

Diplomarbeit

**Retrospektive Analyse aortaler Parameter bei
PatientInnen mit Marfan-Syndrom**

eingereicht von

Cara Lavinia Shirin Rech

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für pädiatrische Kardiologie /

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Landeskrankenhaus Universitätsklinikum Graz

unter der Anleitung von

Ao. Univ. - Prof. Dr. Daniela Baumgartner

Ao. Univ. - Prof. Dr. Martin Köstenberger

Graz, am 10.07.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 10.07.2017

Lavinia Rech eh

Danksagungen

Zuerst möchte ich mich bei Frau Prof. Baumgartner bedanken, für Ihre Geduld und überaus kompetente Betreuung dieser Arbeit. Auch wenn es für mich nicht immer einfach war diese Arbeit zu schreiben, so bin ich überzeugt durch Frau Prof. Baumgartner ein gutes Rüstzeug für das wissenschaftliche Arbeiten bekommen zu haben.

Danke auch an meine Freunde, die mir stets geduldig zugehört haben und es verstanden haben, mich immer wieder zum Lernen und Weiterarbeiten zu motivieren.

*Der aller größte Dank gilt meiner Familie, allen voran meinen Eltern. Sie haben mich das Denken gelehrt. Und nicht nur, dass sie es möglich gemacht haben, dass ich sorgenfrei studieren konnte, sie haben mich auch durch alle Höhen und Tiefen begleitet. Auch bei der Anfertigung dieser Diplomarbeit haben sie mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden. **Danke***

Zusammenfassung

Hintergrund. Das Marfan-Syndrom (MFS) ist eine autosomal dominant erbliche Krankheit des Bindegewebes, die durch Mutationen im *FBN-1* Gen verursacht wird, mit Symptomen im kardiovaskulären System, im Skelettapparat und an den Augen. Die Diagnose wird anhand der revidierten Genter Nosologie gestellt. Die Aortenwurzeldilatation kann zu lebensbedrohlichen Aortendissektionen und -rupturen führen. Das Rupturrisiko kann durch Blutdrucksenker und die prophylaktische Aortenwurzelersatzoperation gesenkt werden.

Material & Methoden. Von 44 MFS-PatientInnen (Alter $18,1 \pm 11,0$ Jahre), die zwischen 2004 und 2016 an der Univ.-Klinik für Pädiatrische Kardiologie der Medizinischen Universität Graz betreut wurden, schlossen wir PatientInnen mit Aortenwurzelersatzoperation ($n=17$) und schwangere Patientinnen ($n=1$) aus. Bei 26 PatientInnen mit klinisch eindeutigem MFS (bei 15 wurde eine *FBN-1* Mutation nachgewiesen) wurden nicht invasive aortale Parameter bestimmt. Exemplarisch wurde der Verlauf der Aortenwandelastizität bei 10 PatientInnen untersucht. Als Kontrollgruppe dienten 104 PatientInnen der kinderkardiologischen Ambulanz, bei denen ein fragliches MFS ausgeschlossen werden konnte (Alter $13,1 \pm 5,8$ Jahre).

Ergebnisse. Bei den MFS-PatientInnen lag der enddiastolische Durchmesser des Bulbus aortae mit $32,7 \pm 7,1$ mm signifikant über dem der Kontrollgruppe ($24,9 \pm 4,9$ mm, $p < 0,05$). Bezogen auf die KÖF war der Unterschied ebenfalls deutlich ($22,3 \pm 4,4$ vs. $16,6 \pm 5,2$ mm/m², $p < 0,001$). In der Aorta ascendens zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($16,3 \pm 3,2$ vs. $14,0 \pm 4,4$ mm/m² KÖF, $p < 0,05$).

Die Aortenwurzeldurchmesser der MFS-PatientInnen korrelierten enger mit der KÖF ($R^2 = 0,81$) als in der Kontrollgruppe ($R^2 = 0,57$).

Die Distensibilität der A.asc. lag mit $43,3 \pm 30,2$ kPa⁻¹*10⁻³ ($n=17$) deutlich unter der einer altersgleichen publizierten gesunden Kontrollgruppe ($61,1 \pm 25,8$ kPa⁻¹*10⁻³, Baumgartner et al., JTCVS 2006) und die Distensibilität der A.desc. ($n=19$) leicht unter der einer Kontrollgruppe ($60,4 \pm 27,2$ kPa⁻¹*10⁻³ vs. $63,3 \pm 27,5$ kPa⁻¹*10⁻³, ebd.). Der Stiffness Index β der A.asc. ($n=17$) lag höher als in einer Kontrollgruppe ($5,9 \pm 3,0$ vs. $3,6 \pm 1,3$, ebd.) und der Stiffness Index β der A.desc. ($n=19$) war leicht erhöht ($4,0 \pm 1,7$ vs. $3,5 \pm 1,7$; ebd.).

Schlussfolgerung. Die Durchmesser des Bulbus aortae und der A.asc. bezogen auf die KÖF stellen wichtige Verlaufparameter für die Steuerung der medikamentösen Therapie und die Indikation zur prophylaktischen Aortenwurzelersatzoperation dar. Distensibilität und Stiffness Index β erlauben eine funktionelle Aortenwandbeurteilung zur individuellen Therapiesteuerung.

Schlagwörter: Marfan-Syndrom, Distensibilität, Stiffness Index β , Echokardiographie

Abstract

Background. The Marfan Syndrome (MFS) is an autosomal dominant hereditary disease of the connective tissue, caused by mutations of the *FBN-1* gene, with symptoms in the cardiovascular system, the skeletal system and the eyes. The syndrome is classified by the revised Ghent Nosology. A potentially lethal complication is the dilatation of the aortic root and ascending aorta, which can result in a spontaneous vascular rupture. The disease is treated with antihypertensive medication and prophylactic aortic root replacement surgery.

Methods. Between 2004-2016, 44 MFS-patients (18.1 ± 11.0 years) were treated at the Department of Paediatric Cardiology in Graz. From these, 18 patients (17 with aortic root replacement surgery, 1 pregnant) were excluded. From 26 patients (15 with clear *FBN-1* mutation) none-invasive aortic parameters were measured regularly. In 10 patients, aortic elasticity measurements were performed. The control group consisted of 104 patients (13.1 ± 5.8 years) of the paediatric cardiology clinic in whom MFS was excluded.

Results. Compared to the control group, the 26 MFS-patients showed significantly higher enddiastolic diameters of the bulbus aortae (32.7 ± 7.1 mm vs. 24.9 ± 4.9 mm; $p < 0.05$). Taking the BSA into consideration, the difference was significant (22.3 ± 4.4 vs. 16.6 ± 5.2 mm/m²; $p < 0.001$), as well as in the ascending aorta (16.3 ± 3.2 vs. 14.0 ± 4.4 mm/m²; $p < 0.05$).

In comparison to control group, the aortic root diameter of the patient group correlated more strongly with the BSA ($R^2 = 0.8$ vs. $R^2 = 0.57$).

The distensibility of the ascending aorta was examined in 17 of 26 MFS-patients and showed to be lower than in a previously published age-appropriate healthy control group ($43,3 \pm 30,2$ kPa⁻¹ * 10^{-3} vs. $61,1 \pm 25,8$ kPa⁻¹ * 10^{-3} ; Baumgartner et al., JTCVS:2006). In 19 patients, the distensibility of the descending aorta was slightly lower than in the previous control group (60.4 ± 27.2 kPa⁻¹ * 10^{-3} vs. 63.3 ± 27.5 kPa⁻¹ * 10^{-3}). The stiffness-index- β of the ascending aorta was higher (5.9 ± 3.0 vs. 3.6 ± 1.3) and of the descending aorta slightly higher (4.0 ± 1.7 vs. 3.5 ± 1.7) than in the control collective.

Conclusion. The diameters of the bulbus aortae and the ascending aorta related to the BSA can be regarded as important disease-progression parameters, crucial to therapy management, and to indicate prophylactic aortic root replacement surgery. Distensibility and stiffness-index- β allow functional examination of the aortic wall and individualization of therapy management.

Keywords: Marfan-Syndrome, distensibility, stiffness-index- β , echocardiography

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	II
ZUSAMMENFASSUNG.....	III
ABSTRACT	V
INHALTSVERZEICHNIS	VII
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	IX
ABBILDUNGEN.....	XI
TABELLEN	XIII
1 EINLEITUNG	1
1.1 ALLGEMEINE INFORMATIONEN.....	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Inzidenz und Prävalenz.....	1
1.1.3 Pathophysiologie des Marfan-Syndroms vor dem Hintergrund der Genetik	2
1.2 KLINIK.....	4
1.2.1 Diagnostik.....	4
1.2.1.1 Klassifikationen des Marfan-Syndroms	4
1.2.1.2 Klinische Untersuchungsmethoden des kardiovaskulären Systems.....	9
1.2.2 Differentialdiagnosen	12
1.2.2.1 Loeys-Dietz-Syndrome	12
1.2.2.2 Ehlers-Danlos Syndrom Formenkreis	13
1.2.2.3 Andere Fibrillinopathien	15
1.2.2.4 Andere Differentialdiagnosen	16
1.2.3 Kardiovaskuläre Therapie.....	17
1.2.3.1 Medikamentöse Therapie	17
1.2.3.2 Chirurgische Therapie.....	19
1.2.3.3 Life-Style Änderungen.....	23
1.2.3.4 Gentherapie	24
1.2.4 Schwangerschaft und Marfan-Syndrom	24
1.2.5 Prognose	25

2	MATERIAL UND METHODEN.....	26
2.1	STUDIENDESIGN.....	26
2.2	STUDIENKOLLEKTIV	26
2.3	STATISTISCHE VERFAHREN UND DARSTELLUNGEN	28
2.4	MERKMAL DER GRUPPE DER MFS-PATIENTINNEN.....	28
3	ERGEBNISSE – RESULTATE	30
3.1	STUDIENKOLLEKTIV	30
3.2	VERGLEICH MFS-PATIENTINNEN UND KONTROLLGRUPPE	31
3.2.1	Altersverteilung	31
3.2.2	Geschlechterverteilung	33
3.2.3	Körperverhältnisse.....	33
3.2.4	Aortale Parameter	35
3.2.5	Vergleiche im Überblick	38
3.3	VERGLEICHE INNERHALB DER GRUPPE DER MFS-PATIENTINNEN	39
3.3.1	Vergleich Erstbesuch – Letztbesuch.....	39
3.3.2	Vergleich nach Geschlecht	49
3.4	AORTENDISTENSIBILITÄT, STIFFNESS INDEX BETA UND CLUSTER-ANALYSE	50
3.4.1	Distensibilität und Stiffness Index β	50
3.4.2	Cluster-Analyse	59
4	DISKUSSION.....	63
4.1	VERGLEICH MFS-PATIENTINNEN MIT KONTROLLGRUPPE.....	63
4.2	VERGLEICH INNERHALB DER GRUPPE DER MFS-PATIENTINNEN.....	67
4.2.1	Vergleich Erstbesuch – Letztbesuch.....	67
4.2.2	Vergleich nach Geschlecht	68
4.3	DISTENSIBILITÄT, STIFFNESS INDEX BETA UND CLUSTER-ANALYSE	69
4.4	LIMITATIONEN.....	77
4.5	CONCLUSIO	78
	LITERATURVERZEICHNIS	79
	ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....	93

Glossar und Abkürzungen

2D cine SSFP	two-dimensional cine steady-state free-precession
3D CE-MRA	three-dimensional contrast-enhanced magnetic resonance angiography
3D-nav SSFP	three-dimensional-navigated steady-state free-precession
A. asc.	Aorta ascendens
ACE	Angiotensin-converting-Enzym
<i>ADAMTS10</i>	A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 10
A. desc.	Aorta descendens
AOS	Aneurysma-Osteoarthritis-Syndrom
AS/KL	Verhältnis Armspannweite zu Körperlänge
AT1-Antagonist	Angiotensin-1-Antagonist
BSA	body surface area (Körperoberfläche)
<i>CHST14</i>	Carbohydrate sulfotransferase 14
<i>COL1A1</i>	Collagen Type 1 alpha 1 chain
<i>COL1A2</i>	Collagen Type 1 alpha 2 chain
<i>COL2A1</i>	Collagen Type 2 alpha 1 chain
<i>COL3A1</i>	Collagen Type 3 alpha 1 chain
<i>COL5A1</i>	Collagen Type 5 alpha 1 chain
<i>COL5A2</i>	Collagen Type 5 alpha 2 chain
<i>COL11A1</i>	Collagen Type 11 alpha 1 chain
<i>COL11A2</i>	Collagen Type 11 alpha 2 chain
CT	Computertomographie
<i>DSE</i>	Dermatan sulfate epimeraseprovided
EDS	Ehlers-Danlos-Syndrom
EKG	Elektrokardiogramm
<i>FBN-1</i>	Fibrillin-1
<i>FBN-2</i>	Fibrillin-2
FTAAG	Familial thoracic aortic aneurysm and dissection
GenTEC	National Registry of Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions

IE	inner egde - to - inner edge
KIS	Klinikinformationssystem
KÖF	Körperoberfläche
LA	linkes Atrium
LDS	Loeys-Dietz-Syndrom
LE	leading edge - to - leading edge
LV	linker Ventrikel
LVOT	left ventricular outflow trakt
M-Mode	Motion Modulation
MFS	Marfan-Syndrom
MINS	Mitralinsuffizienz
MMP-1	Matrix Metalloproteasen 1
mRNA	messenger Ribonucleinacid
MRT	Magnetresonanztomographie
M ± SD	mean ± standard deviation (Mittelwert ± Standardabweichung)
n.s.	nicht signifikant
OL/UL	Verhältnis von Oberlänge zu Unterlänge
p	Signifikanz
<i>PLOD</i>	procollagen-lysine,2-oxoglutarate 5-dioxygenase
Q ₁	erste Quartile
Q ₃	dritte Quartile
RR dia	diastolischer Blutdruck
RR sys	systolischer Blutdruck
<i>SKI</i>	SKI Proto-Oncogen
<i>SAD3</i>	SMAD family member 3
snRNA	single nuclear Ribonucleinacid
T2 BB	T2-weighted Black Blood
TGF- β	transforming-growth-factor beta
<i>TGFBR 1</i>	transforming growth factor beta receptor 1
<i>TGFBR 2</i>	transforming growth factor beta receptor 2
TTE	transthorakale Echokardiographie

Abbildungen

Abbildung 1: 3-D Darstellung Fibrillin-1	2
Abbildung 2: Steinberg/Murdoch Zeichen	7
Abbildung 3: Schematische Darstellung LVOT	9
Abbildung 4: TTE, parasternale lange Achse.....	9
Abbildung 5: MRT, Ebene LVOT	10
Abbildung 6: Nomogramme Aortenwurzeldurchmesser / Körperoberfläche	11
Abbildung 7: Nomogramme für Z-Score des Aortenwurzeldurchmessers bezogen auf die Körperoberfläche	11
Abbildung 8: Chirurgische Techniken	22
Abbildung 9: Studienkollektiv	27
Abbildung 10: MINS	28
Abbildung 11: Verteilung Aortenwurzeldilatation bei MFS-PatientInnen und Kontrollgruppe	29
Abbildung 12: Systemscore MFS	30
Abbildung 13: Altersverteilung erster Besuch	32
Abbildung 14: Erstbesuch Altersverteilung MFS-PatientInnen / Kontrollgruppe	32
Abbildung 15: Geschlechterverteilung	33
Abbildung 16: Oberlänge/Unterslänge bei MFS-PatientInnen / Kontrollgruppe	34
Abbildung 17: Armspannweite/ Körperlänge bei MFS-PatientInnen / Kontrollgruppe	34
Abbildung 18: Aortenwurzel und A.asc. bei MFS-PatientInnen / Kontrollgruppe.....	35
Abbildung 19: Durchmesser Aortenwurzel und A.asc. bezogen auf Körperoberfläche bei MFS-PatientInnen / Kontrollgruppe	36
Abbildung 20: Lineare Regression Aortenwurzeldurchmesser / Körperoberfläche bei MFS-PatientInnen / Kontrollgruppe	37
Abbildung 21: Alter MFS-PatientInnen, Erst- und Letztbesuch	39
Abbildung 22: Körpergröße MFS-PatientInnen, Erst- /Letztbesuch.....	40
Abbildung 23: Körpergewicht MFS-PatientInnen, Erst- /Letztbesuch	41
Abbildung 24: Körperoberfläche MFS-PatientInnen, Erst- / Letztbesuch	42
Abbildung 25: Durchmesser Aortenwurzel und Aorta ascendens bei Erstbesuch und Letztbesuch	43
Abbildung 26: Durchmesser Aortenwurzel und A.asc. bezogen auf die Körperoberfläche	45

Abbildung 27: Oberlänge/Unterslänge und Armspannweite/Körperlänge bei Erstbesuch und Letztbesuch	46
Abbildung 28: Verlauf Mittelwert Aortenwurzel/KÖF mit/ohne Medikation	48
Abbildung 29: Distensibilität A.asc. und A.desc.....	51
Abbildung 30: Stiffness Index β A.asc. und A.desc.....	51
Abbildung 31: Distensibilität erste Messung - zweite Messung A.asc. und A.desc.	53
Abbildung 32: Stiffness Index β erste Messung - zweite Messung A.asc. und A.desc.....	53
Abbildung 33: Verlauf Distensibilität A.asc.	55
Abbildung 34: Verlauf Stiffness Index β A.asc.....	56
Abbildung 35: Verlauf Distensibilität A.desc.	57
Abbildung 36: Verlauf Stiffness Index β A.desc.....	58
Abbildung 37: Dendrogramm der Cluster	59

Tabellen

Tabelle 1: Genter Nosologie.....	5
Tabelle 2: Vergleich MFS-PatientInnen zur Kontrollgruppe	38
Tabelle 3: Vergleich MFS-PatientInnen Erstbesuch - Letztbesuch.....	47
Tabelle 4: Vergleich MFS-PatientInnen nach Geschlecht	49
Tabelle 5: Vergleich Distensibilität und Stiffness-Index nach Geschlechtern	52
Tabelle 6: Mittelwert und Standardabweichungen nach Cluster.....	60
Tabelle 7: Cluster Geschlecht.....	60
Tabelle 8: Cluster Mutationen	60
Tabelle 9: Cluster Ektopia lentis	60
Tabelle 10: Cluster Mitralklappenprolaps	61
Tabelle 11: Cluster Myopie	61
Tabelle 12: Cluster Thoraxdeformität	61
Tabelle 13: Cluster Gesichtsmerkmale.....	61
Tabelle 14: Cluster Handgelenkszeichen	61
Tabelle 15: Cluster Striae	62
Tabelle 16: Cluster Skoliose.....	62
Tabelle 17: Cluster Oberlänge/Untertlänge	62
Tabelle 18: Cluster Armspannweite/Körperlänge	62

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Informationen

1.1.1 Definition

Beim Marfan-Syndrom handelt es sich um eine autosomal dominante Krankheit des Bindegewebes. Diese führt zu einer Schwäche des Bindegewebes, von der vor allem das Skelett, das Auge und das kardiovaskuläre System betroffen sind.

1.1.2 Inzidenz und Prävalenz

Eine dänische Studie aus dem Jahr 2015 gibt eine mediane Inzidenz für das MFS von 0,19/100.000 Einwohner an (1).

Die meisten Publikationen zur Prävalenz des Marfan-Syndroms beziehen sich auf die Klassifikationen vor der revidierten Genter Nosologie (1). Zu ihnen gehört eine Publikation aus Nordirland, die eine Prävalenz der dortigen Bevölkerung von 1,5/100.000 Einwohner angab (2). Eine weitere aus China gab eine deutlich höhere Prävalenz mit 17,2/100.00 an (3). Eine schottische Publikation bewegt sich zwischen diesen beiden Darstellungen mit 6,8/100.000 Einwohner (4). Eine dänische Studie gab im Jahr 1997 eine Prävalenz von 4,6/100.000 Einwohner an (5). Eine groß angelegte Studie in China, die von 2000 bis 2012 lief und die jeweils geltende Nosologie zugrunde legte, erbrachte eine Prävalenz von 10,2/100.000 Einwohner (6). Die Dänen gaben die erste Prävalenzstudie nur nach der revidierten Genter Nosologie heraus. Dabei stellten sie eine maximale Prävalenz von 6,5/100.000 Einwohnern zum Jahresende 2014 fest (1).

1.1.3 Pathophysiologie des Marfan-Syndroms vor dem Hintergrund der Genetik

Das MFS wird durch eine Mutation im *FBN-1* Gen auf dem langen Arm des Chromosom 15 ausgelöst, welches 237.543 Basenpaare mit 66 Exons umfasst (7–9). Bis August 2016 wurden in "The universal *FBNI*-Mutations Database" 1847 unterschiedliche Genmutationen und 1096 Proteinvarianten für dieses Gen beschrieben (10).

Das *FBN-1* Gen kodiert für ein Protein namens Fibrillin-1 (Abbildung 1), ein Glykoprotein, welches unter anderem Calcium bindet. Es bildet einen wichtigen Teil der 10-12 nm Mikrofibrillen im extrazellulären Bindegewebe (11). Das Calcium hat dabei eine stabilisierende Wirkung auf die Mikrofibrillen (12). Es schützt zudem vor der Proteolyse und fördert die Interaktion mit anderen zellulären Komponenten (13).

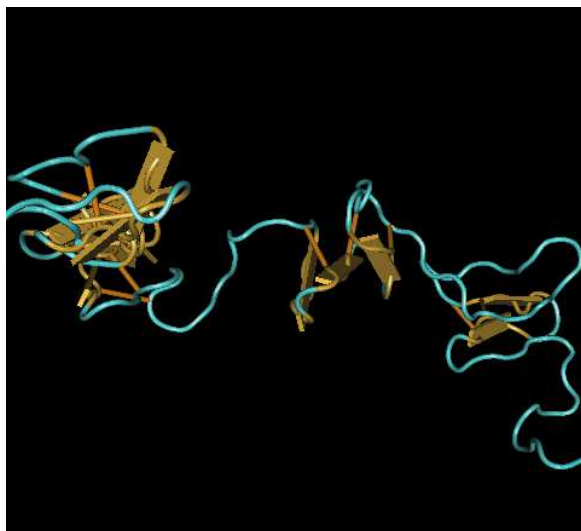


Abbildung 1: 3-D Darstellung Fibrillin-1

Wir unterscheiden verschiedene Arten von Mutationen, die Genommutationen, die Chromosomenmutationen sowie die Genmutationen. Beim MFS handelt es sich um Genmutationen. Diese lassen sich wiederum in verschiedene Mutationsarten unterscheiden, Punktmutationen, Mutationen im Kilobasen- bzw. im Megabasenbereich, Inversionen und dynamische Mutationen. Bei den Punktmutationen kann es zu einem Austausch eines Nukleotides gegen ein anderes kommen, Substitution genannt. Es kann aber auch ein Nukleotid verloren gehen, Deletion genannt oder ein Nukleotid kommt zusätzlich dazu, Insertion genannt. Eine Substitution kann verschiedene Folgen haben. Es kann zu einer stillen Mutation führen, die keine Auswirkung hat, da das neue Nukleotidtriplet für dieselbe

Aminosäure kodiert. Es kann zu einer Missense-Mutation kommen, bei der das neue Triplet für eine andere Aminosäure kodiert. Bei einer Nonsense-Mutation kodiert das neue Triplet für ein Stop-Codon. Durch eine Deletion oder Insertion kann es zu einer Frameshift-Mutation kommen. Dabei verschiebt sich der gesamte Leseraster, häufig kommt es zu einem frühzeitigen Stop-Codon. Punktmutationen können auch in den für die Transkription benötigten funktionellen Bereichen auftreten. Dazu zählen die Promotor-Region, Spleiß-Sequenzen, Polyadenylierungssequenzen oder die Cap-Site-Sequenz. Eine Mutation in einer Promotorsequenz kann dazu führen, dass es zu keiner Transkription kommt.

Eine Mutation in einer Spleiß-Sequenz kann zu einem fehlerhaften bzw. fehlenden Spleißing führen. Mutationen in der Polyadenylierungssequenz oder in der Cap-Site-Sequenz können zu einer instabilen mRNA führen, die noch vor der Translation abgebaut wird (14).

Robinson et al. betrachteten 2002 die Verteilung der bis dahin bekannten 337 Mutationen für das *FBNI*. Dabei zeigte sich, dass 65% dieser Mutationen zu Missense-Mutationen führten, 20% zu einem vorzeitigen Stop-Codon und 12% zu einer Spleiß-Mutation (15).

Die verschiedenen Mutationen auf genetischer Ebene führen zu verschiedenen phänotypischen Erscheinungen. Beim MFS sind besonders zwei Genotyp-Phänotyp-Korrelationen im Hinblick auf medikamentöse Therapien interessant. Das sind die Mutationen, die sich unter dem Begriff der dominant negativen Mutationen zusammenschließen lassen und diejenigen, die unter den Begriff der haploinsuffizienten Mutationen fallen. Bei einer dominant negativen Mutation hebt das mutierte Genprodukt die Wirkung eines gesunden Genproduktes des zweiten Allels auf. Bei einer haploinsuffizienten Mutation entsteht ein funktionsfähiges Genprodukt, jedoch ist seine Funktion nicht ausreichend (14,16).

Bei den Mutationen kann es zu Störung in den Bindungsbereichen, in denen das Fibrillin-1 mit anderen Komponenten interagiert, kommen. Eine Störung an der Calcium-Bindungsstelle führt dazu, dass seine schützende Eigenschaft wegfällt und es zur Proteolyse kommt (17,18). Die Proteolyse erfolgt durch die Matrix Metalloproteasen 1 (MMP-1). Eine Studie aus dem Jahr 2006 von Booms et al. zeigte, dass eine Mutation auch Auswirkungen auf die MMP-1 haben kann. Entsteht bei der Mutation ein Fibrillin-1-Fragment, das für die Aminosäurefolge Glutamat-Glycin-Phenylalanin-Glutamat-Prolin-Glycin kodiert, kommt es zu einer Steigerung um mehr als das Neunfache des normalen Niveaus von MMP-1, was wiederum den Abbau verstärkt (19).

Diese Unterschiede führen auch zu den verschiedenen phänotypischen Erscheinungen des Marfan-Syndroms. Zudem werden immer wieder neue Mutationen des *FBN-1* Gens entdeckt, wie kürzlich (Juli 2016) in China veröffentlicht (20).

Fibrillin-1 hat zudem einen regulatorischen Effekt auf TGF- β , ein Protein mit mehreren Funktionen (21). Es wirkt antiproliferativ, ist an der Zellmigration beteiligt, ist immunsuppressiv und ist am Remodeling der extrazellulären Matrix beteiligt (22). Zudem ist es ein wichtiger Signalstoff für Gewebewachstum und Morphogenese in der embryonalen Entwicklung (23).

1.2 Klinik

1.2.1 Diagnostik

1.2.1.1 Klassifikationen des Marfan-Syndroms

Im Jahr 1896 beschrieb Antoine Marfan erstmals eine angeborene skelettale Veränderung der Extremitäten mit langen Fingern und einem asthenischen Habitus. Er nannte diesen Symptomenkomplex Dolichostenomelie (24). Später wurden die langen Finger als Arachnodaktylie (Spinnenfinger) bekannt. Der von A. Marfan beschriebene Fall wurde dann von F. Hecht und R. Beals als kongenitale kontraktuelle Arachnodaktylie bezeichnet (25). Das Symptom der Ektopia lentis in Zusammenhang mit Arachnodaktylie wurde erstmals von F. Börger im Jahr 1914 beschrieben (26). H. Weve war 1931 der Erste, der das Syndrom nach Antoine Marfan benannte. Zudem beschrieb er, dass die Krankheit vom mesenchymalen Gewebe ausgehe, woraufhin er sie als *Dystrophia mesodermalis congenita, typus Marfanis* bezeichnete (27).

V. McKusick versuchte im Jahr 1955, häufige Symptome bei PatientInnen mit Marfan-Syndrom zusammenzutragen. Dafür hatte er Verwandte mit MFS zusammengesucht, in denen mindestens ein/e PatientIn ein echtes MFS hatte. In dieser Gruppe betrachtete er dann die verschiedenen Symptome. Er teilte diese in vier Hauptgruppen, nämlich das Skelett betreffend, das Auge betreffend, das kardiovaskuläre System betreffend und andere Manifestationen, ein. In der Symptomgruppe des Skeletts traten vermehrt Symptome auf, wie ein erhöhter Quotient von Körperunterlänge zu -oberlänge und von Armspannweite zur Körpergröße. Auch wurde die Arachnodaktylie wieder erwähnt und Veränderungen des Brustkorbes wie z.B. die Trichterbrust. Beim Auge wurde allem voran die Ektopia lentis,

meist beidseits, häufig gefunden. Auch eine starke Kurzsichtigkeit wurde beschrieben. Als Erwachsene obduziert wurden, stellte sich heraus, dass der Mediaschwäche in der Aorta und der Arteria pulmonalis mehr Bedeutung zukommt als bis dahin vermutet (27). In einer anderen Veröffentlichung betrachtete McKusick die kardiovaskulären Symptome in Bezug auf das Marfan-Syndrom genauer. Dort beschrieb er das MFS als eine Abiotrophie, bei der das betroffene Gewebe unter hämodynamischer Belastung vorzeitig seine Funktion einbüßt. Dieses betraf vor allem den Aortenklappenring, den Aortenbulbus und die Aorta ascendens, sowie auch die Arteria pulmonalis (28).

Unter P. Beighton et al. wurde im Jahr 1986 in Berlin eine internationale Nosologie für hereditäre Krankheiten des Bindegewebes veröffentlicht. In dieser wurden erstmals die Symptome aufgelistet, die als diagnostisches Mittel eingesetzt werden sollten. Zudem wurden als wichtigste Merkmale die Ektopia lentis, die Dilatation der Aorta ascendens, die Aortendissektion und die Ektasie der Dura mater aufgezählt (29).

Um die Diagnose des MFS einheitlicher zu gestalten und prognostisch aussagekräftiger zu machen, wurde die Berliner Nosologie im Jahr 1996 überarbeitet und als Genter Nosologie veröffentlicht (30). Die Symptome wurden in sieben Systemgruppen unterteilt, welche wiederum Hauptmerkmale und ergänzende Merkmale besitzen. Für die Diagnose des MFS bedurfte es je eines Hauptmerkmals in zwei Systemgruppen und die Beteiligung eines dritten Systems (31). Tabelle 1 zeigt die verschiedenen Merkmale:

System	Hauptmerkmale	ergänzende Merkmale
Skelett	Vier aus der folgenden Liste: <ul style="list-style-type: none"> • Pectus carinatum (Kielbrust) • Pectus excavatum (Trichterbrust) die einer chirurgischen Massnahme bedarf • Verhältnis von oberem zu unterem Körperstamm < 0,86 oder Armspanne zu Körpergröße > 1,05 • Murdoch/Handgelenk- und Steingberg/Daumenzeichen • Skoliose > 20° oder Spondylolisthesis • reduzierte Ellenbogenstreckung (< 170°) • Pes planus (Plattfuß) • Protrusio acetabuli 	Zwei Hauptmerkmale und ein Hauptmerkmal und zwei ergänzende aus folgender Liste: <ul style="list-style-type: none"> • Pectus excavatum (Trichterbrust) • Hypermobilität der Gelenke • hoher Gaumen • Verdrängung der Zähne • charakteristische Gesichtszüge
Auge	Ektopia lentis	flache Hornhaut erhöhte axiale Länge des Bulbus (bedingt Kurzsichtigkeit) hypoplasische Iris oder Ciliarmuskel (bedingt verminderte Miosis)
Kardiovaskuläres System	Dilatation der Aortenwurzel Dissektion der Aorta ascendens	Mitralklappenprolaps Dilatation der Arteria pulmonalis im Alter unter 40 Jahren Kalzifizierung des Mitralklappenringes im Alter unter 40 Jahren andere Dilatationen oder Dissektionen der Aorta
Lunge	Keine	spontaner Pneumothorax Apikale Lungenbläschen
Haut	Keine	Striae atrophicans (Dehnungsstreifen)
Dura	lumbosakrale Ektasie der Dura	Keine
Genetik	Eltern, Kinder und Verwandte erfüllen diese Kriterien unabhängig voneinander Fibrilin 1 Mutation, welche das Marfan-Syndrom verursacht Vererbung von haploiden DNA-Marker, welche mit dem Marfan-Syndrom in Familien vergesellschaftet sind	Keine

Tabelle 1: Genter Nosologie

Allerdings entwickeln sich die Symptome der Genter Nosologie bei Kindern und Jugendlichen in vielen Fällen erst im Laufe des Wachstums (31). Mit der Genter Nosologie wurde erstmals auch die neue Erkenntnis mit einbezogen, dass eine Mutation im *FBN-1* Gen ätiologisch für das MFS ist (32).

Im Jahr 2010 wurde die derzeit gültige, revidierte Genter Nosologie zur Diagnosestellung des MFS publiziert. Diese sollte die Identifizierung von PatientInnen mit einem Risiko für Aortendilatation und/oder -dissektion vereinfachen. Außerdem sollte sie die Diagnosestellung eines MFS weiter erleichtern und auch eine frühere Entdeckung ermöglichen (32). Demnach kann die Diagnose MFS nach einer von sieben Bedingungen gestellt werden. Dabei gelten die ersten vier Bedingungen für PatientInnen mit negativer Familienanamnese für das MFS (33):

1. Erweiterung der Aortenwurzel mit einem Z-Score von mindestens 2 (oder Dissektion) und Ektopia lentis
2. Erweiterung der Aortenwurzel mit einem Z-Score von mindestens 2 (oder Dissektion) und eine pathogene Mutation im *FBN-1* Gen
3. Erweiterung der Aortenwurzel mit einem Z-Score von mindestens 2 (oder Dissektion) und mindestens sieben Punkte im Systemscore (siehe unten)
4. Ektopia lentis und eine Mutation im *FBN-1* Gen, welche eine Aortenerweiterung oder -dissektion verursachen kann

Bei einer positiven Familienanamnese ist nur eine Bedingung der folgenden drei für die Diagnose eines MFS erforderlich:

5. Ektopia lentis und eine positive Familienanamnese (nach den Kriterien der Konstellationen 1-4)
6. Mehr als sieben Punkte im Systemscore (siehe unten) und eine positive Familienanamnese (nach den Kriterien der Konstellationen 1-4)
7. Erweiterung der Aortenwurzel mit einem Z-Score von mindestens 2 (oder Dissektion) bei PatientInnen ab 20 Jahren, Erweiterung der Aortenwurzel mit einem Z-Score von mindestens 3 (oder Dissektion) bei Patientinnen unter 20 Jahren und eine positive Familienanamnese (nach den Kriterien der Konstellationen 1-4)

In den Bedingungen Nummer drei, sechs und sieben müssen zudem die Differentialdiagnosen wie Loeys-Dietz-Syndrom, Shprintzen-Goldberg-Syndrom und das Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV ausgeschlossen werden. Zusätzlich bedarf es der genetischen Untersuchung der *TGFBR-1* und *-2* Gene, sowie einer biochemischen Untersuchung von Kollagenen. Das *COL3A1* Gen muss nur bei Indikation untersucht werden (33).

Der Systemscore für die revidierte Genter Nosologie wird mit folgenden Punkten berechnet (33):

- Drei Punkte:
 - Steinberg/Daumen- **und** Murdoch/Handgelenkszeichen

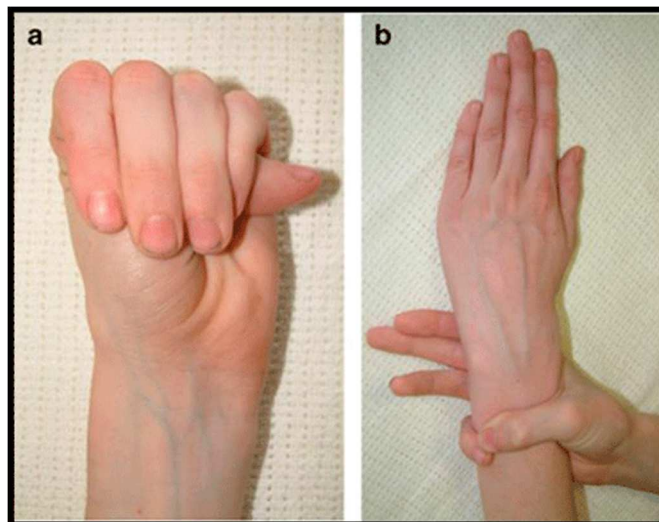


Abbildung 2: Steinberg/Murdoch Zeichen
a) Steinberg/Daumenzeichen
b) Murdoch/Handgelenkszeichen

- Zwei Punkte:
 - Pectus carinatum (Kielbrust)
 - Subtalare Subluxation (Knicksenkfuß)
 - Spontanpneumothorax
 - Ektasie der lumbosakralen Dura mater
 - Protrusio acetabuli

- Ein Punkt:
 - Murdoch/Handgelenk- **oder** Steinberg/Daumenzeichen
 - Pectus excavatum (Trichterbrust) oder Brustkorbasymmetrie
 - Pes planus (Plattfuß)
 - Verhältnis von Ober- und Unterlänge vermindert und Verhältnis von Armspannweite zu Körpergröße erhöht, ohne schwere Skoliose
 - Skoliose oder thorakolumbale Kyphose
 - Einschränkung der Ellenbogenstreckung
 - Striae cutis distensae (Dehnungstreifen)
 - Myopie (Kurzsichtigkeit) über 3 Dioptrien
 - Mitralklappenprolaps
 - Drei von fünf der folgenden Gesichts- und Schädelmerkmale:
 - ♦ Dolichocephalie (Langschädel)
 - ♦ Enophthalmus (ingesunkene Augenhöhe)
 - ♦ antimongoloide Lidachsenstellung
 - ♦ Wangenknochenhypoplasie
 - ♦ Retrognathie (Rückverlagerung eines Kiefers)

1.2.1.2 Klinische Untersuchungsmethoden des kardiovaskulären Systems

Zu den wichtigsten Untersuchungsmethoden zählen die transthorakale Echokardiographie (TTE), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Computertomographie (CT).

Nach den Guidelines der American Heart Association 2010 galten das Echokardiogramm (EKG) getriggerte MRT und CT als Goldstandard (34). Das Problem ist, dass ein MRT nicht immer verfügbar und zudem teuer ist. Das CT hat den Nachteil der Strahlenbelastung. Deshalb ist die TTE die meist genutzte Methode (35).

Zur Beurteilung der aortalen Parameter bei MFS-PatientInnen wird bei der TTE die parasternale lange Achse bevorzugt. Dort wird in vier verschiedenen Ebenen der Durchmesser gemessen, auf Höhe der Aortenklappe, der Aortenwurzel, des sinutubulären Überganges und in der Aorta ascendens (siehe Abbildung 3 + 4) (36).

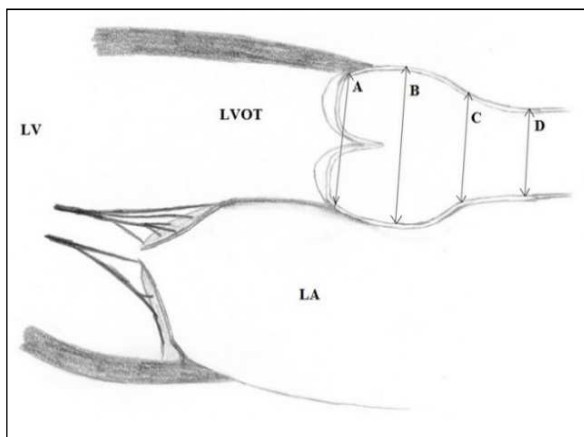


Abbildung 3: Schematische Darstellung LVOT

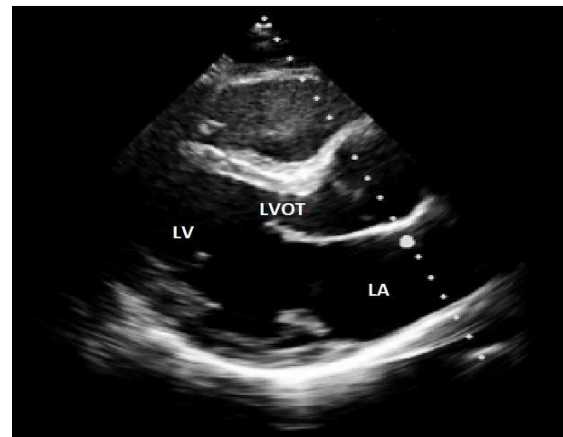


Abbildung 4: TTE, parasternale lange Achse

- A: Aortenklappe
- B: Aortenwurzel
- C: sinotubulärer Übergang
- D: Aorta ascendens

Dabei gibt es verschiedene Messmethoden. Die meist genutzten sind die inner edge - to - inner edge (IE) und die leading edge - to - leading edge (LE) Methode. Während die American Heart Association in ihren Guidelines 2010 die IE Methode favorisierte (34), empfahlen die American Society of Echocardiography und die European Association of Echocardiography 2005 die häufig bei Erwachsenen angewendete LE Methode in der Diastole (37). Muraru et al. zeigten in ihrer 2013 veröffentlichten Studie, dass die LE Methode einen signifikant höheren Durchmesser zeigte als die IE (35).

Selbiges schrieben Rodríguez-Palomares et al. in ihrer 2016 veröffentlichten Publikation (38). Welche Methode jedoch besser die Werte darstellt, die das MRT bzw. das CT liefern, konnte nicht eindeutig geklärt werden. Muraru et al. zeigten, dass die IE Methode in den aortalen Durchmessern denen der CT-Messungen gleichen und in den Aortenwurzeldurchmessern denen der MRT-Messungen (35). Rodríguez-Palomares et al. schrieben, dass die LE Methode eine größere Genauigkeit zeigte verglichen mit den Messwerten der MRT und der CT (38).

Das MRT (Abbildung 5) hat den Vorteil gegenüber dem TTE, dass Thoraxdeformitäten keinen Einfluss auf die Messungen haben. Zudem beschrieben Bannas et al. in ihrer Publikation 2015 eine höhere Reproduzierbarkeit der Werte beim MRT gegenüber der TTE (39).

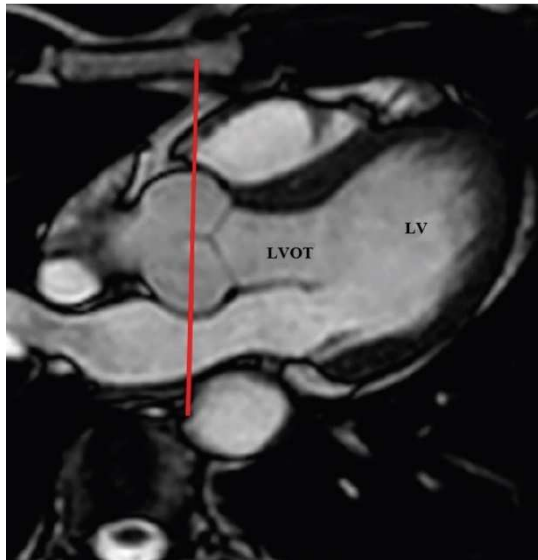


Abbildung 5: MRT, Ebene LVOT
Rote Linie Schnittebene Aortenwurzeldurchmesser

Potthast et al. zeigten in ihrer 2009 veröffentlichten Studie, dass auch die Wahl der verschiedenen Techniken des MRTs einen Einfluss auf den Aortenwurzeldurchmesser hat. So zeigte sich der größte Durchmesser mit der 3D-navigierten steady-state free-precession (3D-nav SSFP) Technik, gefolgt von der 3D contrast-enhanced Magnetresonananzangiographie (3D CE-MRA), der 2D cine SSFP Technik und der T2-gewichteten Black Blood (T2 BB) Technik (40).

1989 publizierten Roman et al. Nomogramme, die die Normwerte der aortalen Durchmesser (mittels 2D TTE) in Relation zur Körperoberfläche darstellen. Sie teilten diese dabei in drei Gruppen, Kinder und Jugendliche, Erwachsene unter 40 Jahren und Erwachsene über 40 Jahren ein (Abbildung 6) (36).

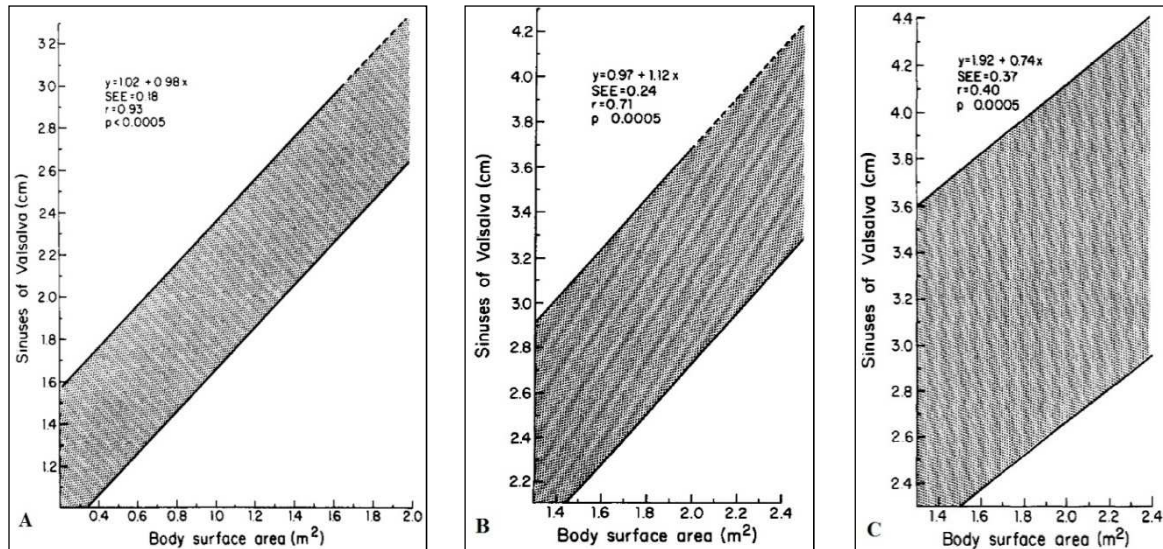


Abbildung 6: Nomogramme Aortenwurzelndurchmesser / Körperoberfläche

- A) Kinder und Jugendliche
- B) Erwachsene < 40 Jahren
- C) Erwachsene > 40 Jahre

Dadurch war eine einfache Einteilung, ob eine Erweiterung vorliegt oder nicht, möglich.

Gautier et al. veröffentlichten 2010 Nomogramme für Kinder, die es ermöglichten, aus der Körperoberfläche und einem aortalen Durchmesser, einen Z-Score abzulesen (Abbildung 7). Diese sind für Jungen und Mädchen unterschiedlich (41).

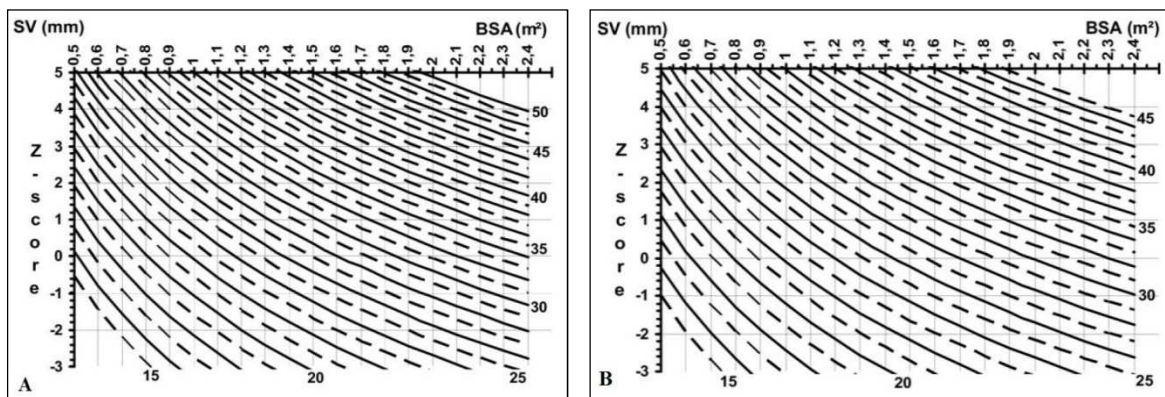


Abbildung 7: Nomogramme für Z-Score des Aortenwurzelndurchmessers bezogen auf die Körperoberfläche

- A) Jungen
- B) Mädchen

Der Z-Score ist wichtig für die Klassifikation des MFS nach der revidierten Gender Nosologie. Gautier et al. berechneten ihn für den Aortenwurzelradius wie folgt:

$$\text{männlich: } Z = [\ln(d) - 3,1 - 0,49 * \ln(BSA)]/0,1$$

$$\text{weiblich: } Z = [\ln(d) - 3,1 - 0,44 * \ln(BSA)]/0,09$$

(ln: natürlicher Logarithmus; d: Aortenwurzelradius; BSA: Körperoberfläche) (41)

Mit den Werten der aortalen Durchmesser lassen sich neben den Z-Scores auch noch der Stiffness Index β und die Distensibilität berechnen.

Nollen et al. zeigten 2004, dass bei MFS-PatientInnen mit steigendem Aortenwurzelradius die Distensibilität signifikant abnahm (42). Adams et al. (1995) und Baumgartner et al. (2006) zeigten in ihren Publikationen zudem, dass MFS-PatientInnen einen erhöhten Stiffness Index β und eine erniedrigte Distensibilität der Aorta ascendens aufwiesen als eine Kontrollgruppe (43,44). Baumgartner et al. berechneten den Stiffness Index β und die Distensibilität wie folgt:

$$\text{Stiffness Index } \beta: \frac{\ln(P_s/P_d)}{(D_s - D_d)/D_d}$$

$$\text{Distensibilität: } \frac{A_s - A_d}{A_d * (P_s - P_d) * 1333} * 10^7 \text{ (kPa}^{-1} * 10^{-3}\text{)}$$

(P_s : systolischer Blutdruck; P_d : diastolischer Blutdruck; D_s : Durchmesser in der Systole; D_d : Durchmesser in der Diastole; A_s : $A_s = (D_s/2)^2 * \pi$; A_d : $A_d = (D_d/2)^2 * \pi$) (44)

1.2.2 Differentialdiagnosen

1.2.2.1 Loeys-Dietz-Syndrome

Die Loeys-Dietz-Syndrome (LDS) 1 und 2 sind ebenso wie das MFS autosomal dominant erbliche Krankheiten des Bindegewebes. Hierbei sind die Gene betroffen, die für transforming growth factor beta Rezeptor 1 und 2 (*TGFBR1* und *TGFBR2*) kodieren. Diese Gene befinden sich einerseits auf dem langen Arm des Chromosoms 9 und andererseits auf dem langen Arm des Chromosoms 3. Das Syndrom wird in zwei Typen unterteilt, welche jedoch klinisch differenziert werden und keinem Gen genau zuzuordnen sind. Symptome der Loeys-Dietz-Syndrome sind unter anderem Hypertelorismus, Gaumenspalte oder Uvula bifida und arterielle Aneurysmata mit oder ohne Gefäßschlingungen.

Beim Typ 1 finden sich häufig die Gesichtsdeformitäten, wie zum Beispiel eine Gaumenspalte. Der Typ 2 dagegen hat eher eine Hautbeteiligung, wie zum Beispiel eine durchscheinende Haut (45).

Symptome, durch die sich die Loeys-Dietz-Syndrome vom MFS unterscheiden lassen, sind die Gesichtsbeteiligung und Gefäßschlängelungen (46). Dennoch gibt es PatientInnen, die die Kriterien der Genter Nosologie ohne *FBNI*-Mutation erfüllen, bei denen sich genetisch ein Loeys-Dietz-Syndrom herausstellt (47).

Beim Loeys-Dietz-Syndrom Typ 3 handelt es sich um eine autosomal dominante Krankheit, die das Gen *SMAD3* auf Chromosom 15 betrifft. Dieses kodiert für ein Protein im TGF- β Signalweg. Zu den Symptomen des LDS 3 gehören arterielle Aneurysmen, Gefäßschlängelungen und Dissektionen in Verbindung mit einer früh einsetzenden Osteoarthrose (48–50). Es ist auch unter dem Namen Aneurysma-Osteoarthritis Syndrom bekannt (51).

Das Loeys-Dietz-Syndrom Typ 4 ist eine autosomale Krankheit, die mit Mutationen im *TGFB2*-Gen einhergeht. Es kodiert für den Liganden TGF- β Typ 2. Häufig finden sich eine hohe Körpergröße, Brustkorbdeformitäten, Klumpfüße (*Pes equinovarus*), Aortenwurzeldilatation und Hernien (52). Ebenfalls für dieses Syndrom beschrieben wurden Skoliose, Arachnodaktylie, Überdehnbarkeit der Gelenke und einen leichte geistige Retardierung (53).

1.2.2.2 Ehlers-Danlos Syndrom Formenkreis

Der Formenkreis des Ehlers-Danlos Syndroms (EDS) umfasst mehr als 13 verschiedene Formen. Diese sind der klassische Typ, der hypermobile Typ, der vaskuläre Typ, der Kyphoskoliose Typ, der Arthrochalasie Typ, der Dermatosparaxis Typ und andere Formen. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe von Krankheiten, bei denen die Kollagene betroffen sind und die sich auf die Haut, Bänder und Gelenke, Blutgefäße und innere Organe auswirken (54).

Unter den klassischen Typ fallen das EDS Typ I und II. Betroffen können die Gene *COL5A1* und *COL5A2* sein, die autosomal dominant vererbt werden. Die Hauptmerkmale dieser Typen sind Überdehnbarkeit der Haut, breite, atrophe Narben und Hypermobilität der Gelenke (54,55).

Der hypermobile Typ ist das EDS Typ III. Er wird ebenfalls autosomal dominant vererbt, der genaue genetische Fokus ist jedoch noch nicht geklärt. Seine Hauptmerkmale sind Hautbeteiligungen, wie eine Überdehnbarkeit der Haut mit/ohne glatter Haut oder Samthaut, sowie generalisierte Hypermobilität der Gelenke (54,56).

Auch beim EDS Typ IV, dem vaskulären Typ, handelt es sich um eine autosomal dominante Krankheit des Bindegewebes. Hierbei ist das Gen *COL3A1* betroffen, welches für das Typ III Procollagen codiert (57). Die Diagnose bei diesem Syndrom wird auf folgende vier Symptome gestützt: Neigung zu Prellungen, dünne Haut mit durchscheinenden Venen, charakteristische Gesichtsmerkmale wie z.B. Hohlbacken aufgrund mangelnder Wangenfetteinlagerung und Rupturen von Arterien, Uterus und/oder Eingeweiden (47,58).

Der Kyphoskoliose-Typ, EDS Typ VI A, ist eine autosomal rezessiv vererbte Krankheit. Hierbei ist das Kollagen-modifizierende Gen *PLOD* betroffen. Zu seinen Hauptsymptomen zählen generalisierte Lockerheit der Gelenke, Hypotonien der Muskulatur schon bei Geburt, eine seit der Geburt bestehende, progressive Skoliose und Brüchigkeit der Skleren mit Rupturen des Augapfels (54).

Auch beim EDS Typ VI B, dem muskulokontrakturalen Typ, handelt es sich um eine genetische Krankheit. Dabei sind die Gene *CHST14* und *DSE* betroffen, die für Enzyme in der Dermatan-Sulfat-Biosynthese wichtig sind. Neben den Symptomen Arthrogryposis und muskuläre Hypotonie, zeigten Janecke et al. eine auffallende Häufigkeit von subkutanen Hämatomen bei schon geringen Traumata. Sie führten das auf eine Beteiligung der kleinen Arterien oder Venen in diesem Syndrom zurück (59).

Beim Arthrochalasie-Typ handelt es sich um eine autosomal dominante Krankheit. Hier ist das Exon 6 des Gens *COL1A1* oder *COL1A2* betroffen (EDS Typ VII A und VII B). Dabei kommt es zur generalisierten Hypermobilität der Gelenke mit wiederkehrenden Subluxationen und angeborenen, beidseitigen Hüftluxationen (54).

Der Dermatosparaxis-Typ, EDS VII C, ist eine autosomal rezessiv vererbte Krankheit. Sie betrifft das Gen *ADAMTS2* auf Chromosom 5. Die Hauptmerkmale sind vermehrte Brüchigkeit der Haut und überschüssige, hängende Haut (54,60,61).

Unter die sonstigen Formen fallen das X-gebundene EDS (EDS Typ V), der Periondontitis Typ (EDS Typ VIII), der Fibrinonektin-defiziente Typ (EDS Typ X), das familiäre Hypermobilitäts Syndrom (EDS Typ XI), das progeriode EDS und nicht-spezifische Formen (54).

1.2.2.3 Andere Fibrillinopathien

MASS-Syndrom

Beim MASS-Syndrom handelt es sich um einen Symptomen-Komplex, der die Mitralklappe, die Aorta, das Skelettsystem und die Haut (engl. Skin) mit einbezieht. Er beschreibt einen marfanoiden Phänotyp, bei dem jedoch keine Ektopia lentis und keine signifikante Aortenwurzelerweiterung (Z-Score < 2) auftreten. Ein Mitralklappenprolaps und Striae der Haut sind Bestandteile dieses nach der revidierten Gentern Nosologie definierten Syndromes (62). Einige beschrieben das MASS-Syndrom auch als milde Form am Anfang des Spektrums des MFS (63).

Ektopia lentis Syndrom (ELS)

Beim ELS kommt es ausschließlich zur Ektopia lentis ohne andere betroffene Organsysteme. Auch hierbei handelt es sich um eine genetische Krankheit die das *FBN1* Gen betrifft (64,65). Eine milde, kaum progrediente Aortenwurzeldilatation kann dabei auftreten (33).

Mitralklappenprolaps Syndrom

Beim Mitralklappenprolaps Syndrom handelt es sich um eine Störung auf Basis einer Erweiterung, Verdickung und einem Ballooning eines oder beider Segel der Mitralklappe. Die Pathogenese ist derzeit nicht voll verstanden, aber genetische Ursachen spielen eine Rolle (66,67).

Beals-Hecht Syndrom

Das Beals-Hecht Syndrom ist auch unter dem Namen kongenitale kontraktuelle Arachnodaktylie bekannt. Es handelt sich hierbei um eine autosomal dominante Krankheit, kodiert durch das *FBN-2* Gen auf Chromosom 5 (68). Charakteristisch ist ein schmaler Körper, Ohrmuschelveränderungen, Arachnodaktylie, Kontrakturen und Skoliose (69).

Weill-Marchesani Syndrom

Beim Weill-Marchesani Syndrom handelt es sich um eine autosomal rezessive Krankheit des Bindegewebes. Das betroffene Gen ist *ADAMTS10*. Charakteristisch sind Veränderungen der Linse, wie z.B. eine Ektopia lentis, eine kleine Statur, Brachydaktylie und Gelenksteifheit (70).

1.2.2.4 Andere Differentialdiagnosen

Shprintzen-Goldberg-Syndrom

Das Shprintzen-Goldberg-Syndrom wird häufig auch als Marfan-ähnliches Kraniosynostose Syndrom bezeichnet. Auch hierbei handelt es sich um eine autosomal dominante Krankheit des Bindegewebes. Symptome, die es vom MFS etwas abgrenzen können, sind die Kraniosynostose, die alle Schädelnähte betreffen kann, eine geistige Retardierung, die bei nahezu allen Betroffenen vorkommt und radiologische Abnormitäten an den Gelenken von Atlas und Dens (58). Genetisch ist das Gen *SKI* betroffen, welches sich auf dem Chromosom 1 befindet (71).

Stickler Syndrom

Das Stickler Syndrom ist eine autosomal dominante Krankheit verschiedener Kollagene. Dabei können verschiedene Gene betroffen sein. Das Gen *COL2A1* kodiert für fibrilläres Kollagen Typ 2, das Gen *COL11A1* für die alpha1-Kette des fibrillären Kollagens Typ 6 und das *COL11A2* für die alpha2-Kette des fibrillären Kollagens Typ 6. Durch diese Variationen an betroffenen Genen kommt es auch zu verschiedenen phänotypischen Ausprägungen des Syndroms. Betroffene Organsysteme sind die Augen, das Gehör, orofasziale Veränderungen und das Skelettsystem (72,73).

Homocystinurie

Bei der Homocystinurie handelt es sich um eine Erkrankung bzw. Krankheit, die sowohl genetisch bedingt sein kann als auch erworben auftritt. Dabei kommt es zu einem Anstieg von Homocystein und Methionin in Blutplasma und Urin. Dieses kann verschiedene Auswirkungen haben. Für die Homocystinurie gelten als Hauptkriterien eine Ektopia lentis, Myopie, Dolichostenomelie, Osteoporose, mentale Retardierung und arterielle und venöse Thrombembolien (74,75).

Aneurysma-Osteoarthritis Syndrom (AOS)

Beim AOS handelt es sich um eine autosomal dominante Krankheit, die das Gen *SMAD3* auf Chromosom 15 betrifft. Dieses kodiert für ein Protein im TGF- β Signalweg. Zu den Symptomen des AOS gehören arterielle Aneurysmen, Gefäßschlängelungen und Dissektionen in Verbindung mit einer früh einsetzenden Osteoarthritis (49,50). Es ist auch unter dem Namen Loeys-Dietz-Syndrom Typ 3 bekannt (51).

Familial thoracic aortic aneurysm and dissection (FTAAG)

Beim FTAAG handelt es sich um eine Krankheit mit primär autosomal dominantem Verhalten. Thorakale Aneurysmata bzw. Dissektionen treten isoliert auf. Die Ausprägungen des FTAAG sind verschieden, wie auch die betroffenen Gene (76,77).

1.2.3 Kardiovaskuläre Therapie

Wir unterscheiden medikamentöse und chirurgische Therapiemöglichkeiten, die durch Life-Style Veränderungen ergänzt werden.

Wichtig ist, den PatientInnen die Bedeutsamkeit dieser Therapien zu vermitteln. Sie dienen der Vermeidung bzw. der Verminderung von Problemen, allen voran einer Aortendissektion. Die Symptome einer solchen sollten den PatientInnen zudem auch näher gebracht werden, um im Notfall richtig zu reagieren und keine Zeit zu verlieren (78).

Endokarditisprophylaxe wird nicht nur nach einer Operation bei PatientInnen mit MFS empfohlen (79,80).

1.2.3.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie dient in erster Linie dazu, die Zunahme des Durchmessers der Aortenwurzel zu verlangsamen bzw. zu stoppen. Dies ist wichtig, um der gefährlichen Komplikation einer Ruptur vorzubeugen.

Eine randomisierte Studie aus dem Jahr 1994 zeigte bei einer Therapie mit dem Beta-Blocker Propranolol eine Verringerung der Dilatationsrate und weniger aortale Komplikationen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen (81).

Eine andere Studie mit einem Beobachtungszeitraum von vier Jahren (publiziert 1999) zeigte bei einer Behandlung mit Beta-Blockern bzw. mit Calcium-Kanalblockern eine geringere Zuwachsrate des Aortendurchmessers gegenüber der Kontrollgruppe. Auch auf kardiovaskuläre Endpunkte wie eine Operation, Herzinsuffizienz oder Tod bezogen zeigten die PatientInnen in allen Altersgruppen mit einer medikamentösen Therapie einen Benefit (82).

Der protektive Effekt von Beta-Blockern wurde darauf zurückgeführt, dass diese negativ chronotrop wirken und dadurch die hämodynamische Belastung abnimmt. Außerdem wirken Beta-Blocker negativ inotrop, was zu einer Volumens- und Drucksenkung in der Aorta führt (78).

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2015 von Pitcher et al. zeigte jedoch nur in einer von zehn Studien mit Beta-Blockern einen signifikanten Effekt auf den Aortenwurzeldurchmesser (83).

Yetman et al. zeigten, dass auch eine Therapie mit einem ACE-Hemmer, in ihrem Fall Enalapril, gegenüber Beta-Blockern wie Propranolol oder Atenolol zu einer geringeren Zunahme des Aortenwurzeldurchmessers führte (84).

Ein Team um Habashi et al. führte Experimente an Marfan-Maus-Modellen mit dem AT₂-Typ1 Inhibitors Losartan (AT₁-Rezeptor-Antagonist) durch. In ihrem 2006 publizierten Artikel beschrieben sie einen positiven Effekt auf die Aorta in diesen Mäusen (85).

Eine Studie von 2008 mit einer kleinen Gruppe von Kindern mit MFS beschrieb einen signifikant positiven Effekt von Losartan auf den Aortenwurzeldurchmesser. Dabei zeigte sich eine deutliche Verringerung des Zuwachses des Aortenwurzeldurchmessers von $3,54 \pm 2,87$ mm auf $0,46 \pm 0,62$ mm pro Jahr (86).

Der Effekt der AT₁-Rezeptor-Antagonisten wurde damit erklärt, dass eine Blockade der AT₁-Rezeptoren einerseits zu einer Abnahme des Blutdruckes beiträgt und andererseits zu einer Verminderung der Plasmakonzentration von TGF- β führt (87).

Eine randomisierte Studie aus den USA verglich bei Kindern und jungen Erwachsenen (6 Monate bis 25 Jahre) den Effekt von Losartan gegenüber Atenolol auf die Zunahme des Aortenwurzeldurchmessers. Die Autoren beobachteten innerhalb von drei Jahren keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (88).

2015 wurde eine Studie publiziert, die darauf aufmerksam machte, dass die Art der Mutation im *FBN-1* Gen eine Rolle bei der Wirksamkeit von Losartan spielt. Das Team um Franken et al. zeigte, dass PatientInnen mit haploinsuffizienten *FBN-1* Mutationen besser auf eine Therapie mit Losartan ansprechen als PatientInnen mit dominant negativen *FBN-1* Mutationen (16).

Ein weiterer Effekt von Losartan ist die Verbesserung einer biventrikulären Dysfunktion, wie sie auch bei MFS-PatientInnen auftreten kann. Auch hier zeigte sich ein Unterschied in der Gruppe von PatientInnen mit haploinsuffizienter Mutation, welche besser auf diesen Effekt reagierten, gegenüber denen mit dominant negativer Mutation (89).

Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2016, die sechs Studien zu Therapien mit Losartan verglich, kam zu dem Ergebnis, dass die Dilatationsrate der Aorta zwar abnahm, sich im Outcome jedoch kein Benefit darstellen ließ (90).

Verschiedene Studien und zwei Meta-Analysen zur Therapie mit Beta-Blockern kamen ebenfalls, den Benefit betreffend, zu unterschiedlichen Ergebnissen (90).

Aktuell läuft in Großbritannien noch bis 2018 eine randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblindstudie, welche den Effekt von Irbesartan auf eine Aortenwurzeldilatation bei PatientInnen mit MFS testet (91).

Einen etwas anderen Ansatz verfolgte eine Gruppe in Mexiko. Sie beschäftigte sich mit oxydativem Stress bei MFS-PatientInnen. Oxydativer Stress ist bei MFS-PatientInnen, wie auch bei vielen anderen kardiovaskulären Erkrankungen, ein Risiko für die Endothelzellen der Gefäße. Sie tragen bei MFS-PatientInnen zu einer Aortendissektion bei. Soto et al. haben daraufhin den bereits positiv bekannten Effekt einer Infusion mit Hibiscus sabdariffa Linne bei PatientInnen mit MFS getestet. Auch bei ihnen zeigte sich eine positive Wirkung in Form der Abnahme von oxydativem Stress im Blut (92).

Es zeigt sich, dass es also verschiedene Ansätze für medikamentöse Therapien gibt, aber noch keinen, welcher für alle MFS-PatientInnen gleichermaßen gut wirkt. Folglich sollte die medikamentöse Therapie individuell für die PatientInnen gestaltet werden (93).

1.2.3.2 Chirurgische Therapie

Die chirurgischen Therapien sind dann notwendig, wenn die Gefahr einer Ruptur besteht oder im Notfall eine Ruptur gerade passiert ist. Das folgende Kapitel beschränkt sich auf die operativen Möglichkeiten an der Aortenwurzel. Aber auch andere Abschnitte der Aorta können betroffen sein.

Das Timing spielt eine entscheidende Rolle, sollte es nicht bis zu einem Notfall kommen. Es gibt in der Literatur dabei verschiedene Operationskriterien, gemessen an dem Durchmesser der Aortenwurzel. Ein Kriterium ist etwa das Erreichen eines Durchmessers von > 5 cm bei Erwachsenen (94,95). Ab diesem wird eine Operation prophylaktisch angestrebt, da bereits ab einem Durchmesser von > 6 cm ein vierfach erhöhtes Risiko für MFS-PatientInnen besteht, eine Ruptur zu erleiden (94).

Bei einem Durchmesser < 5 cm, wird eine Operation auch dann empfohlen, wenn der Durchmesser eine Wachstumsrate von > 1 cm pro Jahr hat; ebenso bei familiärer Disposition für frühzeitige Rupturen, bei einer schweren Aorteninsuffizienz oder vor einer geplanten Schwangerschaft (78).

In einem Artikel von Ammash et al. wurde die Wachstumsrate von > 1 cm pro Jahr für Kinder angegeben, während für Erwachsene eine Zunahme von $> 5\%$ pro Jahr als Marke für eine elektive Operation herangezogen werden sollte. Auch sahen die Autoren allein Symptome einer Aortendilatation schon als Operationsindikation an (96).

Nach den Guidelines zum Management von Herzklappenerkrankungen 2012 der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie, wurde bei MFS-PatientInnen mit Risikofaktoren, wie familiären Dissektionen oder ein stetiges Wachstum des Aortenwurzeldurchmessers von > 2 mm pro Jahr, eine elektive Operation bereits ab einem Durchmesser von $> 4,5$ cm empfohlen (97,98). Derzeit liegt die Empfehlung bei > 5 cm.

Beim chirurgischen Ersatz der Aortenwurzel haben sich zwei Methoden etabliert; einerseits der totale Wurzelersatz mit Ersatz der Aortenklappe, andererseits der klappenerhaltende Wurzelersatz.

Bei der sogenannten Bentall-Operation handelt es sich um einen totalen Wurzelersatz nach Hugh Bentall und Antony de Bono. Bei dieser erfolgt der Austausch der Aortenklappe und der Aortenwurzel mittels eines klappentragenden Conduits. Die Koronarostien werden dabei aus der Aortenwurzel als Knöpfe herausgetrennt und etwas mobilisiert. Sie werden nach dem Einnähen des Conduits in die Neo-Aortenwurzel reimplantiert (78,99). Derzeit handelt es sich bei dem klappentragenden Conduit meist um eine Rohrprothese aus Dacron mit einer zweiflügligen mechanischen Klappe (97,100).

Bei Notoperation wird die Bentall-Technik bevorzugt. Ein Nachteil dieser Operation bzw. dieses Conduits ist die anschließend lebenslang notwendige Antikoagulation. Dies kann jedoch problematisch werden für PatientInnen, welche eine Antikoagulation schlecht vertragen oder deren Wirkung nicht ausreichend ist, sowie Frauen, welche noch schwanger werden möchten (96,100). Homografts stellen eine Alternative dar, sind jedoch in der Menge weit weniger leicht verfügbar und haben zudem eine begrenzte Lebensdauer.

Neue Möglichkeiten bieten Bioprothesen in der Bentall-Technik (Abbildung 8 A) (101).

Beim klappenerhaltenden Aortenwurzelersatz haben sich zwei Techniken etabliert, die nach Magdi Yacoub und die nach Tirone David. Ihre Indikation ist ab einem Aortenwurzeldurchmesser von > 5 cm gegeben (96). Sie haben den Vorteil, dass durch den Verzicht auf einen mechanischen Klappenersatz auf eine Antikoagulation verzichtet werden kann (97). Dieses ist für PatientInnen interessant, wie z.B. für Kinder unter 10 Jahren oder Frauen, die eine Schwangerschaft noch nicht ausschließen können (78). Das Grundprinzip dieser beiden Techniken ist gleich. Es wird die Aortenwurzel oberhalb des Annulus durchtrennt, wobei die Kommissuren der Aortenklappe erhalten bleiben. Die Techniken unterscheiden sich in der Art, wie die proximale Anastomose der neuen Prothese an den Aortenring erfolgt.

Die Yacoub-Operation wird auch als remodeling-Technik bezeichnet (78). Dabei werden die Kommissuren an der Prothese ausgeschnitten und der Aortenannulus durch die Prothese modelliert (Abbildung 8 B). Dabei ist eine optimale Adaptation der Taschenklappen möglich. Die Koronarostien werden wie bei der Bentall-Operation in die Prothese reimplantiert (102).

Die David-Operation wird als Reimplantations-Technik bezeichnet (78,100). Sie unterscheidet sich von der Yacoub-Operation insofern, dass die Prothese an den Kommissuren nicht ausgeschnitten wird, sondern die Kommissuren werden von innen an die Prothese angenäht (Abbildung 8 C) (100). Dadurch stabilisiert diese den Aortenannulus zusätzlich (102).

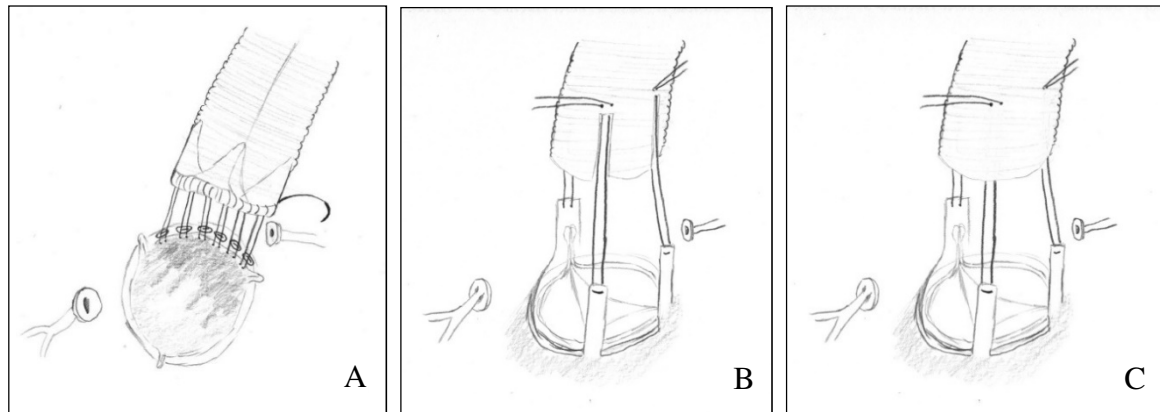


Abbildung 8: Chirurgische Techniken
 A) Bentall-Technik mit Bioprothese
 B) Yacoub-Technik
 C) David-Technik

Das Outcome nach Operationen ist bei elektiven Eingriffen deutlich besser als bei Notfalloperationen. Für den elektiven totalen Aortenwurzelersatz gaben Gott et al. eine 30-Tage-Sterblichkeit von 1,5% an. Bei einer dringlichen Operationsindikation lag sie mit 2,6% deutlich höher, bei einer Notoperation war sie in seiner Studienpopulation mit 11,7% am höchsten. Gesamt betrachtet zeigte sich eine 30-Tage-Sterblichkeit von 3,3%, bei 675 MFS-PatientInnen. Die Gesamtüberlebensrate lag in dieser Studie aus dem Jahr 1999 bei 93% im ersten Jahr, bei 84% nach fünf Jahren und immerhin noch bei 75% nach zehn Jahren (94).

Im selben Jahr wurde von Birks et al. eine ähnliche Untersuchung zur klappenerhaltenden Operation publiziert. Hier lag die Gesamtüberlebensrate am Ende des ersten Jahres bei 93,2%, nach fünf Jahren bei 87,3% und bei 84,3% nach 10 Jahren. Die 30-Tage-Sterblichkeit der gesamten Studienpopulation wurde mit 4,9% angegeben (103). In einer Studie von David et al. aus dem Jahr 2009 zeigte sich bei MFS-PatientInnen eine Überlebensrate von 87,2% nach 15 Jahren, gegenüber einer normalen Population mit 95,6% nach 15 Jahren (104). 2004 wurde eine Studie von Cattaneo et al. herausgegeben, die den totalen Wurzelersatz mit dem klappenerhaltenden Wurzelersatz bei einer kleinen Gruppe von Kindern mit MFS verglich. Diese Gruppe umfasste 50 PatientInnen, die sowohl bei der Bentall-Technik, als auch bei einer klappenerhaltenden Operation eine 30-Tage-Sterblichkeit von 0% hatte und auch nach zehn Jahren noch eine Überlebensrate von 100% (105).

Auch eine weitere Studie, publiziert 2013, von Coselli et al. verglich die Techniken bei PatientInnen mit MFS. Bei einer Gesamtanzahl von 288 PatientInnen unterzogen sich 76% einer klappenerhaltenden Operation. Handelte es sich jedoch um eine Notoperation, so wurde bei 67% ein totaler Aortenwurzelersatz vorgenommen. Die 30-Tage-Sterblichkeit betrug gesamt 0,6%, 1% bei der totalen und 0,4% bei der klappenerhaltenden Operation. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr betrug gesamt 98%, 97% bei der totalen und 98% bei der klappenerhaltenden Operation (106).

Diese Daten zeigen, dass ein Überleben von MFS-PatientInnen nach einer Operation, sowohl mit dem totalen Wurzelersatz als auch mit der klappenerhaltenden Operation, sehr wahrscheinlich ist.

1.2.3.3 Life-Style Änderungen

Zu den Life-Style Änderungen zählen die Vermeidung bzw. Verringerung von hämodynamischem Stress (107). Auch sollten Stöße gegen den Thorax so gut wie möglich vermieden werden. Deshalb sollten MFS-PatientInnen auf Kontaktsportarten und Basketball verzichten.

Zu vermeiden sind isometrische Übungen wie Sit-ups und Push-ups, aber auch schweres Heben, da sich der Blutdruck bei anhaltender Muskelkontraktion deutlich erhöht (78,79). Ein Blutdruckanstieg führt zu einer erhöhten hämodynamischen Belastung für die Aorta, im Sinne eines erhöhten Wandstress auf die geschwächte Aortenwand.

Dynamische sportliche Betätigungen wie Schwimmen und Radfahren mit moderatem Anstieg des Pulses sind empfehlenswert (80). Für den Sport wird Erwachsenen eine maximale Zielfrequenz von 150 Schlägen pro Minute vorgeschlagen.

1.2.3.4 Gentherapie

Bei jeder genetischen Krankheit stellt sich die Frage einer gentechnischen Therapiemöglichkeit. Eine solche existiert derzeit für das MFS nicht. Jedoch sind einige Autoren zuversichtlich, dass es in diesem Jahrhundert noch dazu kommen könnte (108).

Über erste Versuche mit snRNAs wurde bereits 1997 von Robert Montgomery berichtet (109).

Es bleibt abzuwarten, wie sich die Möglichkeiten der Gentherapie entwickeln werden.

1.2.4 Schwangerschaft und Marfan-Syndrom

Eine Schwangerschaft ist bei manchen MFS-Patientinnen möglich (96). Zu bedenken ist neben dem eigenen Risiko auch die 50%-ige Wahrscheinlichkeit, dass das Kind von einem MFS betroffen ist (78).

Zu dem Risiko, welches eine Schwangerschaft immer mit sich bringt, kommt bei MFS-Patientinnen noch das Risiko der Aortendissektion bzw. -ruptur hinzu. Dieses Risiko nimmt im Laufe der Schwangerschaft zu und besteht vorwiegend im letzten Trimenon und in den ersten 6 Monaten postpartal. Eine Studie aus dem Jahr 2016 von Roman et al. beschrieb mit den Daten aus dem "National Registry of Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions (GenTEC)" eine schwangerschaftsassozierte aortale Komplikationsrate von 10,6%. Das Risiko für eine Aortendissektion wurde dort als achtfach erhöht angegeben, besonders in der postpartalen Phase. Interessant war, dass bis zur Schwangerschaft nur 42% der Patientinnen von ihrem MFS wussten (110). Auch eine weitere Studie aus 2016 von Kuperstein et al. aus Israel gab eine postpartale Aortendissektionsrate von 6,5% an. Die Autoren stellten zudem fest, dass eine Zunahme des Aortendurchmessers während der Schwangerschaft signifikant mit einer späteren Aortendissektion assoziiert war (111). Dabei ist das Risiko auch abhängig vom Aortendurchmesser selbst. So gaben Naud et al. in ihrem Case Report eine Komplikationsrate von 1% für Patientinnen mit einem Durchmesser von < 40 mm an. Diese stieg auf 10% bei Patientinnen mit einem Durchmesser von > 40 mm (112,113). In den aktuellen "Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy" der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie wird zudem ab einem Durchmesser von > 45 mm geraten, den Patientinnen in dieser Situation von einer Schwangerschaft abzuraten (113).

Häufig wird den Schwangeren zu einem Kaiserschnitt geraten, um den hämodynamischen Druckschwankungen während einer vaginalen Geburt zu entgehen. Wann ein solcher jedoch bei Zunahme des Aortendurchmessers sinnvoll ist, ist derzeit noch unklar. Ein Kaiserschnitt wird um die vollendete 37. Schwangerschaftswoche angestrebt, sollte er nicht vorher notwendig werden.

Wichtig bleibt eine regelmäßige echokardiographische Kontrolle der Aorta, um eine Veränderung frühzeitig zu erfassen. Roman et al. gaben zusätzlich noch die Empfehlung, auch die Aorta descendens peripartal in die Untersuchungen mit einzubeziehen (110).

1.2.5 Prognose

Vor der Zeit der offenen Herzchirurgie lag die Lebenserwartung von MFS-PatientInnen aufgrund von Aortenrupturen bei ca. 45 Jahren (114). Eine Studie von Silverman et al. verglich die Lebenserwartungen für MFS-PatientInnen aus den Jahren 1972 und 1993. Dabei stellten die Autoren fest, dass die Lebenserwartung im Mittel von 32 Jahren auf 41 Jahre gestiegen war und der Median von 48 Jahren auf sogar 72 Jahre, dies entsprach damals der Normalbevölkerung. Zusammengenommen stieg die Lebenserwartung von 1972 auf 1993 also um > 25%. Dazu beigetragen hat auch der allgemeine Zuwachs der Lebenserwartung in diesen Jahren (115).

Nichtsdestotrotz kam es durch die diagnostischen, sowie medikamentösen und chirurgischen Therapiemöglichkeiten zu einer Zunahme der Lebenserwartung bei MFS-PatientInnen. Die Lebenszeit des/der einzelnen MFS-PatientIn bleibt jedoch individuell sehr verschieden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelte es sich um eine retrospektive Datenanalyse von MFS-PatientInnen. Die benötigten Daten wurden aus dem Klinikinformationssystem (KIS) openMedocs sowie den physischen Unterlagen der kinder-kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz entnommen.

Ziel war es, die Frage zu klären, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Aortenwurzeldurchmesser bezogen auf die Körperoberfläche und einem erhöhten Risiko für eine Aortenruptur gibt. Dieses ist von Interesse, um einen objektiven optimalen Zeitpunkt für einen Therapiebeginn oder eine Therapieänderung zu finden bzw. den richtigen Zeitpunkt für eine Operation zu erkennen. Zusätzlich wurden Distensibilität und Stiffness Index β der A.asc. und A.desc. betrachtet.

Hierfür lag ein Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz unter der Kennung 28-498 ex 15/16 vor.

2.2 Studienkollektiv

Das Studienkollektiv bestand aus 173 PatientInnen, welche mit dem Verdacht auf MFS vom 01.01.2004 bis 30.11.2016 bzw. mit der Diagnose MFS vom 01.01.2004 bis zum 28.02.2017 an der kinder-kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz untersucht wurden.

Die Ausschlusskriterien waren wie folgt:

- Schwangerschaft
- PatientInnen mit Aortenklappenersatz, Aortenwurzelersatz und Aorta ascendens Ersatz
- alle PatientInnen, bei denen ein MFS zu dem Zeitpunkt weder bestätigt noch ausgeschlossen werden konnte

Es verblieben 26 eingeschlossene PatientInnen mit MFS, sowie 104 PatientInnen in der Kontrollgruppe (siehe Abbildung 9).

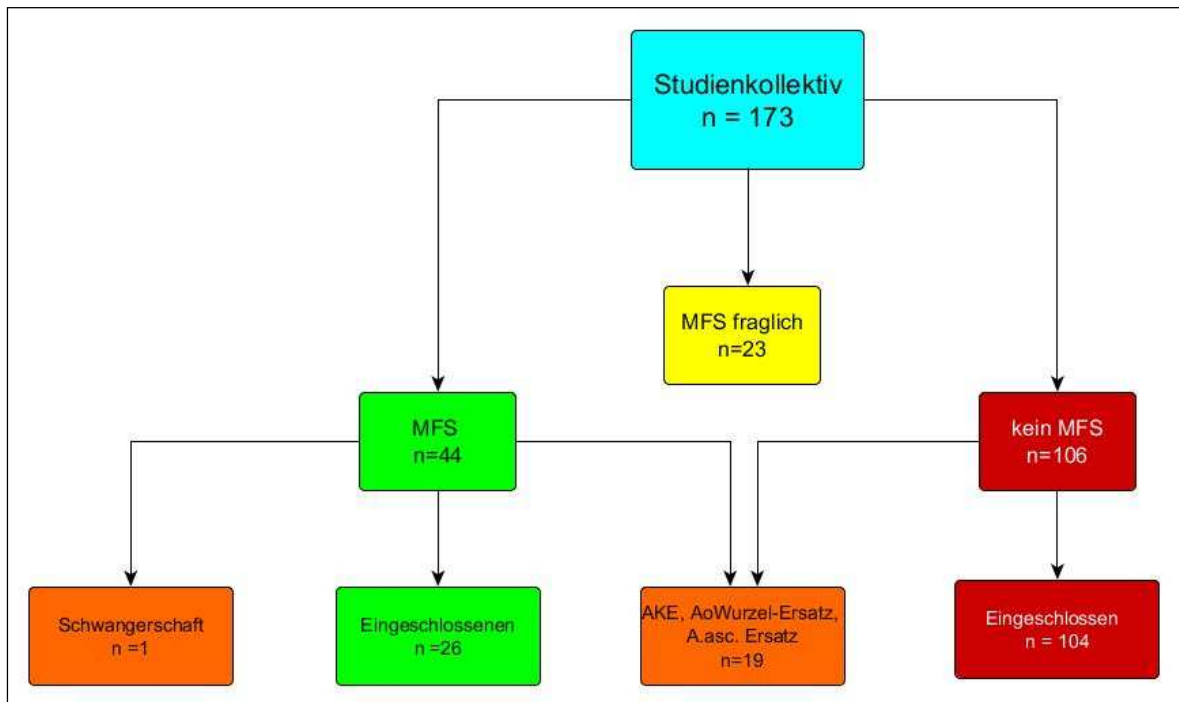


Abbildung 9: Studienkollektiv

AKE: Aortenklappenersatz, AoWurzel-Ersatz: Aortenwurzelersatz; A.asc.Ersatz: Aorta ascendens Ersatz

Für die Berechnungen der aortalen Distensibilität und des Stiffness Index β wurden alle PatientInnen mit MFS eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.10.2015 bis 28.02.2017 für eine echokardiographische Untersuchung an der kinder-kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz waren.

Um Distensibilitätswerte und Werte des Stiffness Indexes β im Verlauf besser betrachten zu können, wurden zudem Vorwerte bei 5 MFS-PatientInnen, die sich nun in Graz in Behandlung befinden, von Behandlungen am Department für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Innsbruck hinzugenommen.

Für die Clusteranalyse wurden die Messwerte der jeweiligen ersten Untersuchungen, an der kinder-kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz, von Distensibilität und Stiffness Indexes β im Zeitraum vom 01.10.2015 bis 28.02.2017 herangezogen.

2.3 Statistische Verfahren und Darstellungen

Die statistische Auswertung und daraus erstellte Darstellungen erfolgten mit dem Programm Microsoft Excel 2007 und 2016 © (Microsoft Corporations), sowie dem Grafikprogramm yEd Graph Editor 3.16 © (yWorks). Die Erhebung der Aortendistensibilität der A.asc. und A.desc. und des Stiffness Indexes β erfolgte mit dem Programm Aortica 3.1 © (Baumgartner). Die Cluster-Analyse wurde mittels IBM SPSS Statistics 24 © (IBM Corporation 2016) durchgeführt.

Zu den statistischen Verfahren zählten die deskriptive Statistik (Mittelwert und Standardabweichung), Korrelationskoeffizient, Mann-Whitney U-Test, Wilcoxon-Test, Regressionsanalyse und Clusteranalyse. Die Clusteranalyse erfolgte mittels Ward-Methode, unter Verwendung des Intervallmaßes der quadrierten euklidischen Distanz, mit den Distensibilitätswerten der A.asc. und A.desc. als Variablen. In der Clusteranalyse wurde die Signifikanz mittels Chi-Quadrat-Test getestet.

Die statistische Signifikanz wurde mit $p < 0,05$ angenommen, $p < 0,001$ wurde als hoch signifikant angenommen.

2.4 Merkmal der Gruppe der MFS-PatientInnen

In der Gruppe der eingeschlossenen MFS-PatientInnen mit 26 Personen trugen am Ende des Beobachtungszeitraums 8 (31 %) PatientInnen eine Brille/ Kontaktlinsen wegen Myopie, 7 (27 %) hatten eine Ektopia lentis, 14 (54 %) hatten einen Mitralklappenprolaps, 14 (54 %) eine Mitralinsuffizienz (MINS), 4 (15 %) davon hämodynamisch relevant (mindestens Grad II; siehe Abbildung 9). 2 (8 %) hatten eine Aorteninsuffizienz. Bei 15 (58 %) PatientInnen war eine genetische Mutation bekannt.

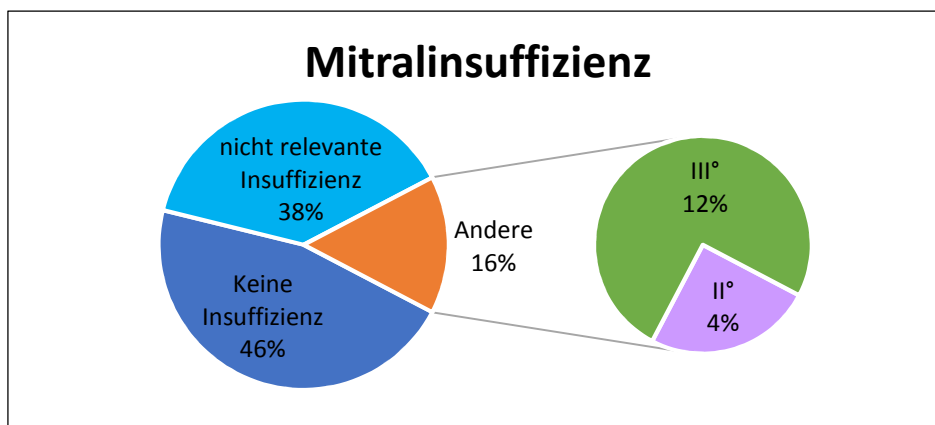


Abbildung 10: MINS

Nach der Normwerttabelle für den Aortenwurzeldurchmesser für Kinder und Jugendliche nach Kampmann et al. (116) und der für Erwachsene nach Vasan et al. (117) fanden sich beim Erstbesuch in der Kontrollgruppe bei 6 von 104 Personen (6 %) eine Dilatation, bei den MFS-PatientInnen bei 24 von 26 (92 %) (siehe Abbildung 11).

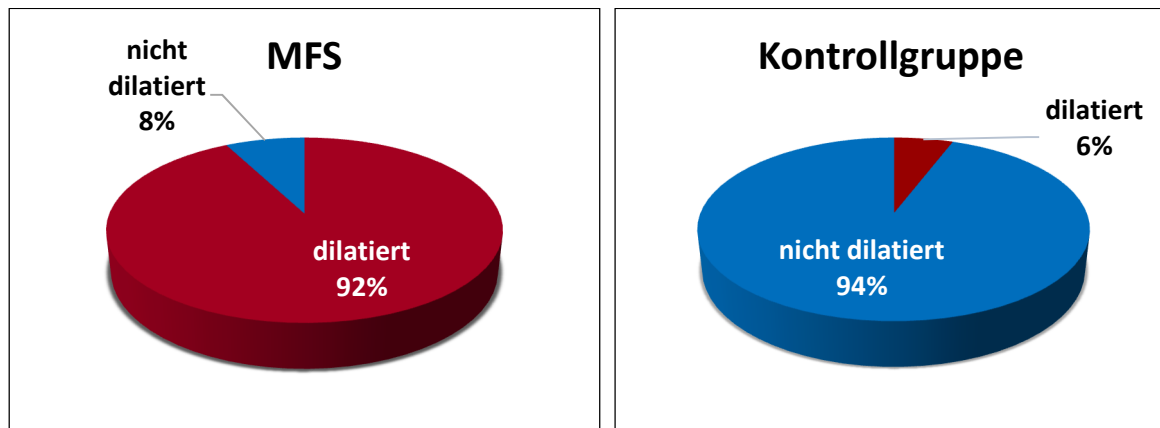


Abbildung 11: Verteilung Aortenwurzeldilatation bei MFS und Kontrollgruppe

Beim letzten Besuch der MFS-PatientInnen nahmen 13 (50 %) einen AT2-Typ1-Antagonisten (Losartan oder Candesartan) mit einer durchschnittlichen Dosis von 0,81 mg/kg/die ein. Einen Beta-Blocker nahmen 9 (35 %) der PatientInnen ein, mit einer durchschnittlichen Dosis von 0,38 mg/kg/die. Insgesamt nahmen 16 (62 %) PatientInnen AT2-Typ1-Antagonisten und/oder Betablocker. Davon nahmen 9 PatientInnen (35% aller PatientInnen) diese als Monotherapie ein, 6 PatientInnen (23 % aller PatientInnen) als Kombinationstherapie. Von den 10 (38%) der MFS-PatientInnen, die keine Medikamente beim Letztbesuch nahmen, lagen bei 3 (12%) keine Indikation vor (keine dilatierte Aortenwurzel), 7 (27%) der MFS-PatientInnen waren noncompliant bei bestehender Indikation.

Der Systemscore (siehe Kapitel 1.2.1.1 Seite 7-8) der MFS-PatientInnen lag bei der Datenerhebung bei $5,0 \pm 2,5$ ($n=26$) (Mittelwert \pm Standardabweichung = $M \pm SD$). Der Median lag bei 5,5, die erste Quartile (Q_1) bei 3, die dritte Quartile (Q_3) bei 7 (siehe Abbildung 12).

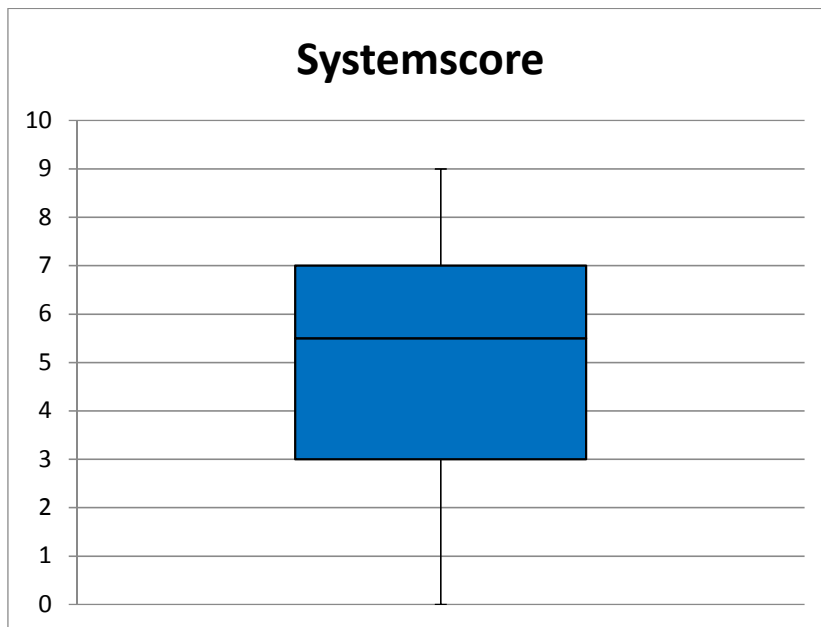


Abbildung 12: Systemscore MFS

Eine MFS-Patientin verstarb während des Beobachtungszeitraums, nach einer Aortenwurzelersatzoperation, bei einem Aortenwurzeldurchmesser von 48 mm, am 8. postoperativen Tag an einer hämorrhagischen Pneumonie.

3 Ergebnisse – Resultate

3.1 Studienkollektiv

Insgesamt fanden sich 173 PatientInnen mit der Diagnose MFS oder dem Verdacht eines MFS, die in der kinderkardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz untersucht wurden. Darunter waren 106 PatientInnen ohne MFS, 23, bei denen ein MFS weder bestätigt noch ausgeschlossen werden konnte und 44 mit MFS. Unter den MFS-PatientInnen waren eine Patientin mit einer Schwangerschaft und 17 PatientInnen mit entweder einem Aortenklappenersatz, einem Aortenwurzelersatz oder einem Aorta ascendens- Ersatz.

Bei den PatientInnen bei denen MFS ausgeschlossen werden konnte, handelte es sich nicht immer um absolut gesunde Personen. Bei Ihnen wurde nur ein MFS ausgeschlossen. Das Symptom, das zu diesem Verdacht führte, blieb bestehen. Diese Gruppe wird des Weiteren als Kontrollgruppe bezeichnet. Bei Ihnen fielen zwei unter die Ausschlusskriterien. So blieben eingeschlossen 104 Probanden ohne MFS als Kontrollgruppe und 26 MFS-PatientInnen.

Von den 26 MFS-PatientInnen waren 14 mehr als einmal zu einer Untersuchung an der kinder-kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz. Insgesamt wurden von 19 MFS-PatientInnen (auch solchen die nur einmal untersucht wurden), M-Mode-Bilder in der echokardiographischen Untersuchung gemacht und die Distensibilität und der Stiffness Index β bestimmt. In die Cluster-Analyse wurden 15 von ihnen eingeschlossen. Der Ausschluss der vier anderen erfolgte wegen schlechter Bildqualität und wegen Werten, die jenseits der doppelten Standardabweichung lagen und somit als Fehlberechnung eingeschätzt wurden.

Der Verlauf von Distensibilität und Stiffness Index β wurde anhand von 10 MFS-PatientInnen dargestellt, von denen bei 5 PatientInnen Vorwerte des Departments für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Innsbruck hinzugezogen wurden.

3.2 Vergleich MFS-PatientInnen und Kontrollgruppe

In diesem Kapitel wurden die verschiedenen Parameter der Gruppe der MFS-PatientInnen mit denen der Kontrollgruppe verglichen. Für beide Gruppen wurden jeweils die Werte des ersten Besuches für die Berechnungen herangezogen.

3.2.1 Altersverteilung

Die Altersverteilung beim ersten Besuch der Abteilung lag bei MFS-PatientInnen im Mittelwert bei $18,1 \pm 11,0$ Jahren, bei der Kontrollgruppe bei $13,1 \pm 5,8$ Jahren (siehe Tabelle 2). In beiden Gruppen kamen die PatientInnen bzw. die Probanden im Alter von 10-19 Jahren am häufigsten (siehe Abbildung 13). Es zeigte sich dabei kein signifikanter Unterschied.

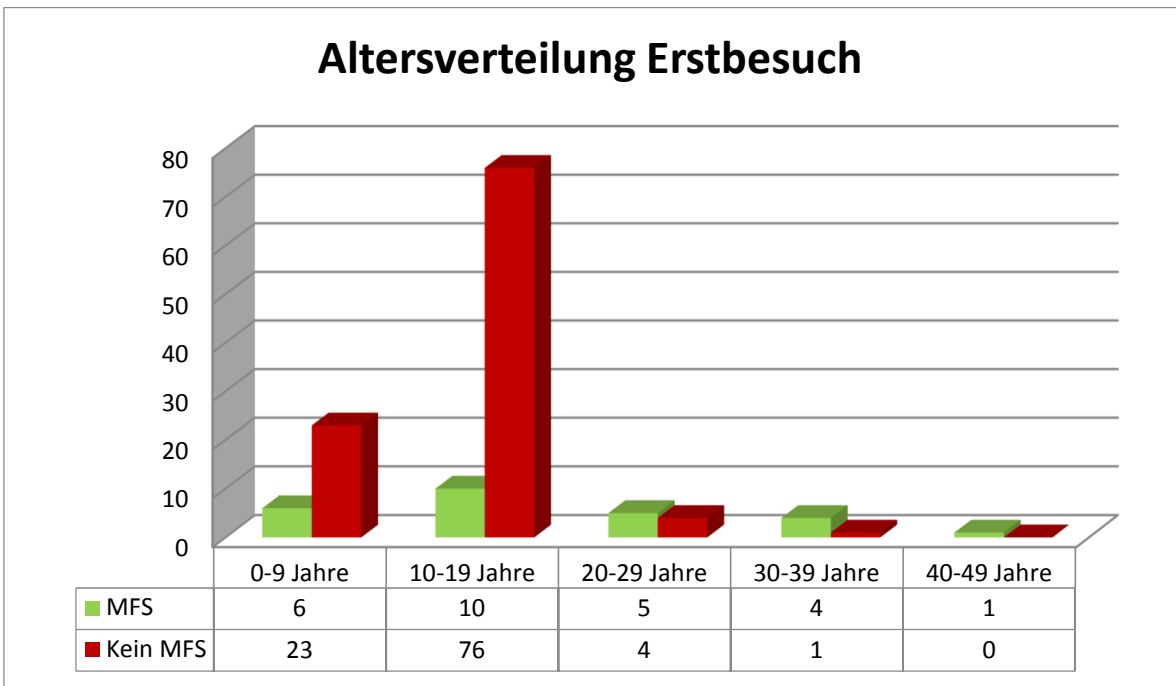


Abbildung 13: Altersverteilung erster Besuch

Der Median im Alter beim Erstbesuch lag in der Gruppe der MFS-PatientInnen bei 17,0 Jahren, die erste Quartile bei 12,0 Jahren und die dritte Quartile bei 24,3 Jahren. In der Kontrollgruppe lag der Median bei 14,0 Jahren ($Q_1 = 10,8$ Jahre; $Q_3 = 15,3$ Jahre) (siehe Abbildung 14).

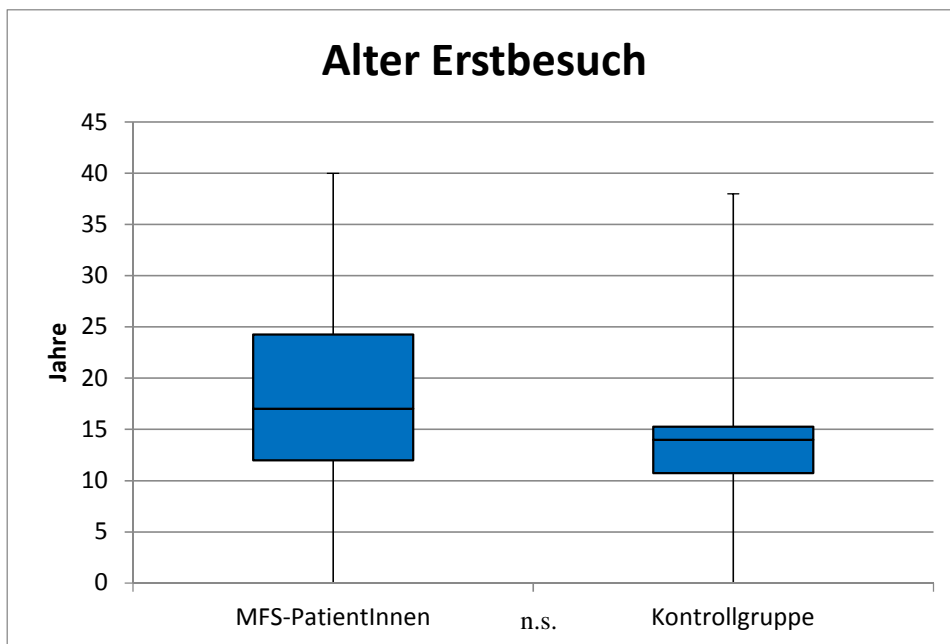


Abbildung 14:
Erstbesuch
Altersverteilung
MFS-PatientInnen
/ Kontrollgruppe

3.2.2 Geschlechterverteilung

Von den 26 eingeschlossenen MFS-PatientInnen waren 11 männlich und 15 weiblich. In der Kontrollgruppe waren 62 Probanden männlich und 42 weiblich (siehe Abbildung 15; Tabelle 2).

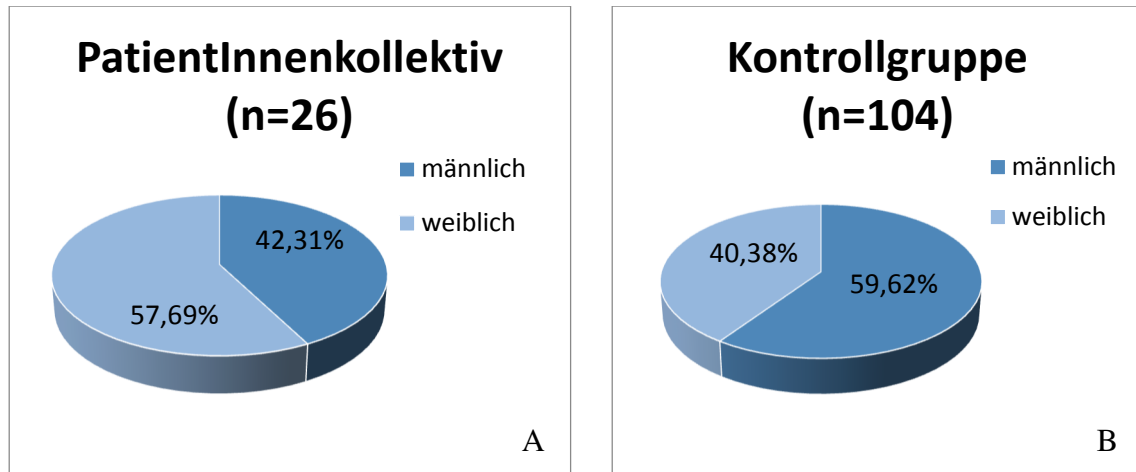


Abbildung 15: Geschlechterverteilung
A) PatientInnen-Kollektiv
B) Kontrollgruppe

3.2.3 Körperverhältnisse

Das Verhältnis von Oberlänge zu Unterlänge ist ein Anhaltspunkt der revidierten Genter Nosologie. Hier zeigte sich in der Gruppe der MFS-PatientInnen beim Erstbesuch ein Mittelwert von $0,9 \pm 0,2$ (n=12) und in der Kontrollgruppe ein Wert von $0,9 \pm 0,1$ (n=32). Sie zeigten keinen signifikanten Unterschied zueinander (siehe Tabelle 2).

Der Median lag in der Gruppe der MFS-PatientInnen bei 0,9 ($Q_1 = 0,84$; $Q_3 = 0,96$). Bei 5 der 12 MFS-PatientInnen (42%) war der Wert pathologisch. In der Kontrollgruppe lag der Median bei 0,9 ($Q_1 = 0,85$; $Q_3 = 0,96$) (siehe Abbildung 16). Bei 8 der 32 MFS-PatientInnen (25%) war der Wert pathologisch.

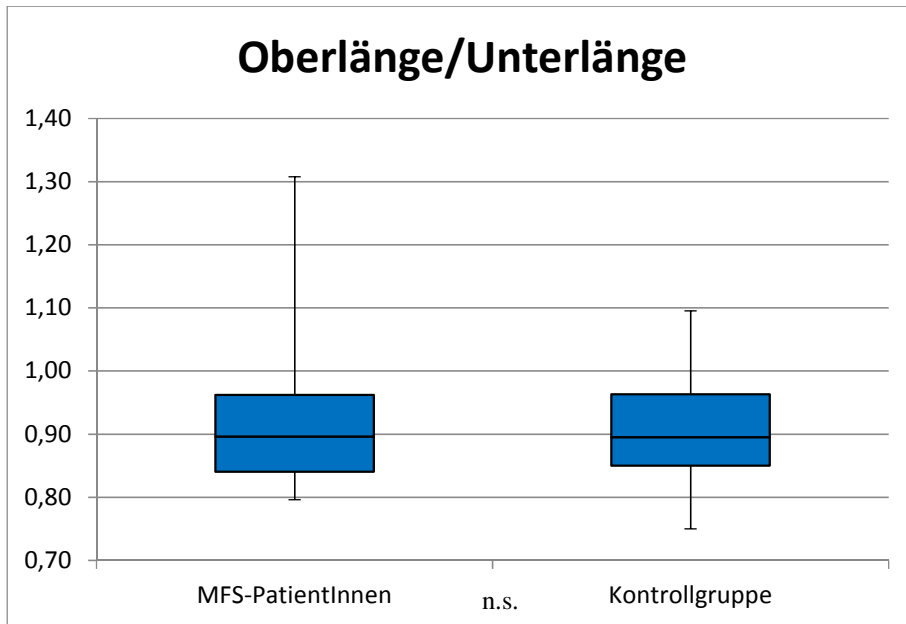


Abbildung 16:
Oberlänge/Unterlänge
bei MFS-PatientInnen
/ Kontrollgruppe

Ebenso ist das Verhältnis von Armspannweite zu Körperlänge ein Anhaltspunkt für das MFS. Bei den MFS-PatientInnen betrug dieser Wert bei Erstbesuch $1,0 \pm 0,1$ ($n=15$) und in der Kontrollgruppe $1,0 \pm 0,1$ ($n=33$) (siehe Tabelle 2). Sie zeigten einen signifikanten Unterschied von $p = 0,044$ zueinander. Bei 4 der 15 MFS-PatientInnen (27%) waren pathologische Werte $> 1,05$ bekannt, in der Kontrollgruppe bei 3 von 33 (9%).

Der Median lag in der Gruppe der MFS-PatientInnen bei 1,03 ($Q_1 = 1,00$; $Q_3 = 1,06$). In der Kontrollgruppe lag der Median bei 1,01 ($Q_1 = 0,99$; $Q_3 = 1,02$) (siehe Abbildung 17).

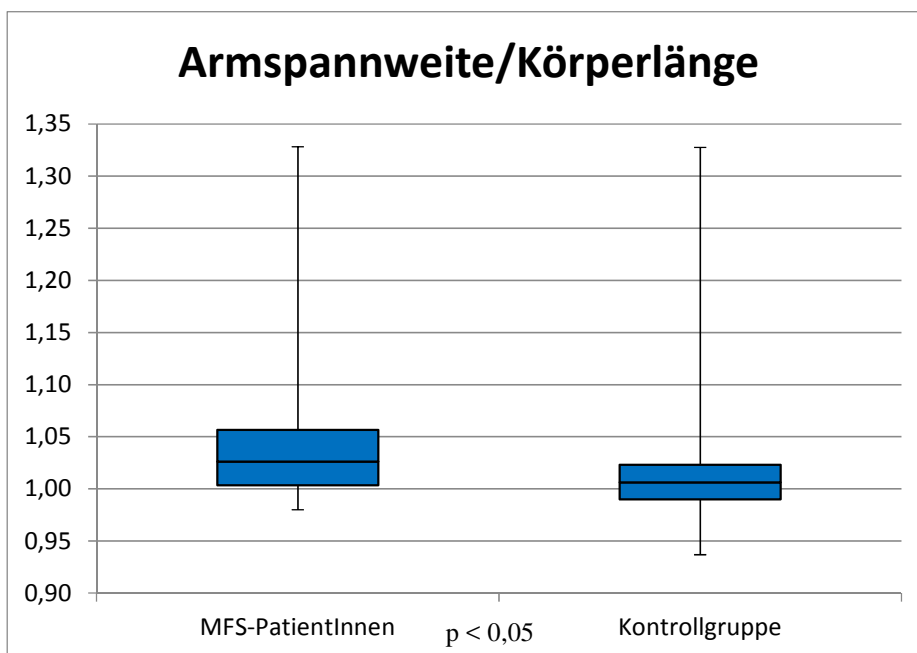


Abbildung 17:
Armspannweite/
Körperlänge bei
MFS-PatientInnen /
Kontrollgruppe

3.2.4 Aortale Parameter

Der Durchmesser der Aortenwurzel in der Gruppe der MFS-PatientInnen betrug $32,7 \pm 7,1$ mm (n=26) und $24,9 \pm 4,9$ mm (n=57) in der Kontrollgruppe (M \pm SD). Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,034 signifikant (siehe Tabelle 2).

Der Median lag in der Gruppe der MFS-PatientInnen bei 34,5 mm (Q₁ = 27,3 mm; Q₃ = 37,8 mm). In der Kontrollgruppe lag der Median bei 24,0 mm (Q₁ = 21,3 mm; Q₃ = 28,0 mm) (siehe Abbildung 18).

Beim Durchmesser der Aorta ascendens zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Dort lagen die Durchmesser bei $22,8 \pm 5,6$ mm (n=22) für die MFS-PatientInnen und $20,9 \pm 4,2$ mm (n=50) für die Kontrollgruppe (M \pm SD) (siehe Tabelle 2).

Der Median lag in der Gruppe der MFS-PatientInnen bei 23,2 mm (Q₁ = 19,2 mm; Q₃ = 26,8 mm). In der Kontrollgruppe lag der Median bei 20,5 mm (Q₁ = 19,0 mm; Q₃ = 23,0 mm) (siehe Abbildung 18).

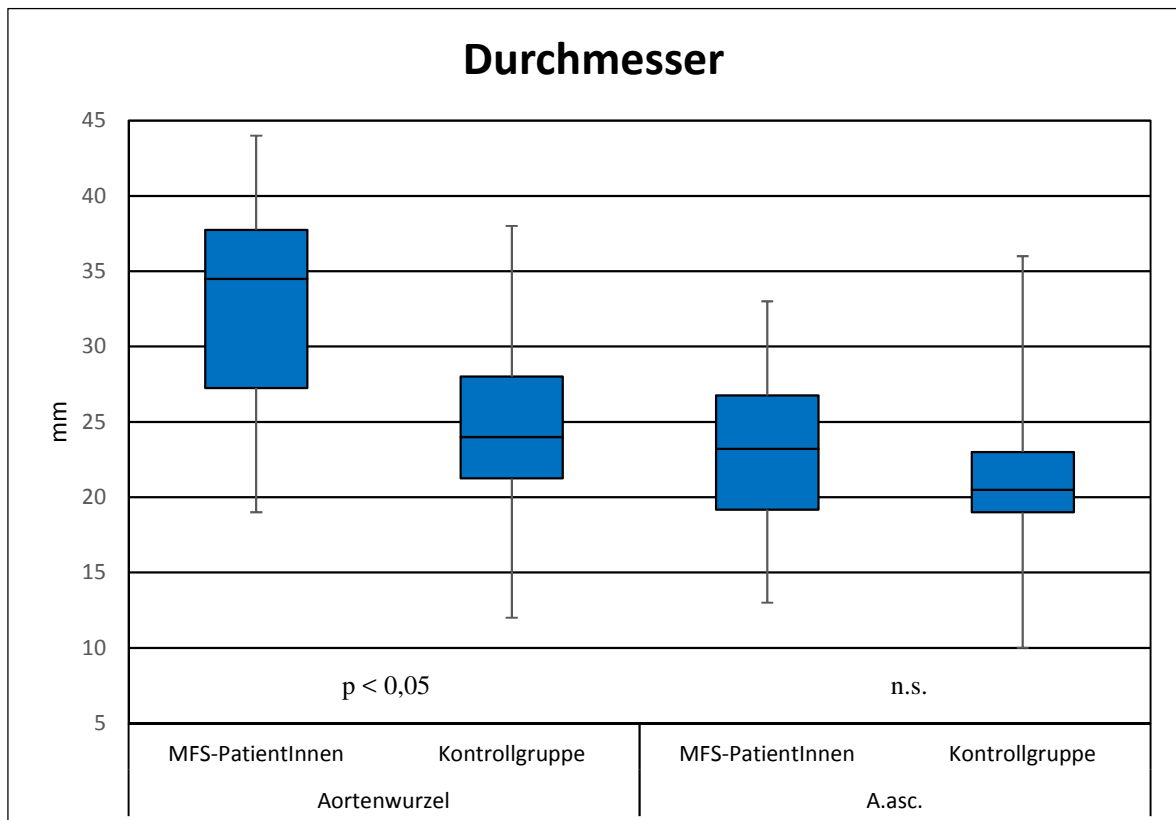


Abbildung 18: Aortenwurzel und A.asc. bei MFS-PatientInnen / Kontrollgruppe

Der Durchmesser der Aortenwurzel bezogen auf die Körperoberfläche (nach DuBois) war bei der Gruppe der MFS-PatientInnen mit $22,3 \pm 4,4 \text{ mm/m}^2$ (n=26) berechnet worden. Bei der Kontrollgruppe waren es $16,6 \pm 5,2 \text{ mm/m}^2$ (n=49) (M \pm SD). Damit war der Unterschied zwischen der Gruppe der MFS-PatientInnen und der Kontrollgruppe hochsignifikant ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 2).

Der Median lag in der Gruppe der MFS-PatientInnen bei $21,5 \text{ mm/m}^2$ ($Q_1 = 19,5 \text{ mm/m}^2$; $Q_3 = 23,2 \text{ mm/m}^2$). In der Kontrollgruppe lag der Median bei $15,2 \text{ mm/m}^2$ ($Q_1 = 14,0 \text{ mm/m}^2$; $Q_3 = 17,2 \text{ mm/m}^2$) (siehe Abbildung 19).

Der Durchmesser der Aorta ascendens bezogen auf die Körperoberfläche zeigte einen signifikanten Unterschied: $16,3 \pm 3,2 \text{ mm/m}^2$ (n=26) in der Gruppe der MFS-PatientInnen gegenüber $14,0 \pm 4,4 \text{ mm/m}^2$ (n=47) in der Kontrollgruppe ($p = 0,012$) (M \pm SD) (siehe Tabelle 2).

Der Median lag in der Gruppe der MFS-PatientInnen bei $15,4 \text{ mm/m}^2$ ($Q_1 = 13,9 \text{ mm/m}^2$; $Q_3 = 18,0 \text{ mm/m}^2$). In der Kontrollgruppe lag der Median bei $12,2 \text{ mm/m}^2$ ($Q_1 = 11,4 \text{ mm/m}^2$; $Q_3 = 15,1 \text{ mm/m}^2$) (siehe Abbildung 19).

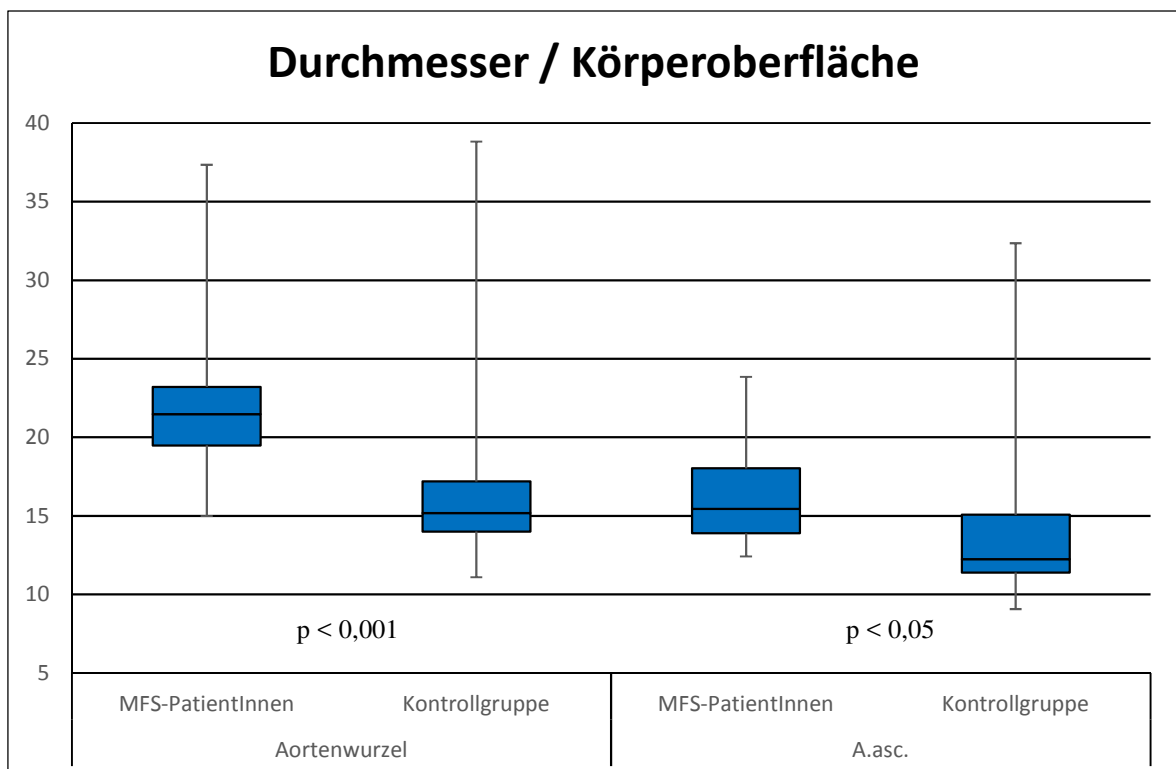


Abbildung 19: Durchmesser Aortenwurzel und A.asc. bezogen auf Körperoberfläche bei MFS-PatientInnen / Kontrollgruppe

In der Gruppe der MFS-PatientInnen errechnete sich zwischen dem Durchmesser der Aortenwurzel und der Körperoberfläche ein Korrelationskoeffizient von 0,90. Es zeigte sich eine hohe Korrelation. In der Kontrollgruppe lag ein mäßiger Korrelationskoeffizient von 0,76 vor.

Die Regression zwischen Durchmesser der Aortenwurzel und der Körperoberfläche errechnete sich für die Gruppe der MFS-PatientInnen mit $13,72x + 11,88$ und $R^2 = 0,81$, in der Kontrollgruppe mit $7,60x + 12,50$ und $R^2 = 0,57$ (siehe Abbildung 20).

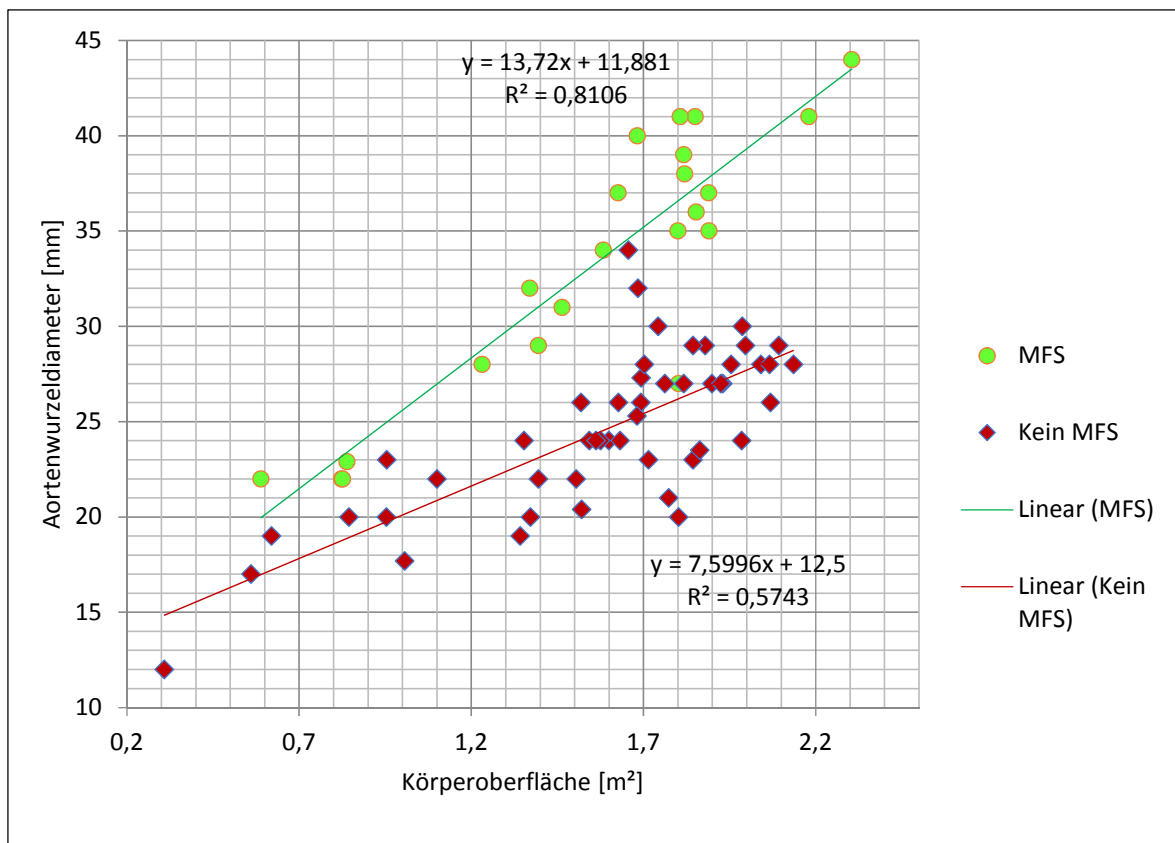


Abbildung 20: Lineare Regression Aortenwurzelndurchmesser / Körperoberfläche bei MFS-PatientInnen / Kontrollgruppe

3.2.5 Vergleiche im Überblick

Neben den bereits beschriebenen Parametern war auch die Herzfrequenz in der Gruppe der MFS-PatientInnen signifikant unterschiedlich zur Kontrollgruppe ohne MFS (Mann-Whitney U-Test; siehe Tabelle 2).

	MFS-PatientInnen	Kontrollgruppe	p
Anzahl	26	104	
Alter	18,1 ± 11,0 (26)	13,1 ± 5,8 (104)	NS
0-9 Jahre	6	23	
10-19 Jahre	10	76	
20-29 Jahre	5	4	
30-39 Jahre	4	1	
40-49 Jahre	1	0	
Gewicht	50,4 ± 24,0 (23)	51,5 ± 19,5 (82)	NS
Größe	167,3 ± 27,5 (23)	167,0 ± 29,2 (82)	NS
KÖF (DuBois)	1,6 ± 0,5 (22)	1,6 ± 0,4,0 (81)	NS
Puls	68,4 ± 14,6 (19)	75,7 ± 17,8 (81)	0,048
Systolischer Blutdruck	108,7 ± 18,0 (21)	113,5 ± 10,4 (86)	NS
Diastolischer Blutdruck	64 ± 9,8 (21)	64,5 ± 8,0 (86)	NS
Oberlänge/Unterbänge	0,9 ± 0,2 (12)	0,9 ± 0,1 (32)	NS
Armspannweite/Körperlänge	1,0 ± 0,1 (15)	1,0 ± 0,1 (33)	0,044
Aortenwurzel			
Diameter	32,7 ± 7,1 (26)	24,7 ± 5,2 (58)	0,034
Diameter/KÖF	22,3 ± 4,4 (26)	16,9 ± 5,6 (50)	< 0,001
Aorta ascendens			
Diameter	22,8 ± 5,6 (22)	20,9 ± 4,2 (50)	NS
Diameter/KÖF	16,3 ± 3,2 (26)	14,0 ± 4,4 (47)	0,012

Tabelle 2: Vergleich MFS-PatientInnen zur Kontrollgruppe
[Mittelwert ± Standardabweichung (Anzahl)]; p: Signifikanz; NS: nicht signifikant

3.3 Vergleiche innerhalb der Gruppe der MFS-PatientInnen

3.3.1 Vergleich Erstbesuch – Letztbesuch

Innerhalb der Gruppe der MFS-PatientInnen wurde der erste Besuch mit dem letzten verglichen. Dabei handelte es sich um insgesamt 14 PatientInnen der 26 MFS-PatientInnen, die mehr als einmal im Zeitraum vom 01.01.2004 bis 28.02.2017 an der kinder-kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz untersucht wurden. Die Abstände zwischen dem ersten und dem letzten Besuch variierten stark zwischen 0,2 und 13 Jahre.

Das Alter der PatientInnen betrug bei Erstbesuch $14,4 \pm 9,7$ Jahre ($n=14$) und bei Letztbesuch $19,7 \pm 10,7$ Jahre ($n=14$) ($M \pm SD$) (siehe Tabelle 3). Der Median im Alter beim Erstbesuch lag bei 14,0 Jahren ($Q_1 = 9,0$ Jahre; $Q_3 = 18,0$ Jahre). Beim Letztbesuch lag der Median bei 17,0 Jahren ($Q_1 = 13,3$ Jahre; $Q_3 = 28,0$ Jahre) (siehe Abbildung 21).

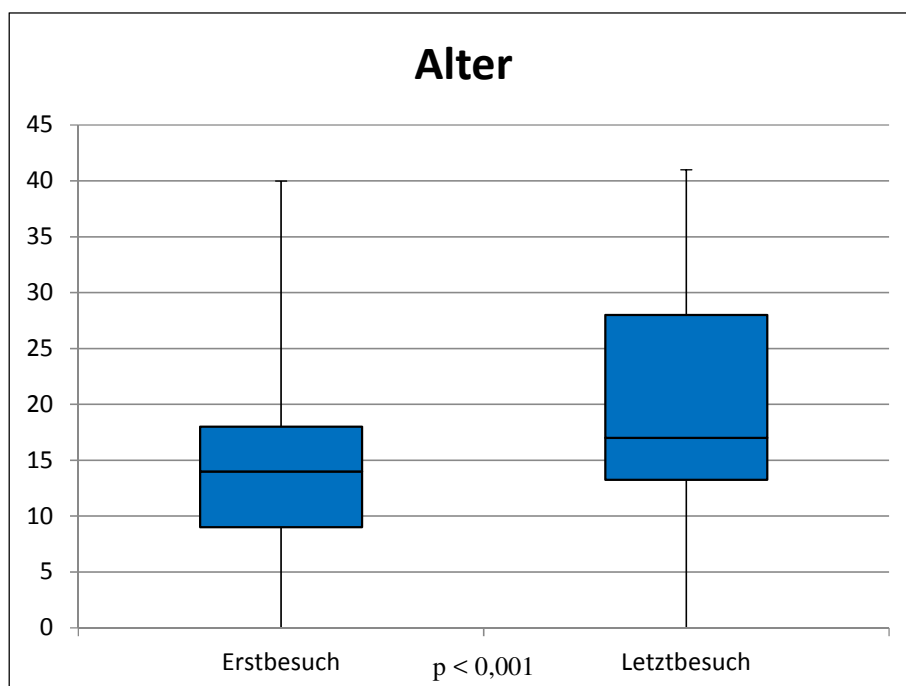
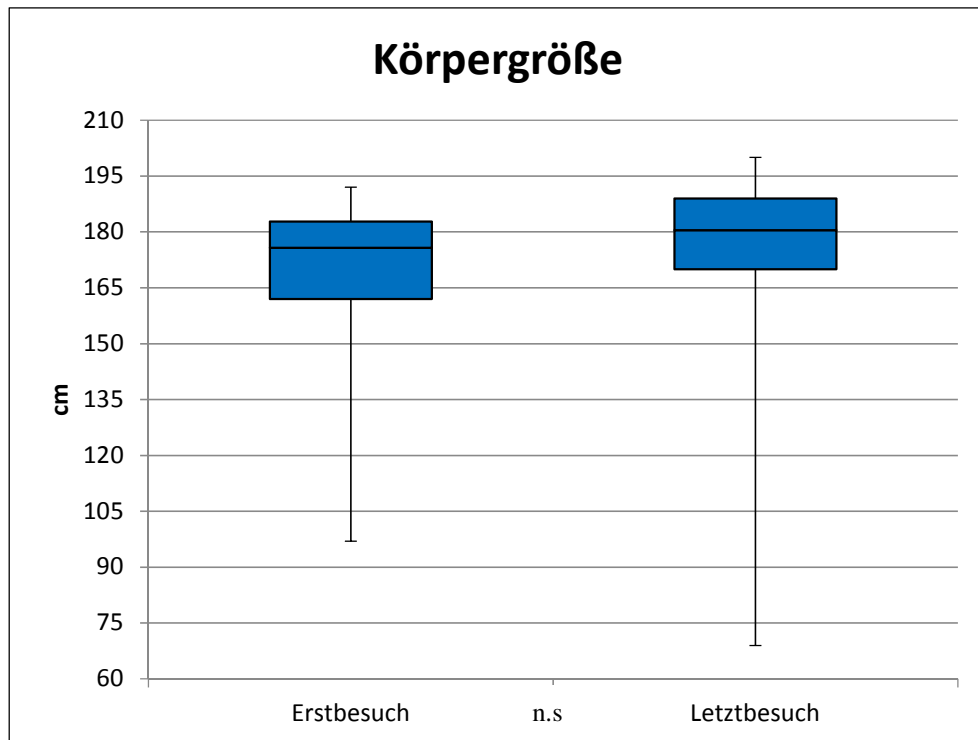


Abbildung 21: Alter MFS-PatientInnen, Erst- und Letztbesuch

Die Körpergröße nahm von $165,3 \pm 29,2$ cm ($n=12$) beim Erstbesuch auf $171,0 \pm 34,2$ cm ($n=11$) nicht signifikant zu ($M \pm SD$) (siehe Tabelle 3). Der Median in der Körpergröße beim Erstbesuch lag bei 175,8 cm ($Q_1 = 162,0$ cm; $Q_3 = 182,8$ cm). Beim Letztbesuch lag der Median bei 180,5 cm ($Q_1 = 170,0$ cm; $Q_3 = 189,0$ cm) (siehe Abbildung 22).



Das Gewicht stieg von $41,6 \pm 21,4$ kg (n=12) auf $56,8 \pm 24,0$ kg (n=11) signifikant an ($p < 0,05$) ($M \pm SD$) (siehe Tabelle 3). Der Median beim Gewicht bei Erstbesuch lag bei 41,0 kg ($Q_1 = 31,2$ kg; $Q_3 = 41,0$ kg). Beim Letztbesuch lag der Median bei 63,0 kg ($Q_1 = 42,1$ kg; $Q_3 = 69,0$ kg) (siehe Abbildung 23).

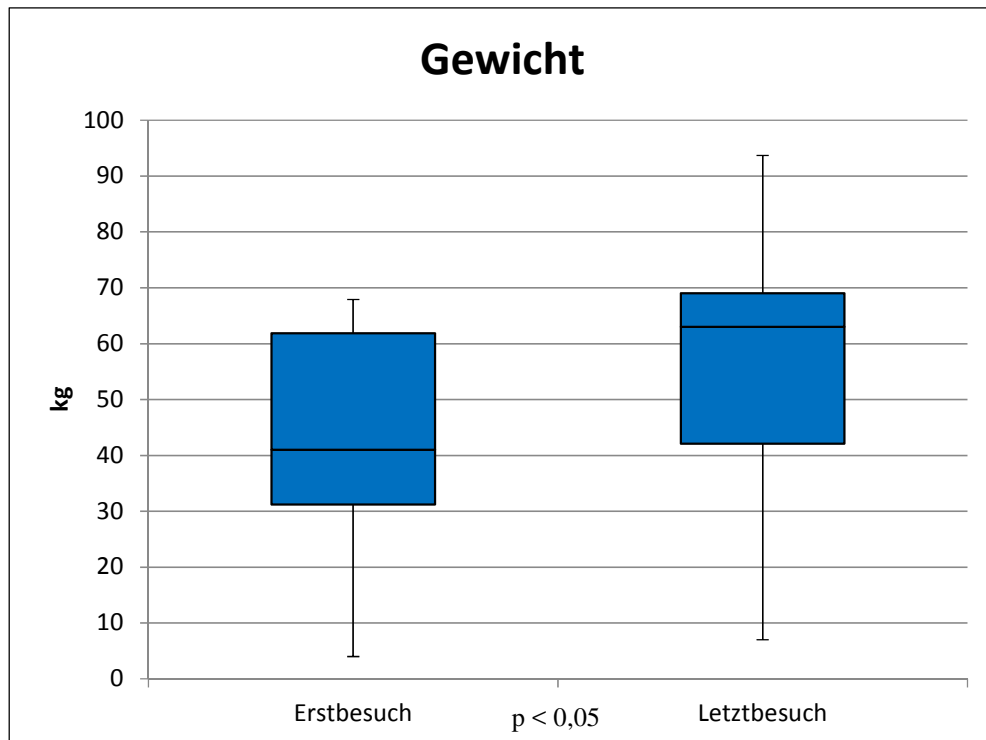


Abbildung 23:
Körpergewicht
MFS-
PatientInnen,
Erst-
/Letztbesuch

Die Körperoberfläche wurde nach der DuBois-Formel berechnet. Die Werte des Erstbesuchs nahmen von $1,4 \pm 0,4 \text{ m}^2$ (n=11) bis zum Letztbesuch auf $1,7 \pm 0,5 \text{ m}^2$ (n=14) signifikant zu ($p < 0,05$) ($M \pm SD$) (siehe Tabelle 3). Der Median in der Körperoberfläche beim Erstbesuch lag bei $1,46 \text{ m}^2$ ($Q_1 = 1,30 \text{ m}^2$; $Q_3 = 1,83 \text{ m}^2$). Beim Letztbesuch lag der Median bei $1,88 \text{ m}^2$ ($Q_1 = 1,51 \text{ m}^2$; $Q_3 = 1,92 \text{ m}^2$) (siehe Abbildung 24).

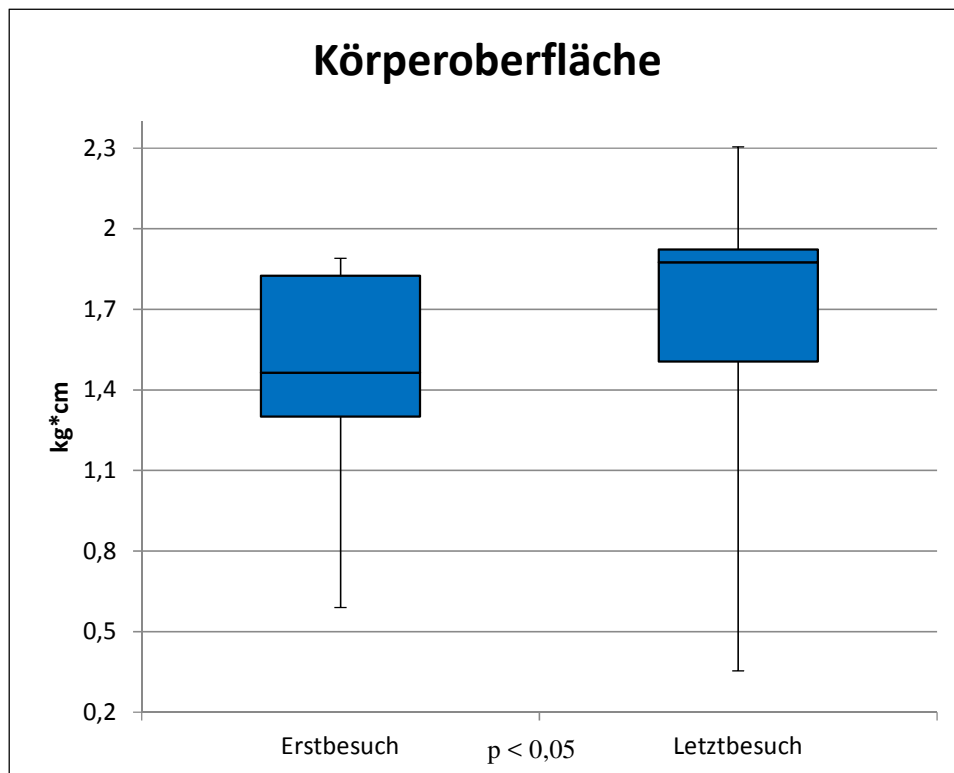


Abbildung 24:
Körperoberfläche
MFS-
PatientInnen,
Erst- /
Letztbesuch

Bei den aortalen Parametern gab es keinen signifikanten Zuwachs des Durchmessers der Aortenwurzel von $31,4 \pm 6,8$ mm (n=14) auf $36,2 \pm 7,0$ mm (n=14) und des Durchmessers der Aorta ascendens von $21,9 \pm 5,6$ mm (n=14) auf $25,5 \pm 4,4$ mm (n=11) (M \pm SD) (siehe Tabelle 3).

Der Median des Aortenwurzeldurchmessers bei Erstbesuch lag bei 32,0 mm (Q₁ = 28,3 mm; Q₃ = 36,8 mm). Bei Letztbesuch lag der Median bei 34,5 mm (Q₁ = 32,3 mm; Q₃ = 41,0 mm). Der Median des Durchmessers der Aorta ascendens bei Erstbesuch lag bei 21,5 mm (Q₁ = 19,0 mm; Q₃ = 25,5 mm). Bei Letztbesuch lag der Median bei 25,0 mm (Q₁ = 22,5 mm; Q₃ = 28,5 mm) (siehe Abbildung 25).

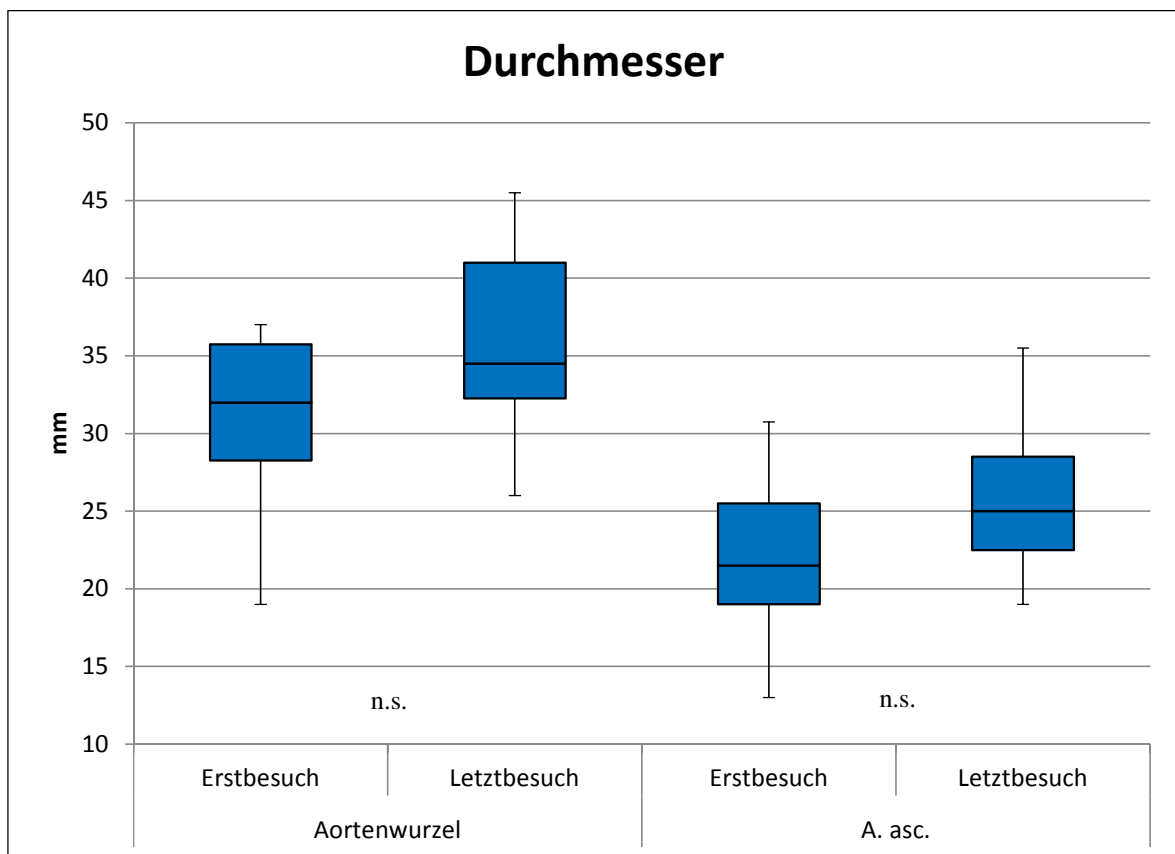


Abbildung 25: Durchmesser Aortenwurzel und Aorta ascendens bei Erstbesuch und Letztbesuch

Der Durchmesser der Aortenwurzel bezogen auf die Körperoberfläche (nach DuBois) wurde beim Erstbesuch mit $23,2 \pm 5,2 \text{ mm/m}^2$ (n=11) berechnet. Beim Letztbesuch war er signifikant größer $24,6 \pm 14,2 \text{ mm/m}^2$ (n=14) ($M \pm SD$) (siehe Tabelle 3).

Der Durchmesser der Aorta ascendens bezogen auf die Körperoberfläche sank von $16,4 \pm 3,0 \text{ mm/m}^2$ (n=11) bei Erstbesuch auf $14,6 \pm 5,6 \text{ mm/m}^2$ (n=4) in der letzten Untersuchung, ebenfalls signifikant ($M \pm SD$) (siehe Tabelle 3).

Der Median des Aortenwurzeldurchmessers bezogen auf die Körperoberfläche bei Erstbesuch lag bei $22,2 \text{ mm/m}^2$ ($Q_1 = 20,1 \text{ mm/m}^2$; $Q_3 = 23,6 \text{ mm/m}^2$). Bei Letztbesuch lag der Median bei $21,0 \text{ mm/m}^2$ ($Q_1 = 19,3 \text{ mm/m}^2$; $Q_3 = 23,0 \text{ mm/m}^2$). Der Median des Durchmessers der Aorta ascendens bezogen auf die Körperoberfläche bei Erstbesuch lag bei $15,9 \text{ mm/m}^2$ ($Q_1 = 14,2 \text{ mm/m}^2$; $Q_3 = 18,1 \text{ mm/m}^2$). Bei Letztbesuch lag der Median bei $14,4 \text{ mm/m}^2$ ($Q_1 = 13,7 \text{ mm/m}^2$; $Q_3 = 16,0 \text{ mm/m}^2$) (siehe Abbildung 26).

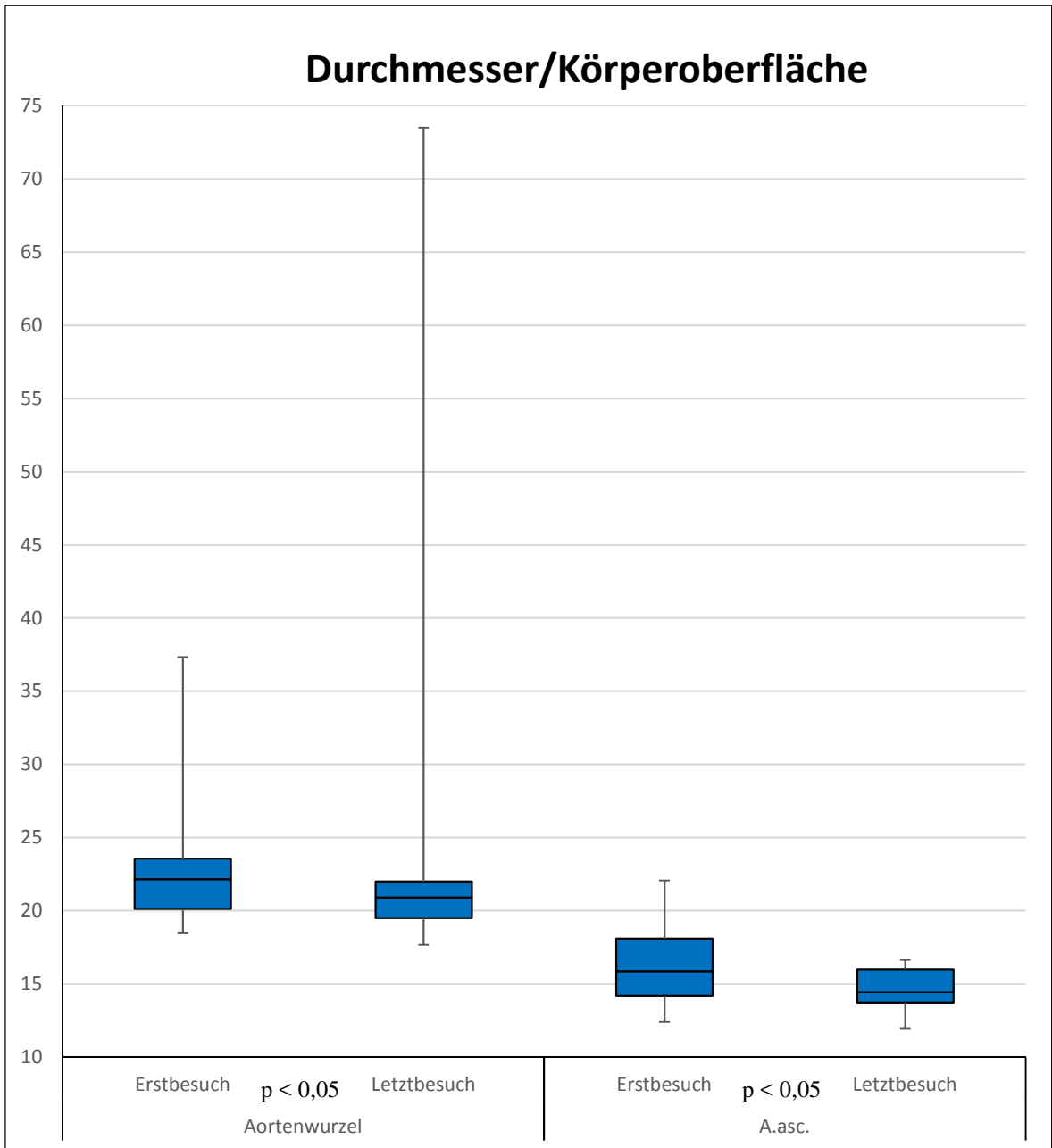


Abbildung 26: Durchmesser Aortenwurzel und A.asc. bezogen auf die Körperoberfläche

Das Verhältnis von Oberlänge zu Unterlänge betrug bei Erstbesuch $0,9 \pm 0,1$ (n=5) und $1,1 \pm 0,7$ (n=7) beim Letztbesuch. Das Verhältnis von Armspannweite zu Körpergröße änderte sich von $1,1 \pm 0,1$ (n=7) auf $1,0 \pm 0,0$ (n=6) ($M \pm SD$) (siehe Tabelle 3).

Der Median von Oberlänge/Unterlänge bei Erstbesuch lag bei 0,86 ($Q_1 = 0,85$; $Q_3 = 0,88$). Bei Letztbesuch lag der Median bei 0,94 ($Q_1 = 0,90$; $Q_3 = 0,96$). Der Median von Armspannweite/ Körpergröße bei Erstbesuch lag bei 1,02 ($Q_1 = 1,00$; $Q_3 = 1,07$). Bei Letztbesuch lag der Median bei 1,03 ($Q_1 = 0,98$; $Q_3 = 1,04$) (siehe Abbildung 27).

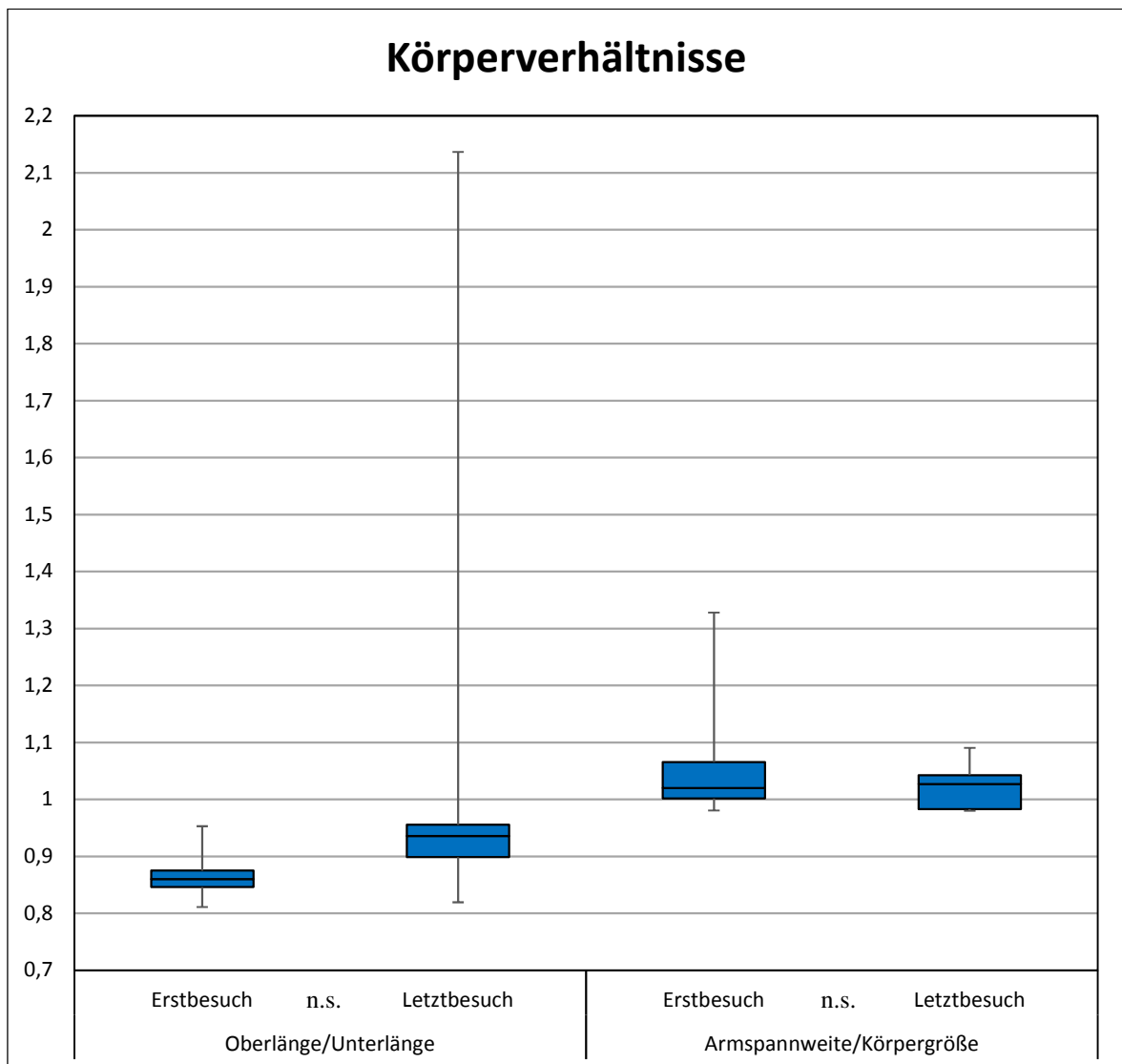


Abbildung 27: Oberlänge/Unterlänge und Armspannweite/Körperlänge bei Erstbesuch und Letztbesuch

Betrachtete man die Parameter PatientInnen-bezogen, also verglich den Wert des Erstbesuches mit dem des Letztbesuches jedes/jeder PatientIn direkt miteinander, so zeigten sich signifikante Unterschiede im Alter, dem Gewicht, der Körperoberfläche und dem Verhältnis von Aortenwurzeldurchmesser bzw. A.asc. zu Körperoberfläche (Wilcoxon-Test; siehe Tabelle 3).

	Erstbesuch	Letztbesuch	p
Alter	14,4 ± 9,7 (14)	19,7 ± 10,7 (14)	< 0,001 (14)
Gewicht	41,6 ± 21,4 (12)	56,8 ± 24 (13)	< 0,05 (11)
Größe	165,3 ± 29,2 (12)	171 ± 34,2 (13)	NS (11)
KÖF (DuBois)	1,4 ± 0,4 (11)	1,7 ± 0,5 (14)	< 0,05 (11)
Puls	68,9 ± 17,4 (9)	74,1 ± 26,1 (12)	NS (8)
Systolischer Blutdruck	114,7 ± 21,1 (10)	113,7 ± 11,9 (12)	NS (8)
Diastolischer Blutdruck	66,1 ± 9,4 (10)	67,8 ± 6,7 (12)	NS (8)
Oberlänge/Untерlänge	0,9 ± 0,1 (5)	1,1 ± 0,4 (7)	< 0,001 (4)
Armspannweite/Körperlänge	1,1 ± 0,1 (7)	1,0 ± 0,0 (6)	NS (4)
Aortenwurzel			
Diameter	31,4 ± 6,8 (14)	36,2 ± 7,0 (14)	NS (13)
Diameter/KÖF	23,2 ± 5,2 (11)	24,6 ± 14,2 (14)	< 0,05 (10)
Aorta ascendens			
Diameter	21,9 ± 5,6 (14)	25,5 ± 4,4 (11)	NS (11)
Diameter/KÖF	16,4 ± 3,0 (11)	14,6 ± 5,6 (4)	< 0,05 (9)

Tabelle 3: Vergleich MFS-PatientInnen Erstbesuch - Letztbesuch
[Mittelwert ± Standardabweichung (Anzahl)]; p: Signifikanz; NS: nicht signifikant

Von den 14 MFS-PatientInnen die mindestens zweimal in der Ambulanz für pädiatrische Kardiologie zur Untersuchung waren, hatten beim letzten Besuch 10 PatientInnen eine medikamentöse Therapie (6 Monotherapie, 4 Kombitherapie), 4 keine. Ein/Eine PatientIn ohne Medikation wurde aus dieser Graphik wegen fehlender Werte herausgenommen.

Bei den übrigen 13 MFS-PatientInnen lag nach Angabe des Aortenwurzeldurchmessers eine Dilatation vor. 6 der 10 MFS-PatientInnen, die im Lauf der Behandlung eine medikamentöse Therapie erhielten, waren beim Erstbesuch Kinder unter 18 Jahre. Bei den 3 PatientInnen ohne Medikation war ein/eine PatientIn minderjährig, sowohl beim Erstbesuch als auch beim Letztbesuch. Der zeitliche Unterschied der Messungen variiert stark, bei den therapierten PatientInnen lag er zwischen 0,2 und 13 Jahren ($6,3 \pm 4,0$ Jahre), bei den unbehandelten bei 1 bis 7 Jahre ($3,3 \pm 0,6$ Jahre). Der Unterschied vom Aortenwurzeldurchmesser bezogen auf die KÖF zwischen der Gruppe der medikamentös therapierten Gruppe und der nicht therapierten war nicht signifikant. Es zeigte sich in beiden Fällen eine Abnahme des Aortenwurzeldurchmessers normiert auf die KÖF (siehe Abbildung 28). Dabei war die Abnahme des normierten Aortenwurzeldurchmessers in der Gruppe der medikamentös behandelten Gruppe signifikant ($p < 0,05$), in der nicht therapierten Gruppe kam es im Verlauf zu keiner signifikanten Abnahme des normierten Aortenwurzeldurchmessers.

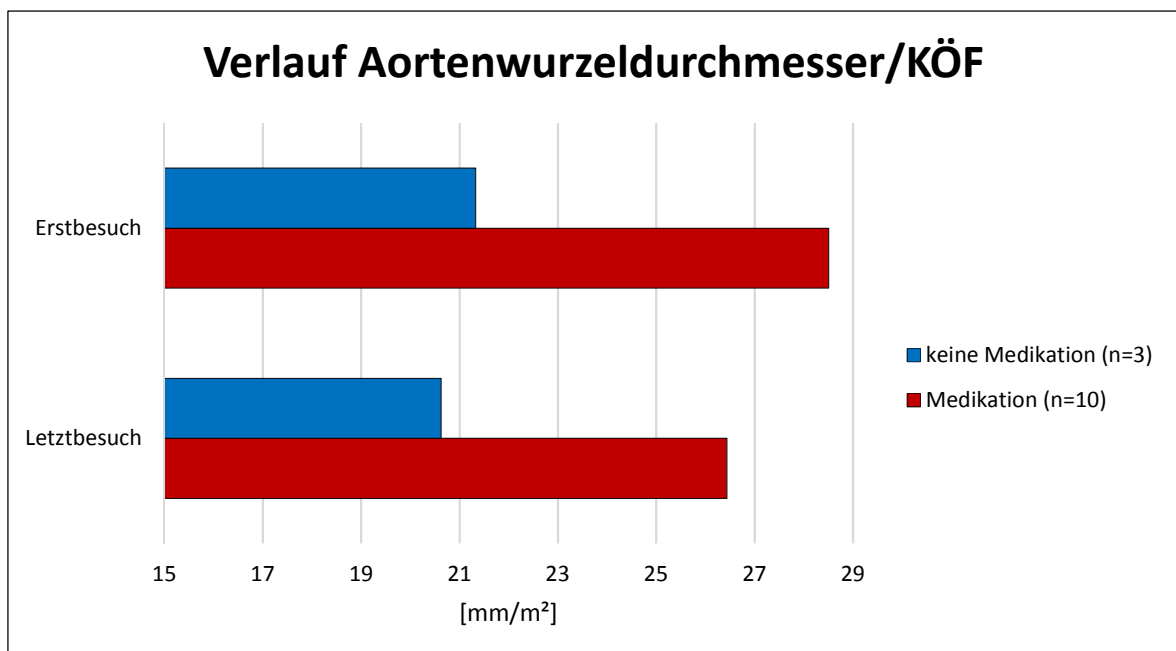


Abbildung 28: Verlauf Mittelwert Aortenwurzel/KÖF mit/ohne Medikation

3.3.2 Vergleich nach Geschlecht

Die MFS-PatientInnen wurden ihrem Geschlecht nach aufgeteilt. Von den 26 eingeschlossenen MFS-PatientInnen waren 15 weiblich und 11 männlich. Bei deren Erstbesuch gab es keine signifikanten Unterschiede in den erhobenen Parametern zwischen der Gruppe der weiblichen MFS-Patientinnen und den männlichen MFS-Patienten (Mann-Whitney U-Test; siehe Tabelle 4).

	gesamt	weiblich	männlich	p
Anzahl	26	15	11	
Alter	18,1 ± 11,0 (26)	19,9 ± 9,8 (15)	15,5 ± 12,5 (11)	NS
0-9 Jahre	6	2	4	
10-19 Jahre	10	6	4	
20-29 Jahre	5	4	1	
30-39 Jahre	4	3	1	
40-49 Jahre	1	0	1	
Gewicht	50,4 ± 24,0 (23)	55,2 ± 19 (15)	41,5 ± 30,8 (8)	NS
Größe	167,3 ± 27,5 (23)	169,8 ± 22,1 (15)	162,5 ± 36,9 (8)	NS
KÖF (DuBois)	1,6 ± 0,5 (22)	1,6 ± 0,4 (15)	1,4 ± 0,6 (7)	NS
Puls	68,4 ± 14,6 (19)	70,1 ± 13,9 (12)	65,4 ± 16,5 (7)	NS
Systolischer Blutdruck	108,7 ± 18,0 (21)	107,6 ± 15,4 (14)	111,0 ± 23,7 (7)	NS
Diastolischer Blutdruck	64 ± 9,8 (21)	63,6 ± 10,1 (14)	64,6 ± 9,9 (7)	NS
Oberlänge/Untерlänge	0,9 ± 0,2 (12)	0,9 ± 0,1 (7)	1,0 ± 0,2 (5)	NS
Armspannweite/Körperlänge	1,0 ± 0,1 (15)	1,0 ± 0,0 (10)	1,1 ± 0,1 (5)	NS
Aortenwurzel				
Diameter	32,7 ± 7,1 (26)	34,0 ± 6,3 (15)	30,8 ± 8,1 (11)	NS
Diameter/KÖF	22,3 ± 4,4 (22)	21,4 ± 3,1 (15)	24,3 ± 6,4 (11)	NS
Aorta ascendens				
Diameter	22,8 ± 5,6 (22)	24,3 ± 4,8 (13)	20,6 ± 6,2 (9)	NS
Diameter/KÖF	16,3 ± 3,2 (19)	15,5 ± 2,6 (15)	18,0 ± 4,0 (11)	NS

Tabelle 4: Vergleich MFS-PatientInnen nach Geschlecht
[Mittelwert ± Standardabweichung (Anzahl)]; p: Signifikanz; NS: nicht signifikant

3.4 Aortendistensibilität, Stiffness Index beta und Cluster-Analyse

3.4.1 Distensibilität und Stiffness Index β

Bei insgesamt 19 eingeschlossenen MFS-PatientInnen, die im Zeitraum vom 01.10.2015 bis 28.02.2017 in der kinder-kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz echokardiographische untersucht wurden, waren bei 2 PatientInnen keine passenden echokardiographischen Bilder der A. asc. für die Auswertung dokumentiert.

5 PatientInnen waren in dem Zeitraum zweimal zur Untersuchung.

Bei den Erstmessungen an der kinder-kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz betrug die Distensibilität der A. asc. $43,3 \pm 30,2 \text{ kPa}^{-1} * 10^{-3}$ (n=17), die der A. desc. $60,4 \pm 27,2 \text{ kPa}^{-1} * 10^{-3}$ (n=19) (M \pm SD). Der Stiffness Index β dieser Messungen betrug in der A. asc. $5,9 \pm 3,0$ (n=17) und in der A. desc. $4,0 \pm 1,7$ (n=19) (M \pm SD).

In der A. asc. lag der Median der Distensibilität bei $37,0 \text{ kPa}^{-1} * 10^{-3}$ ($Q_1 = 26,0 \text{ kPa}^{-1} * 10^{-3}$; $Q_3 = 43,0 \text{ kPa}^{-1} * 10^{-3}$). In der A. desc. lag der Median der Distensibilität bei $63,0 \text{ kPa}^{-1} * 10^{-3}$ ($Q_1 = 41,0 \text{ kPa}^{-1} * 10^{-3}$; $Q_3 = 69,5 \text{ kPa}^{-1} * 10^{-3}$) (siehe Abbildung 29).

In der A. asc. lag der Median des Stiffness Index β bei 5,1 ($Q_1 = 4,5$; $Q_3 = 7,0$). In der A. desc. lag der Median des Stiffness Index β bei 3,6 ($Q_1 = 2,8$; $Q_3 = 4,8$) (siehe Abbildung 30).

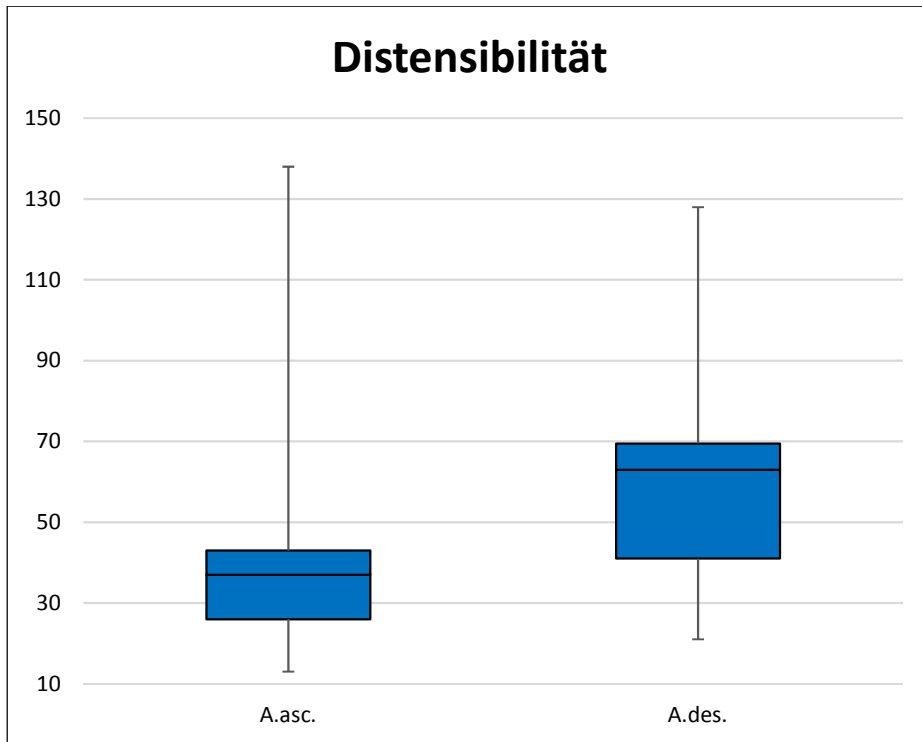


Abbildung 29:
Distensibilität A.asc.
und A.desc.

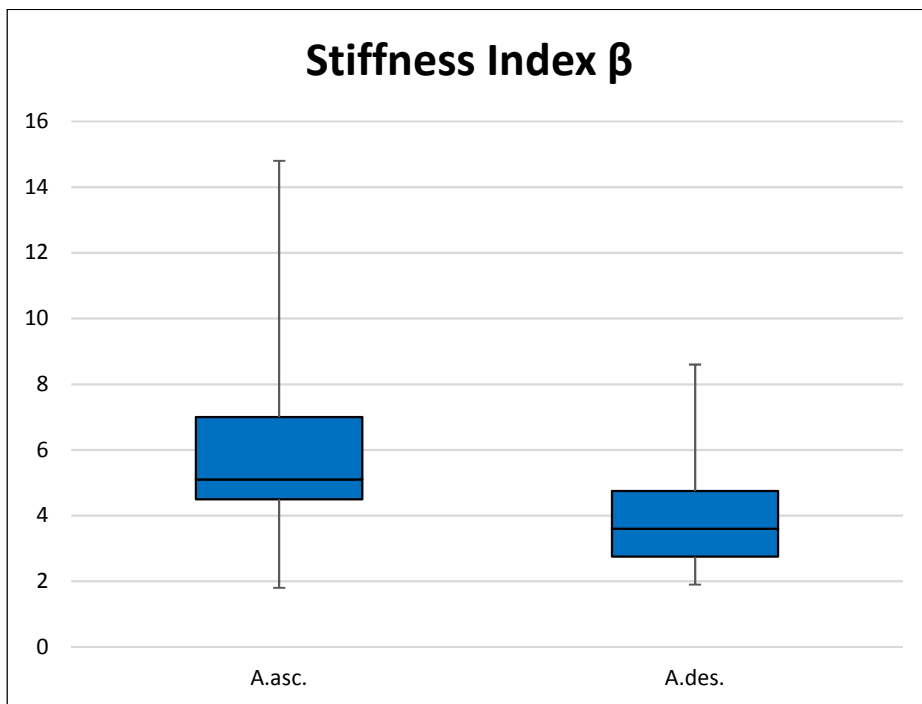


Abbildung 30:
Stiffness Index β
A.asc. und A.desc.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Distensibilität und des Stiffness Index β bezogen auf die Geschlechterverteilung (Mann-Whitney U-Test; siehe Tabelle 5).

	gesamt	weiblich	männlich	p
Alter	22,2 ± 11,8 (19)	22,5 ± 10,0 (12)	21,6 ± 15,3 (7)	NS
Aortenwurzel				
Diameter	34,8 ± 7,6 (18)	34,7 ± 6 (12)	34,8 ± 11 (6)	NS
Diameter/KÖF	24,2 ± 13,1 (17)	20,9 ± 3,1 (11)	30,3 ± 21,6 (6)	NS
Distensibilität				
A.asc.	43,3 ± 30,2 (17)	41,0 ± 20,7 (11)	47,5 ± 45,1 (6)	NS
A.desc.	60,4 ± 27,2 (19)	66,1 ± 26,6 (12)	50,7 ± 27,4 (7)	NS
Stiffness Index β				
A.asc.	5,9 ± 3,0 (17)	5,9 ± 3,3 (11)	6,0 ± 2,6 (6)	NS
A.desc.	4,0 ± 1,7 (19)	3,6 ± 1,4 (12)	4,7 ± 2,1 (7)	NS

Tabelle 5: Vergleich Distensibilität und Stiffness-Index nach Geschlechtern
[Mittelwert ± Standardabweichung (Anzahl)]; p: Signifikanz; NS: nicht signifikant

Beim Vergleich der Erstmessungen mit einer zweiten Messung, ergaben sich bei den 5 PatientInnen keine signifikanten Unterschiede, wobei die Distensibilitätswerte von A.asc. und A.desc. (Wilcoxon-Test) und der Stiffness Index β der A.desc. im Mittelwert abnehmen, der Stiffness Index β der A.asc. nahm zu (Wilcoxon-Test).

In der A.asc. lag der Median der Distensibilität bei der ersten Messung bei $33,0 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ ($Q_1 = 26,0 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$; $Q_3 = 41,0 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$). Bei der letzten Messung lag der Median der Distensibilität in der A.asc. bei $31,0 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ ($Q_1 = 25,0 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$; $Q_3 = 37,0 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$) (siehe Abbildung 31).

In der A.desc. lag der Median der Distensibilität bei der ersten Messung bei $40,0 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ ($Q_1 = 38,0 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$; $Q_3 = 42,0 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$). Bei der letzten Messung lag der Median der Distensibilität in der A.desc. bei $39,0 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ ($Q_1 = 33,0 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$; $Q_3 = 49,0 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$) (siehe Abbildung 31).

In der A.asc. lag der Median der Stiffness Index β bei der ersten Messung bei 6,1 ($Q_1 = 4,6$; $Q_3 = 7,0$). Bei der letzten Messung lag der Median der Stiffness Index β in der A.asc. bei 7,2 ($Q_1 = 6,5$; $Q_3 = 7,7$) (siehe Abbildung 32).

In der A.desc. lag der Median der Stiffness Index β bei der ersten Messung bei 5,1 ($Q_1 = 4,3$; $Q_3 = 5,6$). Bei der letzten Messung lag der Median der Stiffness Index β in der A.desc. bei 5,3 ($Q_1 = 3,6$; $Q_3 = 5,3$) (siehe Abbildung 32).

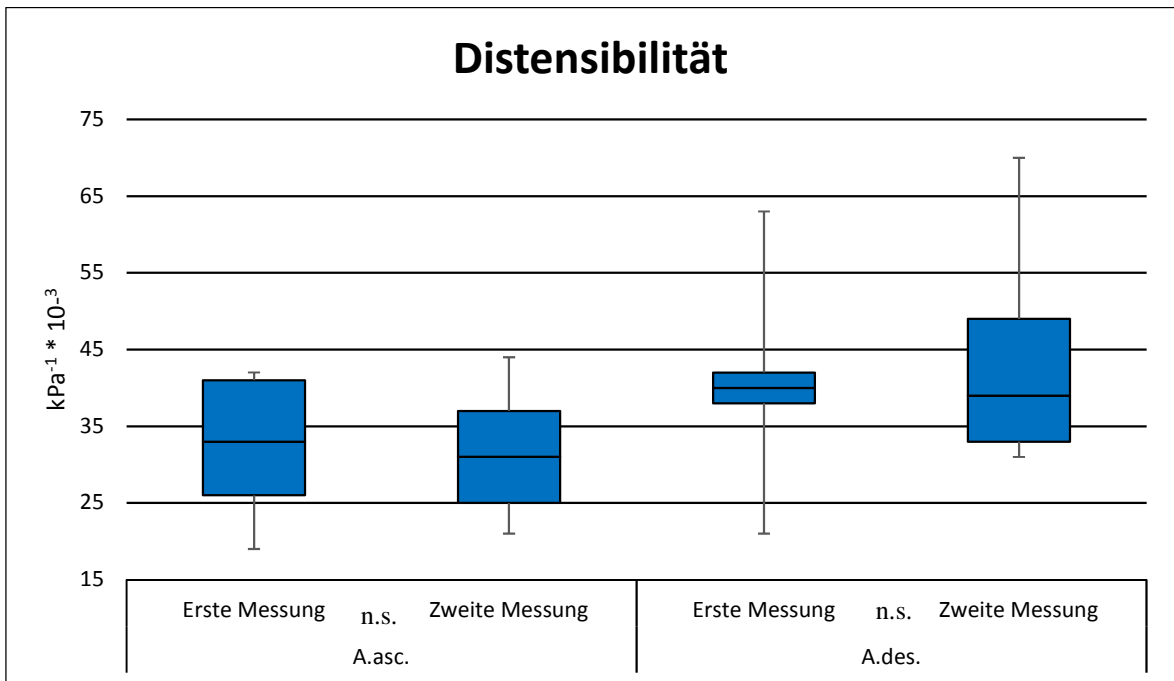


Abbildung 31: Distensibilität erste Messung - zweite Messung A.asc. und A.desc.

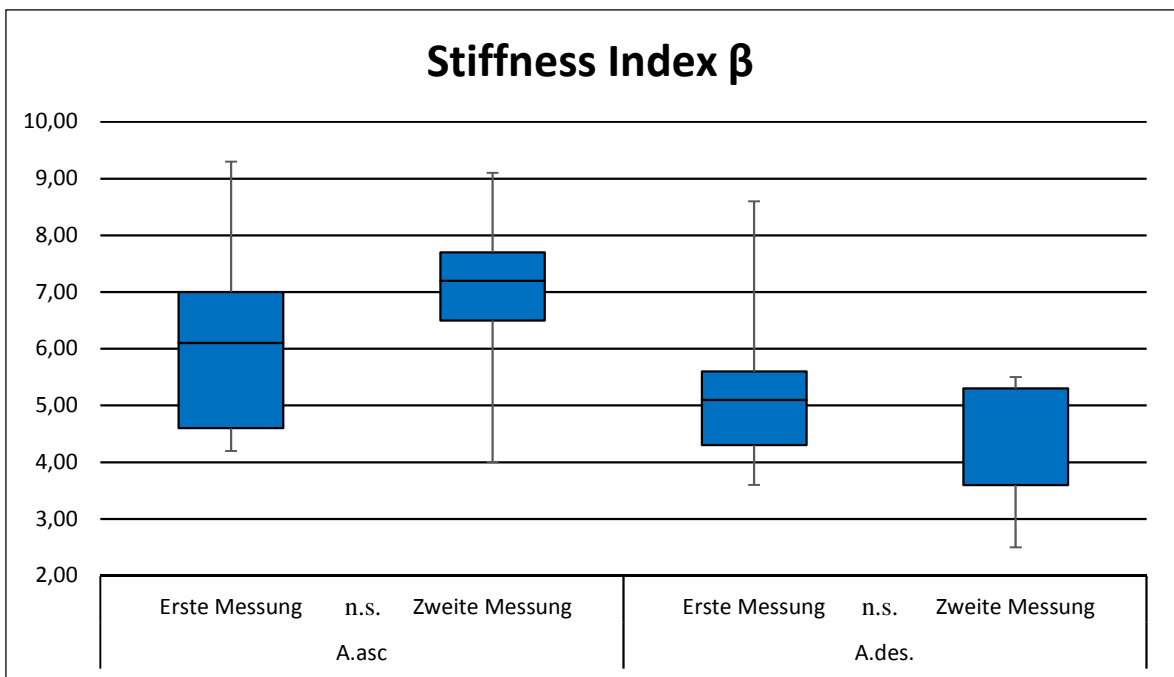


Abbildung 32: Stiffness Index β erste Messung - zweite Messung A.asc. und A.desc.

Für die graphische Darstellung des Verlaufes von Distensibilität und Stiffness Index β in der A.asc. und A.desc. wurden zu den 5 MFS-PatientInnen, die im Zeitraum vom 01.10.2015 bis 28.02.2017 zweimal zu echokardiographischen Untersuchungen an der kinderkardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz waren, Vorwerte von der Universitätsklinik der Medizinischen Universität Innsbruck der gemeinsamen MFS-PatientInnen hinzugezogen, die im genannten Zeitraum zumindest einmal da waren.

Die graphische Darstellung der einzelnen Verläufe der 10 MFS-PatientInnen deutete für die A.asc. einen minimalen Trend zur Abnahme der Distensibilität und Zunahme des Stiffness Index β an (siehe Abbildungen 33 + 34). Dieser zeigte sich ebenso in der A.desc. (siehe Abbildungen 35+ 36). Zudem zeigte sich grundsätzlich der gegengleiche Verlauf von Distensibilität und Stiffness Index β . Der Zeitraum der ersten Messung bis zur letzten Messung variierte stark von 2 Monaten bis zu 9 Jahren.

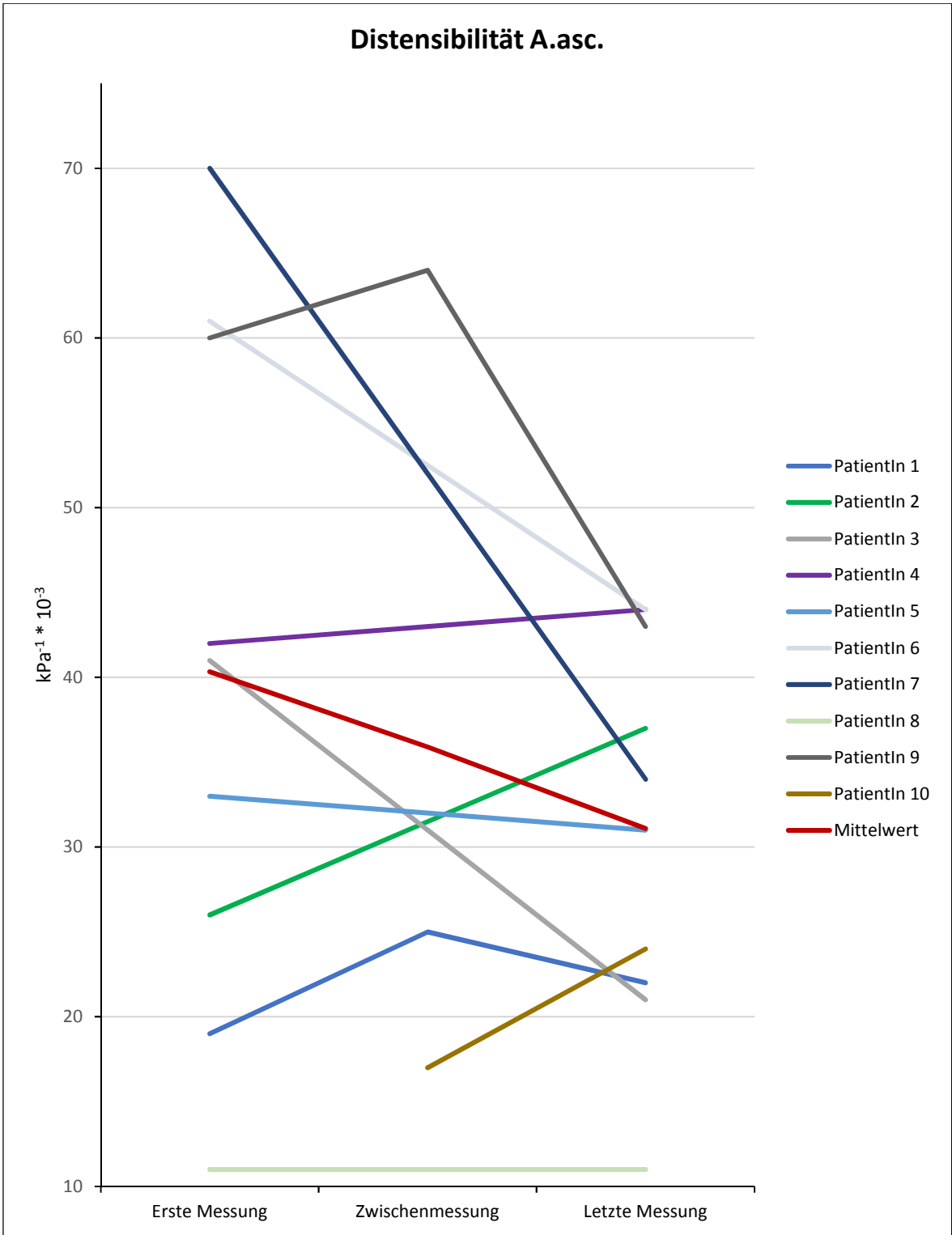


Abbildung 33: Verlauf Distensibilität A.asc.

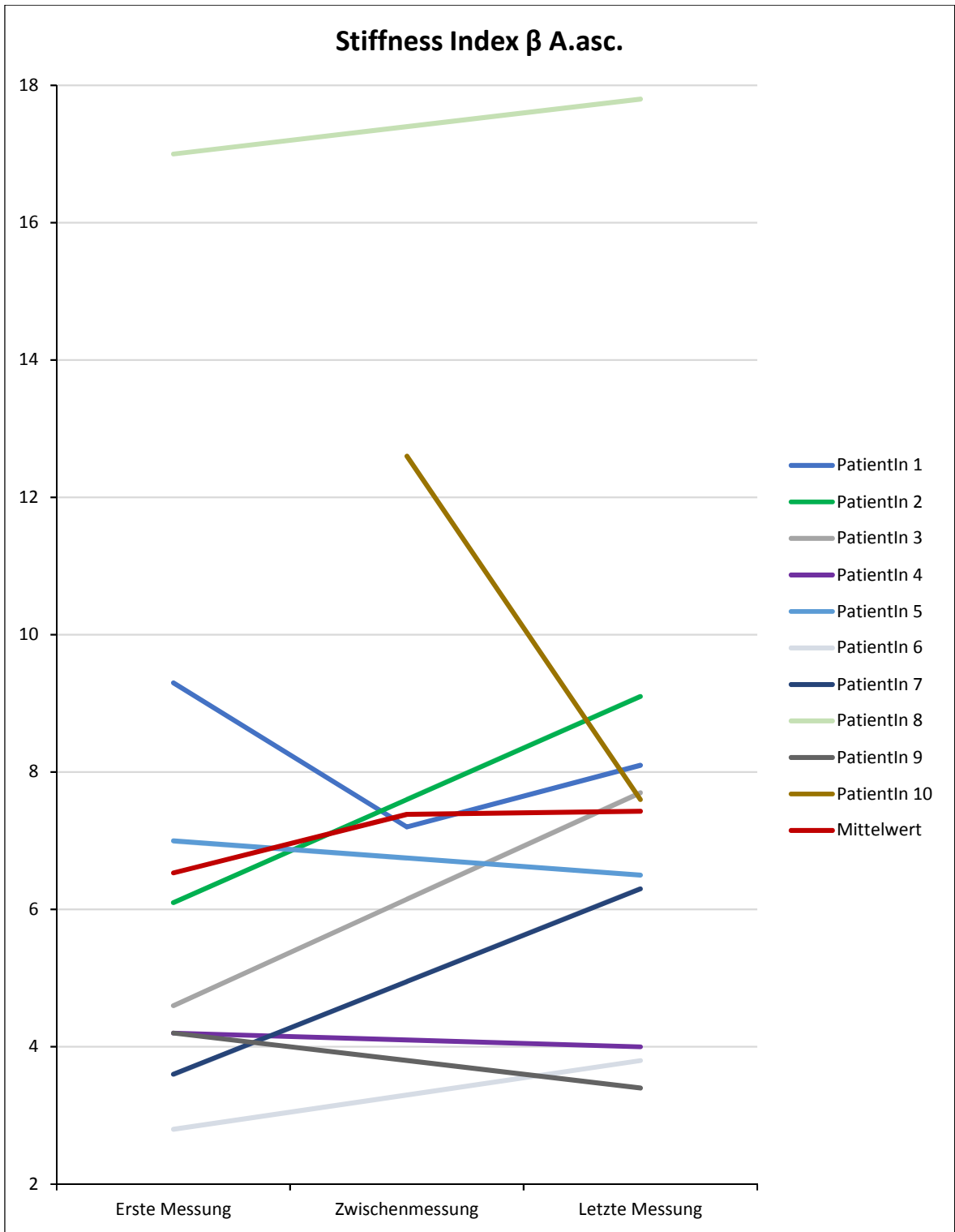


Abbildung 34: Verlauf Stiffness Index β A.asc.

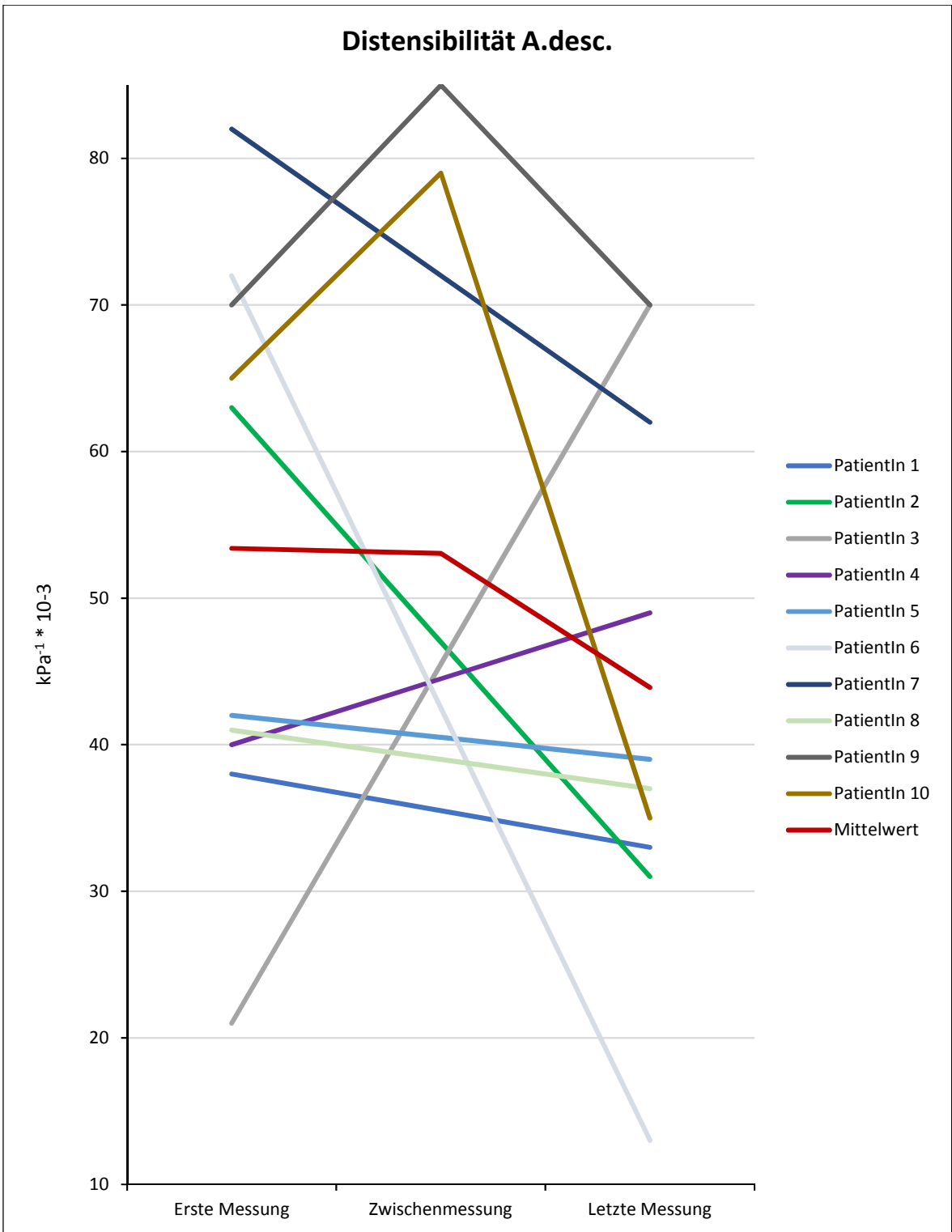


Abbildung 35: Verlauf Distensibilität A.desc.

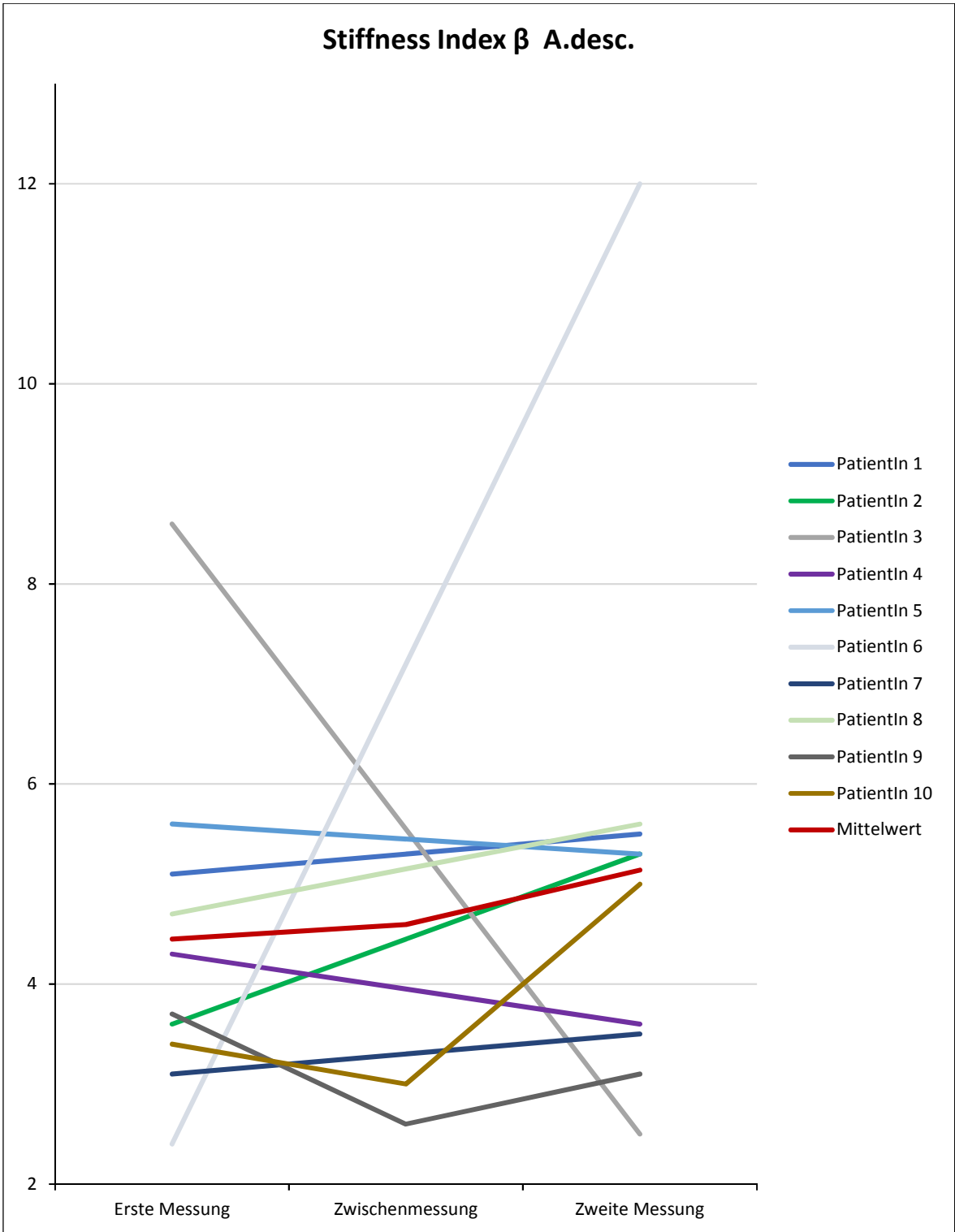


Abbildung 36: Verlauf Stiffness Index β A.desc.

3.4.2 Cluster-Analyse

Die Cluster-Analyse erfolgte auf Grundlage der Werte der Distensibilität der A.asc. und der A.desc. Zwei PatientInnen wurden als Ausreißer herausgenommen. Daraus ergaben sich 3 Cluster nach einer Ward-Analyse mit 15 MFS-PatientInnen (siehe Abbildung 37).

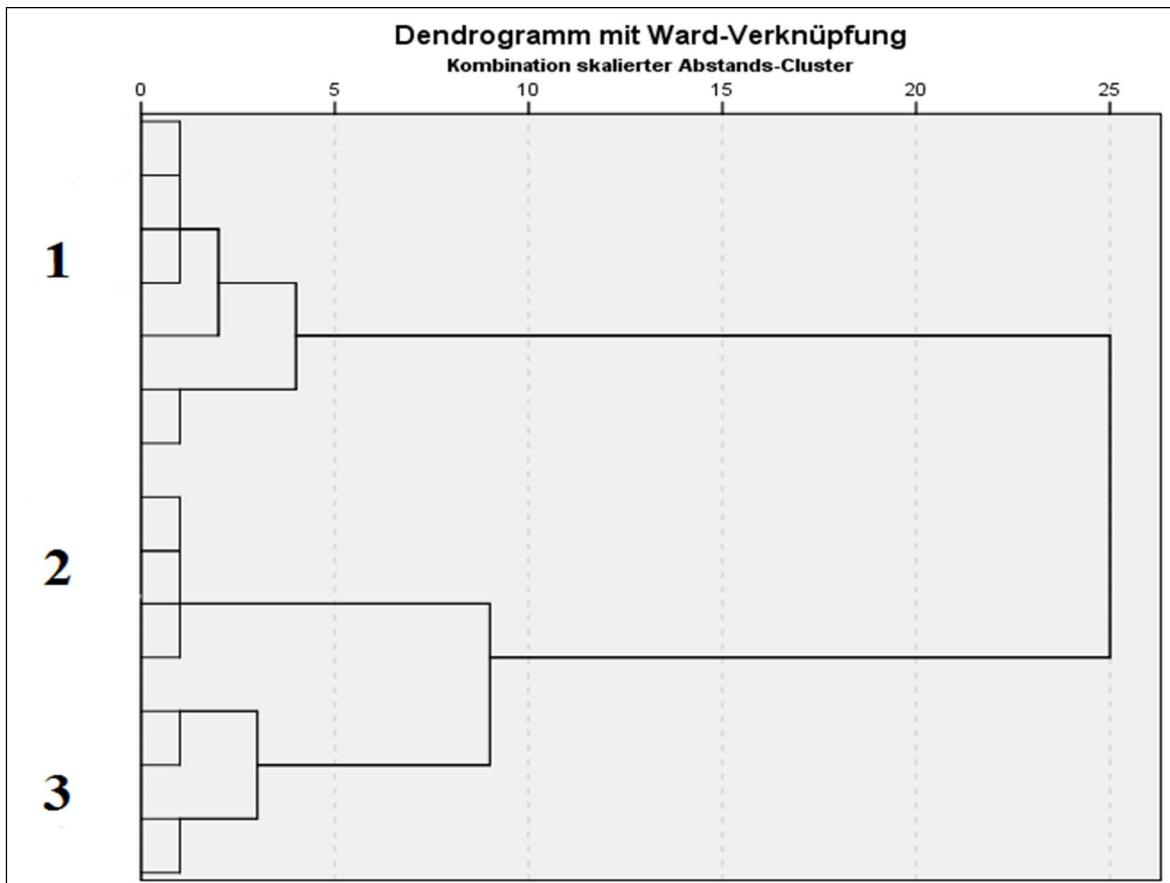


Abbildung 37: Dendrogramm der Cluster

Cluster 1 zeigte erniedrigte Werte in der A.asc. und der A.desc. Cluster 2 zeigte erniedrigte Werte in der A.asc. und normale Werte in der A.desc. Cluster 3 zeigte Normalwerte in beiden Abschnitten. Zugleich zeigte Cluster 1 erhöhte Werte des Stiffness Index β in A.asc. und A.desc, Cluster 2 zeigte einen erhöhten Stiffness Index β in der A.asc. und Normalwerte in der A.desc. und Cluster 3 zeigte einen leicht erniedrigten Wert in der A.asc. und einen Normalwert in der A.desc. (44,118). Für die Durchmesser der Aortenwurzel und der A.asc., sowie für die Durchmesser bezogen auf die Körperoberfläche und für das Alter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen Clustern (siehe Tabelle 6).

		Alter	Distensibilität A.asc.	Distensibilität A.des.	Stiffness-Index A.asc.	Stiffness-Index A.des.	Durchmesser Bulbus	Bulbus/KÖF	Druchmesser A.asc.	A.asc./KÖF
1	Mittelwert	25,43	33,29	36,14	5,99	5,63	36,00	29,61	27,17	22,38
	Stabw.	13,40	7,97	9,62	1,85	1,57	8,99	21,77	6,71	16,32
2	Mittelwert	20,50	21,00	66,50	9,08	3,03	37,50	20,83	24,75	13,84
	Stabw.	7,19	5,72	2,65	3,89	0,42	2,52	0,67	1,26	0,65
3	Mittelwert	20,50	47,75	77,25	4,58	2,70	32,50	19,03	25,33	14,60
	Stabw.	9,68	8,46	9,29	0,92	0,39	5,26	3,19	1,53	1,46
Insgesamt	Mittelwert	22,80	33,87	55,20	6,43	4,15	35,43	24,33	26,00	18,30
	Stabw.	10,71	12,33	20,41	2,82	1,78	6,56	15,05	4,56	11,82

Tabelle 6: Mittelwert und Standardabweichungen nach Cluster

Folgende Symptome der revidierten Gender Nosologie, neben dem Geschlecht zeigten in den 3 Clustern keine signifikanten Unterschiede: Mutationen, Ektopia lentis, Mitralklappenprolaps, Myopie, Thoraxdeformität, Gesichtsmerkmale, Handgelenkszeichen, Striae, Skoliose, Oberlänge/Unterslänge vermindert und Armspannweite/Körperlänge erhöht (siehe Tabellen 7 bis 18).

	weiblich	männlich	Gesamt
1	3	4	7
2	3	1	4
3	4	0	4
Gesamt	10	5	15

Tabelle 7: Cluster Geschlecht

	bekannt	Mutation	Missensemutation	Gesamt
1	1	5	1	7
2	2	2	0	4
3	0	3	1	4
Gesamt	3	10	2	15

Tabelle 8: Cluster Mutationen

(bekannt: Mutation bekannt, jedoch nicht genau beschrieben; Mutation: genaue Beschreibung der Mutationsstelle)

	keine Ektopia lentis	Ektopia lentis	Gesamt
1	6	1	7
2	4	0	4
3	2	2	4
Gesamt	12	3	15

Tabelle 9: Cluster Ektopia lentis

	kein Mitralklappenprolaps	Mitralklappenprolaps	Gesamt
1	3	4	7
2	0	4	4
3	4	0	4
Gesamt	7	8	15

Tabelle 10: Cluster Mitralklappenprolaps

	keine Myopie	Myopie	Gesamt
1	4	3	7
2	2	2	4
3	2	2	4
Gesamt	8	7	15

Tabelle 11: Cluster Myopie

	keine Deformität	Kielbrust	Trichterbrust	Gesamt
1	4	2	1	7
2	0	3	1	4
3	4	0	0	4
Gesamt	8	5	2	15

Tabelle 12: Cluster Thoraxdeformität

	keine Gesichtsmerkmale	ein Merkmal	zwei Merkmale	drei Merkmale	Gesamt
1	1	2	1	3	7
2	1	0	2	0	3
3	1	2	1	1	4
Gesamt	3	4	4	4	15

Tabelle 13: Cluster Gesichtsmerkmale

	keine Handgelenkszeichen	Murdoch positiv	Steinberg positiv	Steinberg und Murdoch positiv	Gesamt
1	0	0	1	6	7
2	0	0	1	3	4
3	1	1	0	2	4
Gesamt	1	1	2	11	15

Tabelle 14: Cluster Handgelenkszeichen

	keine Striae	Striae	Gesamt
1	2	5	7
2	2	2	4
3	1	3	4
Gesamt	5	10	15

Tabelle 15: Cluster Striae

	keine Skoliose	Skoliose	Gesamt
1	4	3	7
2	0	4	4
3	2	2	4
Gesamt	6	9	15

Tabelle 16: Cluster Skoliose

	OL/UL nicht erniedrigt	OL/UL erniedrigt	Gesamt
1	2	1	3
2	2	1	3
3	2	0	2
Gesamt	6	2	8

Tabelle 17: Cluster Oberlänge/Untertlänge

	AS/KL nicht erhöht	AS/KL erhöht	Gesamt
1	4	1	5
2	2	1	3
3	3	0	3
Gesamt	9	2	11

Tabelle 18: Cluster Armspannweite/Körperlänge

4 Diskussion

Diese Studie zeigte eine signifikante Zunahme des Aortenwurzeldurchmessers bzw. des Durchmessers der A.asc. bezogen auf die Körperoberfläche bei MFS-PatientInnen im Verlauf von $4,7 \pm 4,7$ Jahren ($M \pm SD$). Auch bestand bei diesen Parametern ein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zudem korrelierte bei MFS-PatientInnen der Aortenwurzeldurchmesser zur Körperoberfläche eng miteinander ($R^2 = 0,81$). Das bestätigte die Annahme, dass bei MFS-PatientInnen der Aortenwurzeldurchmesser normiert auf die Körperoberfläche einen aussagekräftigen Marker für eine Zunahme des Risikos der Dilatation darstellt.

4.1 Vergleich MFS-PatientInnen mit Kontrollgruppe

Der Unterschied im Alter, wenn auch nicht signifikant, ließe sich meiner Meinung nach durch zwei Aspekte erklären. Zunächst durch das Alter beim Erstbesuch der MFS-PatientInnen. Die ersten Symptome erscheinen nicht unmittelbar in der Kindheit, auch im späteren Alter können die ersten Zeichen auftreten, die die PatientInnen dann zu einem Besuch in der Klinik veranlassten. Ein weiterer Grund in dieser Gruppe lag darin, dass die PatientInnen auch Kliniken wechseln. So wurden MFS-PatientInnen, die bereits anderswo in Behandlung waren, nun in einem höheren Alter in dieser Studie als Erstbesuch erfasst. Der zweite Aspekt betraf die Kontrollgruppe. Sie war zunächst einmal keine Gruppe von absolut gesunden Probanden, sondern lediglich eine Gruppe, bei der das MFS ausgeschlossen werden konnte. Damit umfasste sie auch alle PatientInnen, die sich wegen kardialer Probleme in der kinder-kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz behandeln ließen. Ein großer Teil dieser Gruppe wurde aufgrund des Symptoms „Hochwuchs“ mit dem daraus resultierenden Verdacht des MFS an die Abteilung überwiesen. Dieses Symptom wird häufig während der Pubertät entdeckt und daraufhin in diesem Alter untersucht.

Die Geschlechterverteilung zeigte beim MFS mehr betroffene Frauen als Männer. Dieses konnte mehrere Gründe haben. Zunächst waren die MFS-PatientInnen zu bedenken, die aufgrund der Ausschlusskriterien, wie Schwangerschaft oder bereits erfolgte Operation an der Aorta, nicht mitberechnet wurden. Des Weiteren war die Geschlechterverteilung in Österreich leicht weiblich dominiert mit 51 % zu 49 % im Jahr 2015 (119).

Auch nehmen erwachsene Frauen Möglichkeiten der Vorsorgeuntersuchungen in Österreich mit im Schnitt 16,1 % häufiger, als erwachsene Männer mit 12,3 %, wahr (120). Folglich ist die Möglichkeit, ein bisher unbekanntes MFS zu entdecken, bei Frauen eher gegeben. Bei Frauen kommt noch hinzu, dass im Rahmen einer Schwangerschaft ein MFS entdeckt werden kann. Roman et al. zeigten 2016, dass bei Schwangeren mit MFS nur 42 % vor der Schwangerschaft von ihrer Krankheit wussten (110). Auch könnte der deutliche Unterschied in Graz lokal bedingt sein durch den guten Ruf der Abteilung oder die Zufriedenheit der PatientInnen mit dieser Abteilung. Eine Studie von Müller et al. aus Hamburg zeigte diesen deutlichen Geschlechterunterschied bei MFS-PatientInnen nicht (121), eine Studie aus China 2014 von Chiu et al. zeigte eine Präferenz des MFS für Männer (6). Deshalb ging ich davon aus, dass sich hier keine Präferenz des Syndroms zu einem Geschlecht ergab, sondern es sich um eine lokale Besonderheit handelte.

Die Körperverhältnisse von Ober- zu Unterlänge (OL/UL) und Armspannweite zu Körperlänge (AS/KL) waren für das MFS interessant, da sie Symptome darstellen, die auch in den Systemscore der revidierten Genter Nosologie Eingang finden. Dabei gilt für Erwachsene ein vermindertes Verhältnis von Ober- zu Unterlänge ab $< 0,85$ und ein erhöhtes Verhältnis von Armspannweite zu Körpergröße ab $> 1,05$ als pathologisch (39). Für Kinder und Jugendliche gibt es Werte für das Verhältnis von OL/UL in z.B. einer Studie von Turan et al. 2003, mit gesunden türkischen Kindern. Hier beschrieben sie folgende Werte für Jungen: 3 Jahre 1,108; 10 Jahre 0,984; 15 Jahre 0,922 (Untergrenze). Für Mädchen beschrieben sie, dass diese die Werte bereits 1 Jahr früher erreichen und ihren Tiefststand mit 13 Jahren bei einem Verhältnis von 0,946 erreichen (122).

Bei dem Verhältnis von OL/UL ergab sich kein signifikanter Unterschied der Gruppe der MFS-PatientInnen zur Kontrollgruppe. In beiden Gruppen lag der Mittelwert über der Grenze von 0,85 für Erwachsene.

Hier war zu bedenken, dass von den 12 eingeschlossenen Werten der MFS-PatientInnen, 8 von Kindern und Jugendlichen stammen, die nicht unter die Grenzen der revidierten Genter Nosologie fallen. Wenn die Werte für Kinder und Jugendliche nach Turan et al. (122) angenommen werden (pathologisch > 2 Standardabweichungen), waren von den 12 MFS-PatientInnen der Quotient von OL/UL bei 5 MFS-PatientInnen (41,67 %) vermindert. In der Kontrollgruppe waren 8 ProbandInnen (25 %) von 32 mit bekannten Messungen, die einen verminderten Quotienten von OL/UL aufwiesen.

Die 8 pathologischen Werte der Kontrollgruppe konnten dadurch bedingt sein, dass diese dysproportioniert, jedoch herzgesund waren.

Sie konnten durchaus an anderen Krankheiten oder Erkrankungen leiden, mit denen ein vermindertes OL/UL Verhältnis mit einhergeht, z.B. Spondyloepiphysäre Dysplasia tarda (123).

Bei dem Verhältnis von AS/KL zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Hier lag der Mittelwert der MFS-Gruppe an der Schwelle von 1,05 und damit höher als der Mittelwert der Kontrollgruppe. Die hohen Maxima in beiden Gruppen waren bedingt durch ProbandInnen mit jeweils deutlich erhöhter Armspannweite. Auch hier waren von den 15 einbezogenen Werten der MFS-PatientInnen, 8 Werte von Kindern und Jugendlichen enthalten. Deshalb war hier eine Interpretation diese Werte nicht aussagekräftig in Bezug auf die pathologischen Grenzen für Erwachsene.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bzgl. des Aortenwurzeldurchmessers zwischen den MFS-PatientInnen und der Kontrollgruppe. In der Aorta ascendens zeigte sich dieses nicht. Damit bestätigte sich in der Gruppe der MFS-PatientInnen dieser Studie, dass besonders die Aortenwurzel von dieser Krankheit betroffen ist, wie auch bei Judge et al. schon beschrieben (124).

Bei dem Aortenwurzeldurchmesser normiert auf die Körperoberfläche zeigte sich ein hoch signifikanter ($p < 0,001$) Unterschied zwischen beiden Gruppen und ein signifikanter bei der A.asc. bezogen auf die Körperoberfläche. Das unterstützte die Annahme, dass bei MFS-PatientInnen der Aortenwurzeldurchmesser oder der Durchmesser der A.asc. nicht einfach größer war, weil die PatientInnen häufig groß waren, sondern es lag normiert auf die Körperoberfläche eine Vergrößerung der Durchmesser vor.

Die signifikanten Unterschiede von Durchmesser der Aortenwurzel, Durchmesser der A.asc. normiert auf die Körperoberfläche und des Aortenwurzeldurchmessers normiert auf die Körperoberfläche bestätigten die einer Studie von Baumgartner et al. (118).

Mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,81$ konnte man von einer hohen Korrelation des Aortenwurzeldurchmessers bezogen auf die Körperoberfläche bei MFS-PatientInnen ausgehen. In der Kontrollgruppe ergab sich mit $R^2 = 0,57$ eine mittlere Korrelation. Eine Studie von Rozendaal et al. von 1998 zeigte für das MFS bei Kindern nur ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,62$ (125). Dennoch ist hier ein Ansatzpunkt für einen weiteren zu beobachtenden Wert bei MFS-PatientInnen meiner Meinung nach gegeben.

Entlang der Regressionslinie liegende Werte könnten so auf ein für dieses Symptom typisch erhöhtes Verhältnis des Aortenwurzelradius zur KÖF schließen, da dieser auch von der Körperoberfläche abhängig schien. So veröffentlichten bereits Roman et al. 1989 die Normwerttabelle von Durchmesser der Aortenwurzel bezogen auf die Körperoberfläche (36). Es schien plausibel zu sein davon auszugehen, dass eine Erhöhung des Durchmessers > 5 cm nicht allein das Kriterium für eine möglicherweise notwendige Operation darstellte. Am Beispiel der Normwerttabelle von Roman et al. besteht bei einer erwachsenen Person < 40 Jahren mit einer Körperoberfläche von $1,5 \text{ m}^2$ bereits ab einem Aortenwurzelradius von 31 mm eine Erhöhung, mit einem Verhältnis des Aortenwurzelradius zur KÖF von $20,7$. Jemand mit einer Körperoberfläche von $2,3 \text{ m}^2$ und 31 mm im Durchmesser liegt in den Normwertgrenzen, mit einem Verhältnis $12,4$ (36,116). Normwerte für das Verhältnis von Aortenwurzelradius zu Körperoberfläche wurden in der Studie von Kawel-Boehm et al. für erwachsene Männer mit $17,6 + 2,0 \text{ mm/m}^2$ angegeben, für erwachsene Frauen mit $18,8 + 1,9 \text{ mm/m}^2$ (126). Gott et al. gaben zudem in ihrer Studie von 1999 über aortale Operationen an MFS-PatientInnen, mindestens 50 PatientInnen ohne Dissektion und mindestens 20 PatientInnen mit Dissektion an, die einen Aortenwurzelradius $\leq 5 \text{ cm}$ hatten (94).

So schien es mir sinnvoll, das Verhältnis von Aortenwurzelradius bezogen auf die Körperoberfläche mit in die Kontrollen als Parameter einzubeziehen und sich nicht allein auf den Aortenwurzelradius zu beziehen. Zu bedenken bleibt dabei jedoch, dass dieses Verhältnis meiner Meinung nach nicht allein betrachtet werden darf, denn die Körperoberfläche ist eben auch vom Körpergewicht abhängig. So kann sich das Ergebnis verfälschen, wenn jemand nur ausreichend genug zunimmt.

Der signifikante Unterschied im Puls zwischen der Gruppe der MFS-PatientInnen und der Kontrollgruppe ließ sich dadurch erklären, dass einige MFS-PatientInnen zu dem Zeitpunkt bereits medikamentöse Therapien mit Betablockern erhielten, welche eine negativ chronotrope Wirkung haben (127). Von der Kontrollgruppe her, konnte dieser Unterschied auch daher rühren, dass sich in dieser auch PatientInnen mit tachykarden Rhythmusstörungen befinden konnten.

4.2 Vergleich innerhalb der Gruppe der MFS-PatientInnen

4.2.1 Vergleich Erstbesuch – Letztbesuch

Die Dauer des Beobachtungszeitraumes zwischen Erst- und Letztbesuch war mit 2 Monaten bis zu 13 Jahren sehr unterschiedlich. So ergab sich logischerweise ein signifikanter Unterschied im Alter.

Die geringe Zahl von 4 MFS-PatientInnen für die Berechnung des Verhältnisses von OL/UL bzw. AS/KL konnte dadurch bedingt sein, dass diese normalerweise in der kinderendokrinologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinische Universität Graz gemacht wurden.

Im Wilcoxon Test zeigten sich signifikante Unterschiede nicht nur im Alter, sondern auch in der Körperoberfläche und den Verhältnissen von Aortenwurzeldurchmesser bzw. Durchmesser der A.asc. bezogen auf die Körperoberfläche. Auch die Signifikanz im Gewicht und in der Körperoberfläche ergaben sich logischerweise aus dem Wachstum einiger PatientInnen, auch wenn die Größe keine Signifikanz in der Zunahme zeigte. Gerade die signifikanten Unterschiede im Verhältnis von Aortenwurzeldurchmesser bzw. Durchmesser der A.asc. zur Körperoberfläche, wie auch schon zwischen MFS-PatientInnen und der Kontrollgruppe (siehe Kapitel 4.1 Seite 63), legten den Schluss nahe, dass diese Parameter für die weiteren Kontrollen entscheidend sind. Auch Baumgartner et al. stellten in einer Verlaufsstudie mit MFS-PatientInnen signifikante Unterschiede zwischen der ersten Untersuchung und der letzten Untersuchung bei den Werten des Aortenwurzeldurchmesser normiert auf die Körperoberfläche und dem Durchmesser der A.asc. normiert auf die Körperoberfläche fest (44).

Der positive Einfluss von blutdrucksenkenden Medikamenten wurde bereits beschrieben (siehe Kapitel 1.2.3.1, Seite 17). Alle 13 PatientInnen zeigten nach der Formel, publiziert von Campens et al., eine Dilatation der Aortenwurzel (128). In der Gruppe der medikamentös Therapierten waren 6 MFS-PatientInnen beim Erstbesuch minderjährig, beim Letztbesuch immer noch 5. In der Gruppe der nicht Therapierten ist ein/eine PatientIn erwachsen geworden. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme des Mittelwertes des Aortenwurzeldurchmesser bezogen auf die KÖF bei den MFS-PatientInnen mit der medikamentösen Therapie mit Blutdrucksenkern (Betablocker, Sartane).

In der Gruppe der nicht Therapierten lag kein signifikanter Unterschied vor. Dies deutete auf einen ebenfalls positiven Effekt der medikamentösen Therapie in dieser Gruppe von MFS-PatientInnen hin.

4.2.2 Vergleich nach Geschlecht

Zwischen den Geschlechtern zeigte diese Gruppe von MFS-PatientInnen keine signifikanten Unterschiede in den betrachteten Werten. Auch Mueller et al. beschrieben in ihrer 2013 veröffentlichten Studie, keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern innerhalb der Gruppe der MFS-PatientInnen gefunden zu haben (121). Reed et al. zeigten 1993, dass sich beim Aortenwurzeldurchmesser ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen ergab. Bezog man den Aortenwurzeldurchmesser jedoch auf die Körperoberfläche, zeigte sich in dieser Publikation kein Unterschied mehr (129).

Voges et al. beobachteten 2012 bei gesunden Kindern und jungen Erwachsenen ebenfalls keine Geschlechterunterschiede bei Blutdruck, Blutdruckamplitude, Querschnittsfläche der Aorta und Distensibilität (130). Bei gesunden Erwachsenen beschrieben Mao et al. signifikante Unterschiede im Durchmesser der A.asc. bezogen auf Alter und Geschlecht. So nahm dieser mit dem Alter zu und war bei Männern höher (131). Wolak et al. zeigten ebenfalls signifikante Unterschiede, den Durchmesser der A.asc. betreffend, zwischen den beiden Geschlechtern. Allerdings errechnete sich in dieser Studie auch ein signifikanter Altersunterschied (132). Auch Kälsch et al. beobachteten in ihrer 2011 veröffentlichten Studie signifikante Unterschiede mit zunehmendem Alter und zwischen den Geschlechtern, betreffend den Durchmesser der A.asc. und der A.desc., sowie den Verhältnissen von Durchmesser der A.asc. normiert auf die Körperoberfläche und dem Durchmesser der A.desc. normiert auf die Körperoberfläche (133).

Meijboom et al. beschrieben, dass es einen Geschlechterunterschied gibt, was die Geschwindigkeit der Zunahme des Aortenwurzeldurchmessers betrifft. So zeigten alterskorrigiert 15 % der Männer und nur 11 % der Frauen einen schnellen Zuwachs der Aortenwurzel und hatten damit ein erhöhtes Risiko für eine Dissektion (134).

Interessant war an der Studie von Reed et al. von 1993 zudem, dass neben den Geschlechtern, sich diese auch noch nach Hautfarbe unterschieden. Hier zeigten sich zwischen dunkelhäutigen und hellhäutigen PatientInnen signifikante Unterschiede, sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen. Betrachtete man die Aortenwurzeldurchmesser bezogen auf die Körperoberflächen, so zeigten diese keine signifikanten Unterschiede mehr (129).

Die Gruppe dieser Studie deutete nicht auf einen geschlechterpräferierenden Krankheitsverlauf hin. Es zeigten sich auch in anderen Studien keine Hinweise darauf, dass ein Geschlecht von der Krankheit öfter betroffen war. Nicht ganz eindeutig verhält es sich mit dem Verlauf des MFS zwischen den Geschlechtern, bezogen auf den Aortenwurzeldurchmesser oder den auf die Körperoberfläche normierten Aortenwurzeldurchmesser.

4.3 Distensibilität, Stiffness Index beta und Cluster-Analyse

Da es sich beim MFS um eine Krankheit des Bindegewebes handelt, von der die Mikrofibrillen betroffen sind (11), ist es sinnvoll, verschiedene Elastizitätswerte der Aorta zu betrachten. Für diese Arbeit wurden die Distensibilität und der Stiffness Index β gewählt. Die aortale Distensibilität beschreibt die relative Änderung der Querschnittsfläche der Aorta in Systole und Diastole bezogen auf die Druckamplitude von systolischem und diastolischem Blutdruck (Formel siehe Kapitel 1.2.1.2 Seite 12) (135). Sie bildet einen möglichen darstellenden Wert für die Dehnbarkeit der Aorta. Dabei hängt die Distensibilität vom Ausdehnungsdruck ab und sinkt exponentiell mit steigendem Druck (136).

Der aortale Stiffness Index β ist das Verhältnis von logarithmischen Quotienten des systolischen und diastolischen Blutdrucks zur relativen Änderung des Durchmessers der Aorta während des Herzzyklus (Formel siehe Kapitel 1.2.1.2 Seite 12) (135). Er bildet einen dimensionslosen Wert für die Steifheit der Aorta. Er gilt als druckunabhängiger Wert (136). Distensibilität und Stiffness Index β verhalten sich aufgrund ihrer mathematischen Formel gegenläufig. Das bedeutet, dass eine Abnahme der Distensibilität bzw. eine Zunahme des Stiffness Index β auf einen Elastizitätsverlust hinweisen.

In dieser Arbeit zeigten sich bei insgesamt 19 Erstmessungen, an der kinder-kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz, in der A.asc. eine Distensibilität von $43,3 \pm 30,2 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ bei 17 MFS-PatientInnen. Bei zwei PatientInnen lagen keine entsprechenden Bilder der A.asc. vor. Die relativ hohe Standardabweichung war darauf zurückzuführen, dass sich bei den Berechnungen ein extrem hoher Wert von $138 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ ergeben hat. Er könnte sich durch die relativ geringe Blutdruckamplitude mit einer Differenz von 29 mmHg erklären. Bei einer Differenz von 45 mmHg wäre hierbei ein Distensibilitätswert von $94 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ errechnet worden. Mit dem Mittelwert von $43,3 \pm 30,2 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ lag die Gesamtgruppe der MFS-PatientInnen unter dem Normalbereich, der sich in verschiedenen Publikationen von 56 ± 14 bis $62 \pm 24 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ (44,118,137,138) bis zu einem Mittelwert von $75 \pm 7,5 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ bei Kindern (136) erstreckte. Allerdings war der Mittelwert nicht so niedrig wie bei den MFS-PatientInnen in den Publikationen von Hirata et al. 1991 mit $29 \pm 13 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$, Jeremy et al. 1994 mit $26 \pm 13 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$, und Baumgartner et al. 2005 mit $29 \pm 21 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ und 2006 mit $32,8 \pm 23,2 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$. Das konnte nun verschiedene Ursachen haben. So lagen bei Jeremy et al. und Hirata et al. die Mittelwerte des Alters deutlich höher mit $26,0 \pm 12$ und $26,1 \pm 7,2$ Jahren als bei Baumgartner et al. (2005 und 2006) und dieser Arbeit mit $17,4 \pm 11,1$ Jahren, $17,7 \pm 9,5$ und $18,1 \pm 11,0$ Jahren (44,118,137,138). Der Unterschied im Alter war deswegen bemerkenswert, da Jeremy et al. zudem zeigen konnten, dass die Distensibilität mit dem Alter ebenfalls abnimmt (137). Zu bedenken bleiben auch die unterschiedlichen Krankheitsstadien der PatientInnen selbst. Dadurch, dass jeder/jede PatientIn individuell in seinem/ihrer Krankheitsverlauf bleibt, differieren auch die beobachteten PatientInnengruppen aufgrund der geringen Zahl der Betroffenen. Als dritter Punkt war noch anzumerken, dass nicht alle Publikationen für die Berechnung der Distensibilität die Änderung der Querschnittsfläche verwenden, sondern manche den Durchmesser, gleichwohl dieser Unterschied unter der Annahme einer meist kreisrunden Aortenquerschnittsfläche sehr gering ausfällt.

Selbiges galt auch für die Distensibilitätswerte der A.desc. Hier wurde in dieser Arbeit ein Mittelwert von $60,4 \pm 27,2 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ (n=19) festgestellt. Es gab ebenfalls einen Ausreißer. Dort lag der Wert bei $128 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ bei einem Druckunterschied von 30 mmHg. Diesen vergrößert auf ebenfalls 45 mmHg, hätte sich ein Wert von $71 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ errechnet. Hier zeigten sich Mittelwerte von $52,6 \pm 7,5 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ bis $77 \pm 25 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ als Normalwerte in verschiedenen Publikationen (44,118,136,138).

Eher passend zum Mittelwert des Alters zeigten sich in den beiden Studien von Baumgartner et al. die Mittelwerte der Kontrollgruppen mit $63,3 \pm 27,5 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ und $65 \pm 30 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$, während die der MFS-PatientInnen dort mit $48,6 \pm 28,2 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ und $43 \pm 21 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ angegeben wurden (44,118). So würde ich den Wert die MFS-Gruppe dieser Arbeit eher den Normalwerten zuordnen.

Neben der Blutdruckmessung als mögliche Fehlerquelle ergab sich aus der Formel noch die Erfassung des Durchmessers. Dieser war beim TTE stark von dem Untersucher/ der Untersucherin abhängig. Sowohl das Können, die Messmethode und auch die physischen Gegebenheiten der PatientInnen haben Einfluss darauf, insbesondere Thoraxdeformitäten können die echokardiographische Anlotung der Aorta erschweren.

Auch die Speichermethode des verwendeten Ultraschallgerätes hat Einfluss auf die Bildqualität und die spätere Auswertung daraus.

Der Stiffness Index β berechnete sich bei den MFS-PatientInnen dieser Arbeit mit $5,9 \pm 3,0$ für die A.asc. (n=17). Hier reichten die Mittelwerte der Kontrollgruppen verschiedener Publikationen von $2,8 \pm 0,6$ bis $5,9 \pm 2,2$ und für MFS-PatientInnen von $6,2 \pm 2,6$ bis $10,9 \pm 5,6$ (44,118,137–139). So gesehen, zeigte sich auch bereits in der hier beobachteten Gruppe eine Zunahme der Steifheit der A.asc., da der Mittelwert der MFS-PatientInnen sich zwischen denen der Normalwerte und den Werten der MFS-PatientInnen der Publikationen bewegte (44,118,137–139). Bei der A.desc. errechnete sich in der Gruppe dieser Studie ein Wert von $4,0 \pm 1,7$ (n=19). Mit diesem schien die A.desc. noch nicht deutlich von einer Zunahme der Steifheit betroffen zu sein, wenn man folgende Werte dazu vergleicht: Kontrollgruppen Mittelwerte von $3,2 \pm 1,0$ bis $4,9 \pm 0,6$ und MFS-PatientInnen von $5,5 \pm 4,9$ bis $7,2 \pm 1,3$ (44,118,138,139). Auch für den Stiffness Index β , wie für die Distensibilität, galten die Unterschiede bezüglich des Alters und der Zusammensetzung der Gruppe. Berechnungen des Stiffness Index β von Adams et al. aus dem Jahr 1995 mit einem 0,95 Tesla MRT zeigten deutlichere Unterschiede. So lagen die Mittelwerte bei der Kontrollgruppe bei 5,8 in der A.asc. und 5,8 in der A.desc. Die Werte der Gruppe der MFS-PatientInnen zeigten noch größere Unterschiede mit Mittelwerten von 112,8 in der A.asc. und 50,2 in der A.desc. (43). Diese Werte konnten einerseits durch unterschiedliche Messmöglichkeit von MRT und TTE verursacht worden sein. Jedoch schien mir diese Möglichkeit als alleinige Begründung für Normalwerte zu gelten. Die deutliche Abweichung des Stiffness Index β der MFS-PatientInnen war zusätzlich dadurch möglich, dass von den 12 einbezogenen MFS-PatientInnen bei Adams et al. der Mittelwert des Alters bei

34,1 Jahren lag (43). Grundsätzlich bietet das MRT meiner Meinung nach eine gute Möglichkeit, Distensibilität und Stiffness Index β besser zu messen, da Schallbeeinträchtigungen wie z.B. Thoraxdeformität und echokardiographisches Können des Untersuchers/der Untersucherin hier keinen Einfluss auf die Messergebnisse haben. So beschrieben auch Nejatian et al. 2015 mit dem MRT eine bessere Reproduzierbarkeit der Messungen bei Aortopathien gegenüber der TTE zu haben (140).

Dagegen zu bedenken bleiben das Können der radiologischen UntersucherInnen und die Compliance des Patient/ der Patientin während der kardialen MRT-Untersuchung selbst, sowie die schlechtere Verfügbarkeit des MRT und die schlechtere räumliche Auflösung gegenüber dem ultraschallbasierten Verfahren.

Wie auch bei der Distensibilität waren aufgrund der Formel, neben den bereits erwähnten Problemen der TTE, auch die Messmethode, sowie Messungenauigkeiten bei der Blutdruckmessung und das verwendete Ultraschallgerät, Fehlerquellen.

De Wit et al. beschrieben 2013 in ihrer Studie den Zusammenhang von Stiffness Index β und Aortenwurzeldilatationsrate bei Aortopathien. So zeigte sich bei erhöhtem Stiffness Index β eine geringere Wachstumsrate der Aortendilatationen, als bei normalem Stiffness Index β . Ihrer Meinung nach handelte es sich beim steigenden Stiffness Index β um einen Heilungsversuch der Aorta, um eine stabile Geometrie zu erhalten (141). Dabei schien es sich um ein Plateau zu handeln, einen Bereich, in dem der bereits erhöhte Stiffness Index β , weiter zunehmend nur zu einer geringen Zunahme der Dilatation führt. Bei normalem Stiffness Index β hingegen nahm die Dilatation mit steigendem Stiffness Index β erst einmal bis zu diesem Plateau zu. Auch nach diesem würde mit weiter steigendem Stiffness Index β , auch mit einer weiteren größeren Zunahme der Aortendilatation zu rechnen sein.

Wichtig schien der Stiffness Index β zu werden, wenn man die Studie von Prakash et al. von 2015 berücksichtigt. Sie beschrieben bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Bindegewebserkrankungen einen Zusammenhang von erhöhtem Stiffness Index β und der Rate von Aortendilatation und chirurgischem Ersatz der Aortenwurzel (142).

Wie auch beim MFS selbst zeigte sich keine Geschlechterdifferenz bezogen auf die Distensibilität und den Stiffness Index β der A.asc. und A.desc. in dieser Gruppe von MFS-PatientInnen.

Grundsätzlich sind hormonell bedingt Unterschiede in Distensibilität und Stiffness Index β zwischen den Geschlechtern möglich. So zeigten Hougaku et al., dass bei Männern mit einem hohen Serumtestosteronspiegel ein niedrigerer Stiffness Index β assoziiert war, welches ihrer Meinung nach auf dem Blutdruck und der Änderung des Durchmesser des Gefäßes beruhen (143). Bei Frauen zeigte sich eine deutliche Steigerung der Distensibilität im letzten Trimenon der Schwangerschaft gegenüber der postpartalen Phase. Dieses war assoziiert mit einem deutlichen Anstieg der Hormone Östrogen und Progesteron (144). Durch die Hormonschwankungen des normalen menstruellen Zyklus ergaben sich nach Willekes et al. keine Einflüsse auf die Arterien (145). Neben diesen geschlechterspezifischen hormonellen Einflüssen auf die Elastizität der Arterien, beeinträchtigte nach Singhal et al. auch ein erhöhtes Level an Leptin die Distensibilität (146). Eine Studie von Pitsavos et al. von 1998 konnte eine reduzierte Distensibilität und einen erhöhten Stiffness Index β auch bei PatientInnen mit einer familiären Hypercholesterinämie feststellen (147). Dernellis et al. zeigten, dass PatientInnen mit Hypothyreose bei normalem Blutdruck, sowie Hypertoniker einen erhöhten Stiffness Index β aufwiesen (148). In wie weit hormonelle Differenzen zwischen den MFS-PatientInnen Einfluss genommen haben, kann an dieser Stelle nicht geklärt werden.

Der Verlauf von Distensibilität und Stiffness Index β wurde anhand von Werten von 10 MFS-PatientInnen betrachtet. Alle waren zumindest einmal an der Medizinischen Universität Graz im Zeitraum vom 01.10.2015 bis 28.02.2017 zur Untersuchung. 5 PatientInnen davon waren auch ein zweites Mal zur Untersuchung an der kinder-kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz, von den anderen 5 MFS-PatientInnen wurden Vorwerte von der Medizinischen Universität Innsbruck für die Verlaufsanalyse zusätzlich herangezogen. Dadurch lagen die Messabstände zwischen erster Messung und letzter Messung zwischen 2 Monaten und 9 Jahren.

Betrachtete man die Mittelwerte aller Messungen, so zeigte sich in der A.asc. ein Trend zur Abnahme der Distensibilität und zur Zunahme des Stiffness Index β .

Die PatientInnen 2 und 10 zeigten einen umgekehrten Verlauf, mit einer Zunahme der Distensibilität. Bei PatientIn 2 zeigte sich zudem eine Zunahme des Stiffness Index β , PatientIn 10 eine Abnahme. Diese könnte durch die verhältnismäßig großen Blutdruckdifferenzen bei der ersten Messung von 54 mmHg (PatientIn 2) bzw. 56 mmHg (PatientIn 10, Zwischenmessung) bedingt sein. Bei der letzten Messung lagen die Blutdruckdifferenzen bei 48 mmHg (PatientIn 2) bzw. 38 mmHg (PatientIn 10). Nach der Formel für die Distensibilität steigt diese mit abnehmender Blutdruckdifferenz (Formel siehe Kapitel 1.2.1.2 Seite 12). Zudem ist eine Abweichung von $\pm 15 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ bei der Messung möglich. Bei PatientIn 10 war bei der ersten Messung in den Unterlagen der Medizinischen Universität Innsbruck für die A.asc. keine Distensibilität und kein Stiffness Index β angeben.

In der A.desc. zeigte sich ebenfalls ein Trend bei der Distensibilität zur Abnahme und beim Stiffness Index β zur Zunahme des jeweiligen Mittelwertes. Auffallend waren hier die PatientInnen 3, 9 und 10. Bei den PatientInnen 9 und 10 könnte die tolerierte Abweichung $\pm 15 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ (Distensibilität) durch die Messungen, ebenso wie die relativ erhöhte Blutdruckamplitude von 53 mmHg (PatientIn 9) bzw. 56 mmHg (PatientIn 10) zu dem Knick in der Zwischenmessung führen. Bei PatientIn 3 zeigte sich in der im M-Mode Bild eine schlechte echokardiographische Anlotung der A.desc. bei der ersten Messung, wodurch sich ein schlechtes Bild für die Messung ergeben hat.

Bei PatientIn 4 zeigte sich interessanter Weise, entgegen dem bei dem MFS erwartenden Trend, eine Zunahme der Distensibilität und eine Abnahme des Stiffness Indexes β . Allerdings zeigten sich keine deutlichen Anzeichen, dass es Fehlerquellen in der Berechnung hätte geben können. Es könnte sich jedoch tatsächlich eine Verbesserung der Aortenelastizität ergeben haben. Kakiyama et al. beschrieben 2005 die Möglichkeit, durch Sport eine Verbesserung der Elastizität, zumindest bei jungen Männern, erzielt haben zu können (149). Eine solche Möglichkeit könnte hier ebenso bestanden haben, zumal die Werte der Distensibilität mit einem Wachstum von 40 auf $49 \text{ kPa}^{-1} \cdot 10^{-3}$ nicht weit auseinandergehen.

Dass die Beobachtung der Elastizitätswerte und des Aortenwurzeldurchmesser grundsätzlich jährlich sinnvoll erscheint, erklärten bereits auch Nollen et al. in ihrer Studie von 2004 (42).

Es erschien sinnvoll, herauszufinden, ob es verschiedene Gruppen von MFS-PatientInnen gibt, weshalb eine Clusteranalyse durchgeführt wurde. Hierbei wurden die Cluster mit den Werten der Distensibilität der A.asc. und A.desc. von 15 MFS-PatientInnen gebildet. Herausgenommen wurden die zwei bereits beschriebenen Ausreißer, sowie die zwei PatientInnen bei denen keine geeigneten Bilder der A.asc. vorlagen.

Es ergaben sich dann 3 Cluster. Cluster 1 enthielt 7 PatientInnen mit erniedrigten Distensibilitätswerten in A.asc. und A.desc. Er zeigte zudem leicht erhöhte Werte des Stiffness Index β in beiden Abschnitten. Auch der auf die Körperoberfläche normierte Aortenwurzeldurchmesser war sehr deutlich erhöht. Cluster 2 bestand aus 4 PatientInnen mit erniedrigten Distensibilitätswerten in der A.asc. und normalen in der A.desc. Entsprechend zeigte sich der Stiffness Index β in der A.asc. erhöht und in der A.desc. ebenfalls normal. Der normierte Aortenwurzeldurchmesser war hier deutlich niedriger als im Cluster 1 und bewegte sich mit einem Mittelwert zwischen den von Baumgartner et al. publizierten Werten für die MFS-PatientInnen und denen der Kontrollgruppe (44,118). Cluster 3 zeigte leicht erniedrigte Distensibilitätswerte in der A.asc. und normale in der A.desc. Hier beobachtete sich im Stiffness Index β eine leichte Zunahme in der A.asc. und sogar erniedrigte Werte in der A.desc. Der normierte Aortenwurzeldurchmesser bewegte sich auch hier zwischen den von Baumgartner et al. publizierten Werten der MFS-PatientInnen und der Kontrollgruppe mit einer Tendenz zur Kontrollgruppe (44,118). Trotz der Erhöhung des Verhältnisses von Aortenwurzeldurchmesser zu Körperoberfläche in Cluster 1 war dieser Wert nicht signifikant unterschiedlich zu denen in Cluster 2 und 3. Auch ließen sich in dieser Arbeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Clustern zeigen was Geschlecht, Mutation, Ektopia lentis, Mitralklappenprolaps, Myopie, Thoraxdeformität, Gesichtsmerkmale, Handgelenkszeichen, Striae cutis, Skoliose, Verhältnis Oberlänge/Untperlänge und Verhältnis Armspannweite/Körperlänge betrifft. Trotz fehlender Signifikanz fiel auf, dass 50 % der PatientInnen, die keine Ektopia lentis hatten, in Cluster 1 zu finden waren, ebenso mehr als 50 % der PatientInnen mit einem positiven Steinberg- **und** Murdoch-Zeichen. Auffallend war auch, dass von den PatientInnen mit Mitralklappenprolaps keiner in Cluster 3 zu finden war.

Ob die Cluster-Analyse eine sinnvolle Art darstellt, die MFS-PatientInnen in Gruppen einzuteilen, um der einen oder anderen Gruppe zusätzliche Untersuchungstermine oder frühzeitigere Therapieänderungen zukommen zu lassen, lässt sich mit dieser Arbeit nicht klären. Es bleibt meiner Meinung nach jedoch zu bedenken, dass Baumgartner et al. in ihrer Cluster-Analyse von MFS-PatientInnen 2006 einen Cluster ausmachen konnten, bei dem 50 % derjenigen, die sich nach der Untersuchung einem Aortenwurzelersatz unterzogen aus jenem Cluster mit schweren Wandveränderungen der A.asc. und A.desc. kamen. Aus einem Cluster mit sehr milden Wandveränderungen musste sich einer nach der Untersuchung einer Operation unterziehen (44).

Ich denke, dass für eine bessere Aussage, eine größere PatientInnenzahl nötig ist, um eine sinnvolle Cluster-Analyse durchführen zu können, als uns für die Diplomarbeit zu Verfügung stand.

Zusätzlich bleibt zu sagen, dass das vaskuläre Altern, zu dem die Abnahme der Distensibilität und Zunahme des Stiffness Index β zählen, durch kardiovaskuläre Risikofaktoren beschleunigt wird (150). Die Aorta besteht zudem, neben Kollagen auch aus Elastin. Dieses nimmt mit dem Alter ebenfalls ab, wie Spina et al. 1983 zeigten (151). Beide Fasern sind wichtig für die Mechanik der Gefäße (152). Beim MFS handelt es sich um eine Krankheit, die die Mikrofibrillen des Kollagens betrifft (11); inwieweit eine Änderung des Elastins hier Einfluss auf die Werte der MFS-PatientInnen hatte, konnte die Studie nicht klären.

Es zeigte sich, dass nicht allein das MFS einen Einfluss auf die Distensibilität und den Stiffness Index β hat, sondern auch altersbedingte Veränderungen die Elastizität der Aorta beeinflussen. Dennoch scheinen diese altersbezogenen Veränderungen nicht dasselbe Ausmaß zu haben wie das Syndrom. Deshalb sollte meiner Meinung nach, die Elastizität weiterhin für das Fortschreiten berücksichtigt werden.

4.4 Limitationen

Limitationen dieser Arbeit ergaben sich durch die geringe Zahl der MFS-PatientInnen mit 26 in den Vergleichen mit der Kontrollgruppe und 19 bei den Berechnungen von aortaler Distensibilität und Stiffness Index β .

Des Weiteren bleibt zu bedenken, dass es sich bei der Kontrollgruppe nicht immer um gesunde ProbandInnen handelte, sondern einige ein anderes Problem des kardiovaskulären Systems hatten, wie Beispiele aus den Differentialdiagnosen zeigen (siehe Kapitel 1.2.2 Seiten 12 - 17). Zudem handelte es sich nicht um eine von den Grundkonstellationen wie Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht, angepasste Gruppe.

Auch bei den Messungen bei den PatientInnen ergaben sich Limitationen, die dadurch bedingt waren, dass gerade Messungen, wie Blutdruck oder eine echokardiographische Untersuchung, bei Neugeborenen und Kleinkindern häufig nicht unter optimalen ruhigen Bedingungen durchgeführt werden konnten. Auch durch die bei den PatientInnen körperlich bedingten Gegebenheiten, z.B. Thoraxdeformitäten, konnten Untersuchungsmöglichkeiten eingeschränkt sein. Dadurch konnte es zu Messungenauigkeiten kommen.

Andere Faktoren, die eine Dissektion begünstigen, wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. So zeigten Beller et al. in ihrer Studie von 2004, dass auch die Bewegung des Herzens und damit der Aortenwurzel longitudinalen Stress für die A.asc. bedeutet und so einen weiteren Risikofaktor für eine Dissektion darstellt (153).

4.5 Conclusio

Der Aortenwurzeldurchmesser normiert auf die Körperoberfläche zeigte sich bei MFS-PatientInnen mit signifikanten Unterschieden, sowohl gegenüber der Kontrollgruppe als auch im individuellen Verlauf der Krankheit. Somit stellt dieser meiner Meinung nach einen Wert dar, der sinnvollerweise neben dem Aortenwurzeldurchmesser ebenfalls für Therapieüberlegungen mit einbezogen werden sollte. So beschrieben McDonald et al., dass sie es bei bereits Aortenklappenoperierten für sinnvoll erachten, eine Aortenwurzelersatzoperation bereits ab einem Verhältnis des Durchmessers zur Körperoberfläche von 24 mm/m^2 anzustreben (154).

Die Elastizitätswerte Distensibilität und Stiffness Index β bieten weitere Möglichkeiten für Therapieplanungen. Ihre Analyse in Clustern eröffnet die Möglichkeit, diese Planungen individueller für die MFS-PatientInnen zu gestalten. Hierfür wird jedoch eine größere Gruppe an MFS-PatientInnen nötig sein, um eine bessere Aussagekraft zu erhalten.

Literaturverzeichnis

1. Groth KA, Hove H, Kyhl K, Folkestad L, Gaustadnes M, Vejlstrup N, et al. Prevalence, incidence, and age at diagnosis in Marfan Syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:153–162.
2. Lynas MA. Marfan's Syndrome in Northern Ireland: An account of thirteen families. *Ann Hum Genet.* 1958;22:289–309.
3. Sun Q Bin, Zhang KZ, Cheng TO, Li SL, Lu BX, Zhang Z Bin, et al. Marfan syndrome in China: A collective review of 564 cases among 98 families. Vol. 120, *American Heart Journal.* 1990. 934–948.
4. Gray JR, Bridges AB, Faed MJ, Pringle T, Baines P, Dean J, et al. Ascertainment and severity of Marfan syndrome in a Scottish population. *J Med Genet.* 1994;31:51–54.
5. Fuchs J. Marfan syndrome and other systemic disorders with congenital ectopia lentis. A Danish national survey. *Acta Paediatr.* 1997;86:947–952.
6. Chiu H-H, Wu M-H, Chen H-C, Kao F-Y, Huang S-K. Epidemiological profile of Marfan syndrome in a general population: a national database study. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:34–42.
7. Gene: ADH5 (ENSG00000197894) - Summary - Homo sapiens - Ensembl genome browser 85 [Internet]. Available from:
http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?g=ENSG00000166147;r=15:48408306-48645849
8. Pepe G, Giusti B, Sticchi E, Abbate R, Gensini GF, Nistri S. Marfan syndrome: current perspectives. *Appl Clin Genet.* 2016;9:55–65.
9. FBN1 fibrillin 1 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Available from:
<http://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1pubmed.han.medunigraz.at/gene/2200>
10. Collod-Bérout G, Le Bourdelles S, Ades L, Ala-Kokko L, Booms P, Boxer M, et al. Update of the UMD-FBN1 mutation database and creation of an FBN1 polymorphism database. Vol. 22, *Human Mutation.* 2003. 199–208.
11. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol.* 1986;103:2499–2509.
12. Kielty CM, Shuttleworth CA. The role of calcium in the organization of fibrillin microfibrils. *FEBS Lett.* 1993;336:323–326.
13. Jones JA, Ikonomidis JS. The Pathogenesis of Aortopathy in Marfan Syndrome and Related Diseases. *Curr Cardiol Rep.* 2010;12:99–107.

14. Murken JD, Grimm T, Holinski-Feder E. Taschenlehrbuch Humangenetik. 7. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2006. 598 p.
15. Robinson PN, Booms P, Katzke S, Ladewig M, Neumann L, Palz M, et al. Mutations of FBN1 and genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome and related fibrillinopathies. Vol. 20, Human Mutation. 2002. 153–161.
16. Franken R, Den Hartog AW, Radonic T, Micha D, Maugeri A, Van Dijk FS, et al. Beneficial Outcome of Losartan Therapy Depends on Type of FBN1 Mutation in Marfan Syndrome. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8:383–388.
17. Robinson PN, Arteaga-Solis E, Baldock C, Collod-Bérout G, Booms P, De Paepe A, et al. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet*. 2006;43:769–787.
18. Ramirez F, Pereira L. The fibrillins. *Int J Biochem Cell Biol*. 1999;31:255–9.
19. Booms P, Ney A, Barthel F, Moroy G, Counsell D, Gille C, et al. A fibrillin-1-fragment containing the elastin-binding-protein GxxPG consensus sequence upregulates matrix metalloproteinase-1: Biochemical and computational analysis. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;40:234–246.
20. Ma M, Li Z, Wang DW, Wei X. Next-generation sequencing identifies novel mutations in the FBN1 gene for two Chinese families with Marfan syndrome. *Mol Med Rep*. 2016;14:151–158.
21. Ramirez F, Dietz HC. Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev*. 2007;17:252–258.
22. Akhurst RJ, Hata A. Targeting the TGF β signalling pathway in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:790–811.
23. Siegel PM, Massagué J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF-beta in homeostasis and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:807–821.
24. Marfan A. Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l’allongement des os avec un certain degré d’amincissement. *Bull Med Hop Paris*. Paris: Impr. Maretheux; 1896. 220-226
25. Hecht F, Beals RK. “New” syndrome of congenital contractural arachnodactyly originally described by Marfan in 1896. *Pediatrics*. 1972;49:574–579.
26. Börger F. Über zwei Fälle von Arachnodaktylie. *Z Kinderheilkd*. 1914;12:161–84.
27. McKusick VA. Heritable disorders of connective tissue: III. The marfan syndrome. *J Chronic Dis*. 1955;2:609–644.

28. McKusick VA. The Cardiovascular Aspects of Marfan's Syndrome: A Heritable Disorder of Connective Tissue. *Circulation*. 1955;11:321–342.
29. Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, et al. *International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue*, Berlin, 1986. *Am J Med Genet*. 1988;29:581–594.
30. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RCM, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Vol. 62, *American Journal of Medical Genetics*. 1996. 417–426.
31. Dean JCS. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*. 2007;15:724–733.
32. Kodolitsch Y Von, De Backer J, Schüler H, Bannas P, Behzadi C, Bernhardt AM, et al. Perspectives on the revised ghent criteria for the diagnosis of marfan syndrome. *Appl Clin Genet*. 2015;8:137–155.
33. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476–485.
34. Hiratzka L, Bakris G, Beckman J, Bersin R, Carr V, Casey DJ, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, A. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:27–129.
35. Muraru D, Maffessanti F, Kocabay G, Peluso D, Bianco LD, Piasentini E, et al. Ascending aorta diameters measured by echocardiography using both leading edge-to-leading edge and inner edge-to-inner edge conventions in healthy volunteers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:415–422.
36. Roman MJD, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*. 1989;64:507–512.
37. Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Et.al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiograph. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440–1463.

38. Rodríguez-Palomares JF, Teixidó-Tura G, Galuppo V, Cuéllar H, Laynez A, Gutiérrez L, et al. Multimodality Assessment of Ascending Aortic Diameters: Comparison of Different Measurement Methods. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29:819–826.
39. Bannas P, Rybczynski M, Sheikhzadeh S, Von Kodolitsch Y, Derlin T, Yamamura J, et al. Comparison of Cine-MRI and Transthoracic Echocardiography for the Assessment of Aortic Root Diameters in Patients with Suspected Marfan Syndrome. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren.* 2015;187:1022–1028.
40. Potthast S, Mitsumori L, Stanescu LA, Richardson ML, Branch K, Dubinsky TJ, et al. Measuring aortic diameter with different MR techniques: Comparison of three-dimensional (3D) navigated steady-state free-precession (SSFP), 3D contrast-enhanced magnetic resonance angiography (CE-MRA), 2D T2 black blood, and 2D cine SSFP. *J Magn Reson Imaging.* 2010;31:177–184.
41. Gautier M, Detaint D, Fermanian C, Aegerter P, Delorme G, Arnoult F, et al. Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol.* 2010;105:888–894.
42. Nollen GJ, Groenink M, Tijssen JGP, Van Der Wall EE, Mulder BJM. Aortic stiffness and diameter predict progressive aortic dilatation in patients with Marfan syndrome. *Eur Heart J.* 2004;25:1146–1152.
43. Adams JN, Brooks M, Redpath TW, Smith FW, Dean J, Gray J, et al. Aortic distensibility and stiffness index measured by magnetic resonance imaging in patients with Marfan's syndrome. *Br Heart J.* 1995;73:265–269.
44. Baumgartner D, Baumgartner C, Schermer E, Engl G, Schweigmann U, Mátyás G, et al. Different patterns of aortic wall elasticity in patients with Marfan syndrome: a noninvasive follow-up study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:811–819.
45. Van Hemelrijk C, Renard M, Loeys B. The Loeys-Dietz syndrome: an update for the clinician. *Curr Opin Cardiol.* 2010;25:546–551.
46. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet.* 2005;37:275–281.
47. Singh KK, Rommel K, Mishra A, Karck M, Haverich A, Schmidtke J, et al. TGFBR1 and TGFBR2 mutations in patients with features of Marfan syndrome and Loeys-Dietz syndrome. *Hum Mutat.* 2006;27:770–777.

48. van de Laar IMBH, Oldenburg RA, Pals G, Roos-Hesselink JW, de Graaf BM, Verhagen JMA, et al. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet.* 2011 Feb 9;43:121–126.
49. Van Der Linde D, Verhagen HJM, Moelker A, Van De Laar IMBH, Van Herzele I, De Backer J, et al. Aneurysm-osteoarthritis syndrome with visceral and iliac artery aneurysms. *J Vasc Surg.* 2013;57:96–102.
50. van de Laar IMBH, Oldenburg RA, Pals G, Roos-Hesselink JW, de Graaf BM, Verhagen JMA, et al. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet.* 2011;43:121–126.
51. Courtois A, Coppieters W, Bours V, Defraigne JO, Colige A, Sakalihasan N. A novel SMAD3 mutation caused multiple aneurysms in a patient without osteoarthritis symptoms. *Eur J Med Genet.* 2017;60:228–231.
52. Lindsay ME, Schepers D, Bolar NA, Doyle JJ, Gallo E, Fert-Bober J, et al. Loss-of-function mutations in TGFB2 cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm. *Nat Genet.* 2012;44:922–927.
53. Fontana P, Genesio R, Casertano A, Cappuccio G, Mormile A, Nitsch L, et al. Loeys-Dietz syndrome type 4, caused by chromothripsis, involving the TGFB2 gene. *Gene.* 2014;538:69–73.
54. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet.* 1998;77:31–7.
55. De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet.* 2012;82:1–11.
56. Rombaut L, De Paepe A, Malfait F, Cools A, Calders P. Joint position sense and vibratory perception sense in patients with Ehlers-Danlos syndrome type III (hypermobility type). *Clin Rheumatol.* 2010;29:289–295.
57. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos Syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med.* 2000;342:673–680.
58. Grealley MT. Shprintzen-Goldberg Syndrome. *GeneReviews*(®). 1993.
59. Janecke AR, Li B, Boehm M, Krabichler B, Rohrbach M, Müller T, et al. The phenotype of the musculocontractural type of Ehlers-Danlos syndrome due to CHST14 mutations. *Am J Med Genet Part A.* 2016;170:103–115.

60. Colige A, Sieron AL, Li SW, Schwarze U, Petty E, Wertelecki W, et al. Human Ehlers-Danlos syndrome type VII C and bovine dermatosparaxis are caused by mutations in the procollagen I N-proteinase gene. *Am J Hum Genet.* 1999;65:308–317.
61. ADAMTS2 ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 2 [Homo sapiens (human)] [Internet]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9509>
62. Rippe M, De Backer J, Kutsche K, Mosquera LM, Schüler H, Rybczynski M, et al. Mitral valve prolapse syndrome and MASS phenotype: Stability of aortic dilatation but progression of mitral valve prolapse. *IJC Hear Vasc.* 2016;10:39–46.
63. Pyeritz RE. Marfan syndrome and related disorders. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:335–336.
64. Yang GX, Chu MF, Zhai XL, Zhao JL. A novel FBN1 mutation in a Chinese family with isolated ectopia lentis. *Mol Vis.* 2012;18:945–950.
65. Zhai Y, Wang W, Zhu Y-N, Li J-Y, Yu Y-H, Lai K-R, et al. A novel FBN1 missense mutation (p.C102Y) associated with ectopia lentis syndrome in a Chinese family. *Int J Ophthalmol.* 2015;8:855–859.
66. Anders S, Said S, Schulz F, Püschel K. Mitral valve prolapse syndrome as cause of sudden death in young adults. *Forensic Sci Int.* 2007;171:127–130.
67. Freed LA, Acierno JS, Dai D, Leyne M, Marshall JE, Nesta F, et al. A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4. *Am J Hum Genet.* 2003;72:1551–1559.
68. Viljoen D. Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome). *J Med Genet.* 1994;31:640–643.
69. Jurko A, Krsiakova J, Minarik M, Tonhajzerova I. Congenital contractural arachnodactyly (Beals-Hecht syndrome): A rare connective tissue disorder. *Wien Klin Wochenschr.* 2013;125:288–290.
70. Tsilou E, MacDonald IM. Weill-Marchesani Syndrome. *GeneReviews*(®). University of Washington, Seattle; 1993.
71. Carmignac V, Thevenon J, Ad??s L, Callewaert B, Julia S, Thauvin-Robinet C, et al. In-frame mutations in exon 1 of SKI cause dominant shprintzen-goldberg syndrome. *Am J Hum Genet.* 2012;91:950–957.

72. Kohmoto T, Tsuji A, Morita K, Naruto T, Masuda K, Kashimada K, et al. A novel COL11A1 missense mutation in siblings with non-ocular Stickler syndrome. *Hum Genome Var.* 2016;3:16003.
73. Richards AJ, McNinch A, Martin H, Oakhill K, Rai H, Waller S, et al. Stickler syndrome and the vitreous phenotype: Mutations in COL2A1 and COL11A1. *Hum Mutat.* 2010;31:1461–1471.
74. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1985;37:1–31.
75. Garland J, Prasad A, Vardy C, Prasad C. Homocystinuria: Challenges in diagnosis and management. *Paediatr Child Health.* 1999;4:557–562.
76. Guo D, Hasham S, Kuang S-Q, Vaughan CJ, Boerwinkle E, Chen H, et al. Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections : Genetic Heterogeneity With a Major Locus Mapping to 5q13-14. *Circulation.* 2001;103:2461–2468.
77. Guo DC, Regalado ES, Minn C, Tran-Fadulu V, Coney J, Cao J, et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections identification of a novel locus for stable aneurysms with a low risk for progression to aortic dissection. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011;4:36–42.
78. Milewicz DM. Treatment of Aortic Disease in Patients With Marfan Syndrome. *Circulation.* 2005;111:150–157.
79. von Kodolitsch Y, Raghunath M, Karck M, Haverich A, Nienaber CA. Das Marfan-Syndrom: Therapie bei kardiovaskulären Manifestationen. *Z Kardiol.* 1998;87:173–184.
80. Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan Syndrome: Diagnosis and Management. *N Engl J Med.* 1979;300:772–777.
81. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan’s syndrome. *N Engl J Med.* 1994;330:1335–1341.
82. Rossi-Foulkes R, Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Ehlers KH, O’Loughlin JE, et al. Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 1999;83:1364–1368.

83. Pitcher A, Emberson J, Lacro R V, Sleeper LA, Stylianou M, Mahony L, et al. Design and rationale of a prospective, collaborative meta-analysis of all randomized controlled trials of angiotensin receptor antagonists in Marfan syndrome, based on individual patient data: A report from the Marfan Treatment Trialists' Collaboration. *Am Heart J.* 2015;169:605–612.
84. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilation in patients with the marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 2005;95:1125–1127.
85. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science.* 2006;312:117–121.
86. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 2008;358:2787–2795.
87. Forteza A, Evangelista A, Sánchez V, Teixidó G, García D, Sanz P, et al. Valoración de la eficacia y la seguridad de losartán frente al atenolol en la prevención de la dilatación de la aorta en el síndrome de Marfan. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:492–8.
88. Lacro R V, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371:2061–2071.
89. den Hartog AW, Franken R, van den Berg MP, Zwinderman AH, Timmermans J, Scholte AJ, et al. The effect of losartan therapy on ventricular function in Marfan patients with haploinsufficient or dominant negative FBN1 mutations. *Neth Heart J.* 2016;24:675–681.
90. Gao L, Chen L, Fan L, Gao D, Liang Z, Wang R, et al. The effect of losartan on progressive aortic dilatation in patients with Marfan's syndrome: A meta-analysis of prospective randomized clinical trials. *Int J Cardiol.* 2016 Aug;217:190–194.
91. Mullen MJ, Flather MD, Jin XY, Newman WG, Erdem G, Gaze D, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study of the effects of irbesartan on aortic dilatation in Marfan syndrome (AIMS trial): study protocol. *Trials.* 2013;14:408–422.
92. Soto ME, Zuñiga-Muñoz A, Guarner Lans V, Duran-Hernández EJ, Pérez-Torres I. Infusion of *Hibiscus sabdariffa L.* Modulates Oxidative Stress in Patients with Marfan Syndrome. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:1–12.

93. Singh MN, Lacro R V. Recent Clinical Drug Trials Evidence in Marfan Syndrome and Clinical Implications. *Can J Cardiol*. 2015;32:66–77.
94. Gott VL, Greene PS, Alejo DE, Cameron DE, Naftel DC, Miller DC, et al. Replacement of the Aortic Root in Patients with Marfan’s Syndrome — NEJM. *N Engl J Med*. 1999;340:1307–1313.
95. Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms: Indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. In: *Annals of Thoracic Surgery*. 2002. 1877–1880.
96. Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM. Marfan Syndrome-Diagnosis and Management. *Curr Probl Cardiol*. 2008;33:7–39.
97. Treasure T, Takkenberg JJM, Pepper J. Republished review: Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome and other congenital disorders associated with aortic root aneurysms. *Postgrad Med J*. 2016;92:112–117.
98. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451–2496.
99. Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax*. 1968;23:338–339.
100. David TE. Surgical Treatment of Ascending Aorta and Aortic Root Aneurysms. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52:438–444.
101. Kirsch MEW, Ooka T, Zannis K, Deux JF, Loisançe DY. Bioprosthetic replacement of the ascending thoracic aorta: what are the options? Vol. 35, *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2009. 77–82.
102. Ziemer G, Haverich A. *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*. 3. Auflage. Vol. 2009. Heidelberg: Springer Medizin; 2009. 890 p.
103. Birks EJ, Webb C, Child A, Radley-Smith R, Yacoub MH. Early and long-term results of a valve-sparing operation for Marfan syndrome. *Circulation*. 1999;100:29–35.
104. David TE, Armstrong S, Maganti M, Colman J, Bradley TJ. Long-term results of aortic valve-sparing operations in patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138:859–864.
105. Cattaneo SM, Bethea BT, Alejo DE, Spevak PJ, Clauss SB, Dietz HC, et al. Surgery for aortic root aneurysm in children: A 21-Year experience in 50 patients. Vol. 77, *Annals of Thoracic Surgery*. 2004. 168–176.

106. Coselli JS, Volguina I V, LeMaire SA, Sundt TM, Connolly HM, Stephens EH, et al. Early and 1-year outcomes of aortic root surgery in patients with Marfan syndrome: a prospective, multicenter, comparative study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Jun;147:1758–1766.
107. Braverman AC. Exercise and the Marfan syndrome. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30:387–395.
108. Gott VL, Laschinger JC, Cameron DE, Dietz HC, Greene PS, Gillinov AM, et al. The Marfan syndrome and the cardiovascular surgeon. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1996;10:149–158.
109. Montgomery RA, Dietz HC. Inhibition of fibrillin 1 expression using U1 snRNA as a vehicle for the presentation of antisense targeting sequence. *Hum Mol Genet.* 1997;6:519–525.
110. Roman MJ, Pugh NL, Hendershot TP, Devereux RB, Dietz H, Holmes K, et al. Aortic Complications Associated With Pregnancy in Marfan Syndrome: The NHLBI National Registry of Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions (GenTAC). *J Am Heart Assoc.* 2016 Aug 11;5:e004052.
111. Kuperstein R, Cahan T, Yoeli-Ullman R, Ben Zekry S, Shinfeld A, Simchen MJ. Risk of Aortic Dissection in Pregnant Patients With the Marfan Syndrome. *Am J Cardiol.* 2016;119:132–137.
112. Naud K, Horne G, Van den Hof M. A Woman With Marfan Syndrome in Pregnancy: Managing High Vascular Risk With Multidisciplinary Care. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2015;37:724–727.
113. European Society of Gynecology (ESG) V, Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) C, German Society for Gender Medicine (DGesGM) C, Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:3147–197.
114. Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA. Life Expectancy and Causes of Death in the Marfan Syndrome. *N Engl J Med.* 1972;286:804–808.
115. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ, et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 1994;75:157–160.

116. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart*. 2000;83:667–672.
117. Vasan RS, Larson MG, Levy D. Determinants of echocardiographic aortic root size. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995;91:734–740.
118. Baumgartner D, Baumgartner C, Mátyás G, Steinmann B, Löffler-Ragg J, Schermer E, et al. Diagnostic power of aortic elastic properties in young patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:730–739.
119. Statistik Austria. Statistisches Jahrbuch Österreich 2015, Kapitel 2. Verlag Österreich. 2015.
120. Bundesministerium für Gesundheit. Gesundheit und Krankheit in Österreich - Gesundheitsbericht Österreich 2009. Vol. 2009.
121. Mueller GC, Stark V, Steiner K, Von Kodolitsch Y, Rybczynski M, Weil J, et al. Impact of age and gender on cardiac pathology in children and adolescents with marfan syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2013;34:991–998.
122. Turan S, Bereket A, Omar A, Berber M, Ozen A, Bekiroglu N. Upper segment / lower segment ratio and armspan – height difference in healthy Turkish children. *Acta Paediatr*. 2005;94:407–413.
123. Tiller GE, Hannig VL. X-Linked Spondyloepiphyseal Dysplasia Tarda. *GeneReviews*(®). 1993.
124. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet*. 2005;366:1965–1976.
125. Rozendaal L, Groenink M, Naeff MS, Hennekam RC, Hart AA, van der Wall EE, et al. Marfan syndrome in children and adolescents: an adjusted nomogram for screening aortic root dilatation. *Heart*. 1998;79:69–72.
126. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:29–62.
127. Graefe K-H, Lutz W, Bönisch H. *Pharmakologie und Toxikologie*. Vol. 28. Thieme; 2011. 856 p.
128. Campens L, Demulier L, De Groote K, Vandekerckhove K, De Wolf D, Roman MJ, et al. Reference values for echocardiographic assessment of the diameter of the aortic root and ascending aorta spanning all age categories. *Am J Cardiol*. 2015;114:914–920.

129. Reed CM, Richey PA, Pulliam DA, Somes GW, Alpert BS. Aortic dimensions in tall men and women. *Am J Cardiol.* 1993;71:608–610.
130. Voges I, Jerosch-Herold M, Hedderich J, Pardun E, Hart C, Gabbert DD, et al. Normal values of aortic dimensions, distensibility, and pulse wave velocity in children and young adults: a cross-sectional study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:77–89.
131. Mao SS, Ahmadi N, Shah B, Beckmann D, Chen A, Ngo L, et al. Normal Thoracic Aorta Diameter on Cardiac Computed Tomography in Healthy Asymptomatic Adults. Impact of Age and Gender. *Acad Radiol.* 2008;15:827–834.
132. Wolak A, Gransar H, Thomson LEJ, Friedman JD, Hachamovitch R, Gutstein A, et al. Aortic Size Assessment by Noncontrast Cardiac Computed Tomography: Normal Limits by Age, Gender, and Body Surface Area. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1:200–209.
133. Kälsch H, Lehmann N, Möhlenkamp S, Becker A, Moebus S, Schmermund A, et al. Body-surface adjusted aortic reference diameters for improved identification of patients with thoracic aortic aneurysms: Results from the population-based Heinz Nixdorf Recall study. *Int J Cardiol.* 2013;163:72–78.
134. Meijboom LJ, Timmermans J, Zwinderman AH, Engelfriet PM, Mulder BJM. Aortic root growth in men and women with the Marfan's syndrome. *Am J Cardiol.* 2005;96:1441–1444.
135. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. Vol. 15, *American Journal of Hypertension.* 2002. 426–444.
136. Savolainen A, Keto P, Hekali P, Nisula L, Kaitila I, Viitasalo M, et al. Aortic distensibility in children with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 1992;70:691–693.
137. Jeremy RW, Huang H, Hwa J, McCarron H, Hughes CF, Richards JG. Relation between age, arterial distensibility, and aortic dilatation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 1994;74:369–373.
138. Hirata K, Triposkiadis F, Sparks E, Bowen J, Wooley CF, Boudoulas H. The marfan syndrome: Abnormal aortic elastic properties. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:57–63.
139. Vitarelli A, Conde Y, Cimino E, D'Angeli I, D'Orazio S, Stellato S, et al. Aortic wall mechanics in the Marfan syndrome assessed by transesophageal tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol.* 2006;97:571–577.

140. Nejatian A, Yu J, Geva T, White MT, Prakash A. Aortic Measurements in Patients with Aortopathy are Larger and More Reproducible by Cardiac Magnetic Resonance Compared with Echocardiography. *Pediatr Cardiol*. 2015;36:1761–1773.
141. de Wit A, Vis K, Jeremy RW. Aortic stiffness in heritable aortopathies: relationship to aneurysm growth rate. *Heart Lung Circ*. 2013;22:3–11.
142. Prakash A, Adlakha H, Rabideau N, Hass CJ, Morris SA, Geva T, et al. Segmental Aortic Stiffness in Children and Young Adults with Connective Tissue Disorders: Relationships with Age, Aortic Size, Rate of Dilation, and Surgical Root Replacement. *Circulation*. 2015;132:595–602.
143. Hougaku H, Fleg JL, Najjar SS, Lakatta EG, Harman SM, Blackman MR, et al. Relationship between androgenic hormones and arterial stiffness, based on longitudinal hormone measurements. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290:234–242.
144. Edouard D a, Pannier BM, London GM, Cuche JL, Safar ME. Venous and arterial behavior during normal pregnancy. *Am J Physiol*. 1998;274:1605–1612.
145. Willekes C, Hoogland HJ, Keizer HA, Hoeks AP, Reneman RS. Female sex hormones do not influence arterial wall properties during the normal menstrual cycle. *Clin Sci (Lond)*. 1997;92:487–491.
146. Singhal A, Farooqi S, Cole TJ, O’Rahilly S, Fewtrell M, Kattenhorn M, et al. Influence of leptin on arterial distensibility: A novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation*. 2002;106:1919–1924.
147. Pitsavos C, Toutouzas K, Dernellis J, Skoumas J, Skoumbourdis E, Stefanadis C, et al. Aortic stiffness in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J*. 1998;135:604–608.
148. Dernellis J, Panaretou M. Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *Am Heart J*. 2002;143:718–724.
149. Kakiyama T, Sugawara J, Murakami H, Maeda S, Kuno S, Matsuda M. Effects of short-term endurance training on aortic distensibility in young males. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37:267–271.
150. Lee H-Y, Oh B-H. Aging and arterial stiffness. *Circ J*. 2010;74:2257–2262.
151. Spina M, Garbisa S, Hinnie J, Hunter JC, Serafini-Fracassini A. Age-related changes in composition and mechanical properties of the tunica media of the upper thoracic human aorta. *Arteriosclerosis*. 3:64–76.

152. Halme T, Savunen T, Aho H, Vihersaari T, Penttinen R. Elastin and collagen in the aortic wall: Changes in the Marfan syndrome and annuloaortic ectasia. *Exp Mol Pathol.* 1985;43:1–12.
153. Beller CJ, Labrosse MR, Thubrikar MJ, Robicsek F. Role of Aortic Root Motion in the Pathogenesis of Aortic Dissection. *Circulation.* 2004;109:763–769.
154. McDonald ML, Smedira NG, Blackstone EH, Grimm RA, Lytle BW, Cosgrove DM. Reduced survival in women after valve surgery for aortic regurgitation effect of aortic enlargement and late aortic rupture. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119:1205–1215.

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: 1WDN: Protein Structure Summary(MMDB ID: 51904) . Verfügbar von:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/mmdb/mmdbsrv.cgi?uid=113650>

Abbildung 2: Physopedia Marfan thumb-and-wrist. Verfügbar von:

<http://www.physio-pedia.com/File:Marfanthumb-and-wrist.gif>

Abbildung 3: Zeichnung der Autorin

Abbildung 4: Bild der Abteilung

Abbildung 5: Hoey ETD, Pakala V, Kassamali RH, Ganeshan A. A comparative analysis of ECG-gated steady state free precession magnetic resonance imaging versus transthoracic echocardiography for evaluation of aortic root dimensions. *Quant Imaging Med Surg.* 2014;4:300–306.

Abbildung 6: Roman MJD, Devereux RB, Kramer-Fox R, O’Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol.* 1989;64:507–512.

Abbildung 7: Gautier M, Detaint D, Fermanian C, Aegerter P, Delorme G, Arnoult F, et al. Nomograms for Aortic Root Diameters in Children Using Two-Dimensional Echocardiography. *Am J Cardiol.* 2010;105:888–894.

Abbildung 8: Zeichnung der Autorin

Abbildung 9 - 36: Erstellt auf Grundlage der Daten mit Excel 2016

Abbildung 37: Erstellt auf Grundlage der Daten mit SPSS 24

Tabelle 1: Selbsterstellung auf Grundlage von: Dean JCS. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:724–733

Tabelle 2 - 5: Erstellt auf Grundlage der Daten mit Excel 2016

Tabelle 6 - 18: Erstellt auf Grundlage der Daten mit SPSS 24