

Diplomarbeit

**Leistungsphysiologische Parameter,
Aortenelastizität und Lebensqualität bei jungen
Patienten mit erblicher Bindegewebeschwäche**
eine retrospektive Analyse

eingereicht von

Lukas Raab, BSc.

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

OÄ Ao.Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Daniela Baumgartner

Graz, 7. Dezember 2023

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, 7. Dezember 2023

Lukas Raab, BSc. eh.

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meiner Betreuerin, Frau OÄ Ao.Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Daniela Baumgartner, bedanken. Ihre fachliche Expertise, ihre Geduld und ihr Engagement haben maßgeblich zum Erfolg meiner Arbeit beigetragen. Ihre konstruktiven Ratschläge und wertvollen Anregungen haben mir geholfen, meinen Forschungsansatz zu verfeinern und die Qualität meiner Arbeit zu verbessern. Ich bin Ihnen zutiefst dankbar für Ihre kontinuierliche Unterstützung und Ihre ermutigenden Worte während des gesamten Prozesses.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Freunden, die immer an meiner Seite waren. Ihre moralische Unterstützung und aufmunternden Worte haben mir geholfen, durch schwierige Phasen zu gehen und mich motiviert, mein Bestes zu geben. Von aufmunternden Worten über konstruktives Feedback bis hin zum Korrekturlesen wurde mir Tatkräftig unter die Arme gegriffen.

Abschließend möchte ich meinen Eltern danken, die mich mein ganzes Leben lang unterstützt haben. Eure bedingungslose Hilfe, euer Glaube an mich und eure Ermutigungen haben mir die nötige Stärke gegeben, um meine Ziele zu verfolgen und ein zweites Studium abzuschließen. Ich bin euch sehr dankbar, dass ihr es mir ermöglicht habt, mich auf meine akademische Laufbahn zu konzentrieren.

Shoutout to my parents, my friends, and my beloved ones.

Zusammenfassung

Einleitung Das Marfan Syndrom und andere erbliche Bindegewebskrankheiten gehen mit einer erhöhten Gefäßsteifheit und Aortenaneurysmen einher. Diese retrospektive Studie soll die Auswirkungen der verringerten Elastizität (Distensibilität) der Aorta auf die Dilatation des Aortenbulbus, die Lebensqualität (SF-12) und die körperliche Leistungsfähigkeit darstellen.

Methoden Im Rahmen der Studie wurden Arztbriefe und Ultraschalluntersuchungen von insgesamt 77 Patient*innen mit erblichen Bindegewebskrankheiten ausgewertet und 55 Patient*innen im Alter von $20,1 \pm 14,0$ eingeschlossen. Bei 19 Patient*innen (35 %) wurde eine Spiroergometrie und bei 15 Patient*innen (27 %) eine Befragung über die Lebensqualität (SF-12) durchgeführt. Die Distensibilität wurde aus M-Mode Bildern der Aorta berechnet. Aufgrund einer bereits durchgeführten Aortenwurzelersatzoperation wurden 22 Patient*innen ausgeschlossen.

Ergebnisse Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen (0–18 Jahre) ergaben eine signifikante Korrelation zwischen einer niedrigeren Distensibilität der Aorta ascendens und einem größeren Bulbusdurchmesser ($p < 0,01$), sowie einem größeren Bulbus-ZScores ($p < 0,05$). Bei Patient*innen über 18 Jahren wurde hingegen kein signifikanter Zusammenhang festgestellt. Die Distensibilität der Aorta descendens korreliert in keiner Altersgruppe signifikant mit den Bulbusparametern. Patient*innen unter 18 Jahren zeigen bei niedriger Distensibilität der Aorta ascendens und descendens eine nicht signifikant stärkere Zunahme des ZScores im Follow-up. Bei Missense-Mutationen korreliert die Distensibilität beider Aortenabschnitte ($p < 0,01$) mit dem Bulbusdurchmesser/-ZScore, während Nonsense-Mutationen nur mit der Distensibilität der Aorta descendens korrelieren. Eine Korrelation der körperlichen Leistungsfähigkeit (VO₂-Max) und der mentalen/physischen Lebensqualität konnte nicht gezeigt werden. Während der Follow-up-Phase von $3,47 \pm 1,7$ Jahren wurde bei der jungen Patient*innengruppe unter konsequenter Betablocker-/Sartantherapie keine signifikante Verschlechterung der Distensibilität und keine Zunahme des Bulbus-ZScores festgestellt.

Diskussion Bei Patient*innen mit Marfan Syndrom führt der Erhalt der Distensibilität durch Blutdrucksenkung und körperliche Aktivität zu einer geringeren Zunahme des Bulbusdurchmessers, wodurch die Notwendigkeit eines Aortenwurzelersatzes hinausgezögert werden kann.

Abstract

Introduction Marfan syndrome and other hereditary connective tissue disorders are associated with increased vascular stiffness and aortic aneurysms. In this retrospective study, we examined the effects of reduced aortic distensibility on aortic root dilatation, quality of life (SF-12), and physical performance.

Methods In this study, we evaluated the medical records and sonography of 77 patients with hereditary connective tissue disorders and included 55 patients aged 20.1 ± 14.0 . We conducted spiroergometry in 19 (35%) patients and the SF-12 survey in 15 (27%) patients. Based on M-mode images of the aorta, we calculated the local distensibility. Due to prior aortic root replacement surgery, we excluded 22 patients.

Results In children and adolescents (0-18 years), a significant correlation between lower ascending aortic distensibility and larger aortic root diameter ($p < 0.01$) and aortic root ZScores ($p < 0.05$) was found. However, we observed no association in patients older than 18 years. Descending aortic distensibility did not correlate with the aortic root parameters in patients under 18 years. Young patients with a low ascending and a low descending aortic distensibility tend to show a higher increase in ZScore during the follow-up. In missense mutations, the distensibility of both aortic segments ($p < 0.01$) correlated with the aortic root diameter/-ZScore, whereas nonsense mutations correlated only with the distensibility of the descending aorta. Physical performance (VO_2 max) and the SF12 scores did not correlate with the distensibility of the aorta. During 3.47 ± 1.7 years of consequent beta-blocker/sartan treatment, the aortic root Z-Score did not increase in patients under 18 years, whereas aortic distensibility did not decrease. Therefore, aortic wall elasticity could be preserved.

Discussion Maintaining distensibility in patients with hereditary connective tissue disorders through blood pressure reduction and physical activity results in less increase of aortic root diameter, delaying the need for aortic root replacement surgery.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	II
Vorwort	III
Zusammenfassung	IV
Abstract	VI
Abkürzungsverzeichnis	IX
Abbildungsverzeichnis	XI
Tabellenverzeichnis	XII
1 Einleitung	2
1.1 Marfan-Syndrom	3
1.1.1 Pathogenese	3
1.1.2 Pathophysiologie	3
1.1.3 Klinik	4
1.1.4 Diagnostik	5
1.1.5 Differenzialdiagnose	6
1.1.6 Therapie	8
1.1.7 Prognose	10
1.2 Aortenaneurysma	10
1.2.1 Physiologie	11
1.2.2 Pathophysiologie	11
1.2.3 Klinik	12
1.2.4 Diagnose	12
1.2.5 Therapie	13
1.2.6 Prognose	15
1.3 Aortenelastizität	16
1.4 12-Item Short Form Health Survey	17

2	Methoden	20
2.1	Patient*innenkollektiv und -gruppen	21
2.2	Transthorakale Echokardiografie	22
2.2.1	Aortenelastizität	22
2.2.2	Bulbusdurchmesser und Z-Index	22
2.3	Spiroergometrie	23
2.4	SF-12	23
2.5	Datenschutz	24
2.6	Statistik	24
3	Ergebnisse	26
3.1	Deskriptive Statistik	26
3.1.1	Aortenelastizität und Kardiovaskuläre Parameter	26
3.1.2	Spiroergometrie	26
3.1.3	Lebensqualität, SF-12	29
3.2	Interferenzstatistik	30
3.2.1	Vergleich der Distensibilitäten in den Untergruppen	30
3.2.2	Vergleich von Aorta ascendens und Aorta descendens	30
3.2.3	Verlaufsanalyse	32
3.2.4	Korrelationsanalyse	36
4	Diskussion	45
4.1	Aortenelastizität und Kardiovaskuläre Parameter	45
4.2	Mutationsanalyse	49
4.3	Spiroergometrie	50
4.4	Lebensqualität, SF-12	51
4.5	Follow-up	52
4.6	Limitationen	53
4.7	Ausblick	54
	Literaturverzeichnis	56

Abkürzungsverzeichnis

β -Blocker	β -Adrenorezeptor-Antagonisten
ARB	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Körperoberfläche/Body Surface Area
CT	Computertomographie
EDS	Ehlers-Danlos Syndrom
EF	Ejection Fraction
EZM	extrazelluläre Matrix
FBN-1	Fibrillin-1
HCTD	Hereditary Connective Tissue Disorders
HLM	Herz-Lungen-Maschine
LDS	Loeys-Dietz Syndrom
MCS-12	Mental Component Summary
MFS	Marfan Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
PCS-12	Physical Component Summary
SF-12	12-Item Short-Form Health Survey
SF-36	36-Item Short-Form Health Survey
SI β	Stiffness Index β

TGF β Transforming Growth Faktor- β
TGF β R2 Transforming Growth Faktor- β Rezeptor 2
TTE transthorakale Echokardiographie

Abbildungsverzeichnis

1	Zeitliche Veränderung der Distensibilität	33
2	Korrelation zwischen der Distensibilität von Aorta ascendens und Aorta descendens mit dem Bulbusdurchmesser in mm.	38
3	Korrelation zwischen der Distensibilität von Aorta ascendens und Aorta descendens mit dem Bulbusdurchmesser in mm. Unterteilung nach dem Mutationstyp	39
4	Korrelation zwischen der Distensibilität von Aorta ascendens und Aorta descendens mit dem Bulbus-ZScore	40
5	Korrelation zwischen der Distensibilität von Aorta ascendens und Aorta descendens mit dem Bulbus-ZScore. Unterteilung nach dem Mutationstyp	41
6	Korrelation zwischen der Distensibilität bei Erstuntersuchung mit der durchschnittlichen Bulbus-ZScore-Änderung pro Jahr. Unterteilung in die Altersgruppen	42

Tabellenverzeichnis

1	Differenzialdiagnose bei Marfan-Syndrom	7
2	Formeln zur Berechnung der physikalischen Aortenparameter	17
3	SF-36 als Basis zur Erstellung für den SF-12 Fragebogen	19
4	Patient*innenkollektiv	21
6	Patient*innenkollektiv der Spiroergometrie	23
8	Patient*innenkollektiv mit SF-12 Fragebogen	24
9	Deskriptive Statistik aortaler und kardiovaskulärer Parameter des Patient*innenkollektivs, unterteilt nach Geschlecht (m=männlich, w=weiblich) und Altersgruppen 0–18 und 18+.	27
10	Deskriptive Statistik der Spiroergometrie des Patient*innenkollektivs, unterteilt nach Geschlecht (m=männlich, w=weiblich) und Altersgruppen 0–18 und 18+.	28
12	Deskriptive Statistik der Lebensqualität des Patient*innenkollektivs, unterteilt nach Geschlecht (m=männlich, w=weiblich) und Altersgruppen 0–18 und 18+.	29
14	Vergleich der Distensibilitäten der Aorta ascendens und Aorta descendens zwischen den beiden Geschlechtern. (m=männlich, w=weiblich)	30
16	Vergleich der Distensibilitäten der Aorta ascendens und Aorta descendens zwischen den beiden Altersgruppen.	31
18	Vergleich der Distensibilitäten der Aorta ascendens und Aorta descendens	31
20	Korrelation der Distensibilitäten von Aorta ascendens und Aorta descendens	32
21	Vergleich der Distensibilität, des Bulbusdurchmesser [mm] und Bulbus-ZScore mit der Erstuntersuchung nach einem Jahr und mit der Letztuntersuchung.	35
22	Korrelation der Distensibilitäten von Aorta ascendens und Aorta descendens mit dem Bulbusdurchmesser und dem Bulbus-ZScore unterteilt nach Alter und Geschlecht	37

23	Korrelation der Distensibilitäten von Aorta ascendens und Aorta descendens mit dem Bulbusdurchmesser und dem Bulbus-ZScore unterteilt nach Mutationstyp	37
24	Korrelation der Distensibilität bei der Erstuntersuchung mit der durchschnittlichen Änderung des Bulbus-ZScore pro Jahr bei Patient*innen mit einem ZScore >1 bei der Erstuntersuchung	43
26	Korrelation der Distensibilitäten von Aorta ascendens und Aorta descendens mit der Lebensqualität und der Sauerstoffaufnahme	44

1 Einleitung

Angeborene Herzfehler und erbliche Bindegewebskrankheiten gehen mit einer erhöhten Inzidenz von Aortendilatationen und -aneurysmen einher. Aufgrund der Gefahr einer lebensbedrohlichen Aortendissektion wird häufig frühzeitig medikamentös der Blutdruck gesenkt und in weiterer Folge ein prophylaktischer Aortenersatz durchgeführt. [1, 2] Da es beim Sport zu Blutdruckspitzen kommt, wird Patient*innen mit Marfan Syndrom (MFS) aufgrund der erhöhten Aortendissektionsgefahr von maximalen körperlichen Belastungen, insbesondere aber von Kontaktsportarten und isometrischen Aktivitäten mit Valsalva-Manöver strikt abgeraten. Leichte bis mäßige körperliche Betätigung wird jedoch empfohlen. [2, 3] Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zeigt sich beim MFS eine verringerte Distensibilität und ein erhöhter Stiffness Index β ($SI\beta$) sowohl in der Aorta ascendens, als auch in der Aorta descendens abdominalis. [4] Nach derzeitigem Stand der Forschung sind die Auswirkungen von leichter bis mäßiger körperlicher Betätigung bei Aortenaneurysma [3] sowohl auf die Lebensqualität als auch auf die Aortenelastizität noch nicht geklärt. Von maximaler körperlicher Betätigung wird abgeraten. Es gibt jedoch keine Evidenz, dass ein moderates Training im aeroben Bereich zu einer Verschlechterung der Symptome oder zu einer erhöhten Mortalität führt. [5]

Im Rahmen einer retrospektiven Studie soll der Zusammenhang der Distensibilität von Aorta ascendens und Aorta descendens mit dem Bulbusdurchmesser sowie dem Bulbus-ZScore beurteilt werden. Weiters sollen die körperliche Leistungsfähigkeit (VO_2 -Max) und die Lebensqualität mittels SF-12 mit der Distensibilität in Verbindung gebracht werden. Eingeschlossen werden Patient*innen mit erblichen Bindegewebskrankheiten wie Marfan Syndrom (MFS), Loeys-Dietz Syndrom (LDS) und dem vaskulären Ehlers-Danlos Syndrom (EDS). All diese Erkrankungen zeigen eine erhöhte Inzidenz von Aortenaneurysmen. [6, 7] Unsere Hypothese ist, dass eine höhere Distensibilität mit einem geringeren Bulbusdurchmesser bzw. Bulbus-ZScore einhergeht. Zusätzlich wird angenommen, dass eine höhere Distensibilität sowohl mit einer höheren Lebensqualität als auch mit einer höheren körperlichen Leistungsfähigkeit einhergeht. Im Umkehrschluss könnte submaximale sportliche Aktivität dazu beitragen, sowohl die Lebenserwartung als auch die Lebensqualität zu erhöhen.

1.1 Marfan-Syndrom

Das Marfan Syndrom ist eine der häufigsten erblich bedingten Bindegewebestörungen. Die Inzidenz wird mit 2–3:10.000 angegeben und die Vererbung erfolgt in der Regel autosomal-dominant. Etwa 25 % der Fälle entstehen sporadisch durch de-novo Mutationen des Fibrillin-1 Gens (FBN-1-Gen). [6, 8]

1.1.1 Pathogenese

Das MFS ist eine Störung der extrazellulären Matrix (EZM). Der Phänotyp wird meist durch Mutationen im Matrixprotein Fibrillin-1 am Chromosom 15q21.1 verursacht. Ein weiterer Genlocus befindet sich an der Stelle 3p25–p24.2. Schließlich werden noch Mutationen, die den Transforming Growth Faktor- β Rezeptor 2 (TGF β R2) betreffen, diskutiert. [9] Je nach Position und Art der Mutation finden sich verschiedene Verlaufsformen, welche sich von asymptomatischen Mutationsträgern bis hin zu schweren, neonatalen Verläufen präsentieren. [8] In etwa 10 % der Fälle kann aber keine Mutation im FBN-1-Gen festgestellt werden. [10]

1.1.2 Pathophysiologie

In der extrazellulären Matrix ist FBN-1 als ein Hauptstrukturprotein von Mikrofibrillen vorhanden. Es ist sowohl mit Elastin in den elastischen Fasern als auch mit elastin-freien Makroaggregaten assoziiert. Die Mikrofibrillen sind Teil der interzellulären Kommunikation, welche unter anderem über Integrine und Syndecan-Rezeptoren vermittelt wird. Weiters beeinflussen sie die TGF β -Konzentration in der EZM während der Gewebekonstruktion, des Gewebeumbaus und der Gewebereparatur. Durch die Mutationen kommt es zu einer Dysfunktion der molekularen Interaktionen und somit zu einer Störung der Homöostase, einer graduellen Verschlechterung des räumlichen Aufbaus der elastischen Fasern und dadurch zu einer Veränderung der mechanischen Eigenschaften der Aorta. [11]

In Folge der kontinuierlichen mechanischen Belastung durch den pulsatilen Blutfluss und der veränderten Tunica media der Aorta kommt es aufgrund der strukturellen Schwäche der Gefäßwand zu einer Aneurysmaformation. [12]

Histopathologisch zeigt sich eine gestörte Funktion sowie eine geringere An-

zahl an glatten Muskelzellen in der Tunica media der Gefäße, eine Fragmentierung und ein Verlust an elastischen Fasern, eine zystische Medianekrose, eine ausgeprägte vaskuläre Fibrose und eine Akkumulation von Proteoglykane. [12, 13] Zu diesen Veränderungen der Gefäßwand kommt es auch mit zunehmendem Alter, aber in einem geringeren Ausmaß, sodass es ohne erbliche Bindegewebsschwäche wesentlich seltener zur Aneurysmabildung kommt. [12]

Baumgartner et al. untersuchten im Rahmen einer kontrollierten Studie nicht-invasiv die Aortenelastizität, welche aus M-Mode Ultraschallbildern der Aorta und Blutdruckmessungen berechnet wurde. Es zeigten sich bei der jährlichen transthorakalen Echokardiografie (TTE)-Kontrolluntersuchung von MFS-Patient*innen Veränderungen der elastischen Parameter der Aorta sowohl in der Aorta ascendens als auch in der Aorta descendens. Der $SI\beta$ ist bei den Betroffenen signifikant erhöht und die Distensibilität verringert, wobei die Veränderungen in der Aorta ascendens stärker ausgeprägt waren. [4]

1.1.3 Klinik

Viele Symptome des MFS bestehen im Neugeborenen-/Kindesalter noch nicht. In schweren Fällen können die Symptome jedoch bereits bei der Geburt vorhanden sein. Die Kardinalsymptome betreffen 1) das Skelettsystem, 2) das kardiovaskuläre System und 3) das Auge. [6, 10]

1) Skelettsystem Skelettale Veränderungen entwickeln sich im Kindesalter und zeigen insbesondere in Wachstumsphasen eine Progression. Betroffene haben häufig einen langen, schlanken Körperbau mit Arachnodaktylie. Es kommt im Vergleich zum Oberkörper zu einem dysproportionierten Wachstum der Extremitäten (Dolichostenomelie), zu einer progressiven Skoliose und in Folge des vermehrten Wachstums der Rippen zum Pectus excavatum oder seltener zu einem Pectus carinatum. [6, 10]

2) Kardiovaskulär Aufgrund der Häufigkeit und der klinischen Relevanz ist die Dilatation der Aorta auf Höhe der Sinus valsalvae (>80 %) die wichtigste kardiovaskuläre Komplikation. Zu einer Aortenruptur kommt es in <25 % der Fälle, das

Risiko lässt sich durch die geeigneten Therapiemaßnahmen stark senken. Mehr als die Hälfte der Fälle weist einen Mitralklappen-Prolaps auf, seltener kommt es zu einem Trikuspidalklappen-Prolaps. Sehr häufig zeigt sich eine Ausweitung der proximalen Pulmonalarterie, zu deren Dissektion oder Ruptur kommt es jedoch nur äußerst selten. [10]

3) Okulär Bei mehr als 50 % der Patient*innen manifestiert sich das MFS mit einer Ectopia lentis oder einer Myopie. Seltener kommt es zur Ablatio retinae, zum Glaukom oder einer frühen Katarakt. [10]

4) Pulmonal Die thorakalen Veränderungen (Pectus Anomalien bzw. Skoliose) können zu restriktiven Lungenerkrankungen führen, aber auch die Gefahr eines spontanen Pneumothorax (apikale Emphysembullae) ist wesentlich erhöht. Es zeigt sich ein höheres Gesamtlungenvolumen, ein höheres Residualvolumen sowie eine reduzierte maximale Sauerstoffaufnahme bei reduzierter aeroben Kapazität. [6, 10]

5) Sonstige In der Schwangerschaft (insb. bei einem Aortendurchmesser von > 4,0 cm) kann es zu einem schnellen Fortschreiten der Dilatation sowie zur Aortenruptur kommen. Weiters kann es zu Störungen der Dura mater kommen, woraus Knochenerosionen und Nerveneinklemmungen resultieren können. Manche Patient*innen neigen zu Striae densae und trotz adäquater Ernährung zu einem verminderten Muskel-/Fettaufbau. [10]

1.1.4 Diagnostik

Das MFS wird mittels klinischer Kriterien nach der revidierten Genter Nosologie, welche vermehrt die kardiovaskulären Manifestationen in Betracht zieht, diagnostiziert. Bei fehlender Familienanamnese reichen die beiden Kardinalsymptome, Aortenwurzeldilatation ($ZScore \geq 2$) und Ectopia lentis, zur Diagnose aus. Andere Syndrome mit ähnlicher Manifestation werden durch klinische Unterscheidungsmerkmale abgegrenzt. Diese klinische Diagnose kann durch molekular-genetische Techniken in mehr als 95 % gesichert werden. Ist nur eines der beiden Kardinalsymptome vorhanden, kann die Diagnose mittels des System-Scores oder mit einem

genetischen Nachweis von FBN-1-Mutationen, die mit einer Aortenwurzeldilatation assoziiert sind, gestellt werden. Schwieriger ist die Diagnose bei sporadischen Fällen bei jungen Patient*innen < 20 Jahren. Diese Patient*innengruppe erfüllt möglicherweise die Kriterien nicht. Erfolgt kein Nachweis einer FBN-1 Mutation, wird die Diagnose „Unspezifische Bindegewebskrankheit“ empfohlen, bis sich bei einer Folgeuntersuchung eine Dilatation der Aortenwurzel (ZScore ≥ 3) zeigt. Wird eine FBN-1 Mutation nachgewiesen und der Bulbus-ZScore ist <3, so sollte die Erkrankung als „Potenzielles Marfan Syndrom“ bezeichnet werden, bis der Grenzwert überschritten wird. [2]

1.1.5 Differenzialdiagnose

Klinisch können verschiedene Krankheiten Überlappungen mit den Kardinalsymptomen des MFS zeigen. [2]

Aortenaneurysma Abzugrenzen sind das LDS, eine bikuspidale Aortenklappe, das familiäre thorakale Aortenaneurysma, vaskuläres EDS und das arterielle Tortuositäts-Syndrom. [2]

Ectopia lentis Diese kann beim Ectopia-Lentis-Syndrom, Weill-Marchesani-Syndrom, bei der Homocysteinurie und beim Stickler Syndrom vorkommen. [2]

systemische Manifestationen Ähnliche systemische Manifestationen zeigen sich beim Shprintzen-Goldberg-Syndrom, bei der kongenitalen kontrakturalen Arachnodaktylie, beim LDS und bei Marfan-ähnlichen Syndromen (MASS Phänotyp, Mitralklappen Prolaps Syndrom). [2]

Mögliche Unterscheidungsmerkmale sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Erkrankung	Gen	Unterscheidungsmerkmale
Loeys-Dietz Syndrom (LDS)	TGFBR1 und TGFBR2, TGFB2 und TGFB3, SMAD3	Uvula bifida/Gaumenspalte, geschlängelte Arterien, Hypertelorismus, diffuse Aortenaneurysmen und arterielle Aneurysmen, Kraniosynostose, Klumpfuß, Instabilität der Halswirbelsäule, dünne und samtige Haut, Neigung zu Blutergüssen
Shprintzen-Goldberg Syndrom	FBN1 und andere	Kraniosynostose, mentale Retardierung
Kongenitale Kontrakturale Arachnoidaktylie	FBN2	zerknitterte Ohren, Kontrakturen
Weill-Marchesani-Syndrom (WMS)	FBN1 und ADAMTS10	Mikrosphärophakie, Brachydaktylie, Gelenksteifheit
Ectopia lentis Syndrom (ELS)	FBN1, LTBP2, ADAMTSL4	keine Aortendilatation
Homocystinurie	CBS	Thrombosen, mentale Retardierung
Familiäres thorakales Aortenaneurysma Syndrom (FTAA)	TGFBR1/2, ACTA2	keine skeletalen Veränderungen des MFS, Levido reticularis, Iris Flocculi
FTAA mit bikuspidaler Aortenklappe (BAV)		
FTAA mit persistierendem Ductus arteriosus (PDA)	MYH11	
Syndrom der geschlängelten Arterien (ATS)	SLC2A10	generalisiert geschlängelte Arterien, arterielle Stenosen, Gesichtsdysmorphien
Ehlers-Danlos Syndrom (vaskulär, valvulär, kyphoskoliotisch)	COL3A1, COL1A2, PLOD1	Aneurysmen der mittelgroßen Arterien, schwere Klappeninsuffizienzen, durchscheinende Haut, dystrophe Narben

Tabelle 1: Differenzialdiagnose bei Marfan-Syndrom. [2]
Adaptiert nach Monda et al.[14]

1.1.6 Therapie

Das Hauptziel der Therapie ist, die Progression der Dilatation der Aorta zu verlangsamen, um das Risiko für lebensbedrohliche kardiovaskuläre Komplikationen zu senken und den Patient*innen eine möglichst hohe Lebensqualität zu ermöglichen. Arterielle Hypertonie ist der wichtigste Risikofaktor für das Fortschreiten der Dilatation der Aorta thoracica. [12]

Um die Progression der Aortendilatation zu verlangsamen, erfolgt eine medikamentöse Blutdrucksenkung mit β -Adrenorezeptor-Antagonisten (β -Blocker). [15] Um direkt in die pathophysiologische Entstehung des Aneurysmas einzugreifen, wurde eine Neutralisation von TGF β vorgenommen und eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten (ARB) versucht. [12]

Lacro et al. zeigt in einer Studie an über 600 Patient*innen im Alter von ca. 11 Jahren (Atenolol: 11.5 ± 6.5 vs. Losartan: 11.0 ± 6.2), dass es bei beiden Patient*innengruppen zu einer Abnahme des Bulbus-ZScores über den Beobachtungszeitraum von 3 Jahren kommt, wobei ein jüngeres Alter der Patient*innen beim Therapiestart mit einer stärkeren Abnahme assoziiert war. Insgesamt findet sich in der Gruppe, die mit Atenolol behandelt wurde, eine signifikant stärkere Abnahme des Bulbus-ZScores. Die Behandlung mit dem jeweiligen Wirkstoff wurde individuell auf die Patient*innen abgestimmt. Atenolol wurde dabei initial mit 0.5 mg/kgKG verabreicht und auf Basis der Hämodynamik (>20 % Abnahme der 24-h-Durchschnittsherzfrequenz) auf maximal 4.0 mg/kgKG (max. 250 mg) gesteigert. [16]

2022 wurden in einer Metaanalyse sieben randomisierte Studien zu ARB versus β -Blocker/Kontrollgruppe bei Patient*innen mit MFS ohne vorhergehende Aortenwurzeloperation ausgewertet. Endpunkt der Studien war die jährliche Änderung des Bulbus-ZScores. Die Auswertung ergab eine signifikant geringere Zunahme des Bulbus-ZScores bei der ARB-Gruppe. Patient*innen mit molekulargenetisch nachgewiesener FBN-1-Mutation haben ein besseres Ansprechen auf die Therapie als Patient*innen, die nach den klinischen Kriterien diagnostiziert wurden. In der Diskussion erwähnen Pitcher et al., dass sich die Wirkung von β -Blocker und ARB vermutlich addieren. Dies kann aber nur indirekt aus den Studienergebnissen vermutet werden, die Ergebnisse der Studie für β -Blocker sind weniger aussagekräftig.

[17]

Der derzeitige Therapievorschlag ist ein ARB und ein β -Blocker falls dieser zusätzlich toleriert wird. Die Dosierung und Wirkstoffe sind noch Gegenstand der aktuellen Forschung, derzeit sollte eine individualisierte Therapie mit der höchst möglich tolerierten Dosis angestrebt werden. [17]

Derzeit wird bei Patient*innen mit MFS bei bestehendem Aortenaneurysma eine Therapie mit β -Blocker oder ARB empfohlen. Zusätzlich wird bei guter Toleranz der Therapie das Hinzufügen der jeweiligen anderen Substanz empfohlen. Ziel ist es, den Blutdruck soweit wie möglich zu senken ohne dass es zu Nebenwirkungen kommt. Bei Patient*innen ohne Aortenaneurysma wird eine Therapieeinleitung bei Vorliegen eines Risikofaktors wie zum Beispiel einer positiven Familienanamnese, Aneurysmabildung bei Patient*innen mit derselben Mutation oder bei Zunahme des Aortenwurzeldurchmessers empfohlen. [18]

Atenolol wird mit 0.5 mg/kg KG/die p.o gestartet und in Abhängigkeit von der Herzfrequenz erhöht. Die Zieldosis der β -Blocker-Therapie ist erreicht, wenn erwachsene Patient*innen unter submaximaler Belastung eine Herzfrequenz von unter 100 Schlägen pro Minute und Kinder unter 110 Schläge pro Minute haben. [18]

Da Atenolol das fetale Wachstum beeinflussen kann, wird in der Schwangerschaft Labetalol oder Metoprolol empfohlen. [18].

Die Aortenwurzeldilatation ist trotz medikamentöser Therapie meist progressiv fortschreitend. Alle Patient*innen sollten zu Beginn mindestens einmal pro Jahr eine TTE erhalten, um die Progression zu beobachten. Bei Näherung an die Operationsgrenze [19] ($\geq 5,0$ cm, weniger genau definiert bei Kindern), bei schneller Progression ($\geq 0,3$ cm/Jahr) oder bei Problemen der Herz-/Klappenfunktion sollten häufigere Kontrollen erfolgen. Bei den unter 20-jährigen Patient*innen mit systemischer Manifestation von MFS ohne kardiovaskulärer Beteiligung sollte ebenfalls eine jährliche Routineuntersuchung durchgeführt werden, da die Gefahr einer raschen Progression besteht. Für Erwachsene mit normalem Aortenwurzeldurchmesser wird eine Routineuntersuchung alle zwei bis drei Jahre empfohlen. [2, 12]

An der Kinderkardiologischen Ambulanz der klinischen Abteilung für Pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz wird von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Daniela Baumgartner unter persönlicher Rücksprache mit Priv.-Doz. Dr. med. Yskert von Kodolitsch (Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg) bei Patient*innen, bei denen die körperliche Entwicklung noch nicht vollständig abgeschlossen ist, ab dem Überschreiten um das Doppelte des oberen Grenzwertes (ZScore = 2), in jedem Fall aber ab einem Bulbus-ZScore von > 7. ein elektiver Aortenwurzelersatz durchgeführt.

1.1.7 Prognose

Aufgrund der Aortenaneurysmen haben die Patient*innen eine verringerte Lebenserwartung, welche durch die gefährlichste, meist lebensbedrohliche, Komplikation, eine Aortendissektion, begründet wird. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung nimmt das Risiko einer Stanford Typ-A Dissektion, welche mit einer extrem hohen Mortalität assoziiert ist, zu. Insgesamt sind etwa 90 % der Todesfälle auf kardiovaskuläre Ursachen zurückzuführen. [6, 10, 12, 20] Kuijpers et al. beschreiben beim MFS eine hohe Zehn-Jahres-Dissektionsinzidenz von 4,1 % (95%CI: 1.8-6.4), welche im Vergleich zu Patient*innen mit angeborenem Herzfehler wesentlich höher ist. Patient*innen mit bikuspidaler Aortenklappe oder Aortenstenose zeigen im Vergleich eine Zehn-Jahres-Dissektionsinzidenz von 0,3 % (95%CI: 0.0–0.7). Auch bei der prophylaktischen Aortenersatzoperation zeigt das MFS (21,3 %; 16.3–26.3) eine wesentlich höhere Zehn-Jahres-Inzidenz als Bikuspidale Aortenklappen/Aortenstenose (9,3 % 7.6–11.0). [1]

1.2 Aortenaneurysma

Das Aortenaneurysma gehört zum Spektrum arterieller Erkrankungen und ist aufgrund des Dissektionsrisikos mit einer hohen Mortalität assoziiert. Die Erkrankung verläuft meist subklinisch und wird erst mit einer sehr großen Latenz diagnostiziert. Epidemiologisch steigt das Risiko für ein Aortenaneurysma mit dem Alter, und Männer sind häufiger betroffen als Frauen. [21]

1.2.1 Physiologie

Histologisch hat die Aorta einen dreischichtigen Wandaufbau. Von innen nach außen zuerst eine dünne Tunica intima, die mit Endothel überzogen ist. Danach folgt eine dicke Tunica media, welche aus konzentrischen Schichten aus elastischen Fasern, Kollagenfasern und glatten Muskelzellen aufgebaut ist. Getrennt von der Tunica intima und Tunica adventitia wird sie durch die Lamina elastica interna und -externa. Die äußere Tunica adventitia besteht hauptsächlich aus Kollagen, versorgenden Gefäßen (Vasa vasorum) und Lymphgewebe. Durch diesen elastischen Aufbau hat die Aorta mehrere wichtige Funktionen. Erstens verfügt sie über Druckrezeptoren und ist so Teil der Blutdruck- und Herzfrequenzregulation. Zweitens kommt es durch die Elastizität zu der sogenannten Windkesselfunktion, welche unter anderem zur koronaren Durchblutung in der Diastole beiträgt. [21]

1.2.2 Pathophysiologie

Eine der ersten messbaren Veränderungen von strukturellen und funktionalen Veränderungen der Aorta ist eine erhöhte Steifheit, welche ein unabhängiger prognostischer Marker für Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, fatale und nicht-fatale koronare Geschehnisse und fatale Schlaganfälle ist. [21] Die Dilatation der Aorta ist Teil des Alterns, welche unter anderem durch ein höheres Kollagen-zu-Elastin-Verhältnis, durch eine höhere arterielle Steifheit und durch einen höheren Pulsdruck entsteht. Im Laufe der Zeit findet durch verschiedenste Einflüsse (Alter, Geschlecht, Blutdruck, Körperoberfläche/Body Surface Area (BSA)) eine langsame aber kontinuierliche Ausweitung der Aorta statt. Bei Männern kommt es pro Lebensjahrzehnt zu einer Erweiterung des Durchmessers um etwa 0,9 mm, bei Frauen zu einer Erweiterung um 0,7 mm. Zusätzlich zur natürlichen Alterung der Aorta können verschiedene Erkrankungen die Dilatation der Aorta wesentlich beschleunigen. Patient*innen mit MFS zeigen im Schnitt ein Gesamtwachstum der Aorta ascendens und descendens um 0.5-1 mm pro Jahr. Beim LDS kann es zu einer Zunahme von mehr als 10 mm pro Jahr kommen. [21]

1.2.3 Klinik

Wie bereits erwähnt, haben betroffene Personen meistens kaum Symptome. Je nach Lokalisation und Ausmaß der Ausweitung kann es zu unterschiedlichen Beschwerden kommen: Häufig sind unspezifische Symptome wie thorakale oder abdominelle Schmerzen, die sich in den Rücken, das Gesäß oder in die Leistenregion ausbreiten können. Weiters können die Patient*innen durch Husten, Dysphagie und Dyspnoe symptomatisch werden. Bei abdominalen Aneurysmen kann es zu einem pulsierenden Gefühl im Bauch, Nahrungsaufnahme-assoziierten Schmerzen und zu einem Völlegefühl kommen. Neurologisch können Schlaganfälle oder transitorisch ischämische Attacken auftreten. [21]

1.2.4 Diagnose

Laborchemische Untersuchungen spielen in der Diagnose eine untergeordnete Rolle, als Basislabor sollten aber kardiovaskuläre Risikofaktoren evaluiert werden. Die klinische Beurteilung der Aorta wird hauptsächlich von bildgebenden Verfahren (Sonografie, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT)) dominiert, wobei jede Technik ihre Vorteile hat. Um Fehlerquellen auszuschließen, sollte die Progression immer mit dem gleichen Verfahren, an der gleichen Stelle, normal zur Richtung des Blutflusses und der gleichen Methode zur Bestimmung der Aortenwand (z. B. leading edge to leading edge) durchgeführt werden. Derzeit gibt es keine Vorgaben, ob die Messung während der Diastole oder der Systole erfolgen sollte. Messungen in der Diastole zeichnen sich jedoch durch eine bessere Reproduzierbarkeit aus. Da eine erkrankte Aorta nicht mehr notwendigerweise einen runden Querschnitt besitzt, sollten dreidimensionale Verfahren zur exakten Vermessung eingesetzt werden. Verglichen mit einem CT werden abdominelle Aneurysmen mit dem Ultraschall um ca. 1–3 mm unterschätzt. Insbesondere bei extremen Körperdimensionen (z. B. sehr groß/klein) sollten die Messwerte auf die Körperoberfläche bezogen werden. [21] Da bei der Studie die Aorta mittels Ultraschall beurteilt wurde, wird nur dieses Verfahren hier genauer beschrieben.

Bei einer Ultraschalluntersuchung kommt es zu keiner Strahlenbelastung, darum wird das Verfahren häufig zur longitudinalen Überwachung eingesetzt. Die

Beurteilung der proximalen Aorta ascendens und des Aortenbogens sind Teil jeder TTE Untersuchung. Die Aortenwurzel wird in der parasternal langen Achse dargestellt und vermessen. Der Aortenbogen und die davon abgehenden Gefäße werden in der suprasternalen Achse dargestellt. Die TTE ist die zu bevorzugende Methode zur Beurteilung der Aortenwurzel, Aortenklappeninsuffizienz und zur Bestimmung des Operationszeitpunktes bei einem thorakalen Aortenaneurysma. [21]

1.2.5 Therapie

Die Therapie besteht aus drei Bestandteilen: Lifestyle-Modifikation, Medikamente und schließlich Operation, welche durch den Lebensstil und die Medikamente möglichst lange hinausgezögert werden soll. [21]

Konservative Therapie Etwaige kardiovaskuläre Risikofaktoren (Koronare Herzkrankung, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, chronische Niereninsuffizienz, etc.) sollten durch Lifestyle-Modifikation und medikamentös nach den aktuellen Guidelines behandelt werden. Insbesondere bei einem abdominellen Aortenaneurysma ist eine Nikotinentwöhnung besonders wichtig. [21] Die Dissektionsrate ist proportional zum maximalen Durchmesser der Aorta, dementsprechend ist das Ziel eine möglichst geringe Durchmesserzunahme pro Jahr. [6] Deshalb werden durch blutdrucksenkende Medikation die Scherkräfte in der Aorta verringert, um das Wachstum und das unmittelbare Dissektionsrisiko zu verringern. Auf stärkere körperliche Betätigung sollte aufgrund von Blutdruckspitzen verzichtet werden. Der Blutdruck sollte entsprechend den aktuellen ESC-Guidelines auf unter 140/90 mmHg gesenkt werden. [21, 22] Je nach Erkrankung und Alter gibt es gegebenenfalls spezielle Vorgaben. Die Therapie bei MFS ist unter Abschnitt 1.1.6 beschrieben.

Operative Therapie Ist die Dilatation der Aorta zu weit fortgeschritten, kommt es je nach Ätiologie und zusätzlichen Risikofaktoren ab einem bestimmten Durchmesser zur Operationsindikation. [21]. Abhängig von der Lokalisation und Komorbiditäten sind unterschiedliche chirurgische Verfahren möglich. Bei der Aorta ascendens werden offen-chirurgische Verfahren eingesetzt. Endovaskuläre Verfahren werden zunehmend mehr verwendet.

Ziel der Operation ist, eine Aortendissektion oder eine Aortenruptur zu verhindern und normale Durchmesser verhältnisse herzustellen. Die **Operationsindikation** wird bei Erwachsenen hauptsächlich anhand des Durchmessers gestellt, dabei wird das Operationsrisiko gegen das Dissektionsrisiko abgewogen. Bei MFS-Patient*innen wird eine Operation ab einem Durchmesser von ≥ 50 mm empfohlen, bei zusätzlichen Risikofaktoren (z. B. Familienanamnese einer Dissektion, >3 mm Durchmesserzunahme pro Jahr) kann die Therapie auch schon bei einem geringeren Durchmesser (z. B. ≥ 45 mm) gestellt werden. [19, 21] Bei Patient*innen mit LDS wird bei Erwachsenen eine Indikation bereits ab einem Durchmesser der Aortenwurzel/Aorta abdominalis von >40 mm und bei der deszendierenden Aorta thoracalis ab einem Durchmesser von >50 mm oder jeweils bei einer Durchmesserzunahme von mehr als 5 mm pro Jahr gestellt. Bei Kindern wird nach Ausmaß der kraniofazialen Merkmale eingeteilt, bei starker Ausprägung wird ab einem Aortenwurzel ZScore > 3 , bei milder Ausprägung ab einem ZScore > 4 die Operation empfohlen. Wiederum wird die Indikation jeweils bei einer jährlichen Durchmesserzunahme des entsprechenden Abschnitts von >5 mm/a gestellt. [23] Auch Patient*innen mit einem vaskulären EDS haben ein hohes Risiko für Komplikationen, evidenzbasierte Daten für einen genauen Grenzwert sind aber nicht vorhanden. Bei Patient*innen mit bikuspidaler Aortenklappe wird die Indikation, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen, bei einem Durchmesser von ≥ 50 mm gestellt. Unabhängig von der Ätiologie ist eine Operation bei einem Durchmesser von ≥ 55 mm indiziert. Je nach Ausdehnung und Begrenzung des Aneurysmas werden unterschiedliche Operationsverfahren eingesetzt. [19, 21] Bei Patient*innen mit MFS kommen vorwiegend die Bentall-Operation und die klappenerhaltende Operation nach David zum Einsatz. [6]

Bentall-Operation. Bei dieser Operationstechnik werden die Aortenklappe und die Aorta ascendens ersetzt. Dieses Verfahren wird eingesetzt, wenn wegen der Dilatation des Anulus aortae andere Operationsverfahren nur schwierig oder nicht möglich sind. Dabei werden nach einer medianen Sternotomie die Patient*innen an die Herz-Lungen-Maschine (HLM) angeschlossen. Anschließend werden die Aorta ascendens und die Aortenklappe durch eine klappentragende Gefäßprothese erset-

zt. Dabei werden die Koronararterien anastomosiert. [24] Da bei dieser Operation aufgrund der mechanischen Aortenklappe eine dauerhafte Antikoagulation indiziert ist, wird wenn möglich, die Operation nach David bevorzugt, bei der die Aortenklappe erhalten wird.[6]

David-Operation. Die Operation nach David ist eine klappenerhaltende Operationstechnik der Aorta ascendens. Gleich wie bei der Bentall-Operation wird sie an der HLM durchgeführt. Nach der medianen Sternotomie wird die Aorta ascendens dargestellt und zirkumferentiell eröffnet. Anschließend werden die Sinus valsalvae ausgeschnitten, sodass nur wenige Millimeter der Aortenwand mit der Aortenklappe verbunden bleiben. Ein weiteres kleines Stück Aortenwand bleibt mit der linken und rechten Koronararterie verbunden. Schließlich wird eine kollagenimprägnierte Dacron-Prothese implantiert. Diese wird proximal mit dem Aortenring und den ausgeschnittenen Sinus valsalvae anastomosiert, anschließend werden seitlich in die Prothese die beiden Koronararterien eingenäht. Zuletzt wird die Prothese distal mit dem Aortenbogen verbunden. [25] Diese Operation ist insbesondere für junge Frauen mit einem möglichen Kinderwunsch vorteilhaft und sollte bevorzugt werden, wenn keine höhergradige Aorteninsuffizienz vorliegt [6, 25].

1.2.6 Prognose

Die gefährlichste Komplikation des Aortenaneurysmas ist die Aortendissektion/-ruptur. Das Risiko nimmt mit dem Alter und ab einem Durchmesser der Aorta ascendens von >60 mm bzw. bei der Aorta descendens von >70 mm extrem schnell zu. Die Inzidenz einer Aortendissektion beträgt laut der Oxford Vascular study, etwa 6 pro 100.000 Personen pro Jahr, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Aufgrund der atypischen Präsentation bei Frauen und der dahingehend verzögerten Diagnose ist die Prognose bei Frauen schlechter. 65–75 % der Betroffenen leiden an meist schlecht eingestellter arterieller Hypertonie, dem häufigsten Risikofaktor für eine Dissektion. [21]

1.3 Aortenelastizität

Die Elastizität der Arterien wird im Englischen als Arterial stiffness bezeichnet. Eine verringerte Elastizität beschreibt die verminderte Möglichkeit der Arterie, sich bei Druckänderungen passiv zu dehnen und aktiv zu kontrahieren. [26, 27] Mathematisch kann dies als verringerte Compliance beschrieben werden. [26] Die mathematischen Definitionen der im Folgenden beschriebenen physikalischen Parameter der Aorta sind in der Tabelle 2 ersichtlich. Bei jungen Personen ist die Pulswellengeschwindigkeit langsam und die reflektierte Pulswelle kommt, bezogen auf den Herzzyklus, spät in die proximale Aorta zurück und perfundiert so das Herz in der Diastole. [27] Die verringerte Elastizität führt zu einer höheren Pulswellengeschwindigkeit. Dadurch dringt die Pulswelle tiefer in die mikrovaskuläre Versorgung von Organen mit einem geringen Widerstand (z. B. Niere, Gehirn) ein und verursacht entsprechende Schäden im Endorgan. Durch die erhöhte Geschwindigkeit der Pulswelle kommt es zu einer früheren Rückkehr der reflektierten Pulswelle und somit zu einem erhöhten zentralen systolischen Blutdruck sowie einem verringerten diastolischen Blutdruck. In weiterer Folge kommt es zu einer vermehrten Herzbelastung und zu einer geringeren Perfusion des Myokards in der Diastole. [20, 27] Der erhöhte zentrale systolische Blutdruck besteht insbesondere im Bereich der Aorta ascendens, wo in Folge der erhöhten mechanischen Belastung sehr häufig ein Aortenaneurysma entsteht. [2, 6, 7, 20] Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, erhöhter Body-Mass-Index (BMI) und Nikotinkonsum werden mit einer Abnahme der Elastizität in Zusammenhang gebracht. Bis jetzt hat sich jedoch nur eine eindeutige Assoziation mit dem Alter und der unkontrollierten arteriellen Hypertonie gezeigt. [20, 26] Eine genetische Prädisposition für eine verringerte Aortenelastizität zeigen Patient*innen mit FBN-1-Mutationen. [4, 20, 26] Die Aortenelastizität ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität bei jungen und alten Menschen. [20, 21, 28]

Name	Formel
Blutdruckamplitude	$\Delta p = p_{sys} - p_{dias}$
Durchmesseränderung	$\Delta d = d_{sys} - d_{dias}$
Volumenänderung	$\Delta V = V_{sys} - V_{dias}$
Compliance	$C = \frac{\Delta V}{\Delta p}$
Pulswellengeschwindigkeit	$PWV = \frac{\Delta s}{\Delta t}$
Dehnbarkeit (Distensibility)	$\frac{\Delta d}{\Delta p \cdot d_{dias}}$
Steifigkeit (Stiffness Index)	$\beta = \frac{\ln \frac{p_{sys}}{p_{dias}}}{\frac{\Delta d}{\Delta p}}$

Tabelle 2: Formeln zur Berechnung der physikalischen Aortenparameter. [27]
p = pressure = Blutdruck, d = diameter = Durchmesser, V = volume = Volumen, s = Strecke,
t = time = Zeit, sys = systolisch, dias = diastolisch

1.4 12-Item Short Form Health Survey

Es gibt verschiedene Möglichkeiten zur Quantifizierung der Lebensqualität, je nach Einsatzbereichen und Schwerpunkt werden unterschiedliche Systeme angewendet. [29] Im Rahmen dieser Arbeit wird der 12-Item Short-Form Health Survey (SF-12) verwendet. Dieser Score wird durch einen aus zwölf Fragen bestehenden Fragebogen, der die körperliche und mentale Gesundheit [Physical Component Summary (PCS-12) und Mental Component Summary (MCS-12)] von Personen quantifizieren soll, berechnet. Das primäre Ziel bei der Entwicklung des SF-12 war es, die Befragungsdauer der Patient*innen zu reduzieren und eine vereinfachte Form des 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) zu erstellen. [30] Der SF-36 besteht aus 36 Fragen, die in acht Skalen eingeteilt werden. Die Skalen sollen die wichtigsten Kennzeichen von Gesundheit der Medical Outcome Study repräsentieren. Aus diesen acht Skalen wird schließlich die körperliche und mentale Gesundheit berechnet. [29]. Es wurde erkannt, dass körperliche und mentale Faktoren 80 % bis 85 % der Varianz der acht Skalen des SF-36 sowohl für Patient*innen als auch für die allgemeine Bevölkerung, bedingen. Zudem konnte gezeigt werden, dass es sowohl beim PCS-12 als auch beim MCS-12 trotz Reduktion der Fragen um zwei Drittel zu keinem wesentlichen Informationsverlust gegenüber der genaueren Durchführung mittels SF-36 kommt. [30] Tabelle 3 zeigt die in der SF-36 enthaltenen Fragen und deren Abkürzungen, zusätzlich sind die für den SF-12 aus dem SF-36 ausgewählten Items,

die Zusammensetzung der Skalen und die daraus berechneten PCS-12 und MCS-12 schematisch dargestellt. [30] Bei der Crossvalidierung wurde für den PCS-12 und für den MCS-12 eine Korrelation von 95% und 97% zu den Scores, welche mit dem SF-36 berechnet wurden, gezeigt. Es wurde ein ebenso enger Zusammenhang für die allgemeine Bevölkerung, unterteilt nach Alter und Geschlecht, gezeigt. [30] Gandek et al. zeigten eine sehr gute Übereinstimmung des SF-12 mit dem SF-36 für neun verschiedene Länder. Um die bestmögliche Reproduzierbarkeit in Deutschland zu erreichen, müsste die Frage "Climb Several Flights"(3d) durch die Frage "Walk Mile"(3g) ersetzt werden. [31]

Bullinger et al. entwickelten gemeinsam mit Übersetzern eine deutsche Version. [32]

Summary Measures	Scales	Item
Physical Health (PCS)	Physical Functioning	3a Vigorous activities
		3b* Moderate activities
		3c Lifting or carrying groceries
		3d* Climbing several flights of stairs
		3e Climbing one flight of stairs
		3f Bending, kneeling, or stooping
		3g Walking more than a mile
		3h Walking several blocks
		3i Walking one block
		3j Bathing or dressing
Role-Physical	4a* Limited in the kind of work or other activities	
	4b Cut down the amount of time spent on work or other activities	
	4c* Accomplished less than would like	
	4d Difficulty performing the work or other activities	
Bodily Pain	7 Intensity of bodily pain	
	8* Extent pain interfered with normal work	
General Health	1* Is your health: excellent, very good, good, fair, poor	
	11a My health is excellent	
	11b I am as healthy as anybody I know	
	11c I seem to get sick a little easier than other people	
	11d I expect my health to get worse	
Mental Health (MCS)	Vitality	9a Feel full of pep
		9e* Have a lot of energy
		9g Feel worn out
		9i Feel tired
	Social Functioning	6 Extent health problems interfered with normal social activities
		10* Frequency health problems interfered with social activities
	Role-Emotional	5a Cut down the amount of time spent on work or other activities
		5b* Accomplished less than would like
		5c* Didn't do work or other activities as carefully as usual
	Mental Health	9b Been a very nervous person
9c Felt so down in the dumps nothing could cheer you up		
9d* Felt calm and peaceful		
9f* Felt downhearted and blue		
9h Been a happy person		
Reported Health Transition	2 Rating of health now compared to one year ago	

*für den SF-12 ausgewählte Fragen

Tabelle 3: SF-36 als Basis zur Erstellung für den SF-12 Fragebogen [29, 30]

2 Methoden

Im Rahmen ambulanter Routineuntersuchungen wurden im Zeitraum 2015 bis 2022 an der Kinderkardiologischen Ambulanz der klinischen Abteilung für Pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz bei Patient*innen mit erblicher Bindegewebsschwäche TTEs (Abschnitt 2.2) durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte nach den aktuellen Guidelines der American Society of Echocardiography. [33] Verwendet wurden Geräte der Marke Philips (EPIQ 5C, 5G und 7G) mit den Schallköpfen S8-3, S5-1 und X5-1. Zusätzlich wurden bei einigen Patient*innen spiroergometrische Daten (Abschnitt 2.3) und semiquantitative Fragen (SF-12, Abschnitt 2.4) zur Beurteilung der Lebensqualität gesammelt. Bei allen Patient*innen wurden aus den im Krankenhausinformationssystem (MEDOCS) gespeicherten Arztbriefen, wenn vorhanden, folgende Messwerte entnommen:

- Geburtsdatum und Untersuchungsdatum zur Berechnung des Alters,
- Größe und Gewicht zur Berechnung der Körperoberfläche/Body Surface Area (BSA) nach Du Bois, mit der Formel: $BSA = 0.007184 \cdot h^{0.725} \cdot m^{0.425}$ [34],
- die genaue Gen-Mutation,
- Bulbusdurchmesser in mm,
- NT-proBNP in ng/L,
- Operationen der Aorta ascendens mit der Unterscheidung Prothese Ja/Nein,
- EF nach Teichholz in %,
- Blutdruck am rechten Oberarm, wenn möglich drei Werte, die arithmetisch gemittelt wurden,
- VO_{2max} in ml pro kg Körpergewicht,
- Sportanamnese, wobei die Intensität der körperlichen Aktivität von den Patient*innen frei und unabhängig bestimmt wurde, da ein standardisierter Trainingsplan aufgrund unterschiedlicher Krankheiten und Ausprägungen nicht sinnvoll war.

Die Daten wurden in erster Linie aus den Arztbriefen der Ambulanzbefunde entnommen und, wenn nötig, durch die im IntelliSpace Cardiovascular abgespeicherten TTE Messwerte ergänzt.

Zur Durchführung der Statistik wurde immer die erste, mit den benötigten Messwerten verfügbare Untersuchung verwendet.

Ein positives Votum der Ethikkommission (EK-Nummer 34–144 ex 21/22; 1583–2021) liegt vor.

2.1 Patient*innenkollektiv und -gruppen

Eingeschlossen wurden 55 Patient*innen mit HCTD im Alter von 0–50 (20.1 ± 14.0) Jahren. Die Erkrankungen wurden entsprechend der jeweiligen Diagnosekriterien diagnostiziert. Es erfolgte eine Unterteilung nach dem Geschlecht (27 männliche und 28 weibliche Patient*innen) und in die Altersgruppen (0–18 und 18+). Die genaue Aufschlüsselung der Studienpopulation kann der Tabelle 4 entnommen werden.

Characteristic	m, N = 27		w, N = 28		Σ, N = 55
	0-18, N = 14 ¹	18+, N = 13 ¹	0-18, N = 9 ¹	18+, N = 19 ¹	
Alter	7.1 (6.7)	28.6 (9.4)	6.2 (4.2)	30.6 (10.0)	20.1 (14.0)
Diagnose					
MFS	13 (93%)	10 (77%)	7 (78%)	19 (100%)	49 (89%)
SMAD3	0 (0%)	2 (15%)	1 (11%)	0 (0%)	3 (5.5%)
LDS	0 (0%)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)	1 (1.8%)
EDS	1 (7.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.8%)
MYLK	0 (0%)	1 (7.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.8%)

¹Mean (SD); n (%)

Tabelle 4: Patient*innenkollektiv

Ausgeschlossen wurden 11 Patient*innen, bei denen bei der Erstuntersuchung eine HCTD vermutet wurde, jedoch keine Diagnose gesichert werden konnte. Weitere 22 Patient*innen, bei denen bereits bei der Erstuntersuchung eine Aortenwurzelersatzoperation durchgeführt worden ist, wurden ausgeschlossen. Keiner der Patient*innen hatte eine dringliche Operationsindikation, einen angeborenen Herzfehler oder eine eingeschränkte Linksventrikelfunktion (EF <50 %), was ebenfalls den Ausschluss aus der Studie zufolge gehabt hätte. Bei einem Patienten wurde eine EF nach Teichholz <50 % gemessen. Die EF nach Simpson war aber >50 %, weshalb er nicht ausgeschlossen wurde.

2.2 Transthorakale Echokardiografie

Zur Berechnung der Aortenelastizität (Abschnitt 2.2.1) und des Z-Index des Bulbusdurchmessers (Abschnitt 2.2.2) wurde bei allen Patient*innen mindestens eine TTE durchgeführt. Der komplette Untersuchungsablauf erfolgte nicht-invasiv und ohne Gefährdung der Patient*innen, somit konnten auch besondere Patient*innengruppen wie schwangere Frauen und Kleinkindern eingeschlossen werden. Dennoch sind im Patient*innenkollektiv keine schwangeren Frauen enthalten.

2.2.1 Aortenelastizität

Die Aortenelastizität wurde aus M-Mode Bildern der Aorta ascendens und descendens berechnet. Die entsprechenden Bilder wurden manuell aus dem Bildverwaltungsprogramm IntelliSpace Cardiovascular heruntergeladen, in das Programm AortUS in der Version 1.0.9 eingelesen. Es erfolgte eine semiautomatische Erkennung der Aortenwand nach dem Prinzip der „leading-to-leading-edge“-Methode. Anschließend wurde die erkannte Kontur manuell so wenig wie möglich korrigiert. Aus dem zeitlichen Verlauf des Durchmessers und dem gemittelten systolischen und diastolischen Blutdruck wurden von AortUS die Distensibilität und der Stiffness-Index entsprechend der Formeln in Tabelle 2 berechnet. Jede Berechnung wurde anhand des zeitlichen Durchmesserungsverlaufs und in Zusammenschau mit den vorhergehenden und darauffolgenden Werten auf Plausibilität geprüft. Mögliche fehlerhafte Ergebnisse wurden erneut berechnet und bei gleichem Ergebnis behalten.

2.2.2 Bulbusdurchmesser und Z-Index

Der Bulbusdurchmesser wurde in der parasternalen langen Achse auf Höhe der Sinus valsalvae gemessen. Es erfolgte eine Berechnung des Z-Scores nach Gautier et al. unter Berücksichtigung der BSA mit folgenden Formeln: [35]

$$Z_{ScoreMann} = \frac{\ln(d_{Bulbus}) - 3.1 - 0.49 \cdot \ln(BSA)}{0.1} \quad (1)$$

$$Z_{ScoreFrau} = \frac{\ln(d_{Bulbus}) - 3.1 - 0.44 \cdot \ln(BSA)}{0.09} \quad (2)$$

2.3 Spiroergometrie

Bei 19 Patient*innen wurde eine Spiroergometrie mit einem Belastungsschema von 25 Watt mit einer Steigerung von 25 Watt alle zwei Minuten durchgeführt. Es wurden 11 männliche und 8 weibliche Personen im Alter 15–42 (25.3 ± 9.2) Jahren getestet (Tabelle 6). Der Testzeitpunkt der Spiroergometrie der Patient*innen wurde mit der nächstgelegenen TTE gematcht. Im Mittel war ein zeitlicher Unterschied von 23.4 ± 96.8 Tagen vorhanden. Der minimale und maximale Abstand betragen jeweils etwa ein halbes Jahr (Min: -138 Tage vs. Max: 190 Tage).

Characteristic	m, N = 11		w, N = 8	
	0-18, N = 3 ¹	18+, N = 8 ¹	0-18, N = 1 ¹	18+, N = 7 ¹
Alter	16.3 (1.2)	26.5 (9.9)	16.0 (NA)	29.0 (8.2)
Diagnose				
MFS	3 (100%)	6 (75%)	0 (0%)	7 (100%)
SMAD3	0 (0%)	1 (13%)	1 (100%)	0 (0%)
MYLK	0 (0%)	1 (13%)	0 (0%)	0 (0%)
Zeitabstand TTE	42.7 (73.9)	62.4 (122.9)	-138.0 (NA)	-6.4 (32.5)

¹Mean (SD); n (%)

Tabelle 6: Patient*innenkollektiv der Spiroergometrie

Bei der Spiroergometrie war aufgrund der Durchführbarkeit ein Mindestalter von acht Jahren vorausgesetzt.

2.4 SF-12

Von 15 Patient*innen im Alter 18–47 (30.7 ± 10.4) Jahren wurde zur Erhebung der Lebensqualität der in die deutsche Sprache übersetzte SF-12-Fragebogen anonym und freiwillig nach der geplanten TTE Untersuchung selbstständig ausgefüllt (Tabelle 8). Voraussetzung für den Fragebogen war ein genügendes Verständnis der deutschen Sprache in Wort und Schrift. Die Auswertung erfolgte auf der Website <https://orthotoolkit.com/sf-12/>. Anschließend wurden das Ergebnis mit der zeitlich nächsten TTE gematcht.

	m, N = 8	w, N = 7
Characteristic	18+, N = 8 ¹	18+, N = 7 ¹
Alter	27.8 (11.6)	34.1 (8.5)
Diagnose		
MFS	7 (88%)	7 (100%)
MYLK	1 (13%)	0 (0%)

¹Mean (SD); n (%)

Tabelle 8: Patient*innenkollektiv mit SF-12 Fragebogen

2.5 Datenschutz

Die Datensätze wurden mit einer fortlaufenden Nummer pseudonymisiert und offline ausgewertet. Zu allen Zeitpunkten bestand nur für zwei Personen die Möglichkeit, auf die Daten zuzugreifen. Die Ergebnisse wurden den Patient*innen nicht mitgeteilt, eine psychische Beeinflussung der Patient*innen ist somit ausgeschlossen.

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgt mit dem Programm R, Version 4.2.2. Die erhobenen Daten werden deskriptiv mit Anzahl der Daten (n), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) dargestellt. Weiters erfolgt eine Korrelationsanalyse nach Spearman der Distensibilitäten der Aorta ascendens und descendens untereinander sowie jeweils mit dem absoluten Bulbusdurchmesser, ZScore des Bulbusdurchmessers, VO₂-Max in ml/min/kg, SF-12 (PCS-12 und MCS-12). Die Korrelationsanalyse wird für die Altersgruppen, das Geschlecht und den Mutationstyp getrennt durchgeführt. Punktmutationen werden als Missense-Mutation gekennzeichnet und alle anderen als Nonsense-Mutation.

Mit dem Student-t-Test für unverbundene Stichproben werden die Geschlechter und Altersgruppen auf einen Unterschied der Distensibilitäten der Aorta ascendens und descendens untersucht.

Zur Verlaufsbeurteilung der Distensibilitäten werden die Erstuntersuchungen mit den Untersuchungen nach einem Jahr und den letzten verfügbaren Untersuchun-

gen verglichen. Es erfolgt ein Student-t-Test für verbundene Stichproben mit einer Unterteilung nach Geschlecht und Altersgruppe.

Schließlich erfolgt noch ein Student-t-Test für verbundene Stichproben, bei dem die Distensibilität der Aorta ascendens mit der Distensibilität der Aorta descendens verglichen wird. Wieder erfolgt eine Unterteilung nach Geschlecht und Altersgruppen.

Vor der Durchführung der Student-t-Tests und der Korrelationsanalyse nach Spearman werden die Daten mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalität geprüft.

3 Ergebnisse

In den folgenden beiden Abschnitten werden durch deskriptive Statistik (Abschnitt 3.1) und Interferenzstatistik (Abschnitt 3.2) die Ergebnisse der Studie dargestellt.

3.1 Deskriptive Statistik

Es folgen Tabellen zur deskriptiven Statistik der männlichen und weiblichen Patientengruppe, unterteilt in die Altersgruppen 0–18 und älter als 18 Jahre.

3.1.1 Aortenelastizität und Kardiovaskuläre Parameter

Beim weiblichen Patientenkollektiv befand sich der mittlere Blutdruck der Patient*innengruppe 0–18 bei 96,4/60,2±7,4/4,9 mmHg und bei der älteren Patient*innengruppe bei 110,7/64,8±9,7/6,2 mmHg. Die Distensibilität ($10^{-3} \cdot kPa^{-1}$) der Aorta ascendens (Dist. Ao. asc.) und der Aorta descendens (Dist. Ao. desc.) war bei der jüngeren Gruppe höher als bei der älteren Gruppe (0–18: 71,6±27,9; 99,5±17,2 vs. 18+: 36,7±11,2; 52,1±12,1).

Die männliche Patientengruppe zeigt im Mittel annähernd gleiche Blutdruckwerte und die Distensibilitäten sind etwas geringer als die der weiblichen Patientengruppe.

Die Tabelle 9 stellt die aortalen Parameter im Detail dar.

3.1.2 Spiroergometrie

Bei der spiroergometrischen Untersuchung ist der Mittelwert der Sauerstoffaufnahme (VO₂-Max in ml/min/kg) der männlichen Patientengruppe höher als der Mittelwert der weiblichen Patientengruppe (36,8 ± 6,1 vs. 27,4 ± 7,9). In der jüngeren Altersgruppe der Frauen ist eine Studienteilnehmerin vorhanden. In der männlichen Gruppe findet sich eine höhere Sauerstoffaufnahme im jüngeren Alter (43,4 ± 3,8 vs. 34,3 ± 4,9). Weitere Werte können der Tabelle 10 entnommen werden.

Characteristic	m, N = 27		w, N = 28	
	0-18, N = 14 ¹	18+, N = 13 ¹	0-18, N = 9 ¹	18+, N = 19 ¹
Alter	7.1 (6.7)	28.6 (9.4)	6.2 (4.2)	30.6 (10.0)
RR systolisch ²	96.9 (12.7)	119.5 (5.7)	96.4 (7.4)	110.7 (9.7)
RR diastolisch ²	58.0 (7.7)	70.2 (6.8)	60.2 (4.9)	64.8 (6.2)
BSA [m ²]	1.3 (0.6)	2.0 (0.3)	1.1 (0.4)	1.9 (0.2)
FS [%]	36.7 (10.2)	35.3 (9.0)	36.7 (4.6)	34.9 (4.9)
EF [%]	64.3 (7.4)	59.6 (3.4)	67.0 (5.7)	65.7 (6.9)
Dist. Ao. asc. ³	47.7 (27.6)	28.1 (15.1)	71.6 (27.9)	36.7 (11.2)
Dist. Ao. desc. ³	82.5 (31.0)	38.0 (17.2)	99.5 (17.2)	52.1 (12.1)
Stiff. Ao. asc. ⁴	6.3 (4.7)	8.6 (6.5)	3.5 (1.4)	5.5 (1.6)
Stiff. Ao. desc. ⁴	2.9 (1.0)	6.6 (6.1)	2.2 (0.4)	4.0 (1.1)
Bulbusdurchmesser ⁵	26.6 (8.0)	40.0 (5.0)	25.1 (3.9)	38.5 (4.2)
Bulbus-ZScore	1.0 (1.4)	2.4 (0.9)	1.3 (0.6)	2.9 (1.1)
NT-proBNP ⁶	108.3 (80.6)	54.3 (44.0)	136.0 (NA)	181.0 (188.5)
Mutationstyp ⁷				
Missense	8 (62%)	8 (80%)	5 (71%)	11 (58%)
Nonsense	5 (38%)	2 (20%)	2 (29%)	8 (42%)

¹Mean (SD); n (%)

²RR = Blutdruck [mmHg]

³Dist. = Distensibilität [1/1000kPa]

⁴Stiff. = Stiffness Index

⁵in [mm]

⁶in [ng/L]

⁷MFS-Mutation

Tabelle 9: Deskriptive Statistik aortaler und kardiovaskulärer Parameter des Patient*innenkollektivs, unterteilt nach Geschlecht (m=männlich, w=weiblich) und Altersgruppen 0–18 und 18+.

Characteristic	m, N = 11		w, N = 8	
	0-18, N = 3 ¹	18+, N = 8 ¹	0-18, N = 1 ¹	18+, N = 7 ¹
Alter	16.3 (1.2)	26.5 (9.9)	16.0 (NA)	29.0 (8.2)
RR systolisch (Ruhe) ²	99.6 (21.5)	120.3 (9.4)	107.3 (NA)	110.1 (10.1)
RR diastolisch (Ruhe) ²	55.8 (6.9)	67.5 (7.6)	64.7 (NA)	68.5 (11.0)
RR systolisch (Maximum) ²	166.7 (27.5)	170.6 (23.5)	160.0 (NA)	151.4 (15.2)
RR diastolisch (Maximum) ²	83.3 (22.5)	76.9 (10.3)	80.0 (NA)	73.6 (11.4)
BSA [m ²]	1.8 (0.2)	1.9 (0.2)	1.8 (NA)	1.9 (0.3)
FS [%]	34.3 (1.5)	31.8 (1.4)	40.0 (NA)	34.3 (3.5)
EF [%]	63.7 (2.1)	58.9 (1.5)	71.0 (NA)	64.2 (4.8)
Dist. Ao. asc. ³	40.2 (47.1)	23.2 (11.7)	51.2 (NA)	37.9 (18.2)
Dist. Ao. desc. ³	73.5 (30.1)	42.9 (18.6)	77.3 (NA)	46.8 (22.9)
Stiff. Ao. asc. ⁴	11.4 (8.0)	9.9 (6.4)	3.7 (NA)	5.6 (2.7)
Stiff. Ao. desc. ⁴	3.3 (1.1)	6.7 (7.3)	2.5 (NA)	5.1 (3.1)
VO2-Max ⁵	43.4 (3.8)	34.3 (4.9)	39.6 (NA)	25.7 (6.7)
Watt pro kgKG	2.5 (0.4)	2.1 (0.4)	2.5 (NA)	1.9 (0.4)
HF-Max [bpm]	175.7 (10.4)	168.3 (25.6)	193.0 (NA)	160.3 (20.1)
HF-Max [%]	86.3 (5.6)	86.6 (9.9)	94.6 (NA)	83.9 (9.8)

¹Mean (SD)

²RR = Blutdruck [mmHg]

³Dist. = Distensibilität [1/1000kPa]

⁴Stiff. = Stiffness Index

⁵in [ml/min/kg]

Tabelle 10: Deskriptive Statistik der Spiroergometrie des Patient*innenkollektivs, unterteilt nach Geschlecht (m=männlich, w=weiblich) und Altersgruppen 0–18 und 18+.

3.1.3 Lebensqualität, SF-12

Im Vergleich zur männlichen Patientengruppe findet sich in der weiblichen Patientengruppe im Mittel ein höherer MCS-12 ($53,2 \pm 4,2$ vs. $50,6 \pm 8,8$). Laut Fragebogen ist die männliche Kohorte in einem besseren physischen Zustand (PCS-12: $51,0 \pm 8,3$ vs. $44,9 \pm 8,7$). Weitere Werte sind in Tabelle 12 angeführt.

Characteristic	N	m, N = 8 ¹	w, N = 7 ¹
Altersgruppe	15		
0-18		0 (0%)	0 (0%)
18+		8 (100%)	7 (100%)
Alter	15	27.8 (11.6)	34.1 (8.5)
RR systolisch ²	15	117.0 (8.2)	113.1 (8.7)
RR diastolisch ²	15	65.1 (6.6)	68.2 (8.7)
BSA [m ²]	15	2.0 (0.2)	2.0 (0.2)
FS [%]	15	33.4 (2.6)	34.1 (5.2)
EF [%]	15	61.6 (3.5)	62.6 (7.4)
Dist. Ao. asc. ³	14	24.3 (10.3)	34.7 (18.9)
Dist. Ao. desc. ³	15	47.3 (16.4)	46.1 (17.4)
Stiff. Ao. asc. ⁴	14	8.9 (4.8)	6.5 (3.2)
Stiff. Ao. desc. ⁴	15	4.3 (1.5)	4.7 (2.7)
MCS-12	15	50.6 (8.8)	53.2 (4.2)
PCS-12	15	51.0 (8.3)	44.9 (8.7)

¹n (%); Mean (SD)

²RR = Blutdruck [mmHg]

³Dist. = Distensibilität [1/1000kPa]

⁴Stiff. = Stiffness Index

Tabelle 12: Deskriptive Statistik der Lebensqualität des Patient*innenkollektivs, unterteilt nach Geschlecht (m=männlich, w=weiblich) und Altersgruppen 0–18 und 18+.

3.2 Interferenzstatistik

In den folgenden Abschnitten werden die Distensibilitäten zwischen den Untergruppen nach Geschlecht und Altersgruppe verglichen (Abschnitt 3.2.1). Anschließend wird die Aorta ascendens mit der Aorta descendens verglichen und eine Korrelationsanalyse zwischen den Distensibilitäten durchgeführt (Abschnitt 3.2.2). Abschließend erfolgt eine Korrelationsanalyse der Distensibilitäten von Aorta ascendens und descendens zum Bulbusdurchmesser, Bulbus-ZScore, VO₂-Max aus der Spiroergometrie und den Parametern der Lebensqualität (PCS-12 und MCS-12) im Abschnitt 3.2.3.

3.2.1 Vergleich der Distensibilitäten in den Untergruppen

Bei den Distensibilitäten der Aorta ascendens und Aorta descendens besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der weiblichen und der männlichen Patientengruppe (Tabelle 14).

Characteristic	N	m, N = 23 ¹	w, N = 25 ¹	p-value ²
Dist. Ao. asc. ³	48	39.2 (24.7)	47.9 (24.2)	0.223
Dist. Ao. desc. ³	47	62.3 (33.8)	67.2 (26.3)	0.580

¹Mean (SD)

²Welch Two Sample t-test

³Dist. = Distensibilität [1/1000kPa]

Tabelle 14: Vergleich der Distensibilitäten der Aorta ascendens und Aorta descendens zwischen den beiden Geschlechtern. (m=männlich, w=weiblich)

Beim Vergleich der Altersgruppen zeigt die jüngere Patient*innengruppe eine signifikant höhere Distensibilität als die ältere Patient*innengruppe. (Aorta ascendens: $p < 0,002$; Aorta descendens: $p < 0,001$; Tabelle 16).

3.2.2 Vergleich von Aorta ascendens und Aorta descendens

Bei der Unterteilung nach Geschlecht und Altersgruppen zeigt sich durchgängig in allen Gruppen im Student-t-Test für verbundene Stichproben eine signifikant höhere Distensibilität der Aorta descendens im Vergleich zur Aorta ascendens (Tabelle 18).

Characteristic	N	0-18, N = 21 ¹	18+, N = 27 ¹	p-value ²
Dist. Ao. asc. ³	48	56.8 (29.5)	33.5 (13.2)	0.002
Dist. Ao. desc. ³	47	89.3 (27.2)	46.9 (15.5)	<0.001

¹Mean (SD)

²Welch Two Sample t-test

³Dist. = Distensibilität [1/1000kPa]

Tabelle 16: Vergleich der Distensibilitäten der Aorta ascendens und Aorta descendens zwischen den beiden Altersgruppen.

Gruppe		Distensibilität					p-Wert ²
Alter ¹	Geschlecht ¹	n	Aorta ascendens		Aorta descendens		
			MW	SD	MW	SD	
*	*	47	41.67	23.8	64.29	30.1	<0.001
*	m	22	35.52	22.9	62.02	33.6	<0.001
*	w	25	47.09	23.8	66.29	27.3	<0.001
0-18	*	20	54.12	29.0	89.01	27.1	<0.001
18+	*	27	32.46	13.4	45.99	15.8	<0.001

¹* bedeutet keine Unterteilung

²Student-t-Test

Tabelle 18: Vergleich der Distensibilitäten der Aorta ascendens und Aorta descendens

Gruppe		Distensibilität						R ²	p-Wert ²
		Aorta ascendens		Aorta descendens					
Alter ¹	Geschlecht ¹	n	MW	SD	MW	SD			
*	*	47	41.67	23.8	64.29	30.1	0.47	<0.001	
*	m	22	35.52	22.9	62.02	33.6	0.50	0.018	
*	w	25	47.09	23.8	66.29	27.3	0.48	0.016	
0-18	*	20	54.12	29.0	89.01	27.1	0.52	0.019	
18+	*	27	32.46	13.4	45.99	15.8	0.04	0.836	

¹* bedeutet keine Unterteilung

²Spearman

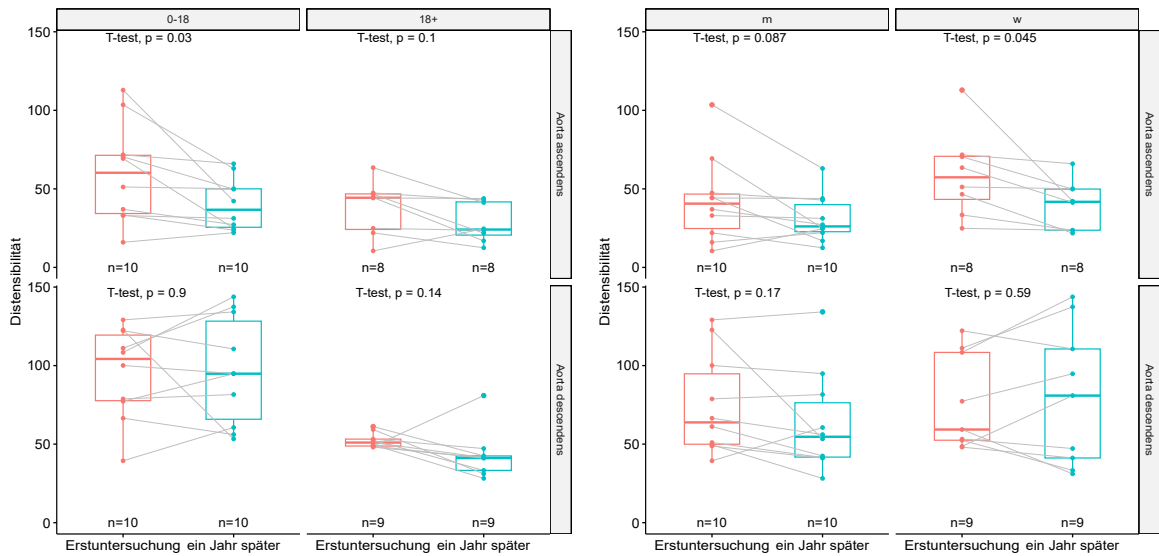
Tabelle 20: Korrelation der Distensibilitäten von Aorta ascendens und Aorta descendens

Über die gesamte Studienpopulation findet sich eine Korrelation zwischen der Distensibilität von Aorta ascendens und descendens ($p < 0,001$). In der Subgruppenanalyse korrelieren die beiden Aortenabschnitte in der Altersgruppe 0–18 ($p = 0,019$) und bei beiden Geschlechtern ($p < 0.05$) miteinander. Für weitere Details siehe Tabelle 20.

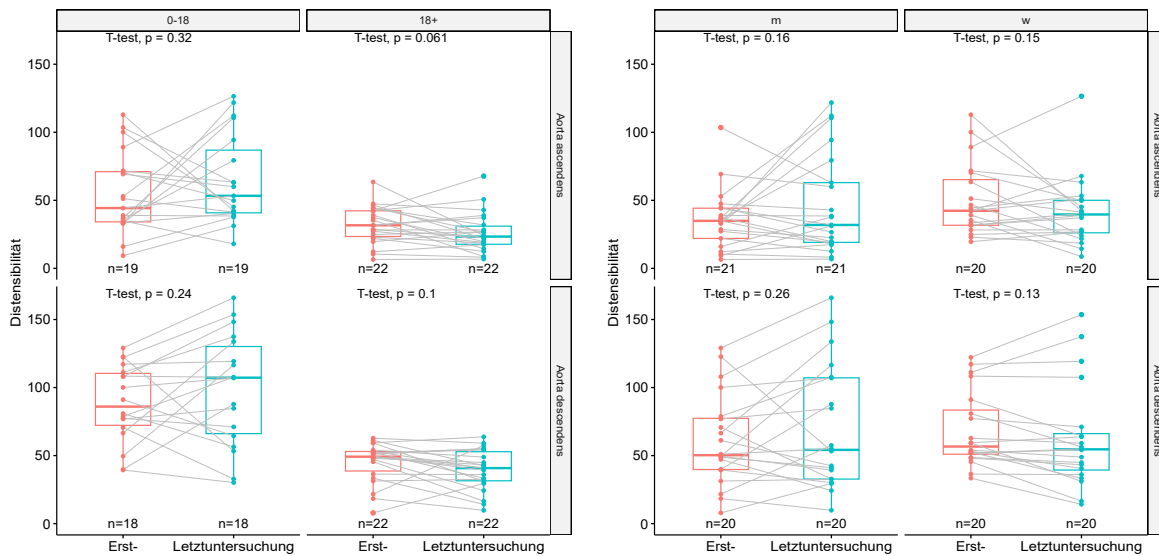
3.2.3 Verlaufsanalyse

Die Verlaufsanalyse zeigt folgenden Sachverhalt: bei der Folgeuntersuchung nach einem Jahr findet sich eine signifikante Abnahme ($p < 0.05$) der Distensibilität Aorta ascendens in der weiblichen Subgruppe und der Altersgruppe 0-18. Beim Vergleich zur Letztuntersuchung nach 3.48 ± 1.7 Jahren zeigt sich jedoch keine signifikante Änderung mehr. Die Distensibilität Aorta descendens ändert sich bei keinem der beiden Folgeuntersuchungen signifikant. Der zeitliche Verlauf der Distensibilitäten wird in Abbildung 1 veranschaulicht. Bei den diastolischen und systolischen Blutdruckwerten ist zu keinem Vergleichszeitpunkt eine signifikante Änderung vorhanden.

Der absolute Bulbusdurchmesser nimmt insbesondere in der Subgruppe der Männer und in der Altersgruppe 0–18 signifikant zu ($p < 0.001$). In der Gruppe der Erwachsenen (18+) kommt es im Vergleich zur Letztuntersuchung zu einer sig-



(a) Veränderung der Distensibilität nach einem Jahr, unterteilt nach den Altersgruppen
 (b) Veränderung der Distensibilität nach einem Jahr, unterteilt nach dem Geschlecht



(c) Veränderung der Distensibilität von der Erst- zur Letztuntersuchung unterteilt nach den Altersgruppen
 (d) Veränderung der Distensibilität von der Erst- zur Letztuntersuchung unterteilt nach dem Geschlecht

Abbildung 1: Zeitliche Veränderung der Distensibilität

nifikanten Verschlechterung des Bulbus-ZScores ($p < 0.05$). Zu allen anderen Zeitpunkten und in den restlichen Subgruppen, sind keine signifikanten Veränderungen des Bulbus-ZScores vorhanden. Die Auswertung obiger Parameter in der Subgruppenanalyse befindet sich in Tabelle 21.

Variable	Gruppe		Vergleich nach einem Jahr						Vergleich Erst- zu Letztuntersuchung					Zeitabstand zw. d. Untersuchungen				
			Erstuntersuchung			1 Jahr später			p-Wert		Erstuntersuchung		Letztuntersuchung			1 Jahr später		Letztuntersuchung
	Alter	Geschlecht	n	MW	SD	MW	SD	p-Wert	n	MW	SD	MW	SD	p-Wert	MW	SD	MW	SD
Distensibilität Aorta ascendens	*	*	18	50.11	27.9	34.88	15.6	0.006	41	42.58	25.1	43.91	31.4	0.791	1.12	0.2	3.48	1.7
	*	m	10	42.74	27.4	30.93	15.1	0.087	21	35.46	22.1	46.4	36.6	0.162	1.16	0.3	3.49	1.6
	*	w	8	59.33	27.4	39.81	15.8	0.045	20	50.06	26.4	41.3	25.5	0.150	1.07	0.1	3.47	1.7
	0-18	*	10	59.84	31.6	40.03	16.5	0.030	19	54.59	29.9	64.67	33.1	0.323	1.09	0.3	3.5	1.7
	18+	*	8	37.95	17.2	28.44	12.4	0.104	22	32.21	13.8	25.99	14.7	0.061	1.15	0.2	3.47	1.7
Distensibilität Aorta descendens	*	*	19	75.15	30.4	71.28	38.1	0.499	40	64.59	30.6	66.26	41.8	0.706	1.1	0.2	3.38	1.7
	*	m	10	74.72	32.1	63.4	31.9	0.167	20	60.94	33.7	69.98	45.8	0.257	1.14	0.2	3.27	1.7
	*	w	9	75.63	30.2	80.03	44.3	0.593	20	68.25	27.6	62.53	38.2	0.132	1.06	0.1	3.49	1.7
	0-18	*	10	95.56	29.1	96.73	34.2	0.903	18	88.32	28.4	98.77	41.2	0.241	1.13	0.2	3.64	1.6
	18+	*	9	52.48	4.8	43	15.5	0.142	22	45.18	14.5	39.66	14.9	0.104	1.07	0.1	3.17	1.7
Bulbus- durchmesser [mm]	*	*	41	32.71	9.4	33.85	8.8	<0.001	60	32.53	9.2	35.42	7.8	<0.001	1.03	0.2	4.34	1.6
	*	m	20	32.55	10	34	9.1	0.010	31	31.94	9.9	35.65	8.3	<0.001	1.02	0.2	4.32	1.5
	*	w	21	32.86	9.1	33.71	8.6	0.014	29	33.17	8.6	35.17	7.4	<0.001	1.04	0.2	4.36	1.8
	0-18	*	21	25.76	6.9	27.43	6.2	0.004	30	25.87	7.7	30.7	7.3	<0.001	0.99	0.2	4.48	1.5
	18+	*	20	40	5.3	40.6	5.3	0.019	30	39.2	4.8	40.13	5	<0.001	1.07	0.2	4.2	1.8
Bulbus-ZScore	*	*	41	2.14	1.6	2.14	1.6	0.997	60	2.11	1.5	2.22	1.6	0.122	1.07	0.2	4	1.7
	*	m	22	1.95	1.7	1.94	1.7	0.966	31	1.92	1.5	2.09	1.5	0.138	1.12	0.2	3.9	1.7
	*	w	19	2.37	1.5	2.37	1.6	0.958	29	2.31	1.5	2.36	1.6	0.561	1.02	0.2	4.1	1.7
	0-18	*	21	1.48	1.7	1.43	1.6	0.658	30	1.48	1.6	1.57	1.7	0.514	1.04	0.2	4.02	1.6
	18+	*	20	2.83	1.3	2.88	1.4	0.464	30	2.73	1.1	2.88	1.2	0.042	1.11	0.3	3.97	1.8

Tabelle 21: Vergleich der Distensibilität, des Bulbusdurchmesser [mm] und Bulbus-ZScore mit der Erstuntersuchung nach einem Jahr und mit der Letztuntersuchung.

3.2.4 Korrelationsanalyse

Im folgenden Abschnitt wird der Zusammenhang zwischen den Distensibilitäten von Aorta ascendens und descendens, mit dem Bulbusdurchmesser, dem Bulbus-ZScore, der durchschnittlichen ZScore-Änderung pro Jahr, der Sauerstoffaufnahme ($\text{VO}_2\text{-Max}$) und der Lebensqualität (PCS-12 und MCS-12) untersucht.

Über alle Patient*innendaten korrelieren die Distensibilitäten von Aorta ascendens und descendens invers mit dem absoluten Bulbusdurchmesser ($p < 0.001$) und dem Bulbus-ZScore ($p < 0.01$). In der Altersgruppe 0–18 korreliert die Distensibilität der Aorta ascendens mit dem Bulbusdurchmesser ($p < 0.01$) und dem Bulbus-ZScore ($p < 0.01$), in der älteren Altersgruppe findet sich kein signifikanter Zusammenhang. In fast allen Subgruppen zeigt die Distensibilität der Aorta ascendens eine etwas schlechtere Korrelation als die Distensibilität der Aorta descendens, wobei diese in keiner der Altersgruppen korreliert. Genauere Aufschlüsselung der einzelnen Subgruppen finden sich in Tabelle 22.

Unabhängig vom Mutationstyp korreliert die Distensibilität der Aorta descendens mit dem absoluten Bulbusdurchmesser ($p < 0,001$) und mit dem Bulbus-ZScore ($p < 0.05$). Die Distensibilität der Aorta ascendens korreliert mit dem absoluten Bulbusdurchmesser ($p < 0,01$) und mit dem Bulbus-ZScore ($p < 0.010$) bei Missense-Mutation, bei Nonsense-Mutation zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang. Die Korrelationen werden in Tabelle 23 und Abbildungen 2, 3, 4 und 5 veranschaulicht.

Bei den Patient*innen der jüngeren Patient*innengruppe, bei denen bei der Erstuntersuchung der Bulbus-ZScore > 1 war, korreliert die Distensibilität der Aorta ascendens ($p = 0,010$) und der Aorta descendens ($p < 0,05$) mit der durchschnittlichen Veränderung des Bulbus-ZScores pro Jahr. Der Zusammenhang wird in Abbildung 6 veranschaulicht. Die Werte der anderen Subgruppen können der Tabelle 24 entnommen werden.

Variable		Distensibilität						
		Gruppe		Aorta ascendens			Aorta descendens	
		Alter	Geschlecht	n	R-Wert ¹	p-Wert ¹	n	R-Wert ¹
Bulbus- durchmesser [mm]	*	*	47	-0.47	<0.001	45	-0.71	<0.001
	*	m	23	-0.54	0.007	21	-0.84	<0.001
	*	w	24	-0.47	0.019	24	-0.62	0.001
	0-18	*	21	-0.55	0.009	19	-0.40	0.087
	18+	*	26	0.12	0.563	26	-0.24	0.234
Bulbus-ZScore	*	*	42	-0.44	0.004	41	-0.57	<0.001
	*	m	20	-0.56	0.011	19	-0.73	<0.001
	*	w	22	-0.43	0.045	22	-0.53	0.011
	0-18	*	17	-0.63	0.008	16	-0.37	0.155
	18+	*	25	0.05	0.827	25	-0.02	0.910

¹Spearman

Tabelle 22: Korrelation der Distensibilitäten von Aorta ascendens und Aorta descendens mit dem Bulbusdurchmesser und dem Bulbus-ZScore unterteilt nach Alter und Geschlecht

Variable		Distensibilität					
		Gruppe		Aorta ascendens		Aorta descendens	
		Mutationstyp	n	R-Wert ¹	p-Wert ¹	n	R-Wert ¹
Bulbusdurchmesser [mm]	*	42	-0.40	0.009	41	-0.70	<0.001
	Missense	26	-0.54	0.004	25	-0.69	<0.001
	Nonsense	16	-0.08	0.757	16	-0.75	<0.001
Bulbus-ZScore	*	38	-0.42	0.010	38	-0.58	<0.001
	Missense	24	-0.52	0.010	24	-0.61	0.002
	Nonsense	14	-0.06	0.844	14	-0.63	0.015

¹Spearman

Tabelle 23: Korrelation der Distensibilitäten von Aorta ascendens und Aorta descendens mit dem Bulbusdurchmesser und dem Bulbus-ZScore unterteilt nach Mutationstyp

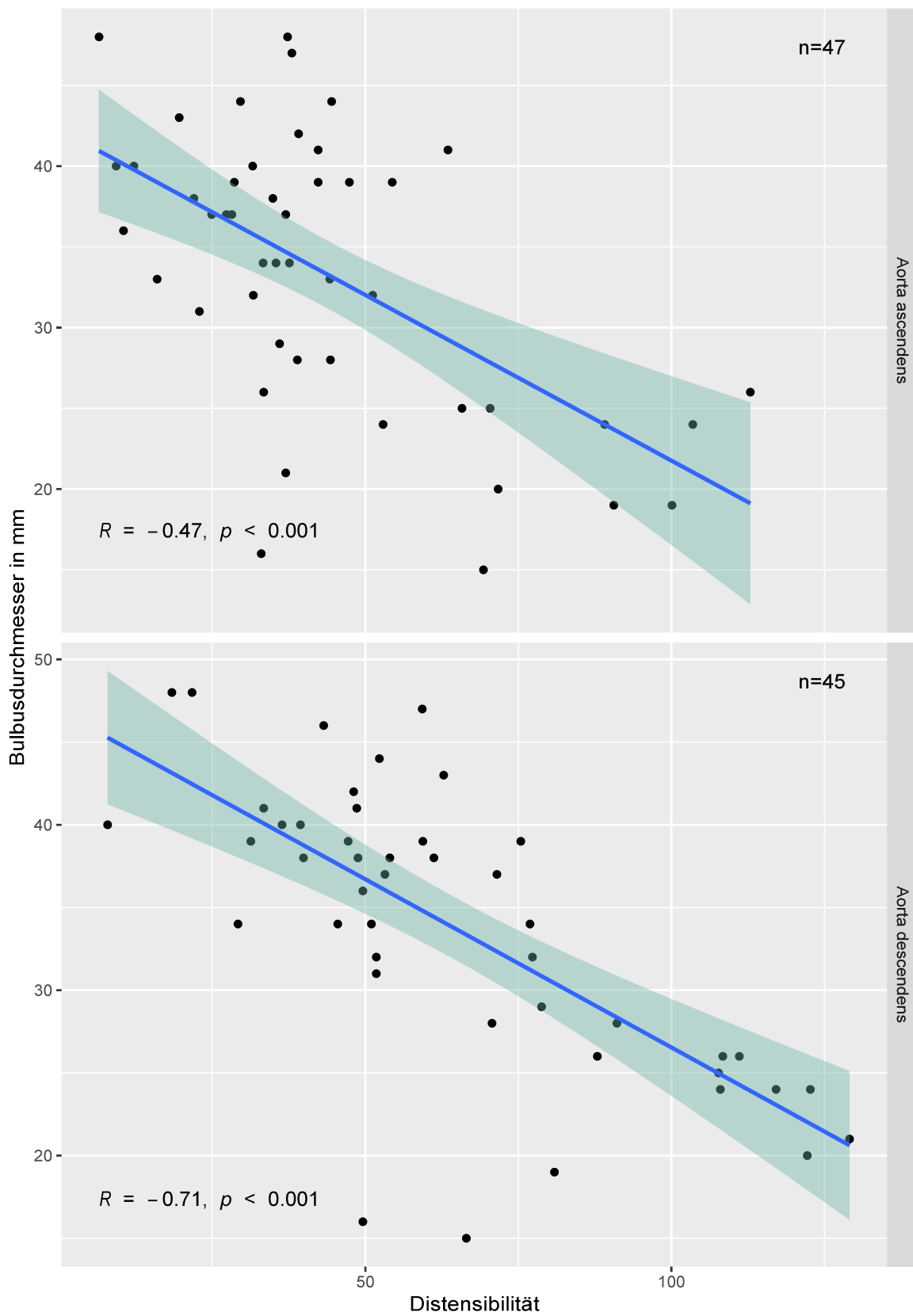


Abbildung 2: Korrelation zwischen der Distensibilität von Aorta ascendens und Aorta descendens mit dem Bulbusdurchmesser in mm.

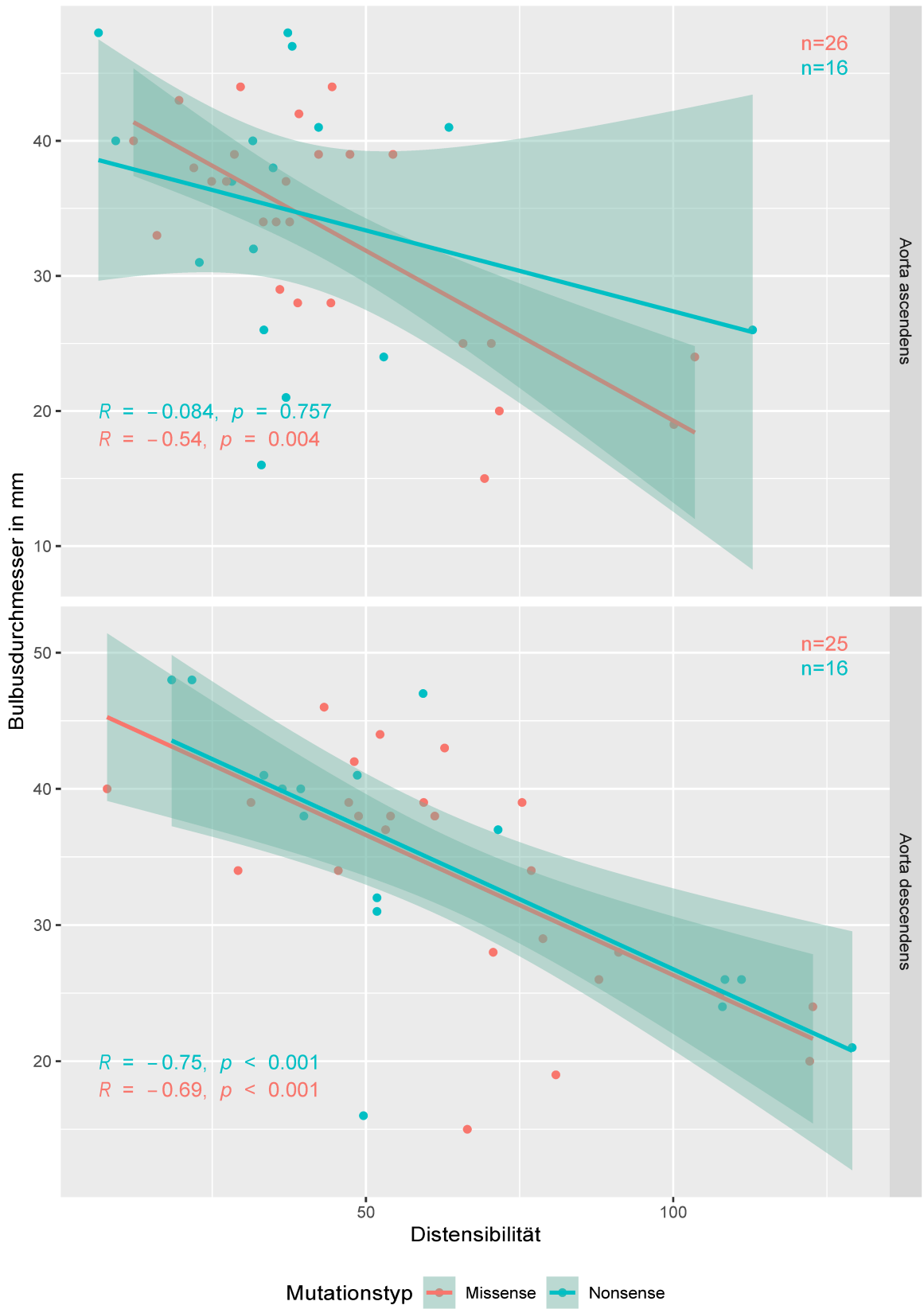


Abbildung 3: Korrelation zwischen der Distensibilität von Aorta ascendens und Aorta descendens mit dem Bulbusdurchmesser in mm. Unterteilung nach dem Mutationstyp

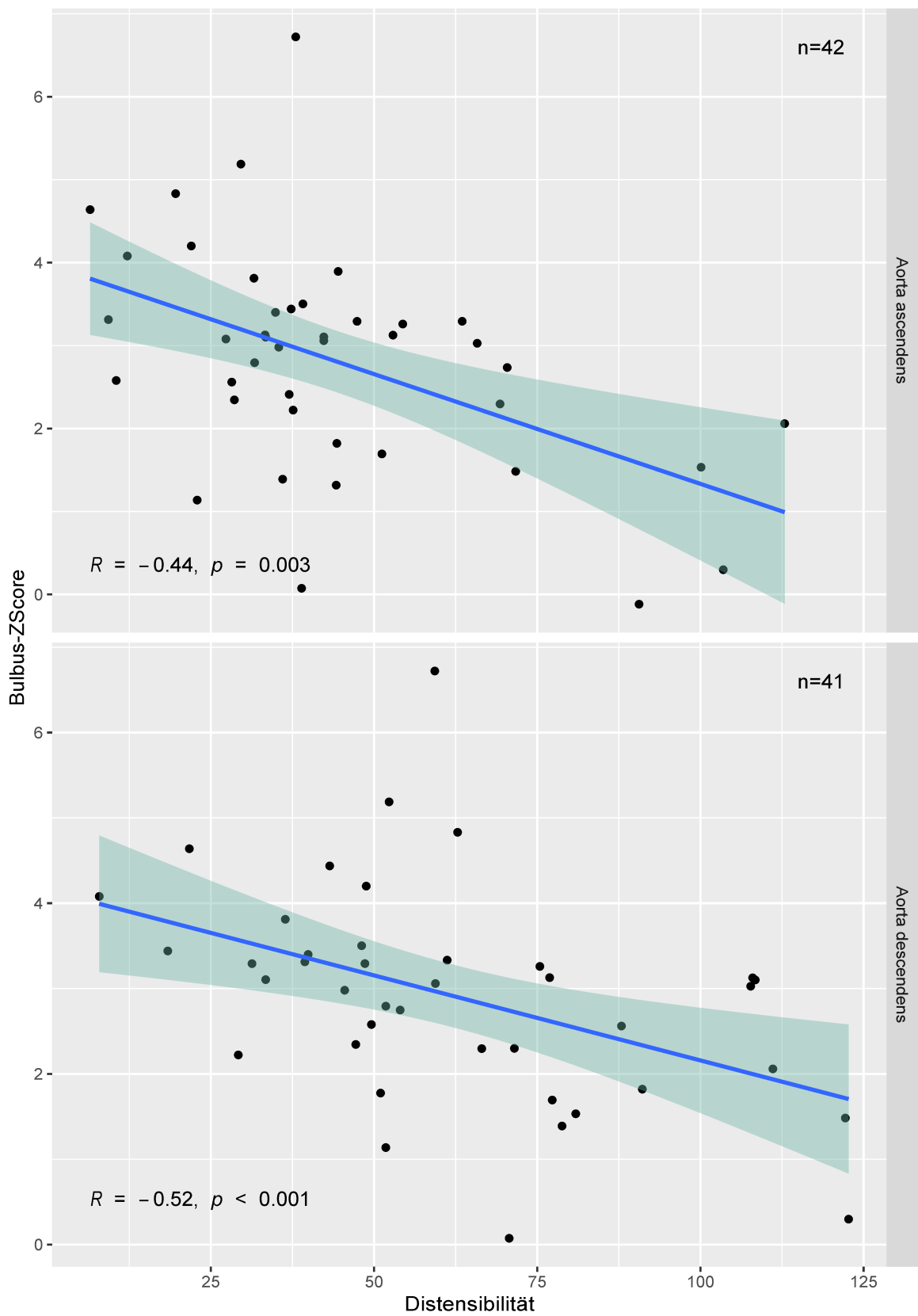


Abbildung 4: Korrelation zwischen der Distensibilität von Aorta ascendens und Aorta descendens mit dem Bulbus-ZScore

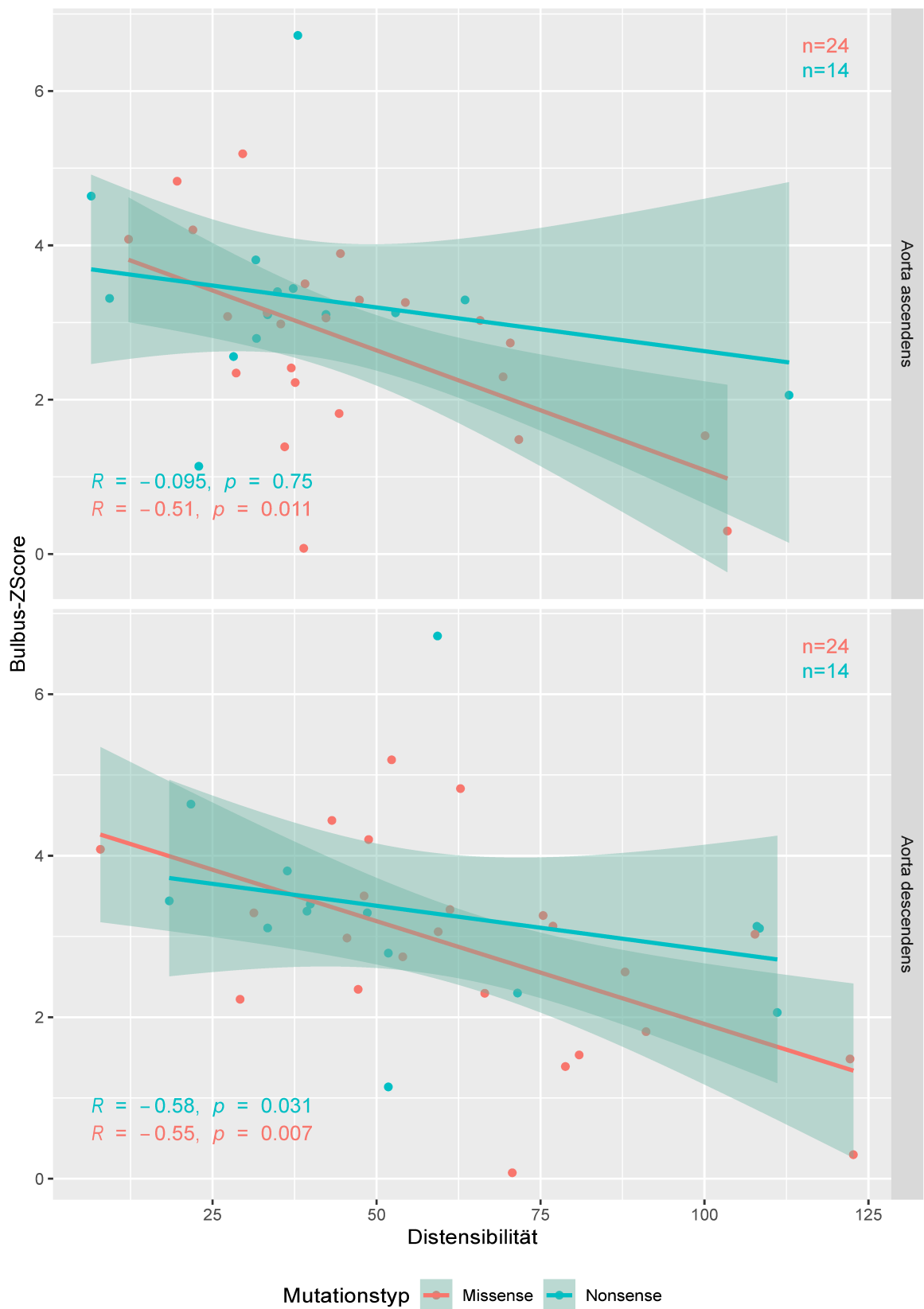


Abbildung 5: Korrelation zwischen der Distensibilität von Aorta ascendens und Aorta descendens mit dem Bulbus-ZScore. Unterteilung nach dem Mutationstyp

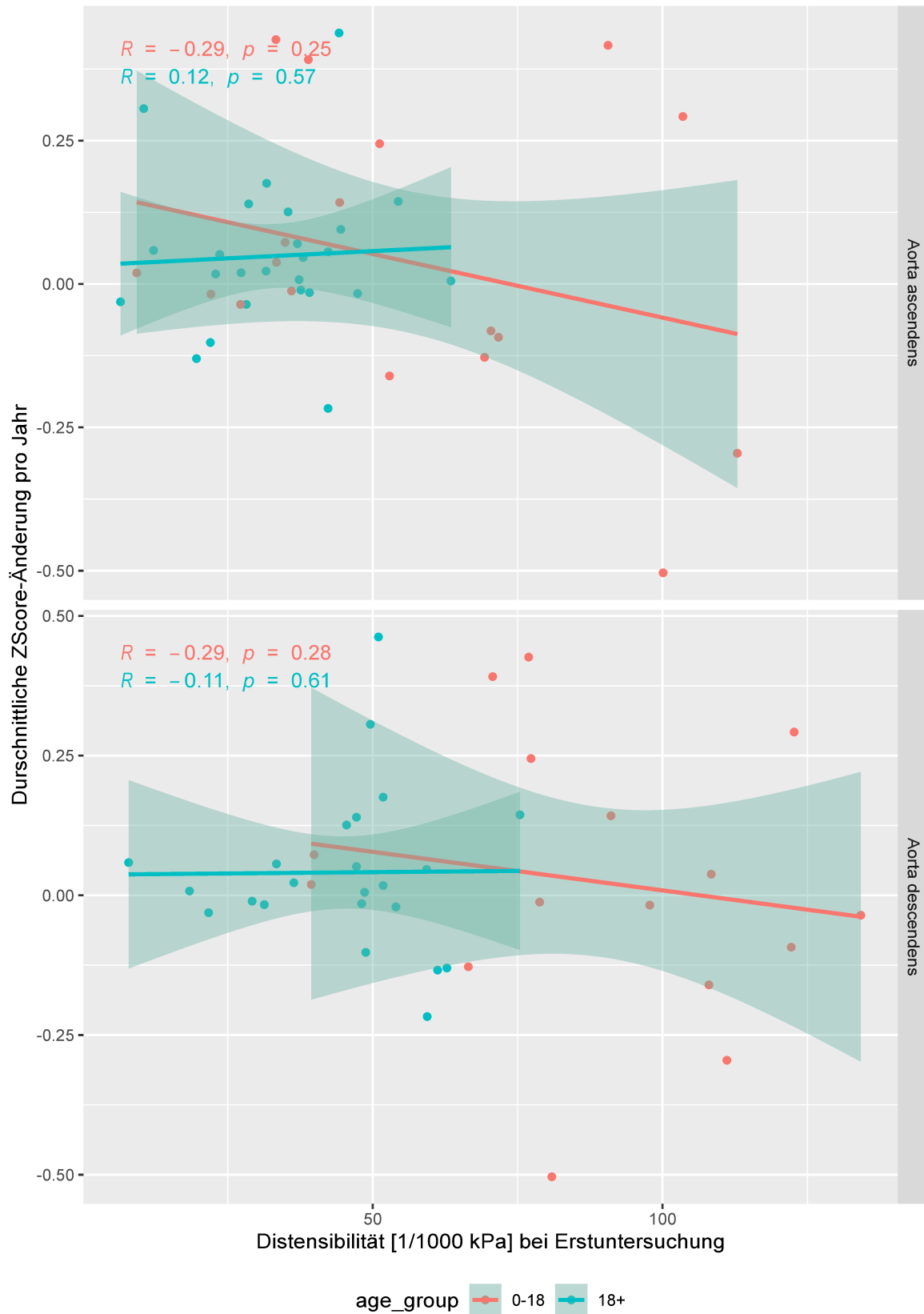


Abbildung 6: Korrelation zwischen der Distensibilität bei Erstuntersuchung mit der durchschnittlichen Bulbus-ZScore-Änderung pro Jahr. Unterteilung in die Altersgruppen

Abschnitt	Gruppe		n	Distensibilität				Bulbus-ZScore				p-Wert ²	R-Wert ²		
	Geschlecht	Alter		Erstuntersuchung		Letztuntersuchung		Änderung pro Jahr		Untersuchungsabstand					
				MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW ¹	SD ¹			MW	SD
Aorta ascendens	*	*	43	42.55	24.6	2.17	1.5	2.30	1.5	4.51	18.7	3.46	1.6	0.782	-0.04
	m	*	21	38.02	25.0	1.94	1.7	2.22	1.6	10.38	19.3	3.45	1.6	0.487	0.16
	w	*	22	46.87	24.0	2.38	1.3	2.38	1.4	-1.10	16.6	3.47	1.6	0.302	-0.23
	*	0-18	18	55.67	30.4	1.40	1.8	1.48	1.8	3.98	24.9	3.39	1.7	0.246	-0.29
	*	18+	25	33.11	13.5	2.72	1.1	2.89	0.9	4.89	13.2	3.50	1.5	0.574	0.12
Aorta descendens	*	*	39	63.23	30.5	2.26	1.5	2.36	1.5	3.39	18.9	3.41	1.6	0.320	-0.16
	m	*	19	61.68	34.9	2.08	1.7	2.28	1.5	8.10	19.8	3.23	1.7	0.662	-0.11
	w	*	20	64.69	26.5	2.43	1.3	2.43	1.5	-1.08	17.3	3.58	1.5	0.350	-0.22
	*	0-18	16	89.12	28.0	1.53	1.8	1.57	1.8	2.38	24.4	3.63	1.6	0.278	-0.29
	*	18+	23	45.22	15.8	2.77	1.0	2.90	0.9	4.09	14.5	3.26	1.6	0.610	-0.11

¹multipliziert mit 100

²Spearman

Tabelle 24: Korrelation der Distensibilität bei der Erstuntersuchung mit der durchschnittlichen Änderung des Bulbus-ZScore pro Jahr bei Patient*innen mit einem ZScore >1 bei der Erstuntersuchung

Mit der vorliegenden Patient*innenanzahl konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Distensibilität der Aortenabschnitte und der Sauerstoffaufnahme oder der Lebensqualität gezeigt werden (Tabelle 26).

Variable	Distensibilität					
	Aorta ascendens			Aorta descendens		
	n	R-Wert ¹	p-Wert ¹	n	R-Wert ¹	p-Wert ¹
VO2-Max	19	0.05	0.832	18	0.4	0.106
PCS-12	14	0.04	0.892	15	-0.08	0.783
MCS-12	14	-0.05	0.880	15	-0.12	0.658

¹Spearman

Tabelle 26: Korrelation der Distensibilitäten von Aorta ascendens und Aorta descendens mit der Lebensqualität und der Sauerstoffaufnahme

4 Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurde bei Kindern und jungen Erwachsenen mit erblicher Bindegewebskrankheit die Distensibilität der Aorta ascendens und descendens mit der Software AortUS aus Ultraschallbildern im M-Mode des entsprechenden Aortenabschnittes berechnet und mit dem aus zahlreichen Studien bekannten wichtigen prognostischen Faktor, dem Aortenbulbusdurchmesser, in Relation gesetzt. Soweit bekannt ist diese Studie die erste, die den Zusammenhang zwischen der echokardiografisch erhobenen Distensibilität und dem Bulbusdurchmesser beschreibt. Da die Untersuchung nicht-invasiv und ohne ionisierende Strahlung erfolgte, konnten erstmalig auch Patient*innen ab den ersten Lebensstagen eingeschlossen werden. Weiters wurden die Patient*innen über die Follow-up-Periode von $4,41 \pm 1,65$ Jahren betreut und die Progression der Krankheit unter entsprechender Therapie beurteilt. Die Ergebnisse zeigen einen Zusammenhang zwischen dem Erhalt einer höheren Distensibilität der Aorta ascendens und Aorta descendens mit einem kleineren Durchmesser des Bulbus aortae und somit mit einem geringeren Dissektionsrisiko.

Die Studie erfolgte durch die retrospektive Auswertung der in Arztbriefen erfassten Parameter folgender Untersuchungsmodalitäten: 1) Echokardiografie, 2) Spiroergometrie und 3) Lebensqualität. Für eine höhere Aussagekraft wurden für jede Person immer die ersten verfügbaren und plausiblen Werte im Datensatz verwendet. Alle Patient*innen wurden mit der höchstmöglich tolerierten Dosis eines Antihypertensivums (Atenolol, Losartan) therapiert und anschließend bei der meist jährlichen stattgefundenen Routineuntersuchung reevaluiert.

4.1 Aortenelastizität und Kardiovaskuläre Parameter

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Salvi et al. [36], dort wurde die Distensibilität mittels Pulswellengeschwindigkeit gemessen, konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Distensibilität und dem Durchmesser des Bulbus festgestellt werden.

Bei Patient*innen unter 18 Jahren korreliert die Distensibilität der Aorta ascendens invers linear mit dem Bulbusdurchmesser in Millimeter, was veranschaulicht,

dass eine gute Elastizität mit einem geringeren Durchmesser assoziiert ist. In der älteren Patient*innengruppe (18+) wurde keine Korrelation festgestellt. Ebenso zeigt sich ein linearer Zusammenhang zwischen der Distensibilität der Aorta ascendens und dem Bulbus-ZScore. Wir interpretieren dieses Ergebnis mit dem kontinuierlichen Verlust der durch die Bindegewebskrankheit gestörten elastischen Fasern [37]. Mit zunehmender Abnahme dieser Fasern sinkt die Distensibilität, bis diese schließlich wegen zu geringer Wandbewegungen mit der Software nicht mehr verlässlich berechnet werden kann. Da mit zunehmendem Alter die Distensibilität sinkt [38], könnte dieser Effekt im höheren Alter verstärkt ausgeprägt sein und so zu einem Detections-Bias, in der Altersgruppe >18 Jahre, geführt haben.

In der geschlechterspezifischen Analyse wurden beim männlichen Geschlecht bessere Korrelationen festgestellt als beim weiblichen Geschlecht. In Zusammenschau mit den Ergebnissen der Subgruppenanalyse und der Studienpopulation (Tabelle 4) nehmen wir an, dass die geschlechterspezifischen Unterschiede auf das niedrigere Durchschnittsalter der männlichen Kohorte zurückzuführen sind. Einige Auswertungen zeigen bei den Männern signifikante Zusammenhänge, während sich vermutlich aufgrund des höheren Durchschnittsalters der weiblichen Kohorte keine signifikanten Ergebnisse bei den Frauen ergeben.

Diese Studie liefert keine Bestätigung oder Widerlegung der Hypothese, dass die im Verlauf zunehmende Steifheit der Gefäße eine Dilatation der Aorta verursacht [38]. Bei Berechnung des Bulbus-ZScores nach Gautier et al.[35] konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der initialen Distensibilität und der durchschnittlichen Änderung des ZScores pro Jahr im Follow-up gezeigt werden (Abbildung 6, Tabelle 24). Außerhalb dieser Studie erfolgte mit derselben Datengrundlage eine analoge Berechnung unter Verwendung des Bulbus-ZScores nach Colan et al. [39]. Dabei findet sich bei Patient*innen unter 18 Jahren mit einem erhöhten Bulbus-ZScore nach Colan et al. [39] (ZScore > 1) und einer niedrigen Distensibilität der Aorta ascendens bei der Erstuntersuchung eine stärkere Zunahme des ZScores pro Jahr als bei Patient*innen mit guter Distensibilität. Demzufolge geht bei Kindern und Jugendlichen eine gute Elastizität der Aorta möglicherweise mit einer Regression des Bulbusdurchmessers einher, während eine steife Aorta zu einer fortschreitenden Dilatation führen könnte. Unserer Meinung nach divergiert die Signifikanz aufgrund

der unterschiedlichen Berechnung der ZScores. Beim ZScore nach Gautier et al.[35] werden die gemessenen Absolutwerte mit dem natürlichen Logarithmus in einen anderen Zahlenraum transferiert, um eine geringere Varianz zu erzielen, während bei Colan et al.[39] keine Transformation erfolgt. Bezüglich der Thematik der Kompatibilität von ZScores bei MFS wurde bereits von Rutten et al. eine Studie durchgeführt [40]. Dabei finden sich im Mittel bei Colan et al. höhere ZScores als bei Gautier et al. [40]. In der klinischen Praxis werden derzeit noch verschiedene ZScores verwendet, was zu einer Problematik bei Studien und einer möglichen therapeutischen Indikation führt [40].

Bei der erwachsenen Patient*innengruppe kommt es während des Follow-ups von 3.97 ± 1.8 Jahren zu einer signifikanten Zunahme des ZScores ($p < 0.05$). Hierbei ist aber zu erwähnen, dass der ZScore nach Gautier et al. an Personen unter 18 Jahren validiert wurde [35]. In Absolutwerten betrachtet kommt es im Mittel nur zu einer Zunahme des Bulbusdurchmessers um weniger als 1mm. Bei Patient*innen mit MFS wird in der Literatur im Schnitt eine Gesamtzunahme der Aorta ascendens und descendens um 0.5-1 mm pro Jahr beschrieben [21], womit die Zunahme sogar unter dem bekannten Durchschnitt liegt.

Auch Nollen et al. zeigte in einer univariaten Datenanalyse, dass ein jüngeres Alter ($p = 0,004$), ein größerer Aortenwurzeldurchmesser ($p < 0,001$) und eine geringere Distensibilität der Aorta ascendens ($p < 0,05$) ein Fortschreiten der Aortenwurzeldilatation voraussagen. In der multivariaten Datenanalyse stellte sich jedoch der Aortenbulbusdurchmesser als stärkster Prädiktor für die progressive Aortenwurzeldilatation heraus. [41]

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen zeigten Guala et al. in ihrer Studie, dass die mittels Herz-MRT gemessene longitudinale Dehnung (Verhältnis der Längsbewegung der Aortenklappe zu der Distanz zwischen der Aortenklappe und dem Truncus brachiocephalicus), ein unabhängiger Prädiktor für die Aortenwurzeldilatationsrate, das schnelle Fortschreiten der Aortenwurzeldilatation und für aortale Events (Aortendissektion oder -ruptur und Bedarf eines Aortenwurzelsatzes anhand aktueller Guidelines) ist. Die Distensibilität der Aorta ascendens zeigt in dieser Studie keinen signifikanten Zusammenhang mit der Aortenwurzeldilatationsrate. [42] Das Ergebnis ist aber nur eingeschränkt mit dieser Studie vergleichbar, da von Guala

et al. zwar potentielle Störfaktoren wie Alter, BSA und der Aortenwurzeldurchmesser berücksichtigt, jedoch keine gezielte Subgruppenanalyse in einer jungen Patient*innenkohorte durchgeführt wurde. [42] Weiters wurde die Untersuchung mittels MRT durchgeführt, bei welcher wegen der Atemmanöver ein gewisses Mindestalter erforderlich ist. [42, 43]

Obwohl Baumgartner et al. bereits im Jahr 2006 gezeigt haben, dass die Elastizitätsparameter der Aorta beim MFS mittels Ultraschalluntersuchung erhoben werden können [4], erfolgt die nicht-invasive Beurteilung der Gefäße im klinischen Alltag mittels MRT oder CT. Ein Review von Bianchini et al. beschäftigt sich mit verschiedenen Methoden zur Beurteilung der Alterung des Gefäßsystems aus den Daten, die mit einer CT- oder MRT-Untersuchung erhoben werden können. Beide Verfahren haben jedoch im Vergleich zur Sonografie große Nachteile. Eine Untersuchung mittels MRT ist teuer, nur beschränkt verfügbar und ortsgebunden. Darüber hinaus kann sie bei einigen Patient*innen aufgrund von Problemen wie Klaustrophobie oder mangelndem Verständnis für die Atemmanöver und die Notwendigkeit einer ruhigen Körperhaltung nur eingeschränkt durchgeführt werden. Der limitierende Faktor einer CT-Untersuchung ergibt sich aus der ionisierenden Strahlung. Trotz des technologischen Fortschritts mit kontinuierlicher Reduktion der Strahlendosis innerhalb der letzten Jahrzehnte ist eine Verlaufskontrolle mit Strahlung wegen der möglichen Spätkomplikationen nicht sinnvoll. Insbesondere in der Kinder- und Jugendheilkunde kommt eine CT-Untersuchung daher entweder gar nicht oder nur beschränkt zum Einsatz. [43]

Beim intraindividuellen Vergleich findet sich wie auch bei Prakash et al.[44] in allen Subgruppen eine signifikant geringere Distensibilität der Aorta ascendens gegenüber der Aorta descendens. Dieses Ergebnis unterstützt die Evidenz, dass die Aorta ascendens beim MFS gegenüber der Aorta descendens wesentlich stärker betroffen ist und eine Dissektion der Aorta descendens in der Regel erst nach Operationen der Aorta ascendens auftritt. [2, 38, 45] Neben der unterschiedlichen Verteilung des FBN-1 in der Aorta [46, 47] ist dies mitverantwortlich dafür, dass circa 80 % der Aortendissektionen die Aorta ascendens betreffen. [45] Eine isolierte Dilatation der Aorta descendens ist selten und deshalb auch nicht Teil der revidierten Gent-Nosologie. [2] Aufgrund der verbesserten Behandlung und des prophylaktis-

chen Ersatzes der Aorta ascendens kommt es zu einer Zunahme der Dissektionen der Aorta descendens. [2, 45, 48] Unsere Ergebnisse können keine Aussage über die Dissektionsgefahr der Aorta descendens machen. Da Dissektionen der Aorta descendens häufig schon bei sehr kleinen Durchmessern, die wesentlich unter der Operationsgrenze sind, auftreten können, wurde von Guala et al. eine multivariate Analyse zur besseren Risikostratifizierung durchgeführt. Diese zeigt auf, dass ein reduzierter Rotationsfluss auch bei nicht dilatierter Aorta descendens messbar ist und mit einer erhöhten Steifheit der Aorta einhergeht. [48] Weiters ist der Nachweis der erhöhten Steifheit der Aorta descendens wichtig, da diese im Gegensatz zur Pulswellengeschwindigkeit das Wachstum der deszendierenden Aorta vorher-sagen kann. Dies liegt daran, dass die Pulswellengeschwindigkeit einen Durchschnittswert des gesamten arteriellen Gefäßsystems darstellt und die regionalen Eigenschaften nicht abgebildet werden. [41] Darüber hinaus sollte beachtet werden, dass die Pulswellengeschwindigkeit gemäß der Moens-Korteweg-Gleichung proportional zur Quadratwurzel der Gefäßsteifigkeit ist und somit die direkte Messung der Wandbewegung sensitiver zur Beurteilung der Gefäßsteifigkeit ist. [49]

Zusammengefasst lassen sich in dieser Studie bei jüngeren Patient*innen bessere Zusammenhänge zwischen der Distensibilität und anderen Parametern feststellen. Die signifikante Abnahme der Distensibilität mit dem Alter sowie der Zusammenhang einer geringen Distensibilität mit einem größeren Bulbusdurchmesser unterstreichen die Bedeutung einer frühzeitigen und effektiven Therapie, um das Fortschreiten der Erkrankung möglichst frühzeitig zu verlangsamen oder idealerweise zu stoppen.

4.2 Mutationsanalyse

Es ist bekannt, dass der Mutationstyp im FBN-1-Gen auf den Aufbau der Aorta und somit den Verlauf der Krankheit Einfluss nimmt. [36]

Wie genau dieser Zusammenhang zustande kommt, ist aber nicht hinreichend geklärt. [50] Generell gilt die Annahme, dass Splicing- und Frameshift-Mutationen mit einem milderem Verlauf assoziiert sind. [51] In dieser Studie korreliert bei Missense-Mutation eine höhere Distensibilität der Aorta ascendens linear mit einem geringeren absoluten Bulbusdurchmesser ($p < 0,01$) und einem geringen Bulbus-ZScore

($p < 0,01$). Die Distensibilität der Aorta descendens korreliert hingegen mit den Bulbusparametern bei beiden Mutationstypen signifikant. Der Grund dafür könnte möglicherweise in der größeren Heterogenität des synthetisierten FBN-1 liegen. Die Aorta ascendens hat einen höheren Anteil an FBN-1 als die Aorta descendens [46, 47], dies könnte ein Grund dafür sein, dass die letztgenannte unabhängig vom Mutationstyp korreliert und erst im späteren Verlauf der Krankheit stärkere Einschränkung aufweist. In der Studie von Baudhuin et al. zeigt sich aber, dass bei Patient*innen mit diesen Mutationstypen häufig ein Aortenwurzelsatz durchgeführt wird oder es zu Dissektionen kommt. [51] Wie schon von Schrijver et al. vorgeschlagen, wäre es möglich, dass Splicing- und Frameshift-Mutationsträger trotz höherem Aortendissektionsrisiko klinisch einen weniger ausgeprägten MFS-Phänotyp vorweisen. [52]

4.3 Spiroergometrie

Die genauen Auswirkungen körperlicher Betätigung auf den Verlauf der Erkrankung sind noch unzureichend erforscht. [5] Es ist seit langem bekannt, dass eine höhere Pulswellengeschwindigkeit mit einer niedrigeren Distensibilität der Gefäße einhergeht. [49] In der EXAMIN Age Studie wurden ältere Personen zwischen 50 und 80 Jahren in drei verschiedene Gruppen aufgeteilt: 1) gesund und aktiv, 2) gesund und inaktiv, 3) inaktiv mit Risikofaktoren. Dabei wurde gezeigt, dass die Pulswellengeschwindigkeit mit der bei Spiroergometrie gemessenen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) negativ korreliert und innerhalb von 12 Wochen high-intensity Intervalltraining eine Abnahme der Pulswellengeschwindigkeit erreicht werden konnte. [53] Da die Pulswellengeschwindigkeit negativ mit der Distensibilität korreliert, wurde auch in der von uns durchgeführten Studie eine Korrelation der beiden Biomarker erwartet. Aufgrund der großen Streubreite der Distensibilität und der VO_{2max} , sowohl in dieser als auch in der von Deiseroth et al. durchgeführten EXAMIN Age Studie [53], kann angenommen werden, dass ein Zusammenhang existiert, aber wegen der zu kleinen Fallzahl ($n=16$) nicht gezeigt werden konnte. Weiters legt die Studie von Deiseroth et al. nahe, dass bei Personen mit klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (Übergewicht, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus und Nikotinkonsum) pro vorhandenem Risikofaktor die Pulswellengeschwindigkeit steigt.

[53] Insbesondere bei Krankheiten wie dem MFS, das mit einer vorzeitigen Alterung des Gefäßsystems assoziiert ist [36], ist ein gesunder Lebensstil zur Verlangsamung des Alterungsprozesses und zur längeren Aufrechterhaltung der Distensibilität von besonderer Bedeutung. Unter Berücksichtigung der Limitationen, dass die EXAMIN Age Studie [53] im Vergleich zu dieser Studie bei wesentlich älteren Personen (59 ± 7 Jahre) und ohne HCTD durchgeführt wurde, kann die Annahme getroffen werden, dass körperliche Aktivität die Distensibilität der Aorta verbessert und somit auch mit einem geringeren Bulbusdurchmesser einhergeht.

Es ist bekannt, dass Patient*innen mit MFS im Vergleich zu gesunden Personen eine um 20–30 % geringe $VO_{2\max}$ haben. An der Grenze zur maximalen Leistungsfähigkeit kann diese Reduktion sogar bis zu 50 % betragen. [5] Neben den positiven Auswirkungen auf das Gefäßsystem [53, 54] wäre körperliches Training für die Patient*innen besonders wichtig, da dies die körperliche Leistungsfähigkeit steigern kann. [5] Weiters finden sich im Mausmodell (Fbn1C1039G/+) bei körperlich aktiven Mäusen Hinweise für eine verbesserte Architektur der elastischen Fasern, eine deutlich höhere Bruchspannung zwischen den glatten Muskelzellen und den elastischen Fasern sowie einen verringerten Aortendurchmesser. [54] In Kombination mit medikamentöser Therapie könnte körperliches Training zu einer Reduktion der benötigten Medikamentendosis sowie zu einer verbesserten Elastizität der Gefäße beitragen. Zusammenfassend konnte unsere Studie keine Aussage über die Auswirkung von Sport auf die Aortopathie treffen. Es wäre sinnvoll, die Studie mit einer größeren Fallzahl fortzusetzen, um weitere Erkenntnisse zu gewinnen.

4.4 Lebensqualität, SF-12

Im Vergleich zu den von Gandek et al. beschriebenen Durchschnittswerten des SF-12 in Deutschland (PCS-12: $49,6 \pm 8,7$; MCS-12: $52,3 \pm 8,0$) zeigte die durchgeführte Studie keine signifikante Abweichung bei männlichen Patienten. Die weibliche Patientengruppe wies jedoch einen deutlich niedrigeren PCS-12 und einen leicht höheren MCS-12 im Vergleich zum deutschen Durchschnitt auf. [31] Es ist zu beachten, dass die Studie von Gandek et al. [31] mit Personen im Alter von 18–74 Jahren durchgeführt wurde, während die vorliegende Studienpopulation wesentlich jüngere Teilnehmer*innen beinhaltete. Daher sollten die Werte als eher niedrig in-

terpretiert werden. Wenn wir die für das Durchschnittsalter angepassten Werte aus den USA heranziehen [55], ist der erreichte PCS-12 bei beiden Geschlechtern zu niedrig. In den USA zeigen Männer im Durchschnitt sowohl beim PCS-12, als auch beim MCS-12 einen um etwa einen Punkt höheren Wert als Frauen, was den hier vorliegenden höheren MCS-12 bei Frauen nicht erklärt. [55] Auffällig ist, dass der MCS-12 mit zunehmenden Alter bis zur Altersgruppe 65–74 generell eine steigende Tendenz aufweist. [55] In Anbetracht des durchschnittlich höheren Alters der weiblichen Patientengruppe weist aber die vorliegende weibliche Studienpopulation einen sehr hohen MCS-12 auf. [55]

In der durchgeführten Studie konnte kein Zusammenhang der Distensibilität mit dem SF-12 gezeigt werden, was möglicherweise auf die geringe Fallzahl (n=13) zurückzuführen ist. Basierend auf der Argumentation, dass körperliches Training zu einer höheren Sauerstoffaufnahme (VO₂max) führt [56] und körperliches Training mit einer höheren Distensibilität einhergeht wäre anzunehmen, dass eine höhere Distensibilität mit einem höheren PCS-12 assoziiert ist. [53]

4.5 Follow-up

Während der gesamten Studienzeit kam es bei keiner/keinem der Studienteilnehmer*innen zur Dissektion oder einem anderen kardiovaskulären Zwischenfall. Im Rahmen der letzten Follow-up-Untersuchung zeigte sich bei keiner Patient*innengruppe eine Abnahme der Distensibilität der Aorta ascendens oder Aorta descendens, was auf die Effektivität der durchgeführten Therapie hinweist. Der absolute Bulbusdurchmesser in Millimeter zeigt eine signifikante Zunahme bei Patient*innen unter 18 Jahren. Diesem Effekt muss aber nur wenig Beachtung geschenkt werden, da es, wie in der Framingham Heart Study beschrieben, mit zunehmendem Alter auch bei Patient*innen ohne HCTD zu einer Durchmesserzunahme der Aorta kommt [57]. Wesentlich aussagekräftiger ist der zeitliche Verlauf des Bulbus-ZScores. Dieser zeigt in keiner Subgruppe eine signifikante Änderung zwischen der Erst- und Letztuntersuchung. Somit kann die pathologische Dilatation der Aorta im Patient*innenkollektiv als stabil bezeichnet werden kann.

4.6 Limitationen

Infolge des retrospektiven Studiendesigns waren nicht immer alle nötigen Parameter in den Dokumentationen zu finden, weshalb immer die erste verfügbare Untersuchung mit den benötigten Werten zur Auswertung verwendet wurde. Weiters wurde bei einigen Patient*innen die HCTD bei der Erstuntersuchung diagnostiziert. Folglich waren diese Personen zu Studienbeginn Therapie naiv, während andere Patient*innen bereits unter langjähriger blutdrucksenkender Therapie mit der höchstmöglich tolerierten Dosis standen. Nach Diagnose erfolgte eine meist jährliche Routineuntersuchung. Je nach Ausprägung der Erkrankung und der Lebenssituation der Patient*innen wurden aber auch andere Kontrollintervalle gewählt. Mögliche Unterschiede der Patient*innenanzahl im Follow-up (Untersuchung nach einem Jahr vs. Letztuntersuchung) können auf das retrospektive Studiendesign zurückgeführt werden, wodurch nicht immer alle Werte zu den Messzeitpunkten verfügbar waren. Um interindividuelle Fehler möglichst gering zu halten, wurden alle Ultraschalluntersuchungen von derselben Untersucherin durchgeführt und anschließend alle Bilder von einer Person ausgewertet. Standen bei einer Untersuchung mehrere Bilder desselben Aortenabschnitts zur Verfügung, wurde vom Auswerter nach subjektiven Kriterien das beste Bild verwendet. Weiters erfolgte die Auswertung nur semi-automatisch. Die Software AortUS analysierte die Kontur der Aorta im M-Mode Bild automatisiert, gegebenenfalls wurde jedoch eine manuelle Korrektur durchgeführt oder die Kontur komplett händisch gesetzt. Aus dieser Kontur wurde dann der Zeitverlauf des Durchmessers als Durchschnitt über meistens 2–3 Herzzyklen verwendet. Unplausible Durchmessererläufe wurden händisch entfernt. Es ist darauf hinzuweisen, dass insbesondere bei sehr niedrigen Distensibilitäten die Wandbewegungen der Aorta nur noch sehr gering ausgeprägt sind, weshalb die Reproduzierbarkeit bei manueller Korrektur wesentlich sinkt. Verstärkt wird dieser Effekt durch unterschiedlich gute Schallbedingungen, wodurch die Abgrenzbarkeit der Aortenwand wesentlich erschwert sein kann. Zu guter Letzt konnten bei starker Vergrößerung der Aorta die Wandbewegungen besser abgegrenzt werden, wodurch eine genauere Berechnung der Distensibilität und eine bessere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse möglich war.

Die Berechnung der Distensibilität erfolgte mit der Formel aus Tabelle 2. Dabei

wird im Nenner der Unterschied zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck (Pulsdruck) verwendet. Da sich im Gefäßsystem der Blutdruck je nach Ort der Messung unterscheidet, sollte unter idealen Bedingungen der Pulsdruck und die Durchmesseränderung der Aorta an derselben Stelle gemessen werden. Der systolische Blutdruck ist peripher etwas höher, der diastolische Blutdruck etwas niedriger. Dies wird als Pulsdruckamplifikation bezeichnet. [58] In der durchgeführten Studie wurde der Blutdruck nicht-invasiv am Oberarm gemessen und für die Distensibilitätsberechnung der Aorta verwendet. Dementsprechend wird die Distensibilität aufgrund des höheren Pulsdruckes systematisch unterschätzt. Da im Rahmen der Studie immer der Verlauf bzw. die Korrelation der Distensibilitäten verwendet wurde, ist dieser Fehler aber vernachlässigbar. Weiters ist die Pulsdruckamplifikation bei Patient*innen mit MFS geringer ausgeprägt. [36] Zur genaueren Berechnung könnten Korrekturfunktionen, wie zum Beispiel von Guala et al. beschrieben, verwendet werden. [58]

Eine Aussage über die Auswirkung von sportlicher Aktivität auf die Distensibilität der Aorta und den Zusammenhang mit der Lebensqualität ist aufgrund der geringen Fallzahlen nicht möglich. In dieser Studie finden sich dazu keine signifikanten und plausiblen Ergebnisse. Die Erwartung, dass eine höhere Lebensqualität mit einer höheren Distensibilität einhergeht und eine bessere Sauerstoffaufnahme bei körperlicher Aktivität mit einer höheren Distensibilität in Verbindung steht, konnte nicht gezeigt werden.

Abschließend sollte auf einen möglichen Selektionsbias hingewiesen werden. Patient*innen mit Aortenwurzelersatz wurden aufgrund der Ausschlusskriterien entfernt. Folglich könnten schwerere Verlaufsformen systematisch aus der Studie entfernt worden sein.

4.7 Ausblick

In Zusammenschau mit den Ergebnissen empfehlen wir analog zu Nollen et al. ein jährliches Monitoring des Aortendurchmessers und der Distensibilität sowie eine engmaschigere Überwachung der Parameter bei Zunahme des Aortenwurzel-durchmessers oder bei Abnahme der Distensibilität der Aorta.[41]

Die genaue Auswirkung körperlicher Betätigung auf den Verlauf der Erkrankung

ist weiterhin unzureichend erforscht. [54] Zukünftige Studien sollten deshalb neben der medikamentösen Forschung auch die nicht-medikamentöse Therapie mittels Training genauer betrachten und mögliche positive Auswirkungen wie im Mausmodell von Gibson et al.[54] am Menschen beurteilen.

Weiters gibt es derzeit invasive sowie nicht-invasive Verfahren (TTE, MRT, CT, Applanationstonometrie [36]) zur Beurteilung des kardiovaskulären Systems. Neben der Identifizierung der wichtigsten prognostischen Determinanten aortaler Events sollte auch ein Vergleich der unterschiedlichen Untersuchungsverfahren mittels prospektiver Studie durchgeführt werden, um einen besseren Vergleich der Studienergebnisse verschiedener Methoden zu ermöglichen.

Abschließend ist anzumerken, dass die TTE zur klinischen Routinekontrolle der Distensibilität insbesondere im jüngeren Lebensalter aufgrund der ausbleibenden ionisierenden Strahlung und der schnellen Durchführbarkeit vermehrt eingesetzt werden sollte.

Literatuurverzeichnis

- [1] Kuijpers JM, Koolbergen DR, Groenink M, Boekholdt SM, Meijboom FJ, Jongbloed MRM, et al. Aortic dissection and prophylactic surgery in congenital heart disease. *International Journal of Cardiology*. January 2019, 274:113–116.
- [2] Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 2010, 47(7):476–485.
- [3] Thijssen CG, Bons LR, Gökalp AL, Van Kimmenade RR, Mokhles MM, Pelliccia A, et al. Exercise and sports participation in patients with thoracic aortic disease: a review. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. April 2019, 17(4):251–266.
- [4] Baumgartner D, Baumgartner C, Schermer E, Engl G, Schweigmann U, Mátyás G, et al. Different patterns of aortic wall elasticity in patients with Marfan syndrome: A noninvasive follow-up study. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. October 2006, 132(4):811–819.
- [5] Jouini S, Milleron O, Eliahou L, Jondeau G, and Vitiello D. Is physical activity a future therapy for patients with Marfan syndrome? *Orphanet Journal of Rare Diseases*. December 2022, 17(1):46.
- [6] Judge DP and Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet*. December 2005, 366 (9501):1965–1976.
- [7] Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nature Genetics*. 2005, 37(3):275–281.
- [8] Hilhorst-Hofstee Y, Rijlaarsdam M, Scholte AJ, Swart-van den Berg M, Versteegh MI, van der Schoot-van Velzen I, et al. The Clinical Spectrum of Missense Mutations of the First Aspartic Acid of cbEGF-like Domains in Fibrillin-1 Including a Recessive Family. *Human Mutation*. December 2010, 31(12): E1915–E1927.

- [9] Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, Abifadel M, Harada N, Morisaki T, et al. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nature genetics*. August 2004, 36(8):855–860.
- [10] Dietz H. FBN1-Related Marfan Syndrome. In *GeneReviews® [Internet]*. University of Washington, Seattle, 2022.
- [11] Asano K, Cantalupo A, Sedes L, and Ramirez F. Pathophysiology and Therapeutics of Thoracic Aortic Aneurysm in Marfan Syndrome. *Biomolecules*. January 2022, 12(1).
- [12] Milewicz DM and Ramirez F. Therapies for Thoracic Aortic Aneurysms and Acute Aortic Dissections. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. February 2019, 39(2):126–136.
- [13] Schlatmann TJ and Becker AE. Pathogenesis of dissecting aneurysm of aorta. Comparative histopathologic study of significance of medial changes. *Am J Cardiol*. 1977, 39(1):21–26.
- [14] Monda E, Lioncino M, Verrillo F, Rubino M, Caiazza M, Mauriello A, et al. The Role of Genetic Testing in Patients with Heritable Thoracic Aortic Diseases. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. February 2023, 13(4):772.
- [15] Rossi-Foulkes R, Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Ehlers KH, O’Loughlin JE, et al. Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome. *The American journal of cardiology*. May 1999, 83(9):1364–1368.
- [16] Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan’s syndrome. *The New England Journal of Medicine*. November 2014, 371(22):2061–2071.
- [17] Pitcher A, Spata E, Emberson J, Davies K, Halls H, Holland L, et al. Angiotensin receptor blockers and β blockers in Marfan syndrome: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England)*. September 2022, 400(10355):822–831.

- [18] Wright MJ and Connolly HM. Management of Marfan syndrome and related disorders, *UpToDate*. November 2022. <https://www.uptodate.com/contents/management-of-marfan-syndrome-and-related-disorders>. Accessed: 2023-09-30.
- [19] Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. December 2022, 146(24):e334–e482.
- [20] Humphrey JD and Tellides G. Central artery stiffness and thoracic aortopathy. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2019, 316(1):H169–H182.
- [21] Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. November 2014, 35(41):2873–2926.
- [22] Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. September 2018, 39(33):3021–3104.
- [23] Williams JA, Loeys BL, Nwakanma LU, Dietz HC, Spevak PJ, Patel ND, et al. Early surgical experience with Loeys-Dietz: a new syndrome of aggressive thoracic aortic aneurysm disease. *The Annals of Thoracic Surgery*. February 2007, 83(2):S757–763; discussion S785–790.
- [24] Bentall H and De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax*. 1968, 23(4):338–339.

- [25] David TE and Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. April 1992, 103(4):617–622.
- [26] Cecelja M and Chowienczyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *JRSM Cardiovascular Disease*. July 2012, 1(4):1–10.
- [27] O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, and Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *American Journal of Hypertension*. May 2002, 15(5):426–444.
- [28] Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001, 37(5):1236–1241.
- [29] Ware JE, Snow KK, Kosinski M, and Gandek B. *SF36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide*, volume 30. Health Institute, New England Medical Center Boston, Boston, 1993.
- [30] Ware JE, Kosinski M, and Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of Scales and Preliminary Tests of Reliability and Validity. *Medical Care*. 1996, 34(3).
- [31] Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *Journal of clinical epidemiology*. November 1998, 51(11):1171–1178.
- [32] Bullinger M, Kirchberger I, and Ware JE. Der deutsche SF-36 Health Survey Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften = Journal of public health*. 1995, 3(1):21–36.
- [33] Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of

- Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. January 2019, 32(1):1–64.
- [34] Du Bois D and Du Bois E. Clinical Calorimetry: Tenth Paper a Formula to Estimate the Approximate Surface Area if Height and Weight be Known. *Archives of Internal Medicine*. June 1916, XVII(6-2):863–871.
- [35] Gautier M, Detaint D, Fermanian C, Aegerter P, Delorme G, Arnoult F, et al. Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. *The American Journal of Cardiology*. March 2010, 105(6): 888–894.
- [36] Salvi P, Grillo A, Marelli S, Gao L, Salvi L, Viecca M, et al. Aortic dilatation in Marfan syndrome: role of arterial stiffness and fibrillin-1 variants. *Journal of Hypertension*. January 2018, 36(1):77–84.
- [37] Fletcher AJ, Syed MBJ, Aitman TJ, Newby DE, and Walker NL. Inherited Thoracic Aortic Disease: New Insights and Translational Targets. *Circulation*. May 2020, 141(19):1570–1587.
- [38] Teixido-Tura G, Redheuil A, Rodríguez-Palomares J, Gutiérrez L, Sánchez V, Forteza A, et al. Aortic biomechanics by magnetic resonance: early markers of aortic disease in Marfan syndrome regardless of aortic dilatation? *International Journal of Cardiology*. January 2014, 171(1):56–61.
- [39] Colan SD, McElhinney DB, Crawford EC, Keane JF, and Lock JE. Validation and Re-Evaluation of a Discriminant Model Predicting Anatomic Suitability for Biventricular Repair in Neonates With Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. May 2006, 47(9):1858–1865.
- [40] Rutten DWE, Aarts-Janssen IJH, Kempers MJE, Reimer AG, Cate FEAU, Loeys BL, et al. Comparability of different Z-score equations for aortic root dimensions in children with Marfan syndrome. *Cardiology in the Young*. December 2021, 31(12):1962–1968.

- [41] Nollen GJ, Groenink M, Tijssen JGP, Van Der Wall EE, and Mulder BJM. Aortic stiffness and diameter predict progressive aortic dilatation in patients with Marfan syndrome. *European Heart Journal*. July 2004, 25(13):1146–1152.
- [42] Guala A, Teixidó-Tura G, Rodríguez-Palomares J, Ruiz-Muñoz A, Dux-Santoy L, Villalva N, et al. Proximal aorta longitudinal strain predicts aortic root dilation rate and aortic events in Marfan syndrome. *European Heart Journal*. July 2019, 40(25):2047–2055.
- [43] Bianchini E, Lønnebakken MT, Wohlfahrt P, Piskin S, Terentes-Printzios D, Alastruey J, et al. Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography for the Noninvasive Assessment of Arterial Aging: A Review by the VascAgeNet COST Action. *Journal of the American Heart Association*. May 2023, 12(10): e027414.
- [44] Prakash A, Adlakha H, Rabideau N, Hass CJ, Morris SA, Geva T, et al. Segmental Aortic Stiffness in Children and Young Adults With Connective Tissue Disorders: Relationships With Age, Aortic Size, Rate of Dilation, and Surgical Root Replacement. *Circulation*. August 2015, 132(7):595–602.
- [45] Mimoun L, Detaint D, Hamroun D, Arnoult F, Delorme G, Gautier M, et al. Dissection in Marfan syndrome: the importance of the descending aorta. *European Heart Journal*. February 2011, 32(4):443–449.
- [46] Tsamis A, Krawiec JT, and Vorp DA. Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review. *Journal of the Royal Society, Interface*. June 2013, 10(83):20121004.
- [47] Halloran BG, Davis VA, McManus BM, Lynch TG, and Baxter BT. Localization of aortic disease is associated with intrinsic differences in aortic structure. *The Journal of Surgical Research*. July 1995, 59(1):17–22.
- [48] Guala A, Teixido-Tura G, Dux-Santoy L, Granato C, Ruiz-Muñoz A, Valente F, et al. Decreased rotational flow and circumferential wall shear stress as early markers of descending aorta dilation in Marfan syndrome: a 4D flow CMR study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. October 2019, 21(1):63.

- [49] Lee RT and Kamm RD. Vascular mechanics for the cardiologist. *Journal of the American College of Cardiology*. May 1994, 23(6):1289–1295.
- [50] Franken R, Groenink M, de Waard V, Feenstra HMA, Scholte AJ, van den Berg MP, et al. Genotype impacts survival in Marfan syndrome. *European Heart Journal*. November 2016, 37(43):3285–3290.
- [51] Baudhuin LM, Kotzer KE, and Lagerstedt SA. Increased frequency of FBN1 truncating and splicing variants in Marfan syndrome patients with aortic events. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*. March 2015, 17(3):177–187.
- [52] Schrijver I, Liu W, Odom R, Brenn T, Oefner P, Furthmayr H, et al. Premature termination mutations in FBN1: distinct effects on differential allelic expression and on protein and clinical phenotypes. *American Journal of Human Genetics*. August 2002, 71(2):223–237.
- [53] Deiseroth A, Streese L, Köchli S, Wüst RS, Infanger D, Schmidt-Trucksäss A, et al. Exercise and Arterial Stiffness in the Elderly: A Combined Cross-Sectional and Randomized Controlled Trial (EXAMIN AGE). *Frontiers in Physiology*. 2019, 10:1119.
- [54] Gibson C, Nielsen C, Alex R, Cooper K, Farney M, Gaufin D, et al. Mild aerobic exercise blocks elastin fiber fragmentation and aortic dilatation in a mouse model of Marfan syndrome associated aortic aneurysm. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*. July 2017, 123(1):147–160.
- [55] Ware JE, Kosinski M, and Keller SD. *SF-12: How to score the SF-12 physical and mental health summary scales*, volume 3rd. Qualitymetric Incorporated, 1998. ISBN 978-1-891810-02-2.
- [56] Levine BD. $\dot{V}O_2$ max: what do we know, and what do we still need to know? *The Journal of Physiology*. January 2008, 586(1):25–34.
- [57] Vasan RS, Larson MG, and Levy D. Determinants of echocardiographic aortic root size. The Framingham Heart Study. *Circulation*. February 1995, 91(3):734–740.

- [58] Guala A, Tosello F, Leone D, Sabia L, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Multiscale mathematical modeling vs. the generalized transfer function approach for aortic pressure estimation: a comparison with invasive data. *Hypertension Research*. May 2019, 42(5):690–698.