



Primäre Kardiomyopathien im Kindes- und Jugendalter V 5.0

Cordula M Wolf (München), Inga Voges (Kiel), Stefan Rupp (Gießen), Karin Klingel (Tübingen), Oliver Dewald (Erlangen), Marc-Philip Hitz (Oldenburg), Hubert Seggewiß (Würzburg), Ludger Sieverding (Tübingen)

Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler am 24.04.2024

1. Geltungsbereich

Primäre Kardiomyopathien von der Fetalzeit bis zum Kindes- und Jugendalter. Ausgenommen sind angeborene Leitungsdefekte, Ionenkanaldefekte, und erworbene Kardiomyopathien (z.B. toxisch, infektiös, endokrinologisch), denen z. T. eigene Leitlinien gewidmet sind. Alle sekundären Formen werden in dieser LL nicht behandelt.

2. Methodik

Die Konsensfindung in der Leitlinienkommission erfolgte nach eingehender Literaturrecherche in einem zweistufigen Delphi-Verfahren: Schriftlich per E-Mail Umlauf, mündliche Konsentierung im strukturierten Gruppenprozess. Handlungsempfehlungen wurden soweit möglich in vier Empfehlungsgrade eingeteilt (Tabelle 1).

Formulierung	Empfehlungsgrad	Farbliche Markierung
Soll	Starke Empfehlung	Grün
Sollte	Empfehlung	Gelb
Kann erwogen werden	Empfehlung offen	Grau
Soll nicht / sollte nicht	Nicht empfohlen	Rot

Tabelle 1: Beschreibung der Empfehlungsgrade

Wir möchten darauf hinweisen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form im Text explizit als geschlechtsunabhängig verstanden werden soll. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird daher auf die zusätzliche Formulierung der weiblichen Form verzichtet.

2.1 Abkürzungsverzeichnis

ACM	Arrhythmogene Kardiomyopathie
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ALCAPA	Fehlabgang der linken Koronararterie aus der Arteria pulmonalis
ARVC	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
CFC	Kardio-Fazio-Kutanes Syndrom
CMRT	Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EMB	Endomyokardbiopsie
ECV	Extracellulärvolumen
EKG	Elektrokardiogramm
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
HPO	Human Phenotype Ontology
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LVEDD	Linksventrikulär enddiastolischer Diameter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVNC	Linksventrikuläres Non-Compaction
LVOT	Linksventrikuläre Ausflußtraktobstruktion
MAPK	Mitogen-aktivierte Protein Kinase
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCM	Non-compaction Kardiomyopathie
NGS	Next-Generation Sequencing
NTproBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
PAB	Pulmonalarteriell Banding
PCR	Polymerasekettenreaktion
RCM	Restriktive Kardiomyopathie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VUS	Variante unklarer Signifikanz

2.2 Inhaltsverzeichnis

1. Geltungsbereich.....	1
2. Methodik.....	1
2.1 Abkürzungsverzeichnis.....	2
2.2 Inhaltsverzeichnis	3
3. Definitionen – Basisinformation – Pathophysiologie	6
3.1 Nomenklatur	6
3.2 Definition	8
3.2.1 Hypertrophe Kardiomyopathie.....	8
3.2.2 Dilatative Kardiomyopathie.....	9
3.2.3 Andere Kardiomyopathien / Mischformen.....	10
3.3 Klassifikation.....	11
3.4 Basisinformation	14
3.4.1 Hypertrophe Kardiomyopathie.....	14
3.4.2 Dilatative Kardiomyopathie.....	17
3.4.3 Andere Kardiomyopathien / Mischformen.....	18
4. Epidemiologie.....	22
5. Pathophysiologie, Hämodynamik.....	23
5.1 Hypertrophe Kardiomyopathie	23
5.2 Dilatative Kardiomyopathie	23
5.3 Andere Kardiomyopathien / Mischformen.....	23
5.3.1 Restriktive Kardiomyopathie.....	24
5.3.2 Arrhythmogene Kardiomyopathie.....	24
5.3.3 Non-compaction Kardiomyopathie.....	25
6. Körperliche Befunde und Leitsymptome	25
6.1 Hypertrophe Kardiomyopathie	25
6.2 Dilatative Kardiomyopathie	26
6.3 Andere Kardiomyopathien / Mischformen.....	27
6.3.1 Restriktive Kardiomyopathie.....	27
6.3.2 Arrhythmogene Kardiomyopathie.....	27
6.3.3 Non-compaction Kardiomyopathie.....	27
7. Diagnostik	29
7.1 Zielsetzung	29
7.2 Bewertung der diagnostischen Verfahren.....	29

7.2.1	Elektrokardiogramm	29
7.2.2	Echokardiographie.....	30
7.2.3	Spiroergometrische und ergometrische Untersuchung	33
7.2.4	Röntgen-Thoraxaufnahme	34
7.2.5	Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie und Computertomographie.....	34
7.2.6	Molekulargenetische Diagnostik.....	36
7.2.7	Endomyokardbiopsie.....	39
7.2.8	Herzkatheteruntersuchung.....	40
7.2.9	Labordiagnostik.....	41
7.2.10	Fetale Echokardiographie	41
7.3	Differenzialdiagnosen.....	41
7.3.1	Hypertrophe Kardiomyopathie.....	41
7.3.2	Dilatative Kardiomyopathie.....	42
7.4	Diagnostischer Algorithmus zur Abklärung von Kardiomyopathien	42
8.	Therapie	47
8.1	Grundsätze / Ziele / Strategien der Behandlung.....	47
8.1.1	Prävention, Früherkennung, Sportscreening, Lebensstilmodifikation	47
8.2	Medikamentöse Behandlung	49
8.2.1	Hypertrophe Kardiomyopathie	49
8.2.2	Dilatative Kardiomyopathie.....	54
8.2.3	Andere / Mischformen.....	55
8.3	Interventionelle Behandlung	56
8.4	Operativ-chirurgische Behandlung.....	56
8.4.1	Implantierbare Kardioverter-Defibrillator / Kardiale Resynchronisation Therapie 57	
8.4.2	Pulmonalarterielleres Banding	57
8.4.3	Myektomie.....	57
8.4.4	Mechanische Kreislaufunterstützungssysteme und Herztransplantation	58
9.	Verlauf und Prognose (Nachsorge und Verlaufskontrollen).....	61
9.1	Verlauf und Prognose.....	61
9.1.1	Hypertrophe Kardiomyopathie	61
9.1.2	Dilatative Kardiomyopathie.....	62
9.1.3	Andere / Mischformen.....	62
9.2	Klinische Verlaufsuntersuchungen und familiäre Abklärung	63
9.2.1	Hypertrophe Kardiomyopathie	63
9.2.2	Dilatative Kardiomyopathie.....	64

9.2.3	Andere / Mischformen	64
9.3	Sportliche Aktivität	65
10.	Erwachsene mit angeborenem Herzfehler	66
10.1	Schwangerschaft	66
11.	Durchführung der Diagnostik und Therapie.....	67
12.	Literaturverzeichnis (Stand Juli 2023).....	68
13.	Anhang.....	82
13.1	Diagnostische Kriterien der Arrhythmogenen Kardiomyopathie / Arrhythmogenen Rechtsventrikulären Kardiomyopathie bei Kindern und Jugendlichen:.....	82
13.2	Genetische Ursachen der hypertrophen Kardiomyopathie	84
13.3	Systemische Erkrankungen, die mit einer Kardiomyopathie einhergehen	85
13.4	Genetische Ursachen der dilatativen Kardiomyopathie.....	87
13.5	Labordiagnostik.....	88
13.6	Differentialdiagnosen bei dilatativer Kardiomyopathie	89
13.7	Übersicht der am häufigsten verwendeten Z-score Kalkulatoren für Echokardiographie.....	90
13.8	Befundinterpretation und weiteres Vorgehen bei molekulargenetischer Diagnostik	91

3. Definitionen – Basisinformation – Pathophysiologie

3.1 Nomenklatur

Die Einteilung und Nomenklatur von Kardiomyopathien kann nach klinischem Erscheinungsbild, Morphologie und/oder genetischem Substrat erfolgen (1). Dabei kommt es unweigerlich zu Überschneidungen, so dass eine klare Abtrennung zum Teil nicht möglich ist. Die Kapiteleinteilung dieser Leitlinien folgt einer morphologisch orientierten Unterteilung in „hypertrophe“, „dilatative“, und „andere“ Kardiomyopathien, wobei letztere die restriktive, die arrhythmogene und die Non-compaction Kardiomyopathie umfassen. Untergruppen stellen hauptsächlich kardiomyozytär bedingte Erkrankungen (Sarkomer, zytoskeletale Proteine etc.) und Kardiomyopathien mit Beteiligung anderer Organsysteme dar. Zu letzteren zählen syndromale Erkrankungen, Stoffwechsel- und Speichererkrankungen, neuromuskuläre Erkrankungen und Mitochondriopathien. Soweit bekannt werden die zugrundeliegenden genetischen Defekte aufgezeigt. Zu kardiomyozytärer DCM und HCM werden auch solche Erkrankungen gezählt, bei denen eindeutig eine familiäre Form vorliegt ohne Hinweis auf eine andere systemische Erkrankung, auch wenn ein konkreter Gendefekt bisher nicht identifiziert werden konnte (1).

Kardiomyopathie im Kindesalter	
Morphologische Einteilung	
Hypertrophe (HCM), Dilatative (DCM), andere (einschließlich restriktive, arrhythmogene, und non-compaction) Kardiomyopathie	
Ätiologische Einteilung	
Isolierte Kardiomyopathie	Kardiomyopathie mit Beteiligung anderer Organsysteme
<ul style="list-style-type: none"> - Kein Hinweis auf Beteiligung anderer Organsysteme - Keine genetische Ursache identifiziert oder - Kardiomyozytär (Sarkomer, zytoskeletal, andere) 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndromale Erkrankung - Stoffwechselerkrankung - Speicherekrankung - Neuromuskuläre Erkrankung - Mitochondriopathie
Differentialdiagnose	
<ul style="list-style-type: none"> - Sportlerherz - Struktureller Herzfehler - Koronaranomalie - Endokrinologisch (Hypo-/Hyperthyreose, catecholamin-produzierender Tumor, Hyperinsulinismus, Akromegalie) 	<ul style="list-style-type: none"> - Infektiös (Viral, bakteriell, fungal, parasitär) - Inflammatorisch (Autoimmun) - Toxisch (Eisen, Blei, Cobalt, Arsen, Anthracycline, radioaktive Bestrahlung)
Diagnostik	
<p>Familienanamnese:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Multisystemische Erkrankungen - Plötzlicher Kindstod - Spontaner Abort - Familiäre Kardiomyopathie - Plötzlicher Herztod < 50. Lebensjahr <p>Anamnese:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erstauftreten - Erkrankungsverlauf - Symptome, insb. Synkopen, Rhythmusstörungen, Leistungsfähigkeit, thorakale Schmerzen, Dyspnoe - Entwicklung, Wachstum, Sehen, Hören, Krampfanfälle, Immundefekte <p>Körperliche Untersuchung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geräusch/Galopp/Reiben - Arrhythmien - Zeichen der Herzinsuffizienz - Andere Organsysteme <p>Klinische Diagnostik:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Morphologie in TTE, Ausschluss struktureller Herzfehler - Systolische und diastolische Ventrikelfunktion in TTE - Fibrose und myokardiale Morphologie in MRT - Arrhythmien und Herzerregungsleitungsstörungen in EKG / 24-Std. Langzeit-EKG / Spiroergometrie - Spiroergometrie (Leistungsfähigkeit, Blutdruckverhalten, EKG-Veränderungen) - Weiterer Organbefall <p>Laborchemische Diagnostik:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Routinelabor*, Blutgasanalyse, Laktat, Pyruvat - NT-ProBNP, hsTropT - Stoffwechseldiagnostik: Serum und Urin organische Säuren, Aminosäuren, Acylcarnitin, Glucosamino-Glucane, lysosomale Enzyme <p>Molekulargenetische Diagnostik:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gezielt prädiktiv - Panel - Exom <p>Endomyokardbiopsie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Histologie / Immunhistologie - PCR zum Nachweis infektiöser Agenzien bei V.a. Myokarditis - RNA Later (kardiotrope Erreger / Genetik) <p>Muskelbiopsie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erweiterte Diagnostik bei V.a. Systemerkrankung 	

Abbildung 1: Übersicht und Diagnostik primäre Kardiomyopathien im Kindesalter; HCM: hypertrophe Kardiomyopathie; DCM: dilatative Kardiomyopathie; TTE: transthorakale Echokardiographie; MRT: kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie; EKG: Elektrokardiogramm; NT-proBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; PCR: Polymerasekettenreaktion; *Routinelabor: Blutbild, Nieren-, Leber-, Schilddrüsenwerte, Elektrolyte, Albumin, Protein

Einteilung der Kardiomyopathien in dieser Leitlinie:

Hypertrophe Kardiomyopathie

- Isolierte nicht-systemische hypertrophe Kardiomyopathie
- Systemisch
 - Syndrome
 - Stoffwechsel / Speichererkrankung
 - Neuromuskulär
 - Mitochondriopathien

Dilatative Kardiomyopathie

- Kardiomyozytäre Kardiomyopathie
- Systemisch
 - Neuromuskulär
 - Mitochondriopathien
 - Weitere systemische dilatative Kardiomyopathien

Andere / Mischformen

- Restriktive Kardiomyopathie
- Arrhythmogene Kardiomyopathie
- Non-compaction Kardiomyopathie

3.2 Definition

In der Stellungnahme der „European Society of Cardiology“ von 2014 werden Kardiomyopathien als Herzmuskelerkrankungen definiert, bei denen der Herzmuskel strukturell und funktionell abnormal ist, ohne dass eine koronare Herzkrankheit, ein Bluthochdruck, Herzklappenerkrankungen oder angeborene Herzerkrankungen vorliegen, die ursächlich für die beobachtete Myokardanomalie sind (2).

3.2.1 Hypertrophe Kardiomyopathie

Bei Kindern ohne positive Familienanamnese besteht eine pathognomonische linksventrikuläre Hypertrophie bei einer enddiastolisch gemessenen Myokarddicke, die oberhalb der 2,5-fachen Standardabweichung des zu erwartenden Mittelwertes liegt (z-Score $> 2,5$, wobei der z-Score als der Wert einer Standardabweichung vom Mittelwert des Normalkollektivs definiert ist). Bei Kindern mit positiver Familienanamnese oder einer positiven genetischen Testung besteht eine pathognomonische linksventrikuläre Hypertrophie bei einer enddiastolisch gemessenen Myokarddicke, die oberhalb der doppelten Standardabweichung des zu erwartenden Mittelwertes liegt (z-Score $> 2,0$ wobei der z-Score als der Wert einer Standardabweichung vom Mittelwert des Normalkollektivs definiert ist) (2-4). Bei der Erhebung von z-scores sollte bedacht werden, dass die verschiedenen z-score-

Rechner zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Daher wird ein einheitliches Vorgehen durch konstante Verwendung eines Kalkulators empfohlen (siehe auch 7.2.2).

Bei ausgewachsenen Jugendlichen gilt wie bei den Erwachsenen eine enddiastolische Wanddicke in einem oder mehreren Myokardsegmenten von mehr als 13 mm als pathognomisch, wenn eine positive Familienanamnese oder eine positive genetische Testung besteht, andernfalls wird eine Wanddicke ansonstenvon mehr als 15 mm für das Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie gefordert (2-4).

Von hypertropher Kardiomyopathie (HCM) spricht man, wenn eine linksventrikuläre Hypertrophie ohne vergrößerten linken Ventrikel auftritt, und sich die Hypertrophie nicht durch eine hämodynamische Ursache erklären lässt, die das Ausmaß der Wandverdickung erklären lässt (z.B. physiologische Hypertrophie sekundär bei körperlicher Aktivität oder pathologische Hypertrophie sekundär bei Bluthochdruck, Aortenklappenstenose, oder anderen Erkrankungen) (3). Die HCM kann entweder isoliert oder im Rahmen einer systemischen Erkrankung auftreten. Liegt eine Beteiligung anderer Organsysteme vor, so definiert sich die damit verbundene myokardiale Hypertrophie als HCM assoziiert mit der jeweiligen Systemerkrankung (1).

3.2.2 Dilatative Kardiomyopathie

Die DCM ist definiert als eine Vergrößerung des linken Ventrikels oberhalb der doppelten Standardabweichung des zu erwartenden Mittelwertes (LVEDD z-Score > 2, wobei der z-Score als der Wert einer Standardabweichung vom Mittelwert des Normalkollektivs definiert ist) einhergehend mit einer systolischen Dysfunktion, die nicht Ausdruck einer anatomischen Malformation wie beispielsweise einer Herzklappeninsuffizienz, einer Koronaranomalie oder anderer anatomischer Gegebenheiten ist (3), wobei oftmals eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz aufgrund einer Gefügedilatation des Mitralklappenannulus bestehen kann. Eine zusätzliche rechtsventrikuläre Dilatation und Funktionseinschränkung können auftreten.

Die DCM kann entweder isoliert oder im Rahmen einer systemischen Erkrankung auftreten. Liegt eine Beteiligung anderer Organsysteme vor, so definiert sich die damit verbundene dilatative Kardiomyopathie als DCM assoziiert mit der jeweiligen Systemerkrankung.

3.2.3 Andere Kardiomyopathien / Mischformen

3.2.3.1 Restriktive Kardiomyopathie

Bei der restriktiven Kardiomyopathie (RCM) handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch eine erhöhte Steifigkeit des Myokards und dadurch bedingte restriktive linksventrikuläre Pathophysiologie gekennzeichnet sind. Infolge der verminderten Dehnbarkeit der Ventrikel sind die Vorhöfe dilatiert.

3.2.3.2 Arrhythmogene Kardiomyopathie

Arrhythmogene Kardiomyopathien (ACM) können links- oder rechtsdominant sein, wobei die rechtsdominante Form klassischerweise als arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) bezeichnet wird. Arrhythmogene Kardiomyopathien zeichnen sich durch eine hohe Prädisposition zu ventrikulären Rhythmusstörungen aus. Das Risiko für einen plötzlichen Herztod ist bei den arrhythmogenen Kardiomyopathien höher als bei anderen Kardiomyopathien. Die Diagnose der ARVC erfolgt nach einem systematischen Ansatz, bei dem strukturelle, histologische elektrokardiographische, rhythmologische und genetische (Familienanamnese) Aspekte berücksichtigt werden (5), (6), (7), (8). Die genauen diagnostischen Kriterien werden im Punkt 1) des Anhangs dargestellt.

In seltenen Fällen kann es bei Ionenkanalerkrankungen zu einem strukturell veränderten Myokard im Sinne einer Kardiomyopathie kommen. Wir verweisen auf die entsprechende Leitlinie der DGPK („Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Ventrikuläre Tachykardien und Prävention des plötzlichen Herztodes - Indikationen zur ICD-Therapie“) und gehen hier nicht im Detail auf angeborene Arrhythmiesyndrome ein.

3.2.3.3 Non-compaction Kardiomyopathie

Die Non-compaction Kardiomyopathie (NCCM) ist eine seltene Form der Kardiomyopathie. Sie geht einher mit einer vermehrten Trabekularisierung des Myokards, bei welcher das Verhältnis des kompakten und nicht-kompakten Myokards gewisse Grenzwerte überschreiten muss, sowie einer eingeschränkter systolischer Ventrikelfunktion (9). Betroffen sind hauptsächlich die Herzspitze und die mittleren inferioren und lateralen Anteile der linksventrikulären Wand, weshalb meist von linksventrikulärer Non-compaction Kardiomyopathie (LVNC) gesprochen wird. Besteht

keine Beeinträchtigung der Ventrikelfunktion, so spricht man lediglich von einer „Non-compaction“ (9).

3.3 Klassifikation

In den letzten Jahren wurden unterschiedliche Klassifikationen zur Einteilung der Kardiomyopathien vorgeschlagen, eher genotypisch orientierte (American Heart Association Scientific Statement (10); World Health Organization WHO (11)) oder phänotypisch orientierte wie die der European Society of Cardiology von 2008.

Bezüglich des diagnostischen Procedere dürfte die MOGES-Klassifikation die Komplexität und zunehmenden molekulargenetischen Erkenntnisse am besten umsetzen.

Die MOGES-Klassifikation (s. Tab. 2) verfolgt einen deskriptiven Ansatz. Basierend auf dem zunehmenden Nachweis genetischer Ursachen, der variablen Expressivität und Penetranz der genetischen Varianten und den teilweise fließenden Übergängen zwischen den verschiedenen Kardiomyopathieformen wird ein System vorgeschlagen, dass die Morphologie (M), die unterschiedliche Organbeteiligung (O), die Genetik (G), die Ätiologie (E) und die klinische Symptomatik (S) berücksichtigt (Tabelle 2). Dieses System schließt somit alle primären und sekundären Formen ein und kann dynamisch dem jeweiligen Stand der Diagnostik und der klinischen Symptomatik angepasst werden.

Eine Einteilung nach der MOGES-Klassifikation ist sinnvoll, da die detaillierte Ätiologie der Kardiomyopathie die Beratung und therapeutischen Möglichkeiten grundlegend beeinflusst.

M	O	G	E	S
Morphologisch-funktioneller Phänotyp	Involvierte Organsysteme	Genetik und Vererbungsmodus	Ä(E)tiologie	Funktioneller Status
Kardiomyopathieform beim Patienten: DCM HCM RCM ARVC LVNC	Anamnese und Klinik: Kardiale Beteiligung Extrakardiale Organe	1. Genetische Stammbaumanalyse: <i>Familiärer Vererbungsmodus:</i> AD AR XL Matrilineal <i>Nichtfamiliär:</i> Sporadisch 2. Familienscreening: Betroffen Asymptomatisch EKG- und/oder Echo-Auffälligkeiten Gesund ohne ECG- oder Echo-Auffälligkeiten	Gentest: <i>Positiv:</i> Stufentest bei Verwandten <i>Negativ:</i> Untersuchung auf neue genetische Varianten Reguläres Monitoring der Verwandten	Funktionsstatus: ACC/AHA NYHA/Ross
D - dilatativ H – hypertroph R – restriktiv	H – Herz M – Skelettmuskulatur N – Nervensystem	N – Familienanamnese negativ U – Familienanamnese unbekannt AD – autosomal dominant	G – genetische Ursache OC – obligater Genträger ONC – obligater Nichtträger	ACC-AHA-Stadium: A, B, C, D NA – nicht anwendbar NU – nicht angewendet

A – ARVC	C – Haut	AR – autosomal rezessiv	DN – De Novo	<i>NYHA/Ross-Stadium:</i> I, II, III, IV
NC – LVNC	E – Auge	XLD – x-chromosomal dominant	Neg – Gentest negativ für die bekannte familiäre genetische Variante	
E – Frühform	A – Gehör	XLR – x-chromosomal rezessiv	G-A-TTR – genetische Amyloidose	
NS – unspezifisch	K – Niere	M – matrilineal	G-HFE – Hämochromatose	
NA – unbekannt	G – Gastrointestinaltrakt	O – Familienanamnese nicht untersucht	<i>Nichtgenetische Ursachen</i>	
O – nicht betroffen	Li – Leber	Undef – Vererbungsmodus nicht definiert	M – Myokarditis	
	Lu – Lunge	S – sporadisch	V – Virusinfektion	
	S – Skelett		AI – Autoimmunerkrankung	
	O – Genträger ohne Organbeteiligung		A – Amyloidose	
			I – infektiös (nichtviral)	
			T – toxisch	
			Eo – Hypereosinophile Herzerkrankung	
			O – andere Ursachen	

Tabelle 2: MOGES-Klassifikation der Kardiomyopathien (modifiziert nach (12)): Entsprechend dieser Klassifikation würde ein Patient mit hypertropher Kardiomyopathie ohne weitere Organbeteiligung, mit autosomal-dominantem Vererbungsgang, genetischem Nachweis einer Punktmutation im MYH7-Gen mit Synthese von Methionin anstelle von Valin infolge Austausch einer Base an Position 606 und einem funktionellen Status C nach ACC-AHA-Klassifikation und NYHA Stadium II wie folgt kodiert: M_H O_H G_{AD} E_G-MYH7[p.Val606Met] S_{C-II}

3.4 Basisinformation

3.4.1 Hypertrophe Kardiomyopathie

Das Manifestationsalter kann Aufschluß über die Ursache der hypertrophen Kardiomyopathie geben. Wird die hypertrophe Kardiomyopathie im ersten Lebensjahr diagnostiziert, so liegt in der Mehrheit der Fälle (in etwa 65%) eine systemische Erkrankung zugrunde, meist syndromal aus dem RASopathie-Spektrum (Noonan Syndrom und ähnliche Erkrankungen) und zu einem geringeren Anteil eine Stoffwechselerkrankung (13).

In etwa 35% der Fälle handelt es sich um eine familiäre hypertrophe Kardiomyopathie, meist verursacht durch genetische Varianten in Genen, die für Proteine des Sarkomers kodieren (13). Bei Manifestation nach dem ersten und bis zum 18. Lebensjahr ist diese Form der hypertrophen Kardiomyopathie am häufigsten und systemische Ursachen liegen nur bei etwa einem Drittel der Fälle vor.

Liegt keine Sarkomererkrankung vor, muss insbesondere bei Manifestation nach dem 6. Lebensjahr an eine Friedreich-Ataxie als systemische Ursache gedacht werden (14), (13).

3.4.1.1 Isolierte nicht-systemische hypertrophe Kardiomyopathie

Die isolierte nicht-systemische hypertrophe Kardiomyopathie ist meist eine Folge von Veränderungen im Sarkomer. Sie ist charakterisiert durch eine Hypertrophie des linken Ventrikels mit histopathologischen Veränderungen (myokardiale Fibrose und Desorganisation der Kardiomyozyten), diastolischer und systolischer Funktionsstörung, und einem erhöhten Risiko für das Entstehen ventrikulärer Rhythmusstörungen (15), (16), (17). Da der plötzliche Herztod insbesondere im Jugend- und frühen Erwachsenenalter auftritt, ist eine regelmässige Risikostratifizierung bei betroffenen Patienten von großer Bedeutung. Die Erkrankung ist angeboren und unterliegt einem meist autosomal dominanten Erbgang. Bei 60-70 % der Patienten mit isolierter nicht-systemischer HCM wird eine kausale genetische Variante identifiziert (2). Die Veränderung der Sarkomer-Proteine durch die zugrundeliegende genetische Variante beeinflusst die biophysikalischen Eigenschaften, die Konformation des kardialen

Myosins, den Energiehaushalt, den Kalziumhaushalt und andere Eigenschaften der Kardiomyozyten (18), (19). Hierdurch kommt es insbesondere zu einer Hyperkontraktilität und einer Relaxationsstörung des Myokards (18), (19). Die häufigsten Gene, die bei der Entstehung der HCM involviert sind, werden unter Punkt 2 im Anhang aufgeführt.

3.4.1.2 Systemisch

Unter Punkt 3 des Anhanges findet sich eine Übersicht systemischer Erkrankungen, die mit einer HCM einhergehen.

3.4.1.2.1 Syndrome

Die häufigsten mit einer HCM assoziierten, syndromalen Erkrankungen, sind das Noonan-Syndrom bzw. Erkrankungen aus dem Noonan-Spektrum (RASopathien), wie das Noonan-Syndrom mit multiplen Lentignes, das Kardio-Fazio-Kutane Syndrom (CFC), oder das Costello Syndrom. Ursächlich sind hierbei genetischen Varianten in Genen, die den RAS-MAPK Signalweg kodieren. Der RAS-MAPK Signalweg spielt im insbesondere bei der Zellproliferation, -hypertrophie, und -differenzierung eine wesentliche Rolle. Durch Veränderungen in diesem kritischen zellulären Signalweg kommt es zu entsprechender syndromaler Organbeteiligung, einhergehend mit typischen fazialen Dysmorphien, Gedeihstörung, Kleinwuchs, hämatologischen Veränderungen, Lymphangiopathien und angeborenen Herzfehlern. Bei etwa 80% aller Kinder mit RASopathie liegt ein struktureller Herzfehler, meist eine Pulmonalklappenstenose, vor. Etwa ein Viertel dieser Kinder leidet zusätzlich oder isoliert an einer primären hypertrophen Kardiomyopathie, die den rechten und den linken Ventrikel betreffen kann.

Weitaus seltener kann als syndromale Ursache einer HCM ein Beckwith-Wiedemann Syndrom vorliegen.

3.4.1.2.2 Stoffwechsel / Speichererkrankung

Durch die Mitbeteiligung der Kardiomyozyten kann im Rahmen der Systemerkrankung bei Patienten mit einer Stoffwechselerkrankung, insbesondere bei Speichererkrankungen, die den Lysosom-, Glykogen-, oder Fettsäuremetabolismus betreffen, auch eine HCM diagnostiziert werden (20), (21). Speichererkrankungen entstehen aufgrund von genetischen Varianten in Genen, die für Enzyme kodieren, die

für den Abbau zellulärer Substanzen verantwortlich sind (siehe auch Punkt 3 im Anhang). Ein Defekt dieser Enzyme führt zur interstitiellen Infiltration oder intrazellulären Akkumulation pathologischer Metabolite mit konsekutiver Organschädigung. Zu den Speichererkrankungen, die mit hypertropher Kardiomyopathie assoziiert sind, zählen insbesondere, aber nicht ausschließlich: M. Fabry, M. Gaucher, M. Pompe, Danon-Erkrankung, PRKAG2-assoziierte HCM, Mucopolysaccharidosen Typ I, II, IIIB, IVA, VI, VII, und Gangliosidosen (20). Häufig finden sich dabei auch typische elektrophysiologische Auffälligkeiten, wie zum Beispiel eine ventrikuläre Präexzitation bei der PRKAG2-Kardiomyopathie und lysosomalen Speichererkrankungen wie M. Pompe und Danon.

3.4.1.2.3 Neuromuskulär

Die Friedreich-Ataxie ist eine rezessiv vererbte neurodegenerative Erkrankung, die durch Veränderungen des Frataxin Gens (FXN) verursacht wird. Eine HCM tritt bei der Hälfte der Patienten mit einer Friedreich Ataxie auf (22). Bei Kindern mit Manifestation einer HCM zwischen dem 6. und 18. Lebensjahr liegt in etwa 10% eine Friedreich-Ataxie vor (23), (13). Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist nicht bekannt. Auf histologischer Ebene werden Hypertrophie von Kardiomyozyten, Zeichen der Inflammation und fibrotische Veränderungen beschrieben (24).

3.4.1.2.4 Mitochondriopathien

Die HCM im Rahmen einer Mitochondriopathie kann entweder isoliert oder als Teil einer syndromalen mitochondrialen Erkrankung auftreten. Mitochondriopathien werden durch genetischen Varianten in mitochondrialer oder nukleärer DNA verursacht. Durch die genetische Veränderung kommt es zu zellulären Stoffwechselstörungen – häufig der Atmungskette – mit beeinträchtigter Energieverwertung. Insbesondere Organe mit hohem Energieumsatz wie das Herz sind daher betroffen (25). Die zugrunde liegende Pathophysiologie der mitochondrialen Kardiomyopathie ist komplex und beinhaltet wahrscheinlich mehrere zelluläre Prozesse mit unzureichender oxidativer Phosphorylierung und ATP-Mangel. Zudem kommt es zur Aktivierung alternativer Stoffwechselwege, Akkumulation reaktiver Sauerstoffspezies, gestörter Kalziumhomöostase und mitochondrialer Eisenüberladung (26), (27), (28).

3.4.2 Dilatative Kardiomyopathie

3.4.2.1 Kardiomyozytäre dilatative Kardiomyopathie

Die isolierte nicht-systemische Form der DCM wird durch genetische Varianten in kardiomyozytären Genen des Zytoskelettes verursacht (29). Hierzu gehören insbesondere Gene, die für strukturelle Proteine der Herzmuskelzelle kodieren. Diese Gene werden zumeist autosomal-dominant, aber auch X-chromosomal und autosomal-rezessiv vererbt. Ein Nachweis gelingt in etwa 20 % der untersuchten Fälle.

Auch genetischen Varianten in Genen, die für Proteine des Sarkomers kodieren, können eine DCM verursachen (30). Diese genetischen Varianten werden vor allem autosomal dominant vererbt und sind daher häufig als familiäre Form vorzufinden (31). Eine Zusammenfassung der betroffenen Gene findet sich unter Punkt 4 im Anhang.

Eine erworbene DCM kann im Rahmen einer Myokarditis auftreten, hierzu verweisen wir auf die DGPK Leitlinie Myokarditis (siehe DGPK Leitlinie „Myokarditis im Kindes- und Jugendalter“). Wichtig erscheint es, an dieser Stelle darauf hinzuweisen, dass eine Myokarditis bei Patienten mit einer der oben genannten genetischen Varianten die Auslösung einer DCM triggern kann (32).

3.4.2.2 Systemisch

Im Punkt 3 des Anhanges findet sich eine Übersicht systemischer Erkrankungen, die mit einer DCM einhergehen.

3.4.2.2.1 Neuromuskulär

Zum Spektrum der neuromuskulären Erkrankungen mit kardialer Beteiligung gehören u. a. der M. Duchenne, der M. Becker, die Gliedergürteldystrophie, und die myofibrillären Myopathien. Die Kardiomyopathie stellt in vielen Fällen die lebensbegrenzende Organbeteiligung bei diesen Erkrankungen dar (33). Der Vererbungsmodus kann autosomal-dominant, autosomal-rezessiv oder X-chromosomal sein.

3.4.2.2.2 Mitochondriopathien

Wie bei den HCM können Mitochondriopathien durch genetischen Varianten von mitochondrialer oder nukleärer DNA bedingt sein und führen zu einer gestörten

Energiebereitstellung (34). Hier kommt es zu breiten Überlappungen mit Genen, die auch eine HCM verursachen können, diese sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Eine weitere Mitochondriopathie mit dem Phänotyp einer DCM ist das X-chromosomal vererbte Barth Syndrom. Dieser Erkrankung liegen Defekte des Tafazzin-Gens zugrunde, das ein wichtiges Enzym bei der Herstellung des Cardiolipin ist. Oftmals liegt bei diesem Syndrom auch eine Non-compaction Kardiomyopathie vor (35).

3.4.2.2.3 Weitere systemische dilatative Kardiomyopathien

Genetischen Varianten im Lamin A (LMNA) können ein weites Spektrum an Erkrankungen verursachen. Oftmals sind dabei Skelett- und Herzmuskel mitbetroffen wie beim autosomal dominant vererbten Emery-Dreifuss Syndrome (36). Außerdem können verschiedene Stoffwechsel- und Speichererkrankungen (Fettsäureverwertungsstörungen, lysosomale Erkrankungen, Mukopolysaccharidosen) zu einer DCM führen.

3.4.3 Andere Kardiomyopathien / Mischformen

3.4.3.1 Restriktive Kardiomyopathie

Für die angeborene RCM sind genetische Varianten in strukturellen Proteinen des Herzmuskels, infiltrative Prozesse (Amyloidose), Speichererkrankungen (Anderson-Fabry, Danon, PRKAG2, Eisenspeichererkrankung, Glykogenose) oder Erkrankungen des Endomyokards (endokardiale Fibroelastose) ursächlich. Oftmals überlappt die RCM mit anderen Formen der Kardiomyopathie (37).

3.4.3.2 Arrhythmogene Kardiomyopathie

Arrhythmogene Kardiomyopathien (ACM), am häufigsten die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC), treten sehr selten im Kindesalter auf, meist beginnen die Symptome im Jugend- und jungem Erwachsenenalter. Die ARVC ist charakterisiert durch einen zunehmenden Ersatz der Muskulatur der rechten Herzkammer durch Fettgewebe einhergehend mit einer Fibrose vor allem der freien Wand, was zu einer Vergrößerung der rechten Herzkammer und zu einer Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion führen kann. Seltener ist bei der ARVC auch der linke Ventrikel betroffen. Meistens besteht eine autosomal-dominante Vererbung und bei 30-60 % der Indexpatienten gelingt der Nachweis einer genetischen

Variante in Genen, die für desmosomale Proteine kodieren (*PKP2*, *JUP*, *DSG2* und *DSC2*). Darüberhinaus existiert eine kleine Anzahl nicht-desmosomaler Gene, darunter *TMEM43*, *PLN* und *DES* (38).

Seltener sind arrhythmogene Kardiomyopathien, die hauptsächlich den linken Ventrikel betreffen und dabei oft mit einer DCM assoziiert sind. Die häufigsten genetischen Varianten, die bei linksdominanter arrhythmogener Kardiomyopathie nachgewiesen wurden, liegen im *DSP* und im *FLNC* Gen (39), (40). Insbesondere bei *FLNC*-Varianten-Trägern besteht ein hohes Risiko für lebensbedrohliche Rhythmusstörungen, auch ohne wesentliche linksventrikuläre Dysfunktion (40). Daten zur Häufigkeit bei Kindern fehlen bisher.

3.4.3.3 Non-compaction Kardiomyopathie

Die häufigste Form ist hierbei die linksventrikuläre Non-compaction Kardiomyopathie (LVNC). Ursächlich für die LVNC sind genetische Varianten in Genen, die sowohl für Proteine des Zytoskeletts als auch des Sarkomers kodieren. Insgesamt wurden über 100 Gene beschrieben, die im Rahmen einer LVNC gefunden wurden (41). Zusätzlich kann eine LVNC im Rahmen von Syndromen auftreten, wie beim bereits erwähnten Barth Syndrom.

Kernaussage 1: Leitlinie Primäre Kardiomyopathien	 DGPK
Definition und Einteilung - Allgemein	
<ul style="list-style-type: none">- Primäre Kardiomyopathien sind Herzmuskelerkrankungen, bei denen der Herzmuskel strukturell und funktionell abnormal ist, ohne dass eine koronare Herzkrankheit, ein Bluthochdruck, eine Herzklappenerkrankung oder ein angeborener Herzfehler ursächlich zugrunde liegt.- Die Kardiomyopathien können unterschieden werden in isolierte Kardiomyopathien, bei denen lediglich kardiale Strukturen betroffen sind, sowie in Kardiomyopathien im Rahmen von Systemerkrankungen mit Beteiligung anderer Organsysteme.- Kardiomyopathien können phänotypisch unterteilt werden in hypertrophe, dilatative, und andere Kardiomyopathien, zu denen unter anderem die restriktive, arrhythmogene, und non-compaction Kardiomyopathie gehören.	

- Kardiomyopathien können genotypisch nach dem jeweiligem zugrundeliegenden Gendefekt eingeteilt werden.
- Die MOGES-Klassifikation beschreibt verschiedene Kardiomyopathieformen systematisch nach Morphologie (M), Organbeteiligung (O), Genetik (G), Ätiologie (E) und klinischer Symptomatik (S).

Definition und Einteilung – Hypertrophe Kardiomyopathie

- Definition der linksventrikulären Hypertrophie:
 - bei Kindern und nicht ausgewachsenen Jugendlichen ohne positive Familienanamnese und ohne positiven genetischen Test ist eine pathognomonische linksventrikuläre Hypertrophie definiert als eine enddiastolisch gemessene Myokarddicke von mehr als der 2,5-fachen Standardabweichung des zu erwartenden Mittelwertes. Bei ausgewachsenen Jugendlichen ohne positive Familienanamnese und ohne positiven genetischen Test ist eine linksventrikuläre Hypertrophie definiert als eine enddiastolisch gemessene Myokarddicke von mehr als 15 mm.
 - bei Kindern und nicht ausgewachsenen Jugendlichen mit positiver Familienanamnese oder mit positivem genetischen Test ist eine pathognomonische linksventrikuläre Hypertrophie definiert als eine enddiastolisch gemessene Myokarddicke von mehr als der 2,0-fachen Standardabweichung des zu erwartenden Mittelwertes. Bei ausgewachsenen Jugendlichen mit positiver Familienanamnese und mit positivem genetischen Test ist eine linksventrikuläre Hypertrophie definiert als eine enddiastolisch gemessene Myokarddicke von mehr als 13 mm.
- Definition der hypertrophen Kardiomyopathie:
Linksventrikuläre Hypertrophie ohne vergrößerten linken Ventrikel; das Ausmaß der Wandverdickung lässt sich nicht hinreichend durch eine hämodynamische Ursache erklären.
- Die hypertrophe Kardiomyopathie kann entweder isoliert oder im Rahmen einer systemischen Erkrankung auftreten.

- Die häufigsten Ursachen der isolierten nicht-systemischen hypertrophen Kardiomyopathie sind krankheitsursächliche Varianten in Genen des Sarkomers.
- Bei Beteiligung anderer Organsysteme definiert sich die hypertrophe Kardiomyopathie nach der jeweiligen Systemerkrankung.
- Die häufigsten Ursachen der hypertrophen Kardiomyopathie im Rahmen einer systemischen Erkrankung sind krankheitsursächliche Varianten in Genen des RAS-MAPK Signalweges, die zum syndromalen Spektrum der sogenannten RASopathien führen (Noonan Syndrom, Noonan Syndrom mit multiplen Lentiginen, Costello Syndrom, Kardio-Fazio-Kutanes Syndrom, und andere).

Definition und Einteilung – Dilatative Kardiomyopathie

- Definition der Vergrößerung des linken Ventrikels:
Bei Kindern und Jugendlichen ist die Vergrößerung des linken Ventrikels definiert als ein enddiastolischer Diameter von mehr als der 2,0-fachen Standardabweichung des zu erwartenden Mittelwertes.
- Definition der dilatativen Kardiomyopathie:
Vergrößerung des linken Ventrikels einhergehend mit einer systolischen Dysfunktion, die nicht Folge einer strukturellen Anomalie ist, wie beispielsweise einer Herzklappeninsuffizienz oder einer Koronaranomalie.
- Die dilatative Kardiomyopathie kann entweder isoliert oder im Rahmen einer systemischen Erkrankung auftreten.
- Die häufigsten Ursachen der molekulargenetisch determinierten, isolierten nicht-systemischen dilatativen Kardiomyopathie sind krankheitsursächliche Varianten in Genen des Zytoskelettes.
- Bei Beteiligung anderer Organsysteme definiert sich die dilatative Kardiomyopathie nach der jeweiligen Systemerkrankung.

Definition und Einteilung – Andere Kardiomyopathien / Mischformen

- Die restriktive Kardiomyopathie ist definiert durch eine erhöhte myokardiale Steifigkeit einhergehend mit erhöhten ventrikulären Füllungsdrücken, diastolischer Dysfunktion und Vergrößerung der Vorhöfe.
- Die arrhythmogene Kardiomyopathie definiert sich als Kardiomyopathie mit einem besonders hohen Risiko für ventrikuläre Rhythmusstörungen und den plötzlichen Herztod.

- Die häufigste Form der arrhythmogenen Kardiomyopathie ist die rechtsdominante Form, die sogenannte Arrhythmogene Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie.
- Die Diagnose der Arrhythmogenen Rechtsventrikulären Kardiomyopathie wird anhand von strukturellen, histologischen, elektrokardiographischen, rhythmologischen, und genetischen Kriterien gestellt.
- Die linksventrikuläre Non-Compaction Kardiomyopathie definiert sich durch tiefe intertrabekuläre Rezessus und eine zweischichtige Wandstruktur mit einem endsystolischen Verhältnis von nichtkompakter subendokardialer Schicht zu kompakter subepikardialer Schicht von $> 2,3$ und einer reduzierten systolischen Ventrikelfunktion.

Empfehlung 1: Leitlinie Primäre Kardiomyopathien	
Klassifikation	
<p>Die abschließende Beschreibung primärer Kardiomyopathien im Kindes- und Jugendalter sollte deskriptiv nach der MOGES Klassifikation (Morphologie (M), Organbeteiligung (O), Genetik (G), Ätiologie (E) und klinische Symptomatik (S)) erfolgen, um eine fokussierte, personalisierte, Diagnosen-spezifische Beratung und Therapie anbieten zu können.</p>	

4. Epidemiologie

Aus dem nordamerikanischen Kardiomyopathieregister und ähnlich in Australien wird die Inzidenz mit 1,13 Fällen auf 100.000 Kinder und Jugendliche < 19 Jahre angegeben (42), (43), (44). Die Inzidenz ist deutlich höher bei Säuglingen (8,34 auf 100.000 Kinder). Am häufigsten sind im Kindesalter die dilatative (51 %) und die hypertrophe (42 %) Kardiomyopathie (45). Restriktive, arrhythmogene und sonstige Formen der Kardiomyopathie sind seltener und machen im Kindesalter einen Anteil von jeweils weniger als 4 % aus (42), (43), (44). Inzidenz- und Prävalenzzahlen aus Europa sind nicht vorhanden. Inzidenz- und Prävalenzzahlen aus Europa sind nicht vorhanden.

5. Pathophysiologie, Hämodynamik

5.1 Hypertrophe Kardiomyopathie

Bei der hypertrophen Kardiomyopathie unterscheidet man zwischen der nicht-obstruktiven und der obstruktiven Form. Bei nicht-obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie steht, insbesondere bei Manifestation im Kindesalter, die diastolische Dysfunktion im Vordergrund. Diese kann zu eingeschränkter Leistungsfähigkeit führen. Die systolische Funktionsstörung ist im Kindesalter eher selten. Vielmehr besteht in den ersten Lebensjahrzehnten eine hyperdynamische linksventrikuläre Funktion.

Bei der obstruktiven hypertrophen Kardiomyopathie kommt es durch die myokardiale Verdickung zur Verengung des links- oder rechtsventrikulären Cavums. Insbesondere bei der nicht-syndromalen HCM überwiegt die linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion. Bei 27 % aller Kinder und Jugendlichen mit HCM wurde ein erhöhter echokardiographisch gemessener Ruhe-Gradient im linksventrikulären Ausflusstrakt beschrieben, zum Teil in Assoziation mit Mitralklappenanomalien und systolisch anteriorer Bewegung der Mitralklappe (SAM, systolic anterior motion of the mitral valve) (46). Selten finden sich mittventrikulär gelegene Obstruktionen. Zu rechtsventrikulären Ausflusstraktobstruktionen kommt es eher im Rahmen von systemischen Erkrankungen, insbesondere bei den RASopathien.

5.2 Dilatative Kardiomyopathie

Bei der dilatativen Kardiomyopathie steht aufgrund der eingeschränkten Ventrikelfunktion ein reduziertes Herzzeitvolumen im Vordergrund. Dieses reduzierte Herzzeitvolumen imponiert klinisch als Herzinsuffizienz mit den typischen Zeichen einer verminderten körperlichen Belastbarkeit und Tachydyspnoe. Im Rahmen einer gegenregulatorischen Aktivierung des neurohumoralen Systems kommt es zu einer Erhöhung des Gefäßwiderstandes und des Blutvolumens. Eine chronische Aktivierung dieses Systems führt über eine Mehrbelastung des Herzens zu einer weiteren Zunahme der Herzinsuffizienz.

5.3 Andere Kardiomyopathien / Mischformen

5.3.1 Restriktive Kardiomyopathie

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 infolge der stark erhöhten Füllungsdrücke. Schon ein geringer Anstieg des Füllungsvolumens führt zu einem raschen Anstieg des diastolischen Füllungsdrucks des Ventrikels. Bei normaler Myokarddicke, normaler oder reduzierter Ventrikelgröße ist die Ventrikelfüllung behindert, die systolische Funktion annähernd normal (37).

5.3.2 Arrhythmogene Kardiomyopathie

Die ersten klinischen Symptome bei arrhythmogenen Kardiomyopathien sind häufig subjektiv als Palpitationen wahrgenommene ventrikuläre Rhythmusstörungen. Bei anhaltenden, hämodynamisch relevanten ventrikulären Tachykardien oder Degenerierung zu Kammerflimmern kann es zu Synkopen oder zum plötzlichen Herztod kommen. Ventrikuläre Arrhythmien können bei den arrhythmogenen Kardiomyopathien auch ohne wesentliches morphologisches Korrelat in der Bildgebung und unabhängig von einer reduzierten Ventrikelfunktion auftreten.

Bei ARVC kommt es im Laufe der Erkrankung zur Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion mit konsekutiv abnehmender Leistungsfähigkeit. Oft können die Patienten über einen langen Zeitraum hinweg klinisch asymptomatisch bleiben. Selten sind bei einer ARVC beide Ventrikel mit zusätzlicher reduzierter linksventrikulärer Funktion betroffen. Bei den seltenen linksdominanten arrhythmogenen Kardiomyopathien kommt es hauptsächlich zur linksventrikulären Dysfunktion.

Kernaussage 2: Leitlinie Primäre Kardiomyopathien

Pathophysiologie, Hämodynamik – Hypertrophe Kardiomyopathie



- Die diastolische Funktionsstörung ist bei Patienten mit HCM häufiger als die systolische Funktionsstörung.

- Die meisten Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie weisen eine hyperdynamische systolische linksventrikuläre Funktion auf.
- Eine reduzierte linksventrikuläre Funktion im Kindes- und Jugendalter ist ein Hinweis auf eine systemische Ursache, da sie bei nicht-systemischer HCM fast nicht vorkommt.
- Ein erhöhter Ruhegradient, intraventrikulär oder im linksventrikulären Ausflusstrakt, wird bei etwa einem Viertel bis einem Drittel der Patienten mit HCM beschrieben.
- Liegt eine beidseitige oder isoliert rechtsseitige Ausflusstraktobstruktion vor, muss differenzialdiagnostisch an eine systemische Ursache, insbesondere an eine RASopathie, gedacht werden.

Pathophysiologie, Hämodynamik – Dilatative Kardiomyopathie

- Bei der DCM ist das Herzzeitvolumen reduziert.
- Bei der DCM ist immer die linke Herzkammer betroffen, die rechte Herzseite kann ebenfalls betroffen sein.

Pathophysiologie, Hämodynamik – Andere Kardiomyopathien / Mischformen

- Bei der restriktiven Kardiomyopathie besteht eine diastolische Relaxationsstörung mit Vergrößerung der Vorhöfe.
- Bei der arrhythmogenen Kardiomyopathie können ventrikuläre Rhythmusstörungen unabhängig von einer ventrikulären Dysfunktion auftreten.
- Bei der linksventrikulären Non-Compaction Kardiomyopathie ist die systolische Ventrikelfunktion eingeschränkt.
- Bei der linksventrikulären Non-Compaction Kardiomyopathie mit eingeschränkter Ventrikelfunktion besteht ein erhöhtes Risiko für Rhythmusstörungen und kardioembolische Ereignisse.

5.3.3 Non-compaction Kardiomyopathie

Der klinische Verlauf bei myokardialer Non-compaction Kardiomyopathie ist variabel und abhängig vom Ausmass der Einschränkung der Ventrikelfunktion (11).

6. Körperliche Befunde und Leitsymptome

6.1 Hypertrophe Kardiomyopathie

Säuglingsalter und Adoleszenz sind die beiden häufigsten Zeitpunkte, zu denen sich die Erkrankung im Kindes- und Jugendalter manifestiert .

Im Säuglingsalter führen die klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz und ein Herzgeräusch oft zur Diagnosestellung (13, 47). Bei einer Ausflusstrakt- oder intraventrikulären Obstruktion ist ein Systolikum auskultierbar. Ausdruck von Ausflussobstruktionen, aber auch von Herzzrhythmusstörungen können im späteren Kindesalter Leistungsminderung, Dyspnoe, Thoraxschmerz, Präsynkopen, Synkopen und Palpitationen sein (48, 49). Der plötzliche Herztod – insbesondere im Jugendalter - kann bei einer HCM als erstes Symptom auftreten (50).

6.2 Dilatative Kardiomyopathie

Die Herzinsuffizienz ist das führende klinische Zeichen der dilatativen Kardiomyopathie. Als weitere Symptome können ventrikuläre oder supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen und im Spätstadium thrombembolische Ereignisse auftreten. Insgesamt ist das klinische Erscheinungsbild abhängig vom Grad der linksventrikulären Dysfunktion. Es kann vom Fehlen jeglicher Symptome bis hin zur akuten Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock reichen (51). Säuglinge präsentieren sich typischerweise mit Tachydyspnoe, Trinkschwäche, Gedeihstörung und Schwitzen bei der Nahrungsaufnahme. Bei älteren Kindern stehen Abgeschlagenheit, Leistungsschwäche und -knick sowie Belastungsdyspnoe im Vordergrund. Bei zunehmender linksventrikulärer Funktionsstörung kann es zu peripheren Ödemen, Pleuraergüssen, Aszites und Ruhedyspnoe kommen. Bei der körperlichen Untersuchung können sich neben einer Tachykardie abgeschwächte Pulse, Zeichen der Dyspnoe, eine Hepatomegalie, Hinweise für Aszites sowie periphere Ödeme nachweisen lassen. Auskultatorisch können sich das Systolikum einer Mitralinsuffizienz und feuchte Rasselgeräusche über der Lunge finden. Nicht selten wird daher die Symptomatik zunächst als pulmonale Erkrankung fehlgedeutet. Bei weiterer Progression kann es zu respiratorischem Versagen, Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion, Sepsis, Arrhythmien, pulmonaler Hypertonie und zerebrovaskulären Komplikationen kommen (52, 53). Pathogene genetische Varianten im *LMNA* Gen gehen dabei mit einem erhöhten Risiko von supraventrikulären und

ventrikulären Arrhythmien bis hin zum plötzlichen Herztod einher (54). Daher kommt dem Familienscreening eine besondere Bedeutung zu. (55).

6.3 Andere Kardiomyopathien / Mischformen

6.3.1 Restriktive Kardiomyopathie

Häufig finden sich Zeichen der Herzinsuffizienz (56, 57). Andere klinische Manifestationen können Herzrhythmusstörungen, Synkopen oder ein überlebter plötzlicher Herztod sein (56, 57). Die meisten Symptome und Befunde sind Folge erhöhter ventrikulärer Füllungsdrücke. Typisch sind eine Belastungsdyspnoe und/oder eine pulmonale Hypertonie durch eine pulmonale Stauung, sowie eine Hepatomegalie und periphere Ödeme durch rechtsventrikuläre Stauung (51).

6.3.2 Arrhythmogene Kardiomyopathie

Die klinischen Symptome sind bei Kindern variabel (58). Synkopen oder Palpitationen können ein anamnestischer Hinweis sein. Ein typisches, gravierendes Symptom ist das plötzliche Auftreten maligner, ventrikulärer Arrhythmien (59). Die arrhythmogene Kardiomyopathie ist damit eine häufige Ursache für den plötzlichen Herztod, insbesondere im jungen Erwachsenenalter (58), (9). Neben den Rhythmusstörungen können aber auch Herzinsuffizienzzeichen auftreten (3)

6.3.3 Non-compaction Kardiomyopathie

Bei eingeschränkter Ventrikelfunktion sind Zeichen der Herzinsuffizienz, Arrhythmien, Synkopen, EKG-Auffälligkeiten oder ein Herzgeräusch typische Befunde (51, 60). Asymptomatische Patienten werden nicht selten erst im Rahmen eines Familienscreenings diagnostiziert. Patienten mit Non-compaction-Kardiomyopathie bei Barth-Syndrom können zusätzlich eine Myopathie der Skelettmuskulatur, eine Neutropenie, Laktatazidose und Wachstumsverzögerung aufweisen.

Kernaussage 3: Leitlinie Primäre Kardiomyopathien

Körperliche Befunde und Leitsymptome

Hypertrophe Kardiomyopathie



- Säuglingsalter und Adoleszenz sind die beiden häufigsten Zeitpunkte, zu denen sich die HCM im Kindes- und Jugendalter manifestiert.
- Klassische Leitsymptome bei HCM beinhalten Leistungsminderung, Palpitationen, Synkopen, oder thorakale Schmerzen.
- Ein lageabhängiges Systolikum oder ein durch Valsalva oder körperliche Belastung induziertes Systolikum kann bei HCM Hinweis auf eine Ausflusstrakt-/ intraventrikuläre Obstruktion sein.

Dilatative Kardiomyopathie

- Die Herzinsuffizienz ist das führende klinische Zeichen der DCM.

Andere Kardiomyopathien / Mischformen

- Bei der restriktiven Kardiomyopathie finden sich oft Symptome der Herzinsuffizienz, es können aber auch primär andere Symptome wie Arrhythmien oder Synkopen vorkommen.
- Bei der arrhythmogenen Kardiomyopathie sind Palpitationen, Synkopen, oder der plötzliche Herztod häufiges erstes Leitsymptom.
- Bei der linksventrikulären Non-Compaction Kardiomyopathie sind Herzinsuffizienzzeichen und Herzrhythmusstörungen häufige Symptome.

7. Diagnostik

7.1 Zielsetzung

Ziel der Diagnostik sind der Nachweis und die genaue Beschreibung der Kardiomyopathie, der Ausschluss von Differenzialdiagnosen, die sekundär zu einer ventrikulären Hypertrophie führen (arterielle Hypertonie, strukturelle Herzerkrankungen) oder der Nachweis erworbener Kardiomyopathien im Rahmen infektiöser, (medikamenten-) toxisch bedingter oder endokrinologischer Erkrankungen. Weiterhin dienen die aufgeführten diagnostischen Verfahren zur Abschätzung der Prognose und Planung der Therapie.

7.2 Bewertung der diagnostischen Verfahren

7.2.1 Elektrokardiogramm

Die Ableitung des 12-Kanal-EKGs und Langzeit-EKGs gehört zur Standarddiagnostik bei V. a. Kardiomyopathie.

7.2.1.1 Hypertrophe Kardiomyopathie

Im EKG können Zeichen einer Linkshypertrophie und Repolarisationsstörungen bestehen. Im Vergleich zu den im Erwachsenenalter angewandten Kriterien (Sokolow-Lyon-Index, Cornell-Kriterium) scheinen spezifische Hypertrophiemarker (R in aVL + S in $V_2 > 23$ mm) für das Kindesalter eine höhere Sensitivität zu haben (61). Ein P-sinistroatriale weist auf einen vergrößerten Vorhof bei diastolischer Funktionsstörung hin.

Bei der apikalen Form der HCM können sich im EKG Repolarisationstörung mit hohen invertierten T-Wellen in den anterolateralen Ableitungen (insbesondere in V_4 und V_5) zeigen (62).

Langzeit- und Belastungs-EKG (Ergometrie oder Spiroergometrie) decken Herzrhythmusstörungen auf.

Erregungsleitungsstörungen und ventrikuläre Präexzitation sind insbesondere mit hypertropher Kardiomyopathie im Rahmen von Speichererkrankungen oder Mitochondriopathien assoziiert (63).

7.2.1.2 Dilatative Kardiomyopathie

Das EKG ist unspezifisch, es kann Zeichen der Linksherzbelastung, Repolarisationsstörungen und Arrhythmien aufweisen oder weitgehend normal sein.

7.2.1.3 Andere Kardiomyopathien / Mischformen

7.2.1.3.1 Restriktive Kardiomyopathie

Das EKG zeigt ein P-dextroatriale oder P-biatriale als Zeichen der Vorhofbelastung und in fortgeschrittenen Krankheitsstadien Erregungsrückbildungsstörungen. Ferner sind Erregungsausbreitungsstörungen und Zeichen der biventrikulären Hypertrophie beschrieben.

7.2.1.3.2 Arrhythmogene Kardiomyopathie

Wesentliche EKG- und Arrhythmiekriterien bei der ARVC sind den modifizierten Task-Force-Kriterien aus dem Jahr 2010 (64) und aktuellen Modifikationen zu entnehmen (5), (6) (siehe auch im Anhang Punkt 1). Sie beinhalten Repolarisationsstörungen, Erregungsbildungs- und -ausbreitungsstörungen sowie Arrhythmien (64). Zu beachten sind insbesondere: QRS-Verbreiterung >110 msec, Rechtsschenkelblock, Epsilon-Welle, T-Welleninversion in den rechtspräkordialen Ableitungen $V_1 - V_3$ (bei Patienten über 14 Jahre), ventrikuläre Extrasystolen und Tachyarrhythmien (64). Prinzipiell sind diese Kriterien für Kinder und Jugendliche nicht validiert. Grundsätzlich müssen bei Anwendung der vorgenannten Kriterien die altersabhängigen Normwerte berücksichtigt werden (65).

7.2.1.3.3 Non-compaction Kardiomyopathie

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

7.2.2 Echokardiographie

Neben der Größe der Herzhöhlen können Wanddicke sowie systolische und diastolische Funktion der Herzkammern echokardiographisch gut erfasst werden. Dabei werden neben Standardmethoden mit Erfassung von Ejektions- oder Verkürzungsfraktion zunehmend neuere Techniken wie das Speckle tracking zur Funktionsanalyse eingesetzt (3). Die Speckle tracking Echokardiographie (STE)

erlaubt eine Beurteilung regionaler und globaler myokardialer Deformation und kann möglicherweise früher als die genannten Standardmethoden eine Veränderung der Herzfunktion anzeigen (66). Darüber hinaus können frühe Funktionsstörungen, insbesondere diastolische Dysfunktionen, im Gewebedoppler erkannt werden.

Zur Kalkulation der z-scores stehen mehrere Rechner zur Verfügung (siehe Punkt 7 im Anhang). Es sollte darauf geachtet werden, einen Rechner zu verwenden, der in einer Population validiert wurde, die dem Patienten ähnlich ist. Zur Verlaufsbearbeitung sollte bei einem Patienten immer der gleiche Rechner verwendet werden.

7.2.2.1 Hypertrophe Kardiomyopathie

Die echokardiographische Beurteilung sollte die in Tabelle 3 aufgelisteten Parameter enthalten (67).

7.2.2.2 Dilatative Kardiomyopathie

Die echokardiographische Beurteilung sollte die in Tabelle 3 aufgelisteten Parameter enthalten (66, 68).

7.2.2.3 Andere Kardiomyopathien / Mischformen

7.2.2.3.1 Restriktive Kardiomyopathie

Die echokardiographische Untersuchung ist wegweisend, sie zeigt die Vergrößerung der beiden Vorhöfe bei oft normal groß wirkenden Ventrikeln mit erhaltener systolischer, aber gestörter diastolischer Funktion (69, 70). Es sollte bedacht werden, dass die verschiedenen cut-off Werte zur Ventrikelfunktion von Erwachsenen (71) nicht automatisch auf Kinder übertragen werden können (72).

7.2.2.3.2 Arrhythmogene Kardiomyopathie

Die Möglichkeiten des echokardiographischen Nachweises einer ARVC sind auf sehr ausgeprägte Formen beschränkt (73). Bei der ARVC sind der vergrößerte rechte Ventrikel und die dünne rechtsventrikuläre Wand mit eingeschränkter Pumpfunktion darstellbar. Selten ist allein der linke Ventrikel betroffen oder es besteht ein biventrikulärer Befall. Echokardiographisch kann eine vorwiegend linksventrikuläre Beteiligung mit einer DCM verwechselt werden, wobei es überwiegend zu einer eher milden Vergrößerung und systolischen Dysfunktion des linken Ventrikels kommt (74).

7.2.2.3.3 Non-compaction Kardiomyopathie

Bei reduzierter systolischer Ventrikelfunktion gelingt im Farbdoppler ergänzend eine Darstellung von Blutfluss zwischen dem linksventrikulären Cavum und den Rezessus (41, 75). Die NCCM geht mit diastolischer und/oder systolischer Funktionsstörung einher (9). Liegt keine funktionelle Beeinträchtigung vor, handelt es sich um eine morphologische Variante und sollte nicht als „Kardiomyopathie“ beschrieben werden (76).

Die echokardiographische Beurteilung sollte die in Tabelle 3 aufgelisteten Parameter enthalten (67), (69, 70).

Phänotyp	Echokardiographische Parameter	Anmerkungen
Hypertrophe Kardiomyopathie	<ul style="list-style-type: none"> – Linksventrikuläre Dimensionen (LVEDD, LVESD) – Enddiastolische linksventrikuläre Wanddicke (Septum, inferiore und inferolaterale Hinterwand, maximale Wanddicke) – Verteilungsmuster der Hypertrophie (asymmetrisch, konzentrisch, apikal) – Vorhandensein einer rechtsventrikulären Hypertrophie (subkostale o. parasternale Achse)? – systolische Vorwärtsbewegung der Mitralklappe (SAM)? – andere Auffälligkeiten der Mitralklappe ? (u. a. Elongation der Segel, akzessorisches Gewebe) und der Papillarmuskeln (u. a. Hypertrophie) (2) – linksventrikuläre Obstruktion (meist subaortal, aber auch mittventrikulär o. selten apikal) mittels PW- und Farb-Doppler? CW-Doppler zur Bestimmung des Spitzendruckgradienten – Bei symptomatischen Patienten mit LVOT-Gradienten < 30 mmHg in Ruhe Provokation eines dynamischen Druckgradienten durch Valsalva-Manöver oder Stress-Echokardiographie (physiologisch, nicht medikamentös)(77) – Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und, wenn möglich, der systolischen strain und strain rate-Werte mittels speckle tracking. – Mitralklappeneinstromprofil – Frühdiastolische Gewebedopplergeschwindigkeiten auf der lateralen und septalen Seite des Mitralklappenannulus, E/e' – Geschwindigkeit der Trikuspidalklappeninsuffizienz (CW-Doppler) – Vorhofdiameter – Flussgeschwindigkeiten in den Pulmonalvenen 	Eine biventrikuläre Hypertrophie sowie ein stärkeres Ausmaß der Hypertrophie findet sich häufiger bei RASopathien (21, 78)
Dilatative Kardiomyopathie	<ul style="list-style-type: none"> – Linksventrikuläre Dimensionen und Wanddicke (LVEDD, LVESD, LVPWd, LVPWs, IVSd, IVSs) – Biplane Ejektionsfraktion (EF <45% = systolische Funktionsstörung) 	Die Bestimmung von E/e' gilt als Goldstandard zur Erfassung der diastolischen Funktion (79). Dabei

	<ul style="list-style-type: none"> – linksventrikuläre strain und strain rate-Werte mittels speckle tracking (Nachweis von Frühstadien kardialer Funktionseinschränkungen)(66, 68) – Vorliegen einer Mitralinsuffizienz – Koronarabgänge (Ausschluß: Bland-White-Garland Syndrom). – Abschätzung des pulmonalarteriellen Drucks durch Doppler-Quantifizierung der Pulmonal- oder Trikuspidalinsuffizienz – Gewebedoppler zur Bestimmung des Füllungsindex E/e' 	ist jedoch ist die Altersabhängigkeit zu berücksichtigen (80)
Restriktive Kardiomyopathie	Beurteilung der diastolischen Funktion mit (69, 70): <ul style="list-style-type: none"> – Bestimmung von e' (septal und lateral im Gewebedoppler) – E/e' – Linksatrialer Größe – E/A-Ratio – v_{max} der Trikuspidalinsuffizienz zur Abschätzung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks – Linksventrikulärer Dimensionen und Wanddicke (LVEDD, LVESD, LVPWd, LVPWs, IVSd, IVSs) – Linkventrikulärer biplaner Ejektionsfraktion – Linksventrikulärer strain und strain rate-Werte mittels speckle tracking 	Die longitudinalen, radialen und zirkumferentiellen strain-Werte helfen eine restriktive Kardiomyopathie von einer Perikarditis constrictiva abzugrenzen (81).

Tabelle 3: Echokardiographische Fragestellungen und Parameter bei Kardiomyopathien; LVEDD: Linksventrikulär enddiastolischer Diameter; LVESD: Linksventrikulär endsystolischer Diameter; SAM: systolische Vorwärtsbewegung der Mitralklappe; PW-Doppler: pulsed-wave-Doppler; CW-Doppler: continuous-wave-Doppler; LVOT: Linksventrikuläre Ausflußtraktobstruktion; LVPWd: Linksventrikuläre enddiastolische Hinterwanddicke; LVPWs: Linksventrikuläre endsystolische Hinterwanddicke; IVSd: Linksventrikuläre enddiastolische interventrikuläre Septumdicke; IVSs: Linksventrikuläre endsystolische interventrikuläre Septumdicke.

7.2.3 Spiroergometrische und ergometrische Untersuchung

Die spiroergometrische Untersuchung hat bei Kardiomyopathien insbesondere zur Objektivierung der Leistungsfähigkeit und zur Evaluierung des Blutdruckverhaltens (insbesondere als möglichen Hinweis einer Belastungsobstruktion bei HCM), des Auftretens belastungsabhängiger Rhythmusstörungen, sowie belastungsabhängiger Repolarisationsstörungen einen Stellenwert. Für die letzteren drei Punkte ist eine ergometrische Untersuchung ausreichend. Für den ersten Punkt kann ein 6-Minuten Gehtest durchgeführt werden, wenn eine spiroergometrische Untersuchung nicht durchführbar ist.

7.2.4 Röntgen-Thoraxaufnahme

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

Dagegen ist bei Patienten mit Zeichen der kardialen Dekompensation eine Röntgen-Thoraxaufnahme indiziert. Patienten mit dilatativer und restriktiver Kardiomyopathie zeigen typischerweise eine Kardiomegalie und Stauungszeichen (82). Dieses kann auch für Patienten mit Non-compaction Kardiomyopathie mit linksventrikulärer Dysfunktion zutreffen.

7.2.5 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie und Computertomographie

Ein kürzlich publiziertes Consensus Statement der Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) gibt einen detaillierten Überblick über den Einsatz der CMRT bei pädiatrischen Patienten mit Kardiomyopathien (83). Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Sedierung oder Allgemeinanästhesie für die CMRT-Untersuchung benötigen, sollte eine Nutzen-Risiko-Abschätzung erfolgen.

Die Durchführung eines Kardio-CT ist oft ohne Sedierung/Allgemeinanästhesie möglich und ist zu erwägen, wenn Kontraindikationen gegen die Durchführung einer CMRT bestehen (z. B. bei Vorhandensein eines ICD), insbesondere zum Ausschluss von Koronaranomalien bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Als nichtinvasive Methode zum Nachweis von Myokardbrücken kommt insbesondere die Kardio-CT zur Anwendung (84).

CMRT Referenzwerte für das Kindes- und Jugendalter sind nur begrenzt verfügbar. In einer Übersichtsarbeit finden sich Angaben für das Erwachsenen- und Kindesalter (85). Jüngere Arbeiten liefern darüber hinaus volumetrische Referenzwerte für Neugeborene und Referenzwerte für die Myokarddicke (86, 87).

7.2.5.1 Hypertrophe Kardiomyopathie

Die CMRT erlaubt im Vergleich zum TTE genauere und besser reproduzierbare Messungen der linksventrikulären Wanddicke (88). Die CMRT erlaubt ferner eine Beurteilung des linksventrikulären Ausflusstraktes sowie des intraventrikulären Cavums und eventuell vorliegender Anomalien der Mitralklappe und kann daher bei Patienten mit HOCM zusätzliche Informationen zur Echokardiographie liefern (89, 90). Erste

Arbeiten weisen darauf hin, dass der Nachweis von Late Enhancement auch bei Kindern und Jugendlichen einen prognostischen Stellenwert hat und häufiger mit unerwünschten Ereignissen (ventrikuläre Tachykardie, Tod, adäquater Schock bei ICD-Träger) verbunden ist.

Die CMRT ist indiziert :

1. Bei V. a. eine HCM, wenn die echokardiographischen Befunde nicht eindeutig sind.
2. Bei Sportlern, bei denen ein physiologisches Remodeling von einer hypertrophen Kardiomyopathie abgegrenzt werden soll (91).
3. Zum Ausschluß systemischer Erkrankungen.
4. Zur Risikostratifizierung (maximale Wanddicke, Vorhandensein und Ausmaß von LGE, systolische Ventrikelfunktion).
5. Zur Verlaufsbeurteilung (Veränderungen der Wanddicke, Ausmaß von LGE, systolische Ventrikelfunktion), ca. alle 3 Jahre.

7.2.5.2 Dilatative Kardiomyopathie

Die CMRT kann durch den Nachweis ödematöser Veränderungen zur Unterscheidung einer DCM von einer Myokarditis beitragen (83). Ein erweitertes T1- und T2 mapping erlaubt die Abgrenzung von anderen infiltrativen oder interstitiellen Erkrankungen und erlaubt eine Prognoseabschätzung zumindest im Erwachsenenalter (92). Auch ein Koronarfehlabgang kann in der Regel erkannt werden. Ist dieses nicht möglich, kann ein koronares CT oder alternativ eine Herzkatheteruntersuchung erfolgen.

Bei Vorliegen einer positiven Familienanamnese und echokardiographisch nicht eindeutigen Befunden kann die CMRT durch eine genaue Größen- und Funktionsbestimmung der Ventrikel und den Nachweis struktureller myokardialer Veränderungen (Late Enhancement) die Diagnose sichern.

7.2.5.3 Andere Kardiomyopathien / Mischformen

7.2.5.3.1 Restriktive Kardiomyopathie

Eine CMRT kann bei der Diagnosestellung helfen und die Erkrankung von einer Perikarditis constrictiva abgrenzen (69, 93, 94). Es zeigt sich das typische Erkrankungsbild mit vergrößerten Vorhöfen und im Verhältnis dazu kleinen Ventrikeln.

7.2.5.3.2 Arrhythmogene Kardiomyopathie

Zu den zuletzt 2010 revidierten und 2020 aktualisierten diagnostischen Kriterien der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie gehören als Parameter, die mittels CMRT erfasst werden können (5), (6):

- Die regionale RV-Akinesie, RV-Dyskinesie oder RV-Vorwölbung.
- Die globale RV-Vergrößerung oder eine reduzierte RV-Funktion (nach Alter, Geschlecht und BSA-basierten Normwerten).

Die Bedeutung dieser Kriterien für die Diagnosestellung wurde in einer Studie bei 142 Kindern bestätigt (73).

Late Enhancement Aufnahmen können im Einzelfall diagnostisch und prognostisch wertvoll sein (94). Die CMRT kann auch eine linksventrikuläre Beteiligung oder einen alleinigen linksventrikulären Befall (z. B. bei genetischer Variante Desmoplakin) nachweisen.

7.2.5.3.3 Non-compaction Kardiomyopathie

Mit der CMRT steht eine geeignete Bildgebungsmethode zur Verfügung, die neben der ventrikulären Funktionsbeurteilung die Ausdehnung und das Ausmaß des myokardialen Noncompaction darstellt und die Detektion fibrotischer Areale ermöglicht (95). Der Nachweis eines Late Enhancements kann bei der Risikostratifizierung helfen.

7.2.6 Molekulargenetische Diagnostik

Die Fortschritte der molekulargenetischen Diagnostik haben in den letzten Jahren zu einer erheblichen Zunahme der Aufklärungsrate genetischer Ursachen der kindlichen Kardiomyopathien geführt.

Vor Indikationsstellung zur Durchführung einer molekulargenetischen Diagnostik bei Erkrankten sollten neben der Möglichkeit einer genetischen Beratung folgende Aspekte berücksichtigt werden, da sie die Wahrscheinlichkeit des Auffindens einer genetisch-bedingten Ursache erhöhen:

1. Erhebung einer detaillierten Familienanamnese über drei Generation unter Berücksichtigung möglicher Vererbungsmuster und Phänokopien (z.B. Infektiöse Ursachen, exogene Faktoren).

2. Detaillierte körperliche Untersuchung. Insbesondere sollte geklärt werden, ob weitere Organsysteme betroffen sind.
3. Kinderkardiologische bzw. kardiologische Untersuchung erstgradig ggf. auch zweitgradig Verwandter, inklusive der Kinder. Dies umfasst eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung, EKG und Echokardiographie.

Aufgrund der heterogenen Genese der kindlichen Kardiomyopathien und der unterschiedlichen molekulargenetischen Testverfahren (verschiedene Multi-Gen-Panel, Exomsequenzierung und Genomsequenzierung) variiert die Aufklärungsquote erheblich.

Um eine möglichst hohe Aufklärungsrate zu erreichen, sollten neben den Informationen aus der Anamnese und der körperlichen Untersuchung folgende Aspekte vor der Wahl des molekulargenetischen Testverfahrens berücksichtigt werden:

1. Die Multi-Gen-Paneluntersuchung wird am häufigsten als erste Untersuchung bei den kindlichen Kardiomyopathien durchgeführt. Nach derzeitigem Kenntnisstand kann mittels der Multi-Gen-Paneluntersuchung im Kindesalter bei 26 % bis 63 %, abhängig von Altersgruppe und klinischen Merkmalen, Art des angewandten Tests und der Art der Variantenklassifizierung eine genetische Ursache identifiziert werden (14), (96), (97), (98), (99). Bei der HCM wird in ca. 30 % bei sporadischen und ca. 60 % bei familiären Fällen eine genetische Ursache nachgewiesen (100), (101). Bei der DCM liegt die Aufklärungsquote bei ca. 30 % - 50 % (97), (98), (99).
2. Die Aufklärungsquote für die Multi-Gen-Paneluntersuchung ist für die kindlichen Kardiomyopathien aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes niedriger als bei Erwachsenen. Daher kann es sinnvoll sein, ein virtuelles Panel zu verwenden, um die Aufklärungsquote zu verbessern (102). Bei einem virtuellen Panel wird eine Exomsequenzierung oder auch Genomsequenzierung durchgeführt. Je präziser die Phänotypbeschreibung, um so höher kann dabei die Aufklärungsquote ausfallen. Die Verwendung von Human Phenotype Ontology (HPO) Terms (103) ermöglicht eine Phänotyp-basierte Auswertung, die gegebenenfalls auch zunächst nicht erwogenene Differenzialdiagnosen einschließt. Dieses Vorgehen erlaubt eine indikations-basierte Erweiterung der

Diagnostik, geht jedoch auch mit einer vermehrten Anzahl Zusatzbefunden einher, so dass im Vorfeld eine detaillierte Aufklärung der Eltern und Jugendlichen/Kinder selbst über etwaige medizinische relevante Zusatzbefunde erfolgen muss. Es ist festzuhalten, dass aussagekräftige Vergleiche hinsichtlich der Aufklärungsquote und der Kosten im Kindesalter zwischen virtuellen Multi-Gen-Panel und einer herkömmlicher Multi-Gen-Paneluntersuchung bisher nicht vorliegen.

3. Vor Durchführung einer Exomuntersuchung sollte überlegt werden, ob eine vorherige Stufendiagnostik mittels Chromosomenanalyse bzw. Array-CGH sinnvoll ist. Dies ist insbesondere bei Hinweisen auf ein syndromales Geschehen sinnvoll. Bei bestimmten Ethnien ist die Exom- oder Genomsequenzierung mit einer höheren Aufklärungsquote der Erkrankung assoziiert (104), z. B. bei Nordeuropäern.
4. Ein Trio-Exom stellt eine Untersuchung von Patient und Eltern dar, womit Neumutationen von vererbten genetischen Varianten abgegrenzt werden können. Außerdem können gefundene Varianten dadurch besser in ihrer krankheitsverursachenden Bedeutung beurteilt werden.

Generell gilt, dass die Durchführung einer molekulargenetischen Untersuchung unter Berücksichtigung des Gendiagnostikgesetzes (Gendiagnostikgesetz, gültig seit 01.02.2010) erfolgen muss. Eine genetische Diagnostik kann bereits intrauterin an Material des Feten erfolgen, wobei hierbei die gesetzlichen Grundlagen vorgeburtlicher Untersuchungen zu beachten sind (GenDG §15, Richtlinien der Gendiagnostikkommission und Schwangerschaftskonfliktgesetz – SchKG).

Die Klassifizierung von krankheitsverursachenden Varianten erfolgt standardisiert in Übereinstimmung mit den Kriterien des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) und den Gen-spezifischen Anpassungen (105), (106), (107).

Im Rahmen der Befundmitteilung sollte allen Patienten und ihren Familien eine humangenetische Beratung angeboten werden. Unter Berücksichtigung der Befundkonstellation können sich unterschiedliche Vorgehensweisen ergeben (Details siehe Anhang).

7.2.7 Endomyokardbiopsie

Endomyokardbiopsien (EMB) sollten bei Kindern immer dann in Erwägung gezogen werden, wenn eine neu diagnostizierte Herzinsuffizienz unklarer Genese vorliegt, insbesondere bei unauffälligem molekulargenetischen Befund. Unter der Annahme, dass die Mehrheit der kardialen Erkrankungen den gesamten Herzmuskel betrifft, ist zu erwarten, dass EMB sowohl aus dem rechten als auch aus dem linken Ventrikel repräsentative histopathologische Ergebnisse liefern. Zur Minimierung des „sampling errors“ der histopathologischen Diagnostik sollten 4–5 Biopsien in Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet werden. Die histopathologische Diagnose erfolgt in der Regel an Hämatoxylin-Eosin bzw. zur Beurteilung der Fibrose auch an Masson-Trichrom-Färbung gefärbten Präparaten. Zudem können an Formalin-fixiertem Herzmuskelgewebe immunhistologische Färbungen z.B. zur Differenzierung von Entzündungszellinfiltraten und molekulargenetische Untersuchungen zum Nachweis infektiöser Erreger (Viren, Bakterien, Parasiten) durchgeführt werden, welche für die Differenzialdiagnose von Kardiomyopathien unter ätiopathogenetischen Gesichtspunkten bedeutsam sind. Hierdurch gelingt die Abgrenzung einer infektiösen inflammatorischen Kardiomyopathie / Myokarditis von einer familiären (genetisch bedingten) DCM. Auch zur Abklärung einer konzentrischen Hypertrophie kann die Diagnostik durch EMB hilfreich sein, wenn neben einer primären HCM auch Speichererkrankungen und Mitochondriopathien differenzialdiagnostisch infrage kommen. Zudem kann ein dilatativer Phänotyp, der sich im Verlauf einer HCM entwickeln kann, unter morphologischen Gesichtspunkten nur bei sicherem Nachweis einer Texturstörung von einer DCM oder ischämischen Kardiomyopathie differenziert werden. Auch wenn klinisch eine restriktive Kardiomyopathie vorliegt, sollte bei Kindern eine Speicherkrankheit ausgeschlossen werden. EMB sind hierbei zur Diagnosesicherung einer Glykogenose, Hämochromatose, einer lysosomalen Speichererkrankung oder auch einer Fibroelastose unerlässlich, solange keine gesicherte molekulargenetische Diagnostik vorliegt. Wenn Echokardiographie und CMRT keine eindeutige Diagnose ermöglichen, können rechtsventrikuläre EMB den Nachweis pathognomonischer fibrolipomatöser Veränderungen erbringen, die auf das Vorliegen einer arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie schließen lassen, da sie neueren Erkenntnissen entsprechend häufig auch biventrikulär auftritt.

7.2.8 Herzkatheteruntersuchung

Eine Herzkatheteruntersuchung ist selten zur Beurteilung der Morphologie bei Kardiomyopathien im Kindesalter erforderlich. Ihre diagnostische Bedeutung besteht in der Beurteilung der Hämodynamik, der Erfassung des pulmonalen Gefäßwiderstands und der Gewinnung von Endomyokardbiopsien (s.o.).

7.2.8.1 Hypertrophe Kardiomyopathie

Eine Herzkatheteruntersuchung mit linksventrikulärer Angiographie und Koronarangiographie kann zur Behandlungsplanung bei obstruktiven Formen indiziert sein. Zur invasiven Bestimmung des Ruhe- und Provokationsgradienten mittels Valsalva-Manöver sowie beim postextrasystolischen Schlag ist eine simultane Druckmessung im linken Ventrikel und der Aorta ascendens erforderlich.

7.2.8.2 Dilatative Kardiomyopathie

Eine Herzkatheteruntersuchung ist nach klinischer Stabilisierung des Patienten in der Primärdiagnostik notwendig, um Koronararterienanomalien sicher auszuschließen und ggf. einen erhöhten pulmonalarteriellen Widerstand zu objektivieren, insbesondere bei der Prä-Transplantations-Diagnostik.

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

7.2.8.3 Andere Kardiomyopathien / Mischformen

7.2.8.3.1 Restriktive Kardiomyopathie

Die invasive Diagnostik ist bei der restriktiven Kardiomyopathie (RCM) nicht zwingend erforderlich, kann aber in Einzelfällen in der Differenzialdiagnose zwischen RCM, Speicherkrankheiten (Gewinnung von EMB) und konstriktiver Perikarditis notwendig sein. Bei geplanter Transplantation ist die Bestimmung des pulmonalarteriellen Widerstands notwendig.

7.2.8.3.2 Arrhythmogene Kardiomyopathie

Die invasive Diagnostik hat bei der Diagnostik der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie keine Bedeutung (5).

7.2.8.3.3 Non-compaction Kardiomyopathie

Die Diagnostik der NCCM ist eine Domäne der nicht-invasiven Bildgebung (TTE, CMRT, Kardio CT). Der invasiven Diagnostik kommt keine Bedeutung zu (108). Die Diagnostik der NCCM ist eine Domäne der nicht-invasiven Bildgebung (TTE, CMRT, Kardio CT). Der invasiven Diagnostik kommt keine Bedeutung zu (108).

7.2.9 Labordiagnostik

Die Basisdiagnostik sollte neben den Standardparametern eine Bestimmung des NT-pro/BNP und des hsTropT-Wertes miteinschließen, da diese kardialen Biomarker zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes geeignet sind. Die erweiterte Labordiagnostik dient der differenzialdiagnostischen Abklärung von infektiösen, metabolischen und anderen Systemerkrankungen. Insbesondere bei Manifestation einer Kardiomyopathie in den ersten Lebensmonaten, sollte eine Basis-Stoffwechseldiagnostik (organische Säuren im Urin, Aminosäure im Plasma und Acylcarnitinprofil) durchgeführt werden. Siehe auch Punkt 5 im Anhang. Eine erweiterte Stoffwechseldiagnostik sollte in enger Zusammenarbeit und Rücksprache mit Stoffwechselexperten durchgeführt werden. Vor Abnahme der jeweiligen Tests sollte Rücksprache mit dem entsprechenden Labor gehalten werden, damit Abnahme, Abnahmemedium und Transport adäquat durchgeführt werden.

Zur Notwendigkeit einer molekulargenetischen Diagnostik verweisen wir auf 7.2.5.

7.2.10 Fetale Echokardiographie

Die fetale Echokardiographie kann zur pränatalen Diagnostik bzw. der Stellung einer pränatalen Verdachtsdiagnose dienen. Bei Verdacht auf eine schwere Kardiomyopathie sollte frühzeitig der Kontakt mit einem in der Behandlung von Säuglingen und Kindern mit Kardiomyopathien erfahrenen kinder-kardiologischen Zentrum hergestellt werden.

7.3 Differenzialdiagnosen

7.3.1 Hypertrophe Kardiomyopathie

Bei hypertropher Kardiomyopathie sollten zunächst differenzialdiagnostisch ein struktureller Herzfehler, eine chronische Tachyarrhythmie, eine arterielle Hypertonie und eine physiologische Hypertrophie als Folge von Leistungssport ausgeschlossen

werden. Ferner sollte, je nach klinischem Erscheinungsbild und Anamnese, eine endokrinologische, toxikologische, oder medikamenten-assoziierte hypertrophe Kardiomyopathie ausgeschlossen werden.

7.3.2 Dilatative Kardiomyopathie

Differenzialdiagnostisch kommen für die dilatative Kardiomyopathie infektiöse oder immunologische Ursachen, Tachyarrhythmien, strukturelle Herzerkrankungen, insbesondere eine Ursprungsanomalie der Koronararterien (ALCAPA) und andere seltenere Ursachen in Frage. Punkt 6 im Anhang stellt die Übersicht der Differenzialdiagnosen bei dilatativer Kardiomyopathie dar.

7.4 Diagnostischer Algorithmus zur Abklärung von Kardiomyopathien

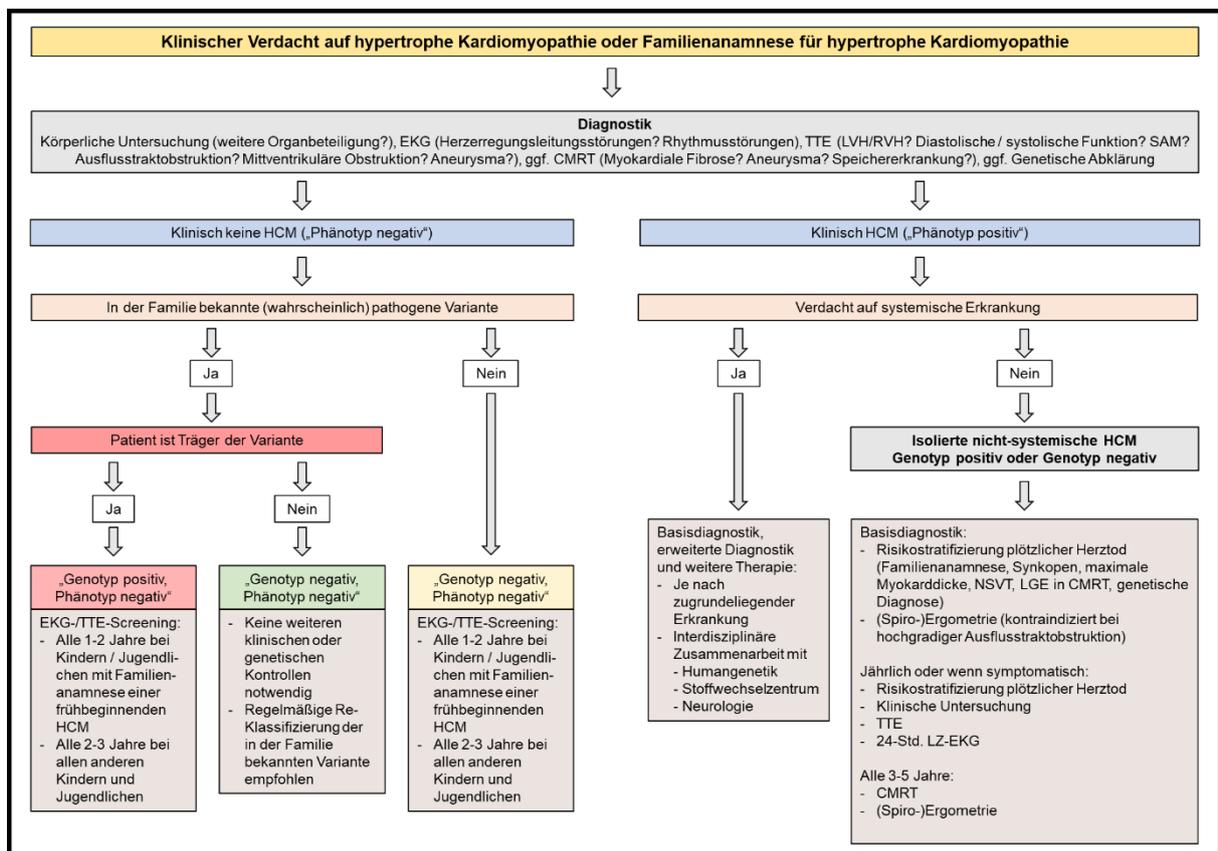


Abbildung 2: Abklärung einer hypertrophen Kardiomyopathie im Kindesalter (Details s. Text)

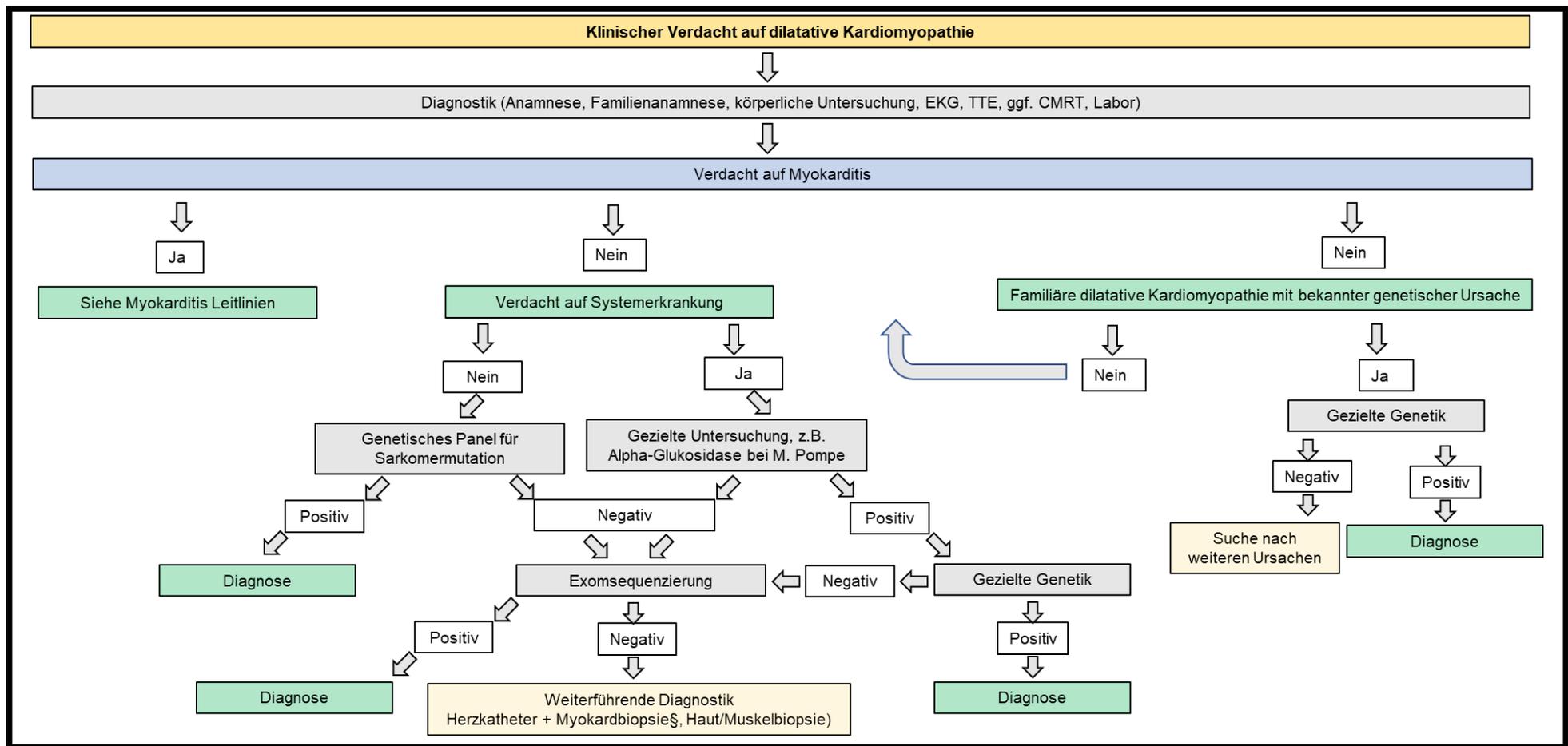


Abbildung 3: Abklärung einer dilatativen Kardiomyopathie im Kindesalter (Details s. Text). § Eine Biopsie sollte nach sorgfältiger Abwägung der Prozedurrisiken erfolgen. Besteht keine familiäre dilatative Kardiomyopathie mit bekannter genetischer Ursache (gebogener Pfeil), so sollte weiter mit "Verdacht auf Systemerkrankung – 'Ja' versus 'Nein'" verfahren werden.

Diagnostik

- Die Familienanamnese (Aborte, weitere betroffenen Familienmitglieder, Synkopen, plötzlicher Herztod) kann Hinweise auf das Vorliegen einer Kardiomyopathie geben.
- Die Ganzkörperuntersuchung dient zum Ausschluß von Ursachen für erworbene Kardiomyopathien und zur Evaluierung weiterer Organbeteiligung.
- Das EKG hilft bei der Klassifizierung unterschiedlicher Kardiomyopathien (z.B. bei typischen Merkmalen wie ventrikulärer Präexzitation oder Degenerierung des Herzerregungsleitungssystems), sowie bei der Detektion von Ischämien und Herzrhythmusstörungen.
- Bei der klinischen Diagnose einer arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie ist das EKG fester Bestandteil der Kriterien (Epsilonwelle, T-Negativierung rechtspräkordial bei Jugendlichen vor dem 14. Lebensjahr, ventrikuläre Extrasystolie;).
- Das 24-Std. Langzeit-EKG kann klinisch nicht-symptomatische ventrikuläre Rhythmusstörungen detektiert und dient zur Risikostratifizierung für den plötzlichen Herztod bei Kardiomyopathien.
- Die TTE ist das Mittel der Wahl zur Abklärung aller Kardiomyopathien im Kindesalter und dient zum Ausschluß eines strukturellen Herzfehlers.
- Die CMRT erlaubt exakte Vermessungen der Myokarddicke, der Ventrikelgröße, der Ventrikelfunktion und der myokardialen Fibrosierung und ist daher zur detaillierten Diagnostik aller Kardiomyopathien indiziert.
- Das humangenetische Beratungsgespräch und die molekulargenetische Diagnostik haben einen festen Stellenwert bei den primären Kardiomyopathien.
- Die EMB kann bei ungeklärten Fällen zur Diagnose führen.
- Die Labordiagnostik dient zum Ausschluss erworbener Ursachen, gibt Hinweise auf eine Systemerkrankung und erlaubt die Beurteilung der Schwere einer Herzinsuffizienz.

Empfehlung 2: Leitlinie Primäre Kardiomyopathie	
Diagnostik	DGPK
Die Familienanamnese über drei Generationen soll Informationen über gehäufte Aborte, weitere betroffenen Familienmitglieder, Synkopen und den plötzlichen Herztod bei Verwandten beinhalten.	Green
Eine spiroergometrische Untersuchung sollte unabhängig von der Schwere der Erkrankung und im weiteren Verlauf abhängig vom klinischen Befund durchgeführt werden.	Yellow
Kann die spiroergometrische Untersuchung nicht durchgeführt werden, sollte statt dessen ein 6-Minuten Gehstest erfolgen.	Yellow
Die TTE soll bei jeder klinischen Verlaufskontrolle durchgeführt werden.	Green
Bei der Wahl des Kalkulators für z-scores sollte ein Kalkulator basierend auf einem dem Patienten ähnlichen Normkollektiv gewählt werden.	Yellow
Bei der Ermittlung der z-scores soll im Verlauf konstant derselbe Kalkulator verwendet werden.	Green
Bei unklaren echokardiographischen Befunden oder unsicherer Diagnose sollte eine CMRT, unabhängig vom Alter des Patienten, durchgeführt werden.	Yellow
Sofern ohne Sedierung möglich, sollte bei jeder Art der Kardiomyopathie elektiv im Verlauf eine CMRT durchgeführt werden zur genauen ventrikulären Größen-, Funktions- und Muskelmassenbestimmung, sowie zur Information über strukturelle myokardiale Veränderungen (insbesondere Fibrose und Aneurysma).	Yellow
Je nach Schweregrad der Erkrankung sollte die CMRT zur Risikostratifizierung für den plötzlichen Herztod durchgeführt werden.	Yellow
Bei Verdacht auf Progression der Erkrankung sollte eine kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie durchgeführt werden.	Yellow
Vor Implantation eines ICD soll eine CMRT durchgeführt werden.	Green
Ein humangenetisches Beratungsgespräch soll bei jedem Patienten mit Kardiomyopathie angeboten werden.	Green
Ein humangenetisches Beratungsgespräch sollte allen Verwandten ersten Grades eines Patienten mit primärer Kardiomyopathie angeboten werden.	Yellow

Die molekulargenetische Untersuchung soll nach individueller Entscheidung und nach erfolgtem humangenetischen Beratungsgespräch bei Patienten mit der (Verdachts-) Diagnose einer primären Kardiomyopathie angeboten werden.	
Vor Durchführung einer molekulargenetischen Untersuchung sollte in einem interdisziplinären Ansatz (Kinderkardiologen – Humangenetiker – molekulargenetisches Labor – andere Spezialisten) die Auswahl des geeigneten Verfahrens abgestimmt werden.	
Im Rahmen der Befundmitteilung sollte allen Patienten und ihren Familien eine humangenetische Beratung angeboten werden.	
Die Endomyokardbiopsie sollte bei ungeklärten Fällen zur Diagnostik erwogen werden.	
Bei unklarer Hämodynamik oder bei schweren Formen der restriktiven Kardiomyopathie sollte die Herzkatheteruntersuchung zur weiteren Diagnostik durchgeführt werden.	
Eine umfassende Labordiagnostik inklusive Blutbild, Elektrolyte, Leber-, Nieren-, und Schilddrüsenwerte, NTproBNP und hsTropT soll bei Erstdiagnose und im weiteren Verlauf abhängig von Ursache der Kardiomyopathie, medikamentöser Therapie, und klinischer Symptomatik durchgeführt werden.	
Bei Verdacht auf Vorliegen einer fetalen Kardiomyopathie oder einer eingeschränkten Ventrikelfunktion soll eine detaillierte fetale Echokardiographie mit Beteiligung eines Kinderkardiologen durchgeführt werden.	
Ist ein Elternteil betroffen, sollte abhängig von der zugrundeliegenden familiären Kardiomyopathie des betroffenen Elternteils bei Schwangerschaft eine elektive fetale Echokardiographie durchgeführt werden.	
Bei pränatal diagnostizierter fetaler Kardiomyopathie und Behandlungswunsch der Eltern sollte die Entbindung in einem Kinderherzzentrum erfolgen.	

8. Therapie

8.1 Grundsätze / Ziele / Strategien der Behandlung

8.1.1 Prävention, Früherkennung, Sportscreening, Lebensstilmodifikation

Ist die Diagnose einer Kardiomyopathie gestellt, so muss aufgrund eines erhöhten Risikos für den plötzlichen Herztod, insbesondere im Jugendalter, eine Risikostratifizierung für das Auftreten lebensbedrohlicher Rhythmusstörungen durchgeführt werden (13, 14, 47).

Abhängig von der zugrundeliegenden Kardiomyopathie gelten unterschiedliche Kriterien zur Beurteilung des Arrhythmie-Risikos und Indikationstellung für die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD) als Primärprophylaxe.

Wir verweisen auf die aktuellen nationalen und internationalen Empfehlungen zur konkreten Risikostratifizierung und Prävention lebensbedrohlicher ventrikulärer Rhythmusstörungen bei Kardiomyopathien:

- Leitlinie Pädiatrische Kardiologie „Ventrikuläre Tachykardien und Prävention des plötzlichen Herztodes – Indikationen zur ICD Therapie“ (nur Kinder)
- 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death (Erwachsene, Kinder werden erwähnt) (109).
- 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy (Erwachsene, Kinder werden erwähnt) (110).
- 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death (Erwachsene, Kinder werden erwähnt) (111).

Bei einer HOCM gelten folgende Lebensstilmodifikationen als angebracht:

- 1) Vermeiden von Dehydrierung,
- 2) Vermeiden exzessiven Alkohol-Konsums,
- 3) Gewichtsabnahme bei Adipositas
- 4) Vermeidung jeglicher vasodilatativen Medikation (arteriell oder venös), inklusive Nitrate, Phosphodiesterase Typ 5 Hemmer, hochdosierte Diuretika und Kalziumantagonisten vom Dihydropyridine-Typ.

Bei Mitochondriopathien sollten Medikamente vermieden werden, die mit der Atemwegskettenfunktion interferieren und eine kritische Laktatazidose verursachen könnten. Im Falle einer Verlängerung des QTc Intervalls sollten QTc verlängernde Medikamente vermieden werden (<https://crediblemeds.org>).

Zu den Empfehlungen einer Endokarditisprophylaxe bei Kardiomyopathien verweisen wir auf die entsprechende DGPK Leitlinie („Infektiöse Endokarditis und Endokarditisprophylaxe“).

8.1.1.1 Risikostratifizierung lebensbedrohliche Rhythmsstörungen und plötzlicher Herztod bei Kindern und Jugendlichen mit HCM

Bei Kindern mit familiärer HCM gelten als gesicherte Risikofaktoren nach den US amerikanischen (111) und den europäischen Leitlinien

- ein früher Krankheitsbeginn,
- ein überlebter plötzlicher Herztod,
- plötzlicher Herztod in der Familie,
- nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardie im 24-Std. Langzeit-EKG (definiert als ≥ 3 aufeinanderfolgende ventrikuläre Schläge mit einer Frequenz von ≥ 120 / min) im Langzeit-EKG,
- rezidivierende Synkopen unklarer Ursache,
- eine schwere LV-Hypertrophie (enddiastolische Myokarddicke von mehr als 30 mm bei ausgewachsenen Jugendlichen oder z-score von mehr als 6 bei Kindern und nicht ausgewachsenen Jugendlichen,
- ein vergrößerter linker Vorhof und
- der Nachweis eines genetischen Defektes mit erhöhter Inzidenz des plötzlichen Herztodes.

Nicht in den Leitlinien verankert, aber durch Literatur mittlerweile gut belegt, ist die Assoziation ausgeprägter myokardialer Fibrosierung sowie multipler pathogener genetischer Varianten mit einem erhöhten Risiko für lebensbedrohliche Rhythmusstörungen. Diese Faktoren sollten daher bei der individuellen Risikoeinschätzung mitberücksichtigt werden.

Zwei validierte Rechner zur Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes können bei Kindern eingesetzt werden:

- 1) <https://hcmriskkids.org> (113)

Das Risiko wird nach Eingabe folgender klinischer Merkmale berechnet: Alter, Geschlecht, Gewicht, maximale myokardiale Wanddicke, Größe des linken Vorhofes, maximaler linksventrikulärer Ausflusstraktgradient, nicht-anhaltende ventrikuläre Rhythmusstörungen in den vergangenen 6 Monaten, sowie eine Synkope unerklärter Ursache in der Vergangenheit.

Dieser Risikokalkulator ist nicht validiert für Kinder und Jugendliche im Alter von unter 1 und über 16 Jahren, Kinder und Jugendliche mit vorausgegangener anhaltender ventrikulärer Tachykardie oder Kammerflimmern und für Kinder und Jugendliche mit einer HCM im Rahmen einer systemischen Erkrankung.

- 2) <https://primacycalculator.com>(112, 113)

Die berücksichtigten klinischen Merkmale umfassen: Alter, Größe, Gewicht, maximale Dicke des interventrikulären Septums, maximale Dicke der Hinterwand, Größe des linken Vorhofes, maximaler linksventrikulärer Ausflusstrakt-/intraventrikulärer Gradient, nicht-anhaltende ventrikuläre Rhythmusstörungen in den vergangenen 6 Monaten, sowie eine Synkope unerklärter Ursache in den vergangenen 6 Monaten.

Dieser Risikokalkulator ist nicht validiert für Patienten im Alter von über 18 Jahren und für Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie im Rahmen einer systemischen Erkrankung.

8.2 Medikamentöse Behandlung

8.2.1 Hypertrophe Kardiomyopathie

Mögliche Ziele einer medikamentösen Therapie bei der HCM sind

- 1) die Besserung von Symptomen,
- 2) die Verhinderung einer Progression oder Verlangsamung einer Progression
- 3) die Verhinderung bzw. Reduktion lebensbedrohlicher Rhythmusstörungen und des plötzlichen Herztodes.

Kontrollierte randomisierte Studien bei Kindern und Jugendlichen mit ausreichender Fallzahl und klinischen Endpunkten wie die Beeinflussung von Symptomen und Prognose finden sich in der Literatur nicht. Die Beeinflussung einer möglichen Progression der HCM durch unterschiedliche Substanzgruppen wurde in kleineren Studien untersucht, deren Endpunkte i.d.R. echokardiographische und laborchemische Parameter bildeten. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Behandlung einzelner Substanzgruppen dargestellt, die in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen klinisch relevant sind. Grundlegend muss hierbei immer zwischen Patienten mit und ohne linksventrikuläre Obstruktion sowie Patienten mit isolierter nicht-systemischer und Patienten mit systemischer HCM unterschieden werden.

8.2.1.1 Isolierte nicht-systemische hypertrophe Kardiomyopathie (Sarkomer)

8.2.1.1.1 Betablocker

Die Therapie mit Betablockern hat insbesondere bei der Therapie der HOCM einen Stellenwert und zielt auf die Reduktion der linksventrikulären Ausflusstrakt-Obstruktion ab, die bei Erwachsenen in Beobachtungsstudien (114) und kleinen randomisierten Studien (115), (116) nachgewiesen werden konnte. Insbesondere belastungsinduzierte Gradienten lassen sich günstig beeinflussen. Dabei sollte ein nicht-nachlastsenkender, möglichst β_1 -selektiver, Beta-Blocker (z.B. Bisoprolol oder Metoprolol) verwendet werden. Ein positiver Effekt des nicht-selektiven Beta-Blockers Propranolol bei HOCM wurde bei Erwachsenen (117), (114) und Kindern / Jugendlichen (118) auch gezeigt. Bei Behandlung der linksventrikulären Obstruktion mit Beta-Blockern wird empfohlen, die Dosierung der Beta-Blocker zu steigern bis eine Reduktion des Gradienten erreicht ist oder Nebenwirkungen auftreten (111). In einer retrospektiven Beobachtungsstudie an Kindern und Jugendlichen (119), die nicht zwischen der obstruktiven und nicht-obstruktiven Form unterscheidet und auch 25/66 Noonan-Patienten eingeschlossen hat, konnte der positive Effekt einer hochdosierten Betablockertherapie auf das Überleben der Patienten beschrieben werden. Eine Folgeuntersuchung konnte den positiven Effekt einer maximal tolerierten Betablockertherapie auf die Risikoreduktion des plötzlichen Herztodes und der Entwicklung einer Herzinsuffizienzsymptomatik dokumentieren (120). Bei nicht-obstruktiver HCM können Beta-Blocker zur Behandlung von Symptomen wie Brustschmerzen oder Dyspnoe eingesetzt werden. Hierzu gibt es allerdings keine expliziten klinischen Studien, die Empfehlungen

basieren auf Erfahrungswerten und Extrapolation der Untersuchungen bei Patienten mit HOCM (111).

8.2.1.1.2 Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ (Nicht-Dihydropyridine)

Die Gabe von Kalziumantagonisten hat bei Kindern und Jugendlichen mit isolierter nicht-systemischer HCM einen eher geringen Stellenwert. Demgegenüber werden Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ wegen ihrer negativ inotropen und negativ chronotropen Wirkung bei Erwachsenen mit HOCM zur Gradientenreduktion eingesetzt trotz der bekannten möglichen paradoxen Gradientenanstiege. Aufgrund von präklinischen Untersuchungen (121), (122) und Beobachtungsstudien (123), (124), (125), (126) wird die Gabe von Kalziumantagonisten vom Verapamiltyp (Verapamil oder Diltiazem) bei Erwachsenen mit nicht-obstruktiver HCM und klinisch symptomatischer diastolischer Dysfunktion empfohlen (111). Eine geringere Progression echokardiographischer Surrogatparameter konnte im Rahmen einer kleinen doppelt-geblindeten Pilot-Studie mit 38 jugendlichen Patienten (mittleres Alter 15 Jahre) vor phänotypischer Erkrankung nur bei Patienten mit einer MYBPC3-, nicht jedoch einer genetischen Variante in MYH7, nachgewiesen werden (127). Die Gabe von Kalziumantagonisten vom Diltiazem-Typ kann bei der isolierten nicht-systemischen HCM als Prävention der Progression erwogen werden, wenn keine linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion vorliegt.

8.2.1.1.3 Disopyramid

Disopyramid ist ein Natriumkanalblocker mit negativ inotropen Eigenschaften, der in Deutschland nicht zugelassen ist, in den europäischen Leitlinien aber eine IB – Empfehlung zur Behandlung von Patienten mit HOCM hat. Retrospektive und prospektive Beobachtungsstudien an erwachsenen Patienten mit HOCM deuten auf Besserung der klinischen Symptomatik durch Reduktion des linksventrikulären Ausflusstraktgradienten bei Gabe von Disopyramid hin (128), (129), (130). In retrospektiven Untersuchungen an kleineren Kohorten von Kindern und Jugendlichen mit HOCM unterschiedlicher Ätiologien konnten diese Ergebnisse reproduziert werden (131), (132). Allerdings ist die Wirkung nicht langfristig anhaltend.

Ein Off-Label Einsatz von Disopyramid kann mangels Alternativen bei Vorliegen eines bedeutsamen intraventrikulären Gradienten und medikamentös nicht beherrschbarer

Symptomatik (Dyspnoe bis hin zur kardialen Dekompensation) erwogen werden, um eine sichere Planung eines gradientenreduzierenden Eingriffs vorzunehmen.

Als Zieldosis sind 10 mg/kg/Tag anzustreben, verteilt auf 3 - 4 Einzeldosen. Bei Auftreten anticholinergischer Nebenwirkungen oder einer Verlängerung des QTc Intervals über 480 ms muss die Dosis reduziert werden (131), (132). Bei Patienten, die andere QT-verlängernde Medikamente erhalten, sind kurzfristige Kontrollen der QTc-Zeit erforderlich.

8.2.1.1.4 Diuretika

Diuretika sind bei HCM nicht Teil der Standardtherapie. In Ausnahmefällen kann die vorsichtige Gabe von Diuretika unter kontrollierten Bedingungen zur Rekompensation bei bei Kindern und Jugendlichen mit einer sehr schweren Form der HCM zum Einsatz kommen.

Der bei Erwachsenen empfohlene Einsatz von Diuretika bei schwerer Herzinsuffizienzsymptomatik mit Volumenbelastung und erhöhten Füllungsdrücken (111) kann bei linksventrikulärer Obstruktion die hämodynamische Situation verschlechtern.

8.2.1.1.5 Angiotensin II Rezeptor-Antagonisten

Aufgrund präklinischer Erkenntnisse, dass bei pathologischem myokardialen Remodeling, insbesondere bei der Entstehung myokardialer Fibrosierung, der TGF Beta Signalweg eine entscheidende Rolle spielt (133), (134) wurde in mehreren randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studien an Patienten mit HCM gezeigt, dass die Gabe von Angiotensin II Rezeptor Blockern zu einer Verbesserung der Erkrankung oder einem geringeren Fortschreiten der Erkrankung führte (135), (136), (137), (138), (139). In der bisher größten randomisierten doppelt-geblindeten Phase II Studie wurden hierbei auch Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren eingeschlossen (138), (139).

Die Gabe von Angiotensin II Rezeptor Blockern kann bei der isolierten nicht-systemischen HCM zur Prävention der Progression erwogen werden, wenn keine linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion vorliegt.

8.2.1.1.6 Aldosteron-Antagonisten

Ein positiver Effekt von Aldosteron-Antagonisten mit Verzögerung des pathologischen strukturellen Myokard-Umbaus bei primären und sekundären Kardiomyopathien wurde in einer Vielzahl präklinischer Studien beschrieben (140), (141). Aldosteron ist beim pathologischen myokardialen Umbau im Rahmen der HCM involviert(142). Ein positiver Effekt von Aldosteron-Antagonisten mit Verzögerung des pathologischen strukturellen Myokard-Umbaus bei primären und sekundären Kardiomyopathien wurde in einer Vielzahl präklinischer Studien beschrieben (140), (141), (143), (144), (145), (146), (147). Klinische Studien bei Patienten mit HCM existieren nicht.

8.2.1.1.7 Myosin-Inhibitoren

Im präklinischen MYH7-Mausmodell der HCM konnte mit einem small molecule Inhibitor des kardialen Myosins Verbesserungen der systolischen und diastolischen Funktion nachgewiesen werden. Bei Erwachsenen wurden in Phase I-III – Studien mit dem Myosin-Inhibitor Mavacamten (148), (149), (150), (151), (152), (153) bei einem Teil der Patienten eine Reduktion der linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion, eine klinische Verbesserung der Herzinsuffizienz, eine Steigerung der Leistungsfähigkeit und Verminderung der diastolischen Dysfunktion gezeigt, vorzugsweise bei Patienten mit nachgewiesener sarkomerischer genetischer Variante. Klinische Studien mit Kindern und Jugendlichen mit diesem neuen Wirkstoff sind bisher nicht durchgeführt worden.

8.2.1.1.8 Natriumkanal-Inhibitoren

Ranolazin ist ein anti-anginöses Medikament, das die Spätphase des einwärts gerichteten Natriumstroms hemmt. In vitro Studien an humanen HCM Kardiomyozyten zeigten eine Besserung der elektrophysiologischen und mechanischen Veränderungen durch Ranolazingabe (154), (155). In klinischen randomisierten und prospektiven Untersuchungen bei Erwachsenen mit nicht-obstruktiver HCM konnten eine Reduktion ventrikulärer Extrasystolen und eine Linderung thorakaler Schmerzen gezeigt werden. Daten zur Risikobeeinflussung des plötzlichen Herztodes liegen nicht vor. Bei obstruktiver HCM führt die Ranolazin-induzierte Vasodilatation zur Gradientensteigerung. Aufgrund fehlender Daten hat die Gabe von Ranolazin bei der isolierten nicht-systemischen HCM bei Kindern und Jugendlichen keinen Stellenwert.

8.2.1.2 Systemische Hypertrophe Kardiomyopathie

8.2.1.2.1 Syndrome

Bei Kindern mit RASopathie-bedingter HCM sollte aufgrund rascher Progression und oft hochgradiger Ausflusstraktobstruktion die Gabe hochdosierter Beta-Blocker erwogen werden. Wie bei sarkomerischer HOCM kann bei unzureichendem Therapieeffekt zusätzlich Disopyramid, das in Deutschland nicht zugelassen ist, in der europäischen Leitlinie aber eine IB – Empfehlung hat, eingesetzt werden.

Erkenntnisse aus präklinischen Untersuchungen und einigen Fallberichten bei RASopathie-assoziiertes Kardiomyopathie weisen darauf hin, dass selektive Inhibitoren verschiedener Komponente im mTOR und / oder RAS-Signaltransduktionsweg (z.B. mTOR Inhibitoren oder Inhibitoren von MEK1/2) zu einer Hemmung der hochregulierten Signalwege führen und der Krankheitsverlauf dadurch positiv beeinflusst werden kann (156). Klinische Studien zur Anwendung dieser selektiven Inhibitoren bei Kindern mit RASopathie-assoziiertes HCM wurden bisher noch nicht durchgeführt.

8.2.1.2.2 Stoffwechsel / Speichererkrankungen

Bei Stoffwechsel- oder Speichererkrankungen muss in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit nach spezifischen Behandlungsmöglichkeiten gesucht werden. Derzeit steht für M. Fabry, M. Pompe und M. Gaucher eine Enzymersatztherapie zur Verfügung (157), (158). Bei klinischem Verdacht ist hier eine rasche Diagnostik unabdingbar, um irreparable Schäden zu vermeiden.

8.2.1.2.3 Mitochondriopathien

Es gibt keine kausale Behandlung von Kardiomyopathien in Assoziation mit Mitochondriopathien. Einen möglichen Ansatz stellt die Verwendung verschiedener Nahrungsergänzungsmittel dar. Die Wirksamkeit der einzelnen Ergänzungsmittel hängt jedoch insbesondere von der zugrundeliegenden Erkrankung ab (159).

8.2.2 Dilatative Kardiomyopathie

Eine evidenzbasierte Studienlage zur Behandlung von Kindern mit DCM und Herzinsuffizienz liegt nicht vor. Es gibt Hinweise, dass es auf intra- und extrazellulärer Ebene deutliche Unterschiede bei der Entwicklung der DCM bei Kindern gibt, und dass

jüngere Kinder möglicherweise ein höheres kardiales Regenerationspotential haben als ältere Kinder.

8.2.2.1 Medikamentöse Behandlung der dilatativen Kardiomyopathie

Die medikamentöse Therapie der DCM besteht vorrangig in der Behandlung der Herzinsuffizienz, diese ist in der Leitlinie „Chronische Herzinsuffizienz im Kindesalter“ zusammenfassend formuliert: „Entsprechend den Ergebnissen ausreichend großer, randomisierter Erwachsenenstudien verbessern die drei neurohumoralen Antagonisten (ACE-Hemmstoffe/Angiotensin-1-Rezeptorblocker, Betarezeptorblocker und Mineralo-Corticoidrezeptorantagonisten) die Prognose der Herzinsuffizienz und ihr Einsatz sollte für jeden Patienten geprüft werden“ (AWMF Register-Nr.023/006. Diese Leitlinie befindet sich aktuell in Überarbeitung).

Zusätzlich wurde nach Erscheinen dieser Leitlinie (<https://www.dgpk.org/leitlinien/>) eine randomisierte prospektive Phase II/III Studie im Jahr 2017 publiziert, die einen positiven Effekt für Ivabradin nach individueller Aufdosierung gezeigt hat. Ivabradin hemmt selektiv den Ionenstrom im If-Kanal im Sinusknoten des Herzens. Dies führt zu einer Verlangsamung des Herzschlages ohne einen Einfluss auf die Kontraktilität zu haben. Durch Gabe von Ivabradin wurde eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion sowie eine Verbesserung des klinischen Status dokumentiert. Eine Thrombembolieprophylaxe sollte je nach Schweregrad der verminderten LV-Funktion (in Anlehnung an LV-EF \leq 35% für Erwachsene) erwogen werden.

8.2.3 Andere / Mischformen

8.2.3.1 Restriktive Kardiomyopathie

Für die kardiale Amyloidose und teilweise für die Eisenüberladungskardiomyopathie sind krankheitsmodifizierende Behandlungen verfügbar (37). Für die isolierte restriktive Kardiomyopathie gibt es keine kausale medikamentöse Therapie. Herzrhythmusstörungen können antiarrhythmisch therapiert werden.

8.2.3.2 Arrhythmogene Kardiomyopathie

Eine Therapie mit Beta-Blocker (z.B. Bisoprolol mit Titration zur Zieldosis je nach Herzfrequenzprofil) kann bei Patienten mit ARVC und klinischer Ausprägung der Erkrankung erwogen werden, um das Risiko des Auftretens höhergradiger

Arrhythmien zu senken (IIa Empfehlung) (160). Als Prophylaxe bei gesunden Genträgern sollten Beta-Blocker nicht eingesetzt werden.

8.2.3.3 Noncompaction-Kardiomyopathie

Die Therapie ist symptomatisch und greift bei der Herzinsuffizienz und den Herzrhythmusstörungen an. Eine Thrombembolieprophylaxe sollte je nach Schweregrad der verminderten LV-Funktion ($LV-EF \leq 35\%$ für Erwachsene) erwogen werden. Darüberhinaus sollten Risikofaktoren für die Gerinnselbildung (zum Beispiel Vermeiden von Nikotin) reduziert werden.

8.3 Interventionelle Behandlung

Seit über 25 Jahren Jahren hat sich bei der HOCM die Septumablation durch Induktion eines umschriebenen therapeutischen Infarktes mittels eines alkoholinduzierten Septalastverschlusses in der Behandlung Erwachsener mit HOCM bewährt (161, 162). Diese Ergebnisse konnten auch in nicht-randomisierten Studien bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen bestätigt werden (163, 164). Limitationen ergeben sich durch die Größe der Patienten (Körpergewicht kleiner 35 kg) in Relation zum notwendigen Kathetermaterial. Grundsätzlich sollte die Intervention unter Anwendung der Kontrastechokardiographie durchgeführt werden (165). Die Entscheidung über die Durchführung einer Alkoholseptumablation sollte von Experten, die vertraut mit diesem Verfahren sind, getroffen werden (166, 167). Eine mögliche Alternative stellt die intraventrikuläre Radiofrequenzablation des Septums bei HCM dar, welche zu einer signifikanten Reduktion des Druckgradienten führen kann und mit nur geringerem Risiko für einen AV-Block einhergeht (166, 167), (168).

8.4 Operativ-chirurgische Behandlung

Bei ausbleibendem Erfolg der medikamentösen Therapie können neben einer Resynchronisationstherapie auch ein pulmonalarteriell Banding (bei der DCM), eine mechanische Kreislaufunterstützung oder eine Herztransplantation eingesetzt werden. Bei HCM kann eine Myektomie zur Reduktion der septalen Hypertrophie chirurgisch vorgenommen werden.

8.4.1 Implantierbare Kardioverter-Defibrillator / Kardiale Resynchronisation Therapie

Der Einsatz von implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) soll bei Patienten mit dem Risiko eines plötzlichen Herzstillstandes und Patienten mit therapierefraktären ventrikulären Tachykardien erfolgen (DGPK Leitlinie „Ventrikuläre Tachykardien und Prävention des plötzlichen Herztodes - Indikationen zur ICD Therapie“). Für den Einsatz einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) existieren nur allgemeine Aussagen bei Kindern ohne spezifische Empfehlungen zu Kardiomyopathien und deren Unterformen.

8.4.2 Pulmonalarteriellles Banding

In einer retrospektiven, nicht randomisierten Studie bei Kindern unter 2 Jahren mit schwerer DCM und erhaltener rechtsventrikulärer Funktion wurde bei mehr als der Hälfte der Patienten eine Normalisierung der Herzfunktion mit Verbesserung der klinischen Herzinsuffizienzsymptomatik erreicht.

Bei Kinder unter 2 Jahren und erhaltener rechtsventrikulärer Funktion sowie einer Klinik entsprechend einem NYHA Stadium III-IV und/oder einem stark vergrößerten LVEDD kann das pulmonalarterielle Banding individuell als Alternative zu einer Herztransplantation eingesetzt werden.

8.4.3 Myektomie

Eine selten angewandte chirurgische Option für symptomatische Patienten mit HOCM stellt die Myektomie des Septums bzw. der Apex des linken Ventrikels in ausgewählten Patienten (ungünstige Koronaranatomie, linksventrikuläre Hypertrophie, teilweise biventrikuläre Hypertrophie, Möglichkeit ein ausreichendes Ventrikelvolumen zu generieren) dar. Dieses Verfahren stellt bei kleineren Kindern gegenüber der Alkoholseptumablation auf Grund der Koronarvariabilität und der notwendigen Kathetergrößen die vorteilhaftere Option dar. Bei größeren Kindern sind die Ergebnisse beider Verfahren mit denen der Erwachsenen vergleichbar, jedoch ist die Myektomie mit einem signifikant geringeren Risiko für einen AV Block °III und Schrittmacherimplantation als die Alkoholablation verbunden (111), (46).

8.4.4 Mechanische Kreislaufunterstützungssysteme und Herztransplantation

Bei akuter Verschlechterung mit Organversagen sowie fehlender Rekompensationsmöglichkeiten wird der Einsatz eines „extracorporeal life support systems“ (ECLS) in Form einer veno-arteriellen ECMO empfohlen (AWMF S3 Leitlinie ECLS/ECMO, Einsatz bei Herz- und Kreislaufversagen). Bei Kindern unter 10 Jahren sollte das System über die A. carotis und V. jugularis angeschlossen werden. Bei Kindern über 25 kg kann alternativ eine Femoralkanülierung eingesetzt werden. Diese Unterstützungsmaßnahme soll als kurzzeitiger Ersatz bis zur Rekompensation der Organfunktion und anschließender Implantation eines Langzeitunterstützungssystems eingesetzt werden (DGPK Leitlinie Akute Herzinsuffizienz und mechanische Kreislaufunterstützung. Fassung vom 29.02.2020. <https://www.dgpk.org/leitlinien/>).

Bei Kindern unter 40 kg kann die Langzeit-Unterstützung derzeit nur mithilfe eines Berlin Heart System als parakorporale Lösung angeboten werden, häufig nur als Implantation einer linksventrikulären Pumpe mit Anschlüssen an den Apex und die Aorta. Der rechte Ventrikel wird ggf. nur temporär unterstützt, dabei kann auch ein ECLS-System zum Einsatz kommen. Bei größeren Kindern und Jugendlichen kommt das HeartMate III als voll implantierbares, linksventrikuläres Unterstützungssystem zum Einsatz. Der Einsatz soll als Überbrückung bis zur Herztransplantation oder Erholung erfolgen. Empfehlungen zur Anwendung als „destination therapy“ sind derzeit nicht vorhanden. Im Langzeitverlauf treten nicht-gastrointestinale Blutungen, Infektion und neurologische Probleme als häufigste Komplikationen auf (169). Nach einer Studie ist das Überleben am VAD bei einer Kardiomyopathie signifikant besser als bei angeborenen Herzfehlern, wobei der Anteil an HCM und restriktiver CM sehr klein war. Weitere Details zu Behandlungsmodalitäten sind in der DGPK LL Akute Herzinsuffizienz und mechanische Kreislaufunterstützung zusammengefasst (<https://www.dgpk.org/leitlinien/>).

Langfristig bleibt die Herztransplantation unverändert die Therapie der Wahl. Diese kann in Abhängigkeit von der Organverfügbarkeit vorgenommen werden. Üblicherweise erfolgt sie als orthotope Herztransplantation mit bicavalärer Anschlusstechnik. Inwiefern die verschiedenen Unterformen der Kardiomyopathie einen Einfluss auf das Langzeitergebnis nach der Herztransplantation haben, ist bisher nicht bekannt. Weitere Details sind in der DGPK Leitlinie Herztransplantation im Kindes- und

Jugendalter sowie bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) zusammengefasst (DGPK Leitlinie „Herztransplantation im Kindes- und Jugendalter sowie bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH)“).

Kernaussage 5: Leitlinie Primäre Kardiomyopathien		 DGPK
Therapie		
<ul style="list-style-type: none"> - Bei allen primären Kardiomyopathien können Früherkennung, Prävention und Lebensstilmodifikation Morbidität und Mortalität senken. - Zur Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes existieren aktuelle und für Kinder und Jugendliche validierte Risikokalkulatoren. - Zu den Sportempfehlungen bei primären Kardiomyopathien existieren Leitlinien der DGPK. - Ziel der medikamentösen Therapie ist die Behandlung klinischer Symptome, sowie die Verhinderung einer Progression. - Eine spezifische medikamentöse Therapie einzelner Kardiomyopathieformen existiert mit Ausnahme der Enzyersatztherapie bei seltenen Speichererkrankungen nicht. 		

Empfehlung 3: Leitlinie Primäre Kardiomyopathie		 DGPK
Prävention und Therapie		
Es sollen regelmäßig und befundadaptiert Empfehlungen zur Lebensstilmodifikation, insbesondere der Teilnahme am Sport, gegeben werden.		
Bei HOCM sollte auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.		
Zur Risikostratifizierung für lebensbedrohliche Rhythmusstörungen und den plötzlichen Herztod bei isolierter HCM sollten die für Kinder und Jugendliche validierten Risiko-Kalkulatoren verwendet werden.		
Bei symptomatischer hypertropher Kardiomyopathie sollten Beta-Blocker, angepasst an Herzfrequenz- und Blutdruckverhalten, verabreicht werden.		
Die hochdosierte, maximal tolerierte Beta-Blocker Therapie kann in Einzelfällen erwogen werden.		

Bei HOCM und bei asymptotischer HCM mit progredienter Myokardhypertrophie (mit und ohne Obstruktion) sollten Beta-Blocker, angepasst an Herzfrequenz- und Blutdruckverhalten, verabreicht werden.	Yellow
Bei HOCM sollen Gradienten-steigernde Medikamente (vor- und nachlastsenkende sowie positiv inotrope Substanzen) vermieden werden (nachlastsenkende Betablocker).	Red
Bei Patienten mit HOCM und klinischer Symptomatik trotz medikamentöser Therapie sollte eine Myektomie erwogen werden.	Yellow
Alternativ zur Myektomie sollte bei Jugendlichen mit HOCM und medikamentös nicht kontrollierbarer Symptomatik eine echokardiographisch gesteuerte perkutane Alkoholseptumablation zur Septumreduktion erwogen werden.	Yellow
Bei isolierter, nicht-syndromaler, nicht-obstruktiver HCM kann im frühzeitigen Stadium die Gabe von Angiotensin II Rezeptor Antagonisten, wie Losartan oder Valsartan, erwogen werden, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen.	Grey
Bei progredienter Kardiomyopathie im Rahmen systemischer Erkrankungen, für die eine kausale Behandlung der systemischen Erkrankung zur Verfügung steht (z.B. Enzyersatztherapie), sollte diese in Rücksprache mit einem Metabolismus Experten frühzeitig erwogen werden.	Yellow
Bei der arrhythmogenen Kardiomyopathie können Beta-Blocker zur Reduktion der ventrikulären Extrasystolie verabreicht werden.	Grey
Bei gesunden Genträgern mit einer genetischen Variante für arrhythmogene Kardiomyopathie sollten Beta-Blocker prophylaktisch nicht eingesetzt werden.	Red
Eine Thrombembolieprophylaxe sollte je nach Schweregrad der verminderten LV-Funktion erwogen werden.	Yellow
Bei Kindern unter 2 Jahren mit DCM und erhaltener rechtsventrikulärer Funktion sollte die Therapie mit einem pulmonalarteriellen Banding erwogen werden.	Yellow
Bei akuter Verschlechterung oder Herzversagen sollte eine mechanische Kreislaufunterstützung initiiert werden, wenn eine Herztransplantation	Yellow

angestrebt wird oder eine Besserung der Herzfunktion im weiteren Verlauf zu erwarten ist.	Yellow
Als langfristige Therapie eines terminalen Herzversagens soll die Herztransplantation angestrebt werden.	Green

9. Verlauf und Prognose (Nachsorge und Verlaufskontrollen)

9.1 Verlauf und Prognose

9.1.1 Hypertrophe Kardiomyopathie

Die Überlebensrate von Kindern mit HCM ist stark von der zugrundeliegenden Ursache abhängig. Im Allgemeinen liegt sie bei Manifestation im frühen Säuglingsalter bei etwa 40% bis 50% im Langzeitverlauf über 10 Jahre (45), (13) verbunden mit einer hohen Rate an frühen Interventionen (14). Die Todesursache ist bei Manifestation im frühen Säuglingsalter überwiegend die Herzinsuffizienz, bei Manifestation ab dem ersten Lebensjahr etwa zur Hälfte der plötzliche Herztod, zu etwa 40 % die Herzinsuffizienz und zu etwa 10 % eine nicht-kardiale oder unbekanntete Ursache (46). Bei Säuglingen mit HCM im Rahmen einer Stoffwechsel- oder Speichererkrankungen überwiegt als Todesursache eine nicht-kardiale Ursache.

9.1.1.1 Isolierte nicht-systemische hypertrophe Kardiomyopathie

Die Mortalität von Kindern mit isolierter nicht-systemischer HCM liegt bei etwa 12 bis 15 % über 5 Jahre (13) und 10 Jahre (45). Der plötzliche Herztod im Jugendalter stellt dabei die häufigste Todesursache dar (47). Durch verbesserte Diagnostik, Risikostratifizierung, und Prävention konnte die Mortalität in den letzten Jahrzehnten deutlich von 6 % pro Patientenjahr auf 0,5 % pro Patientenjahr gesenkt werden (170). Bei Fehlen vergleichender Studien zum natürlichen Verlauf lassen Erfahrungen großer Zentren darauf schließen, dass eine chirurgische (171) oder interventionelle Septumreduktion bei Jugendlichen mit HOCM zur Prognoseverbesserung führt.

9.1.1.2 Hypertrophe Kardiomyopathie im Rahmen systemischer Erkrankungen

Kinder mit RASopathie und HCM leiden an signifikanter Morbidität, verbunden mit einer hohen Rate an Krankenhausaufenthalten zur Durchführung von Interventionen (Behandlung von Ausflusstraktobstruktionen) oder zur Behandlung einer Herzinsuffizienz (172), (173), (45), (13). Bei Säuglingen mit RASopathie, die innerhalb der ersten Lebensmonate eine schwere HCM mit klinischer Herzinsuffizienz entwickeln, ist eine sehr hohe Mortalität innerhalb des ersten Lebensjahres von bis zu 79 % beschrieben (174), (173). Bei weniger schwerwiegenden Verläufen und bei Überleben des ersten Lebensjahres liegt die Langzeit-Mortalität in einem Beobachtungszeitraum von 15 Jahren bei Kindern mit RASopathie und HCM bei unter 20% (174), (173).

Patienten mit einer Stoffwechselerkrankung und HCM haben eine 10-Jahres Mortalität von etwa 34 - 58% (45), (13), (173).

Bei Kindern mit Mitochondriopathien und HCM ist eine 2-Jahres Mortalität von etwa 36 % bis zu 71 % beschrieben, wobei die Komplex I-Defizienz und eine Manifestation im ersten Lebensjahr die Hauptrisikofaktoren darstellen (174), (63), (175), (176).

9.1.2 Dilatative Kardiomyopathie

Die DCM ist eine progrediente Erkrankung und kann mit chronischer Herzinsuffizienz einhergehen. Das 5-Jahres-Überleben wird mit 50 - 60 % angegeben (177), (178). Einzelne Zentren, die das PAB oder eine CRT-Therapie in ihre Therapie miteinbeziehen, geben eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate von 70 % an.

Als Risikofaktoren für ein schlechteres Outcome und den plötzlichen Herztod wurden u. a. das Ausmaß der Ventrikeldilatation und Wandverdünnung, eine zunehmende Herzinsuffizienz, abnehmende Ejektionsfraktion sowie höhere NT-proBNP-Werte beschrieben.

9.1.3 Andere / Mischformen

9.1.3.1 Restriktive Kardiomyopathie

Das Outcome bei RCM variiert je nach zugrundeliegender Ursache. Aufgrund der Heterogenität des Krankheitsbildes sind keine konkreten Angaben zum

Langzeitverlauff vorhanden. Als Risikofaktoren für ein schlechteres Outcome wurden Zeichen der Herzinsuffizienz, eine reduzierte Ventrikelfunktion, das Ausmaß der myokardialen Hypertrophie, sowie ein frühzeitig fixierter pulmonaler Hypertonus beschrieben (3).

9.1.3.2 Arrhythmogene Kardiomyopathie

Die jährliche Mortalität liegt bei erwachsenen Patienten mit ARVC bei etwa 2,3 %, wobei in etwa zwei Drittel der Fälle die Herzinsuffizienz und in einem Drittel der Fälle ventrikuläre Rhythmusstörungen die Todesursache darstellen (179). Eine eingeschränkte Ventrikelfunktion (rechter und/oder linker Ventrikel) ist mit einem schlechteren Outcome assoziiert (3, 180). Selten manifestiert sich eine schwere Form der ARVC bereits im Kindesalter. Es sind jedoch schon Kinder vor dem 12. Lebensjahr betroffen. So erleiden 23 % bis zum 18. Lebensalter ein schweres kardiales Ereignis, wie Herztod, Herztransplantation oder schwerwiegende ventrikuläre Rhythmusstörungen (181).

9.1.3.3 Non-compaction Kardiomyopathie

Das Outcome bei NCCM ist je nach zugrundeliegender Ursache variabel. Prinzipiell ist das Auftreten von Arrhythmien mit einer höheren Mortalität assoziiert.

9.2 Klinische Verlaufsuntersuchungen und familiäre Abklärung

9.2.1 Hypertrophe Kardiomyopathie

Klinische Verlaufskontrollen sollten bei asymptomatischen Patienten einmal jährlich stattfinden.

Nach Diagnose einer HCM sollte bei Geschwistern und Verwandten ersten Grades ein Screening mittels EKG und Echokardiographie durchgeführt werden (4) und in Abständen von zwei bis drei Jahren auch schon im jungen Kindesalter wiederholt werden. Bei genetischer HCM und frühem familiären Krankheitsbeginn sollte das Kontrollintervall auf ein bis zwei Jahre verkürzt werden (4, 182, 183) werden.

9.2.2 Dilatative Kardiomyopathie

Klinische Verlaufskontrollen sollten bei asymptomatischen Patienten einmal jährlich stattfinden. Bei Geschwistern und Verwandten ersten Grades sollten nach Diagnose einer DCM ein EKG und eine Echokardiographie durchgeführt werden. Bei genetischer DCM und frühem familiären Krankheitsbeginn sollten EKG- und Echokardiographie-Screening in ein- bis zweijährigen Abständen, sonst in Abständen von zwei bis drei Jahren wiederholt werden.

9.2.3 Andere / Mischformen

9.2.3.1 Restriktive Kardiomyopathie

Klinische Verlaufskontrollen sollten einmal jährlich stattfinden.

Registerdaten zeigen, dass bei RCM-Patienten in ~40 % eine positive Familienanamnese für eine Kardiomyopathie vorliegt (184). Daher sollten bei Geschwistern und Verwandten ersten Grades ein EKG und eine Echokardiographie bei Diagnosestellung durchgeführt werden. Bei genetischer RCM und frühem familiären Krankheitsbeginn sollten EKG- und Echokardiographie-Screening in ein- bis zweijährigen Abständen, sonst in Abständen von zwei bis drei Jahren wiederholt werden.

9.2.3.2 Arrhythmogene Kardiomyopathie

Klinische Verlaufskontrollen sollten einmal jährlich stattfinden.

Zusätzlich zur kardiologischen Basisuntersuchung sollten bei Geschwistern und Verwandten ersten Grades mit auffälligen Befunden ein Langzeit-EKG und eine CMRT durchgeführt werden.

Bei genetischer ARVC und frühem familiären Krankheitsbeginn sollten EKG- und Echokardiographie-Screening in ein- bis zweijährigen Abständen, sonst in Abständen von zwei bis drei Jahren wiederholt werden.

9.2.3.3 Non-compaction Kardiomyopathie

Bei Geschwistern und Verwandten ersten Grades sollten ein EKG und eine Echokardiographie bei Diagnosestellung durchgeführt werden. Bei genetischer Non-compaction Kardiomyopathie und frühem familiären Krankheitsbeginn sollten EKG-

und Echokardiographie-Screening in ein- bis zweijährigen Abständen, sonst in Abständen von zwei bis drei Jahren wiederholt werden.

Kernaussage 6: Leitlinie Primäre Kardiomyopathien	 DGPK
Verlauf und Prognose	
<ul style="list-style-type: none">- Der Verlauf und die Prognose kindlicher Kardiomyopathien sind abhängig von der zugrundeliegenden Ursache.- Der Verlauf und die Prognose können durch regelmäßige klinische Kontrollen und frühzeitige Initiierung präventiver Maßnahmen (z.B. Vermeidung von Leistungssport oder ICD-Implantation) positiv beeinflusst werden.- Bei systemischen Kardiomyopathien, denen ein behandelbarer Stoffwechseldefekt zugrunde liegt, sind Verlauf und Prognose vom frühzeitigen Beginn der entsprechenden Enzymersatztherapien abhängig.	

9.3 Sportliche Aktivität

Bei jungen Sportlern (< 35 Jahre) sind genetisch bedingte strukturelle und angeborene Herzerkrankungen die häufigsten Ursachen für den sportassoziierten plötzlichen Herztod. Mit Ausnahme der ACM ist die Teilnahme am Freizeitsport möglich, solange regelmäßig kinder-kardiologische Verlaufskontrollen durchgeführt werden und bei der HCM keine höhergradige Ausflussbahn-Obstruktion (Gradient ≥ 50 mmHg bei Ruhe oder Belastung) vorliegt. Die Teilnahme am Schulsport sollte stets individuell in einem Expertenteam entschieden werden. Die Teilnahme am Leistungssport ist abhängig von den Befunden und unbedingt in einem Expertenteam, einschließlich einem Sportkardiologen, besprochen werden. Bei der ACM ist lediglich leichte bis mittelschwere körperliche Betätigung empfohlen.

Für die ausführlichen Empfehlungen zum Sport verweisen wir auf die entsprechende Leitlinie (DGPK Leitlinie „Sport bei angeborenen und erworbenen Herzerkrankungen“).

Empfehlung 4: Leitlinie Primäre Kardiomyopathie	
Klinische Verlaufskontrollen	
Bei klinisch asymptomatischen Patienten mit primärer Kardiomyopathie sollten einmal jährlich klinische Verlaufskontrollen stattfinden.	
Bei Patienten mit primärer Kardiomyopathie und unkompliziertem Verlauf ohne Interventionsbedarf sollten mindestens einmal jährlich klinische Verlaufskontrollen stattfinden.	
Die Risikostratifizierung für das Auftreten lebensbedrohlicher Rhythmusstörungen soll mindestens einmal jährlich und immer bei Auftreten neuer Symptome (Palpitationen, Herzrasen, Schwindel, Synkopen) durchgeführt werden.	
Bei Verwandten ersten Grades eines Patienten mit primärer Kardiomyopathie sollte ein Screening mittels EKG und Echokardiographie durchgeführt werden. Bei unauffälligen klinischen Befunden sollten Kontrolluntersuchungen alle zwei bis drei Jahre wiederholt werden. Eine Verkürzung des Kontrollintervalls auf ein bis zwei Jahre bei den Verwandten sollte bei genetischer gesicherter Kardiomyopathie oder frühem Krankheitsbeginn des Indexpatienten erfolgen.	

10. Erwachsene mit angeborenem Herzfehler

Für Erwachsene mit Kardiomyopathie verweisen wir auf die entsprechenden internationalen Leitlinien (185), (186).

10.1 Schwangerschaft

Bei den Kardiomyopathien handelt es sich um chronische Erkrankungen. Daher ist die frühzeitige Vorbereitung zur Transition vom Jugend- zum Erwachsenenalter wichtig. Das Thema Kontrazeption und Schwangerschaft sollte dabei mit den Patienten besprochen werden und die Patienten entsprechend in den weiterbetreuenden Zentren angebunden werden. Für Frauen mit Kardiomyopathie, die sich in einem stabilen klinischen Zustand befinden, ist eine Schwangerschaft im Allgemeinen bei

adäquater medizinischer Begleitung risikoarm (111). Vor geplanter Schwangerschaft sollte eine ausführliche Diagnostik in einem Kardiomyopathie-Zentrum durchgeführt werden, um die Schwere der Erkrankung einzuschätzen. Die Risiken für Mutter und Kind sollten im Vorfeld besprochen werden.

Für die detaillierten Empfehlungen wird auf die entsprechenden Leitlinien für Erwachsene mit Kardiomyopathie verwiesen (185), (186), (187), (188).

11. Durchführung der Diagnostik und Therapie

Die Koordination und Durchführung der Diagnostik erfolgt durch einen Arzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunktbezeichnung Kinder- und Jugendkardiologie.

Dieser indiziert abhängig von der klinischen Befundkonstellation ggf. auch genetische Untersuchungen bei Indexpatienten und deren Eltern oder überweist hierzu an einen Facharzt für Humangenetik.

Prädiktiv-genetische Untersuchungen und Beratungen bei einem Menschen *ohne* klinische Symptome dürfen jedoch nur von Fachärzten für Humangenetik oder Ärzten mit Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt-, oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen initiiert werden.

Die pränatale Diagnostik und Beratung soll durch einen DEGUM II/III qualifizierten Pränatalmediziner in Kooperation mit einem Kinderkardiologen durchgeführt werden.

Therapeutische Maßnahmen obliegen bei Kindern und Jugendlichen (Transition 17-21 Jahre) der Verantwortung eines Arztes für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunktbezeichnung Kinder- und Jugendkardiologie.

Die operative Behandlung soll altersunabhängig durch einen Herzchirurgen mit Zertifikat „Chirurgie angeborener Herzfehler“ an einem Kinderherzzentrum bzw. einem zertifizierten Zentrum für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern erfolgen.

12. Literaturverzeichnis (Stand Juli 2023)

1. Maron BJ, Seidman CE, Ackerman MJ, Towbin JA, Maron MS, Ommen SR, et al. How should hypertrophic cardiomyopathy be classified?: What's in a name? Dilemmas in nomenclature characterizing hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(1):81-5; discussion 6.
2. Elliott PM, Anastasakis 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(39):2733-79.
3. Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, Austin ED, Dipchand AI, Everitt MD, et al. Cardiomyopathy in Children: Classification and Diagnosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(1):e9-e68.
4. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):3022-55.
5. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010;31(7):806-14.
6. Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, Bauce B, Bariani R, Beffagna G, et al. Evolving Diagnostic Criteria for Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(18):e021987.
7. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari M, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020;319:106-14.
8. Elliott PM, Anastasakis A, Asimaki A, Basso C, Bauce B, Brooke MA, et al. Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated expert panel report. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(8):955-64.
9. Klaassen S, Kuhnisch J, Schultze-Berndt A, Seidel F. Left Ventricular Noncompaction in Children: The Role of Genetics, Morphology, and Function for Outcome. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(7).
10. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, 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(14):1807-16.
11. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, 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(5):841-2.
12. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V, et al. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):304-18.

13. Norrish G, Field E, McLeod K, Ilina M, Stuart G, Bhole V, et al. Clinical presentation and survival of childhood hypertrophic cardiomyopathy: a retrospective study in United Kingdom. *Eur Heart J*. 2019;40(12):986-93.
14. Marston NA, Han L, Olivotto I, Day SM, Ashley EA, Michels M, et al. Clinical characteristics and outcomes in childhood-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2021;42(20):1988-96.
15. Meier AB, Raj Murthi S, Rawat H, Toepfer CN, Santamaria G, Schmid M, et al. Cell cycle defects underlie childhood-onset cardiomyopathy associated with Noonan syndrome. *iScience*. 2022;25(1):103596.
16. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell*. 2001;104(4):557-67.
17. Wolf CM. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics and clinical perspectives. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(Suppl 2):S388-S415.
18. Toepfer CN, Garfinkel AC, Venturini G, Wakimoto H, Repetti G, Alamo L, et al. Myosin Sequestration Regulates Sarcomere Function, Cardiomyocyte Energetics, and Metabolism, Informing the Pathogenesis of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;141(10):828-42.
19. Marian AJ. Molecular Genetic Basis of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2021;128(10):1533-53.
20. Lloyd DF, Vara R, Mathur S. Cardiac manifestations of inherited metabolic disease in children. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2017;59(5):525-9.
21. Monda E, Rubino M, Lioncino M, Di Fraia F, Pacileo R, Verrillo F, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Children: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Non-sarcomeric Causes. *Front Pediatr*. 2021;9:632293.
22. Reetz K, Dogan I, Hohenfeld C, Didszun C, Giunti P, Mariotti C, et al. Nonataxia symptoms in Friedreich Ataxia: Report from the Registry of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS). *Neurology*. 2018;91(10):e917-e30.
23. Norrish G, Rance T, Montanes E, Field E, Brown E, Bhole V, et al. Friedreich's ataxia-associated childhood hypertrophic cardiomyopathy: a national cohort study. *Archives of disease in childhood*. 2022;107(5):450-5.
24. Koeppen AH, Ramirez RL, Becker AB, Bjork ST, Levi S, Santambrogio P, et al. The pathogenesis of cardiomyopathy in Friedreich ataxia. *PLoS One*. 2015;10(3):e0116396.
25. Campbell T, Slone J, Huang T. Mitochondrial Genome Variants as a Cause of Mitochondrial Cardiomyopathy. *Cells*. 2022;11(18).
26. Hool LC. Elucidating the role of the L-type calcium channel in excitability and energetics in the heart: The ISHR 2020 Research Achievement Award Lecture. *J Mol Cell Cardiol*. 2022;172:100-8.
27. Li J, Li J, Chen Y, Hu W, Gong X, Qiu H, et al. The Role of Mitochondria in Metabolic Syndrome-Associated Cardiomyopathy. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:9196232.
28. Morciano G, Rimessi A, Patergnani S, Vitto VAM, Danese A, Kahsay A, et al. Calcium dysregulation in heart diseases: Targeting calcium channels to achieve a correct calcium homeostasis. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2022;177:106119.
29. Ware SM. Genetics of paediatric cardiomyopathies. *Current opinion in pediatrics*. 2017;29(5):534-40.

30. Hershberger RE, Norton N, Morales A, Li D, Siegfried JD, Gonzalez-Quintana J. Coding sequence rare variants identified in MYBPC3, MYH6, TPM1, TNNC1, and TNNI3 from 312 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(2):155-61.
31. Kushner JD, Nauman D, Burgess D, Ludwigsen S, Parks SB, Pantely G, et al. Clinical characteristics of 304 kindreds evaluated for familial dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2006;12(6):422-9.
32. Ammirati E, Raimondi F, Piriou N, Sardo Infirri L, Mohiddin SA, Mazzanti A, et al. Acute Myocarditis Associated With Desmosomal Gene Variants. *JACC Heart Fail*. 2022;10(10):714-27.
33. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, Clemens P, Domenighetti AA, Jefferies JL, et al. Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(13):e200-e31.
34. Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, Belmont JW, Smith EO, Neish SR, et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics*. 2004;114(4):925-31.
35. Chowdhury S, Jackson L, Byrne BJ, Bryant RM, Cade WT, Churchill TL, et al. Longitudinal Observational Study of Cardiac Outcome Risk Factor Prediction in Children, Adolescents, and Adults with Barth Syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2022;43(6):1251-63.
36. Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, Becane HM, Hammouda EH, Merlini L, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet*. 1999;21(3):285-8.
37. Rapezzi C, Aimo A, Barison A, Emdin M, Porcari A, Linhart A, et al. Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis. *Eur Heart J*. 2022;43(45):4679-93.
38. James CA, Jongbloed JDH, Hershberger RE, Morales A, Judge DP, Syrris P, et al. International Evidence Based Reappraisal of Genes Associated With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Using the Clinical Genome Resource Framework. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(3):e003273.
39. Wang W, Murray B, Tichnell C, Gilotra NA, Zimmerman SL, Gasperetti A, et al. Clinical characteristics and risk stratification of desmoplakin cardiomyopathy. *Europace*. 2022;24(2):268-77.
40. Gigli M, Stolfo D, Graw SL, Merlo M, Gregorio C, Nee Chen S, et al. Phenotypic Expression, Natural History, and Risk Stratification of Cardiomyopathy Caused by Filamin C Truncating Variants. *Circulation*. 2021;144(20):1600-11.
41. Arbustini E, Favalli V, Narula N, Serio A, Grasso M. Left Ventricular Noncompaction: A Distinct Genetic Cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(9):949-66.
42. Daubeney PE, Nugent AW, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M, et al. Clinical features and outcomes of childhood dilated cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation*. 2006;114(24):2671-8.
43. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1647-55.
44. Wilkinson JD, Sleeper LA, Alvarez JA, Bublik N, Lipshultz SE, the Pediatric Cardiomyopathy Study G. The Pediatric Cardiomyopathy Registry: 1995-2007. *Prog Pediatr Cardiol*. 2008;25(1):31-6.

45. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, Sleeper LA, Messere J, Cox GF, et al. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation*. 2007;115(6):773-81.
46. Norrish G, Cleary A, Field E, Cervi E, Boleti O, Ziolkowska L, et al. Clinical Features and Natural History of Preadolescent Nonsyndromic Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(20):1986-97.
47. Norrish G, Kolt G, Cervi E, Field E, Dady K, Ziolkowska L, et al. Clinical presentation and long-term outcomes of infantile hypertrophic cardiomyopathy: a European multicentre study. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):5057-67.
48. Moak JP, Kaski JP. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Heart*. 2012;98(14):1044-54.
49. Lynge TH, Risgaard B, Jabbari R, Glinge C, Bundgaard H, Maron B, et al. Cardiac symptoms before sudden cardiac death caused by hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide study among the young in Denmark. *Europace*. 2016;18(12):1801-8.
50. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, Dufrou J, Yeates L, Lam L, et al. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2441-52.
51. Lee TM, Hsu DT, Kantor P, Towbin JA, Ware SM, Colan SD, et al. Pediatric Cardiomyopathies. *Circ Res*. 2017;121(7):855-73.
52. Rossano JW, Kim JJ, Decker JA, Price JF, Zafar F, Graves DE, et al. Prevalence, morbidity, and mortality of heart failure-related hospitalizations in children in the United States: a population-based study. *J Card Fail*. 2012;18(6):459-70.
53. Shamszad P, Hall M, Rossano JW, Denfield SW, Knudson JD, Penny DJ, et al. Characteristics and outcomes of heart failure-related intensive care unit admissions in children with cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2013;19(10):672-7.
54. Captur G, Arbustini E, Bonne G, Syrris P, Mills K, Wahbi K, et al. Lamin and the heart. *Heart*. 2018;104(6):468-79.
55. Herath VC, Gentles TL, Skinner JR. Dilated cardiomyopathy in children: Review of all presentations to a children's hospital over a 5-year period and the impact of family cardiac screening. *J Paediatr Child Health*. 2015;51(6):595-9.
56. Anderson HN, Cetta F, Driscoll DJ, Olson TM, Ackerman MJ, Johnson JN. Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy in Children and Young Adults. *Am J Cardiol*. 2018;121(10):1266-70.
57. Mori H, Kogaki S, Ishida H, Yoshikawa T, Shindo T, Inuzuka R, et al. Outcomes of Restrictive Cardiomyopathy in Japanese Children - A Retrospective Cohort Study. *Circ J*. 2021.
58. Tabib A, Loire R, Chalabreysse L, Meyronnet D, Miras A, Malicier D, et al. Circumstances of death and gross and microscopic observations in a series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and/or dysplasia. *Circulation*. 2003;108(24):3000-5.
59. DeWitt ES, Chandler SF, Hylind RJ, Beausejour Ladouceur V, Blume ED, VanderPluym C, et al. Phenotypic Manifestations of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in Children and Adolescents. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3):346-58.
60. Brescia ST, Rossano JW, Pignatelli R, Jefferies JL, Price JF, Decker JA, et al. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular noncompaction in a tertiary referral center. *Circulation*. 2013;127(22):2202-8.

61. Brothers MB, Oster ME, Ehrlich A, Strieper MJ, Mahle WT. Novel electrocardiographic screening criterion for hypertrophic cardiomyopathy in children. *Am J Cardiol.* 2014;113(7):1246-9.
62. Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart.* 2004;90(6):645-9.
63. Guenthard J, Wyler F, Fowler B, Baumgartner R. Cardiomyopathy in respiratory chain disorders. *Archives of disease in childhood.* 1995;72(3):223-6.
64. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation.* 2010;121(13):1533-41.
65. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastakis A, Asimaki A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J.* 2020;41(14):1414-29.
66. Dorobantu DM, Wadey CA, Amir NH, Stuart AG, Williams CA, Pieles GE. The Role of Speckle Tracking Echocardiography in the Evaluation of Common Inherited Cardiomyopathies in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(4).
67. Nagueh SF, Phelan D, Abraham T, Armour A, Desai MY, Dragulescu A, et al. Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: An Update from the American Society of Echocardiography, in Collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2022;35(6):533-69.
68. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2(5):356-64.
69. Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio ALP, Cardim N, Charron P, Cosyns B, et al. Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document In collaboration with the "Working Group on myocardial and pericardial diseases" of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(10):1090-121.
70. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(12):1321-60.
71. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(2):165-93.
72. Dragulescu A, Mertens L, Friedberg MK. Interpretation of left ventricular diastolic dysfunction in children with cardiomyopathy by echocardiography: problems and limitations. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(2):254-61.
73. Etoom Y, Govindapillai S, Hamilton R, Manlhiot C, Yoo SJ, Farhan M, et al. Importance of CMR within the Task Force Criteria for the diagnosis of ARVC in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(10):987-95.

74. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2175-87.
75. Arbustini E, Weidemann F, Hall JL. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(17):1840-50.
76. Weir-McCall JR, Yeap PM, Papagiorcopulo C, Fitzgerald K, Gandy SJ, Lambert M, et al. Left Ventricular Noncompaction: Anatomical Phenotype or Distinct Cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(20):2157-65.
77. Nagueh SF, Bierig SM, Budoff MJ, Desai M, Dilsizian V, Eidem B, 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(5):473-98.
78. Cerrato F, Pacileo G, Limongelli G, Gagliardi MG, Santoro G, Digilio MC, et al. A standard echocardiographic and tissue Doppler study of morphological and functional findings in children with hypertrophic cardiomyopathy compared to those with left ventricular hypertrophy in the setting of Noonan and LEOPARD syndromes. *Cardiol Young*. 2008;18(6):575-80.
79. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1527-33.
80. Cantinotti M, Giordano R, Scalese M, Murzi B, Assanta N, Spadoni I, et al. Nomograms for mitral inflow Doppler and tissue Doppler velocities in Caucasian children. *J Cardiol*. 2016;68(4):288-99.
81. Madeira M, Teixeira R, Costa M, Gonçalves L, Klein AL. Two-dimensional speckle tracking cardiac mechanics and constrictive pericarditis: systematic review. *Echocardiography*. 2016;33(10):1589-99.
82. Hayashi T, Tsuda E, Kurosaki K, Ueda H, Yamada O, Echigo S. Electrocardiographic and clinical characteristics of idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Circ J*. 2007;71(10):1534-9.
83. Dorfman AL, Geva T, Samyn MM, Greil G, Krishnamurthy R, Messroghli D, et al. SCMR expert consensus statement for cardiovascular magnetic resonance of acquired and non-structural pediatric heart disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2022;24(1):44.
84. Santucci A, Jacoangeli F, Cavallini S, d'Ammando M, de Angelis F, Cavallini C. The myocardial bridge: incidence, diagnosis, and prognosis of a pathology of uncertain clinical significance. *Eur Heart J Suppl*. 2022;24(Suppl 1):I61-I7.
85. Kawel-Boehm N, Hetzel SJ, Ambale-Venkatesh B, Captur G, Francois CJ, Jerosch-Herold M, et al. Reference ranges ("normal values") for cardiovascular magnetic resonance (CMR) in adults and children: 2020 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2020;22(1):87.
86. Krupickova S, Risch J, Gati S, Caliebe A, Sarikouch S, Beerbaum P, et al. Cardiovascular magnetic resonance normal values in children for biventricular wall thickness and mass. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2021;23(1):1.
87. Jhaveri S, Battersby E, Stern KWD, Cohen J, Yang Y, Price A, et al. Normative ranges of biventricular volumes and function in healthy term newborns. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2023;25(1):26.

88. Windram JD, Dragelescu A, Benson L, Forsey J, Shariat M, Yoo SJ, et al. Myocardial Dimensions in Children With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Comparison Between Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Can J Cardiol*. 2016;32(12):1507-12.
89. Rowin EJ, Maron BJ, Chokshi A, Kannappan M, Arkun K, Wang W, et al. Clinical Spectrum and Management Implications of Left Ventricular Outflow Obstruction With Mild Ventricular Septal Thickness in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2018;122(8):1409-20.
90. Sherrid MV, Balaram S, Kim B, Axel L, Swistel DG. The Mitral Valve in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Test in Context. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(15):1846-58.
91. Pelliccia A, Maron MS, Maron BJ. Assessment of left ventricular hypertrophy in a trained athlete: differential diagnosis of physiologic athlete's heart from pathologic hypertrophy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012;54(5):387-96.
92. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):75.
93. Francone M, Dymarkowski S, Kalantzi M, Rademakers FE, Bogaert J. Assessment of ventricular coupling with real-time cine MRI and its value to differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *Eur Radiol*. 2006;16(4):944-51.
94. Leiner T, Bogaert J, Friedrich MG, Mohiaddin R, Muthurangu V, Myerson S, et al. SCMR Position Paper (2020) on clinical indications for cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):76.
95. Nucifora G, Sree Raman K, Muser D, Shah R, Perry R, Awang Ramli KA, et al. Cardiac magnetic resonance evaluation of left ventricular functional, morphological, and structural features in children and adolescents vs. young adults with isolated left ventricular non-compaction. *Int J Cardiol*. 2017;246:68-73.
96. Morita H, Rehm HL, Menesses A, McDonough B, Roberts AE, Kucherlapati R, et al. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1899-908.
97. Kostromina KN, Kolomiets NV. [Comparative evaluation of the results of combined radiation therapy in patients with primary vaginal cancer]. *Med Radiol (Mosk)*. 1989;34(2):57-60.
98. Barth FD. The patient as a selfobject. A form of countertransference. *Bull Menninger Clin*. 1988;52(4):294-303.
99. Ouellette AC, Mathew J, Manickaraj AK, Manase G, Zahavich L, Wilson J, et al. Clinical genetic testing in pediatric cardiomyopathy: Is bigger better? *Clin Genet*. 2018;93(1):33-40.
100. Ingles J, Doolan A, Chiu C, Seidman J, Seidman C, Semsarian C. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *Journal of medical genetics*. 2005;42(10):e59.
101. Alfares AA, Kelly MA, McDermott G, Funke BH, Lebo MS, Baxter SB, et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity. *Genet Med*. 2015;17(11):880-8.

102. Parker LE, Landstrom AP. The clinical utility of pediatric cardiomyopathy genetic testing: From diagnosis to a precision medicine-based approach to care. *Prog Pediatr Cardiol.* 2021;62.
103. Kohler S, Gargano M, Matentzoglou N, Carmody LC, Lewis-Smith D, Vasilevsky NA, et al. The Human Phenotype Ontology in 2021. *Nucleic acids research.* 2021;49(D1):D1207-D17.
104. Landry LG, Rehm HL. Association of Racial/Ethnic Categories With the Ability of Genetic Tests to Detect a Cause of Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol.* 2018;3(4):341-5.
105. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24.
106. Gelb BD, Cave H, Dillon MW, Gripp KW, Lee JA, Mason-Suares H, et al. ClinGen's RASopathy Expert Panel consensus methods for variant interpretation. *Genet Med.* 2018;20(11):1334-45.
107. Kelly MA, Caleshu C, Morales A, Buchan J, Wolf Z, Harrison SM, et al. Adaptation and validation of the ACMG/AMP variant classification framework for MYH7-associated inherited cardiomyopathies: recommendations by ClinGen's Inherited Cardiomyopathy Expert Panel. *Genet Med.* 2018;20(3):351-9.
108. Srivastava S, Yavari M, Al-Abcha A, Banga S, Abela G. Ventricular non-compactness review. *Heart Fail Rev.* 2022;27(4):1063-76.
109. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2018;15(10):e73-e189.
110. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy: Executive summary. *Heart Rhythm.* 2019;16(11):e373-e407.
111. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2020;142(25):e558-e631.
112. Miron A, Lafreniere-Roula M, Steve Fan CP, Armstrong KR, Dragulescu A, Papaz T, et al. A Validated Model for Sudden Cardiac Death Risk Prediction in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2020;142(3):217-29.
113. Norrish G, Ding T, Field E, Ziolkowska L, Olivotto I, Limongelli G, et al. Development of a Novel Risk Prediction Model for Sudden Cardiac Death in Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA Cardiol.* 2019;4(9):918-27.
114. Stenson RE, Flamm MD, Jr., Harrison DC, Hancock EW. Hypertrophic subaortic stenosis. Clinical and hemodynamic effects of long-term propranolol therapy. *Am J Cardiol.* 1973;31(6):763-73.
115. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Ladefoged BT, Andersen MJ, Jensen MK, et al. Effects of Metoprolol on Exercise Hemodynamics in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(16):1565-75.

116. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Andersen MJ, Jensen MK, Poulsen SH. Randomized Trial of Metoprolol in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(25):2505-17.
117. Adelman AG, Shah PM, Gramiak R, Wigle ED. Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *British heart journal.* 1970;32(6):804-11.
118. Östman-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(6):1813-22.
119. Östman-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(6):1813-22.
120. Östman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, Riesenfeld T, Holmgren D, Ergander U. Echocardiographic and electrocardiographic identification of those children with hypertrophic cardiomyopathy who should be considered at high-risk of dying suddenly. *Cardiol Young.* 2005;15(6):632-42.
121. Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, Evanchik MJ, Gorham JM, Harrison BC, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science.* 2016;351(6273):617-21.
122. Westermann D, Knollmann BC, Steendijk P, Rutschow S, Riad A, Pauschinger M, et al. Diltiazem treatment prevents diastolic heart failure in mice with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2006;8(2):115-21.
123. Spoladore R, Maron MS, D'Amato R, Camici PG, Olivotto I. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1724-33.
124. Betocchi S, Bonow RO, Bacharach SL, Rosing DR, Maron BJ, Green MV. Isovolumic relaxation period in hypertrophic cardiomyopathy: assessment by radionuclide angiography. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7(1):74-81.
125. Spicer RL, Rocchini AP, Crowley DC, Vasiliades J, Rosenthal A. Hemodynamic effects of verapamil in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1983;67(2):413-20.
126. Bonow RO, Rosing DR, Bacharach SL, Green MV, Kent KM, Lipson LC, et al. Effects of verapamil on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1981;64(4):787-96.
127. Ho CY, Lakdawala NK, Cirino AL, Lipshultz SE, Sparks E, Abbasi SA, et al. Diltiazem treatment for pre-clinical hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers: a pilot randomized trial to modify disease expression. *JACC Heart Fail.* 2015;3(2):180-8.
128. Sherrid MV, Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1251-8.
129. Sherrid MV, Shetty A, Winson G, Kim B, Musat D, Alviar CL, et al. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with beta-blockade or verapamil. *Circ Heart Fail.* 2013;6(4):694-702.
130. Adler A, Fourey D, Weissler-Snir A, Hindieh W, Chan RH, Gollob MH, et al. Safety of Outpatient Initiation of Disopyramide for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Patients. *Journal of the American Heart Association.* 2017;6(6).
131. Topriceanu CC, Field E, Boleti O, Cervi E, Kaski JP, Norrish G. Disopyramide is a safe and effective treatment for children with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2022.

132. O'Connor MJ, Miller K, Shaddy RE, Lin KY, Hanna BD, Ravishankar C, et al. Disopyramide use in infants and children with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young*. 2018;28(4):530-5.
133. Lim DS, Lutucuta S, Bachireddy P, Youker K, Evans A, Entman M, et al. Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;103(6):789-91.
134. Teekakirikul P, Eminaga S, Toka O, Alcalai R, Wang L, Wakimoto H, et al. Cardiac fibrosis in mice with hypertrophic cardiomyopathy is mediated by non-myocyte proliferation and requires Tgf-beta. *J Clin Invest*. 2010;120(10):3520-9.
135. Yamazaki T, Suzuki J, Shimamoto R, Tsuji T, Ohmoto-Sekine Y, Ohtomo K, et al. A new therapeutic strategy for hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy in humans. A randomized and prospective study with an Angiotensin II receptor blocker. *Int Heart J*. 2007;48(6):715-24.
136. Araujo AQ, Arteaga E, Ianni BM, Buck PC, Rabello R, Mady C. Effect of Losartan on left ventricular diastolic function in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2005;96(11):1563-7.
137. Shimada YJ, Passeri JJ, Baggish AL, O'Callaghan C, Lowry PA, Yannekis G, et al. Effects of losartan on left ventricular hypertrophy and fibrosis in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2013;1(6):480-7.
138. Ho CY, McMurray JJV, Cirino AL, Colan SD, Day SM, Desai AS, et al. The Design of the Valsartan for Attenuating Disease Evolution in Early Sarcomeric Hypertrophic Cardiomyopathy (VANISH) Trial. *Am Heart J*. 2017;187:145-55.
139. Ho CY, Day SM, Axelsson A, Russell MW, Zahka K, Lever HM, et al. Valsartan in early-stage hypertrophic cardiomyopathy: a randomized phase 2 trial. *Nat Med*. 2021;27(10):1818-24.
140. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Antifibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 1993;71(3):12A-6A.
141. Young M, Fullerton M, Dilley R, Funder J. Mineralocorticoids, hypertension, and cardiac fibrosis. *J Clin Invest*. 1994;93(6):2578-83.
142. Tsybouleva N, Zhang L, Chen S, Patel R, Lutucuta S, Nemoto S, et al. Aldosterone, through novel signaling proteins, is a fundamental molecular bridge between the genetic defect and the cardiac phenotype of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;109(10):1284-91.
143. Nicoletti A, Heudes D, Hinglais N, Appay MD, Philippe M, Sassy-Prigent C, et al. Left ventricular fibrosis in renovascular hypertensive rats. Effect of losartan and spironolactone. *Hypertension*. 1995;26(1):101-11.
144. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1228-33.
145. Seccia TM, Belloni AS, Kreutz R, Paul M, Nussdorfer GG, Pessina AC, et al. Cardiac fibrosis occurs early and involves endothelin and AT-1 receptors in hypertension due to endogenous angiotensin II. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4):666-73.
146. Kuster GM, Kotlyar E, Rude MK, Siwik DA, Liao R, Colucci WS, et al. Mineralocorticoid receptor inhibition ameliorates the transition to myocardial failure and decreases oxidative stress and inflammation in mice with chronic pressure overload. *Circulation*. 2005;111(4):420-7.

147. de Resende MM, Kriegel AJ, Greene AS. Combined effects of low-dose spironolactone and captopril therapy in a rat model of genetic hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;48(6):265-73.
148. Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, Owens A, Wang A, Zhang D, et al. Mavacamten Treatment for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Clinical Trial. *Ann Intern Med*. 2019;170(11):741-8.
149. Ho CY, Mealiffe ME, Bach RG, Bhattacharya M, Choudhury L, Edelberg JM, et al. Evaluation of Mavacamten in Symptomatic Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(21):2649-60.
150. Desai MY, Owens AT, Geske JB, Wolski K, Saberi S, Wang A, et al. Dose-Blinded Myosin Inhibition in Patients with Obstructive HCM Referred for Septal Reduction Therapy: Outcomes Through 32-Weeks. *Circulation*. 2022.
151. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10253):759-69.
152. Ho CY, Olivotto I, Jacoby D, Lester SJ, Roe M, Wang A, et al. Study Design and Rationale of EXPLORER-HCM: Evaluation of Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2020;13(6):e006853.
153. Hegde SM, Lester SJ, Solomon SD, Michels M, Elliott PM, Nagueh SF, et al. Effect of Mavacamten on Echocardiographic Features in Symptomatic Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(25):2518-32.
154. Ferrantini C, Pioner JM, Mazzoni L, Gentile F, Tosi B, Rossi A, et al. Late sodium current inhibitors to treat exercise-induced obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: an in vitro study in human myocardium. *British journal of pharmacology*. 2018;175(13):2635-52.
155. Coppini R, Mazzoni L, Ferrantini C, Gentile F, Pioner JM, Laurino A, et al. Ranolazine Prevents Phenotype Development in a Mouse Model of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2017;10(3).
156. Gelb BD, Yohe ME, Wolf C, Andelfinger G. New prospectives on treatment opportunities in RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2022;190(4):541-60.
157. Lee CL, Lin SP, Niu DM, Lin HY. Fabry Disease and the Effectiveness of Enzyme Replacement Therapy (ERT) in Left Ventricular Hypertrophy (LVH) Improvement: A Review and Meta-Analysis. *Int J Med Sci*. 2022;19(1):126-31.
158. Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, Shankar S, Nedd K, Olivotto I, et al. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Mol Genet Metab*. 2020;131(1-2):219-28.
159. Haack TB, Danhauser K, Haberberger B, Hoser J, Strecker V, Boehm D, et al. Exome sequencing identifies ACAD9 mutations as a cause of complex I deficiency. *Nat Genet*. 2010;42(12):1131-4.
160. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer RN, Marchlinski FE, Anastasakis A, et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation*. 2015;132(5):441-53.
161. Batzner A, Pfeiffer B, Neugebauer A, Aicha D, Blank C, Seggewiss H. Survival After Alcohol Septal Ablation in Patients With Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3087-94.

162. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 1995;346(8969):211-4.
163. Batzner A, Aicha D, Pfeiffer B, Neugebauer A, Seggewiss H. Age-related survival after alcohol septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):327-36.
164. Liebregts M, Faber L, Jensen MK, Vriesendorp PA, Januska J, Krejci J, et al. Outcomes of Alcohol Septal Ablation in Younger Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(11):1134-43.
165. Faber L, Seggewiss H, Fassbender D, Bogunovic N, Strick S, Schmidt HK, et al. [Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results in 66 patients with reference to myocardial contrast echocardiography]. *Z Kardiol*. 1998;87(3):191-201.
166. Pelliccia F, Alfieri O, Calabrò P, Cecchi F, Ferrazzi P, Gragnano F, et al. Multidisciplinary evaluation and management of obstructive hypertrophic cardiomyopathy in 2020: Towards the HCM Heart Team. *Int J Cardiol*. 2020;304:86-92.
167. Batzner A, Schafers HJ, Borisov KV, Seggewiss H. Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(4):47-53.
168. Sreeram N, Emmel M, de Giovanni JV. Percutaneous radiofrequency septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(24):2501-10.
169. Adachi I, Peng DM, Hollander SA, Simpson KE, Davies RR, Jacobs JP, et al. Sixth Annual Pediatric Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (Pedimacs) Report. *Ann Thorac Surg*. 2022.
170. Maron BJ, Maron MS. Contemporary strategies for risk stratification and prevention of sudden death with the implantable defibrillator in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2016;13(5):1155-65.
171. Griffeth EM, Dearani JA, Schaff HV, Johnson JN, Ackerman MJ, Bos JM, et al. Septal Myectomy Outcomes in Children and Adolescents With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 2023.
172. Kaltenecker E, Schleihauf J, Meierhofer C, Shehu N, Mkrtychyan N, Hager A, et al. Long-term outcomes of childhood onset Noonan compared to sarcomere hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(Suppl 2):S299-S309.
173. Alexander PMA, Nugent AW, Daubeney PEF, Lee KJ, Sleeper LA, Schuster T, et al. Long-Term Outcomes of Hypertrophic Cardiomyopathy Diagnosed During Childhood: Results From a National Population-Based Study. *Circulation*. 2018;138(1):29-36.
174. Wilkinson JD, Landy DC, Colan SD, Towbin JA, Sleeper LA, Orav EJ, et al. The pediatric cardiomyopathy registry and heart failure: key results from the first 15 years. *Heart Fail Clin*. 2010;6(4):401-13, vii.
175. Koene S, Rodenburg RJ, van der Knaap MS, Willemsen MA, Sperl W, Laugel V, et al. Natural disease course and genotype-phenotype correlations in Complex I deficiency caused by nuclear gene defects: what we learned from 130 cases. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(5):737-47.
176. Holmgren D, Wahlander H, Eriksson BO, Oldfors A, Holme E, Tulinius M. Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease; clinical course and cardiological findings. *Eur Heart J*. 2003;24(3):280-8.
177. Alvarez JA, Orav EJ, Wilkinson JD, Fleming LE, Lee DJ, Sleeper LA, et al. Competing risks for death and cardiac transplantation in children with dilated

- cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *Circulation*. 2011;124(7):814-23.
178. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2006;296(15):1867-76.
179. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110(14):1879-84.
180. Saguner AM, Vecchiati A, Baldinger SH, Rüeger S, Medeiros-Domingo A, Mueller-Burri AS, et al. Different prognostic value of functional right ventricular parameters in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):230-9.
181. Smedsrud MK, Chivulescu M, Forsa MI, Castrini I, Aabel EW, Rootwelt-Norberg C, et al. Highly malignant disease in childhood-onset arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2022;43(45):4694-703.
182. Lafreniere-Roula M, Bolkier Y, Zahavich L, Mathew J, George K, Wilson J, et al. Family screening for hypertrophic cardiomyopathy: Is it time to change practice guidelines? *Eur Heart J*. 2019;40(45):3672-81.
183. Norrish G, Jager J, Field E, Quinn E, Fell H, Lord E, et al. Yield of Clinical Screening for Hypertrophic Cardiomyopathy in Child First-Degree Relatives. *Circulation*. 2019;140(3):184-92.
184. Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA, Lu M, Wilkinson JD, Addonizio LJ, et al. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation*. 2012;126(10):1237-44.
185. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):e159-e240.
186. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126.
187. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
188. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):e301-e72.
189. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017;121(7):749-70.
190. Palm J, Hoffmann G, Klawonn F, Tutarel O, Palm H, Holdenrieder S, et al. Continuous, complete and comparable NT-proBNP reference ranges in healthy children. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(9):1509-16.
191. Palm J, Holdenrieder S, Hoffmann G, Horer J, Shi R, Klawonn F, et al. Predicting Major Adverse Cardiovascular Events in Children With Age-Adjusted NT-proBNP. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(19):1890-900.

192. Christian S, Somerville M, Taylor S, Atallah J. When to Offer Predictive Genetic Testing to Children at Risk of an Inherited Arrhythmia or Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(8):e002300.
193. Christian S, Atallah J, Clegg R, Giuffre M, Huculak C, Dzwiniel T, et al. Uptake of Predictive Genetic Testing and Cardiac Evaluation for Children at Risk for an Inherited Arrhythmia or Cardiomyopathy. *J Genet Couns*. 2018;27(1):124-30.
194. Burstein DS, Gaynor JW, Griffis H, Ritter A, Connor MJO, Rossano JW, et al. Genetic variant burden and adverse outcomes in pediatric cardiomyopathy. *Pediatr Res*. 2021;89(6):1470-6.
195. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010;31(22):2715-26.

13. Anhang

13.1 Diagnostische Kriterien der Arrhythmogenen Kardiomyopathie / Arrhythmogenen Rechtsventrikulären Kardiomyopathie bei Kindern und Jugendlichen:

Bei Erwachsenen erfolgt die Diagnose einer Arrhythmogenen Rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC) anhand von Kriterien, die strukturelle (Echokardiographie, kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie, ggf. Angiographie), histologische (ggf. Herzmuskelbiopsie), elektrokardiographische, rhythmologische und genetische (Familienanamnese) Aspekte berücksichtigen (6), (7), (64).

Für Kinder und Jugendliche sind keine festen Kriterien für die ARVC oder eine ACM validiert. Grundsätzlich gilt, dass bei der diagnostischen Abklärung auf eine Abweichung der Alters-, Körpergröße-, und Körpergewicht-abhängigen Normwerte für die jeweiligen Kriterien, welche für Erwachsene gelten, geachtet werden muss (65). Außerdem sollten invasive Untersuchungen, so wie eine RV-Angiographie und die EMB nur in sehr ausgewählten Fällen durchgeführt werden, bis alle nicht-invasiven Untersuchungen bewertet worden sind. Die molekulargenetische Diagnostik bei Kindern aus Familien, die von ARVC betroffen sind, werden zur frühen, vorklinischen Identifizierung genetisch betroffener Personen sowie zur Erkennung nicht genetisch betroffener Geschwister empfohlen, die beruhigt werden können und nicht weiter untersucht werden müssen. Die frühzeitige Erkennung genetisch betroffener Kinder ermöglicht eine gezielte Präventionsstrategie, die hauptsächlich auf einer Änderung des Lebensstils beruht, einschließlich der Einschränkung sportlicher Aktivitäten, die der wichtigste Umweltfaktor sind, der die phänotypische Ausprägung der Krankheit fördert. Gesunde Genträger oder Kinder mit unbekanntem Genotyp, bei denen eine positive Familienanamnese für ARVC vorliegt, sollten nach der Pubertät regelmäßig (alle 1-2 Jahre) einer nicht-invasiven klinischen Untersuchung unterzogen werden, um das Auftreten und Fortschreiten der Krankheit zu überwachen. (65)

Da man sich weder bei Kindern noch bei Erwachsenen bisher auf eine genaue Definition der ACM geeinigt hat, sollte die Diagnose nach einem systematischen Ansatz erfolgen, der auf dem bestehenden ARVC-Konzept aufbaut. Zu den grundlegenden Aspekten gehören die folgenden (8):

Arrhythmie: Häufige ventrikuläre Ektopien, die von beiden Ventrikeln ausgehen, anhaltende oder nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardien oder ungeklärter Herzstillstand sind wesentliche Manifestationen des ACM-Phänotyps.

Elektrische Anomalien: Zusätzlich zu den klassischen EKG-Veränderungen der ARVC liefern andere Anomalien wie Überleitungsstörungen, Vorhoffarrhythmien, kleine Spannungskomplexe und das Muster der linksventrikulären Erkrankung diagnostische Hinweise auf spezifische Ätiologien.

Strukturelle Anomalien: Anomalien der Myokardstruktur und -dysfunktion in der nicht-invasiven Bildgebung sind wichtige, aber keine wesentlichen Kriterien für AC, während die Gewebecharakterisierung mittels kardialer Magnetresonanztomographie und gegebenenfalls nuklearer Bildgebung und kardialer Histopathologie für die Definition von Subphänotypen unerlässlich ist.

Erblichkeit: Die Familienanamnese (einschließlich der klinischen Beurteilung von Verwandten ersten Grades und eines Stammbaums über mindestens drei Generationen) ist eines der wichtigsten diagnostischen Instrumente bei AC. Die genetische Analyse ist von zentraler Bedeutung für die Diagnose bei Probanden und definiert den Trägerstatus bei Verwandten. Die Familienanamnese anderer relevanter Merkmale wie vorzeitige Erregungsleitungsstörungen oder extrakardiale Manifestationen (Haut-, Haar- und neuromuskuläre Phänotypen) hilft bei der Ausrichtung und Interpretation diagnostischer Tests.

Ausschluss von Phänokopien: In allen Fällen von AC ist es wichtig, Mimiken des AC-Phänotyps wie andere kongenitale und erworbene Anomalien mit schwer eingeschränkter RV-Funktion (z.B. pulmonale Hypertonie, und Myokarditis) auszuschließen.

13.2 Genetische Ursachen der hypertrophen Kardiomyopathie

Gen	Protein	Funktion
<i>MYH7</i>	Schwere Kette des kardialen β -Myosin	ATPase Aktivität, Kontraktion/Relaxation
<i>MYBPC3</i>	Myosin-bindendes Protein C	Kardiale Kontraktion
<i>TNNT2</i>	Kardiales Troponin T	Regulation der Interaktion mit Aktomyosin
<i>TNNI3</i>	Kardiales Troponin T	Inhibition der Interaktion mit Aktomyosin
<i>TPM1</i>	α -Tropomyosin	Interaktion Troponin Komplex mit kardialen Aktin
<i>ACTC1</i>	Kardiales α -Aktin	Interaktion Aktomyosin
<i>MYL2</i>	Regulatorische leichte Kette des kardialen Myosins	Bindung an die Schwere Kette des kardialen β -Myosin
<i>MYL3</i>	Essentielle leichte Kette des kardialen Myosins	Bindung an die schwere Kette des kardialen β -Myosin
<i>CSRP3</i>	Cystein- und Glycin-reiches Protein 3	Muskel LIM Protein (MLP), ein Z-disk Protein

Tabelle 6: Übersicht der häufigsten Gene, die in der Entstehung der HCM impliziert sind, nach ((189)), ((19)), ((46)).

13.3 Systemische Erkrankungen, die mit einer Kardiomyopathie einhergehen

	Gen	Protein	Klassische kardiale Auffälligkeiten	Therapiekonsequenz ja / nein
Glykogen-Speicher Kardiomyopathie	<i>PRKAG2</i>	Protein Kinase A, γ -Subeinheit	HCM, ventrikuläre Präexzitation	-
M. Fabry = Anderson Farby Krankheit	<i>GLA</i>	alpha-Galaktosidase	Lysosomale Speichererkrankung HCM: konzentrische LVH Sinusknotendysfunktion, Beeinträchtigung Herzerregungsleitungssystem Beteiligung anderer Organsysteme: Nieren, unklassische weitere Symptome (chronische Schmerzen, Schwindel, Niere, etc.)	Enzymersatztherapie (ERT)
M. Pompe (GSD II)	<i>GAA</i>	alpha-Glukosidase	Lysosomale Speichererkrankung HCM Ventrikuläre Präexzitation	Enzymersatztherapie (ERT)
M Gaucher	<i>GBA</i>	Beta-Glukozerebrosidase	HCM, RCM Hepatosplenomegalie, Blutbildveränderungen	Enzymersatztherapie (ERT)
Danon disease	<i>LAMP2</i>	Lysosomal-assoziiertes Membran-Protein 2	Glykogenspeichererkrankung HCM Kurze PQ-Zeit / ventrikuläre Präexzitation Proximale Muskelschwäche Mentale Retardierung Erhöhte CK Werte	-
Mitochondriopathien	verschiedene	verschiedene	Laktatazidose Befall anderer Organsysteme: pulmonal, neurologisch, nephrologisch, hematologisch, endokrinologisch, muskuloskeletal, Haut- und Bindegewebe, gastrointestinal, ophthalmologisch, und auditorisch	Cocktail: Coenzym Q10, Kreatine, L-Carnitine, Thiamine, Riboflavin, Folat, andere Antioxidantien wie Vitamin C und E; cave bei metabolischer Entgleisung; Vermeiden von Medikamenten, die mit der Atmungskette interagieren, wie: Valproat, Statine, Propofol, Streptomycin,

				Tetrazykline, Erythromycin, Azithromycin, Chloramphenicol; Bei Laktatazidose, vermeiden von Metformin
MELAS	verschiedene	verschiedene		L-Arginin
ACAD9 Defizit	<i>ACAD9</i>			Riboflavin
Barth Syndrom	<i>TAZ</i>	Tafazzin	LVNC-DCM Neutropenie	
.....Leigh Syndrom	verschiedene	verschiedene	Kardiomyopathie und Arrhythmie	
Kearn-Sayre Syndrom	mtDNA	Mitochondriales Protein	Arrhythmie Multisystemerkrankung	-
Fettsäurestörungen	verschiedene	verschiedene	HCM / DCM Krisenhafter Verlauf, Leberversagen, CK Erhöhung	Mittelkettige Fettsäuren (MCT) Supplementierung und niedrige Fett/ hohe Protein Diät
Gangliosidose	<i>GM1</i>	Beta-Galaktosidase	LVNC-DCM; vakuolisierte Lymphozyten	Keine Therapie
Friedreich Ataxie	<i>FRDA</i>	Frataxin	HCM Neurodegenerativ	Keine Therapie
Myotone Dystrophie	<i>DMPK</i>	Myotin Protein Kinase	DCM Herzerregungs- und Leitungsstörungen Arrhythmien Muskeldystrophie Katarakt	-
Amyloidose	<i>TTR</i>	Tranthyretin	Nur im Erwachsenenalter: HCM Niedrige QRS Voltage Subendotheliales LGE Multi-Organ-Erkrankung	Tranthyretin-stabilisierende Therapie

Tabelle 7: Übersicht der betroffenen Gene, Proteine, kardialen Auffälligkeiten, und therapeutischer Implikationen bei systemischen Erkrankungen, die mit einer Kardiomyopathie einhergehen.

13.4 Genetische Ursachen der dilatativen Kardiomyopathie

Gen	Protein	Funktion
<i>TTN</i>	Titin	Struktur/Zytoskelett
<i>DES</i>	Desmoplakin	Struktur/Zytoskelett
<i>MYH7</i>	Schwere Kette des kardialen β -Myosin	Kontraktion
<i>MYBPC3</i>	Myosin-bindendes Protein C	Kontraktion
<i>TNNT2</i>	Kardiales Troponin T	Kontraktion
<i>TNNI3</i>	Kardiales Troponin T	Kontraktion
<i>TPM1</i>	α -Tropomyosin	Kontraktion
<i>ACTC1</i>	Kardiales α -Aktin	Kontraktion

Tabelle 8: Ausgewählt sind einige Proteine welche bei Varianten aufgrund einer Störung des Zytoskelettes oder des kontraktiven Apparates zu einer DCM führen.

13.5 Labordiagnostik

	Zweck	Indikation
Standardparameter		
Blutbild Elektrolyte Nierenparameter Leberwerte Schilddrüsenwerte NTproBNP* hsTropT	Erstdiagnose	Jedes Alter
Erweiterte Diagnostik		
Alpha-Galaktosidase	Differentialdiagnose M. Farby	Erstdiagnose, weiterer Organbefall, unspezifische chronische Schmerzen, Schwindel
Differentialblutbild	Differentialdiagnose Barth-Syndrom: Neutropenie	LVNC, weiterer Organbefall, Neugeborene/Säuglinge
Blutausstrich	Differentialdiagnose Gangliosidose, vakuolosierte Lymphozyten	Neugeborene/Säuglinge; muskuläre Hypotonie, Entwicklungsstörung
Blutgas Laktat Pyruvat Plasmaketone Ammoniak Organische Säuren Aminosäuren Glykosamino-Glykane Gesamte und freie Carnitine Glukose Freie Fettsäuren Acylarnitine im Trockenblut	Differentialdiagnose Stoffwechselerkrankung	Weiterer Organbefall, Neugeborene /Säuglinge
Urindiagnostik		
Organische Säuren Aminosäuren Acylcarnitine Glycosamino-Glykane3- Methylglutaconsäure	Differentialdiagnose Stoffwechselerkrankung	Weiterer Organbefall, Neugeborene /Säuglinge
Enzymdiagnostik aus Plasma, Leukozyten oder Trockenblut	Differentialdiagnose Speicher-erkrankung (M. Pompe, M. Gaucher, Danon, M. Farby)	Weiterer Organbefall, ventrikuläre Präexzitation im EKG

Tabelle 9: Übersicht der Labordiagnostik. *Normwerte angepasst an Alter (Z-log Werte) verwenden nach (190), (191)

13.6 Differentialdiagnosen bei dilatativer Kardiomyopathie

Virusinfektionen (Myokarditis)	Enteroviren (v.a. Coxsackie- und Echoviren), Adenoviren, Parvovirus B19, EBV, HHV6, CMV, VZV, Influenzaviren, HIV, Röteln, Masern, Mumps, Hepatitis-
Bakterielle Infektionen	Borrelien, Corynebacterium diptheriae, Mykoplasmen, Mycobacterien; Sepsis
Parasiten	Trypanosoma, Toxoplasma, Ascariden
Pilzinfektionen	Histoplasma, 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 erythematodes, 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, Mitochondropathien, Defekte im Glukose-/Pyruvat-Stoffwechsel und Zitratzyklus, Hämosiderose
Myokardischämie	Bland-White-Garland-Syndrom (ALCAPA), Myokardinfarkt, Koronaranomalien
Arrhythmien	Supraventrikuläre/ventrikuläre Tachykardien
Fehlbildungssyndrome	Katzenschrei-Syndrom
Familiäre DCM	unterschiedliche Erbgänge, am häufigsten autosomal dominant: betroffen sind v.a. Gene, die myokardiale Proteine codieren (Aktin, Desmin, Dystrophin)

Tabelle 10: Übersicht der Differentialdiagnosen der HCM, modifiziert nach Haas, Nikolaus A.; Kleideiter, Ulrich. Kinderkardiologie, Thieme Connect, Print ISBN 9783131490018; Online ISBN 9783131891518, mit Erlaubnis des Autors)

13.7 Übersicht der am häufigsten verwendeten Z-score Kalkulatoren für Echokardiographie

Kalkulator	Webseite	Patientenkollektiv	Literatur
Kampmann	http://www.parameterz.com/refs/kampmann-heart-2000	Normwerte aus echokardiographischen m-mode Messungen an mehr als 2000 gesunden Säuglingen und Kindern in Europa	Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, Huth RG, Habermehl P, Knuf M, Emschermann T, Stopfkuchen H. Heart. 2000 June; 83(6): 667-672.
Detroit	http://parameterz.blogspot.com/2008/09/z-scores-of-cardiac-structures.html	Daten von 782 Patienten, welche am Children's Hospital of Michigan untersucht wurden	Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. J Am Soc Echocard 2008 Aug;21(8):922-34.
Boston	https://zscore.chboston.org/	Daten von 496 gesunden Kindern in einem Lebensalter zwischen 1 Tag und 20 Jahre, untersucht am Boston Children's Hospital	Sluysmans T, Colan SD. Structural measurements and adjustment for growth. In: Lai WW, Cohen MS, Geva T, Mertens L, editors. Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease. Wiley-Blackwell, West Sussex, UK, 2009. Chapter 5. Colan SD. Normal echocardiographic values for cardiovascular structures. In: Lai WW, Cohen MS, Geva T, Mertens L, editors. Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease. Wiley-Blackwell, West Sussex, UK, 2009. Appendix 1, pp 765-785.
Cantinotti	Kein online Kalkulator verfügbar	Daten von 445 italienischen gesunden Kindern, Alter zwischen 0 Tagen und 36 Monaten, 49% weiblich), mit einer body surface area zwischen 0.12 to 0.67 m ²	Cantinotti M, Scalese M, Murzi B, Assanta N, Spadoni I, Festa P, De Lucia V, Crocetti M, Marotta M, Molinaro S, Lopez L, Iervasi G. Echocardiographic nomograms for ventricular, valvular and arterial dimensions in caucasian children with a special focus on neonates, infants and toddlers. J Am Soc Echocard 2014 Feb;27(2):179-191.e2.

Tabelle 11: Übersicht der häufigsten z-score Kalkulatoren

13.8 Befundinterpretation und weiteres Vorgehen bei molekulargenetischer Diagnostik

Nach der Durchführung einer molekulargenetischen Untersuchung ergeben sich folgende **klinische Befundkonstellationen**.

1. **Vorliegen einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen Veränderung.**
2. **Vorliegen einer Variante unklarer Signifikanz (VUS).**
3. **Vorliegen einer unauffälligen molekulargenetische Untersuchung.**

Liegt eine **pathogene oder wahrscheinlich pathogene Variante (Veränderung)** vor, wird folgendes Vorgehen empfohlen:

1. Eine molekulargenetische Untersuchung aller erstgradig ggf. auch zweitgradig Verwandter sollte angeboten werden. Auch für asymptomatische Angehörige besteht die Möglichkeit einer prädiktiven Diagnostik. Nach Gendiagnostik-Gesetz kann diese jedoch nur durch Fachärzte für Humangenetik oder Ärzte, die sich für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben, vorgenommen werden, z.B. Kinderkardiologen und Kardiologen.
Bei asymptomatischen Kindern sollte mit den Eltern die Möglichkeit einer prädiktiven Testung erörtert werden. In Europa wird die prädiktive Testung erst ab dem 10. Lebensjahr empfohlen.
2. Es sollten folgende Aspekte vor einer Durchführung einer prädiktiven Testung im Kindesalter berücksichtigt werden (192) (193):
 - a. Zu erwägen ist eine prädiktive Testung bei bereits im Kindesalter relevanten Komplikationen (bspw. plötzlicher Herztod, schwere Verlaufsform einer Kardiomyopathie), um so Früherkennung, Therapie und Nachsorge-Empfehlungen zu beeinflussen. Abzuwägen ist auch die mögliche Belastung durch invasive Diagnostik gegen die Aspekte der Patientenautonomie und -informiertheit, die durch eine frühzeitige Testung im Kindesalter eingeschränkt werden kann. Bei der HCM ist die Komplikationsrate bei asymptomatischen Patienten bei den meisten nachgewiesenen Veränderungen im Kindesalter insgesamt niedrig (194), sodass eine genetische prädiktive Untersuchung in Europa erst ab dem 10. Lebensjahr empfohlen wird (195), (100).

- b. Auch ist zu berücksichtigen, dass bei Nicht-Vorliegen der bekannten familiären pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen genetischen Veränderung eine Entlastung der Ratsuchenden möglich ist.
3. Erkrankte und asymptotische Anlageträger oder bisher noch nicht getestete Kinder sollten kardiologisch bzw. kinder-kardiologisch kontrolliert werden. Das Intervall der kardiologischen bzw. kinder-kardiologischen Untersuchung wird hierbei von der Art der Veränderung und dem Gen beeinflusst. Orientierend können folgende anpassungsfähige Intervalle vorgeschlagen werden:
 - a. Bei Vorliegen einer pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen Veränderung und symptomatischen Patienten alle 1-2 Jahre.
 - b. Bei asymptotischen Anlageträgern und nicht untersuchten Angehörigen einmal jährlich.

Liegt eine **VUS** vor, wird folgendes Vorgehen empfohlen:

1. Eine molekulargenetische Untersuchung erstgradig ggf. auch zweitgradig Verwandter wird nicht empfohlen. Gegebenenfalls können weitere, insbesondere betroffene Familienmitglieder im Sinne einer Segregationsanalyse untersucht werden. Es kann eine Neubewertung der VUS im Verlauf von 2-3 Jahren oder bei neuen klinischen Aspekten erfolgen.
2. Erkrankte und erstgradig ggf. auch zweitgradig Verwandte (Erwachsene und Kinder) sollten kardiologisch bzw. kinder-kardiologisch kontrolliert werden. Orientierend können folgende anpassungsfähige Intervalle vorgeschlagen werden:
 - a. Erkrankte und symptomatische erstgradig ggf. auch zweitgradig Verwandte einmal jährlich
 - b. Asymptomatische und nicht untersuchte Angehörige einmal jährlich.

Es liegt ein **unauffälliger Befund** vor.

1. Überprüfung der Indikation und ggf. Erweiterung der molekulargenetischen Diagnostik (bspw. Exomsequenzierung und Genomsequenzierung).
2. Wiedervorstellung im Verlauf von 2-3 Jahren oder bei neuen Aspekten und dann ggf. Erweiterung der molekulargenetischen Diagnostik.
4. Erkrankte und erstgradig ggf. auch zweitgradig Verwandte (Erwachsene und Kinder) sollten kardiologisch bzw. kinder-kardiologisch kontrolliert werden. Orientierend können folgende anpassungsfähige Intervalle vorgeschlagen werden:
 - a. Erkrankte und symptomatische erstgradig ggf. auch zweitgradig Verwandte alle 1-2 Jahre.

Versionsnummer: 5.0

Erstveröffentlichung: 07/1996

Überarbeitung von: 04/2024

Nächste Überprüfung geplant: 04/2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online