

A. Pelliccia

## Myokardiale Erkrankungen als Risiko eines plötzlichen Herztodes beim Sportler – Die Notwendigkeit kardialer Vorsorgeuntersuchungen

*The myocardial diseases at risk of sudden death in athletes – Implications for cardiovascular screening*

Instituto di Scienza dello Sport, Dipartimento Medicina, Comitato Nazionale Olimpico Italiano, Roma

### Zusammenfassung

In den letzten Jahren entwickelte sich zunehmendes Interesse an den Ursachen des plötzlichen Herztodes bei jungen Leistungssportlern. Als Folge davon wurden die kardiovaskulären Erkrankungen, die diesem seltenen, aber tragischen Ereignis zugrunde liegen können, Gegenstand vieler pathologischer Untersuchungen in den USA und Europa, was bis heute zu einem hohen Maß an Aufklärung geführt hat. Ganz verschiedene kardiale Erkrankungen wurden als mögliche Ursache des plötzlichen Herztodes beim Sportler genannt. Dabei stellten sich die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM), kongenitale Anomalien der Koronararterien und (zumindest in Italien) die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) als häufigste Ursache heraus. Verschiedene andere Erkrankungen wie Myokarditis, rupturiertes Aortenaneurysma (im Zusammenhang mit einem Marfansyndrom), dilatative Kardiomyopathie, Mitralklappenprolaps und Überleitungsstörungen wie das WPW-Syndrom oder das lange QT-Syndrom (LQTS) treten seltener auf. Deshalb hat das Wissen um die pathologischen Grundlagen des plötzlichen Herztodes auch die Frage der kardialen Vorsorgeuntersuchung des Sportlers stimuliert. Momentan herrscht noch Unsicherheit über die geeignete Untersuchungsstrategie und es wird immer wieder diskutiert über das Kosten/Nutzen-Verhältnis, die Praktikabilität und Sensitivität der diagnostischen Testverfahren, genauso wie über juristische Auswirkungen. In dieser Übersicht sind die pathologischen Grundlagen und klinischen Erscheinungsbilder der wesentlichen Erkrankungen, die ursächlich für den plötzlichen Herztod sein können, dargestellt. Besonderes Augenmerk wurde auf Abnormalitäten im EKG und in der Echokardiographie gelegt, die den Verdacht oder sogar die Identifikation dieser potentiell letalen Faktoren im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung ermöglichen.

**Schlüsselwörter:** plötzlicher Herztod, Sportler, kardiale Vorsorgeuntersuchung

Der plötzliche Tod von Sportlern ist ein seltenes Ereignis. Obwohl die Zahl der Todesfälle im Sport nicht genau angegeben werden kann, liegt doch das Risiko für junge Sportler (Highschool und College) in den USA schätzungsweise bei 1:200000 und ist für Männer höher als für Frauen (32,50). In Anbetracht einer derart niedrigen Zahl ist das Medieninter-

### Summary

Over the past several years, a great interest has heightened regarding the causes of sudden and unexpected death in young competitive athletes. As a consequence, the underlying cardiovascular diseases responsible for these rare, but devastating events have been the subject of pathologic investigations in US and Europe, and a large measure of clarification has resulted. A variety of cardiac diseases have been recognized to cause athletic field deaths, with hypertrophic cardiomyopathy (HCM), congenital coronary artery anomalies (CCAA) and (at least in Italy) arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) representing the most common lesions. Several other diseases occur less frequently, including myocarditis, ruptured aortic aneurysm (in the context of Marfan syndrome), dilated cardiomyopathy, mitral valve prolapse and electrical disorders, such as Wolff-Parkinson-White (WPW) and long QT syndrome (LQTS).

Recognition of the pathologic conditions responsible for sudden deaths has also stimulated an intense interest in preparticipation cardiovascular screening of competitive athletes. At moment, there is uncertainty regarding the most appropriate strategy for screening, and a debate is open regarding the cost/efficacy, the feasibility and sensitivity of diagnostic testing, as well as the legal implications that are consequence of this decision.

In this review are considered the pathologic features and clinical presentation of the most common diseases responsible for sudden death in competitive athletes. A particular attention has been paid to the abnormalities found at the 12-lead ECG and echocardiography, that may raise suspicion and eventually lead to identification of these potentially lethal conditions in the setting of preparticipation screening.

**Key words:** sudden cardiac death, athletes, preparticipation cardiovascular screening

esse am Herztod des Sportlers, als soziales Gesundheitsproblem betrachtet, vielleicht unverhältnismäßig hoch. Allerdings ist der plötzliche Herztod beim Sportler immer ein besonders tragisches und emotionales Ereignis, das Alarm sowohl in der breiten Öffentlichkeit als auch in der medizinischen Welt auslöst, weil man das Gefühl hat, dass

Sportler den gesündesten Teil unserer Gesellschaft darstellen. Besonders hochgespielt wird das Problem bei bekannten Sportlern. Zudem reißt der plötzliche Tod eines Sportlers eine Vielzahl von ethischen und klinischen Fragen auf, u.a. das Erkennen der Ursachen und die Praktikabilität und Wirksamkeit kardialer Vorsorgeuntersuchungen, um eine derartige Katastrophe zu verhindern.

## Ursachen des plötzlichen Herztodes beim Sportler

Es gibt eine Vielzahl kardiovaskulärer Abnormitäten, die für den plötzlichen Herztod beim Sportler verantwortlich sein können (2, 6, 10, 12, 28, 29, 48, 49, 52). Die exakte Prävalenz der einzelnen kardiovaskulären Erkrankungen variiert dabei in den vorliegenden Studien in Abhängigkeit vom Patientenkollektiv und den Untersuchungsmethoden. Aber auch mit diesen Einschränkungen konnte gezeigt werden, dass die zugrundeliegenden Erkrankungen mit dem Alter variieren.

Bei jungen Sportlern ( $\leq 35$  Jahre) wurde ein breites Spektrum an kongenitalen oder erworbenen Herzscheiden als Ursache des plötzlichen Herztodes beschrieben (Tab. 1). Hauptursache ist die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM), die für mehr als 1/3 der Fälle verantwortlich ist (2, 28); dieses Verhältnis würde noch weiter ansteigen, wenn Athleten mit einer ungeklärten idiopathischen linksventrikulären Hypertrophie (ohne eindeutiges Erscheinungsbild einer HCM) als eine mögliche Variante dieser Erkrankung einbezogen würden (28). Die zweithäufigste Todesursache sind kongenitale Anomalien der Koronararterien (CCAA) mit meist ungewöhnli-

Tabelle 1: Ursachen des plötzlichen Herztodes bei jungen Sportlern (nach 10, 11, 27, 28)

Kardiale Erkrankungen	US-Studien	Italienische Studien
Hypertrophe Kardiomyopathie	36%	2%
Kongenitale Anomalien der Koronararterien	19%	12%
Frühe atherosklerotische Erkrankungen der Koronararterie	2%	18%
arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie	3%	23%
Myokarditis	3%	6%
Dilatative Kardiomyopathie	3%	2%
Rupturiertes Aortenaneurysma	5%	2%
Mitralklappenprolaps	2%	10%
Long QT-Syndrom	0,5%	?

chem Abgang der linken Hauptkoronararterie aus dem rechten (vorderen) sinus valsalvae (6). Eine arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) ist verantwortlich für eine zunehmende Zahl an plötzlichen Todesfällen bei jungen Sportlern (10,12,48). Dem seltenen Vorkommen einer ARVC in Studien aus den USA stehen italienische Studien gegenüber, in denen sich die ARVC als häufigste Ursache des plötzlichen Todes bei jungen Wettkampfsportlern erwies (ca. 25%). Zusammengefasst sind HCM und CCAA (bzw. in Italien ARVC und CCAA) für 2/3 der plötzlichen Todesfälle bei

jungen Sportlern verantwortlich. Einige andere Erkrankungen treten deutlich seltener auf wie ein rupturiertes Aortenaneurysma (meist im Zusammenhang mit einem Marfan-Syndrom), die idiopathische dilatative Kardiomyopathie, Aortenklappenstenose, Mitralklappenprolaps, Myokarditis, WPW-Syndrom und das lange QT-Syndrom.

Bei erwachsenen oder Seniorensportlern ( $> 35$  Jahre) ist die häufigste Ursache des plötzlichen Herztodes eine ischämische Herzerkrankung (9, 49, 52). Pathologische Studien beschreiben atherosklerotische Veränderungen ( $> 75\%$  der Querschnittsfläche) bei 2 oder 3 der epikardialen Koronararterien; weniger häufig wurde eine kritische Läsion in einer Arterie (meist der ramus interventricularis anterior) als Todesursache aufgezeigt.

Dass körperlicher Belastung möglicherweise eine Triggerfunktion bei der Auslösung des plötzlichen Herztodes ausübt, wird von verschiedenen Überlegungen gestützt. Die Mehrzahl der Athleten (bis zu 90%) kollabiert während oder unmittelbar nach dem Training oder im Zusammenhang mit einer Sportveranstaltung, während nur eine kleine Minderheit in Körperruhe (inklusive Schlaf) oder während leichter körperlicher Aktivität ohne Bezug zum Sport verstorben (28).

Hinzu kommt, dass der Zeitpunkt für den Eintritt eines plötzlichen Herztodes bei jungen Sportlern zwischen 15.00 und 21.00 Uhr liegt, was der hauptsächlichsten Zeit für Training oder Wettkampf entspricht, während Nichtsportler hauptsächlich in den Morgenstunden (7.00 -13.00 Uhr) an einer HCM versterben (24). Auch sind kardiale Todesfälle am häufigsten von August bis Januar, d.h. der Zeitspanne, die in den USA der Saison für Football und Basketball entspricht.

Die Identifikation derartiger pathologischer Ursachen für den plötzlichen Herztod ist die Basis für eine Wettkampfsperre entsprechender Athleten, um das Risiko gefährlicher Ereignisse zu minimieren oder sogar zu vermeiden (25). Daher besteht zunehmendes Interesse an kardialen Vorsorgeuntersuchungen im Sport, um gefährdete Athleten herauszufiltern. Dabei wird immer wieder zu diskutieren sein über das Kosten/Nutzen-Verhältnis verschiedener diagnostischer Techniken (29). In diesem Zusammenhang sollen die aktuellen diagnostischen Methoden in der kardialen Vorsorgeuntersuchung und ihre Wahrscheinlichkeit, Risikofaktoren des plötzlichen Herztodes aufzudecken, vorgestellt werden.

## Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)

Die HCM ist eine primäre kardiale Erkrankung mit einem morphologischen Erscheinungsbild, das durch einen hypertrophierten nicht dilatierten linken Ventrikel gekennzeichnet ist. Dabei fehlt eine kardiale oder systemische Erkrankung, die in der Lage wäre, eine linksventrikuläre Hypertrophie dieser Größenordnung auszulösen (39). Das Auftreten dieser Erkrankung innerhalb der normalen Bevölkerung wird auf 0,2% geschätzt.

Momentan stellt die Echokardiographie die wirksamste Untersuchungsmethode dar, um die für diese Erkrankung typischen morphologischen Veränderungen aufzudecken (15,30) und diese von der physiologischen Linksherzver-

größerung als Folge sportlichen Trainings („Sportherz“) abzugrenzen (26,35). Zu den morphologischen Charakteristika der HCM gehören

- Zunahme der Wanddicke (von 13-15 mm auf mehr als 30 mm, bis zu 60 mm) mit einer asymmetrischen Verteilung der Hypertrophie. Theoretisch können alle Herzteile betroffen sein, prädominante Region ist allerdings das vordere Kammerseptum. Ungefähr 30% der Patienten zeigen lediglich eine lokale Wanddickenzunahme, begrenzt auf ein Segment des linken Ventrikels mit einem scharfen Übergang zu den anliegenden Segmenten.
- Das Innenvolumen des linken Ventrikels ist in der Regel normal oder sogar reduziert und zeigt eine abnormale Form. Die diastolische Füllung, untersucht mit Hilfe der Doppler-Echokardiographie, ist pathologisch bei über 80% dieser Patienten (18).

Zur Ausbildung der Hypertrophie kommt es in der Jugend, zur Zeit der Entwicklung von Körpergröße und -reife. Daher wird bei jungen Individuen mit einer positiven Familienanamnese eine regelmäßige echokardiographische Kontrolle empfohlen bis entweder ein positiver Befund auftritt oder aber das Alter von 18 Jahren erreicht wird (30). Wenn es bis zum Wachstumsabschluss zu keiner Hypertrophie gekommen ist, ist es unwahrscheinlich, dass sich diese noch später entwickelt.

Als einfaches diagnostisches Verfahren bei Verdacht auf eine HCM gilt das EKG, da es bei mehr als 90% der Patienten mit dieser Erkrankung pathologisch ausfällt (u.a. deutlich erhöhte R- oder S-Zacke, abnormale Q-Welle, tiefe, negative T-Welle, Verlust der septalen Q-Welle oder eine Abweichung des Hauptvektors nach links) (22). Obwohl die Abnormitäten im EKG bei Patienten mit HCM nicht sehr spezifisch sind und ähnliche Veränderungen auch bei hochtrainierten Sportlern ohne kardiale Erkrankung auftreten können (38), scheinen die Ergebnisse von Vorsorgeuntersuchungen bei italienischen Sportlern die diagnostische Aussagefähigkeit des EKG in Bezug auf HCM zu erhärten (12).

In den vergangenen Jahren wurde eine Vielzahl von Mutationen bei Genen, die Proteine für kardiale Sarkomere kodieren, aufgedeckt, die mit HCM einhergehen (44,45); vor allem  $\beta$ -Myosin-Schwerketten auf Chromosom 14, kardiales Troponin T auf Chromosom 15 und Myosin-bindendes Protein C auf Chromosom 11. Gendefekte dieser 3 Proteine erklären ungefähr 60% aller HCM. Tatsächlich wurden bis heute ca. 85 Genotypen aufgedeckt, die mit HCM verbunden sind und ein weites Spektrum an Phänotypen wurde als charakteristisch für diese Erkrankung beschrieben. Bei HCM, wie auch bei anderen erblichen Herzerkrankungen, variiert der Phänotyp nicht nur mit der Art der Mutation sondern auch interindividuell bei Personen mit derselben genetischen Veränderung. Trotz allem konnte gezeigt werden, dass bestimmte Mutationen wie das kardiale Troponin T (das auch in Abwesenheit einer linksventrikulären Hypertrophie auftreten kann) und verschiedene Mutationen des  $\beta$ -Myosin-Schwerketten-Gens mit einer ungünstigen Prognose und vorzeitigen plötzlichen Todesfällen verbunden sind (20).

Die Erkenntnis, dass genetische Defekte verantwortlich für die familiäre HCM sind, hat die Erwartung aufkommen lassen, dass eine Genanalyse die klinische Unsicherheit bei zweifelhafter Familienanamnese oder grenzwertigen EKG- und Echokardiographiebefunden lösen könnte. Durch die genetische Heterogenität dieser Erkrankung und die umfangreichen, zeitaufwendigen und kostspieligen Techniken, die für ein genetisches Screening notwendig wären, kann die genetische Diagnose der HCM allerdings momentan nur für ausgewählte Familien aus Studiengründen eingesetzt werden und ist noch nicht routinemäßig für den klinischen Gebrauch verwendbar (30).

Letztendlich ist die Zuordnung von jungen Sportlern hinsichtlich eines möglichen Risikos für den plötzlichen Herztod immer ein schwieriges Unterfangen (45). Als mögliche Risikofaktoren gelten plötzliche Todesfälle in der Familienanamnese, vorherige Episoden eines Herzstillstandes, Synkopen, mehrfache Salven paroxysmaler ventrikulärer Tachykardien im Langzeit-EKG, eine massive linksventrikuläre Hypertrophie, ein abnormaler Blutdruckabfall während Belastung (bei Patienten < 40 Jahre), sowie ein ungünstiger Genotyp (z.B. Mutationen Arg403Glu, Arg453Cys in der  $\beta$ -Myosin-Schwerkette oder kardiales Troponin T). Obwohl das Fehlen derartiger Veränderungen mit einer günstigeren Prognose verbunden ist und eine klinische Neubewertung nachsichziehen sollte, wird ein Verbot von intensivem regelmäßigem Training sowie von Wettkampfsport empfohlen (25), da intensive körperliche Betätigung das Auslösen eines plötzlichen Herztodes bei diesen Patienten begünstigen kann.

## Kongenitale Anomalien der Koronararterien (CCAA)

Kongenitale Anomalien der Koronararterien stellen die zweithäufigste Ursache des plötzlichen Herztodes beim Sportler dar und sind für 20% der Todesfälle beim jungen Sportler verantwortlich (6, 46, 47).

Am häufigsten ist ein Abgang aus dem falschen Sinus, d.h. der linken Koronararterie aus dem rechten vorderen Sinus oder der rechten aus dem linken Sinus mit einem proximalen Verlauf zwischen Aorta und Truncus pulmonalis. Zu weiteren Koronarschäden zählen eine vorzeitige Koronarsklerose oder myokardiale Brücken (d.h. der intramurale Verlauf einer Koronararterie, meist des Ramus interventricularis anterior) (10,12).

Die Prävalenz von CCAA bei einer großen und unselektierten Gruppe junger Menschen ist nicht ganz klar, aber sicher geringer als 0,2% (14) oder sogar als 0,1% (36). Fehlerhafte Sinusabgänge der Koronararterien werden allerdings selten diagnostiziert oder vermutet, weil die Symptome relativ diskret sind und keine adäquaten diagnostischen Methoden bestehen. Mögliche Warnsymptome wie Synkopen oder seltener thorakale Missempfindungen und ein atypischer Brustschmerz werden von weniger als 30% der Patienten berichtet (6,46,47). Dabei treten Symptome eher bei Patienten

mit anomalem Verlauf der linken Koronararterie sowie im Zusammenhang mit Belastung auf.

Die CCAA kann zu Lebzeiten mittels Echokardiographie (38) diagnostiziert werden. Die Echokardiographie ermöglicht bei jungen Menschen mit gutem akustischem Fenster eine klare anatomische Darstellung des Ostiums und des proximalen epikardialen Verlaufs der Koronararterien. So konnten wir z.B. bei einer großen nicht selektierten Population von 1360 jungen Sportlern, die prospektiv echokardiographisch untersucht wurden, Ursprung und epikardialen Verlauf der linken Kranzschlagader in 97% darstellen und den der rechten Koronararterie in 80% (36). Frühere Untersuchungen bestätigen, dass eine CCAA bei jungen Menschen im Zusammenhang mit klinischen Symptomen oder einem abnormalen EKG zunächst über eine transthorakale Echokardiographie aufgedeckt und anschließend durch eine Koronarangiographie bestätigt werden kann (23,54). Eine neuere prospektive Studie mit Routine-Echokardiographie bei 2388 asymptomatischen Kindern und Jugendlichen führte zur Identifikation (und Behandlung) von 4 Personen mit einem Abgang der Koronararterien aus dem falschen Sinus (14). Allerdings sollten diese Ergebnisse nicht zu einem unangemessenen Enthusiasmus verleiten, dass eine CCAA über eine Echokardiographie problemlos zu erkennen sei. Bisherige Studien haben es unterlassen, die Frage nach falsch negativen Ergebnisse zu stellen, Sensibilität und Spezifität der Echokardiographie in der Identifikation einer CCAA müssen noch definiert werden. Wenn der Ursprung der beiden Koronararterien nicht über die transthorakale Echokardiographie dargestellt werden kann, werden die transösophageale Echokardiographie oder die Magnetresonanztomographie (MRT) empfohlen. Sollte keine dieser Techniken Erfolg zeigen und dennoch ein starker Verdacht auf CCAA bestehen, ist die Koronarangiographie indiziert.

Im Gegensatz zur allgemeinen Erwartung sind die ischämischen Veränderungen, die auf eine CCAA hinweisen könnten, selten im Ruhe- oder Belastungs-EKG zu erkennen. Aktuell berichten *Basso et al.*, dass alle Ruhe- und Belastungs-EKGs bei 12 Patienten mit CCAA im Normbereich lagen. Auch ein Literaturreview auf die Ergebnisse von Belastungs-EKGs bei 18 jungen Patienten (< 35 Jahre) zeigte, dass ischämische Veränderungen nur bei 4 Patienten (22%) auftraten, darunter 2, die bereits klinische Symptome aufwiesen (1).

Das Fehlen von EKG-Veränderungen, die mit der bestehenden Ischämie einher gehen sollten, ist nicht ganz erklärlich. Patienten mit CCAA, die plötzlich während einer Belastung versterben, haben schon oft in ihrem Leben ähnliche oder sogar noch anstrengendere Belastungen ohne Symptome oder physische Schwäche durchgeführt. Die Ischämie tritt nur zeitweise auf, möglicherweise als Folge eines Koronarspasmus ausgelöst durch eine Endothelverletzung. Eine andere Möglichkeit könnte die Entwicklung einer ventrikulären Tachyarrhythmie, auf dem Boden eines elektrisch instabilen Myokards, sein. Bei einigen Patienten, die zufällig während ihres Todes EKG-überwacht waren, war ein Kammerflimmern das letzte registrierte Ereignis (7).

Das Risiko eines plötzlichen Herztodes für einen Patienten mit CCAA festzulegen, ist sehr schwierig in Anbetracht des seltenen Auftretens dieser Erkrankung und der wenigen vorliegenden Berichte zum klinischen Profil bei Patienten mit zufällig entdecktem CCAA. Während klar ist, dass nicht für alle Erwachsenen mit einer derartigen Anomalie ein erhöhtes Risiko besteht, ist ebenfalls bekannt, dass diese Erkrankung bei jungen Menschen für den plötzlichen Herztod – vor allem während Belastung – verantwortlich sein kann. Daher sollten junge Sportler nicht dem erhöhten Risiko ausgesetzt werden und eine operative Korrektur überdacht werden. Bis dahin sollten ein regelmäßiges Training und eine Wettkampfteilnahme streng untersagt werden.

### Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

Die ARVC ist eine primäre Herzerkrankung, die durch strukturelle und funktionelle Veränderungen, die in erster Linie den rechten Ventrikel betreffen, gekennzeichnet ist (10,48). Makroskopisch sind eine Verschmälerung der Wand des rechten Ventrikels und eine regionale Dilatation erkennbar, meist lokalisiert im Einflussbereich, an der Herzspitze oder in den infundibularen Regionen des rechten Ventrikels. Die allgemeine histologische Grundlage ist ein diffuser oder regionaler Ersatz des rechten Myokards durch Fett- oder fibröses Fettgewebe. Persistierende Stränge von Herzmuskelzellen eingebettet in unterschiedliche fibrosierte Gebiete mit zentralem Fettersatz werden in den medialen Schichten beobachtet. Bei einigen Patienten kommt es zu fleckigen Infiltraten einer akuten Myokarditis mit abgestorbenen Muskelzellen und Entzündungszellen (meist Lymphozyten) (10,11,48). Der Mechanismus, der zum plötzlichen Tod führt, beruht auf diesen pathologischen Veränderungen, die eine Dispersion der elektrischen Erregung verursachen und eine maligne ventrikuläre Tachyarrhythmie auslösen.

Die Prävalenz dieser Erkrankung in der allgemeinen Bevölkerung ist nicht bekannt, aber sicher geringer als 1:1000. Die Diagnose einer ARVC stützt sich im Allgemeinen auf das Erkennen von Haupt- und Nebenkriterien, zu denen – nach Empfehlung der European Society of Cardiology und der International Society and Federation of Cardiology – strukturelle, histologische, elektrokardiographische, arrhythmische und genetische Faktoren zählen (21). Obwohl diese Richtlinien einen nützlichen klinischen Ansatz für eine schwierige Diagnose darstellen, sind für die Festsetzung von Sensitivität und Spezifität dieser Kriterien noch weitere prospektive Studien bei großen Patientenkollektiven notwendig.

Eine Myokardbiopsie kann den typischen Ersatz der Myokardzellen des rechten Ventrikels durch fibröses Fettgewebe zeigen, aus Gründen der Sicherheit werden derartige Biopsien aber normalerweise aus dem rechten Septum entnommen, das nicht unbedingt betroffen ist.

Mit der MRT lässt sich die Anatomie des rechten Ventrikels darstellen und das Fettgewebe aufdecken, sie gilt daher als sensitivste diagnostische Möglichkeit der ARVC. Aller-

dings ist die Feststellung von Fettansammlungen in der rechten freien Wand bei Patienten mit Verdacht auf ARVC abhängig von der Qualität der Aufnahme und der individuellen Interpretation. Das Bewegungs-MRT kann dyskinetische Regionen in der rechten Herzwand exakt lokalisieren, aber nicht selten bleibt die Identifikation geringer Veränderungen fragwürdig. Auch ist die MRT ein kostspieliges diagnostisches Instrument und nicht unbedingt in jeder medizinischen Einrichtung verfügbar.

Verschiedene morphologische Veränderungen bei dieser Erkrankung können möglicherweise mit der Echokardiographie erkannt werden, z.B. die allgemeine Erweiterung des rechten Herzzinnendurchmessers mit einer Reduktion der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (34). Häufig allerdings sind die morphologischen Veränderungen nur wenig ausgeprägt und betreffen u.a. eine Wanddickenabnahme, diastolisches Vorwölben und Aneurysma oder segmentale Abnormalitäten der Wandbewegung. Die echokardiographische Darstellung des rechten Ventrikels wird erschwert durch die retrosternale Lage und die komplexe Geometrie dieses Ventrikels. Letztendlich erfordert die Identifikation der diskreten morphologischen Veränderungen ein spezifisches Wissen, technische Erfahrung und ein hohes Maß an klinischem Fingerspitzengefühl, um eine ARVC zu diagnostizieren.

Im Rahmen der Diagnostik sollte spezielles Augenmerk auf das EKG gelegt werden, da es bei mehr als 50% der jungen Patienten mit ARVC pathologisch ist und nützlich sein könnte im Rahmen einer klinischen Verdachtsdiagnose bei asymptomatischen Individuen. Zu den häufigsten Veränderungen zählen eine negative T-Welle in den rechts-präkordialen Ableitungen (V1-V3) bei Patienten mit einem Alter > 12 Jahre, verbunden mit einer verlängerten QRS-Dauer (> 110 ms) und dem Bild eines inkompletten Rechtsschenkelblocks (11,19,34). Ein Teil dieser Patienten zeigt aber auch ventrikuläre Arrhythmien mit Linksschenkelblock-Konfiguration. Zudem kommt es bei 5-10% zu einer kleinen diskreten Spannungsentwicklung unmittelbar nach dem QRS-Komplex in den rechts-präkordialen Ableitungen. Diese sogenannte epsilon-Welle könnte eine verspätete Aktivierung des rechten Ventrikels bedeuten (19). Die meisten dieser EKG-Veränderungen sind nicht spezifisch und auch gesunde trainierte Athleten können derartige Veränderungen, wie negative T-Wellen in den vorderen präkordialen Ableitungen und rechtsventrikuläre Überleitungsstörungen aufweisen (38).

Eine positive Familienanamnese besteht bei ungefähr 1/3 der Patienten mit ARVC. Meist handelt es sich um eine autosomal-dominante Vererbung, aber auch rezessive Vererbungsmuster werden beschrieben. Bis heute haben linkage-Analysen genetische Abnormalitäten auf den Chromosomen 1,2,3 und 14 bei dominanter Vererbung und auf Chromosom 17 bei der rezessiven Variante festgestellt. Allerdings zeigen auch einige Familien keine Zusammenhänge mit diesen Lokalisationen, was eine weitere Heterogenität nahelegt. Momentan ist die genetische Analyse bei ARVC wissenschaftlichen Zwecken bei ausgewählten Familien vorbehalten und für den klinischen Gebrauch nicht einsetzbar.

## Myokarditis

Frühere pathologische Berichte haben nur selten eine Myokarditis als Ursache des plötzlichen Herztodes beschrieben. Allerdings legen jüngere Beobachtungen nahe, dass ein signifikanter Anteil der jungen Menschen, die plötzlich verstarben, in ihrem Leben eine virale Infektion durchgemacht haben, aus der sich eine Myokarditis entwickelte (53). Daher scheint es heute gerechtfertigt, stärkeres Augenmerk auf diese Erkrankung zu legen, um Personen mit einer viralen Infektion und nachfolgenden Myokardschädigungen herauszufiltern.

Ein weites Spektrum von Faktoren kann zu einer Myokarditis führen, wobei Enteroviren zu den häufigsten Erregern beim Menschen zählen. Pathologisch ist die Myokarditis zu Beginn charakterisiert durch fleckförmige oder diffuse Gebiete von dicht gepackten Entzündungszellinfiltraten, die nekrotische Muskelfasern umgeben. In der chronischen Phase, die über die nachfolgenden Monate entsteht, entwickelt sich eine Fibrose und Hypertrophie der nicht befallenen Myozyten mit einem noch immer aktiven Entzündungsprozess, aber bei deutlich geringerer Ausprägung. Zusätzlich zu dem direkten zellschädigenden Effekt der viralen Invasion werden die Muskelzellen geschädigt durch mikrovaskuläre Veränderungen wie eine Verengung des Lumens und Verschluss der Koronararterien durch Spasmen und Thrombusformation.

Die Myokarditis ist eine schwierige Diagnose und kann gestellt werden auf der Basis von

1. Vorliegen einer viralen Infektion,
2. beeinträchtigter systolischer Kammerfunktion und
3. histologischen Veränderungen (43).

Für eine virale Infektion sprechen das Vorliegen Grippe-ähnlicher Symptome, epidemiologische Bedingungen, die eine Virusinfektion begünstigen und/oder positive virale Kulturen. Der Patient berichtet möglicherweise über respiratorische oder gastrointestinale Symptome, nicht selten aber ist die Infektion klinisch nicht erkennbar und äußert sich als erstes in kardialen Symptomen.

Die linksventrikuläre Dysfunktion kann durch eine Echokardiographie gesichert werden (40). Die häufigsten pathologischen Veränderungen bei Patienten mit bioptisch nachgewiesener Myokarditis bestehen in lokalen Unregelmäßigkeiten der Wandbewegung (wobei der Bereich der Herzspitze am häufigsten betroffen ist) oder einer globalen Erweiterung des linken Innenvolumens mit systolischer Dysfunktion. Nicht ungewöhnlich sind auch Perikardergüsse mit Reflexverstärkungen und Trennung der perikardialen Schichten.

Das 12-Kanal-EKG bei Patienten mit Myokarditis schließt ein ganzes Spektrum von möglichen Veränderungen ein (32). Am häufigsten sind ventrikuläre und atriale Arrhythmien, aber auch ST-Strecken-Veränderungen (meist Absenkung, selten eine Erhöhung), T-Wellen-Negativierung, Linksschenkelblock und AV-Block können auftreten. Die klinisch stumme oder nur mit einer diskreten Symptomatik einhergehende Myokarditis mit begrenztem Myokardschaden zeigt sich

mit multiplen und/oder komplexen ventrikulären Arrhythmien. Hingegen kann das Auftreten eines Linksschenkelblocks ein Hinweis auf einen größeren Herzmuskelschaden sein und eine stärker beeinträchtigte linksventrikuläre Funktion spricht für eine ungünstigere Prognose.

Bisher gibt es keine klinischen Warnsignale für den plötzlichen Herztod bei jungen Patienten mit Myokarditis, aber körperliche Belastung führt eindeutig zu einer deutlich schlechteren Prognose (53). Selbst wenn die klinischen Symptome verschwunden sind und die ventrikuläre Funktion voll wieder hergestellt ist, können diese Personen noch vereinzelte Entzündungsherde oder fibrotische Areale im Herzmuskel aufweisen, die die Gefahr ventrikulärer Arrhythmien bergen.

In der chronischen Phase ist die Prognose ähnlich wie bei einer dilatativen Myokarditis einzuschätzen, mit einer 5-Jahres-Mortalität bis zu 50% (3).

### Wolff-Parkinson-White-Syndrom

Das Wolff-Parkinson-White (WPW) Syndrom ist charakterisiert durch paroxysmale Tachykardien bei Individuen mit verkürzter PQ-Zeit und Verbreiterung des QRS-Komplexes. Dieses Syndrom hat eine Prävalenz von 0,2% in der allgemeinen Bevölkerung und wurde als seltener Grund eines plötzlichen Herztodes beim Sportler beschrieben (33). Die Seltenheit dieses Befundes in pathologischen Studien könnte allerdings auch in der Schwierigkeit begründet sein, eine post mortem Diagnose dieser Erkrankung zu stellen. Die Identifikation einer akzessorischen Leitungsbahn benötigt viele histologische Schnitte rund um die Mitral- und Tricuspidalklappe und spezielle Erfahrung. Allerdings tritt ein plötzlicher Tod nur bei einer Minderheit von Patienten mit WPW-Syndrom (ungefähr 1:1000) auf und ist sehr selten bei asymptomatischen Patienten (16). In den meisten Fällen besteht der vermutlich auslösende Mechanismus in Vorhofflimmern mit einer schnellen ventrikulären Antwort, die dann ein Kammerflimmern degeneriert.

Die Diagnose des WPW-Syndroms basiert auf dem EKG-Befund. Hier zeigt sich ein verkürztes PQ-Intervall und ein kurzer Anstieg vor dem QRS-Komplex (delta-Welle); hat die akzessorische Bahn allerdings nur eine retrograde Mitführung ist das EKG normal. Bei Athleten, die eine reziproke Tachykardie und Vorhofflimmern entwickeln, kann es auch zu Palpitationen oder, selten, Synkopen kommen.

Körperliche Belastung verkürzt die Refraktärzeit in der akzessorischen Erregungsbahn, erhöht so im Falle eines Vorhofflimmerns das Potential für schnelle ventrikuläre Frequenzen und stellt daher einen möglichen Trigger für den plötzlichen Herztod dar. Daher sollte eine Darstellung der elektrophysiologischen Charakteristika der anomalen Überleitung unter Belastung routinemäßig bei Patienten mit diesem Syndrom durchgeführt werden.

Gewisse elektrophysiologische Veränderungen bei Athleten mit WPW-Syndrom bringen ein erhöhtes Risiko mit sich, u.a. ein RR-Intervall von weniger als 200 ms bei Vorhofflimmern, das Vorhandensein verschiedener akzessori-

scher Bahnen, die Anlage, ein Vorhofflimmern zu entwickeln (festgestellt durch elektrophysiologische Untersuchung (EP) oder transösophageale EP) oder Symptome wie Synkopen, vor allem wenn diese bei Belastung auftreten (17).

Die Katheterablation ist sich zu einer üblichen Praxis bei Athleten mit WPW-Syndrom entwickelt. In Anbetracht des geringen Risikos für einen letalen Ausgang dieser Erkrankung und des gleichzeitig bestehenden Risikos bei der Maßnahme sollte die Entscheidung zur Katheterablation für jeden Athleten individuell überdacht werden.

### Langes QT-Syndrom (LQTS)

Das lange QT-Syndrom (LQTS) ist eine erbliche Erkrankung, charakterisiert durch eine abnormale Verlängerung der ventrikulären Repolarisation und ein hohes Risiko für maligne ventrikuläre Arrhythmien (8,51). Zwei klinische Hauptvarianten wurden beschrieben: eine autosomal dominant vererbare Form (Romano-Ward) und eine seltene rezessive Form, die auch eine kongenitale Taubheit einschließt (Jervell und Lange-Nielsen). Ein verlängertes QT-Intervall kann auch eine Nebenwirkung verschiedener Medikamente sein wie z.B. Antihistaminika, Antibiotika oder Psychopharmaka.

Die Diagnose des LQTS stützt sich auf abnormale Befunde im Ruhe-EKG. Als charakteristisch gilt dabei eine Verlängerung ( $> 0,44$  ms) des korrigierten QT-Intervalls (QTc). Es sollte betont werden, dass das QTc bei Personen, die den genetischen Defekt für LQTS aufweisen, auch innerhalb der Normwerte liegen kann, so dass im Verdachtsfall wiederholte EKGs registriert werden sollten (41). Während eines Belastungstests zeigen sich Patienten mit LQTS unfähig, das QTc als Anpassung an eine erhöhte Herzfrequenz zu verkürzen. Zu anderen EKG-Charakteristika zählen eine ausgeprägte Ruhebradykardie, abnormale T-Wellen (breitbasig, biphasisch, gespalten oder gekerbt) und eine QT-Dispersion in den präkordialen Ableitungen. Ebenfalls auftreten können torsade de pointes, die zum Kammerflimmern und plötzlichen Herztod führen können.

Klinisch zeigt sich das LQTS in Synkopen, anfallsartigen Attacken und Herzstillstand, vor allem während körperlicher Belastung oder psychischer Erregung (8).

Ein familiäres Screening ist angesagt bei Verwandten mit EKG-Nachweis eines LQTS oder unerklärlichen plötzlichen Todesfällen in jüngerem Alter. In Grenzfällen können möglicherweise genetische Tests durchgeführt werden. Dabei können DNA-Tests für Mitglieder einer Familie verwandt werden, bei denen das ursächliche mutante Gen und spezifische Mutationen bei einem Probanden erkannt wurden. Bis heute konnten 5 Genloci, die für die autosomale Form verantwortlich sind, auf den Chromosomen 3, 4, 7, 11 und 21 identifiziert werden (41). Die Gene, die für das LQTS verantwortlich sind, kodieren die Proteine des Na/K-Ionen-Kanals. Wie bei anderen Erbkrankheiten trägt die genetische Heterogenität auch beim LQTS zur klinischen Variabilität bei. Zusätzlich kommt es auch bei gleicher genetischer Veränderung zu ganz unterschiedlichen Phänotypen. Vorliegende Daten beschreiben Episoden wie torsade de pointes und Kammer-

flimmern unter Belastung für LQT1, der Form, der eine Fehlfunktion des K-Ionen-Kanals zugrunde liegt, während bei LQT3 die Natriumionenkanäle beeinträchtigt sind und es eher zu einem Herzstillstand im Schlaf oder körperlicher Ruhe kommt.

## Brugada Syndrom

Das Brugada-Syndrom beschreibt eine Gruppe von Patienten, bei denen es im EKG zu einer rechtspräkordialen ST-Streckenerhebung und Rechtsschenkelblock (in Abwesenheit einer sichtbaren strukturellen kardialen Pathologie) kommt und die spontan ein Kammerflimmern erleiden, das zum plötzlichen Tod führt. Die Erkrankung wird dominant vererbt, wobei Mutationen, die mit diesem Phänotyp einhergehen, auf dem SCN5A-Gen identifiziert wurden, das die Proteine für den Natriumionenkanal prägt. Es scheint, dass eine inkomplette Ausprägung der genetischen Abnormalität nur mit leichten, veränderlichen EKG-Veränderungen einhergeht. Pharmakologische Tests mit Flecainid und Ajmalin sind in der Lage, das typische pathologische EKG-Muster bei Genträgern aufzudecken, die bei Basisuntersuchungen ein normales EKG zeigten.

## Schlussbemerkungen

Es herrscht allgemeiner Konsens, dass innerhalb einer aufgeklärten Gesellschaft alles unternommen werden sollte, das Leben von Menschen zu schützen, die eine möglicherweise letale Erkrankung aufweisen und vor allem unter Belastung einem erhöhten Risiko ausgesetzt wären. Auch scheint es eine ethische Verpflichtung für wissenschaftliche Gesellschaften und Bildungseinrichtungen zu sein, die Entwicklung von Vorsorgeuntersuchungen anzuregen und Empfehlungen hinsichtlich der besten Kosten/Nutzen-Strategien zu entwickeln, um sicherzustellen, dass Athleten während ihrer sportlichen Belastung keinem unnötig hohen Risiko ausgesetzt sind. Um diese Erwartungen zu erfüllen, verabschiedete die American Heart Association (AHA) 1996 ein Konsensuspapier für Verantwortliche im Gesundheitswesen mit Richtlinien für die kardiale sportmedizinische Vorsorgeuntersuchung bei Leistungssportlern (29).

Die AHA-Empfehlungen stellen die Anamnese und die klinische Untersuchung als praktischste Möglichkeit des allgemeinen Screenings vor der Wettkampfteilnahme heraus. „Eine derartige kardiovaskuläre Vorsorgeuntersuchung ist leicht zu erhalten und sollte verpflichtend für alle Athleten sein“. Allerdings muss man sich darüber im Klaren sein, dass Anamnese und klinische Untersuchung allein (ohne invasive Methoden) nicht das vollständige Aufdecken möglicher Risikofaktoren in einer großen Population junger Sportler garantieren (28).

Das zusätzliche Durchführen von nicht-invasiven Untersuchungen wie z.B. einem 12-Kanal-EKG könnte die Wahrscheinlichkeit des Auffindens kardiovaskulärer Risikofaktoren erhöhen. Das EKG scheint ein kostengünstiges Diagnoseverfahren zu sein, da es in der Lage ist, den Verdacht auf

eine Reihe von Herzerkrankungen, die beim jungen Athleten einen plötzlichen Tod auslösen können, zu lenken (und zu erhärten). Diese Überlegungen werden auch unterstützt durch die langjährige Erfahrung mit sportmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen in Italien (12, 37), die ebenfalls das 12-Kanal-EKG als geeignet ansehen, einige der häufigsten Ursachen eines plötzlichen Herztodes, u.a. die HCM, aufzudecken.

Werden zusätzlich bildgebende Verfahren wie die Echokardiographie einbezogen, erhöht sich verständlicherweise die Möglichkeit, verdächtige Erkrankungen wie CCAA, ARVC und Myokarditis aufzudecken. Allerdings ist es – aus Gründen eines zu hohen Kosten-Nutzen-Quotienten – unwahrscheinlich, dass diese Techniken routinemäßig in die Vorsorgeuntersuchung großer Sportlergruppen aufgenommen werden.

## Literatur

1. 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* 35 (2000) 1493-1501.
2. Burke AP, Farb V, Virmani R, Goodin J, Smialek JE: Sports-related and non-sports-related sudden cardiac death in young adults. *Am Heart J* 121 (1991) 568-575.
3. Brown C, O'Connell J: Myocarditis and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med* 99 (1995) 309-314.
4. Brugada P, Brugada J: Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 20 (1992) 1391-1396.
5. Brugada J, Brugada R, Brugada P: Right bundle branch block and ST segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 97 (1998) 457-460.
6. Cheitlin MD, De Castro CM, McAllister HA: Sudden death as a complication of anomalous left coronary origin from the anterior sinus of Valsalva: A not-so-minor congenital anomaly. *Circulation* 50 (1974) 780-787.
7. Cheitlin MD: Coronary anomalies as a cause of sudden death in the athlete. In: Estes NAM, Salem DN, Wang PJ, editors. *Sudden Cardiac Death in the Athlete*. Armonk, NY Futura Publishing, 1998, 379-391.
8. Chern-En C, Roden DM: The Long QT syndromes: genetic basis and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 36 (2000) 1-12.
9. Ciampicotti R, Deckers JW, Taverne R, el Gamal M, Relik-van Wely L, Pool J: Characteristics of conditioned and sedentary men with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 73 (1994) 219-222.
10. Corrado D, Thiene G, Nava A, Rossi L, Pennelli N: Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med* 89 (1990) 588-596.
11. Corrado D, Basso C, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, Nava A, Silvestri F, Blomstrom-Lundqvist C, Wlodarska EK, Fontaine G, Camerini F: Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 30 (1997) 1512-1520.
12. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G: Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 339 (1998) 364-369.
13. Crick JCP, Davies DW, Holt P, Curry PV, Sowton E: Effect of exercise on ventricular response to atrial fibrillation in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Br Heart J* 54 (1985) 80-85.
14. Davis JA, Cecchin F, Jones TK, Portman MA: Major coronary anomalies in a pediatric population: incidence and clinical importance. *J Am Coll Cardiol* 37 (2000) 593-597.
15. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ: Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol* 26 (1995) 1699-1708.
16. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE: The natural hi-

- story of electrocardiographic preexcitation in men. *Ann Intern Med* 116 (1992) 456-460.
17. *Krahn AD, Klein GJ, Yee R*: The approach to the athlete with Wolff-Parkinson-White syndrome: risk of sudden cardiac death. In: Estes NAM, Salem DN, Wang PJ, editors. *Sudden Cardiac Death in the Athlete*. Armonk, NY Futura Publishing, 1998, 237-252.
  18. *Lewis JF, Spirito P, Pelliccia A, Maron BJ*: Usefulness of Doppler echocardiographic assessment of diastolic filling in distinguishing "athlete's heart" from hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 68 (1992) 296-300.
  19. *Marcus FI*: Right ventricular dysplasia: evaluation and management in relation to sports activities. In: Estes NAM, Salem DN, Wang PJ, editors. *Sudden Cardiac Death in the Athlete*. Armonk, NY Futura Publishing, 1998, 277-284.
  20. *Marian AJ, Roberts R*: Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 92 (1995) 1336-1347.
  21. *McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, Camerini F*: Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J* 71 (1994) 215-218.
  22. *Maron BJ, Wolfson JK, Cirò E, Spirito P*: Relation of electrocardiographic abnormalities and patterns of left ventricular hypertrophy identified by 2-dimensional echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 51 (1983) 189-194.
  23. *Maron BJ, Leon MB, Swain JA, Cannon RO 3rd, Pelliccia A*: Prospective identification by two-dimensional echocardiography of anomalous origin of the left main coronary artery from the right sinus of Valsalva. *Am J Cardiol* 68 (1991) 140-142.
  24. *Maron BJ, Kogan J, Proschan MA, Hecht GM, Roberts WC*: Circadian variability in the occurrence of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 23 (1994) 1405-1409.
  25. *Maron BJ, Mitchell JH*: 26th Bethesda Conference: recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 24 (1994) 845-899.
  26. *Maron BJ, Pelliccia A, Spirito P*: Cardiac disease in young trained athletes: insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease, with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 91 (1995) 1596-1601.
  27. *Maron BJ, Poliac LC, Roberts WO*: Risk for sudden cardiac death associated with marathon running. *J Am Coll Cardiol* 28 (1996) 428-431.
  28. *Maron BJ, Shirani J, Poliac LC*: Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA*. 276 (1996) 199-204.
  29. *Maron BJ, Thompson PD, Puffer JC, McGrew CA, Strong WB, Douglas PS, Clark LT, Mitten MJ, Crawford MH, Atkins DL, Driscoll DJ, Epstein AE*: Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes. A statement for health professionals for the Sudden Death Committee (Clinical Cardiology) and Congenital Cardiac Defects Committee (Cardiovascular Disease in the Young) American Heart Association. *Circulation* 94 (1996) 850-856.
  30. *Maron BJ*: Hypertrophic cardiomyopathy. *The Lancet* 350 (1997) 127-133.
  31. *Maron BJ, Gohman TE, Aeppli D*: Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota high school athletes. *J Am Coll Cardiol* 32 (1998) 1881-1884.
  32. *Morgera T, Dilenarda A, Dreas L, Pinamonti B, Humar F, Bussani R, Silvestri F, Chersevani D, Camerini F*: Electrocardiography of myocarditis revisited: Clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am Heart J* 124 (1992) 455-466.
  33. *Munger TM, Packer DL, Hammill SC, Feldman BJ, Bailey KR, Ballard DJ, Holmes DR Jr, Gersh BJ*: A population study of the natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in Olmsted County, Minnesota 1953-1989. *Circulation* 87 (1993) 866-873.
  34. *Nava A, Baucè B, Basso C, Muriago M, Rampazzo A, Villanova C, Daliento L, Buja G, Corrado D, Danieli GA, Thiene G*: Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 36 (2000) 2226-2233.
  35. *Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschan MA, Spirito P*: The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *New Engl J Med* 324 (1991) 295-301.
  36. *Pelliccia A, Spataro A, Maron BJ*: Prospective echocardiographic screening for coronary artery anomalies in 1,360 elite competitive athletes. *Am J Cardiol* 72 (1993) 978-979.
  37. *Pelliccia A, Maron BJ*: Preparticipation cardiovascular evaluation of the competitive athlete: perspective from the 30-year Italian experience. *Am J Cardiol* 75 (1995) 827-829.
  38. *Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F, Di Paolo FM, Caselli G, Biffi A, Piovano P*: Clinical significance of abnormal electrocardiographic patterns in trained athletes. *Circulation* 102 (2000) 278-284.
  39. *Pelliccia A*: Congenital coronary artery anomalies in young patients: new perspectives for timely identification. *J Am Coll Cardiol* (Editorial) 37 (2001) 598-600.
  40. *Pianamonti B, Albed E, Cigalotto A, Dreas L, Salvi A, Silvestri F, Camerini F*: Echocardiographic findings in myocarditis. *Am J Cardiol* 62 (1988) 2285-2291.
  41. *Priori SG, Barhanin J, Hauer RNW, Haverkamp W, Jongsma HJ, Kleber AG, McKenna WJ, Roden DM, Rudy Y, Schwartz K, Schwartz PJ, Towbin JA, Wilde A*: Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias. Impact on clinical management. *Eur Heart J* 20 (1999) 174-195.
  42. *Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Brignole M, Giordano U, Giovannini T, Menozzi C, Bloise R, Crotti L, Terreni L, Schwartz PJ*: Clinical heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome. A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 102 (2000) 2509-2515.
  43. *Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarras I, Martin I, Nordet R*: Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 93 (1996) 841-842.
  44. *Rosenzweig A, Watkins H, Hwang D-S, Miri M, McKenna W, Trill TA, Seidman JG, Seidman CE*: Preclinical diagnosis of familial hypertrophic cardiomyopathy by genetic analysis of blood lymphocytes. *N Engl J Med* 325 (1991) 1753-1760.
  45. *Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ*: The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 336 (1997) 775-785.
  46. *Taylor AJ, Rogan KM, Virmani R*: Sudden cardiac death associated with congenital coronary artery anomalies. *J Am Coll Cardiol* 20 (1992) 640-647.
  47. *Taylor AJ, Byers JP, Cheitlin MD, Virmani R*: Anomalous right or left coronary artery from the contralateral coronary sinus: "High-risk" abnormalities in the initial coronary artery course and heterogeneous clinical outcomes. *Am Heart J* 133 (1997) 428-435.
  48. *Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N*: Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *New Engl J Med* 318 (1988) 129-133.
  49. *Thompson PD, Funk EJ, Carleton RA, Sturmer WQ*: Incidence of death during jogging in Rhode Island from 1975 through 1980. *JAMA* 247 (1982) 2535-2538.
  50. *Van Camp SP, Bloor CM, Mueller FO, Cantu RC, Olson HG*: Nontraumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc* 27 (1995) 641-647.
  51. *Vincent GM, Timothy K, Leppert M, Keating M*: The spectrum of symptoms and QT interval in carriers of the gene for the long QT syndrome. *N Engl J Med* 327 (1992) 846-852.
  52. *Virmani R, Robinowitz M, McAllister HA Jr*: Nontraumatic death in joggers: a series of 30 patients at autopsy. *Am J Med* 72 (1982) 874-882.
  53. *Wesslen L, Pahlson C, Lindquist O, Hjelm E, Gnarpe J, Larsson E, Baandrup U, Eriksson L, Fohlman J, Engstrand L, Linglof T, Nystrom-Rosander C, Gnarpe H, Magnus L, Rolf C, Friman G*: An increase in sudden unexplained cardiac deaths among young Swedish orienteers during 1979-1992. *Eur Heart J* 17 (1996) 902-910.
  54. *Zeppilli P, Dello Russo A, Santini C, Palmieri V, Natale L, Giordano A, Frustaci A*: In vivo detection of coronary artery anomalies in asymptomatic athletes by echocardiographic screening. *Chest* 114 (1998) 89-93.

## Übersetzung: U. Künstlinger

Korrespondenzadresse:  
**Antonio Pelliccia, MD**  
**Institute of Sports Science**  
**Via dei Campi Sportivi 46**  
**00197 Rome, Italy.**  
**Fax: +39-06-3685-9256**  
**E-mail: ant.pelliccia@libero.it**