

## Sol ventrikül tutulumunun ön planda olduğu aritmojenik kardiyomiyopati

### Arrhythmogenic cardiomyopathy with predominant left ventricular involvement

Dr. Farid Aliyev, Dr. Cengizhan Türkoğlu, Dr. Cengiz Çeliker

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi nispeten iyi tanımlanmış bir klinik durumdur. Genel olarak sağ ventrikül tutulumu ile seyreden hastalık, gençlerde ani kalp ölümlerinin altında yatan önemli nedenlerden biridir. Son zamanlarda tıbbi literatürde, sol ventrikül tutulumunun ön planda olduğu aritmojenik kardiyomiyopati daha iyi tanımlanmaya başlamıştır. Bu yeni durum dilate kardiyomiyopati gibi birçok hastalıkla karışabilmektedir. Bu derlemede sol dominant aritmojenik kardiyomiyopati güncel bilgiler ışığında özetlenmeye çalışıldı.

**Anahtar sözcükler:** Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi/fizyopatoloji; kardiyomiyopati/etioloji; elektrokardiyografi; kalp ventrikülü/patoloji; miyokardit; ventrikül disfonksiyonu, sol.

Aritmojenik sağ ventrikül displazisi (ARVD) tanımının zaman içinde yetersiz kaldığını destekleyen kanıtlar son yıllarda giderek artmaktadır. Bu durumun tanısı için geliştirilmiş ölçütlerin sadece klasik ARVD tanısı için yeterli olduğu ve hastalığın yeni tanımlanmış formlarını tam olarak kapsamadığı görülmektedir. Günümüzde ARVD tanısında kullandığımız tanı ölçütleri Tablo 1'de sunulmuştur.<sup>[1]</sup> Bu kanıtlara bakarak, hastalığı en azından aritmojenik ventrikül kardiyomiyopatisi olarak tanımlamak daha mantıklı olacaktır. Bugünkü bilgiler ışığında, gösterdiği tutulumu göre hastalığı üç ayrı başlık altında incelemek mümkündür. Bunlardan ilki, yaygın olarak kabul görmüş ve sağ ventrikül tutulumu ile seyreden klasik sağ ventrikül aritmojenik kardiyomiyopatisidir. İkinci grupta çift ventrikül tutulumu gösteren hastalar incelenebilir. Histopatolojik çalışmalar çift ventrikül tutulumunun hastaların %75'ine yakın kısmında bulunduğunu göstermektedir.<sup>[2]</sup> Deri lezyonları, anevrizma oluşumu, ARVD'ye özgü EKG değişiklikleri, ventrikül aritmileri ve sol ventrikül tutulumunun ön planda olduğu dilate kardiyomiyopati birlikteliği ile

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy is a relatively well-defined clinical entity. This disease is characterized with right ventricular involvement and is an important cause of sudden cardiac death in young patients. However, arrhythmogenic cardiomyopathy with left-dominant involvement has recently been better described in the literature. This new presentation may be confused with other diseases such as idiopathic dilated cardiomyopathy. This review outlines left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy in the light of the most recent information.

**Key words:** Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/physiopathology; cardiomyopathies/etiology; electrocardiography; heart ventricles/pathology; myocarditis; ventricular dysfunction, left.

tanınan Carvajal sendromu bunun abartılı örneği olarak gösterilebilir.<sup>[3,4]</sup> Üçüncü grupta ise sol ventrikül tutulumunun ön planda olduğu ventrikül displazisi yer alır.

#### Sol dominant aritmojenik ventrikül displazisi

Bu bölümün konusu olan sol ventrikül tutulumunun ön planda olduğu aritmojenik ventrikül kardiyomiyopatisi veya sol dominant aritmojenik kardiyomiyopati nispeten yeni tanımlanmış bir klinik durumdur.<sup>[5,6]</sup> Başlıca özelliği, sol ventrikül tutulumunun hastalığın erken döneminde ortaya çıkması ve kliniğe öncülük etmesidir.<sup>[7]</sup> Sol dominant aritmojenik kardiyomiyopatide sol ventrikül tutulumu, miyokardın 1/3 pariyetal tarafından başlayarak interventriküler septumun sağ tarafını da içine alacak şekilde çevresel tarzda gerçekleşir.<sup>[5,6,8,9]</sup> Hastaların 2/3'ünde sağ ventrikül tutulumu da görülmesine karşın, 1/3'ünde tek başına sol ventrikül tutulumu izlenmektedir.<sup>[10]</sup> Desmozomal mutasyonların hastalığın oluşumunda temel rol oynadığı düşünülmektedir. Bu hastalarda koroner arterler

Geliş tarihi: 02.09.2009 Kabul tarihi: 22.10.2009

Yazışma adresi: Dr. Farid Aliyev, İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 34034 Haseki, İstanbul.  
Tel: 0212 - 459 20 00 / 29522 e-posta: drfaridaliyev@yahoo.com.tr

normaldir. Koroner arterleri normal olan hastalarda lateral, inferiyor veya inferolateral derivasyonlarda T dalgası negatifliği ve sol ventrikül kaynaklı ventriküler ektopi/taşikardi varlığında sol dominant aritmojenik ventrikül displazisi (SDAVD) akla gelmelidir.<sup>[6,7,11,12]</sup> Hastalığın yeni tanımlanmış olması nedeniyle bu tanı sıklıkla atlanmakta ve hastalara dilate kardiyomyopati, miyokardit, mitral kapak prolapsusu ve hatta hipertrofik kardiyomyopati tanısı konabilmektedir. Hastalık, çocukluk çağından ileri yaşlara kadar herhangi bir yaş grubunda görülebilir. Nefes darlığı, göğüs ağrısı (troponin yüksekliği eşlik edebilir), çarpıntı, senkop ve ani ölüm hastalığın ilk semptomu olabilir. Ventrikül aritmileri sol ventrikül kaynaklıdır; ancak, hastaların önemli bir kısmında sağ ventrikülde de aritmojenik odakların olduğu unutulmamalıdır. Elektrokardiyografide en sık sol eksen deviyasyonu ve inferiyor, lateral veya inferolateral derivasyonlarda T dalgası negatifliği görülür. Ekokardiyografide, hafif, orta veya ileri derecede sol ventrikül disfonksiyonunun eşlik ettiği segmenter kasılma kusuru saptanabilir. Tanıya götürücü en önemli bilgiler ise kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile elde edilir. İncelemede sol ventrikül duvarının subepikardiyal/midmiyokardiyal bölgelerinde fibröz ve yağ dokusu infiltrasyonu saptanır. Sağ ventrikülde de duvar hareket bozukluğu, genişleme veya sistolik disfonksiyon saptanabilir. Ancak, sağ ventrikül tutulumu sol ventrikül tutulumuna kıyasla daha hafif olmaktadır.<sup>[7]</sup> Bu hastaların genetik incelemesinde desmozomal genlerde (desmoplakin, plakoglobin-2 ve desmoglein) ARVD'dekine benzer mutasyonlar saptanabilmektedir.<sup>[12,13]</sup> Histopatolojik incelemede, yine ARVD'dekine benzer şekilde, miyosit kaybı, fibröz ve yağ dokusu oluşumu ve enflamatuvar infiltratlar görülebilir.<sup>[2,14]</sup>

Tüm bu bilgilere rağmen, SDAVD tanısını koymak güç, bazen de imkansız olabilmektedir. Aritmojenik ventrikül kardiyomyopatilerinin birbirinden ayrı birer hastalık veya aynı hastalığın farklı sunumları olup olmadığı ya da birbirlerine yakınlık yaratan hastalıklar olup olmadığı sorularının yanıtını kesin olarak vermek mümkün olmamaktadır.

### **Sol dominant aritmojenik ventrikül displazisi ve aritmojenik sağ ventrikül displazisi seyrinde görülen sol ventrikül tutulumunun ayrımı**

Bu ayrımı kesin ve net olarak yapabilmek her zaman mümkün olamamaktadır. Bunun için bazı ölçütler öne sürülmüş olsa da, hiçbir ölçütün bu ayrımı kesin olarak sağlamada tamamen güvenilir olduğu söylenemez.

**Tablo 1. Aritmojenik sağ ventrikül displazisi tanı ölçütleri\***

<i>I Global ve/veya bölgesel disfonksiyon ve yapısal değişiklikler</i>	
Majör	
- Sağ ventrikülde ileri derecede genişleme ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda belirgin azalma (Sol ventrikülde hafif disfonksiyon veya hiç disfonksiyon olmaması durumunda geçerli)	
- Lokalize sağ ventrikül anevrizmaları (diyastolik dışa bombeleşen akinetik veya diskinetik alanlar)	
- Sağ ventrikülde ileri segmenter genişleme	
Minör	
- Sağ ventrikülde global hafif derecede genişleme ve/veya normal sol ventrikül fonksiyonları varlığında hafif sağ ventrikül disfonksiyonu	
- Hafif sağ ventrikül genişlemesi	
- Bölgesel sağ ventrikül hipokinezi	
<i>II Histopatoloji</i>	
Majör	
- Biyopside miyokardın fibroz ve adipoz dokuyla yer değiştirmesi	
<i>III Repolarizasyon bozuklukları</i>	
Minör	
- Sağ prekordiyal derivasyonlarda T dalgası negatifliği (12 yaş üstü kişilerde ve sağ dal bloku yokluğunda)	
<i>IV Depolarizasyon bozuklukları</i>	
Majör	
- Epsilon dalgaları veya sağ prekordiyal derivasyonlarda lokalize QRS genişlemesi (>110 msn)	
Minör	
- Sinyal ortalamalı EKG'de geç potansiyeller	
<i>V Aritmi</i>	
Minör	
- Sol dal bloku morfolojisinde ventrikül taşikardisi (sürekli veya süresiz) (Holter, efor, EKG)	
- Sık ventrikül erken atımları (>1000/24 saat) (Holter)	
<i>VI Aile öyküsü</i>	
Majör	
- Otopsi veya cerrahi sırasında kanıtlanan ailesel aritmojenik sağ ventrikül displazisi (ARVD)	
Minör	
- Ailede ARVD'ye bağlı olduğundan şüphe edilen 35 yaş altında ani ölüm öyküsü	
- Ailede ARVD öyküsü (burada belirtilen tanı ölçütlerine dayanarak konmuş ise)	

\*2 majör; 1 majör, 2 minör veya farklı gruplarda 4 minör ölçütün bir arada olması ARVD tanısını koydurur.

Bilindiği gibi, klasik ARVD'de sağ ventrikül genişlemesi ve disfonksiyonu ön plandadır. Bu yüzden sağ/sol ventrikül hacim oranının  $\geq 1.4$  olması klasik ARVD lehine yorumlanmalıdır. Çift ventrikül tutulumu gösteren hastalarda bu oran 1 civarında iken, sol ventrikül tutulumunun ön planda olduğu hastalarda bu oranın 1'in altında olması beklenir. Ancak,

bu oranların geçerli olmadığını gösteren kanıtlar da bulunmaktadır.<sup>[7,10]</sup>

Sol dominant aritmojenik ventrikül displazili hastaların %75'inde sağ dal bloku morfolojisi sergileyen ventrikül aritmileri vardır.<sup>[10]</sup> Ancak, aynı gruptaki hastaların yaklaşık yarısında, ek olarak, sol dal bloku morfolojisi sergileyen ventrikül taşikardisi/ektopi de görülebilir. Hastada sol dal bloku morfolojisinde ventrikül aritmileri bulunması klasik ARVD tanı ölçütlerinden biridir. Klasik ARVD'de, tek başına sağ dal bloku morfolojili ventrikül taşikardisi beklenmeyen bir bulgudur.<sup>[7,10]</sup> Klasik ARVD'li bir hastada sağ dal bloku morfolojisi sergileyen ventrikül taşikardisi/ektopisi görüldüğünde sol ventrikül tutulumundan kuşulanılmalıdır. Bunun dışında, sinüs ritminde DI, aVL, V5 ve V6 derivasyonlarında QS paterni veya anormal Q dalgalarının varlığı, DI ve V6'da rS paterni (R/S oranı <1) ve/veya V1 derivasyonunda R veya Rs paterni (R/S oranı >1) görülmesi durumunda da hastalığın sol ventrikül tutulumu akla gelmelidir.<sup>[15]</sup>

Bazal EKG'deki farklılıklar da bu iki durumun ayırımında yararlı bilgiler sağlamaktadır. Klasik ARVD'de sağ prekordiyal derivasyonlarda izlenen T dalgası negatifliği, SDAVD'li hastalarda inferiyor, lateral veya inferolateral derivasyonlarda görülmektedir. Ancak, hastalığın ilerleyen dönemlerinde T dalgası negatifliği sağ prekordiyal derivasyonlara da uzanmaktadır.

İnterventriküler septumdaki miyokardın yağ ve fibröz doku ile yer değiştirmesi sol tutulumla seyreden ARVD'de beklenmeyen bir bulgu iken, SDAVD'de hastaların %50'sinden çoğunda interventriküler septum tutulumu söz konusudur. Ayrıca, SDAVD'li hastaların %30'dan fazlasında sağ ventrikül yapı ve fonksiyonları normal bulunmaktadır.<sup>[7,10]</sup>

### **Sol dominant aritmojenik ventrikül displazisi ile idiyopatik dilate kardiyomiyopati ayırımı**

Sol ventrikülde bölgesel tutulumun yanında sağ ventrikülde eşlik eden anormallikler de varsa SDAVD ön planda düşünülmelidir.

Manyetik rezonans görüntülerinde subepikardiyal tutulum SDAVD'yi düşündürürken, sadece midmiyokardiyal tutulumun varlığı her iki hasta grubunda da görülebileceğinden bu durumun ayırıcı tanıda yeri yoktur.

Morfolojik değişikliklerle uyumsuz sık ventrikül aritmilerinin varlığı SDAVD ile uyumludur. İdiyopatik dilate kardiyomiyopatide, hastalığın ilerlemiş dönemlerinde bile, ventrikül aritmileri SDAVD'denin hafif

formlarına göre belirgin olarak daha seyrek görülmektedir. Hastaların başvuru tabloları da iki grupta farklılık göstermektedir. İdiyopatik dilate kardiyomiyopati hastalar daha çok kalp yetersizliği semptomları ile başvurmaktadır. Buna karşın, ciddi ventrikül aritmileri ile başvuran SDAVD'li hastaların ejeksiyon fraksiyonları genellikle korunmuş ve belirgin kalp yetersizliği bulguları görülmez.<sup>[10]</sup>

Sık tek veya çok odaklı ventrikül ektopisi varlığında, her iki hastalığın ayırıcı tanısında ektopiye bağlı gelişen kardiyomiyopati düşünülmelidir. Bu hastalığın tedavisi diğer ikisinden önemli farklılık gösterdiğinden bu durum özel bir önem taşımaktadır.

### **Aritmojenik sağ ventrikül displazisi seyrinde gelişen miyokardit**

Displastik miyokardın bakteriyel ve viral enfeksiyonlara ve enflamasyona açık olması nedeniyle, ARVD'li hastaların miyokardit gelişmesine yatkın olduğu bilinmektedir.<sup>[16]</sup> Ancak, bu duruma yatkınlık yaratan genetik mutasyonlar henüz tanımlanmamıştır. Bu hastaların biyopsi örneklerinde sıklıkla değişik viral genomlar izole edilebilmektedir.<sup>[16]</sup> Klinik olarak sessiz, hiperakut, akut, kronik ve kronik-aktif formları bulunmaktadır. Klasik enfeksiyon belirtilerine çift ventrikül yetersizlik bulguları eşlik eder. Hastalığın prognozu miyokarditin ilerleme hızına ve sol ventrikül tutulumunun şiddetine bağlıdır.

Son yıllarda, SDAVD fenotipinin, altta yatan ARVD'den bağımsız olarak kronik miyokarditin bir sonucu olduğu öne sürülmüştür.<sup>[17]</sup> Bir çalışmada, SDAVD hastalarının 1/3'ünde tekrarlayan göğüs ağrısı yakınması olduğu ve hastaların %10'unda daha önce geçirilmiş miyokardit öyküsü bulunduğu bildirilmiştir.<sup>[10]</sup> Ayrıca, göğüs ağrısı, tropinin yüksekliği ile birlikte koroner arterleri normal bulunan ve Dallas ölçütlerine göre miyokardit tanısı konmuş hastalarda MRG'de subepikardiyal ve midmiyokardiyal bölgede geç gadolinium tutulumu gözlemlendiği bildirilmiştir.<sup>[18,19]</sup> Bu bulgular, SDAVD'nin kronik miyokardit sonucu gelişebileceği görüşünü desteklemektedir.

### **İdiyopatik miyokart fibrozu**

Az tanınan ve hakkında kısıtlı bilgiye sahip olduğumuz bir başka patoloji de idiyopatik miyokart fibrozudur. Bu patolojinin ani kalp ölümlerinin %1-3'ünden sorumlu olduğu bildirilmiştir.<sup>[10,20,21]</sup> Patolojik incelemede, özellikle sol ventrikülün inferiyor duvar tutulumunun ön planda olduğu heterojen bir interstisyel fibrozis saptanmaktadır.<sup>[22]</sup> Ancak, fibrotik değişikliklerin her zaman sadece inferiyor duvarla

sınırlı olmadığı akılda tutulmalıdır. Bu hastalarda koroner arterler normaldir ve fibrozun primer oluşum nedeni bilinmemektedir. Enfeksiyonlara bağlı miyokardit veya yaşlanmayla ilişkili fibrotik değişiklikler allta yatan neden olarak öne sürülmüştür. Ancak, bu hastalığın ARVD'nin bir alt grubu olduğu da ileri sürülmektedir.<sup>[10]</sup> İdiyopatik miyokart fibrozu tanısı konan bir hastada ARVD'dekine benzer şekilde desmoplakin mutasyonunun saptanması bu görüşü desteklemektedir.<sup>[10]</sup> Aritmojenik sağ ventrikül displazisi ile idiyopatik miyokart fibrozu arasındaki en önemli morfolojik ayırım ölçütü, bu hastalarda yağ dokusu infiltrasyonunun yokluğudur. Ancak ARVD'nin alt grubu olan Carvajal sendromunda da yağ infiltrasyonu yoktur veya çok düşük düzeydedir. Bu nedenle, sadece yağ dokusunun yokluğuna dayanarak bu iki hasta grubunu birbirinden ayırmak doğru olmayacaktır.<sup>[4]</sup> Yağ dokusu bu hastalarda spesifik olmayan tamir sürecinin bir parçası olmakla birlikte, neden bazı hastalarda belirgin olup diğerlerinde olmadığı konusu henüz netlik kazanmamıştır.<sup>[10]</sup>

### Sonuç

Sol dominant aritmojenik ventrikül displazisi tanısı günlük pratiğimizde sıklıkla atlanabilecek klinik durumlardan biridir. Bu grup hastalarda ani ölüm riskinin yüksek olması nedeniyle bu ayırım özel önem kazanmaktadır. Hastanın öyküsünün ve özellikle aile öyküsünün iyi alınması, hastalığın başlangıç şekli, dikkatli laboratuvar incelemesi (EKG, eko, efor testi, Holter ve MRG gibi) ve en önemlisi bu grup hastalarla karşılaşabilecek hekim grubunun burada bahsedilen değişik klinik şekillerden haberdar olması tanıyı koymaya yardımcı olacaktır. Ancak, yukarıdaki tartışmadan da anlaşılacağı gibi, bu ayırımı kesin olarak yapmak her zaman mümkün olmamaktadır.

### KAYNAKLAR

- McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994;71:215-8.
- Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1512-20.
- Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, Cabezas JC, Common J, Purkis PE, et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet* 2000;9:2761-6.
- Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* 2004;13:185-94.
- Michalodimitrakis M, Papadomanolakis A, Stiakakis J, Kanaki K. Left side right ventricular cardiomyopathy. *Med Sci Law* 2002;42:313-7.
- De Pasquale CG, Heddle WF. Left sided arrhythmogenic ventricular dysplasia in sibs. *Heart* 2001;86:128-30.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sevdalis E, McKenna WJ. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. *Circulation* 2007;115:1710-20.
- Collett BA, Davis GJ, Rohr WB. Extensive fibrofatty infiltration of the left ventricle in two cases of sudden cardiac death. *J Forensic Sci* 1994;39:1182-7.
- Gallo P, d'Amati G, Pelliccia F. Pathologic evidence of extensive left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Hum Pathol* 1992;23:948-52.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2175-87.
- Okabe M, Fukuda K, Nakashima Y, Arakawa K, Kikuchi M. An isolated left ventricular lesion associated with left ventricular tachycardia-arrhythmogenic "left" ventricular dysplasia? *Jpn Circ J* 1995;59:49-54.
- Norman M, Simpson M, Mogensen J, Shaw A, Hughes S, Syrris P, et al. Novel mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112:636-42.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1813-21.
- Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation* 1996;94:983-91.
- Wada Y, Kasanuki H, Ohnishi S, Hosoda S. Left ventricular lesions in arrhythmogenic right ventricular dysplasia and 12-lead electrocardiographic findings. *J Cardiol* 1996;28:337-44. [Abstract]
- Bowles NE, Ni J, Marcus F, Towbin JA. The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:892-5.
- Fontaine GH, Fornès P. Letter regarding article by Norman et al, "novel mutation in desmoplakin causes

- arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy". *Circulation* 2006;113:e68-9.
18. De Cobelli F, Pieroni M, Esposito A, Chimenti C, Belloni E, Mellone R, et al. Delayed gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1649-54.
  19. Assomull RG, Lyne JC, Keenan N, Gulati A, Bunce NH, Davies SW, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J* 2007;28:1242-9.
  20. Davies MJ. The investigation of sudden cardiac death. *Histopathology* 1999;34:93-8.
  21. Bowker TJ, Wood DA, Davies MJ, Sheppard MN, Cary NR, Burton JD, et al. Sudden, unexpected cardiac or unexplained death in England: a national survey. *QJM* 2003;96:269-79.
  22. John BT, Tamarappoo BK, Titus JL, Edwards WD, Shen WK, Chugh SS. Global remodeling of the ventricular interstitium in idiopathic myocardial fibrosis and sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2004;1:141-9.