

A. Schuchert, A. Heinemann¹, K.-M. Braumann², R. Kandolf³, K. Klingel³, T. Meinertz, K. Püschel¹

Plötzlicher Herztod eines Marathonläufers mit minimal ausgeprägter hypertropher Kardiomyopathie und Parvovirus B 19 Infektion

Sudden Cardiac Death of a Marathon Runner with Minimal Hypertrophic Cardiomyopathy and Parvovirus B19 Infection

Medizinische Klinik III, ¹Institut für Rechtsmedizin, ²Institut für Sportmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf,

³Abteilung für molekulare Pathologie, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Tübingen

Zusammenfassung

Klinische Befunde: Der 19 Jahre alte Schüler hatte sich mit einer durchschnittlichen Trainingsstrecke von 20 km täglich auf seinen zweiten Marathonlauf vorbereitet. Etwa 3 Wochen vor dem Marathonlauf erkrankte er an einem Infekt der oberen Atemwege. Beim Marathonlauf brach der Jugendliche etwa 200 m vor dem Ziel plötzlich zusammen und verlor sofort das Bewusstsein. Trotz sofort einsetzender Reanimation ließ sich der Sportler bei Asystolie nicht mehr wiederbeleben.

Autopsiebefunde: In der mikroskopischen Untersuchung des Herzens fanden sich vor allem im linken Ventrikel hypertrophierte Myozyten. Es fanden sich Kontraktionsbänder im Sinne von kleinherdigen Kardiomyozytenekrosen. Zusätzlich zeigte sich eine isolierte Hämorrhagie im Bereich des His-Bündels. Mikroskopisch fanden sich keine Zeichen für eine akute oder chronische Myokarditis. Es gelang jedoch in der nested PCR-Untersuchung der Nachweis einer Parvovirus B19 Infektion (PVB19) mit bis zu mittlerer viraler Kopienzahl.

Schlussfolgerungen: Der vorgestellte Fall zeigt, dass scheinbar herzgesunde jugendliche Sportler diskrete kardiale Veränderungen im Sinne einer hypertrophen Kardiomyopathie aufweisen können, die mit üblichen klinischen und möglicherweise apparativen Untersuchungsmethoden nicht nachzuweisen sind. Diese Einschränkungen sind bei der Einschätzung der Wettkampftauglichkeit von Sportlern vor Wettkämpfen mit extremer Ausdauerbelastung zu bedenken. Es bleibt zu prüfen, ob sich diese Leistungseinschätzung durch speziell ausgebildete Ärzte verbessern ließe.

Schlüsselwörter: Plötzlicher Herztod, Marathonlauf, hypertrophe Kardiomyopathie, Parvovirus B 19

Summary

Clinical findings: The 19-year-old student had prepared for his second marathon race with an average training distance of 20 km daily. About 3 weeks before the marathon, he had an upper respiratory tract infection. During the marathon, the youth collapsed about 200 m before the goal and immediately lost consciousness. Despite immediate reanimation attempts, the asystolic athlete could not be resuscitated.

Autopsy findings: The microscopic examination of the heart revealed hypertrophied myocytes, especially in the left ventricle. The immunohistochemical desmine staining revealed subendocardial impairment of the myofibril structure, in part with a loss of myofibrillae. There were contraction bands in the sense of small-focus cardiocyte necroses. In addition, there was an isolated hemorrhage in the His-bundle area. There were no microscopic signs of acute or chronic myocarditis. However, proof of a Parvovirus B19 infection (PVB19) with up to moderate viral replication count was found in the nested PCR examination.

Conclusion: The case described shows that apparently heart-healthy young athletes may have discrete cardiac changes in the sense of hypertrophic cardiomyopathy, which cannot be detected with the usual clinical and possibly apparative examination methods. These limitations must be taken into consideration in estimating competitive fitness of athletes prior to competitions with extreme endurance stress. A check must be made whether this performance estimate could be improved by specially-trained doctors.

Key words: Sudden cardiac death, marathon run, hypertrophic cardiomyopathy, parvovirus B 19

Einleitung

Körperliche Bewegung, und insbesondere sportliche Aktivität, wird zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse empfohlen (14, 15). Nicht-traumatische Todesfälle, vor allem der plötzliche Herztod jüngerer Menschen bei sportlichen Aktivitäten, scheinen deshalb ein Widerspruch zu sein. Zur

Prävention dieser Ereignisse werden Vorsorgeuntersuchungen vorgeschlagen und durchgeführt (10, 11, 12, 13). Damit solche Programme wirksam sind, muss man die möglichen Ursachen plötzlicher Todesfälle beim Sport kennen. Wegen ihres seltenen Vorkommens erfolgt die Beschreibung meistens kasuistisch. Die Ursachen können bei den Sportarten verschieden sein, wobei der Marathonlauf extreme Anforderungen an die Ausdauerbelastbarkeit stellt.

In der folgenden Fallbeschreibung berichten wir über einen gut trainierten jugendlichen Marathonläufer, der sich nach einem Infekt und unmittelbar vor dem Langstreckenlauf bei seinem Hausarzt mit der Frage der Wettkampftauglichkeit vorstellte, für „sporttauglich“ befunden wurde und dennoch plötzlich unmittelbar vor Beendigung des Marathonlaufs verstarb.

Fallbericht

Klinische Befunde: Der 19 Jahre alte Schüler hatte bis auf eine Gräser- und Getreideallergie keine relevanten Vorerkrankungen. Er übte seit mehreren Jahren den Langlaufsport aus und hatte im Jahr zuvor bereits einen Marathonlauf in 3 Stunden und 30 Minuten absolviert. Seit Monaten bereitete er sich mit einer durchschnittlichen Trainingsstrecke von 20 km täglich auf seinen zweiten Marathonlauf vor. Etwa 3 Wochen vor dem Marathonlauf erkrankte er an einem Infekt der oberen Atemwege. Aufgrund dessen setzte er 5 Tage mit dem Lauftraining aus, besuchte aber weiter die Schule. Auf Drängen der Mutter ging er 3 Tage vor dem Marathonlauf zu seinem Hausarzt mit der Frage der Wettkampftauglichkeit. Der Hausarzt kannte den jungen Mann seit vielen Jahren. Bei der Vorstellung war er völlig beschwerdefrei und gab keine Leistungseinschränkung an. Bei ebenfalls unauffälliger klinischer Untersuchung veranlasste der Hausarzt keine weitere apparative Diagnostik und gab dem Sportler keine Einschränkung für den Wettkampf.

Der Marathonlauf fand in der zweiten Aprilhälfte statt. Einzelheiten über den Sportler während des Laufs sind nicht bekannt. Der Jugendliche brach etwa 200 m vor dem Ziel plötzlich zusammen und verlor sofort das Bewusstsein. Sogleich begannen Laien mit der Reanimation, der Notarzt war 6 Minuten später vor Ort. Dieser beobachtete trotz effizienter Reanimation eine anhaltende zyanotische Verfärbung des oberen Thoraxbereiches. Auf dem Monitor-EKG registrierte er initial eine Asystolie, so dass er mehrmals Suparenin sowie Natriumbikarbonat verabreichte. Trotz weiterer Reanimationsmaßnahmen setzten keine eigenen Herzaktionen ein. **Autopsiebefunde:** Bei der Sektion wog das Herz 370 g. Das Herzmuskelgewebe war makroskopisch unauffällig, die Koronargefäße mit ausgeglichenem Versorgungstyp vollkommen glatt und zartwandig. Es lag keine Koronararterienanomalie vor.

In der mikroskopischen Untersuchung fanden sich vor allem im linken Ventrikel hypertrophierte Myozyten. Der Kollagengehalt des Perimyiums internum war etwas vermehrt. Auffällig waren wandverdickte kleine intramyokardiale Arterien (Abb.1). Es fiel stellenweise eine Unruhe der Myokardstruktur auf, insbesondere stellten sich subendokardial irreguläre hypertrophierte Myozyten mit angedeuteter Texturstörung dar. Typische ausgeprägte Myokardtexturstörungen wie bei primärer hypertropher Kardiomyopathie waren nicht nachweisbar.

In der immunhistochemische Desminfärbung zeigte sich subendokardial eine Störung der Myofibrillenstruktur, teil-

weise mit Verlust von Myofibrillen. Es fanden sich Kontraktionsbänder im Sinne von kleinherdigen Kardiozytenekrosen. Zusätzlich zeigte sich eine isolierte Hämorrhagie im Bereich des His-Bündels (Abb. 2). Es lagen Zeichen für eine rechtsventrikuläre Kardiomyopathie vor.

Im Rahmen der infektionspathologischen Diagnostik fanden sich mikroskopisch keine Zeichen für eine akute oder chronische Myokarditis. Immunhistologisch war die Anzahl CD3-positiver T-Lymphozyten sowie C68-positiver, aktivierter Makrophagen im Normbereich. Es gelang in der nested PCR-Untersuchung der Nachweis einer Parvovirus B19 Infektion (PVB19) mit bis zu mittlerer viraler Kopienzahl. In der fluoreszenz-gestützten quantitativen PVB19-PCR stellten sich bis zu $4,4 \times 10^4$ virale Kopien pro μg myokardialer Nukleinsäure dar. Die Spezifität der positiven PVB19-PCR-Amplifikate wurde durch direkte DNA-Sequenzierung geprüft. Es wurde eine Homologie von 96% zum publizierten Referenzstamm eines patienten-typischen Isolates festgestellt (3). Auch in der Milz ließen sich PVB19-spezifische DNA-Sequenzen in zumindest mittlerer viraler Kopienzahl nachweisen.

Negativ waren die nested PCR-Nachweise in den Myokardproben sowie in der Milz für Enteroviren (EV, Coxsackieviren der Gruppe B, verschiedene Coxsackieviren der Gruppe A sowie Echoviren) in zwei verschiedenen EV-spezifischen nested PCRs (EV-rTth, EVB), für Adenoviren (ADV), und humanen Cytomegalievirus (HCMV), Epstein Barr Virus (EBV) sowie von humanen Herpesvirus 6 (HHV6). Zudem negative Eubakterien-nested PCR zum Ausschluß einer bakteriellen Infektion.



Abbildung 1: Subendokardiale, irregulär hypertrophierte Myozyten mit angedeuteter Texturstörung

Die laborchemischen Untersuchungen des peripheren Blutes ergaben bis auf eine serologisch früher abgelaufene Epstein Barr-Virusinfektion keine Hinweise für eine akute virale oder bakterielle aktive Infektion. Die Untersuchungen auf chemisch-toxikologische Substanzen verliefen negativ.

Diskussion

Die vorliegende Kasuistik schildert den plötzlichen Tod eines jugendlichen Sportlers beim Marathonlauf. Ein besonderer Aspekt dieses Fallberichts ist, dass der Hausarzt den Sportler unmittelbar vor dem Lauf mit der Frage der Wettkampftauglichkeit untersucht. Dies konnte das Ereignis nicht verhindern.

Trotz makroskopisch unauffälliger Befunde zeigt sich histologisch sowie immunhistologisch eine minimal ausgeprägte primäre hypertrophe Kardiomyopathie mit den Zeichen einer small vessel disease. Ferner bestand sowohl im Herzmuskel als auch in der Milz eine Parvovirus B19 Infektion, jedoch ohne die Zeichen einer manifesten Myokarditis. Der plötzliche Herztod des Sportlers während des Marathonlaufes könnte durch die mit der Grunderkrankung assoziierten Rhythmusstörungen verursacht worden sein, wobei die Parvovirusinfektion sowie die Einblutung in das His-Bündel kofaktoriell aggravierend gewirkt haben können.

Maron et al. untersuchten das Auftreten plötzlicher Todesfälle beim Marathonlauf über einen Zeitraum von 1976 bis 1994 bei 215.413 Läufern, die den Marathonlauf beendet hatten (9). In dieser Zeit waren nur 4 Todesfälle aufgetreten. Drei der 4 Todesfälle der mit im Durchschnitt 37 Jahre alten Sportler waren auf eine koronare Herzerkrankung zurückzuführen. Es ist hinreichend bekannt, dass auch trainierte Sportler ein, wenn auch nur sehr gering erhöhtes Risiko für koronare Ereignisse beim Sport haben (1, 14). Nur in einem Fall bestand eine Anomalie der linken Herzkranzarterie. Eine ähnliche Verteilung mit gehäuften Vorkommen der koronaren Herzerkrankung zeigte auch eine kürzlich veröffentlichte Auswertung von 31 bei sportlicher Aktivität Verstorbenen (2). Die gezielte Auswertung jüngerer Sportler unter 35 Jahre mit plötzlichen Todesfällen beim Sport zeigt eine andere Verteilung der Todesursachen, nämlich das gehäufte Vorkommen hypertropher Kardiomyopathien und arrhythmogener rechtsventrikulärer Dysplasien (5, 8, 9, 11).

Um frühzeitig diese Risikosportler zu identifizieren und mit Wettkampfverbot den plötzlichen Herztod beim Sport zu verhindern, wird die strukturierte Einführung von Vorsorgeuntersuchungen vorgeschlagen (9, 11, 12, 16). Eine Einschränkung der Aussagekraft solcher Vorsorgeuntersuchung ergibt sich aus dem seltenen Auftreten der Ereignisse, d.h. es sind viele Sportler zu untersuchen, um wenige mit erkennbaren Grunderkrankungen zu finden. Zudem problematisch ist die Tatsache, dass nur wenige prospektiv validierte Daten für die verschiedenen Untersuchungsmethoden vorliegen (2, 18).

Eine weitere Einschränkung zeigt die vorgestellte Kasuistik, nämlich das Vorliegen von nur diskreten Veränderungen. Der Sportler wurde von einem Arzt mit der Frage der Wettkampffähigkeit unmittelbar vor dem Marathonlauf untersucht. Die makroskopisch unauffälligen Befunde lassen vermuten, dass auch die konventionelle bildgebende Diagnostik keine richtungsweisenden pathologischen Veränderungen gezeigt hätten. Die Indikation zur Myokardbiopsie war nicht gegeben. Spekulativ bleibt, ob ein Langzeit-EKG relevante asymptomatische Rhythmusstörungen dokumentiert hätte

(2). Soweit unter diesen Einschränkungen eine retrospektive Bewertung möglich ist, scheint der Verlauf eher schicksalhaft und mit den aktuellen üblichen diagnostischen Methoden nicht erkennbar und damit vermeidbar gewesen zu sein.

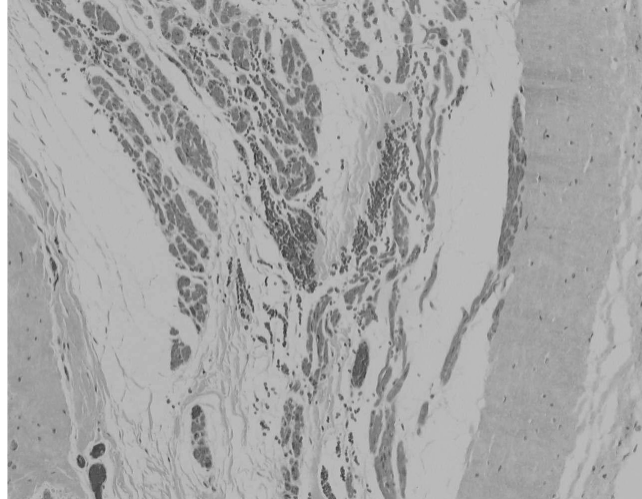


Abbildung 2: Isolierte Hämorrhagie im Bereich des His-Bündels

Zum Zeitpunkt des plötzlichen Herztodes ist zu bedenken, dass der Sportler auch nach dem Infekt regelmäßig längere Laufstrecken ohne Einschränkungen absolviert hatte. Trigger für den plötzlichen Herztod scheinen neben dem abgelaufenen Infekt auch die extremen Belastungen des Marathonlaufes über 42 Kilometer gewesen zu sein. Dabei können z.B. durch inadäquate Flüssigkeitsaufnahme oder durch eine pathologisch noch nicht nachweisbare Rhabdomyolyse Elektrolytveränderungen aufgetreten sein (6, 7). Ein Anstieg des Serumkaliums würde auch die dokumentierte Asystolie und das Fehlen eines spontanen Eigenrhythmus während der Reanimation erklären.

Zusammenfassend zeigt der vorgestellte Fall, dass scheinbar herzgesunde jugendliche Sportler diskrete kardiale Veränderungen im Sinne einer hypertrophen Kardiomyopathie aufweisen können, die mit üblichen klinischen und möglicherweise apparativen Untersuchungsmethoden nicht nachzuweisen sind. Diese Einschränkungen sind bei der Einschätzung der Wettkampftauglichkeit von Sportlern vor Wettkämpfen mit extremer Ausdauerbelastung zu bedenken. Es bleibt zu prüfen, ob sich diese Leistungseinschätzung durch speziell ausgebildete Ärzte verbessern ließe.

Literatur

1. Albert CM, Mittleman MA, Chae CU, Lee IM, Hennekens CH, Manson JE: Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med* 343 (2000) 1355-1361.
2. Biffi A, Pelliccia A, Verdile L, Fernando F, Spataro A, Caselli S, Santini M, Maron BJ: Long-term clinical significance of frequent and complex ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol* 40 (2002) 446-452.
3. Bültmann BD, Klingel K, Sotlar K, Bock T, Baba HA, Sauter M, Kandolf R: Fatal Parvovirus B 19-associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease: an endothelial cell-mediated disease. *Hum Pathol* 43 (2003) 92-95.

4. *Fornes P, Lecomte D*: Pathology of sudden death during recreational sports activity. An autopsy study of 31 cases. *Am J Foren Med Path* 24 (2003) 9–16.
5. *Furlanello F, Bertoldi A, Dallago M*: Cardiac arrest and sudden death in competitive athletes with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *PACE* 21 (1998) 331–335.
6. *Hew TD, Chorley JN, Cianca JC, Divine JG*: The incidence, risk factors, and clinical manifestations of hyponatremia in marathon runners. *Clin J Sport Med* 13 (2003) 41–47.
7. *Kratz A, Lewandrowski KB, Siegel AJ, Chun KY, Flood JG, Van Cott EM, Lee-Lewandrowski E*: Effect of marathon running on hematologic and biochemical laboratory parameters, including cardiac markers. *Am J Clin Pathol* 118 (2002) 856–863.
8. *Maron BJ, Poliac LC, Roberts WO*: Risk for sudden cardiac death associated with marathon running. *J Am Coll Cardiol* 28 (1996) 428–431.
9. *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.
10. *Maron BJ, Thompson PD, Puffer JC, McGrew CA, Strong WB, Douglas PS, Clark LT, Mitten MJ, Crawford MD, Atkins DL, Driscoll DJ, Epstein AE*: Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes: addendum: an addendum to a statement for health professionals from the Sudden Death Committee (Council on Clinical Cardiology) and the Congenital Cardiac Defects Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young), American Heart Association. *Circulation* 94 (1996) 850–856.
11. *Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, Casey SA, Bellone P, Gohman TE, Graham KJ, Burton DA, Cecchi F*: Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 102 (2000) 858–864.
12. *Maron BJ, Pfister GC, Puffer JC*: Preparticipation cardiovascular screening for young athletes. *JAMA* 284 (2000) 957–958.
13. *Maron BJ, Araujo CG, Thompson PD, Fletcher GF, de Luna AB, Fleg JL, Pelliccia A, Balady GJ, Furlanello F, Van Camp SP, Elosua R, Chaitman BR, Bazzarre TL*: Recommendations for Preparticipation Screening and the Assessment of Cardiovascular Disease in Masters Athletes: An Advisory for Healthcare Professionals From the Working Groups of the World Heart Federation, the International Federation of Sports Medicine, and the American Heart Association Committee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 103 (2001) 327–334.
14. *Myers J, Prakash M, Froelicher V*: Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 346 (2002) 793–801.
15. *Pate RR, Pratt MP, Blair SN*: Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 273 (1995) 402–407.
16. *Pfister GC, Puffer JC, Maron BJ*: Preparticipation cardiovascular screening for US collegiate student-athletes. *JAMA* 283 (2000) 1597–1599.
17. *Sharma S, Maron BJ, Whyte G, Firoozi S, Elliott PM, McKenna WJ*: Physiologic limits of left ventricular hypertrophy in elite junior athletes: relevance to differential diagnosis of athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 40 (2002) 1431–1436.
18. *Sharma N, Winpenny H, Heymann T*: Exercise-induced rhabdomyolysis: even the fit may suffer. *Int J Clin Pract* 53 (1999) 476–477.

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. med. Andreas Schuchert

Medizinische Klinik III

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Martinistraße 52

20246 Hamburg

Tel.: 040 42803 5304

Fax.: 040 42803 5766

e-mail: schuchert@uke.uni-hamburg.de