

Άρθρο Σύνταξης

Η Πρόληψη Αιφνίδιου Καρδιακού Θανάτου στους Νέους: Ο Έλεγχος των Ομάδων Υψηλού Κινδύνου

ΑΡΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΑΚΗΣ¹, WILLIAM MCKENNA², ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ¹

Α' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Λέξεις ευρετηρίου:
Κληρονομικά νοσήματα της καρδιάς, νέοι, αιφνίδιος θάνατος

Η πρόληψη του αιφνίδιου θανάτου των νέων αποτελεί μια σημαντική πρόκληση για την ιατρική κοινότητα και τη δημόσια υγεία.

Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος ορίζεται σαν ο φυσικός θάνατος καρδιακής αιτιολογίας και εκδηλώνεται με απότομη-ξαφνική απώλεια συνείδησης μέσα σε διάστημα 1ώρας από την εκδήλωση συμπτωμάτων. Η υπάρχουσα καρδιακή νόσος μπορεί να είναι γνωστή και παρούσα, αλλά η ώρα και ο τρόπος του θανάτου είναι απρόβλεπτα.

Από πλευράς δημόσιας υγείας ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος συμπεριλαμβάνει κάθε θάνατο από καρδιακή νόσο που συμβαίνει: 1) έξω από το νοσοκομείο, 2) κατά την άφιξη του ασθενούς στα επείγοντα εφημερεύοντα ιατρεία και 3) η παραμονή του για λιγότερο από ένα 24ωρο σε Μονάδα Εντατικής ή σαν νοσηλευόμενος γενικότερα.¹

Η ετήσια συχνότητα εμφάνισης αιφνίδιου καρδιακού θανάτου στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται στο 1 προς 1000 και αυτό θεωρείται αρκετά συντηρητικός υπολογισμός, αν λάβουμε υπόψη μας ότι σε πολλούς θανάτους δεν υπάρχουν μαρτυρες ώστε να μπορούμε να τους κατηγοριοποιήσουμε.

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί την κύρια αιτία των αιφνιδίων θανάτων στις ηλι-

κίες άνω των 35 ετών.¹ Τα κληρονομικά καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πλειοψηφία (70-80%) των αιφνιδίων θανάτων στους νέους. Σε ένα ποσοστό περίπου 20% δεν έχουμε συγκεκριμένη αιτία θανάτου κατά τη νεκροτομή.^{2,3,4}

Αν και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, οι σημαντικές εξελίξεις στη διαγνωστική μας ευκρίνεια, στη διαστρωμάτωση και προσδιορισμό του κινδύνου και στην αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής μας παρέμβασης, μας δίνει τη δυνατότητα να εντοπίσουμε πολλούς από τους ανθρώπους που βρίσκονται σε κίνδυνο και να τους προστατεύσουμε αποτελεσματικά.^{1,9} Χρειάζεται επισταμένη μελέτη στις περιπτώσεις εκείνες που ενώ υπάρχει αιφνίδιος θάνατος, δεν μπορεί να προσδιοριστεί σαφώς η αιτία με τα μέσα που συνήθως χρησιμοποιούμε κατά την ιατροδικαστική μελέτη.³⁻⁵

Στην Ελλάδα σε ένα διάστημα τεσσάρων χρόνων (1997-2001) κατεγράφησαν 134 αιφνίδιοι καρδιακοί θάνατοι κάτω από την ηλικία των 35 ετών, στην περιοχή της Αττικής και των Κυκλάδων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτά έχουμε 2 με 3 αιφνίδιους θανάτους κάθε μήνα στην περιοχή αυτή. Η πιο σημαντική αιτία αιφνίδιου θανάτου των νέων στην Ελλάδα, είναι η αρρυθμιογενείς μυοκαρδιοπάθειες

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Άρης Αναστασάκης

Ιπποκράτειο
Νοσοκομείο
Βασ. Σοφίας 114
115 27 Αθήνα
e-mail:
aranast@med.uoa.gr

που αναλογούν στην πλειοψηφία των περιπτώσεων.² Ένας σημαντικός αριθμός αιφνιδίων καρδιακών θανάτων των νέων στην Ελλάδα, όπως και σε άλλες Ευρωπαϊκές χώρες, αναφέρονται σαν θάνατοι αγνώστου αιτιολογίας παρά τον σχολαστικό κλασικό ιατροδικαστικό έλεγχο. Τα ευρήματα συμφωνούν και με άλλες μελέτες από άλλες χώρες.²⁻⁴

Σύνδρομο αιφνιδίου αρρυθμιογενούς θανάτου

Σε ένα ποσοστό περίπου 20% των αιφνιδίων καρδιακών θανάτων δεν βρίσκεται αιτία θανάτου, παρά τον ενδελεχή έλεγχο της καρδιάς από ειδικούς παθολογοανατόμους. Η αιτία θανάτου καταγράφεται ως άγνωστη ή αβέβαιη.

Ο όρος «Σύνδρομο αιφνιδίου αρρυθμιογενούς θανάτου (SADS)» αφορά ακριβώς τους αιφνιδίους θανάτους αγνώστου αιτιολογίας με φυσιολογική δομικά καρδιά που μπορεί να οφείλονται σε κληρονομικά αρρυθμιογόνα σύνδρομα (όπως το Σύνδρομο Brugada, το Σύνδρομο μακρού Q-T και την κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία), καθώς και σε υποκλινικές μορφές μυοκαρδιοπαθειών.^{2,3} Μια πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι ο καρδιολογικός και γενετικός έλεγχος σε συγγενείς ανθρώπων που πέθαναν αιφνίδια από ανεξήγητη αιτία σε ηλικία κάτω των 40 χρόνων, ανέδειξε την ύπαρξη κληρονομικού καρδιαγγειακού νοσήματος σε ένα ποσοστό 40% των οικογενειών αυτών. Η μεγάλη διαγνωστική ευκρίνεια του συνδυασμού κλινικού και γενετικού ελέγχου των συγγενών των οικογενειών που έχουν πληγεί από αιφνίδιο θάνατο, έχει σημαντική σημασία αν λάβουμε υπόψη μας τις κλινικές δυνατότητες παρέμβασης, που μας δίνει η διάγνωση ενός κληρονομικού καρδιαγγειακού νοσήματος.

Μια εναλλακτική στρατηγική πρόληψη που μπορεί να εφαρμοστεί στην πράξη

Τα ποσοστά επιβίωσης από τις καρδιακές ανακοπές που συμβαίνουν εκτός νοσοκομείου, παραμένουν χαμηλά και γι' αυτό η πρωτοβάθμια πρόληψη ίσως τελικά αποτελέσει το κλειδί για την μείωση του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου στην κοινότητα. Από τη στιγμή που ο μαζικός και ανεξέλεγκτος έλεγχος του γενικού πληθυσμού δεν είναι ρεαλιστικός στόχος, ο *στοχευμένος έλεγχος των ομάδων υψηλού κινδύνου* στο γενικό πληθυσμό²⁻¹² προτείνεται σαν λύση στην πα-

ρούσα φάση. Οι ομάδες υψηλού κινδύνου θεωρούνται:

1. Οι άνθρωποι που εμφανίζουν καρδιακά συμπτώματα
2. Οικογένειες που έχουν πληγεί από αιφνίδιο καρδιακό θάνατο μελών τους
3. Οικογένειες που έχουν μέλη με διάγνωση κληρονομικού καρδιαγγειακού νοσήματος
4. Αθλητές υψηλού επιπέδου ανταγωνιστικών αθλημάτων

Ο επιλεκτικός αυτός καρδιακός έλεγχος των λεγομένων «Ομάδων υψηλού κινδύνου» μπορεί να αποτελέσει μία πρακτική λύση στο πρόβλημα του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου στην κοινότητα. Ελέγχοντας τις ομάδες υψηλού κινδύνου στοχεύουμε και στον προσδιορισμό των σιωπηλών και υποκλινικών μορφών των κληρονομικών καρδιαγγειακών νοσημάτων, που με τη σειρά τους μας δίνουν τη δυνατότητα να παρέμβουμε προληπτικά και να προφυλάξουμε ασυμπτωματικά άτομα που όμως βρίσκονται σε ένα εν δυνάμει κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου.

Συστατικό στοιχείο της στρατηγικής του στοχευμένου ελέγχου των ομάδων υψηλού κινδύνου, είναι η ανάγκη να προωθήσουμε την ευαισθητοποίηση της κοινωνίας και την εκπαίδευσή της για το ποια συμπτώματα δεν πρέπει να αγνοεί και ποια στοιχεία του οικογενειακού ιστορικού πρέπει να αξιολογούνται και να ζητείται η γνώμη του ειδικού καρδιολόγου. Η κλινική διάγνωση της αρρυθμιογόνου μυοκαρδιοπάθειας της δεξιάς κοιλίας, της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας ή της διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας, καθώς και των οικογενών αρρυθμιογόνων ηλεκτρικών συνδρόμων, αποτελεί μια πρόκληση και ολοκληρωμένη αντιμετώπιση επιτυγχάνεται με την συνεργασία με ειδικά κέντρα για την μελέτη των κληρονομικών καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Η σημασία της ιατροδικαστικής μελέτης και του κλινικού ελέγχου της οικογένειας

Κατά την ιατροδικαστική μελέτη ενός θύματος αιφνιδίου θανάτου, ο ιατροδικαστής και ο ειδικός παθολογοανατόμος θα προσπαθήσουν συστηματικά να διαγνώσουν ενδεχόμενες δομικές διαταραχές της καρδιάς. Στον ενδελεχή έλεγχο συμπεριλαμβάνεται η στεφανιαία νόσος, οι συγγενείς ανωμαλίες των στεφανιαίων αγγείων, οι διαταραχές του συστήματος αγωγής, οι βαλβίδες καθώς και οι μυοκαρδιοπάθειες, (υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια,

διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, μη συμπαγές μυοκάρδιο και αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια δεξιάς κοιλίας).²⁻²⁰ Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει λεπτομερή μακροσκοπική, ιστολογική και ανοσοϊστοχημική μελέτη της καρδιάς. Οι υποκλινικές μυοκαρδιοπάθειες συγκεκριμένα μπορούν εύκολα να μην διαγνωστούν κατά τη νεκροψία, εάν δεν υπάρξει εκτενής μελέτη, τόσο της αριστερής όσο και της δεξιάς κοιλίας. Η αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας αποτελεί την υποκείμενη παθολογία, σε ένα σημαντικό ποσοστό θανάτων που έχουν καταγραφεί σαν οξεία μυοκαρδίτιδα. Η φλεγμονώδης διήθηση συνυπάρχει σε ένα 67% των περιπτώσεων μυοκαρδιοπάθειας της δεξιάς κοιλίας και στην πρώιμη φάση της νόσου, μπορεί να δεσπόζει πάνω από την χαρακτηριστική ινολιπώδη διήθηση.^{13,14,17,18} Η ιατροδικαστική μελέτη του ανθρώπου που πέθανε ξαφνικά, είναι το πρώτο βήμα για την κλινική προσέγγιση της οικογένειας. Εάν η ιατροδικαστική μελέτη κριθεί ελλιπής ή μη εξειδικευμένη, ο κλινικός καρδιολόγος πρέπει να ζητήσει τη συγκατάθεση της οικογένειας για να επανεξεταστεί ο ιστός από παθολογοανατόμο εξειδικευμένο στα νοσήματα της καρδιάς. Η επαναξιολόγηση μπορεί να αποκαλύψει νέα στοιχεία, σε περιπτώσεις που η αιτία θανάτου ήταν αβέβαιη ή υπήρχε μία αμφίβολη διάγνωση.^{17,18, 21,22,23} Η επιβεβαίωση ότι η αιτία θανάτου είναι μία μη γενετική διαταραχή, όπως για παράδειγμα η ανωμαλία των στεφανιαίων αγγείων, μπορεί να αποτρέψει την ανάγκη οικογενειακού ελέγχου.²⁰ Η παρουσία πρώιμης στεφανιαίας νόσου μπορεί να οδηγήσει στον έλεγχο της οικογένειας για υπερλιπιδαιμία, έλεγχο ομοκυστεΐνης, και επιπέδου λιποπρωτεΐνης Α. Η αποκάλυψη μιας κληρονομικής μυοκαρδιοπάθειας διευκολύνει και κατευθύνει τον κλινικό έλεγχο της οικογένειας, με βάση τις υπάρχουσες ειδικές οδηγίες.^{4,5,9,10-12,21,23-26} Σε περιπτώσεις που η ιατροδικαστική μελέτη δεν μπορεί να προσδιορίσει μία καρδιακή ή άλλη αιτιολογία του αιφνιδίου θανάτου, ο θάνατος θα καταγραφεί σαν «πιθανό σύνδρομο αιφνιδίου αρρυθμογενούς θανάτου (SADS)». Ο τρόπος ελέγχου των συγγενών των θυμάτων με το σύνδρομο αυτό στόχο έχει να προσδιορίσει, τόσο πρωτοπαθή μυοκαρδιακά νοσήματα (τυπικής ή υποκλινικής μορφής), όσο και οικογενή αρρυθμογόνα ηλεκτρικά σύνδρομα.^{3,4,5,19,21} Πληροφορίες από τη Δανία και την Αγγλία επιβεβαιώνουν ότι οικογενή αρρυθμογόνα ηλεκτρικά σύνδρομα ανακαλύπτονται συχνά σε συγγενείς τέ-

τοιων περιπτώσεων (~ 40%), καθώς επίσης και περιπτώσεις υποκλινικής αρρυθμογόνου μυοκαρδιοπάθειας της δεξιάς κοιλίας και υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας, μπορούν να βρεθούν σε εξειδικευμένο έλεγχο ενώ στον πρώτο έλεγχο μπορεί να έχουν διαφύγει.

Προτεινόμενος βασικός κλινικός έλεγχος

Ο προτεινόμενος έλεγχος στόχο έχει να διαγνώσει καρδιακό νόσημα στον συμπτωματικό νέο ή στον νέο που ανήκει σε οικογένεια με ιστορικό αιφνιδίου θανάτου. Αυτός ο αρχικός καρδιολογικός έλεγχος είναι πιο εκτενής από αυτόν που κάνουμε στις περιπτώσεις ελέγχου οικογενειών που ήδη έχουν διαγνωστεί μέλη με υπερτροφική ή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Στις τελευταίες αυτές περιπτώσεις η κλινική εξέταση, το ηλεκτροκαρδιογράφημα και το υπερηχοκαρδιογράφημα ικανοποιούν τις ανάγκες του ελέγχου.

Η παρακάτω πρότασή μας αφορά περιπτώσεις οικογενειών που δεν έχουν διάγνωση συγκεκριμένου νοσήματος στους κόλπους τους. Στις περιπτώσεις αυτές ο έλεγχος είναι πιο εκτενής και περιλαμβάνει κλινική εξέταση, ηλεκτροκαρδιογράφημα, υπερηχογράφημα καρδιάς, Holter 24h, καρδιοαναπνευστική κόπωση και ηλεκτροκαρδιογράφημα συγκερασμού. Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς παίζει ρόλο στη διάγνωση της μυοκαρδιοπάθειας της δεξιάς κοιλίας, καθώς και των συγγενών ανωμαλιών των στεφανιαίων αγγείων. Το *test πρόκλησης* έχει επίσης σημασία στην προσπάθεια αποκάλυψης ηλεκτροκαρδιογραφικών διαταραχών που αφορούν το Σύνδρομο Brugada, ενώ η δοκιμασία κοπώσεως είναι ιδιαίτερα σημαντική στην εκδήλωση της κατεχολαμινεργικής πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας. Όταν η διάγνωση *τεθεί* το επόμενο βήμα είναι να διαστρωματώσουμε τον κίνδυνο στους ασθενείς και στους προσβεβλημένους συγγενείς, με στόχο να προσδιορίσουμε τη σωστή θεραπευτική παρέμβαση (φάρμακα, ICD) και την ενδεχόμενη ανάγκη αλλαγής του τρόπου ζωής.^{7,9,14,18,22,24,25,26}

Γενετικός έλεγχος

Τα μονογονιδιακά καρδιακά νοσήματα (υπερφωτική μυοκαρδιοπάθεια, αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας, οικογενή αρρυθμογόνα ηλεκτρικά σύνδρομα) κυριαρχούν σαν αιτίες αιφνι-

δίου καρδιακού θανάτου στους νέους και πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ο γενετικός έλεγχος διευκολύνει και ολοκληρώνει τον έλεγχο της οικογένειας.^{2,3} Την τελευταία δεκαετία έγιναν σημαντικές ανακαλύψεις που αφορούσαν την γενετική βάση των πρωτοπαθών μυοκαρδιακών νοσημάτων και των οικογενών αρρυθμιογόνων ηλεκτρικών συνδρόμων.^{1,9,16,22,24,25} Η αδυναμία προσδιορισμού μιας μετάλλαξης σε κάποια από τα γνωστά γονίδια που προκαλούν τα νοσήματα αυτά βέβαια δεν σημαίνει ότι αποκλείεται η νόσος, τη στιγμή που αρκετά γονίδια στα νοσήματα αυτά παραμένουν ακόμη άγνωστα (περίπου 40% κατά μέσο όρο). Παρόλα αυτά η δυνατότητα απομόνωσης μιας αιτιολογικής μετάλλαξης σε ένα προσβεβλημένο άτομο από κληρονομικό νόσημα, μας δίνει τη δυνατότητα να ελέγξουμε την οικογένεια γενετικά και να περιορίσουμε αυτούς που έχουν την μετάλλαξη και βρίσκονται εν δυνάμει σε κάποιο κίνδυνο και χρειάζονται παρακολούθηση ή παρέμβαση. *Σημαντικό επίσης είναι ότι μας διευκολύνει στο να αποκλείσουμε από παρακολούθηση αυτούς οι οποίοι δεν διαθέτουν την μετάλλαξη, έτσι δεν έχουν κίνδυνο να αναπτύξουν τη νόσο. Στην παρούσα φάση η διαγνωστική μας ευκρίνεια στα νοσήματα αυτά φτάνει περίπου στο 60-70% κατά μέσο όρο. Ο γενετικός έλεγχος όπου μπορεί να γίνει έχει σημαντική αξία και σημασία διότι:*

1. Επιβεβαιώνει τη διάγνωση
2. Αυξάνει τη διαγνωστική μας ικανότητα σε περιπτώσεις που η κλινική έκφραση δεν είναι σαφής (υποκλινικές μορφές)
3. Διευκολύνει στον προσδιορισμό προκλινικών καταστάσεων και φυσιολογικών φορέων της μετάλλαξης που έχουν εν δυνάμει κίνδυνο να αναπτύξουν τη νόσο στο μέλλον.

Θεραπεία

Η πλειοψηφία των ασθενών με οικογενή αρρυθμιογόνα σύνδρομα ή με μυοκαρδιοπάθειες δεν πεθαίνουν αιφνίδια. Το κατά πόσο θα εφαρμόσουμε προφυλακτική θεραπευτική παρέμβαση και αγωγή εξαρτάται από την κατηγορία κινδύνου που ανήκει ο ασθενής όσο αφορά τον αιφνίδιο θάνατο. Ο κίνδυνος αιφνιδίου θανάτου στις μυοκαρδιοπάθειες και στα οικογενή αρρυθμιογόνα ηλεκτρικά σύνδρομα μπορεί να είναι σημαντικός, ανεξάρτητα από τον βαθμό της συστολικής λειτουργίας ή των εμφανιζόμενων συμπτωμάτων. Ο εμφυτεύσιμος καρδιακός

απινιδωτής προσφέρει υψηλή προστασία για τον κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου στους ασθενείς που έχουν προσδιοριστεί να είναι υψηλού κινδύνου, με βάση την κλινική και επεμβατική αξιολόγηση. Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα έχει φανεί ότι μπορούν να προσφέρουν οφέλη σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, όπως η χρήση των Β-αναστολέων στο σύνδρομο μακρού Q-T τύπου I.^{1,6,9,1,8,25} Γενικά οι περισσότερες καρδιακές αρρυθμίες και δομικές διαταραχές που μπορούν να προκαλέσουν θάνατο στους νέους, μπορούν να διαγνωστούν και να θεραπευτούν. Με τη θεραπευτική παρέμβαση οι άνθρωποι που έχουν αυτές τις καταστάσεις συχνά μπορούν να ζήσουν μια φυσιολογική ζωή.

Συμπεράσματα

Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος στο γενικό πληθυσμό εμφανίζεται κυρίως σαν αποτέλεσμα της αθηρωματικής στεφανιαίας νόσου. Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος στους νέους και στους αθλητές αποτελεί την άλλη πλευρά του νομίσματος και οφείλεται σε γενετικά καρδιακά νοσήματα, που προσβάλλουν σημαντικές πρωτεΐνες της καρδιάς, πρωτεΐνες που συνδέονται με την μηχανική και ηλεκτρική καρδιακή λειτουργία.

Αντιμετωπίζοντας τις περιπτώσεις των κληρονομικών νοσημάτων που αποτελούν την κύρια αιτία αιφνιδίου θανάτου των νέων, αναφερόμαστε όχι μόνο στους ασθενείς αλλά σε όλη την οικογένεια. Αυτή είναι η κύρια παράμετρος που χρειάζεται να αποκρυπτογραφήσουμε όταν αντιμετωπίζουμε τέτοιου είδους νοσήματα. Πέρα από τις κλινικές μορφές υπάρχουν σιωπηλές και υποκλινικές μορφές αυτών των νοσημάτων στις οικογένειες.

Από τη στιγμή που ο μαζικός έλεγχος του γενικού πληθυσμού δεν αποτελεί ρεαλιστική λύση, προτείνεται η *στοχευμένη παρέμβαση σε ομάδες υψηλού κινδύνου*. Ελέγχοντας τις ομάδες αυτές, μας δίνεται η δυνατότητα να προσδιορίσουμε τις σιωπηλές και υποκλινικές μορφές κληρονομικών καρδιαγγειακών νοσημάτων και να εφαρμόσουμε προφυλακτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις στους ανθρώπους που βρίσκονται σε εν δυνάμει κίνδυνο για αιφνίδιο θάνατο. Καθώς βελτιώνουμε με γοργούς ρυθμούς τη δυνατότητα διαστρωμάτωσης κινδύνου στα νοσήματα αυτά και διαθέτουμε αποτελεσματικές θεραπείες, η πρόληψη αιφνιδίου θανάτου στους νέους αποτελεί μία πραγματική δυνατότητα.

Τα κληρονομικά καρδιαγγειακά νοσήματα είναι κύρια αιτία αιφνιδίου θανάτου στους νέους. Ελέγχοντας τις ομάδες κινδύνου έχουμε ένα ρεαλιστικό τρόπο να καταπολεμήσουμε και να μειώσουμε αποτελεσματικά τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, κυρίως στο νεανικό πληθυσμό

Βιβλιογραφία

- Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al: Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-1450.
- Karvouni E, Anastasakis A, Spiliopoulou C, et al: Sudden death in children and young adults: still cases of unknown cause. *Eur Heart J*, 2002 (abstract).
- Behr E, Wood DA, Wright M, et al: Sudden Arrhythmic Death Syndrome Steering Group: Cardiological assessment of first-degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1457-1459.
- Tan HL, Hofman N, van Langen IM, et al: Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation* 2005; 112: 207-213.
- Anastasakis A, Theopistou A, Rigopoulos A, et al: Inherited cardiovascular diseases: Identification of silent/subclinical forms by screening target groups. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39, issue 5, suppl A.
- McKenna WJ, Oakley CM, Krikler DM, et al: Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985; 53: 412-416.
- Kyriakides M, Triposkiades F, Anastasakis A, et al: Hypertrophic cardiomyopathy in Greece: clinical course and outcome. *Chest* 1998; 114: 1091-1096.
- Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH, et al: Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 516-524.
- Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al: American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines: American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2003; 24: 1965-1991.
- Anastasakis A, Kotta C, Kyriakogonas S, et al: Phenotype reveals genotype in a Greek long QT syndrome family. *Europace* 2006; 8: 241-244.
- Miliou A, Anastasakis A, Leon G D'Cruz, et al: Low prevalence of cardiac troponin T mutations in a Greek hypertrophic cardiomyopathy cohort. *Heart* 2005; 91: 966-967.
- Theopistou A, Anastasakis A, Miliou A, et al: Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by an Arg 278 Cys missense mutation in the cardiac troponin T gene. *Am J Cardiol* 2004; 94: 246-249.
- Kaplan SR, Gard JJ, Protonotarios N, et al: Remodeling of myocyte gap junctions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to a deletion in plakoglobin (Naxos disease). *Heart Rhythm* 2004; 1: 3-11.
- Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, et al: Genotype-phenotype assessment in autosomal recessive arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (Naxos disease) caused by a deletion in plakoglobin. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1477-1484.
- Gatzoulis K, Protonotarios N, Anastasakis A, et al: Implantable defibrillator therapy in Naxos disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 1176-1178.
- McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, et al: Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000; 355: 2119-2124.
- Basso C, Tsatsopoulou A, Thiene G, et al: "Petrified" right ventricle in long-standing Naxos arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: E132-133.
- Corrado D, Fontaine G, Marcus FI, et al: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. European Society of Cardiology and the Scientific Council on Cardiomyopathies of the World Heart Federation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 827-832.
- Corrado D, Basso C, Schiavon M, et al: Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998; 339: 364-369.
- Basso C, Maron BJ, Corrado D, et al: 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.
- Hamid MS, Norman M, Quraishi A, et al: Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1445-1450.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ: Desmoplakin disease in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: early genotype-phenotype studies. *Eur Heart J* 2005; 26: 1582-1584.
- McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al: Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994; 71: 215-218.
- Antoniades L, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, et al: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia

- caused by deletions in plakophilin2 and plakoglobin in families from Greece and Cyprus: Clinical disease expressivity, diagnosis and risk stratification. *Eur Heart J* 2006 in press.
25. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al: Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89-95.
 26. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al: Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005; 111: 659-670.