

# Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva: esperienza nel Centro Cuore Morgagni con ablazione settale per via percutanea

Salvatore Tolaro (MD), Michele Gulizia (MD)\*, Daniele Giannotta (MD), Angelo Rocca (MD), Rosaria Raciti (MD), Antonella Ragusa (MD)\*

Centro Cuore Morgagni - Pedara (CT)

\* Unità Operativa di Cardiologia - Ospedale S. Luigi Santi Currò - Catania

## Riassunto

**Scopo dello studio.** Lo scopo dello studio è stato di valutare i risultati a medio e lungo termine dell'ablazione del setto interventricolare eseguita per via percutanea (PTSMA) tra il 1998 e il 2004 in 18 pazienti consecutivi con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva di grado severo e di valutare l'occorrenza di aritmie ventricolari minacciose.

**Metodi.** Tutti i pazienti (7 maschi, 11 femmine, età media  $57 \pm 17$  anni) erano sintomatici per severa dispnea (Classe NYHA II-III-IV). In 2 casi era presente familiarità per cardiomiopatia. Cinque pazienti erano obesi e sei avevano ipertensione arteriosa di grado moderato-severo. Tutti i pazienti assumevano una terapia farmacologica ottimale con beta-blocanti e/o verapamile. Una soluzione di  $3.5 \pm 1$  ml alcol deidrata è stato selettivamente infuso nel ramo I settale attraverso un catetere guida con pallone. In 2 pazienti è stato necessario trattare un secondo ramo settale a causa della persistenza di un alto gradiente intraventricolare  $> 50$  mmHg dopo la prima iniziale infusione di alcol.

**Risultati.** Dopo la prima infusione di alcol, tutti i pazienti hanno avuto i segni di ischemia/lesione miocardica con un picco medio di creatina fosfochinasi (CPK) di  $1676 \pm 825$  U/l. Due pazienti (11%) hanno avuto, in acuto, aritmie ventricolari (brevi runs di tachicardia ventricolare non sostenuta, alternati a periodi di bigeminismo ventricolare, che sono regrediti spontaneamente senza l'ausilio di supporti farmacologici). Due pazienti (11%) hanno sviluppato un blocco atrioventricolare di II-III grado dopo la procedura. Tre pazienti (16%) hanno sviluppato un blocco di branca destra permanente. La misurazione del gradiente intraventricolare di picco è stata effettuata all'ecocardiogramma transtoracico (ETT) prima, durante e dopo la procedura. È stata dimostrata una significativa riduzione del gradiente basale da  $113 \pm 28$  mmHg pre-procedura a  $35 \pm 18$  mmHg post-procedura. L'ETT ha mostrato inoltre una progressiva riduzione dello spessore del setto interventricolare (da  $18 \pm 4$  mm a  $11 \pm 0.7$  mm) e del diametro telediastolico ventricolare sinistro (da  $46 \pm 3$  mm a  $43 \pm 2$  mm). Durante il follow-up ( $4 \pm 3$  anni) tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un controllo clinico. Inoltre è stato eseguito un esame ecostress alla dobutamina a  $20$  gamma/kg/min per valutare il gradiente intraventricolare di picco dopo stress farmacologico, che ha mostrato solo un lieve incremento del gradiente. Non si sono verificate aritmie ventricolari maligne durante tale esame né, in ogni caso, nel corso della storia clinica dei pazienti esaminati. È stato registrato un caso di fibrillazione atriale parossistica e un caso di morte per cause non cardiache.

**Conclusioni.** La PTSMA in pazienti selezionati con severa cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva si è dimostrata una procedura sicura ed efficace con eccellenti risultati clinici e funzionali sia a breve che a medio e lungo termine.

## Summary

**Background.** The aim of our study was to evaluate the middle-long term outcome of 18 patients who underwent PTSMA in our cathlab.

**Methods.** All patients 7 male, 11 female aged  $57 \pm 17$  years old were symptomatic for severe dyspnea (NYHA III-IV), 2 patients had a family history for hypertrophic cardiomyopathy (HCM), all patients were under verapamil or B-blockers drug therapy. We assessed a basal transthoracic echo in order to measure the aortic flow gradient and determined to treat those with a basal gradient  $> 50$  mmHg. After a  $3.5 \pm 1$  ml of alcohol infusion into the first perforator septal with an over-the-wire balloon catheter, all patients achieved a septal myocardial infarction with CK peak  $1676 \pm 825$ .

**Results.** However two patients had a temporary pacemaker for reversible, temporary A-V block, anybody developed malignant arrhythmias. In the immediate and long term we look at a significant reduction of the gradient which remained lower to the  $4 \pm 3$  years follow-up. Also the septum thickness was reduced from  $18 \pm 4$  mm to  $11 \pm 0.7$  mm in the long term.

**Conclusions.** The PTSMA in selected patients with severe symptoms is a safe and efficacy procedure.

**Parole chiave:** Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, Ablazione del setto interventricolare per via percutanea

**Key words:** Hypertrophic obstructive cardiomyopathy, Percutaneous septal reduction

**Legenda:** HCM = cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, PTSMA = ablazione settale per via percutanea, CPK = creatinofosfochinasi, ICD = defibrillatore impiantabile



**Introduzione**

Sin dai tempi della moderna descrizione di Teare nel 1958<sup>1</sup>, la cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (HCM) era conosciuta come un insieme confuso di denominazioni che rifletteva la sua eterogeneità

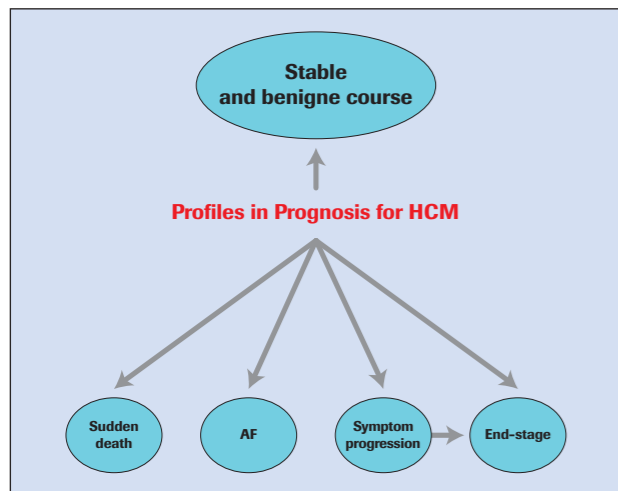


Fig. 1 - Decorso clinico della cardiomiopatia ipertrofica.

clinica. Tale patologia è caratterizzata da un ispessimento del ventricolo sinistro associato a una camera cardiaca non dilatata ed iperdinamica (spesso con cavità sistolica virtuale) in assenza di altre patologie cardiache o sistemiche capaci di determinare ipertrofia ventricolare sinistra ed indipendentemente dalla presenza di ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro. Solo un sottogruppo di pazienti presentano ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro<sup>2</sup>. I pazienti con HCM possono avere dolore toracico, dispnea da sforzo, sincope, fibrillazione atriale, incluso stroke embolico nonostante un **trattamento medico ottimale** con verapamile e/o beta-bloccanti. Sono inoltre ad alto rischio per morte improvvisa<sup>3</sup>.

| Caratteristiche della popolazione          |                |
|--|----------------|
| Età  | 57 ± 17        |
| Sesso                                      | 11 F; 7 M      |
| NYHA                                       | 9 II-III; 3 IV |
| Pregressa miomectomia                      | 0              |
| Fibrillazione atriale                      | 1              |
| Pregressa sincope                          | 3              |
| Familiarità per cardiomiopatia ipertrofica | 3              |
| Dolore toracico                            | 5              |
| Ipertensione                               | 4              |
| Obesità                                    | 5              |
| Beta-bloccanti                             | 13             |
| Verapamile                                 | 5              |
| ICD  | 1              |

Tab. 1

Nonostante i progressi nella conoscenza della patogenesi e della diagnosi della cardiomiopatia ipertrofica, la progressività di tale patologia non è stata finora ben compresa. Infatti spesso i pazienti che inizialmente rispondono al trattamento medico diventano successivamente refrattari con progressione della

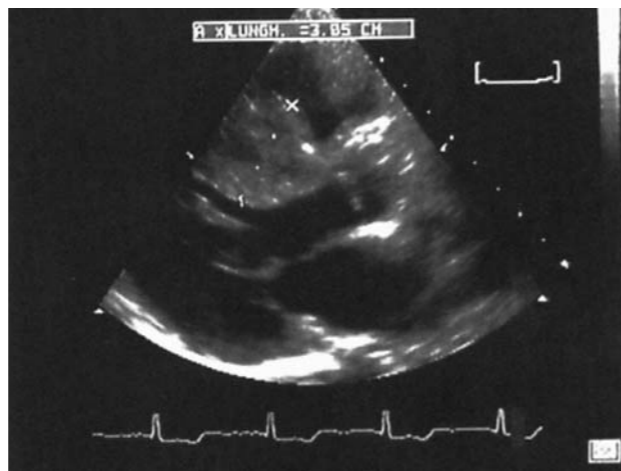


Fig. 2 - Ecocardiogramma transtoracico parasternale asse lungo: ipertrofia asimmetrica severa.

malattia fino allo stadio finale rappresentato dall'insufficienza cardiaca con rimodellamento del ventricolo sinistro e disfunzione sistolica<sup>4</sup> (Fig. 1). Sono stati solitamente usati per il trattamento di questa patologia sia la miomectomia chirurgica del setto che il pacing bicamerale. Entrambe queste tecniche danno benefici clinici ed emodinamici nei pazienti con HCM, resistenti alla terapia medica<sup>5-7</sup>. La tecnica di ablazione settale per via percutanea (PTSMA) fu per la prima volta proposta da Ulrich Sigwart nel 1995<sup>8</sup> e successivamente da Knight nel 1997<sup>9</sup> allo scopo di trattare i pazienti con sintomi severi e con significativa ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro. Noi abbiamo analizzato i risultati a medio e lungo termine dell'ablazione

settale per via percutanea (PTSMA) in 18 pazienti consecutivi con severa cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, valutando il gradiente intraventricolare a riposo e dopo stress farmacologico e l'occorrenza di aritmie ventricolari maligne.

**Metodi**

**Pazienti**

La popolazione oggetto dello studio è costituita da 18 pazienti consecutivi con severa HCM che sono stati sottoposti a ablazione settale per via percutanea (PTSMA) tra il 1998 e il 2004. Criteri di eleggibilità al trattamento sono stati la presenza di sintomi disabling, un'ipertrofia severa asimmetrica del ventricolo sinistro ( $\geq 15$  mm) (Fig. 2) e un gradiente all'efflusso sia a riposo che dopo infusione di dobutamina  $\geq 50$  mmHg. Tutti i pazienti (7 maschi, 11 femmine, età media  $57 \pm 17$  anni) lamentavano severa dispnea (classe NYHA II-III-IV) nonostante un trattamento medico ottimale con beta-bloccanti e/o verapamile. In 2 casi era presente familiarità per cardiomiopatia. Cinque pazienti erano obesi e sei avevano ipertensione arteriosa di grado moderato-severo. Un paziente era portatore di ICD per episodi di tachicardia ventricolare ripetitivi e persistenti. Le caratteristiche cliniche della popolazione sono riassunte nella tabella 1.

**Procedura**

Questa tecnica utilizza i metodi convenzionali e la tecnologia correntemente in uso per la patologia coronarica. Dopo una coronarografia diagnostica, un catetere guida 6F o 8F è stato avanzato attraverso l'arteria femorale destra. Un catetere 6F per stimolazione è stato avanzato attraverso la vena femorale fino all'apice del ventricolo destro nell'evenienza che si verificasse un blocco atrio-ventricolare di grado avanzato. Dopo infusione in bolo di 70 UI/kg di eparina, una guida è stata avanzata all'interno del target vessel, (Fig. 3) in questo caso nel

primo ramo settale, ed un catetere a pallone over-the-wire è stato insufflato a basse atmosfere (2-3 ATA) al fine di interrompere il flusso ematico all'interno del vaso e permettere l'infusione di alcol. Il corretto posizionamento del catetere a pallone è stato confermato dall'iniezione di mezzo di contrasto nel discendente anteriore tale da non permettere l'opacizzazione del primo settale. Successivamente, rimossa la guida dal catetere over-the-wire, è stato iniettato nel pallone mezzo di contrasto, al fine di assicurare la tenuta stagna del pallone con blocco del flusso a valle del settale (Fig. 4). Quindi, una soluzione di  $3.5 \pm 1$  ml di alcol al 96%, è stata selettivamente iniettata all'interno del lume del settale, 1 ml ogni 30-60 secondi, e tutto il sistema è stato mantenuto in loco per circa 10 minuti.

Successivamente, rimosso il catetere a pallone, è stato effettuato un angiogramma di controllo che ha evidenziato la chiusura del I settale, con flusso assente (TIMI FLOW grado 0) (Fig. 5). In tre pazienti è stato trattato successivamente un side-branch del I settale perché si manteneva ancora un gradiente elevato  $> 50$  mmHg. Dopo l'infusione di alcol, tutti i pazienti hanno mostrato all'elettrocardiogramma i segni tipici di ischemia-lesione. A fine procedura i pazienti sono stati seguiti clinicamente con controlli seriati ecografici ed enzimatici; tutti i pazienti hanno mostrato elevazione degli enzimi miocardio-specifici per necrosi miocardica.

**Ecocardiogramma**

Prima della procedura è stato effettuato un esame ecocardiografico transtoracico secondo le linee guida della American Society of Echocardiography, utilizzando un ecocardiografo HP Sonos 5500 System. La stima quantitativa del gradiente è stata effettuata mediante il Doppler continuo utilizzando l'equazione di Bernoulli. L'ecocolor Doppler è stato nuovamente ripetuto a fine procedura per dimostrare l'abbattimento del gradiente e per meglio visualizzare la distribuzione dell'alcol nel setto interventricolare basale. Al fol-

| Risultati:<br>Valutazione del gradiente intraventricolare medio |               |              |              |
|---|---------------|--------------|--------------|
|   | Basale        | Post PTSMA   | Follow-up    |
| Ecocardiogramma basale  | 113 ± 28 mmHg | 35 ± 18 mmHg | 17 ± 8 mmHg  |
| Ecodobutamina   |               |              | 22 ± 11 mmHg |

Tab. 2

low-up ( $4 \pm 3$  anni) è stato effettuato un eco di controllo basale e dopo somministrazione di 20 gamma/Kg/min di dobutamina valutando così, non solo l'efficacia a lungo termine della procedura mediante misurazione del gradiente basale, ma anche la risposta del gradiente dopo stimolazione. La valutazione eco del gradiente è riportata in tabella 2.

#### Analisi statistica

Le variabili continue sono state espresse come media  $\pm$  SD.

#### Risultati

La media del gradiente intraventricolare di picco misurata mediante ecocardiogramma è stata di  $113 \pm 28$  mmHg prima della procedura ed è scesa a  $35 \pm 18$  mmHg dopo il trattamento (Fig. 6). Inoltre la valutazione ecografica ha mostrato una progressiva riduzione dello spessore del setto interventricolare (da  $18 \pm 4$  mm a  $11 \pm 1$  mm) (Fig. 7). Dopo l'infusione di alcol, abbiamo avuto un CPK medio di  $1676 \pm 825$  UI/l. In 16 casi è stato infuso selettivamente alcol solo nel I settale, mentre in 3 casi è stato trattato anche il II settale per la persistenza di un gradiente intraventricolare  $\geq 50$  mmHg dopo la prima procedura. Il gradiente intraventricolare basale e post PTSMA, la quantità di alcol infusa, il numero di vasi trattati, il picco di CPK e le modifiche ecografiche sono riportate nella tabella 3. Durante la procedura, 2 pazienti (11%) hanno sviluppato aritmia ventricolare (brevi runs di tachicardia ventricolare non sostenuta, alternati a periodi di bigeminismo



Fig. 3 - CVG: opacizzazione del settale da trattare.



Fig. 4 - CVG: catetere over-the-wire a pallone in situ.



Fig. 5 - CVG: chiusura dopo infusione di alcol nel ramo settale.

ventricolare, che sono regrediti spontaneamente senza l'ausilio di supporti farmacologici. Due pazienti (11%) hanno sviluppato un blocco atrioventricolare di II-III grado dopo la procedura. Tre pazienti (16%) hanno sviluppato un blocco di branca destra permanente. Il decorso clinico è stato privo di complicanze e tutti i pazienti sono stati dimessi dopo  $5 \pm 2$  giorni. Tutti i pazienti hanno continuato ad assumere basse dosi di verapamile o betabloccanti. Al follow-up ( $4 \pm 3$  anni) tutti i pazienti sono stati sottoposti a una valutazione clinica. Per valutare il gradiente intraventricolare di picco dopo sforzo, è stato eseguito un ecodobutamina a 20 gamma/kg/min che ha mostrato solo un lieve incremento del gradiente ( $22 \pm 11$  mmHg). Non si sono verificate aritmie ventricolari maligne durante tale esame né, in ogni caso, nel corso della storia clinica dei pazienti esaminati. È stato registrato un caso di fibrillazione atriale parossistica (5%) e un caso di morte per cause non cardiache (5%).

#### Discussione

I pazienti con sintomi severi e significativa ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro rappresentano solo un piccolo sottogruppo dei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva<sup>2</sup>. La nostra attenzione è stata rivolta verso quel gruppo di pazienti non responders alla convenzionale e ottimale terapia medica. In letteratura sono stati proposti differenti alternative al trattamento medico co-

me la **miomectomia settale chirurgica** con o senza riparazione della valvola mitrale. Le complicanze sono rappresentate dallo sviluppo di difetti del setto interventricolare, embolia cerebrale e blocco atrioventricolare completo<sup>10-12</sup>. Un trattamento alternativo alla chirurgia è rappresentato dal **pacing bicamerale** e dall'**ablazione del setto interventricolare per via percutanea (PTSMA)**.

L'impianto di pacemaker bicamerale è una potenziale opzione terapeutica per i pazienti refrattari alla terapia medica.

Nonostante parecchi studi suggeriscano che il pacing bicamerale è associato ad un miglioramento della sintomatologia<sup>13</sup>, tuttavia recenti trials hanno evidenziato che il miglioramento dei sintomi si verifica solo durante stimolazione e inoltre è scarsa l'evidenza di un miglioramento della capacità d'esercizio<sup>14</sup>. Risultati ancora in attesa di conferme hanno evidenziato la possibilità che il pacing possa favorire il rimodellamento ventricolare e la regressione dell'ipertrofia settale<sup>4</sup>. Le due opzioni di trattamento della cardiomiopatia ipertrofica (HCM) chirurgica e percutanea (PTSMA) appaiono ambedue valide. In un recente studio di confronto tra le due metodiche si è rilevata una maggiore incidenza di eventi maggiori come la mortalità, ed una maggiore frequenza sulla necessità di impianto di pace-maker definitivo nel braccio di paziente arruolati nel trattamento per via percutanea<sup>15</sup>.

Tuttavia entrambe le metodiche necessitano di accurati confronti mediante l'avvio di registro. L'ablazione del setto interventricolare per via percutanea (PTSMA) era stata già proposta da Ulrich

Sigwart nel 1995 per il trattamento delle forme di HCM associate a sintomi severi<sup>8</sup>. Nella nostra esperienza le **tachiaritmie** registrate durante infusione di alcol sono state autolimitanti e nessuna di esse ha richiesto trattamento farmacologico aggiuntivo o

l'uso di device. Molti dei **blocchi di branca** e dei **blocchi atrioventricolari** si sono risolti spontaneamente; probabilmente questo è dipeso dall'induzione di un'ischemia controllata che ha determinato una necrosi limitata e dall'edema dell'area perinecrotica. I dati, oltre che dimostrare obiettivamente la importante riduzione del gradiente intraventricolare nella fase immediata, confermano inoltre la persistenza di un basso

gradiente intraventricolare al follow-up e un buon risultato clinico con miglioramento della sintomatologia e della capacità d'esercizio.

L'ecodobutamina a 20 gamma/kg/min eseguita durante il follow-up in tutti i pazienti, ha infatti mostrato solo un lieve incremento del gradiente intraventricolare da 17 mmHg a 22 mmHg.

**Aritmie ventricolari maligne** non sono state registrate né durante il test né durante l'intero decorso clinico di tutti i pazienti. Inoltre si è avuto un rimodellamento ventricolare favorevole a breve termine che si è mantenuto anche nella valutazione a lungo termine, testimoniato dalla riduzione dello spessore del setto interventricolare (da 18 a 11 mm).

In 2 pazienti (5%) abbiamo osservato la scomparsa del movimento sistolico anteriore del grande lembo della mitrale che rappresenta uno dei meccanismi patofisiologici responsabile della severità dei sintomi.

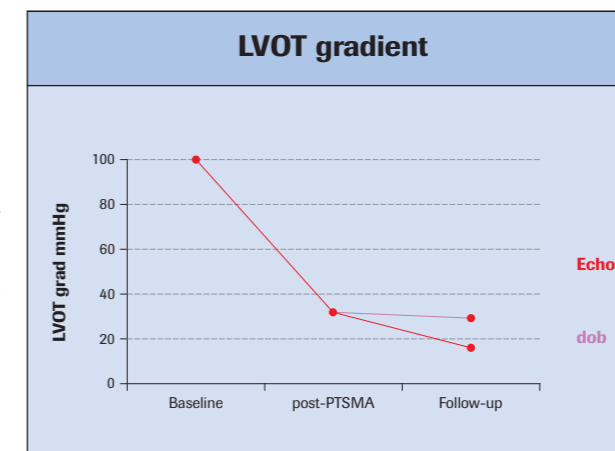


Fig. 6 - Riduzione del gradiente all'efflusso ventricolare sn dopo alcolizzazione. Dopo ecostress alla dobutamina si verifica solo un lieve incremento del gradiente.

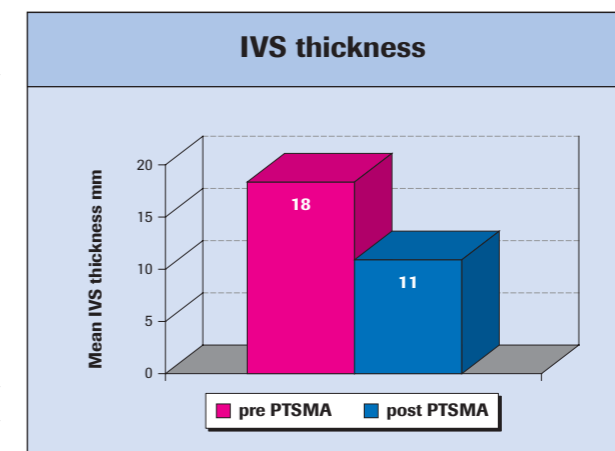


Fig. 7 - Riduzione dello spessore settale dopo alcolizzazione del setto interventricolare.

| Risultati immediati: gradiente intraventricolare basale e post PTSMA, quantità di alcol infusa, numero di vasi trattati, picco di CPK e modifiche ecocardiografiche |                                  |            |                          |         |           |                    |
|---|----------------------------------|------------|--------------------------|---------|-----------|--------------------|
| pz  | Gradiente intraventricolare mmHg |            | Quantità alcol infuso ml | N. Vasi | Picco CPK | Turbe conduzione   |
|   | Basale                           | Post PTSMA |                          |         |           |                    |
| 1   | 75                               | 20         | 1                        | 1       | 1356      | BBDX               |
| 2   | 114                              | 60         | 1                        | 1       | 1300      |                    |
| 3   | 90                               | 15         | 4                        | 1       | 781       | BBDX               |
| 4   | 100                              | 30         | 2                        | 1       | 1203      |                    |
| 5   | 80                               | 25         | 5                        | 1       | 2281      | BAV III temporaneo |
| 6   | 120                              | 20         | 3                        | 1       | 2171      | BAV III temporaneo |
| 7   | 100                              | 30         | 5                        | 1       | 836       |                    |
| 8   | 146                              | 80         | 5                        | 1       | 3883      |                    |
| 9   | 150                              | 50         | 2.5                      | 1 + 1   | 1179      |                    |
| 10  | 100                              | 25         | 4.5                      | 1       | 878       |                    |
| 11  | 100                              | 44         | 4                        | 1       | 2067      |                    |
| 12  | 90                               | 25         | 4                        | 1 + 1   | 2010      |                    |
| 13  | 150                              | 19         | 3                        | 1       | 2015      |                    |
| 14  | 180                              | 45         | 3                        | 1       | 2768      |                    |
| 15  | 90                               | 45         | 3                        | 1       | 2065      |                    |
| 16  | 90                               | 30         | 2.5                      | 1       | 1236      |                    |
| 17  | 110                              | 30         | 3                        | 1 + 1   | 1983      |                    |
| 18  | 95                               | 20         | 4                        | 1       | 2835      | BBDX               |

Tab. 3

**Conclusioni**

La PTSMA in pazienti selezionati con severa cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva si è dimostrata una procedura sicura ed efficace con buoni risultati clinici e funzionali sia a breve che a medio e lungo termine.

**Bibliografia**

1. Goodwin JF, Hollman A, Cleland WP, Teare D. Obstructive cardiomyopathy simulating aortic stenosis. *Br Heart J* 1960; 22:403-14.
2. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2003; 24, 1965-1991.

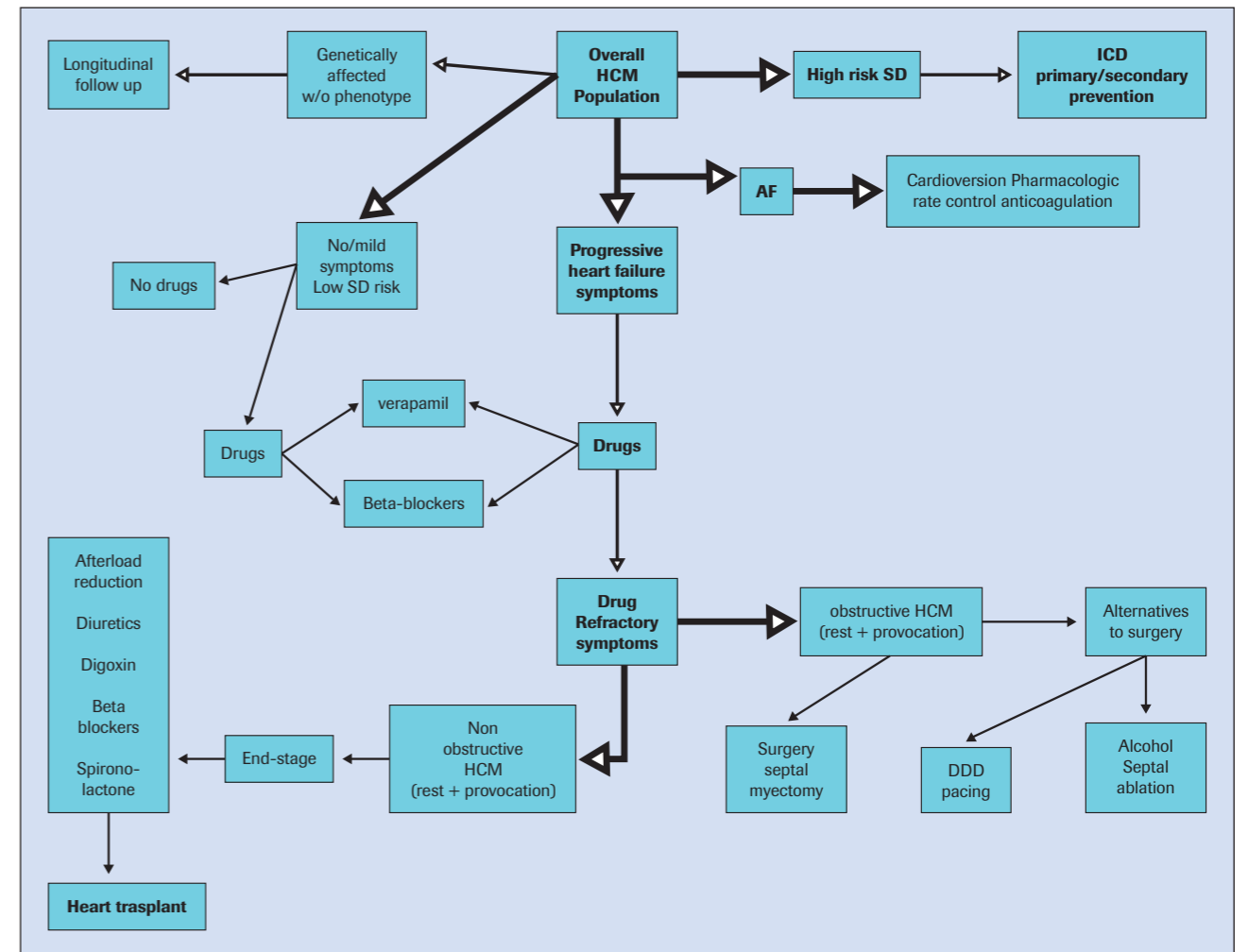


Fig. 8 - Strategia terapeutica nella cardiomiopatia ipertrofica: flow chart.

3. Airolidi F, Di Mario C, Catanoso A, Dharmadhikari A, Tzifos V, Anzuino A, Carlino M, Briguori C, Montorfano M, Vaghetti M, Tolaro S, Colombo A. Progressive decrease of outflow gradient and septum thickness after percutaneous alcoholization of the interventricular septum in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ital Heart J* 2000; 1 (3): 200-206.
4. Shamim W, Yousufuddin M, Wang D, Heinen M, Seggewiss H, Flather M, Coats AJS and Sigwart U. Non surgical reduction of the interventricular septum in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2002; 347:1326-33.
5. Jeanrenaud X, Goy JJ, Kappenberger L. Effect of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1992;339: 1318-23.
6. Fananapazir L, Cannon RO III, Tripodi D, Panza JA. Impact of dual-chamber permanent pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and beta-adrenergic blocker therapy. *Circulation* 1992;85: 2149-61.
7. Linde-Edelstam C, Nordlander R, Uden AL et al. Quality of life in patients treated with atrioventricular synchronous pacing compared to rate modulated ventricular pacing: a long term, double-blind, crossover study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:1467-76.
8. Sigwart U. Non surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 1995;346:211-4.
9. Knight C, Kurbaan AS, Seggewiss H, et al. Non surgical septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Outcome in the first series of patients. *Circulation* 1997;95:2075-81.
10. Schoendube FA, Klues HG, Reith S, et al. Long-term clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of the subvalvular apparatus. *Circulation* 1995;92 (suppl II):II122-II127.
11. Robbins RC, Stinson EB. Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for obstructive cardiomyopathy. *J Thor Cardiovasc Surg* 1996;111:586-94.
12. McCully RB, Nishimura RA, Tajik AJ, et al. Extent of clinical improvement after surgical treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1996;94:467-71.
13. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, Panza JA, Tripodi D, et al. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90: 2731-42.
14. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, et al. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind crossover study. *Circulation* 1999;99:2927-33.
15. Van der Lee C, Cate FJ, Geleijnse ML et al. Percutaneous versus surgical treatment for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and enlarged anterior mitral valve leaflets. *Circulation*. 2005 Jul 26;112(4):482-8.