

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum
Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie

Direktoren: Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg und Prof. Dr. med. Paulus Kirchhof

Assoziation von NT-proBNP und hs-cTnT mit diastolischer Dysfunktion und myokardialer Fibrose bei hypertropher Kardiomyopathie

Dissertation

zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Miriam Wendner
aus Hamburg

Hamburg 2023

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 03.05.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Raphael Twerenbold

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Monica Patten

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Tabellenverzeichnis.....	III
1 Artikel in gedruckter Originalversion:	1
„Association of NT-proBNP and hs-cTnT with Imaging Markers of Diastolic Dysfunction and Focal Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy”	1
2 Einleitung	16
2.1 Ziel der Studie	16
2.2 Hypertrophe Kardiomyopathie	16
2.2.1 Klinisches Erscheinungsbild	16
2.2.2 Prognose.....	17
2.2.3 Diagnostik	17
2.3 NT-proBNP	18
2.4 Hs-cTnT	19
3 Material und Methoden.....	19
3.1 Stichprobe	19
3.2 Bildgebung	19
3.3 Statistische Auswertung	20
4 Ergebnisse	21
4.1 Eigenschaften der Stichprobe.....	21
4.1.1 Unterschiede bei DD	22
4.1.2 Unterschiede bei LGE	22
4.2 Nichtparametrische Tests.....	23
4.2.1 Unterschiede bei Geschlecht und Vorerkrankungen.....	23
4.2.2 Unterschiede bei Markern der Krankheitsschwere.....	23
4.3 Regressionsanalysen	23
4.3.1 Regressionen mit NT-proBNP	23
4.3.2 Regressionen mit hs-cTnT	24
5 Diskussion.....	25
5.1 Assoziationen mit NT-proBNP	25
5.1.1 Geschlechterunterschiede.....	25
5.1.2 NT-proBNP und DD.....	25
5.1.3 NT-proBNP und LV-Hypertrophie	25
5.1.4 Weitere Assoziationen mit NT-proBNP	26
5.2 Assoziationen mit hs-cTnT	26
5.2.1 Hs-cTnT und Fibrose.....	26

5.2.2 Weitere Assoziationen mit hs-cTnT	27
5.3 Schlussfolgerungen.....	28
6 Limitationen.....	28
7 Literaturverzeichnis	29
8 Zusammenfassung.....	34
Summary.....	35
9 Erklärung des Eigenanteils an der Publikation.....	36
10 Danksagung.....	37
11 Lebenslauf.....	38
12 Eidesstattliche Versicherung	39

Abkürzungsverzeichnis

A	spätdiastolische, aktive Mitraleinstromgeschwindigkeit
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid (engl. brain natriuretic peptide)
cMRT	kardiale Magnetresonanztomographie
DD	Diastolische Dysfunktion
E	frühdiastolische, passive Mitraleinstromgeschwindigkeit
E'	frühdiastolische, passive Mitralanulusgeschwindigkeit
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
FA	Familienanamnese
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HLOCM	Hypertrophe latent obstruktive Kardiomyopathie
HNOCM	Hypertrophe nicht obstruktive Kardiomyopathie
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
hs-cTnT	hochsensitives kardiales Troponin T
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IQR	Interquartilsabstand
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
LAD	linksatrialer Durchmesser
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LV	linksventrikulär
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
MYBPC3	Gen für myosinbindendes Protein-C
MYH7	Gen für eine Betamyosin-Schwerkette
nsVT	nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie
NT-proBNP	N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
PSIR	Phase-sensitive-Inversion-Recovery
SAM	Systolic Anterior Movement (engl. für systolische Vorwärtsbewegung des Mitralsegels)
SCD	Sudden cardiac death (engl. für plötzlicher Herztod)

SD	Standardabweichung
SW	Septumwand
TASH	Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie
TNNT2	Gen für kardiales Troponin T
TTE	transthorakale Echokardiographie
UHZ	Universitäres Herz- und Gefäßzentrum
VHF	Vorhofflimmern

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Klinische Daten.....	21
Tabelle 2. Daten aus Echokardiographie und Kardio-MRT.....	22
Tabelle 3. Regressionen der klinischen und Bildgebungsparameter mit NT-proBNP (in Intervallen von 50 ng/L).....	24
Tabelle 4. Regressionen der klinischen und Bildgebungsparameter mit hs-cTnT.	24

1 Artikel in gedruckter Originalversion:

„Association of NT-proBNP and hs-cTnT with Imaging Markers of Diastolic Dysfunction and Focal Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy”

Article

Association of NT-proBNP and hs-cTnT with Imaging Markers of Diastolic Dysfunction and Focal Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy

Céleste Chevalier ^{1,*}, Miriam Wendner ^{1,†}, Anna Suling ², Ersin Cavus ^{1,3}, Kai Muellerleile ^{1,3}, Gunnar Lund ⁴, Paulus Kirchhof ^{1,3} and Monica Patten ^{1,3}

¹ Department of Cardiology, University Heart & Vascular Center Hamburg, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany

² Institute of Medical Biometry and Epidemiology, Center for Experimental Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Christoph-Probst-Weg 1, 20246 Hamburg, Germany

³ Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V. (German Center for Cardiovascular Research), Partner Site Hamburg/Kiel/Lübeck, 20246 Hamburg, Germany

⁴ Department of Diagnostic and Interventional Radiology and Nuclear Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany

* Correspondence: c.chevalier@uke.de

† These authors contributed equally to this work.



Citation: Chevalier, C.; Wendner, M.; Suling, A.; Cavus, E.; Muellerleile, K.; Lund, G.; Kirchhof, P.; Patten, M. Association of NT-proBNP and hs-cTnT with Imaging Markers of Diastolic Dysfunction and Focal Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Life* **2022**, *12*, 1241. <https://doi.org/10.3390/life12081241>

Academic Editor: Attila Frigy

Received: 3 July 2022

Accepted: 12 August 2022

Published: 16 August 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Serum biomarkers such as N-terminal prohormone of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiac troponins are elevated in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). At present, it is not clear if these markers are associated with distinct clinical alterations in HCM, such as left ventricular hypertrophy, outflow tract obstruction, myocardial fibrosis and/or diastolic dysfunction (DD), which are associated with adverse cardiovascular outcome. Here we evaluate the association of NT-proBNP and high sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) to a variety of cardiac imaging parameters in HCM patients in a multivariable regression analysis. This retrospective cross-sectional study included 366 HCM patients who underwent transthoracic echocardiography (TTE), 218 of whom also obtained cardiovascular magnetic resonance (CMR) to assess focal myocardial fibrosis by LGE. Multivariable regression analyses revealed the strongest association of the DD parameters E/E' mean and E/E' septal with NT-proBNP ($b = 0.06$, 95%-CI [0.05–0.07], $p < 0.001$, $R^2 = 0.28$; $b = 0.08$, 95%-CI [0.06–0.1], $p < 0.001$, $R^2 = 0.25$) and LGE size showed the strongest association with hs-cTnT ($b = 0.20$, 95%-CI [0.15–0.24], $p < 0.001$, $R^2 = 0.28$). This study indicates that NT-proBNP and hs-cTnT are associated with structural and functional alterations in HCM. NT-proBNP is a stronger predictor for DD, while hs-cTnT is associated with the extent of focal myocardial fibrosis. Both biomarkers might be useful in the diagnostic procedure in addition to imaging parameters.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy; biomarker; BNP; troponin; diastolic dysfunction; LGE

1. Introduction

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is characterized by an inappropriate hypertrophy of the left ventricle with hypertrophic and disarrayed myocytes as a result of mutations in genes encoding for sarcomere proteins [1]. Previous studies have frequently found elevated serum levels of brain natriuretic peptide (BNP) and high sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) in HCM patients [2–11]. For both biomarkers, studies also reported associations with characteristic features of HCM, such as left ventricular hypertrophy (LVH) [3,7,9–17], left ventricular outflow tract (LVOT) gradient [9–11,18], imaging parameters of diastolic dysfunction (DD) [5,9,10,14–16,19], and focal myocardial fibrosis assessed by late gadolinium enhancement (LGE) [6,8,9,11,12,17,20]. These structural and functional changes [21–30] are common in HCM and related to adverse cardiovascular outcome [21,22,25–27,31–33].

The non-invasive diagnosis of LVOT obstruction, DD [34], and myocardial fibrosis [35] are based on imaging diagnostics, transthoracic echocardiography (TTE), and cardiovascular magnetic resonance (CMR), respectively.

TTE and CMR are generally accepted and established techniques but also entail limitations due to, for instance, contraindications or availability in the case of CMR, or operator-dependency in the case of TTE. Circulating biomarkers on the other hand are easy to determine as objective parameters in the diagnostic procedure.

Here, we aim to evaluate the association of N-terminal prohormone of the brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and hs-cTnT with characteristic disease markers of HCM, by applying an overall comprehensive assessment that allows for the analysis of both biomarkers and multiple imaging parameters.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population

A total of 366 HCM patients were included in this retrospective cross-sectional study. Participants were enrolled during routine visits at the outpatient clinic of the University Heart & Vascular Center Hamburg between January 2011 and December 2019. HCM was defined by a maximum wall thickness (MWT) of ≥ 15 mm in one or more left ventricular (LV) myocardial segments in the absence of abnormal loading conditions according to current guidelines [36]. Patients with a characteristic genetic disposition (pathogenic class 4 or 5 mutation) were also included. Exclusion criteria were pregnancy and an estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 30 mL/min/1.73 m². A medical history of coronary artery disease (CAD), diabetes mellitus, and arterial hypertension was confirmed by self-report or the use of corresponding medication. The diagnosis of atrial fibrillation (AF) was established by a positive history and electrocardiogram (ECG) documentation within the last five years prior to examination. Cardiac symptoms were classified according to the New York Heart Association (NYHA) classification. All participants received a 12-lead surface ECG, a TTE, and had routine blood work done, including measurement of hs-cTnT and NT-proBNP. Serum levels of NT-proBNP were assessed by the Atellica[®] IM NT-proBNP assay (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). For the measurement of serum hs-cTnT levels, the Elecsys Troponin T hs STAT assay (Roche Diagnostics, Risch-Rotkreuz, Switzerland) was performed. In addition, 218 patients underwent CMR. The study was conducted in compliance with the principles outlined in the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee (Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg, Nr.: PV4056). All study participants gave their written informed consent.

2.2. Echocardiography

All study subjects underwent a comprehensive TTE examination (Philips iE33 system, Philips Healthcare, Best, Netherlands) including M-mode, two-dimensional (2D), pulsed and continuous-wave Doppler, and tissue Doppler imaging (TDI). Structural and functional imaging parameters were measured according to current recommendations of the American Society of Echocardiography, and DD was classified according to current guidelines [34]. Resting and provoked (using the Valsalva maneuver) LVOT flow gradients were assessed, and patients were divided into having non-obstructive (HNOCM; resting LVOT gradient < 30 mmHg), latent obstructive (HLOCM; resting LVOT gradient < 30 mmHg, provoked LVOT gradient ≥ 50 mmHg), and obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HOCM; resting LVOT gradient ≥ 30 mmHg) according to current guidelines [36]. Images were analyzed using the commercially available software Syngo Dynamics (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany).

2.3. CMR Protocol and Analysis

CMR was performed on a 1.5-T scanner (Achieva, Philips Healthcare, Best, The Netherlands). The imaging protocol included cine imaging and LGE imaging. Standard retrospectively gated steady state free precession (SSFP) cine sequences were acquired in

short-axis slices covering the LV and in long-axis view (four-chamber (4CH), two-chamber (2CH), and three-chamber (3CH) view). Typical imaging parameters were as follows: voxel size $1.40 \times 1.40 \times 8 \text{ mm}^3$, echo time = 1.60 ms, time to repetition = 3.20 ms, flip angle = 60° , parallel acquisition technique = SENSE. LGE images were acquired using a standard phase-sensitive inversion recovery (PSIR) sequence at least ten minutes after bolus injection of gadoterate meglumine (Dotarem, Guerbet, Sulzbach, Germany) in three long-axis orientations (2CH view, 3CH view, 4CH view) and a stack of short-axis slices. Typical imaging parameters were as follows: voxel size $0.98 \times 0.98 \times 8 \text{ mm}^3$, echo time = 2.39 ms, time to repetition = 4.97 ms, flip angle = 15° . The presence and extent of LGE was assessed by using the commercially available software cvi42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, AB, Canada) and by applying the standard deviation-based (3-SD) method as recommended [37]. The amount of LGE was given in g and % of LV mass.

2.4. Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics (Version 28.0, Statistical Package for the Social Sciences, International Business Machines, Inc., Armonk, New York, NY, USA). Continuous data are given as mean and standard deviation (SD) or as median and interquartile range (Q1 and Q3), according to the visual evaluation of the normality assumption. Categorical data are given as frequencies and percentages. Outliers were identified via evaluation of the standardized residues and included when measurement errors could be excluded. To determine the association of NT-proBNP and hs-cTnT with echocardiographic and CMR imaging markers, separate linear regression analyses were performed with NT-proBNP or hs-cTnT as the independent variable. The dependent variables were as follows: SCD (sudden cardiac death) Risk Score, LA (left atrial) diameter, resting and provoked LVOT gradient, SW (septal wall) thickness, mean, septal and lateral E/E' (peak early transmitral filling velocity/early mitral annulus velocity), septal and lateral IVRT (isovolumetric relaxation time), and LGE size. Resting and provoked LVOT gradient were logarithmized. Only continuous variables were examined. All models were adjusted for age, sex, body mass index (BMI), AF, eGFR, and arterial hypertension. Slopes (b) are presented with 95% confidence intervals (CI). Histograms of residuals were checked for deviations of the normality assumption. A p -value < 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Baseline Characteristics

Detailed clinical characteristics of the study population are presented in Table 1. The majority of patients reported symptoms of heart failure; 112 patients (31%) were asymptomatic (NYHA functional class I), 154 patients (42%) reported symptoms with moderate exertion (NYHA functional class II), and 100 patients (27%) reported symptoms with minimal exertion (\geq NYHA functional class III). A total of 146 patients (41%) had elevated hs-cTnT levels $> 14 \text{ pg/mL}$, of which 21 patients (14%) had a reduced eGFR of 30–50 mL/min/1.73 m². A total of 311 patients (86%) showed raised NT-proBNP levels $> 125 \text{ ng/L}$, of which 25 (8%) had a reduced eGFR. Table 2 shows the echocardiography and CMR parameters of the study population. The majority of patients (92%) presented with normal left ventricular ejection fraction (LVEF). DD was detected in 256 patients (71%), with 137 (38%) being classified as moderate to severe. In 17 patients (5%) SW thickness was $< 15 \text{ mm}$. They met the inclusion criteria by having either an apical HCM ($n = 1$) or a pathogenic class 5 mutation. CMR was performed in 218 patients (59%). Of these, 21 patients had to be excluded from analysis due to missing ($n = 9$) or inadequate image quality ($n = 14$) of PSIR sequences. Three patients had to be excluded from analysis due to concomitant LGE in the context of other myocardial diseases. LGE was identified in 150 HCM patients (78%) with sufficient CMR. Median LGE extent of total myocardial mass was 3.7 [IQR 0.8–6.9] % of LV mass. CMR was not conducted in patients due to claustrophobia, metal implants, or non-MR compatible cardiac pacemaker or implantable cardioverter

defibrillator ($n = 43$). A total of 11 patients received an ICD early after MRI. Externally performed MRI studies were not included.

Table 1. Clinical characteristics.

Clinical Parameters (Unit)	Median (IQR)/n-Number (Percentage)/Mean (\pm SD)	Range	N
Age (years)	54 (\pm 16)	16–87	366
Sex (males, n)	206 (56%)		366
BMI (kg/m^2)	27 (\pm 5)	14–49	361
Arterial hypertension (n)	170 (47%)		365
Diabetes mellitus (n)	40 (11%)		364
AF (n)	104 (28%)		366
Ventricular tachycardia (medical history, n)	82 (22%)		365
Sudden cardiac death (family history, n)	92 (25%)		361
Syncope (n)	71 (20%)		359
SCD Risk Score	3 (2–5)	0.72–22.23	336
<4% (n)	221 (66%)		
\geq 4, <6% (n)	56 (17%)		
\geq 6% (n)	59 (17%)		
ICD (n)	54 (15%)		366
CAD (n)	59 (16%)		365
Myocardial infarction (n)	8 (2%)		366
NYHA functional class (n)			366
I	112 (31%)		
II	154 (42%)		
III	99 (27%)		
IV	1 (<1%)		
eGFR ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$)	80 (\pm 24)	31–200	364
eGFR of 30–50 $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ (n)	26 (7%)		
Hs-cTnT (pg/mL)	12 (7–21)	3–416	358
>14 pg/mL (n)	146 (41%)		
NT-proBNP (ng/L)	663 (234–1534)	5–31,505	362
>125 ng/L (n)	311 (86%)		

Values for continuous data are given as mean and standard deviation or as median and interquartile range (Q1 and Q3) according to the visual evaluation of the normality assumption. Values for categorical data are given as counts and percentage of total column number. Abbreviations: AF = atrial fibrillation, BMI = body mass index, CAD = coronary artery disease, eGFR = estimated glomerular filtration rate, NYHA = New York Heart Association, SCD = sudden cardiac death.

3.2. Regression Analysis

3.2.1. Association of NT-proBNP with Echocardiographic Parameters of Diastolic Dysfunction

As shown in Table 3, NT-proBNP was associated with all considered variables except with the SCD Risk Score ($p = 0.092$) and provoked LVOT flow gradient ($p = 0.101$). Judged by the R^2 , the strongest association was found for E/E' mean ($b = 0.06$, 95%-CI [0.05–0.07], $p < 0.001$, $R^2 = 0.28$) and E/E' septal ($b = 0.08$, 95%-CI [0.06–0.10], $p < 0.001$, $R^2 = 0.25$). An increase in NT-proBNP by 50 ng/L was associated with an increase in E/E' mean by 0.06 or in E/E' septal by 0.08. Figure 1 depicts the association of serum NT-proBNP with E/E' mean.

Table 2. Echocardiography and CMR data.

Imaging Parameters (Unit)	Median (IQR)/n-Number (Percentage)/Mean (\pm SD)	Range	N
Echocardiography			
LVEF (<i>n</i>)			366
Normal (>50%)	336 (92%)		
Mildly reduced (41–49%)	20 (5%)		
Moderately reduced (30–40%)	4 (1%)		
Severely reduced (<30%)	6 (2%)		
SW thickness (mm)	21 (\pm 5)	9–48	366
LW thickness (mm)	14 (\pm 3)	5–32	347
LA diameter (mm)	46 (\pm 10)	24–97	365
Resting LVOT flow gradient (mmHg)	11 (5–30)	2–210	365
Provoked LVOT flow gradient (mmHg)	20 (8–50)	1–234	288
Obstruction (<i>n</i>)			365
HNOCM	245 (67%)		
HLOCM	28 (8%)		
HOCM	92 (25%)		
Diastolic Dysfunction (<i>n</i>)			361
No DD	105 (29%)		
Mild DD	119 (33%)		
Moderate or severe DD	137 (38%)		
IVRT septal (ms)	132 (\pm 40)	60–363	351
IVRT lateral (ms)	107 (\pm 33)	46–299	353
E/A	1.2 (0.8–1.6)	0.1–4.6	347
E/E' mean	12.3 (9.1–17.6)	1.7–57.2	355
E/E' septal	15.0 (11.5–21.9)	5.1–71.5	357
E/E' lateral	10.4 (7.7–15.6)	0.9–47.7	357
Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging			
LGE (<i>n</i>)	150 (78%)		193
LGE size (g)	4.7 (0.9–9.7)	0–169.3	193
LGE size (% of LV mass)	3.7 (0.8–6.9)	0–43.9	193

Values for continuous data are given as mean and standard deviation or as median and interquartile range (Q1 and Q3) according to the visual evaluation of the normality assumption. Values for categorical data are given as counts and percentage of total column number. Abbreviations: A = peak late transmitral filling velocity, DD = diastolic dysfunction, E = peak early transmitral filling velocity, E' = early mitral annulus velocity, HCM = hypertrophic cardiomyopathy, HLOCM = latent obstructive HCM, HNOCM = non-obstructive HCM, HOCM = obstructive HCM, IVRT = isovolumetric relaxation time, LA = left atrial, LGE = late gadolinium enhancement, LVEF = left ventricular ejection fraction, LV mass = Left ventricular mass, LVOT = left ventricular outflow tract, LW = lateral wall, SW = septal wall. Note: A total of 21 patients had to be excluded from analysis due to missing (*n* = 9) or inadequate quality of PSIR sequences (*n* = 13). A total of 3 patients had to be excluded due to concomitant myocardial disease with competing LGE.

3.2.2. Association of hs-cTnT with Focal Myocardial Fibrosis

The results of the multivariable regression analysis to evaluate the association between hs-cTnT and the respective imaging markers are presented in Table 4. Hs-cTnT was associated with all included parameters except for E/E' lateral (*p* = 0.161) and the logarithmized resting and provoked LVOT gradient (*p* = 0.195; *p* = 0.616). Overall, LGE size showed

the strongest association with hs-cTnT ($b = 0.20$, 95%-CI [0.15–0.24], $p < 0.001$, $R^2 = 0.28$). Figure 2 illustrates the association of serum hs-cTnT with the amount of LGE.

Table 3. Regression analysis of imaging markers of diastolic dysfunction and myocardial fibrosis by NT-proBNP (at intervals of 50 ng/L).

Variables (Unit)	b	95 % CI	p-Value	N	R ²
SCD Risk Score (%)	0.006	−0.001–0.012	0.095	329	0.11
LA diameter (mm)	0.026	0.006–0.046	0.010	355	0.18
Resting LVOT flow gradient (ln *)	1.005	1.003–1.007	<0.001	355	0.13
Provoked LVOT flow gradient (ln *)	1.003	0.999–1.006	0.101	278	0.11
E/E' mean	0.058	0.045–0.072	<0.001	347	0.28
E/E' septal	0.080	0.060–0.100	<0.001	349	0.25
E/E' lateral	0.049	0.036–0.062	<0.001	349	0.22
IVRT septal	0.165	0.078–0.252	<0.001	343	0.09
IVRT lateral	0.218	0.146–0.290	<0.001	345	0.12
SW thickness (mm)	0.035	0.024–0.047	<0.001	356	0.11
LGE size (g)	0.123	0.068–0.179	<0.001	190	0.11

b = unstandardized regression coefficient, CI = confidence interval, R² = adjusted coefficient of determination. * For logarithmized parameters the exponentiated regression estimates and confidence intervals are presented. Abbreviations: E = peak early transmitral filling velocity, E' = early mitral annulus velocity, IVRT = isovolumetric relaxation time, LA = left atrial, LGE = late gadolinium enhancement, ln = logarithmized, LVOT = left ventricular outflow tract, SCD = sudden cardiac death, SW = septal wall.

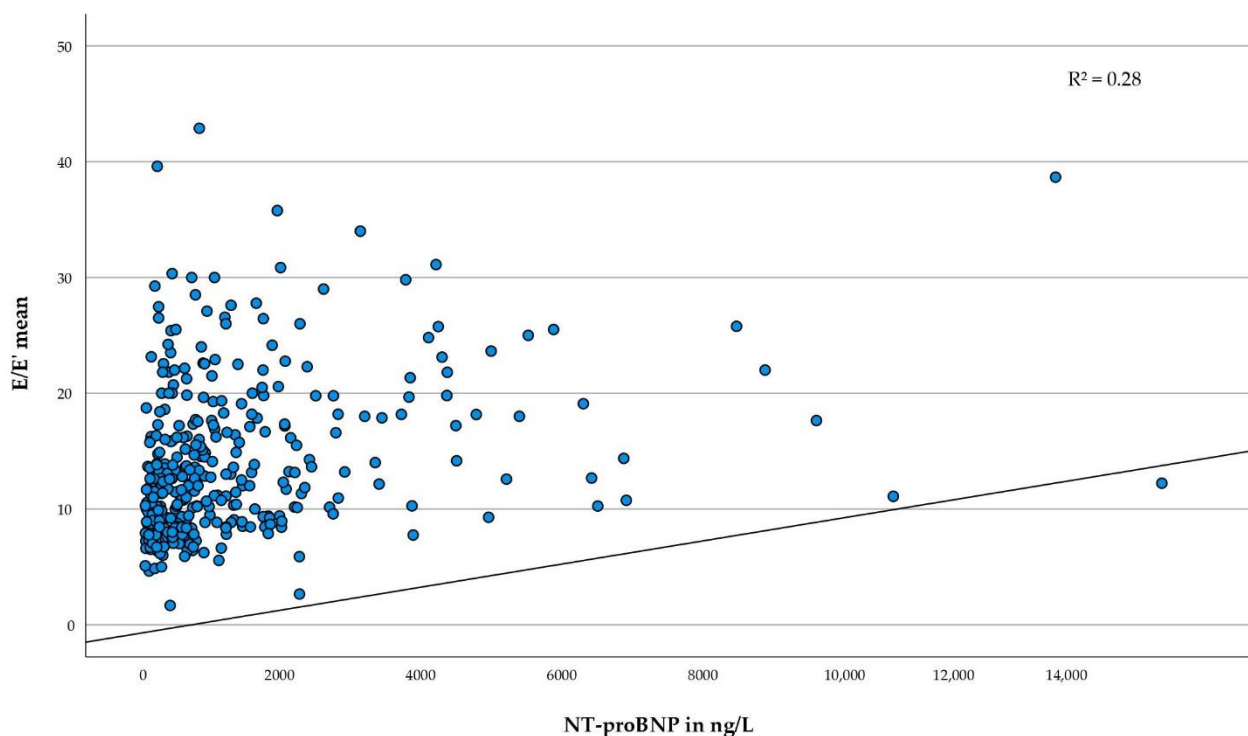


Figure 1. Association of serum NT-proBNP with E/E' mean. Scatterplot of E/E' mean and NT-proBNP in ng/L. The regression line is adjusted according to the multivariable model. Abbreviations: E = peak early transmitral filling velocity, E' = early mitral annulus velocity, NT-proBNP = N-terminal prohormone of the brain natriuretic peptide, R² = adjusted coefficient of determination.

Table 4. Regression analysis of imaging markers of diastolic dysfunction and myocardial fibrosis by hs-cTnT.

Variables (Unit)	b	95% CI	p-Value	N	R ²
SCD Risk Score (%)	0.016	0.005–0.027	0.004	325	0.13
LA diameter (mm)	0.043	0.016–0.071	0.002	351	0.19
Resting LVOT flow gradient (ln *)	1.002	0.999–1.005	0.195	351	0.08
Provoked LVOT flow gradient (ln *)	1.001	0.997–1.004	0.616	274	0.11
E/E' mean	0.022	0.001–0.042	0.041	342	0.14
E/E' septal	0.037	0.007–0.067	0.016	344	0.12
E/E' lateral	0.014	−0.006–0.034	0.161	344	0.12
IVRT septal	0.233	0.114–0.352	<0.001	338	0.09
IVRT lateral	0.180	0.078–0.281	<0.001	340	0.06
SW thickness (mm)	0.049	0.033–0.066	<0.001	352	0.11
LGE size (g)	0.196	0.147–0.244	<0.001	186	0.28

b = unstandardized regression coefficient, CI = confidence interval, R² = adjusted coefficient of determination. * For logarithmized parameters the exponentiated regression estimates and confidence intervals are presented. Abbreviations: E = peak early transmitral filling velocity, E' = early mitral annulus velocity, IVRT = isovolumetric relaxation time, LA = left atrial, LGE = late gadolinium enhancement, ln = logarithmized, LVOT = left ventricular outflow tract, SCD = sudden cardiac death, SW = septal wall.

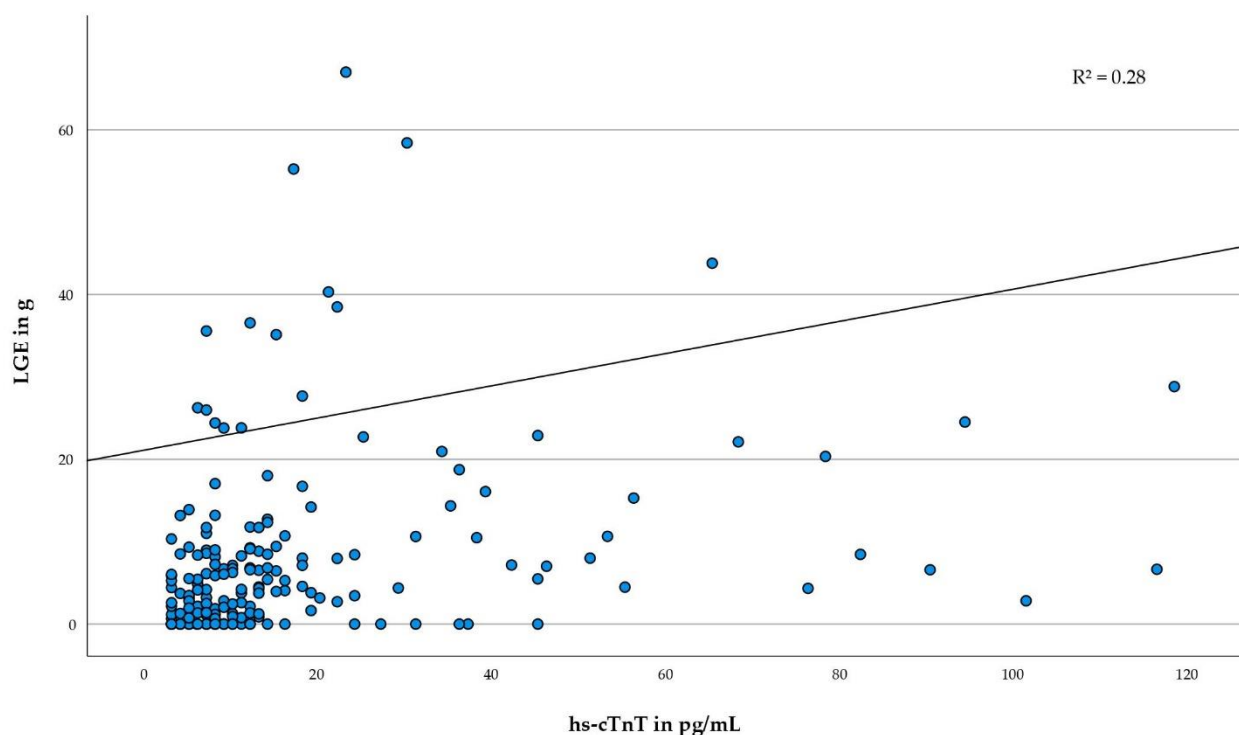


Figure 2. Association of serum hs-cTnT with the amount of LGE. Scatterplot of LGE size in g and hs-cTnT in pg/mL. The regression line is adjusted according to the multivariable model. Abbreviations: hs-cTnT = high sensitivity cardiac troponin T, LGE = late gadolinium enhancement, R² = adjusted coefficient of determination.

4. Discussion

We evaluated the association of NT-proBNP and hs-cTnT with different disease features of HCM. Both biomarkers were associated with a variety of characteristic markers

such as LVH, DD, and focal fibrosis. However, our data indicate the strongest association of elevated NT-proBNP levels with echocardiographic parameters of DD and hs-cTnT levels with LGE size measured by CMR.

4.1. NT-proBNP and Diastolic Dysfunction in HCM

The neurohormone NT-proBNP is released in response to LV wall stress due to ventricular volume or pressure overload [38,39]. It is a well-established biomarker for heart failure and part of the gold standard examination in patients with suspected heart failure recommended by the 2021 ESC guidelines on heart failure, even with preserved ejection fraction (HFpEF) [40].

The majority of HCM patients exhibit some level of DD, and most of them suffer from HFpEF in the course of disease progression [28,41–44]. DD represents a key factor in the pathophysiology of HCM. The etiology of DD in HCM includes several aspects, such as alterations in LV morphology and tissue composition, myocardial ischemia, as well as changes on a cellular and molecular level [30,45]. They ultimately lead to myocardial stiffness and reduced compliance with an increase in LV diastolic stress [28,29]. DD has been associated with poor prognosis in HCM [31,33]. The fact that NT-proBNP is mostly predictive of endpoints, including heart failure in HCM [18], further emphasizes an association of BNP with DD. Patients with HCM characteristically have normal LVEF. Only a small percentage (2–9%) of end-stage patients suffer from significant LVEF reduction [41–44], indicating that a rise in NT-proBNP values is most likely connected to a worsening in diastolic function.

In line with our findings demonstrating elevated NT-proBNP levels > 125 pg/mL in 86% of HCM patients, several studies have reported abnormal proBNP or NT-proBNP levels in HCM [2,4,5,9,10]. It has been shown that NT-proBNP is an independent predictor of mortality in HCM [46], and that HCM patients with an abnormal NT-proBNP had a seven-fold increase in the risk of death or the need for transplantation [18], and a higher rate of cardiovascular events [47].

BNP levels have been found to be associated with multiple HCM disease markers such as NYHA functional class, LVEF, LVOT obstruction, LVH [9,10,18,48,49], LGE [9,50], as well as parameters of DD [5,10,14,15,19]. Kim et al. showed higher NT-proBNP levels in asymptomatic to mildly symptomatic HCM patients with DD compared with patients without DD. Correlation analyses of NT-proBNP and markers of echocardiographic parameters of DD point to an association as well [10,14,15,51].

Although we detected only a marginally stronger association of NT-proBNP with septal E/E' than with lateral E/E' in our cohort, this was supported by the findings of Nakamura et al. showing a slightly stronger correlation of BNP values with septal E/E' than with lateral E/E' [51]. These findings might be related to a pronounced relaxation abnormality of the septal wall in HCM patients as reported by Voigt et al., observing a higher septal to lateral IVRT ratio in the mitral annulus TDI in HCM patients compared to other entities of LVH [52].

However, Binder et al. could only show a weak correlation of BNP with calculated wall stress as a marker for DD [49]. Overall, these findings support our results of an association of NT-proBNP with echocardiographic markers of DD in HCM, with the strongest association observed for E/E' mean.

Moreover, we found an association of NT-proBNP with SW thickness, the predominant location of LVH [53], which has also been reported in previous studies [9,48]. A link between LV hypertrophy and DD through a smaller LV cavity, impaired LV relaxation, and increased enddiastolic pressure seems plausible. Yet, in our cohort LVH does not seem to be the only contributor as the association of NT-proBNP with SW thickness was less strong than the association of NT-proBNP with E/E' mean.

HCM patients with LVOT obstruction have been reported to have particularly high levels of BNP [54], and studies have demonstrated a strong correlation of BNP or NT-proBNP

with the LVOT gradient [10,55,56]. In our analyses, however, the relation of NT-proBNP with resting LVOT gradient was less prominent compared with other disease markers.

4.2. Hs-cTnT and Fibrosis in HCM

We detected focal myocardial fibrosis on LGE imaging in 150 HCM patients (77%), which is consistent with previously published studies that have reported LGE in 42 to 72% of cases [11,25–27,32,57]. Figure 3 shows a typical LGE distribution pattern in an HCM patient. A meta-analysis by Weng et al. comprising five studies showed that LGE presence and LGE extent were associated with cardiovascular and all-cause mortality in HCM [27]. LGE has been described as risk marker for sudden cardiac death (SCD) [26,27,57], as well as for LV dysfunction and progression to heart failure [26,58]. An accurate assessment of myocardial fibrosis therefore seems crucial in the individual risk assessment of HCM patients, in particular as LGE seems to be present also in asymptomatic or mildly symptomatic individuals [25], and is not necessarily associated with symptom severity [57].

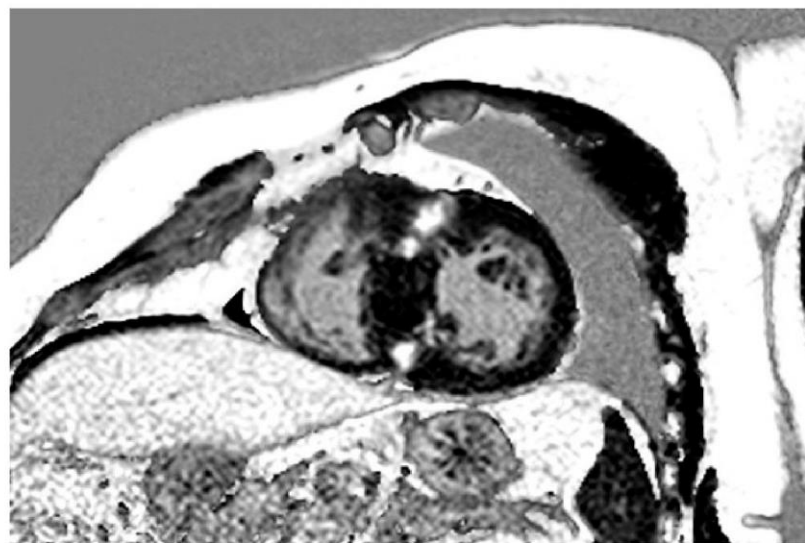


Figure 3. LGE in a patient with HCM. LGE in a typical patchy mid-wall pattern in hypertrophic segments and at RV insertion points. Abbreviations: HCM = hypertrophic cardiomyopathy, LGE = late gadolinium enhancement, RV = right ventricular.

CMR is a reliable alternative to endomyocardial biopsy in identifying myocardial fibrosis [20], but nevertheless has some limitations. Higher costs, limited availability, and contraindications limit the broad use of CMR.

Hs-cTnT is already an established biomarker for the detection of myocardial injury with high sensitivity and specificity [59,60]. An association with cardiovascular events was found already for a hs-cTnT cut-off value of 14 pg/mL. The risk increased with the degree of elevated hs-cTnT values [7].

In HCM, several studies have described elevated troponin levels with a prevalence of 40 to 55% [3,6,8,11,13]. We similarly found an abnormal hs-cTnT value of >14 pg/mL in 41% of our patients. Raised cTn levels have been associated with clinical parameters of HCM disease severity such as heart failure symptoms, AF, and syncope [7] as well as structural and functional parameters including MWT, left ventricular myocardial mass (LVM), LV systolic and diastolic dysfunction, LA diameter, and LVOT gradient [3,7,8,11,47,61]. Furthermore, cTn has been determined as a risk marker and independent predictor of cardiovascular events [7,47,62].

The cause of myocardial cell death and troponin release in HCM still remains unclear. Possible underlying mechanisms include myocardial ischemia due to increased

oxygen demand, and reduced capillary density of the hypertrophic myocardium as well as overdistension of sarcomeres due to reduced compliance and myocyte disarray [3,7,63–65].

A higher frequency of myocardial cell death is accompanied by myocardial replacement fibrosis, which supports a potential relation of cTn levels and fibrosis. Previous studies have reported an association of hs-cTnT levels with LGE as a marker for fibrosis in HCM, similar to our results. In addition, several studies have demonstrated elevated serum levels of cTnI in LGE-positive HCM patients compared to LGE-negative patients [6,8,11,17]. Besides the mere presence of LGE, some have found an additional association of LGE extent with troponin levels [66,67], which is in line with our observations, while others have not [6,12]. In contrast to these results and our observation, a study by Cramer et al. did not show a correlation of cTn with LGE [3]. Li et al., despite recording higher serum levels of cTnI in LGE positive patients, could also not identify cTnI as predictor of the presence of LGE in a multivariate analysis [17].

The fact that LGE is often found in hypertrophic segments [17,68] and associated with MWT and greater hypertrophy [3,6,11,17], similarly to cTn [8,61,67], further strengthens the point of a possible association of LGE and cTn. It seems plausible that areas of inadequate hypertrophy exhibit lower perfusion and higher wall stress, with consequently higher rates of cell death and fibrosis and presumably higher cTn release [17]. Yet, cTn has also been determined as an independent predictor of LGE after adjusting for MWT and LVMI [11], indicating that cell death, fibrosis, and cTn release are not solely linked to hypertrophy. Our results strengthen this point as hs-cTnT was also significantly associated with SW thickness, but to a lesser extent than the association of hs-cTnT with LGE.

4.3. *Overlap between Associations*

Finally, in line with our observations, previous studies have also reported a relation between cTn and markers of DD [8,13,16], and a relation of BNP with LGE [6,9,11,12,17]. Our analyses allowed for a comprehensive assessment including both biomarkers and both imaging parameters. Fibrosis leads to increased ventricular stiffness with reduced compliance and consequently increased ventricular wall stress, which might result in the release of BNP [4,9,69]. The fact that BNP has been found to be produced by fibroblasts [70] also supports a relation to fibrosis. In turn, DD and increased LV end-diastolic pressure can promote myocardial cell death and account for troponin release, e.g., due to decreased subendocardial perfusion and ischemia [13,71]. Hessel et al. have also described stretch-related mechanisms of troponin release without actual cell death, which could be relevant to DD as well [13,65].

Overall, our results show associations of the blood biomarkers NT-proBNP and hs-cTnT with structural and functional alterations in HCM. Hence, these biomarkers might be useful in a comprehensive assessment of patients next to diagnostic imaging. Further investigations are needed to evaluate the reliability of these blood biomarkers for early assessment of fibrosis and DD in HCM patients.

5. **Conclusions**

We found associations of NT-proBNP and hs-cTnT with structural and functional alterations in HCM patients. As NT-proBNP is more closely associated with DD, while hs-cTnT is associated with the size of focal myocardial fibrosis, it might be useful to incorporate both biomarkers in the diagnostic procedure next to diagnostic imaging. After further analyses, the biomarkers might also be helpful parameters for the identification of a more precise phenotype and for potential guidance of specific therapeutic strategies in these patients.

6. **Limitations**

We acknowledge the following limitations: First, there are limitations due to the cross-sectional study design. Our results should therefore be confirmed in a longitudinal study including serial measurements. Secondly, blood biomarkers are prone to several influencing

factors, which might impact their predictive value. However, this study demonstrates significant associations of circulating and imaging biomarkers and provides supportive evidence for future analyses. Thirdly, LGE imaging was not available for all patients, and we did not assess T1 mapping. We could therefore not evaluate diffuse fibrosis next to LGE as a marker for focal fibrosis.

Author Contributions: Conceptualization: M.P. Methodology, analyses: C.C. and M.W. Statistical analyses: M.W. and A.S. Writing—Original Draft Preparation: C.C., M.W. and M.P. Writing—Review & Editing: C.C., M.W., A.S., E.C., K.M., G.L., P.K. and M.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the local ethics committee (Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg, Nr.: PV4056) on the 23 August 2012.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Conflicts of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest in the context of this manuscript.

References

1. Wigle, E.D.; Silver, M.D. Myocardial fiber disarray and ventricular septal hypertrophy in asymmetrical hypertrophy of the heart. *Circulation* **1978**, *58*, 398–402. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Arteaga, E.; Araujo, A.Q.; Buck, P.; Ianni, B.M.; Rabello, R.; Mady, C. Plasma amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide quantification in hypertrophic cardiomyopathy. *Am. Heart J.* **2005**, *150*, 1228–1232. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Cramer, G.; Bakker, J.; Gommans, F.; Brouwer, M.; Kurvers, M.; Fouraux, M.; Verheugt, F.; Kofflard, M. Relation of highly sensitive cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy to left ventricular mass and cardiovascular risk. *Am. J. Cardiol.* **2014**, *113*, 1240–1245. [[CrossRef](#)]
4. Hasegawa, K.; Fujiwara, H.; Doyama, K.; Miyamae, M.; Fujiwara, T.; Suga, S.; Mukoyama, M.; Nakao, K.; Imura, H.; Sasayama, S. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **1993**, *88*, 372–380. [[CrossRef](#)]
5. Kahveci, G.; Bayrak, F.; Mutlu, B.; Basaran, Y. Determinants of elevated NT-proBNP levels in patients with hypertrophic cardiomyopathy: An echocardiographic study. *Heart Lung Circ.* **2009**, *18*, 266–270. [[CrossRef](#)]
6. Kawasaki, T.; Sakai, C.; Harimoto, K.; Yamano, M.; Miki, S.; Kamitani, T. Usefulness of high-sensitivity cardiac troponin T and brain natriuretic peptide as biomarkers of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* **2013**, *112*, 867–872. [[CrossRef](#)]
7. Kubo, T.; Kitaoka, H.; Yamanaka, S.; Hirota, T.; Baba, Y.; Hayashi, K.; Iiyama, T.; Kumagai, N.; Tanioka, K.; Yamasaki, N.; et al. Significance of high-sensitivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2013**, *62*, 1252–1259. [[CrossRef](#)]
8. Moreno, V.; Hernández-Romero, D.; Vilchez, J.A.; García-Honrubia, A.; Cambronero, F.; Casas, T.; González, J.; Martínez, P.; Climent, V.; de la Morena, G.; et al. Serum levels of high-sensitivity troponin T: A novel marker for cardiac remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Card. Fail.* **2010**, *16*, 950–956. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Park, J.R.; Choi, J.O.; Han, H.J.; Chang, S.A.; Park, S.J.; Lee, S.C.; Choe, Y.H.; Park, S.W.; Oh, J.K. Degree and distribution of left ventricular hypertrophy as a determining factor for elevated natriuretic peptide levels in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Insights from cardiac magnetic resonance imaging. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* **2012**, *28*, 763–772. [[CrossRef](#)]
10. Tesic, M.; Seferovic, J.; Trifunovic, D.; Djordjevic-Dikic, A.; Giga, V.; Jovanovic, I.; Petrovic, O.; Marinkovic, J.; Stankovic, S.; Stepanovic, J.; et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is related with coronary flow velocity reserve and diastolic dysfunction in patients with asymmetric hypertrophic cardiomyopathy. *J. Cardiol.* **2017**, *70*, 323–328. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Zhang, C.; Liu, R.; Yuan, J.; Cui, J.; Hu, F.; Yang, W.; Zhang, Y.; Chen, Y.; Qiao, S. Predictive values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiac troponin I for myocardial fibrosis in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0146572. [[CrossRef](#)]
12. Gawor, M.; Śpiewak, M.; Kubik, A.; Wróbel, A.; Lutyńska, A.; Marczak, M.; Grzybowski, J. Circulating biomarkers of hypertrophy and fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy assessed by cardiac magnetic resonance. *Biomarkers* **2018**, *23*, 676–682. [[CrossRef](#)]
13. Jenab, Y.; Pourjafari, M.; Darabi, F.; Boroumand, M.A.; Zoroufian, A.; Jalali, A. Prevalence and determinants of elevated high-sensitivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Cardiol.* **2014**, *63*, 140–144. [[CrossRef](#)]
14. Kaliyappan, L.; Watson, S.; Fiend, E.; Norrish, G.; Cervi, E.; Kaski, J. 7 Relation between N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-probnp) and disease severity in paediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* **2021**, *107*, A6. [[CrossRef](#)]

15. Kim, S.W.; Park, S.W.; Lim, S.H.; Kwon, S.U.; Choi, Y.J.; Park, M.K.; Lee, S.C.; Lee, S.H.; Park, J.E.; Jeon, E.S. Amount of left ventricular hypertrophy determines the plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level in patients with hypertrophic cardiomyopathy and normal left ventricular ejection fraction. *Clin. Cardiol.* **2006**, *29*, 155–160. [[CrossRef](#)]
16. Kubo, T.; Kitaoka, H.; Okawa, M.; Yamanaka, S.; Hirota, T.; Hoshikawa, E.; Hayato, K.; Yamasaki, N.; Matsumura, Y.; Yasuda, N.; et al. Serum cardiac troponin I is related to increased left ventricular wall thickness, left ventricular dysfunction, and male gender in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin. Cardiol.* **2010**, *33*, E1–E7. [[CrossRef](#)]
17. Li, Y.; Liu, J.; Cao, Y.; Han, X.; Shao, G.; Zhou, X.; Gu, J.; Liu, T.; Cui, Y.; Shi, H. Predictive values of multiple non-invasive markers for myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy patients with preserved ejection fraction. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 4297. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Coats, C.J.; Gallagher, M.J.; Foley, M.; O'Mahony, C.; Critoph, C.; Gimeno, J.; Dawnay, A.; McKenna, W.J.; Elliott, P.M. Relation between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* **2013**, *34*, 2529–2537. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Panou, F.K.; Kotseroglou, V.K.; Lakoumentas, J.A.; Chrysanthopoulou, S.A.; Armeniakos, J.A.; Stratigou, T.; Veve, H.; Zacharoulis, A.A. Significance of brain natriuretic peptide in the evaluation of symptoms and the degree of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Hell. J. Cardiol.* **2006**, *47*, 344–351.
20. Iles, L.M.; Ellims, A.H.; Llewellyn, H.; Hare, J.L.; Kaye, D.M.; McLean, C.A.; Taylor, A.J. Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and diffuse interstitial myocardial fibrosis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **2015**, *16*, 14–22. [[CrossRef](#)]
21. Elliott, P.M.; Gimeno, J.R.; Tomé, M.T.; Shah, J.; Ward, D.; Thaman, R.; Mogensen, J.; McKenna, W.J. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* **2006**, *27*, 1933–1941. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Maron, M.S.; Olivotto, I.; Betocchi, S.; Casey, S.A.; Lesser, J.R.; Losi, M.A.; Cecchi, F.; Maron, B.J. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348*, 295–303. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Spirito, P.; Seidman, C.E.; McKenna, W.J.; Maron, B.J. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* **1997**, *336*, 775–785. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Wigle, E.D.; Sasson, Z.; Henderson, M.A.; Ruddy, T.D.; Fulop, J.; Rakowski, H.; Williams, W.G. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **1985**, *28*, 1–83. [[CrossRef](#)]
25. Bruder, O.; Wagner, A.; Jensen, C.J.; Schneider, S.; Ong, P.; Kispert, E.M.; Nassenstein, K.; Schlosser, T.; Sabin, G.V.; Sechtem, U.; et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2010**, *56*, 875–887. [[CrossRef](#)]
26. Chan, R.H.; Maron, B.J.; Olivotto, I.; Pencina, M.J.; Assenza, G.E.; Haas, T.; Lesser, J.R.; Gruner, C.; Crean, A.M.; Rakowski, H.; et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **2014**, *130*, 484–495. [[CrossRef](#)]
27. Weng, Z.; Yao, J.; Chan, R.H.; He, J.; Yang, X.; Zhou, Y.; He, Y. Prognostic value of LGE-CMR in HCM: A meta-analysis. *JACC Cardiovasc. Imaging* **2016**, *9*, 1392–1402. [[CrossRef](#)]
28. Finocchiaro, G.; Haddad, F.; Pavlovic, A.; Magavern, E.; Sinagra, G.; Knowles, J.W.; Myers, J.; Ashley, E.A. How does morphology impact on diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy? A single centre experience. *BMJ Open* **2014**, *4*, e004814. [[CrossRef](#)]
29. Shah, P.M. Hypertrophic cardiomyopathy and diastolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2003**, *42*, 286–287. [[CrossRef](#)]
30. Maron, B.J.; Maron, M.S. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* **2013**, *381*, 242–255. [[CrossRef](#)]
31. Biagini, E.; Spirito, P.; Rocchi, G.; Ferlito, M.; Rosmini, S.; Lai, F.; Lorenzini, M.; Terzi, F.; Bacchi-Reggiani, L.; Boriani, G.; et al. Prognostic implications of the Doppler restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* **2009**, *104*, 1727–1731. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Ismail, T.F.; Jabbour, A.; Gulati, A.; Mallorie, A.; Raza, S.; Cowling, T.E.; Das, B.; Khwaja, J.; Alpendurada, F.D.; Wage, R.; et al. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* **2014**, *100*, 1851–1858. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Pinamonti, B.; Merlo, M.; Nangah, R.; Korcova, R.; Di Lenarda, A.; Barbati, G.; Sinagra, G. The progression of left ventricular systolic and diastolic dysfunctions in hypertrophic cardiomyopathy: Clinical and prognostic significance. *J. Cardiovasc. Med.* **2010**, *11*, 669–677. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Nagueh, S.F.; Smiseth, O.A.; Appleton, C.P.; Byrd, B.F., III; Dokainish, H.; Edvardsen, T.; Flachskampf, F.A.; Gillebert, T.C.; Klein, A.L.; Lancellotti, P.; 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*, 1321–1360. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Hundley, W.G.; Bluemke, D.A.; Finn, J.P.; Flamm, S.D.; Fogel, M.A.; Friedrich, M.G.; Ho, V.B.; Jerosch-Herold, M.; Kramer, C.M.; Manning, W.J.; et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2010**, *55*, 2614–2662. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

36. Elliott, P.M.; Anastasakis, A.; Borger, M.A.; Borggrefe, M.; Cecchi, F.; Charron, P.; Hagege, A.A.; Lafont, A.; Limongelli, G.; Mahrholdt, H.; et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **2014**, *35*, 2733–2779. [[CrossRef](#)]
37. Mikami, Y.; Kolman, L.; Joncas, S.X.; Stirrat, J.; Scholl, D.; Rajchl, M.; Lydell, C.P.; Weeks, S.G.; Howarth, A.G.; White, J.A. Accuracy and reproducibility of semi-automated late gadolinium enhancement quantification techniques in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* **2014**, *16*, 85. [[CrossRef](#)]
38. Cheung, B.M.; Kumana, C.R. Natriuretic peptides—relevance in cardiovascular disease. *JAMA* **1998**, *280*, 1983–1984. [[CrossRef](#)]
39. Nishikimi, T.; Kuwahara, K.; Nakao, K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J. Cardiol.* **2011**, *57*, 131–140. [[CrossRef](#)]
40. McDonagh, T.A.; Metra, M.; Adamo, M.; Gardner, R.S.; Baumbach, A.; Böhm, M.; Burri, H.; Butler, J.; Čelutkienė, J.; Chioncel, O.; et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* **2021**, *42*, 3599–3726. [[CrossRef](#)]
41. Fernández, A.; Vigliano, C.A.; Casabé, J.H.; Diez, M.; Favaloro, L.E.; Guevara, E.; Favaloro, R.R.; Laguens, R.P. Comparison of prevalence, clinical course, and pathological findings of left ventricular systolic impairment versus normal systolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* **2011**, *108*, 548–555. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Marstrand, P.; Han, L.; Day, S.M.; Olivotto, L.; Ashley, E.A.; Michels, M.; Pereira, A.C.; Wittekind, S.G.; Helms, A.; Saberi, S.; et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* **2020**, *141*, 1371–1383. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Spirito, P.; Maron, B.J.; Bonow, R.O.; Epstein, S.E. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* **1987**, *60*, 123–129. [[CrossRef](#)]
44. Thaman, R.; Gimeno, J.R.; Murphy, R.T.; Kubo, T.; Sachdev, B.; Mogensen, J.; Elliott, P.M.; McKenna, W.J. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* **2005**, *91*, 920. [[CrossRef](#)]
45. Ashrafian, H.; McKenna, W.J.; Watkins, H. Disease pathways and novel therapeutic targets in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ. Res.* **2011**, *109*, 86–96. [[CrossRef](#)]
46. D’Amato, R.; Tomberli, B.; Castelli, G.; Spoladore, R.; Girolami, F.; Fornaro, A.; Caldini, A.; Torricelli, F.; Camici, P.; Gensini, G.F.; et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic Peptide in outpatients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* **2013**, *112*, 1190–1196. [[CrossRef](#)]
47. Kubo, T.; Kitaoka, H.; Okawa, M.; Yamanaka, S.; Hirota, T.; Baba, Y.; Hayato, K.; Yamasaki, N.; Matsumura, Y.; Yasuda, N.; et al. Combined measurements of cardiac troponin I and brain natriuretic peptide are useful for predicting adverse outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ. J.* **2011**, *75*, 919–926. [[CrossRef](#)]
48. Maron, B.J.; Tholakanahalli, V.N.; Zenovich, A.G.; Casey, S.A.; Duprez, D.; Aeppli, D.M.; Cohn, J.N. Usefulness of B-type natriuretic peptide assay in the assessment of symptomatic state in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* **2004**, *109*, 984–989. [[CrossRef](#)]
49. Binder, J.; Ommen, S.R.; Chen, H.H.; Ackerman, M.J.; Tajik, A.J.; Jaffe, A.S. Usefulness of brain natriuretic peptide levels in the clinical evaluation of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* **2007**, *100*, 712–714. [[CrossRef](#)]
50. Payá, E.; Marín, F.; González, J.; Gimeno, J.R.; Feliu, E.; Romero, A.; Ruiz-Espejo, F.; Roldán, V.; Climent, V.; de la Morena, G.; et al. Variables associated with contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy: Clinical implications. *J. Card. Fail.* **2008**, *14*, 414–419. [[CrossRef](#)]
51. Nakamura, S.; Takano, H.; Matsuda, J.; Chinen, D.; Kitamura, M.; Murai, K.; Asai, K.; Yasutake, M.; Takayama, M.; Shimizu, W. Prognostic values of highly sensitive cardiac troponin T and B-type natriuretic peptide for clinical features in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: A cross-sectional study. *BMJ Open* **2014**, *4*, e005968. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Voigt, C.; Münch, J.; Avanesov, M.; Suling, A.; Witzel, K.; Lund, G.; Patten, M. Early segmental relaxation abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy for differential diagnostic of patients with left ventricular hypertrophy. *Clin. Cardiol.* **2017**, *40*, 1026–1032. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Marian, A.J.; Roberts, R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **2001**, *33*, 655–670. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Nishigaki, K.; Tomita, M.; Kagawa, K.; Noda, T.; Minatoguchi, S.; Oda, H.; Watanabe, S.; Morita, N.; Nakao, K.; Fujiwara, H. Marked expression of plasma brain natriuretic peptide is a special feature of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1996**, *28*, 1234–1242. [[CrossRef](#)]
55. Briguori, C.; Betocchi, S.; Manganelli, F.; Gigante, B.; Losi, M.A.; Ciampi, Q.; Gottilla, R.; Violante, A.; Tocchetti, C.G.; Volpe, M.; et al. Determinants and clinical significance of natriuretic peptides and hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* **2001**, *22*, 1328–1336. [[CrossRef](#)]
56. Zhang, C.; Liu, R.; Yuan, J.; Cui, J.; Hu, F.; Yang, W.; Zhang, Y.; Yang, C.; Qiao, S. Significance and determinants of cardiac troponin I in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* **2015**, *116*, 1744–1751. [[CrossRef](#)]
57. Rubinshtein, R.; Glockner, J.F.; Ommen, S.R.; Araoz, P.A.; Ackerman, M.J.; Sorajja, P.; Bos, J.M.; Tajik, A.J.; Valeti, U.S.; Nishimura, R.A.; et al. Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ. Heart Fail.* **2010**, *3*, 51–58. [[CrossRef](#)]

58. O'Hanlon, R.; Grasso, A.; Roughton, M.; Moon, J.C.; Clark, S.; Wage, R.; Webb, J.; Kulkarni, M.; Dawson, D.; Sulaiibek, L.; et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2010**, *56*, 867–874. [[CrossRef](#)]
59. Christenson, R.H.; Phillips, D. Sensitive and high sensitivity next generation cardiac troponin assays: More than just a name. *Pathology* **2011**, *43*, 213–219. [[CrossRef](#)]
60. Gomes, A.V.; Barnes, J.A.; Harada, K.; Potter, J.D. Role of troponin T in disease. *Mol. Cell. Biochem.* **2004**, *263*, 115–129. [[CrossRef](#)]
61. Gommans, F.; Bakker, J.; Cramer, E.; Fouraux, M.A.; Kurvers, M.J.; Verheugt, F.W.; Brouwer, M.A.; Kofflard, M. Elevated high-sensitivity cardiac troponin is associated with hypertrophy and fibrosis assessed with CMR in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* **2013**, *15*, P144. [[CrossRef](#)]
62. Kubo, T.; Ochi, Y.; Baba, Y.; Sugiura, K.; Takahashi, A.; Hirota, T.; Yamanaka, S.; Yamasaki, N.; Doi, Y.L.; Kitaoka, H. Elevation of high-sensitivity cardiac troponin T and left ventricular remodelling in hypertrophic cardiomyopathy. *ESC Heart Fail.* **2020**, *7*, 3593–3600. [[CrossRef](#)]
63. Petersen, S.E.; Jerosch-Herold, M.; Hudsmith, L.E.; Robson, M.D.; Francis, J.M.; Doll, H.A.; Selvanayagam, J.B.; Neubauer, S.; Watkins, H. Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: New insights from multiparametric magnetic resonance imaging. *Circulation* **2007**, *115*, 2418–2425. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Sequeira, V.; Wijnker, P.J.; Nijenkamp, L.L.; Kuster, D.W.; Najafi, A.; Witjas-Paalberends, E.R.; Regan, J.A.; Boontje, N.; Ten Cate, F.J.; Germans, T.; et al. Perturbed length-dependent activation in human hypertrophic cardiomyopathy with missense sarcomeric gene mutations. *Circ. Res.* **2013**, *112*, 1491–1505. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Hessel, M.H.; Atsma, D.E.; van der Valk, E.J.; Bax, W.H.; Schalij, M.J.; van der Laarse, A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflug. Arch.* **2008**, *455*, 979–986. [[CrossRef](#)]
66. Gommans, D.F.; Cramer, G.E.; Bakker, J.; Michels, M.; Dieker, H.J.; Timmermans, J.; Fouraux, M.A.; Marcelis, C.L.; Verheugt, F.W.; Brouwer, M.A.; et al. High T2-weighted signal intensity is associated with elevated troponin T in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* **2017**, *103*, 293–299. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Osmanska, J.; Connelly, A.; Nordin, S.; Vega, A.; Simpson, J.; Anusas, J.; Findlay, I.; Coats, C. High sensitivity troponin I in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* **2020**, *41*, ehaa946.2078. [[CrossRef](#)]
68. Makavos, G.; Kairis, C.; Tselegkidi, M.E.; Karamitsos, T.; Rigopoulos, A.G.; Noutsias, M.; Ikonomidis, I. Hypertrophic cardiomyopathy: An updated review on diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart Fail. Rev.* **2019**, *24*, 439–459. [[CrossRef](#)]
69. Shim, C.Y.; Ha, J.W.; Choi, E.Y.; Lee, H.J.; Moon, S.H.; Kim, J.M.; Rim, S.J.; Chung, N. Relationship between serum biochemical markers of myocardial fibrosis and diastolic function at rest and with exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Korean Circ. J.* **2009**, *39*, 519–524. [[CrossRef](#)]
70. Tsuruda, T.; Boerrigter, G.; Huntley, B.K.; Noser, J.A.; Cataliotti, A.; Costello-Boerrigter, L.C.; Chen, H.H.; Burnett, J.C., Jr. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ. Res.* **2002**, *91*, 1127–1134. [[CrossRef](#)]
71. Sato, Y.; Fujiwara, H.; Takatsu, Y. Cardiac troponin and heart failure in the era of high-sensitivity assays. *J. Cardiol.* **2012**, *60*, 160–167. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

2 Einleitung

2.1 Ziel der Studie

Es ist noch unklar, wie die Erhöhung der beiden Biomarker N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) und hochsensitives Troponin T (hs-cTnT) mit den pathophysiologischen Veränderungen bei der Hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) zusammenhängt. Das Ziel dieser Studie war es, die Assoziationen mit Parametern der linksventrikulären (LV) Hypertrophie, diastolischer Dysfunktion (DD) und Fibrose aus transthorakaler Echokardiographie (TTE) und kardialer Magnetresonanztomographie (cMRT) zu untersuchen. Dafür wurden Regressionsanalysen an einer möglichst repräsentativen HCM-Stichprobe durchgeführt. Diese sollten Erkenntnisse zur besseren Einordnung einer Erhöhung der Biomarker ermöglichen.

2.2 Hypertrophe Kardiomyopathie

Die HCM ist eine autosomal-dominante, strukturelle Herzerkrankung. Ihre Prävalenz wird auf 0,2 %, in neueren Untersuchungen jedoch auf bis zu 0,6% geschätzt (Batzner and Seggewiß, 2020). Es sind > 1500 verschiedenen Mutationen in > 14 Genen beschrieben, die vorwiegend Sarkomerproteine kodieren. Sie stellt die häufigste Ursache für einen plötzlichen Herztod (SCD) in der jungen Bevölkerung dar (Maron and Maron, 2013).

2.2.1 Klinisches Erscheinungsbild

Nicht alle Genträger entwickeln einen charakteristischen Phänotyp. Die HCM ist eine dynamische Erkrankung mit variablem Manifestationsalter und häufigem Progress, wobei auch Fälle mit einer Abnahme der Hypertrophie beobachtet werden konnten, die auf ein verstärktes Remodeling zurückgeführt wird (Maron, 2002).

Charakteristisch für die HCM sind folgende morphologische Veränderungen (Batzner and Seggewiß, 2020, Maron, 2002, Cambronero et al., 2009):

- LV-Hypertrophie mit einer maximalen Wanddicke ≥ 15 mm, die in der Regel asymmetrisch verteilt und häufig septal lokalisiert ist. Bei Gesunden misst das Septum < 12 mm, bei der HCM kann es zwischen 15 und > 30 mm variieren.
- Fibrose, die meist diffus verteilt und nicht auf die hypertrophierten Areale begrenzt ist.
- Strukturverlust der kardiomyozytären Anordnung mit Zellhypertrophie, veränderter Form und interzellulären Kontakten.
- Veränderte koronare Mikrozirkulation mit durch vermehrtes Kollagen in Intima und Media verdickten Arteriolenwänden und entsprechend verengtem Lumen.

Ebenso sind pathophysiologische Veränderungen der LV-Funktion zu beobachten:

- DD: Durch die ventrikuläre Steifigkeit kommt es zu einer verringerten Relaxationsfähigkeit während der Diastole. Das kann zu einer Herzinsuffizienz mit erhaltener EF führen.

- Ischämie des Myokards: Durch das Missverhältnis aus Sauerstoffangebot bei verminderter Versorgung und erhöhtem Bedarf bei erhöhter Myokardmasse kommt es zu Ischämien.
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT) durch Einengung bei Hypertrophie und manchmal auch das SAM-Phänomen. Die Einteilung erfolgt in hypertrophe nicht obstruktive (HNOCM), hypertrophe latent obstruktive (HLOCM) und hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM) (Elliott et al., 2014).

2.2.2 Prognose

Die Prognose wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst: Das Risiko für einen SCD, die Entwicklung und Progression einer Herzinsuffizienz und das Auftreten eines Vorhofflimmerns (VHF) (Maron, 2002).

Das SCD-Risiko ist im Mittel < 1%, unterscheidet sich jedoch interindividuell. Um gefährdete Patienten zu selektieren, wird die Schätzung des SCD-Risikos der nächsten 5 Jahre anhand des SCD-Risiko-Scores der European Society of Cardiology (ESC) empfohlen. Dieser berücksichtigt das Alter, die SCD-Familienanamnese (FA), das Auftreten unerklärter Synkopen sowie nicht anhaltende Tachykardien (nsVTs), den LVOT-Gradienten, die maximale Septumwanddicke (SW-Dicke) und den linksatrialen Durchmesser (LAD). Bei einem Score $\geq 6\%$ wird die primärprophylaktische Implantation eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD) empfohlen, ab einem Risiko $\geq 4\%$ kann diese erwogen werden (Elliott et al., 2014).

VHF, LVOT-Obstruktion, Ischämie und LV-Steifigkeit tragen zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz mit DD bei. Diese führt bei 15-20% der HCM-Patienten, meist erst im Erwachsenenalter, zu einer Symptomzunahme mit Einstufung in der New York Heart Association (NYHA)-Klasse III/IV und bei 5-10% zu einem Progress ins Endstadium der Herzinsuffizienz mit Wandverdünnung, dilatiertem Ventrikel und Pumpversagen (Maron, 2002).

2.2.3 Diagnostik

Die Diagnostik sollte neben einer Anamnese, einer körperlichen Untersuchung und einem Labor, ein Elektrokardiogramm (EKG), ein Langzeit-EKG, eine TTE und eine kardiale cMRT beinhalten. Im Rahmen der Laboruntersuchung ist auch die Bestimmung von hs-cTnT und NT-proBNP empfohlen. Außerdem sollte HCM-Patienten bei unklarer Diagnose eine genetische Beratung angeboten werden (Elliott et al., 2014).

Leitsymptome sind Dyspnoe, Schwäche, Schwindel, Angina pectoris und Synkopen. Ein Langzeit-EKG kann Rhythmusstörungen identifizieren – relevant sind darunter insbesondere ventrikuläre Extrasystolen oder Tachykardien - und sollte jährlich erfolgen. Mittels TTE können Ausmaß und Lokalisation der Hypertrophie, der Grad der DD, Klappenvitien und zur Bestimmung des Obstruktionsgrades der LVOT-Gradient (in Ruhe und unter

Provokationsmaneuver, z.B. Valsalva) erfasst werden. Etablierte Parameter zur Einschätzung der diastolischen Funktion sind die im Gewebedoppler messbare frühdiastolische, passive Mitralanulusgeschwindigkeit (E') und der Quotient aus mittels Pulswellen-Doppler gemessener frühdiastolischer, passiver Mitraleinstromgeschwindigkeit (E) und E' (E/E') (Ommen et al., 2000). Im Kardio-MRT gibt das Late Gadolinium Enhancement (LGE) Aufschluss über das Ausmaß und die Lokalisation fokaler Fibrose (Batzner and Seggewiß, 2020, Iles et al., 2014). Bei HCM ist diese typischerweise fleckig intramural im Bereich der hypertrophierten Areale lokalisiert sowie an den anterioren und posterioren Insertionsstellen des rechten Ventrikels (Elliott et al., 2014, Rudolph et al., 2009).

2.3 NT-proBNP

NT-proBNP ist ein aus 76 Aminosäuren (AS) bestehendes Peptid, das während der Synthese des B-Typ natriuretischen Hormons (BNP) (32 AS) durch Spaltung seiner Vorstufe proBNP entsteht. Es sind keine biologischen Wirkungen von NT-proBNP bekannt (Hall, 2004). Es wird jedoch diagnostisch genutzt, da es äquimolar zu BNP freigesetzt wird und mit 1-2 Stunden eine längere Halbwertszeit hat als BNP mit etwa 20 Minuten. Es ist daher Bestandteil der Routinediagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen wie der chronischen Herzinsuffizienz und hat hierfür bei Werten unter 125 ng/l einen hohen negativ prädiktiven Wert (94-98%) (Lackner and Dörner, 2019b).

(NT-pro)BNP wird durch Dehnung bei erhöhter Wandspannung von Kardiomyozyten, aber teilweise auch von kardialen Fibroblasten in die Ventrikel ausgeschüttet. Es ist bei kardiovaskulären Erkrankungen oft besonders stark erhöht, z.B. bei Herzinsuffizienz durch die globale Myokarddehnung oder lokal beim Herzinfarkt (Hall, 2004). Einen Einfluss auf die Höhe des Serumspiegels haben auch das Alter, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), Herzklappenerkrankungen, LV-Hypertrophie, chronische oder akute Ischämie, Tachyarrhythmien, Schlaganfall, schwere Infektionen/Sepsis, Anämie und Lungenembolie (Lackner and Dörner, 2019b, Nishikimi et al., 2011).

BNP wirkt diuretisch, natriuretisch, vasodilatierend und inhibierend auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Darüber hinaus wirkt es auch direkt kardioprotektiv am Herzen, indem es unter anderem myozytäre Hypertrophie und die Proliferation kardialer Fibroblasten inhibiert (Nishikimi et al., 2006). Auch bei HCM kann (NT-pro)BNP erhöht sein (Arteaga et al., 2005, Hasegawa et al., 1993). BNP scheint bei HOCM im Vergleich mit dem atrialen natriuretischen Peptid (ANP), weitaus stärker ansteigen zu können als bei ähnelnden Erkrankungen wie hypertensiver Herzkrankheit oder Aortenklappenstenose. Das Ausmaß der BNP-Erhöhung ließe sich Nishigaki et al. zufolge nicht allein auf die bei allen dieser drei Erkrankungen existierenden Pathomechanismen zurückführen (Nishigaki et al., 1996). Es kann vermutet

werden, dass die charakteristischen Veränderungen bei HCM dies verursachen, doch welche Mechanismen am ehesten dafür verantwortlich sind, ist noch unklar.

2.4 Hs-cTnT

Troponin T bildet gemeinsam mit Troponin I und C den Troponinkomplex und ist Teil des kontraktiven Apparats quergestreifter Muskulatur. Troponine werden durch eine Schädigung der Kardiomyozyten freigesetzt, insbesondere bei Nekrosen. Sie spielen daher eine wichtige Rolle in der Herzinfarkt Diagnostik. Es kann jedoch auch bei Erkrankungen ohne bleibende Narbe eine Erhöhung nachweisbar sein, wie nach extremer körperlicher Belastung, bei Myokarditis oder Niereninsuffizienz (Hessel et al., 2008, Hamm et al., 2002). Durch die Entwicklung hochsensitiver Tests hat sich seine Eignung als diagnostischer Marker deutlich verbessert (Lackner and Dörner, 2019a).

3 Material und Methoden

3.1 Stichprobe

Die Probanden dieser Studie wurden im Rahmen der ambulanten Sprechstunde für genetische Herzerkrankungen und Kardiomyopathien des universitären Herz- und Gefäßzentrums Hamburg (UHZ) aufgenommen, sofern bei ihnen die Diagnose einer HCM gestellt werden konnte. Maßgeblich hierfür waren eine maximale Wanddicke ≥ 15 mm, die nicht durch andere Ursachen (wie z.B. eine hypertensive Herzerkrankung) erklärt werden konnte oder der Nachweis einer pathogenen Klasse 4 oder 5 Mutation. Patienten mit einer eGFR < 30 mL/min/1.73 m² wurden ausgeschlossen.

Das Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung (KHK), Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie wurde dokumentiert, ebenso wie die Diagnose eines VHF. Zudem wurde die Symptomschwere anhand der NYHA-Klassifikation erfasst. Neben einem EKG und einer TTE wurde bei allen Patienten ein Routinelabor mit Messung von NT-proBNP und hs-cTnT durchgeführt. 218 Patienten erhielten mit einem Abstand unter sechs Monaten ein cMRT.

3.2 Bildgebung

Mittels der TTE wurden folgende strukturelle und funktionelle Parameter erhoben: die EF, die maximale Dicke der SW und Seitenwand (LW), der LAD, der LVOT-Gradient in Ruhe und unter Valsalva-Manöver, die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) septal und lateral, E, die spätdiastolische, aktive Mitralklappeneinstromgeschwindigkeit (A) und E' septal, lateral und deren Mittelwert. Daraus wurden die Quotienten E/A und E/E' berechnet. Die Durchführung und Bestimmung der DD und des Obstruktionsgrades erfolgte anhand der aktuellen Leitlinien (Nagueh et al., 2016, Elliott et al., 2014).

Die cMRT wurde mit 1,5 Tesla und dem Kontrastmittel Gadotersäure (Dotarem) durchgeführt. Anhand von Phase-sensitive-Inversion-Recovery (PSIR)-Sequenzen wurde mit dem Programm cvi42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, AB, Kanada) mit der auf drei Standardabweichungen (3-SD) basierenden Methode das LGE in g und % der LV-Masse bestimmt (Mikami et al., 2014).

3.3 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden mit IBM SPSS Statistics 25 ausgewertet. Einige Variablen wurden anhand der erhobenen Daten neu berechnet oder kodiert (z.B. Alter, E/E', Obstruktionsgrad).

Die Verteilung aller Daten wurde grafisch beurteilt, Extremwerte wurden auf ihre Richtigkeit überprüft und bei Ausschluss eines Messfehlers eingeschlossen. Für normalverteilte Daten sind Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) angegeben, für nicht normalverteilte Daten der Median sowie die 25. und 75. Perzentile (Interquartilsabstand, IQR). Kategoriale Daten sind mit Häufigkeiten (in Prozent) angegeben.

Mittels des nicht-parametrischen Kruskal-Wallis- und des Mann-Whitney-U-Tests wurden für folgende nominal oder ordinal verteilte Variablen Gruppenvergleiche durchgeführt: Geschlecht, VHF, LGE, Diabetes, KHK, arterielle Hypertonie, NYHA-Klasse, Grad der DD und Obstruktionsgrad.

Zur Analyse der kontinuierlichen Daten wurden separate multivariable lineare Regressionen mit den Biomarkern hs-cTnT oder NT-proBNP als unabhängige Variable und dem TTE-, MRT- oder Risikoparameter als abhängige Variable durchgeführt. Folgende Variablen wurden verwendet: SCD-Risiko-Score, LAD, LVOT-Ruhegradient, LVOT-Gradient unter Valsalva, max. SW-Dicke, septales und laterales E/E', septale und laterale IVRT und die LGE-Größe.

Alle Modelle wurden für Alter, Geschlecht, eGFR, Body-Mass-Index (BMI), VHF und arteriellen Hypertonus adjustiert. Die Modelle wurden statistisch akzeptiert, wenn die Residuen nach grafischer Einschätzung normalverteilt waren. Um diese Voraussetzung zu erfüllen, wurden der LVOT-Gradient in Ruhe und unter Valsalva logarithmiert. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Eigenschaften der Stichprobe

Diese retrospektive Querschnittsstudie umfasst unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien insgesamt 366 HCM-Patienten. Bei 193 von ihnen wurde das LGE bestimmt. Die klinischen und bildgebenden Daten sind in den Tabellen 1 und 2 abgebildet.

Tabelle 1. Klinische Daten.

Variable (Einheit)	Median (IQR)/Häufigkeit (%) / Mittelwert (±SD)	Range	N
Alter (Jahre)	54 (±16)	16–87	366
Geschlecht (männlich, <i>n</i>)	206 (56%)		366
BMI (kg/m ²)	27 (±5)	14–49	361
Arterielle Hypertonie (<i>n</i>)	170 (47%)		365
Diabetes mellitus (<i>n</i>)	40 (11%)		364
VHF (<i>n</i>)	104 (28%)		366
Ventrikuläre Tachykardie (in der Anamnese, <i>n</i>)	82 (22%)		365
SCD (in der FA, <i>n</i>)	92 (25%)		361
Synkope (<i>n</i>)	71 (20%)		359
SCD-Risiko-Score	3 (2–5)	0.72–22,23	336
<4% (<i>n</i>)	221 (66%)		
≥4, <6% (<i>n</i>)	56 (17%)		
≥6% (<i>n</i>)	59 (17%)		
ICD (<i>n</i>)	54 (15%)		366
CAD (<i>n</i>)	59 (16%)		365
Myokardinfarkt (<i>n</i>)	8 (2%)		366
NYHA-Klasse (<i>n</i>)			366
I	112 (31%)		
II	154 (42%)		
III	99 (27%)		
IV	1 (<1%)		
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	80 (±24)	31–200	364
eGFR 30–50 mL/min/1.73 m ² (<i>n</i>)	26 (7%)		
Hs-cTnT (pg/mL)	12 (7–21)	3–416	358
>14 pg/mL (<i>n</i>)	146 (41%)		
NT-proBNP (ng/L)	663 (234–1534)	5–31,505	362
>125 ng/L (<i>n</i>)	311 (86%)		

Inhaltlich unverändert und in Sprache und Layout angepasst übernommen aus Chevalier et al. (2022).

Tabelle 2. Daten aus Echokardiographie und cMRT.

Variable (Einheit)	Median (IQR)/Häufigkeit (%) / Mittelwert (\pm SD)	Range	N
Echokardiographie			
LVEF (<i>n</i>)			366
Normal (>50%)	336 (92%)		
Leichtgradig eingeschränkt (41–49%)	20 (5%)		
Mittelgradig eingeschränkt (30–40%)	4 (1%)		
Hochgradig eingeschränkt (<30%)	6 (2%)		
SW (mm)	21 (\pm 5)	9–48	366
LW (mm)	14 (\pm 3)	5–32	347
LAD (mm)	46 (\pm 10)	24–97	365
LVOT Ruhegradient (mmHg)	11 (5–30)	2–210	365
LVOT Gradient unter Valsalva (mmHg)	20 (8–50)	1–234	288
Obstruktion (<i>n</i>)			365
HNOCM	245 (67%)		
HLOCM	28 (8%)		
HOCM	92 (25%)		
DD (<i>n</i>)			361
Keine DD	105 (29%)		
Leichtgradige DD	119 (33%)		
Mittel- oder hochgradige DD	137 (38%)		
IVRT septal (ms)	132 (\pm 40)	60–363	351
IVRT lateral (ms)	107 (\pm 33)	46–299	353
E/A	1.2 (0.8–1.6)	0.1–4.6	347
E/E' mittel	12.3 (9.1–17.6)	1.7–57.2	355
E/E' septal	15.0 (11.5–21.9)	5.1–71.5	357
E/E' lateral	10.4 (7.7–15.6)	0.9–47.7	357
Kardiale Magnetresonanztomographie			
LGE (<i>n</i>)	150 (78%)		193
LGE-Größe (g)	4.7 (0.9–9.7)	0–169.3	193
LGE-Größe (% der LV-Masse)	3.7 (0.8–6.9)	0–43.9	193

Inhaltlich unverändert und in Sprache und Layout angepasst übernommen aus Chevalier et al. (2022).

4.1.1 Unterschiede bei DD

Auch unter den Patienten ohne DD war NT-proBNP bei 73% (N = 75 von 103) und hs-cTnT bei 22% (N = 23 von 103) oberhalb des Grenzwerts. In der Subgruppe mit DD hatten 91% (N = 232 von 255), unter denen mit mittel-/hochgradiger DD 97% (N = 132 von 136) ein erhöhtes NT-proBNP. Hs-cTnT war bei DD in 50% (N = 121 von 251) der Fälle erhöht.

4.1.2 Unterschiede bei LGE

NT-proBNP bei 70% (N = 30 von 43) der Patienten ohne LGE und bei 87% (N = 131 von 150) derjenigen mit LGE erhöht. Unter den Patienten ohne LGE war hs-cTnT bei 19% (N = 8 von 43) der Patienten und unter denen mit LGE bei 40% (N = 59 von 146) erhöht.

4.2 Nichtparametrische Tests

4.2.1 Unterschiede bei Geschlecht und Vorerkrankungen

Die NT-proBNP-Werte der Frauen waren im Mann-Whitney-U-Test signifikant höher als die der Männer ($U = 10810$, $Z = -5,34$, $p < 0,001$, $r = 0,28$), während es für hs-cTnT keinen Unterschied gab ($U = 15511$, $Z = -0,25$, $p = 0,80$).

KHK und Diabetes gingen mit einer Erhöhung von hs-cTnT einher und arterielle Hypertonie mit einer Erhöhung von NT-proBNP (KHK: NT-proBNP $U = 7597$, $Z = -1,48$, $p = 0,14$; hs-cTnT $U = 6353$, $Z = -3,23$, $p = 0,001$, $r = 0,17$; Diabetes: NTproBNP $U = 6077$, $Z = -0,52$, $p = 0,6$; hs-cTnT $U = 4609$, $Z = -2,60$, $p = 0,009$, $r = 0,14$; arterielle Hypertonie: NT-proBNP $U = 13404$, $Z = -2,86$, $p = 0,004$, $r = 0,15$; hs-cTnT $U = 14692$, $Z = -1,21$, $p = 0,23$).

4.2.2 Unterschiede bei Markern der Krankheitsschwere

Das Vorhandensein von VHF und das eines LGE ging mit höheren hs-cTnT- und NT-proBNP-Werten einher (VHF: NT-proBNP $U = 9369$, $Z = -4,42$, $p < 0,001$, $r = 0,23$; hs-cTnT $U = 8843$, $Z = -4,77$, $p < 0,001$, $r = 0,25$; LGE: NT-proBNP $U = 1812$, $Z = -4,38$, $p < 0,001$, $r = 0,32$; hs-cTnT $U = 1959$, $Z = -3,75$, $p < 0,001$, $r = 0,27$). Im Kruskal-Wallis-Test zeigten sich für beide Biomarker diskrete signifikante Zusammenhänge mit der NYHA-Klasse und dem Grad der DD (NYHA: NT-proBNP $X^2 = 41,18$, $p < 0,001$; hs-cTnT $X^2 = 21,00$, $p < 0,001$; DD: NT-proBNP $X^2 = 72,6$, $p < 0,001$; hs-cTnT $X^2 = 42,90$, $p < 0,001$). Nur zwischen dem Obstruktionsgrad und hs-cTnT fand sich keine Assoziation ($X^2 = 2,58$, $p = 0,28$).

4.3 Regressionsanalysen

4.3.1 Regressionen mit NT-proBNP

Die Regressionsergebnisse für NT-proBNP (in Intervallen von 50 ng/L) sind in Tabelle 3 dargestellt. Es zeigten sich signifikante positive Assoziationen zu allen untersuchten Variablen außer dem SCD-Risiko-Score. Die stärkste Assoziation bestand zwischen NT-proBNP und E/E' mittel ($b = 0,06$, 95%-KI [0,05-0,07], $p < 0,001$, $R^2 = 0,28$) und E/E' septal ($b = 0,08$, 95%-KI [0,06-0,10], $p < 0,001$, $R^2 = 0,25$). Ein Anstieg von NT-proBNP um 50 ng/L führte nach dem Regressionsmodell zu einem Anstieg von E/E' mittel um 0.06 und von E/E' septal um 0.08.

Tabelle 3. Regressionen der klinischen und Bildgebungsparameter mit NT-proBNP (in Intervallen von 50 ng/L).

Variable (Einheit)	b	95 % KI	p-Wert	N	R ²
SCD Risiko Score (%)	0.006	-0.001–0.012	0.095	329	0.11
LAD (mm)	0.026	0.006–0.046	0.010	355	0.18
LVOT Ruhegradient (ln *)	1.005	1.003–1.007	<0.001	355	0.13
LVOT Gradient unter Valsalva (ln *)	1.003	0.999–1.006	0.101	278	0.11
E/E' mittel	0.058	0.045–0.072	<0.001	347	0.28
E/E' septal	0.080	0.060–0.100	<0.001	349	0.25
E/E' lateral	0.049	0.036–0.062	<0.001	349	0.22
IVRT septal	0.165	0.078–0.252	<0.001	343	0.09
IVRT lateral	0.218	0.146–0.290	<0.001	345	0.12
SW-Dicke (mm)	0.035	0.024–0.047	<0.001	356	0.11
LGE-Größe (g)	0.123	0.068–0.179	<0.001	190	0.11

Inhaltlich unverändert und in Sprache und Layout angepasst übernommen aus Chevalier et al. (2022). b = unstandardisierter Regressionskoeffizient, KI = Konfidenzintervall, R² = adjustierter Determinationskoeffizient. * Für logarithmierte Variablen sind die potenzierten Koeffizienten und Konfidenzintervalle dargestellt.

4.3.2 Regressionen mit hs-cTnT

Die Regressionsergebnisse für hs-cTnT sind in Tabelle 4 dargestellt. Hs-cTnT war signifikant positiv mit allen Variablen außer E/E' lateral (p = 0,161) und den LVOT-Gradienten in Ruhe (p = 0,195) und unter Valsalva (p = 0,616) assoziiert. Die stärkste Assoziation fand sich mit der LGE-Größe in g (b = 0,20, 95%-KI [0,15-0,24], p < 0,001, R² = 0,28).

Nach dem Regressionsmodell führte ein Anstieg von hs-cTnT um ein pg/ml zu einem Anstieg der LGE-Größe um 0.19 g.

Tabelle 4. Regressionen der klinischen und Bildgebungsparameter mit hs-cTnT.

Variable (Einheit)	b	95% KI	p-Wert	N	R ²
SCD Risk Score (%)	0.016	0.005–0.027	0.004	325	0.13
LAD (mm)	0.043	0.016–0.071	0.002	351	0.19
LVOT Ruhegradient (ln *)	1.002	0.999–1.005	0.195	351	0.08
LVOT Gradient unter Valsalva (ln *)	1.001	0.997–1.004	0.616	274	0.11
E/E' mittel	0.022	0.001–0.042	0.041	342	0.14
E/E' septal	0.037	0.007–0.067	0.016	344	0.12
E/E' lateral	0.014	-0.006–0.034	0.161	344	0.12
IVRT septal	0.233	0.114–0.352	<0.001	338	0.09
IVRT lateral	0.180	0.078–0.281	<0.001	340	0.06
SW-Dicke (mm)	0.049	0.033–0.066	<0.001	352	0.11
LGE-Größe (g)	0.196	0.147–0.244	<0.001	186	0.28

Inhaltlich unverändert und in Sprache und Layout angepasst übernommen aus Chevalier et al. (2022). b = unstandardisierter Regressionskoeffizient, KI = Konfidenzintervall, R² = adjustierter Determinationskoeffizient. * Für logarithmierte Variablen sind die potenzierten Koeffizienten und Konfidenzintervalle dargestellt.

5 Diskussion

5.1 Assoziationen mit NT-proBNP

5.1.1 Geschlechterunterschiede

NT-proBNP war in dieser Studie bei Frauen höher als bei Männern. Dies ist auch in anderen Untersuchungen bei HCM sowie an Gesunden beschrieben (Park et al., 2012, Kim et al., 2006, Redfield et al., 2002) und kann am ehesten auf höhere Östrogenspiegel zurückgeführt werden (Redfield et al., 2002).

5.1.2 NT-proBNP und DD

Mehrere Studien konnten zeigen, dass eine Erhöhung von NT-proBNP bei HCM mit einer Prognoseverschlechterung einher geht (Coats et al., 2013, Geske et al., 2013, D'Amato et al., 2013), wie auch die DD selbst (Biagini et al., 2009). Eine NT-proBNP Erhöhung besteht häufig bei Erkrankungen mit reduzierter systolischer Funktion (Nishikimi et al., 2011). Hasegawa et al. (1993) wiesen jedoch bei HCM-Patienten nach, dass NT-proBNP auch bei erhaltener systolischer Funktion ausgeschüttet wird und konnten, wie auch Lubien et al. (2002), einen Zusammenhang zwischen seiner Ausschüttung und DD herstellen.

Unsere Ergebnisse zeigen die stärksten Assoziationen für NT-proBNP mit E/E' als Marker der DD. Es bestand zudem eine Assoziation mit dem LAD, der bei HCM ein Indikator für chronische DD ist (Kehl et al., 2016).

Die Assoziation von NT-proBNP mit DD konnten auch viele andere Studien zeigen (Kim et al., 2006, Mady et al., 2008, Kahveci et al., 2009, Arteaga et al., 2005, Tesic et al., 2017, Kaliyappan et al., 2021, Panou et al., 2006, Nakamura et al., 2014, Binder et al., 2007). Nakamura et al. (2014) fanden für NT-proBNP unter den untersuchten Variablen die stärkste Assoziation mit E/E' und darüber hinaus wie auch wir eine stärkere Assoziation mit dem septal als mit dem lateral gemessenen E/E'. Möglicherweise lässt sich dies auf eine stärkere Steifigkeit der septalen Muskulatur im Rahmen einer Erstmanifestation lokaler diastolischer Funktionseinschränkungen selbst bei Fehlen globaler diastolischer Dysfunktion zurückführen, wie die Erkenntnisse von Voigt et al. (2017) vermuten lassen.

5.1.3 NT-proBNP und LV-Hypertrophie

Die LV-Hypertrophie, in dieser Studie repräsentiert durch die SW-Dicke als ihr Hauptmanifestationsort (Marian and Roberts, 2001), korreliert mit NT-proBNP (Kim et al., 2006, Arteaga et al., 2005, Binder et al., 2007, Mady et al., 2008). Diese Assoziation war bei uns jedoch eher schwach. Davon ausgehend, dass die Hypertrophie zu einer vermehrten Beweglichkeitseinschränkung, insbesondere septal, beiträgt, könnte sie auch zu der Entwicklung einer DD beitragen (Spirito et al., 1985, Shim et al., 2009). Das Ergebnis, dass

NT-proBNP mit der LV-Hypertrophie korreliert, könnte daher durch ihren Beitrag zur DD erklärt werden, die in unserer Analyse die insgesamt stärkste Assoziation mit NT-proBNP aufweist.

5.1.4 Weitere Assoziationen mit NT-proBNP

Es ist schlüssig, dass sich für die NT-proBNP-Erhöhung bei HCM verschiedene Pathomechanismen ergänzen könnten. So ist es möglich, dass die erhöhte Wandspannung, die zur Freisetzung führt, bei HCM durch die hämodynamische Belastung bei sich gegenseitig verstärkender LVOT-Obstruktion, LV-Hypertrophie und DD ausgelöst wird. Zusätzlich könnten Fibroblasten als eigenständiger Produktionsort zur vermehrten Freisetzung beitragen (Tsuruda et al., 2002). Dies stimmt mit unserem Ergebnis überein, dass NT-proBNP auch diskrete Assoziationen mit dem LVOT-Ruhegradienten, der SW-Dicke und der LGE-Größe aufweist. Auch andere Autoren fanden eine Assoziation mit dem LGE (Li et al., 2021, Payá et al., 2008). Den Zusammenhang mit dem Obstruktionsgrad betreffend, gibt es keine eindeutige Studienlage. Die Studie von Briguori et al. (2001) kam zu dem Ergebnis, dass vor allem der LVOT-Gradient die Erhöhung natriuretischer Peptide wie BNP beeinflusst. Nishigaki et al. (1996) konnten in einer HCM-Subgruppe mit Obstruktion deutlich höhere NT-proBNP Level nachweisen als in der ohne. Es gibt jedoch auch Ergebnisse, die das Gegenteil nahelegen oder keine Hinweise auf einen übergeordneten Beitrag des Druckes im LVOT zu erhöhten Werten geben (Kahveci et al., 2009, Arteaga et al., 2005).

5.2 Assoziationen mit hs-cTnT

Bei HCM konnte erhöhtes Troponin mit einer Prävalenz von 26-54 % nachgewiesen werden (Kubo et al., 2013, Moreno et al., 2010, Zhang et al., 2016, Jenab et al., 2014, Cramer et al., 2014). Die Ursache der Troponinausschüttung bei HCM ist noch nicht eindeutig geklärt. Sie könnte in der Sauerstoffunterversorgung begründet sein, die durch das Ungleichgewicht aus hypertrophiertem Gewebe und verengten Kapillarlumina entsteht (Kubo et al., 2013), das seinerseits mit Fibrosierung in Zusammenhang gebracht werden konnte (Petersen et al., 2007).

5.2.1 Hs-cTnT und Fibrose

Erhöhte Troponinwerte gehen verschiedenen Studien zufolge mit einer schlechteren Prognose für kardiovaskuläre Ereignisse einher (Sato et al., 2003, Kubo et al., 2011, Kubo et al., 2013, Kubo et al., 2020, Green et al., 2012, Bruder et al., 2010, Bittencourt et al., 2019, Liu et al., 2020, Zhou et al., 2020). Darüber hinaus konnten Liu et al. (2020), wie auch wir, eine Assoziation mit dem SCD-Risiko zeigen und darüber hinaus mit dem Auftreten von nsVTs. Auch Zhou et al. (2020) beschrieben an einer HOCM-Kohorte ein bei erhöhtem Troponin

gehäuftes Auftreten von nsVTs, die ihrerseits ein Risikofaktor für den plötzlichen Herztod sind (Elliott et al., 2014) .

Auch Fibrose geht mit einer schlechteren Prognose bei HCM einher (Weng et al., 2016). Es scheint neben einem erhöhten Risiko für Allgemeinsterblichkeit und kardiovaskulär bedingten Tod auch ein erhöhtes Risiko für nsVTs und SCD zu geben (Elliott et al., 2014, Green et al., 2012, Bruder et al., 2010, Rubinshtein et al., 2010).

Dass sowohl Troponin als auch Fibrose prognostisch ungünstig sind, könnte in einer Verbindung dieser beiden begründet sein. In unserer Studie waren LGE als Marker für Fibrose in der Regression am stärksten mit hs-cTnT assoziiert, während die anderen Assoziationen zwar signifikant, aber schwächer waren. Ein Zusammenhang ist naheliegend, da es vor allem in den hypertrophierten Arealen zum ischämisch bedingten Umbau der Zellstruktur mit Fibrosierung kommen kann (Petersen et al., 2007) und Ischämie gleichzeitig zur Troponinerhöhung führt (Lackner and Dörner, 2019a). Dies passt dazu, dass myokardiale Fibrose mit Hypertrophie korreliert (Zhang et al., 2016). Während Li et al. (2021) dies nicht bestärken konnten, fanden einige Studien eine Assoziation zwischen hs-cTnT und dem Vorhandensein eines LGEs (Zhang et al., 2016, Kawasaki et al., 2013, Moreno et al., 2010). Darüber hinaus konnten Gommans et al. (2013) und Osmanska et al. (2020) übereinstimmend mit unseren Ergebnissen eine Korrelation von hs-cTnT mit dem Ausmaß des LGEs zeigen.

5.2.2 Weitere Assoziationen mit hs-cTnT

Auch ein Zusammenhang mit LV-Hypertrophie konnte in einigen Studien nachgewiesen werden (Cramer et al., 2014, Kubo et al., 2010, Moreno et al., 2010, Osmanska et al., 2020). Es sind jedoch auch signifikante Assoziationen mit anderen Markern der Krankheitslast beschrieben, darunter die NYHA-Klasse, LVOT-Obstruktion, diastolische/systolische Dysfunktion und VHF (Moreno et al., 2010, Kubo et al., 2010, Jenab et al., 2014, Zhang et al., 2016, Nakamura et al., 2014). Auch wir fanden schwache, aber signifikante Assoziationen von hs-cTnT mit dem LAD, DD und Hypertrophie, nicht aber mit dem LVOT-Gradienten. Auch in anderen Studien wurde selten ein positiver Zusammenhang mit dem LVOT-Gradienten gefunden (Kehl et al., 2016). Die Assoziation von Troponin mit der DD könnte durch eine Ausschüttung bei erhöhter Wandspannung erklärt werden. Hessel et al. (2008) zeigten, dass bei Dehnungsreizen durch Integrine vermittelt cTnI ausgeschüttet wird (und mutmaßlich auch Troponin T).

5.3 Schlussfolgerungen

NT-proBNP war in unserer Analyse am stärksten mit der DD und hs-cTnT war am stärksten mit dem Ausmaß myokardialer Fibrose assoziiert. Dies kann bei der Beurteilung des individuellen Krankheits-Status von Patienten unterstützen. Insbesondere Längsschnittstudien könnten weiteren Aufschluss über die zugrunde liegenden Mechanismen geben. Dies könnte dabei helfen, HCM-Patienten individuell angepasste Therapieoptionen zu vermitteln. Die Ergebnisse bestärken die Empfehlung, beide Biomarker diagnostisch ergänzend zu den bildgebenden Verfahren einzusetzen.

6 Limitationen

Es besteht der Nachteil, dass die untersuchten Blutmarker vielen anderen Einflüssen unterliegen, die die bei HCM zugrundeliegenden pathophysiologischen Assoziationen überlagern könnten. In dieser Studie wurden Patienten auch mit leicht reduzierter eGFR eingeschlossen und nahmen Medikamente, die Einfluss auf das neurohumorale System haben könnten. Es wurden also viele dieser Faktoren berücksichtigt und die Patienten dennoch eingeschlossen, um eine möglichst repräsentative Stichprobe zu erhalten. Diese Heterogenität könnte jedoch ein Störfaktor sein, der die gefundenen Zusammenhänge schwächt.

Auch Patienten mit apikaler HCM sind Teil der Stichprobe. Sollten die funktionellen Zusammenhänge sich durch die verschiedene Lokalisation der Hypertrophie unterscheiden, könnten auch diese Daten möglicherweise Störfaktoren darstellen.

Zudem ist die Subgruppe, bei der eine LGE-Auswertung durchgeführt wurde, deutlich kleiner, da nicht alle Patienten ein cMRT erhielten.

7 Literaturverzeichnis

- ARTEAGA, E., ARAUJO, A. Q., BUCK, P., IANNI, B. M., RABELLO, R. & MADY, C. 2005. Plasma amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide quantification in hypertrophic cardiomyopathy. *American Heart Journal*, 150, 1228-1232.
- BATZNER, A. & SEGGEWISS, H. 2020. [Hypertrophic cardiomyopathy]. *Herz*, 45, 233-242.
- BIAGINI, E., SPIRITO, P., ROCCHI, G., FERLITO, M., ROSMINI, S., LAI, F., LORENZINI, M., TERZI, F., BACCHI-REGGIANI, L., BORIANI, G., BRANZI, A., BONI, L. & RAPEZZI, C. 2009. Prognostic implications of the Doppler restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 104, 1727-31.
- BINDER, J., OMMEN, S. R., CHEN, H. H., ACKERMAN, M. J., TAJIK, A. J. & JAFFE, A. S. 2007. Usefulness of brain natriuretic peptide levels in the clinical evaluation of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 100, 712-4.
- BITTENCOURT, M. I., CADER, S. A., ARAÚJO, D. V., SALLES, A. L. F., ALBUQUERQUE, F. N., SPINETI, P. P. M., ALBUQUERQUE, D. C. & MOURILHE-ROCHA, R. 2019. Role of Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis of Risk Markers for Sudden Death. *Arq Bras Cardiol*, 112, 281-289.
- BRIGUORI, C., BETOCCHI, S., MANGANELLI, F., GIGANTE, B., LOSI, M. A., CIAMPI, Q., GOTTILLA, R., VIOLANTE, A., TOCCHETTI, C. G., VOLPE, M. & CHIARIELLO, M. 2001. Determinants and clinical significance of natriuretic peptides and hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal*, 22, 1328-1336.
- BRUDER, O., WAGNER, A., JENSEN, C. J., SCHNEIDER, S., ONG, P., KISPERT, E.-M., NASSENSTEIN, K., SCHLOSSER, T., SABIN, G. V., SECHTEM, U. & MAHRHOLDT, H. 2010. Myocardial Scar Visualized by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Predicts Major Adverse Events in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 56, 875-887.
- CAMBRONERO, F., MARÍN, F., ROLDÁN, V., HERNÁNDEZ-ROMERO, D., VALDÉS, M. & LIP, G. Y. 2009. Biomarkers of pathophysiology in hypertrophic cardiomyopathy: implications for clinical management and prognosis. *Eur Heart J*, 30, 139-51.
- CHEVALIER, C., WENDNER, M., SULING, A., CAVUS, E., MUELLERLEILE, K., LUND, G., KIRCHHOF, P. & PATTEN, M. 2022. Association of NT-proBNP and hs-cTnT with Imaging Markers of Diastolic Dysfunction and Focal Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Life (Basel)*, 12.
- COATS, C. J., GALLAGHER, M. J., FOLEY, M., O'MAHONY, C., CRITOPH, C., GIMENO, J., DAWNAY, A., MCKENNA, W. J. & ELLIOTT, P. M. 2013. Relation between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 34, 2529-37.
- CRAMER, G., BAKKER, J., GOMMANS, F., BROUWER, M., KURVERS, M., FOURAUX, M., VERHEUGT, F. & KOFFLARD, M. 2014. Relation of Highly Sensitive Cardiac Troponin T in Hypertrophic Cardiomyopathy to Left Ventricular Mass and Cardiovascular Risk. *The American Journal of Cardiology*, 113, 1240-1245.
- D'AMATO, R., TOMBERLI, B., CASTELLI, G., SPOLADORE, R., GIROLAMI, F., FORNARO, A., CALDINI, A., TORRICELLI, F., CAMICI, P., GENSINI, G. F., CECCHI, F. & OLIVOTTO, I. 2013. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic Peptide in outpatients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 112, 1190-6.
- ELLIOTT, P. M., ANASTASAKIS, A., BORGER, M. A., BORGGREFE, M., CECCHI, F., CHARRON, P., HAGEGE, A. A., LAFONT, A., LIMONGELLI, G., MAHRHOLDT, H., MCKENNA, W. J., MOGENSEN, J., NIHOYANNOPOULOS, P., NISTRI, S., PIEPER, P. G., PIESKE, B., RAPEZZI, C., RUTTEN, F. H., TILLMANN, C. & WATKINS, H. 2014. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 35, 2733-79.
- GESKE, J. B., MCKIE, P. M., OMMEN, S. R. & SORAJJA, P. 2013. B-Type Natriuretic Peptide and Survival in Hypertrophic Cardiomyopathy. 61, 2456-2460.

- GOMMANS, F., BAKKER, J., CRAMER, E., FOURAUX, M. A., KURVERS, M. J., VERHEUGT, F. W., BROUWER, M. A. & KOFFLARD, M. 2013. Elevated high-sensitivity cardiac troponin is associated with hypertrophy and fibrosis assessed with CMR in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 15, P144.
- GREEN, J. J., BERGER, J. S., KRAMER, C. M. & SALERNO, M. 2012. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*, 5, 370-7.
- HALL, C. 2004. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. 6, 257-260.
- HAMM, C. W., GIANNITSIS, E. & KATUS, H. A. 2002. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation*, 106, 2871-2.
- HASEGAWA, K., FUJIWARA, H., DOYAMA, K., MIYAMAE, M., FUJIWARA, T., SUGA, S., MUKOYAMA, M., NAKAO, K., IMURA, H. & SASAYAMA, S. 1993. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 88, 372-80.
- HESSEL, M. H., AT SMA, D. E., VAN DER VALK, E. J., BAX, W. H., SCHALIJ, M. J. & VAN DER LAARSE, A. 2008. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch*, 455, 979-86.
- ILES, L. M., ELLIMS, A. H., LLEWELLYN, H., HARE, J. L., KAYE, D. M., MCLEAN, C. A. & TAYLOR, A. J. 2014. Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and diffuse interstitial myocardial fibrosis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 16, 14-22.
- JENAB, Y., POURJAFARI, M., DARABI, F., BOROUMAND, M. A., ZOROUFIAN, A. & JALALI, A. 2014. Prevalence and determinants of elevated high-sensitivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Cardiology*, 63, 140-144.
- KAHVECI, G., BAYRAK, F., MUTLU, B. & BASARAN, Y. 2009. Determinants of elevated NT-proBNP levels in patients with hypertrophic cardiomyopathy: an echocardiographic study. *Heart Lung Circ*, 18, 266-70.
- KALIYAPPAN, L., WATSON, S., FIEND, E., NORRISH, G., CERVI, E. & KASKI, J. 2021. 7 Relation between N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-probnp) and disease severity in paediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 107, A6-A6.
- KAWASAKI, T., SAKAI, C., HARIMOTO, K., YAMANO, M., MIKI, S. & KAMITANI, T. 2013. Usefulness of high-sensitivity cardiac troponin T and brain natriuretic peptide as biomarkers of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 112, 867-72.
- KEHL, D. W., BUTTAN, A., SIEGEL, R. J. & RADER, F. 2016. Clinical utility of natriuretic peptides and troponins in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, 218, 252-258.
- KIM, S. W., PARK, S. W., LIM, S. H., KWON, S. U., CHOI, Y. J., PARK, M. K., LEE, S. C., LEE, S. H., PARK, J. E. & JEON, E. S. 2006. Amount of left ventricular hypertrophy determines the plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level in patients with hypertrophic cardiomyopathy and normal left ventricular ejection fraction. *Clin Cardiol*, 29, 155-60.
- KUBO, T., KITAOKA, H., OKAWA, M., YAMANAKA, S., HIROTA, T., BABA, Y., HAYATO, K., YAMASAKI, N., MATSUMURA, Y., YASUDA, N., SUGIURA, T. & DOI, Y. L. 2011. Combined measurements of cardiac troponin I and brain natriuretic peptide are useful for predicting adverse outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*, 75, 919-26.
- KUBO, T., KITAOKA, H., OKAWA, M., YAMANAKA, S., HIROTA, T., HOSHIKAWA, E., HAYATO, K., YAMASAKI, N., MATSUMURA, Y., YASUDA, N., SUGIURA, T. & DOI, Y. L. 2010. Serum Cardiac Troponin I is Related to Increased Left Ventricular Wall Thickness, Left Ventricular Dysfunction, and Male Gender in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Clinical Cardiology*, 33, E1-E7.
- KUBO, T., KITAOKA, H., YAMANAKA, S., HIROTA, T., BABA, Y., HAYASHI, K., IYAMA, T., KUMAGAI, N., TANIOKA, K., YAMASAKI, N., MATSUMURA, Y., FURUNO, T., SUGIURA, T. & DOI, Y. L. 2013. Significance of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 62, 1252-1259.

- KUBO, T., OCHI, Y., BABA, Y., SUGIURA, K., TAKAHASHI, A., HIROTA, T., YAMANAKA, S., YAMASAKI, N., DOI, Y. L. & KITAOKA, H. 2020. Elevation of high-sensitivity cardiac troponin T and left ventricular remodelling in hypertrophic cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*, 7, 3593-3600.
- LACKNER, K.-J. & DÖRNER, K. 2019a. Kardiale Troponine. In: KOHSE, K. P. (ed.) *Taschenlehrbuch Klinische Chemie und Hämatologie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag.
- LACKNER, K.-J. & DÖRNER, K. 2019b. Natriuretische Peptide, BNP/NT-proBNP. In: KOHSE, K. P. (ed.) *Taschenlehrbuch Klinische Chemie und Hämatologie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag.
- LI, Y., LIU, J., CAO, Y., HAN, X., SHAO, G., ZHOU, X., GU, J., LIU, T., CUI, Y. & SHI, H. 2021. Predictive values of multiple non-invasive markers for myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy patients with preserved ejection fraction. *Sci Rep*, 11, 4297.
- LIU, L., LIU, S., SHEN, L., TU, B., HU, Z., HU, F., ZHENG, L., DING, L., FAN, X. & YAO, Y. 2020. Correlations between cardiac troponin I and nonsustained ventricular tachycardia in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Clin Cardiol*, 43, 1150-1159.
- LUBIEN, E., DEMARIA, A., KRISHNASWAMY, P., CLOPTON, P., KOON, J., KAZANEGRA, R., GARDETTO, N., WANNER, E. & MAISEL, A. S. 2002. Utility of B-Natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction. 105, 595-601.
- MADY, C., FERNANDES, F., ARTEAGA, E., RAMIRES, F. J., BUCK PDE, C., SALEMI, V. M., IANNI, B. M., NASTARI, L. & DIAS, R. R. 2008. Serum NT pro-BNP: relation to systolic and diastolic function in cardiomyopathies and pericardiopathies. *Arq Bras Cardiol*, 91, 46-54.
- MARIAN, A. J. & ROBERTS, R. 2001. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*, 33, 655-70.
- MARON, B. J. 2002. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *Jama*, 287, 1308-20.
- MARON, B. J. & MARON, M. S. 2013. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*, 381, 242-55.
- MIKAMI, Y., KOLMAN, L., JONCAS, S. X., STIRRAT, J., SCHOLL, D., RAJCHL, M., LYDELL, C. P., WEEKS, S. G., HOWARTH, A. G. & WHITE, J. A. 2014. Accuracy and reproducibility of semi-automated late gadolinium enhancement quantification techniques in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 16, 85.
- MORENO, V., HERNÁNDEZ-ROMERO, D., VILCHEZ, J. A., GARCÍA-HONRUBIA, A., CAMBRONERO, F., CASAS, T., GONZÁLEZ, J., MARTÍNEZ, P., CLIMENT, V., DE LA MORENA, G., VALDÉS, M. & MARÍN, F. 2010. Serum Levels of High-Sensitivity Troponin T: A Novel Marker for Cardiac Remodeling in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure*, 16, 950-956.
- NAGUEH, S. F., SMISETH, O. A., APPLETON, C. P., BYRD, B. F., 3RD, DOKAINISH, H., EDVARDBSEN, T., FLACHSKAMPF, F. A., GILLEBERT, T. C., KLEIN, A. L., LANCELLOTTI, P., MARINO, P., OH, J. K., ALEXANDRU POPESCU, B. & WAGGONER, A. D. 2016. 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*, 17, 1321-1360.
- NAKAMURA, S., TAKANO, H., MATSUDA, J., CHINEN, D., KITAMURA, M., MURAI, K., ASAI, K., YASUTAKE, M., TAKAYAMA, M. & SHIMIZU, W. 2014. Prognostic values of highly sensitive cardiac troponin T and B-type natriuretic peptide for clinical features in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 4, e005968.
- NISHIGAKI, K., TOMITA, M., KAGAWA, K., NODA, T., MINATOGUCHI, S., ODA, H., WATANABE, S., MORITA, N., NAKAO, K. & FUJIWARA, H. 1996. Marked expression of plasma brain natriuretic peptide is a special feature of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 28, 1234-42.
- NISHIKIMI, T., KUWAHARA, K. & NAKAO, K. 2011. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *Journal of Cardiology*, 57, 131-140.

- NISHIKIMI, T., MAEDA, N. & MATSUOKA, H. 2006. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovascular Research*, 69, 318-328.
- OMMEN, S. R., NISHIMURA, R. A., APPLETON, C. P., MILLER, F. A., OH, J. K., REDFIELD, M. M. & TAJIK, A. J. 2000. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*, 102, 1788-94.
- OSMANSKA, J., CONNELLY, A., NORDIN, S., VEGA, A., SIMPSON, J., ANUSAS, J., FINDLAY, I. & COATS, C. 2020. High sensitivity troponin I in hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal*, 41.
- PANOU, F. K., KOTSEROGLU, V. K., LAKOUMENTAS, J. A., CHRYSANTHOPOULOU, S. A., ARMENIAKOS, J. A., STRATIGOU, T., VEVE, H. & ZACHAROULIS, A. A. 2006. Significance of brain natriuretic peptide in the evaluation of symptoms and the degree of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol*, 47, 344-51.
- PARK, J. R., CHOI, J.-O., HAN, H. J., CHANG, S.-A., PARK, S.-J., LEE, S.-C., CHOE, Y. H., PARK, S. W. & OH, J. K. 2012. Degree and distribution of left ventricular hypertrophy as a determining factor for elevated natriuretic peptide levels in patients with hypertrophic cardiomyopathy: insights from cardiac magnetic resonance imaging. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 28, 763-772.
- PAYÁ, E., MARÍN, F., GONZÁLEZ, J., GIMENO, J. R., FELIU, E., ROMERO, A., RUIZ-ESPEJO, F., ROLDÁN, V., CLIMENT, V., DE LA MORENA, G. & VALDÉS, M. 2008. Variables associated with contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy: clinical implications. *J Card Fail*, 14, 414-9.
- PETERSEN, S. E., JEROSCH-HEROLD, M., HUDSMITH, L. E., ROBSON, M. D., FRANCIS, J. M., DOLL, H. A., SELVANAYAGAM, J. B., NEUBAUER, S. & WATKINS, H. 2007. Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: new insights from multiparametric magnetic resonance imaging. *Circulation*, 115, 2418-25.
- REDFIELD, M. M., RODEHEFFER, R. J., JACOBSEN, S. J., MAHONEY, D. W., BAILEY, K. R. & BURNETT, J. C., JR. 2002. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*, 40, 976-82.
- RUBINSSTEIN, R., GLOCKNER, J. F., OMMEN, S. R., ARAOZ, P. A., ACKERMAN, M. J., SORAJJA, P., BOS, J. M., TAJIK, A. J., VALETI, U. S., NISHIMURA, R. A. & GERSH, B. J. 2010. Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*, 3, 51-8.
- RUDOLPH, A., ABDEL-ATY, H., BOHL, S., BOYÉ, P., ZAGROSEK, A., DIETZ, R. & SCHULZ-MENGER, J. 2009. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 53, 284-91.
- SATO, Y., TANIGUCHI, R., NAGAI, K., MAKIYAMA, T., OKADA, H., YAMADA, T., MATSUMORI, A. & TAKATSU, Y. 2003. Measurements of cardiac troponin T in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 89, 659-60.
- SHIM, C. Y., HA, J. W., CHOI, E. Y., LEE, H. J., MOON, S. H., KIM, J. M., RIM, S. J. & CHUNG, N. 2009. Relationship between serum biochemical markers of myocardial fibrosis and diastolic function at rest and with exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Korean Circ J*, 39, 519-24.
- SPIRITO, P., MARON, B. J., CHIARELLA, F., BELLOTTI, P., TRAMARIN, R., POZZOLI, M. & VECCHIO, C. 1985. Diastolic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to magnitude of left ventricular hypertrophy. 72, 310-316.
- TESIC, M., SEFEROVIC, J., TRIFUNOVIC, D., DJORDJEVIC-DIKIC, A., GIGA, V., JOVANOVIC, I., PETROVIC, O., MARINKOVIC, J., STANKOVIC, S., STEPANOVIC, J., RISTIC, A., PETROVIC, M., MUJOVIC, N., VUJISIC-TESIC, B., BELESLIN, B., VUKCEVIC, V., STANKOVIC, G. & SEFEROVIC, P. 2017. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is related with coronary flow velocity reserve and diastolic dysfunction in patients with asymmetric hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol*, 70, 323-328.

- TSURUDA, T., BOERRIGTER, G., HUNTLEY, B. K., NOSER, J. A., CATALIOTTI, A., COSTELLO-BOERRIGTER, L. C., CHEN, H. H. & BURNETT, J. C., JR. 2002. Brain natriuretic Peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ Res*, 91, 1127-34.
- VOIGT, C., MÜNCH, J., AVANESOV, M., SULING, A., WITZEL, K., LUND, G. & PATTEN, M. 2017. Early segmental relaxation abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy for differential diagnostic of patients with left ventricular hypertrophy. *Clin Cardiol*, 40, 1026-1032.
- WENG, Z., YAO, J., CHAN, R. H., HE, J., YANG, X., ZHOU, Y. & HE, Y. 2016. Prognostic Value of LGE-CMR in HCM: A Meta-Analysis. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 9, 1392-1402.
- ZHANG, C., LIU, R., YUAN, J., CUI, J., HU, F., YANG, W., ZHANG, Y., CHEN, Y. & QIAO, S. 2016. Predictive Values of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Cardiac Troponin I for Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *PLoS One*, 11, e0146572.
- ZHOU, Y., YU, M., YUAN, J., LIU, S., HU, F., YANG, Z., CUI, J. & QIAO, S. 2020. Cardiac troponin I is associated with non-sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart Vessels*, 35, 876-885.

8 Zusammenfassung

Die Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) zeichnet sich durch strukturelle und funktionelle Veränderungen am Herzen aus. Dazu gehören eine linksventrikuläre (LV) Hypertrophie, myokardiale Fibrose, diastolische Dysfunktion (DD) und Obstruktion des linksventrikulären Ausflustrakts (LVOT).

Wie bei vielen anderen kardialen Erkrankungen sind auch bei HCM die laborchemischen Marker N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP) und hochsensitives kardiales Troponin T (hs-cTnT) häufig erhöht. In einigen Studien konnten Zusammenhänge mit verschiedenen HCM-charakteristischen Veränderungen gezeigt werden, wie einer Hypertrophie, DD, Fibrose, LVOT-Obstruktion oder dem Vorhandensein von Vorhofflimmern (VHF). Auch die Symptomschwere, die anhand der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation eingeteilt wird, korreliert mit beiden Blutmarkern. Für beide konnten Studien zeigen, dass erhöhte Werte mit einer schlechteren Prognose einhergehen.

Diese Studie hatte das Ziel, an einer möglichst repräsentativen HCM-Stichprobe mit insgesamt 366 HCM-Patienten, die Assoziationen von NT-proBNP und hs-cTnT mit Parametern der LV-Hypertrophie, DD und Fibrose zu untersuchen. Dazu wurden an einem retrospektiv erhobenen Querschnittsdatensatz mit klinischen, echokardiographischen Daten und Daten aus der kardialen Magnetresonanztomographie (cMRT) Regressionsanalysen und nichtparametrische Tests durchgeführt.

Als Indikatoren für die DD wurden der echokardiographisch erfasste Quotient aus frühdiastolischer Mitraleinstromgeschwindigkeit (E) und frühdiastolischer Mitralanulusgeschwindigkeit (E') sowie die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) verwendet. cMRT-grafisch quantifiziertes Late Gadolinium Enhancement (LGE) diente zur Beurteilung der fokalen myokardialen Fibrose und die maximale Septumwanddicke (SW) diente zur Erfassung der LV-Hypertrophie.

In den Regressionsanalysen zeigten sich signifikante Assoziationen mit vielen der untersuchten Variablen. Die stärksten Zusammenhänge bestanden zwischen NT-proBNP und der DD sowie zwischen hs-cTnT und dem Ausmaß myokardialer Fibrose. Unter Berücksichtigung dieser Erkenntnisse, kann eine Erhebung beider Biomarker in Ergänzung zur Durchführung bildgebender Untersuchungen zu einer besseren Beurteilung des individuellen Krankheitsstatus beitragen.

Weitere, insbesondere Längsschnittstudien, könnten weiteren Aufschluss über die zugrunde liegenden Mechanismen geben. Dies könnte dabei helfen, HCM-Patienten individuell angepasste Therapieoptionen zu vermitteln. Unsere Ergebnisse bestärken die Empfehlung, beide Biomarker diagnostisch ergänzend zu den bildgebenden Verfahren einzusetzen.

Summary

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is characterized by consistent and functional changes in the heart. These include left ventricular (LV) hypertrophy, myocardial fibrosis, diastolic dysfunction (DD), and left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction.

As in many other cardiac diseases, the serum markers N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and high sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) can be elevated in HCM. Studies have shown correlations with various clinical alterations such as hypertrophy, DD, myocardial fibrosis, LVOT obstruction or the presence of atrial fibrillation (AF). Moreover, there is an association of higher serum levels with symptom severity, which is classified using the New York Heart Association (NYHA) classification, and a poorer prognosis for both NT-proBNP and hs-cTnT.

The aim of this study was to quantitatively evaluate the associations of NT-proBNP and hs-cTnT with parameters of LV hypertrophy, DD and fibrosis in a representative HCM study population with a total of 366 HCM patients. For this purpose, separate linear regression analyses and non-parametric tests were performed on a retrospectively collected cross-sectional data set with clinical, echocardiographic and cardiovascular magnetic resonance (CMR) data.

The echocardiographically recorded quotient of peak early transmitral filling velocity (E) and early mitral annulus velocity (E') as well as the isovolumetric relaxation time (IVRT) were used as indicators for the DD. Late gadolinium enhancement (LGE) quantified by CMR was used to assess focal myocardial fibrosis and maximal septal wall thickness (SW) was used to assess LV hypertrophy.

The regression analyses revealed significant associations with several of the variables examined. The strongest associations were found for NT-proBNP with DD and for hs-cTnT with the extent of focal myocardial fibrosis. Taking these findings into account, the incorporation of both biomarkers in the diagnostic procedure could contribute to a more individualized assessment of disease status in addition to diagnostic imaging.

Further studies, especially longitudinal studies, could find further information about the underlying mechanisms. This could help to provide more individualised therapy strategies for patients with HCM.

9 Erklärung des Eigenanteils an der Publikation

M. Wendner:

- Aktualisierung der Datenbank der HCM-Sprechstunde für acht Monate
- Vervollständigung von 215 Patienten-Datensätzen aus vorhandener Excel-Tabelle sowie tabellarische Erhebung der Daten von 154 weiteren Patienten anhand einer Recherche im klinischen Informationssystem (KIS: Soarian)
- Auswertung der MRT PSIR-Sequenzen zur Quantifizierung des LGE gemeinsam mit Dr. C. Chevalier für insgesamt 194 Patienten (ursprünglich 241 durchgesehen, davon teilweise keine Daten im System gefunden oder schlechte Bildqualität)
- Statistische Auswertung der Daten in SPSS
- Anfertigung von Tabellen und Abbildungen des Manuskripts
- Schreiben des Manuskripts gemeinsam mit Prof. Dr. M. Patten und Dr. C. Chévalier

Dr. med. C. Chevalier:

- Auswertung der MRTs zur LGE-Quantifizierung
- Schreiben des Manuskripts
- Korrespondenz mit den Reviewern im Rahmen des Publikationsprozesses

A. Suling:

- Statistische Beratung
- Supervision der Datenanalyse

Dr. med. E. Cavus:

- Bereitstellung von Daten zur Implementierung in die Excel-Tabelle
- Begutachtung und Korrektur des Manuskripts

Prof. Dr. med. K. Muellerleile:

- Supervision bei der Auswertung der Kardio-MRTs
- Begutachtung und Korrektur des Manuskripts

Prof. Dr. med. M. Patten:

- Konzeption und Leitung der Studie
- Leitung der HCM-Sprechstunde des Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg
- Prüfung und Begutachtung der erhobenen Daten und der Datenanalyse
- Schreiben und Korrektur des Manuskriptes

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Monica Patten für die stets gute Erreichbarkeit bei Fragen, die Hilfestellung und die guten Ratschläge, ihre angenehme und frische Art bei der Betreuung und das Korrekturlesen über die gesamte Projektzeit.

Bei Dr. med. Céleste Chevalier möchte ich mich für die sehr angenehme und fachlich hilfreiche Betreuung sowie die konstruktiven Gespräche bedanken. Die Zusammenarbeit hat mir Spaß gebracht und geholfen, einen besseren Zugang zum wissenschaftlichen Schreiben zu erlangen.

Frau Suling möchte ich für die gute statistische Beratung danken, die mir einige fachliche Inhalte besser verständlich gemacht und mich zum Nachdenken über die Zusammenhänge angeregt hat.

Ich möchte auch meinen Eltern und meinem Freund Jannis danken, die mir immer mit mentaler Unterstützung und Korrekturlesen zur Seite standen.

11 Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

12 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: