

# LA FIBRILLAZIONE VENTRICOLARE, INCUBO E SFIDA NELLA SOCIETÀ MODERNA

G. Thiene, E. Carturan, C. Basso

Dipartimento di Scienze Medico-Diagnostiche e  
Terapie Speciali, Università degli Studi di Padova.

La fibrillazione ventricolare (FV) è una vera e propria calamità nella società moderna (fig. 1). Essa rappresenta il principale modo di arresto cardiaco e morte improvvisa (MI). Le morti cardiovascolari rappresentano circa il 40% di tutte le fatalità nei paesi industrializzati e i 2/3 di queste avvengono in modo improvviso. Tenuto conto che il 90% delle MI è aritmico e che a sua volta l'evento fatale è la FV nei 3/4 dei casi, si può calcolare per estrapolazione che la FV rappresenta la modalità di exitus in circa il 20% di tutti decessi, ovvero in circa 100.000 delle 500.000 persone che ogni anno vengono a mancare in Italia. Si tratta spesso di soggetti in pieno benessere, dalle facoltà mentali perfettamente integre: un "incidente" naturale dalle conseguenze catastrofiche sul piano personale, familiare e sociale. In considerazione della possibile reversibilità sul fenomeno mediante defibrillatore, milioni di vite umane nel mondo potrebbero essere salvate ogni anno.

## Storia di un nome

Il termine fibrillazione è stato coniato da Vulpian nel 1874, che parlò di "*mouvement fibrillaire*" per descrivere il movimento scoordinato del cuore durante l'arresto<sup>1</sup>. Già nel 1500 prima di Cristo, nell'"Ebers papyrus", si trova scritto "*Quando il cuore è ammalato, il suo lavoro si svolge imperfettamente: se il cuore trema, ha scarsa potenza e si indebolisce, la malattia è avanzata e la morte vicina*". È Vesalio nel suo "De Humani Corporis Fabrica" che nel 1543 parla di un movimento "vermicolare" del cuore negli animali prima della morte<sup>2</sup>. Nel 1842 Erichsen provoca la FV negli animali mediante legatura di una arteria coronaria<sup>3</sup>. E, sempre nell'animale, Ludwig e Hoffa nel 1850 inducono la FV nell'animale da esperimento con una corrente elettrica ("fardica")<sup>4</sup>.

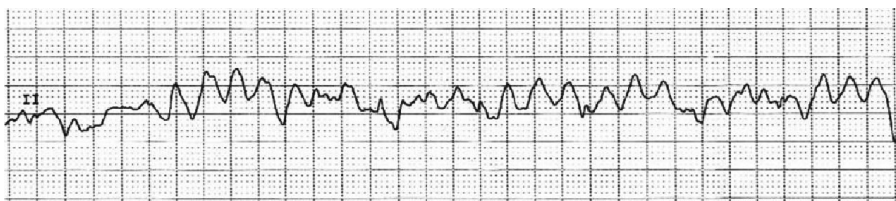


Fig. 1. ECG fibrillazione ventricolare.

La prima registrazione elettrocardiografica di FV nell'uomo viene effettuata nel 1912 da Hoffman, poco dopo l'invenzione e l'applicazione dell'elettrocardiografo da parte di Einthoven<sup>5</sup>.

Sempre nel 1913, Mines<sup>6</sup>, e successivamente Lewis nel 1921<sup>7</sup>, postulano la teoria del rientro e del movimento circolare come possibile meccanismo di insorgenza delle aritmie cardiache in presenza di un substrato.

Nel 1922 viene dimostrata da Kerr e Bwender l'evoluzione di una tachicardia ventricolare in fibrillazione<sup>8</sup>. Katz nel 1928<sup>9</sup> e Wiggers e Wégria nel 1940<sup>10</sup> introducono il concetto di "periodo vulnerabile" con extrasistole ventricolare che si genera su "onde T" del complesso precedente (fenomeno della "R su T"). La prima defibrillazione nell'uomo viene eseguita con successo da Beck nel 1947 a torace aperto<sup>11</sup>, durante un intervento di chirurgia polmonare ed è di Zoll, nel 1956, la prima defibrillazione trans-toracica efficace<sup>12</sup>.

Nel 1960 Julian apre ad Edinburgo la prima Unità Coronarica, con lo scopo di resuscitare pazienti con infarto miocardico complicato da FV, ed infine nel 1980 Mirowski introduce nella pratica clinica il defibrillatore impiantabile<sup>13</sup>.

Ma fu John A. MacWilliam (1857-1937), di Aberdeen, a intuire la natura elettrica nella maggioranza dei casi di MI cardiaca<sup>14</sup>.

Nel suo articolo "Electrical stimulation of the heart in man" MacWilliam scriveva: «*Lo scompenso cardiaco improvviso abitualmente non compare con un semplice arresto del cuore in diastole... al contrario esso assume la forma di una violenta manifestazione di energia ventricolare, anche se irregolare e scoordinata. Invece che una paralisi, c'è una attività tumultuosa, con caratteri irregolare e del tutto inefficace in quanto a risultato*»<sup>15</sup>. O come quello che a mio avviso è il termine più corretto per descrivere questo tremore del cuore che «...è seguito da un esito disastroso: abolizione del battito normale e insorgenza di una contrazione aritmica selvaggiamente scoordinata del miocardio ventricolare (contrazione fibrillare o delirium cardiaco), seguita da una grande e rapida caduta della pressione arteriosa e, nei mammiferi più grossi, da morte repentina».

Nello stesso 1889, nel suo articolo "Cardiac failure and sudden death" segnalava che la MI cardiaca può avvenire anche in cuori senza «...alterazioni degenerative di natura adiposa o fibrosa delle pareti muscolari, insufficienza aortica con modificazione compensatoria più o meno efficace del cuore, e condizioni morbose (ateromatiche, calcifiche o sclerotiche) delle arterie coronarie. Ma l'arresto improvviso dell'azione del cuore è stato anche osservato senza la presenza di lesioni strutturali grossolane e alterazioni eclatanti dei tessuti cardiaci... non raramente il cuore non mostra alcun significativo cambiamento morboso...»<sup>16</sup>.

## Substrati e meccanismi di fibrillazione ventricolare

La FV rappresenta l'evento finale di molteplici patologie del cuore che colpiscono arterie coronarie, miocardio, valvole, tessuto di conduzione, canali ionici.

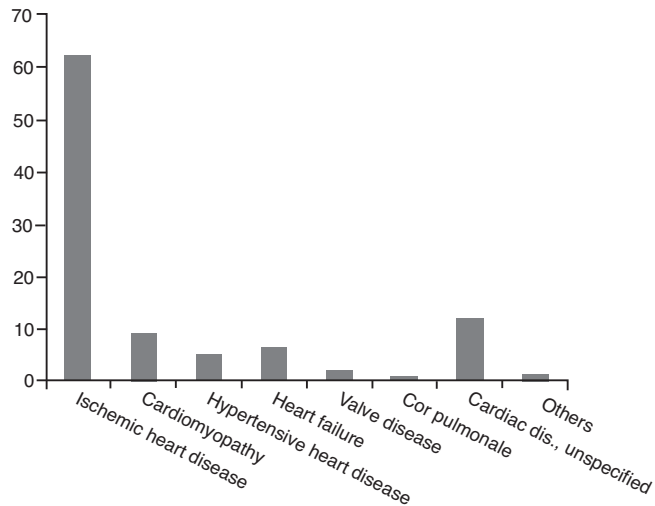


Fig. 2. Malattie causa di morte improvvisa (modificata da Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001;104:2158-2163).

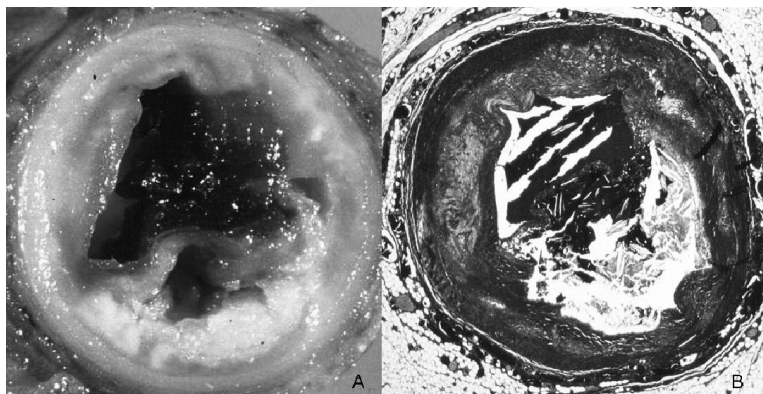
### Morte improvvisa coronarica

I due terzi di tutte le MI sono attribuibili a patologia coronarica e di queste l'aterosclerosi ostruttiva rappresenta la causa principale<sup>17</sup> (fig. 2). La FV, in un contesto ischemico, trova spiegazione nell'ambito di (tabella I):

- 1) infarto miocardico acuto, molto spesso nelle primissime fasi, prima del ricovero in Unità Coronarica. L'occlusione coronarica acuta, trombotica e più raramente embolica o da dissezione, è l'evento precipitante, legata ad una rottura del cappuccio fibroso di una placca fortemente ateromasica (fig. 3)<sup>18</sup>. Spesso queste placche non sono "flow-limiting" e non hanno dato segno di

Tabella I - Quadri clinici di soggetti resuscitati da arresto cardiaco per cardiopatia ischemica (modificata da Goldstein et al, *Circulation* 1981; 64:977-984).

Classification of arrest event	N	%
Acute myocardial infarction	62	44
Transient ischemic attack	49	34
Primary arrhythmia	31	22

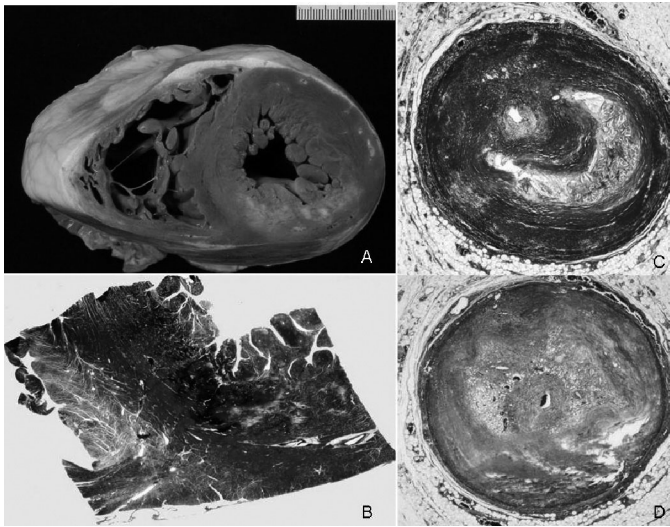


*Fig. 3.* Occlusione trombotica coronarica e morte improvvisa per rottura di placca aterosclerotica di arteria coronaria in giovane di 35 anni. (A) Sezione trasversale di arteria coronaria circonflessa. (B) Panoramica istologica (colorazione Azan-Mallory; ingrandimento originale x15).

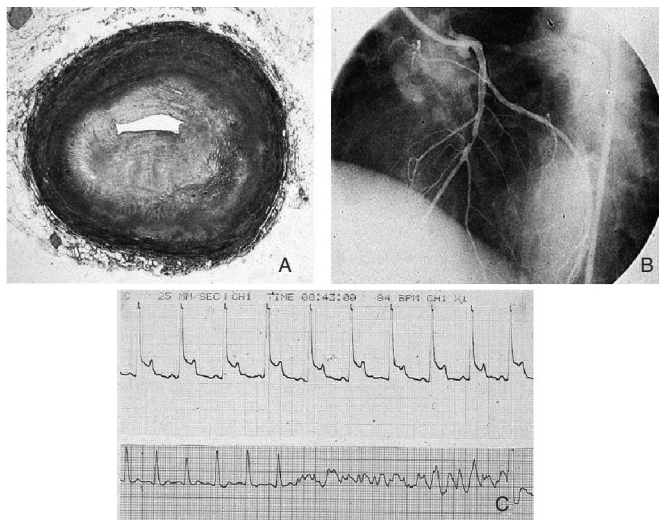
sé prima, in termini di angina da sforzo o a riposo. Il fenomeno trombotico occlusivo è un “fulmine a ciel sereno”, del tutto inaspettato. L’evento trombotico può avvenire, specie nei giovani, anche su una placca erosa non necessariamente ateromasica<sup>19</sup>. Si tratta in ogni caso di placche “infiammate” la cui identificazione sarebbe teoricamente possibile, ad esempio mediante imaging fluorescente alla PET con fluorodeossiglucosio<sup>20,21</sup>. Meglio prima selezionare i pazienti a rischio (fumo, ipercolesterolemia familiare e non, ipertensione, obesità) e su questi effettuare indagini mirate, sui quali poi intervenire con una massiccia terapia con statine, in grado di prosciugare il pool lipidico di placca e rafforzare il cappuccio fibroso.

- 2) Cicatrice postinfartuale, soprattutto in pazienti con depressa frazione di eiezione (<55%). Il 70% delle MI coronariche, soprattutto in soggetti anziani, avviene in pazienti già infartuati nei quali basta la miocardiosclerosi “per sé”, ad innescare una FV anche in assenza di un nuovo fenomeno acuto trombotico occlusivo<sup>22,23</sup>. Questi soggetti, infatti, se rianimati dall’arresto cardiaco, non sviluppano necessariamente movimento enzimatico, a testimonianza che la fibrillazione insorge spontaneamente, ovviamente facilitata da un contesto ischemico, per patologia coronarica ostruttiva multivascolare (fig. 4).
- 3) Ischemia transitoria da vasospasmo coronarico<sup>24</sup>. In questo caso non è tanto la chiusura transitoria, ben documentata all’ECG con un sopraslivellamento reversibile del tratto ST, quanto la riperfusione al rilascio del vasospasmo ad avere un effetto deleterio (fig. 5). Se la condizione vasospastica del segmento coronarico, per lo più sede di una placca ostruttiva significativa, dura 20-30 minuti, la membrana cellulare del cardiomiocita può andare incontro a rottura e la successiva riperfusione portare ad un ingresso massiccio di calcio entro il cardiomiocita, con effetti devastanti sulle sue proprietà elettro-meccaniche, con lo scatenamento di FV.

Ad una ischemia transitoria possono andare incontro anche i soggetti con anomalie di origine delle coronarie, quasi sempre silenti sia all’ECG di base che



*Fig. 4.* Miocardiosclerosi postinfartuale e malattia coronarica aterosclerotica ostruttiva multivascolare in giovane di 27 anni. (A) Sezione asse corto del cuore. (B) Istologia equivalente del miocardio. (C,D) Segmenti coronarici occlusi (colorazione Azan-Mallory; ingrandimento originale x3).



*Fig. 5.* Ischemia coronarica transitoria documentata all'ECG in corrispondenza di placca ostruttiva del ramo discendente anteriore della coronaria sinistra con arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare registrata all'Holter. (A) Istologia della coronaria discendente anteriore (colorazione Azan-Mallory, ingrandimento originale x3). (B) Corrispondente quadro coronarografico. (C) Registrazione terminale elettrocardiografica dell'ischemia transitoria e fibrillazione ventricolare.



da sforzo, soprattutto con anomalie di origine dal seno aortico controlaterale, con decorso del primo tratto della arteria coronaria anomala fra aorta e arteria polmonare<sup>25</sup>. Questo tratto coronarico, con decorso spesso intramurale aortico, presenta un lume a fessura, del tutto inadeguato a sostenere l'aumento della domanda di flusso coronarico durante sforzo, così precipitando in una condizione di ischemia in grado di evocare una FV. La combinazione di danno ischemico acuto e cronico è particolarmente maligna nello scatenare tachiaritmie ventricolari da rientro e MI.

### ***Cardiomiopatie e morte improvvisa***

Sono sostanzialmente due le cardiomiopatie aritmiche caratterizzate da rischio di MI.

La cardiomiopatia ipertrofica, malattia eredo-familiare autosomica dominante dovuta a mutazione dei geni che sintetizzano proteine sarcomeriche ("malattia del sarcomero"). All'ipertrofia asimmetrica, abitualmente settale, si accompagna macroscopicamente un disordine architetturale ("myocardial disarray"), che rappresenta un substrato ideale per circuiti di rientro e insorgenza di aritmie ventricolari. Se a questo si aggiungono danni ischemici, acuti o cronici, legati a difetti di perfusione per patologia del microcircolo coronarico compresso dall'ipertrofia, si viene a creare un "cocktail" aritmogeno particolarmente maligno, che spiega l'alta evenienza di MI in storia naturale (anche 2-3% anno)<sup>26</sup>. Il profondo decorso intramiocardico del ramo discendente anteriore della coronaria sinistra, spesso presente in questi soggetti, può contribuire al precipitare danni ischemici e aritmie ventricolari minacciose per la vita<sup>26</sup>.

Non va dimenticata la miocardite, che rappresenta circa il 10-15% delle cause di MI in età giovanile. Al noto coxsackie virus, virus RNA della famiglia dei picornavirus, si sono aggiunti altri virus cardiotropi, tra i quali i più frequenti sono adenovirus, human herpes virus 6 e parvovirus B19. Grazie alle tecniche di biologia molecolare è ora possibile identificare gli agenti eziologici virali non solo su tessuto fresco o congelato, ma anche su inclusi in paraffina, anche ad anni di distanza dall'evento nei casi archiviati con sola diagnosi istologica di miocardite<sup>27</sup>.

### ***Valvulopatie e morte improvvisa***

La stenosi valvolare aortica è contrassegnata in storia naturale da significativa evenienza di MI, soprattutto nei soggetti con alto gradiente transvalvolare (>60 mmHg). L'insorgenza delle aritmie è legata alla combinazione ipertrofia/fibrosi subendocardica di natura ischemica, non necessariamente conseguente a concomitante coronaropatia<sup>23</sup>.

Più difficile spiegare l'aritmogenicità e la MI nei soggetti portatori di prolasso mitralico (frizione delle corde tendinee con l'endocardio? disfunzione autonoma? sovraccarico diastolico ventricolare da insufficienza valvolare? cardiomiopatia sottostante?). Studi istopatologici e immunoistochimici in corso nel nostro laboratorio sembrerebbero dimostrare l'esistenza di una patologia della matrice interstiziale nel miocardio ventricolare sinistro, sotto forma di fibrosi, ascrivibile allo stesso fenomeno di distrofia mixomatosa della valvola mitrale. L'aritmogenicità non sarebbe pertanto attribuibile ad un problema valvolare, bensì ad una concomitante patologia miocardica in grado di scatenare

aritmie ventricolari anche minacciose per la vita. Alterazioni del tessuto di conduzione<sup>28</sup> o patologia del miocardio ventricolare destro quale la cardiomiopatia aritmogena<sup>29</sup>, segnalata anche dal nostro gruppo, non hanno trovato successiva conferma.

### ***Patologia del tessuto di conduzione***

A parte rare situazioni di blocco atrioventricolare (AV), congenito o geneticamente determinato (vedi malattia di Lenègre, dovuta a mutazioni del gene *SNC5A*<sup>30</sup>), è particolarmente la preeccitazione ventricolare che può complicarsi con MI, sia nella forma più frequente, la sindrome di Wolff-Parkinson-White, per un fascicolo anomalo di connessione AV<sup>31</sup>, che nella forma più rara, la sindrome di Lown-Ganong-Levine, dovuta ad un fascicolo atrio-hissiano o ad una ipoplasia del nodo AV<sup>32</sup>. Entrambe le condizioni si associano a conduzione AV accelerata, senza rallentamento nodale, per cui nel caso di fibrillazione atriale parossistica per una miocardite atriale isolata, la conduzione AV senza freno può trasformare la fibrillazione atriale in ventricolare, con arresto cardiaco improvviso<sup>31</sup>.

Un breve cenno merita la “sindrome di Haïssaguerre”, ovvero la cosiddetta ripolarizzazione precoce, segnalata in associazione a MI in assenza di altre cause. L'autore ha postulato una specifica aritmogenicità della rete delle fibre di Purkinje nel subendocardio ventricolare sinistro<sup>33</sup>. Viene da pensare ad una forma frusta di Brugada, viste le somiglianze all'ECG. Mancano dati sulla familiarità della malattia, né sono stati studiati casi postmortem, per cui siamo ancora allo stadio speculativo nel ritenere che la sindrome di Haïssaguerre sia veramente un'entità nosografica distinta dalla sindrome di Brugada, ovvero una variante del normale. La frequente osservazione, anche in giovani sportivi, sta mettendo nel “panico” i medici e cardiologi dello sport, chiamati a dare idoneità all'attività agonistica.

### ***Malattie dei canali ionici***

Si tratta di patologie puramente funzionali, legate ad alterazioni della depolarizzazione-ripolarizzazione dei cardiomiociti per disturbi dei movimenti ionici nel sarcolemma o nel reticolo sarcoplasmatico (cosiddetta cardiomiopatia per disfunzione elettrica isolata del miocardio)<sup>34</sup>. Sono tutte forme monogeniche eredo-familiari, autosomiche dominanti o recessive.

Prima fra tutte la sindrome del QT lungo, prevalentemente legata a mutazioni nei geni codificanti per il canale del potassio (LQT 1, 2, 5, 6, 7), e più raramente del sodio (LQT 3, 10) e del calcio (LQT 8), è dovuta ad un rallentamento della fase di ripolarizzazione per “perdita di funzione”<sup>35</sup>. Esistono due varianti, una autosomica dominante (sindrome di Romano-Ward) e una recessiva (sindrome di Jewell-Nielsen), associate a sordità. Assai più rara è la sindrome del QT corto, anch'essa associata a mutazioni nei geni codificanti il canale del potassio, che comportano però un “guadagno di funzione” e pertanto un'aumentata velocità di ripolarizzazione.

La sindrome di Brugada<sup>36</sup>, scoperta nel 1992 e contraddistinta da un sopraslivellamento non ischemico del tratto ST, andrebbe in verità chiamata sindrome di Martini-Nava-Thiene<sup>37</sup>, essendo stata descritta da questi autori già nel 1989. In circa il 20% dei casi si trova una spiegazione genetica nella mu-

tazione del canale del sodio SCN5A con “perdita di funzione”<sup>38</sup>. È la spiegazione più frequente della cosiddetta “FV idiopatica” e rende ragione anche delle morti notturne in giovani del sud-est asiatico<sup>39</sup>.

La sindrome catecolaminergica caratterizzata da una tachicardia ventricolare polimorfa, fu descritta per primo da Coumel nel 1978<sup>40</sup>. È contraddistinta da un ECG normale di base e dalla comparsa di tachiaritmie ventricolari sotto sforzo o emozione, che talvolta degenerano in FV e MI. Ha un carattere eredo-famigliare monogenico mendeliano. Studi di genetica molecolare hanno dimostrato il coinvolgimento del gene recettore rianodinico di tipo 2 nella forma dominante<sup>41,42</sup> e di quello della calsequestrina nella forma recessiva<sup>43</sup>. Queste proteine sono responsabili del controllo del rilascio del calcio dal reticolo sarcoplasmatico liscio per l'accoppiamento eccito-contrazione. La prova da sforzo, con il superamento della soglia cardiaca di 120-125 battiti al minuto, è fondamentale per sospettare l'esistenza di queste forme, ma ha una bassa specificità e sensibilità, per cui è lo screening genetico ad essere determinante per identificare i pazienti portatori di mutazione a rischio di MI<sup>44</sup>.

### **Prevenzione e trattamento della fibrillazione ventricolare**

L'identificazione dei soggetti a rischio di FV, con diagnosi precoce della malattia sottostante, rappresenta la “conditio sine qua non” per la prevenzione primaria e secondaria della FV<sup>45</sup>. Gli interventi sono molteplici, di carattere sintomatico e comunque palliativo (fig. 6). Si può intervenire sul meccanismo aritmico con farmaci o con tecniche di ablazione. Si può riportare il ritmo alla normale funzione sinusale mediante intervento con defibrillatore impiantabile<sup>46</sup> o con defibrillatore semi-automatico esterno. Uno stile di vita con attività fisica moderata e in particolar modo l'astensione dallo sport agonistico mediante identificazione dei soggetti a rischio durante la visita per idoneità allo sport, già di per sé rappresentano un salvavita, come dimostrato dal progetto veneto sulla prevenzione della MI negli atleti<sup>47</sup>. L'impiego del defibrillatore semi-automatico, con distribuzione in diversi locali pubblici, al pari degli estintori d'incendio<sup>48,49</sup> e la disponibilità perfino in casa per i soggetti particolarmente a rischio, sarebbero di grande aiuto, associati a grandi campagne di sensibilizzazione e all'istruzione all'uso anche di soggetti *laici*. L'ideale sarebbe poter miniaturizzare i defibrillatori esterni alle dimensioni di un telefono mobile, da tenere in tasca e utilizzare all'occorrenza. Il defibrillatore è un vero salvavita, in grado di compiere il miracolo della “resurrezione”, perché è in grado di riportare alla vita coloro che sono in arresto cardiaco, recuperandoli da morte certa. L'ipertermia terapeutica dopo rianimazione dall'arresto sembra migliorare la sopravvivenza<sup>50</sup>. Tenuto conto della vastità del fenomeno FV nella popolazione e del fatto che la stragrande maggioranza di questi soggetti hanno sì una fragilità elettrica del loro cuore, ma conservano facoltà mentali integre, si tratterebbe di prolungare la vita media forse di anni e aggiungere altri successi del cardiovascolare nell'allungamento della vita media.

Tutti questi sono però interventi sintomatici, che non vanno alla radice del fenomeno. In termini numerici abbiamo detto che la gran parte delle MI sono coronariche, e che la malattia che le sottende è l'aterosclerosi. A fronte di una diminuzione globale della mortalità per malattie cardiovascolari con il prolungamento della vita media, ci sono segnali inquietanti con aumento della mor-



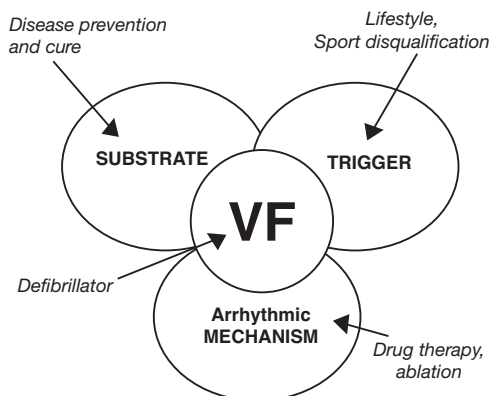


Fig. 6. Cura e prevenzione primaria e secondaria della fibrillazione ventricolare.

talità della fascia di età 35-44 anni per aterosclerosi prematura e accelerata<sup>51</sup>. Malgrado siano state identificate propensioni genetiche con polimorfismi quali determinanti la morte prematura coronarica, nel 40% dei casi questa è attribuibile a modelli comportamentali, ovvero a stili di vita e fra questi fumo, obesità, inattività, alcool<sup>52</sup>. È stato calcolato che la probabilità di vivere oltre 85 anni è fortemente condizionata dal numero di fattori di rischio cardiovascolari. In assenza di fattori di rischio, la probabilità di vivere fino a quella età è del 65% nelle donne e del 35% negli uomini; se sono presenti più di 3 fattori di rischio, le probabilità sono del 10% nelle donne e del 2% negli uomini<sup>53</sup>. In altre parole, ognuno è artefice del suo destino, sebbene in verità sembri esistere una propensione genetica all'insorgenza di FV in corso di infarto miocardico acuto<sup>54</sup>.

L'aterosclerosi rappresenta, al pari del cancro, la vera sfida della società moderna e la FV è un sintomo, ancorché catastrofico, della malattia. In fin dei conti, il farmaco antiaritmico più efficace, in termini preventivi, è la statina, per abbassare il colesterolo e prevenire l'aterosclerosi<sup>55</sup>.

Nei prossimi 20 anni la cardiologia sarà fortemente impegnata sul fronte interventistico per riaprire e tenere aperte le coronarie. È prevedibile che dal 2020 l'interventistica, che rappresenta una palliazione, anche se assai efficace, lascerà sempre più il campo alla prevenzione. Mangiare sano, muoversi, non fumare, bere moderatamente, controllare il peso: questa è la ricetta di lunga vita.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Vulpian EFA*. Notes sur les effets de la faradisation directe des ventricules du coeur chez le chien. Arch Physiol Norm Path 1874; 6:975-982
- 2) *Andreas Vesalius*, De humani corporis fabrica. Basilea 1543
- 3) *Erichsen JE*. On the influence of the coronary circulation on the action of the heart. Lond Med Gaz 1842; 2:561
- 4) *Hoffa M, Ludwig C*. Einige neue Versuche uber Herzbewegung. Zeitschrift Rationelle Medizin 1850; 9:107-144
- 5) *Einthoven W*. Galvanometrische registratie van het menselijk electrocardiogram.

- In: Herinneringsbundel Prof. S.S. Rosenstern. Galvanometric registration of the human electrogram. Leiden, the Netherlands: Eduard Ijdo 1902; 101-106
- 6) *Mines GR*. On dynamic equilibrium in the heart. *J Physiol* 1913; 46:349-383
  - 7) *Lewis T*. Oliver Sharpey Lectures. ON THE NATURE OF FLUTTER AND FIBRILLATION OF THE AURICLE. *Br Med J* 1921; 1:590-593
  - 8) *Kerr WJ and Bwender WL*. Paroxysmal Ventricular Fibrillation with cardiac recovery in a case of auricular fibrillation and complete heart-block while under quinidine sulphate therapy. *Heart* 1922; 9:269
  - 9) *Katz LN, Ralli EP, Cheer SN*. The cardiodynamic changes in the aorta and left ventricle due to stenosis of the aorta. *Clin Invest* 1928; 5:205-227
  - 10) *Wiggers CJ, Wégria R*. Ventricular fibrillation due to single, localized induction and condenser shocks applied during the vulnerable phase of ventricular systole. *Am J Physiol* 1940; 128:500-505
  - 11) *Beck CS, Pritchard WH, Feil HS*. Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. *JAMA* 1947; 135:985
  - 12) *Zoll PM, Linenthal AJ, Norman LR, Paul MH, Gibson W*. Treatment of unexpected cardiac arrest by external electric stimulation of the heart. *N Engl J Med* 1956; 254:541-546
  - 13) *Mirowski M, Mower MM, Reid PR*. The automatic implantable defibrillator. *Am Heart J* 1980; 100:1089-1092
  - 14) *MacWilliam JA*. Fibrillar contraction of the heart. *J Physiol* 1887; 8:296-310
  - 15) *MacWilliam JA*. Electrical stimulation of the heart in man. *Br Med J* 1889; 1:348-350
  - 16) *MacWilliam JA*. Cardiac failure and sudden death. *Br Med J* 1889; 1:6-8
  - 17) *Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA*. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104:2158-2163
  - 18) *Davies MJ and Thomas A*. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310:1137-1140
  - 19) *Corrado D, Basso C, Poletti A, Angelini A, Valente M, Thiene G*. Sudden death in the young: is coronary thrombosis the major precipitating factor? *Circulation* 1994; 90:2315-2323
  - 20) *Matter CM, Stuber M, Nahrendorf M*. Imaging of the unstable plaque: how far have we got? *Eur Heart J* 2009; 30:2566-2574
  - 21) *Rudd JH, Narula J, Strauss HW, Virmani R, Machac J, Klimas M et al*. Imaging atherosclerotic plaque inflammation by fluorodeoxyglucose with positron emission tomography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2527-2535
  - 22) *Lovegrove T, Thompson P*. The role of acute myocardial infarction in sudden cardiac death - a statistician's nightmare. *Am Heart J* 1978; 96:711
  - 23) *Thiene G, Basso C, Corrado D*. Cardiovascular causes of sudden death. In: Silver MD, Gotlieb AI, Schoen FJ (eds.) *Cardiovascular pathology*. 3rd Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone 2001; 326-374
  - 24) *Corrado D, Thiene G, Buja GF, Pantaleoni A, Maiolino P*. The relationship between growth of atherosclerotic plaques, variant angina and sudden death. *Int J Cardiol* 1990; 26:361-367
  - 25) *Basso C, Maron BJ, Corrado D, Thiene G*. Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1493-1501
  - 26) *Basso C, Thiene G, Corrado D, Buja G, Melacini P, Nava A*. Hypertrophic cardiomyopathy: pathologic evidence of ischemic damage in young sudden death victims. *Hum Pathol* 2000; 31:988-998
  - 27) *Calabrese F, Thiene G*. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular biological aspects. *Cardiovasc Res* 2003; 60:11-25
  - 28) *Martini B, Basso C, Thiene G*. Sudden death in mitral valve prolapse with Holter monitoring-documented ventricular fibrillation: evidence of coexisting arrhythmo-

- genic right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1995; 49:274-278
- 29) *Corrado D, Basso C, Nava A, Rossi L, Thiene G.* Sudden death in young people with apparently isolated mitral valve prolapse. *G Ital Cardiol* 1997; 27:1097-1105
  - 30) *Probst V, Kyndt F, Allouis M, Schott JJ, Le Marec H.* Genetic aspects of cardiac conduction defects. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003; 96:1067-1073
  - 31) *Basso C, Corrado D, Rossi L, Thiene G.* Ventricular preexcitation in children and young adults: atrial myocarditis as a possible trigger of sudden death. *Circulation* 2001; 103:269-275
  - 32) *Ometto R, Thiene G, Corrado D, Vincenzi M, Rossi L.* Enhanced A-V nodal conduction (Lown-Ganong-Levine syndrome) by congenitally hypoplastic A-V node. *Eur Heart J* 1992; 13:1579-1584
  - 33) *Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L et al.* Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358:2016-2023
  - 34) *Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D et al.* Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113:1807-1816
  - 35) *Morita H, Wu J, Zipes DP.* The QT syndromes: long and short. *Lancet* 2008; 372:750-763
  - 36) *Brugada P, Brugada J.* Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1391-1396
  - 37) *Martini B, Nava A, Thiene G, Buja GF, Canciani B, Scognamiglio R, et al.* Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am Heart J* 1989; 118:1203-1209
  - 38) *Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P et al.* Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392:293-296
  - 39) *Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Chaowakul V, Bhuripanyo K, Likittansombat K, et al.* Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997; 96:2595-2600
  - 40) *Coumel P, Fidelle J, Lucet V, Attuel P, Bouvrain Y.* Catecholaminergic-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children: report of four cases. *Br Heart J* 1978; 40:28-37
  - 41) *Priori S, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, et al.* Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103:196-200
  - 42) *Tiso N, Stephan DA, Nava A, Bagattin A, Devaney JM, Stanchi F et al.* Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet* 2001; 10:189-194
  - 43) *Lahat H, Pras E, Olender T, Avidan N, Ben-Asher E, Man O, Levy-Nissenbaum E, Khoury A, Lorber A, Goldman B, Lancet D, Eldar M.* A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet* 2001; 69:1378-84
  - 44) *Bauce B, Rampazzo A, Basso C, Bagattin A, Daliento L, Tiso N, et al.* Screening for ryanodine receptor type 2 mutations in families with effort-induced polymorphic ventricular arrhythmias and sudden death: early diagnosis of asymptomatic carriers. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:341-349

- 45) *Thiene G, Carturan E, Corrado D, Basso C*. Prevention of sudden cardiac death in the young and in athletes: dream or reality? *Cardiovasc Pathol* 2010; 19:207-217
- 46) *Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, et al*. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 2010; 122:1144-1152
- 47) *Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G*. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA* 2006; 296:1593-1601
- 48) *Mell HK, Sayre MR*. Public access defibrillators and fire extinguishers: are comparisons reasonable? *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 51:204-212
- 49) *Folke F, Lippert FK, Nielsen SL, Gislason GH, Hansen ML, Schramm TK et al*. Location of cardiac arrest in a city center: strategic placement of automated external defibrillators in public locations. *Circulation* 2009; 120:510-517
- 50) *Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group*. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346:549-556
- 51) *Ford ES, Capewell S*. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2128-2132
- 52) *Schroeder SA*. Shattuck Lecture. We can do better-improving the health of the American people. *N Engl J Med* 2007; 357:1221-1228
- 53) *Kannel WB, Vasan RS*. Is age really a non-modifiable cardiovascular risk factor? *Am J Cardiol* 2009; 104:1307-1310
- 54) *Bezzina CR, Pazoki R, Bardai A, Marsman RF, de Jong JS, Blom MT et al*. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus at 21q21 for ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Nat Genet* 2010; 42:688-691
- 55) *Roberts WC*. The best antiarrhythmic agent will be a lipid-lowering agent. *Am J Cardiol* 1990; 66:1402 Comment in: *Am J Cardiol* 1991; 68:566-567