

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
des Klinikums der Universität München  
Direktor: Professor Dr. med. Steffen Massberg

## **Kardiomyopathien: Molekulare Strukturen und Therapieansätze**



### **Kumulative Habilitationsschrift**

zur Erlangung der Venia Legendi für das Fach Innere Medizin und Kardiologie

vorgelegt von

**Dr. med. Daniel Reichart**

geboren in Kapstadt, Südafrika

2025

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	5
Einführung	6
Wissenschaftliche Arbeiten	10

1. Einzelzellkern-RNA-Sequenzierungen ermöglichen die Messung der RNA-Muster jeder einzelnen Herzmuskelzelle	10
--	----

Isolation of Nuclei from Mammalian Cells and Tissues for Single-Nucleus Molecular Profiling. Nadelmann ER, Gorham JM, **Reichart D**, DeLaughter DM, Wakimoto H, Lindberg EL, Litviňukova M, Maatz H, Curran JJ, Ischiu Gutierrez D, Hübner N, Seidman CE, Seidman JG. Curr Protoc. 2021 May;1(5):e132. doi: 10.1002/cpz1.132.

2. Die Kartierung des gesunden Erwachsenenherzens auf Einzelzellebene	12
---	----

Cells of the adult human heart. Litviňuková M\*, Talavera-López C\*, Maatz H\*, **Reichart D\***, Worth CL, Lindberg EL, Kanda M, Polanski K, Fasouli ES, Samari S, Roberts K, Tuck L, Heinig M, DeLaughter DM, McDonough B, Wakimoto H, Gorham JM, Nadelmann ER, Mahbubani K, Saeb-Parsy K, Patone G, Boyle JJ, Zhang H, Zhang H, Viveiros A, Oudit GY, Bayraktar O, Seidman JG, Seidman CE, Nosedá M, Hübner N, Teichmann SA. Nature. 2020;588:466-472. doi: 10.1038/s41586-020-2797-4. \*Co-first authorship

3. Der Einfluss pathogener Varianten auf transkriptionelle und zelluläre Signaturen bei Kardiomyopathien	15
--	----

Pathogenic variants damage cell compositions and single cell transcription in cardiomyopathies. **Reichart D\***, Lindberg EL\*, Maatz H\*, Miranda AMA, Viveiros A, Shvetsov N, Gärtner A, Nadelmann ER, Lee M, Kanamaru K, Ruiz-Orera J, Strommenger V, DeLaughter DM, Patone G, Zhang H, Woehler A, Lippert C, Kim Y, Adami E, Gorham JG, Barnett SN, Brown K, Buchan RJ, Chowdhury R, Constantinou C, Cranley J, Felkin LE, Fox H, Ghauri A, Gummert J, Kanda M, Li R, Mach L, McDonough B, Samari S, Shahriaran F, Stanasiuk C, Theotokis PI, Theis FJ, van den Bogaerdt A, Wakimoto H, Ware JS, Worth CS, Barton PJR, Lee YL, Teichmann SA, Milting H, Nosedá M, Oudit GY, Heinig M, Seidman JG,

Hubner N, Seidman CES. Science. 2022 Aug 5; 377(6606): eabo1984. doi: 10.1126/science.abo1984. \*Co-first authorshjp

4. Genom-Editierung als therapeutischer Ansatz der hypertrophen Kardiomyopathie 19

Efficient in vivo genome editing prevents hypertrophic cardiomyopathy in mice. **Reichart D\***, Newby GA\*, Wakimoto H\*, Lun M, Gorham JM, Curran JJ, Raguram A, DeLaughter DM, Conner DA, Marsiglia JDC, Kohli S, Chmatal L, Page DC, Zabaleta N, Vandenberghe L, Liu DR, Seidman JG, Seidman C. Nat Med. 2023 Feb;29(2):412-421. doi: 10.1038/s41591-022-02190-7. \*Co-first authorshjp

5. Erste klinische Erfahrung mit Mavacamten bei der Therapie der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie 23

Real-world experience in initiation of treatment with the selective cardiomyosin inhibitor mavacamten in an outpatient clinic cohort during the 12-week titration period. Becker F, Novotny J, Jansen N, Clauß S, Möller-Dyrna F, Specht B, Orban M, Massberg S, Kääb S, **Reichart D**. Clin Res Cardiol. 2024 Oct 8. doi: 10.1007/s00392-024-02544-w.

Zusammenfassung	26
Literaturverzeichnis	27
Danksagung	31
Gesamtes Publikationsverzeichnis	32
Eidesstaatliche Erklärung	44
Lebenslauf	45

Für meine Eltern

## Abkürzungsverzeichnis

AAV	Adeno-assoziierte Virus
ABE	Adenin-Base-Editor
ACM	Arrhythmogene Kardiomyopathie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
FACS	Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung
FS	Fractional shortening
GAT	Graph Attention Networks
GWAS	Genom-weite Assoziationsstudien
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
Indel	Insertion und Deletion (auf DNA-Ebene)
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVPW	Linksventrikuläre Hinterwand
oHCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
PV	pathogene Varianten
RCM	Restriktive Kardiomyopathie
RIN	RNA integrity number
RV	Rechter Ventrikel
scRNA-seq	Einzelzell-RNA Sequenzierung
snRNA-seq	Einzelzellkern-RNA Sequenzierung
UMAP	Uniform Manifold Approximation and Projection

## **Einführung**

Herz-Kreislauf-Erkrankungen bleiben die häufigste Todesursache weltweit und führen jährlich zu über 17 Millionen Todesfällen, was eine deutliche gesundheitliche und sozioökonomische Belastung darstellt (Roth et al., 2020). Innerhalb der kardiovaskulären Erkrankungen nehmen Kardiomyopathien eine besondere Stellung ein: sie sind eine klinisch und molekular heterogene Gruppe von Erkrankungen, die strukturelle und funktionelle Veränderungen des Myokards umfassen und sowohl genetische als auch erworbene Ursachen haben können. Zu den Hauptformen zählen die dilatative (DCM), hypertrophe (HCM), restriktive (RCM) und arrhythmogene Kardiomyopathie (ACM) (Bang et al., 2022; Ciarambino et al., 2021; Reichart et al., 2019). Kardiomyopathien können eine hohe Morbidität und Mortalität haben, die von Anzeichen einer chronischen Herzinsuffizienz über Arrhythmien bis hin zum plötzlichen Herztod reicht (Maron, 2018). Trotz einer häufigen Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung bleiben Kardiomyopathien oft unterdiagnostiziert – bedingt durch die klinische Variabilität und auch weiterhin begrenzte diagnostische Möglichkeiten (Wong et al., 2021).

## **Stand der Forschung**

In den letzten zwei Jahrzehnten haben Fortschritte in der Bildgebung, Biomarkerforschung und molekulargenetischen Diagnostik neue Einblicke in die Pathogenese von Kardiomyopathien ermöglicht. Bildgebende Verfahren wie Echokardiographie, kardiale Magnetresonanztomographie oder Computertomographie erlauben eine funktionelle und morphologische Charakterisierung, während Biomarker wie NT-proBNP oder Troponin Informationen über Krankheitsaktivität und Prognose liefern (Gasior, 2024; Jin et al., 2025). Die Identifizierung zahlreicher genetischer Ursachen haben das Verständnis der Krankheitsmechanismen ermöglicht und so die Basis für personalisierte Ansätze gelegt (Ma et al., 2024; Reichart et al., 2019; Zhang & MacCosham, 2018).

Dennoch bestehen weiterhin diagnostische und therapeutische Lücken. Selbst innerhalb genetisch definierter Subgruppen können die phänotypischen Ausprägungen und Krankheitsverläufe variabel sein (Keil et al., 2024). Therapeutisch dominieren Maßnahmen zur Symptomkontrolle: Herzinsuffizienzmedikation, die Behandlung von Arrhythmien oder der Einsatz implantierbarer Kardioverter-Defibrillatoren (ICDs) und mechanischer Unterstützungssysteme. Diese haben zwar die Prognose vieler Patientinnen und Patienten verbessert, doch eine kausale Therapie ist bislang nur in Ausnahmefällen möglich (Bains et al., 2024; Bauersachs, 2021; Butler et al., 2022; Greenberg et al., 2025; Mehra et al., 2018).

### **Neue Entwicklungen in der Gewebecharakterisierung und Therapie**

Mit dem Aufkommen neuer Technologien hat sich in den letzten Jahren ein Paradigmenwechsel abgezeichnet: Fortschritte in der Einzelzell- (scRNA-seq) und Einzelzellkern-RNA-Sequenzierung (snRNA-seq) ermöglichen es, die molekulare Strukturen des menschlichen Herzens auf Einzelzellebene zu charakterisieren (Chaffin et al., 2022; Litvinukova et al., 2020; Maatz et al., 2025; Nadelmann et al., 2021; Reichart et al., 2022; Tucker et al., 2020). Diese Methoden erlauben eine Charakterisierung der zellulären Heterogenität und transkriptionellen Signaturen, die im erkrankten Myokard verändert sind. In Kombination mit „spatial transcriptomics“ und Maschinellern Lernen lassen sich krankheitsspezifische Muster identifizieren, die über klassische und klinisch etablierte Verfahren hinausgehen (Kuppe et al., 2022; Reichart et al., 2022).

Parallel eröffnen Entwicklungen in der CRISPR-Cas9-Technologien konkrete therapeutische Optionen zur Korrektur pathogener Varianten (Anzalone et al., 2020; Cetin et al., 2025; Chen & Liu, 2023; Reichart et al., 2023). Diese Ansätze werden durch neuartige Pharmakotherapien wie Mavacamten, die durch gezielte Modulation der Myosininteraktion Erfolge erzielen (Becker et al., 2024; Olivotto et al., 2020).

## **Zielsetzung der Arbeit**

Weiterhin bleiben jedoch zentrale Fragen unbeantwortet: Welche molekularen Mechanismen determinieren die unterschiedlichen Krankheitsphänotypen? Wie wirken sich pathogene Varianten auf zelluläre Netzwerke und die Organisation des Myokards aus? Welche Signaturen lassen sich für eine frühzeitige Diagnostik oder Therapie nutzen? Wie können genetische oder pharmakologische Eingriffe erfolgreich in präklinische Modelle und letztendlich in die klinische Praxis übertragen werden?

Konkret umfasst die Arbeit:

1. die methodische Etablierung und Anwendung von snRNA-seq zur Kartierung des gesunden menschlichen Herzens (Litvinukova et al., 2020; Nadelmann et al., 2021),
2. die Analyse pathogener Varianten und deren Auswirkungen auf zelluläre und transkriptionelle Signaturen bei Kardiomyopathien (Litvinukova et al., 2020; Reichart et al., 2022),
3. die präklinische Testung von sicheren und effizienten Genom-Editierungsstrategien bei der HCM (Reichart et al., 2023) und
4. die Evaluation klinischer Erfahrungen mit innovativen Therapeutika wie Mavacamten im klinischen Behandlungsalltag (Becker et al., 2024).

Dabei wurde ein Ansatz gewählt, der klinische Fragestellungen mit molekularen Analysen kombiniert. Die Anwendung von snRNA-seq ermöglichte zunächst die Kartierung der transkriptionellen Landschaft des gesunden Herzens und machte Veränderungen bei Kardiomyopathien sichtbar. Dabei zeigte sich, dass pathogene Varianten nicht nur einzelne Signalwege verändern, sondern tief in komplexe Netzwerke von Kardiomyozyten, Fibroblasten, Endothel- und Immunzellen eingreifen (Litvinukova et al., 2020; Nadelmann et al., 2021; Reichart et al., 2022). Darüber hinaus führte die Untersuchung von erkranktem Myokard zur Identifikation molekularer Signaturen, die sowohl für die Krankheitsprogression als



auch für therapeutische Interventionen relevant sind. Ein weiterer Fokus lag auf der Genom-Editierung sowie neueren HCM-Therapeutika als Übergang von der Diagnose zur Therapie. In präklinischen Modellen konnte gezeigt werden, dass beispielsweise „Base-Editing“ nicht nur einzelne Mutationen korrigiert, sondern die Entwicklung einer HCM verhindert. Damit wurde das Potenzial einer kurativen Intervention sichtbar, die auf der molekularen Korrektur der Krankheitsursache basierte.

Diese Arbeit verdeutlicht somit das Potenzial eines kombinierten Forschungsansatzes, wo genetische, molekulare und klinische Daten miteinander verknüpft werden. So können präzisionsmedizinischer Ansätze im Bereich der Kardiomyopathien etabliert werden und langfristig die Perspektive auf eine molekular begründete Therapie für betroffene Patientinnen und Patienten verbessert werden.

## Wissenschaftliche Arbeiten

### 1. Einzelzellkern-RNA-Sequenzierungen ermöglichen die Messung der RNA-Muster jeder einzelnen Herzmuskelzelle

Isolation of Nuclei from Mammalian Cells and Tissues for Single-Nucleus Molecular Profiling. Nadelmann ER, Gorham JM, **Reichart D**, Delaughter DM, Wakimoto H, Lindberg EL, Litviňukova M, Maatz H, Curran JJ, Ischiu Gutierrez D, Hübner N, Seidman CE, Seidman JG. Curr Protoc. 2021 May;1(5):e132. doi: 10.1002/cpz1.132.

Die Analyse von Geweben erfordert Methoden, die die zelluläre Heterogenität umfassend erfassen. Obwohl die scRNA-seq in den letzten Jahren deutliche Fortschritte ermöglichte, stößt die Methode bei großen, mechanisch empfindlichen oder schwer zu dissoziierenden Zellen, wie etwa Kardiomyozyten, an methodische Grenzen. Darüber hinaus benötigt scRNA-seq frisches Gewebe und ist anfällig für stressinduzierte Transkriptionsartefakte. Die in dieser Arbeit etablierte snRNA-seq Methode adressiert diese Einschränkungen und eröffnet damit neue methodische Perspektiven.

Das Protokoll beschreibt standardisierte, effiziente und kostengünstige Arbeitsschritte zur Isolierung von Zellkernen aus frischem oder gefrorenem Gewebe. Zudem wurde ein weiterer Qualitätssicherungsschritt eingeführt: Ein Teil des Gewebes wurde zur RNA-Isolierung verwendet, um die RNA-Integrität (RIN) zu bestimmen. Nur Proben mit RIN  $\geq 5$  wurden weiterverarbeitet, um die Erfolgswahrscheinlichkeit der nachfolgenden snRNA-seq zu erhöhen.

Die Kernisolation erfolgte durch mechanische Disruption mittels TissueLyser II (Qiagen, Hilden, Deutschland), gefolgt von Filtration und Fluoreszenz-aktivierter Zellsortierung (FACS). Dabei wurden Hoechst-positive Zellkerne isoliert und eine reine Zellkern-Präparation erzeugt. Eine abschließende Qualitätskontrolle mit automatisiertem Zellzähler und mikroskopischer Morphologieprüfung stellte sicher, dass die isolierten Zellkerne die geforderte Größe (8-12  $\mu\text{m}$ ) und Integrität aufwiesen. Aus kleinen Gewebestücken (ca. 5×5×5 mm) konnten so 50.000-

150.000 Zellkerne in einer Konzentration von  $8,0 \times 10^5$  bis  $1,2 \times 10^6$  Zellkerne/ml gewonnen werden – ideal für die 10X Genomics (Pleasanton, CA, USA) Plattform (**Abb. 1A**).

Dabei ergeben sich mehrere Vorteile gegenüber bisherigen Methoden: Der mechanische Ansatz senkt die Kosten, erhöht die Standardisierung und minimiert Kontaminationen. Die Nutzung kleiner Gewebemengen ermöglicht die Bewahrung von kostbares Material für zusätzliche Experimente. Außerdem kann aus dem Überstand, der bei der Kernisolierung anfällt, RNA für Bulk-RNA-seq extrahiert werden.

SnRNA-seq bietet insbesondere bei großen Zellen wie Kardiomyozyten, bei gefrorenem Gewebe sowie bei empfindlichen Zelltypen Vorteile im Vergleich zur scRNA-seq. Zellkerne erhalten zwar nur etwa 20% der zellulären RNA; Vergleichsstudien zeigen jedoch, dass snRNA-seq ausreicht, um Zelltypen und -subtypen zu identifizieren (Bakken et al., 2018). Zusammenfassend stellt dieses Protokoll eine zuverlässige und reproduzierbare Grundlage für molekulare Analysen von Geweben dar, die bislang schwer zugänglich waren.

#### *Einordnung:*

Diese Arbeit legt die methodische Basis der Habilitation: die Entwicklung und Optimierung von snRNA-seq als Schlüsseltechnologie zur Untersuchung von Gewebe wie beispielsweise das Myokard. Dies ermöglicht die Analysen von molekularen Profilen auf Einzelzelebene, was die Voraussetzung für die nachfolgenden Studien darstellt.

## 2. Die Kartierung des gesunden Erwachsenenherzens auf Einzelzellebene

Cells of the adult human heart. Litviňuková M\*, Talavera-López C\*, Maatz H\*, **Reichart D\***, Worth CL, Lindberg EL, Kanda M, Polanski K, Fasouli ES, Samari S, Roberts K, Tuck L, Heinig M, DeLaughter DM, McDonough B, Wakimoto H, Gorham JM, Nadelmann ER, Mahbubani K, Saeb-Parsy K, Patone G, Boyle JJ, Zhang H, Zhang H, Viveiros A, Oudit GY, Bayraktar O, Seidman JG, Seidman CE, Nosedá M, Hübner N, Teichmann SA. *Nature*. 2020;588:466-472. doi: 10.1038/s41586-020-2797-4. \*Co-first authorship

Die funktionelle Komplexität des menschlichen Herzens beruht auf der abgestimmten Zusammenarbeit spezialisierter Zelltypen. Ziel dieser Arbeit war es, das gesamte Spektrum an Herzzellen zu erfassen und ihre molekularen Signaturen zu charakterisieren. Mithilfe umfangreichen scRNA-seq und snRNA-seq wurden Myokardproben aus sechs anatomischen Regionen des adulten menschlichen Herzens untersucht: beide Vorhöfe, beide Ventrikel, das interventrikuläre Septum und das apikale Myokard (**Abb. 1A**).

Aufgrund bestehender urheberrechtlicher Beschränkungen wurde die Abbildung 1 entfernt. Es wird auf Abbildungen der folgenden Originalpublikation verwiesen:

*Cells of the adult human heart. Litviňuková M\*, Talavera-López C\*, Maatz H\*, **Reichart D\***, Worth CL, Lindberg EL, Kanda M, Polanski K, Fasouli ES, Samari S, Roberts K, Tuck L, Heinig M, DeLaughter DM, McDonough B, Wakimoto H, Gorham JM, Nadelmann ER, Mahbubani K, Saeb-Parsy K, Patone G, Boyle JJ, Zhang H, Zhang H, Viveiros A, Oudit GY, Bayraktar O, Seidman JG, Seidman CE, Nosedá M, Hübner N, Teichmann SA. *Nature*. 2020;588:466-472. doi: 10.1038/s41586-020-2797-4.*

**Abbildung 1: A)** Transmurale Myokardproben wurden aus linkem und rechtem Vorhof, linkem und rechtem Ventrikel, Apex sowie interventrikulärem Septum von 14 Spenderherzen mit normaler Herzfunktion entnommen. Die daraus isolierten Zellkerne (n = 14, snRNA-seq) und Zellen (n = 7, scRNA-seq) wurden mit der Chromium-10x-3' DEG-Technologie analysiert. **B)** Eine Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP)-Einbettung von 487,106 Zellen und Zellkernen identifizierte 11 kardiale Zelltypen mit ihren jeweiligen Markergenen. Modifiziert nach Litviňuková *et al.* 2020.

Die Studie basierte auf Herzgewebe von 14 Spenderherzen und umfasste knapp eine halbe Million Einzelzellen und -kerne. Damit stellte sie das bislang umfassendste Transkriptom-Referenzwerk auf Einzelzellebene für das gesunde menschliche Herz dar. Insgesamt konnten 11 Hauptzelltypen identifiziert werden: atriale und ventrikuläre Kardiomyozyten, Fibroblasten, Endothelzellen, Perizyten, glatte Muskelzellen, Immunzellen (myeloische und lymphoide Zellen), Adipozyten, Mesothelzellen und neuronale Zellen (**Abb. 1B**). Die Verteilung dieser Zelltypen wies zwischen Vorhöfen und Ventrikeln Unterschiede auf: Vorhöfe enthielten etwa 30% Kardiomyozyten, 24% Fibroblasten und 17% „mural cells“ (glatte Muskelzellen und Perizyten), während Ventrikel 49% Kardiomyozyten und entsprechend weniger Fibroblasten und Immunzellen aufwiesen; es zeigten sich auch geschlechtsspezifische Unterschiede: Frauen hatten signifikant höhere Anteile an ventrikulären Kardiomyozyten ( $56\pm 9\%$ ) im Vergleich zu Männern ( $47\pm 11\%$ ,  $p=0,03$ ).

Innerhalb der Kardiomyozyten konnten fünf ventrikuläre (vCM1-5) und fünf atriale Subpopulationen (aCM1-5) differenziert werden. Diese Subtypen spiegeln Unterschiede in Entwicklungsherkunft, elektrophysiologischer Charakteristika und metabolischem Profil wider. Beispielsweise wiesen vCM4-Zellen eine besonders hohe mitochondriale Genexpression und antioxidative Signaturen auf, was auf eine hohe Arbeitslast und Stressresistenz hindeutet. Im rechten Atrium wurde eine Anreicherung des Eisenstoffwechsel-Gens *HAMP* festgestellt, das nur in 3% der linken, jedoch in über 50% der rechten Vorhofkardiomyozyten exprimiert war.

Auch im vaskulären Kompartiment zeigte sich eine Diversität: Es wurden 10 Endothelzell-Subtypen identifiziert, die spezifisch arterielle, venöse, kapillare und lymphatische Signaturen tragen. Zusätzlich wurden vier Perizyten-Cluster und zwei glatte Muskelzelltypen beschrieben, die spezifische arterielle und venöse Ursprünge darstellen. Notch-Signalwege wurden als zentrale Interaktionsachsen zwischen Endothelzellen und „mural cells“ identifiziert, die vermutlich wesentlich zur vaskulären Homöostase beitragen.

Das Immunzellpopulation des Herzens war ebenfalls heterogen: 21 Populationen, darunter mehrere Subtypen residenter Makrophagen, dendritische Zellen sowie lymphoide Zelltypen wurden charakterisiert. Besonders die *LYVE1*-positiven Makrophagen trugen spezifische Transkriptionssignaturen, während Monozyten-abgeleitete Makrophagen proinflammatorische Eigenschaften aufwiesen. Die Interaktionsanalysen zeigten, dass Fibroblasten (insbesondere FB4) über *CD74-MIF*-Signalwege mit Makrophagen kommunizieren, was mit fibrotischem kardialen „Remodeling“ assoziiert sein konnte.

Eine weitere Beobachtung war die Expression des SARS-CoV-2-Rezeptors *ACE2*: diese war am höchsten in Perizyten, gefolgt von Fibroblasten, und deutlich geringer in Kardiomyozyten, wobei ventrikuläre Kardiomyozyten höhere *ACE2*-Level aufwiesen als atriale. Dies unterstreicht die potenzielle Rolle vaskulärer Zellen bei COVID-19-assoziierten Herzerkrankungen.

Dieser „Heart Cell Atlas“ stellte nicht nur eine molekulare Landkarte des gesunden Herzens dar, sondern eröffnete auch neue Hypothesen zu Geschlechtsunterschieden, zu Mechanismen des kardialen „Remodelings“ und zu Krankheitsanfälligkeiten. Die Daten erlaubten zudem, genetische Assoziationssignale (z. B. für Vorhofflimmern, koronare Herzkrankheit oder QRS-Dauer) bestimmten Zelltypen präzise zuzuordnen.

#### *Einordnung:*

Diese Arbeit bildet die zentrale Referenz der Habilitation: die Erstellung eines systematischen Zellatlas des menschlichen Herzens. Mit fast einer halben Million Profilen wurde erstmals die gesamte Heterogenität des Herzens auf molekularer Ebene beschrieben. Es handelt sich um eine Schlüsselarbeit, die sowohl die methodische Basis (snRNA-seq) als auch die klinische Relevanz (GWAS-Verknüpfungen, COVID-19-Relevanz) verbindet.

### 3. Der Einfluss pathogener Varianten auf transkriptionelle und zelluläre Signaturen bei Kardiomyopathien

Pathogenic variants damage cell compositions and single cell transcription in cardiomyopathies. **Reichart D\***, Lindberg EL\*, Maatz H\*, Miranda AMA, Viveiros A, Shvetsov N, Gärtner A, Nadelmann ER, Lee M, Kanemaru K, Ruiz-Orera J, Strohmenger V, DeLaughter DM, Patone G, Zhang H, Woehler A, Lippert C, Kim Y, Adami E, Gorham JG, Barnett SN, Brown K, Buchan RJ, Chowdhury R, Constantinou C, Cranley J, Felkin LE, Fox H, Ghauri A, Gummert J, Kanda M, Li R, Mach L, McDonough B, Samari S, Shahriaran F, Stanasiuk C, Theotokis PI, Theis FJ, van den Bogaerdt A, Wakimoto H, Ware JS, Worth CS, Barton PJR, Lee YL, Teichmann SA, Milting H, Nosedá M, Oudit GY, Heinig M, Seidman JG, Hubner N, Seidman CES. *Science*. 2022 Aug 5; 377(6606): eabo1984. doi: 10.1126/science.abo1984. \*Co-first authorship

Die DCM und ACM gehören zu den häufigsten genetisch bedingten Herzmuskelerkrankungen und sind mit einem hohen Risiko einer Herzinsuffizienz und plötzlichen Herztods assoziiert (Reichart et al., 2019; Varrenti et al., 2024). Trotz der Identifizierung zahlreicher krankheitsverursachender Gene sind die zellulären Mechanismen, die durch pathogene Varianten (PVs) negativ angetrieben werden, bislang unzureichend verstanden. Ziel dieser Arbeit war es, mithilfe von snRNA-seq die zellulären und transkriptionellen Veränderungen bei der DCM und ACM systematisch zu erfassen.

Untersucht wurden 61 Patientenherzen mit fortgeschrittener, nicht-ischämischer Herzinsuffizienz sowie 18 Kontrollherzen. Insgesamt wurden etwa 880.000 Zellkerne aus dem linken Ventrikel (LV) und rechten Ventrikel (RV) analysiert. Es wurden PVs in klassischen DCM-Genen wie *LMNA*, *RBM20* und *TTN* sowie im ACM-Gen *PKP2* analysiert; zusätzlich wurden Varianten mit kleineren Fallzahlen in *PLN*, *BAG3*, *DES* und *FLNC* berücksichtigt. Ergänzend umfasste das Kollektiv eine PV-negative Gruppe. Somit konnte eine detaillierte Genotyp-Analysen erfolgen (**Abb. 2A**).

Die Analysen zeigten deutliche Verschiebungen in der zellulären Zusammensetzung: in erkrankten Ventrikeln waren Kardiomyozyten reduziert, während Endothelzellen und Immunzellen, insbesondere myeloische Zellen und

Lymphozyten, zunahmen (**Abb. 2B, C**). Fibroblasten waren mengenmäßig nicht signifikant erhöht, zeigten jedoch eine Verlagerung zu einem pro-fibrotischen Phänotyp, was histopathologisch mit gesteigerter Fibrose korrelierte (**Abb. 2C, D**). Innerhalb der Kardiomyozyten wurden neue Krankheits-spezifische Subtypen identifiziert, wie u.a. die ventrikulären Subpopulationen vCM1.1 oder vCM1.2; Zellpopulationen wie vCM3.1 zeigten zudem Stresssignaturen (u.a. *ATF3/4*). Genotyp-spezifisch fiel ein Herunterregulieren von *SMYD1* (ein epigenetischer Regulator des Sarkomeraufbaus und Energiestoffwechsels, **Abb. 2E**) sowie des  $\beta$ 1-Adrenozeptors (*ADRB1*) in PV-Trägern auf.

Sechs Fibroblasten-Subtypen wurden identifiziert, darunter neu beschriebene Zustände mit lipogenen (*APOE*, *CST3*) oder profibrotischen (*TGF $\beta$ 2*, *IL11*) Signaturen. Die veränderte Balance zwischen vFB2 und vFB3 bedingt einen verstärkten Kollagenumbau besonders bei *TTN*-assoziiierter DCM. Perizyten und glatte Muskelzellen zeigten Störungen zentraler Signalwege (*NOTCH3*-, *PDGFRB*-Downregulation), was auf eine gestörte Angiogenese und Gefäßreifung hinweist. Endotheliale Subtypen (EC7=Endokardzellen) wiesen Krankheits-spezifische Genveränderungen auf, darunter die Hochregulation von *BMP6* und *NRG1*, die mit Endokardexpansion und Stressantwort assoziiert ist.

Das myeloide Kompartiment war heterogen verändert: residenten Makrophagen (*LYVE1*+/-Subtypen) standen vermehrt proinflammatorische, antigenpräsentierende Zellen gegenüber. *PKP2*-assoziierte Proben wiesen deutlich ausgeprägte Interferon-Signaturen auf, während *RBM20*-Proben eine besonders hohe MHC-II-Aktivität zeigten. Lymphozyten, insbesondere aktivierte CD4+T-Zellen und NK-Zellen, waren vermehrt in *PKP2*- und *LMNA*-Proben vertreten und zeigten eine verstärkte Expression inflammatorischer Zytokine (*IFNG*, *CCL3*, *CCL4*).

Neue Adipozyten-Subtypen (AD1.1) wurden fast ausschließlich in erkranktem Gewebe gefunden und waren mit gestörtem Fettsäuremetabolismus und erhöhter Apoptose assoziiert, insbesondere in *PKP2*-Herzen. Die Expressionen bekannter



genetischer Variationen des menschlichen Genoms (z. B. *BAG3*, *TTN*, *FLNC*) ließen sich einzelnen Zelltypen zuordnen und zeigten Genotyp-spezifische Muster. Zudem wurden dysregulierte Signalachsen zwischen verschiedenen Zelltypen identifiziert wie beispielsweise bei Fibroblasten und Kardiomyozyten im Rahmen des IGF-Signalweges. Mittels Graph Attention Networks (GAT) konnten zudem Genotypen anhand von snRNA-seq-Profilen mit hoher Genauigkeit vorhergesagt werden, was die Existenz von Genotyp-spezifischen Transkriptionssignaturen bestätigte.

Die Arbeit widerlegte das lange vertretene Muster einer einheitlichen Signalachse bei der terminalen Herzinsuffizienz. Stattdessen zeigen sich Genotyp-spezifische Transkriptom-Signaturen, die verschiedene Krankheitsmechanismen antreiben: von verstärkter Fibrose (*RBM20*, *TTN*) über inflammatorische Signaturen (*PKP2*) bis hin zu elektrophysiologischen Vulnerabilitäten (*LMNA*). Diese Erkenntnisse liefern nicht nur ein besseres Verständnis der Krankheitspathophysiologie, sondern eröffnen konkrete Ansatzpunkte für personalisierte Therapien.

#### *Einordnung:*

Diese Arbeit erweitert die Habilitationsschrift um die direkte Krankheitsrelevanz genetischer Varianten. Während die vorherige Studie das normale Herz kartiert, werden hier krankheitsassoziierte Veränderungen sichtbar gemacht, die die Grundlage für eine Präzisionsmedizin bilden.

Aufgrund bestehender urheberrechtlicher Beschränkungen wurde die Abbildung 2 entfernt. Es wird auf Abbildungen der folgenden Originalpublikation verwiesen:

*Pathogenic variants damage cell compositions and single cell transcription in cardiomyopathies.* **Reichart D\***, Lindberg EL\*, Maatz H\*, Miranda AMA, Viveiros A, Shvetsov N, Gärtner A, Nadelmann ER, Lee M, Kanemaru K, Ruiz-Orera J, Strohmer V, DeLaughter DM, Patone G, Zhang H, Woehler A, Lippert C, Kim Y Adami E, Gorham JG, Barnett SN, Brown K, Buchan RJ, Chowdhury R, Constantinou C, Cranley J, Felkin LE, Fox H, Ghauri A, Gummert J, Kanda M, Li R, Mach L, McDonough B, Samari S, Shahriaran F, Stanasiuk C, Theotokis PI, Theis FJ, van den Bogaerdt A, Wakimoto H, Ware JS, Worth CS, Barton PJR, Lee YL, Teichmann SA, Milting H, Nosedá M, Oudit GY, Heinig M, Seidman JG, Hubner N, Seidman CES. *Science*. 2022 Aug 5; 377(6606): eabo1984. doi: 10.1126/science.abo1984.

**Abbildung 2:** **A)** Schematische Übersicht und Anzahl der inkludierten Herzproben mit DCM- und ACM-Genvarianten (fett, rot=n≥6 Patienten); zusätzlich wurden 18 Kontrollherzen mit normaler Herzfunktion analysiert. **B)** Die UMAP-Einbettung von 881,081 Zellkernen identifiziert zehn Zelltypen. **C)** Oben: mittlere Zelltyp-Häufigkeiten (in %) in Kontrollherzen; unten: proportionale Veränderungen in allen DCM-Genotypen (rot=Zunahme, blau=Abnahme vs. Kontrolle), signifikante Unterschiede wurden mit entsprechenden *p*-Werten markiert (FDR≤0,05). **D)** Kollagen-Genexpressions-Scores in LV-Fibroblasten innerhalb der verschiedenen Genotypen. **E)** Einzelmolekül-RNA-FISH zeigte eine reduzierte *SMYD1*-Expression (rote) innerhalb von Kardiomyozyten (*TNNI2*, cyan) eines *PLN*-mutierten Herzens. Zellgrenzen: WGA (grün), Zellkerne: DAPI (blau), Maßstab 10 µm. Quantifizierung (Spots pro CM) basiert auf vier unabhängigen Kontroll- und DCM-Herzen. Modifiziert nach Reichart *et al.* 2022.

#### 4. Genom-Editierung als therapeutischer Ansatz der hypertrophen Kardiomyopathie

Efficient in vivo genome editing prevents hypertrophic cardiomyopathy in mice. **Reichart D\***, Newby GA\*, Wakimoto H\*, Lun M, Gorham JM, Curran JJ, Raguram A, DeLaughter DM, Conner DA, Marsiglia JDC, Kohli S, Chmatal L, Page DC, Zabaleta N, Vandenberghe L, Liu DR, Seidman JG, Seidman C. Nat Med. 2023 Feb;29(2):412-421. doi: 10.1038/s41591-022-02190-7. \*Co-first authorshjp

Die HCM stellt mit einer Prävalenz von etwa 1:500 die häufigste genetische Herzerkrankung dar (Arbelo et al., 2023; Ommen et al., 2020). Charakteristisch ist eine linksventrikuläre Hypertrophie, interstitielle Fibrose und eine erhöhte Arrhythmieanfälligkeit mit gesteigertem Risiko für einen plötzlichen Herztod, (Maron et al., 2022). Ursächlich liegen in den meisten Fällen dominante Missense-Mutationen in Genen vor, die für Sarkomerproteine kodieren – insbesondere für die schwere Kette des kardialen Myosins *MYH7* (Reichart et al., 2023). Trotz deutlicher Therapiefortschritte (Herzinsuffizienz-Medikamente inklusive Mavacamten, ICDs oder chirurgische Interventionen) existiert bislang keine kurative Behandlungsoption, die den zugrunde liegenden Gendefekt korrigiert (Arbelo et al., 2023; Becker et al., 2024; Maron et al., 2022; Olivotto et al., 2020; Ommen et al., 2020). Die hier vorgestellte Arbeit beschreibt zwei Strategien der *in vivo* Genom-Editierung, die direkt auf die pathogene Mutation abzielen (Anzalone et al., 2020; Chen & Liu, 2023; Reichart et al., 2023). Dabei wurden HCM-Mausmodellen mit der *MYH7*-R403Q-Mutation verwendet, die eine klinisch schwerwiegende HCM-Mutation abbildet (**Abb. 3A**). Zum einen kam ein dualer Adeno-assoziierte Virus 9 (AAV9)-vermittelter Adenin-Base-Editor 8e (ABE8e) zum Einsatz, mit dem die krankheitsverursachende Nukleinbase wieder korrigiert wurde. Zum anderen wurde ein AAV9-vermitteltes Cas9-Nuklease-System untersucht, das das mutierte Allel durch gezielte Deletionen und Insertionen (Indels) inaktivierte. Untersucht wurden dabei zwei Mauslinien: eine mit spätem Krankheitsbeginn im Alter von 20-25 Wochen, sowie eine zweite mit einem Krankheitsbeginn bereits nach 8-10 Wochen (**Abb. 3B**).

Die Behandlung mit ABE8e führte zu hohen „Editing“-Effizienzen: Während auf genomischer Ebene durchschnittlich etwa 16% der Allele editiert wurden, zeigte sich auf RNA-Ebene eine höhere Korrekturrate in den *Myh6*-Transkripten (entspricht dem humanen *MYH7* in Mäusen) der Kardiomyozyten, mit besonders hohen Raten (über 80%) im linken Ventrikel (**Abb. 3C**). Dies resultierte in einer Verhinderung der HCM-typischen Hypertrophie-Entwicklung: Echokardiographien zeigten in regelmäßigen Kontrollen (bis zu 34 Wochen nach Behandlung) normale Wanddicken mit erhaltener systolischer Pumpfunktion, die von Wildtyp-Tieren nicht zu unterscheiden war (**Abb. 3C**). Histologische Analysen belegten zudem eine signifikante Reduktion der interstitiellen Fibrose, die ansonsten in unbehandelten HCM-Mäusen stark ausgeprägt war (**Abb. 3B**). Eine zweite ABE8e-Injektion, die das „Base-Editing“ insbesondere in den Vorhöfen verbesserte, führte zwar zu höheren „Editing“-Effizienzen, brachte jedoch auch zusätzliche „Bystander“-Mutationen mit sich.

Das zweite Verfahren beinhaltete ein Cas9-Nuklease-Verfahren. Dieses Vorgehen zeigte eine effiziente Inaktivierung des mutierten Allels, mit „Editing“-Raten von 56-63% in den Ventrikeln. Dadurch konnte ebenfalls die Entwicklung einer Hypertrophie weitgehend verhindert werden. Gleichzeitig traten jedoch dosisabhängig Nebenwirkungen auf, insbesondere eine unbeabsichtigte Inaktivierung des Wildtyp-Allels, die mit einer systolischen Ventrikeldysfunktion assoziiert war (**Abb. 3D**). In weiterführenden Experimenten mit unterschiedlichen Dosierungen von AAV9-Cas9 (niedrige Dosis:  $1,1 \times 10^{12}$  vg/kg; mittlere Dosis:  $5,4 \times 10^{12}$  vg/kg; hohe Dosis:  $1,1-2,2 \times 10^{13}$  vg/kg) zeigte sich eine deutliche Korrelation zwischen Virusdosis und Inaktivierung des R403Q-Allels. Dabei war die Allelinaktivierung im Ventrikel ( $72 \pm 3\%$ ) stärker ausgeprägt als im Atrium ( $57 \pm 3\%$ ). Zudem zeigte sich, dass insbesondere hohe Dosen – wie bereits oben beschrieben – weiterhin zu einem Verlust des Wildtyp-Allels führten, während andere Organe weiterhin unbeeinträchtigt blieben. Die Hochdosis-Therapie führte zwar zu einer vollständigen Verhinderung der Hypertrophie, jedoch auf Kosten einer reduzierten Kontraktilität, die in einzelnen Fällen zum Herzversagen führte.

Aufgrund bestehender urheberrechtlicher Beschränkungen wurde die Abbildung 3 entfernt. Es wird auf Abbildungen der folgenden Originalpublikation verwiesen:

*Efficient in vivo genome editing prevents hypertrophic cardiomyopathy in mice.* **Reichart D\***, Newby GA\*, Wakimoto H\*, Lun M, Gorham JM, Curran JJ, Raguram A, DeLaughter DM, Conner DA, Marsiglia JDC, Kohli S, Chmatal L, Page DC, Zabaleta N, Vandenberghe L, Liu DR, Seidman JG, Seidman C. *Nat Med.* 2023 Feb;29(2):412-421. doi: 10.1038/s41591-022-02190-7.

**Abbildung 3:** **A)** Schematische Darstellung der *Myh6* R403Q Genomsequenz mit der entsprechenden Wildtyp-Variante und Aminosäuren. **B)** Masson-Trichrom-gefärbte histologische Schnitte von LV und RV aus behandelten (mit AAV9-ABE8e, links) und unbehandelten R403Q-129SvEv/S4-Mäusen (rechts). Maßstab: 1 mm. **C) Oben:** Die „Editing“-Effizienz des Zielallels R403Q nach einmaliger AAV9-ABE8e-Injektion wurde durch Sequenzierung von *Myh6*-cDNA bestimmt, die aus RNA von LV (n=8), RV (n=6), LA (n=4) und RA (n=4) gewonnen wurde, wie auch aus 5 unbehandelten LV- und RV-Proben. **Mitte und unten:** Longitudinale echokardiographische Messungen von Wildtyp-129SvEv-Mäusen (n=4; schwarze Linie), unbehandelten R403Q-129SvEv-Mäusen (n=10; rote Linie) und R403Q-129SvEv-Mäusen (n=6; blaue Linie), die mit einer Einzeldosis AAV9-ABE8e behandelt wurden. **Mitte:** Darstellung des LVPW (in mm) zur Messung der LV-Wanddicke. **Unten:** Darstellung der FS (in %) zur Messung der systolischen LV-Funktion. **D)** Anzahl (in %) inaktiver R403Q Allele: *Myh6*-cDNAs, amplifiziert aus RNAs, die aus den einzelnen Herzkammern von R403Q-129SvEv/S4-Mäusen gewonnen wurden, die mit niedrigen ( $1,1 \times 10^{12}$  vg kg<sup>-1</sup>; n=3), mittleren ( $5,4 \times 10^{12}$  vg kg<sup>-1</sup>; n=3) oder hohen ( $2,2 \times 10^{13}$  vg kg<sup>-1</sup>; n=2) Dosen von AAV9-Cas9 behandelt wurden. **Mitte und unten:** Echokardiographische Messungen der LVPW-Dicke (in mm, Mitte) und der FS (in %, unten) bei R403Q-129SvEv/S4-Mäusen im Alter von 20 Wochen, die mit niedrigen ( $1,1 \times 10^{12}$  vg/kg; n=3), mittleren ( $5,4 \times 10^{12}$  vg/kg; n=3) und hohen ( $1,1$ - $2,2 \times 10^{13}$  vg/kg; n=6) Dosen von AAV9-Cas9 behandelt wurden; im Vergleich dazu Darstellung von unbehandelten Wildtyp-129SvEv/S4-Mäusen (n=3) und unbehandelten R403Q-129SvEv/S4-Mäusen (n=4). Modifiziert nach Reichart *et al.* 2023.

Im Gegensatz dazu erwies sich die mittlere Dosierung als günstig: sie verhinderte die Ausbildung einer Hypertrophie, ohne die systolische Pumpfunktion zu beeinträchtigen (**Abb. 3D**). Diese Ergebnisse verdeutlichten, dass das Cas9-Nuklease-Prinzip grundsätzlich wirksam ist, jedoch ein enges dosisabhängiges therapeutisches Fenster besitzt und mit Risiken behaftet ist.

Auf molekularer Ebene bestätigten Transkriptomanalysen den Erfolg des „Base-Editings“: Während unbehandelte HCM-Mäuse eine deutlich erhöhte Expression Hypertrophie-assoziiierter Gene wie *Myh7*, *Mybpc3* oder *Ttn* aufwiesen, sowie fibrotischer Marker wie *Col6a5*, *Tgfb2* und *Ctgf*, normalisierten sich diese Profile unter ABE8e-Therapie nahezu vollständig auf Wildtyp-Niveau. Parallel belegten umfassende Off-Target-Analysen (CIRCLE-seq und RNA-seq), dass nur minimale Nebeneffekte auftraten, die klinisch voraussichtlich ohne Bedeutung sein werden; ein substantielles „Editing“ in nicht-kardialen Geweben wurde nicht detektiert.

In der Gesamtschau belegte die Studie, dass einmaliges *in vivo* „Base-Editing“ ausreicht, um die Entstehung einer HCM in präklinischen Mausmodellen dauerhaft zu verhindern. Damit wurde erstmals gezeigt, dass durch Genom-Editierung der ursächlichen Mutation eine kurative Perspektive möglich ist.

#### *Einordnung:*

Diese Arbeit zeigt den translationalen Übergang von der molekularen Charakterisierung pathogener Mutationen hin zur gezielten therapeutischen Korrektur im präklinischen HCM-Tiermodell. Der nächste Schritt in Richtung klinischer Anwendung besteht in der Übertragung der genannten Methoden auf ein Großtiermodell.

## 5. Erste klinische Erfahrung mit Mavacamten bei der Therapie der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie

Real-world experience in initiation of treatment with the selective cardiomyosin inhibitor mavacamten in an outpatient clinic cohort during the 12-week titration period. Becker F, Novotny J, Jansen N, Clauß S, Möller-Dyrna F, Specht B, Orban M, Massberg S, Kääb S, **Reichart D**. Clin Res Cardiol. 2024 Oct 8. doi: 10.1007/s00392-024-02544-w.

Die HCM ist die häufigste primäre Kardiomyopathie und zeichnet sich durch eine gesteigerte Sarkomeraktivität mit exzessiven Aktin-Myosin-Querbrücken, Hyperkontraktilität, myokardiale Hypertrophie, diastolische Dysfunktion und erhöhte Füllungsdrücke aus. Die obstruktive Form (oHCM), die in bis zu 75% der Fälle auftritt, ist zusätzlich durch eine dynamische Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) gekennzeichnet, die unter ventrikulärer Provokation oder schon in Ruhe nachweisbar ist. Therapeutisch standen bislang überwiegend Betablocker und Kalziumantagonisten zur Verfügung, die jedoch die zugrundeliegende molekulare Pathophysiologie nicht beeinflussen. Alternativ bestehen Therapieoptionen wie die chirurgische Myektomie oder transkoronare Ablation septaler Äste (Arbelo et al., 2023; Maron et al., 2022; Ommen et al., 2020).

Mit Mavacamten von Bristol-Myers Squibb (New York City, NY, USA), einem ersten kardiospezifischen Myosin-Inhibitor, wurde erstmals ein Wirkstoff entwickelt, der direkt in die pathologische Querbrückenbildung eingreift, die Energetik verbessert und die Hyperkontraktilität reduziert. Klinische Studien wie EXPLORER-HCM und MAVA-LTE hatten bereits die Effektivität von Mavacamten in Bezug auf LVOT-Gradienten, Biomarker und Symptomatik gezeigt, doch fehlten Real-World-Daten zur Anwendbarkeit in der Klinik (Garcia-Pavia et al., 2024; Olivotto et al., 2020; Rader et al., 2024).

In dieser monozentrischen Untersuchung wurden 22 Patientinnen und Patienten mit symptomatischer oHCM zwischen März 2023 und Juni 2024 für eine Mavacamten-Therapie eingeschlossen. Alle wiesen eine NYHA-Klasse  $\geq$ II sowie

erhöhte LVOT-Gradienten auf. Für die Primäranalyse wurden 15 Patientinnen und Patienten berücksichtigt. Das mittlere Alter lag bei 53 Jahren, 60% waren männlichen Geschlechts. Die Mehrheit präsentierte sich mit Dyspnoe NYHA III (73%), rund 40% berichteten Angina pectoris, ein Drittel Schwindel unter Belastung und 27% eine Synkope. Echokardiographisch betrugen die mittleren LVOT-Gradienten in Ruhe 42 mmHg und unter Provokation mehr als 100 mmHg.

Die Therapie erfolgte individuell angepasst nach CYP2C19-Genotyp: „Poor Metabolizer“ erhielten initial 2,5 mg Mavacamten täglich, alle anderen 5 mg. Während der zwölfwöchigen Nachbeobachtungszeit wurden klinische Visiten, Echokardiographien und Laboranalysen durchgeführt; zudem erfolgte die Ermittlung des Lebensqualitäts-Scores (KCCQ-12).

Die Ergebnisse zeigten bereits nach vier bis acht Wochen eine klinisch relevante Verbesserung: Zwei Drittel der Patientinnen und Patienten verbesserten sich um mindestens eine NYHA-Klasse, nach zwölf Wochen berichteten 86% eine dauerhafte Verbesserung der Symptome: während zu Beginn der Therapie fast drei Viertel einer NYHA Klassifikation III zugeordnet waren, erreichten am Ende der Beobachtungszeit 50% NYHA I und die übrigen NYHA II (**Abb. 4A**). Parallel verbesserte sich der mittlere KCCQ-12-Wert von 58 Punkten auf über 70 Punkte, was eine signifikante Steigerung der Lebensqualität widerspiegelt.

Auch hämodynamisch zeigte sich ein deutlicher Effekt: Die mittleren LVOT-Gradienten sanken in Ruhe von 42 mmHg auf 12 mmHg, die provozierten Spitzenwerte von über 100 mmHg auf rund 36 mmHg (**Abb. 4B**). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) blieb im Mittel stabil (**Abb. 4C**), während die NT-proBNP-Spiegel von median 722 pg/ml auf 167 pg/ml nach zwölf Wochen sanken (**Abb. 4D**). In 43% der Fälle konnte ein „Complete Response“ – definiert als ein LVOT-Gradient <30 mmHg und NYHA I – erreicht werden.



Aufgrund bestehender urheberrechtlicher Beschränkungen wurde die Abbildung 4 entfernt. Es wird auf Abbildungen der folgenden Originalpublikation verwiesen:

*Real-world experience in initiation of treatment with the selective cardiomyosin inhibitor mavacamten in an outpatient clinic cohort during the 12-week titration period. Becker F, Novotny J, Jansen N, Clauß S, Möller-Dyrna F, Specht B, Orban M, Massberg S, Kääh S, Reichart D. Clin Res Cardiol. 2024 Oct 8. doi: 10.1007/s00392-024-02544-w.*

**Abbildung 4:** **A)** NYHA-Klassen zu Beginn sowie nach 4, 8 und 12 Wochen nach Beginn der Mavacamten-Therapie. **B)** Maximale LVOT-Gradienten in mmHg zu Beginn und unter Mavacamten-Therapie nach 4, 8 und 12 Wochen. **C)** LVEF in % zu Beginn sowie in Woche 4, 8 und 12 nach Beginn der Mavacamten-Therapie. **D)** NT-proBNP-Spiegel zu Beginn sowie nach 4, 8 und 12 Wochen Behandlung mit Mavacamten. Modifiziert nach Becker *et al.* 2024.

Die Verträglichkeit der Behandlung war insgesamt gut: Vier der 15 Patientinnen und Patienten mussten die Behandlung vorübergehend pausieren: in einem Fall wegen einer LVEF-Reduktion unter 50%, in drei Fällen aufgrund gastrointestinaler oder ophthalmologischer Beschwerden. Nach Dosisanpassung erholten sich  $\frac{3}{4}$  der Betroffenen vollständig; eine Patientin musste die Therapie nach Woche 8 dauerhaft beenden.

#### *Einordnung:*

Diese Arbeit ergänzt die Habilitation um die erste Real-World-Analyse der Mavacamten-Therapie in Deutschland. Die Studie liefert wichtige Erkenntnisse für das praktische therapeutische Management, insbesondere hinsichtlich Dosierung, Monitoring und Sicherheit.

## **Zusammenfassung**

Die vorliegende Habilitationsschrift kombiniert neue experimentelle Methoden mit translationaler Forschung und klinischen Anwendungen im Feld der Kardiomyopathien. Dabei sind Kardiomyopathien als komplexe, molekular und zellulär heterogene Krankheitsbilder zu sehen. Mithilfe von snRNA-seq wurde zunächst die methodische Grundlage erreicht, die eine Kartierung der zellulären und transkriptionellen Landschaft des menschlichen Herzens möglich machte (Nadelmann et al., 2021). Im Anschluss wurde mit dem „Heart Cell Atlas“ eine Referenz aufgebaut, die die Heterogenität der Kardiomyozyten, Fibroblasten und Immunzellen sichtbar machte (Litvinukova et al., 2020). Die Untersuchungen von Patientenherzen mit DCM und ACM zeigten, dass pathogene Varianten nicht nur einzelne Signalwege beeinflussen, sondern auch die zelluläre Komposition und Interaktionen im Myokard verändern. Genotyp-spezifische Signaturen wurden identifiziert: von pro-fibrotischen und -inflammatorischen Mechanismen bis hin zu elektrophysiologischen Veränderungen. Das bisherige Muster einer einheitlichen Endstrecke der terminalen Herzinsuffizienz wurde demnach durch ein Modell einer vielschichtigen Krankheitslandschaft ersetzt (Reichart et al., 2022).

Die Genom-Editierung in Mausmodellen der HCM zeigte zudem, dass kurative Therapien auf genetischer Ebene möglich sind. Dabei erwies sich „Base-Editing“ als effizient und sicher; eine Entwicklung des HCM-Phänotyps konnte verhindert werden. Es wurde der Übergang von molekularen Einzelzellanalysen hin zu therapeutischen Eingriffen erreicht (Reichart et al., 2023).

Schlussendlich zeigte die „Real-World“-Daten von Mavacamten, dass auch im klinischen Alltag für HCM-Patienten mit LVOT-Obstruktion eine signifikante Verbesserung von Symptomen und Hämodynamik erzielt werden kann. Diese Resultate ergänzen die präklinischen Arbeiten um eine klinische Anwendung und verdeutlichten, dass neuere Therapeutika bereits heute einen positiven Unterschied machen können – vorausgesetzt, sie werden sorgfältig überwacht (Becker et al., 2024).

## Literaturverzeichnis

- Anzalone, A. V., Koblan, L. W., & Liu, D. R. (2020). Genome editing with CRISPR-Cas nucleases, base editors, transposases and prime editors. *Nat Biotechnol*, 38(7), 824-844. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0561-9>
- Arbelo, E., Protonotarios, A., Gimeno, J. R., Arbustini, E., Barriales-Villa, R., Basso, C., Bezzina, C. R., Biagini, E., Blom, N. A., de Boer, R. A., De Winter, T., Elliott, P. M., Flather, M., Garcia-Pavia, P., Haugaa, K. H., Ingles, J., Jurcut, R. O., Klaassen, S., Limongelli, G.,...Group, E. S. C. S. D. (2023). 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*, 44(37), 3503-3626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
- Bains, S., Giudicessi, J. R., Odening, K. E., & Ackerman, M. J. (2024). State of Gene Therapy for Monogenic Cardiovascular Diseases. *Mayo Clin Proc*, 99(4), 610-629. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2023.11.003>
- Bakken, T. E., Hodge, R. D., Miller, J. A., Yao, Z., Nguyen, T. N., Aevermann, B., Barkan, E., Bertagnolli, D., Casper, T., Dee, N., Garren, E., Goldy, J., Graybuck, L. T., Kroll, M., Lasken, R. S., Lathia, K., Parry, S., Rimorin, C., Scheuermann, R. H.,...Tasic, B. (2018). Single-nucleus and single-cell transcriptomes compared in matched cortical cell types. *PLoS One*, 13(12), e0209648. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209648>
- Bang, M. L., Bogomolovas, J., & Chen, J. (2022). Understanding the molecular basis of cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 322(2), H181-H233. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00562.2021>
- Bauersachs, J. (2021). Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur Heart J*, 42(6), 681-683. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1012>
- Becker, F., Novotny, J., Jansen, N., Clauss, S., Moller-Dyrna, F., Specht, B., Orban, M., Massberg, S., Kaab, S., & Reichart, D. (2024). Real-world experience in initiation of treatment with the selective cardiomyosin inhibitor mavacamten in an outpatient clinic cohort during the 12-week titration period. *Clin Res Cardiol*. <https://doi.org/10.1007/s00392-024-02544-w>
- Butler, J., Talha, K. M., Aktas, M. K., Zareba, W., & Goldenberg, I. (2022). Role of Implantable Cardioverter Defibrillator in Heart Failure With Contemporary Medical Therapy. *Circ Heart Fail*, 15(8), e009634. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.009634>
- Cetin, B., Erendor, F., Eksi, Y. E., Sanlioglu, A. D., & Sanlioglu, S. (2025). Advancing CRISPR genome editing into gene therapy clinical trials: progress and future prospects. *Expert Rev Mol Med*, 27, e16. <https://doi.org/10.1017/erm.2025.10>
- Chaffin, M., Papangelis, I., Simonson, B., Akkad, A. D., Hill, M. C., Arduini, A., Fleming, S. J., Melanson, M., Hayat, S., Kost-Alimova, M., Atwa, O., Ye, J., Bedi, K. C., Jr., Nahrendorf, M., Kaushik, V. K., Stegmann, C. M., Margulies, K. B., Tucker, N. R., & Ellinor, P. T. (2022). Single-nucleus profiling of human dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Nature*, 608(7921), 174-180. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04817-8>
- Chen, P. J., & Liu, D. R. (2023). Prime editing for precise and highly versatile genome manipulation. *Nat Rev Genet*, 24(3), 161-177. <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00541-1>
- Ciarambino, T., Menna, G., Sansone, G., & Giordano, M. (2021). Cardiomyopathies: An Overview. *Int J Mol Sci*, 22(14). <https://doi.org/10.3390/ijms22147722>

- Garcia-Pavia, P., Oreziak, A., Masri, A., Barriales-Villa, R., Abraham, T. P., Owens, A. T., Jensen, M. K., Wojakowski, W., Seidler, T., Hagege, A., Lakdawala, N. K., Wang, A., Wheeler, M. T., Choudhury, L., Balaratnam, G., Shah, A., Fox, S., Hegde, S. M., & Olivotto, I. (2024). Long-term effect of mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 45(47), 5071-5083. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae579>
- Gasior, T. (2024). Advances in Cardiac Imaging and Genetic Testing for Diagnosis and Risk Stratification in Cardiomyopathies: 2024 Update. *J Clin Med*, 13(23). <https://doi.org/10.3390/jcm13237166>
- Greenberg, B., Taylor, M., Adler, E., Colan, S., Ricks, D., Yarabe, P., Battiprolu, P., Shah, G., Patel, K., Coggins, M., Carou-Keenan, S., Schwartz, J. D., & Rossano, J. W. (2025). Phase 1 Study of AAV9.LAMP2B Gene Therapy in Danon Disease. *N Engl J Med*, 392(10), 972-983. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2412392>
- Jin, Y., Che, W., Yang, J., Chang, S., Bao, W., Ren, X., Yu, P., & Hou, A. (2025). Classification, Diagnosis, and Prognosis of Cardiomyopathy: A Comprehensive Narrative Review. *Rev Cardiovasc Med*, 26(6), 36280. <https://doi.org/10.31083/RCM36280>
- Keil, L., Berisha, F., Ritter, S., Skibowski, J., Subramanian, H., Nikolaev, V. O., Kubisch, C., Woitschach, R., Fabritz, L., Twerenbold, R., Blankenberg, S., Weidemann, S., Zeller, T., Kirchhof, P., Reichart, D., & Magnussen, C. (2024). Multimodal characterization of dilated cardiomyopathy: Geno- And Phenotyping of Primary Cardiomyopathy (GrAPHIC). *ESC Heart Fail*, 11(1), 541-549. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14544>
- Kuppe, C., Ramirez Flores, R. O., Li, Z., Hayat, S., Levinson, R. T., Liao, X., Hannani, M. T., Tanevski, J., Wunneemann, F., Nagai, J. S., Halder, M., Schumacher, D., Menzel, S., Schafer, G., Hoefft, K., Cheng, M., Ziegler, S., Zhang, X., Peisker, F., ... Kramann, R. (2022). Spatial multi-omic map of human myocardial infarction. *Nature*, 608(7924), 766-777. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05060-x>
- Litvinukova, M., Talavera-Lopez, C., Maatz, H., Reichart, D., Worth, C. L., Lindberg, E. L., Kanda, M., Polanski, K., Heinig, M., Lee, M., Nadelmann, E. R., Roberts, K., Tuck, L., Fasouli, E. S., DeLaughter, D. M., McDonough, B., Wakimoto, H., Gorham, J. M., Samari, S., ... Teichmann, S. A. (2020). Cells of the adult human heart. *Nature*, 588(7838), 466-472. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2797-4>
- Ma, H., Wang, Y., Jia, Y., Xie, L., Liu, L., Zhang, D., Ma, X., Guo, Y., & Xu, R. (2024). Advances in genetic diagnosis and therapy of hereditary heart disease: a bibliometric review from 2004 to 2024. *Front Med (Lausanne)*, 11, 1507313. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1507313>
- Maatz, H., Lindberg, E. L., Adami, E., Lopez-Anguila, N., Perdomo-Sabogal, A., Cocera Ortega, L., Patone, G., Reichart, D., Myronova, A., Schmidt, S., Elsanhoury, A., Klein, O., Kuhl, U., Wyler, E., Landthaler, M., Yousefian, S., Haas, S., Kurth, F., Teichmann, S. A., ... Tschope, C. (2025). The cellular and molecular cardiac tissue responses in human inflammatory cardiomyopathies after SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination. *Nat Cardiovasc Res*, 4(3), 330-345. <https://doi.org/10.1038/s44161-025-00612-6>
- Maron, B. J. (2018). Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 379(7), 655-668. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1710575>
- Maron, B. J., Desai, M. Y., Nishimura, R. A., Spirito, P., Rakowski, H., Towbin, J. A., Rowin, E. J., Maron, M. S., & Sherrid, M. V. (2022). Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 79(4), 372-389. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.002>

- Mehra, M. R., Goldstein, D. J., Uriel, N., Cleveland, J. C., Jr., Yuzefpolskaya, M., Salerno, C., Walsh, M. N., Milano, C. A., Patel, C. B., Ewald, G. A., Itoh, A., Dean, D., Krishnamoorthy, A., Cotts, W. G., Tatroles, A. J., Jorde, U. P., Bruckner, B. A., Estep, J. D., Jeevanandam, V.,...Investigators, M. (2018). Two-Year Outcomes with a Magnetically Levitated Cardiac Pump in Heart Failure. *N Engl J Med*, 378(15), 1386-1395. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800866>
- Nadelmann, E. R., Gorham, J. M., Reichart, D., DeLaughter, D. M., Wakimoto, H., Lindberg, E. L., Litvinukova, M., Maatz, H., Curran, J. J., Ischiu Gutierrez, D., Hubner, N., Seidman, C. E., & Seidman, J. G. (2021). Isolation of Nuclei from Mammalian Cells and Tissues for Single-Nucleus Molecular Profiling. *Curr Protoc*, 1(5), e132. <https://doi.org/10.1002/cpz1.132>
- Olivotto, I., Oreziak, A., Barriales-Villa, R., Abraham, T. P., Masri, A., Garcia-Pavia, P., Saberi, S., Lakdawala, N. K., Wheeler, M. T., Owens, A., Kubanek, M., Wojakowski, W., Jensen, M. K., Gimeno-Blanes, J., Afshar, K., Myers, J., Hegde, S. M., Solomon, S. D., Sehnert, A. J.,...investigators, E.-H. s. (2020). Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 396(10253), 759-769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31792-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31792-X)
- Ommen, S. R., Mital, S., Burke, M. A., Day, S. M., Deswal, A., Elliott, P., Evanovich, L. L., Hung, J., Joglar, J. A., Kantor, P., Kimmelstiel, C., Kittleson, M., Link, M. S., Maron, M. S., Martinez, M. W., Miyake, C. Y., Schaff, H. V., Semsarian, C., & Sorajja, P. (2020). 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 142(25), e558-e631. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000937>
- Rader, F., Oreziak, A., Choudhury, L., Saberi, S., Fermin, D., Wheeler, M. T., Abraham, T. P., Garcia-Pavia, P., Zwas, D. R., Masri, A., Owens, A., Hegde, S. M., Seidler, T., Fox, S., Balaratnam, G., Sehnert, A. J., & Olivotto, I. (2024). Mavacamten Treatment for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Interim Results From the MAVA-LTE Study, EXPLORER-LTE Cohort. *JACC Heart Fail*, 12(1), 164-177. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.09.028>
- Reichart, D., Lindberg, E. L., Maatz, H., Miranda, A. M. A., Viveiros, A., Shvetsov, N., Gartner, A., Nadelmann, E. R., Lee, M., Kanemaru, K., Ruiz-Orera, J., Strohmenger, V., DeLaughter, D. M., Patone, G., Zhang, H., Woehler, A., Lippert, C., Kim, Y., Adami, E.,...Seidman, C. E. (2022). Pathogenic variants damage cell composition and single cell transcription in cardiomyopathies. *Science*, 377(6606), eabo1984. <https://doi.org/10.1126/science.abo1984>
- Reichart, D., Magnussen, C., Zeller, T., & Blankenberg, S. (2019). Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes: A translational review of current literature. *J Intern Med*, 286(4), 362-372. <https://doi.org/10.1111/joim.12944>
- Reichart, D., Newby, G. A., Wakimoto, H., Lun, M., Gorham, J. M., Curran, J. J., Raguram, A., DeLaughter, D. M., Conner, D. A., Marsiglia, J. D. C., Kohli, S., Chmatal, L., Page, D. C., Zabaleta, N., Vandenberghe, L., Liu, D. R., Seidman, J. G., & Seidman, C. (2023). Efficient in vivo genome editing prevents hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Nat Med*, 29(2), 412-421. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02190-7>
- Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., Barengo, N. C., Beaton, A. Z., Benjamin, E. J., Benziger, C. P., Bonny, A., Brauer,

- M., Brodmann, M., Cahill, T. J., Carapetis, J., Catapano, A. L., Chugh, S. S., Cooper, L. T., Coresh, J.,...Group, G.-N.-J. G. B. o. C. D. W. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*, 76(25), 2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- Tucker, N. R., Chaffin, M., Fleming, S. J., Hall, A. W., Parsons, V. A., Bedi, K. C., Jr., Akkad, A. D., Herndon, C. N., Arduini, A., Papangelis, I., Roselli, C., Aguet, F., Choi, S. H., Ardlie, K. G., Babadi, M., Margulies, K. B., Stegmann, C. M., & Ellinor, P. T. (2020). Transcriptional and Cellular Diversity of the Human Heart. *Circulation*, 142(5), 466-482. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045401>
- Varrenti, M., Preda, A., Frontera, A., Baroni, M., Gigli, L., Vargiu, S., Colombo, G., Carbonaro, M., Paolucci, M., Giordano, F., Guarracini, F., & Mazzone, P. (2024). Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Definition, Classification and Arrhythmic Risk Stratification. *J Clin Med*, 13(2). <https://doi.org/10.3390/jcm13020456>
- Wong, C. W., Tafuro, J., Azam, Z., Satchithananda, D., Duckett, S., Barker, D., Patwala, A., Ahmed, F. Z., Mallen, C., & Kwok, C. S. (2021). Misdiagnosis of Heart Failure: A Systematic Review of the Literature. *J Card Fail*, 27(9), 925-933. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.05.014>
- Zhang, Y., & MacCosham, A. (2018). Mind the Gap: Genetic Variation and Personalized Therapies for Cardiomyopathies. *Lifestyle Genom*, 11(2), 77-79. <https://doi.org/10.1159/000493102>

## **Danksagung**

Die Entstehung dieser Habilitationsschrift wäre ohne die Unterstützung zahlreicher Menschen nicht möglich gewesen. Ihnen allen gilt mein tief empfundener Dank.

Mein besonderer Dank gilt vor allem Prof. Christine Seidman und Prof. Jonathan Seidman; deren wissenschaftliche Exzellenz und inspirierende Begleitung haben meinen Weg entscheidend geprägt. Ebenso danke ich meinen engsten Kooperationspartnern Prof. Norbert Hübner, Prof. Gavin Oudit, Prof. David Liu, Prof. Michela Nosedà, Prof. Hendrik Milting, Prof. David Page und Dr. Matthias Heinig, die diese Arbeiten mit ihrer Expertise wesentlich bereichert haben.

Für die enge Zusammenarbeit und kollegiale Unterstützung danke ich Dr. Eric Lindberg, Dr. Henrike Maatz, Prof. Greg Newby, Dr. Hiroko Wakimoto, Dr. Daniel DeLaughter, Josh Gorham, Dr. Lukas Chmatal sowie meinem neuen Labor in München, insbesondere Heike Kartmann und Dr. Finn Becker.

Zusätzlich danke ich meinen Mentoren Prof. Steffen Massberg und Prof. Stefan Blankenberg, sowie dem Fachmentorat um Prof. Stefan Kääh und Prof. Christian Hagl für deren Unterstützung bei meinem wissenschaftlichen und klinischen Werdegang.

Mein aufrichtigster Dank gilt zudem meinen Eltern, meinem Großvater, Alessia sowie meinen beiden Patenonkeln, Stuart und Hermann, die mir durch ihre beständige Unterstützung, Geduld und Zuneigung den Weg geebnet haben.

## Gesamtes Publikationsverzeichnis

### Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor:

Becker F, Novotny J, Jansen N, Clauß S, Möller-Dyrna F, Specht B, Orban M, Massberg S, Kääb S, **Reichart D**. Real-world experience in initiation of treatment with the selective cardiomyosin inhibitor mavacamten in an outpatient clinic cohort during the 12-week titration period. Clin Res Cardiol. 2024 Oct 8. doi: 10.1007/s00392-024-02544-w. Impact Factor: 3,7

**Reichart D\***, Newby GA\*, Wakimoto H\*, Lun M, Gorham JM, Curran JJ, Raguram A, DeLaughter DM, Conner DA, Marsiglia JDC, Kohli S, Chmatal L, Page DC, Zabaleta N, Vandenberghe L, Liu DR, Seidman JG, Seidman C. Efficient in vivo genome editing prevents hypertrophic cardiomyopathy in mice. Nat Med. 2023 Feb;29(2):412-421. doi: 10.1038/s41591-022-02190-7. Impact Factor: 50,0, \*Co-first authorshjp

**Reichart D\***, Lindberg EL\*, Maatz H\*, Miranda AMA, Viveiros A, Shvetsov N, Gärtner A, Nadelmann ER, Lee M, Kanemaru K, Ruiz-Orera J, Strohmenger V, DeLaughter DM, Patone G, Zhang H, Woehler A, Lippert C, Kim Y, Adami E, Gorham JG, Barnett SN, Brown K, Buchan RJ, Chowdhury R, Constantinou C, Cranley J, Felkin LE, Fox H, Ghauri A, Gummert J, Kanda M, Li R, Mach L, McDonough B, Samari S, Shahriaran F, Stanasiuk C, Theotokis PI, Theis FJ, van den Bogaardt A, Wakimoto H, Ware JS, Worth CS, Barton PJR, Lee YL, Teichmann SA, Milting H, Nosedá M, Oudit GY, Heinig M, Seidman JG, Hubner N, Seidman CES. Pathogenic variants damage cell compositions and single cell transcription in cardiomyopathies. Science. 2022 Aug 5; 377(6606): eabo1984. doi: 10.1126/science.abo1984. Impact Factor: 45,8, \*Co-first authorshjp

Litviňuková M\*, Talavera-López C\*, Maatz H\*, **Reichart D\***, Worth CL, Lindberg EL, Kanda M, Polanski K, Fasouli ES, Samari S, Roberts K, Tuck L, Heinig M, DeLaughter DM, McDonough B, Wakimoto H, Gorham JM, Nadelmann ER, Mahbubani K, Saeb-Parsy K, Patone G, Boyle JJ, Zhang H, Zhang H, Viveiros A, Oudit GY, Bayraktar O, Seidman JG, Seidman CE, Nosedá M, Hübner N, Teichmann SA. Cells of the adult human heart. Nature. 2020;588:466-472. doi: 10.1038/s41586-020-2797-4. Impact Factor: 48,5, \*Co-first authorshjp

**Reichart D**, Kalbacher D, Rübsamen N, Tigges E, Thomas C, Schirmer J, Reichenspurner H, Blankenberg S, Conradi L, Schäfer U, Lubos E. The impact of residual mitral valve regurgitation after MitraClip therapy in functional mitral valve



regurgitation. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1840-1848. doi: 10.1002/ejhf.1774. Impact Factor: 10,8

**Reichart D**, Rosato S, Nammias W, Onorati F, Dalén M, Castro L, Gherli R, Gatti G, Franzese I, Faggian G, De Feo M, Khodabandeh S, Santarpino G, Rubino AS, Maselli D, Nardella S, Salsano A, Nicolini F, Zanobini M, Saccocci M, Bounader K, Kinnunen EM, Tauriainen T, Airaksinen J, Seccareccia F, Mariscalco G, Ruggieri VG, Perrotti A, Biancari F. Clinical frailty scale and outcome after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018;54:1102-09. doi: 10.1093/ejcts/ezy222. Impact Factor: 3,0

**Reichart D**, Brand CF, Bernhardt AM, Schmidt S, Schaefer A, Blankenberg S, Reichenspurner H, Wagner FM, Deuse T, Barten MJ. Analysis of Minimally Invasive Left Thoracotomy HVAD Implantation - A Single-Center Experience. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67:170-75. doi: 10.1055/s-0038-1649493. Impact Factor: 1,4

Schaefer A\*, **Reichart D\***, Bernhardt AM, Kubik M, Barten MJ, Wagner FM, Reichenspurner H, Philipp SA, Deuse T. Outcomes of Minimally Invasive Temporary Right Ventricular Assist Device Support for Acute Right Ventricular Failure During Minimally Invasive Left Ventricular Assist Device Implantation. *ASAIO J.* 2017;63:546-50. doi: 10.1097/MAT.0000000000000526. Impact Factor: 2,3, \*Co-first authorship

**Reichart D**, Sodian R, Zenker R, Klinner W, Schmitz C, Reichart B. Long-term ( $\leq$  50 years) results of patients after mitral valv commissurotomy—a single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(4 Suppl):S96-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.09.064. Impact Factor: 4,4

#### Originalarbeiten als Koautor:

Yan I, Möhring Z, **Reichart D**, Kortüm F, Münch J, Woitschach R, Kirchhof P, Carrier L, Ho CY, Eschenhagen T, Patten M. ESC Heart Fail. 2025. Lower left ventricular ejection time in MYBPC3 variant carriers with overt or subclinical hypertrophic cardiomyopathy. doi: 10.1002/ehf2.15346. Impact Factor: 3,7

Tahir UA, **Reichart D**, Purohit A, Barber JL, Tiwari G, Farrell L, Marine J, Roy D, Patel J, Ireland C, Ho CY, Seidman CE, Gerszten RE, Lakdawala NK. Plasma Proteomics Reveals Dysregulated Pathways Across the Spectrum LMNA Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med.* 2025 Jun 13:e004924. doi: 10.1161/CIRCGEN.124.004924. Impact Factor: 5,5

Garry DJ, Wolf E; XenExoCor consortium. Leducq-funded programme: engineering pig hearts for transplantation. *Eur Heart J*. 2025 May 29;ehaf270. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf270. Impact Factor: 35,6

Maatz H, Lindberg EL, Adami E, López-Anguila N, Perdomo-Sabogal A, Cocera Ortega L, Patone G, **Reichart D**, Myronova A, Schmidt S, Elsanhoury A, Klein O, Kühl U, Wyler E, Landthaler M, Yousefian S, Haas S, Kurth F, Teichmann SA, Oudit GY, Milting H, Nosedá M, Seidman JG, Seidman CE, Heidecker B, Sander LE, Sawitzki B, Klingel K, Doeblin P, Kelle S, Van Linthout S, Hubner N, Tschöpe C. The cellular and molecular cardiac tissue responses in human inflammatory cardiomyopathies after SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination. *Nat Cardiovasc Res*. 2025 Mar;4(3):330-345. doi: 10.1038/s44161-025-00612-6. Impact Factor: 10,8

Jaudas F, Bartenschlager F, Shashikadze B, Santamaria G, **Reichart D**, Schnell A, Stöckl JB, Degroote RL, Cambra JM, Graeber SY, Bähr A, Kartmann H, Stefanska M, Liu H, Naumann-Bartsch N, Bruns H, Berges J, Hanselmann L, Stirn M, Krebs S, Deeg CA, Blum H, Schulz C, Zawada D, Janda M, Caballero-Posadas I, Kunzelmann K, Moretti A, Laugwitz KL, Kupatt C, Saalmüller A, Fröhlich T, Wolf E, Mall MA, Mundhenk L, Gerner W, Klymiuk N. Perinatal dysfunction of innate immunity in cystic fibrosis. *Sci Transl Med*. 2025 Jan 22;17(782):eadk9145. doi: 10.1126/scitranslmed.adk9145. Impact Factor: 14,6

Talukdar M, Chmátal L, Mao L, **Reichart D**, Murashige DS, Skaletsky H, DeLaughter DM, Arany Z, Seidman JG, Seidman CE, Page DC. Genes of the Fatty Acid Oxidation Pathway are Upregulated in Female as Compared to Male Cardiomyocytes. *Circulation*. 2025 Feb 18;151(7):511-514. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.071973. Impact Factor: 38,6

Maatz H, Lindberg EL, Adami E, López-Anguila N, Perdomo-Sabogal A, Cocera Ortega L, Patone G, **Reichart D**, Myronova A, Schmidt S, Elsanhoury A, Klein O, Kühl U, Wyler E, Landthaler M, Yousefian S, Haas S, Kurth F, Teichmann SA, Oudit GY, Milting H, Nosedá M, Seidman JG, Seidman CE, Heidecker B, Sander LE, Sawitzki B, Klingel K, Doeblin P, Kelle S, Van Linthout S, Hubner N, Tschöpe C. The cellular and molecular cardiac tissue responses in human inflammatory cardiomyopathies after SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination. *Nat Cardiovasc Res*. 2025 Mar;4(3):330-345. doi: 10.1038/s44161-025-00612-6. Impact Factor: 10,8

Grundmann D, Neubarth-Mayer J, Müller C, Becker F, **Reichart D**, Stark K, Grabmaier U, Deseive S, Rizas KD, Hausleiter J, Hagl C, Mehilli J, Massberg S, Orban M. Progress of Angiographic Cardiac Allograft Vasculopathy in Patients With Long-Term Transplantation: Longitudinal Evaluation of Its Association With Dyslipidemia Patterns. *Am J Cardiol*. 2024 Nov 28;238:47-54. doi: 10.1016/j.amjcard.2024.11.031. Impact Factor: 2,1

McKean DM, Zhang Q, Narayan P, Morton SU, Strohmer V, Tang VT, McAllister S, Sharma A, Quiat D, **Reichart D**, DeLaughter DM, Wakimoto H, Gorham JM, Brown K, McDonough B, Willcox JA, Jang MY, DePalma SR, Ward T; Pediatric Cardiac Genomics Consortium Investigators; Kim R, Cleveland JD, Seidman JG, Seidman CE. Increased endothelial sclerostin caused by elevated DSCAM mediates multiple trisomy 21 phenotypes. *J Clin Invest*. 2024 Jun 3;134(11):e167811. doi: 10.1172/JCI167811. Impact Factor: 13,6

Keil L, Berisha F, Ritter S, Skibowski J, Subramanian H, Nikolaev VO, Kubisch C, Woitschach R, Fabritz L, Twerenbold R, Blankenberg S, Weidemann S, Zeller T, Kirchhof P, **Reichart D**, Magnussen C. Multimodal characterization of dilated cardiomyopathy: Geno- And Phenotyping of Primary Cardiomyopathy (GrAPHIC). *ESC Heart Fail*. 2023 Nov 15. doi: 10.1002/ehf2.14544. Impact Factor: 3,7

Kim Y, Gunnarsdóttir OB, Viveiros A, **Reichart D**, Quiat D, Willcox JAL, Zhang H, Chen H, Curran JJ, Kim DH, Urschel S, McDonough B, Gorham J, DePalma SR, Seidman JG, Seidman CE, Oudit GY. Genetic Contribution to End-Stage Cardiomyopathy Requiring Heart Transplantation. *Circ Genom Precis Med*. 2023 Oct;16(5):452-461. doi: 10.1161/CIRCGEN.123.004062. Impact Factor: 5,5

Agarwal R, Wakimoto H, Paulo JA, Zhang Q, **Reichart D**, Toepfer C, Sharma A, Tai AC, Lun M, Gorham J, DePalma SR, Gygi SP, Seidman JG, Seidman CE. Pathogenesis of Cardiomyopathy Caused by Variants in ALPK3, an Essential Pseudokinase in the Cardiomyocyte Nucleus and Sarcomere. *Circulation*. 2022 Nov 29;146(22):1674-1693. Impact Factor: 38,6

Raja AA, Wakimoto H, DeLaughter DM, **Reichart D**, Gorham JM, Conner D, Probst C, Sakai N, Knipe RS, Montesi S, Shea B, Adam LP, Leinwand LA, Wan W, Choi ES, Seidman CE, Tager AM, Seidman JG, Ho CY. Ablation of Lysophosphatidic Acid Receptor 1 attenuates hypertrophic cardiomyopathy in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022 Jul 12;119(28):e2204174119. doi: 10.1073/pnas.2204174119. Impact Factor: 9,1

Zhang K, Cloonan PE, Sundaram S, Liu F, Das SL, Ewoldt JK, Bays JL, Tomp S, Toepfer CN, Marsiglia JDC, Gorham J, **Reichart D**, Eyckmans J, Seidman JG, Seidman CE, Chen CS. Plakophilin-2 Truncating Variants Impair Cardiac Contractility by Disrupting Sarcomere Stability and Organization. *Sci Adv.* 2021 Oct 15;7(42):eabh3995. doi: 10.1126/sciadv.abh3995. Impact Factor: 12,5

Nadelmann ER, Gorham JM, **Reichart D**, Delaughter DM, Wakimoto H, Lindberg EL, Litviňukova M, Maatz H, Curran JJ, Ischiu Gutierrez D, Hübner N, Seidman CE, Seidman JG. Isolation of Nuclei from Mammalian Cells and Tissues for Single-Nucleus Molecular Profiling. *Curr Protoc.* 2021 May;1(5):e132. doi: 10.1002/cpz1.132. Impact Factor: 2,2

Muus C, Luecken MD, Eraslan G, Sikkema L, Waghray A, Heimberg G, Kobayashi Y, Vaishnav ED, Subramanian A, Smillie C, Jagadeesh KA, Duong ET, Fiskin E, Triglia ET, Ansari M, Cai P, Lin B, Buchanan J, Chen S, Shu J, Haber AL, Chung H, Montoro DT, Adams T, Aliee H, Allon SJ, Andrusivova Z, Angelidis I, Ashenberg O, Bassler K, Bécavin K, Inbal Benhar, Joseph Bergensträhle, Ludvig Bergensträhle, Liam Bolt, Emelie Braun, Bui LT, Callori S, Chaffin M, Chichelnitskiy E, Chiou J, Conlon TM, Cuoco MS, Cuomo ASE, Deprez M, Duclos G, Fine D, Fischer DS, Ghazanfar S, Gillich A, Giotti B, Gould J, Guo M, Gutierrez AJ, Habermann AC, Harvey T, He P, Hou X, Hu L, Hu Y, Jaiswal A, Ji L, Jiang P, Kapellos TS, Kuo CS, Larsson L, Leney-Greene MA, Lim K, Litviňuková M, Ludwig LS, Lukassen S, Luo W, Maatz H, Madisson E, Mamanova L, Manakongtreecheep K, Leroy S, Mayr CH, Mbano IM, McAdams AM, Nabhan AN, Nyquist SK, Penland L, Poirion OL, Poli S, Qi C, Queen R, **Reichart D**, Rosas I, Schupp JC, Shea CV, Shi X, Sinha R, Sit RV, Slowikowski K, Slyper M, Smith NP, Sountoulidis A, Strunz M, Sullivan TB, Sun D, Talavera-López C, Tan P, Tantivit J, Travaglini KJ, Tucker NR, Vernon KA, Wadsworth MH, Waldman J, Wang X, Xu K, Yan W, Zhao W, Ziegler CGK, The Human Cell Atlas Lung Biological Network. Single-cell meta-analysis of SARS-CoV-2 entry genes across tissues and demographics. *Nat Med.* 2021;27:546-559. doi: 10.1038/s41591-020-01227-z. Impact Factor: 50,0

Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, Talavera-López C, Maatz H, **Reichart D**, Sampaziotis F, Worlock KB, Yoshida M, Barnes JL; HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020;26:681-687. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6. Impact Factor: 50,0

Mariscalco G, Salsano A, Fiore A, Dalén M, Ruggieri VG, Saeed D, Jónsson K, Gatti G, Zipfel S, Dell'Aquila AM, Perrotti A, Loforte A, Livi U, Pol M, Spadaccio C, Pettinari M, Ragnarsson S, Alkhamees K, El-Dean Z, Bounader K, Biancari F; **PC-ECMO group**. Peripheral versus central extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy shock: Multicenter registry, systematic review, and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;160:1207-1216.e44. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.078. Impact Factor: 4,4

Perrotti A, **Reichart D**, Gatti G, Faggian G, Onorati F, De Feo M, Chocron S, Dalén M, Santarpino G, Rubino AS, Maselli D, Gherli R, Salsano A, Nicolini F, Zanobini M, Bounader K, Rosato S, Tauriainen T, Juvonen T, Mariscalco G, G Ruggieri V, Biancari F. Hospital Volume and Outcome after Bilateral Internal Mammary Artery Grafting. *Heart Surg Forum*. 2020 Jul 8;23(4):E475-E481. doi: 10.1532/hfsf.2745. Impact Factor: 0,6

Mariscalco G, Fiore A, Ragnarsson S, El-Dean Z, Jónsson K, Dalén M, Fux T, Ruggieri VG, Gatti G, Juvonen T, Zipfel S, Dell'Aquila AM, Perrotti A, Bounader K, Settembre N, Loforte A, Livi U, Pol M, Spadaccio C, Pettinari M, **Reichart D**, Alkhamees K, Welp H, Maselli D, Lichtenberg A, Biancari F. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation After Surgical Repair of Type A Aortic Dissection. *Am J Cardiol*. 2020;125:1901-1905. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.03.012. Impact Factor: 2,1

Dalén M, Biancari F; **E-CABG Study Group Collaborators**. Infectious complications in patients receiving ticagrelor or clopidogrel before coronary artery bypass grafting. *J Hosp Infect*. 2020;104:236-38. doi: 10.1016/j.jhin.2019.09.018. Impact Factor: 3,1

Biancari F, Dalén M, Fiore A, Ruggieri VG, Saeed D, Jónsson K, Gatti G, Zipfel S, Perrotti A, Bounader K, Loforte A, Lechiancole A, Pol M, Spadaccio C, Pettinari M, Ragnarsson S, Alkhamees K, Mariscalco G, Welp H; **PC-ECMO Study Group**. Multicenter study on postcardiotomy venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019. pii: S0022-5223(19)31331-5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.06.039. Impact Factor: 4,4

Biancari F, Saeed D, Fiore A, Dalén M, Ruggieri VG, Jónsson K, Gatti G, Zipfel S, Dell'Aquila AM, Chocron S, Bounader K, Amr G, Settembre N, Pálve K, Loforte A, Gabrielli M, Livi U, Lechiancole A, Pol M, Netuka I, Spadaccio C, Pettinari M, De Keyzer D, **Reichart D**, Ragnarsson S, Alkhamees K, Lichtenberg A, Fux T, El Dean Z, Fiorentino M, Mariscalco G, Jeppsson A, Welp H, Perrotti A.

Postcardiotomy Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients Aged 70 Years or Older. *Ann Thorac Surg.* 2019;108:1257-64. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.04.063. Impact Factor: 3,9

Holm M, Biancari F, Khodabandeh S, Gherli R, Airaksinen J, Mariscalco G, Gatti G, **Reichart D**, Onorati F, De Feo M, Santarpino G, Rubino AS, Maselli D, Santini F, Nicolini F, Zanobini M, Kinnunen EM, Ruggieri VG, Perrotti A, Rosato S, Dalén M. Bleeding in Patients Treated With Ticagrelor or Clopidogrel Before Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg.* 2019;107:1690-98. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.01.086. Impact Factor: 3,9

Santarpino G, Nicolini F, De Feo M, Dalén M, Fischlein T, Perrotti A, **Reichart D**, Gatti G, Onorati F, Franzese I, Faggian G, Bancone C, Chocron S, Khodabandeh S, Rubino AS, Maselli D, Nardella S, Gherli R, Salsano A, Zanobini M, Saccocci M, Bounader K, Rosato S, Tauriainen T, Mariscalco G, Airaksinen J, Ruggieri VG, Biancari F. Prognostic Impact of Asymptomatic Carotid Artery Stenosis in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;56:741-48. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.07.042. Impact Factor: 6,8

Biancari F, Mariscalco G, Gherli R, **Reichart D**, Onorati F, Faggian G, Franzese I, Santarpino G, Fischlein T, Rubino AS, Maselli D, Nardella S, Salsano A, Nicolini F, Zanobini M, Saccocci M, Ruggieri VG, Bounader K, Perrotti A, Rosato S, D'Errigo P, D'Andrea V, De Feo M, Tauriainen T, Gatti G, Dalén M. Variation in preoperative antithrombotic strategy, severe bleeding, and use of blood products in coronary artery bypass grafting: results from the multicentre E-CABG registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2018;4:246-57. doi: 10.1093/ehjqcco/qcy027. Impact Factor: 4,6

Nammas W, Dalén M, Rosato S, Gherli R, **Reichart D**, Gatti G, Onorati F, Faggian G, De Feo M, Bancone C, Chocron S, Khodabandeh S, Santarpino G, Rubino AS, Maselli D, Nardella S, Salsano A, Gherli T, Nicolini F, Zanobini M, Saccocci M, Bounader K, D'Errigo P, Kiviniemi T, Kinnunen EM, Perrotti A, Airaksinen J, Mariscalco G, Ruggieri VG, Biancari F. Impact of preoperative thrombocytopenia on the outcome after coronary artery bypass grafting. *Platelets.* 2019;30:480-86. doi: 10.1080/09537104.2018.1466389. Impact Factor: 2,6

Nicolini F, Santarpino G, Gatti G, **Reichart D**, Onorati F, Faggian G, Dalén M, Khodabandeh S, Fischlein T, Maselli D, Nardella S, Rubino AS, De Feo M, Salsano A, Gherli R, Mariscalco G, Kinnunen EM, Ruggieri VG, Bounader K, Saccocci M, Chocron S, Airaksinen J, Perrotti A, Biancari F. Utility of glycated

hemoglobin screening in patients undergoing elective coronary artery surgery: Prospective, cohort study from the E-CABG registry. *Int J Surg.* 2018;53:354-59. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.04.021. Impact Factor: 10,1

Mariscalco G, Rosato S, Serraino GF, Maselli D, Dalén M, Airaksinen JKE, **Reichart D**, Zanobini M, Onorati F, De Feo M, Gherli R, Santarpino G, Rubino AS, Gatti G, Nicolini F, Santini F, Perrotti A, Bruno VD, Ruggieri VG, Biancari F. Prior Percutaneous Coronary Intervention and Mortality in Patients Undergoing Surgical Myocardial Revascularization: Results From the E-CABG (European Multicenter Study on Coronary Artery Bypass Grafting) With a Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11:e005650. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005650. Impact Factor: 7,4

Rubino AS, Gatti G, **Reichart D**, Tauriainen T, De Feo M, Onorati F, Pappalardo A, Chocron S, Gulbins H, Dalén M, Svenarud P, Faggian G, Franzese I, Santarpino G, Fischlein T, Maselli D, Nardella S, Gherli R, Ahmed A, Santini F, Salsano A, Nicolini F, Zanobini M, Saccocci M, Ruggieri VG, Bounader K, Mignosa C, D'Errigo P, Rosato S, Airaksinen J, Perrotti A, Biancari F. Early Outcome of Bilateral Versus Single Internal Mammary Artery Grafting in the Elderly. *Ann Thorac Surg.* 2018;105:1717-23. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.11.079. Impact Factor: 3,9

Onorati F, Mariscalco G, **Reichart D**, Perrotti A, Gatti G, De Feo M, Rubino A, Santarpino G, Biancari F, Detter C, Santini F, Faggian G. Hospital Outcome and Risk Indices of Mortality after redo-mitral valve surgery in Potential Candidates for Transcatheter Procedures: Results From a European Registry. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32:646-53. doi: 10.1053/j.jvca.2017.09.039. Impact Factor: 2,1

Ruggieri VG, Bounader K, Verhoye JP, Onorati F, Rubino AS, Gatti G, Tauriainen T, De Feo M, **Reichart D**, Dalén M, Svenarud P, Faggian G, Santarpino G, Maselli D, Gherli R, Mariscalco G, Salsano A, Nicolini F, Gherli T, Saccocci M, Airaksinen JKE, Chocron S, Perrotti A, Biancari F. Prognostic Impact of Prolonged Cross-Clamp Time in Coronary Artery Bypass Grafting. *Heart Lung Circ.* 2018;27:1476-82. doi: 10.1016/j.hlc.2017.09.006. Impact Factor: 2,2

Biancari F, Perrotti A, Dalén M, Guerrieri M, Fiore A, **Reichart D**, Dell'Aquila AM, Gatti G, Ala-Kokko T, Kinnunen EM, Tauriainen T, Chocron S, Airaksinen JKE, Ruggieri VG, Brascia D. Meta-Analysis of the Outcome After Postcardiotomy Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adult Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32:1175-82. doi: 10.1053/j.jvca.2017.08.048. Impact Factor: 2,1

Kinnunen EM, Zanobini M, Onorati F, Brascia D, Mariscalco G, Franzese I, Ruggieri VG, Bounader K, Perrotti A, Musumeci F, Santarpino G, Maselli D, Nardella S, Gulbins H, Gherli R, Rubino AS, Mignosa C, De Feo M, Gatti G, Santini F, Salsano A, Dalén M, Saccocci M, **Reichart D**, Faggian G, Gherli T, Nicolini F, Biancari F. The impact of minor blood transfusion on the outcome after coronary artery bypass grafting. *J Crit Care.* 2017;40:207-12. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.04.025. Impact Factor: 2,9

Biancari F, Dalén M, Perrotti A, Fiore A, **Reichart D**, Khodabandeh S, Gulbins H, Zipfel S, Al Shakaki M, Welp H, Vezzani A, Gherli T, Lommi J, Juvonen T, Svenarud P, Chocron S, Verhoye JP, Bounader K, Gatti G, Gabrielli M, Saccocci M, Kinnunen EM, Onorati F, Santarpino G, Alkhamees K, Ruggieri VG, Dell'Aquila AM. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation after coronary artery bypass grafting: Results of a multicenter study. *Int J Cardiol.* 2017;241:109-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.120. Impact Factor: 3,2

Schaefer A, Harmel E, Seiffert M, **Reichart D**, Deuschl F, Schofer N, Schneeberger Y, Blankenberg S, Reichenspurner H, Schaefer U, Conradi L. First experience with transfemoral transcatheter aortic valve implantation without prior balloon pre-dilatation using a latest generation repositionable and retrievable transcatheter heart valve†. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;24:659-62. doi: 10.1093/icvts/ivw446. Impact Factor: 1,3

Bernhardt AM, Pamirsad MA, Brand C, **Reichart D**, Tienken M, Barten MJ, Schaefer A, Grahn H, Rybczynski M, Deuse T, Reichenspurner H, Wagner FM. The value of fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography scans in patients with ventricular assist device specific infections†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51:1072-77. doi: 10.1093/ejcts/ezx016. Impact Factor: 3,0

Onorati F, Gatti G, Perrotti A, Mariscalco G, **Reichart D**, Milano A, Della Ratta E, Rubino A, Santarpino G, Salsano A, Biancari F, Detter C, Chocron S, Beghi C, De Feo M, Mignosa C, Fischlein T, Pappalardo A, D'Errigo P, Santini F, Faggian G. Impact of failed mitral valve repair on hospital outcome of redo mitral valve procedures. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51:906-12. doi: 10.1093/ejcts/ezw436. Impact Factor: 3,0

Brascia D, **Reichart D**, Onorati F, Perrotti A, Ruggieri VG, Bounader K, Verhoye JP, Santarpino G, Fischlein T, Maselli D, Dominici C, Mariscalco G, Gherli R, Rubino AS, De Feo M, Bancone C, Gatti G, Santini F, Dalén M, Saccocci M, Faggian G, Tauriainen T, Kinnunen EM, Nicolini F, Gherli T, Rosato S, Biancari F.



Validation of Bleeding Classifications in Coronary Artery Bypass Grafting. *Am J Cardiol.* 2017;119:727-33. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.11.027. Impact Factor: 2,1

Gatti G, Perrotti A, **Reichart D**, Maschietto L, Onorati F, Chocron S, Dalén M, Svenarud P, Faggian G, Santarpino G, Fischlein T, Pappalardo A, Maselli D, Dominici C, Nardella S, Rubino AS, De Feo M, Santini F, Nicolini F, Gherli R, Mariscalco G, Tauriainen T, Kinnunen EM, Ruggieri VG, Saccocci M, Biancari F. Glycated Hemoglobin and Risk of Sternal Wound Infection After Isolated Coronary Surgery. *Circ J.* 2016;81:36-43. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0778. Impact Factor: 1,4

Biancari F, Brascia D, Onorati F, **Reichart D**, Perrotti A, Ruggieri VG, Santarpino G, Maselli D, Mariscalco G, Gherli R, Rubino AS, De Feo M, Gatti G, Santini F, Dalén M, Saccocci M, Kinnunen EM, Airaksinen JK, D'Errigo P, Rosato S, Nicolini F. Prediction of severe bleeding after coronary surgery: the WILL-BLEED Risk Score. *Thromb Haemost.* 2017;117:445-56. doi: 10.1160/TH16-09-0721. Impact Factor: 4,3

Schaefer A, Schneeberger Y, **Reichart D**, Bernhardt AM, Kubik M, Barten MJ, Wagner FM, Kluge S, Reichenspurner H, Philipp SA. Percutaneous Dilatation Tracheostomy in Patients with Left Ventricular Assist Device and Established Phenprocoumon Therapy. *ASAIO J.* 2016;62:715-18. Impact Factor: 2,3

Kinnunen EM, De Feo M, **Reichart D**, Tauriainen T, Gatti G, Onorati F, Maschietto L, Bancone C, Fiorentino F, Chocron S, Bounader K, Dalén M, Svenarud P, Faggian G, Franzese I, Santarpino G, Fischlein T, Maselli D, Dominici C, Nardella S, Gherli R, Musumeci F, Rubino AS, Mignosa C, Mariscalco G, Serraino FG, Santini F, Salsano A, Nicolini F, Gherli T, Zanobini M, Saccocci M, Ruggieri VG, Philippe Verhoye J, Perrotti A, Biancari F. Incidence and prognostic impact of bleeding and transfusion after coronary surgery in low-risk patients. *Transfusion.* 2017;57:178-86. doi: 10.1111/trf.13885. Impact Factor: 2,0

Gherli R, Mariscalco G, Dalén M, Onorati F, Perrotti A, Chocron S, Verhoye JP, Gulbins H, **Reichart D**, Svenarud P, Faggian G, Santarpino G, Fischlein T, Maselli D, Dominici C, Musumeci F, Rubino AS, Mignosa C, De Feo M, Bancone C, Gatti G, Maschietto L, Santini F, Nicolini F, Gherli T, Zanobini M, Kinnunen EM, Ruggieri VG, Rosato S, Biancari F. Safety of Preoperative Use of Ticagrelor With or Without Aspirin Compared With Aspirin Alone in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *JAMA Cardiol.* 2016;1:921-28. doi: 10.1001/jamacardio.2016.3028. Impact Factor: 14,1

Biancari F, Tauriainen T, Perrotti A, Dalén M, Faggian G, Franzese I, Chocron S, Ruggieri VG, Bounader K, Gulbins H, **Reichart D**, Svenarud P, Santarpino G, Fischlein T, Puski T, Maselli D, Dominici C, Nardella S, Mariscalco G, Gherli R, Musumeci F, Rubino AS, Mignosa C, De Feo M, Bancone C, Gatti G, Maschietto L, Santini F, Salsano A, Nicolini F, Gherli T, Zanobini M, Saccocci M, D'Errigo P, Kinnunen EM, Onorati F. Bleeding, transfusion and the risk of stroke after coronary surgery: A prospective cohort study of 2357 patients. *Int J Surg*. 2016;32:50-7. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.06.032. Impact Factor: 10,1

Onorati F, Perrotti A, **Reichart D**, Mariscalco G, Della Ratta E, Santarpino G, Salsano A, Rubino A, Biancari F, Gatti G, Beghi C, De Feo M, Mignosa C, Pappalardo A, Fischlein T, Chocron S, Detter C, Santini F, Faggian G. Surgical factors and complications affecting hospital outcome in redo mitral surgery: insights from a multicentre experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49:e127-33. doi: 10.1093/ejcts/ezw048. Impact Factor: 3,0

Bigdeli AK, Schmitz C, Bruegger D, Weis F, Weis M, Michel S, Schmauss D, **Reichart D**, Reichart B, Sodian R. Heparin-induced thrombosis without thrombocytopenia causing fulminant pulmonary emboli after off-pump coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum* 2009: 12:E368-70. doi: 10.1532/HSF98.20091057. Impact Factor: 0,6

#### Kasuistiken/Case Reports:

**Reichart D**, Schofer N, Deuschl F, Schaefer A, Blankenberg S, Reichenspurner H, Schaefer U, Conradi L. Transcatheter Tricuspid Valve-In-Ring and Aortic Valve-In-Valve Implantation. *Thorac Cardiovasc Surg Rep*. 2017;6:e29-e31. doi: 10.1055/s-0037-1606345. Impact Factor: 0,3

#### Übersichtsartikel/Review:

Ji, J, Lindberg E, **Reichart D**. Advancing Cardiovascular Medicine: Innovative Therapeutic Pathways with Single-Cell Technologies. *Curr Treat Opt Card*. Accepted. Impact Factor: 0,6

Garry DJ, Garry MG, Nakauchi H, Masaki H, Sachs DH, Weiner JI, **Reichart D**, Wolf E. Allogeneic, Xenogeneic, and Exogenic Hearts for Transplantation. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2025 May 15;21(3):92-99. doi: 10.14797/mdcvj.1590. eCollection 2025. Impact Factor: 0,5

**Reichart D**, Magnussen C, Zeller T, Blankenberg S. Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes: A translational review of current literature. J Intern Med. 2019;286:362-72. doi: 10.1111/joim.12944. Impact Factor: 11,1

**Reichart D**, Reichenspurner H, Barten MJ. Renal protection strategies after heart transplantation. Clin Transplant. 2018;32. doi: 10.1111/ctr.13157. Impact Factor: 2,1

Sonstige Veröffentlichungen (Editorial):

Schildt S, **Reichart D**, Lebek S. Editorial: Insights in cardiovascular and smooth muscle pharmacology: 2023. Front Pharmacol. 2025 Jan 6;15:1544594. doi: 10.3389/fphar.2024.1544594. eCollection 2024. Impact Factor: 4,8

**Reichart D**, Puga Yung G, Wolf E. Multimodal Deep Phenotyping Provides Insights Into Early Human Anti-porcine Xeno-organ Responses. Transplantation. 2024 Nov 1;108(11):2157-2158. doi: 10.1097/TP.0000000000005137. Impact Factor: 5,0

## **Eidesstaatliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, Daniel Reichart, dass die schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst wurde, und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht wurde. Zudem erkläre ich, dass außer dem derzeitigen, kein weiteres Habilitationsgesuch im gleichen oder einem anderen Fach an der LMU München oder einer anderen Hochschule eingereicht wurde. Mir ist bisher kein akademischer Grad entzogen worden oder ein Verfahren gegen mich anhängig, welches die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

München, 08.09.2025

Dr. med. Daniel Reichart

## **Lebenslauf**

Name: Dr. med. Daniel Reichart

E-Mail: Daniel.Reichart@med.uni-muenchen.de

Der detaillierte Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Grundlagen in der elektronischen Version dieser Habilitationsschrift nicht veröffentlicht.