



**DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE
– HERZ- UND KREISLAUFFORSCHUNG e.V.
German Cardiac Society**

Achenbachstraße 43
40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Telefon: +49 (0) 211 600 692-0 Fax: +49 (0)211 600 692-10 E-mail: info@dgk.org
Pressestelle: Telefon: +49 (0) 211 600 692-51 Fax: +49 (0)211 600 692-10 E-mail: presse@dgk.org

Pressemitteilung Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 04/2014

**Kohortenstudie ventrikulärer Arrhythmien bei erwachsenen
Patienten mit Marfan-Syndrom**

Dr. Sara Sheikzadeh, Hamburg

Hintergrund: Das Marfansyndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit der Mutation des *Fibrillin-1*-Gens (*FBN1*-Gen). Der Defekt der Fibrillin-1 Mikrofibrillen verursacht Strukturdefekte der elastischen Fasern des Bindegewebes und führt zu phänotypischen Veränderungen der betroffenen Patienten. Zudem führt defektes Fibrillin-1 zu erhöhten Spiegeln von TGF- β 1 im Gewebe und damit zur weitreichenden Störungen des TGF- β 1-Signalweges, der für viele Komplikationen des Marfan-Syndroms verantwortlich gemacht werden konnte. Zu den Organbeteiligungen des Marfan-Syndroms gehören das Skelettsystem, die Augen, pulmonale sowie integumentale Manifestationen. Aber entscheidend für die Mortalität ist die Beteiligung des kardiovaskulären Systems mit der Gefahr der Aortenruptur und -dissektion. In dieser Kohorten-Studie zeigen wir, dass zusätzlich zur oben genannten Gefahr, das Risiko der ventrikulären Arrhythmie mit plötzlichem Herztod bei Patienten mit einer *FBN1*-Mutation besteht.



Dr. Sara Sheikzadeh

Methoden: Wir führten eine Beobachtungsstudie an einer Kohorte von 80 Patienten durch, welche eine krankheitsverursachende *FBN1*-Mutation hatten und sich in der Marfanambulanz des universitären Herzzentrums vorstellten. Wir schlossen 30 männliche und 50 weibliche Patienten im Alter von 42 ± 15 Jahren



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE
– HERZ- UND KREISLAUFFORSCHUNG e.V.
German Cardiac Society

Achenbachstraße 43
40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Telefon: +49 (0) 211 600 692-0 Fax: +49 (0)211 600 692-10 E-mail: info@dgk.org
Pressestelle: Telefon: +49 (0) 211 600 692-51 Fax: +49 (0)211 600 692-10 E-mail: presse@dgk.org

Pressemitteilung *Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 04/2014*

(16-71 Jahre) ein. Alle Patienten erhielten ein 12-Kanal-EKG, eine ambulante 24h-Langzeit-EKG-Messung und wurden in 3 – 6 monatigen Abständen im Verlauf untersucht. (siehe Tabelle 1). Ventrikuläre Arrhythmien waren definiert als mehr als 10 ventrikuläre Extrasystolen (VES) pro Stunde (>10 VES/h), ventrikuläre Couplets oder nicht-anhaltenden ventrikuläre Tachykardien (nsVT). Zusätzlich erfassten wir im Langzeitverlauf von 31 ± 18 Monaten ventrikuläre Rhythmusereignisse (VTE) als anhaltende ventrikuläre Tachykardien (sVT), plötzlichen Herztod (SCD) oder als anhaltende VTs (sVTs). Weiterhin dokumentierten wir die aktuelle Medikation, Linksventrikuläre-Funktion (LVEF), Aortenwurzel-durchmesser, Klappendysfunktion, und Serumspiegel des N-terminal pro-brain natriuretisches Peptide (NT pro-BNP) Spiegel (siehe Tabelle 2).

Ergebnisse: Im Langzeit-EKG traten >10 VES/h bei 28 (35%) Patienten auf, und Couplets/nsVT bei 32 Patienten (40%). Im Langzeitverlauf traten VTE bei 6 Patienten (8%) auf mit SCD bei 3 dieser Patienten. Patienten mit VES >10 /h, Couplets/nsVT und VTE zeigten sich erhöhte NT pro-BNP Serum Spiegel ($P < 0,001$). Bei VES >10 /h und Couplets/nsVT zeigten sich zusätzlich erhöhte end-systolische LV Diameter ($P=0,024$ und $P=0,020$), moderate Mitralklappeninsuffizienzen ($P=0,018$ und $P=0,003$) und verlängerte QTc Intervalle ($P=0,001$ und $P=0,006$). Ventrikuläre Ereignisse waren zudem mit Mutationen in Exon 24-32, der sogenannten „neonatalen Region“, assoziiert ($P=0,021$) (siehe Tabelle 3). Die Kaplan-Meier Analyse bestätigt die Assoziation der ventrikulären Ereignisse mit einem erhöhten NT-proBNP-Spiegel ($P<0,001$) und mit Mutationen in Exon 24-32 ($P<0,001$).

Zusammenfassung und Diskussion: Die Untersuchung zeigt, dass Mutationen des *FBN1* Gens mit Folge eines Marfan-Syndroms mit einer hohen Prävalenz ventrikulärer Arrhythmien assoziiert sein können. Als Risikofaktoren für das Auftreten dieser ventrikulären Herzrhythmusstörungen stehen vor allem Marker einer myokardialen Dysfunktion im Vordergrund. Hierbei sind erhöhte NT pro-BNP-Spiegel, erhöhte LV-Diameter, reduzierte LV-Ejektionsfraktion und moderate Mitralklappeninsuffizienzen von prognostischer Relevanz. Als einziger genetischer Marker ließen sich Mutationen im Exon 24-32 diskutieren. Bereits aus anderen Untersuchungen ist eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität von Mutationen in dieser Genregion bekannt, wobei unsere Untersuchung nahelegt, dass einige dieser Todesfälle durch ventrikuläre Rhythmusstörungen bedingt sein können. Patienten mit einem Marfan-Syndrom und den o.g. Risikofaktoren können von



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE
– HERZ- UND KREISLAUFFORSCHUNG e.V.
German Cardiac Society

Achenbachstraße 43
40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Telefon: +49 (0) 211 600 692-0 Fax: +49 (0)211 600 692-10 E-mail: info@dgk.org
Pressestelle: Telefon: +49 (0) 211 600 692-51 Fax: +49 (0)211 600 692-10 E-mail: presse@dgk.org

Pressemitteilung *Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 04/2014*

einer regelmäßigen Verlaufsdagnostik, insbesondere von engmaschigen EKG-Kontrollen, Echokardiographien und NT pro-BNP-Messungen profitieren.

Charakteristika	Anzahl
Männlich	30 (38%)
Alter (Jahren)	42 ± 15
Follow-up (Monate)	31 ± 18
Körpergewicht (kg)	74 ± 19
Höhe (m)	1.84 ± .12
Body mass index (kg/m ²)	21.5 ± 4.7
Körperoberfläche (m ²)	1.96 ± .27
Genetisch gesichertes Marfan Syndrom	76 (95%)
Sporadisches Marfan Syndrom	48 (60%)
Aortenwurzeldilatation	46 (58%)
Vorangegangener Aortenchirurgischer Eingriff	18 (23%)
Ektopia lentis	41 (51%)

*Mittlere ± Standard Abweichung oder Anzahl

TABELLE 1. Charakteristika der 80 FBN1 positiven Patienten



**DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE
– HERZ- UND KREISLAUFFORSCHUNG e.V.
German Cardiac Society**

Achenbachstraße 43
40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Telefon: +49 (0) 211 600 692-0 Fax: +49 (0)211 600 692-10 E-mail: info@dgk.org
Pressestelle: Telefon: +49 (0) 211 600 692-51 Fax: +49 (0)211 600 692-10 E-mail: presse@dgk.org

Pressemitteilung Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 04/2014

Charakteristika	Anzahl
- Ventrikuläre Extrasystolen >10/h	28 (35%)
- Ventrikuläre Couplets	29 (36%)
- Bigeminie o. Trigeminie	24 (30%)
- nicht-anhaltenden ventrikuläre Ereignisse	9 (11%)
Ventrikuläre Tachykardien	
- ventrikuläre Tachykardien insgesamt*	6 (8%)
- anhaltende ventrikuläre Tachycardie	4 (5%)
- ICD-Implantation	4 (5%)
- plötzlicher Herztod	3 (4%)
- Kammerflimmern	2 (3%)
- arrhythmogene Synkope	1 (1%)
- überlebte Reanimation	1 (1%)

*5 Patienten hatten mehr als ein ventrikuläres Ereignis

TABELLE 2. Ventrikuläre Arrhythmien bei den 80 FBN1-positiven Patienten

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. (DGK) mit Sitz in Düsseldorf ist eine gemeinnützige wissenschaftlich medizinische Fachgesellschaft mit mehr als 8500 Mitgliedern. Sie ist die älteste und größte kardiologische Gesellschaft in Europa. Ihr Ziel ist die Förderung der Wissenschaft auf dem Gebiet der kardiovaskulären Erkrankungen, die Ausrichtung von Tagungen die Aus-, Weiter- und Fortbildung ihrer Mitglieder und die Erstellung von Leitlinien. Weitere Informationen unter www.dgk.org