

Perkután transzkoronáriás septalis myocardium ablatio (PTSMA) hipertrófiás cardiomyopathiában: hosszú távú utánkövetés eredményei

Szűcsborus Tamás¹, Pálinkás Attila², Nagy Viktória¹, Pálinkás Eszter¹, Ungi Imre¹, Hubert Seggewiss³, Sepp Róbert¹

¹Szegedi Tudományegyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged

²Erzsébet Kórház, Belgyógyászati Osztály, Hódmezővásárhely

³Medizinische Klinik 1, Leopoldina-Krankenhaus, Schweinfurt, Németország

Levelezési cím: Dr. Sepp Róbert, Szegedi Tudományegyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, 6725 Szeged, Semmelweis u 8. E-mail: sepprobert@gmail.com

Háttér: A perkután transzkoronáriás septalis myocardium ablatio (PTSMA) a bal kamra kifolyótraktus csúcsgradiens csökkentésére kifejlesztett eljárás obstruktív hipertrófiás cardiomyopathiában (HCM).

Célkitűzés: Célunk az volt, hogy klinikánkon PTSMA-n átesett betegek hosszú távú utánkövetési adatait elemezzük.

Betegek és módszerek: 2005 márciusa és 2017 decembere között 55 betegben végeztünk kontraszt echokardiográfia vezérelt PTSMA-t. Huszonhárom esetben a beavatkozás feladására kényszerültünk, mert a kontraszt echokardiográfia abnormis kollaterálisok által ellátott szívizomterületeket igazolt. A 32 elvégzett esetben (19 nő, 13 férfi, átlagéletkor 51±14 év) 3 és 12 hónapos kontrollra került sor teljes körű kardiális felméréssel.

Eredmények: Haláleset, major aritmia, végleges PM-implantációt igénylő AV-blokk nem történt a beavatkozások és az utánkövetés alatt. A betegek NYHA-stádiuma szignifikánsan javult mind a 3 hónapos kontrollkor ($p < 0,0001$), mind a 12 hónapos kontrollkor ($p = 0,0008$). A beavatkozás után 13 esetben alakult ki szárblokk (típusosan RBBB), amely a 12 hónapos kontrollkor is megmaradt. Az echokardiográfiával meghatározott nyugalmi bal kamrai kifolyótraktus (LVOT) csúcsgradiens szignifikánsan csökkent mind a háromhónapos (80 ± 33 vs. 40 ± 46 Hgmm, $p = 0,0099$) mind az egyéves utánkövetéskor (75 ± 38 vs. 37 ± 31 Hgmm, $p = 0,039$), a provokált gradienst is hasonlóan (3 hónap: 124 ± 44 vs. 57 ± 55 Hgmm, $p = 0,0016$; 12 hónap: 136 ± 45 vs. 81 ± 61 Hgmm $p = 0,0469$). Az átlagosan 5±3 éves utánkövetés alatt haláleset a betegcsoportban nem történt.

Összefoglalás: A perkután transzkoronáriás septalis myocardium ablatio rövid és hosszú távon is hatásosan csökkenti mind a nyugalmi mind a terhelés indukálta bal kamrai kifolyótraktus gradienst, amellyel egyidejűleg a betegek klinikai tünetei is kifejezett javulást mutatnak.

Kulcsszavak: hipertrófiás cardiomyopathia, perkután transzkoronáriás septalis myocardium ablatio, kontraszt echokardiográfia

Percutaneous transcatheter septal myocardial ablation (PTSMA) in hypertrophic cardiomyopathy: results of long-term follow up

Background: Percutaneous transcatheter septal myocardial ablation (PTSMA) is a catheter-based method to relieve the left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction in hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Aims: We aimed to analyze the long-term follow-up data of our patients who underwent PTSMA at our Department.

Patients and methods: Between March 2005 and December 2017 contrast echocardiography guided PTSMA was performed in 55 patients. In 23 cases, PTSMA was given up due to abnormal collaterals perfusing non-target myocardial areas. In the 32 completed cases (19 females, 13 males, average age 51±14 yrs) follow up with complete cardiology assessment was performed at 3 and 12 months.

Results: No patient had death, major arrhythmia, newly developed AV or bundle branch block, requiring permanent pace-maker implantation during the procedures or follow-up. NYHA status of the patients was significantly improved both at 3-month ($P < 0.0001$), and one-year follow up ($P = 0.0008$). The resting peak LVOT gradient decreased significantly both at 3-month FU (80 ± 33 vs. 40 ± 46 mmHg, $P = 0.0099$) and at one-year FU (75 ± 38 vs. 37 ± 31 mmHg, $P = 0.039$). The provoked gradient was also substantially decreased (at 3-month FU: 124 ± 44 vs. 57 ± 55 mmHg, $P = 0.0016$; at 12-month FU: 136 ± 45 vs. 81 ± 61 mmHg $P = 0.0469$). All the patients were alive during the average 5±3 years-long follow up.

Conclusion: Percutaneous transcatheter septal myocardial ablation is a powerful method to decrease left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. The procedure is effective also on the long term and subsequently leads to improvement of symptoms and exercise capacity of the patients.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, percutaneous transcatheter septal myocardial ablation, contrast echocardiography

Bevezetés

A hipertrófiás cardiomyopathia (HCM) kifejezett szívizom-hipertrófiával jellemzett primer myocardiumbetegség, amely típusosan a sarcomer fehérjéit kódoló gének mutációja következtében alakul ki (1). A HCM fenokópiák formájában, úm. amyloidosis (2), Danon-betegség (3), Fabry-kór (4) is megjelenhet, illetve egyes ioncsatorna-betegségek által okozott szisztémás kórképek (5) részjelensége is lehet.

A HCM-es betegek mintegy 25%-ában nyugalomban, további mintegy 40%-ában provokáció hatására nyomásgradiens detektálható a bal kamra és az aortabillentyű között, a bal kamrai kifolyótraktusban, amely alapján hipertrófiás obsztruktív cardiomyopathia (HOCM) csoportot képez. A nyomásgradiens a mitrális billentyű anterior vitorlájának előremozdulása (systolic anterior motion, SAM) és a septummal való összeérésének következményeként jön létre a bal kamrai szisztolé során. HOCM-re jellemző hemodinamikai sajátosságok, mint a bal kamrai végdiasztolés nyomás emelkedése, fokozott bal kamrai falfeszülés miatt diasztolés diszfunkció és miokardiális iszkémia jelentkeznek. A korábbi HOCM-betegcsoporttal végzett vizsgálatok igazolták a bal kamrai kifolyótraktusban mért nyomásgradiens jelentőségét, prognosztikus értékét (6).

A relatív magas prevalenciával (1:500-1:1000) előforduló betegség gyakran az optimális gyógyszeres kezelés ellenére is jelentős panaszokat okozhat, a számos új terápia próbálkozás (ACE-gátlók [7], ranolazin [8], MYK-461 [9]) ellenére. Az obstrukcióval rendelkező betegek számára korábban a szívsebészeti myectomya volt az egyetlen kezelési lehetőség, amely során a hipertrofizált septumon végeztek sebészi kimetszést, megszüntetve ezzel a bal kamrai kifolyótraktus nyomásgradiensét. A perkután transzkoronáriás septalis myocardium ablatiót (PTSMA) a 90-es évek közepén fejlesztették ki a bal kamra kifolyótraktus csúcsgradiens csökkentésére obstrukatív hipertrófiás cardiomyopathiában (10). Utóbbi során szívkatéteres technikával, etil-alkohol használatával művi infarktust hoznak létre, amely során a septalis területre lokalizált szövetnekroszis után hegyszövet alakul ki, amely csökkenti a hipertrófia mértékét, ezáltal a gradiens is megszűnik vagy jelentős csökkenése alakul ki. Ezen technika azonnali, rövid- és középtávú eredményei az irodalomban ismertek (11).

Az első magyarországi alkoholos septum ablatióról *Apró és munkatársai* számoltak be előadásukban (12), míg kontraszt echokardiográfia vezérelt PTSMA-t munkacsoportunk alkalmazott először Magyarországon (13). Jelen munkánkban célunk az volt, hogy klinikánkon gondozott és PTSMA-val kezelt HOCM-es betegek hosszú távú utánkövetési adatait elemezzük.

Betegek és módszerek

Betegek

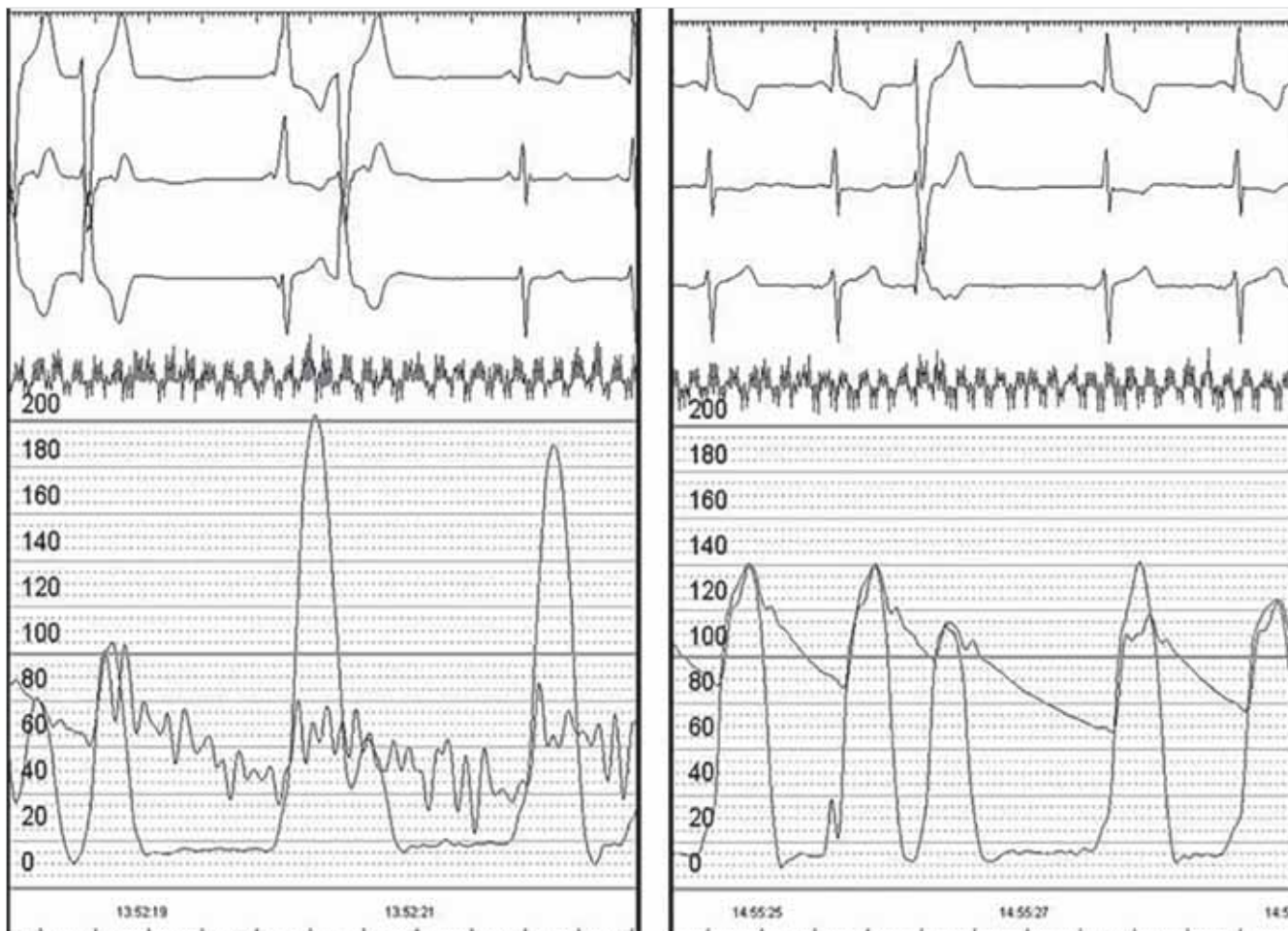
2005 márciusa és 2017 decembere között 55 betegben végeztünk kontraszt echokardiográfia vezérelt PTSMA-t.

Huszonhárom esetben a beavatkozás feladására kényszerültünk, mert a beavatkozás során végzett kontraszt echokardiográfia során (a beavatkozás részletes leírását ld. később) abnormis kollaterálisok által ellátott szívizomterületeket észleltünk. A 32 elvégzett eset közül 19 volt a nő, a betegek átlagéletkora 51 ± 14 év volt. A betegek kivizsgálása a Szegedi Tudományegyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központban történt, standard kivizsgálási protokollok szerint (14, 15). A HOCM diagnózisa és a kezelésig eltelt idő $6,2 \pm 5,6$ év volt. A betegek funkcionális stádiuma a beavatkozás előtt NYHA II–IV. között volt. Echokardiográfiával a maximális balkamra-falvastagság (LV_{max}) értéke $23,7 \pm 5$ mm volt, SAM-jelenség 31/32, syncope 7/32 esetben fordult elő.

A PTSMA indikációját klinikai és/vagy hemodinamikai paramétereik alapján állítottuk fel [New York Heart Association (NYHA) III–IV. stádium, pre-syncope, syncope előfordulása és/vagy a bal kamrai kifolyótraktusban mért >50 Hgmm nyugalmi, vagy >100 Hgmm provokálható (Valsalva-manőver, post-ES-potenciáció, fizikai terhelés) gradiens. Az invazív kardiológiai kivizsgálás részeként koronarográfia történt, a PTSMA-ra alkalmas septalis artéria megítélése céljából. Az utánkövetés során 3 és 12 hónapos kontrollokre került sor teljes körű kardiális felméréssel.

PTSMA kivitelezése

A beavatkozást szívkatéteres műtőben végeztük, két femoralis artéria és egy femoralis véna kanulálásával. A vénás sheath-en keresztül ideiglenes pacemaker (PM) elektródát pozicionáltunk a jobb kamrában a procedura lehetséges szövődeményeként előforduló ingervezetési blokk kezelésére. A bal kamra csúcsában nyomásmérés céljából egy pigtail katétert pozicionáltunk. A bal koronáriszajadékat egy standard felvezető katéterrel kanuláltuk, amin keresztül aortás nyomásgörbe elvezethető is volt a szimultán hemodinamikai mérésekhez (nyugalmi és provokálható gradiens mérése a PTSMA előtt és után [1. ábra]). A célterületet ellátó septalis artériába szelektíven PCI-vezetődrótot juttatunk (2. ábra, A-D panelek), majd szubszelektív angiográfiát végezve győződünk meg annak ellátási területéről és annak pontos izolálásáról. Ezt követően kontraszt echokardiográfiát végeztünk, abnormis kollaterális ágak kizárása céljából. Parasternalis hossz- és rövidtengelyi, csúcsi 3-üregi és subcostális echokardiográfias síkokról azonosítottuk a septalis ág által ellátott myocardium-területet (3. ábra A–C panelek). Az echokardiográfia során különös figyelmet fordítottunk a septumon kívüli myocardium-területek (papilláris izmok, jobb kamra) esetleges opacifikációjának felismerésére, valamint a septalis kontrasztalmozódás kiterjedésének megítélésére. Az echo-kontrasztanyag által opacifikált myocardium-terület eloszlása alapján döntöttünk a PTSMA kivitelezhetőségéről. A standard képek rögzítése után, PTSMA-ra való alkalmasság esetén az izolált septalis artériába



1. ÁBRA. PTSMA során regisztrált nyomásgörbe a bal kamrai kifolyótraktusban szívkatéteres technikával. PTSMA előtt a provokáló extraszisztolét követően jelentős, 120 Hgmm nyomásgradiens mérhető (bal oldal), míg a sikeres beavatkozás után a provokált extraszisztolét követő nyomásgradiens nem követi (jobb oldal)

over-the-wire (OTW) ballonnal keresztül 97%-os tisztaságú abszolút etil-alkoholt juttattunk az ellátott septum vastagságának megfelelő mennyiségben (1 ml/10 mm). Az OTW-ballon felfújását minimum 10 percig fenntartottuk, amely idő elegendő a beadott alkohol felszívódásához, kontrollált infarktusz létrehozásához. Az OTW-ballon eltávolítását követően kontroll angiográfia történt a septalis artéria elzárása igazolására és további érsérülés kizárása céljából. A betegek további obszervációra a koronáriaörményben kerültek 48 órára. Az ideiglenes PM-elektroda 24 óra elteltével AV-blokk hiányában eltávolításra került. Az ablatio hatására kialakuló nekroenzim szint követése 48-72 óráig történt.

Eredmények

Procedurális eredmények

A beavatkozásra került 55 beteg közül huszonhárom esetben a beavatkozás feladására kényszerültünk, mert a beavatkozás során végzett kontraszt echokardiográfia során abnormis kollaterálisok által ellátott szívizomterületeket észleltünk. Utóbbi esetekben

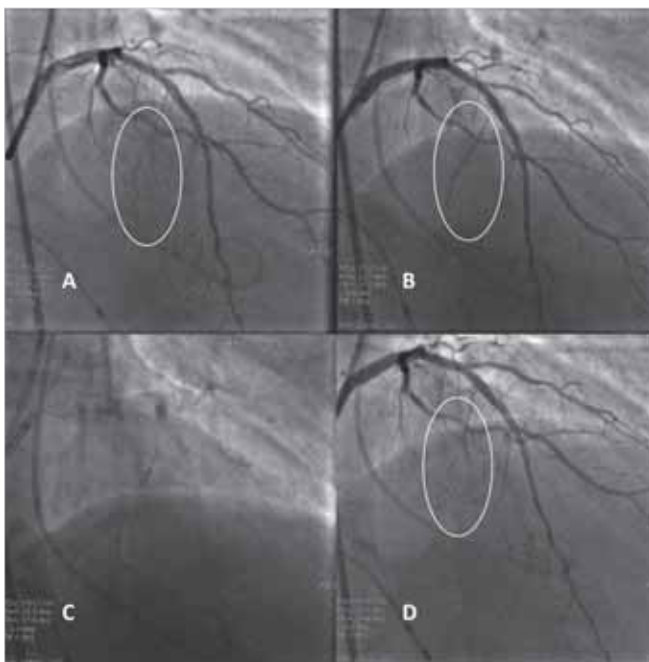
a kontraszt echokardiográfia típusosan a tricuspidalis billentyű papilláris izmaiban mutatott halmozódást, de fenti jelenséget a jobb kamra szabad falában, illetve a bal kamra laterális falában is észleltük. Egyes esetekben a septalis ág fejlettsége miatt a septum jelentős része opacifikálódott, jelentős kiterjedésű nekrosis veszélyét vetve fel. Fenti esetekben a beavatkozás feladásra került.

Funkcionális eredmények

A betegek NYHA-stádiuma szignifikánsan javult mind a 3 hónapos kontrollkor ($p < 0,0001$), mind a 12 hónapos kontrollkor ($p = 0,0008$). Az elért funkcionális javulás a hosszú távú utánkövetésünk során is megmaradt. A beavatkozás során 13 esetben alakult ki szárblokk (típusosan RBBB), amely a 12 hónapos kontrollkor is megmaradt.

Hemodinamikai eredmények

Az echokardiográfiával meghatározott nyugalmi bal kamrai kifolyótraktus (LVOT) csúcsgradiens szignifikánsan csökkent mind a háromhónapos (80 ± 33 vs.



2. ÁBRA. PTSMA technikai kivitelezése. **A-panel:** több lehetséges septalis artéria drótozása és szelektív töltése. **B-panel:** cél septalis artéria kiválasztása és echokardiográfias kontrasztanyaggal való feltöltése. **C-panel:** OTW-ballonnal a septalis artéria elzárása, festése és az abszolút etil-alkohol beadása. **D-panel:** Záró angiográfia során a kezelt septalis artéria okklúziója látható, illetve a többi ér épsége

40±46 Hgmm, p=0,0099) mind az egyéves utánkövetéskor (75±38 vs. 37±31 Hgmm, p=0,039), a provokált gradienshez hasonlóan (3 hónap: 124±44 vs. 57±55 Hgmm, p=0,0016; 12 hónap: 136±45 vs. 81±61 Hgmm p=0,0469). Az átlagosan 5±3 éves (22/32 beteg) utánkövetés alatt halálest a betegcsoportban nem történt, syncope 1 betegnél fordult elő. A funkcionális stádiumban változás nem volt, a betegek a PTSMA kapcsán elért hemodinamikai javulást megtartották.

Szövődmények

A beavatkozások során és az utánkövetés alatt halálest, major aritmia, kardiogén sokk, azonnali cardioversiót igénylő ritmuszavar, végleges PM-implantációt igénylő AV-blokk nem fordult elő. Egy esetben abnormis kollaterális összeköttetés miatt a jobb koronária distalis okklúziója alakult ki, következményes inferior területi nekrozissal. Egy alkalommal késői AV-blokk jelentkezett 36 órával a beavatkozás után, amely miatt az ideiglenes PM-elektroda reimplantálása volt szükséges, azonban végleges PM-implantációra nem volt szükség. Ritmuszavarok közül egy széles QRS-tachycardia (vs. flutter, hemodinamikai megingás nélkül) emelendő ki, ami amiodaron mellett konvertálódott.

Megbeszélés

Jelen klinikai ajánlások szerint PTSMA azokban a betegekben indikált, akik az optimális gyógyszeres kezelés ellenére sem válnak tünetmentessé és New York Heart Association (NYHA) III–IV., illetve Canadian Cardiac Society (CCS) III. funkcionális stádiumban vannak (14, 15). A beavatkozás hemodinamikai kritériuma a SAM következtében kialakuló, szignifikáns mértékű (>50 Hgmm nyugalmi és/vagy >100 Hgmm provokálható), LVOT-gradiens jelenléte. Amennyiben a gradiens mellett más objektív limitáló tényezők, mint pl. ismétlődő terhelés indukálta syncope, terhelésre bekövetkező vérnyomásesés, paroxizmális pitvarfibrilláció igazolható, szelektált esetekben NYHA II. stádiumú betegekben is elvégezhető a beavatkozás. A beavatkozás morfológiai kritériuma a SAM-kontaktus helyén lévő, hipertrofizált septum részt ellátó, megfelelően fejlett septalis ág megléte.

Sikeres PTSMA során a LVOT-gradiens már közvetlenül a beavatkozást követően szignifikáns mértékben csökken, amely remodelling következtében 6-12 hónap múlva éri el végleges mértékét (16–19). A bal kamrai re-



3. ÁBRA. A képen jól látható a septalis túlsúllyal jelentkező hipertrófia (A-panel). Az echokardiográfias kontrasztanyag beadását követően a septalis artéria ellátási területe jól azonosítható, az echo kontrasztanyag a septum basalis és középső részére lokalizálódik, amely alapján a PTSMA elvégezhető (B- és C-panel). BK: bal kamra, BP: bal pitvar, IVS: intraventricularis septum

modelljélekként a bal kamrai hipertrófia regresszióját lehet kimutatni, amely nemcsak az ablált septalis szegmenst, hanem az indukált nekrozistól távolabb eső bal kamrai szegmenseket is érintette (20). A beavatkozás következményeként normalizálódik a bal kamrai végdiasztolés nyomásérték, csökkent a szisztolés túlterhelés. A betegek funkcionális stádiuma szignifikáns mértékben javul, hasonlóképpen futószőnyeg terheléssel, illetve spiroergometriával objektívizálható módon javult terhelhetőségük is (21, 22). Eredményeink alátámasztják fenti megfigyeléseket.

A PTSMA technikájának egyik legjelentősebb aspektusa a miokardiális kontraszt echokardiográfia (myocardial contrast echocardiography, MCE) intraoperatív használata. Az MCE segítségével az ablálni kívánt septalis area tökéletesen vizualizálható, s amennyiben adott septalis ágba jutott kontraszt nem az ablálni kívánt lokalizációban jelenik meg, más septalis ág, esetlegesen atípusosan eredő septalis ág választható az alkohol bejuttatására (23). Amennyiben ilyen septalis ág MCE-vel nem azonosítható, az alkoholos ablatio kontraindikált. Más esetekben kontrasztelődés igazolható MCE-vel az ablálni kívánt septalis területen kívül, úm. a papilláris izmokban, a jobb és/vagy bal kamra szabad falában. Ezekben az esetekben az alkoholos ablatio utóbbi struktúrák nekrozisát is előidézhetheti, azok minden potenciális szövödményével (szabad kamrafalruptúra, papilláris izomruptúra, akut mitrális/tricuspidális regurgitációval). Értelemszerűen a PTSMA ezekben az esetekben is kontraindikált.

A PTSMA korai és késői klinikai sikerességének prediktoraival több vizsgálat foglalkozott. *Chang és munkatársai* közlése szerint 173 PTSMA-n átesett beteg közül 39 betegnek nem volt kielégítő az eredménye az első beavatkozás után. A nem kielégítő eredmény prediktora a magasabb kiinduló LVOT-gradiens, kevesebb ablált septalis ág, alacsonyabb csúcs CK-érték, a kontraszt echokardiográfián látott opacifikált kisebb septalis terület és magasabb reziduális gradiens voltak (24). A tünetek, septalis falvastagság, a mitrális regurgitáció súlyossága, és a BK-funkció nem voltak összefüggésben a kimenetellel. Multivariáns analízissel a 25 Hgmm-nél kisebb gradiens csökkentés és a 1300 U/L-nél kisebb CK-érték voltak a nem kielégítő procedurális kimenetel független prediktora.

Keren és munkatársai vizsgálatai szerint a nem megfelelő klinikai eredményű betegekben a csúcs CK 500 U/l-nél kisebb volt, és 850 U/l-nél magasabb a sikeres esetekben. Az LVOT-gradiens ismételt mérésével igazolták, hogy az LVOT-gradiens csökkenése a 3. napon 27%-ban, a 7. napon 73%-ban jósolta meg a kedvező klinikai kimenetelt. A maximális CK-érték és a 7. napon mért LVOT-gradiens alapján négy csoportba voltak a betegek sorolhatók: „korai siker” (alacsony LVOT-gradiens és magas CK, a sikeres esetek 73%-a), „késői siker” (magas LVOT-gradiens és magas CK), „korai sikertelenség” (alacsony CK, és magas gradiens), illetve

„késői sikertelenség” (alacsony CK és alacsony gradiens) (25).

Sorajja és munkatársai publikációja szerint a PTSMA utáni klinikai siker legerősebb prediktora az idősebb életkor, alacsonyabb LVOT-gradiens, kisebb septumhipertrófia, és kisebb LAD-átmérő voltak. A mitrális billentyű geometria vagy septalis morfológia nem állt összefüggésben a kimenetellel. A ≥ 3 kedvező prediktorral rendelkező betegek (≥ 65 év életkor, < 100 Hgmm gradiens, ≤ 18 mm septalis átmérő, $< 4,0$ mm LAD-átmérő) 4 évvel a beavatkozás utáni klinikai státusza (halál, illetve súlyos tünetektől való mentesség) kedvezőbb volt (90,4%), mint a két ilyen kedvező prediktorral (81,6%) vagy a ≤ 1 prediktorral rendelkezőké (57,5%). Az operátor által elvégzett több mint 50 esetszám szintén a sikeresség független prediktora volt. Az injektált alkohol mennyisége, az injektált ágak száma vagy átmérője nem volt prediktív a klinikai sikerre (26). Jelen elérhető adatok azt igazolják, hogy a HCM-es betegekben meglévő hirtelen szívhalál rizikót (27–29) a PTSMA nem növeli (30).

Következtetések

Összefoglalva, munkánkban kontraszt echokardiográfiával vezérelt perkután transzkoronáriás septalis myocardium ablatio hosszú távú utánkövetési eredményeit mutattuk be. A beavatkozás az alkalmazott metodika mellett biztonságosan végezhető, és a fennálló LVOT-gradiens tartós és szignifikáns csökkenéséhez vezet HCM-es betegekben.

Köszönetnyilvánítás

A munka a „Ritka betegségek patogenezisének kutatása, új diagnosztikai és terápiás eljárásokat megalapozó fejlesztések” (GINOP-2.3.2-15-2016-00039) és a „Stay alive” (GINOP-2.3.2-15-2016-00048) támogatásával készült.

Irodalom

- Toth T, Nagy V, Faludi R, Csanady M, Nemes A, Simor T, Forster T, Sepp R. The Gln1233ter mutation of the myosin binding protein C gene: Causative mutation or innocent polymorphism in patients with hypertrophic cardiomyopathy? INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY 2011; 153(2): 216–219. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.09.062
- Nemes A, Földes D, Domsik P, Kalapos A, Sepp R, Borbényi Z, Forster T. Different patterns of left ventricular rotational mechanics in cardiac amyloidosis—results from the three-dimensional speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-Path Study. QUANTITATIVE IMAGING IN MEDICINE AND SURGERY 2015; 5(6): 853–857. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4292.2015.11.07
- Csanyi B, Popoiu A, Hategan L, Hegedus Z, Nagy V, Racz K, Hoge M, Saghy L, Ivanyi B, Csanady M, Forster T, Sepp R. Identification of two novel LAMP2 gene mutations in Danon disease. CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY 2016; 32(11): 1355.e23–1355.e30. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.02.071

4. Csányi B, Hategan L, Nagy V, Obál I, Varga ET, Borbás J, Tringer A, Eichler S, Forster T, Rofls A, Sepp R. Identification of a Novel GLA Gene Mutation, p.Ile239Met, in Fabry Disease with a Predominant Cardiac Phenotype. *INTERNATIONAL HEART JOURNAL* 2017; 58(3): 454–458. DOI: 10.1536/ihj.16-361
5. Sepp R, Hategan L, Bácsi A, Cseklye J, Környei L, Borbás J, Széll M, Forster T, Nagy I, Hegedűs Z. Timothy Syndrome 1 Genotype without Syndactyly and Major Extracardiac Manifestations. *AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS PART A* 2017; 173(3): 784–789. DOI: 10.1002/ajmg.a.38084
6. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 348: 295–303. DOI: 10.1056/NEJMoa021332
7. Ungi I, Palinkas A, Nemes A, Ungi T, Thury A, Sepp R, Horvath T, Forster T, Vegh A. Myocardial protection with enalaprilat in patients unresponsive to ischemic preconditioning during percutaneous coronary intervention. *CANADIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY* 2008; 86(12): 827–834. DOI: 10.1139/Y08-096
8. Olivetto I, Camici PG, Merlini PA, et al. Efficacy of Ranolazine in Patients With Symptomatic Hypertrophic Cardiomyopathy The RESTYLE-HCM randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Circ Heart Fail* 2018; 11: e004124. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004124
9. Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science* 2016; 351(6273): 617–21. doi: 10.1126/science.aad3456. DOI: 10.1126/science.aad3456
10. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995; 346: 211–14. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)91267-3
11. Faber L, Seggewiss H, Welge D, et al. Echo-guided percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: 7 years of experience. *Eur J Echocardiography* 2004; 5: 347–355. DOI: 10.1016/j.euje.2004.01.001
12. Apró D, Lupkovic G, Motyovszki Á, et al. Alkohollal végzett myocardialis septum ablatio hypertrophias obstruktív cardiomyopathiában. *Cardiologia Hungarica* 2000; (Suppl 3): 63.
13. Sepp R, Pálkás A, Rigopoulos A, Ungi I, Nagy V, Ruzsa Z, Horváth T, Seggewiss H, Csanády M, Forster T. Kontraszt echokardiográfia vezérelt perkután transzluminális septalis myocardium ablatio (PTSMA) hipertrófiás cardiomyopathiában: Contrast echocardiography guided percutaneous transluminal septal myocardium ablation (PTSMA) in hypertrophic cardiomyopathy. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 2007; 37(2): 113–119.
14. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, 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. DOI 10.1093/eurheartj/ehu284
15. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: e212–260. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.011
16. Firoozi S, Elliott PM, Sharma S, et al. Septal myotomy–myectomy and transcatheter septal alcohol ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A comparison of clinical, haemodynamic and exercise outcomes. *European Heart Journal* 2002; 23: 1617–1624. DOI: 10.1053/euhj.2002.3285
17. Gietzen FH, Leuner CJ, Raute-Kreinsen U, et al. Acute and long-term results after transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH). Catheter interventional treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *European Heart Journal* 1999; 20: 1342–1354. DOI: 10.1053/euhj.1999.1520
18. Knight C, Kurbaan AS, Seggewiss H, et al. Nonsurgical septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: outcome in the first series of patients. *Circulation* 1997; 95: 2075–2081. DOI: 10.1161/01.cir.95.8.2075
19. Mazur W, Nagueh SF, Lakkis NM, et al. Regression of left ventricular hypertrophy after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 1492–1496. DOI: 10.1161/01.cir.103.11.1492
20. Boekstegers P, Steinbigler P, Molnar A, et al. Pressure-Guided Nonsurgical Myocardial Reduction Induced by Small Septal Infarctions in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 846–853. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01412-7
21. Kim J-J, Lee CW, Park S-W, et al. Improvement in Exercise Capacity and Exercise Blood Pressure Response After Transcatheter Alcohol Ablation Therapy of Septal Hypertrophy in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1220–1223. DOI: 10.1016/s0002-9149(99)00063-6
22. Lakkis NM, Nagueh SF, Dunn JK, Killip D, Spencer III WH. Nonsurgical Septal Reduction Therapy for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: One-Year Follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 852–855. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00767-1
23. Rigopoulos A, Sepp R, Palinkas A, Ungi I, Kremastinos D Th, Seggewiss H. Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Collateral vessel communication between septal branches. *INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY* 2006; 113(2): E67–E69. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.04.057
24. Chang SM, Lakkis NM, Franklin J, Spencer WH, 3rd, Nagueh SF. Predictors of outcome after alcohol septal ablation therapy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 109: 824–827. DOI: 10.1161/01.CIR.0000117089.99918.5A
25. Keren A, Poteckin M, Mazouz B, et al. Late in-hospital pressure gradient measurements improve prediction of long-term outcome of alcohol septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy. *Isr Med Assoc J* 2007; 9: 239–242.
26. Sorajja P, Binder J, Nishimura RA, et al. Predictors of an optimal clinical outcome with alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 81: E58–67. DOI: 10.1002/ccd.24328
27. Nemes A, Balazs E, Soliman OI, Sepp R, Csanady M, Forster T. Long-term prognostic value of coronary flow velocity reserve in patients with hypertrophic cardiomyopathy: 9-year follow-up results from SZEGED study. *HEART AND VESSELS* 2009; 24(5): 352–356. DOI: 10.1007/s00380-008-1131-0
28. Gavaller H, Sepp R, Csanady M, Forster T, Nemes A. Hypertrophic Cardiomyopathy Is Associated with Abnormal Echocardiographic Aortic Elastic Properties and Arteriograph-Derived Pulse-Wave Velocity. *ECHOCARDIOGRAPHY-A JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ULTRASOUND AND ALLIED TECHNIQUES* 2011; 28(8): 848–852. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2011.01469.x
29. Orosz A, Baczkó I, Nagy V, Gavaller H, Csanady M, Forster T, Papp JG, Varro A, Lengyel C, Sepp R. Short-term beat-to-beat variability of the QT interval is increased and correlates with parameters of left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *CANADIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY* 2015; 93(9): 765–772. DOI: 10.1139/cjpp-2014-0526
30. Leonardi RA, Kransdorf EP, Simel DL, Wang A. Meta-analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3(2): 97–104. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.916676