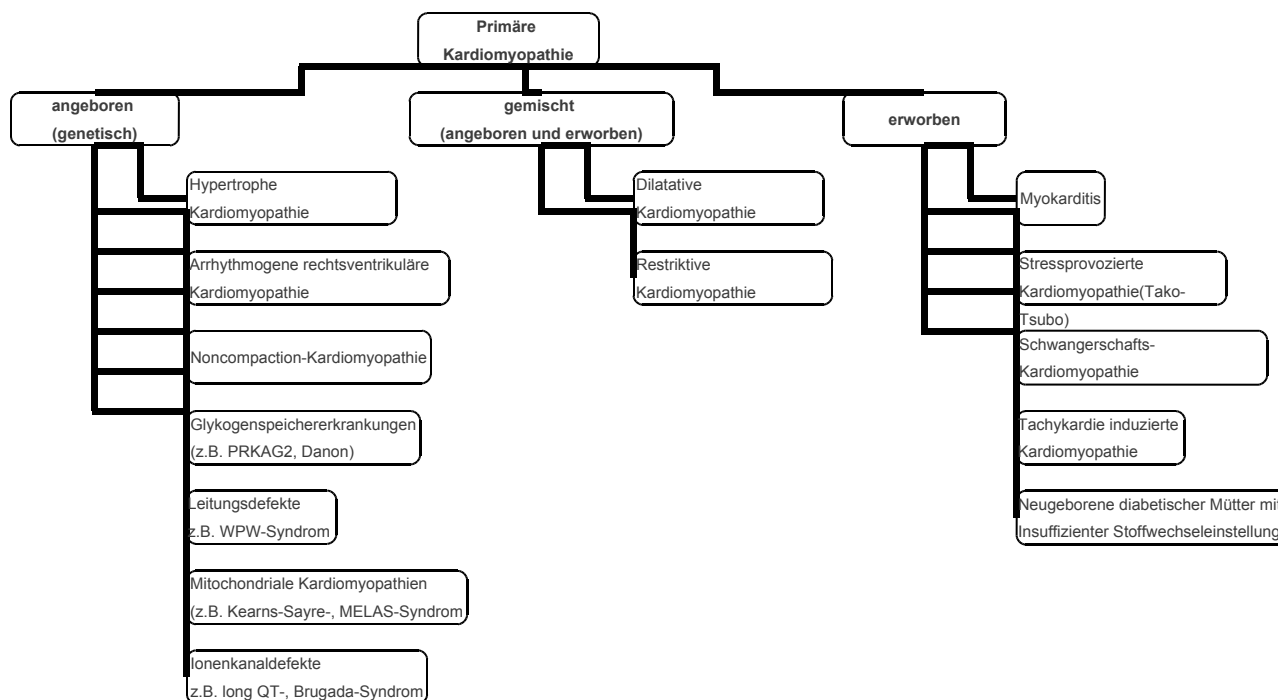
**2.1 Definition – Klassifikation - Basisinformationen**

**2.1.1 Definition**

Die WHO definiert die primäre Kardiomyopathie als „Herzmuskelerkrankung, die mit einer mechanischen oder elektrischen Fehlfunktion des Herzens einhergeht“<sup>1</sup>.

**2.1.2 Klassifikation**

Nach einer neuen Klassifikation der American Heart Association (2006) werden unter Hinzunahme von Leitungsdefekten und Ionenkanalerkrankungen Kardiomyopathien heute in primäre und sekundäre Formen unterschieden<sup>2</sup>. Die primären Kardiomyopathien werden eingeteilt in angeborene, erworbene und gemischte Formen.



**Abb1: Klassifikation der primären Kardiomyopathien** nach der American Heart Association (2006) <sup>2</sup>.

Sekundäre Kardiomyopathien als kardiale Beteiligung einer Systemerkrankung werden wiederum untergliedert in:

- Speichererkrankungen (Hämochromatose, M. Fabry, Glykogenspeicherkrankheit vom Typ 2 [M. Pompe], M. Niemann-Pick)
- Endokrine (Diabetes mellitus, Hyper-, Hypothyreose, Phäochromozytom, Akromegalie)
- Neuromuskulär/neurologisch (Friedreich Ataxie, Muskeldystrophie Duchenne und Becker-Kiener, Emery-Dreifuß, myotone Dystrophie Typ 1, Neurofibromatose, tubulöse Sklerose)
- Autoimmun (Lupus erythematodes, Dermatomyositis, rheumatoide Arthritis, Sklerodermie, Polyarteritis nodosa)
- Toxisch (z.B. Folgen einer Antimetaboliten-Therapie, u. a. nach Anthracyclin, Cyclophosphamid und nach Strahlentherapie, Drogen, Anabolika)
- Infiltrativ (Amyloidose, M. Gaucher, M. Hurler, M. Hunter)
- Weitere (z.B. Fehlernährung, Carnitin- und Selenmangel)

Diese praxisorientierte Leitlinie fokussiert auf die angeborenen und gemischten primären Kardiomyopathien. Ausgenommen sind angeborene Leitungsdefekte, Ionenkanaldefekte, Glykogenspeichererkrankungen und Mitochondriopathien sowie die erworbenen primären Kardiomyopathien, denen z. T. eigene Leitlinien gewidmet sind.

### 2.1.3 Basisinformation

Aus dem nordamerikanischen Kardiomyopathieregister und ähnlich in Australien wird die Inzidenz mit 1,13 Fällen auf 100.000 Kinder und Jugendliche < 19 Jahre angegeben<sup>3,5</sup>. Sie ist deutlich höher bei Säuglingen (8,34 auf 100.000 Kinder)<sup>4</sup>. Am häufigsten sind im Kindesalter die dilatative (51%) und die hypertrophe (42%) Kardiomyopathie. Restriktive und sonstige Formen der Kardiomyopathie sind viel seltener und machen im Kindesalter einen Anteil < 4% aus<sup>4</sup>. Nur bei einem Drittel der Patienten ist die Ursache der Kardiomyopathie bei Diagnose derselben schon geklärt<sup>5</sup>.

## 3 Klinik und Leitsymptome

### 3.1 Dilatative Kardiomyopathie

Hintergrund: Die dilatative Kardiomyopathie ist gekennzeichnet durch eine Vergrößerung zunächst des linken Ventrikels, im Endstadium auch des rechten Ventrikels, einhergehend mit einer ausgeprägten systolischen Funktionseinschränkung. Die häufigsten Ursachen im Kindesalter sind genetische und postmyokarditische Formen, metabolische Ursachen und andere sekundäre Kardiomyopathien. Bei Kindern liegt der Gipfel der Diagnosehäufigkeit im Säuglingsalter. Sie ist die häufigste Indikation zur Herztransplantation im Kindesalter.

Klinik: Symptome sind Herzinsuffizienzzeichen wie Abgeschlagenheit, Gedeihstörung, Tachydyspnoe, rezidivierende Infekte, periphere Ausschöpfungszyanose, Ödembildung sowie Palpitationen. Auskultatorisch können sich das Systolikum einer Mitralinsuffizienz und feuchte Rasselgeräusche über der Lunge finden. Nicht selten wird die Symptomatik zunächst als pulmonale Erkrankung fehlgedeutet.

### 3.2 Hypertrophe Kardiomyopathie

Hintergrund: Die hypertrophe Kardiomyopathie gilt heute als eine Erkrankung des Sarkomers. Sie ist charakterisiert durch eine meist asymmetrische Hypertrophie des linken Ventrikels. Die Erkrankung ist angeboren und unterliegt einem meist autosomal dominanten Erbgang. In 90% liegt eine autosomal-dominante Vererbung vor und bei 60-70 % der Indexpatienten wird eine Mutation gefunden.

Klinik: Die Erkrankung manifestiert sich selten bereits im Säuglingsalter, häufiger in der Adoleszenz. Bei einer Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn ist ein entsprechendes Systolikum auskultierbar. Palpitationen und Synkopen, zunehmende Leistungseinschränkung und Belastungsdyspnoe sind bei den bis dahin häufig symptomlosen Patienten oft erste Krankheitszeichen. Sie sind häufig Folge von Herzrhythmusstörungen oder einer Obstruktion der Ausflussbahn, die zum plötzlichen Herztod führen kann. Bei einem Teil der Fälle kommt es zu einer unter Belastung zunehmenden Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes und im Verlauf zu einer zunehmenden Compliancestörung des linken Ventrikels. Die Todesrate symptomatischer Patienten liegt bei 1 – 6 % pro Jahr<sup>12</sup>. Damit ist die hypertrophe Kardiomyopathie der häufigste Grund für einen Sport-assoziierten plötzlichen Herztod bei älteren Kindern und jungen Erwachsenen unter 35 Jahren<sup>13</sup>. Seltener sind ein zunehmendes Pumpversagen oder thrombembolische Ereignisse.

### **3.3 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie**

Hintergrund: Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie ist eine im Kindesalter sehr seltene angeborene Erkrankung mit altersabhängiger Penetranz, bei der die Symptome häufig erst im Jugend- und jungem Erwachsenenalter auftreten. Meistens besteht eine autosomal-dominante Vererbung und bei 30-60 % der Indexpatienten gelingt der Nachweis einer Mutation in Genen, die für desmosomale Proteine kodieren. Die Erkrankung ist charakterisiert durch einen zunehmenden Ersatz der Muskulatur der rechten Herzkammer durch Fettgewebe und Fibrose vor allem an der freien Wand, was zu einer Vergrößerung der rechten Herzkammer und zu einer Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion führen kann. Seltener ist der linke Ventrikel betroffen.

Klinik: Leitsymptom der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie ist das plötzliche Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien unter Belastung<sup>14</sup>. Synkopen oder Palpitationen unter Belastung können ein anamnestischer Hinweis sein. Selten bestehen klinische Symptome einer rechts- oder biventrikulären Herzinsuffizienz.

### **3.4 Noncompaction-Kardiomyopathie**

Hintergrund: Die isolierte Noncompaction-Kardiomyopathie ist eine seltene, genetisch determinierte angeborene Herzmuskelerkrankung<sup>15</sup>, die vor allem in der Spitze der linken Herzkammer ein zweischichtiges Myokard mit tiefen Aushöhlungen zwischen den Muskelfasern aufweist. Zusätzlich gibt es eine nicht isolierte Form in Assoziation mit komplexen angeborenen Herzfehlern.

Klinik: Leitsymptome der Noncompaction-Kardiomyopathie sind die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, das Auftreten maligner Arrhythmien oder – seltener - arterielle thrombembolische Ereignisse. In 10 bis über 30 % der Patienten sind begleitende Gesichtsdysmorphien oder eine Neutropenie (Barth-Syndrom) beschrieben<sup>16-18</sup>.

### **3.5 Restriktive Kardiomyopathie**

Hintergrund: Bei der seltenen restriktiven Kardiomyopathie kommt es durch den bindegewebigen Umbau der Herzmuskulatur zu einer herabgesetzten Dehnbarkeit des Myokards einer oder beider Herzkammern. In der Frühphase der Erkrankung können die systolische Funktion und die Wanddicke der Ventrikel noch normal sein. Durch die Störung der diastolischen Funktion besteht eine erschwerte Ventrikelfüllung mit vermindertem diastolischen Ventrikelvolumen und einer deutlichen Vergrößerung der Vorhöfe. Die Füllungsdrücke sind stark erhöht. Neben sporadischen sind auch familiäre Formen bekannt.

Klinik: Die Symptomatik ist uncharakteristisch und entspricht der einer Herzinsuffizienz. Zusätzlich können Herzrhythmusstörungen oder Synkopen auftreten. Die pulmonale Stauung bedingt eine (Belastungs-) Dyspnoe, die rechtsventrikuläre Stauung eine Hepatomegalie und Stauungsergüsse<sup>19</sup>.

## **4 Diagnostik**

### **4.1 Zielsetzung**

Nachweis und Beschreibung der Kardiomyopathie. Ausschluss von Differentialdiagnosen. Abschätzung der Prognose und ggf. Planung der Therapie.

## 4.2 Apparative Diagnostik

Echokardiographie, EKG, Langzeit-EKG, Spiroergometrie, Röntgen-Thorax, Herzkatheteruntersuchung, Endomyokardbiopsie, elektrophysiologische Untersuchung, Kardio-MRT, Kardio-CT, Laboruntersuchungen, Genetik

## 4.3 Bewertung der einzelnen diagnostischen Verfahren bei der Primärdiagnostik und bei Verlaufsuntersuchungen der verschiedenen Kardiomyopathien

### 4.3.1 Diagnostik der dilatativen Kardiomyopathie

#### 4.3.1.1 Primärdiagnostik der dilatativen Kardiomyopathie

Die Diagnose wird echokardiographisch gestellt. Beurteilt werden die linksventrikuläre Größe und Funktion, die Mitralinsuffizienz und der Koronarabgang. Der pulmonalarterielle Druck kann ggf. durch eine Doppler-Quantifizierung der Pulmonal- oder Trikuspidalinsuffizienz abgeschätzt werden.

Das EKG ist unspezifisch, kann aber Zeichen der Linksherzbelastung und Arrhythmien aufweisen. Das Röntgen-Thoraxbild zeigt die Kardiomegalie und die Lungenstauung.

Eine Herzkatheteruntersuchung ist nach klinischer Stabilisierung des Patienten in der Primärdiagnostik notwendig, um Koronararterienanomalien sicher auszuschließen und ggf. einen erhöhten pulmonalarteriellen Druck zu objektivieren.

Zum alleinigen Ausschluss eines Fehlabgangs der linken Koronararterie aus der Arteria pulmonalis (ALCAPA) ist auch die Durchführung eines Kardio-CT geeignet.

Bei neu diagnostizierter schwerer Herzinsuffizienz unklarer Genese sollte eine Endomyokardbiopsie in Erwägung gezogen werden<sup>20</sup>. Hierdurch gelingt die differenzialdiagnostische Abgrenzung der inflammatorischen Kardiomyopathie / Myokarditis von der familiären dilatativen Kardiomyopathie. Eine Endomyokardbiopsie (rechts- und/oder linksventrikulär) ist nur dann sinnvoll, wenn eine kardiopathologische Aufarbeitung unter Verwendung histologischer, immunhistologischer und molekularpathologischer Methoden einschließlich der Bestimmung kritischer Viruslasten gewährleistet ist<sup>21</sup>.

Die Kernspintomographie kann durch den Nachweis ödematöser Veränderungen zur Unterscheidung einer dilatativen Kardiomyopathie von einer Myokarditis beitragen.

Laboruntersuchungen: NT-pro/BNP sollte bei der Basisuntersuchung bestimmt werden. Diese kardialen Biomarker sind ferner zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes geeignet. Die erweiterte Labordiagnostik dient der differentialdiagnostischen Abklärung von infektiösen, metabolischen und anderen Systemerkrankungen.

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist die Gendiagnostik nur bedingt indiziert (bei isolierter DCM keine Diagnostik!). Sie kann aber sinnvoll sein in Fällen, die einen weiteren Phänotyp wie AV-Überleitungsdefekte oder eine Myopathie aufweisen. Es liegt eine autosomal-dominante Vererbung (Überleitungsdefekte) oder autosomal-rezessive Vererbung (Myopathie) vor und bei >50 % der Indexpatienten wird eine Mutation gefunden.

**Tabelle: Übersicht der Differentialdiagnosen bei dilatativer Kardiomyopathie**

Virusinfektionen (Myokarditis)	Coxsackie B, Adenovirus, Echo-Virus, EBV, CMV, HIV Röteln, Masern, Mumps Varizellen Influenza, Parovirus B19, Hepatitis-C-Virus, Polio, Tollwut
bakterielle Infektionen	Diphtherie, Mykoplasmen, Tbc, Borrelien, Sepsis
Parasiten	Toxoplasmen, Ascariden
Pilzinfektionen	Histoplasmen, Aspergillen, Candida, Cryptococcus
neuromuskuläre Erkrankungen	Muskeldystrophie Becker, Duchenne, Emery-Dreifuss, Glieder-Gürtel-Typ; Myotonie Dystrophie, Friedreich-Ataxie, Kearns-Sayre-Syndrom, kongenitale Myopathie, Barth-Syndrom

Mangelzustände	Anorexia nervosa, Mangel an Kupfer, Eisen, Selen, Thiamin
immunologische Erkrankungen	rheumatisches Fieber, rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematoses, Dermatomyositis, Kawasaki-Syndrom
Hämatologische Erkrankungen	Thalassämie, Sichelzell-Erkrankung
Medikamente oder Toxine	Anthrazykline, Cyclophosphamid, Choroquin, Kokain, trizyklische Antidepressiva, Interferon, Alkohol, Anabolika
endokrinologische Erkrankungen	Hypo-/Hyperthyreose, Hypoparathyreodismus, Phäochromozytom, Hypoglykämie
metabolische Erkrankungen	Glykogenspeicherkrankheiten, Carnitin-Mangel, Störungen der Beta-Oxidation oder des Fettsäuretransports, Refsum-Krankheit, Mukopolysaccharidosen, Oligosaccharidosen, Mitochondriopathien, Defekte im Glukose-/Pyruvat-Stoffwechsel und Zitratzyklus, Hämosiderose
Myokardischämie	Bland-White-Garland-Syndrom (ALCAPA), Myokardinfarkt
Arrhythmien	supraventrikuläre/ventrikuläre Tachykardien
Fehlbildungssyndrome	Katzenschrei-Syndrom
familiäre DCM	unterschiedliche Erbgänge, am häufigsten autosomal dominant: betroffen sind v.a. Gene, die myokardiale Proteine codieren (Actin, Desmin, Dystrohin

(modifiziert nach Haas; Kleideiter mit Erlaubnis des Autors)

#### 4.3.1.2 Verlaufsuntersuchungen bei der dilatativen Kardiomyopathie

Die Echokardiographie zeigt Veränderungen von Größe und Funktion des linken Ventrikels, ggf. kann die Entwicklung einer PAH über die dopplersonographische Untersuchung der Pulmonal- oder Trikuspidalklappeninsuffizienz abgeschätzt werden. Kardiale Biomarker (BNP, NTproBNP) sollten regelmäßig, z. B. einmal jährlich bestimmt werden sind. Sie sind der Abschätzung von ventrikulärer Funktionsstörung im Verlauf dienlich.

Ein Langzeit-EKG sollte mindestens in 2 jährigen Abständen durchgeführt werden. Um eine Herztransplantationsfähigkeit zu beurteilen, muss bei Verdacht auf Entwicklung einer PAH ggf. eine Rechtsherzkatheteruntersuchung wiederholt werden. Die frühzeitige Anbindung an ein Herztransplantationszentrum ist grundsätzlich zu empfehlen.

Nach Stabilisierung und Ausschluss eines entzündlichen Geschehens ist die Leistungsfähigkeit mittels Spiroergometrie mindestens 3-jährlich zu erfassen.

#### 4.3.2 Diagnostik der hypertrophen Kardiomyopathie

##### 4.3.2.1 Primärdiagnostik der hypertrophen Kardiomyopathie

Wenn in der Echokardiographie die enddiastolische Wand- und Septumdicke oberhalb der 2-fachen Standardabweichung liegt, sollte an eine HCM gedacht werden<sup>24</sup>. Die Beurteilung sollte enthalten:

- die linksventrikulären Dimensionen
- die Wanddicke (enddiastolische Septumdicke, enddiastolischer Durchmesser der inferolateralen Wand und das größte Ausmaß des Muskeldurchmessers in jedem Segment)
- das Verteilungsmuster der Hypertrophie (asymmetrisch oder konzentrisch)
- die Beurteilung des linksventrikulären Apex („apikale HCM“ als Subgruppe der HCM)
- die Beurteilung einer systolischen Vorwärtsbewegung der Mitralklappe (SAM)

Die rechtsventrikuläre Wand kann ebenfalls hypertrophiert sein und sollte in der subcostalen oder parasternalen Achse gemessen werden. Das Vorhandensein einer linksventrikulären Obstruktion (meist subaortal, aber auch mittventrikulär oder selten apikal lokalisiert) wird durch PW- und Farb-Doppler aufgedeckt; der CW-Doppler dient der Bestimmung des Spitzendruckgradienten<sup>25</sup>.

Bei symptomatischen Patienten mit einem LVOT-Gradienten < 30 mm Hg in Ruhe kann ein

dynamischer Druckgradient unter echokardiographischer Kontrolle durch ein Valsalva-Manöver oder durch eine Stress-Echokardiographie provoziert werden<sup>25</sup>.

Die Durchführung eines Kardio-MRT ist empfohlen, wenn echokardiographisch nicht alle Segmente des linken Ventrikels beurteilt werden können<sup>26</sup>. Das MRT erlaubt die Detektion segmentaler echokardiographisch nicht erfassbarer Hypertrophien. Mittels late gadolinium enhancement (LGE) ist ein früher Nachweis fibrotischer Areale möglich<sup>25</sup>. Dieser Nachweis kann ergänzend zur Risikostratifizierung herangezogen werden<sup>27</sup>.

Die Durchführung eines Kardio-CT ist dann zu empfehlen, wenn Kontraindikationen gegen die Durchführung eines Kardio-MRT bestehen, z. B. bei Vorhandensein eines ICD oder Herzschrittmachers.

Im EKG können Zeichen einer Linkshypertrophie und Repolarisationsstörungen bestehen. Langzeit- und Belastungs-EKG decken Herzrhythmusstörungen, insbesondere ventrikuläre Tachykardien auf; sie dienen der Risikoabschätzung und gehören zur Basisdiagnostik.

Die Durchführung einer Röntgen-Thorax-Aufnahme ist bei der Primärdiagnostik der hypertrophen Kardiomyopathie entbehrlich.

Eine Herzkatheteruntersuchung mit linksventrikulärer Angiographie und Koronarangiographie kann zur Behandlungsplanung bei obstruktiven Formen indiziert sein. Eine Endomyokardbiopsie kann bei klinisch unklarem Phänotyp sowie zum Ausschluss sekundärer Formen bei ungeklärter konzentrischer Hypertrophie hilfreich sein. Dies gilt insbesondere zum Ausschluss von Speichererkrankungen und Mitochondriopathien<sup>28</sup>. Zudem kann ein dilatativer Phänotyp, der sich im Verlauf der Erkrankung entwickeln kann, unter morphologischen Gesichtspunkten nur bei sicherem Nachweis einer Texturstörung von einer dilatativen Kardiomyopathie oder ischämischen Kardiomyopathie differenziert werden<sup>29</sup>.

Eine genetische Diagnostik ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nur bedingt indiziert. Die Untersuchung kann zur Klärung der Differentialdiagnose bei unklarem Phänotyp durchgeführt werden.

#### **4.3.2.2 Verlaufsuntersuchungen bei der hypertrophen Kardiomyopathie**

Empfohlen ist eine regelmäßige, mindestens jährliche Kontrolle mit Echokardiographie (Entwicklung/Zunahme einer linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion, Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz?), EKG und Langzeit-EKG (Herzrhythmusstörungen?). Risiko-Patienten (LVOT-peak Echo-Gradient >30 mmHg, mittel- und hochgradige Wandhypertrophie, rasche Progredienz) sollen mindestens jährlich mit Langzeit- und Belastungs-EKG untersucht werden (Expertenkonsens).

#### **4.3.3 Diagnostik der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC)**

Hilfreich zur Diagnosestellung ist eine 2010 modifizierte und in erster Fassung schon 1994 vorgestellte Klassifikation mit major und minor Kriterien, die strukturelle (Echo, ggf. MRT oder Angiographie), histologische (ggf. Herzmuskelbiopsie), elektrokardiographische, arrhythmische und genetische (Familienanamnese) Aspekte der ARVC berücksichtigt und dort im Detail nachzulesen ist<sup>30</sup>.

Wesentliche EKG- und Arrhythmiekriterien sind: QRS-Verbreiterung >110 msec, Rechtsschenkelblock, Epsilon-Welle, und T-Welleninversion in den rechtspräkordialen Ableitungen  $V_1 - V_3$ ; das Vorhandensein von ventrikulären Extrasystolen und von Tachyarrhythmien<sup>14</sup>. Die Möglichkeiten des echokardiographischen Nachweises einer ARVC sind auf sehr ausgeprägte Formen beschränkt; es sind dann der vergrößerte rechte Ventrikel und die dünne rechtsventrikuläre Wand mit eingeschränkter Pumpfunktion darstellbar.

Das Kardio-MRT kann den Ersatz der Muskulatur der rechten Herzkammer durch Fettgewebe sowie regionale Wandbewegungsstörungen frühzeitiger als die Echokardiographie zeigen<sup>14</sup>.

Wenn Echokardiographie und MRT keine eindeutige Diagnose ermöglichen, kann eine rechtsventrikulären Myokardbiopsie den Nachweis pathognomonischer fibrolipomatöser Veränderungen erbringen<sup>29</sup>.

Eine genaue Familienanamnese ist wichtig und eine genetische Diagnostik kann zur Sicherung der Diagnose durchgeführt werden (siehe 6.2) <sup>30</sup>.

#### **4.3.4 Diagnostik der Noncompaction-Kardiomyopathie**

Die Diagnose der isolierten Noncompaction-Kardiomyopathie wird echokardiographisch gestellt. Echokardiographische Kriterien sind: tiefe intertrabekulären Rezessus, eine zweischichtige Wandstruktur mit einem endsystolischen Verhältnis  $>2$  zwischen nichtkompakter subendokardialer Schicht und kompakter subepikardialer Schicht, die hauptsächlich die Herzspitze und die inferioren mittleren und lateralen Anteile der linksventrikulären Wand umfassen und im Farbdoppler Darstellung von Blutfluss zwischen dem linksventrikulären Cavum und den Rezessus <sup>31</sup>.

Mit dem MRT steht eine weitere geeignete Bildgebungsmethode zur Verfügung <sup>32</sup>, die die Ausdehnung und das Ausmaß der myokardialen Beteiligung darstellt und in Analogie zur HCM mittels LGE die Detektion fibrotischer Areale ermöglicht und damit zur Risikostratifizierung beitragen kann <sup>33</sup>.

<sup>34</sup>.

Im EKG können unspezifische ST-Strecken und T-Wellenveränderungen sowie Schenkelblockbilder nachweisbar sein, im Langzeit-EKG supra- und ventrikuläre Tachykardien.

#### **4.3.5 Diagnostik der restriktiven Kardiomyopathie**

##### **4.3.5.1 Primärdiagnostik der restriktiven Kardiomyopathie**

Diagnoseweisend ist die echokardiographische Untersuchung: sie zeigt die starke Vergrößerung der beiden Vorhöfe bei oft normal groß wirkenden Ventrikeln mit normaler systolischer, aber gestörter diastolischer Funktion (transmitraler Doppler: pathologisches E/A-Verhältnis  $>2.9$ , verkürzte Dezelerationszeit des frühen diastolischen Einstroms; Gewebedoppler: reduzierte Ea- und Aa-Welle als Zeichen der ventrikulären Restriktion) <sup>35</sup>. Die systolischen pulmonalarteriellen Druckwerte können über eine Trikuspidalklappeninsuffizienz dopplersonographisch abgeschätzt werden.

Das EKG zeigt ein P-dextroatriale oder P-biatriale als Zeichen der Vorhofbelastung und in fortgeschrittenen Krankheitsstadien Erregungsrückbildungsstörungen.

Ein kardiales MRT kann die Erkrankung von einer Perikarditis constrictiva abgrenzen <sup>36</sup>.

Das Röntgen-Thoraxbild zeigt die Vergrößerung der Vorhöfe und die Lungenstauung.

Eine Herzkatheteruntersuchung ist in der Regel bei der Primärdiagnostik erforderlich, um das Ausmaß der pulmonalarteriellen Hypertonie und der pulmonalen Widerstandserhöhung zu bestimmen.

Eine Endomyokardbiopsie kann eine zugrundeliegende endokardiale Fibroelastose (restriktive Form einer Eisenspeichererkrankung, Glykogenose) oder auch lysosomale Speichererkrankung ausschließen <sup>29</sup>.

Zur Labor-Basisdiagnostik gehört die Bestimmung des NT-pro/BNP, das im weiteren Krankheitsverlauf ein wichtiger Verlaufsparemeter sein kann.

##### **4.3.5.2 Verlaufsuntersuchungen bei der restriktiven Kardiomyopathie**

Echokardiographie, EKG und Spiroergometrie dokumentieren den Krankheitsverlauf. Ein Langzeit-EKG sollte in 2-jährlichen Abständen durchgeführt werden. Da die Krankheit oft eine rasche Progredienz mit Zunahme des pulmonalarteriellen Widerstandes aufweist, muss eine PAH ggf. mit wiederholten Rechtsherzkathetern überwacht werden, um die Herztransplantationsfähigkeit nicht zu verlieren. Eine frühe Anbindung an ein Herztransplantationszentrum ist deshalb notwendig.

#### **4.4 Differential- und Ausschlussdiagnostik**

Wichtige spezifische Differentialdiagnosen:

- Hypertrophe Kardiomyopathie: Im Kindesalter muss die Diagnose von angeborenen Speichererkrankungen (z.B. M. Pompe), übergeordneten genetischen Syndromen (z.B. Noonan) und neuromuskulären Erkrankungen abgegrenzt werden. Auch das PRKAG2-Syndrom (kardiale Glykogenose mit hypertropher Kardiomyopathie und assoziiertem Wolff-

Parkinson-White Syndrom) sowie die Danon-Erkrankung (X-chromosomal vererbte lysosomale Speichererkrankung) gehören zur Differentialdiagnose.

- Dilatative Kardiomyopathie: Notwendig ist der Ausschluss
  - (1) einer Koronaranomalie (z.B. ALCAPA, Herzkatheteruntersuchung oder Kardio-CT)
  - (2) einer Myokarditis (Labor, Kardio-MRT)
  - (3) einer Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie (EKG, ggf. EPU)
- Restriktive Kardiomyopathie: Notwendig ist der Ausschluss einer Perikarditis constrictiva (Kardio-MRT, [Tissue-] Doppler)
- Physiologische Hypertrophie bei Leistungssportlern (Sportlerherz)

#### 4.5 Durchführung der Diagnostik

Durchführung durch eine Kinderärztin/Kinderarzt mit Schwerpunktsbezeichnung Kinderkardiologie. Die Screening-/Früherkennungsuntersuchung vor Aufnahme des Leistungssportes oder zur J1/Jugendarbeitsschutzuntersuchung kann auch durch einen mit dem Kinder-EKG vertrauten Arzt durchgeführt werden.

### 5 Therapieindikationen und –möglichkeiten

#### 5.1 Behandlung der dilatativen Kardiomyopathie

Eine kausale Therapie der primären dilatativen Kardiomyopathie besteht nicht. Die symptomatische Therapie hat die Behandlung der Herzinsuffizienz (siehe Leitlinie Herzinsuffizienz) und das Vorbeugen von Komplikationen (Thrombembolien, Rhythmusstörungen) zum Ziel. Die Indikation zur Antikoagulation und zur ICD-Implantation ist in Abhängigkeit von Patientenalter, Ventrikelgröße und Ventrikelfunktion zu erwägen. Die Erfahrungen mit einer CRT-Therapie sind im Kindesalter noch limitiert. Die Indikationen hierzu orientieren sich aktuell an den internistisch-kardiologischen Leitlinien.

Bei rascher Progredienz oder Therapieversagen ist eine Herztransplantation, evtl. mit vorangehendem Einsatz eines mechanischen Herzunterstützungssystems, indiziert. Sollte ein fixierter pulmonaler Hypertonus bereits vorliegen, so kommt zum einen eine überbrückende mechanische Herzunterstützungstherapie mit dem Ziel einer pulmonalen Drucksenkung in Betracht, um die Voraussetzungen für eine Herztransplantation wieder herzustellen<sup>37</sup>. In Einzelfällen mag eine Herz-Lungen-Transplantation eine valide Therapieoption darstellen.

#### 5.2 Behandlung der hypertrophen Kardiomyopathie

Das Hauptziel ist die Besserung der Symptome und die Verhinderung des plötzlichen Herztodes. Als Hauptrisikofaktoren für den plötzlichen Herztod gelten bei Erwachsenen:

- Reanimation nach Herzstillstand oder vorhandene anhaltende ventrikuläre Tachyarrhythmien
- Plötzlicher Herztod in der Familienanamnese
- Vorangegangene Episoden nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardie (>3 Schläge < 30 sec, HF >120/min.)<sup>38, 39</sup>
- Extreme Septumdicke > 30 mm (kontrovers diskutiert<sup>38</sup>)
- Nicht ausreichender Blutdruckanstieg bei Belastung (syst. ≤ 20 mmHg)
- Rasche Progredienz

Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie dürfen keinen Leistungssport betreiben und insbesondere keine isometrischen Muskelanstrengungen durchführen<sup>40</sup>. Weitergehende Empfehlungen sind in der Leitlinie der European Society of Cardiology nachzulesen<sup>41</sup>.

Für die medikamentöse Therapie gibt es keine prospektiven randomisierten Langzeitstudien, die den plötzlichen Herztod als Endpunkt haben (weder bei Kindern noch bei Erwachsenen)<sup>13, 42</sup>. Symptomatische herzinsuffiziente Patienten sollen mit einem lipophilen Betablocker (z. B.



Propranolol, Metoprolol oder Bisoprolol) behandelt werden<sup>13, 42</sup>. Das amerikanische Consensus-Papier von 2003 empfiehlt eine Tagesdosierung von 2 mg/kg Propranolol<sup>38</sup>. Die Literatur enthält aber Hinweise, dass eine einschleichende höhere Propranolol-Dosierung bis 5 mg/kg/d zu einer weiteren Reduktion des plötzlichen Herztodrisikos führt<sup>42, 43</sup>.

Kalziumantagonisten (z.B. Verapamil) erhöhen bei Patienten mit hochgradiger generalisierter Hypertrophie das Risiko für den herzinsuffizienz-assoziierten Tod und müssen bei diesen Patienten und bei Säuglingen vermieden werden. Amiodaron schützt nicht vor dem plötzlichen Herztod und sollte bei Kindern aufgrund der Langzeitnebeneffekte als Dauertherapie nicht zum Einsatz kommen<sup>42</sup>. Die einzig zuverlässige Prävention des plötzlichen Herztodes – primär oder sekundär - ist die ICD-Implantation<sup>43</sup> (siehe LL 21 b).

Bei höhergradiger Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes und therapieresistenter Symptomatik ist eine chirurgische Erweiterung des Ausflusstraktes durch Myotomie bzw. -ektomie oder plastische Rekonstruktion indiziert<sup>44</sup>. Damit verbunden ist in den meisten Fällen auch eine Besserung der auf einen Venturi-Effekt basierenden Mitralinsuffizienz, sofern diese auf eine Flussbeschleunigung im linken Ausflusstrakt im Sinne eines SAM (systolic anterior movement) des vorderen Segels zurückzuführen ist. In Einzelfällen liegt jedoch von einer Fehlposition der Papillarmuskeln und Chordae der Mitralklappe vor, die eine Resektion aller am vorderen Segel befindlichen Chordae und Resuspension des vorderen Segels durch Neochordae an einem posterior gelegenen Papillarmuskel erforderlich macht<sup>45</sup>. Im Ausnahmefall ist ein Mitralklappenersatz nicht zu umgehen.

Die Septumablation mit Alkohol wird kontrovers diskutiert und spielt bei Jugendlichen eine untergeordnete Rolle. Andere katheterinterventionelle Verfahren wurden in Einzelfällen erfolgreich durchgeführt, können aber noch nicht abschließend beurteilt werden.

Ultima ratio der Behandlung der hypertrophen Kardiomyopathie ist wie bei allen dekompensierten Formen der Kardiomyopathie die Herztransplantation.

### **5.3 Behandlung der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie**

Die Behandlung der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie ist palliativ und beinhaltet eine antiarrhythmische Therapie, bei vorhandenen Arrhythmien die elektrophysiologische Untersuchung mit Ablation und die Implantation eines ICD (die Empfehlungen zur antiarrhythmischen Therapie und zur ICD-Implantation sind in den beiden Leitlinien Pädiatrische Kardiologie: „Tachykarde Herzrhythmusstörungen“ sowie „Tachykarde ventrikuläre Herzrhythmusstörungen - Indikationen zur ICD Therapie“ weiter ausgeführt). Für die Patienten gilt ein lebenslanges strenges Sportverbot<sup>44</sup>. In ausgewählten, therapierefraktären Fällen kann eine chirurgische Exklusion des rechten Ventrikels und die Schaffung eines Fontan-Kreislaufs in Frage kommen .

### **5.4 Behandlung der Noncompaction-Kardiomyopathie**

Die Therapie ist symptomatisch und greift bei den Symptomen der Herzinsuffizienz und von Herzrhythmusstörungen an. Eine Thrombembolieprophylaxe muss je nach Schweregrad der verminderten LV-Funktion (LV-EF  $\leq$  35% für Erwachsene) diskutiert werden. Bei rascher Progredienz oder Therapieversagen kann ähnlich wie bei der dilatativen Kardiomyopathie eine Herztransplantation, evtl. mit vorangehendem Einsatz eines externen Herzunterstützungssystems, indiziert sein.

## 5.5 Behandlung der restriktiven Kardiomyopathie

Für die restriktive Kardiomyopathie gibt es keine kausale Therapie. Herzrhythmusstörungen können ggf. antiarrhythmisch therapiert werden, eine ICD-Implantation ist im Einzelfall zu diskutieren. Die Patienten sollten frühzeitig einer Herztransplantation zugeführt werden, solange die PAH aufgrund der pulmonalvenösen Stauung dies noch zulässt<sup>19</sup>. In Einzelfällen war eine überbrückende mechanische Herzunterstützungstherapie erfolgreich.

## 6 Prävention und Früherkennung

### 6.1 Früherkennung und Sportscreening

Da die HCM zusammen mit der ARVC (und den Ionenkanalerkrankungen) die häufigste Ursache des sportassoziierten plötzlichen Herztodes bei Sportlern <35 Jahren ist, müssen vor Aufnahme eines leistungsorientierten Trainings zumindest mittels Anamnese, klinischer Untersuchung und Ruhe-EKG Hinweise auf diese Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Für die Allgemeinbevölkerung empfiehlt die Leitlinienkommission ein Screening einschließlich Ruhe-EKG zur J1 im Alter von 12-14 Jahren und bei der Jugendarbeitsschutzuntersuchung (starker Expertenkonsens).

### 6.2 Genetische Untersuchungen bei primären Kardiomyopathien

Eine genaue Familienanamnese über 3 Generationen wird empfohlen. Alle Verwandten ersten Grades, also auch Kinder, sollten eine kardiologische Untersuchung erhalten, die Anamnese, körperliche Untersuchung, EKG und Echo einschließt. Unabhängig vom Genotyp sollten erstgradige Verwandte mit einem auffälligen klinischen Befund jährlich untersucht werden.

#### Zeitintervalle für kardiologische Untersuchungen :

- 3 jährlich bei Geschwistern vor dem 10. Lebensjahr
- Nach dem 10. Lebensjahr weiterhin 3 jährlich wenn kardiologische Untersuchung unauffällig/kein Mutationsträger
- Jährlich bei Mutationsträgern und bei auffälligem klinischen Befund
- bei hypertropher Kardiomyopathie: jährlich ab dem 12. Lebensjahr

Eine Gendiagnostik soll für die am meisten betroffene Person einer Familie durchgeführt werden, um ein Familienscreening und -management zu ermöglichen. Die Indikation dafür besteht darin, das Risiko eines asymptomatischen Familienmitglieds für die Erkrankung festzustellen. Für eine prädiktive Gendiagnostik muss eine vorhergehende humangenetische Beratung erfolgen (Gendiagnostikgesetz, gültig seit 1.2.2010). Die prädiktive Gendiagnostik bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren ist sehr kontrovers<sup>48</sup>. Die Komplikationsrate bei asymptomatischen Patienten mit nachgewiesener Genmutation ist in dieser Altersgruppe insgesamt niedrig, dabei jedoch abhängig von der Art der Kardiomyopathie. Eine prädiktive Gendiagnostik kann bei asymptomatischen Familienmitgliedern eines Patienten mit Kardiomyopathie durchgeführt werden, bei dem die Mutation bereits identifiziert wurde und kann ab einem Lebensalter von 10-12 Jahren empfohlen werden.

Eine humangenetische Beratung wird für alle Patienten und Familien empfohlen. Bei Kindern und Jugendlichen findet sich ein besonders großes Spektrum an:

- genetisch bedingten Kardiomyopathien
- Mitochondrial oder metabolisch bedingten Kardiomyopathien
- Chromosomendefekten, Dysmorphiesyndrom

### 6.3 Prävention und Früherkennung bei dilatativer Kardiomyopathie

Eine spezifische Prävention gibt es nicht. Bei den erstgradigen Verwandten und Geschwistern soll eine Echokardiographie in ein- bis zweijährigen Abständen durchgeführt werden.

#### **6.4 Prävention und Früherkennung der hypertrophen Kardiomyopathie**

Eine spezifische Prävention gibt es nicht. Zusätzlich zur basiskardiologischen Untersuchung (siehe 6.2) sollen bei den erstgradigen Verwandten und Geschwistern mit auffälligen Befunden ein Langzeit-EKG und eine Ergometrie durchgeführt werden.

#### **6.5 Prävention und Früherkennung der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie**

Eine spezifische Prävention gibt es nicht. Zusätzlich zur basiskardiologischen Untersuchung (siehe 6.2) soll bei den erstgradigen Verwandten mit auffälligen Befunden ein Langzeit-EKG und ein MRT durchgeführt werden.

#### **6.6 Prävention und Früherkennung bei Noncompaction-Kardiomyopathie**

Eine spezifische Prävention gibt es nicht. Früherkennung durch Echokardiographie.

#### **6.7 Prävention restriktiven Kardiomyopathie**

Eine spezifische Prävention gibt es nicht.

### **7 Literatur**

Lit. <sup>38</sup> ist ein Konsensus-Papier der ACC/ESC. Lit. <sup>2,40</sup> sind Positionspapiere der AHA. Lit. <sup>41</sup> und Lit. <sup>30</sup> sind Positionspapiere der ESC. Lit. <sup>25</sup> ist ein Richtlinienpapier der ASE. Lit. <sup>10</sup> ist ein Positionspapier der ESC. Lit. <sup>11</sup> ist eine Praktische Leitlinie der "Heart Failure Society of America". Die Daten von stammen aus einer großen multizentrischen prospektiven nordamerikanischen Datenbank. Lit. <sup>48</sup> Ist eine S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik. Bei allen anderen Arbeiten handelt es sich um nicht kontrollierte klinische Studien oder review-Artikel.

1. Richardson P, McKenna W, Bristow M et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-842.
2. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807-1816.
3. Daubeney PE, Nugent AW, Chondros P et al. Clinical features and outcomes of childhood dilated cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation* 2006; 114: 2671-2678.
4. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *The New England journal of medicine* 2003; 348: 1647-1655.
5. Wilkinson JD, Sleeper LA, Alvarez JA, Bublik N and Lipshultz SE. The Pediatric Cardiomyopathy Registry: 1995-2007. *Progress in pediatric cardiology* 2008; 25: 31-36.
6. Schmaltz AA. Dilated cardiomyopathy in childhood. *Zeitschrift fur Kardiologie* 2001; 90: 263-268.
7. Taylor MR, Carniel E and Mestroni L. Cardiomyopathy, familial dilated. *Orphanet journal of rare diseases* 2006; 1: 27.
8. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2006; 296: 1867-1876.

9. Alvarez JA, Orav EJ, Wilkinson JD et al. Competing risks for death and cardiac transplantation in children with dilated cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *Circulation* 2011; 124: 814-823.
10. Charron P, Arad M, Arbustini E et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European heart journal* 2010; 31: 2715-2726.
11. Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman CE, Taylor MR and Towbin JA. Genetic evaluation of cardiomyopathy--a Heart Failure Society of America practice guideline. *Journal of cardiac failure* 2009; 15: 83-97.
12. Yetman AT and McCrindle BW. Management of pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Current opinion in cardiology* 2005; 20: 80-83.
13. Nishimura RA and Holmes DR, Jr. Clinical practice. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *The New England journal of medicine* 2004; 350: 1320-1327.
14. Thiene G, Corrado D and Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet journal of rare diseases* 2007; 2: 45.
15. Klaassen S, Probst S, Oechslin E et al. Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular noncompaction. *Circulation* 2008; 117: 2893-2901.
16. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K and Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation* 1990; 82: 507-513.
17. Engberding R, Stöllberger C, Ong P, Yelbuz T, Gerecke B and G B. Isolierte Noncompaction Kardiomyopathie. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 206-213.
18. Wald R, Veldtman G, Golding F, Kirsh J, McCrindle B and Benson L. Determinants of outcome in isolated ventricular noncompaction in childhood. *The American journal of cardiology* 2004; 94: 1581-1584.
19. Knirsch W, Mehwald P, Dittrich S and Kececioglu D. Restrictive cardiomyopathy in childhood. *Zeitschrift fur Kardiologie* 2004; 93: 566-573.
20. Kandolf R. Diagnosis of myocarditis. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 829-835.
21. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008; 118: 639-648.
22. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004; 109: 1250-1258.
23. McLellan AJ, McKenzie SC and Taylor AJ. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Predicts Recovery of Left Ventricular Function in Acute Onset Cardiomyopathy. *Heart, lung & circulation* 2011.
24. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart* 2000; 83: 667-672.
25. Nagueh SF, Bierig SM, Budoff MJ et al. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography* 2011; 24: 473-498.

26. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112: 855-861.
27. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 56: 867-874.
28. Kandolf R. *Myokarditis und Kardiomyopathie*. Springer, Heidelberg, 2008.
29. Gallo P and d'Ámati G. *Cardiomyopathies*. Churchill Livingstone, Philadelphia PA, 2001.
30. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *European heart journal* 2010; 31: 806-814.
31. Jenni R, Oechslin EN and van der Loo B. Isolated ventricular non-compaction of the myocardium in adults. *Heart* 2007; 93: 11-15.
32. Dodd JD, Holmvang G, Hoffmann U et al. Quantification of left ventricular noncompaction and trabecular delayed hyperenhancement with cardiac MRI: correlation with clinical severity. *AJR American journal of roentgenology* 2007; 189: 974-980.
33. Martin M, Barriales V, Corros C and Santamarta E. Usefulness of cardiac magnetic resonance imaging in left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *European journal of heart failure* 2011; 13: 577.
34. Nucifora G, Aquaro GD, Pingitore A, Masci PG and Lombardi M. Myocardial fibrosis in isolated left ventricular non-compaction and its relation to disease severity. *European journal of heart failure* 2011; 13: 170-176.
35. Hatle LK, Appleton CP and Popp RL. Differentiation of constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy by Doppler echocardiography. *Circulation* 1989; 79: 357-370.
36. Gupta A, Singh Gulati G, Seth S and Sharma S. Cardiac MRI in restrictive cardiomyopathy. *Clinical radiology* 2011.
37. Zimpfer D, Zrunek P, Roethy W et al. Left ventricular assist devices decrease fixed pulmonary hypertension in cardiac transplant candidates. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2007; 133: 689-695.
38. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK 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. *European heart journal* 2003; 24: 1965-1991.
39. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M and McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 42: 873-879.
40. Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ et al. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation* 2004; 109: 2807-2816.
41. Pelliccia A, Corrado D, Bjornstad HH et al. Recommendations for participation in competitive sport and leisure-time physical activity in individuals with cardiomyopathies, myocarditis and pericarditis. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2006; 13: 876-885.

42. Ostman-Smith I. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood and adolescence - strategies to prevent sudden death. *Fundamental & clinical pharmacology* 2010; 24: 637-652.
43. Ostman-Smith I, Wettrell G and Riesenfeld T. A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy - Improved survival following high-dose beta-adrenoceptor antagonist treatment. *Journal of the American College of Cardiology* 1999; 34: 1813-1822.
44. Maron BJ, Yacoub M and Dearani JA. Controversies in cardiovascular medicine. Benefits of surgery in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: bring septal myectomy back for European patients. *European heart journal* 2011; 32: 1055-1058.
45. Seeburger J, Passage J, Borger MA and Mohr FW. A new concept for correction of systolic anterior motion and mitral valve regurgitation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2010; 140: 481-483.
46. Sano S, Ishino K, Kawada M et al. Total right ventricular exclusion procedure: an operation for isolated congestive right ventricular failure. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2002; 123: 640-647.
47. Takagaki M, Ishino K, Kawada M et al. Total right ventricular exclusion improves left ventricular function in patients with end-stage congestive right ventricular failure. *Circulation* 2003; 108 Suppl 1: II226-229.
48. Beudt U, Heidemann S, Henn W et al. S2-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung. *Medgen* 2011; 23: 281-323.
49. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2011; 13: 1077-1109.