

Aritmojenik Sağ Ventrikül Kardiyomiyopatisi ve Tedavi Yaklaşımları

Dr. Ertan ÖKMEN, Dr. İzzet ERDİNLER, Doç. Dr. Neşe ÇAM
Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi, İstanbul

ÖZET

Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi (ASVK) özellikle sağ ventrikül serbest duvarını tutan, miyokardın fibro-lipomatöz infiltrasyonu ve sol dal blok paternli tekrarlama ventriküler taşikardi ile karakterize bir hastalıktır. Klinik belirtiler sağ ventrikülün yapısal, fonksiyonel anormallikleri ve ani ölüme kadar yol açabilen aritmilerden kaynaklanır. En sık ölüm nedeni ventriküler taşikardilerdir. Genç ani ölüm olgularının tekrar incelenmesi, ailelerinin taranmasıyla geniş bir klinik ve patolojik spektruma sahip olduğu ve ani ölüm etyolojisinde daha önemli bir yer aldığı saptanmıştır. Son yıllarda genetik alanında ilerlemelerin sonucu olarak hastalıktan sorumlu olan kromozom anormallikleri tespit edilmiştir. Hastalığın elektrokardiyografik, ekokardiyografik, magnetik rezonans görüntüleme, sağ kalp kateterizasyonu, histo-patolojik özellikleri ve tanı kriterleri oldukça açık bir şekilde tanımlanmıştır. Hayat kalitesini iyileştirmek, ani ölümleri önleyerek yaşam süresini uzatabilmek amacıyla çeşitli tedavi yöntemleri denenmiş olmasına rağmen, ASVK tedavisinde tam kür elde etmek günümüz tedavileri ile mümkün görünmemektedir. Ventriküler taşikardi ve ani ölümleri engellemek için sağ ventrikül tutulum derecesi ve hastalığın ciddiyetine göre farmakolojik tedavi ve cerrahi, ablasyon, takılabilir kardiyoverter defibrilatör (TKD) uygulaması gibi farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri kullanılmıştır. ASVK'nin progresif bir hastalık olması ve medikal, cerrahi ve ablasyon tedavileri ile yüksek tekrarlama oranı nedeniyle ICD uygulaması ventriküler taşikardi ve ani ölümleri önlemede gelecekte daha önemli rol oynayacaktır.

Bu derlemenin amacı hastalığın klinik bulgularını, son zamanlarda tanımlanan genetik özelliklerini, tanı, prognoz ve yeni tedavi yaklaşımlarını gözden geçirmektir.

Anahtar kelimeler: Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi.

Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi ilk kez 1977 yılında Fontaine ve ark. tarafından sağ ventrikül miyokardını tutan, dilatasyon, bölgesel hipokinetik alanlar ve sol dal bloğu örnekli ventriküler taşikardi ile karakterize ailevi bir hastalık olarak tanımlanmıştır (1,2). Sağ ventrikül serbest duvarı kısmen veya hemen hemen tamamen yağ ve fibröz doku ile yer değiştirmiştir (3,4). İnsidans ve prevalansı kesin

olarak bilinmemektedir. Daha önce kardiyak yakınması olmayan 65 yaşın altındaki ani ölümlerin kardiyak nedenlerini araştıran bir çalışmada sıklık %5 olarak bildirilmiştir (5). Aritmisi olan genç atletlerde %6, kardiyak arrest-ani ölüm atağı geçirmiş olan atletlerde ise %23 gibi yüksek bir sıklıkta saptanmıştır (6).

ETİYOLOJİ

Hastalığın edinsel (inflamatuvar, toksik veya iskemik) ve kalıtsal olduğu konusunda teoriler ileri sürülmektedir. Bazı araştırmacılara göre kalp kasında inflamatuvar hücrelere rastlanması ASVK'nin miyokardit sekeli olarak geliştiğini göstermektedir (7-11). Buna karşılık oldukça fazla ailesel olgular bildirilmiş ve hastalığın kalıtımının tam olmayan geçişli ve değişken iletilen otozomal dominant karakterde olduğu ileri sürülmüştür (12-16). Tek yumurta ikizlerinde hastalığın görülmesi genetik bozukluğu desteklemektedir (17). Kısa süre önce DNA "linkage" analizi ile Rampazzo ve ark(18) tarafından 14q23-q24, Ahmad ve ark. tarafından 3p23 lokalizasyonunda anormal genlerin bulunması ve bu lokalizasyonlar ile beraber kromozom 1, 2, 3, ve 14'te iki ayrı yerde olmak üzere toplam beş ayrı yerde bozuklukların tespit edilmesi sonucunda hastalığın kalıtsal olduğu fikri önemli ölçüde kabul görmüştür (19-22). Otozomal dominant iletilen bu kromozom bozukluklarının yanı sıra Yunanistan'ın Naksos adasında diffüz nonepidermolitik palmoplantar keratoderma ile beraber olan 17. kromozomda bozukluk ve otozomal resesif geçiş gösteren nadir bir formu da tanımlanmıştır (23,24). Genetik teknolojisinin hızla ilerlemesine rağmen henüz pre-klinik tanıda kullanılabilen bir genetik test yoktur.

SEMPTOM ve BULGULAR

Semptomatoloji ventriküler aritmiler ortaya çıkana kadar oldukça fakirdir. Klinik sağ kalp yetersizliği ancak çok ileri yaşlara erişen veya oldukça genç yaş

Alındığı tarih: 15 Mayıs 2000, revizyon 17 Ekim 2000
Yazışma adresi: Dr. Ertan Ökmen, Göztepe İstasyon Caddesi, Karanfil Sokak No: 8/3 Göztepe, İstanbul

ventrikül tutulumlu hastalarda oluşur. Sağ ventrikül serbest duvarının lokalize fibro-lipomatöz infiltrasyonu elektriksel uyarıların intraventriküler iletiminde gecikmesine ve fragmantasyonuna neden olmakta, sonuçta reentran mekanizma ile ventriküler aritmiler ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle hastalığın klinik belirtilerinden en önemlisi sağ ventrikül kaynaklı izole erken atımlardan devamlı ya da devamlı olmayan ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyona kadar değişen aritmilerdir. Hastalığın semptom ve bulguları arasında göğüs ağrısı ve nadir olmayarak kendiliğinden olan veya uyarılabilen supraventriküler taşiaritmilere de rastlanmaktadır (25,26). ASVK'li 35 yaşın altında ani ölen olgular üzerinde yapılan bir araştırmada hastaların çoğunun çarpıntı, ventriküler aritmi veya senkop hikayeleri olduğu saptanmıştır (27,28). Genç hastalarda fizik muayene genellikle normaldir. Sağ ventrikül genişlemesini düşündüren sol prekordiyumda aktivite artışı alınabilir. Tele-röntgenografide minimal kalp genişlemesi veya ileri evrelerde belirgin kardiyomegali saptanabilir.

ANİ KARDİYAK ÖLÜM

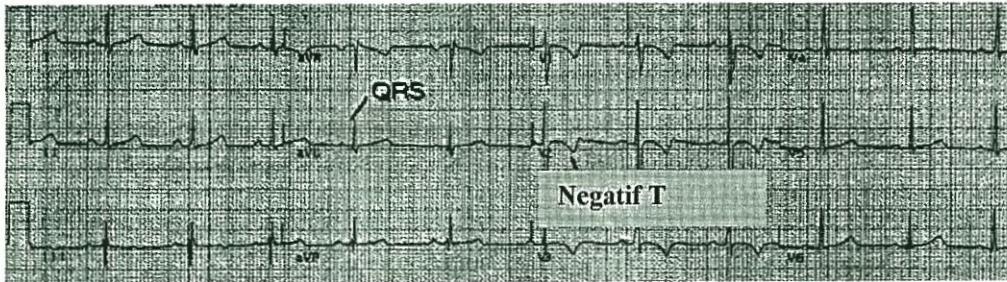
Ani kardiyak ölüm hastalığının ilk belirtisi olabilmektedir (3,29). Nava İtalya'da hastalığın prevalansının yüksek olduğu bir bölgede kardiyak arrest atağı geçirmiş 268 genç hastanın taramasında 108 hayatta kalan, 18 ölen olguda ASVK saptanmıştır (30). Bu araştırmada geniş sağ ventrikül ve sık ventriküler taşikardili olgulardan sadece ventriküler erken atımlı olgulara kadar değişik klinik spektrum gözlenmiştir. ASVK' de ani ölüm sıklığı konusunda oldukça farklı bildiriler mevcuttur. Bu durum hastalığın kalıtsal olması nedeniyle bölgesel prevalansındaki değişikliklerden kaynaklanıyor olabilir. Örneğin hastalığın sık rastlandığı İtalya'nın Veneto bölgesinde 35 yaşın al-

tındaki ani ölen 60 hastadan 12'sinin (%20) sağ ventrikül displazisi nedeni ile kaybedildiği saptanmıştır (31). Bu hastalardan hiçbirine ölmeden önce tanı konamamıştır. Fransa'nın Lyon kentinde ani ölüm nedeni ile otopsi yapılan 65 yaşın altındaki 1000 hastanın 50'inde (%5) ASVK olduğu saptanmıştır (32). Bu oranların aksine ABD'nin Maryland kentinde 15-35 yaş arasında ani ölen 547 hastadan sadece 3'ünde (%0.55) ASVK saptanmıştır (33). ASVK'de ani aritmik ölümlerin çoğu kez egzersiz esnasında olduğu gözlenmiştir (31,34). Buna ilave olarak düzenli olarak ağır sportif aktiviteleri olan hastalar daha erken yaşlarda semptomatik olmakta ve ani ölümlere de atletik olmayan ASVK hastalarına oranla daha sık rastlanmaktadır (35). Egzersiz esnasındaki bu yüksek ani ölüm insidansı, egzersizde daha da gerilen dilate sağ ventrikül fiberleri üzerine artmış katekolaminlerin etkisine bağlı olabilir. Sağ ventriküler dilatasyonun egzersiz esnasında artmasından pulmoner rezistansın periferik rezistansdan daha az düşmesi sorumlu tutulabilir (36).

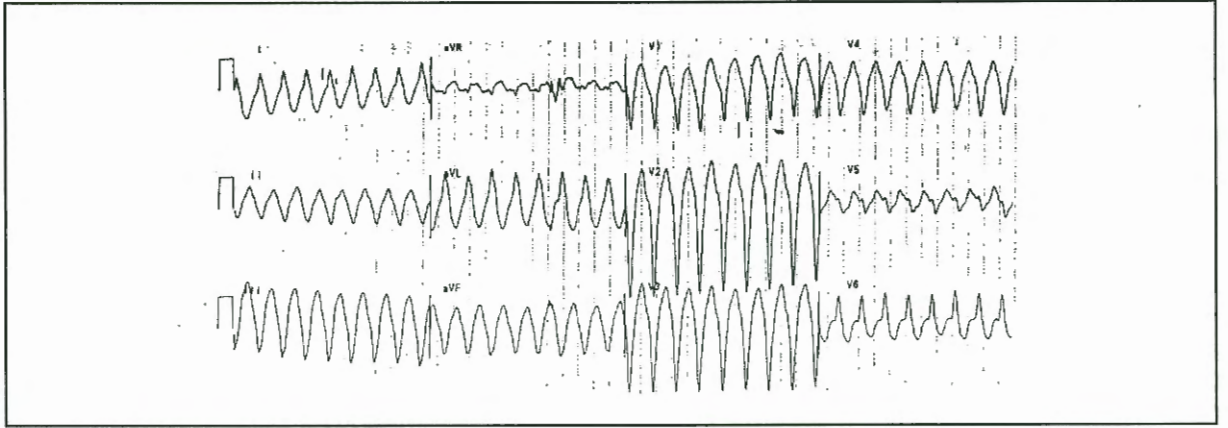
LABORATUVAR BULGULARI

Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografide özellikle semptomatik aritmisi olan hastalarda V₁ ve V₂ derivasyonunda bazen de V₆ derivasyonuna kadar T dalga inversiyonu görülebilir (37) (Şekil 1). Ventriküler taşikardi sağ ventrikülden kaynaklandığından sol dal bloklu şekildedir (Şekil 2). QRS kompleksi paryetal blok nedeni ile V₁, V₂ veya V₃'te genişlemiştir (38). ASVK'li 50 hastalık bir seride kontrol grubu ile karşılaştırıldığında V₁, V₂, V₃ te QRS süresinin 110 ms'n'den uzun olması ve V₂'de T dalgasının negatif olması tanı kriteri olarak alındığında %84 sensitivite ve %100 spesifite



Şekil 1. ASVK'de EKG bulgusu olarak V1-V3 (T) dalga inversiyonu



Şekil 2. Sol dal bloklü ventriküler taşikardi atağı

elde edilmiştir (38). Ayrıca QRS süresi oranının $(V_2 + V_3)/(V_4 + V_5) > 1.2$ olması da oldukça spesifik bulunmuştur (39). Bu kriterin aynı zamanda ASVK' nin sağ ventrikül çıkışı yolu taşikardilerinden ayırıcı tanısında faydalı olduğu saptanmıştır (40). Olguların %5-30' unda V1' de QRS kompleksinin sonunda gecikmiş sağ ventrikül aktivasyonunu gösteren "epsilon" dalgası olarak adlandırılan küçük amplitüdümlü bir dalga görülebilir.

Sinyal Ortalamalı Elektrokardiyografi (SOEKG)

Sağ ventrikül tutulum derecesi ile SOEKG' deki anormallik derecesi arasında doğru orantı mevcuttur (41,42). SOEKG genellikle devamlı ventriküler taşikardili ve özellikle superior QRS akslı VT' si olan hastalarda belirgin derecede anormaldir (41). Oselladore ve ark. ventriküler fibrilasyonlu ASVK hastalarında %71, devamlı VT' li hastalarda %71, devamlı olmayan VT' li hastalarda %40 ve ventriküler erken atımları olan hastalarda %51 oranında anormal SOEKG bulguları saptamışlardır (41). Aynı araştırmacının hastalığın lokalize formlarda sadece %32 oranında anormal SOEKG bulguları saptaması ise sağ ventrikül tutulum derecesi ile bu anormalliğin doğru orantılı olarak değiştiğini desteklemektedir. Bu nedenle pozitif SOEKG bulgusu tanıda yardımcı olmakla beraber hafif derecede sağ ventrikül tutulumu olan hastalarda daha az sıklıkta rastlanması major tanı kriteri olarak kullanımını engellemektedir.

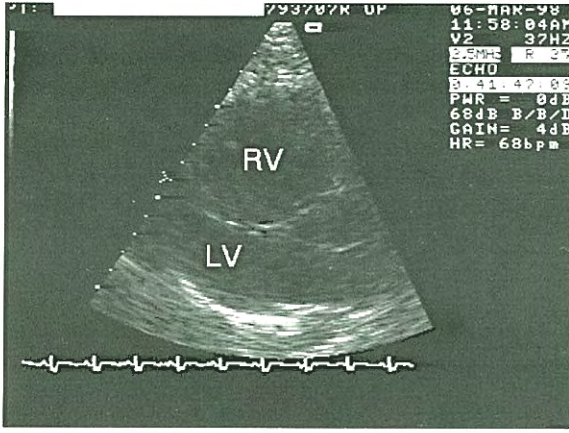
Ventrikülografi

Sağ ventrikül serbest duvarının tam kalınlığını içeren biyopsiler dışında kontrast ventrikülografi en kesin standart tanı testi olarak gözükmektedir (43). İn-

celeme genellikle 30° sağ anterior oblik ve 60° sol anterior oblik açılardan görüntü alınarak uygulanır. Ventrikülografide lokalize sağ ventrikül anevrizmaları, diyastolik şişkinlikler ile beraber olan akinetik veya diskinetik alanlar görülür. Trabekülasyonda düzleşmeler ve sağ ventrikülün ciddi segmental dilatasyonu ve artmış sağ kalp basınçları anjiyografik değerli bulgulardır (44). Tanının kesinleştirilmesinde sağ ventriküler anjiyografi altın standart olarak kabul edilmekle birlikte sağ ventrikül volümünün normal olduğu ya da sınırlı bir bölgede hafif-orta derecede duvar hareket bozukluğunun bulunduğu durumlarda değerlendirme güçlükler içermektedir. Bu nedenle klinik olarak şüphelenilen ancak minimal anjiyografik anormallikleri olan hastalarda ASVK tanısı koymak oldukça zordur. Sağ ventrikülografinin ölçüsel değerlendirmelerinde bilgisayar destekli analitik sistemlerin geliştirilmesi bu gibi sınırdaki anjiyografik bulguları olan hastalarda tanıyı kolaylaştıracaktır.

Ekokardiyografi

Ekokardiyografik olarak genişlemiş sağ ventrikül ancak ilerlemiş formlarda saptanabilir (Şekil 3). Manyeri sağ kalp kateterizasyonu ve anjiyografiyi standart olarak iki boyutlu ekokardiyografinin hastalığı tanımda özgüllük ve duyarlılığını araştırmış ve ekokardiyografide ASVK şüphesi olan 44 hastadan 14' ünde tanıyı anjiyografi ile onaylamıştır (45). Sağ ventrikül ile sol ventrikül diyastol sonu çapları oranı > 0.5 olması ise %86 duyarlılık ve %93 özgüllük vermiştir. Scognamiglio özellikle tarama testi olarak ekokardiyografinin değerini araştırdığı çalışmada aile üyelerinden ani ölen veya otopsi ile bir aile üyesinde ASVK tespit edilen 77 hastanın 34' ünde eko-



Şekil 3. Ekokardiyografide sağ ventrikül dilatasyonu

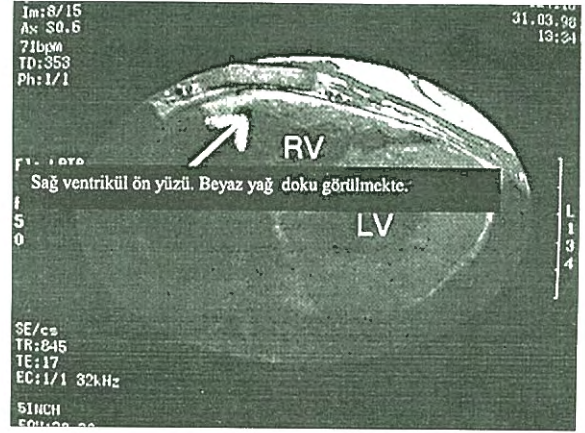
kardiyografide ASVK düşündürülen bulgulara rastlamıştır (46). Transözofajiyal ekokardiyografi duvar hareket anormalliklerini tanımda ve sağ ventrikül değerlendirilmesinde çeşitli zorluklar içeren transtoraksik yaklaşımdan daha faydalı olabilir (47,48). Özellikle transözofajiyal yaklaşımla kombine üç boyutlu ekokardiyografinin tanıdaki doğruluğu arttırmada değerli olduğu bildirilmiştir (49,50).

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MR)

Hastalığın MR bulguları miyokardın yağ doku ile yer değiştirdiğini gösteren yüksek yoğunluklu alanlar, sağ ventrikül çıkış yolunda ektazi, diskinetik şişkinlikler, sağ ventrikül dilatasyonu, incelmeleri ve sağ atriyum genişlemesi olarak sıralanabilir (51). MR görüntüleme sağ ventrikül anatomisini, hacimlerini ve doku karakterizasyonunu göstermesi yanında duvar fonksiyonu hakkında da bilgi vermesi açısından değerlidir (52). İncelmiş miyokardın net olarak belirlenmesini de sağlar (53). Normal ventrikül kas yapısı MR'da gri renk verirken yağ doku beyaz alanlar olarak gözlenmektedir (Şekil 4). Duvar hareketlerini de gösteren "cine MR" miyokardın lokalize diskinetik segmentlerini göstermede değerlidir (54).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Elektron tanecikli BT'nin ASVK'de sağ ventrikülün morfolojisini ve fonksiyonunu değerlendirmede noninvaziv değerli bir test olduğu ileri sürülmüştür (55). Karakteristik BT bulguları olarak epikardiyal yağ dokusunda artış, trabekülasyonlarda düzleşme, sağ ventrikül serbest duvarında düzleşme ile beraber şiş-



Şekil 4. Magnetik rezonans görüntülemesinde fibrolipomatöz infiltrasyon

kinleşme ve intramiyokardiyal yağ birikimleri şeklinde tanımlanmıştır. Bir araştırmada ASVK hastalarında bu bulgulardan artmış epikardiyal yağ doku %86, trabekülasyonlarda düzleşme %71, sağ ventrikül serbest duvarında şişkinleşme %79 ve intramiyokardiyal yağ birikimleri %50 oranında saptanırken; ASVK olmadan izole sağ ventrikül genişlemesi olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda bu bulgular hiç gözlenmemiştir (56).

Histopatoloji

Biyopsi bulguları sağ ventrikülün tutulum derecesi ile değişkenlik gösterir. Nava ani ölümle 3 bireyi kaybedilen bir ailede toplam 29 kişiden 14'ünde biyopside hafif lokal fibro-lipomatöz infiltrasyondan sağ ventrikülün generalize tutulumuna kadar değişen histo-patolojik görünüm saptamıştır (12). Septal ve sol ventrikül tutulum nadiren görülür (27,57). Biyopsi patolojik değişikliklerin nadiren saptandığı septumdan yapılması nedeni ile tanıyı kesinleştirmede duyarlı değildir. Karakteristik olarak tutulan sağ ventrikül serbest duvarı ise incelmeleri nedeni ile perforasyon riski taşıdığından pek tercih edilmez. Septum ve serbest duvarın birleşim yerinden yapılan biyopsi duyarlılığı artırabilir (58). Miyokard liflerinin fibro-adipöz doku ile yer değiştirmesi şeklinde olan histopatolojik değişimler subepikardiyumdan başlamaktadır. Bu nedenle fokal lezyonlar erken dönemde endokardiyal biyopsi ile her zaman tespit edilemeyebilir (29). Bu sınırlamaları nedeniyle miyokardiyal biyopsi pratikte tanı kesinleştirmede rutin olarak önerilen bir metod değildir.

Patolojik bulgulardan en çarpıcı olanı diffüz yada segmenter olarak sağ ventrikül serbest duvarında miyokardiyumun kaybı ve yağ doku ile yer değiştirmesidir. Sadece subendokardiyal bölgeler korunmuştur. Bu katmanlar sıklıkla dissekan fibrozis ile işgal edilmiştir. Miyositler değişken derecelerde yağ doku içinde epikardiyal ve orta mural tabakada fibrozis ile çevrelenmiş ya da içiçe geçmiştir (59). Elektron mikroskopisinde ise ilave olarak hem sağ hem de sol ventrikülde anormal (atenüe olmuş, düzleşmiş) interkale diskler ve azalmış Z bandı materyali (desmin) şeklindeki değişiklikler tanıda faydalı olabilir (60). Miyokarditi düşündürülen bulgular hastaların yaklaşık 2/3'ünde gözlenir. İnflamatuvar fenomen varlığında klinik, hiperakut miyokardit, fulminan kalp yetersizliği yada klinik bulgu vermeden tamamen iyileşebilecek şekilde değişkendir. Hastalığın ileri formlarında inflamatuvar değişiklikler genellikle hem sağ hem de sol ventrikülde gözlenir. ASVK hastalarının miyokardite daha hassas oldukları ve sıklıkla yukarıda bahsedilen histolojik bulgulara miyokarditin de eklendiği düşünülmektedir (4,61). Apoptozis veya programlı hücre ölümü sadece minör fibrozis oluşturur. Kalbin yağ doku ile yer değiştirmesinin nedeni hala açıklanamamıştır, ancak miyokarditten bağımsız görünmektedir.

TANI

Hastalığın tanı kriterleri yukarıda bahsedilen klinik ve laboratuvar bulguları esas alınarak Avrupa Kardiyoloji Derneği Miyokardiyal ve Perikardiyal Hastalıklar Çalışma Grubu ve Dünya Kalp Federasyonu Kardiyomiyopati Bilimsel Komitesi tarafından standardize edilmiştir (62). Tanı yapısal, elektrokardiyografik, aritmik ve genetik faktörlere dayanan major ve minör kriterlerin varlığına dayanmaktadır. İki majör kriter veya bir majör kriter beraberinde iki minör kriter veya farklı gruplardan dört minör kriter varlığı tanı için yeterlidir.

I) Global ve/veya bölgesel disfonksiyon ve yapısal değişiklikler (ekokardiyografi, anjiyografi, magnetik rezonans, veya radyonüklid anjiyografi ile tespit edilen)

Majör: Ciddi sağ ventrikül dilatasyonu ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olmadan ya da sadece hafif derecede sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ile beraber sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azal-

ma. Lokalize sağ ventrikül anevrizmaları, diastolik şişme ile beraber olan akinetik veya diskinetik alanlar. Sağ ventrikülün ciddi segmenter dilatasyonu.

Minör: Hafif global sağ ventrikül dilatasyonu ve/veya sol ventrikül fonksiyonu normalken sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma. Sağ ventrikülün hafif segmenter dilatasyonu. Sağ ventrikül bölgesel hipokinezisi.

II. Duvarların doku karakterizasyonu

Majör: Endomiyokardiyal biyopside fibröz-yağ doku ile miyokardiyumun yer değiştirmesi.

III. Repolarizasyon Anormallikleri

Minör: Sağ prekordiyal derivasyonlarda (V₂ ve V₃) ters dönmüş T dalgaları (12 yaşından büyük ve sağ dal bloğu olmayan hastalarda).

IV. Depolarizasyon/İleti anormallikleri

Majör: Sağ prekordiyal derivasyonlarda (V₁-V₃) epilon dalgaları olması veya QRS kompleksinin lokalize uzaması (>110 msn).

Minör: Sinyal ortalamalı EKG' de geç potansiyel varlığı.

V. Aritmiler

Minör: EKG, holter, egzersiz testinde sol dal bloklü ventriküler taşikardi. Holterde sık ventriküler erken atımlar (>1000/24 saat).

VI. Aile hikayesi:

Majör: Nekropsi ya da cerrahi ile kanıtlanmış ailevi hastalık.

Minör: Ailede sağ ventrikül displazisinden kaynaklandığı şüphesi olan 35 yaşın altında ani ölüm hikayesi. Aile bireylerinde yukarıda bahsedilen kriterlerle tanı konmuş olan ASVK hastalığı olması.

DOĞAL SEYİR ve PROGNOZ

Hastalığın seyrinde hemodinamik ve anjiyografik olarak giderek kötüleşme dokümanite edilmiştir (29). Prognoz tutulan miyokard kitlesi ile orantısız olarak kötüleştiği görülmüştür. Marcus (3), Leclercq (63) ve Blömstrom-Lunqvist' in (57) serilerine göre monomorfik VT' li hastaların uzun süreli prognozları daha

iyidir. Bu vakalarda ani ölüm oranı sol ventrikül hastalığı olan VT' li hastalarla karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur. Doğal seyir elektriksel dengesizlik ve ventriküler disfonksiyon derecesine bağlıdır. Kardiyak aritmiler herhangi bir evrede ortaya çıkabilir. Progresif miyokardiyal kayıp kontraktıl gücü zayıflar ve ventriküler disfonksiyon, ardından kalp yetersizliğine neden olabilir. Klinikopatolojik evreler sağ ventrikülde yapısal değişikliklerin olduğu gizli faz, minör ya da orta derecede ventriküler aritmiler, sol ventrikül tutulumunun olmadığı aşikar elektrik bozukluk, aşikar sağ ventrikül fonksiyonel ve yapısal anormallikleri, nispeten korunmuş sol ventrikül disfonksiyonu yanında (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu > %40) sağ ventrikül global disfonksiyonu ve son evre de genellikle olaya katılan miyokardit sonrasında sol ventrikül tutulumunun ilave olması ile biventriküler pompa yetersizliği şeklinde sıralanabilir. Progresyonun hızı ve semptomların ciddiyeti hastadan hastaya oldukça değişmekte ve buna genetik ve çevresel faktörlerin katıldığı düşünülmektedir. Peters 121 hastanın 12 yıllık takibinde izole sağ ventrikül yetersizliği, biventriküler dilatasyonu ve pompa yetersizliğinin gelişimini öngörmede 12 derivasyonlu EKG de komplet sağ dal bloğu gelişimini noninvaziv güçlü bir belirleyici olarak saptamıştır (64). ASVK' de mortalitede en önemli neden yıllık oranı %2-3 olan ani aritmik ölümdür. Sağ ventrikül dilatasyonu, EKG' de depolarizasyon ve repolarizasyon anormallikleri, rekürrent aritmik olaylar ve sol ventriküler tutulumun prognoz açısından olumsuz risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir (65).

TEDAVİ

Hayatı tehdit edici aritmilerin klinik bulguları tam olarak bilinmediğinden, hangi hastaların nasıl tedavi edilmesi gerekliliği ile ilgili kesin kurallar yoktur. Bunun yanı sıra farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavinin etkinliğini değerlendirecek yöntemler de kesin olarak tanımlanmamıştır. Bu nedenle bu konuda iyi hazırlanmış rehberler yoktur ve tedavi stratejisi büyük oranda merkezlerin kendi lokal deneyimlerine dayanmaktadır.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Hayatı tehdit edici aritmileri olmayan hastalar genellikle empirik olarak beta blokerler, sotalol, flekainid,

propafenon ve amiodaron tek başına veya kombinasyonları ile tedavi edilir. Amiodaron ile beraber sınıf I antiaritmik ilaçlar ve/veya beta blokerler tedavide en sık kullanılan kombinasyonlardır. Devamlı ventriküler taşikardili olan veya ventriküler fibrilasyon atağı geçirmiş olan hastalarda ise programlı ventriküler stimülasyon ile beraber bir dizi ilaç testi yapılarak en etkin tedavinin seçilmesi önerilmektedir. Ancak bu şekilde belirlenen antiaritmik tedavi aritmileri nispeten önlemekle birlikte ani ölümleri engelleyememektedir. Medikal tedavi bir çalışmada ancak %50 hastada VT'yi kontrol etmede etkin bulunmuştur (66). Benzer şekilde Marcus kombine veya tek antiaritmik ilaç ile 24 olgudan 12' sinde başarısız yanıt almış ve bunun üzerine bu hastalara cerrahi tedavi denemiştir (3). Leclercq 45 hastada sınıf I antiaritmik denemiş ve sadece 9 (%20) hastada başarı elde etmiş, 21 hastada beta bloker ile tedavide sadece 7 (%33), 24 hastaya ise amiodaron uygulamış ve 8 hastada (%33) başarı elde etmiştir (63). Sınıf I antiaritmik ilaçlarla beraber beta bloker kombinasyonunda %35, sınıf I ile amiodarone kombinasyonunda %54, amiodarone ve beta bloker kombinasyonu uyguladığı 6 hastanın ise tümünde başarı elde etmiştir. Cerrahi ile kombine ilaç kullanımı ise hastaların %66' sında aritmi supresyonu sağlamıştır. ASVK hastalarında amiodaronun ablasyon tedavisinden sonra atak sayısını azaltmada etkin bir şekilde kullanıldığı bildirilmiştir (67). Benzer şekilde son yıllarda tek başına sotalol ile başarılı sonuçlar elde edilirken, özellikle TKD yerleştirilen hastalarda sotalol tedavisinin tekrarlayan aritmileri önlemede ve defibrilasyon sayısını azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir (66). ASVK' nin ileri formlarında farmako-dinamik açıdan uygun tedaviye rağmen aritminin kendiliğinden yeniden ortaya çıkması veya elektrofizyolojik çalışma sırasında ventriküler taşikardinin indüklenebilmesi olarak tanımlanan ilaç rezistansı ciddi bir problemdir. İlaçların ventriküler taşikardileri önlemede etkisiz olabilmesi, tedavi altındayken dahi ani ölümlerin görülmesi (68), tolere edilemeyen yan etkiler oluşturması, genç ve aktif hastalarda uzun süreli ilaç tedavisinin istenmeyebileceği, amiodaron gibi oldukça etkili bir ilacın uzun süreli tedavide yan etkiler nedeni ile bırakılması medikal tedavinin sınırlamalarını oluşturmaktadır. Ancak diğer tedavi yöntemlerinin başarısının artırılması ve tekrarlama riski nedeni ile seçilen tedavi yöntemi ne olursa olsun tüm hastalarda ilaç kullanımı endike gözükmemektedir.

CERRAHİ TEDAVİ

Sağ ventrikül serbest duvarının lokalize fibro-lipomatöz değişimi, normal elektriksel uyarıların intra-ventriküler iletiminde gecikmesine ve fragmantasyonuna neden olmakta ve bunun sonucu olarak da sol dal bloğu örneğinde reentrant ventriküler taşikardiler oluşmaktadır (3,69). Bu morfolojik substratın tanınması, medikal tedavinin yanında reentri halkasını kıracak veya aritmojenik sağ ventrikül miyokardiyumunu izole edecek cerrahi yöntemlerin denenmesine ve geliştirilmesine yol açmıştır. Cerrahi girişim epikardiyal haritalama ile normal sinüs ritmi sırasında geç aktivasyon, VT esnasında ise erken aktivasyon gösteren odakların saptanması (70) ve bu odakların etrafına bir veya daha fazla ventriküler insizyon uygulanması şeklindedir (71-73). Ancak bu amaçla yapılan basit ventrikülotomi beklendiği kadar başarılı olmamıştır. Marcus ve ark. kombine veya tek antiaritmik ilaç ile 24 vakadan 12' sinde başarısız yanıt alınması üzerine cerrahi tedavi uyguladıkları ve ortalama 3 yıl takip ettikleri 12 hastanın 8' inde hiç tekrarlama saptamamış veya en fazla bir ventriküler taşikardi atağı saptamışlardır (3). Opere edilen hastalardan biri operasyon sonrası beşinci gün, diğeri ise geç dönemde (operasyondan 30 ay sonra) kalp yetersizliği nedeni ile kaybedilmiştir. Ventriküler taşikardi ve erken atımlarda görülen polimorfizm, potansiyel aritmi odaklarının çok sayıda olduğunu ve hastalığın generalize olduğunu göstermektedir (71). Bu nedenle ileri formlarda taşikardi odaklarının çok sayıda olması ve diffüz olarak anormal sağ ventrikül varlığı lokalize cerrahi girişimin başarısını azaltmaktadır. Sağ ventrikülün herhangi bir noktası potansiyel olarak aritmi kaynağı olabilmesi nedeni ile sağ ventrikül serbest duvarının total diskonneksiyonu şeklinde ventrikülotomi uygulanması, ardından tekrar sütüre edilmesi ve böylece oluşturulan skar dokusu sayesinde anormal elektriki aktivitenin sağ ventriküle sınırlandırılması şeklindeki geniş bir cerrahi yaklaşımın daha etkin tedavi olabileceği gösterilmiştir (74). Bu girişimin uygulandığı iki olguda kalp yetersizliği ve ölüm gelişmezken olgulardan birinde başarılı girişimin sayesinde post-op 3. haftada gelişen ventriküler taşikardinin sağ ventrikül serbest duvarında sınırlı kaldığı ve hemodinamik bozukluk yapmadığı saptanmıştır (74). Bu tedavi yönteminde kesin başarı elde etmek için interventriküler septumun aritmojenik odak içermediği gösterilmelidir.

RADYOFREKANS KATETER ABLASYONU

Radyofrekans kateter (RF) ablasyonu çoğu supraventriküler taşikardilerde ve bazı ventriküler taşikardilerde birinci seçenek küratif tedavidir. Özellikle yapısal kalp hastalığı olmayan idiyopatik sol VT ve sağ ventrikül çıkış yolu taşikardilerinde RF kateter ablasyonu ile yüksek derecede kür elde edilmektedir (75). Kateter ablasyonu ilaç tedavisi etkisiz olan yada ciddi yan etkilere yol açan, elektrofizyolojik çalışmada ventriküler taşikardi indüklenemediği için uygun ilaç seçimi yapılamayan ciddi ventriküler aritmili hastalarda düşünülmelidir. Son yıllarda ASVK hastalarında kateter ablasyon tedavisinin oldukça etkin olduğu konusunda önemli araştırmalar mevcuttur (76,77). Leclercq ve ark. ASVK tedavisinde ablasyon ile 10 vakadan 8' inde primer başarı sağlamışlar ve major komplikasyon ile karşılaşmamışlardır (77). Buna karşılık yine Leclercq ve ark. 58 ASVK hastasından 17' sine cerrahi veya kateter ablasyonu uygulayarak 14 hastada primer supresyon sağlarken, 10 vakada VT tekrarlamış ve kateter ablasyon tekniğiyle sadece 5' inde tekrar başarı elde edebilmişlerdir (78). Fontaine ve ark. ise (67) ortalama 45 ay takip ettikleri 15 hastaya ablasyon uygulamış, 3 aylık takipte 8 hastada spontan veya indüklenebilen VT nüksü gözlemişlerdir. Bu hastalarda tek girişimden sonra %46 ablasyon başarısı elde edilirken ilk girişimde başarılı olunamayan 8 hastaya tekrar ablasyon tedavisi denenmiş, sonuçta ikinci girişimle beraber vakaların %69' unda başarı elde edilmiştir. Ablasyondan sonra uygulanan ilaç tedavisi ile beraber 3 hastada daha başarı elde edilirken başarı oranı %92 ye çıkmıştır. Buna karşılık geç dönemde 13 hastadan 5' inde rekürrens saptanmıştır (%38). Reentran halkanın yerinin bulunmasında ve ablasyonun başarılı bir şekilde uygulanmasında elektrofizyolojik çalışmada "entrainment" haritalamanın ASVK hastaları için de etkili ve kolay bir yöntem olduğu gösterilmiştir (79). Bu haritalamadan elde edilen sonuçlarla reentran halkaların triküspit anulus ve sağ ventrikül çıkış yolunda kümelenmediği gösterilmiştir. Yine ASVK' de çok sayıda aritmojen odak içeren bir anevrizmatik VT' nin kritik çıkış yolunun endokardiyal haritalama ile bulunması ve bu kritik noktanın ablasyonu ile geniş bir alandan kaynaklanan VT' nin izole edilebileceği gösterilmiştir (80). Ablasyon ASVK' de palyatif bir tedavi yöntemidir ve sıklıkla tekrarlar gözlenir (81). Manyetik rezonans görüntüleme ile sağ ventrikülün

tutulum derecesi ve duvar kalınlığının belirlenmesi (özellikle ablasyonda perforasyon ve tamponad riski nedeni ile) ve çok ince sağ ventrikül duvarı olan hastalarda ablasyon yerine amiodarone gibi bir antiaritmik ilaç ya da TKD implantasyonu tercih edilmesi ablasyon girişimindeki komplikasyonları önleyebilir.

TAKILABİLİR KARDİYOVERTER DEFİBRİLATÖR UYGULAMASI

Yaş arttıkça diffüz formların insidansında artma, klinik kalp yetersizliğinin sadece 50 yaşından büyük hastalarda görülmesi, bazı vakalarda hemodinamik ve anjiyografik progresif değişikliklerin de doküman- te edilmesi (29), Higuchi'nin çok uzun süre (16 yıl) takip ettiği vakadaki kötüye gidiş (82) ve sol ventrikülün de işin içine katılabileceğini gösteren araştırmalar (2) hastalığın progresif olduğunu gösteren kanıtlardır. Prognozun iyi olmaması, aile öykülerinde ani aritmik ölüm varlığı, medikal tedavi altında iken bazı hastaların ani ölüm ile karşı karşıya kalmış olmaları (68) antiaritmik tedavide aritminin tekrarlaması, cerrahi tedavide ise özellikle lokalize girişimlerden sonra zamanla başka bir aritmojenik odağın ortaya çıkabilmesi, bazı total diskonneksiyon yapılmış olan olgularda dahi tekrarların gözlenmesi (67) ablasyon tedavisinde de tekrarların görülmesi ve seyrek olmayarak ikinci kez ablasyon tedavisine ihtiyaç duyulması (63,67) bu hastalar için etkin tedavi yöntemi bulunması gereğini doğurmuştur. Bu nedenlerle son yıllarda endikasyonları oldukça genişleyen ve belki de ani aritmik ölümü önlemede en etkin yöntem olduğu gösterilen (83-86) TKD implantasyonu giderek artan oranda tercih edilen tedavi yöntemi olmuştur. Mark ve ark.(66) ASVK' li 12 hastadan 8' inde TKD implantasyonunun ventriküler taşikardi ataklarına uygun tedavileri verdiği ve etkin bir koruma sağladığını saptamışlardır. Yeni antitaşikardik "pacing" algortimaları uygunsuz defibrilasyonların önlenmesi ve defibrile etmeden taşikardiyi kırma gibi avantajlar da sağlamaktadır (87). Breidhert 12-36 ay süre ile takip ettiği ASVK ve uzun QT nedeni ile TKD takılmış olan hastaların %50' sinde TKD' nin uygun tedavi oluşturduğunu saptamıştır (88). Özellikle kardiyak ölümden sağ kalmış hastalarda, hemodinamik bozulmaya yol açan VT' si olan hastalarda ve elektrofizyolojik çalışma ile tekrarlanabilir klinik ventriküler taşikardi uyarılamadığında, TKD uygulaması birinci

seçenek tedavidir (85). İndüklenebilen ventriküler taşikardi, ardarda yapılan testlerde ilaçların etkisiz olduğunun gösterilmesi, kardiyak ölüm atağı geçirmiş olmak, sinyal ortalamalı EKG' de geç potansiyellerin varlığı tekrarlayan taşiaritmilerin ortaya çıkışında risk faktörleridir (90). Ani ölüm için risk faktörleri olarak ise hastalığın senkop ya da ani ölüm atağı ile kendini göstermesi (4) veya ileri derecede sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu (91) olması ileri sürülmüştür. TKD yerleştirilmesinde sağ ventrikül kas kitlesinin ileri derecede fibro-lipomatöz değişimi nedeni ile optimal olmayan "sensing" (R dalga amplitüdünün düşük bulunması), pil eşik değerlerinin yüksek olması (66), oldukça geniş ve ince sağ ventriküle elektrod yerleştirilmesindeki zorluklar (88) şeklinde kısıtlamalar mevcuttur.

KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİ

Kalp yetersizliği gelişiminde standart sağ kalp yetersizliği ve ileri evrelerde olaya katılan sol kalp yetersizliği tedavilerinin yanında engellenemeyen ventriküler aritmiler ve ileri kalp yetersizliği durumlarında kalp transplantasyonu bir seçenektir (92). Transplantasyon sonrasında hastalığın nasıl seyrettiği ve transplante edilmiş kalpte tekrarlama olasılığı konusunda henüz kesin bilgiler mevcut değildir.

SONUÇ

ASVK ailevi geçiş nedeni ile etkilediği popülasyon aslında saptandığından daha fazla olan, morfolojik olarak çoğu kez ileri formlarında olmadığından tanınması güç olan, geniş klinik ve patolojik spektrumlu, kötü prognozlu bir hastalıktır. Hastalığın çok değişik formlarda olması tanıyı güçleştirmektedir. Genetik olarak kromozomal bozukluklardan kaynaklandığı gösterilmiştir. ASVK hastalarında görülen ventriküler taşikardi sıklıkla ilaç tedavisine dirençli ve hayatı tehdit eden ataklar halindedir. Hastalık sol ventrikülü de tutacak şekilde progresif seyirlidir. Farmakolojik tedavi, cerrahi veya ablasyon tedavisi seçilmiş hasta gruplarında başarılı sonuçlar vermektedir. Ancak tekrarlama riski nedeni ile hastaların sınırlı derecede fayda görmesi ve ani ölümlerin önlenememesi daha etkin bir tedavi girişimi gereğini doğurmuştur. Günümüz teknolojisi ile ani ölümün önlenmesinde etkin, güvenilir, kolay uygulanan TKD

implantasyonunun daha geniş profilaktik kullanım alanı bulacağı ve hastalığın prognozunun iyileştirilmesinde önemli bir yeri alacağı görülmektedir. Kromozom anormalliklerinden kaynaklandığı gösterilmiş olan bu hastalıkta küratif tedavinin, son yıllarda hızla ilerleyen genetik teknolojisi ve gen tedavisi ile yakın gelecekte mümkün olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. **Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, et al:** Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia. Study of mechanism and selection for surgery. In re-entrant arrhythmias. Edited by Kulbertus H. Lancaster, Baltimore University Park Press, 1977; 334-6
2. **Fontaine G, Guiraudon G, Frank R:** Mechanism of ventricular tachycardia with and without associated chronic myocardial ischemia: surgical management based on epicardial mapping. In innovations in diagnosis and management of cardiac arrhythmias, edited by Narula OS, Baltimore, Williams and Wilkins, 1979; 516
3. **Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al.:** Right ventricular dysplasia: A report of 24 adult cases. *Circulation* 1982; 65: 384-98
4. **Marcus FI, Fontaine GH:** Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy: A review. *PACE* 1995; 18: 1298-314
5. **Loire R, Tabib A:** Unexpected sudden cardiac death. An evaluation of 1,000 autopsies. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1996; 89: 13-18
6. **Furlanello F, Bertoldi A, Dallago M, et al:** Cardiac arrest and sudden death in competitive athletes with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 331-5
7. **Fontaine G, Fontaliran F, Lascault G, et al:** Congenital and acquired right ventricular dysplasia. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1990; 87: 915-20
8. **Fontaine G, Fontaliran F, Linarez Cruz E, Chomette G, Grosgeat Y:** The arrhythmogenic right ventricle. In Iwa T, Fontaine G, eds. *Cardiac arrhythmias: recent progress in investigation and management*. Amsterdam. Elsevier science, 1988: 189-202
9. **Fontaine G, Fontaliran F, Mesnildrey P, et al:** Acquired and transmitted dysplasia. In Olsen EGJ, Sekiguchi M, eds *Cardiomyopathy update 3: restrictive cardiomyopathy and arrhythmias*. Tokyo: University of Tokyo Press, 1990: 173-81
10. **Sabel KG, Blomstörn-Lindqvist C, Olsson SB, Enestrom S:** ARVD in brother and sister: Is it related to myocarditis? *Pediatr Cardiol* 1990; 11: 113-6
11. **Thiene G, Corrado D, Nava A, et al:** Right ventricular cardiomyopathy: Is there evidence of an inflammatory etiology? *Eur Heart J* 1991;12(supp D): 22-5
12. **Nava A, Thiene G, Canciani B, et al:** Familial occurrence of right ventricular dysplasia: A study of involving nine families. *J Am Col Cardiol* 1988; 12: 1222-8
13. **Nava A, Scognamiglio R, Thiene G, et al:** A polymorphic form of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1405-9
14. **Nava A, Canciani B, Thiene G, et al:** Analyse du mode de transmission de la dysplasie ventriculaire droite. *Arch Mal Coeur* 1990; 83: 923-8
15. **Laurent M, Descaves C, Biron Y, Deplace C, Al-mange C, Daubert JC:** Familial form of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am Heart J* 1987; 113: 827-9
16. **Canciani B, Nava A, Toso V, Martini B, Thiene G:** A casual spontaneous mutation as possible cause of the familial form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1992; 15: 2217-9
17. **Buja G, Nava A, Daliento L, et al:** Right ventricular cardiomyopathy in identical and nonidentical twins. *Am Heart J* 1993; 126 : 1187-93
18. **Rampazzo A, Nava A, Danielli GA, Buja G; Daliento G:** The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 959-62
19. **Ahmad F, Karibe A, Gonzales O, et al:** Localization of a gene responsible for arrhythmogenic right ventricular dysplasia to chromosome 3p23. *Circulation* 1998; 98: 2791-5
20. **Rampazzo A, Nava A, Erne P, et al:** A new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD2) maps to chromosome 1q42-q43. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 2151-4
21. **Severini GM, Krajnov M, Pinamonti B, et al:** A new locus for arrhythmogenic right ventricular dysplasia on the long arm of chromosome 14. *Genomics* 1996; 31: 193-200
22. **Rampazzo A, Nava A, Miorin M, et al:** ARVD4, a new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 2 long arm. *Genomics* 1997; 45: 259-63
23. **Coonar-AS, Protonotarios-N, Tsatsopoulou-A, et al:** Gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to 17q21. *Circulation* 1998; 97: 2049-58
24. **Protonotarios NI, Tsatsopoulou AA:** The Naxos disease. In: Nava A., Rossi L., Thiene G. (Eds) *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia*. Elsevier, 1997; 454-62
25. **Fontaine G, Fontaliran F, Lascault G, Aote P, Tonnet J, Frank R:** Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. In *Cardiac Electrophysiology*. Zipes DP, Jalife J (Eds). Second edition. WB Saunders Company. 1995; p: 754-65
26. **Brembilla-Perrot B, Jacquemin L, Houplon et al:** Increased atrial vulnerability in arrhythmogenic right ventricular disease *Am Heart J* 1998; 135: 748-54

27. **Thiene G, Nava A, Corrado D, et al:** Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988; 318: 129-33
28. **Corrado D, Thiene G, Nava A, et al:** Sudden death in young competitive athletes: Clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J of Med* 1990; 89: 588-96
29. **Kasanuki H, Ohnishi S:** Progression of arrhythmogenic right ventricular dysplasia: *Circulation (abst)* 1987; 76: IV-413
30. **Nava A Martini B, Thiene G, Buja GF, et al:** ARVD study of selected population *G Ital Cardiol* 1988; 18: 2-8
31. **Thiene G, Nava A, Corrado D, et al:** Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988; 318:129-133
32. **Loire R, and Tabib A:** Mort subite cardiaque inattendue, bilan de 1000 autopsies. *Arch Mal Coeur* 1996; 89:13-18
33. **Goodin JC, Farb A, Smialek JE, et al:** Right ventricular dysplasia associated with sudden death in young adults. *Modern Pathology* 1991; 4: 702-6
34. **Corrado D, Thiene G, Nava A, et al:** Exercise-related sudden death in the young. *Eur Heart J* 1993; 14 (suppl): 368 (abstract)
35. **Daubert C, Vauthier M, Carre F, et al:** Influence of exercise and sport activity on functional symptoms and ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular disease. *JACC* 1994; 34A: 847-64 (abstract)
36. **Douglas PS, O'Toole ML, Hiller WDB, et al:** Different effects of prolonged exercise on the right and left ventricles. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 64-9
37. **Fontaine G., Tsezana R, Lazarus A, et al:** Troubles de la repolarisation et de la conduction intraventriculaire dans la dysplasie ventriculaire droite arhythmogene. *Ann Cardiol Angiol* 1994; 43: 5-10
38. **Fontaine G, Umemura J, DiDonna P, et al:** La duree des complexes QRS dans la dysplasie ventriculaire droite arhythmogene. *Ann Cardiol Angiol* 1993; 42: 399-405
39. **Peters S, Reil GH, McKenna WJ:** Different ECG algorithms for the differentiation of arrhythmogenic right ventricle and athlete's heart. June 16-18, 1996; First International Symposium on Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia - Cardiomyopathy. Paris, France.
40. **Peters S, Weber B, Reil GH:** Conventional electrocardiogram in arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy and idopathic right ventricular outflow tract tachycardia. *Ann of non Invasive Cardiol* 1996: 400-4
41. **Oselladore L, Nava A, Turrini P, et al:** Is signal averaged electrocardiography (SAECG) a useful method in diagnosing patients affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC)? First International Symposium on Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/ Cardiomyopathy. Paris, France June 16-18, 1996; p. 49
42. **Mehta D, Goldman M, David O, et al:** Value of quantitative measurement of signal-averaged electrocardiographic variables in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: Correlation with echocardiographic right ventricular cavity dimensions. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 713-9
43. **Daubert C, Descaves C, Foulgoc JL, Bourdonnec C, Laurent M, Gauffault J:** Critical analysis of cineangiographic criteria for diagnosis of ARVD. *Am Heart J* 1988; 115: 448-59
44. **Peters S, Weber B, Hartwig CA, Reil GH:** Incidence and significance of morphologic and morphometric variants in selective right ventricular angiography in diagnosis of arrhythmogenic right ventricular disease. *Med Klin* 1994; 15; 89: 175-83
45. **Manyari DE, Duff HJ, Kostuk WJ, et al:** Usefulness of noninvasive studies for diagnosis of right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol* 1986; 57: 1147-53
46. **Scognamiglio R, Fasoli G, Nava A, Miraglia G, Thiene G, Dalla-Volta S:** Contribution of cross-sectional echocardiography to the diagnosis of right ventricular dysplasia at the asymptomatic stage. *Eur Heart J* 1989; 10: 538-42
47. **Piccoli BD, Rigo F, Caprioglio F, Ziun G, Millosevich P, Piccolo E:** Comparison between transesophageal and transthoracic echocardiographic investigation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 1992; (abstract) 19: 236A: 941-71
48. **Monducci I, Tomasi C, Bacchi M, Menozzi C:** Usefulness of biplanar transesophageal echocardiography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: Clinical experience with seven cases. *Echocardiography* 1996;13:1-8
49. **King DL, Gopal AS, King Jr DL, Shen Z:** Three-dimensional echocardiography: A method for right ventricular volume and endocardial surface area computation in vivo by polyhedral surface reconstruction. *J Am Coll Cardiol* 1994; (abstract) 333A.
50. **Zachara E, Greco C, Salustri A, et al:** Three dimensional echocardiography in right ventricular dysplasia. June 16-18, 1996; First International Symposium of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia-Cardiomyopathy. Paris, France.
51. **Midiri M, Finazzo M, Brancato M, et al:** Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: MR features. *Eur Radiol* 1997; 7: 307-12
52. **Molinari G, Sardanelli F, Gaita F, et al:** Right ventricular dysplasia as a generalized cardiomyopathy? Findings on magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 1995; 16: 1619-24
53. **Auffermann W, Wichter T, Breithardt G, Joachimssen K, Peters PE:** Arrhythmogenic right ventricular disease: MR imaging vs angiography. *Am J Radiology* 1993; 161: 549-55
54. **Blake LM, Scheinman MM, Higgins CB:** MR features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Radiol* 1994; 162:809-12

55. Hamada S, Takamiya M, Ohe T, Ueda H: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: evaluation with electron-beam CT. *Radiology* 1993; 187: 723-7
56. Tada H, Shimizu W, Ohe T, et al: Usefulness of electron-beam computed tomography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Relationship to electrophysiological abnormalities and left ventricular involvement. *Circulation* 1996; 94: 437-44
57. Blomström-Lundqvist C, Sabel KG, Olsson SB: The long-term follow-up of 15 patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Br. Heart J* 1987; 58: 477-88
58. Angelini A, Thiene G, Boffa GM, et al: Endomyocardial biopsy in right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1993; 40: 273-82
59. Fontaliran F, Fontaine G, Filette F, et al: Frontières nosologiques de la dysplasie arythmogène: variations quantitatives du tissu adipeux ventriculaire droit normal *Arch Mal Coeur* 1991; 84: 33-3
60. Guiraudon CM: Histological diagnosis of right ventricular dysplasia: a role for electron microscopy? *Eur Heart J* 1989; 10 (Suppl D): 95-6
61. Basso C, Thiene G, Corrado D, et al: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation* 1996; 94: 983-91
62. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al: Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 71: 215-18
63. Leclercq JF, Coumel P: Characteristics, prognosis and treatment of the ventricular arrhythmias of right ventricular dysplasia. *Eur Heart J* 1989; 10 (supp D): 61-7
64. Peters S, Peters H, Thierfelder L: Heart failure in arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy *Int J Cardiol* 1999; 71: 251-6
65. Peters S, Peters H, Thierfelder L: Risk stratification of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias in right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1999; 71: 243-50
66. Mark S, Link, Paul J, Wang, Connor J, Haugh, et al: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: clinical results with implantable cardioverter defibrillators. *J Interv Cardiac Electrophysiol* 1997; 1: 41-8
67. Fontaine G, Frank R, Rougier I, et al: Electrode catheter ablation of resistant ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Experience of 15 patients with a mean follow-up 45 months. *Heart Vessels* 1990; 5: 172-87
68. Reiter MJ, Smith WM, Gallagher JJ: Clinical spectrum of ventricular tachycardia with left bundle branch morphology. *Am J Cardiol* 1983; 51: 113
69. Fontaine G, Frank R, Tonet JL, et al: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia; a clinical model for the study of chronic ventricular tachycardia. *Jpn Circ J* 1984; 48: 515-38
70. Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, Fillette F, Tonet JL, Grosgeat Y: Correlations between latest delayed potentials in sinus rhythm and earliest activations during chronic ventricular tachycardia. In *Medical and surgical management of tachyarrhythmias*, edited by Bricks W, Loogen F, Berlin, Springer-Verlag, 1980, p 138
71. Guiraudon G, Fontaine G, Frank R, Leandri L, Barra J, Cabrol C: Surgical treatment of ventricular tachycardia guided by ventricular mapping in 23 patients without coronary artery disease. *Ann Thoracic Surg* 1981; 32: 439
72. Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, et al: La cartographie epicardique et le traitement chirurgical par simple ventriculotomie de certaines tachycardies ventriculaires rebelles par reentree. *Arch Mal Coeur* 1975; 68:113
73. Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, Cabrol C, Grosgeat Y: The surgical management of ventricular tachycardia. *Hertz* 1979; 4: 276;
74. Guiraudon G, Klein GJ, Glamahusein SS, et al: Total disconnection of the right ventricular free wall: Surgical treatment of RV tachycardia associated with right ventricular dysplasia. *Circulation* 1983; 67: 463-70
75. Coggins DL, Lee RJ, Sweeney J, et al: Radiofrequency catheter ablation as a cure for idiopathic tachycardia of both left and right ventricular origin. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1333-41
76. Puech P, Gallay P, Grolleau R, Kloioopoulos N: Traitement par electrofulguration endocavitare d'une tachycardie ventriculaire recidivante par dysplasie ventriculaire droite. *Arch Mal Coeur* 1984; 77: 826-35
77. Leclercq JF, Chouty F, Coumel PH, Slama R: Fulguration in ventricular tachycardia due to right ventricular dysplasia: Mean term results. (abstract) *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: A250.
78. Leclercq JF, Chouty F, Cauchemez B, Leenhardt A, Coumel P, Slam R: Results of electrical fulguration in arrhythmogenic right ventricular disease. *Am J Cardiol* 1988; 62: 2204
79. Ellison KE, Friedman PL, Ganz LI, Stevenson WG: Entrainment mapping and radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:724-8
80. Kusano KF, Emori T, Morita H, Ohe T: Ablation of ventricular tachycardia by isolating the critical site in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11:102-5
81. Shoda M, Kasanuki H, Ohnishi S, Umemura J: Recurrence of new ventricular tachycardia after successful catheter ablation in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 1992; 86 (Suppl I): I-580
82. Higuchi S, Çağlar NM, Shimada R, Yamada A, Takeshita A, Nakomura M: 16 year follow up of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am Heart J* 1984; 108: 1363
83. Tomaselli G, Guarnieri T: The technique of automatic implantable cardioversion/defibrillation. *J Crit Illness* 1988; 3: 87-95

84. Mirowski M, Reid PR, Mower MWM, et al: Termination of malignant ventricular arrhythmias with implantable automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 1980; 303: 322-24

85. Moloney J, Masterson M, Khoury D, et al: Clinical performance of the implantable cardioverter defibrillator: electrocardiographic documentation of 101 spontaneous discharges. *PACE* 1991; 14: 280-5

86. Siebels J, Kuck KH: Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (The Cardiac Arrest Study Hamburg). *Am Heart J* 1994; 127: 1139-1144

87. Wietholt D; Block M; Isbruch F; et al: Clinical experience with antitachycardia pacing and improved detection algorithms in a new implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol*, 1993; 21: 885-94

88. Breithardt G, Witcher T, Hacerkamp W, et al: Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy,

long QT syndrome, or no structural heart disease. *Am Heart J* 1994; 127: 1151-8

89. Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, et al: ACC/AHA Guidelines for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *Circulation* 1998; 97: 1325-35

90. Witcher T, Haverkamp W, Martinez-Rubio A, Borggrefe M: Long term prognosis and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (abstr). *Circulation* 1995; 92: 197

91. Peters S, Reil GH: Risk factors of cardiac arrest in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Eur Heart J* 1995; 16: 77-80

92. Pinamonti B, DiLenarda A, Sinagra G, et al: Long term evolution of right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995; 129: 412-15