

Diplomarbeit

**Retrospektive Analyse aortaler Elastizitätsparameter  
mittels AortUS, Normalwerte für Kinder und junge  
Erwachsene**

eingereicht von

**Hannah Nahid Röhl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde,  
Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie**

unter der Anleitung von

**OÄ Univ.- Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Daniela Baumgartner**

Graz, am 05.05.2022

*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 05.05.2022*

*Hannah Nahid Röhl eh.*

# Danksagung

Keine Schuld ist dringender, als die, Dank zu sagen.

(Marcus Tullius Cicero)

Neben vieler Seiten Text stecken in dieser Diplomarbeit eine Unmenge an Beistand, Hilfe bei Rückfragen, Korrekturlesungen und auch die ein oder anderen aufmunternden Worten, wenn etwas nicht wie gewollt gelingen wollte.

Ich möchte mich herzlich bei meiner Betreuerin Frau Univ.-Prof. Dr. Daniela Baumgartner für die erstklassige Betreuung, die weit über das normale Maß hinausging, bedanken. Sie haben es mir ermöglicht, mich erstmals in der Forschung auszuprobieren, mich in das wissenschaftliche Arbeiten einzufühlen und auf zwei Kongressen mit der geleisteten Arbeit aufzutreten. Ich hoffe, dass auch ich mich in Zukunft als herausragende Expertin auf einem Gebiet entwickeln kann, um so einen Beitrag zum Fortschritt der Medizin und in der Versorgung kranker Mitmenschen zu leisten.

Daneben gilt der tiefste Dank meinen beiden Eltern, die mir das Studium der Medizin ermöglicht haben und mich über die komplette Studienzeit bedingungslos unterstützt haben.

Ihr habt mir immer ein sorgenfreies Leben gegeben, mir stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden und mich immer positiv begleitet. Ihr beide habt mir auf ganz unterschiedliche Weisen gezeigt, was Medizin alles bedeuten kann und sein kann und mir die Möglichkeit geschenkt, meine ganz eigene Bedeutung und meinen ganz eigenen Platz in dieser Welt zu finden.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	III
Abkürzungsverzeichnis: .....	VII
Abbildungsverzeichnis .....	VIII
Tabellenverzeichnis .....	X
Zusammenfassung.....	XI
Abstract .....	XIII
<b>Einleitung:</b> .....	<b>1</b>
1.1 Das Herz-Kreislauf-System:.....	1
1.1.1: Anatomie des Herz-Kreislauf-Systems: .....	1
1.1.2: Physiologie des Herz-Kreislauf-Systems:.....	3
1.1.3: Anatomie der Aorta: .....	6
1.1.4: Histologie der Aorta.....	8
1.1.5: Hämodynamik und elastische Eigenschaften der Aorta:.....	11
1.1.5.1: mechanische Eigenschaften der Aorta .....	12
1.1.5.2: arterielle Steifheit: .....	13
1.1.5.3: Atherosklerose: .....	14
1.1.6 Pathologie der Aorta: .....	16
1.1.6.1: Aortenaneurysmen: .....	17
1.1.6.2: Die Aortendissektion .....	20
1.2. Erkrankungen, die die Aortenelastizität beeinflussen: .....	22
1.2.1: Das Marfan Syndrom .....	22
1.2.1.1 genetischer Hintergrund: .....	23
1.2.1.2 Klinik .....	23
1.2.1.3: Das kardiovaskuläre System: .....	24
1.2.2: Formenkreis des Ehlers-Danlos-Syndrom: .....	25
1.2.3: Loeys-Dietz-Syndrom: .....	26
1.2.4: Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom und Loeys-Dietz-Syndrom im Vergleich .....	27
<b>Material und Methoden:</b> .....	<b>29</b>
2.1: Studiendesign:.....	29
2.2: Studienkollektiv: .....	30
2.3: Ausschlusskriterien.....	33
2.4: Statistische Auswertung: .....	34

2.5: Datenschutz:.....	35
<b>Ergebnisse: .....</b>	<b>36</b>
3.1: Darstellung der Distensibilität in der AA und AD .....	36
3.1.1: Distensibilität AA: .....	36
3.1.1.1: männliche Versuchsteilnehmende: .....	36
3.1.1.2: weibliche Versuchsteilnehmende.....	36
3.1.2: Distensibilität AD: .....	40
3.1.2.1: männliche Versuchsteilnehmende.....	40
3.1.2.2: weibliche Versuchsteilnehmende.....	40
3.2: Darstellung des Stiffness Index $\beta$ der AA und AD.....	44
3.2.1: Stiffness Index $\beta$ der AA.....	44
3.2.1.1: männliche Versuchsteilnehmende.....	44
3.2.1.2: weibliche Versuchsteilnehmende.....	44
3.2.2: Stiffness Index $\beta$ der AD.....	48
3.2.2.1: männliche Versuchsteilnehmende.....	48
3.2.2.2: weibliche Versuchsteilnehmende.....	48
3.3: Darstellung der FS:.....	52
3.3.1: männliche Versuchsteilnehmende:.....	52
3.3.2: weibliche Versuchsteilnehmende: .....	52
3.4: Darstellung der EF:.....	53
3.4.1: männliche Versuchsteilnehmende:.....	53
3.4.2: weibliche Versuchsteilnehmende: .....	53
3.5 Darstellung des systolischen und diastolischen Blutdrucks:.....	54
3.5.1: männliche Versuchsteilnehmende:.....	54
3.5.2: weibliche Versuchsteilnehmende.....	54
3.6: Vergleich zwischen den Geschlechtern im gesunden Kollektiv .....	55
3.6.1: Distensibilität der AA: .....	55
3.6.2: Distensibilität der AD:.....	55
3.6.3: Stiffness Index $\beta$ der AA:.....	55
3.6.4: Stiffness Index $\beta$ der AD: .....	55
3.7: Vergleich des gesunden und pathologischen Kollektives .....	55
3.7.1: Vergleich der Distensibilität der AA: .....	55
3.7.2: Vergleich der Distensibilität der AD .....	55
3.7.3: Vergleich des Stiffness Index $\beta$ der AA: .....	55
3.7.4: Vergleich des Stiffness Index $\beta$ der AD: .....	55
3.8 Einflüsse des Geschlecht: .....	56

3.8.1: Distensibilität AA:.....	56
3.8.2: Distensibilität AD: .....	56
3.8.3: Stiffness Index $\beta$ AA:.....	56
3.8.4: Stiffness Index $\beta$ AD: .....	57
<b>Diskussion.....</b>	<b>58</b>
4.1: Interpretation der Ergebnisse: .....	58
4.1.1: Distensibility der Aorta ascendens und descendens: .....	58
4.1.2: Stiffness Index $\beta$ der Aorta ascendens und descendens:.....	59
4.2 Alternativen:.....	59
4.2.1: Messung der PWG zur Bestimmung arterieller Steifheit.....	59
4.2.2: Bestimmung der arteriellen Steifheit mittels der Intima-Media-Dicke: .....	61
4. 3: Ausblick in die Zukunft:.....	62
4.4: Limitationen: .....	65
<b>Literaturverzeichnis: .....</b>	<b>66</b>
<b>Abbildungsquellen: .....</b>	<b>75</b>

# Abkürzungsverzeichnis:

AA: Aorta ascendens

AAA: abdominelles Aortenaneurysma

AD: Aorta descendens

BWK: Brustwirbelkörper

EDS: Ehlers-Danlos-Syndrom

EF: Ejektionsfraktion nach Teichholz

FS: Fractional shortening

KHK: koronare Herzkrankheit

LDL: low density lipoprotein

LDS: Loeys-Dietz-Syndrom

LWK: Lendenwirbelkörper

MFS: Marfan-Syndrom

PW: Pulswelle

PWG: Pulswellengeschwindigkeit

TEE: transösophageale Echokardiographie

TEVAR: thoracic endovascular aortic repair

TP: Truncus pulmonalis

TTE: transthorakale Echokardiographie

VCI: Vena cava inferior

VCS: Vena cava superior

IMT: Intima-Media-Dicke

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Äste der Aorta thoracica.....	7
Abbildung 2: Äste der Aorta abdominalis .....	8
Abbildung 3: Wandbildung der Aorta.....	10
Abbildung 4: histologischer Aortenquerschnitt .....	10
Abbildung 5: Beispiel eines AAA.....	20
Abbildung 6: Prinzip eines mit Kathetertechnik eingesetzten Stents .....	20
Abbildung 7: Schemenhafte Darstellung der Stanford- und DeBakey-Klassifikation.....	22
Abbildung 8: Schemenhafte Darstellung der Symptomatik bei MFS.....	24
Abbildung 9: Echokardiographisches Beispielbild in der parasternal langen Achse .....	25
Abbildung 10: Altersverteilung aller Versuchsteilnehmenden im Normalkollektiv .....	31
Abbildung 11: Altersverteilung der männlichen Versuchsteilnehmenden im Normalkollektiv .....	32
Abbildung 12: Altersverteilung der weiblichen Versuchsteilnehmenden im Normalkollektiv .....	33
Abbildung 13: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität AA im männlichen Kollektiv .....	37
Abbildung 14: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität AA im weiblichen Kollektiv .....	37
Abbildung 15: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität der AA über beide Geschlechter .....	38
Abbildung 16: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität der AA über beide Geschlechter, 1-5 Jahre.....	38
Abbildung 17: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität der AA über beide Geschlechter, 6-12 Jahre.....	39
Abbildung 18: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität der AA über beide Geschlechter, 13-18 Jahre.....	39
Abbildung 19: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität AD im männlichen Kollektiv .....	41
Abbildung 20: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität AD im weiblichen Kollektiv .....	41
Abbildung 21: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität AD im gesamten Kollektiv .....	42
Abbildung 22: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität AD im gesamten Kollektiv, 1-5 Jahre .....	42
Abbildung 23: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität AD im gesamten Kollektiv, 6-12 Jahre .....	43
Abbildung 24: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität AD im gesamten Kollektiv, 13-18 Jahre .....	43
Abbildung 25: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index $\beta$ der AA im männlichen Kollektiv .....	45
Abbildung 26: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index $\beta$ der AA im weiblichen Kollektiv.....	45
Abbildung 27: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index $\beta$ der AA im gesamten Kollektiv.....	46
Abbildung 28: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index $\beta$ der AA im gesamten Kollektiv, 1-5 Jahre.....	46
Abbildung 29: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index $\beta$ der AA im gesamten Kollektiv, 6-12 Jahre.....	47

Abbildung 30: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index $\beta$ der AA im gesamten Kollektiv 13-18 Jahre.....	47
Abbildung 31: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index $\beta$ der AD im männlichen Kollektiv .....	49
Abbildung 32: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index $\beta$ der AD im weiblichen Kollektiv.....	49
Abbildung 33: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index $\beta$ der AD im gesamten Kollektiv.....	50
Abbildung 34: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index $\beta$ der AD im gesamten Kollektiv, 1-5 Jahre.....	50
Abbildung 35: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index $\beta$ der AD im gesamten Kollektiv, 6-12 Jahre.....	51
Abbildung 36: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index $\beta$ der AD im gesamten Kollektiv, 13-18 Jahre.....	51
Abbildung 37: geschätztes Randmittel des Stiffness Index $\beta$ der AA.....	56

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Distensibilität AA der männlichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen .....	36
Tabelle 2: Distensibilität AA der weiblichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen .....	36
Tabelle 3: Distensibilität der männlichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen .....	40
Tabelle 4: Distensibilität der AD der weiblichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen .....	40
Tabelle 5: Stiffness Index $\beta$ der AA der männlichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen .....	44
Tabelle 6: Stiffness Index $\beta$ der AA der weiblichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen .....	44
Tabelle 7: Stiffness Index $\beta$ der AD der männlichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen .....	48
Tabelle 8: Stiffness Index $\beta$ der AD der weiblichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen .....	48
Tabelle 9: FS der männlichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen.....	52
Tabelle 10: FS der weiblichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen .....	52
Tabelle 11: EF der männlichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen.....	53
Tabelle 12: EF der weiblichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen .....	53
Tabelle 13: Blutdruck der männlichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen...	54
Tabelle 14: Blutdruck der weiblichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen ....	54
Tabelle 15: Distensibilität des männlichen, pathologischen Vergleichskollektivs .....	57
Tabelle 16: Stiffness Index $\beta$ des männlichen, pathologischen Vergleichskollektivs.....	57
Tabelle 17: Distensibilität des weiblichen, pathologischen Vergleichskollektivs .....	57
Tabelle 18: Stiffness Index $\beta$ des weiblichen, pathologischen Vergleichskollektiv .....	57

# Zusammenfassung

**Einleitung:** Die arterielle Elastizität ist eine wichtige Einflussgröße in der Entstehung und im Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen. Für die Messung der arteriellen Elastizität stehen mehrere Methoden zur Verfügung. Während manche Verfahren im Kindesalter aufgrund ihrer Invasivität nicht geeignet sind, existieren für andere Methoden keine Referenzwerte in einem gesunden Kollektiv. Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es, Referenzwerte für die Elastizitätsmarker Distensibility und Stiffness Index  $\beta$  als Referenzwerte in einem gesunden Kollektiv von Kindern und jungen Erwachsenen zu erheben und mit einem pathologischen Kollektiv grob zu vergleichen, um eine spätere Abschätzung des Rupturrisikos von aortalen Aneurysmen und Dissektionen zu ermöglichen.

**Methodik:** Das in der vorliegenden Arbeit ausgewertete gesunde Patientenkollektiv umfasste 121 Patient\*innen (56 männliche, 65 weibliche) im Alter von 0 bis 18 Jahren ( $10 \pm 5,7$  Jahre) ohne Linksherzpathologie. Die Patient\*innen wurden im Rahmen der kinder-kardiologischen Routineuntersuchung an der Ambulanz für Kinderkardiologie des LKH Graz untersucht. Es wurden M-Mode echokardiographische Aufnahmen der Aorta ascendens und descendens erhoben und dreimal der Blutdruck am rechten Oberarm oszillatorisch gemessen. 30 Patient\*innen mit diagnostiziertem Marfan-Syndrom (MFS), Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS) oder Loeys-Dietz-Syndrom (LDS) wurden nach Alter und Geschlecht gematcht und dienten als pathologisches Vergleichskollektiv.

**Ergebnisse:** Die Distensibilität zeigte sich mit dem Alter abnehmend, der Stiffness Index  $\beta$  mit dem Alter zunehmend.

Es konnte ein signifikanter Unterschied aortaler Elastizitätsparameter in der Aorta ascendens zwischen gesunden und erkrankten Kindern und Jugendlichen festgestellt werden. Im pathologischen Kollektiv zeigte sich die Distensibilität der Aorta descendens tendenziell niedriger, während der Stiffness Index  $\beta$  sich tendenziell höher zeigte.

**Diskussion:** Die vorliegende Arbeit konnte einen signifikanten Unterschied der Elastizitätsparameter der Aorta ascendens zwischen Gesunden und Kranken

bereits im kleinen Kollektiv bestätigen. Eine weitere Erhebung von Normwerten und ein Vergleich mit einem größeren pathologischen Kollektiv wären erstrebenswert, auch um alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede genauer definieren zu können.

# Abstract

**Objectives/Background:** Arterial elasticity is a key determinant in the evolution and progression of cardiovascular disease. Several methods exist to measure arterial elasticity. While some of the methods are not applicable in children, there are no reference values of healthy children that exist for other methods. The aim of this retrospective study was to evaluate the reference values of the elasticity markers distensibility and stiffness index  $\beta$  in healthy children and compare them to a pathological collective. This should allow an assessment of the risk of rupture in aortic aneurysms and dissections.

**Method:** We examined 121 children (56 male, 65 female) without left heart disease between the ages of 0 to 18 ( $10 \pm 5,7$  years). The patients underwent a routine examination in the cardiological outpatient department. M-mode echocardiographic images of the aorta ascendens as well as descendens were recorded, and a triple blood pressure measurement was performed on the right upper arm.

**Results:** The distensibility showed a decrease with age, while there was an increase in the stiffness index  $\beta$ .

We were able to show a significant difference of aortal elasticity parameters between healthy participants and participants with diagnosed MFS, EDS, or LDS in the aorta ascendens. In the aorta descendens, the healthy participants showed a tendency towards higher values of distensibility and lower values of stiffness index  $\beta$ .

**Discussion:** Our study was able to show a significant difference of aortal elasticity parameters in the aorta ascends between patients with MFS, EDS or LDS and a healthy control group without left heart disease in a small sample. Further studies in healthy children and adolescents should be performed to define differences of subgroups regarding age and sex.

## **Einleitung:**

Die Elastizität der Aorta ist eine wichtige Einflussgröße physiologischer Kreislaufparameter. Sie dient unter anderem dazu, die aortale Wandspannung in der Systole zu reduzieren und wirkt einem Blutdruckabfall in der Diastole entgegen. Sie ist eine wesentliche Determinante zur Aufrechterhaltung einer stabilen Durchblutung der Koronargefäße und der Körperperipherie.

Verringert sich die Elastizität der arteriellen Gefäße, steigt das Risiko für die Ausbildung eines Aneurysmas bzw. einer Aortendissektion. Beide Krankheitsbilder sind mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden.

Zu den Elastizitätsparametern, die eine Einschätzung der Aortenwandsteife erlauben, zählen die Distensibility sowie der Stiffness Index  $\beta$ . Auf die Berechnung beider Parameter wird im weiteren Verlauf noch genauer eingegangen. Während Messwerte für die Elastizität der Aortenwand in einem pathologischen Patientenkollektiv publiziert wurden, fehlt es weitgehend an einer Bestimmung von Normalwerten bei gesunden Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Ziel der vorliegenden Diplomarbeit ist es, Normwerte bei herzgesunden Kindern und Jugendlichen zu erheben und darzustellen, um sie mit den pathologischen Werten bei Erkrankungen der Aortenwand vergleichen zu können. Der Vergleich soll eine spätere Abschätzung des Rupturrisikos im Verlauf einer Aortenwand-erkrankung möglich machen.

Nach einer kurzen Einführung in das Thema erfolgt die Darstellung der Methode, der Messwerte und ihrer statistischen Auswertung. Die Aussagekraft der Normalwerte wird im Vergleich mit einem kleinen pathologischen Kollektiv exemplarisch dargestellt.

### 1.1 Das Herz-Kreislauf-System:

#### 1.1.1: Anatomie des Herz-Kreislauf-Systems:

Das menschliche Herz ist das zentrale Organ des Herz-Kreislauf-Systems. Es entwickelt sich aus determiniertem Mesodermgewebe, welches in Form eines Hufeisens um den ventralen Pol des Embryos liegt. In der fortschreitenden

Embryonalentwicklung verlagern sich die beiden Enden des Hufeisens nach caudal und vereinigen sich mittig ventral zum Herzschlauch. Weiter fortschreitend krümmt sich das entstehende Herz S-förmig und es lassen sich ein einheitliches Atrium, ein einheitlicher Ventrikel sowie die vorläufigen Ausflussbahnen abgrenzen. Durch Wachstum von Endokardkissen werden Atrium und Ventrikel horizontal getrennt. Es bilden sich entsprechende Septen, das Septum interatriale bzw. interventrikuläre, die das gemeinsame Atrium und den gemeinsamen Ventrikel unterteilen. Studien zeigen, dass das Herz im Kindes- und Jugendalter nicht allein durch eine Zunahme der Zellgröße, sondern ebenso durch Zellproliferation wächst (1).

Anatomisch und funktionell gliedert sich das Herz in einen rechten und einen linken Teil, jeweils aufgebaut aus einem entsprechenden Atrium und Ventrikel. Die Atrien und Ventrikel bilden über die großen Gefäße und vorgeschaltete Klappen einen in Serie geschalteten Kreislauf. Im Herz-Kreislaufsystem wird zwischen einem großen- oder Körperkreislauf und einem kleinen- oder Lungenkreislauf unterschieden.

Insgesamt regulieren vier Klappen den Blutfluss. Die Atrioventrikularklappen (AV-Klappen) oder Segelklappen befinden sich zwischen Atrium und Ventrikel, linksseitig die Mitralklappen, rechtsseitig die Trikuspidalklappe.

Die Ventrikel werden ihrerseits durch jeweils eine Taschenklappe von den großen Gefäßen getrennt, auf der linken Seite die Aortenklappe, rechts die Pulmonalklappe. Entsprechend der großen Gefäße wird der linke Ventrikel von der Aorta durch die Aortenklappe getrennt, der rechte Ventrikel von dem Truncus pulmonalis (TP) durch die Pulmonalklappe getrennt. Gesunde Herzklappen garantieren einen unidirektionalen Blutfluss.

Aus dem linken Ventrikel entspringt die Aorta, umgangssprachlich als Hauptschlagader bezeichnet. Grob gliedert sich die Aorta in einen aufsteigenden (Aorta ascendens, AA) und einen absteigenden (Aorta descendens, AD) Teil und den dazwischen liegenden Aortenbogen. Der genaue Aufbau der Aorta wird später näher behandelt.

Die Aorta bildet als größte Arterie des menschlichen Körpers die Basis der Versorgung der Peripherie mit sauerstoffhaltigem Blut.

Damit das Blut mit Sauerstoff angereichert werden kann, muss das venöse, zum Herzen zurückströmende Blut zunächst in die Lunge gelangen. Das venöse Blut

erreicht über die Vena cava superior (VCS) und die Vena cava inferior (VCI) das rechte Atrium und fließt von dort über die Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel. Im Zuge der Systole wird Blut aus dem rechten Ventrikel in den Truncus pulmonalis (TP) ausgeworfen und gelangt über die Arteria pulmonalis dextra et sinistra in die Lunge. In den Kapillaren der Lungenstrombahn findet der Gasaustausch statt. Das Blut wird mit Sauerstoff angereichert, während Kohlenstoffdioxid mit der Atmung abgeatmet wird. Über die Vv. pulmonales fließt das sauerstoffreiche Blut zum Herzen zurück in das linke Atrium.

Histologisch unterteilt sich das Herzgewebe in das Endokard als innerste Schicht, dieses kleidet die Herzhöhlen aus und überzieht die Herzklappen. Das Myokard bildet den muskulären und stärksten Teil der Herzwand, zwischen den Atrien und den Ventrikeln ist das Myokard von einer starken bindegewebigen Platte getrennt, diese dient der elektrischen Isolierung. Auf der Außenseite ist das Herz von Perikard überzogen.

#### 1.1.2: Physiologie des Herz-Kreislauf-Systems:

Wichtig für die Funktion des Herzens ist die zelluläre Unterteilung in die Zellen des Arbeitsmyokards, sowie die Zellen des Erregungsleitungssystems.

Histologisch besteht das Arbeitsmyokard aus quergestreiften, langen, verzweigten Muskelzellen. Die Zellen des Arbeitsmyokards bilden funktionelle Synzytien. Die Glanzstreifen (Disci intercalares) sind komplex gebaute Interzellularverbindungen, die einen engen Verbund der Myozyten gewährleisten. Die Glanzstreifen beinhalten zwei wichtige Strukturen, die Gap junctions oder Konnexone, die die schnelle Ausbreitung der elektrischen Aktionspotentiale gewährleisten, sowie die Desmosomen, die den mechanischen Zusammenhalt der Zellen bewerkstelligen. Das Erregungsbildungs- und leitungs-system besteht aus modifizierten Herzmuskelzellen.

Hierarchisch setzt sich das Erregungsleitungssystem aus folgenden Strukturen zusammen: als oberster Taktgeber dient der Sinusknoten, danach folgen der AV-Knoten, das His-Bündel, die Tawara-Schenkel und schlussendlich die Purkinje-Fasern.

Das Ruhemembranpotential des Arbeitsmyokards ist vor allem von Kaliumionen abhängig. Das Ruhemembranpotential kann annähernd über die Nernst-Gleichung

von Kalium ( $k^+$ ) beschrieben werden und beträgt circa -90mV. Daneben muss bedacht werden, dass auch unter Ruhebedingungen eine gewisse, geringe Natriumionen Leitfähigkeit besteht, so dass das tatsächliche Ruhepotential bei -80mV liegt. Stabilisiert wird das Ruhepotential durch gleichrichtende  $K^+$ -Kanäle. Diese Kanäle gewährleisten auch unter Ruhebedingungen einen Strom von Kaliumionen aus der Zelle, um das Membranpotential zu stabilisieren ( $I_{k1}$ ). Das Ruhemembranpotential der Erregungsbildungszellen ist mit -60mV deutlich geringer (es existiert kein Kalium-Ionen Strom über die gleichrichtenden Kalium-Kanäle). Physiologisch kann hier eine spontane Depolarisation ausgelöst werden, die sich auf alle Zellen überträgt, insofern kein pathologisches Muster vorliegt. Wird ein Aktionspotential ausgelöst, kommt es zur elektromechanischen Kopplung. Hierbei wird die elektrische Aktion in eine mechanische Antwort übertragen.

Calcium ist das wichtigste Ion der elektromechanischen Koppelung. Die Signalkaskade beginnt mit einer Öffnung der L-Typ- $Ca^{2+}$ -Kanäle, die in den T-Tubuli lokalisiert sind. Durch die bei Depolarisation stattfindende Öffnung können Calcium-Ionen aus dem Extrazellularraum in den Intrazellularraum strömen. Durch diesen Mechanismus werden Kalzium-Kanäle in der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums geöffnet, so kann das im sarkoplasmatischen Retikulum gespeicherte Kalzium in das Zytoplasma freigesetzt werden. Das freigesetzte Kalzium bindet an Troponin C und ermöglicht auf diese Weise eine Interaktion zwischen Aktin und Myosin. Diese Interaktion bewirkt eine Kontraktion des Herzmuskels.

Der Herzzyklus wird in die zwei Phasen Systole und Diastole unterteilt. Die Systole unterteilt sich in die Anspannungs- und die Austreibungsphase. Die Diastole gliedert sich in die Entspannungs- und Füllungsphase.

Während der systolischen Anspannungsphase beginnt sich das Kammermyokard zu kontrahieren. Im EKG stellt sich dieser Vorgang als QRS-Komplex dar. Solange alle Herzklappen geschlossen bleiben, wird die Anspannungsphase als isovolumetrisch bezeichnet. Steigt in dieser Phase der intraventrikuläre Druck weiter an, so öffnen sich die Aorten -bzw. die Pulmonalklappe und es kommt zur Austreibungsphase. Die Austreibungsphase wird als positiv auxoton bezeichnet, da sich mit der Kontraktion des Muskels gleichzeitig die Spannung erhöht. Durch die Kontraktion des Arbeitsmyokards wird die Ventilebene Richtung Herzspitze

verschoben. Dieser Vorgang bewirkt die Entstehung eines „Sogs“, der den Blutfluss aus den großen Hohlvenen und den Vv. pulmonales in die Vorhöfe fördert.

Die Diastole oder Entspannungsphase stellt sich im EKG als T-Welle dar. In dieser Phase fällt der jeweilige Ventrikeldruck wieder unter den Druck des entsprechenden großen Gefäßes und die Taschenklappen schließen sich, um einen Rückstrom von Blut aus den großen Gefäßen in die Ventrikel zu verhindern. Kurz vor Schluss der Taschenklappen, ist der sogenannte Reflux der Aorta darstellbar, bei dem das Blut in der Aorta für eine kurze Zeit umgekehrt fließt. In der Entspannungsphase sind bei physiologischen Verhältnissen alle Klappen geschlossen. Die Relaxation erfolgt wie die Anspannung, zunächst isovolumetrisch, da die Ventrikel um das gleichbleibende Restvolumen erschlaffen.

In der Füllungsphase der Ventrikel überschreitet der intraatriale Druck den intraventrikulären und es kommt zur Öffnung der AV-Klappen und der Füllung der Ventrikel. Die Ventilebene, die im Zuge der Systole nach caudal gezogen wurde, gleitet in ihre Ausgangsposition zurück. Dieser sogenannte Ventilebenenmechanismus spielt eine wichtige Rolle bei der Füllung der Ventrikel. Der letzte, mengenmäßig geringe, Teil der Füllungsphase entfällt auf die atriale Kontraktion. Diese gewährleistet eine vollständige Entleerung des atrialen Blutvolumens in die Ventrikel.

Physiologisch kann sich das Herz sehr kurzfristig an einen sich ändernden metabolischen Bedarf des Organismus anpassen. In Ruhe beträgt das Herzminutenvolumen beim Erwachsenen 5-6 L, kann aber bei Belastung um das vier- bis Fünffache gesteigert werden. Der Frank-Starling-Mechanismus ermöglicht dem Herzen eine schnelle Anpassung an eine erhöhte Vor- und Nachlast. Die Vorlast (preload) führt am Ende der Diastole durch das Füllungsvolumen zur Dehnung der Muskelfasern im Ventrikel und zu einer Erhöhung der enddiastolischen Wandspannung. Für klinische Zwecke kann die Vorlast durch das enddiastolische Volumen angegeben werden, aber eigentlich ist das preload die ventrikuläre Wandspannung am Ende der Ventrikelfüllung. Die Vorlast wird zum Beispiel durch Muskelaktivität beim Sport erhöht, da mehr venöses Blut zum Herzen zurückgeführt wird. Durch den Frank-Starling Mechanismus reagiert das

Herz darauf mit einem erhöhtem Schlagvolumen, sowie einer erhöhter Druck-Volumen-Arbeit. Die Nachlast (afterload) bezeichnet die Kräfte, die dem vorwärts gerichteten Blutstrom aus den Ventrikeln in die großen Gefäße entgegengesetzt sind. Eigentlich bezeichnet das afterload die ventrikuläre Wandspannung, die nötig ist, um die Taschenklappen zu öffnen, d.h. den enddiastolischen Aorten- bzw. Pulmonalisdruck zu überwinden. Die Nachlast wird hauptsächlich durch den arteriellen Blutdruck und die Compliance der Arterien, hier vor allem der Aorta bedingt. Durch den Frank-Starling-Mechanismus reagiert das Herz bei einer Erhöhung der Nachlast gleich wie bei einer Erhöhung der Vorlast. Gleichzeitig wird die Herztätigkeit von vegetativen Einflüssen reguliert. Die zwei Teile des vegetativen Nervensystems sind der Sympathikus und der Parasympathikus. Der Hauptneurotransmitter des Sympathikus ist das Noradrenalin, derjenige des Parasympathikus das Acetylcholin. Das vegetative Nervensystem kann die Inotropie, die Chronotropie und die Dromotropie regulieren. Die Lusitropie wird vom Sympathikus allein kontrolliert.

### 1.1.3: Anatomie der Aorta:

Die Aorta ist die größte Arterie des menschlichen Körpers. Sie wurde erstmals von Aristoteles als solche bezeichnet. Die Aorta bildet den Beginn des arteriellen Baumes, es folgen als kleinerer mittlerer Teil die Arterien vom muskulären Typ, die über Zwischenstufen in die Arteriolen und schlussendlich in die Kapillaren übergehen. Der Durchmesser der Aorta ist abhängig vom Alter, als physiologisch beim gesunden Erwachsenen können 2,5-3,5 cm angesehen werden. Es existieren auf die Körperoberfläche bezogene, altersabhängige Normalwerte für Aortendurchmesser auf unterschiedlichen Messhöhen (46), die für die Diagnose einer Aortendilatation wesentlich sind.

Gegliedert wird die Aorta, wie oben grob beschrieben, in die Aorta ascendens (AA), den Aortenbogen und die Aorta descendens (AD). Die AD wird unterteilt in die Aorta thoracica und die Aorta abdominalis mit dem Diaphragma auf Höhe des 12. Brustwirbels als Grenze. Als erste Abgänge der Aorta sind direkt nach der Aortenklappe in der Regel die Koronararterien anzuführen (Abb. 1). Sie sind von herausragender Wichtigkeit für die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des Herzmuskels. Die Aorta thoracalis gibt im Thorax die Rr. bronchiales, die Rr.

oesophageales, die Rr. mediastinales, die Rr. pericardici, die Aa. phrenicae superiores sowie die Aa. intercostales posteriores ab. Das Versorgungsgebiet der Aorta thoracica beinhaltet das Lungenparenchym, den Ösophagus, das Mediastinum, das Perikard, das Diaphragma und die Thoraxwand.

Nach dem Durchtritt durch das Diaphragma verläuft die Aorta abdominalis retroperitoneal, links der Wirbelsäule nach caudal bis zu ihrer Aufteilung in die beiden Aa. iliacea communes (Höhe LWK 4) (Abb. 2). Die Aorta abdominalis gibt im Abdomen die Aa. phrenicae inferiores, den Truncus coeliacus (daraus abgehend die A. hepatica communis, die A. gastrica sinistra und die A. lienalis), die A. suprarenalis media, dextra und sinistra, die A. mesentrica superior, die A. renalis dextra/sinistra, die A. ovarica/testicularis dextra und sinistra, die Aa. lumbales, die A. mesentrica inferior und die A. sacralis mediana ab. Das Versorgungsgebiet der Aorta abdominalis ist das Abdomen, dabei versorgen die paarigen Äste die Wand des Abdomens, die paarigen retroperitonealen Organe (z.B. Nieren) sowie die Ovarien bzw. Hoden. Die unpaaren Äste versorgen die Milz, die Leber sowie die unpaaren Verdauungsorgane (z.B. Magen).

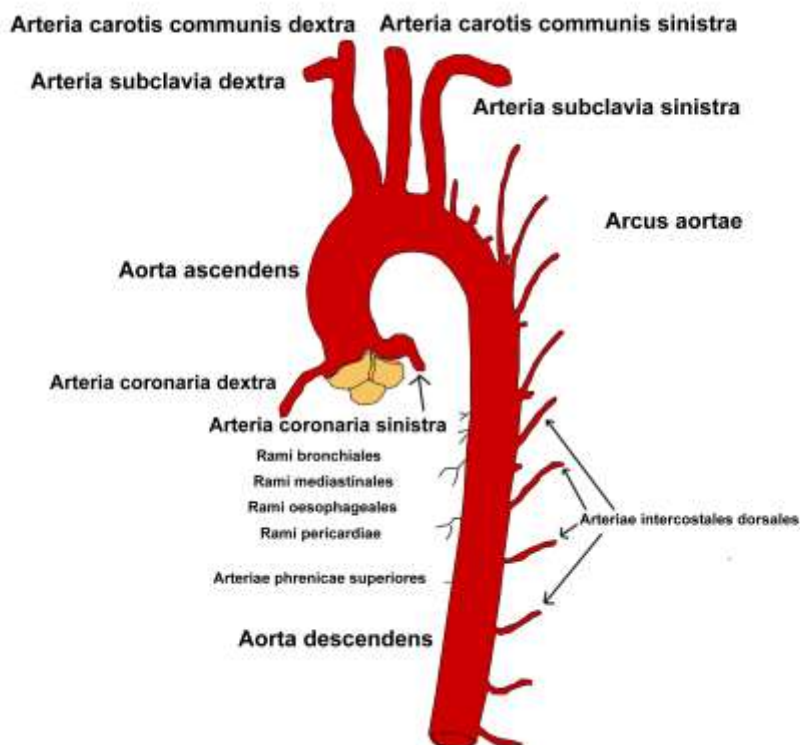


Abbildung 1: Äste der Aorta thoracica (105)

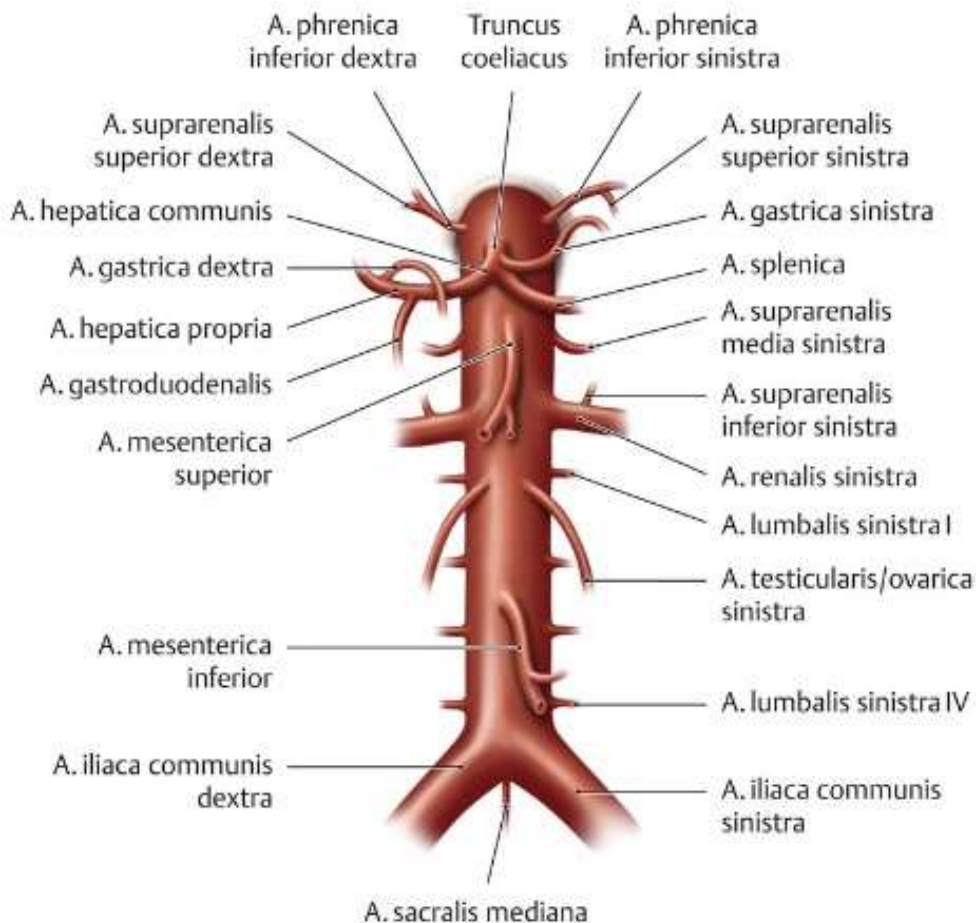


Abbildung 2: Äste der Aorta abdominalis (106)

#### 1.1.4: Histologie der Aorta

Die Aorta ist eine Arterie des elastischen Typs, wie alle herznahen, großen Arterien. Weiter caudal geht die Aorta sukzessive in eine Arterie vom muskulären Typ über, der Aufbau muskulärer Arterien wird hier nicht berücksichtigt.

Die Histologie elastischer Arterien spielt eine wichtige Rolle bei der Windkesselfunktion der Aorta. Die Windkesselfunktion wird in Kapitel 1.1.5 näher beschrieben.

Die Aorta setzt sich histologisch aus drei Schichten zusammen. Abbildung 3 und 4 stellen dieses Schichtsystem beispielhaft dar. Die Intima bildet die innerste Schicht, mit einer ausgeprägten subendothelialen Region, die von glatten

Muskelzellen durchzogen wird und von einer extrazellulären Matrix stabilisiert wird. Hauptbestandteil dieser Matrix ist das Proteoglykan Versican.

Das Lumen selbst wird von einem Plattenendothel ausgekleidet. Das Endothel hat die Aufgabe, den Intravasalraum zur Media hin abzugrenzen. Zusätzlich wird der Durchtritt von Plasmabestandteilen reguliert, sowie der Kontakt von Blut mit extrazellulären Strukturen verhindert (92). Das Endothel bildet außerdem eine Reihe vasoaktiver Substanzen, die den Gefäßtonus regulieren (92).

Typische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Adipositas und Diabetes mellitus schädigen das Endothel (93).

Die Media bildet die mittlere und breiteste Schicht der Arterienwand, sie besteht aus schichtweise angeordneten glatten Muskelzellen, dazwischen finden sich elastische Lamellen in konzentrischen Kreisen (92). Die glatten Muskelzellen der Media bestimmen durch ihren Tonus den Durchmesser der Gefäße vor. Die Membrana elastica interna und externa sind bei Arterien vom elastischen Typ nicht exakt abgrenzbar. Die Adventitia ist die äußerste Schicht der Arterienwand, sie liegt außerhalb der Membrana elastica externa wie in Abb. 3 beispielhaft dargestellt wird, und besteht aus einer von Myofibroblasten produzierten, kollagenreichen Extrazellulärmatrix (96,97). Die Adventitia fixiert das Gefäß in seiner Umgebung. Die kollagenreiche Extrazellulärmatrix verhindert eine Ruptur des Gefäßes während Blutdruckspitzen (98). In der Adventitia finden sich die Versorgungsstrukturen der Gefäße wie Nerven sowie die Vasa vasorum des Gefäßes. Diese versorgen das Gefäß mit den nötigen Nährstoffen und Sauerstoff (99). Zusätzlich beinhaltet die Adventitia Immunzellen, Stammzellen und verschiedene Progenitorzellen.

Hauptsächlich innerviert werden die Arterien vom sympathischen Anteil des vegetativen Nervensystems. Die Aktivierung noradrenerger Neurone bedingt eine Vasokonstriktion.

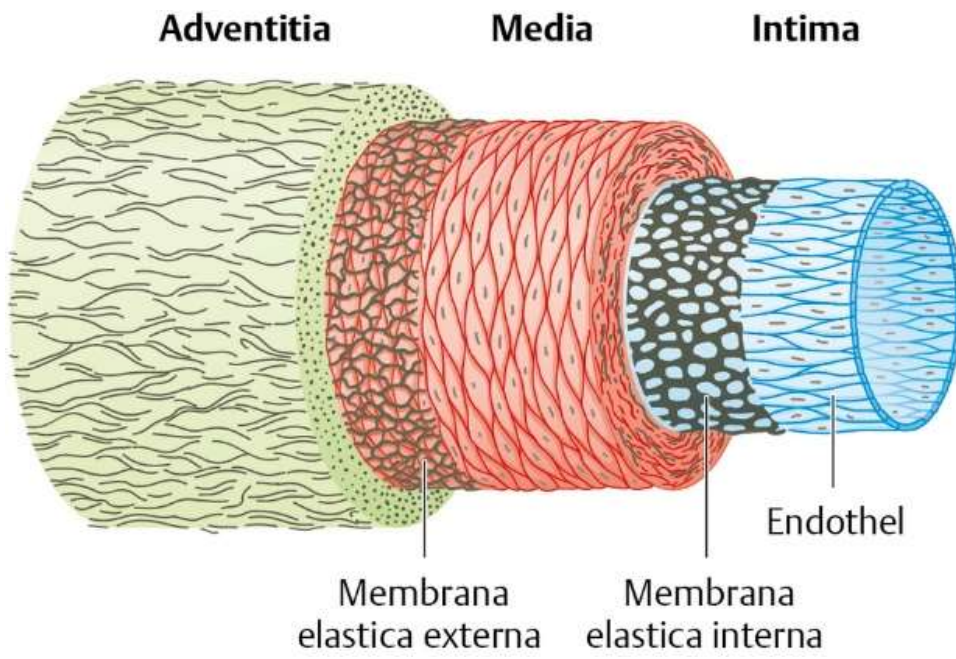
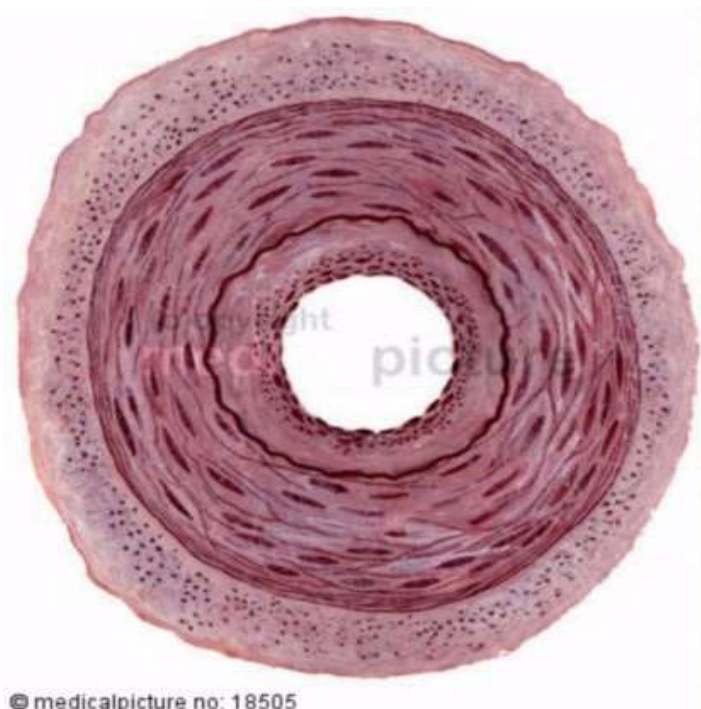


Abbildung 3: Wandbildung der Aorta (107)



© medicalpicture no: 18505

Abbildung 4: histologischer Aortenquerschnitt (108)

### 1.1.5: Hämodynamik und elastische Eigenschaften der Aorta:

Ohne die elastischen Eigenschaften der Arterien würde der Blutdruck in den Gefäßen während der Diastole rapide abfallen und eine erneute Füllung des Herzens unmöglich machen (94). Die Windkesselfunktion der Aorta spielt eine große Rolle für die periphere und koronare Durchblutung. Hierbei wird ein Teil des in der Systole ausgeworfenen Blutvolumens in der Aorta zwischengespeichert (94). Der Durchmesser und das Volumen in der Aorta nehmen zu, wodurch die Wandspannung des Gefäßes steigt. In vivo zeigten sich Durchmesserzunahmen von 2,7% bis 8%, wobei jüngere Patient\*innen eine größere Zunahme des Durchmessers aufwiesen (45). Hierbei wird ein Teil der mechanischen Energie in den elastischen Fasern der Aortenwand gespeichert. Der Schluss der Taschenklappen bezeichnet das Ende der Systole und die zu diesem Zeitpunkt in der Aortenwand durch die vorherige Dehnung während der Systole gespeicherte mechanische Energie wird in Bewegungsenergie umgewandelt, so dass der Blutfluss auch während der Diastole konstant bleibt. Druckschwankungen im arteriellen System werden auf diese Weise verringert, der pulsatile Auswurf der Ventrikel wird in einen konstanten Blutfluss umgewandelt. Dieser Umstand ist essenziell für einen effektiven Austausch von Substraten zwischen Blut und Gewebe (82).

Die Windkesselfunktion gleicht den großen Druckunterschied zwischen Systole und Diastole aus und verhindert schädigende Blutdruckspitzen und -abfälle. Sinkt die Elastizität, erhöht sich die Blutdruckamplitude (47). Die Höhe der Blutdruckamplitude ist der stärkste Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität, da sie die mechanische Belastung für den linken Ventrikel erhöht (22). Die Zunahme der arteriellen Steifheit resultiert in einer Zunahme des Blutdrucks, wobei der systolische Blutdruck stärker steigt als der diastolische und daraus folgt eine Erhöhung der Blutdruckamplitude (102).

Physiologisch besitzt die Aorta große elastische Eigenschaften, während sie einen nur minimalen Widerstand aufweist (48). Im Zuge der zyklischen Herzaktivität entsteht intravasal eine fortschreitende Pulswelle. Die Pulswelle (PW) wandert mit der Pulswellengeschwindigkeit (PWG) entlang des Gefäßbettes. In der Peripherie trifft diese Pulswelle auf Arterien vom muskulären Typ mit niedrigerer Gefäßwandelastizität und zusätzlich auf sich verjüngende Gefäße und

Gefäßverzweigungen und wird dort reflektiert (49). Die Reflexion der Pulswelle trifft in der frühen Diastole auf das Herz und beeinflusst die Nachlast der Ventrikel (19). Gleichzeitig führt die reflektierte Pulswelle zu einem Anstieg des diastolischen Blutdrucks und damit zu einer verbesserten Koronarperfusion (50). Eine wichtige Rolle für die elastischen Eigenschaften der Aorta spielen die Proteine Kollagen und Elastin (47). Die Anzahl und Architektur dieser elastischen Fasern bestimmen die Elastizität (47). Ein Funktionsverlust glatter Muskelzellen in der Media geht mit einer signifikanten Änderung statisch mechanischer Eigenschaften der erwachsenen Aorta einher (95).

#### 1.1.5.1: mechanische Eigenschaften der Aorta

Wichtige Größen, die die mechanischen Eigenschaften eines Blutgefäßes quantifizieren, sind die Volumenelastizität  $E'$ , Volumenelastizitätsmodul  $K$  und der Elastizitätsmodul  $E$ . Die Volumenelastizität  $E'$  wird wie folgt definiert:

$$E' = dp/dV$$

( $dp$  = Druckänderung,  $dV$  = Volumenänderung).

Eine hohe Volumenelastizität bedeutet so, dass eine gleiche Volumensänderung zu einer erhöhten Druckänderung führt und so ein steiferes Gefäß beschreibt. Pathophysiologisch bedeutet eine steigende Volumenselastizität eine verminderte Windkesselfunktion der Aorta und einen steigenden peripheren Widerstand. Beide Mechanismen erhöhen die Belastung für das Herz und vermindern periphere Durchblutung.

Der Volumenelastizitätsmodul  $K$  ist wie folgt definiert:

$$K = (dp/dV) \times V = E' \times V$$

( $dp$  = Druckänderung,  $dV$  = Volumenänderung,  $V$  = Ausgangsvolumen)

Der Volumenelastizitätsmodul schließt so das Ausgangsvolumen mit ein. Diese Formel lässt die Schlussfolgerung zu, dass bei kleinerem Ausgangsvolumen die gleiche Volumenänderung eine erhöhte Druckänderung zur Folge hat.

Der Elastizitätsmodul  $E$  ist wie folgt definiert:

$$E = \sigma / \left( \frac{dl}{l} \right)$$

( $\sigma$  = mechanisch Spannung,  $dl$  = Längenänderung,  $l$  = absolute Länge)

Er beschreibt das elastische Verhalten eines Materials, ein höherer

Elastizitätsmodul beschreibt hierbei ein steiferes Material. Für unterschiedliche Materialien können Spannungs-Dehnungs-Diagramme definiert werden, der Elastizitätsmodul ist die Steigung des linear-elastischen Bereichs. Der Elastizitätsmodul beschreibt diejenige mechanische Spannung, welche entgegengesetzt einer Dehnung der Gefäßwand wirkt. Beeinflusst wird der Elastizitätsmodul hierbei von der vorherrschenden Mikroarchitektur im Gefäß sowie dem aktuellen Blutdruck (52,69).

Studien geben ein Elastizitätsmodul von 0,526 bei gesunden Erwachsenen im Bereich des Aortenbogens an (66).

Biomechanische Veränderungen manifestieren sich im Fall der Artherosklerose in der Aorta von distal nach proximal, so finden sich Veränderungen in der infrarenalen Aorta schon früher als in der AD thoracalis (101). Beim MFS manifestieren sich die Veränderungen von proximal nach distal.

#### 1.1.5.2: arterielle Steifheit:

Eine zunehmende arterielle Steifheit hat zahlreiche Auswirkungen auf den menschlichen Körper. Mit ihrer Zunahme erhöht sich die PWG und die retrograde Pulswelle trifft früher auf das Herz zurück, gleichzeitig ist die Aorta nicht mehr in der Lage, Blutdruckspitzen zu dämpfen. Diese Mechanismen führen zu einem Anstieg des systolischen Blutdruckes und einem verminderten diastolischen Blutdruck (51). Der Pulsdruck, die Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck, steigt an.

Verschiedene Mechanismen erhöhen die arterielle Steifheit. Die wichtigsten Faktoren sind hier Veränderungen in den Matrixproteinen, die endotheliale Dysfunktion und die Inflammation der Gefäßwand (52, 53, 54).

Maßgebend für die elastischen Eigenschaften der Aorta ist die Anzahl an Elastinfasern in der Gefäßwand. Die Synthese dieses Proteins beginnt bereits in der Fetalperiode und fällt kurz nach der Geburt ab (55,56). Die elastischen Fasern werden durch Längenwachstum und Zunahme des aortalen Durchmessers sowie der Elongation der Aorta gedehnt. Patient\*innen mit Aortenpathologien, wie dem MFS, zeigen verminderte Elastinkonzentrationen in der Aortenwand (21,26). Im Gegensatz dazu wird das steifere Kollagen ein Leben lang produziert und sammelt sich in der arteriellen Wand an (55,56,57).

Durch die endotheliale Dysfunktion kommt es zu einer verminderten NO-Ausschüttung. Die physiologische Vasodilatation kann so in nur geringerem Maße stattfinden und der Gefäßtonus erhöht sich. Ähnlich zu diesem Mechanismus führen entzündliche Prozesse und oxidativer Stress zu einer Abnahme der NO-Halbwertszeit und einem Anstieg der arteriellen Steifheit.

#### 1.1.5.3: Atherosklerose:

Eng verknüpft mit zunehmender arterieller Steifheit und den Faktoren Matrixproteine, endotheliale Dysfunktion (92) und Inflammation der Gefäßwand steht das Krankheitsbild der Atherosklerose. Atherosklerotische Veränderungen entwickeln sich schleichend und bleiben zu Beginn oft unerkant (89,90). Es kommt zur fortschreitenden Ansammlung von Lipid- und fibrösen Veränderungen in der Gefäßwand (59). Durch die aus diesen Faktoren resultierende erhöhte Steifheit der Gefäßwand kommt es zu einer Beschleunigung der Fließgeschwindigkeit des Blutes und daraus folgend wird die Intima einer erhöhten Schubspannung ausgesetzt (91). Physiologisch wird durch die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) die muskuläre Spannung reduziert und die arterielle Steifheit gesenkt. NO spielt eine wichtige Rolle in der Regulation der arteriellen Steifheit (58).

Grundlegend existieren zwei Theorien über die Entstehung der Atherosklerose. Die Response to injury Hypothese wurde von Russell Ross entwickelt und setzt eine Verletzung der Intima für die Entstehung atherosklerotischer Läsionen voraus. Diese Verletzungen belasten das Endothel chronisch und können mechanischer Art (z.B. durch arteriellen Hypertonus, durch veränderte Strömungsbedingungen an Gefäßbifurkationen- und abgängen), biochemischer Art (z.B. durch Toxine wie Nikotin, Dyslipidämien), durch Antigen-Antikörper-Reaktionen (z.B. bei rheumatoider Arthritis) und molekularer Art sein. Durch die entstehenden Verletzungen kann sich low density lipoprotein (LDL) in die Gefäßwand einlagern, dieses LDL wird von Makrophagen aufgenommen. Zusätzlich führt die Verletzung zur Ausschüttung von Wachstumsfaktoren und damit zur Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen aus der Media. Die endotheliale Dysfunktion kann man als Modifikation der Response-to-injury Hypothese verstehen.

Daneben besteht die Lipoprotein-induced-atherosclerosis Hypothese, die von Joseph Leonard Goldstein aufgestellt wurde. Goldstein sah den Ursprung der Atherosklerose in oxidativ modifiziertem LDL, das in Makrophagen aufgenommen wird.

Sary et al. (60,61) stellten 1994 die Gefäßwandveränderungen dar und teilten sie in sechs Stadien ein.

Typ I Läsion: Die Typ I Läsion bezeichnet eine initiale Endothelschädigung, in deren Folge es zu einer Permeabilitätssteigerung und Verminderung der NO-Produktion kommt. Körpereigenes LDL und aus dem Blut migrierende Monozyten können leichter in die Gefäßwand einwandern. Klassisch bekannte Risikofaktoren sind eine Hypercholesterinämie und Nikotinabusus sowie vorausgehend beschriebene resultierende Scherkräfte aus der Schubspannung. In Studien wird ein erhöhter Anteil an Kollagen in der Intima mit einer erhöhten Aufnahme von LDL in Verbindung gebracht (62).

Typ II Läsion: Freie Radikale, wie sie z.B. durch Nikotinabusus entstehen können, oxidieren das in die Gefäßwand eingewanderte LDL. Die in die Gefäßwand eingewanderten Monozyten wandeln sich unter Einfluss von Zytokinen zu Makrophagen und nehmen die oxidierten LDL Moleküle auf, um diese abzubauen. Übersteigt der Anteil an oxidiertem LDL in der Gefäßwand die Abbaukapazität der Makrophagen, wird ein Teil des oxidierten LDL in lysosomalen Vakuolen abgelagert und die Makrophagen erscheinen mikroskopisch als Schaumzellen. Makroskopisch werden gelbe Streifen auf der luminalen Arterienwand, sogenannte fatty streaks, sichtbar (62). Diese pathologischen Veränderungen können sich bereits bei jungen Menschen in der Aorta finden (63). Die Bildung der Schaumzellen stellt den Beginn eines ablaufenden Entzündungsprozesses dar, dieser führt über die Ausschüttung von Zytokinen zu einer weiteren, vermehrten Lymphozyten- und Monozyteneinwanderung (64). Als Risikofaktoren werden hier Faktoren gesehen, die sich begünstigend auf die Inflammation auswirken, wie ein erhöhte Homocysteinspiegel, die periphere Glukoseintoleranz mit einhergehender Bildung von advanced glycation end products, aber auch Infektionen mit körperfremden Pathogenen wie Chlamydia (59).

Typ III / IV Läsion: In diesem Stadium der Atherosklerose dominiert das Auftreten des Atheroms, eine mechanisch instabile Plaque (62). Das Atherom hebt sich von der Arterienwand ins Innere des Lumens ab und führt so zu einer Reduktion des

Lumens. Im Verlauf der Erkrankung und mit fortschreitender Zeit kristallisieren die in den lysosomalen Vakuolen gespeicherten Cholesterinester aus. Durch diesen Mechanismus und CD4+ T-Lymphozyten sterben die Makrophagen in der Arterienwand ab. Es bleibt ein Gemisch aus Cholesterinkristallen und zugrunde gegangenen Zellen zurück. Durch Ansammlung dieser Materie entsteht das prominente Atherom.

Typ V Läsion: Im Kreislauf aus einwandernden und sterbenden Monozyten regen die noch vitale Schaumzellen Mediamyozyten zur Produktion von kollagenen Fasern an. Die steifen Kollagenfasern stabilisieren die Plaque und führen zu einer Verkalkung derselben (62). Als Risikofaktoren in diesem Stadium ist die arterielle Hypertonie zu betrachten, da diese die Mediamyozyten weiter stimuliert und zur Bildung kollagener Fasern anregt (64).

Typ VI Läsion: Diese Läsionen kennzeichnen ein weit fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung. An der Plaqueentwicklung beteiligte Zellen bilden Matrixmetallproteinase. Diese Enzyme wirken einerseits als Entzündungsmediator und unterhalten den weiteren Fortschritt der Erkrankung, andererseits bauen sie über proteolytische Funktionen die extrazelluläre Matrix ab. Dieser Abbau vermindert die Plaquestabilität, in Folge kann es zur Plaqueruptur mit thrombotischer Auflagerung, zur Embolisation von Plaquematerial oder auch zur Bildung Gefäßwandaneurysmen kommen (62).

#### 1.1.6 Pathologie der Aorta:

Wie alle anderen Strukturen im menschlichen Körper kann auch die Aorta von verschiedenen Krankheitsbildern betroffen sein. Erkrankungen der Aorta sind häufig und gehen oft mit ernsten Folgen für die Patient\*innen einher (47).

Es gibt Krankheitsbilder, die mit einem Elastizitätsverlust der Aorta einhergehen, zu Aortendilatationen führen und dadurch zu plötzlichen lebensbedrohlichen Aortendissektionen und -rupturen führen können. Hierzu zählen vor allem erbliche Bindegewebeschwächen wie z.B. das MFS (2). Gerade das MFS kann mitunter erst spät durch seine kardiovaskulären Komplikationen erkannt werden. Die

Aortendissektion ist die Haupttodesursache bei Patient\*innen mit einem unbehandeltem MFS und tritt meist im frühen Erwachsenen Alter auf (3).

Wir kennen mittlerweile auch wesentlich häufigere Krankheitsbilder, wie die Aortenisthmusstenose und die bikuspidale Aortenklappe (4), die unter anderem durch Wandveränderungen der ascendierenden Aorta charakterisiert sind. Bezugnehmend auf die beiden genannten Krankheitsbilder gibt es bereits etablierte Methoden zur Erkennung und Behandlung des zugrunde liegenden Krankheitsbildes, aber sehr wenige Möglichkeiten zu Erkennung und Quantifizierung von Spätfolgen.

Arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus (5) treten gehäuft im höheren Lebensalter auf und gehen wie das Altern im Allgemeinen mit zunehmender Aortenwandsteifheit einher, verursacht durch die Ansammlung von arteriosklerotischen Plaques in der Gefäßwand. So können auch arteriosklerotisch degenerative Aortenaneurysmen der Aorta abdominalis bei Bluthochdruck nicht selten zu einer lebensbedrohlichen Aortenruptur führen. Auch ehemalige Frühgeburtlichkeit beeinflusst die Aortenelastizität negativ und erhöht das kardiovaskuläre Risiko im Erwachsenenalter (6).

#### 1.1.6.1: Aortenaneurysmen:

Ein Aneurysma der Aorta wird definiert als Aussackung aller drei Gefäßwandschichten, sprich der Intima, Media und Adventitia. Wir unterscheiden nach der anatomischen Lokalisation das thorakale Aneurysma (>3,5 cm im Durchmesser) vom abdominalen Aortenaneurysma (AAA) (>3 cm im Durchmesser). Hierbei ist das AAA wesentlich häufiger, es rangiert gleichzeitig auf Platz 13 der führenden Todesursachen in der westlichen Welt (86). Abbildung 5 zeigt beispielhaft ein AAA. Allgemeine Risikofaktoren, die mit dem Auftreten eines AAA assoziiert sind, sind das männliche Geschlecht, höheres Lebensalter, Nikotinabusus, koronare Herzkrankheit (KHK) und eine positive Familienanamnese für AAA (87). Im Bereich der thorakalen Aortenaneurysmen wird je nach Lokalisation zwischen Aneurysmen im Bereich der AA, des Aortenbogens und der AD unterschieden. Im Bereich der AAA wird unterschieden zwischen suprarenalen und infrarenalen Aneurysmen, wobei das infrarenale Aortenaneurysma das häufigste Aortenaneurysma darstellt (7,9).

Das große Problem in der Diagnostik und Behandlung der Aortenaneurysmen ist, dass sie lange asymptomatisch bleiben (9) bzw. nur unspezifische Symptome aufweisen, was eine rechtzeitige Diagnose erschwert. Häufig werden Aneurysmen deshalb als Zufallsbefund im Rahmen einer CT-Untersuchung, Abdomensonographie oder einer Echokardiographie entdeckt (7). Symptome reichen von unspezifischen Beschwerden wie thorakalen Schmerzen, Bauch- und Rückenschmerzen bis hin zu spezifischeren Beschwerden wie einem palpablen, pulsierenden Tumor, hier ist auch durch die Änderung der laminaren Strömung zu Verwirbelungen ein Strömungsgeräusch auskultierbar. Auch periphere Thrombosen, sowie die Kompression thorakaler oder abdomineller Strukturen können auftreten und zu Schluckbeschwerden oder Obstipation führen. In der Diagnostik ist die Bildgebung essentiell. Im Angio-CT/MRT kann der maximale Durchmesser des Lumens bestimmt werden, sowie eine Beurteilung abgehender Äste erfolgen. Im Falle des AAA kann auch die Sonographie zur Bestimmung des Durchmessers und einer Beurteilung der abgehenden Äste herangezogen werden. Das deutsche Ärzteblatt veröffentlichte 2016 einen Artikel, der bei Männern über 65 Jahren ein Screening auf AAA mittels Sonographie empfiehlt (8). Das einmalige Screening mittels Ultraschall kann laut Studien die Mortalität und das Rupturrisiko signifikant senken (9). Der Aortendurchmesser allein ist ein sehr grobes Kriterium, aber gleichzeitig das entscheidende für eine elektive vorbeugende Aortenersatzoperation, bei der der wandschwache rupturgefährdete Aortenabschnitt durch eine Schlauchprothese ersetzt wird.

Der Aortendurchmesser als entscheidender Parameter für eine elektive Operation eines Aortenaneurysmas ist als Kriterium für alle Patient\*innen mit einer Erkrankung der Aortenwand gültig. Patient\*innen mit einer spezifischen Erkrankung der Gefäßwand wie z.B. das MFS, die mit einer stark eingeschränkten Elastizität einhergeht haben jedoch ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Ruptur, weshalb unterschiedliche Operationskriterien gelten müssen (2). Bezogen auf das thorakale Aortenaneurysma gibt es folgende Empfehlungen: Bei erwachsenen Patient\*innen ohne das Vorliegen einer Elastopathie liegt das Kriterium für einen elektiven Ersatz der Aorta durch eine Prothese bei  $\geq 55\text{mm}$  Durchmesser (10). Andere Kriterien gelten bei Patient\*innen mit einem erhöhten Risiko. So gilt beim MFS als Operationsindikation ein Durchmesser von  $\geq 50\text{mm}$ ,  $\geq$

45mm bei Patient\*innen mit MFS mit Vorhandensein zusätzlicher Risikofaktoren (z.B. Familienanamnese einer Aortendissektion) und ein Durchmesser von  $\geq$  50mm bei Patient\*innen mit bikuspidaler Aortenklappe und weiteren Risikofaktoren (10). Für Kinder gilt das Doppelte des oberen Grenzwertes oder eine rasche Durchmesserzunahme von  $>10\text{mm}/\text{Jahr}$  als Empfehlung (Uptodate), womit dann nicht selten die o.g. Grenzwerte für Erwachsene erreicht sind. Ist der Aortenbogen betroffen, sollte ein chirurgischer Eingriff bei einem Durchmesser von  $>55\text{ mm}$  erwogen werden, oder eine zusätzliche Bogenkorrektur erfolgen, wenn die Indikation für eine OP in einem benachbarten Aortenabschnitt gegeben ist (10). Ist die Aorta descendens betroffen, sollte generell eine TEVAR, bei einem maximalen Durchmesser von  $>55\text{ mm}$  bevorzugt werden, ist dieser Eingriff nicht möglich, so sollte ab  $>60\text{mm}$  offen chirurgisch vorgegangen werden (10). Bei Patient\*innen mit MFS oder einer anderen Elastopathie ist der chirurgische Eingriff zu bevorzugen (10), da Stents in wandgeschwächten Aortenabschnitten nicht ohne ein beträchtliches Risiko für Rupturen verankert werden können.

Bezogen auf das AAA ändern sich die Empfehlungen. So soll bei Patient\*innen mit einem Durchmesser von 25-29mm eine erneute Darstellung in vier Jahren erwogen werden, sowie ein AAA mit einem maximalem Durchmesser  $<55\text{ mm}$  und einer Wachstumsrate von  $<10\text{mm}/\text{Jahr}$  eine klinische Kontrolle unterzogen werden, hierbei richtet sich das Kontrollintervall nach dem maximalen Durchmesser, alle drei Jahre bei einem AAA mit einem Durchmesser von 30-39mm, alle 2 Jahre für ein AAA mit einem Durchmesser von 40-44mm und jährlich für ein AAA mit einem Durchmesser von  $>45\text{mm}$  (10). AAA ab  $>55\text{mm}$  bzw. einer Wachstumsrate von mehr als  $10\text{mm}/\text{Jahr}$  sollten chirurgisch saniert werden (10). Zusätzlich sollte ein etwaiger Nikotinabusus beendet werden, eine medikamentöse Therapie mit Statinen oder ACE-Hemmern kann erwogen werden (10). Diese Maßnahmen dienen der Risikoreduktion.

Im allgemeinen weisen endovaskuläre Prozeduren bei Patient\*innen ohne Elastopathie ein geringeres perioperatives Risiko auf als offene chirurgische Eingriffe auf (10). In Abbildung 6 ist ein solcher endovaskulärer Eingriff, bei dem mittels Kathetertechnik ein Stent über den rupturgefährdetem Wandabschnitt eingesetzt wird, exemplarisch dargestellt. Als Goldstandard in der Therapie gilt bis

heute eine Rohr- oder Y-Prothese, bei der die Aufteilung der Aorta in die beiden Aa. Iliaces communes mitersetzt wird.

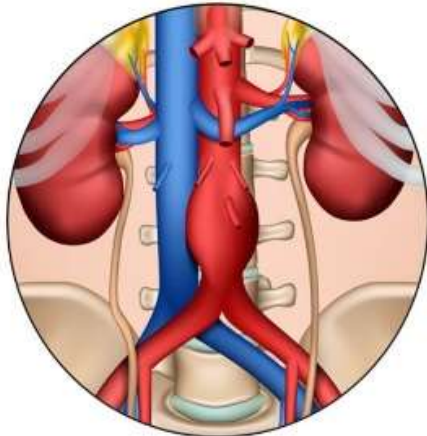


Abbildung 5: Beispiel eines AAA (109)

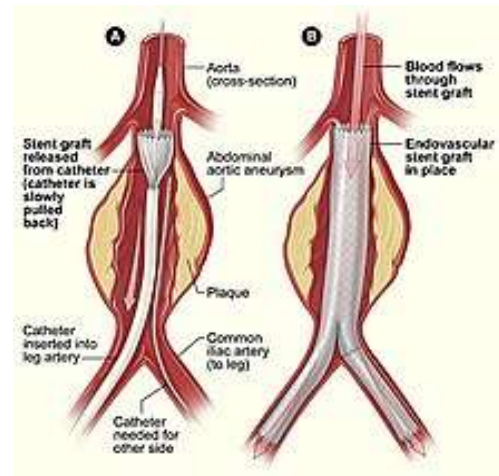


Abbildung 6: Prinzip eines mit Kathertertechnik eingesetzten Stents (110)

### 1.1.6.2: Die Aortendisektion

Die Aortendisektion ist definiert als Aufspaltung der Gefäßwand durch einen Intimaeinriss mit Einblutungen in die Media. Es kommt im weiteren Verlauf zur Bildung eines echten und eines falschen Lumens. Die akute Aortendisektion kann Teil des akuten Aortensyndroms sein, zu dem auch die Vorstufen einer Dissektion wie das intramurale Hämatom und das Aortenulcus gezählt werden. In der allgemein Bevölkerung liegt der Altersgipfel um das 50. Lebensjahr, gleichzeitig ist die akute Aortendisektion ein eher seltenes Krankheitsbild mit circa 12 Fällen auf 100.000 Einwohnern. Männer sind circa dreimal häufiger betroffen. Bei Patient\*innen mit Marfan-Syndrom verschiebt sich der Altersgipfel der Erkrankung auf das 30. Lebensjahr.

Die Aortendisektion kann verschiedene Regionen der Aorta betreffen. Am häufigsten lokalisiert ist der pathologische Befund an der Aorta ascendens. Klassifiziert werden kann die Aortendisektion nach verschiedenen Gesichtspunkten. Die Einteilung kann einerseits nach dem zeitlichen Aspekt, andererseits nach der anatomischen Lokalisation erfolgen. Nach zeitlichem Aspekt wird unterschieden zwischen akuten Läsionen bis zu 14 Tage, subakuten Läsionen zwischen 15 und 90 Tagen, sowie chronischen Läsionen über 90 Tage.

Um nach anatomischer Läsion zu unterteilen, gibt es zwei Systeme, die Stanford-Klassifikation und die DeBakey-Klassifikation, wobei die Stanford-Klassifikation die vorherrschende ist. Die Stanford-Klassifikation unterscheidet zwischen Typ A und Typ B, wobei jede Dissektion die die AA betrifft, unabhängig von ihrem Beginn und Ausmaß, als Typ A bezeichnet wird und jede Dissektion als Typ B, sobald sie distal des Aortenbogens beginnt.

Die DeBakey-Klassifikation, heute seltener verwendet, unterscheidet zwischen drei Typen, Typ 1 betrifft die AA und AD sowie variabel weitere distale Teile, Typ 2 betrifft ausschließlich die AA und den Aortenbogen, Typ 3 betrifft ausschließlich die AD. Die beiden Klassifikationen sind in Abbildung 7 exemplarisch dargestellt. Diagnostisch kann - je nach betroffenem Abschnitt - eine Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität festgestellt werden, zusätzlich kann es zu peripheren Pulsdefiziten kommen. In der Bildgebung ist die CT-Angiographie die Methode der Wahl, daneben haben TTE und TEE bei erfahrenen Untersuchern eine hohe Treffsicherheit.

Die akute Aortendissektion stellt eine extreme Notfallsituation dar. Ist die AA betroffen, versterben bereits 40% der Patient\*innen unmittelbar, weitere 10% in jeder Stunde, in der keine Therapie erfolgt (11). Im Allgemeinen hängt das Überleben stark von einer sofortigen Behandlung, dem Vorliegen von Komorbiditäten, einem Vorliegen von Endorganschäden, sowie vom Ausmaß des zu reparierenden Wandabschnitts und der Entwicklung postoperativer Komplikationen ab (12).

Therapeutisch kann in diesem Fall ein offen chirurgischer Eingriff mittels einer Kunststoffprothese erfolgen, oder eine endovaskuläre Aortenreparatur erfolgen. Neben dem Bild der akuten Aortendissektion als lebensbedrohliches Krankheitsbild können auch chronische Aortendissektionen auftreten. Chronische Aortendissektionen bleiben oft lange symptomlos und verlaufen schleichend (2).

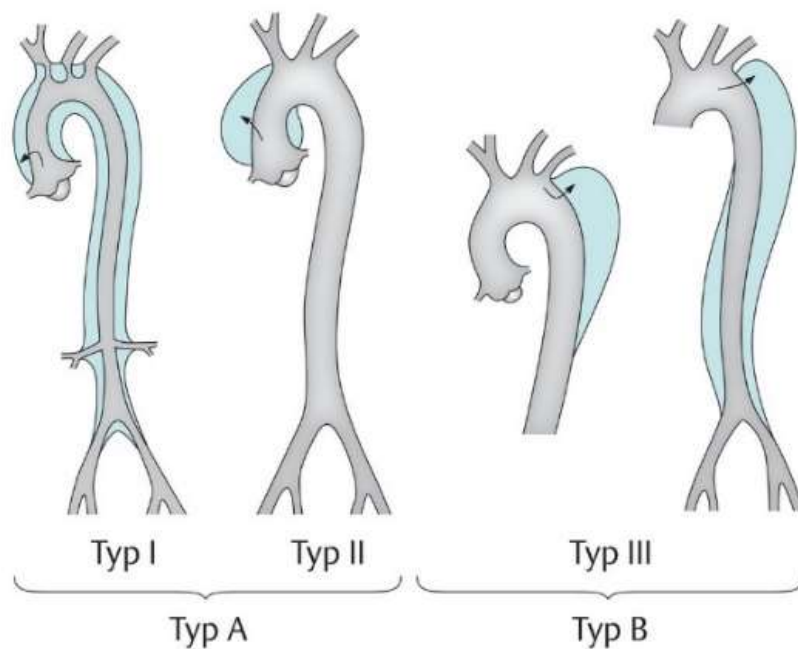


Abbildung 7: Schemenhafte Darstellung der Stanford- und DeBakey-Klassifikation (111)

## 1.2. Erkrankungen, die die Aortenelastizität beeinflussen:

### 1.2.1: Das Marfan Syndrom

Das MFS, erstmal 1896 von Antoine Marfan beschrieben, ist eine autosomal dominant vererbte Bindegewebskrankheit. In Studien wurde eine Inzidenz des MFS von 2-3 / 10.000 beschrieben (13). Judge et al. geben proximale Aortenaneurysmen, Linsendislokationen und übermäßiges Wachstum der langen Röhrenknochen als Kardinalsymptome an (13). Trotz neuer Aspekte in der Erforschung und Behandlung der Erkrankung geht diese mit erhöhter Mortalität und Morbidität einher (13). Die Lebenserwartungen von Patient\*innen mit MFS hat sich im Lauf der Jahre erhöht (18). Studien machen dafür unter anderem häufigere Kontrollen, bessere Früherkennung und bessere Behandlungsmöglichkeiten verantwortlich (18). Diese Tatsachen machen deutlich, wie wichtig eine frühzeitige Erkennung kardialer Risikofaktoren für diese Patient\*innen ist.

### 1.2.1.1 genetischer Hintergrund:

Verantwortlich für das Auftreten eines MFS ist eine Mutation im FBN1 Gen auf Chromosom 15 (27). Das betroffene Gen umfasst 237.543 Basenpaare mit insgesamt 66 Exons (14). Die Mutation kann autosomal-dominant vererbt werden, oder als Neumutation auftreten. Bisher sind 1847 verschiedene Genmutationen, sowie 1096 Proteinvariationen beschrieben (15). Betroffen von der Bindegewebsschwäche sind vor allem das Skelettsystem, die Augen und das Herz-Kreislaufsystem (23). Das FBN 1 Gen kodiert für das namensgebende Protein Fibrillin 1. Fibrillin 1 ist ein wichtiger Bestandteil der Mikrofibrillen im Extrazellularraum (17).

### 1.2.1.2 Klinik

1986 wurde mit der Berliner Nosologie eine erste Nosologie veröffentlicht, die eine Diagnosestellung des MFS ermöglichen sollte. Im Laufe der Jahre wurde die Berliner Nosologie zweifach überarbeitet und 2010 als revidierte Genter Nosologie veröffentlicht (23). Die revidierte Genter Nosologie erlaubt eine Diagnose des MFS, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: **Bei Patient\*innen mit negativer Familienanamnese:** (1): Aortenwurzeldilatation ( $Z \geq 2$ ) in Kombination mit Ektopia lentis, (2): Aortenwurzeldilatation ( $Z \geq 2$ ) mit einer Mutation im FBN1 Gen, (3): Aortenwurzeldilatation ( $Z \geq 2$ ) mit einem Systemscore  $\geq 7$  Punkte, (4): Ectopia lentis mit Mutation im FBN1 Gen und bekannter Aortenwurzeldilatation (23). **Bei Patient\*innen mit positiver Familienanamnese:** (1): Ectopia lentis mit positiver Familienanamnese, (2): Systemscore  $\geq 7$  mit positiver Familienanamnese, (3): Aortenwurzeldilatation ( $Z \geq 2$  über 20 Jahre alt,  $Z \geq 3$  unter 20 Jahre alt) mit positiver Familienanamnese (23). In einigen Fällen ist eine zusätzliche molekulargenetische Abklärung erforderlich, die in spezialisierten Zentren erfolgen kann.

Zur Feststellung einer Aortenwurzeldilatation sollen für Alter und Körpergröße korrigierte Werte herangezogen werden und als Z-Scores interpretiert werden. Der Systemscore setzt sich aus für das MFS typischen Symptomen wie Myopie, Skoliose oder Mitralklappenprolaps zusammen (23).

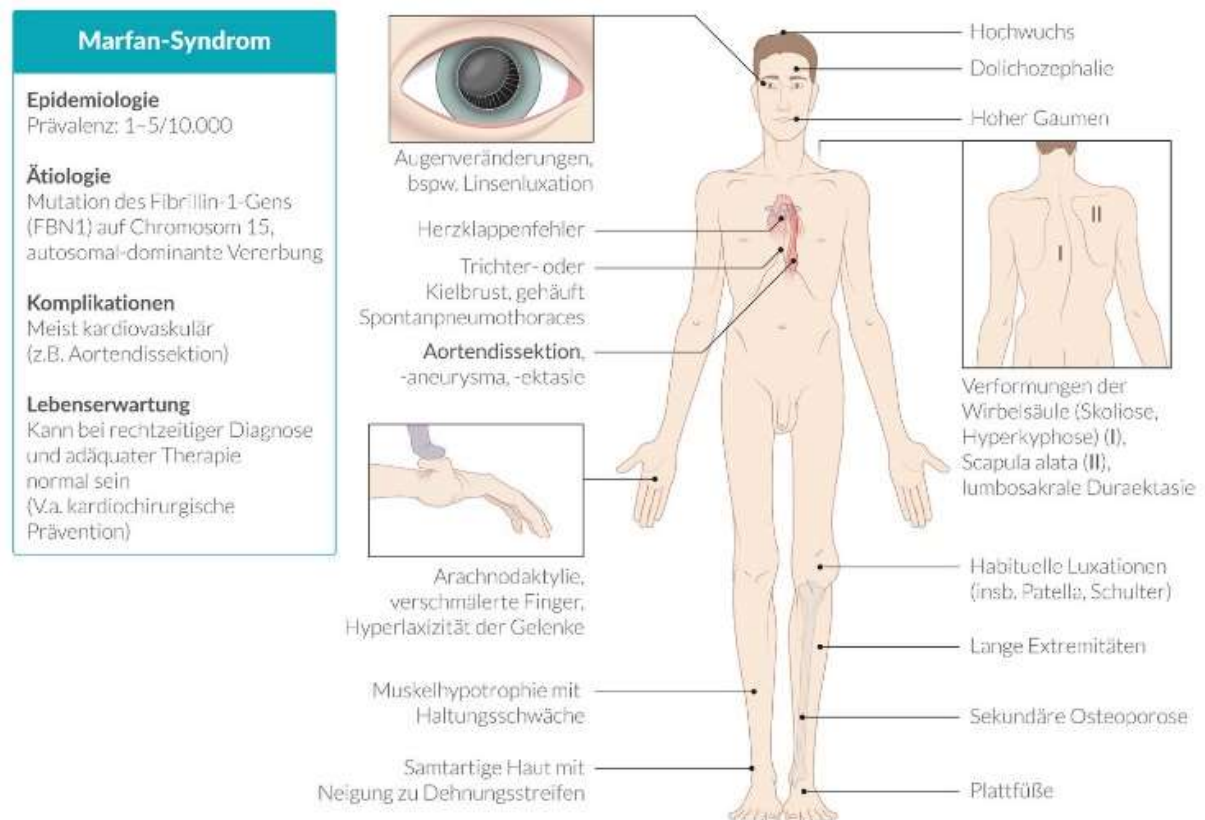


Abbildung 8: Schemenhafte Darstellung der Symptomatik bei MFS (112)

### 1.2.1.3: Das kardiovaskuläre System:

Bei einer gesicherten MFS Diagnose ist es wichtig, das kardiovaskuläre System der betroffenen Person auf das Vorliegen eines Aortenaneurysma bzw. einer Aortendissektion sowie die Funktion der Herzklappen zu überprüfen, zusätzlich sind fortlaufende Kontrollen angezeigt, um eine Progression eines pathologischen Prozesses entdecken, beurteilen und behandeln zu können (13). Während Sisk et al. noch die Mitralinsuffizienz und den Mitralklappenprolaps als führende Ursache der Mortalität und Morbidität bei jungen Kindern definierten (20), stellen aortale Komplikationen die häufigste Todesursache bei Marfan Patient\*innen im jungen Erwachsenenalter dar (16). Bereits intrauterin können Dilatationen der Sinus valsalvae nachgewiesen werden (2).

Studien am Mausmodell zeigten, dass eine Überregulation des transforming growth factor  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) mit der Entstehung von Aortenaneurysmen und Aortendissektionen im Zusammenhang steht (24).

Der wichtigste echokardiographische Schnitt zur Beurteilung aortaler Parameter

bei MFS Patient\*innen ist die parasternale lange Achse.

Abbildung 9 zeigt ein beispielhaft aufgenommenes Bild in der parasternal langen Achse. In diesem Schnitt werden vier Parameter des arteriellen Systems beurteilt, der Durchmesser auf Höhe der Aortenklappe, Aortenwurzel, des sinutubulären Übergangs und der Aorta ascendens (25).

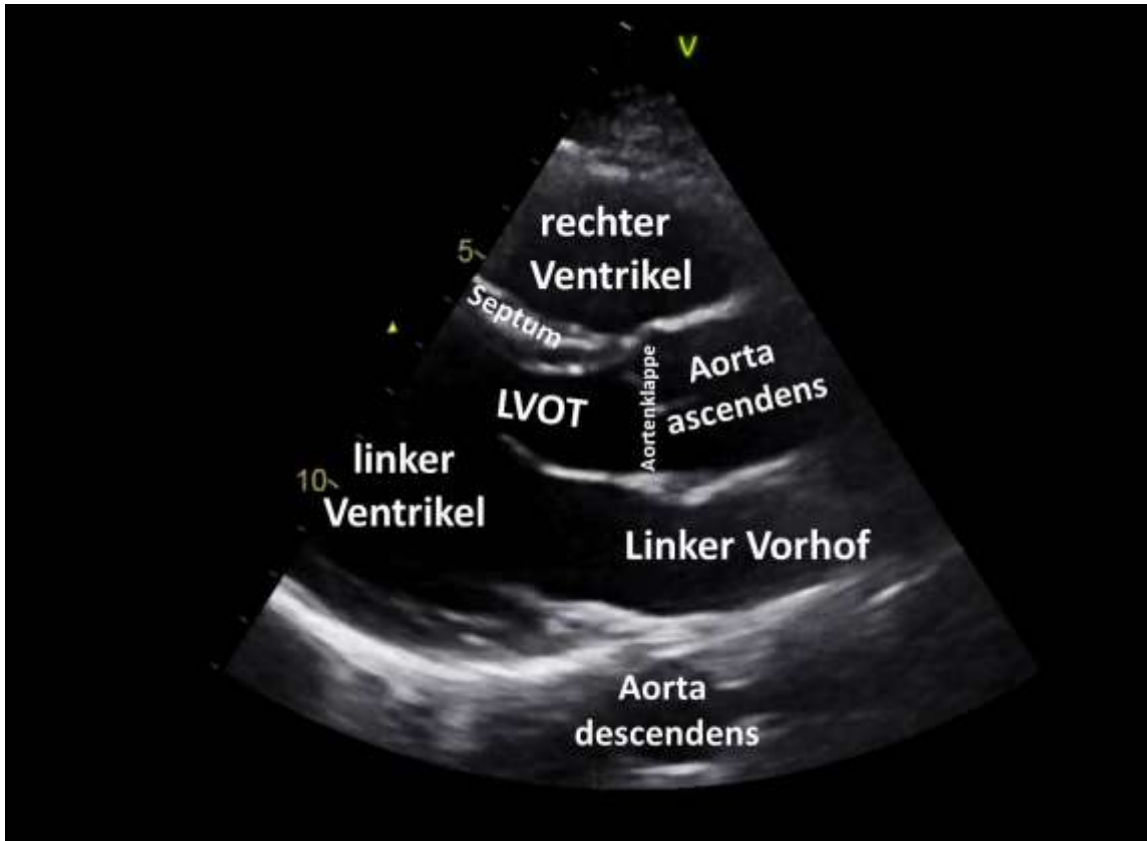


Abbildung 9: Echokardiographisches Beispielbild in der parasternal langen Achse (113)

### 1.2.2: Formenkreis des Ehlers-Danlos-Syndrom:

Das Ehlers-Danlos-Syndrom wird in 13 unterschiedliche Ausprägungsformen unterteilt. Unterschieden werden zum Beispiel der klassische, der hypermobile und der vaskuläre Typ. Ursächlich im Zentrum der Erkrankung stehen die verschiedenen pathologischen Formen des Kollagens. Bislang wurden 19 Mutationen beschrieben, die einem EDS zugrunde liegen können (28). Die bekannten Mutationen können zu einer veränderten Proteinstruktur führen bzw. die Produktion und Verarbeitung der Proteine behindern (28).

Das EDS wird überwiegend autosomal-dominant vererbt. Die betroffenen Gene unterscheiden sich und sind nicht für alle Formen bekannt. Näher beschrieben

werden sollen der hypermobile, der klassische und der vaskuläre Typ, absteigend nach ihrer Häufigkeit.

Die genetische Ursache des hypermobilen EDS ist nicht geklärt, die Diagnose wird nach Vorliegen verschiedener Kriterien gestellt. Diese Kriterien sind in Abbildung 10 dargestellt. Hauptkriterien sind laut Studien eine Hautbeteiligung mit ausgeprägter Überdehnbarkeit der Haut, die Haut kann dabei teigig oder glatt-samtig sein, sowie eine Hypermobilität in den Gelenken (29,30).

Neben dem hypermobilen Typ existiert der klassische Typ des EDS. Der klassische Typ umfasst die früheren EDS Typen 1 und 2, die durch verschiedene Schweregrade in der Ausprägung der Symptome unterscheiden. Betroffen sind die Gene COL5A1 und COL5A2, die entsprechend für das alpha-1-Typ V-Kollagen und das alpha-2-Typ V-Kollagen kodieren. Hauptkriterien in der Diagnosestellung sind eine überdehnbare Haut, atrophe Narben sowie gleich dem hypermobilen Typ eine Hypermobilität in den Gelenken (29,31).

Beim EDS Typ 4, auch vaskulärer Typ genannt, ist das betroffene Gen das COL3A1 (32). Charakteristisch sind beim vaskulären EDS arterielle Aneurysmen und Dissektionen, Dissektionen und deren Ruptur stellen die häufigste Todesursache dar (32). Daneben sind besonders der Darm und der gravide Uterus betroffen, die ebenfalls rupturgefährdet sind (32).

### 1.2.3: Loeys-Dietz-Syndrom:

Das LDS ist eine seltene, genetische Erkrankung. Es wurde erstmals 2005 beschrieben und zählt somit zu den neuen definierten Erkrankungen. Beschrieben wurde es von den beiden Humangenetikern Harry Dietz und Bart Loeys.

Bislang unterscheidet man fünf Formen des LDS. Von den beschriebenen Subtypen stellt das LDS 2 mit 55-60% der Fälle den häufigsten Subtyp dar (43). Man unterscheidet zwischen LDS 1 und 2 je nach Überwiegen der kraniofacialen (Typ 1) oder der kutanen (Typ 2) Beteiligung (35). Betroffen sind die Gene TGFBR1 und TGFBR 2, die entsprechend für den transforming growth factor  $\beta$  Rezeptor 1 und 2 kodieren.

Das LDS 1 definiert eine Mutation auf Chromosom 9 (33) als auch auf

Chromosom 3 (34). Es wurde von Loeys et al. durch die Trias von Schlängelung der Arterien mit arteriellen Aneurysmen, Hypertelorismus und Uvula bifida oder eine Gaumenspalte gekennzeichnet (34).

Dem LDS 2 liegen dieselben Genmutationen wie dem LDS 1 zugrunde. Die Symptomatik ähnelt dem des LDS 1, allerdings überwiegt hier die kutane Beteiligung (35).

Dem LDS 3 ursächlich ist eine Mutation im SMAD3 Gen auf Chromosom 15. Das betroffene Gen codiert für ein Protein im TGF  $\beta$  Pathway und ist unverzichtbar für eine Signaltransduktion (36). Beim LDS 3 dominieren ähnliche Symptome wie bei LDS 1 und 2, allerdings ist die Mutation in diesem Gen mit einer early-onset Osteoarthritis verbunden (36).

Dem LDS 4 liegt eine Mutation im TGFB2 Gen auf Chromosom 1 zugrunde (37). Die betroffenen Personen präsentieren sich unter anderem mit Aortenaneurysmen, bicuspiden Aortenklappen und arterieller Schlängelung (38).

Dem LDS 5 ursächlich ist eine Mutation im TGFB3 Gen auf Chromosom 14 (39). Das LDS 5 wird synonym auch Riehoff-Syndrom genannt (39). Die Betroffenen werden auffällig mit Aortenaneurysmen und Dissektionen und Pathologien der Mitralklappe (40).

#### 1.2.4: Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom und Loeys-Dietz-Syndrom im Vergleich

Bis heute wurden mehr als 200 verschiedene erbliche Bindegewebserkrankungen beschrieben. Sie betreffen das Bindegewebe vieler Organsysteme in variablem Ausmaß. Die betroffenen Gene können für Strukturproteine (z.B. FBN1), modifizierende Enzyme (ADAMTS2) oder Komponenten des TGF $\beta$ -Pathways (z.B. TGFBR 1 / 2) kodieren (41).

Von diesen genannten Erkrankungen ist das MFS das häufigste Syndrom. Das MFS und LDS unterscheiden sich vor allem durch die beim LDS vorkommende Uvula bifida, Hypertelorismus, Gaumenspalte sowie die ausgeprägte Schlängelung der Arterien, gleichzeitig zeigen die bei beiden Syndromen vorkommenden kardiovaskulären Komplikationen beim LDS einen schwereren Verlauf (43).

Beim EDS stehen typischerweise die Hypermobilität in den Gelenken, die Hyperextension der Haut und die Empfindlichkeit des Gewebes im Allgemeinen im Vordergrund (43).

In Bezug auf die kardiovaskulären Komplikationen präsentieren sich rund ein Viertel der Patient\*innen mit EDS mit entsprechenden Komplikationen (43), während beim LDS, ähnlich dem MFS, sich die überwiegende Mehrheit der Patient\*innen mit entsprechenden Komplikationen präsentiert (44).

## Material und Methoden:

### 2.1: Studiendesign:

Im Rahmen der kinder-kardiologischen Routineuntersuchung an der Kinderkardiologischen Ambulanz der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz wurden M-Mode-echokardiographische Bilder der Aorta ascendens und descendens abdominalis registriert. Gleichzeitig wurden drei Blutdruckwerte am rechten Oberarm oszillometrisch gemessen.

In einer retrospektiven Datenauswertung wurden über das Krankenhausinformationssystem MEDOCS circa 120 geeignete Versuchsteilnehmende ohne Linksherz- o. Aortenerkrankung definiert und mittels eines offline verfügbaren Computerprogrammes (AortUS) die Aortenelastizitätsparameter Distensibility und Stiffness Index  $\beta$  berechnet. Das Computerprogramm AortUS wurde in Kooperation mit der Technischen Universität Graz von Herr Bernhard Frohner unter Aufsicht von Univ.-Prof. DI Dr. C. Baumgartner am Institute for Health Care Engineering im Rahmen einer Masterarbeit entwickelt. Durch die automatische Konturerkennung im Computerprogramm werden durch händisches Setzen der Linien entstehende Fehler vermindert. Lediglich bei Bildern mit schlechter signal-to-noise ratio wurde stellenweise manuell korrigiert. Die Software bietet die Möglichkeit, die Werte möglichst vom Untersucher unabhängig zu berechnen, weshalb sie gut reproduzierbar sind.

Die Messwerte werden in Altersgruppen und nach Geschlecht unterteilt dargestellt, sowie mit einem pathologischen Kollektiv grob verglichen. In Zukunft sollen die etablierten Normwerte als Referenzwerte für zukünftige klinische Untersuchungen an Patient\*innen mit Aortenpathologie dienen.

Durch den Vergleich mit diesen Normwerten erkannte pathologische Parameter, können für betroffenen Patient\*innen ein sehr großes gesundheitliches Risiko für das Auftreten einer Aortendissektion oder -ruptur aufzeigen, die potenziell letal ist. Da den Patient\*innen die gemessenen Werte nicht mitgeteilt werden, ist eine psychische Einschränkung der Untersuchten ausgeschlossen, beziehungsweise

nicht auf die Gewinnung der Werte zurückzuführen. Es ist nötig, in die Sammlung der Normalwerte Minderjährige, sowie gebärfähige Frauen einzubeziehen, da diese ebenso von einer angeborenen Aortenerkrankung oder einer anderen Erkrankung, die die Elastizität der Aorta beeinflusst, betroffen sein können. Ein positives Votum der Ethikkommission (Nummer 31-461 ex 18/19) mit genehmigter Verlängerung bis zum 05.12.2021 liegt vor.

## 2.2: Studienkollektiv:

121 Patient\*innen (65 weiblich, 56 männlich im mittleren Alter von  $10,7 \pm 6,1$  Jahren), wurden im Rahmen einer kinder-kardiologischen Routineuntersuchung in der kinder-kardiologischen Ambulanz im Zeitraum 01/2018 bis 03/2021 untersucht. Schwangere Frauen konnten potenziell miteingeschlossen werden, da die Untersuchung kein Risiko darstellt, allerdings war keine schwangere Patientin verfügbar.

Die Patient\*innen wurden in folgende Gruppen unterteilt: Säuglinge (<1 Jahr), Kleinkinder (1-5 Jahre), Schulkinder (6-12 Jahre), Jugendliche (13-18 Jahre) und junge Erwachsene (> 18 Jahre). Da die Analyse geschlechterspezifisch erfolgt, entstanden 10 Subgruppen. Pro Subgruppe forderten wir 10 bis 15 Personen, weshalb eine Fallzahl von 100-150 kalkuliert wurde. In Abbildung 9 ist die prozentuale Altersverteilung aller Teilnehmer dargestellt. Abbildung 10 und Abbildung 11 stellen jeweils die geschlechtsspezifische Altersverteilung der Versuchsteilnehmenden dar.

Daneben wurden die Daten eines pathologischen Kollektivs erhoben. Es wurden 127 Patient\*innen (66 weibliche, 61 männliche im Alter von  $25,1 \pm 16,3$  Jahren) mit diagnostiziertem MFS, EDS oder LDS an der Marfan-Ambulanz im Zeitraum 01/2018 bis 02/2021 untersucht.

Um einen Vergleich zwischen einem gesunden und einem pathologischen Kollektiv zu ermöglichen, wurden aus dem pathologischen Kollektiv eine Stichprobe von 30 Versuchsteilnehmenden im Alter von 0-35 Jahren ( $12,4 \pm 7,1$  Jahre) gewählt, hierbei waren 14 der Versuchsteilnehmenden weiblich und 16 männlich. Die gewählten pathologischen Versuchsteilnehmenden wurden nach Alter und Geschlecht mit Versuchsteilnehmenden aus dem gesunden Kollektiv gematcht. Bei mehreren verfügbaren Matches wurde das Match mittels eines

online verfügbaren Zufallsgenerators (65) festgelegt. Eine Abweichung des Alters von  $\pm 1$  Jahr wurde akzeptiert. Dies war bei zwei Versuchsteilnehmenden der Fall.

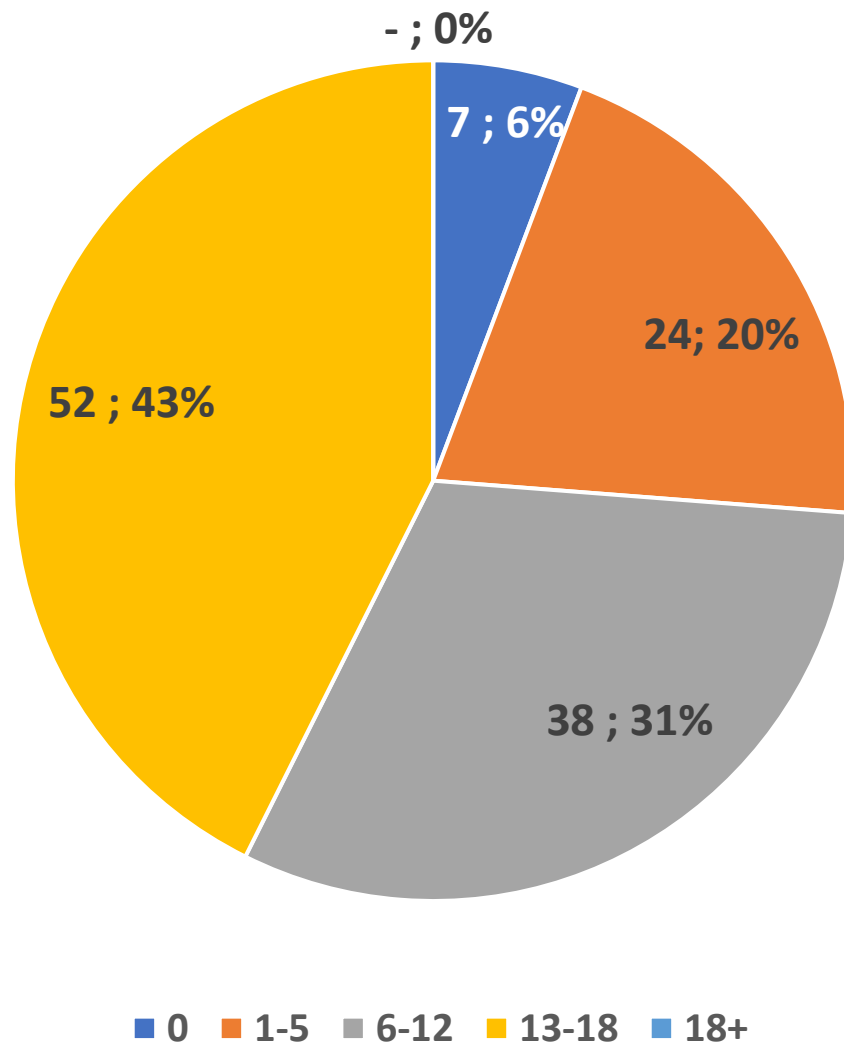


Abbildung 10: Altersverteilung aller Versuchsteilnehmenden im Normalkollektiv

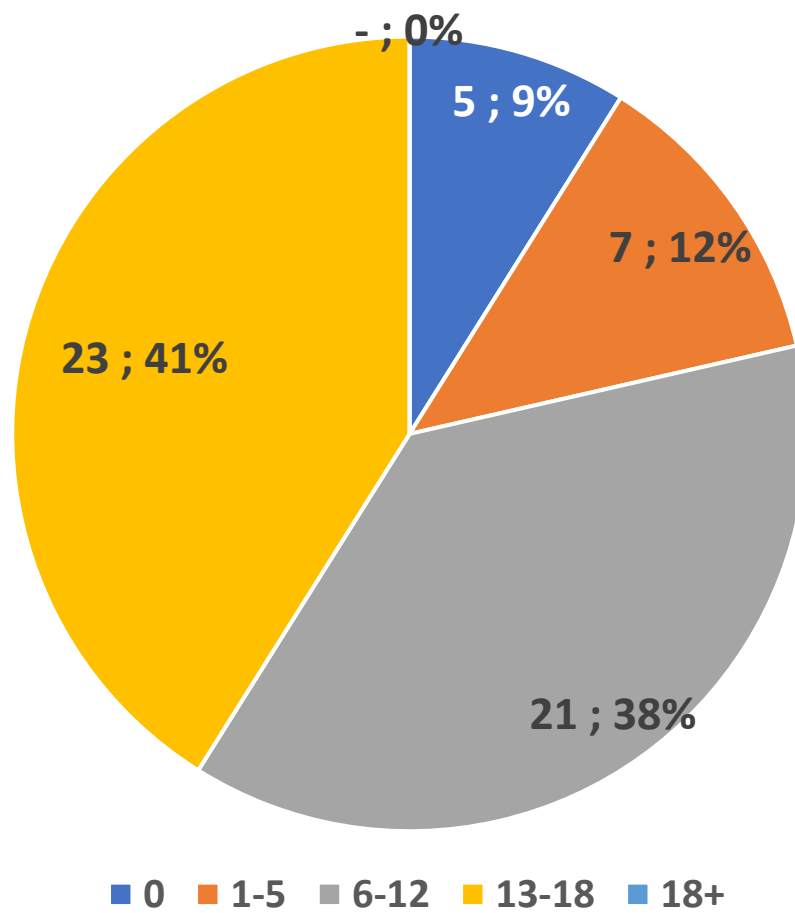


Abbildung 11: Altersverteilung der männlichen Versuchsteilnehmenden im Normalkollektiv

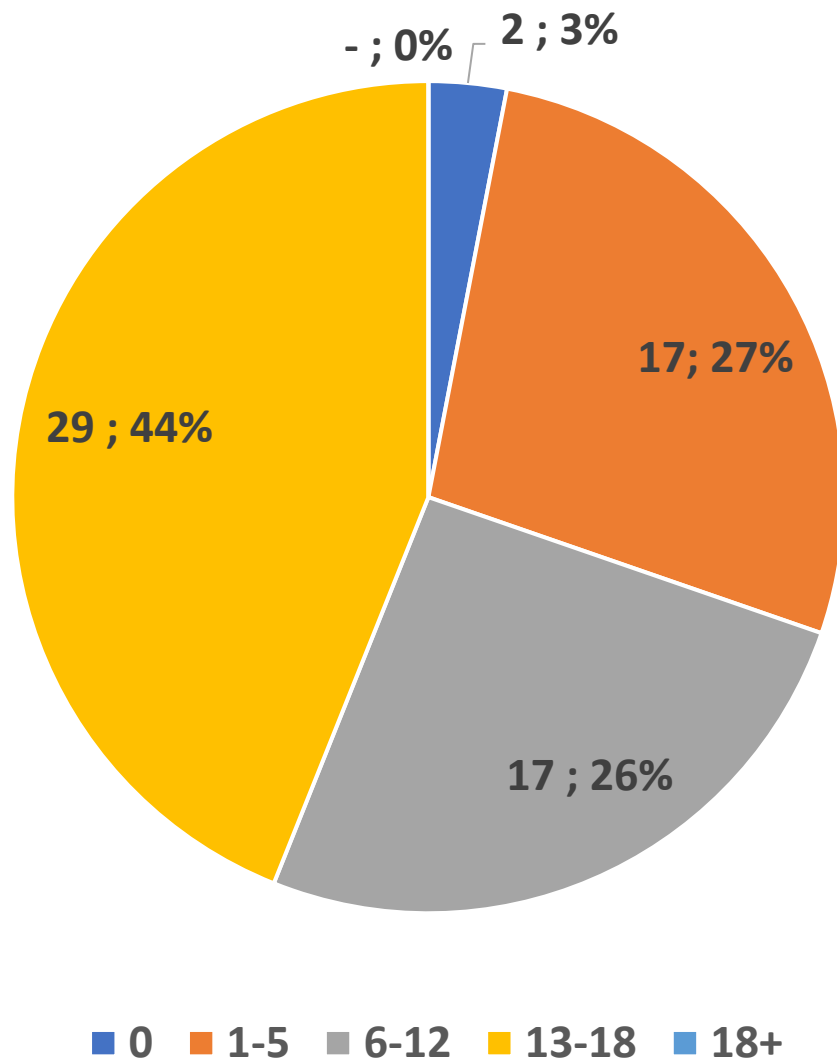


Abbildung 12: Altersverteilung der weiblichen Versuchsteilnehmenden im Normalkollektiv

### 2.3: Ausschlusskriterien

Relevante Ausschlusskriterien waren:

- Patient\*innen mit angeborener Aortenerkrankung,
- Linkherzobstruktion
- Linksventrikelfunktionseinschränkung
- Patient\*innen mit single ventricle
- Patient\*innen mit signifikanten Shuntvitien

#### 2.4: Statistische Auswertung:

Hauptzielgröße ist der Durchmesser der AA und AD in Abhängigkeit von systolischem und diastolischem Blutdruck. Daraus lassen sich nach bekannten Formeln die Distensibility (Dehnbarkeit) und der Stiffness Index  $\beta$  berechnen. Die Distensibilität wird wie folgt definiert (2):

$$Dis [1/1000kPa] = \frac{d_s - d_d}{(RR_s - RR_d) \cdot d_d}$$

Der Stiffness Index  $\beta$  wird folgendermaßen definiert (70):

$$si = \frac{\ln(RR_s \div RR_d)}{(d_s - d_d) \div d_d}$$

(Dis = Distensibility, si = Stiffness Index  $\beta$ ,  $d_s$  = aortaler Durchmesser der Systole,  $d_d$  = aortaler Durchmesser der Diastole,  $RR_s$  = systolischer Blutdruck,  $RR_d$  = diastolischer Blutdruck)

Die ausgewerteten Daten wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Normalverteilungstests auf Normalverteilung überprüft. Der Test zeigte sich nicht signifikant, somit konnte eine Normalverteilung der Daten im gesunden Kollektiv angenommen werden. Die Daten wurden nach Geschlecht und Alter getrennt durch Mittelwerte und Standardabweichung dargestellt. Geschlechtsspezifische Unterschiede der Distensibilität und des Stiffness Index  $\beta$  im Normalkollektiv wurden mittel T-Test für unverbundene Stichproben überprüft.

Nach Anwendung des Kolmogorov-Smirnov-Normalverteilungstests konnte keine Normalverteilung der abhängigen Variablen Distensibility der AA und AD sowie des Stiffness Index  $\beta$  der AD im gesunden Matching Sample gezeigt werden, für den Stiffness Index  $\beta$  in der AA zeigte sich der Test nicht signifikant weshalb eine Normalverteilung angenommen werden kann. Im pathologischen Kollektiv zeigte sich der Kolmogorov-Smirnov-Normalverteilungstest signifikant für die abhängige Variable Stiffness Index  $\beta$  der AD, weshalb keine Normalverteilung angenommen werden konnte. Für die abhängigen Variablen Distensibility der AA und AD, sowie Stiffness Index  $\beta$  der AA zeigte sich der Test nicht signifikant, weshalb eine Normalverteilung angenommen wurde. Um die Daten der zwei Stichproben zu analysieren und einen signifikanten Unterschied der unabhängigen Variablen zu

überprüfen, wurde der T-Test für unverbundene Stichproben für den Stiffness Index  $\beta$  der AA angewandt, die Distensibility der AA und AD und der Stiffness Index  $\beta$  der AD wurden mittels Mann-Whitney-U-Test überprüft. Um den Einfluss des Alters und des Geschlechts weiter zu konkretisieren und Unterschiede der abhängigen Variablen zu untersuchen, wurde der Scheirer-Ray-Hare Test für die Distensibilität der AA und AD sowie der Stiffness Index  $\beta$  der AD durchgeführt und eine Varianzanalyse für den Stiffness Index  $\beta$  der AA.

Daneben wurden bei allen Versuchsteilnehmenden der systolische und diastolische Blutdruck sowie die Ejektionsfraktion nach Teichholz (EF) und das Fractional shortening (FS) gesondert dargestellt.

#### 2.5: Datenschutz:

Alle Datensätze der Patient\*innen wurden mit einer fortlaufenden Nummer codiert und so pseudonymisiert. Die auszuwertenden Daten wurden nur mit diesem Code versehen in einer Excel-Tabelle auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung an der Abteilung für pädiatrische Kardiologie gespeichert und anschließend ausgewertet. Nur zwei autorisierte Personen haben Zugriff auf die Originaldaten.

## Ergebnisse:

### 3.1: Darstellung der Distensibilität in der AA und AD

#### 3.1.1: Distensibilität AA:

##### 3.1.1.1: männliche Versuchsteilnehmende

Alter (Jahre)	Mittelwert [1/1000kPa]	Standardabweichung [1/1000kPa]
<b>0 n=5</b>	72,48	±45,53
<b>1-5 n=7</b>	84,4	±22,14
<b>6-12 n=21</b>	74,4	±20,7
<b>13-18 n=23</b>	56,54	±20,02
<b>Total n=56</b>	68,15	±25,04

*Tabelle 1: Distensibilität AA der männlichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen*

##### 3.1.1.2: weibliche Versuchsteilnehmende

Alter (Jahre)	Mittelwert [1/1000kPa]	Standardabweichung [1/1000kPa]
<b>0 n=2</b>	53,15	±16,05
<b>1-5 n=17</b>	87,76	±34,28
<b>6-12 n=17</b>	71,56	±25,87
<b>13-18 n=29</b>	64,01	±26,7
<b>Total n=65</b>	72,12	±29,71

*Tabelle 2: Distensibilität AA der weiblichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen*

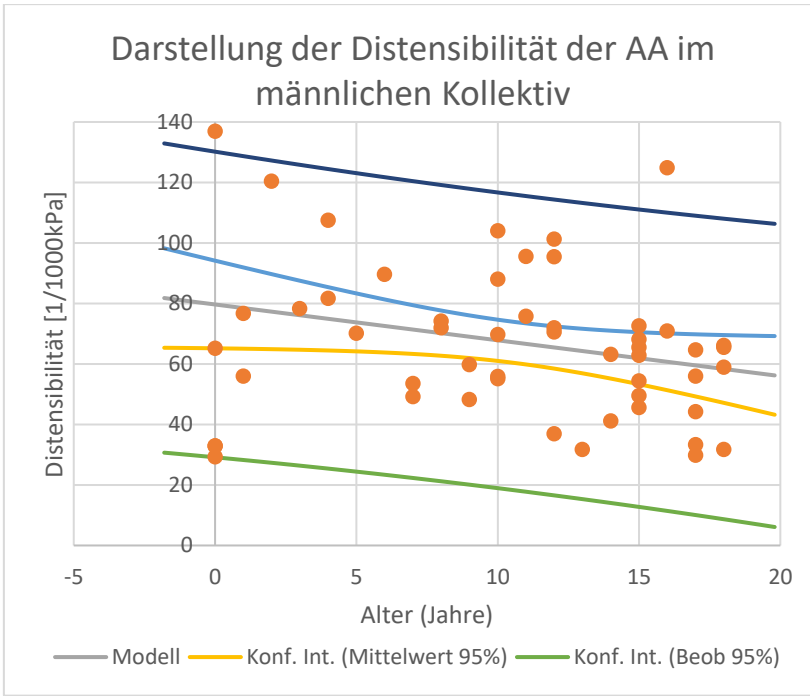


Abbildung 13: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität AA im männlichen Kollektiv

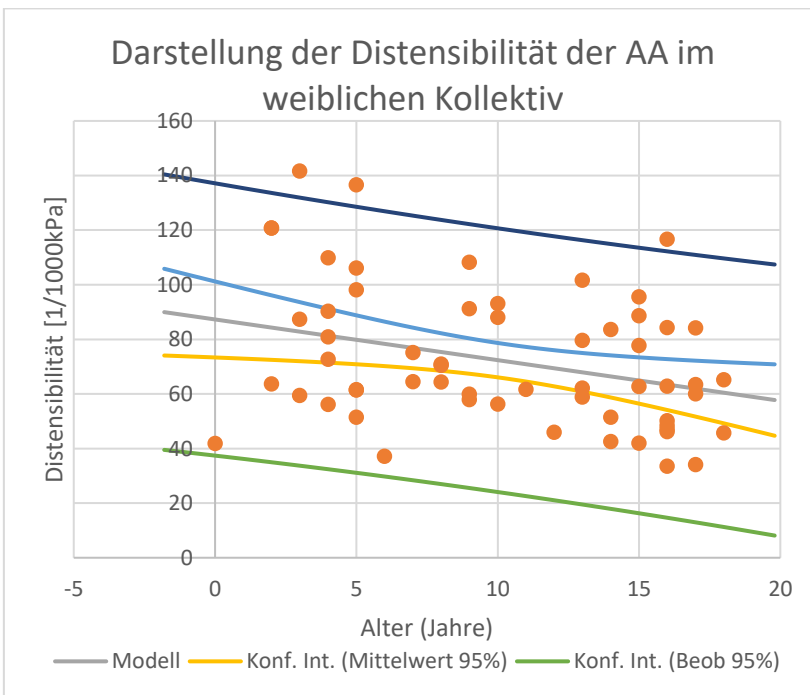


Abbildung 14: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität AA im weiblichen Kollektiv

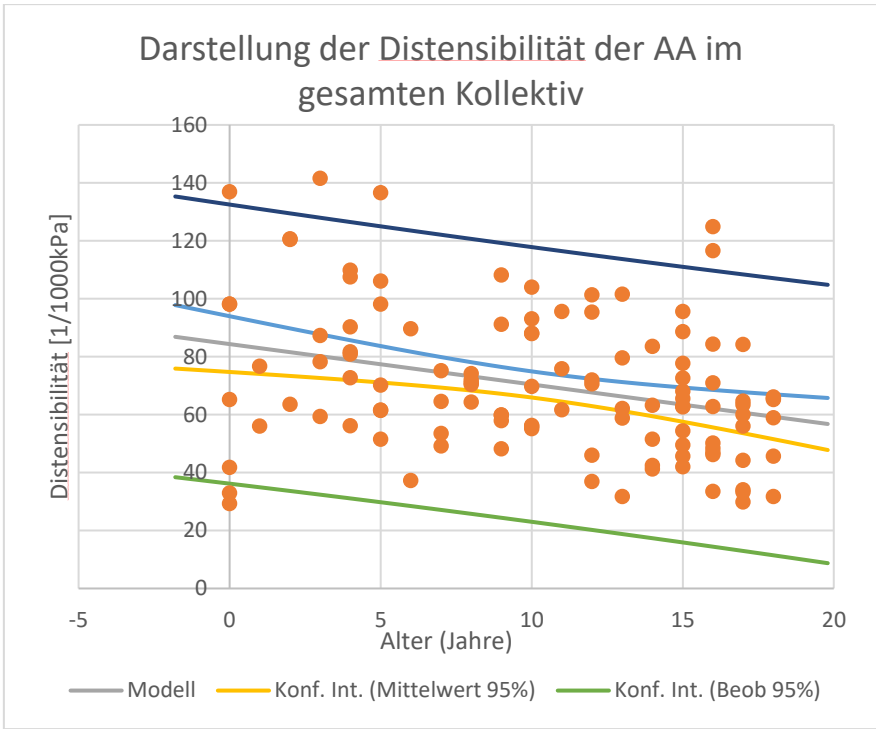


Abbildung 15: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität der AA über beide Geschlechter

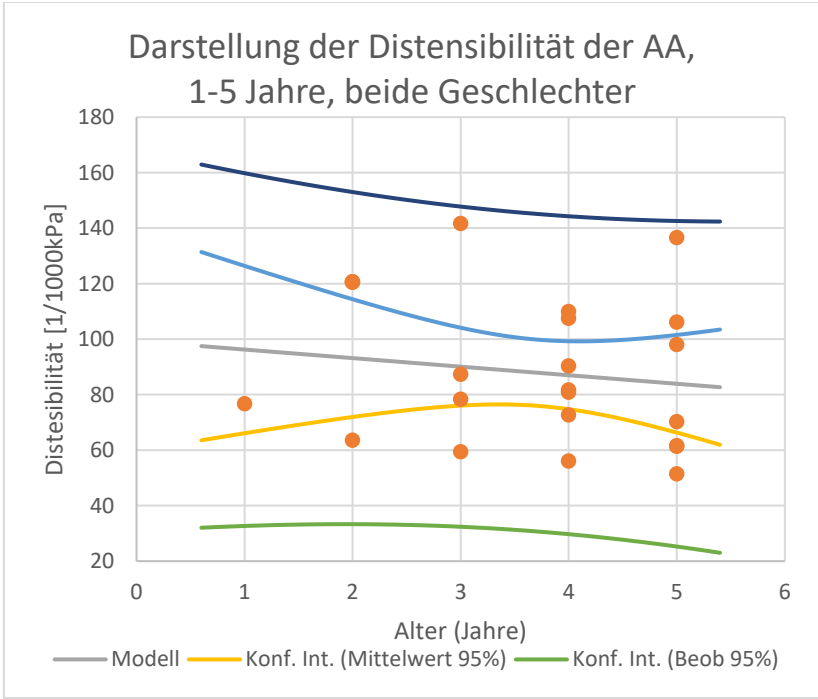


Abbildung 16: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität der AA über beide Geschlechter, 1-5 Jahre

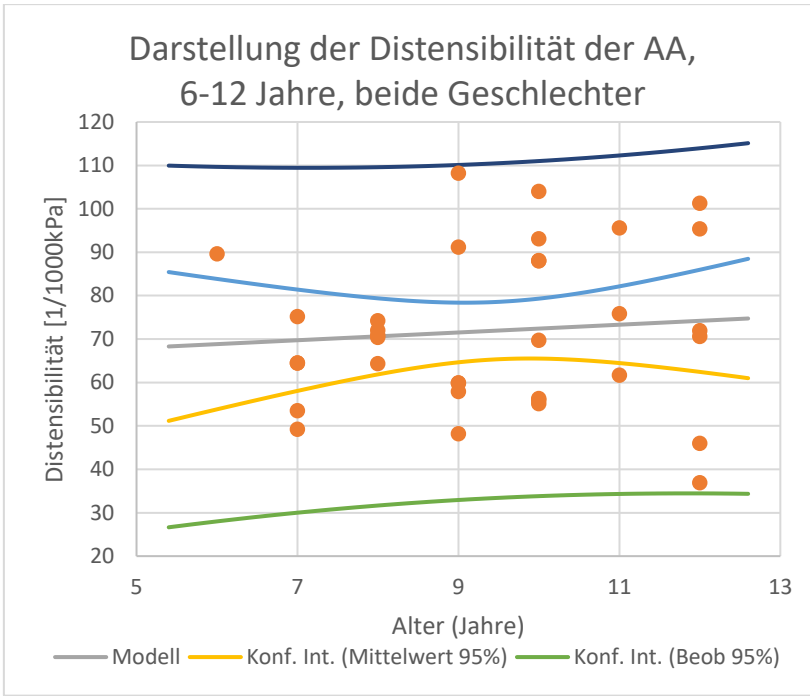


Abbildung 17: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität der AA über beide Geschlechter, 6-12 Jahre

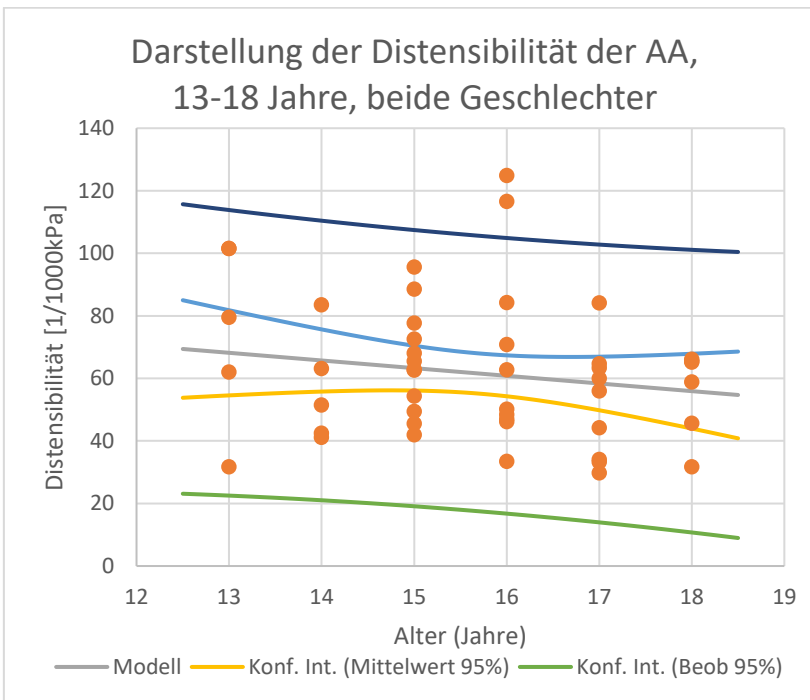


Abbildung 18: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität der AA über beide Geschlechter, 13-18 Jahre

### 3.1.2: Distensibilität AD:

#### 3.1.2.1: männliche Versuchsteilnehmende

Alter (Jahre)	Mittelwert [1/1000kPa]	Standardabweichung [1/1000kPa]
<b>0 n=5</b>	85,08	±48,61
<b>1-5 n=7</b>	97,53	±33,09
<b>6-12 n=21</b>	87,66	±34,88
<b>13-18 n=23</b>	65,25	±24,27
<b>Total n=56</b>	79,69	±33,89

*Tabelle 3: Distensibilität der männlichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen*

#### 3.1.2.2: weibliche Versuchsteilnehmende

Alter (Jahre)	Mittelwert [1/1000kPa]	Standardabweichung [1/1000kPa]
<b>0 n=2</b>	62,95	±13,08
<b>1-5 n=17</b>	106,47	±36,98
<b>6-12 n=17</b>	93,54	±34,98
<b>13-18 n=29</b>	73,33	±23,85
<b>Total n=65</b>	87,38	±33,78

*Tabelle 4: Distensibilität der AD der weiblichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen*

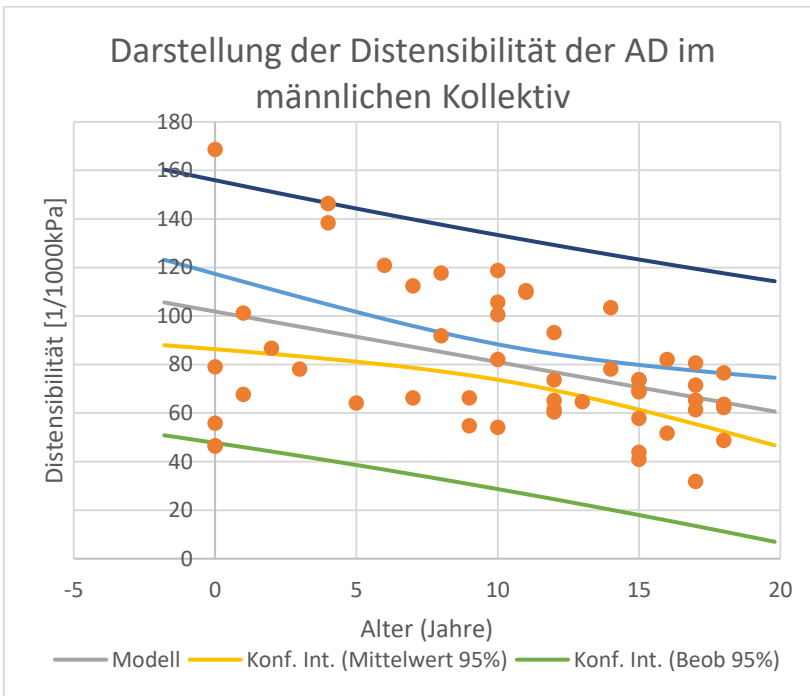


Abbildung 19: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität AD im männlichen Kollektiv

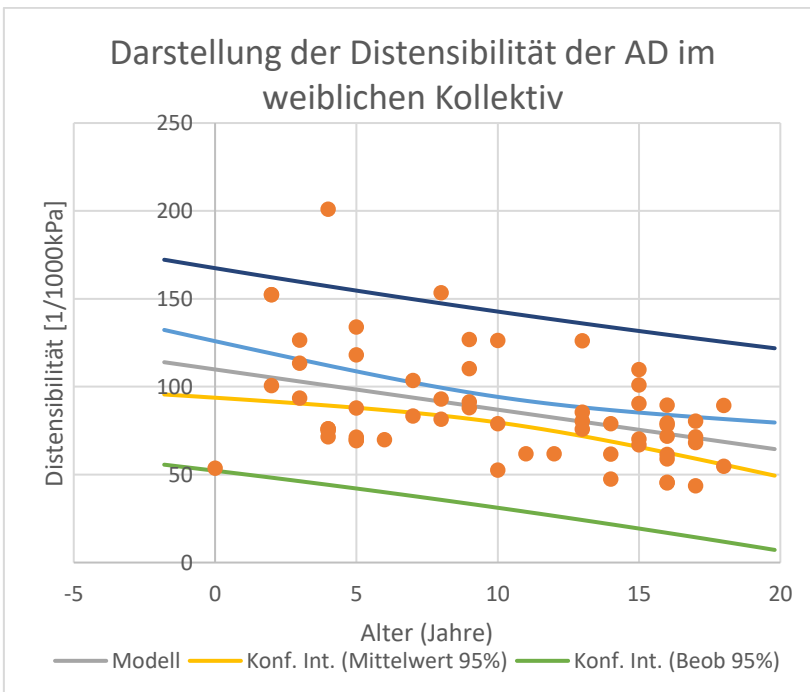


Abbildung 20: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität AD im weiblichen Kollektiv

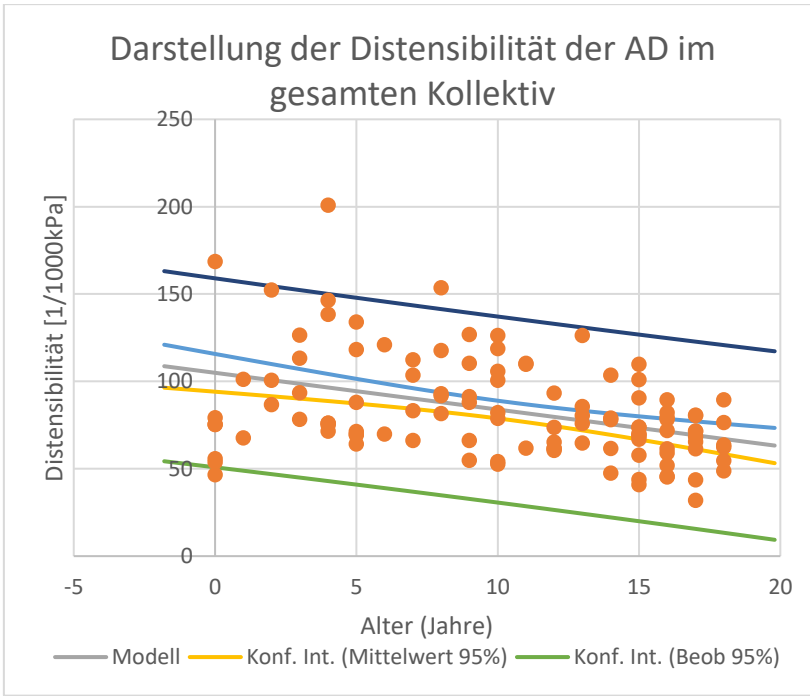


Abbildung 21: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität AD im gesamten Kollektiv

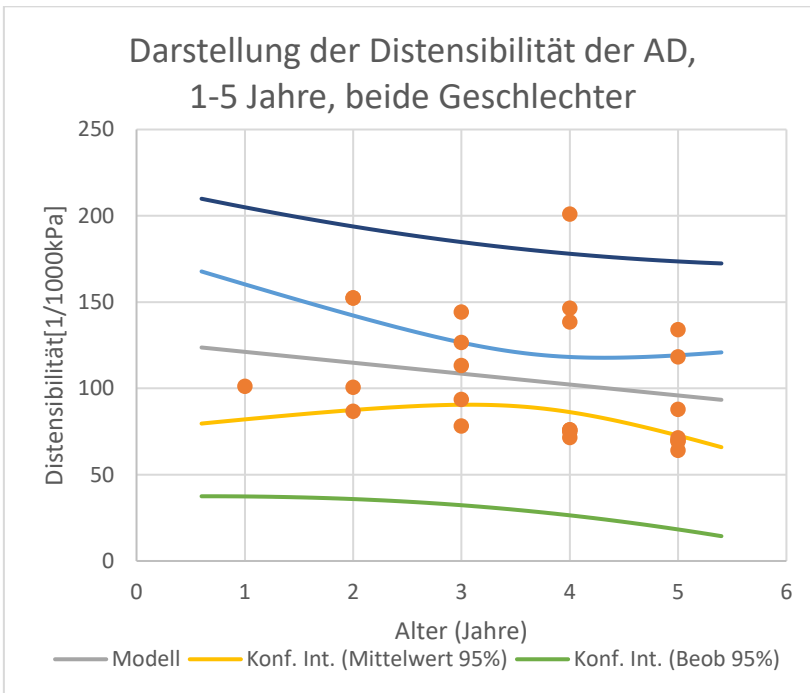


Abbildung 22: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität AD im gesamten Kollektiv, 1-5 Jahre

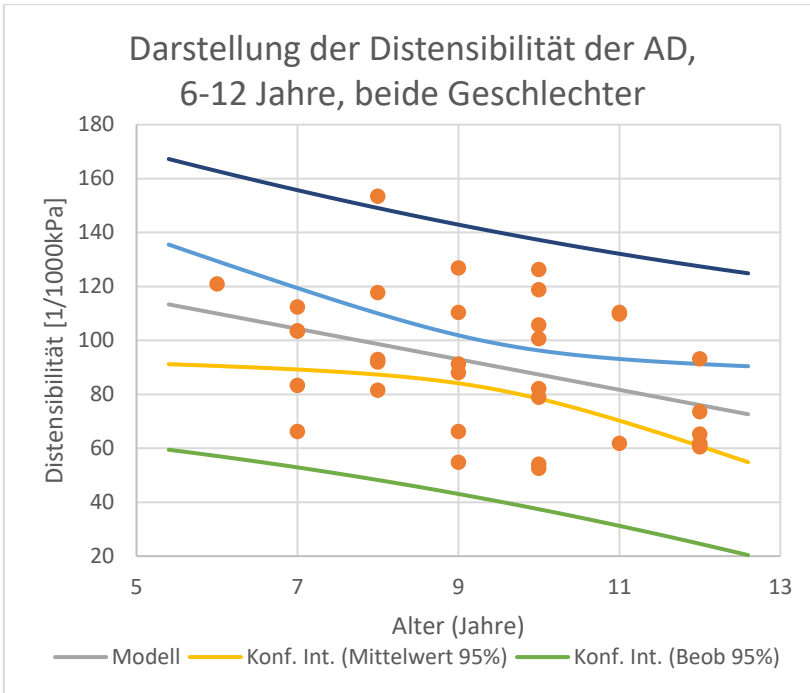


Abbildung 23: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität AD im gesamten Kollektiv, 6-12 Jahre

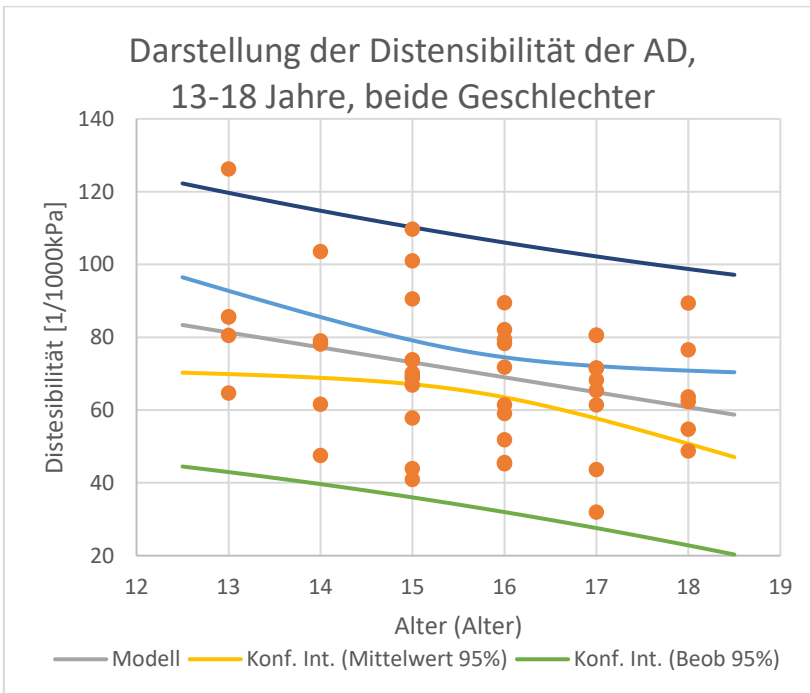


Abbildung 24: Trend und 95% Konfidenzintervall der Distensibilität AD im gesamten Kollektiv, 13-18 Jahre

## 3.2: Darstellung des Stiffness Index $\beta$ der AA und AD

### 3.2.1: Stiffness Index $\beta$ der AA

#### 3.2.1.1: männliche Versuchsteilnehmende

Alter (Jahre)	Mittelwert	Standardabweichung
<b>0 n=5</b>	3,82	$\pm 2,28$
<b>1-5 n=7</b>	2,49	$\pm 0,66$
<b>6-12 n=21</b>	2,98	$\pm 0,9$
<b>13-18 n=23</b>	3,37	$\pm 1,14$
<b>Total n=56</b>	3,16	$\pm 1,17$

*Tabelle 5: Stiffness Index  $\beta$  der AA der männlichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen*

#### 3.2.1.2: weibliche Versuchsteilnehmende

Alter (Jahre)	Mittelwert	Standardabweichung
<b>0 n=2</b>	4,75	$\pm 1,91$
<b>1-5 n=17</b>	2,63	$\pm 1,04$
<b>6-12 n=17</b>	2,91	$\pm 1,16$
<b>13-18 n=29</b>	3,07	$\pm 1,04$
<b>Total n=65</b>	2,96	$\pm 1,14$

*Tabelle 6: Stiffness Index  $\beta$  der AA der weiblichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen*

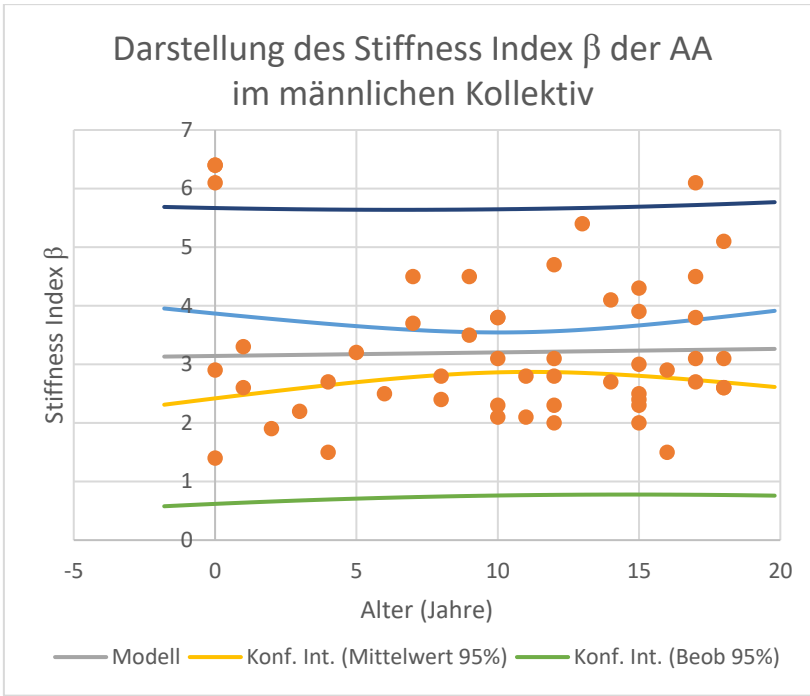


Abbildung 25: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index  $\beta$  der AA im männlichen Kollektiv

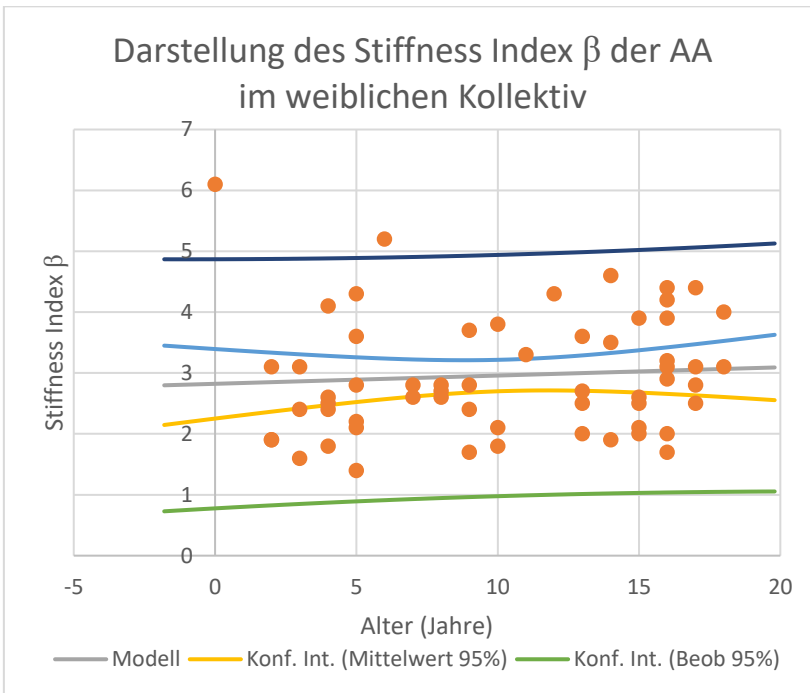


Abbildung 26: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index  $\beta$  der AA im weiblichen Kollektiv

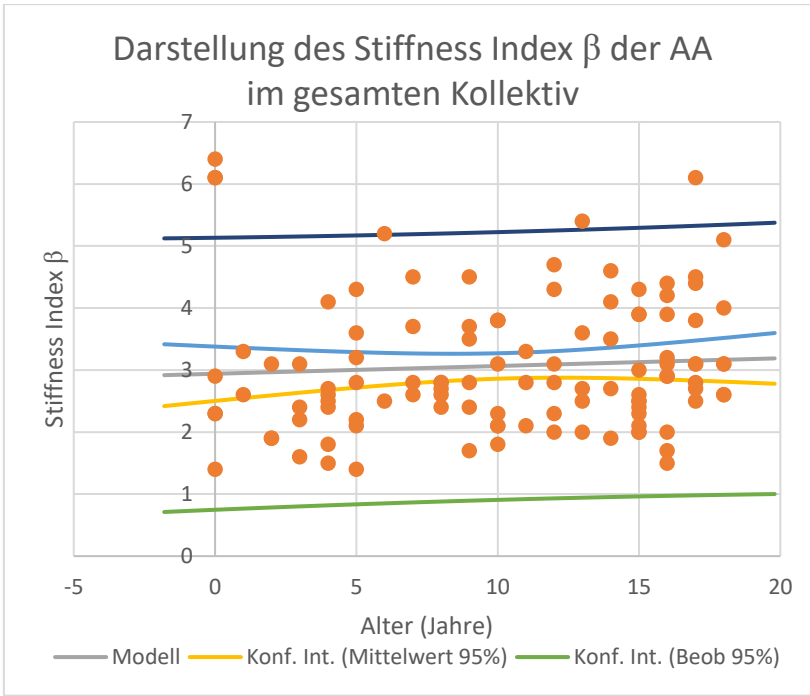


Abbildung 27: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index  $\beta$  der AA im gesamten Kollektiv

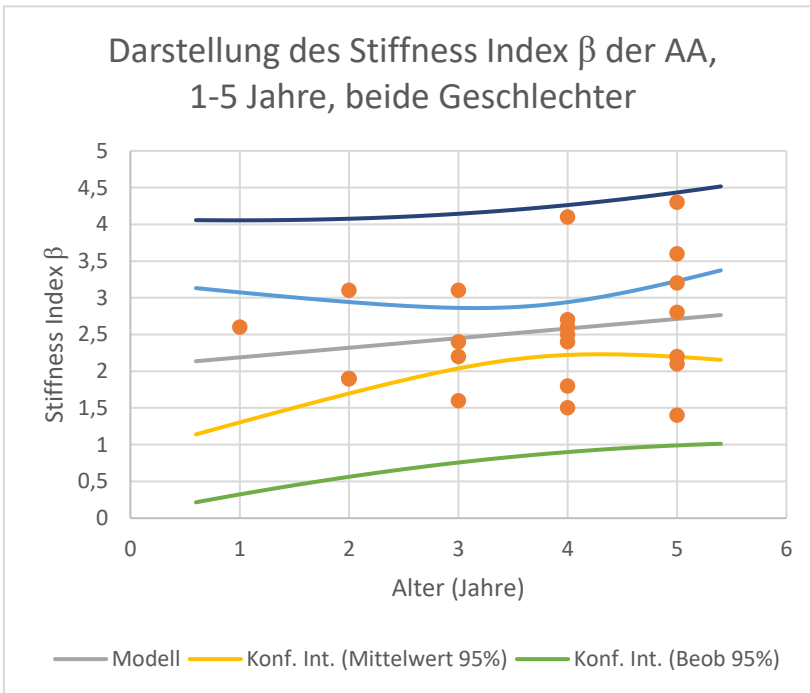


Abbildung 28: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index  $\beta$  der AA im gesamten Kollektiv, 1-5 Jahre

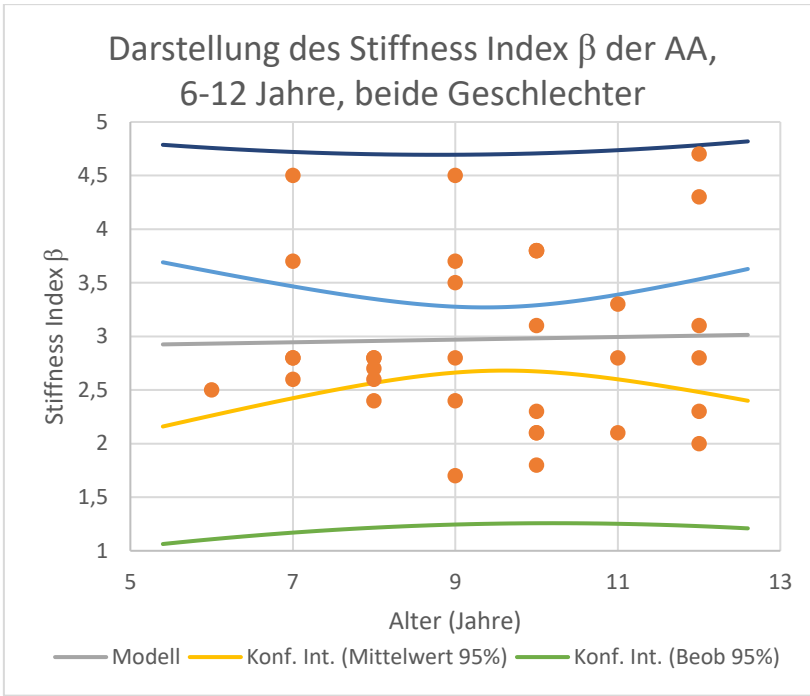


Abbildung 29: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index  $\beta$  der AA im gesamten Kollektiv, 6-12 Jahre

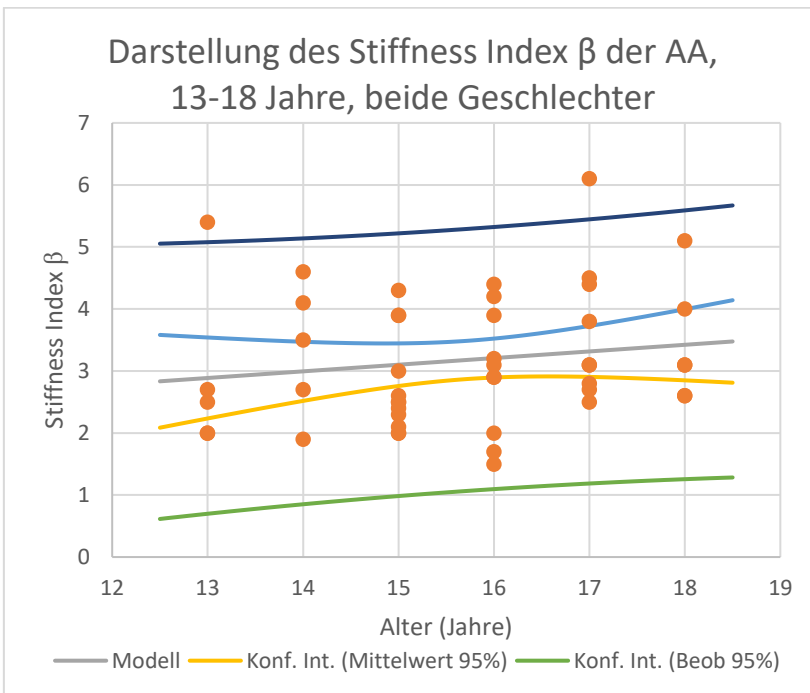


Abbildung 30: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index  $\beta$  der AA im gesamten Kollektiv 13-18 Jahre

### 3.2.2: Stiffness Index $\beta$ der AD

#### 3.2.2.1: männliche Versuchsteilnehmende

Alter (Jahre)	Mittelwert	Standardabweichung
<b>0 n=5</b>	2,84	$\pm 1,24$
<b>1-5 n=7</b>	2,34	$\pm 0,67$
<b>6-12 n=21</b>	2,54	$\pm 1,01$
<b>13-18 n=23</b>	2,88	$\pm 1,06$
<b>Total n=56</b>	2,68	$\pm 1,01$

*Tabelle 7: Stiffness Index  $\beta$  der AD der männlichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen*

#### 3.2.2.2: weibliche Versuchsteilnehmende

Alter (Jahre)	Mittelwert	Standardabweichung
<b>0 n=2</b>	3,9	$\pm 1,27$
<b>1-5 n=17</b>	2,2	$\pm 0,6$
<b>6-12 n=17</b>	2,35	$\pm 0,9$
<b>13-18 n=29</b>	2,65	$\pm 0,82$
<b>Total n=65</b>	2,49	$\pm 0,84$

*Tabelle 8: Stiffness Index  $\beta$  der AD der weiblichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen*

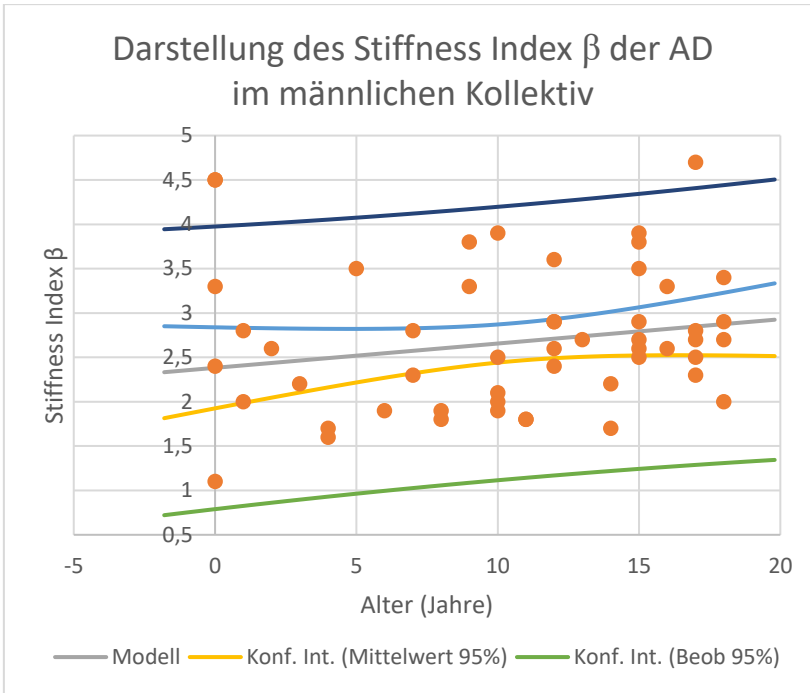


Abbildung 31: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index  $\beta$  der AD im männlichen Kollektiv

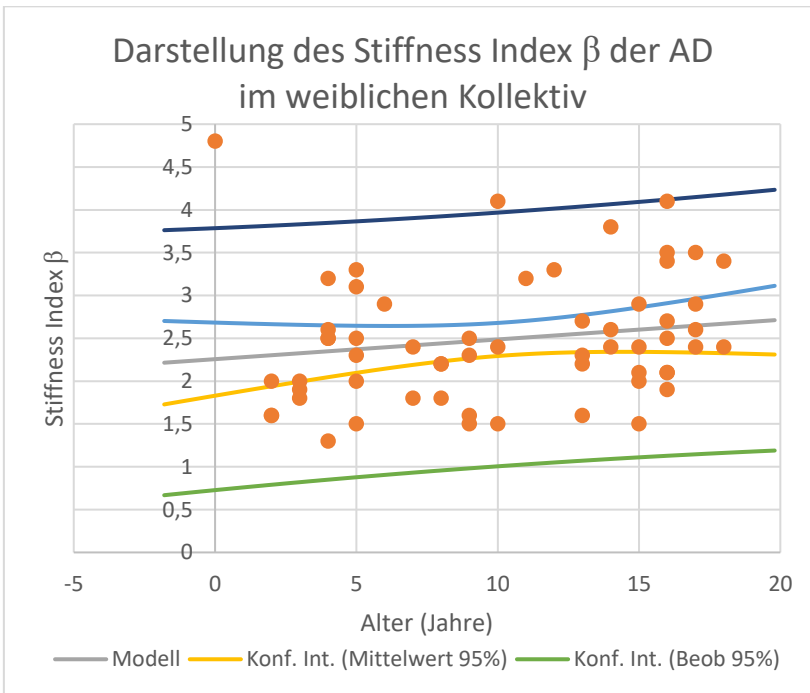


Abbildung 32: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index  $\beta$  der AD im weiblichen Kollektiv

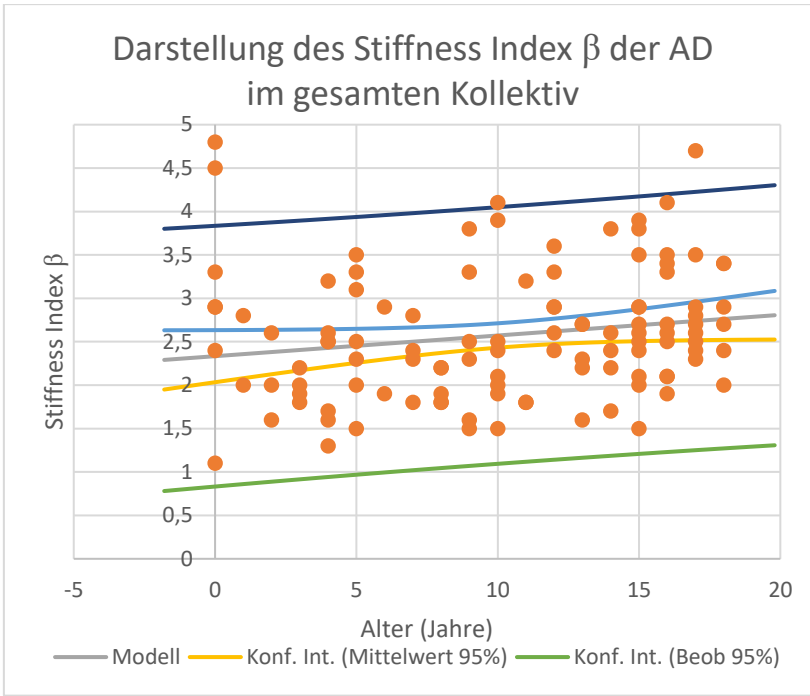


Abbildung 33: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index  $\beta$  der AD im gesamten Kollektiv

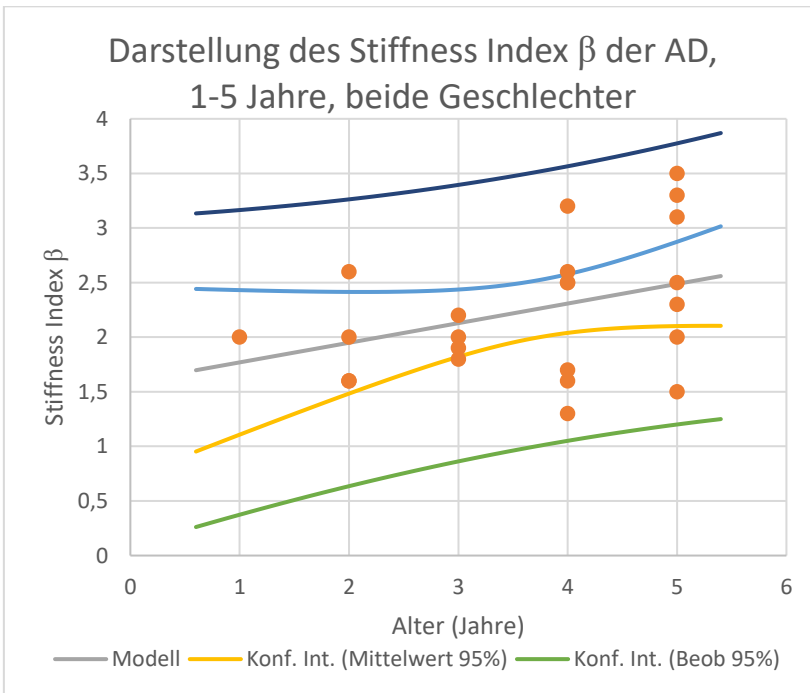


Abbildung 34: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index  $\beta$  der AD im gesamten Kollektiv, 1-5 Jahre

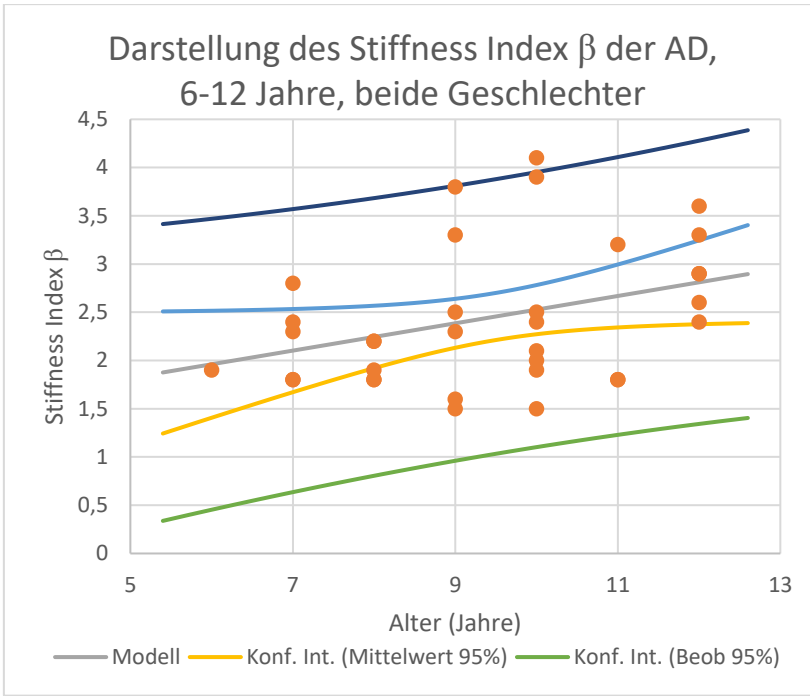


Abbildung 35: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index  $\beta$  der AD im gesamten Kollektiv, 6-12 Jahre

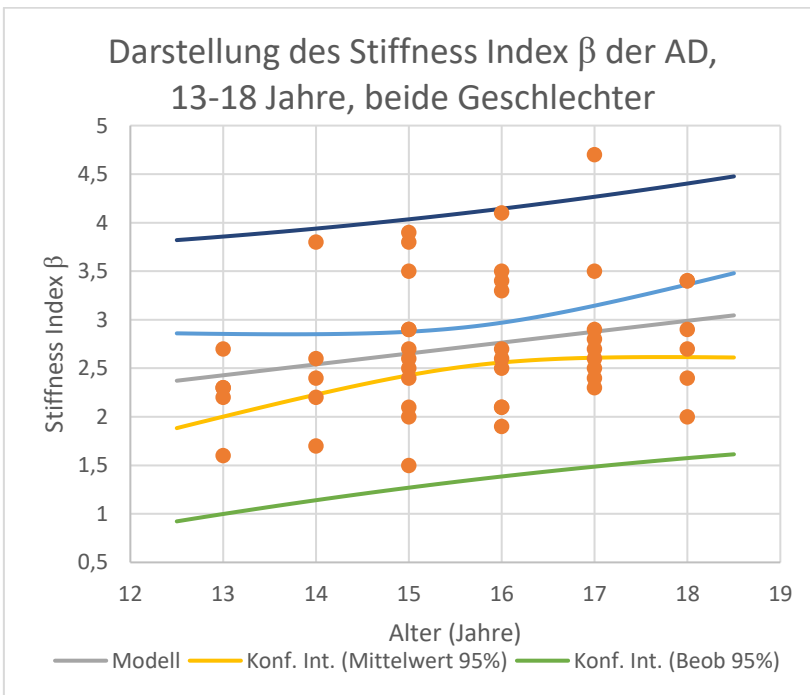


Abbildung 36: Trend und 95% Konfidenzintervall des Stiffness Index  $\beta$  der AD im gesamten Kollektiv, 13-18 Jahre

### 3.3: Darstellung der FS:

#### 3.3.1: männliche Versuchsteilnehmende

<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standartabweichung</b>
<b>0 n=5</b>	0,36	±0,05
<b>1-5 n=7</b>	0,41	±0,01
<b>6-12 n=21</b>	0,36	±0,03
<b>13-18 n=23</b>	0,35	±0,03
<b>Total n=56</b>	0,36	±0,03

*Tabelle 9: FS der männlichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen*

#### 3.3.2: weibliche Versuchsteilnehmende

<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standartabweichung</b>
<b>0 n=2</b>	0,38	±0,01
<b>1-5 n=17</b>	0,37	±0,02
<b>6-12 n=17</b>	0,36	±0,04
<b>13-18 n=29</b>	0,36	±0,05
<b>Total n=65</b>	0,36	±0,06

*Tabelle 10: FS der weiblichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen*

### 3.4: Darstellung der EF:

#### 3.4.1: männliche Versuchsteilnehmende

Alter (Jahre)	Mittelwert	Standartabweichung
<b>0 n=5</b>	0,68	±0,06
<b>1-5 n=7</b>	0,7	±0,05
<b>6-12 n=21</b>	0,67	±0,04
<b>13-18 n=23</b>	0,64	±0,04
<b>Total n=56</b>	0,66	±0,05

*Tabelle 11: EF der männlichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen*

#### 3.4.2: weibliche Versuchsteilnehmende

Alter (Jahre)	Mittelwert	Standartabweichung
<b>0 n=2</b>	0,72	±0,01
<b>1-5 n=17</b>	0,67	±0,03
<b>6-12 n=17</b>	0,67	±0,06
<b>13-18 n=29</b>	0,65	±0,05
<b>Total n=65</b>	0,66	±0,05

*Tabelle 12: EF der weiblichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen*

### 3.5 Darstellung des systolischen und diastolischen Blutdruckes:

#### 3.5.1: männliche Versuchsteilnehmende

Alter (Jahre)	Mittelwert [mmHg]	Standartabweichung [mmHg]
<b>0 n=5</b>	93,3/61,5	±13,5/11,5
<b>1-5 n=7</b>	100,9/64,9	±10,8/8,8
<b>6-12 n=21</b>	106,8/59,7	±7,1/6,6
<b>13-18 n=23</b>	121,0/65,0	±8,7/5,2
<b>Total n=56</b>	110,8/63,4	±13/7,6

*Tabelle 13: Blutdruck der männlichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen*

#### 3.5.2: weibliche Versuchsteilnehmende

Alter (Jahre)	Mittelwert [mmHg]	Standartabweichung [mmHg]
<b>0 n=2</b>	89,0/55,0	±7,1/14,1
<b>1-5 n=17</b>	99,5/61	±10,5/6
<b>6-12 n=17</b>	106,1/62,7	±7,1/7,8
<b>13-18 n=29</b>	116,8/65,4	±10,3/8,6
<b>Total n=65</b>	108,7/63,2	±12,2/8,1

*Tabelle 14: Blutdruck der weiblichen Versuchsteilnehmenden über die Altersgruppen*

### 3.6: Vergleich zwischen den Geschlechtern im gesunden Kollektiv

#### 3.6.1: Distensibilität der AA:

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern (p 0,977, T -0,028)

#### 3.6.2: Distensibilität der AD:

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern (p 0,111, T 1,609)

#### 3.6.3: Stiffness Index $\beta$ der AA:

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern (p ,544, T -1,917)

#### 3.6.4: Stiffness Index $\beta$ der AD:

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern (p ,058, T -1,917)

### 3.7: Vergleich des gesunden und pathologischen Kollektivs:

#### 3.7.1: Vergleich der Distensibilität der AA:

Der Mann-Whitney-U Test konnte einen signifikanten Unterschied zwischen dem gesunden und pathologischem Vergleichskollektiv zeigen (p<0,001, Z -3,778)

#### 3.7.2: Vergleich der Distensibilität der AD

Der Mann-Whitney-U Test konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen dem gesunden und pathologischem Vergleichskollektiv zeigen (p 0,337, Z -0,961)

#### 3.7.3: Vergleich des Stiffness Index $\beta$ der AA:

Der T-Test für unabhängige Stichproben konnte einen signifikanten Unterschied zwischen dem gesunden und pathologischem Vergleichskollektiv zeigen (p<0,001, T 4,881)

#### 3.7.4: Vergleich des Stiffness Index $\beta$ der AD:

Der Mann-Whitney-U Test konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen dem gesunden und pathologischem Vergleichskollektiv zeigen (p 0,29, Z -1,058)

### 3.8 Einflüsse des Geschlechtes:

#### 3.8.1: Distensibilität AA:

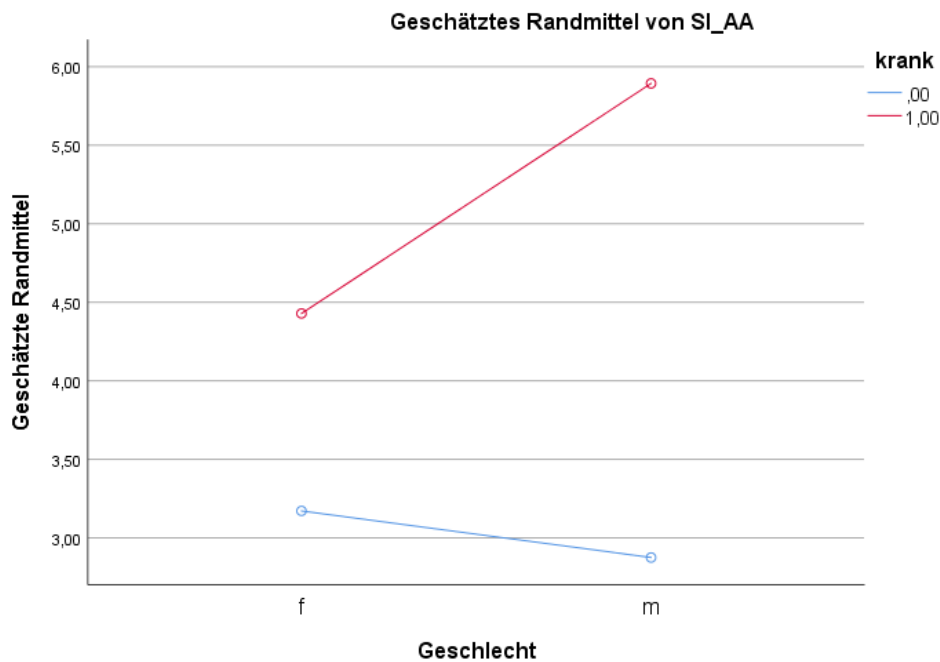
Der Scheirer-Ray-Hare-Test zeigte eine signifikante Interaktion zwischen Geschlecht und Krankheit (p 0,017).

#### 3.8.2: Distensibilität AD:

Der Scheirer-Ray-Hare-Test zeigte eine knapp nicht signifikante Interaktion zwischen Geschlecht und Krankheit (p 0,054).

#### 3.8.3: Stiffness Index $\beta$ AA:

Die einfaktorielle Varianzanalyse zeigte eine signifikante Interaktion zwischen Geschlecht und Krankheit (p 0,049, F 4,07)



Blau: Normalkollektiv; rot: pathologisches Kollektiv

Abbildung 37: geschätztes Randmittel des Stiffness Index  $\beta$  der AA

### 3.8.4: Stiffness Index $\beta$ AD:

Der Scheirer-Ray-Hare-Test zeigte eine signifikante Interaktion zwischen Geschlecht und Krankheit ( $p$  0,046).

Distensibilität	Mittelwert [1/1000kPa]	Standartabweichung [1/1000kPa]
<b>AA</b>	47,03	$\pm$ 28,09
<b>AD</b>	62,66	$\pm$ 29,23

Tabelle 15: Distensibilität des männlichen, pathologischen Vergleichskollektivs

Stiffness Index $\beta$	Mittelwert	Standartabweichung
<b>AA</b>	5,26	$\pm$ 2,84
<b>AD</b>	3,77	$\pm$ 2,05

Tabelle 16: Stiffness Index  $\beta$  des männlichen, pathologischen Vergleichskollektivs

Distensibilität	Mittelwert [1/1000kPa]	Standartabweichung [1/1000kPa]
<b>AA</b>	57,04	$\pm$ 29,26
<b>AD</b>	71,83	$\pm$ 33,2

Tabelle 17: Distensibilität des weiblichen, pathologischen Vergleichskollektivs

Stiffness Index $\beta$	Mittelwert	Standartabweichung
<b>AA</b>	4,27	$\pm$ 2,42
<b>AD</b>	3,68	$\pm$ 2,68

Tabelle 18: Stiffness Index  $\beta$  des weiblichen, pathologischen Vergleichskollektiv

## Diskussion

Diese retrospektive Studie beschreibt aortale Elastizitätsparameter gesunder Kinder und Jugendlicher. Die AD gesunder Proband\*innen zeigt höhere Elastizitätswerte als die AA. Bei Patient\*innen mit einer erblichen Bindegewebserkrankung beobachten wir signifikant geringere Elastizitätswerte. Diese erhobenen Normalwerte können als Referenz für pathologische Kollektive dienen.

In früheren Studien konnten bereits reduzierte elastische Eigenschaften bei Kindern und Jugendlichen mit MFS im Vergleich mit kleinen Kontrollgruppen gezeigt werden (100,103,104). Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen diese Differenz.

### 4.1: Interpretation der Ergebnisse:

#### 4.1.1: Distensibilität der Aorta ascendens und descendens:

Die Distensibilität ist ein Marker für arterielle Steifheit. Hohe Distensibilitätswerte sprechen für elastischere Gefäße.

Die Darstellung unserer Ergebnisse erfolgt getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht. Die Werte der Subgruppen wurden im Ergebnissteil dargestellt. Es zeigt sich eine altersabhängige Abnahme der Distensibilität in der AA und AD. Unsere Ergebnisse stimmen mit der in der Literatur angenommenen Gefäßalterung mit zunehmendem Alter überein.

Jüngere Kinder zeigen bei beiden Geschlechtern elastischere Gefäße.

Die Distensibilität der AA zeigte zwischen den beiden getesteten Kollektiven einen signifikanten Unterschied, so haben gesunde Kinder und Jugendliche signifikant höhere Werte.

Da keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern vorliegen, können einheitliche Normwerte definiert werden.

#### 4.1.2: Stiffness Index $\beta$ der Aorta ascendens und descendens:

Der Stiffness Index  $\beta$  zeigt sich gegenläufig zur Distensibilität, höhere Werte sprechen für steifere Gefäße. Der Stiffness Index  $\beta$  zeigte in Studien eine hohe Korrelation zwischen nicht invasiv und invasiv gemessenen Steifheits Werten (77).

Der Stiffness Index  $\beta$  gilt als eher druckunabhängig

Unsere Untersuchungen zeigen höhere Stiffness Index  $\beta$  Werte bei älteren Versuchsteilnehmenden. Die Ergebnisse stehen mit der in der Literatur angenommenen Gefäßalterung im Einklang.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Stiffness Index  $\beta$  der AA, so zeigten gesunde Kinder und Jugendliche signifikant niedrigere Werte.

Da keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern vorliegen, können einheitliche Normwerte definiert werden.

#### 4.2 Alternativen:

##### 4.2.1: Messung der PWG zur Bestimmung arterieller Steifheit

Neben der von uns angewandten Methode gibt es Alternativen, die eine Messung und Einschätzung der aortalen Steifheit erlauben. Hierzu zählt die Messung der PWG. Die Moens-Korteweg-Gleichung beschreibt die Abhängigkeit der PWG von verschiedenen Faktoren (71).

$$PWV = \sqrt{\frac{E_{inc} \cdot h}{2r\rho}}$$

(PWV = PWG,  $E_{inc}$  = Elastizitätsmodulus,  $h$  = enddiastolische Wanddicke des Gefäßes,  $r$  = Gefäßradius,  $\rho$  = Blutdichte)

Die PWG ist umso größer, je dicker die Gefäßwand in der Enddiastole, je kleiner der Radius und je weniger dicht das Blut ist.

Gemessen wird die PWG meistens durch die foot-to-foot-Methode (72). Hierbei werden nach unterschiedlichen Verfahren zwei Fußpunkte verschiedener Wellenformen definiert (73,73,75) und dann die Zeitdifferenz ins Verhältnis zum Abstand der beiden Messpunkte gesetzt.

So ergibt sich folgende Formel für die Berechnung der PWG aus den gemessenen

Werten:

$$PWV = \frac{\Delta x}{\Delta t}$$

(PWV = PWG,  $\Delta x$  = zurückgelegte Distanz der PW  $\Delta t$  = benötigte Zeit der PW)

Die PWG kann in der Praxis invasiv und nicht invasiv gemessen werden. Die invasive Messmethode mittels Herzkatheter erlaubt sicherlich die exaktere Messung, stellt aber auch für Patient\*innen einen invasiven Eingriff mit verbundenen Komplikationen wie Blutungen, Infektionen und Verletzungen der Gefäße bis hin zur Gefäßdissektion dar.

Als grundlegende Technik wird hier ein Katheter mit befestigtem Mikromanometer über die A. brachialis oder A. femoralis in die Aorta geschoben, um dort an definierten Punkten den Blutdruck zu messen (76).

Dieses Verfahren ist aufgrund der genannten, möglichen Komplikationen und der aufwändigen Durchführung für einen breiten und routinemäßigen Einsatz in der kardiologischen Klinik nicht geeignet.

Daneben hat die nicht-invasive Messung der PWG im Sinne der Carotido-femorale PWG ihren Stellenwert. Einige Autoren bezeichnen diese Form der Messung als Goldstandard für die Messung arterieller Steifheit (72). Die nicht-invasive Methode hebt sich durch ein minimales Risiko für Patient\*innen auch durch wesentlich leichtere Durchführbarkeit von der invasiven Messmethode ab. In der Praxis eingesetzt werden hierfür sogenannte Mechanotransducer (78) oder Applanationstonometer (79). Die angebrachten Drucksonden leiten transkutan die Druckkurven der rechten A. carotis communis und der rechten A. femoralis ab. Mit einem Maßband wird der Abstand der beiden Messpunkte bestimmt (72).

Sowohl die Druckableitung als auch die Abstandsmessung sind anfällig für Fehler und beschränken die Möglichkeit der Anwendung und die Genauigkeit der Messung.

Verschiedene Faktoren können zur Über- bzw. Unterschätzung der Messdistanz führen und so die Ergebnisse verfälschen. Wird die gesamte Distanz zwischen den beiden Messpunkten über der A. carotis communis und A. femoralis gemessen wird die Distanz überschätzt (80). In der Literatur finden sich alternative Vorschläge (80), allerdings stellen all diese Vorschläge nur eine Annäherung an die Realität dar. Weiters kann bei adipösen Patient\*innen die Distanz überschätzt

werden, während bei besonderen Geometrien der Aorta, wie einer ausgeprägten Schlingelung, die Distanz unterschätzt wird (81). Die transkutane Ableitung der Pulswelle kann ebenfalls durch Adipositas oder auch eine ausgeprägte Atherosklerose erschwert werden (81).

Betrachtet man die aufgezeigten Mängel und Limitationen der invasiven und nicht invasiven Messung der PWG, präsentiert sich eine Messung der arteriellen Steifheit mittels M-Mode echokardiographischer Bilder und den daraus erhobenen Werten für Distensibilität und Stiffness Index  $\beta$  Werten als vorteilhaft.

Beide Parameter können aus routinemäßig durchgeführten, echokardiographischen Untersuchungen erhoben werden. Der Ultraschall stellt eine bewährte, günstige und in der westlichen Welt überall zur Verfügung stehende Untersuchungsmethode dar. Erfahrene und routinierte Anwender können eine gleichbleibend hohe Qualität der Bilder gewährleisten.

Echokardiographische Bilder können für den Erkrankten schmerzfrei erfolgen und können durch fehlende Strahlenbelastung sowohl bei Kindern als auch bei Jugendlichen und Schwangeren aufgenommen werden. Zum heutigen Zeitpunkt sind keine negativen Aspekte einer Ultraschall Untersuchung bekannt. Die gegebenen Faktoren erlauben ein Follow-Up auch in engen Intervallen, ohne dabei negative Konsequenzen für den Betroffenen in Kauf zu nehmen.

Nach Erhebung physiologischer Referenzwerte ist die von uns angewandte Methode sowohl im pädiatrischen als auch im Erwachsenen-Kollektiv gut anwendbar. Erfolgen Kontrollen eines Aortenaneurysmas, kann in derselben Untersuchung sowohl eine Progredienz des Durchmessers als auch eine Beurteilung der aortalen Elastizitätsparameter erfolgen. Das Rupturrisiko kann dadurch relativiert werden und ein früherer oder auch späterer Ersatz des Wandabschnitts mit einer Prothese kann interdisziplinär diskutiert werden.

#### 4.2.2: Bestimmung der arteriellen Steifheit mittels der Intima-Media-Dicke:

Auch die Bestimmung der Intima-Media-Dicke (IMT) erlaubt eine Einschätzung der arteriellen Steifheit. Grundlage hierfür ist ein im Längsschnitt aufgenommenes B-Mode Ultraschall-Bild des Gefäßes. Die Untersuchung ist nicht invasiv und hat kaum Risiken für den Betroffenen. Durch kurze Untersuchungsdauer,

Schmerzfreiheit, billige und schnelle Durchführbarkeit und fehlender Strahlenbelastung ist sie als Screeningmethode geeignet und kann auch in kurzen, regelmäßigen Intervallen durchgeführt werden. Da keine negativen Konsequenzen für den Betroffenen zu befürchten sind, kann die Bestimmung der IMT auch an Schwangeren und Kindern erfolgen.

Theoretisch kann mit dieser Methode die IMT vieler Gefäße bestimmt werden, praktisch bietet sich die A. carotis communis aufgrund ihrer anatomisch oberflächlichen und gut zu schallenden Lage an (88). Studien zeigen, dass die Messungen bei Erwachsenen gut reproduzierbar sind (88).

Im Ultraschallbild stellen sich zwei hyperechogene Linien dar, dabei stellt die innere Linie die Intima, die äußere Linie die Media dar (42).

Im Prinzip kann die Messung der IMT auch bei der kindlichen Aorta erfolgen, allerdings liegt hier die IMT hart an der Auflösungsgrenze des Ultraschalls. Die von uns angewandte Methode überzeugt durch eine höhere Auflösung und bessere Darstellbarkeit der Strukturen.

#### 4.3: Ausblick in die Zukunft:

Bestimmung und Einordnung aortaler Elastizitätsparameter spielen nicht nur, wie in dieser Arbeit beschrieben, im pädiatrischen Kollektiv mit angeborener Aortenerkrankung eine wichtige Rolle, sondern auch im Bereich der Versorgung Erwachsener ohne genetische Erkrankung.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind nicht nur bei jungen Marfan Patient\*innen die führende Todesursache, gleichzeitig macht die WHO kardiovaskuläre Erkrankungen für circa 40% der Todesfälle in Österreich verantwortlich (83).

Kardiovaskuläre Erkrankungen können vielfältiger Art sein, neben den hier ausführlicher beschrieben Aortenaneurysmen- und dissektionen spielen selbstverständlich auch die KHK, Myokardinfarkte und ischämische Schlaganfälle eine Rolle. Es existieren etablierte Behandlungs- und Heilmethoden, zusätzlich kann in vielen Fällen dem Krankheitsverlauf vorgebeugt werden oder ein Fortschreiten verlangsamt oder verhindert werden.

Betrachten wir nun beispielhaft das AAA. Studien zeigen die Tatsache auf, dass Männer sechsmal häufiger von einem AAA betroffen sind, Frauen aber ein 3-4x erhöhtes Rupturrisiko aufweisen (84). Gleichzeitig haben große post-mortem

Studien gezeigt, dass 13% der Aneurysmen mit einem maximalen Durchmesser <5cm rupturieren, während 60% der Aneurysmen mit einem maximalen Durchmesser von >5cm nicht rupturieren (85). Die gleiche Studie deckt auch auf, dass circa die Hälfte der Patient\*innen ohne Ruptur maximale Durchmesser von bis zu 10 cm erreichte (85).

Betrachte man zudem, dass sowohl ein endovaskulärer als auch ein offen chirurgischer Eingriff maßgebliche Komplikationen und Konsequenzen für den Betroffenen mit sich bringen kann, erscheint der maximale Aortendurchmesser als alleiniges Kriterium für einen vaskulären Ersatz sehr grob und ungenau. Das betroffene Kollektiv besteht aus Risikoerkrankten. Es dominieren ältere Patient\*innen mit Co-Morbiditäten, daneben jüngere Patient\*innen mit positiver Familienanamnese und genetischen Erkrankungen.

Für den klinischen Alltag empfehlen Studien ein Screening auf das Vorliegen von AAAs, daneben befinden sich Patient\*innen mit einer Elastopathie meist in Überwachungsprogrammen spezialisierter Zentren. Aus den zum Screening bzw. Follow Up genutzten M-Mode Bildern können aortale Elastizitätsparameter erhoben und eingeordnet werden. Ganz im Sinne der patientenzentrierten Medizin gestalten sich Überwachung, Prävention und Therapie sehr viel individueller. Bei Patient\*innen mit Bindegewebeschwäche, dilatierten Aortenabschnitten und Aortenaneurysmen können Aortenelastizitätsmessungen hilfreich sein. Die individuelle Betreuung erfordert, die richtige Dosierung blutdrucksenkender Medikamente zu finden und den optimalen Zeitpunkt für eine elektive Aortenwurzelersatzoperation zu bestimmen.

Auch zur Beratung bzgl. Lebensstilmodifikation können Aortenelastizitätsparameter herangezogen werden (z.B. Sport bei steifer Aorta ohne Blutdruckspitzen, d.h. Sportarten wie langsames Joggen, Fahrradfahren, Schwimmen und Hatha-Yoga im submaximalen Bereich. Gemieden werden sollten Sportarten wie Springreiten, Kugelstoßen und Kontaktsportarten.).

Die arterielle Elastizität und Hämodynamik sind bis heute nicht komplett verstanden und durch Normwerte definiert, obwohl eine große Anzahl an Studien deren Wichtigkeit nahelegt. Es gilt, die geschlechterspezifischen Unterschiede klarer herauszuarbeiten und Risikofaktoren besser zu verstehen. Je mehr medizinisches Verständnis für eine Krankheit entwickelt werden kann, desto

besser können Präventivstrategien, Leitlinien und Behandlungspläne ausgearbeitet werden. Aortale Elastizitätsparameter und auch darauf einflussnehmende Faktoren müssen besser erhoben und untersucht werden. Nur eine Einordnung pathologischer Werte anhand physiologischer Referenzen kann einen Benefit für den Betroffenen bringen.

Durch verbesserte Prävention können gefährliche Verläufe früher erkannt und abgewendet werden. Für die betroffenen Patient\*innen können drastische operative Eingriffe, Folgeschäden sowie langzeitliche Einschränkungen vermieden werden. Für Patient\*innen bedeutet dies verminderten Stress und verminderte psychische Belastung und damit verbunden eine höhere Lebensqualität und Lebenserwartung. Im Gesundheitswesen könnten anfallende Kosten eventuell reduziert werden.

Natürlich stellt sich bei jeder angewandten Methode die Frage nach der praktischen Integrierbarkeit in den klinischen Alltag. Die von uns angewandte Methode ist für einen in der Echokardiographie erfahrenen Arzt gut anwendbar. Aortale Elastizitätsparameter ließen sich gut reproduzierbar mit einer geringen intra- und interrater-Variabilität messen. Wichtig ist eine gleichbleibend hohe Bildqualität in standardisierten Schnitten, um eine Vergleichbarkeit sowie Reproduzierbarkeit zu ermöglichen. Bisher ist die Software nur offline verfügbar und es werden im Durchschnitt acht Minuten zur Berechnung der Distensibility und des Stiffness Index  $\beta$  in der AA sowie AD benötigt. Um diese Zeit zu reduzieren und die Anwendung noch anwenderfreundlicher zu machen, sollte die Software langfristig gesehen direkt in das Programmmanual des verwendeten Ultraschallgeräts integriert werden. Die von uns ausgewählten Proband\*innen des Normalkollektivs wurden grundsätzlich nur einmalig untersucht, deshalb stellen die jeweilig erhobenen Werte eine Momentaufnahme dar und lassen bislang keinen Rückschluss auf die Dynamik der Parameter zu. Gerade für pathologische Kollektive ist eine Entwicklung der aortalen Elastizitätsparameter sehr spannend und sollte nach Möglichkeit mit einem gesunden Kollektiv verglichen werden können. Die Dynamik der erhobenen Parameter kann eine gute Grundlage in der Prävention und Frühbehandlung von aortalen Erkrankungen darstellen. Hier besteht Bedarf für weitere Forschung, um ein tieferes Verständnis für die arterielle Hämodynamik zu gewährleisten.

#### 4.4: Limitationen:

Bei der Durchführung dieser retrospektiven Studie gab es zu berücksichtigende Limitationen. Die eingeschlossenen Patient\*innen wurden im Rahmen einer Routineuntersuchung an der Ambulanz für pädiatrische Kardiologie von Frau Univ.-Prof. Dr. Baumgartner und Kollegen untersucht.

Die relevanten Ausschlusskriterien bezogen sich auf Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, da diese auch retrospektiv nachweisbar beziehungsweise auszuschließen waren.

Es gibt weitere Risikofaktoren, die aortale Elastizitätsparameter beeinflussen können. Hierzu zählen unter anderem Frühgeburtlichkeit (6), Nikotinabusus, Exposition gegenüber Tabakrauch als Passivrauchen (67) und auch Leistungssport hinsichtlich Ausdauer und Kraftsport (68). Diese Risikofaktoren können in einer retrospektiven Studie nicht einheitlich abgefragt und ausgeschlossen werden.

Geeignete Patient\*innen konnten über Medocs rekrutiert werden, allerdings lässt sich eine gleichbleibende Bildqualität durch eingeschränktes Verständnis kleiner Kinder für die Notwendigkeit der Untersuchungen und die daraus resultierende eingeschränkte Kooperativität nicht in allen Fällen gewährleisten.

Das pathologische Vergleichskollektiv wurde nach Geschlecht und Alter gematcht, um einen Vergleich zu ermöglichen. Unser pathologisches Vergleichskollektiv umfasste 30 Versuchsteilnehmende und ist relativ klein. Das ist darauf zurückzuführen, dass ein Großteil der untersuchten Patient\*innen an der Marfan-Ambulanz der kinder-kardiologischen Abteilung Graz älter ist als die gesunden Kinder und Jugendlichen des Normalkollektivs. Auch bei den herangezogenen Patient\*innen im pathologischen Kollektiv blieben Nikotinabusus, Bewegungsmangel, Medikamenteneinnahme und Ernährungsgewohnheiten unbeachtet.

## Literaturverzeichnis:

- 1: Mollova M, Bersell K, Walsh S, et al. Cardiomyocyte proliferation contributes to heart growth in young humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;22;110(4):1446-51.
- 2: Baumgartner D, von Kodolitsch Y, Aortale Bildgebung als Schlüssel zur Therapie genetischer Aortenerkrankungen. *Gefässchirurgie* 2016;21:411–417.
- 3: Groenink M, Rozendaal L, Naeff MSJ, et al. Marfan syndrome in children and adolescents: Predictive and prognostic value of aortic root growth for screening for aortic complications. *Heart* 1998;80:163–169.
- 4: Nistri S, Grande-Allen J, Noale M et al. Aortic elasticity and size in bicuspid aortic valve syndrome. *Eur Heart J*. 2008;29(4):472-479.
- 5: Mahfouz Badran H, Elnoamany M. Impact of type 2 diabetes mellitus on aortic elastic properties in normotensive diabetes: Doppler tissue imaging study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(12):1471-81.
- 6: Odri Komazec I, Posod A, Schwienbacher M, et al. Aortic Elastic Properties in Preschool Children Born Preterm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(11):2268-2274.
- 7: <https://www.amboss.com/de/wissen/Aortenaneurysma>, zuletzt besucht: 09.06.2020
- 8: Sternitzky, R, Klug entscheiden: . . . in der Angiologie  
*Dtsch Arztebl* 2016; 113(21): A-1036 / B-871 / C-855
- 9: Ali MU, Fitzpatrick-Lewis D, Kenny M, Miller J, et al. A systematic review of short-term vs long-term effectiveness of one-time abdominal aortic aneurysm screening in men with ultrasound. *J Vasc Surg*. 2018;68(2):612-623.
- 10: Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauf-Forschung e.V., ESC Pocket Guidelines, Grünwald, Börm Bruckmeier Verlag GmbH, 2014, S. 39-44.
- 11: Silaschi M, Byrne J, Wendler O. Aortic dissection: medical, interventional and surgical management. *Heart*. 2017;103(1):78-87.

- 12: Elsayed RS, Cohen RG, Fleischman F, Bowdish ME. Acute Type A Aortic Dissection. *Cardiol Clin*. 2017;35(3):331-345.
- 13: Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet*. 2005;366(9501):1965-1976.
- 14: Pepe G, Giusti B, Sticchi E, et al. Marfan syndrome: current perspectives. *Appl Clin Genet*. 2016;9:55–65.
- 15: Collod-Bérout G, Le Bourdelles S, Ades L, Ala-Kokko L, et al. Update of the UMD-FBN1 mutation database and creation of an FBN1 polymorphism database. *Hum Mutat*. 2003;22(3):199-208.
- 16: Vanem TT, Geiran OR, Krohg-Sørensen K, et al. Survival, causes of death, and cardiovascular events in patients with Marfan syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2018;6(6):1114-1123.
17. 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.
- 18: Silverman DI, Burton KJ, Gray J, et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 1995;15;75(2):157-60.
- 19: Hashimoto J, Ito S. Some mechanical aspects of arterial aging: physiological overview based on pulse wave analysis. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2009;3(5):367-78.
- 20: Sisk HE, Zahka KG, Pyeritz RE. The Marfan syndrome in early childhood: analysis of 15 patients diagnosed at less than 4 years of age. *Am J Cardiol*. 1983;52(3):353-8.
- 21: Halme T, Savunen T, Aho H, Vihersaari T, et al. Elastin and collagen in the aortic wall: changes in the Marfan syndrome and annuloaortic ectasia. *Exp Mol Pathol*. 1985;43(1):1-12.
- 22: Benetos A, Safar M, Rudnichi A, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension*. 1997;30(6):1410-5.
- 23: Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(7):476-85.

- 24: Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*. 2006;312(5770):117-121.
- 25: Roman MJD, Devereux RB, Kramer-Fox R, et al. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*. 1989;64:507–512
- 26: Takebayashi S, Kubota I, Takagi T. Ultrastructural and histochemical studies of vascular lesions in Marfan's syndrome, with report of 4 autopsy cases. *Acta Pathol Jpn*. 1973;23(4):847-66.
- 27: Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A, et al. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. *N Engl J Med*. 1990;4;323(14):935-9.
- 28: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/ehlers-danlos-syndrome>, zuletzt besucht: 15.06.2020
- 29: Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet*. 1998;77:31–7.
- 30: Rombaut L, De Paepe A, Malfait F, et al. Joint position sense and vibratory perception sense in patients with Ehlers-Danlos syndrome type III (hypermobility type). *Clin Rheumatol*. 2010;29:289–295.
- 31: De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet*. 2012;82:1–11.
- 32: Byers PH, Belmont J, Black J, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175(1):40-47.
- 33: <https://omim.org/entry/609192>, zuletzt besucht: 16.06.2020
- 34: Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *New Eng. J. Med*. 2006;355:788-798.
- 35: MacCarrick G, Black, J, Bowdin, S. et al. Loeys–Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med* 16,2014;576–587.

- 36: an de Laar I, Oldenburg R, Pals G, et al. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet* 43,2011;121–126.
- 37: <https://omim.org/entry/614816>, zuletzt besucht: 17.06.2020
- 38: Lindsay M, Schepers D, Bolar N, et al. Loss-of-function mutations in TGFB2 cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm. *Nat Genet* 44,2012;922–927.
- 39: <https://omim.org/entry/615582>, zuletzt besucht: 17.06.2020
- 40: Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, et al. Mutations in a TGF- $\beta$  ligand, TGFB3, cause syndromic aortic aneurysms and dissections. *J Am Coll Cardiol*. 2015;7;65(13):1324-1336.
- 41: Verstraeten A, Alaerts M, Van Laer L, et al. Marfan Syndrome and Related Disorders: 25 Years of Gene Discovery. *Hum Mutat* 2016;37:524-31.
- 42: Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399-406.
- 43: Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, et al. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(6):582-594.
- 44: van der Linde D, van de Laar IM, Bertoli-Avella AM, et al. Aggressive cardiovascular phenotype of aneurysms-osteoarthritis syndrome caused by pathogenic SMAD3 variants. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:397-403.
- 45: Morrison TM, Choi G, Zarins CK, et al. Circumferential and longitudinal cyclic strain of the human thoracic aorta: age-related changes. *J Vasc Surg*. 2009;49(4):1029-36.
- 46: Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, et al. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons  $\geq 15$  years of age. *Am J Cardiol*. 2012;110(8):1189-94.

47: Tsamis A, Krawiec JT, Vorp DA. Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review. *J R Soc Interface*. 2013 Mar 27;10(83):20121004.

48: Graham D. Vascular Physiology. In: Touyz RM, Delles C. *Textbook of Vascular Medicine*. 1<sup>st</sup> edition. Verlag: Springer. 2019. S. 14-15.

49: Busse R (2007) Kreislauf. In: Schmidt RF, Lang F (eds) *Physiologie des Menschen*. 30. Aufl. Springer, Heidelberg, S. 619-680.

50: Bogren HG, Klipstein RH, Firmin DN, et al. Quantitation of antegrade and retrograde blood flow in the human aorta by magnetic resonance velocity mapping. *Am Heart J*. 1989;117(6):1214-22.

51: London GM. Large arteries haemodynamics: conduit versus cushioning function. *Blood Press Suppl*. 1997;2:48-51.

52: Greenwald SE (2007) Ageing of the conduit arteries. *J Pathol* 211:157-172.

53: Wang X, Keith JC Jr, Struthers AD, et al. Assessment of arterial stiffness, a translational medicine biomarker system for evaluation of vascular risk. *Cardiovasc Ther*. 2008;26(3):214-23.

54: Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):932-43.

55: Mitchell GF. Aortic stiffness, pressure and flow pulsatility, and target organ damage. *J Appl Physiol* (1985). 2018 Dec 1;125(6):1871-1880.

56: Martyn CN, Greenwald SE. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet*. 1997; 350(9082):953-955.

57: Lemarie CA, Tharaux PL, Lehoux S. Extracellular matrix alterations in hypertensive vascular remodeling, *J Mol Cell Cardiol*. 2010; 48(3):433-439.

58: Wang YX, Fitch RM. Vascular stiffness: measurements, mechanisms and implications. *Curr Vasc Pharmacol*. 2004 Oct;2(4):379-84.

59: Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407: 233-241.

- 60: Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;1;92(5):1355-74.
- 61: Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994;89(5):2462-78.
- 62: Riede UN, Drexler H, Ihling C, Kaiserling E, Müntefering H (2004) Kardiovaskuläres System. In: Riede UN, Werner M, Schäfer HE (Hg.) *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 5.Aufl. Thieme, Stuttgart, S. 422-498.
- 63: Strong JP, Malcom GT, Newman WP 3rd, et al. Early lesions of atherosclerosis in childhood and youth: natural history and risk factors. *J Am Coll Nutr*. 1992;11 Suppl:51S-54S.
- 64: Baretton GB, Kirkpatrick CJ, Bültmann BD (2008) Gefäße. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H (Hg.) *Pathologie*. 4. Aufl. Elsevir, München, S. 495-519.
- 65: <https://zufallsgenerator.net/>, zuletzt besucht: 26.04.2021
- 66: Isnard RN, Pannier BM, Laurent S, et al. Pulsatile diameter and elastic modulus of the aortic arch in essential hypertension: a noninvasive study. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13(2):399-405.
- 67: Kallio K, Jokinen E, Hämäläinen M, et al. Decreased aortic elasticity in healthy 11-year-old children exposed to tobacco smoke. *Pediatrics*. 2009;123(2):e267-73.
- 68: D'Andrea A, Cocchia R, Riegler L, et al. Aortic stiffness and distensibility in top-level athletes. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(5):561-567.
- 69: Bramwell JC, Hill AV (1922) The Velocity of the Pulse Wave in Man. *Proceedings of the Royal Society of London Series B, Containing Papers of a Biological Character* 93: 298-306.
- 70: Kaya MG, Ozdogru I, Inanc T, Dogan A. Aortic stiffness formula. *Am J Hypertens*. 2007 Jul;20(7):816; author reply 816-817.

- 71: Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Apr 1;23(4):554-66.
- 72: Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(21):2588-605.
- 73: Boese JM, Bock M, Schoenberg SO, et al. Estimation of aortic compliance using magnetic resonance pulse wave velocity measurement. *Phys Med Biol.* 2000;45(6):1703-13.
- 74: Groenink M, de Roos A, Mulder BJ, et al. Changes in aortic distensibility and pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta-blocker therapy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 1998;15;82(2):203-208.
- 75: Grotenhuis HB, Westenberg JJ, Steendijk P, et al. Validation and reproducibility of aortic pulse wave velocity as assessed with velocity-encoded MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2009;30(3):521-526.
- 76: Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, et al. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 1985;72: 1257-1269.
- 77: Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, et al. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1990;11:990–996
- 78: Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension.* 1995;26(3):485-490.
- 79: Chen CH, Ting CT, Nussbacher A, et al. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension.* 1996;27(2):168-175.
- 80: Sugawara J, Tanaka H. Arterial path length measurements required for the pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2009;27(5):1102; author reply 1102-04.

- 81: Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens.* 2002;15(5):445-452.
- 82: Luchsinger PC, Sachs M, Patel DJ. Pressure-radius relationship in large blood vessels of man. *Circ Res.* 1962;11:885-888.
- 83: [https://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0004/355873/Health-Profile-Austria-Eng.pdf](https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/355873/Health-Profile-Austria-Eng.pdf), zuletzt besucht: 07.01.2021
- 84: Grootenboer N, Bosch J, Hendriks, J, et al. Epidemiology, aetiology, risk of rupture and treatment of abdominal aortic aneurysms: does sex matter? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 38,2009;278–284.
- 85: Vorp DA. Biomechanics of abdominal aortic aneurysm. *J Biomech.* 2007;40(9):1887-1902.
- 86: Choke E, Cockerill G, Wilson WR, et al. A review of biological factors implicated in abdominal aortic aneurysm rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005 Sep;30(3):227-44.
- 87: Altobelli E, Rapacchietta L, Profeta VF, et al. Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysm in Population-Based Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(12):2805.
- 88: O’Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J* 2010; 31(14):1682-89.
- 89: Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011;19;473(7347):317-325.
- 90: Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int J Clin Pract.* 2008;62(8):1246-1254.
- 91: Zhou J, Li YS, Chien S. Shear stress-initiated signaling and its regulation of endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(10):2191-8.
- 92: Wang D, Wang Z, Zhang L, Wang Y. Roles of Cells from the Arterial Vessel Wall in Atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:8135934.

- 93: Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008 May 13;117(19):2467-74.
- 94: Wagenseil JE, Mecham RP. Vascular extracellular matrix and arterial mechanics. *Physiol Rev*. 2009;89(3):957-989.
- 95: Berry CL, Greenwald SE, Rivett JF. Static mechanical properties of the developing and mature rat aorta. *Cardiovasc Res*. 1975;9(5):669-678.
- 96: Karrer HE. An electron microscope study of the aorta in young and in aging mice. *J Ultrastruct Res*. 1961;5:1-27.
- 97: Stenmark KR, Davie N, Frid M, et al. Role of the adventitia in pulmonary vascular remodeling. *Physiology (Bethesda)*. 2006;21:134-145.
- 98: Burton AC. Relation of structure to function of the tissues of the wall of blood vessels. *Physiol Rev*. 1954;34(4):619-642.
- 99: Wagenseil JE, Mecham RP. Vascular extracellular matrix and arterial mechanics. *Physiol Rev*. 2009;89(3):957-989.
- 100: Savolainen A, Keto P, Hekali P, et al. Aortic distensibility in children with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 1992;1;70(6):691-693.
- 101: Vande Geest JP, Sacks MS, Vorp DA. Age dependency of the biaxial biomechanical behavior of human abdominal aorta. *J Biomech Eng*. 2004;126(6):815-822.
- 102: Franklin SS. Hypertension in older people: part 1. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006 Jun;8(6):444-449.
- 103: Reed CM, Fox ME, Alpert BS. Aortic biomechanical properties in pediatric patients with the Marfan syndrome, and the effects of atenolol. *Am J Cardiol*. 1993;1;71(7):606-608.
- 104: Jeremy RW, Huang H, Hwa J, et al. Relation between age, arterial distensibility, and aortic dilatation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 1994;15;74(4):369-373.

## Abbildungsquellen:

105: [https://eref.thieme.de/images/l/864586\\_25.jpg](https://eref.thieme.de/images/l/864586_25.jpg), zuletzt besucht 08.06.2020

106: [https://www.bahnsen.de/images/med/gef/Aort\\_tho.gif](https://www.bahnsen.de/images/med/gef/Aort_tho.gif), zuletzt besucht 08.06.2020

107:

[https://viamedici.thieme.de/api/images/l/c/h/e/m/a/histo\\_004800\\_arterie\\_wand\\_sch\\_ema.png?15870360097080000](https://viamedici.thieme.de/api/images/l/c/h/e/m/a/histo_004800_arterie_wand_sch_ema.png?15870360097080000), zuletzt besucht: 09.06.2020

108: [https://dccdn.de/www.doccheck.com/data/eh/v3/fj/e4/lm/cw/arterie-wandaufbau\\_lg.jpg](https://dccdn.de/www.doccheck.com/data/eh/v3/fj/e4/lm/cw/arterie-wandaufbau_lg.jpg), zuletzt besucht: 09.06.2020

109:

<https://image.jimcdn.com/app/cms/image/transf/dimension=890x10000:format=jpg/path/s48efbaf415d9b380/image/i3f2142d484990a9f/version/1496077538/ambulan-tes-gef%C3%A4%C3%9F-und-laserzentrum-aortenaneurysma.jpg>, zuletzt besucht: 10.06.2020

110:

[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/e/e3/Aneurysm\\_endovascular.jpg/220px-Aneurysm\\_endovascular.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/e/e3/Aneurysm_endovascular.jpg/220px-Aneurysm_endovascular.jpg), zuletzt besucht: 10.06.2020

111: [https://eref.thieme.de/images/l/799687\\_25.jpg](https://eref.thieme.de/images/l/799687_25.jpg), zuletzt besucht: 10.06.2020

112: [https://media-de.amboss.com/media/thumbs/big\\_5e68f9d5dc631.jpg](https://media-de.amboss.com/media/thumbs/big_5e68f9d5dc631.jpg), zuletzt besucht: 10.06.2020

113: <https://www.schramm.cc/skripten/anae/herzecho/PLAX.jpg>, zuletzt besucht: 15.06.2020