

Diplomarbeit

**Kardiovaskuläre Parameter bei Patienten\*innen mit  
Loeys-Dietz-Syndrom  
eine retrospektive Analyse**

eingereicht von

**Arabella Atzlinger**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde,**

**Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie**

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. Daniela **Baumgartner**

Graz, 30. März 2026

## **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.*

*Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.*

*Graz, am 30. März 2026*

*Arabella Atzlinger eh.*

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Betreuerin, Frau Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Daniela Baumgartner, bedanken. Durch Ihre großartige Anleitung konnte ich meine ersten Schritte im wissenschaftlichen Arbeiten meistern und Einblicke in die medizinische Forschung erhalten. Neben Ihrer fachlichen Expertise und Ihrem Engagement konnte ich mich auch stets auf Ihre konstruktiven Ratschläge und Ihre Geduld verlassen. Durch Sie hatte ich zudem die Möglichkeit, meine Arbeit als Poster auf einem Kongress zu präsentieren, welches mit einem Preis ausgezeichnet wurde – eine Erfahrung, die ich nicht missen möchte.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Freund\*innen, die mich nicht nur durch diese Arbeit, sondern durch das gesamte Studium hindurch begleitet und bestärkt haben.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie und insbesondere bei meinem Ehemann für die stetige Unterstützung bedanken. Ihr seid mir immer mit aufmunternden Worten zur Seite gestanden und habt nie den Glauben an mich verloren.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Das Loeys-Dietz-Syndrom (LDS) ist eine seltene angeborene Bindegewebkrankheit. Ähnlich dem Marfan-Syndrom (MFS) ist sie mit aortalen Aneurysmen assoziiert. Die Abgrenzung zum Marfan-Syndrom ist wichtig, da Patient\*innen mit LDS entlang der gesamten Aorta und der mittelgroßen Arterien Aneurysmen entwickeln. Vaskuläre Komplikationen, arterielle und aortale Dissektionen und Rupturen, treten im jüngeren Patient\*innenalter und bei geringen Gefäßdurchmessern auf. Die frühzeitige blutdrucksenkende Therapie mit einem Sartan und/oder Betablocker und der rechtzeitige operative Aortenersatz können die lebensbedrohlichen Komplikationen verhindern.

**Methoden:** Die Arbeit beschäftigte sich mit dem Verlauf kardiovaskulärer Parameter bei Patient\*innen mit genetisch bestätigtem LDS, die an der klinischen Abteilung für pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz betreut wurden. Es erfolgte eine Analyse von nicht-invasiv, mittels semiautomatischer Software AortUS bestimmten Aortenelastizitätsparametern (Distensibilität, Stiffness Index  $\beta$ ) und der Vergleich dieser mit publizierten Kohorten (Patient\*innen mit MFS, gesunde Kontrollgruppe).

**Ergebnisse:** In der retrospektiven Studie wurden Daten von 12 Patient\*innen mit LDS (Typ-1 [n=1], Typ-2 [n=7] und Typ-3 [n=4]) erhoben. Das Follow-up betrug 0 bis 9 Jahre (Mdn=1,5 Jahre). Die meisten Patient\*innen (91,7%) wurden mit einem Sartan und/oder Betablocker therapiert. Bei vier Patient\*innen (33%) erfolgte eine Aortenwurzelersatzoperation (Alter: 7, 11, 16, 46 Jahre), bei zwei Patient\*innen war ein Aortenbogenersatz notwendig (Alter: 34, 48 Jahre) und eine Person musste zudem an der Aorta abdominalis operiert werden (Alter: 49 Jahre).

Entsprechend einer geringen Elastizität der Aorta zeigte die untersuchte Studienpopulation eine reduzierte Distensibilität und einen erhöhten Stiffness Index  $\beta$  der Aorta ascendens (Distensibilität: Mdn=36,1 kPa<sup>-3</sup>; Stiffness Index  $\beta$ : Mdn=4,9) und, insbesondere ein\*e Patient\*in mit LDS-Typ 1 und der Aorta descendens (Distensibilität: Mdn=47,7 kPa<sup>-3</sup>; Stiffness Index  $\beta$ : Mdn=3,6). Patient\*innen mit LDS-Typ 3 zeigten homogen mäßig reduzierte Elastizitäten, ähnlich der von

Patient\*innen mit Marfan-Syndrom, während Patient\*innen mit LDS-Typ 2 hochvariable Aortenelastizitätsparameter aufwiesen, die für eine variable Ausprägung der Krankheit sprechen.

Es bestand eine signifikante Korrelation der Elastizitätsparameter mit den aortalen Durchmessern. Die Durchmesser korrelierten negativ mit der Distensibilität und positiv mit dem Stiffness Index  $\beta$ , wobei im Verlauf ein Abfall der Distensibilität zeitlich vor einer messbaren Aortendilatation zu beobachten ist.

**Schlussfolgerung:** Die hochvariablen klinischen Verläufe der untersuchten Patient\*innen mit LDS erfordern eine multidisziplinäre, spezialisierte und gleichzeitig individuelle Betreuung.

Die Aortenelastizitätsparameter sind sensible und informative Parameter und können das individuelle Management von Patient\*innen mit LDS maßgebend unterstützen. Deren Bestimmung im klinischen Alltag kann zusätzliche Informationen als frühzeitige Marker der Krankheitsprogression liefern und Einblicke in das patient\*innenspezifische medikamentöse Therapieansprechen geben. Dadurch können Untersuchungsintervalle angepasst und Medikamentendosierungen gewählt werden. Außerdem können sie die Entscheidung zu einer operativen Intervention bei noch geringeren Durchmessern der Aorta unterstützen.

## Abstract

**Introduction:** The Loeys-Dietz syndrome (LDS) is a rare inherited disease of the connective tissue. Similar to the Marfan syndrome (MFS) it is associated with aortic aneurysms. It is important to distinguish it from Marfan syndrome because aneurysms in patients with LDS occur along the whole aorta and affect the medium-sized arteries. Vascular complications, such as rupture and dissection, occur at younger age and at smaller vessel diameters. Early initiation of drug therapy with a sartan and/or beta-blocker and timely elective surgical aortic replacement can reduce the life-threatening complications.

**Methodes:** This study evaluated course of cardiovascular parameters of patients with genetically confirmed LDS that were under medical care at the Clinical Division of Paediatric Cardiology at the Department of Paediatrics and Adolescent Medicine Graz. We analysed non-invasively determined aortic elastic properties using semiautomatic software AortUS and compared data with published cohorts (patients with MFS and healthy controls).

**Results:** In this retrospective study we evaluated 12 patients with LDS (type 1 [n=1], type 2 [n=7] and type 3 [n=4]). Follow-up was 0 to 9 years (mdn=1.5 years). Most patients (91,7%) received drug therapy with a sartan and/or beta-blocker. Four patients (33%) underwent aortic root replacement (age: 7, 11, 16, 46 years). Two additionally required replacement of the aortic arch (age: 34, 48 years) and, furthermore, one underwent replacement of abdominal aorta (age: 49 years). According to a low elasticity of the aorta study population showed reduced distensibility and increased stiffness index  $\beta$  of ascending (distensibility: mdn=36.1 kPa<sup>-3</sup>; stiffness index  $\beta$ : mdn=4.9) and, especially the patient with LDS type 1, of descending aorta (distensibility: mdn=47.7 kPa<sup>-3</sup>; stiffness index  $\beta$ : mdn=3.6). Patients with LDS type 3 showed homogeneously reduced elasticity, similar to patients with Marfan syndrome, while patients with LDS type 2 showed highly variable aortic elastic properties that indicated highly variable course of disease.

There was a significant correlation between aortic diameters and elasticity parameters. Diameters correlated negatively with distensibility and positively with stiffness index  $\beta$ , whereby during follow-up a decline in distensibility occurred before measurable dilatation of the aorta.

**Conclusion:** The highly variable courses of disease in patients with LDS require a multidisciplinary, specialised and at the same time individual management.

Aortic elastic properties are sensitive and informative parameters and can support individual management in patients with LDS decisively.

Determining these parameters in clinical practice gives additional information as early indicators of disease progression and provides insight into response to drug therapy. This would allow examination intervals to be adjusted and medication dosages to be adapted. Furthermore, they can support the decision to perform surgery at an early stage and in cases of small arterial diameters.

## **Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen**

- **7. Grazer Herzkreislaufwoche 2025**

Die Arbeit wurde als Abstract bei den 7. Grazer Herzkreislaufwochen 2025 unter dem Titel „Aortic Aneurysm and Reduced Aortic Elastic Properties in 12 Patients with Loeys–Dietz Syndrome“ eingereicht und im Rahmen der Posterpräsentation am 13.09.2025 vorgestellt. Eine Kopie des Posters ist im Anhang (Abbildung 17) beigelegt.

- **AG-Sitzung Linz**

Die Arbeit wurde als wissenschaftlicher Vortrag bei einer Tagung der kinder-kardiologischen Arbeitsgruppe der österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ) im April in Linz angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	IX
Abkürzungen und deren Erklärung .....	1
Abbildungsverzeichnis .....	4
Tabellenverzeichnis .....	5
1 Einleitung .....	6
1.1 Das Loeys-Dietz-Syndrom .....	6
1.2 Pathogenese .....	7
1.2.1 Genetik .....	7
1.2.2 TGF- $\beta$ Signalweg .....	8
1.3 Klinik .....	11
1.4 Differentialdiagnosen .....	12
1.4.1 Marfan-Syndrom .....	12
1.4.2 Shprintzen-Goldberg-Syndrom .....	13
1.4.3 Vasculäres Ehlers-Danlos-Syndrom .....	16
1.5 Diagnostik .....	16
1.6 Komplikationen und Mortalität .....	17
1.7 Notfälle und weitere Komplikationen .....	18
1.8 Bildgebende Untersuchungen .....	18
1.9 Therapie .....	19
1.9.1 Medikamentöse Therapie .....	19
1.9.2 Elektive Aortenersatzverfahren .....	19
1.9.3 Supportive Maßnahmen .....	23
1.9.4 Weitere therapeutische Maßnahmen .....	24
1.10 Begründung der Fragestellung .....	26
1.11 Zielsetzung .....	28
2 Material und Methoden .....	29
2.1 Studienpopulation .....	29
2.2 Datenerhebung .....	29
2.2.1 Aortenelastizitätsparameter .....	31
2.3 Datenquellen und -umgang .....	32
2.4 Statistische Auswertung .....	32

2.4.1	Darstellung der Studienpopulation und klinische Präsentation .....	33
2.4.2	Deskriptive Statistik.....	33
2.4.3	Verlauf der kardiovaskulären Parameter .....	33
2.4.4	Gruppenvergleich .....	34
2.4.5	Korrelationsanalyse .....	35
2.5	Ethikvotum .....	35
3	Ergebnisse .....	36
3.1	Studienpopulation .....	36
3.1.1	Klinische Präsentation .....	39
3.2	Deskriptive Statistik.....	41
3.3	Verlaufsdarstellung der kardiovaskulären Parameter .....	43
3.3.1	Einzelfallanalyse .....	54
3.4	Gruppenvergleich.....	65
3.5	Korrelationsanalyse .....	73
4	Diskussion .....	76
4.1	Antworten auf die Forschungsfragen.....	76
4.2	Vergleichende Erläuterungen.....	77
4.3	Schlussfolgerungen .....	83
4.4	Kritische Reflexion und Limitationen .....	84
4.5	Implikationen für Theorie und Praxis .....	85
4.6	Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten.....	86
5	Literaturverzeichnis .....	88
6	Anhang .....	95

## Abkürzungen und deren Erklärung

A.	Arteria
AA	Aorta ascendens
aAD	abdominelle Aorta descendens
AB	Aortenbulbus
AD	Aorta descendens
AD	autosomal dominant
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom
AD-E	operativer Ersatz der Aorta descendens
AINS	Aortenklappeninsuffizienz
AMS	Arteria mesenterica superior
AR	autosomal rezessiv
art.	arteriell
ASD	Atriumseptumdefekt
BB	Betablocker
BMI	Body-Mass-Index
CT	Computer-Tomographie
CTGF	connective tissue growth factor
Dist. AA	Distensibilität der Aorta ascendens
Dist. AD	Disensibilität der abdominalen Aorta descendens
dRR	diastolischer Blutdruck
EDS	Ehlers-Danlos-Syndrom
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
EMT	epithelial-mesenchymale Transition
EndMT	endothelial-mesenchymale Transition
ESC/ESH	European Society of Cardiology/European Society of Hypertension
EZM	extrazelluläre Matrix
<i>FBN1</i>	kodierendes Gen für Fibrillin-1
FET	Frozen-Elephant Trunk
FS	fraktionelle Verkürzung; engl. Fractional shortening
FUP	Follow-up

GI	Gastrointestinal
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HTAD	engl. hereditary thoracic aortic disease
HWS	Halswirbelsäule
IPO8	Importin 8
<i>IPO8</i>	kodierendes Gene für Importin-8
ISCV	IntelliSpace Cardiovascular (Bildverwaltungsprogramm)
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
KM	Kontrastmittel
KOF	Körperoberfläche
LDS	Loeys-Dietz-Syndrom
Mdn	Median
MFS	Marfan-Syndrom
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
$\mu$	Mittelwert
n	Anzahl
P25	25. Perzentile
P75	75. Perzentile
P./Pat.	Patient*in
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PSY	psychiatrisch
S	Sartan
SGS	Shprintzen-Goldberg-Syndrom
SI $\beta$ AA	Stiffness Index $\beta$ der Aorta ascendens
SI $\beta$ AD	Stiffness Index $\beta$ der Aorta descendens
SKI	Sloan-Kettering Institute Protoonkogen
<i>SMAD2</i>	kodierendes Gen für Mothers against decapentaplegic homolog 2
SMAD2	Mothers against decapentaplegic homolog 2
<i>SMAD3</i>	kodierendes Gen für Mothers against decapentaplegic homolog 3
SMAD3	Mothers against decapentaplegic homolog 3
SPSS	Statistik Software
sRR	systolischer Blutdruck

St. p.	Status post
$\sigma$	Standardabweichung
tAD	thorakale Aorta descendens
<i>TGFB2</i>	kodierendes Gen für Transforming Growth Factor $\beta$ 2
<i>TGFB3</i>	kodierendes Gen für Transforming Growth Factor $\beta$ 3
<i>TGFBR1</i>	kodierendes Gen für Transforming Growth Factor $\beta$ - Rezeptor 1
<i>TGFBR2</i>	kodierendes Gen für Transforming Growth Factor $\beta$ - Rezeptor 2
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor $\beta$
TGF $\beta$ 1	Transforming Growth Factor $\beta$ 1
TGF $\beta$ 2	Transforming Growth Factor $\beta$ 2
TGF $\beta$ 3	Transforming Growth Factor $\beta$ 3
TGF $\beta$ R1	Transforming Growth Factor $\beta$ -Rezeptor 1
TGF $\beta$ R2	Transforming Growth Factor $\beta$ -Rezeptor 2
TRINS	Trikuspidalinsuffizienz
TTE	transthorakale Echokardiographie
TVT	tiefe Beinvenenthrombose
U	Untersuchung
Z-AA	Z-Score der Aorta ascendens
Z-AB	Z-Score des Aortenbulbus

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienpopulation.....	37
Abbildung 2: Patient*innenverteilung.....	43
Abbildung 3: Verlauf der aortalen Parameter .....	49
Abbildung 4: Verlauf der Aortenelastizitätsparameter.....	53
Abbildung 5: Einzelfallanalyse – Patientin 1 .....	55
Abbildung 6: Einzelfallanalyse – Patientin 4.....	56
Abbildung 7: Einzelfallanalyse – Patient 10.....	57
Abbildung 8: Einzelfallanalyse – Patientin 11 .....	59
Abbildung 9: Einzelfallanalyse – Patient*innen mit LDS-Typ 2 – Teil 1.....	62
Abbildung 10: Einzelfallanalyse – Patient*innen mit LDS-Typ 2 – Teil 2.....	63
Abbildung 11: Einzelfallanalyse – Patient*innen mit LDS-Typ 3 .....	64
Abbildung 12: LDS-Subtypen im Vergleich mit MFS und einer gesunden Kontrollgruppe.....	72
Abbildung 13: Korrelationen .....	73
Abbildung 14: Schematische Darstellung Aortenwurzelersatzverfahren nach David .....	97
Abbildung 15: Schematische Darstellung Aortenwurzelersatzverfahren nach Bentall-de Bono .....	98
Abbildung 16: Schematische Darstellung FET-Verfahren.....	98
Abbildung 17: Aortic Aneurysm and Reduced Aortic Elastic Properties in 12 Patients with Loeys–Dietz Syndrome - Poster.....	100

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: LDS-Subtypen - Überblick .....	9
Tabelle 2: Gegenüberstellung MFS, LDS und SGS .....	15
Tabelle 3: Überblick über die Patient*innencharakteristik .....	38
Tabelle 4: Klinische Präsentation der Studienpopulation .....	40
Tabelle 5: Deskriptive Statistik der relevanten kardiovaskulären Parameter - Teil 1 .....	42
Tabelle 6: Deskriptive Statistik der relevanten kardiovaskulären Parameter - Teil 2 .....	42
Tabelle 7: Deskriptive Statistik der allgemeinen kardiovaskulären Parameter im Verlauf .....	45
Tabelle 8: Blutdruckreferenzwerte bei Erwachsenen .....	46
Tabelle 9: Deskriptive Statistik der aortalen Parameter im Verlauf .....	48
Tabelle 10: Deskriptive Statistik der Aortenelastizitätsparameter im Verlauf .....	51
Tabelle 11: Gruppenvergleich nach Geschlecht .....	65
Tabelle 12: Gruppenvergleich nach Alter .....	67
Tabelle 13: Gruppenvergleich nach LDS-Typ .....	68
Tabelle 14: Vergleich von Patient*innen mit LDS, MFS und einer gesunden Kontrollgruppe .....	70
Tabelle 15: Korrelationsanalyse .....	74
Tabelle 16: Korrelationen kardiovaskulärer Parameter zu Alter und medikamentöser Therapie .....	75
Tabelle 17: Überblick über die EDS-Subtypen .....	96
Tabelle 18: Formelsammlung .....	97
Tabelle 19: Normwerte der Aortenelastizitätsparameter .....	99

# 1 Einleitung

Ein Aortenaneurysma ist definiert als eine Aussackung der Aortenwand und kann alle Abschnitte der Aorta betreffen. Besonders bei fortgeschrittenen Aneurysmen droht eine mit einer hohen Mortalität einhergehende Aortendissektion oder -ruptur. Ursachen für Aneurysmen sind vielfältig, darunter fallen Hypertonie, Atherosklerose, degenerative Aortopathien, angeborene und erworbene Erkrankungen, traumatische Verletzungen der Aorta und eine Gruppe von Erkrankungen, die unter genetische Aortopathien zusammengefasst werden.(1)

Die genetischen Aortopathien, abgekürzt mit HTAD für die englische Bezeichnung „hereditary thoracic aortic disease“, lassen sich in syndromale und nicht syndromale Aortopathien einteilen. Letztere werden als „familiäre thorakale Aortenaneurysmen oder -dissektionen“ zusammengefasst. Die syndromalen genetischen Aortopathie gehen mit extra-aortalen Symptomen einher und betreffen viele Organsysteme. Zu dieser auch genetische Aortensyndrome genannten Krankheitsgruppe zählen das Marfan-Syndrom, das vaskuläre Ehlers-Danlos-Syndrom und das Loeys-Dietz-Syndrom.(2)

## 1.1 Das Loeys-Dietz-Syndrom

Das Loeys-Dietz-Syndrom (LDS) ist eine genetische Krankheit des Bindegewebes, benannt nach ihren Erstbeschreibern, dem belgischen Genetiker Bart L. Loeys und dem US-amerikanischen Genetiker und Kinderkardiologen Harry C. Dietz.(3) Sie berichteten 2005 von einem neuen Aortenaneurysma-Syndrom, charakterisiert durch einen weiten Augenabstand (Hypertelorismus), ein gespaltenes Gaumenzäpfchen (Uvula bifida) oder eine Gaumenspalte (Palatoschisis), gewundene Arterien (arterielle Tortuosität) und Aneurysmen sowie Dissektionen insbesondere der Aorta ascendens.(4) Die Symptome gelten heute noch als die vier Hauptmerkmale des LDS, da die Kombination aus diesen Zeichen für andere Bindegewebekrankheiten unüblich ist.(5)

Die beiden Genetiker beschrieben zehn Familien mit heterozygoten Mutationen in den Genen *TGFBR1* oder *TGFBR2*, die mit einer Vielzahl an Veränderungen der

kardiovaskulären, kraniofazialen, neurokognitiven und skelettalen Entwicklung einhergehen.(4)

Ursprünglich wurden zwei Unterformen des LDS definiert. Unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation erfolgte die Unterteilung anhand der vorherrschenden klinischen Symptomatik. Das LDS-Typ 1 war charakterisiert durch die kraniofaziale Beteiligung, wie das Vorliegen einer Gaumenspalte, einer Kraniosynosthose oder eines Hypertelorismus. LDS-Typ 2 wurde definiert durch das Fehlen der kraniofazialen Symptome und durch das überwiegende Vorliegen von kutanen Symptomen. Typische Symptome sind Neigung zu Hämatomen, atrophe Narbenbildung, lichtdurchlässige und/oder samtige Haut, Überbeweglichkeit der Gelenke und Rupturen der inneren Organe.(6)

Durch die zunehmenden Beschreibungen von Fällen mit LDS und die Entdeckung weiterer involvierter Gene wurde das Wissen über die Krankheit und die vielfältige Symptomatik kontinuierlich größer.

In Anbetracht dessen, dass das Hauptproblem der Patient\*innen die vaskuläre Beteiligung darstellt, wurde 2014 eine neue Einteilung unabhängig vom Ausprägungsgrad der systemischen Manifestationen etabliert. Die Klassifikation richtet sich nach den betroffenen Genen, die zur Krankheit führen.(7)

## **1.2 Pathogenese**

Die Pathogenese des LDS ist nicht vollständig geklärt. Nachstehend wird auf einzelne entdeckte Komponenten eingegangen.

### **1.2.1 Genetik**

Bisher wurden sechs Gene (*TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3*, *TGFB2*, *TGFB3* und *SMAD2*) identifiziert, deren heterozygote Mutationen das LDS verursachen und anhand derer man heute die Subtypen LDS-Typ 1-6 definiert.(5) All diesen Genen ist gemein, dass sie für Komponenten des TGF- $\beta$  Signalwegs kodieren. Die Gene *TGFBR1* und 2 kodieren für Rezeptoren, *TGFB2* und 3 für Liganden und *SMAD2* und 3 für nachgestellte Effektoren.(8,9)

Im Jahr 2021 wurde eine homozygote Mutation eines weiteren Gens, *IPO8*, beschrieben, die ebenso zum Erscheinungsbild eines LDS führt und als siebter Subtyp, auch IPO8-assoziiertes LDS genannt, gesehen werden kann. Über die

Rolle des durch dieses Gen kodierte Importin 8 liegt derzeit ein limitiertes Wissen vor. Es scheint jedoch ebenso wie die SMAD-Komponenten im TGF- $\beta$  Signalweg zu fungieren.(10)

Tabelle 1 zeigt einen Überblick über die bisher beschriebenen Gene und die Häufigkeitsverteilung der Subtypen.

### 1.2.2 TGF- $\beta$ Signalweg

Der Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ist ein Zytokin mit multiplen Funktionen und wird von nahezu allen Geweben und Zellen exprimiert. Die drei bekannten Isoformen, TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ 2 und TGF $\beta$ 3, kodiert durch die gleichnamigen Gene *TGFB1*, *TGFB2* und *TGFB3*, binden an die Rezeptoren, TGF- $\beta$ -Rezeptor 1 und 2 (TGF $\beta$ R1 und TGF $\beta$ R2), kodiert durch die gleichnamigen Gene *TGFBR1* und *TGFBR2*. Dabei bindet das Zytokin TGF $\beta$ 2 an beide Rezeptoren mit gleicher Affinität, während TGF $\beta$ 1 und TGF $\beta$ 3 aufgrund einer höheren Affinität zu TGF $\beta$ R2 diesen Rezeptor bevorzugt binden.(11)

TGF $\beta$ R1 und TGF $\beta$ R2 sind transmembranöse Serin-Threonin-Kinase-Rezeptoren. Durch die Bindung der TGF- $\beta$ -Zytokine an den TGF $\beta$ R2 kommt es zur Rekrutierung und Komplexbildung mit TGF $\beta$ R1. Dabei wird TGF $\beta$ R1 phosphoryliert und aktiviert. Durch die Aktivierung im Sinne einer Konformationsänderung des intrazellulären Anteils des Rezeptors löst sich ein Inhibitor und aktiviert intrazelluläre Übertragungswege.(11)

Die Effektoren, sogenannte Rezeptor-aktivierte-SMADs, kurz R-SMADs, befinden sich im Zytoplasma und binden über ein Adapterprotein an die freigewordene Bindungsstelle des TGF $\beta$ R1. Zu den SMADs zählen unter anderem die Proteine Mothers against decapentaplegic homolog 2 (SMAD2) und Mothers against decapentaplegic homolog 3 (SMAD3), kodiert durch die Gene *SMAD2* und *SMAD3*. Bei Bindung an den Rezeptor werden die SMADs phosphoryliert und bilden Homooligomere mit gleichen SMADs oder Heterooligomere mit anderen SMADs. Die Oligomere variieren in ihrer Funktion. Gemein ist ihnen, dass sie nach Translokation in den Zellkern die Transkription der Zielgene regulieren.(11)

Subtyp	Erstbeschreibung	Häufigkeit	Gen	Genlocus	Erbgang	Bemerkung
LDS-Typ 1	2005(4)/2006(6)	20-25%	<i>TGFBR1</i>	Chromosom 9 (9q22.33) (12)	AD	Schwerwiegender Phänotyp; Phänotyp entspricht LDS-Typ 2
LDS-Typ 2	2005(4)/2006(6)	55-60%	<i>TGFBR2</i>	Chromosom 3 (3p24.1) (13)	AD	häufigster Subtyp; schwerwiegender Phänotyp; Phänotyp entspricht LDS-Typ 1
LDS-Typ 3	2011(14)	5-10%	<i>SMAD3</i>	Chromosom 15 (15q22.33) (15)	AD	Schweregrad der Aortopathie entsprechend LDS-Typ 1 und 2; starke Prädisposition für Osteoarthritis
LDS-Typ 4	2012(8,16)	5-10%	<i>TGFB2</i>	Chromosom 1 (1q41) (17)	AD	Schweregrad systemischer Zeichen möglicherweise geringer, stärkere Ähnlichkeit zu Marfan- Syndrom
LDS-Typ 5	2015(9)	1-5%	<i>TGFB3</i>	Chromosom 14 (14q24.3) (18)	AD	mildeste Form des LDS
LDS-Typ 6	2018(19)/2019(20)	1-5%	<i>SMAD2</i>	Chromosom 18 (18q21.1) (21)	AD	variable kardiovaskuläre Phänotypen inkl. kongenitale Herzfehler
LDS-Typ 7	2021(10)	1%	<i>IPO8</i>	Chromosom 12 (12p11.21) (22)	AR	sehr schwerwiegende Aneurysmen im jungen Alter, keine Dissektionen beschrieben
Mutation unbekannt		5-10%	?	?	?	können keinem der oben genannten Gene/Subtypen zugeordnet werden

**Tabelle 1: LDS-Subtypen - Überblick**

Adaptiert nach GeneReviews – Loeys-Dietz Syndrome.(23) AD: autosomal dominante Vererbung; AR: autosomal rezessive Vererbung; ?: unbekannt.

## **Physiologische Rolle des TGF- $\beta$ Signalwegs**

Der TGF- $\beta$  Signalweg spielt eine wichtige Rolle während der embryonalen Entwicklung. TGF- $\beta$  fördert die Hämatopoese, Vaskulogenese, die Chondrogenese und die Differenzierung von glatter Muskulatur. Es wirkt hemmend auf die Bildung von Knochen, Skelettmuskulatur und Adipozyten.(11)

TGF- $\beta$ , insbesondere die Isoform TGF $\beta$ 3, ist ein hochpotenter Induktor der epithelial-mesenchymalen Transition (EMT) und spielt eine entscheidende Rolle in der Fusion der Gaumenplatten. Weiters beeinflusst vor allem die Isoform TGF $\beta$ 2 die endothelial-mesenchymale Transition (EndMT), die unter anderem für die Herzklappenentwicklung und die Entwicklung der Koronarien von großer Bedeutung ist. Dadurch und durch den Einfluss auf die Apoptose wird eine korrekte Histogenese und Organogenese gewährleistet.

Der TGF- $\beta$  Signalweg beeinflusst die Wundheilung durch Förderung der Inflammation, der Angiogenese, der Reepithelialisierung und der Fibroblastenaktivierung. Die Gewebemöostase wird durch generelle Proliferationshemmung und Apoptoseförderung beeinflusst.(11)

TGF- $\beta$  wirkt hemmend auf eine Vielzahl an immunkompetenten Zellen und dämpft damit die Immunreaktion, gleichzeitig wirkt es fördernd auf immunsuppressive Zellen und wird daher als ein starkes immunsuppressives Zytokin betrachtet.(11)

## **Pathologie des TGF- $\beta$ Signalwegs**

Im Mausmodell zeigte sich eine generelle embryonale Letalität bei homozygoten Loss-of-Function-Mutationen in den Genen *TGFBR1* und *TGFBR2* aufgrund fehlerhafter Hämatopoese und Vaskulogenese im Dottersack.(11)

Mutationen der verschiedenen TGF- $\beta$ -Isoformen zeigten unterschiedliche Phänotypen bei Mäusen. *TGFB1*-Knockout-Mäuse zeigten abseits von Veränderungen der Hämatopoese und Vaskulogenese im Dottersack keine groben phänotypischen Veränderungen. *TGFB2*-Knockout-Mäuse hingegen zeigten eine perinatale Sterblichkeit aufgrund einer Vielzahl an Entwicklungsdefekten unter anderem an Herz, Lunge, Knochen und kraniofazialen Strukturen. *TGFB3*-Knockout-Mäuse verendeten ebenso zeitnah nach der Geburt, zeigten jedoch

kaum Entwicklungsdefekte außer einer Gaumenspalte und einer abnormen Lungenentwicklung.(11)

Loss-of-Function-Mutationen einzelner Komponenten der TGF- $\beta$  Signalübertragung können beim Menschen zur Entstehung des Loeys-Dietz-Syndroms führen. Histologische und ultrastrukturelle Analysen der Aortenwand von Patient\*innen mit einer Mutation des Gens *TGFBR2* zeigten den Verlust der Mikroarchitektur der elastischen Fasern in der Gefäßmedia, beschrieben als Verlust der Verbindung zwischen glatter Muskulatur und in dieser eingelagertem Elastin.(4) In dermalen Fibroblasten von Patient\*innen mit LDS konnten abnorme Ablagerungen von extrazellulärem Kollagen und Elastin nachgewiesen werden. In aortalem Gewebe wurde eine vermehrte Ansammlung von Kollagen und eine vermehrte Expression von CTGF (connective tissue growth factor) sowie eine erhöhte Aktivität von nicht-mutierten TGF- $\beta$  Signalübertragungskomponenten gefunden. Daraus wurde geschlossen, dass sowohl die primäre Downregulierung als auch die kompensatorische Hochregulierung der TGF- $\beta$  Signalübertragung für die Anomalien des LDS verantwortlich sind.(11) Die Hypothese wird auch durch den immunhistochemischen Nachweis von erhöhtem phosphorylierten SMAD2 gestützt.(4)

### **1.3 Klinik**

Wie eingangs erwähnt wird das Loeys-Dietz-Syndrom durch die Hauptmerkmale Hypertelorismus, Uvula bifida oder Gaumenspalte und Gefäßanomalien beschrieben.(5) Die typischen vaskulären Merkmale sind das Aortenaneurysma mit den gefürchteten Komplikationen der Dissektion oder Ruptur und das Vorliegen von geschlängelten Arterien, einer arteriellen Tortuosität.(24)

Die Aneurysmen können entlang der gesamten Aorta auftreten wie auch abseits dieser. Besonders häufig sind die A. carotis, die A. subclavia und intrakranielle Gefäße betroffen. Die arterielle Tortuosität tritt insbesondere, jedoch nicht ausschließlich, in der A. vertebralis auf.(24)

Neben diesen Symptomen geht das LDS mit einer Vielzahl weiterer Merkmale einher, die klinisch einen Hinweis auf das Vorliegen eines LDS geben können. Zu

den kardialen Symptomen zählen Mitralklappenprolaps, persistierender Ductus arteriosus und Vorhofseptumdefekt.(25)

Skelettal werden Dolichostenomelie (lange, schmale Extremitäten), Arachnodaktylie (überproportional lange, dünne Finger und Zehen), überstreckbare Gelenke und Wirbelsäulenveränderungen beobachtet. Weiters sind Thoraxdeformitäten und Fußfehlstellungen sowie eine erhöhte Inzidenz von Osteoporose beschrieben.(25)

Den Kopf- und Gesichtsbereich betreffend treten neben Hypertelorismus, Uvula bifida oder Gaumenspalte auch Fehlbildungen bzw. Deformationen des Schädelsknochens im Sinne einer Kraniosynostose auf. Insbesondere wird aufgrund einer frühzeitigen Verknöcherung der sagittalen Schädelnähte ein Dolichocephalie (lange, schmale Kopfform) beschrieben. Weiters werden eine Retrognathie (Rückverlagerung des Kiefers im Verhältnis zur Schädelbasis) und Zahnfehlstellungen beobachtet. Okuläre Befunde beinhalten Myopie, Strabismus und eine Blauverfärbung der Skleren.(26,27)

Dermatologische Zeichen sind elastische, samtige und transparente Haut, eine erhöhte Neigung zu Hämatomen und dystrophe Narbenbildung. Inguinal- und Nabelhernien sind gehäuft beschrieben.(23)

Weiters sind Allergien und entzündliche Erkrankungen mit dem LDS assoziiert. Hierbei sind Lebensmittel- und saisonale Allergien, Ekzeme, Asthma bronchiale, allergische Rhinitis und eosinophile Gastroduodenitis zu erwähnen.(23)

## **1.4 Differentialdiagnosen**

Die Symptomatik des Loeys-Dietz-Syndroms überschneidet sich mit anderen Bindegewebekrankheiten. Insbesondere sind dabei das bekanntere Marfan-Syndrom (MFS), das Shprintzen-Goldberg-Syndrom (SGS) und das vaskuläre Ehlers-Danlos-Syndrom (vEDS) zu erwähnen.(23)

### **1.4.1 Marfan-Syndrom**

Das Marfan-Syndrom (MFS) ist eine genetische Bindegewebekrankheit, die durch eine Vielzahl an Mutationen des *FBN1*-Gens verursacht wird und mit einer Prävalenz von 1-2 pro 10.000 Einwohner deutlich häufiger als das LDS ist. In bis

zu 75% der Fälle folgt das MFS einer autosomal-dominanten Vererbung, in 25% tritt es sporadisch auf.(28,29)

Das *FBN1*-Gen kodiert für das Protein Fibrillin-1, welches ein Hauptstrukturprotein der Mikrofibrillen der extrazellulären Matrix (EZM) darstellt. Die durch die Mutation verursachte dysfunktionale Proteinbildung führt zu einer Schwächung der EZM. Weiters wird Fibrillin-1 eine funktionelle Rolle im TGF- $\beta$ -Signalweg zugeschrieben.(30)

Die Kardinalsymptome des MFS betreffen das kardiovaskuläre System, die Augen und das Skelettsystem.

Im Fokus stehen kardiovaskulär das Aortenaneurysma, einhergehend mit dem Risiko der Dissektion oder Ruptur, und Klappenvitien, insbesondere die Aorteninsuffizienz durch eine Erweiterung der Aorta und die Mitralinsuffizienz aufgrund eines Mitralklappenprolaps.(31)

Mehr als die Hälfte der Marfan-Patient\*innen zeigen okuläre Auffälligkeiten. Neben der häufig beschriebenen Myopie gilt die Ektopia lentis als ein spezifisches Merkmal des MFS.(29) Die Subluxation oder Luxation der Linse wird meist nach oben und temporal beschrieben und zeigt, dass die systemische Bindegewebekrankheit auch den Aufhängeapparat, den Ziliarkörper der Linse betrifft.(32) Seltener treten Dismorphien der Kornea, Netzhautablösungen oder ein Glaukom auf.(29)

Der typische Habitus entwickelt sich häufig bereits im Kindesalter und zeigt sich in der Wachstumsphase rasch progredient. Er ist charakterisiert durch eine Dolichostenomelie und eine Arachnodaktylie. Bei über 50% der Patient\*innen liegen weiters Thoraxdefomitäten, Skoliose und überbewegliche Gelenke vor.(28,29)

#### **1.4.2 Shprintzen-Goldberg-Syndrom**

Das Shprintzen-Goldberg-Syndrom (SGS) ist ebenso eine genetische Bindegewebekrankheit. Es handelt sich um eine sehr seltene Krankheit mit unbekannter Prävalenz. Dem Syndrom liegen Mutationen im Gen *SKI* zugrunde, welche autosomal dominant vererbt werden und meist sporadisch auftreten. Daraus lässt sich schließen, dass die Mutationen entweder de novo auftreten oder seltener, dass bei einem der Elternteile ein Keimbahnmosaik vorliegt.(33)

*SKI*, genauer *Sloan-Kettering Institute Protoonkogen*, kodiert für das gleichnamige Protein.(34) Dem Protein wird eine suppressive Wirkung auf den TGF- $\beta$  Signalweg zugeschrieben, es spielt möglicherweise eine Rolle in der Entwicklung des Neuralrohres und in der Muskeldifferenzierung.(35)

Das SGS geht typischerweise mit einer Entwicklungsverzögerung und einer milden bis moderaten geistigen Behinderung einher. Charakteristisch ist ebenso eine Kraniosynostose. Diese kann alle, mehrere oder einzelne Schädelnähte betreffen. Die betroffenen Nähte sind häufig bereits bei der Geburt verknöchert.

Weitere Merkmale das Gesicht und den Schädel betreffend sind Hypertelorismus, Exophthalmus (hervortretender Augenbulbus), Mikrognathie (kleiner Unterkiefer) und tiefsitzende, nach posterior rotierte Ohren. Beugekontrakturen einzelner Finger, Arachnodaktylie, Thoraxdeformitäten, Skoliose und Klumpfüße werden ebenso beschrieben.(25)

Eine Aortenwurzeldilatation weisen lediglich manche Patient\*innen auf.(33)

Tabelle 2 zeigt eine Gegenüberstellung typischer klinischer Merkmale des MFS, des LDS und des SGS.(23)

Merkmal	MFS	LDS						SGS
	<i>FBN1</i>	<i>TGFBR1/ TGFBR2</i>	<i>SMAD3</i>	<i>TGFB2</i>	<i>TGFB3</i>	<i>SMAD2</i>	<i>IPO8</i>	<i>SKI</i>
Entwicklungsstörung	-	-	-	-	-	-	+	++
Ektopia lentis	+++	-	-	-	-	-	-	-
Gaumenspalte/ Uvula bifida	-	++	+	+	+	+	+	+
Hypertelorismus	-	++	+	+	+	+	++	++
Kraniosynostose	-	++	+	-	-	-	-	+++
Hochwuchs	+++	+	+	++	+	+	-	+
Arachnodactylie	+++	++	+	+	+	+	++	++
Thoraxdeformität	++	++	++	++	+	+	++	++
Klumpfuß	-	++	+	++	+	-	+	+
Osteoarthritis	+	+	+++	+	+	+	?	-
Aortenwurzelaneurysma	+++	++	++	++	+	+	+++	+
arterielle Aneurysmen	-	++	+	+	+	+	++	+
arterielle Tortuosität	-	++	++	+	+	+	+	+
frühzeitige Aortendissektion	+	+++	++	+	+	+	-	-
bikuspide Aortenklappe	-	++	+	+	+	+	+	+
Mitralklappeninsuffizienz	++	+	+	++	+	+	+	+
Striae	++	+	+	+	+	+	+	+
Duraektasie	+	+	+	+	-	-	?	+

**Tabelle 2: Gegenüberstellung MFS, LDS und SGS**

Überblick über typische klinische Merkmale von Patient\*innen mit MFS, LDS und SGS.

+ / ++ / +++: leicht/mäßig/stark gehäuftes Vorkommen; -: Merkmal tritt entsprechend der Prävalenz in der Normalbevölkerung auf; ?: nicht beschrieben.

entnommen aus GeneReviews – Loeys-Dietz Syndrome, Kapitel: „Differential Diagnosis“(23).

### **1.4.3 Vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom**

Das Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS) umfasst eine Vielzahl von Bindegeweberkrankheiten, die eine starke klinische und genetische Variabilität aufweisen.(36) Gemein ist ihnen eine Veränderung im Kollagen. Die derzeitige Einteilung in fünf Gruppen erfolgt anhand des Pathomechanismus, der zur Kollagenveränderung führt. Zudem werden 13 Subtypen anhand des zugrundeliegenden Gens und der klinischen Manifestation klassifiziert (siehe Anhang Tabelle 17). Bisher sind 19 Gene bekannt, bei denen eine Mutation zum EDS führen kann.(30,37)

Das breite klinische Spektrum betrifft Pathologien der Haut, Bänder und Gelenke, Blutgefäße und inneren Organe. Die häufigsten beschriebenen Symptome sind überstreckbare Gelenke, elastische Haut und Gewebebrüchigkeit. Aortenaneurysmen werden bei rund einem Viertel der Patient\*innen beobachtet.(30)

Die zwei häufigsten Subtypen sind das klassische und das hypermobile EDS. Sie machen gemeinsam 90% der Fälle aus. Der dritthäufigste Subtyp, das vaskuläre EDS liegt in 5% der Fälle vor. Besonders das vaskuläre EDS ist als Differentialdiagnose des Loeys-Dietz-Syndroms zu beachten und ist mit Arterien- und Hohlorganrupturen assoziiert.(30) Die arteriellen Rupturen treten im jungen Alter und unabhängig vom Vorhandensein von Aneurysmen auf und betreffen besonders die mittelgroßen abdominalen Gefäße. Aortenaneurysmen sind in einigen Fällen beschrieben.(30,37)

## **1.5 Diagnostik**

Bisher wurden keine einheitlichen Diagnosekriterien für das Loeys-Dietz-Syndrom veröffentlicht. Die Diagnose des LDS erfolgt anhand des klinischen Verdachtes und wird mittels molekulargenetischer Mutationsanalyse bestätigt.(23)

Der Verdacht sollte gestellt werden, wenn Patient\*innen sich mit oben genannten klinischen Merkmalen des Loeys-Dietz-Syndroms präsentieren. Besonders beim Vorliegen von Dilatationen und Dissektion der Aorta oder anderer arterieller Gefäße oder bei positiver Familienanamnese, sollte eine genetische Diagnostik erfolgen. Das Fehlen einer positiven Familienanamnese schließt das Vorliegen eines LDS nicht aus, da 75% der Mutationen de novo auftreten.(23)

Die gezielte molekulargenetische Testung erfolgt mittels Multigenpanels. Voraussetzung dafür ist, dass aufgrund der klinischen Erscheinung bereits eine Vermutung besteht, welche Gene involviert sind. In aller Regel wird eine Gruppe von Genen, die in Kombination mit aneurysmatischen Erkrankungen stehen, darunter die für LDS verantwortlichen Gene, untersucht. Alternativ oder gegebenenfalls zusätzlich kann eine Exomtestung durchgeführt werden. Dabei werden sämtliche proteinkodierenden Gene molekulargenetisch analysiert.(23)

Auch wenn derzeit keine einheitlichen Diagnosekriterien vorhanden sind, lässt sich eine Diagnose stellen, wenn eine monoallelische pathogene Variante der Gene *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3*, *TGFB2*, *TGFB3* oder *SMAD2* oder eine biallelische pathogene Variante des Gens *IPO8* vorliegt. Zusätzlich sollten mit dem LDS assoziierte Symptome wie oben beschrieben oder eine positive Familienanamnese vorliegen.(23)

## **1.6 Komplikationen und Mortalität**

Unter der Vielzahl an klinischen Merkmalen wird der kardiovaskulären Beteiligung die Hauptquelle für Morbidität und frühzeitige Mortalität zugeschrieben. LDS geht mit einer erhöhten Prävalenz von Aortenaneurysmen einher, insbesondere aber nicht ausschließlich auf Höhe der Sinus Valsalvae. Sie stellen ein hohes Risiko für Dissektionen und Rupturen dar.

Im Vergleich zu anderen aneurysmatischen Erkrankungen treten die lebensbedrohlichen Komplikationen bereits im jüngeren Patient\*innenalter und bei noch geringeren Durchmessern der Aorta auf.(4,38) Wichtig ist auch, dass sich die Neigung zu Aneurysmen nicht auf die Aortenwurzel beschränkt, sodass häufig auch Aortenaneurysmen distal der Aortenwurzel und nicht-aortale Aneurysmen beschrieben werden.(30)

Ursprünglich lag das durchschnittliche Alter zum Todeszeitpunkt bei 26 Jahren. Als Haupttodesursachen sind hierbei an erster Stelle Dissektionen der thorakalen Aorta zu nennen, gefolgt von Dissektionen der abdominellen Aorta und cerebralen Blutungen.(6)

## **1.7 Notfälle und weitere Komplikationen**

Weitere Komplikationen, die zur lebensbedrohlichen Situation werden können und bei Patient\*innen mit LDS beschrieben wurden, sind der spontane Pneumothorax und, wenn auch nur selten vorkommend, spontane Rupturen des Darmes und der Milz.(5,30)

Die Netzhautablösung gilt ebenso als ein mit dem LDS assoziierter Notfall. Wenn auch nicht lebensbedrohlich, führt sie unbemerkt und unbehandelt zur irreversiblen Blindheit des betroffenen Auges.(5)

## **1.8 Bildgebende Untersuchungen**

Besonders aufgrund der vaskulären Komplikationen müssen Patient\*innen mit LDS engmaschig überwacht werden.

Sechs Monate nach der initialen transthorakalen Echokardiographie (TTE) zur Erfassung der Durchmesser des Aortenbulbus, der Aorta ascendens und descendens soll eine Verlaufskontrolle stattfinden. Zeigen sich die Aortendurchmesser über diese Zeit stabil, können die weiteren Verlaufskontrollen jährlich erfolgen. Je nach Schweregrad der Erkrankung sind die Abstände individuell zu verkürzen.(7,38)

Weiters ist eine initiale Bildgebung der Gefäße von Kopf bis Becken mittels Magnetresonanz- oder Computertomographie (MRT/CT) empfohlen, um Aneurysmen, Dissektionen und Tortuositäten im Verlauf der gesamten Aorta und deren Abgänge zu identifizieren. Bei fehlender vaskulärer Pathologie der Aorta und ihrer Abgänge sollte eine Wiederholung der Bildgebung von Thorax bis Becken alle zwei Jahre durchgeführt werden. Bei fehlender Dilatation zerebraler Arterien ist eine periodische Wiederholung der MRT/CT des Schädels alle zwei bis drei Jahre vorgesehen. Beim Vorliegen einer Dilatation oder einer Dissektion der Aorta oder anderer arteriellen Gefäße sollte eine jährliche MRT/CT-Kontrolle der betroffenen Gefäße erfolgen.(38)

## **1.9 Therapie**

Die Behandlung von Patient\*innen mit LDS beinhaltet neben medikamentösen Therapien und chirurgischen Eingriffen auch supportive Maßnahmen, mit dem Hauptziel, lebensbedrohliche Komplikationen zu verhindern.

### **1.9.1 Medikamentöse Therapie**

Die medikamentöse Therapie zielt darauf ab, den hämodynamischen Stress auf die Aorta möglichst gering zu halten. Dafür werden Betablocker und/oder Angiotensin-II-Typ 1-Rezeptor-Antagonisten (Sartane), sofern nicht kontraindiziert, zur Senkung des Blutdrucks in der maximal tolerierten Dosis verwendet. Die Empfehlung stützt sich dabei auf Studien, die eine Wirksamkeit bei Patient\*innen mit Marfan-Syndrom zeigten.(38) Weiters konnte die Wirksamkeit von Losartan, einem Sartan, in einem Mausmodell gezeigt werden.(38,39)

### **1.9.2 Elektive Aortenersatzverfahren**

Der rechtzeitige, elektive Aortenwurzelersatz verfolgt das Ziel der Prävention einer Dissektion oder Ruptur der Aorta. Die Entscheidung wird im Sinne einer Shared-Decision, nach Patient\*innenpräferenz und der Expertise des chirurgischen Teams, getroffen. Zu berücksichtigen sind der absolute Durchmesser der Aorta, dessen Progressionsrate, die Familiengeschichte, insbesondere eine positive Familienanamnese für aggressive Aortenerkrankungen, und kardiovaskuläre Komplikationen sowie Informationen über den Genotyp. Weiters sollen der Schweregrad systemischer Symptome, Alter, Geschlecht und Körpergröße die Entscheidung beeinflussen. Die Entscheidung zum elektiven operativen Vorgehen sollte in jedem Fall individuell unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren getroffen werden.(7,38)

#### **Indikationen**

Allgemein gibt es wenig Daten darüber, ab welchem Aortendurchmesser das Risiko einer Dissektion oder Ruptur den prophylaktische Aortenersatz rechtfertigt.(38)

Für erwachsene Patient\*innen ist die Indikation zum elektiven Ersatz der Aortenwurzel und der Aorta ascendens ab einem Durchmesser von über 4 cm

oder einer Größenprogredienz von 0,5 cm pro Jahr zu evaluieren.(7) Der Grenzwert von 4 cm gilt insbesondere für jene Patient\*innen mit LDS-Typ 1 und 2 und dem zusätzlichen Vorliegen von Eigenschaften, die mit einem höheren Dissektionsrisiko assoziiert sind. Diese beinhalten:

- Frauen mit Mutationen des *TGFBR2* und geringer Körpergröße.
- Schwere klinische Merkmale abseits der Aortopathie, inklusive Kraniosynostose, Gaumenspalte, Hypertelorismus, Uvula bifida, ausgeprägte arterielle Tortuosität, Narbenhypertrophie, durchscheinende Haut.
- Aortendissektionen in der Familie, insbesondere in frühem Lebensalter und bei geringem Durchmesser der Aorta.
- Durchmesserzunahme der Aorta über 0,3 cm pro Jahr.

Für jene Patient\*innen mit LDS-Typ 1 und 2 ohne diese Eigenschaften kann ein Grenzwert von 4,5 cm angenommen werden. Für Patient\*innen mit LDS-Typ 3 und 4 ist unabhängig von den oben genannten Risikofaktoren ein Aortenersatzverfahren ab einem Durchmesser von 4,5 cm zu erwägen. Für LDS-Typ 5 wird ein prophylaktischer Ersatz der Aortenwurzel und der Aorta ascendens ab einem Durchmesser von 5 cm empfohlen. Für LDS-Typ 6 und 7 liegen derzeit keine expliziten Empfehlungen vor.(38)

Das Aortenersatzverfahren bei Kindern sollte nach Möglichkeit hinausgezögert werden, bis der Durchmesser des Aortenanulus 2,0 bis 2,2 cm misst, um Implantate in der Größe für Erwachsene verwenden zu können. Zeigen der Aortendurchmesser eine langsame Progression und das Kind eine milde kraniofaziale Symptomatik, kann ein Grenzwert wie bei Erwachsenen entsprechend 4 cm angenommen werden. Bei rascher Progression entsprechend einer Größenzunahme von mehr als 0,5 cm pro Jahr, schwerer kranialer Symptomatik und positiver Familienanamnese für aggressive Aortenerkrankungen sollte eine frühzeitige Operation angedacht werden.(7)

Rund die Hälfte der Patient\*innen mit LDS weisen Aneurysmen abseits der Aortenwurzel und der Aorta ascendens auf.(23) Eine chirurgische Intervention an der thorakalen sowie der abdominellen Aorta descendens bei Erwachsenen sollte bei Aneurysmen ab einem Durchmesser von 4,5 bis 5 cm oder einer raschen Größenprogression von 1 cm pro Jahr stattfinden. Für viszerale und iliakiale

Arterien ist eine Operation ab dem Zwei- bis Dreifachen des erwarteten Durchmessers zu evaluieren. Grenzwerte für zerebrale Aneurysmen sollen für Kinder und Erwachsene individuell gesetzt werden.(7)

### **Operationstechniken**

Als Aortenwurzelersatzverfahren hat sich insbesondere das klappenerhaltende Verfahren nach David etabliert. Im Vergleich zum alternativen klappenersetzenden Verfahren nach Bentall-de Bono konnten weniger thromboembolische und Blutungskomplikationen verzeichnet werden.(40)

Gerade bei Patient\*innen mit LDS beschränken sich die Aneurysmen jedoch nicht einzig auf die Aortenwurzel, weshalb ein drittes Verfahren, die sogenannte Frozen-Elephant-Trunk (FET)-Technik zum Einsatz kommt.

Eine schematische Darstellung der Operationsverfahren ist im Anhang beigefügt (Abbildung 14-16).

#### David-Operation

Die David-Operation ist ein klappenerhaltendes herzchirurgisches Verfahren zum Ersatz der Aortenwurzel. Sie findet Anwendung bei Aneurysmen oder Dissektionen der Aortenwurzel, gegebenenfalls mit Dilatation des Aortenannulus und konsekutiver leichtgradiger Aorteninsuffizienz.(41)

Die Operation nach David ist ein offenchirurgisches Verfahren, das an der Herz-Lungenmaschine (HLM) bei kardioplegiertem Herzen durchgeführt wird. Nach einer medianen Sternotomie und der Freilegung der Aorta ascendens wird diese am proximalsten Punkt oberhalb der Klappen abgetrennt. Rund 5-7 mm der Aortenwand auf Höhe der Klappen bleiben dabei bestehen. Zusätzlich bleibt ein Stück Aortenwand um die Koronarabgänge erhalten. Die Klappenebene kann nun vermessen und gegebenenfalls rekonstruiert werden. Im nächsten Schritt werden unterhalb der Klappenebene Matratzennähte angelegt und schließlich eine kollagenbeschichtete Gefäßprothese, die Dacronprothese, in passender Größe über die verbliebene Aortenwand genäht. Abschließend werden die Koronarien reimplantiert und die Gefäßprothese mit der Gefäßwand des Aortenbogens anastomosiert.(42)

Voraussetzung für den Eingriff ist die morphologisch intakte Aortenklappe. Diese Methode kann nicht durchgeführt werden beim Vorliegen von Klappenfenestrierungen und -asymmetrien, bikuspidaler Aortenklappe mit stärkerer Verkalkung oder Klappendysfunktion. Bei einer akuten Dissektion sollte dieses Verfahren nur bei stabilen Patient\*innen angewendet werden.(7)

Der große Vorteil der David-Operation liegt im Erhalt der eigenen Klappe, wodurch die Patient\*innen keine lebenslange Antikoagulation benötigen.(23)

### Bentall-de Bono-Operation

Eine Alternative stellt das klappenersetzende Verfahren nach Bentall und de Bono dar. Auch diese Operation ist ein offenes herzchirurgisches Verfahren und wird an der HLM bei kardioplegierten Herzen durchgeführt. Der große Unterschied liegt in der eingesetzten Prothese. Die sogenannte Bentall-Prothese besteht aus einem Gefäßprothesenrohr mit integrierter mechanischer oder biologischer Klappe und wird nach Entfernung der nativen Klappe „en bloc“, das heißt in einem Stück, in den Anulus fibrosus eingesetzt. Die Koronarien werden an die Gefäßprothese End-zu-Seit anastomosiert. Das distale Ende der Gefäßprothese wird mit der Gefäßwand des Aortenbogens anastomosiert.(43)

Dieses Verfahren kann angewendet werden, wenn die Klappe oder die Gefäßwand auf Höhe des Aortenannulus aufgrund einer starken Dilatation oder Verdünnung nicht mehr zu erhalten ist.(43,44)

Ein weiterer Vorteil ist die kürzere Operationsdauer sowie die dadurch verringerte Zeit an der HLM mit kürzerer myokardialer Ischämiezeit.(45)

Der große Nachteil ist die durch die künstliche Klappe notwendige Antikoagulation, die insbesondere bei mechanischen Klappen lebenslang einzunehmen ist. Eine biologische Klappe erfordert nur eine vorübergehende Antikoagulation, die Lebensdauer dieser ist jedoch auf rund 15 Jahre beschränkt.(46)

Zusammenfassend sollte die David-Operation den Goldstandard für Patient\*innen mit LDS, die einen Aortenwurzelersatz benötigen, darstellen, sofern die Klappenmorphologie dies zulässt. Für Patient\*innen, die eine längere Ischämiezeit vermutlich schlechter tolerierten, stellt die Bentall-de Bono-Operation eine gute Alternative dar.(45)

## FET-Verfahren

Die Frozen-Elephant-Trunk (FET)-Technik ist ein kombiniertes endovaskuläres und konventionell chirurgisches Verfahren und bietet die Möglichkeit der Behandlung von Pathologien des Aortenbogens und der Aorta descendens. Die verwendete Prothese besteht aus einer klassischen Gefäßprothese als Ersatz für den Aortenbogen, in die die Abgänge der Aortenbogenäste integriert sind, und einem anschließenden Stent. Die Aortenbogenäste werden mit den Prothesenenden anastomosiert. Der Stent dient der Stabilisierung und Versorgung des distal anschließenden Aortenabschnittes wie eine innere Schienung. Das Verfahren wird bei Aneurysmen des Aortenbogens und bei Beteiligung der thorakalen Aorta descendens und Aneurysmen dieser eingesetzt. Der frei ins Aortenlumen hängende Stent kann später, falls nötig, mit einer Bauchaortenprothese anastomosiert werden.(47)

### **Komplikationen**

Allgemein konnte eine niedrigere intra- und unmittelbar postoperative Mortalität und eine gute Toleranz für die intraoperative Manipulation an der Aorta bei Patient\*innen mit LDS im Vergleich zu Patient\*innen mit anderen Bindegeweberkrankheiten gezeigt werden.(48–50)

Leider kann durch ein elektives Ersatzverfahren das Wiederauftreten von Aneurysmen und Dissektionen nicht verhindert werden.(23) Viele Patient\*innen entwickeln Aneurysmen distal der Prothese. Dies ist vermutlich als Progression der Erkrankung zu sehen und nicht als Komplikation der Operation. Die Notwendigkeit wiederholter chirurgischer Eingriffe ist häufig.(48)

### **1.9.3 Supportive Maßnahmen**

Neben den medikamentösen und chirurgischen Therapiemaßnahmen sind auch supportive Maßnahmen empfohlen.

Patient\*innen mit LDS sollten auf das Ausüben von Wettkampfsport, insbesondere von Kontaktsportarten und Sportarten, die mit Schlägen gegen Brust oder Kopf einhergehen, verzichten. Weiters sollten isometrische Trainingsübungen wie Sit-ups, Liegestütze, Klimmzüge und Gewichtheben, vermieden werden.(7)

Aktivitäten wie Wandern, Radfahren, Joggen und Schwimmen, die dafür bekannt sind, den Blutdruck und die Herzfrequenz zu senken, sind empfohlen. Alle sportlichen Aktivitäten sollten in moderater Intensität erfolgen und nicht zur körperlichen Erschöpfung führen. Ein praktischer Anhaltspunkt zur Einschätzung der Intensität ist, dass während der Aktivität eine verbale Kommunikation möglich sein sollte.(5)

#### **1.9.4 Weitere therapeutische Maßnahmen**

Die meisten klinischen Merkmale des LDS können nach den aktuell geltenden Richtlinien konventionell oder chirurgisch therapiert werden.(7)

Wie generell für Patient\*innen mit einer künstliche Klappenprothese, gilt auch für Patient\*innen mit LDS und künstlicher Klappenprothese die Empfehlung zur Endokarditisprophylaxe bei Eingriffen, die mit dem Risiko einer Kontamination der Blutbahn, beispielsweise zahnmedizinische Eingriffe, einhergehen.(7)

Bei jeder geplanten Operation sollte an das mögliche Vorliegen einer bei Patient\*innen mit LDS beschriebenen Halswirbelsäuleninstabilität gedacht werden. Diagnostisch sollte dafür eine radiologische Kontrolle der Halswirbelsäule in Extension und Flexion durchgeführt werden. Generell sollte diese während der Wachstumsphase alle drei bis fünf Jahre und speziell vor jeder geplanten Intubation oder anderen Prozeduren, die mit einer Manipulation an der Halswirbelsäule einhergehen, durchgeführt werden. Zur Verhinderung von Verletzungen des Rückenmarks kann gegebenenfalls eine chirurgische Versteifung der Halswirbelsäule notwendig sein.(7,23)

Orthopädische Behandlungen erfolgen weitestgehend nach den aktuell geltenden Leitlinien ungeachtet der Grunderkrankungen. Patient\*innen mit mild ausgeprägten Klumpfüßen sprechen gut auf physiotherapeutische Dehnübungen an. In schwereren Fällen kann die Redressionsbehandlung nach Ponseti angewendet werden.(7) Dabei wird durch wiederholte Gipsanlagen eine schrittweise Reposition angestrebt.(51) Patient\*innen mit Plattfüßen profitieren häufig von harten Schuheinlagen oder orthopädischen Schuhen, die das Fußgewölbe stützen. Für eine chirurgische Korrektur von Fußfehlstellungen gibt es keine generelle Empfehlung.(7)

Eine Skoliose mit einer Achsenabweichung bis zu 25° lässt sich insbesondere während des Wachstums mittels Korsettversorgung effektiv behandeln. Bei Operationen an der Wirbelsäule sollte das mögliche Vorliegen von Duraektasien und das Risiko von Duraeinrissen bedacht werden.(7)

Überstreckbare Gelenke können mittels Physio- oder Ergotherapie behandelt werden und auf Sportarten, die zu Gelenksschmerzen oder -verletzungen führen, sollte verzichtet werden. Eine Osteoarthritis ist vor allem bei Patient\*innen mit LDS-Typ 3 ein relevantes Symptom und ist symptomatisch zu therapieren. Bei Frakturen, insbesondere solchen ohne adäquates Trauma, sollte eine Knochendichtemessung erfolgen.(7) Bei Patient\*innen mit LDS ist eine verringerte Knochendichte und ein damit einhergehendes erhöhtes Frakturrisiko beschrieben. Bei älteren Patient\*innen ist diese in Hinblick auf eine Osteopenie oder Osteoporose ebenso relevant.(7,52) Präventive Maßnahmen zur Optimierung der Knochengesundheit, darunter diätetische Maßnahmen, wie eine ausreichende Vitamin D- und Kalziumzufuhr, sind empfohlen. Eine medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten könnte sich bei einigen Patient\*innen mit LDS positiv auswirken. Die Verschreibung sollte individuell entschieden und bei oraler Applikation unter besonderer Berücksichtigung von assoziierten gastrointestinalen Erkrankungen erfolgen.(52)

Typische assoziierte gastroenterologische Erkrankungen sind eosinophile Gastritis und chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Diagnostik und Therapie erfolgen nach geltenden Leitlinien. Einige Patient\*innen mit LDS zeigen im Neugeborenen- und Kindesalter eine unzureichende Gewichtszunahme. Die Ursachen sind meist multifaktoriell, durch einen erhöhten Kalorienbedarf und/oder eine unzureichende Kalorienaufnahme beispielsweise infolge eines unzureichend behandelten Asthma bronchiale oder durch eine unerkannte Darmerkrankung bedingt. Die Schwelle zur Kaloriensubstitution sollte niedrig gehalten werden, die Indikation zur zusätzlichen Ernährung über eine nasogastrale oder PEG-Sonde sollte großzügig gestellt werden, insbesondere wenn chirurgische Eingriffe geplant sind. Eine Kontrolle von Gewicht, Größe und BMI sollte bei jeder ärztlichen Vorstellung erfolgen. Bei mangelnder Gewichtszunahme und auch bei der Wahl der Substitutionsnahrung

ist an die erhöhte Prävalenz von Lebensmittelallergien bei Patient\*innen mit LDS zu denken.(7)

Die allergischen Reaktionen reichen von milden dermatologischen und gastro-intestinalen Beschwerden bis hin zum lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock. Therapeutisch ist neben der Allergenkarenz auch die Einnahme von Antihistaminika von Bedeutung. Die Verwendung eines Epi-Pens sollte sich auf lebensbedrohliche Reaktionen beschränken, da die dabei ausgelöste Vasokonstriktion für Patient\*innen mit Gefäßerkrankungen schädlich sein kann.(7)

Aufgrund der erhöhten Prävalenz von allergischen Erkrankungen bei Patient\*innen mit LDS werden ebenso Asthma, allergische Rhinitis und Ekzeme gehäuft beobachtet. Die Therapie richtet sich weitestgehend nach den aktuellen Leitlinien. Bei der Therapie von Asthma ist jedoch die Blutdruckmedikation zu evaluieren. Ein Präparat abseits von Betablockern ist zu präferieren, da diese einen negativen Einfluss auf das Asthma haben können. Die allergische Rhinitis sollte bevorzugt mit Antihistaminika und/oder intranasalen Steroiden therapiert werden. Schleimhautabschwellende Mittel sind zurückhaltend zu verwenden, da diese den Blutdruck beeinflussen können.(7)

Weiters ist von der Verschreibung von Stimulanzien, wie sie bei ADHS verwendet werden, und Vasokonstriktoren, wie sie für Migräne verschrieben werden, abzuraten.(7)

## **1.10 Begründung der Fragestellung**

Zusammenfassend ist das Loeys-Dietz-Syndrom eine seltene genetische Bindegewebkrankheit, die mit einer Vielzahl an Symptomen einhergeht. Durch die zunehmende Beschreibung von Fällen mit LDS werden die Erkenntnisse über die vielfältigen Symptome und die zugrundeliegenden Mutationen stetig mehr. Vollständig geklärt ist die Krankheit jedoch noch nicht.

Die mannigfaltigen Symptome und variablen klinischen Ausprägungen, die auch innerhalb der Familie und bei derselben zugrundeliegenden pathologischen Mutation stark voneinander abweichen können, machen ein einheitliches klinisches Vorgehen schwierig.

Im klinischen Fokus steht die erhöhte Prävalenz von Aortenaneurysmen und dem dadurch erhöhten Risiko der Ruptur und Dissektion. Zur Prävention dieser lebensbedrohlichen Komplikationen bedarf es einer strikten Blutdruckeinstellung und eines rechtzeitigen elektiven chirurgischen Aortenersatzes.

Im Rahmen der jährlichen Kontrolluntersuchungen wird der Aortenstatus überwacht. Bei jeder Vorstellung wird die Körpergröße, das Gewicht und die medikamentöse Therapie erhoben. Der Blutdruck wird dreimal gemessen und ein EKG geschrieben. Es erfolgt eine transthorakale Echokardiographie (TTE) entsprechend den aktuellen Guidelines der American Society of Echocardiography. Dabei wird der enddiastolische Durchmesser der Aorta an mehreren Stellen gemessen. Beurteilt werden Bulbus aortae, Aorta ascendens, Arcus aortae und Aorta descendens und deren Durchmesseränderung im Sinne des Fortschreitens des Aneurysmas.

Bisher gibt es kaum Daten über den Zusammenhang des kardiovaskulären Verlaufes mit den zugrundeliegenden Mutationen. Die Empfehlungen zur Frequenz der bildgebenden Kontrolluntersuchungen sind für alle Patient\*innen mit LDS gleich, ungeachtet der vorliegenden Mutation.

Die Rupturgefahr von Aneurysmen steigt mit der Zunahme des Durchmessers.(53) Dementsprechend richten sich Empfehlungen zur elektiven chirurgischen Sanierung eines Aneurysmas entsprechend aktueller Leitlinien in erster Linie nach den Durchmessern der Aorta.(38) Eine verringerte Aortenwandelastizität spielt als Risikofaktor für die Entstehung eines Aneurysmas ebenso eine wichtige Rolle.(54) Einige Studien bei Patient\*innen mit MFS beschäftigten sich mit der Bestimmung der Aortenelastizität, darunter die Parameter Distensibilität und Stiffness Index  $\beta$ , als prädiktive Marker für Aortendilatationen.(54,55)

Ebenso wie Patient\*innen mit MFS zeigen Patient\*innen mit LDS eine Prädisposition für eine verringerte Elastizität der Aortenwand. Bisher gibt es keine Daten über die Aortenelastizitätsparameter Distensibilität und Stiffness Index  $\beta$  und keine Informationen über die Aortenelastizität bei Kindern mit LDS. Sollte ein Zusammenhang zwischen den Aortenelastizitätsparametern und dem Auftreten von Aneurysmen bestehen, könnten diese Größen die Überwachung des Aortenstatus und die Prävention von lebensbedrohlichen Komplikationen unterstützen.

## 1.11 Zielsetzung

Ziel der Arbeit ist es, den Verlauf unterschiedlicher kardiovaskulärer Parameter von Patient\*innen mit Loeys-Dietz-Syndrom zu analysieren und auf mögliche Unterschiede zwischen den vorliegenden Mutationen hinzuweisen. Ein gleichwertiges Ziel ist die nicht-invasive Bestimmung der Aortenelastizitätsparameter Stiffness Index  $\beta$  und Distensibilität mittels AortUS, einem offline verfügbaren Computerprogramm. Das Programm bietet die nicht-invasive Möglichkeit einer objektiven und weitestgehend untersucherunabhängigen Parameterbestimmung.

Als ein Nebenziel werden die Aortenelastizitätsparameter mit publizierten Werten von Patient\*innen mit Marfan-Syndrom verglichen. Ein höherer Stiffness Index  $\beta$  und eine niedrigere Distensibilität würden mit der Beschreibung des aggressiveren Verlaufs von LDS im Vergleich zu MFS zusammenpassen.

Weiters soll die vielfältige klinische Präsentation der Patient\*innen mit LDS Eingang in die Diplomarbeit finden, mit dem Ziel, auf die multidisziplinären Herausforderungen und die Notwendigkeit spezialisierter Betreuung aufmerksam zu machen.

## **2 Material und Methoden**

An der Kinderkardiologischen Ambulanz der klinischen Abteilung für pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz werden Patient\*innen mit Loeys-Dietz-Syndrom betreut. Im Rahmen der jährlichen Kontrolluntersuchungen werden Parameter wie Körpergröße, Gewicht und Blutdruck erhoben und die blutdrucksenkende Medikation evaluiert. Weiters findet eine transthorakale echokardiographische Verlaufskontrolle zur Überwachung des Aortenstatus statt. Die Untersuchungsergebnisse werden in Form von Arztbriefen im Krankenhausinformationssystem (openMEDOCS) dokumentiert.

### **2.1 Studienpopulation**

Die Studienpopulation beschränkte sich auf Patient\*innen mit molekulargenetisch bestätigter Diagnose eines Loeys-Dietz-Syndroms, die im Zeitraum vom 1. Oktober 2015 bis 30. April 2024 an der Kinderkardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz betreut wurden.

Das Loeys-Dietz-Syndrom ist eine angeborene Erkrankung, wodurch auch sensible Gruppen wie Kinder und schwangere Frauen eingeschlossen wurden.

Durch die Seltenheit der Erkrankung und die zu erwartende niedrige Fallzahl wurden keine generellen Ausschlusskriterien definiert. Zur deskriptiven Statistik und Beurteilung der Patient\*innencharakteristik wurden alle Patient\*innen eingeschlossen.

Die Beschreibung einzelner Werte setzt jedoch Bedingungen voraus, ein Nichterfüllen dieser kann als Ausschlusskriterium gesehen werden. Die Voraussetzungen werden zusammen mit den einzelnen Daten beschrieben.

### **2.2 Datenerhebung**

Im Rahmen der retrospektiven Studie wurden folgende Daten der Patient\*innen erhoben und errechnet:

- Das Alter, um altersspezifische Auswertungen durchzuführen und altersspezifische Aussagen treffen zu können. Die Erhebung des Geburtsdatums und Untersuchungsdatums war zur Errechnung notwendig.
- Das Geschlecht, um geschlechtsspezifische Unterschiede zu erkennen.

- Genmutation bzw. das von einer Mutation betroffene Gen zur Bestimmung der vorliegenden Variante des LDS.
- Die Körperoberfläche (KOF), errechnet nach DuBois (siehe Anhang Tabelle 18).(56) Die Erhebung der Körpergröße und des Gewichts war zur Errechnung notwendig.
- Klinisches Erscheinungsbild und Komorbiditäten, die mit dem Loeys-Dietz-Syndrom vergesellschaftet sind.
- Die Wirkstoffgruppe der antihypertensiven Therapie.
- Die Dosierung der eingenommenen Therapie, in Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht. Es wurde die anamnestisch erhobene eingenommene Dosierung und das gemessene Körpergewicht verwendet. Bei anamnestischen Angaben einer unregelmäßigen Medikamenteneinnahme wurde die Hälfte der laut vorherigem Arztbrief empfohlenen Dosis angenommen.
- Stattgefundene Operationen an der Aorta, das jeweils durchgeführte operative Verfahren und das Alter der Patient\*innen zum Operationszeitpunkt wurde erhoben.
- Systolischer und diastolischer Blutdruck. Im Rahmen der Kontrolluntersuchungen wurde der Blutdruck dreimal gemessen. Der Durchschnittswert wurde für die Auswertungen herangezogen.
- Echokardiographisch gemessene enddiastolische Durchmesser der Aorta. Von Interesse waren die Durchmesser des Aortenbulbus auf Höhe der Sinus Valsalvae und der proximalen Aorta ascendens rund 1 cm distal des sinotubulären Übergangs, gemessen in der parasternalen langen Achse, und der Durchmesser der abdominalen Aorta descendens unmittelbar proximal des Abgangs des Truncus coelicus, gemessen in der abdominalen paramedianen langen Achse.
  - Voraussetzung: native, das heißt nicht-operierte Aorta. Von jenen Patient\*innen, bei denen vor oder während des Beobachtungsraumes eine operative Sanierung an der Aorta notwendig war, wurden die Durchmesser der Prothesen zur narrativen Beschreibung erhoben, flossen jedoch nicht in die statistischen Auswertungen ein.

- Z-Scores für den Aortenbulbus und die Aorta ascendens. Die Errechnung des Z-Scores erfolgte nach der geschlechterspezifischen Formel nach Gautier (siehe Anhang Tabelle 18).(57)
  - o Voraussetzung: native Aorta.
- Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) und die fraktionelle Verkürzung (FS; für die englische Bezeichnung fractional shortening), zur Beschreibung der Ventrikelfunktion. Bei der EF wurde, sofern mehrere Methoden zu Ermittlung angegeben wurden, die Abschätzung nach Simpson gewählt.
- Aortenelastizitätsparameter Distensibilität und Stiffness Index  $\beta$  der Aorta ascendens und der abdominalen Aorta descendens an definierten Stellen, wie oben beschrieben.
  - o Voraussetzung: native Aorta. Die Elastizitätsparameter wurden nur an der nicht-operierten Aorta bestimmt.

### **2.2.1 Aortenelastizitätsparameter**

Die Berechnung der Aortenelastizitätsparameter Distensibilität und Stiffness Index  $\beta$  erfolgte mittels AortUS, eines offline verfügbaren Computerprogramms, das im Rahmen einer Masterarbeit in Kooperation mit der Technischen Universität Graz von B. Frohner, C. und D. Baumgartner entwickelt wurde.(58) Die dafür notwendigen M-Mode Bilder wurden im Rahmen von Routineuntersuchungen erstellt und im krankenhausinternen Bildverwaltungsprogramm IntelliSpace Cardiovascular (ISCV) abgespeichert. Bei mehrfach abgespeicherten Bildern wurde darauf geachtet, jenes Bild mit der besten Bildqualität, das heißt der kontrastreichsten Aortenkontur, zu wählen.

Voraussetzung für die erfolgreiche Auswertung der Bilder im Programm waren:

- Das Untersuchungs- und Geburtsdatum der Patient\*innen musste bekannt sein.
- Mindestens eine Blutdruckmessung musste vorliegen.
- Das M-Mode Bild musste eine EKG-Linie ausweisen.
- Die M-Mode Registrierung musste mindestens 3 Herzzyklen lang sein.

Das passende Ultraschallbild wurde aus dem Bilddokumentationsprogramm ISCV heruntergeladen und in das Programm AortUS, Version 1.0.9, eingespielt. Die

obengenannten zusätzlich notwendigen Parameter der Patient\*innen wurden hinzugefügt.

Die Erkennung des Herzzyklus anhand des EKGs lief automatisch ab und konnte gegebenenfalls bearbeitet werden. Anschließend erfolgte eine computergestützte, semiautomatische Erkennung der Aortenwand (55). Die Konturlinie konnte bei Bedarf verändert werden. Eine Manipulation dieser fand mit dem Ziel, möglichst wenig manuell zu korrigieren, statt. Die Parameter diastolische und systolische Durchmesser sowie die prozentuelle Veränderung des Durchmessers und die Aortenelastizitätsparameter Distensibilität und Stiffness Index  $\beta$  wurden automatisch berechnet basierend auf den Formeln wie sie im Anhang in Tabelle 18 angeführt sind.

Die Berechnungen wurden mindestens zweimal durchgeführt, um sie auf Plausibilität zu prüfen. Bei nahezu gleichen Ergebnissen wurde der erste errechnete Wert verwendet. Einen weiteren Hinweis auf Plausibilität, der beachtet wurde, lieferte der Vergleich des ermittelten enddiastolischen Durchmessers mit dem in Arztbriefen angegebenen enddiastolischen Durchmesser.

## **2.3 Datenquellen und -umgang**

Die Daten für die retrospektive Studie wurden während Routine- und Kontrolluntersuchungen im Rahmen des klinischen Behandlungsvertrags rechtmäßig erworben. Die Untersuchungen fanden nach den aktuell geltenden Leitlinien statt. Es erfolgten keine studienbedingten Untersuchungen.

Die Daten wurden in erster Linie aus dem Krankenhausinformationssystem MEDOCS entnommen. Fehlende Daten wurden gegebenenfalls aus in Papierakten abgelegten handschriftlichen Notizen ergänzt.

Sämtliche studienrelevante Daten wurden mit fortlaufender Nummerierung pseudonymisiert und in eine zugriffsgeschützte Excel-Tabelle übertragen. Die nachfolgende Analyse mittels Microsoft Excel und SPSS erfolgte ohne Rückschlüsse auf die Person.

## **2.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Datenauswertung erfolgte über die Datenanalyse-Software SPSS Statistics Version 29. Relevante Parameter wurden mittels Anzahl der Datensätze,

Mittelwert und Standardabweichung, Minimum und Maximum oder Median, 25. und 75. Perzentile beschrieben.

#### **2.4.1 Darstellung der Studienpopulation und klinische Präsentation**

Zunächst erfolgte eine überblicksmäßige Darstellung der Patient\*innencharakteristik mit Hauptaugenmerk auf Alter, Geschlecht und LDS-Subtyp sowie therapeutische Interventionen.

Zur Beschreibung der klinischen Präsentation von Patient\*innen mit LDS wurden aus Arztbriefen Symptome und Diagnosen, die mit dem LDS assoziiert werden, extrahiert. Dabei diente die von Loeyes et al. 2006 publizierte klinische Charakteristik von Patient\*innen mit LDS-Typ 1 und 2 und die Beschreibung der klinischen Merkmale von Patient\*innen mit LDS-Typ 1–5, veröffentlicht 2022 im Systematic Review von Gouda et al., als Anhaltspunkt.(6,24) Eine fehlende Beschreibung der Symptome in Arztbriefen wurde dem Nichtvorhandensein dieser gleichgesetzt. Die Ergebnisse wurden für die gesamte Studienpopulation und unterteilt nach LDS-Subtyp dargestellt.

#### **2.4.2 Deskriptive Statistik**

Für die deskriptive Statistik wurden von den Patient\*innen Werte aus je zwei Untersuchungen, sofern vorhanden, herangezogen. Die kardiovaskulären Parameter wurden mittels Median, 25. und 75. Perzentile angegeben. Die Studienpopulation wurde als Gesamtes und unterteilt in Gruppen analysiert. Die Gruppenunterteilung erfolgte nach Geschlecht, LDS-Subtyp und Alter.

#### **2.4.3 Verlauf der kardiovaskulären Parameter**

Zur Verlaufsbeschreibung der kardiovaskulären Parameter wurden die Daten von allen vorhandenen Kontrolluntersuchungen der Patient\*innen in besagtem Zeitraum herangezogen und zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten mittels Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum dargestellt.

## **Einzelfallanalyse**

Bei der Einzelfallanalyse wurde der Verlauf der kardiovaskulären Parameter von jenen Patient\*innen mit dem längsten Follow-up als repräsentative Fälle detailliert analysiert. Die übrigen Patient\*innen wurden überblicksmäßig abgehandelt.

### **2.4.4 Gruppenvergleich**

Um auf Unterschiede der kardiovaskulären Parameter im Geschlecht, Alter und LDS-Subtyp zu prüfen, erfolgte ein Test auf Gruppengleichheit.

Da unterschiedlich viele Datensätze von den einzelnen Patient\*innen vorliegen, wurden pro Patient\*in – sofern vorhanden – je zwei Datensätze zur Auswertung herangezogen. Dabei wurde jeweils der erste und der letzte – wenn möglich – vollständige Datensatz verwendet.

Neben den Aortenelastizitätsparametern wurden das Alter, der Blutdruck, die Aortendurchmesser und die Z-Scores unter den jeweiligen Gruppen verglichen.

Für die Gruppenanalyse wurde in einem ersten Schritt die Normalverteilung der Parameter in den jeweiligen Gruppen mittels Shapiro-Wilk-Test geprüft. Der Gruppenvergleich wurde dann, sofern beide Gruppen normalverteilte Werte aufwiesen, mittels t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Wenn eine oder beide Gruppen keine Normalverteilung zeigten, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Unsere Daten wurden mit im „The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery“ 2006 von Baumgartner et al. publizierten Werten von Patient\*innen mit MFS und einer gesunden Kontrollgruppe verglichen.(59) Für den Vergleich wurden neben Alter und Blutdruck die mittels AortUS errechneten Parameter, Distensibilität, Stiffness Index  $\beta$ , der enddiastolische Durchmesser der Aorta ascendens und descendens und die prozentuelle systolische Durchmesserzunahme sowie der Durchmesser des Aortenbulbus und auf die Körperoberfläche normierte Durchmesser herangezogen. Das Hauptaugenmerk des Gruppenvergleichs lag in den Aortenelastizitätsparametern Distensibilität und Stiffness Index  $\beta$ .

### **2.4.5 Korrelationsanalyse**

Die Korrelationsanalyse wurde nach Spearman durchgeführt. Diese Methode hat den Vorteil, dass auch metrische, nicht normalverteilte Variablen verwendet werden können.

Analysiert wurde die Beziehung zwischen den Aortenelastizitätsparametern und den Aortendurchmessern sowie der Z-Scores. Ferner wurde einen Zusammenhang zwischen Aortenelastizitätsparametern, Alter und medikamentösen Therapie geprüft.

### **2.5 Ethikvotum**

Ein positives Votum der Ethikkommission (EK-Nummer 1049/2024) mit verlängerter Genehmigung bis 14.08.2026 liegt vor.

### 3 Ergebnisse

Es konnten zwölf Patient\*innen mit molekulargenetisch bestätigtem LDS identifiziert werden, die an der Ambulanz der klinischen Abteilung für pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz im Zeitraum von 1. Oktober 2015 bis zum 30. April 2024 vorstellig wurden.

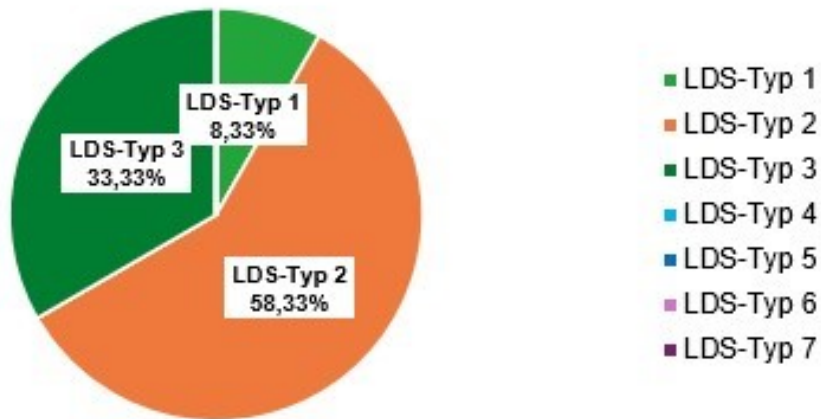
#### 3.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation setzte sich aus sechs männlichen Patienten (50%) und sechs weiblichen (50%) Patientinnen zusammen. Das Alter der Hälfte der Patient\*innen (50%) war zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung unter 18 Jahren, die andere Hälfte (50%) war 18 Jahre oder älter. Es konnten Patient\*innen mit Genvarianten entsprechend LDS-Typ 1, 2 und 3 identifiziert werden. LDS-Typ 4, 5, 6 und 7 waren nicht vertreten (Abbildung 1).

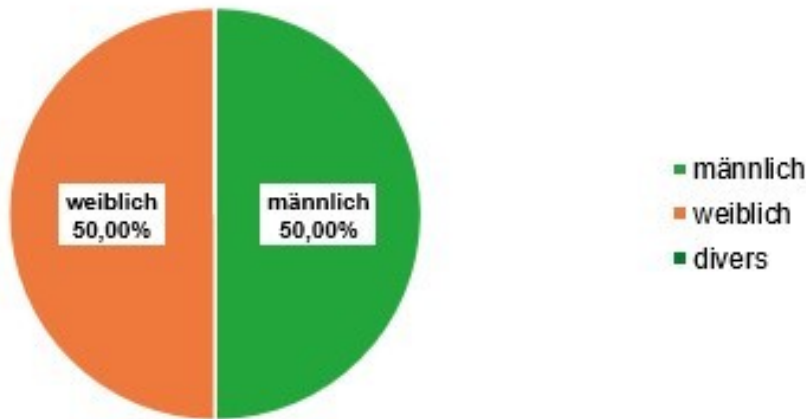
Tabelle 3 gibt einen kurzen Überblick über die Patient\*innencharakteristik. Eine blutdrucksenkende Therapie mit Betablockern, Sartanen oder einer Kombination dieser wurde bei den meisten Patient\*innen (91,7%) eingeleitet. Bei vier Patient\*innen (33,3%) war vor oder während des Beobachtungszeitraumes ein Aortenwurzelersatz notwendig. In zwei Fällen konnte das Operationsverfahren nach David (Patient 3 und Patientin 12) durchgeführt werden, bei den anderen beiden Patient\*innen wurde das Verfahren nach Bentall-de Bono (Patientin 1 und Patientin 2) gewählt. Bei letzteren beiden Patient\*innen wurde in einer weiteren Operation ein Aortenbogenersatz mittels FET durchgeführt und bei einer Patientin (Patientin 2) war zudem ein Ersatz der abdominellen Aorta descendens notwendig.

Der jüngste Patient (Patient 5) war zum Zeitpunkt der Erstvorstellung 0,1 Jahre alt, die älteste Patientin (Patientin 2) 58 Jahre alt. Das Follow-up (FUP) lag zwischen 0 und 9 (Mdn=1,5; P25=1,0; P75=4,5) Jahren. Die Untersuchungsabstände lagen zwischen 2,07 und 29,23 ( $\mu=11,5$ ;  $\sigma=5,0$ ) Monaten.

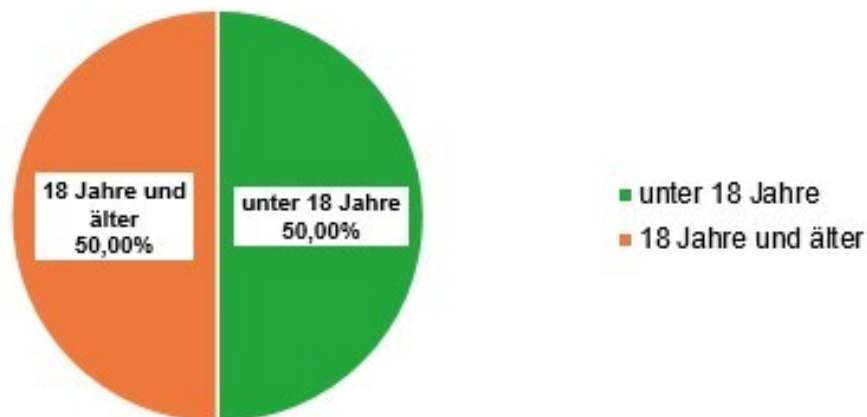
### LDS-Subtypen



### Geschlecht der Patient\*innen



### Alter der Patient\*innen bei Erstuntersuchung



**Abbildung 1: Studienpopulation**  
Überblick über Alters-, Geschlechts- und LDS-Subtypenverteilung der Studienpopulation.

P.	Erste Aufzeichnung					Letzte Aufzeichnung				
	AB	AA	Dist. AA	AD	Dist. AD	AB	AA	Dist. AA	AD	Dist. AD
1	34*	26*	-	20	19,9	-	-	-	40	19,7
	LDS-Typ 1; weiblich; 27a; FUP: 8a					Therapie: B+S; Bentall (16a), FET (34a)				
2	33*	31*	-	30*	-	-	-	-	-	-
	LDS-Typ 2; weiblich; 58a; FUP: 0a					Therapie: BB+S; Bentall (46a), FET (48a), AD-E (49a)				
3	42	18	31,8	11,3	30	22*	22*	-	12,8	45,5
	LDS-Typ 2; männlich; 7a; FUP: 1a					Therapie: BB/S; David (7a)				
4	24	16	83,1	13	75,5	32	21	148,4	10	130,4
	LDS-Typ 2; weiblich; 2a; FUP: 7a					Therapie: BB+S				
5	7,7	6,6	76,2	3,3	112,5	16	12	76,8	7,6	60,6
	LDS-Typ 2; männlich; 0,1a; FUP: 2a					Therapie: -				
6	28	19	92,3	12	111,1	29	22	83,8	11	132
	LDS-Typ 3; männlich; 9a; FUP: 2a					Therapie: S				
7	33	24	35,3	-	-	30	26	27	24	37,7
	LDS-Typ 2; männlich; 14a; FUP: 1a					Therapie: S				
8	37	35	24,8	-	-	37	33	45,3	18	16,3
	LDS-Typ 2; männlich; 53a; FUP: 1a					Therapie: S				
9	37	30	30,4	20	31,8	37	28,5	20,7	20	41,7
	LDS-Typ 3; weiblich; 44a; FUP: 1a					Therapie: S				
10	28	20	36,9	12	62,1	35	27	13,6	13	50,3
	LDS-Typ 3; männlich; 15a; FUP: 9a					Therapie: S				
11	30	21	49	16,3	78,2	36	30	31,4	15	47,7
	LDS-Typ 3; weiblich; 12a; FUP: 8a					Therapie: S				
12	42	24	12,1	14,8	40,5	-	-	-	-	-
	LDS-Typ 2; weiblich; 11a; FUP: 0a					Therapie: S; David (11a)				

**Tabelle 3: Überblick über die Patient\*innencharakteristik**

Patient\*inneninformationen: LDS-Subtyp; Geschlecht; Alter und Follow-up (FUP) in Jahren (a)  
 Therapie: medikamentöse Therapie mit Sartanen (S) und(+)/oder(/) Betablockern (BB);  
 chirurgische Interventionen: Aortenwurzelersatz nach David (David) oder Bentall-de Bono (Bentall),  
 operativer Ersatz des Aortenbogens (FET), operativer Ersatz der abdominalen Aorta (AD-E) und  
 Angabe des Alters der Patient\*innen in Jahre (a) zum Operationszeitpunkt.  
 Aortale Parameter zum Zeitpunkt der ersten und letzten Untersuchung: Durchmesser des  
 Aortenbulbus (AB), der Aorta ascendens (AA), der abdominalen Aorta (AD) angegeben in mm;  
 Distensibilität der Aorta ascendens (Dist. AA) und der abdominalen Aorta (Dist. AD) angegeben in  
 kPa<sup>-3</sup>.

\*: St. p. prothetischem Ersatz; -: keine Information vorhanden/keine Therapie.

### **3.1.1 Klinische Präsentation**

Wie eingangs erwähnt geht das LDS mit einer Vielzahl an Symptomen einher und kann sich in weitestgehend allen Organsystemen präsentieren. Um auf die daraus resultierenden multidisziplinären Herausforderungen aufmerksam zu machen, werden nachstehend in Tabelle 4 einige Symptome und klinische Zeichen der untersuchten Patient\*innen mit LDS dargestellt. Die Darstellung erfolgte für die gesamte Studienpopulation und in Gruppen unterteilt anhand des vorliegenden LDS-Typen. Die Symptome und Diagnosen wurden unterteilt in die für LDS-typischen Merkmale und weitere häufig beschriebene Symptome, die in Assoziation mit dem LDS stehen und sind nach betroffenen Organsystemen sortiert.

Eine Aortendilatation wurde bei 75% der Patient\*innen beschrieben und wurde in allen Subtypen gesehen. Betroffen waren der Aortenbulbus, die Aorta ascendens und die thorakale und abdominelle Aorta descendens. Aneurysmen abseits der Aorta wurden bei einer Person mit LDS-Typ 1 beschrieben. Ein Hypertelorismus, eine Uvula bifida oder Gaumenspalte und arterielle Tortuositäten wurden lediglich bei Patient\*innen mit LDS-Typ 2 erhoben.

		Gesamt (n=12)	LDS-Subtypen			Bemerkung
			Typ 1 (n=1)	Typ 2 (n=7)	Typ 3 (n=4)	
Typische Merkmale	Hypertelorismus	2 (16,7%)	0 (0,0%)	2 (28,6%)	0 (0,0%)	
	Gaumenspalte/ abnorme Uvula	2 (16,7%)	0 (0,0%)	2 (28,6%)	0 (0,0%)	
	Aortendilatation	9 (75,0%)	1 (100%)	5 (71,4%)	3 (75,0%)	AB, AA, tAD, aAD
	Aneurysmen anderer Gefäße	1 (8,3%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	AMS
	arterielle Tortuosität	1 (8,3%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	
Kardio- vaskulär	ASD	4 (33,3%)	0 (0,0%)	4 (57,1%)	0 (0,0%)	
	andere kardiale Pathologien	6 (50,0%)	0 (0,0%)	4 (57,1%)	2 (50,0%)	PDA, AINS, TRINS, Mitral- klappenprolaps
	andere Vaskulopathien	1 (8,3%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	Varizen, TVT
Cranio- fazial	Kraniosynostose	1 (8,3%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	
	andere	4 (33,3%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	3 (75,0%)	Zahnfehlstellung, Crowding teeth
Okulär	blaue Skleren	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	andere	5 (41,7%)	0 (0,0%)	2 (28,6%)	3 (75,0%)	Myopie, Hyperopie, Strabismus
Skelettal	Dolichostenomelie	3 (25,0%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	2 (50,0%)	
	Arachnodaktylie	4 (33,3%)	0 (0,0%)	2 (28,6%)	2 (50,0%)	
	Thoraxdeformität	6 (50,0%)	0 (0,0%)	3 (42,9%)	3 (75,0%)	
	Klumpfuß	4 (33,3%)	0 (0,0%)	2 (28,6%)	2 (50,0%)	
	überbewegliche Gelenke	4 (33,3%)	0 (0,0%)	3 (42,9%)	1 (25,0%)	
	HWS-Instabilität	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	
	Skoliose	3 (25,0%)	0 (0,0%)	2 (28,6%)	1 (25,0%)	
	andere	1 (8,3%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	0 (0%)	Pollex adductus
Haut	samtige Haut	1 (8,3%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	
	durchscheinende Haut	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	andere	3 (25,0%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	2 (50,0%)	elastische Haut, Striae
GI	Bauchschmerzen	2 (16,7%)	1 (100%)	1 (14,3%)	0 (0%)	
	Unverträglichkeiten	1 (8,3%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	Gadolinium-KM
	Hernien	2 (16,7%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	1 (25,0%)	
PSY	Depressio	1 (8,3%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Nikotinabusus	1 (8,3%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	

**Tabelle 4: Klinische Präsentation der Studienpopulation**

Überblick über einige klinische Merkmale der gesamten untersuchten Patient\*innen und unterteilt nach den LDS-Subtypen. Das Vorkommen der Symptome ist als absolute Anzahl und prozentuelle Verteilung angegeben.

AB: Aortenbulbus; AA: Aorta ascendens; tAD: thorakale Aorta descendens; aAD: abdominelle Aorta descendens; AMS: Arteria mesenterica superior; ASD: Atriumseptumdefekt; PDA: persistierender Ductus arteriosus; AINS: Aortenklappeninsuffizienz; TRINS: Trikuspidalklappeninsuffizienz; TVT: tiefe Beinvenenthrombose; HWS: Halswirbelsäule; KM: Kontrastmittel; GI: gastrointestinal; PSY: psychiatrisch

## 3.2 Deskriptive Statistik

Einen Überblick über die deskriptive Statistik zeigen Tabelle 5 und 6. Relevante kardiovaskuläre Parameter sind mittels Median (Mdn), 25. und 75. Perzentile (P25 und P75) für die gesamte Studienpopulation und die Gruppen unterteilt nach LDS-Subtyp, Geschlecht und Alter dargestellt.

Die Aortenelastizitätsparameter der Aorta ascendens der gesamten Studienpopulation zeigten im Median eine deutlich reduzierte Distensibilität (Mdn=36,1) und einen erhöhten Stiffness Index  $\beta$  (Mdn=4,9). In milderer Ausprägung konnte dies für die Aorta descendens ebenso beschrieben werden (Distensibilität: Mdn=47,7; Stiffness Index  $\beta$ : Mdn=3,6).

Die von H. Röhl im Rahmen einer Diplomarbeit an der medizinischen Universität Graz unter der Anleitung von D. Baumgartner ermittelten Elastizitätsparameter bei gesunden Kindern und Jugendlichen dienten hier für die Interpretation als Vergleichswerte und sind im Anhang unter Tabelle 19 angeführt.(60)

Patient\*innen mit LDS-Typ 2 zeigten eine reduzierte Distensibilität der Aorta ascendens und descendens, während bei Patient\*innen mit LDS-Typ 3 insbesondere die Distensibilität der Aorta ascendens (Mdn=34,2) reduziert war. Bei Patient\*innen mit LDS-Typ 1 war die Distensibilität der Aorta descendens (Mdn=19,8) stark vermindert, die Aorta ascendens war operativ ersetzt. Der Median errechnete sich, wie aus Abbildung 1 hervorgeht, lediglich aus Daten von einer Person, daher sollte kein allgemeiner Rückschluss auf Patient\*innen mit LDS-Typ 1 gezogen werden.

Unterteilt nach Geschlecht zeigte sowohl das weibliche als auch das männliche Studienkollektiv deutlich reduzierte Distensibilitäten der Aorta ascendens und, insbesondere weibliche Patient\*innen, der Aorta descendens.

Patient\*innen im Alter von 18 Jahren oder älter wiesen im Median eine stark reduzierte Distensibilität der Aorta ascendens (Mdn=27,6) und der Aorta descendens (Mdn=31,8) auf, während Patient\*innen unter 18 Jahren im Vergleich höhere Distensibilitäten (Aorta ascendens: Mdn=60,7; Aorta descendens: Mdn=68,8) zeigten. Bei einem medianen Alter von 9 Jahren in der jüngeren Patient\*innen-gruppe waren die Distensibilität der Aorta ascendens und descendens dennoch als mäßig reduziert zu beschreiben.

	Gesamt			LDS-Typ 1 [n=1]			LDS-Typ 2 [n=7]			LDS-Typ 3 [n=4]		
	Mdn	P25	P75	Mdn	P25	P75	Mdn	P25	P75	Mdn	P25	P75
Alter	14,0	8,0	29,0	27,0			9,0	5,0	34,0	18,5	11,8	38,8
sRR	112,0	95,7	118,0	111,5			108,7	89,0	113,8	117,2	97,5	123,6
dRR	63,0	54,0	69,7	62,5			63,0	52,8	67,5	68,8	55,5	74,5
AB	32,5	28,8	37,0				31,5	22,8	38,3	33,5	29,7	36,8
Z-AB	1,4	0,5	2,7				1,5	0,1	3,9	1,3	0,7	2,5
AA	24,0	18,5	28,5				22,0	15,0	27,8	25,0	22,0	30,0
Z-AA	0,6	-0,2	1,7				0,7	0,1	1,6	0,6	-0,5	2,1
AD	15,0	11,5	21,0	28,0			12,8	6,4	22,5	13,0	12,0	20,0
Dist. AA	36,1	26,5	76,4				40,3	26,5	76,4	34,2	23,1	75,1
SI $\beta$ AA	4,9	2,8	7,1				4,5	2,7	7,1	4,9	3,2	7,6
Dist. AD	47,7	31,8	78,2	19,8			45,5	33,9	94,0	56,2	43,2	102,9
SI $\beta$ AD	3,6	2,8	5,1	9,3			4,8	2,5	5,5	3,0	2,2	4,1

**Tabelle 5: Deskriptive Statistik der relevanten kardiovaskulären Parameter - Teil 1**

Überblick über die deskriptive Statistik der einzelnen Parameter für die gesamte Studienpopulation und unterteilt in die Gruppen nach vorliegendem LDS-Subtyp.

	M [n=6]			W [n=6]			<18 [n=6]			≥18 [n=6]		
	Mdn	P25	P75	Mdn	P25	P75	Mdn	P25	P75	Mdn	P25	P75
Alter	11,0	7,5	19,5	24,5	10,5	44,5	9,0	6,0	14,0	44,0	25,5	53,5
sRR	112,0	93,8	118,2	110,5	94,2	118,1	98,0	89,3	113,4	118,0	112,3	125,0
dRR	65,7	55,7	71,5	62,0	53,8	68,8	59,5	53,1	65,8	71,0	62,5	80,7
AB	32,0	28,0	37,0	36,0	30,0	37,0	30,0	25,8	32,8	37,0	35,8	37,0
Z-AB	1,1	0,1	1,4	2,7	2,4	3,4	1,1	0,1	3,3	2,0	1,4	2,6
AA	23,0	18,0	27,0	24,5	19,0	30,0	21,0	16,5	24,0	30,0	28,5	34,0
Z-AA	0,1	-0,5	0,9	1,0	0,6	2,1	0,3	-0,5	0,7	2,2	1,5	2,6
AD	12,0	8,5	16,8	20,0	17,5	28,0	11,5	7,2	15,0	20,0	15,0	22,0
Dist. AA	36,9	27,0	76,8	31,4	20,7	72,4	60,7	32,7	82,1	27,6	18,9	34,9
SI $\beta$ AA	4,6	2,8	7,0	5,2	3,2	8,3	3,9	2,6	6,5	5,7	4,9	8,9
Dist. AD	55,5	35,8	111,5	41,7	25,9	76,9	68,8	41,8	112,2	31,8	19,7	47,7
SI $\beta$ AD	3,1	2,0	5,3	4,3	3,0	7,0	3,0	1,9	5,0	5,0	3,6	9,6

**Tabelle 6: Deskriptive Statistik der relevanten kardiovaskulären Parameter - Teil 2**

Überblick über die deskriptive Statistik der einzelnen Parameter unterteilt in Gruppen nach Geschlecht (M=männlich; W=weiblich) und Alter (<18=Patient\*innen unter 18 Jahre; ≥18=Patient\*innen im Alter von 18 Jahren und älter)

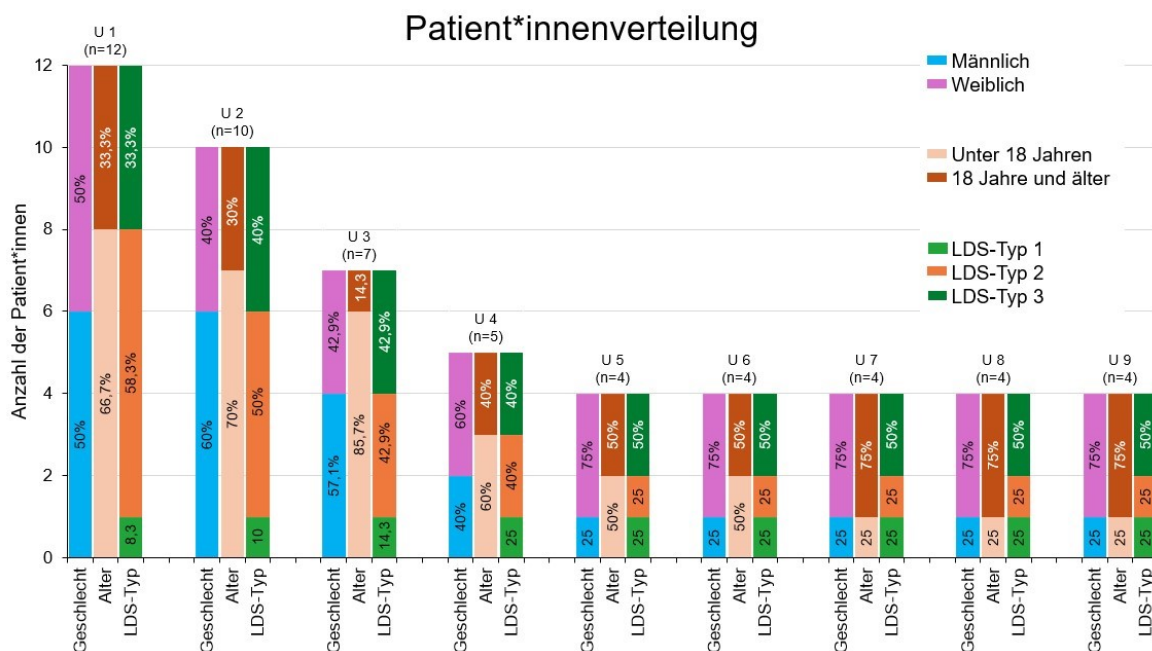
Die Parameter sind mittels Median (Mdn), 25. Perzentile (P25) und 75. Perzentile (P75) beschrieben.

Alter, angegeben in Jahren; sRR: systolische Blutdruck, gemessen in mmHg; dRR: diastolischer Blutdruck, gemessen in mmHg; AB: Durchmesser des Aortenbulbus, angegeben in mm; Z-AB: Z-Score des Aortenbulbus, errechnet nach Gautier (dimensionslos); AA: Durchmesser der Aorta ascendens, angegeben in mm; Z-AA: Z-Score des Aorta ascendens, errechnet nach Gautier (dimensionslos); AD: Durchmesser der Aorta descendens, angegeben in mm; Dist. AA: Distensibilität der Aorta ascendens, angegeben in  $\text{kPa}^{-3}$ ; SI $\beta$  AA: Stiffness Index  $\beta$  der Aorta ascendens (dimensionslos); Dist. AD: Distensibilität der abdominalen Aorta descendens, angegeben in  $\text{kPa}^{-3}$ ; SI $\beta$  AD: Stiffness Index  $\beta$  der abdominalen Aorta descendens (dimensionslos).

In der Gruppe der weiblichen Patientinnen zeigte sich im Median ein auffälliger Z-Score des Aortenbulbus mit 2,7. Auch in der Gruppe der Patient\*innen im Alter von 18 Jahren oder älter zeigte sich im Median ein grenzwertiger Z-Score des Aortenbulbus mit 2,0 und der Aorta ascendens mit 2,2. Die absoluten Durchmesser gaben hier jedoch keinen eindeutigen Hinweis auf das Vorliegen einer Dilatation in diesem Abschnitt der Aorta.

### 3.3 Verlaufsdarstellung der kardiovaskulären Parameter

Von vier Patient\*innen lagen neun Kontrolluntersuchungen vor, von zwei Patient\*innen lag lediglich eine erste Untersuchung vor. In Summe wurden Daten aus 54 Untersuchungsaufzeichnungen extrahiert. Abbildung 2 zeigt die Anzahl und die prozentuelle Verteilung der Patient\*innen zu den einzelnen Untersuchungen unterteilt nach Geschlecht, Alter und LDS-Subtyp.



**Abbildung 2: Patient\*innenverteilung**

Darstellung der Patient\*innenverteilung unterteilt nach Geschlecht, Alter, und LDS-Typ zu den einzelnen Kontrolluntersuchungen.

U=Untersuchung; n=Anzahl, Angabe des prozentuellen Anteils in den zugehörigen Balken.

Nachstehend zeigen Tabelle 7, 9 und 10 die deskriptive Statistik der erhobenen und errechneten Parameter im Verlauf über den Untersuchungszeitraum hinweg. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung, Minimum bis Maximum und die Anzahl der für die Auswertung zur Verfügung gestandenen Datensätze.

In Tabelle 7 wird das Alter, die Körperoberfläche (KOF), die Ventrikelfunktionsparameter EF und FS sowie der systolische (sRR) und diastolische (dRR) Blutdruck beschrieben.

Bei der ersten Untersuchung lag das Alter der Patient\*innen zwischen 0 und 58 Jahren ( $\mu=21,0$ ;  $\sigma=19,9$ ), zum Zeitpunkt der fünften Untersuchung waren die Patient\*innen zwischen 5 und 32 Jahren ( $\mu=18,0$ ;  $\sigma=11,1$ ) alt. Bei der letzten Untersuchung war das Alter der Patient\*innen zwischen 9 und 36 Jahren ( $\mu=22,3$ ;  $\sigma=11,1$ ). Es zeigte sich über alle Untersuchungen hinweg eine hohe Standardabweichung entsprechend einer großen Spannweite des Alters in der Studienpopulation.

Die durchschnittliche EF und FS als linksventrikuläre Funktionsparameter zeigten sich über die Untersuchungen hinweg konstant mit leichten physiologischen Schwankungen. Die niedrigste erhobene EF zum Zeitpunkt der zweiten Untersuchung lag bei 56,3%. Das Minimum der FS lag bei 30% und war bei den Untersuchungen 2, 3, 4 und 7 zu sehen. Die Minima der EF und der FS lagen im Normbereich, definiert als über 56% und 28%.<sup>(61)</sup> Es konnte bei allen Patient\*innen zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine normale linksventrikuläre Funktion beschrieben werden.

Unter- suchung	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Alter (a)	21 (19,9) 0-58 [n=12]	19,3 (18,0) 0-54 [n=10]	12,1 (9,1) 2-29 [n=7]	15,2 (9,8) 5-30 [n=5]	18 (11,1) 5-32 [n=4]	19,25 (11,5) 6-34 [n=4]	20 (11,1) 7-34 [n=4]	21,25 (11,5) 8-36 [n=4]	22,3 (11,1) 9-36 [n=4]
KOF (m <sup>2</sup> )	1,4 (0,6) 0,1-2,1 [n=12]	1,5 (0,6) 0,3-2,1 [n=10]	1,4 (0,6) 0,6-2,1 [n=7]	1,5 (0,6) 0,8-2,2 [n=5]	1,6 (0,5) 0,8-2 [n=4]	1,7 (0,5) 0,9-2,1 [n=4]	1,7 (0,5) 1-2,1 [n=4]	1,7 (0,5) 1,1-2,1 [n=4]	1,7 (0,4) 1,1-2,1 [n=4]
EF (%)	66,3 (2,8) 59-72 [n=11]	65,4 (7,1) 56,3-77 [n=9]	65 (6,7) 57-72 [n=7]	62,7 (4,2) 57,5-69 [n=5]	64,3 (6,1) 57-71 [n=4]	66,8 (6,4) 60-74 [n=4]	64 (2,9) 60-67 [n=4]	64,5 (7,2) 59-75 [n=4]	67,3 (4,5) 62-73 [n=4]
FS (%)	36,2 (3,2) 31-42 [n=11]	35,5 (5,3) 30-45 [n=10]	35,6 (4,4) 30-40 [n=7]	34,8 (3,0) 32-39 [n=4]	35 (4,1) 30-40 [n=4]	36,8 (5,0) 32-42 [n=4]	34,7 (1,7) 30-36,5 [n=4]	35,5 (5,2) 31-43 [n=4]	37,3 (3,7) 33-42 [n=4]
sRR (mmHg)	109,0 (14,8) 85,3-129,3 [n=11]	105,9 (11,2) 88,3-122,3 [n=10]	101,7 (16,6) 81,5-124 [n=7]	103,8 (14,3) 88,3-122 [n=4]	106,5 (18,7) 84,3-130 [n=4]	98,4 (14,3) 84,7-116,3 [n=4]	113,2 (17,7) 88,7-127,5 [n=4]	106,2 (15) 85,3-121 [n=4]	108,4 (15,7) 89,7-124 [n=4]
dRR (mmHg)	65,9 (11,0) 50-85,7 [n=11]	63,2 (6,5) 53,3-73,3 [n=10]	58,0 (8,7) 46-70 [n=7]	62,8 (7,5) 52,3-70 [n=4]	67,8 (9,6) 60,3-82 [n=4]	63,6 (10,5) 60-74 [n=4]	69,4 (11,6) 58-84 [n=4]	65,8 (6,8) 56,7-72,7 [n=4]	70,8 (12,5) 56,7-87 [n=4]

**Tabelle 7: Deskriptive Statistik der allgemeinen kardiovaskulären Parameter im Verlauf**

Tabellarische Darstellung der deskriptiven Statistik allgemeinen und kardiovaskulären Parameter zu den einzelnen Kontrolluntersuchungen

Angaben pro Tabellenfeld:

Mittelwert (Standardabweichung)
Minimum-Maximum
[Anzahl der zur Verfügung gestandenen Datensätze]

Alter, angegeben in Jahren (a); KOF: Körperoberfläche, errechnet nach DuBois, angegeben in m<sup>2</sup>; EF und FS als linksventrikuläre Funktionsparameter, angegeben in %; sRR: systolische Blutdruck, gemessen in mmHg; dRR: diastolischer Blutdruck, gemessen in mmHg

Der Blutdruck zeigte sich im Mittel stets im niedrignormalen Bereich. Eine Interpretation des Blutdrucks ohne gleichzeitige Beschreibung des Alters ist aufgrund der großen Altersspanne der Patient\*innen nicht sinnvoll, da altersabhängig Referenzwerte gelten.

Für erwachsene Personen gelten Blutdruckgrenzen, wie sie in Tabelle 8 dargestellt sind.

Kategorie	Systolisch [mmHg]		Diastolisch [mmHg]
Optimal	<120	und	<80
Normal	120-129	und/oder	80-84
Hochnormal	130-139	und/oder	85-89
Hypertonie Grad 1	140-159	und/oder	90-99
Hypertonie Grad 2	160-179	und/oder	100-109
Hypertonie Grad 3	≥180	und/oder	≥110
Isolierte systolische Hypertonie	≥140	und	<90

**Tabelle 8: Blutdruckreferenzwerte bei Erwachsenen**

Darstellung der Blutdruckgrenzwerte für Erwachsene nach den ESC/ESH Leitlinien zum Management der arteriellen Hypertonie, Version 2018.(62)

Zur Beurteilung des Blutdrucks bei Kindern und Jugendlichen können Perzentilenkurven, wie sie aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) hervorgehen und vom Robert-Koch-Institut veröffentlicht wurden, herangezogen werden.(63) Normwerte werden dabei geschlechts- und altersspezifisch und unter Berücksichtigung der Körpergröße definiert. Alternativ dienen US-amerikanische Referenzwerttabellen, wie die von der „Academy of Pediatrics“, 2004 veröffentlicht und 2017 aktualisiert.(64)

Bei Interpretation der Einzelwerte der Patient\*innen nach diesen Referenztabellen zeigten sich einzelne wenige Blutdruckwerte im hochnormalen bis hypertensiven Bereich, eine Hypertonie war nicht zu beschreiben.(65) Im Allgemeinen lag der Blutdruck der Patient\*innen aber im niedrignormalen Bereich.

Tabelle 9 zeigt erhobene und errechnete aortale Parameter. Beschrieben sind die enddiastolische Durchmesser des Aortenbulbus, der Aorta ascendens und der

Aorta abdominalis sowie die Z-Scores des Aortenbulbus und der Aorta ascendens errechnet nach Gautier et al.(57)

Der durchschnittliche enddiastolische Durchmesser des Aortenbulbus lag zwischen 27,6 und 34,7 mm. Der geringste Durchmesser mit 7,7 mm und der weiteste Durchmesser mit 42 mm wurden bei der ersten Untersuchung erhoben. Der niedrigste Wert stammte von Patient 5, dem jüngsten Studienteilnehmer, mit LDS-Typ 2. Der Durchmesser des Aortenbulbus lag für dieses Alter in der Norm, es lag keine Dilatation des Aortenbulbus vor. Der Maximalwert des Durchmessers des Aortenbulbus wurde bei zwei Patient\*innen beschrieben, Patient 3, einem 7-jährigen Jungen mit LDS-Typ 2, und Patientin 12, einem 11-jährigen Mädchen ebenso mit LDS-Typ 2. Bei beiden Patient\*innen wurde aufgrund des Aneurysmas während dem Beobachtungszeitraum eine Aortenwurzelersatzoperation nach David durchgeführt.

Der durchschnittliche enddiastolische Durchmesser der Aorta ascendens lag zwischen 19,8 und 26 mm. Der geringste Durchmesser mit 6,6 mm und der weiteste Durchmesser mit 35 mm wurden beide im Rahmen einer ersten Untersuchung gemessen. Der niedrigste Wert stammte, wie jener des Aortenbulbus, von Patient 5 und war altersentsprechend. Der höchste Wert war auf Patient 8 zurückzuführen, einem 53-jährigen Mann mit LDS-Typ 2, eine Dilatation der Aorta ascendens lag hier nicht vor.

Aufgrund der großen Spannweite des Alters der Patient\*innen sollte aus dem absoluten Durchmesser kein direkter Schluss gezogen werden. Zur Erkennung und Quantifizierung von Aortendilatationen wurden Gleichungen entwickelt, die den Aortendurchmesser in Bezug zur Körperoberfläche stellen. Der dadurch errechnete Z-Score, wie er im „The American Journal of Cardiology“ 2010 von Gautier et al. beschrieben wurde, wird als normal erachtet, wenn der Wert zwischen -2 und +2 liegt. Bei einem Z-Score  $\geq 2$  kann von einer Erweiterung des Aortenbulbus oder der Aorta ascendens ausgegangen werden.(57)

Untersuchung	1	2	3	4	5	6	7	8	9
AB (mm)	30,9 (10,2) 7,7-42 [n=10]	29,1 (7,7) 13-37 [n=8]	27,6 (7,0) 16-34 [n=5]	31,3 (2,9) 28-33 [n=3]	31 (2,6) 28-33 [n=3]	31,3 (3,1) 28-34 [n=3]	33,1 (3,3) 30-36,5 [n=3]	34,7 (2,5) 32-37 [n=3]	33,7 (3,2) 30-36 [n=3]
AB-Z	2,3 (2,4) 0,5-7,2 [n=10]	1,3 (1,2) -0,03-3,4 [n=8]	1,0 (1,8) -1,1-3,8 [n=5]	1,9 (1,4) 0,7-3,5 [n=3]	1,8 (1,6) 0,6-3,6 [n=3]	1,8 (1,2) 1-3,2 [n=3]	2,2 (1) 1,5-3,4 [n=3]	2,6 (1) 2-3,8 [n=3]	2,2 (0,7) 1,5-2,9 [n=3]
AA (mm)	21,4 (7,7) 6,6-35 [n=10]	22,4 (7,2) 11-33 [n=7]	19,8 (5,6) 12-25 [n=5]	22,7 (4,9) 17-26 [n=3]	22,7 (3,1) 20-26 [n=3]	26 (6) 20-32 [n=3]	24,7 (4) 20-27 [n=3]	24,3 (3,8) 20-27 [n=3]	25,7 (5,1) 20-30 [n=3]
AA-Z	0,6 (1,3) -1,5-2,9 [n=10]	0,7 (0,9) -0,5-2,3 [n=7]	-0,4 (1,0) -1,9-0,6 [n=5]	0,4 (0,2) 0,2-0,6 [n=3]	0,5 (1,6) -1,2-1,9 [n=3]	1,6 (0,7) 0,9-2,4 [n=3]	1,0 (0,1) 0,9-1,2 [n=3]	0,8 (0,3) 0,6-1,2 [n=3]	1,2 (0,9) 0,5-2,2 [n=3]
AD (mm)	13,4 (6,2) 3,3-20 [n=6]	16,3 (6,5) 6-24 [n=7]	16,3 (10,6) 7,6-34 [n=5]	14,5 (0,7) 14-15 [n=2]	18 (12,7) 11-37 [n=4]	21 (13,1) 12-36 [n=3]	21,7 (15,9) 12-40 [n=3]	20,3 (14,7) 10-42 [n=4]	22,7 (15) 13-40 [n=3]

**Tabelle 9: Deskriptive Statistik der aortalen Parameter im Verlauf**

Tabellarische Darstellung der deskriptiven Statistik der aortalen Parameter zu den einzelnen Kontrolluntersuchungen.

Angaben pro Tabellenfeld:

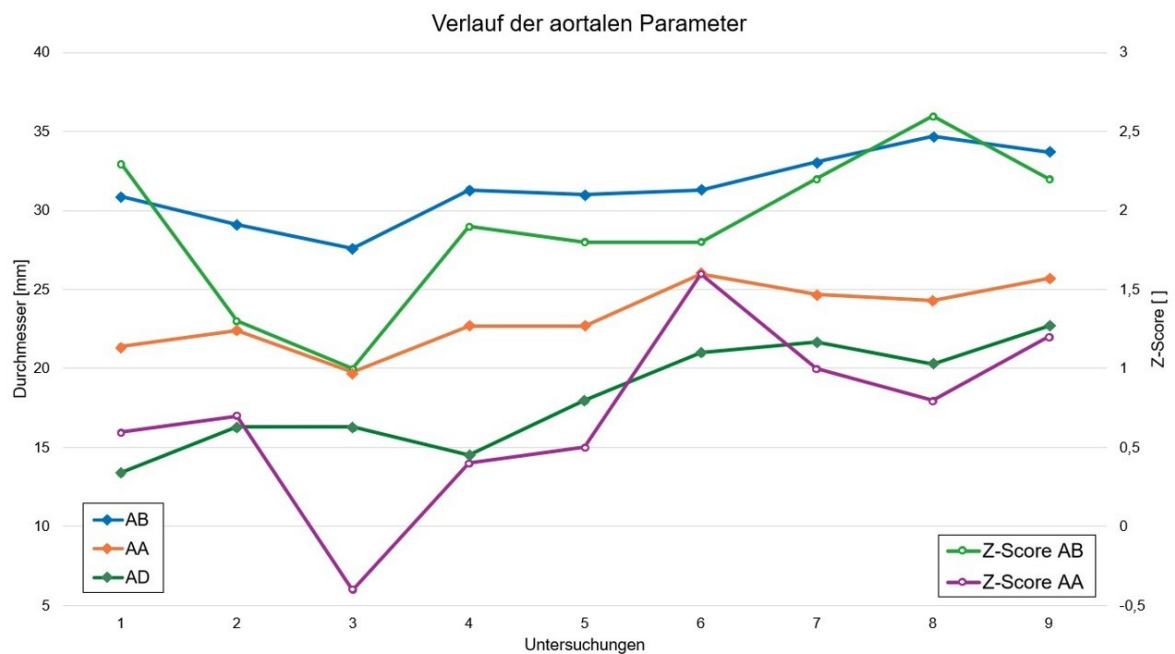
Mittelwert (Standardabweichung)
Minimum-Maximum
[Anzahl der zur Verfügung gestandenen Datensätze]

AB: Durchmesser des Aortenbulbus, angegeben in mm; AB-Z: Z-Score des Aortenbulbus, errechnet nach Gautier (dimensionslos); AA: Durchmesser der Aorta ascendens, angegeben in mm; AA-Z: Z-Score der Aorta ascendens, errechnet nach Gautier (dimensionslos); AD: Durchmesser der abdominalen Aorta descendens, angegeben in mm.

Der durchschnittliche Z-Score des Aortenbulbus befand sich bei Untersuchung 1, 7, 8 und 9 über der als normal erachteten Grenze von 2. Der Maximalwert, bei Untersuchung 1 ermittelt, lag mit 7,2 deutlich über der Norm. Der Wert war auf Patient 3 zurückzuführen und stellte eine absolute Operationsindikation dar. Durch Betrachtung der Maximalwerte der übrigen Untersuchungen konnte erkannt werden, dass bei allen Untersuchungen zumindest eine Person eine Erweiterung des Aortenbulbus aufwies.

Der Z-Score der Aorta ascendens überschritt im Mittel die als normal erachtete Grenze von 2 zu keinem Untersuchungszeitpunkt. Unter Betrachtung der maximalen Werte ließen sich bei den Untersuchungen 1, 6 und 9 jedoch leichte Überschreitungen erkennen.

Abbildung 3 zeigt eine grafische Darstellung der in Tabelle 9 beschriebenen Mittelwerte, um den Verlauf der aortalen Parameter zu verdeutlichen.



**Abbildung 3: Verlauf der aortalen Parameter**

Grafische Darstellung der Mittelwerte der Durchmesser (linke Y-Achse) des Aortenbulbus (AB), der Aorta ascendens (AA) und der Aorta abdominalis (AD) sowie der Z-Score (rechte Y-Achse) des Aortenbulbus (Z-Score AB) und der Aorta ascendens (Z-Score AA).

Notiz: Die Skalierung der linken und rechten Y-Achse unterscheidet sich, weshalb keine Schlüsse aus der Anstiegssteilheit der Linien geschlossen werden sollte. Die doppelachsige Skalierung wurde gewählt, um einen Trend der Parameter darzustellen.

Im Allgemeinen zeigte sich über den Beobachtungszeitraum hinweg ein steigender Trend der aortalen Parameter. Die Durchmesser des Aortenbulbus und der Aorta ascendens zeigten im Mittelwert einen leichten, aber erkennbaren Anstieg, insbesondere ab der dritten Untersuchung. Die dazugehörigen Z-Scores zeigten nach einem zunächst sinkenden Mittelwert ebenso ab der dritten Untersuchung einen deutlichen Anstieg.

Der durchschnittliche Durchmesser der Aorta descendens lag zwischen 13,4 und 22,7 mm und zeigte wie in Abbildung 3 erkennbar im Verlauf einen weitestgehend kontinuierlichen Anstieg. Die Zunahme könnte auf die Größenprogredienz einer Aortenektasie bzw. eines -aneurysmas oder eine Durchmesserzunahme im Rahmen des physiologischen Wachstums zurückzuführen sein.

Eine Ektasie der Aorta descendens ist beim Erwachsenen ab einem Durchmesser von über 20 mm und ein Aneurysma ab einem Durchmesser von über 30 mm zu beschreiben. Bei Kindern und Jugendlichen während des Wachstums sind die Grenzwerte niedriger. Bei Betrachtung der Maximalwerte des Durchmessers (Tabelle 9) konnte somit bei der dritten und ab der fünften Untersuchung ungeachtet des Alters der Patient\*innen auf das Vorliegen eines Aneurysmas der Aorta descendens bei zumindest einer Person geschlossen werden. Die Maximalwerte von 40 und 42 mm bei Untersuchung 7 und 8 stammten von Patientin 1, einer 27-jährigen Frau mit LDS-Typ 1. Eine Dilatation der Aorta descendens war bei dieser Patientin beschreiben.

Nachstehend ist in Tabelle 10 der Verlauf der Aortenelastizitätsparameter Distensibilität und Stiffness Index  $\beta$  der Aorta ascendens und der Aorta descendens dargestellt.

Untersuchung	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Dist. AA (kPa <sup>-3</sup> )	44,3 (30,7) 12,1-92,3 [n=7]	47,8 (21,5) 20,7-76,2 [n=7]	82,1 (28,7) 49-118,7 [n=4]	62,2 (22,4) 46,3-78 [n=2]	56,4 (33,8) 28,4-93,9 [n=3]	77,4 (38,6) 50,1-104,7 [n=2]	66 (62,8) 14,9-136,1 [n=3]	61,2 (59,4) 15,3-128,3 [n=3]	64,5 (73,2) 13,6-148,4 [n=3]
SIβ AA	6,3 (4,5) 2,3-15,6 [n=7]	4,8 (2,1) 2,8-8,3 [n=7]	3,0 (1,1) 2,1-4,5 [n=4]	3,2 (0,8) 2,6-3,7 [n=2]	3,9 (1,5) 2,4-5,3 [n=3]	3,3 (1,4) 2,3-4,3 [n=2]	5,1 (4,3) 1,7-9,9 [n=3]	5,7 (4,5) 1,8-10,6 [n=3]	5,9 (4,6) 1,6-10,8 [n=3]
Dist. AD (kPa <sup>-3</sup> )	61,1 (43,5) 31,8-111,1 [n=2]	55,3 (35,0) 16,3-112,5 [n=9]	70,8 (40,5) 19,7-132 [n=5]	47,2 (2,4) 45,5-48,9 [n=2]	119,5 (49,4) 84,5-154,4 [n=2]	90,3 (42,7) 41-116,2 [n=3]	80,8 (46,5) 47,9-113,7 [n=2]	90,8 (47,9) 62,2-146,1 [n=3]	76,1 (47,0) 47,7-130,4 [n=3]
SIβ AD	3,9 (1,7) 2-5 [n=2]	5,0 (3,1) 1,9-10,4 [n=9]	4,2 (2,8) 1,8-8,9 [n=5]	4,3 (2,4) 3,5-5,1 [n=2]	1,9 (0,6) 1,5-2,3 [n=2]	2,6 (1) 2-3,7 [n=3]	2,4 (1,1) 1,6-3,2 [n=2]	2,5 (0,8) 1,6-3,1 [n=3]	2,8 (0,9) 1,8-3,6 [n=3]

**Tabelle 10: Deskriptive Statistik der Aortenelastizitätsparameter im Verlauf**

Tabellarische Darstellung der deskriptiven Statistik der Aortenelastizitätsparameter zu den einzelnen Kontrolluntersuchungen.

Angaben pro Tabellenfeld:

Mittelwert (Standardabweichung)
Minimum-Maximum
[Anzahl der zur Verfügung gestandenen Datensätze]

Dist. AA: Distensibilität der Aorta ascendens, angegeben in kPa<sup>-3</sup>; SIβ AA: Stiffness Index β der Aorta ascendens (dimensionslos); Dist. AD: Distensibilität der abdominellen Aorta descendens, angegeben in kPa<sup>-3</sup>; SIβ AD: Stiffness Index β der abdominellen Aorta descendens (dimensionslos).

Die niedrigste mittlere Distensibilität der Aorta ascendens betrug  $44,3 \text{ kPa}^{-3}$  und wurde bei Untersuchung 1 ermittelt. Der höchste Mittelwert betrug  $82,1 \text{ kPa}^{-3}$  und wurde bei Untersuchung 3 errechnet. Das absolute Minimum mit  $12,1 \text{ kPa}^{-3}$ , gemessen bei der ersten Untersuchung, war Patientin 12 zuzuschreiben, bei der aufgrund eines Aneurysmas mit einem Durchmesser von 42 mm und einem Z-Score von 5,54 die Indikation zum elektiven Aortenwurzelersatz gestellt und eine Operation nach David durchgeführt wurde. Die höchste Distensibilität der Aorta ascendens mit  $148,4 \text{ kPa}^{-3}$  wurde bei Untersuchung 9 beschrieben und stammte von Patientin 4, die im Verhältnis zu den übrigen Patient\*innen eine deutlich höhere Distensibilität zeigte.

Äquivalent, jedoch umgekehrt proportional war der Stiffness Index  $\beta$  zu beschreiben: Der höchste Mittelwert des Stiffness Index  $\beta$  der Aorta ascendens wurde mit 6,3 bei Untersuchung 1 und der niedrigste mit 3,0 bei Untersuchung 3 ermittelt.

Besonders auffällig an den Aortenelastizitätsparametern der Aorta ascendens waren die hohen Standardabweichungen, was für stark variable Werte spricht (Untersuchung 9: Distensibilität  $\sigma=73,2$ ; Stiffness Index  $\beta$   $\sigma=4,6$ ).

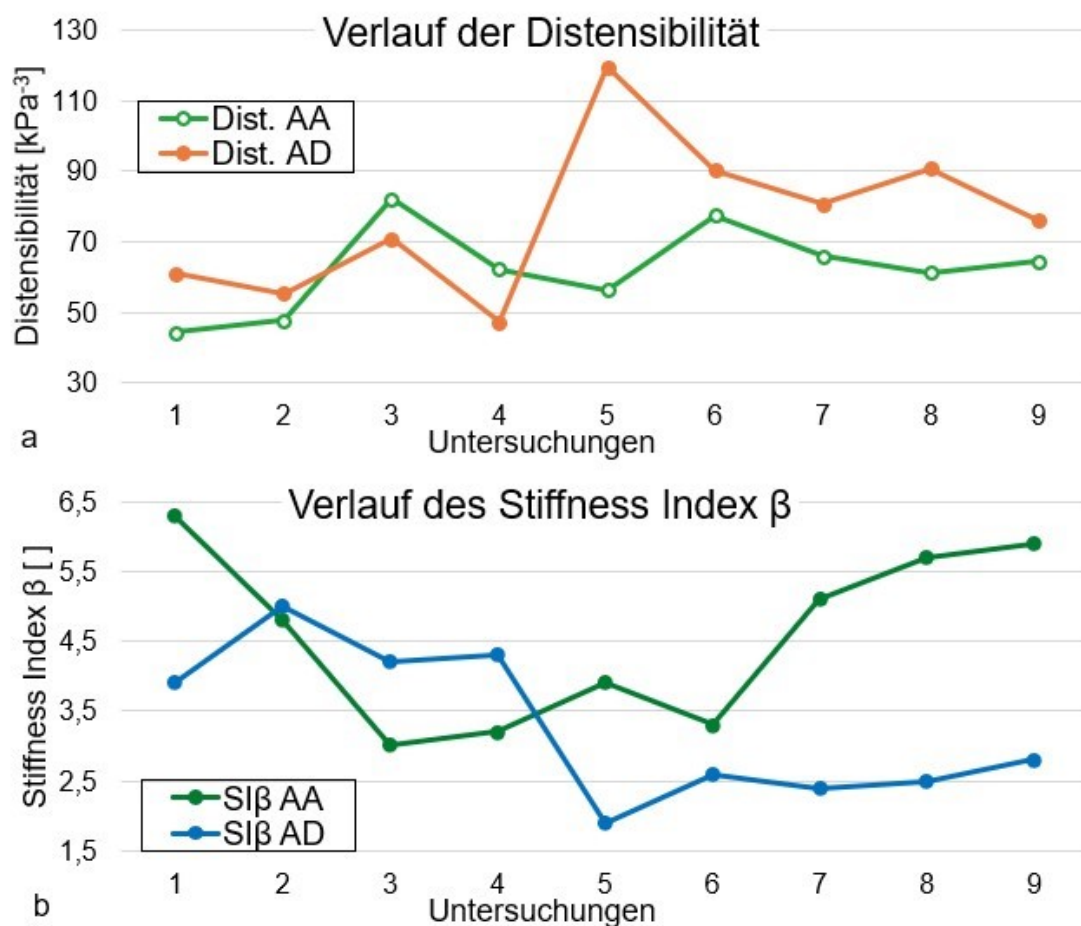
Die Distensibilität der Aorta descendens war tendenziell höher als jene der Aorta ascendens. Der niedrigste Mittelwert war mit  $47,2 \text{ kPa}^{-3}$  bei Untersuchung 4 zu beschreiben, der höchste Mittelwert mit  $119,5 \text{ kPa}^{-3}$  bei Untersuchung 5. Auch hier zeigte sich eine große Standardabweichung (Untersuchung 5:  $\sigma=49,4$ ).

Der höchste Mittelwert des Stiffness Index  $\beta$  der Aorta descendens betrug 5,0 bei Untersuchung 2. Hier wurde auch das absolute Maximum mit 10,4 gemessen. Der Wert stammte von Patient 8, einem 53-jährigen Mann mit LDS-Typ 2. Die dazugehörige Distensibilität der Aorta descendens betrug  $16,3 \text{ kPa}^{-3}$ . Der Durchmesser der Aorta descendens betrug zu diesem Zeitpunkt 18 mm, eine Dilatation lag nicht vor.

Abbildung 4 zeigt eine grafische Darstellung der Mittelwerte der Aortenelastizitätsparameter, um deren Verlauf über den Beobachtungszeitraum zu verdeutlichen. Die Distensibilität (Abbildung 4a) der Aorta ascendens schien über den gesamten Beobachtungszeitraum leicht anzusteigen. Bei genauerer Betrachtung der Verlaufskurve zeigte sich der Anstieg im Mittelwert insbesondere bei Untersuchung 3

und Untersuchung 6. In der übrigen Kurve konnte jedoch deutlicher Abwärtstrend beobachtet werden. Ähnlich stellte sich die Kurve der Distensibilität der abdominalen Aorta descendens dar. In Summe erweckte die Kurve einen steigenden Trend. Bei genauer Betrachtung kam dieser jedoch insbesondere durch den markanten Anstieg zu Untersuchung 5 zustande, während die übrige Kurve einen fallenden Trend zeigte.

Der Verlauf des Stiffness Index  $\beta$  (Abbildung 4b) ließ sich umgekehrt proportional beschreiben.



**Abbildung 4: Verlauf der Aortenelastizitätsparameter**

Grafische Darstellung der Mittelwerte der Distensibilität (Abb. 4a) der Aorta ascendens (Dist. AA) und der Aorta abdominalis (Dist. AD) sowie des Stiffness Index  $\beta$  (Abb. 4b) der Aorta ascendens (SI $\beta$  AA) und der Aorta abdominalis (SI $\beta$  AD).

Durch Betrachtung der Mittelwerte der kardiovaskulären Parameter ließ sich zusammenfassend kein allgemeiner Verlauf der Parameter bei Patient\*innen mit LDS beschreiben.

Der sprunghafte Verlauf im Mittelwert einzelner Parameter kann auf mehrere Gründe zurückzuführen sein: Die Anzahl der Datensätze war allgemein sehr gering und die Parameter zeigten sich für die einzelnen Patient\*innen hoch variabel. Hinzu kam die unterschiedliche Anzahl von Kontrolluntersuchungen der einzelnen Patient\*innen. Dadurch haben einzelne Werte, Datenausreißer wie auch fehlende Werte einen großen Einfluss auf den Mittelwert. Um dennoch einen Eindruck über den Verlauf der Aortenelastizitätsparameter bei dieser Studienpopulation zu erhalten, werden im Rahmen der nachstehenden Einzelfallanalysen auf einige Beobachtungen eingegangen.

### **3.3.1 Einzelfallanalyse**

Zunächst wurden jene Patient\*innen mit dem längsten Follow-up repräsentativ im Detail beschrieben. Von den Patient\*innen 1, 4, 10 und 11 lagen je neun Kontrolluntersuchungen vor.

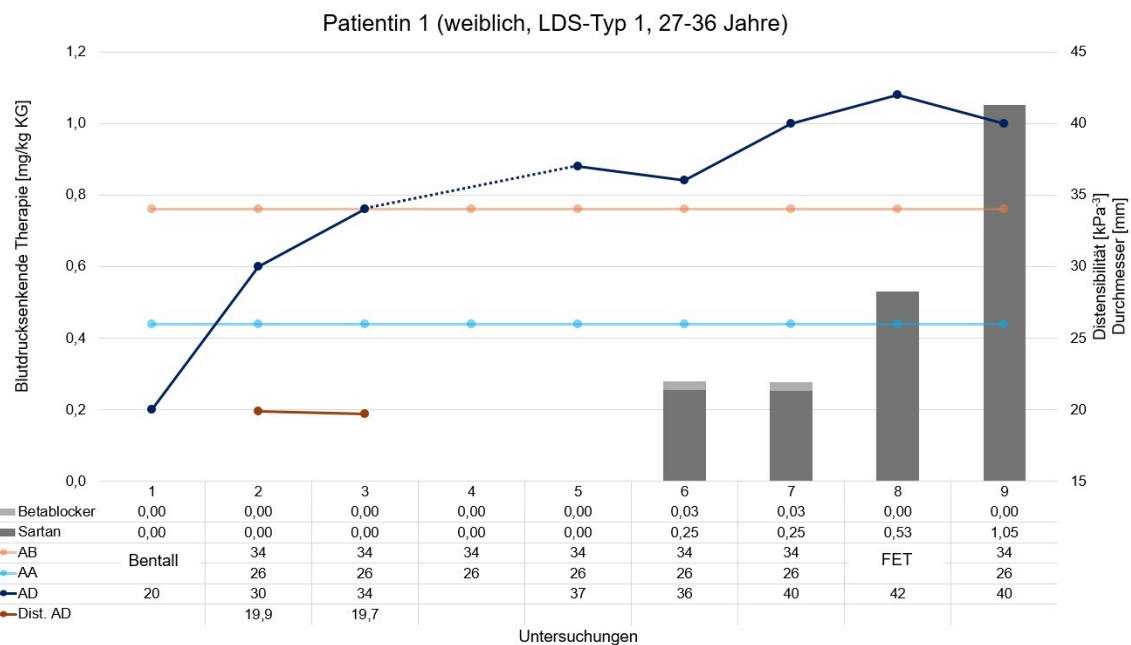
#### **Patientin 1**

Patientin 1 war eine zum Zeitpunkt der ersten Kontrolluntersuchung im definierten Beobachtungszeitraum 27 Jahre alte Frau mit LDS-Typ 1. Das Follow-up betrug 8 Jahre, die Untersuchungsabstände lagen zwischen 3 und 29 Monaten.

Vor dem Beobachtungszeitraum wurde bei dieser Patientin im Alter von 16 Jahren eine Aortenwurzelersatzoperation nach Bentall-de Bono durchgeführt. Während des Beobachtungszeitraumes war zudem im Alter von 34 Jahren aufgrund einer Dilatation des Aortenbogens ein Ersatz mittels FET notwendig.

Der Durchmesser der Aorta descendens zeigte im Verlauf zunächst eine rasche Größenzunahme, im Sinne der Entwicklung eines Aneurysmas. Über den restlichen Beobachtungszeitraum zeigte sich das Aneurysma leicht größenprogredient. Die Distensibilität der Aorta descendens, wenn auch nur zweimal ermittelt, war mit 19,9 und 19,7 kPa<sup>-3</sup> stark reduziert. Die Werte sprechen für steife Gefäßwände. Die Patientin nahm trotz dringender Empfehlung lediglich gegen Ende des Beobachtungszeitraumes eine blutdrucksenkende Medikation mit einem Betablocker (Bisoprolol) und einem Sartan (Losartan) ein. Zudem zeigte sich bei chronischem Nikotinabusus eine medikamentös-begleitete Entwöhnung nach der FET-Operation frustan. Das und die stark variablen, teils sehr langen Unter-

suchungsabstände, könnten als Zeichen einer schlechten Adhärenz und einer mangelnden Krankheitseinsicht gedeutet werden.



#### Abbildung 5: Einzelfallanalyse – Patientin 1

Verlauf des Durchmessers des Aortenbulbus (AB), der Aorta ascendens (AA) und der abdominalen Aorta descendens (AD) in mm und der Distensibilität der Aorta descendens (Dist. AD) in  $\text{kPa}^{-3}$ , skaliert in der rechten Y-Achse.

Darstellung der eingenommenen medikamentösen Therapie mit einem Sartan (Losartan) und einem Betablocker (Bisoprolol) angegeben in mg/kg Körpergewicht, skaliert in der linken Y-Achse. Fehlende Messwerte sind durch eine strichlierte Verbindung in der Verlaufskurve gekennzeichnet. Notiz: Bei den Durchmessern des Aortenbulbus und der Aorta ascendens handelt es sich um Durchmesser einer Prothese, daher wurde die Distensibilität der Aorta ascendens nicht bestimmt.

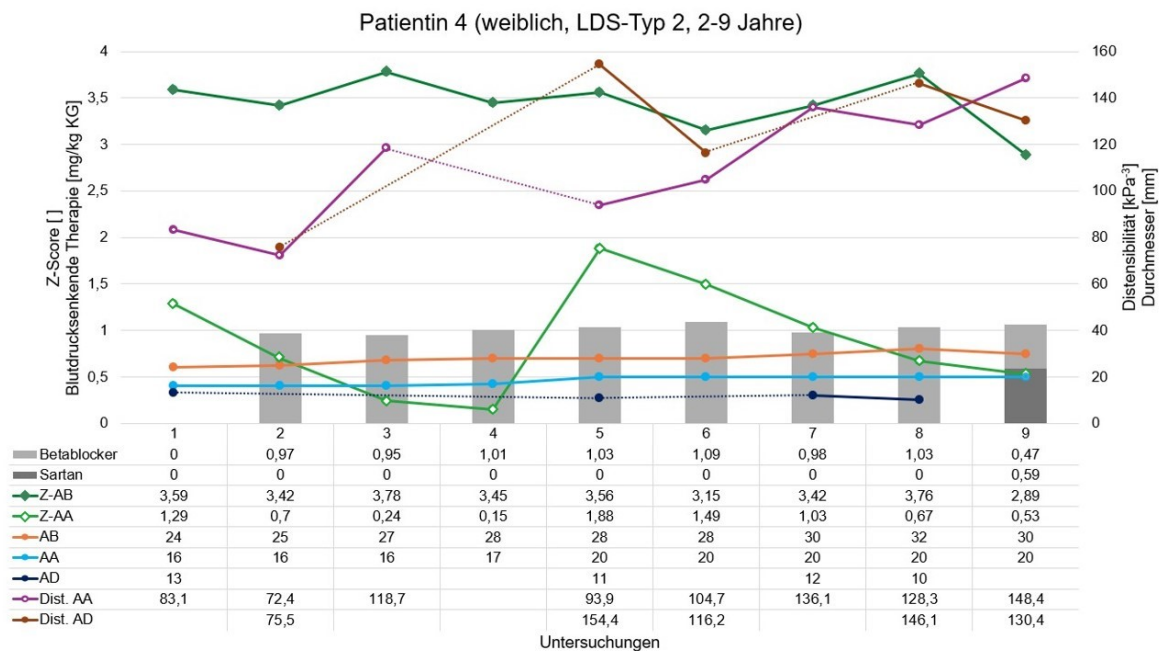
#### Patientin 4

Patientin 4 war bei der Erstuntersuchung ein 2-jähriges Mädchen mit LDS-Typ 2. Das Follow-up beträgt 7 Jahre, die Untersuchungsabstände lagen zwischen 3 und 13 Monaten.

Die Patientin erhielt frühzeitig eine blutdrucksenkende Therapie mit einem Betablocker (Atenolol), welcher konstant mit einer Dosierung von rund 1 mg/kg Körpergewicht eingenommen wurde. Zum Ende des Beobachtungszeitraumes wurde die Therapie auf eine duale Therapie mit einem Betablocker (Atenolol) und einem Sartan (Losartan) umgestellt.

Der Z-Score des Aortenbulbus befand sich zu allen Untersuchungszeitpunkten über der Normalwertgrenze von 2 (Untersuchung 1: 3,59; Untersuchung 5: 3,56; Untersuchung 9: 2,89). Der Z-Score der Aorta ascendens lag stets unter 2 (Unter-

suchung 1: 1,29; Untersuchung 5: 1,88; Untersuchung 9: 0,56). Ein isoliertes Aortenwurzelaneurysma wurde beschrieben. Anhand des weitestgehend konstanten Z-Scores mit einer gegebenenfalls leicht fallenden Tendenz über den Beobachtungszeitraum hinweg kann von einem wachstumsstabilen Aneurysma gesprochen werden. Allgemein ließ sich ein stabiler Aortenstatus beschreiben.



#### Abbildung 6: Einzelfallanalyse – Patientin 4

Verlauf der Durchmesser des Aortenbulbus (AB), der Aorta ascendens (AA) und der abdominalen Aorta descendens (AD) in mm und der Distensibilität der Aorta ascendens (Dist. AA) und descendens (Dist. AD) in  $\text{kPa}^{-3}$ , skaliert in der rechten Y-Achse.

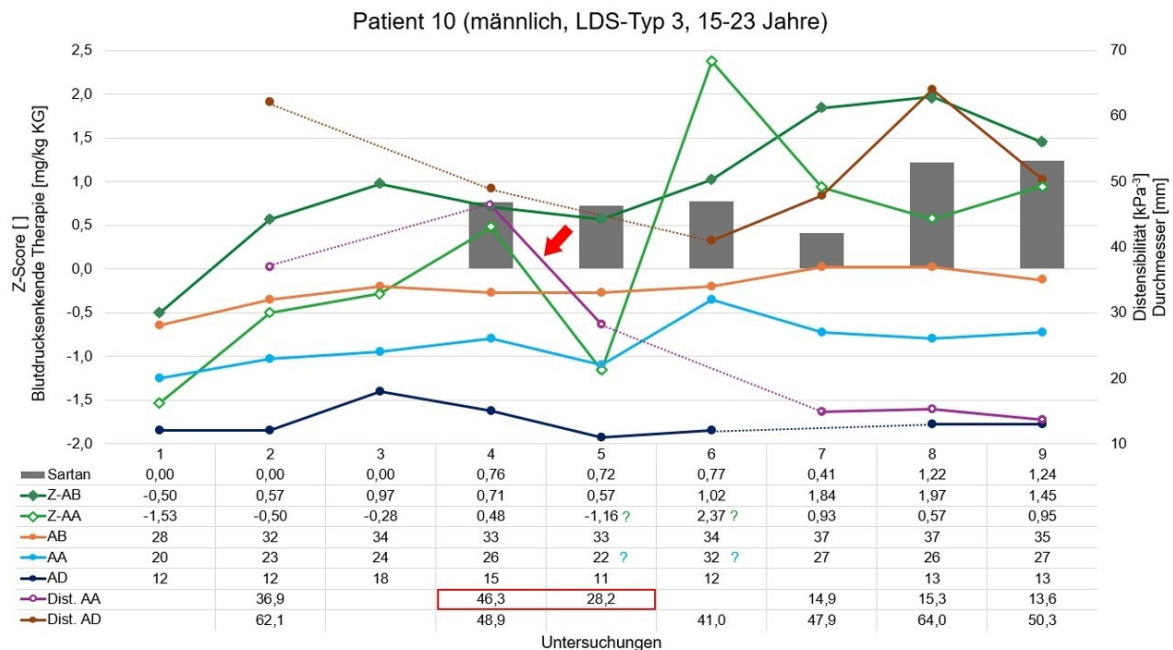
Verlauf des Z-Scores des Aortenbulbus (Z-AB) und der Aorta ascendens (Z-AA) und Darstellung der eingenommenen medikamentösen Therapie mit einem Betablocker (Atenolol) und einem Sartan (Losartan) angegeben in mg/kg Körpergewicht, skaliert in der linken Y-Achse.

Fehlende Messwerte sind durch eine strichlierte Verbindung in der Verlaufskurve gekennzeichnet.

Die Verlaufskurve der Distensibilität der Aorta ascendens zeigte über den Untersuchungszeitraum hinweg einen steigenden Trend (Untersuchung 1:  $83,1 \text{ kPa}^{-3}$ ; Untersuchung 5:  $93,9 \text{ kPa}^{-3}$ ; Untersuchung 9:  $148,4 \text{ kPa}^{-3}$ ). Es waren weniger Daten zur Distensibilität der Aorta descendens vorhanden, ein ähnlicher Verlauf konnte abgeschätzt werden. Ein operatives Aortenersatzverfahren war vor und während des Beobachtungszeitraumes nicht notwendig.

## Patient 10

Patient 10 war ein bei Erstuntersuchung 15-jähriger, männlicher Jugendlicher mit LDS-Typ 3. Das Follow-up betrug knapp 9 Jahre, die Untersuchungsabstände lagen zwischen 10 und 16 Monaten. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über das Teenageralter bis in das junge Erwachsenenalter.



### Abbildung 7: Einzelfallanalyse – Patient 10

Verlauf der Durchmesser des Aortenbulbus (AB), der Aorta ascendens (AA) und der abdominalen Aorta descendens (AD) in mm und der Distensibilität der Aorta ascendens (Dist. AA) und descendens (Dist. AD) in  $\text{kPa}^{-3}$ , skaliert in der rechten Y-Achse.

Verlauf des Z-Scores des Aortenbulbus (Z-AB) und der Aorta ascendens (Z-AA) und Darstellung der eingenommenen medikamentösen Therapie mit einem Sartan (Losartan) angegeben in  $\text{mg/kg}$  Körpergewicht, skaliert in der linken Y-Achse.

Fehlende Messwerte sind durch eine strichlierte Verbindung in der Verlaufskurve gekennzeichnet. Vermeintliche Messfehler sind in der Datentabelle mittels „?“ markiert.

Eine blutdrucksenkende Medikation mit einem Sartan (Losartan) wurde ab Untersuchung 4 eingenommen, zunächst jedoch in einer Dosierung unterhalb der empfohlenen Dosis von 1-2  $\text{mg/kg}$  Körpergewicht. Erst ab Untersuchung 8 wurde die Medikation in einer Dosierung von über 1  $\text{mg/kg}$  Körpergewicht eingenommen. Der Z-Score des Aortenbulbus zeigte im Verlauf eine steigende Tendenz (Untersuchung 1: -0,5; Untersuchung 5: 0,57; Untersuchung 9: 1,45) und reichte gegen Ende des Beobachtungszeitraumes knapp an die obere Normgrenze von 2.

Ebenso zeigte sich der Z-Score der Aorta ascendens im Allgemeinen tendenziell leicht steigend (Untersuchung 1: -1,53; Untersuchung 9: 0,95). Zur Untersuchung 5 war zunächst ein starker Abfall und anschließend zur Untersuchung 6 ein starker Anstieg (Untersuchung 5: -1,16; Untersuchung 6: 2,37) zu erkennen. Die absoluten Durchmesser der Aorta ascendens zeigten ebenso einen Abfall zur Untersuchung 5 und einen Anstieg zu Untersuchung 6, (Untersuchung 5: 22 mm; Untersuchung 6: 32 mm) während im übrigen Verlauf weitestgehend stabile Durchmesser rund um 26 mm und Veränderungen lediglich im Millimeterbereich gemessen wurden.

Unter Berücksichtigung des Gesamtverlaufs des Z-Scores und in Zusammenschau mit den absoluten Durchmessern der Aorta ascendens ließ sich somit vermuten, dass es sich bei den beiden Werten aus den Kontrolluntersuchungen 5 und 6 um Datenausreiser (mit „?“ in der Datentabelle markiert) bzw. Messfehler handelte.

Die Distensibilität der Aorta ascendens zeigte im Allgemeinen fallende Werte, die sich ab Untersuchung 7 auf sehr niedrigem Niveau zu stabilisieren scheinen.

Genauer betrachtet, ließ sich während der niedrigdosiert eingenommenen medikamentösen Therapie zwischen Untersuchung 4 und 5 ein deutlicher Abfall der Distensibilität der Aorta ascendens (Pfeilmarkierung, roter Rahmen in der Datentabelle) von 46,2 auf 28,2 kPa<sup>-3</sup> erkennen. Eine Veränderung im Z-Score und im Durchmesser des Aortenbulbus bzw. der Aorta ascendens war hingegen, wenn überhaupt, erst gegen Ende des Untersuchungszeitraumes bemerkbar.

Die Distensibilität der Aorta descendens zeigte besonders am Anfang des Beobachtungszeitraumes fallende Werte bis 41 kPa<sup>-3</sup>, schien sich aber unter der adäquat dosierten medikamentösen Therapie ebenso zu stabilisieren.

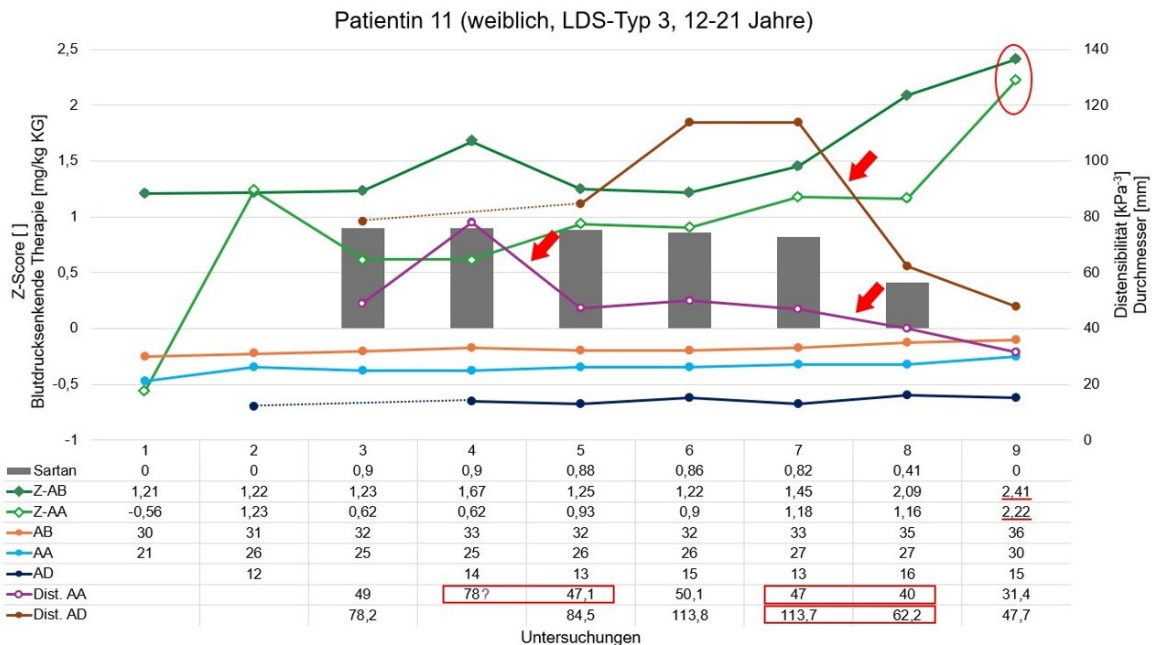
### **Patientin 11**

Patientin 11 war eine bei Erstuntersuchung 12-jährige weibliche Jugendliche mit LDS-Typ 3. Das Follow-up betrug 8 Jahre, die Untersuchungsabstände lagen zwischen 10 und 16 Monaten. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über das Teenageralter bis in das junge Erwachsenenalter.

Eine medikamentöse Therapie mit einem Sartan (Losartan), wurde ab Untersuchung 3 in einer Dosierung von knapp unter 1 mg/kg Körpergewicht einge-

nommen. Ab Untersuchung 7 wurde das Sartan lediglich unregelmäßig eingenommen und von der Patientin letztendlich abgesetzt.

Der Z-Score des Aortenbulbus und der Z-Score der Aorta ascendens zeigten zunächst einen stabilen Verlauf und in weiterer Folge einen steigenden Trend. Bei der letzten Untersuchungsaufzeichnung überschritten beide Z-Scores die Grenze von 2 (Z-Score des Aortenbulbus: 2,41; Z-Score der Aorta ascendens: 2,22).



### Abbildung 8: Einzelfallanalyse – Patientin 11

Verlauf der Durchmesser des Aortenbulbus (AB), der Aorta ascendens (AA) und der abdominalen Aorta descendens (AD) in mm und der Distensibilität der Aorta ascendens (Dist. AA) und descendens (Dist. AD) in  $\text{kPa}^{-3}$ , skaliert in der rechten Y-Achse.

Verlauf des Z-Scores des Aortenbulbus (Z-AB) und der Aorta ascendens (Z-AA) und Darstellung der eingenommenen medikamentösen Therapie mit einem Sartan (Losartan) angegeben in mg/kg Körpergewicht, skaliert in der linken Y-Achse.

Fehlende Messwerte sind durch eine strichlierte Verbindung in der Verlaufskurve gekennzeichnet. Vermeintliche Messfehler sind in der Datentabelle mittels „?“ markiert.

Die Distensibilität der Aorta ascendens lag mit rund  $50 \text{ kPa}^{-3}$  bereits in einem relativ niedrigen Bereich für das junge Alter der Patientin. (60) Zur Untersuchung 5 hin ließ sich ein deutlicher Abfall der Distensibilität von  $78$  zu  $47,1 \text{ kPa}^{-3}$  erkennen. Sofern dieser Messwert nicht einen positiven Datenausreißer (Untersuchung 4: Distensibilität= $78 \text{ kPa}^{-3}$ ; in der Datentabelle mit „?“ markiert) im Verlauf darstellte, befand sich der Abfall in der Distensibilität zeitlich deutlich vor einer messbaren Veränderung im Durchmesser und dem errechneten Z-Score.

Zur Untersuchung 8, zeitgleich mit der minderdosierten Einnahme der blutdrucksenkenden Therapie, kam es erneut zu einem Absinken der Distensibilität, eine Veränderung des Z-Scores und des Durchmessers wurden hingegen erst bei der letzten Untersuchung erkennbar. Bei Untersuchungsabständen von 10 bis 16 Monaten befand sich auch hier die Veränderung der Distensibilität deutlich vor einer eindeutig detektierbaren Veränderung im Durchmesser und im Z-Score.

### **Patient\*innen mit LDS-Typ 2**

Nachstehend werden die übrigen Patient\*innen mit LDS-Typ 2, von denen weniger Kontrolluntersuchungen vorhanden sind, überblicksmäßig abgehandelt.

Abbildung 9 zeigt die Patient\*innen 2, 3 und 12. Bei allen drei Patient\*innen war vor oder während des Beobachtungszeitraumes mindestens eine operative Intervention an der Aorta notwendig.

Die 58-jährige Patientin 2 musste bereits vor dem Beobachtungszeitraum fünfmal an der Aorta operiert werden. Aufgrund einer akuten Dissektion musste im Alter von 46 Jahren ein operativer Aortenwurzelsersatz nach Bentall-de Bono durchgeführt werden. Zudem war ein Aortenbogenersatz im Alter von 48 Jahren und ein Eingriff an der Aorta descendens im Alter von 49 Jahren notwendig. Im Verlauf mussten zwei Revisionsoperationen durchgeführt werden.

Bei dem Patienten 3 war im sehr jungen Alter von 7 Jahren aufgrund eines Aortenwurzelsaneurysmas mit einem Durchmesser von 42 mm und einem Z-Score von 7,23 eine operative Intervention notwendig. Der Z-Score stellte das absolute Maximum in der untersuchten Studienpopulation dar. Zum Zeitpunkt der Operation zeigte der Patient eine deutlich reduzierte Distensibilität mit  $31,8 \text{ kPa}^{-3}$ .

Ebenso war bei der 11-jährigen Patientin 12 ein elektiver Aortenersatz indiziert, aufgrund eines Aortenwurzelsaneurysmas mit einem Durchmesser von 42 mm und einem Z-Score 5,54. Die Distensibilität war mit  $12,1 \text{ kPa}^{-3}$  stark reduziert und stellte zugleich das absolute Minimum in der untersuchten Studienpopulation dar. Eine blutdrucksenkende Medikation mit Losartan wurde empfohlen, es liegen jedoch keine Informationen über die Einnahme und kein weiteres Follow-up vor.

In Abbildung 10 sind die kardiovaskulären Parameter der Patient\*innen 5, 7 und 8 dargestellt. Vor und während des Beobachtungszeitraumes waren keine Operationen an der Aorta bei diesen Patient\*innen notwendig.

Der neugeborene Patient 5 zeigte im Verlauf eine unproportional verminderte Durchmesserzunahme der Aorta, erkennbar am Z-Score des Aortenbulbus, der auf -1,09 abfiel, und am Z-Score der Aorta ascendens, der auf -1,91 abfiel. Es ließ sich ein starker Abfall in der Distensibilität der Aorta descendens von 112,5 auf 60,6 kPa<sup>-3</sup> beschreiben. Da kein weiteres Follow-up vorhanden war, ließ sich nicht eindeutig ausschließen, ob es sich um Datenausreißer bzw. Messfehler handelte.

Bei dem 14-jährigen Patienten 7 lässt sich ein weitestgehend stabiler Aortenstatus beschreiben. Die Distensibilität der Aorta ascendens mit 35,5 kPa<sup>-3</sup> zeigte sich jedoch für das junge Alter des Patienten deutlich reduziert und schien im Verlauf zusätzlich abzufallen.

Der 53-jährige Patient 8 zeigte einen auffälligen Z-Score der Aorta ascendens mit 2,88. Die Identifikation einer Dilatation der Aorta erfolgt bei Erwachsenen jedoch bevorzugt anhand der absoluten Durchmesser.(66) Der absolute Durchmesser mit 35 mm lieferte keinen Hinweis auf das Vorliegen einer Dilatation der Aorta. Der Patient zeigte mit 16,3 kPa<sup>-3</sup> eine auffällig niedrige Distensibilität der Aorta descendens.

Bei mehreren Familienangehörigen der Patient\*innen 7 und 8 waren operationsbedürftige Aortenaneurysmen beschrieben.

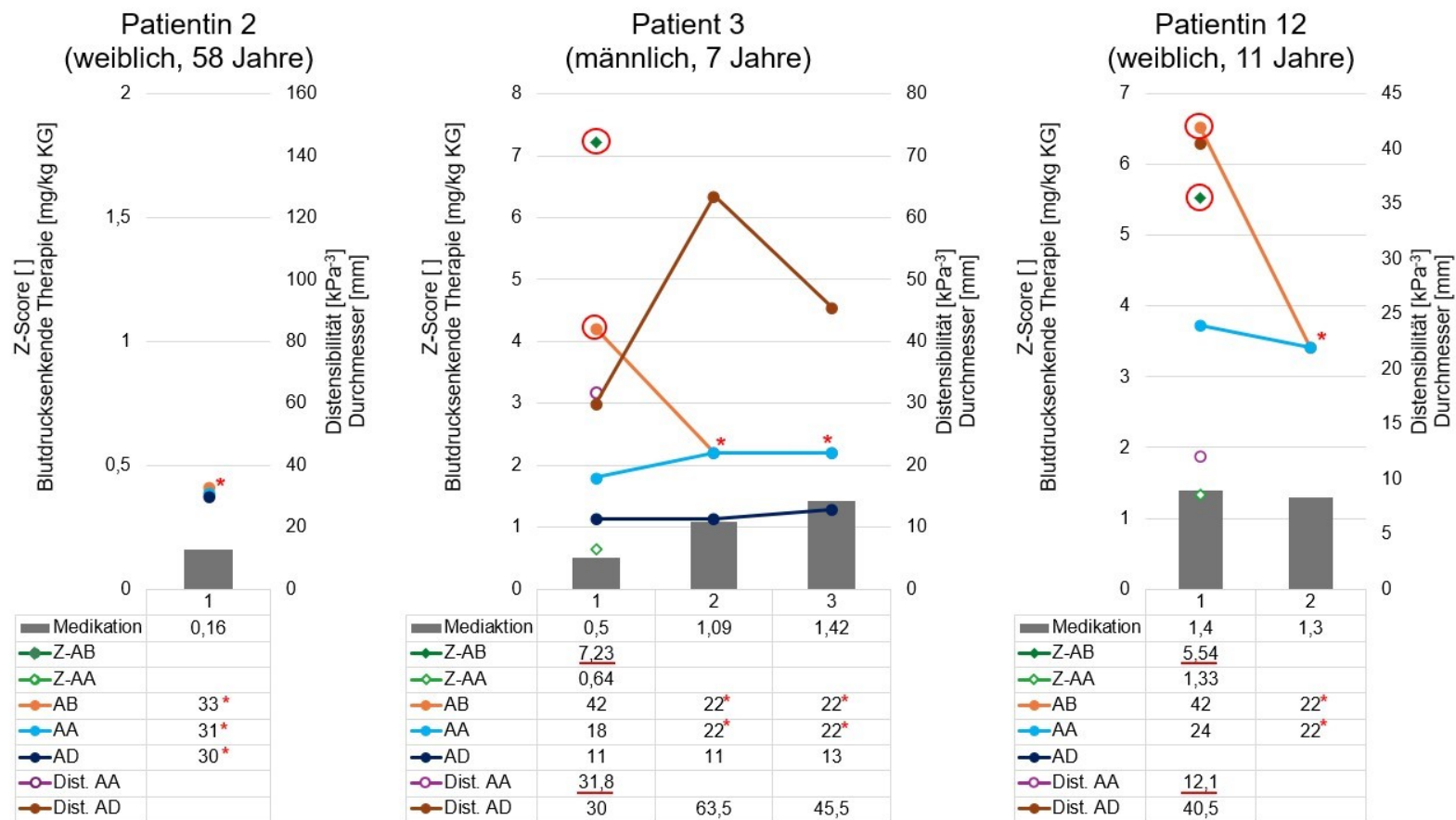
### **Patient\*innen mit LDS-Typ 3**

Nachstehend werden die übrigen Patient\*innen mit LDS-Typ 3, von denen weniger Kontrolluntersuchungen vorhanden sind, überblicksmäßig abgehandelt und sind in Abbildung 11 dargestellt.

Der 9-jährige Patient 6 zeigte im Allgemeinen einen stabilen Aortenstatus. Er zeigte sehr gute Elastizitätsparameter.

Die 44-jährige Patientin 9 zeigte einen leicht auffälligen Z-Score des Aortenbulbus mit 2,54. Die Identifikation einer Dilatation der Aorta erfolgt bei Erwachsenen jedoch bevorzugt anhand der absoluten Durchmesser.(66) Der absolute Durchmesser mit 37 mm lieferte keinen Hinweis auf das Vorliegen eines Aneurysmas. Die Patientin zeigte mit 30,4 kPa<sup>-3</sup> eine auffällig niedrige Distensibilität der Aorta ascendens, die zudem auf 20,7 kPa<sup>-3</sup> abfiel.

Eine blutdrucksenkende Therapie mit einem Sartan (Losartan) wurde bei beiden Patient\*innen eingeleitet.

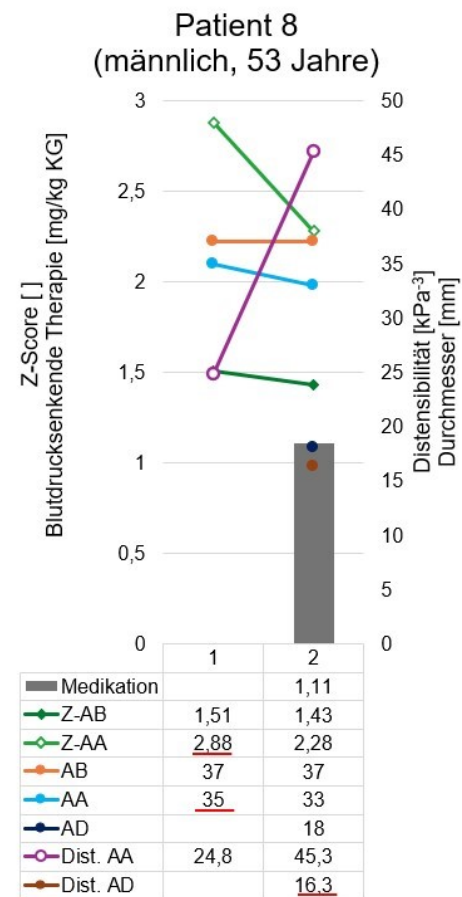
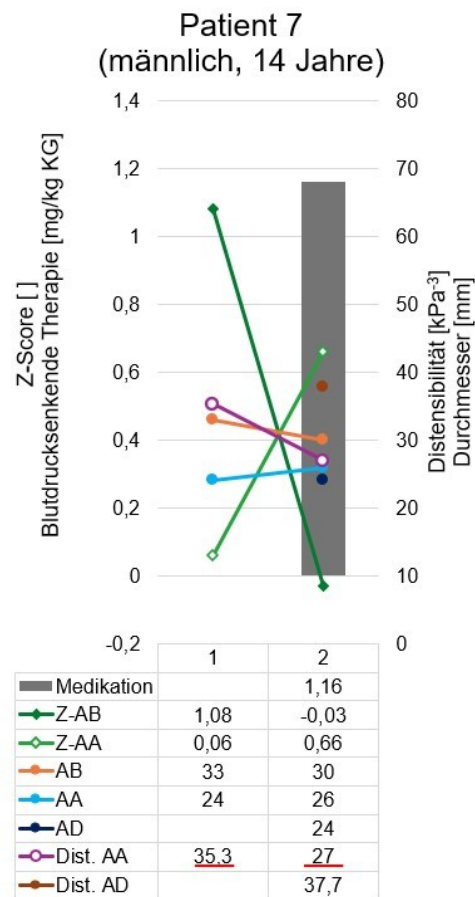
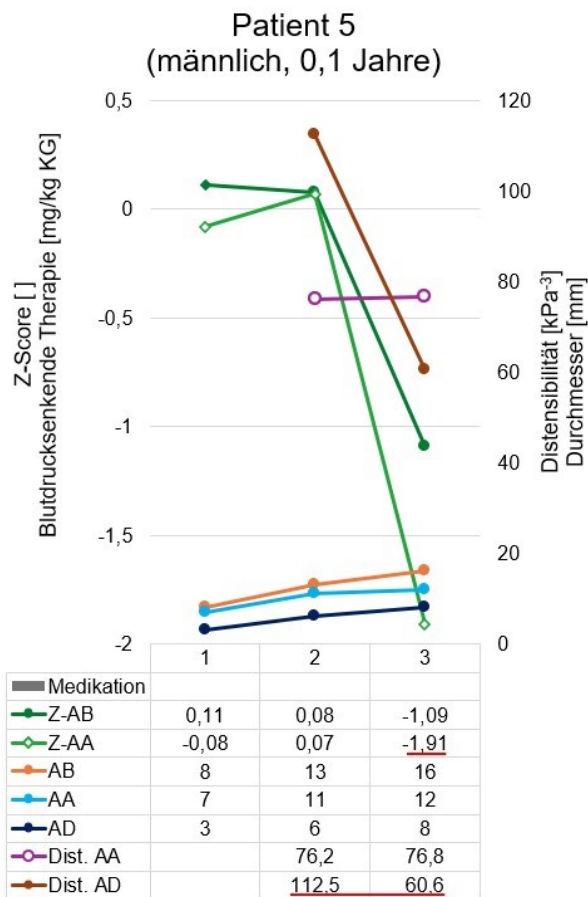


**Abbildung 9: Einzelfallanalyse – Patient\*innen mit LDS-Typ 2 – Teil 1**

Verlauf der Durchmesser des Aortenbulbus (AB), der Aorta ascendens (AA) und der abdominalen Aorta descendens (AD) in mm und der Distensibilität der Aorta ascendens (Dist. AA) und descendens (Dist. AD) in  $\text{kPa}^{-3}$ , skaliert je in der rechten Y-Achse.

Verlauf des Z-Scores des Aortenbulbus (Z-AB) und der Aorta ascendens (Z-AA) und Darstellung der eingenommenen medikamentösen Therapie in mg/kg Körpergewicht, skaliert in der linken Y-Achse.

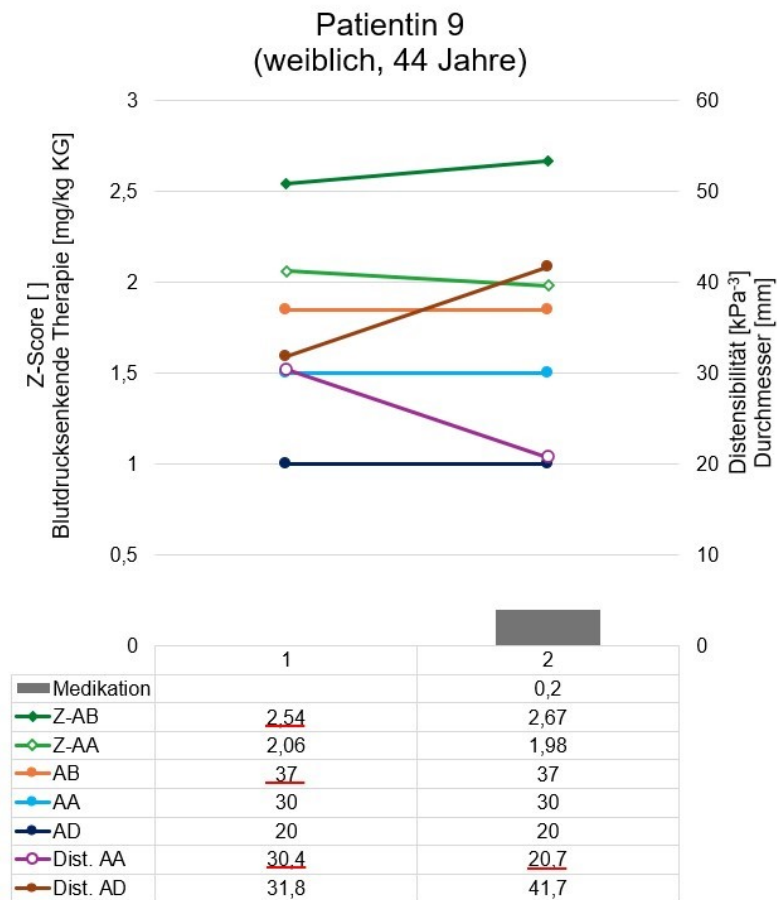
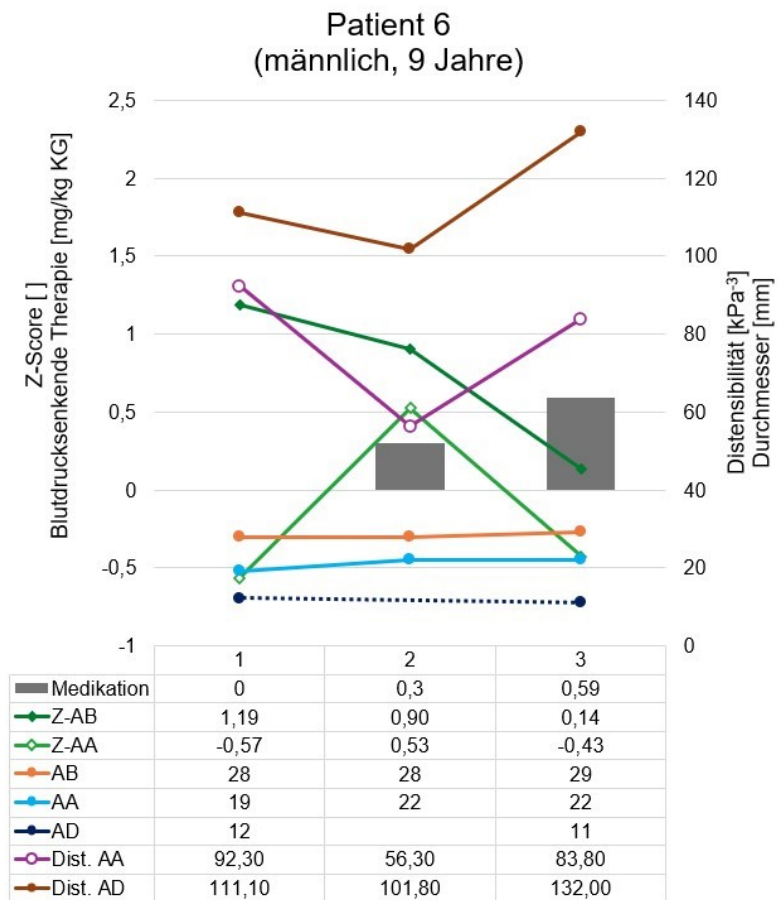
Durchmesser von Prothesen wurden mit \* markiert.



**Abbildung 10: Einzelfallanalyse – Patient\*innen mit LDS-Typ 2 – Teil 2**

Verlauf der Durchmesser des Aortenbulbus (AB), der Aorta ascendens (AA) und der abdominalen Aorta descendens (AD) in mm und der Distensibilität der Aorta ascendens (Dist. AA) und descendens (Dist. AD) in  $\text{kPa}^{-3}$ , skaliert je in der rechten Y-Achse.

Verlauf des Z-Scores des Aortenbulbus (Z-AB) und der Aorta ascendens (Z-AA) und Darstellung der eingenommenen medikamentösen Therapie in mg/kg Körpergewicht, skaliert in der linken Y-Achse.



**Abbildung 11: Einzelfallanalyse – Patient\*innen mit LDS-Typ 3**

Verlauf der Durchmesser des Aortenbulbus (AB), der Aorta ascendens (AA) und der abdominalen Aorta descendens (AD) in mm und der Distensibilität der Aorta ascendens (Dist. AA) und descendens (Dist. AD) in  $\text{kPa}^{-3}$ , skaliert je in der rechten Y-Achse.

Verlauf des Z-Scores des Aortenbulbus (Z-AB) und der Aorta ascendens (Z-AA) und Darstellung der eingenommenen medikamentösen Therapie in mg/kg Körpergewicht, skaliert in der linken Y-Achse.

### 3.4 Gruppenvergleich

Für die Gruppenvergleiche wurden von den Patient\*innen je zwei Untersuchungen, sofern vorhanden, herangezogen. Die Gruppen wurden definiert nach Geschlecht (Tabelle 11), Alter (Tabelle 12) und nach LDS-Subtyp (Tabelle 13). Neben dem Alter wurden die kardiovaskulären Parameter, darunter der systolische und diastolische Blutdruck, die aortalen Durchmesser, die Z-Scores und die Elastizitätsparameter verglichen.

#### Geschlechtsunterschied

Tabelle 11 zeigt den Vergleich zwischen der männlichen und weiblichen Gruppe. Allgemein zeigten sich keine geschlechterspezifischen Unterschiede in den kardiovaskulären Parametern von Patient\*innen mit LDS.

	M	W	p
Alter (Jahre)	16,9 (17,3)	26,3 (18,2)	0,148
sRR (mmHg)	107,5 (11,2)	107,5 (13,4)	0,832
dRR (mmHg)	65,6 (11,7)	61,6 (8,3)	0,563
AB (mm)	30,2 (8,8)	34,1 (5,6)	0,425
AB-Z	1,2 (2,1)	3,0 (1,3)	<b>0,008</b>
AA (mm)	22,7 (7,6)	24,2 (5,5)	0,660
AA-Z	0,4 (1,3)	1,2 (0,7)	0,180
AD (mm)	13,0 (5,7)	22,2 (7,1)	<b>0,030</b>
Dist. AA (kPa <sup>-3</sup> )	49,4 (27,5)	52,0 (46,8)	0,596
SI $\beta$ AA	5,0 (2,6)	6,3 (4,6)	0,659
Dist. AD (kPa <sup>-3</sup> )	65,8 (39,2)	53,9 (35,5)	0,549
SI $\beta$ AD	4,1 (2,6)	4,9 (2,7)	0,604

**Tabelle 11: Gruppenvergleich nach Geschlecht**

Die Patient\*innen werden anhand des Geschlechts (M=männlich; W=weiblich) in Gruppen unterteilt und gegenübergestellt.

Die Parameter sind deskriptiv mittels Mittelwert ( $\mu$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) angegeben und folgendermaßen dargestellt:  $\mu$  ( $\sigma$ ).

Das Testergebnis auf Gruppengleichheit ist anhand des p-Wertes angeführt (p<0,05 entspricht einem statistisch signifikanten Unterschied und ist hervorgehoben).

sRR: systolischer Blutdruck; dRR: diastolischer Blutdruck; AB: Durchmesser des Aortenbulbus; AB-Z: Z-Score des Aortenbulbus nach Gautier; AA: Durchmesser der Aorta ascendens; AA-Z: Z-Score der Aorta ascendens nach Gautier; AD: Durchmesser der Aorta descendens; Dist. AA: Distensibilität der Aorta ascendens; SI $\beta$  AA: Stiffness Index  $\beta$  der Aorta ascendens; Dist. AD: Distensibilität der Aorta descendens; SI $\beta$  AD: Stiffness Index  $\beta$  der Aorta descendens.

Der Mittelwert des Z-Scores des Aortenbulbus der weiblichen Patientinnen war mit 3,0 statistisch signifikant über dem durchschnittlichen Mittelwert der männlichen

Patienten mit 1,2 ( $p=0,008$ ). Ebenso unterschied sich die Gruppen im Durchmesser der Aorta descendens ( $p=0,030$ ). In der Gruppe der weiblichen Patientinnen befand sich der Mittelwert mit 22,2 mm signifikant über jenem der männlichen Gruppe mit 13,0 mm.

Bei der geringen Anzahl an Datensätzen, die zur Ermittlung der Gruppenunterschiede herangezogen wurden, haben einzelne Werte sowie Datenausreißer einen großen Einfluss auf den Mittelwert, wodurch hier Unterschiede entstanden sein können. Daher sollten diese beiden Gruppenunterschiede trotz statistisch signifikantem Ergebnis kritisch betrachtet werden und nicht als allgemeine geschlechtsspezifische Unterschiede interpretiert werden. In Einklang mit der Beschreibung der Parameter mittels Median (Tabelle 6), beschrieben die Ergebnisse, dass in der hier untersuchten weiblichen Studienpopulation ein Aortenwurzlaneuryma und eine Ektasie der abdominellen Aorta descendens häufiger vorkamen als bei den männlichen Patienten.

### **Altersunterschied**

Tabelle 12 zeigt den Vergleich der Patient\*innen unterteilt anhand des Alters in die Gruppe der unter 18-Jährigen und die Gruppe der Patient\*innen im Alter von 18 Jahren oder älter.

Der durchschnittliche systolische und diastolische Blutdruck war in der Gruppe der älteren Patient\*innen mit 118,1/70,6 mmHg statistisch signifikant höher als der durchschnittliche Blutdruck der jüngeren Patient\*innen mit 100,7/59,5 mmHg (systolischer Blutdruck:  $p=0,01$ ; diastolischer Blutdruck:  $p=0,16$ ). Die Patient\*innen zeigten allgemein einen niedrignormalen Blutdruck. Wie unter 3.3 beschrieben, gelten für Kinder und Jugendliche andere Referenzwerte als für Erwachsene. Der signifikante Unterschied im Blutdruck zwischen den Gruppen ist in erster Linie als physiologischen Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen zu werten.

Die aortalen Durchmesser zeigten sich an Aortenbulbus, Aorta ascendens und descendens signifikant höher in der älteren Gruppe (Aortenbulbus:  $p=0,024$ ; Aorta ascendens:  $p<0,001$ ; Aorta descendens:  $p=0,035$ ). Im Z-Score des Aortenbulbus zeigte sich kein Unterschied in den Gruppen ( $p=0,291$ ). Der Z-Score der Aorta ascendens lag in der Gruppe der über 18-Jährigen statistisch signifikant höher als jener der jüngeren Patient\*innen ( $p<0,001$ ).

	<18 Jahre	≥18 Jahre	p
Alter (Jahre)	9,1 (4,9)	39,6 (14,4)	<b>&lt;,001</b>
sRR (mmHg)	100,7 (12,1)	118,1 (7,8)	<b>0,001</b>
dRR (mmHg)	59,5 (6,6)	70,6 (11,7)	<b>0,016</b>
AB (mm)	29,3 (8,6)	36,5 (0,8)	<b>0,024</b>
AB-Z	1,9 (2,5)	2,0 (0,6)	0,291
AA (mm)	20,0 (5,0)	31,0 (3,1)	<b>&lt;0,001</b>
AA-Z	0,1 (0,9)	2,1 (0,7)	<b>&lt;0,001</b>
AD (mm)	12,1 (6,3)	20,3 (6,8)	<b>0,035</b>
Dist. AA (kPa <sup>-3</sup> )	61,8 (37,6)	27,7 (10,8)	<b>0,024</b>
SIβ AA	4,9 (3,8)	6,6 (2,5)	0,083
Dist. AD (kPa <sup>-3</sup> )	76,3 (36,7)	32,5 (14,2)	<b>0,010</b>
SIβ AD	3,4 (1,5)	6,4 (3,1)	<b>0,036</b>

**Tabelle 12: Gruppenvergleich nach Alter**

Die Patient\*innen werden in Gruppen anhand des Alters unterteilt und gegenübergestellt.

Die Parameter sind deskriptiv mittels Mittelwert ( $\mu$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) angegeben und folgendermaßen dargestellt:  $\mu$  ( $\sigma$ ).

Das Testergebnis auf Gruppengleichheit ist anhand des p-Wertes angeführt ( $p < 0,05$  entspricht einem statistisch signifikanten Unterschied und ist hervorgehoben).

sRR: systolischer Blutdruck; dRR: diastolischer Blutdruck; AB: Durchmesser des Aortenbulbus; AB-Z: Z-Score des Aortenbulbus nach Gautier; AA: Durchmesser der Aorta ascendens; AA-Z: Z-Score der Aorta ascendens nach Gautier; AD: Durchmesser der Aorta descendens; Dist. AA: Distensibilität der Aorta ascendens; SIβ AA: Stiffness Index  $\beta$  der Aorta ascendens; Dist. AD: Distensibilität der Aorta descendens; SIβ AD: Stiffness Index  $\beta$  der Aorta descendens.

Der Unterschied der aortalen Durchmesser lässt sich durch das physiologische Wachstum der Aorta im Rahmen des Körperwachstums erklären, was sich im fehlenden Unterschied im Z-Score, einem gewichts- und größenkorrigierten Wert, widerspiegelt. Der Unterschied im Z-Score der Aorta ascendens lässt sich dadurch nicht erklären und könnte einen Hinweis auf ein gehäuftes Auftreten einer Ektasie der Aorta ascendens in der hier untersuchten älteren Gruppe darstellen. Bei dieser Interpretation ist jedoch zu beachten, dass sich der Z-Score der Aorta ascendens im Mittel mit 2,1 und im Median mit 2,2 (Tabelle 6) lediglich minimal erhöht zeigte. Zudem ist der verwendete Z-Score nach Gautier et al. insbesondere im Kindes- und Jugendalter validiert. Bei Erwachsenen dienen in erster Linie die absoluten Gefäßdurchmesser zur Identifizierung von Dilatationen der Aorta.(66) In der älteren Patient\*innengruppe gab der durchschnittliche Durchmesser der Aorta ascendens mit 31 mm sowie der Median mit 30 mm (Tabelle 6) keinen Hinweis auf das Vorliegen von Dilatationen in diesem Abschnitt der Aorta.

Die jüngeren Patient\*innen zeigten eine signifikant höhere Distensibilität der Aorta ascendens und descendens (Distensibilität: Aorta ascendens  $p=0,024$ ; Aorta descendens:  $p=0,010$ ). Umgekehrt lag der Stiffness Index  $\beta$  in der Gruppe der älteren Patient\*innen höher, wenn auch nur für die Aorta ascendens signifikant (Stiffness Index  $\beta$ : Aorta ascendens:  $p=0,083$ ; Aorta descendens:  $p=0,036$ ).

### Unterschied im LDS-Subtyp

Tabelle 13 zeigt den Gruppenvergleich zwischen den LDS-Subtypen. Die Gruppen wurden anhand der diagnostizierten Variante des LDS unterteilt.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Alter, Blutdruck, aortalen Durchmessern und Z-Scores.

	LDS-Subtyp			p		
	Typ 1	Typ 2	Typ 3	LDS1/2	LDS1/3	LDS2/3
Alter (Jahre)	27,0	20,7 (24,3)	20,0 (16,2)	0,750	0,800	0,648
FUP (Jahre)	8,0	1,7 (2,4)	5,0 (4,1)	0,250	0,800	0,109
sRR (mmHg)	111,5	104,0 (14,2)	112,3 (12,9)	0,476	0,889	0,121
dRR (mmHg)	62,5	62,1 (10,3)	67,2 (11,6)	0,933	0,711	0,238
AB (mm)		30,5 (10,0)	33,2 (3,6)			0,897
AB-Z		2,2 (2,6)	1,5 (0,9)			0,829
AA (mm)		21,9 (8,1)	25,1 (4,1)			0,364
AA-Z		0,7 (1,3)	0,6 (1,2)			0,669
AD (mm)	28,0	13,9 (8,5)	14,7 (3,8)	0,267	0,056	0,788
Dist. AA ( $\text{kPa}^{-3}$ )		55,0 (40,1)	44,8 (28,8)			0,829
SI $\beta$ AA		5,5 (4,0)	5,5 (2,8)			0,762
Dist. AD ( $\text{kPa}^{-3}$ )	19,8	61,0 (38,5)	69,4 (35,5)	0,145	<b>0,044</b>	0,423
SI $\beta$ AD	9,3	4,6 (2,6)	3,2 (1,1)	0,145	<b>0,044</b>	0,167

**Tabelle 13: Gruppenvergleich nach LDS-Typ**

Die Patient\*innen werden anhand des diagnostizierten LDS-Typs in Gruppen unterteilt und gegenübergestellt.

Die Parameter sind deskriptiv mittels Mittelwert ( $\mu$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) angegeben und folgendermaßen dargestellt:  $\mu$  ( $\sigma$ ).

Das Testergebnis auf Gruppengleichheit ist anhand des p-Wertes angeführt ( $p < 0,05$  entspricht einem statistisch signifikanten Unterschied und ist hervorgehoben).

Alter bei Erstuntersuchung; FUP: Follow-up; sRR: systolischer Blutdruck; dRR: diastolischer Blutdruck; AB: Durchmesser des Aortenbulbus; AB-Z: Z-Score des Aortenbulbus nach Gautier; AA: Durchmesser der Aorta ascendens; AA-Z: Z-Score der Aorta ascendens nach Gautier; AD: Durchmesser der Aorta descendens; Dist. AA: Distensibilität der Aorta ascendens; SI $\beta$  AA: Stiffness Index  $\beta$  der Aorta ascendens; Dist. AD: Distensibilität der Aorta descendens; SI $\beta$  AD: Stiffness Index  $\beta$  der Aorta descendens.

Die Aortenelastizitätsparameter der Aorta ascendens und der Aorta descendens zeigten zwischen Patient\*innen mit LDS-Typ 2 und Patient\*innen mit LDS-Typ 3 keinen Unterschied. Die durchschnittliche Distensibilität der Aorta descendens der Patientin mit LDS-Typ 1 war mit  $19,8 \text{ kPa}^{-3}$  statistisch signifikant niedriger als die Distensibilität der Patient\*innen mit LDS-Typ 3 mit  $69,4 \text{ kPa}^{-3}$  ( $p=0,044$ ). Umgekehrt zeigte sich der Stiffness Index  $\beta$  statistisch signifikant niedriger bei Patient\*innen mit LDS-Typ 3 ( $p=0,044$ ). In der Studienpopulation war lediglich eine Patientin mit LDS-Typ 1 vertreten, weshalb aus dem Unterschied kein genereller Schluss auf Patient\*innen mit LDS-Typ 1 gezogen werden sollte.

### **Vergleich mit MFS und einer gesunden Kontrollgruppe**

Weiters erfolgte ein Vergleich mit von Baumgartner et al. 2006 im „The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery“ veröffentlichten Daten von Patient\*innen mit Marfan-Syndrom und einer gematchten gesunden Kontrollgruppe.(59) Die daraus entnommenen Daten sind gemeinsam mit Werten von Patient\*innen mit LDS in Tabelle 14 dargestellt.

In der für die Vergleichsanalyse herangezogenen Patient\*innengruppe mit LDS war das durchschnittliche Alter ( $\mu=21,0$ ;  $\sigma=17,9$ ) leicht höher im Vergleich zu dem Alter der Patient\*innen mit MFS ( $\mu=17,4$ ;  $\sigma=11,1$ ) und der gesunden Kontrollgruppe ( $\mu=17,6$ ;  $\sigma=11,1$ ). Die durchschnittliche Größe der Patient\*innen mit LDS ( $\mu=157,0$ ;  $\sigma=34,5$ ) befand sich minimal über jener der Kontrollgruppe ( $\mu=155,6$ ;  $\sigma=28,3$ ), jedoch unter jener der Patient\*innen mit MFS ( $\mu=166,3$ ;  $\sigma=28,0$ ). Dies geht mit der Beschreibung einher, dass Hochwuchs bei Patient\*innen mit LDS berichtet wird, im Vergleich mit Patient\*innen mit MFS jedoch seltener vorkommt (siehe Tabelle 2).

Der Durchmesser des Aortenbulbus von Patient\*innen mit LDS ( $\mu=31,7$ ;  $\sigma=7,8$ ) zeigte sich weiter als jener der Kontrollgruppe ( $\mu=26,0$ ;  $\sigma=6,7$ ), jedoch geringer als jener der Patient\*innen mit MFS ( $\mu=36,4$ ;  $\sigma=11,7$ ). Der Durchmesser normiert auf die Körperoberfläche zeigte sich für Patient\*innen mit LDS ( $\mu=24,0$ ;  $\sigma=9,6$ ) und MFS ( $\mu=24,8$ ;  $\sigma=6,7$ ) ähnlich und deutlich über jenem der gesunden Kontrollgruppe ( $\mu=18,7$ ;  $\sigma=4,7$ ). Ähnlich präsentieren sich der Durchmesser und der körperoberflächennormierte Durchmesser der Aorta ascendens.

Bei Patient\*innen mit LDS lag der Durchmesser der Aorta descendens ( $\mu=15,5$ ;  $\sigma=7,1$ ), ebenso der körperoberflächennormierte Wert ( $\mu=11,2$ ;  $\sigma=3,8$ ), über jenem der Patient\*innen mit MFS und der Kontrollgruppe. Die Beobachtung entspricht der Beschreibung, dass Patient\*innen mit LDS eine Neigung zu Dilatationen und Aneurysmen der Aorta descendens und in anderen arteriellen Gefäßen zeigen.(23)

	LDS	HC	MFS
Alter (Jahre)	21,0 (17,9)	17,6 (11,1)	17,4 (11,1)
Gewicht (kg)	53,2 (27,6)	50,2 (21,7)	51,6 (20,6)
Größe (cm)	157,0 (34,5)	155,6 (28,3)	166,2 (28,0)
KOF (m <sup>2</sup> )	1,5 (0,5)	1,5 (0,5)	1,5 (0,5)
sRR (mmHg)	107,5 (13,6)	116,1 (11,9)	115,0 (12,2)
dRR (mmHg)	63,9 (10,3)	64,3 (8,7)	62,8 (10,9)
AB (mm)	31,7 (7,8)	26,0 (6,7)	36,4 (11,7)
AB/KOF (mm/m <sup>2</sup> )	24,0 (9,6)	18,7 (4,7)	24,8 (6,7)
AA (mm)	23,1 (6,5)	21,3 (6,1)	26,7 (9,7)
AA/KOF (mm/m <sup>2</sup> )	17,0 (5,5)	15,3 (4,0)	18,0 (4,7)
sZunahme AA (%)	12,5 (7,1)	18,8 (7,3)	9,2 (8,6)
Dist. AA (kPa <sup>-3</sup> )	50,5 (35,0)	61,1 (25,8)	32,8 (23,3)
SI $\beta$ AA	5,5 (3,5)	3,6 (1,3)	9,1 (7,3)
AD (mm)	15,5 (7,1)	12,6 (3,3)	13,7 (5,1)
AD/KOF (mm/m <sup>2</sup> )	11,2 (3,8)	9,1 (2,5)	9,2 (2,8)
sZunahme AD (%)	15,0 (7,7)	19,1 (6,4)	14,9 (6,8)
Dist. AD (kPa <sup>-3</sup> )	60,2 (37,0)	63,3 (27,5)	48,6 (28,2)
SI $\beta$ AD	4,5 (2,6)	3,5 (1,7)	5,5 (4,9)

**Tabelle 14: Vergleich von Patient\*innen mit LDS, MFS und einer gesunden Kontrollgruppe**

Kardiovaskuläre Parameter von Patient\*innen mit LDS (LDS) werden publizierten Werten von Patient\*innen mit MFS (MFS) und einer gematchten gesunden Kontrollgruppe (HC) gegenübergestellt.

Die Parameter sind deskriptiv mittels Mittelwert ( $\mu$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) angegeben und folgendermaßen dargestellt:  $\mu$  ( $\sigma$ ).

KOF: Körperoberfläche; sRR: systolischer Blutdruck; dRR: diastolischer Blutdruck; AB: enddiastolischer Durchmesser des Aortenbulbus; AB/KOF: Durchmesser des Aortenbulbus normiert auf die Körperoberfläche; AA: enddiastolischer Durchmesser der Aorta ascendens ermittelt mittels AortUS; AA/KOF: Durchmesser der Aorta ascendens normiert auf die Körperoberfläche; sZunahme AA: prozentuelle systolische Durchmesserzunahme der Aorta ascendens ermittelt mittels AortUs; Dist. AA: Distensibilität der Aorta ascendens; SI $\beta$  AA: Stiffness Index  $\beta$  der Aorta ascendens; AD: enddiastolischer Durchmesser der Aorta descendens ermittelt mittels AortUS; AD/KOF: Durchmesser der Aorta descendens normiert auf die Körperoberfläche; sZunahme AD: prozentuelle systolische Durchmesserzunahme der Aorta descendens; Dist. AD: Distensibilität der Aorta descendens; SI $\beta$  AD: Stiffness Index  $\beta$  der Aorta descendens.

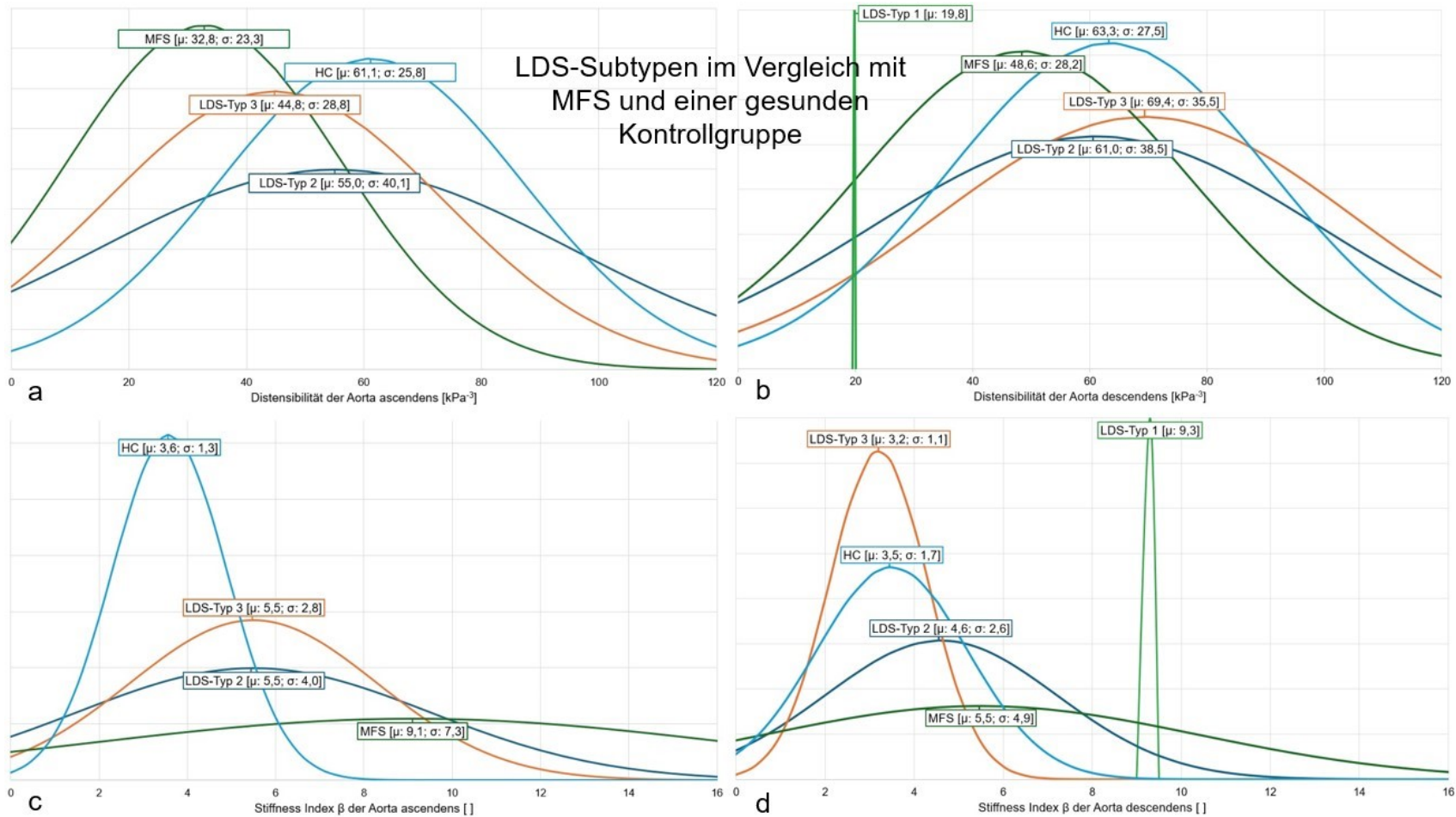
Die Distensibilität der Aorta ascendens befand sich bei Patient\*innen mit LDS ( $\mu=50,5$ ;  $\sigma=35,0$ ) unter jener der gesunden Kontrollgruppe ( $\mu=61,1$ ;  $\sigma=25,8$ ), jedoch über jener der Patient\*innen mit MFS ( $\mu=32,8$ ;  $\sigma=23,3$ ). Die Distensibilität der Aorta descendens ( $\mu=60,2$ ;  $\sigma=37,0$ ) zeigte sich im Mittel ähnlich der gesunden Kontrollgruppe ( $\mu=63,3$ ;  $\sigma=27,5$ ) und war höher als jene der Patient\*innen mit MFS ( $\mu=48,6$ ;  $\sigma=28,2$ ). Diese Beobachtung steht im Widerspruch zu unserer Hypothese, dass eine niedrigere Distensibilität den aggressiveren Verlauf von LDS im Vergleich zu MFS widerspiegeln könnte. Besonders auffällig war jedoch die deutliche höhere Standardabweichung der Distensibilität der Aorta ascendens und der Aorta descendens verglichen mit den anderen Kohorten. Die große Standardabweichung kann als Ausdruck der unterschiedlichen klinischen Präsentation der Patient\*innen, wie sie für Patient\*innen mit LDS beschrieben ist, gedeutet werden und gibt Hinweise auf einen stark variablen Verlauf der Aortopathie.

Unterteilt nach Subtypen zeigte sich die Distensibilität der Aorta ascendens von Patient\*innen mit LDS-Typ 3 jenen Werten der Patient\*innen mit Marfan-Syndrom am ähnlichsten, während Patient\*innen mit LDS-Typ 2 besonders hohe Standardabweichungen als Ausdruck hochvariabler Werte zeigten (Abbildung 12a).

Der Stiffness Index  $\beta$  der Aorta ascendens befand sich für Patient\*innen mit LDS-Typ 2 und 3 ( $\mu=5,5$ ) über jenem der gesunden Kontrollgruppe. Auch hier zeigte sich insbesondere für Patient\*innen mit LDS-Typ 2 eine hohe Standardabweichung. Im Vergleich mit Patient\*innen mit MFS zeigten Patient\*innen mit LDS einen niedrigeren Stiffness Index  $\beta$  (Abbildung 12c).

Die Distensibilität der Aorta descendens zeigte für Patient\*innen mit LDS-Typ 2 und 3 hohe Standardabweichungen und wich im Mittelwert kaum von der gesunden Kontrollgruppe ab. Die Distensibilität der Patientin mit LDS-Typ 1, wenn auch eindeutig keine Normalverteilung beschrieben werden konnte, zeigte sich deutlich unter jener der Patient\*innen mit MFS (Abbildung 12b).

Ähnlich zeigte sich der Stiffness Index  $\beta$  der Aorta descendens der Patient\*innen mit LDS-Typ 2 und 3 im Mittel kaum abweichend, während die Patientin mit LDS-Typ 1 einen sehr hohen Wert zeigte (Abbildung 12d).



**Abbildung 12: LDS-Subtypen im Vergleich mit MFS und einer gesunden Kontrollgruppe**

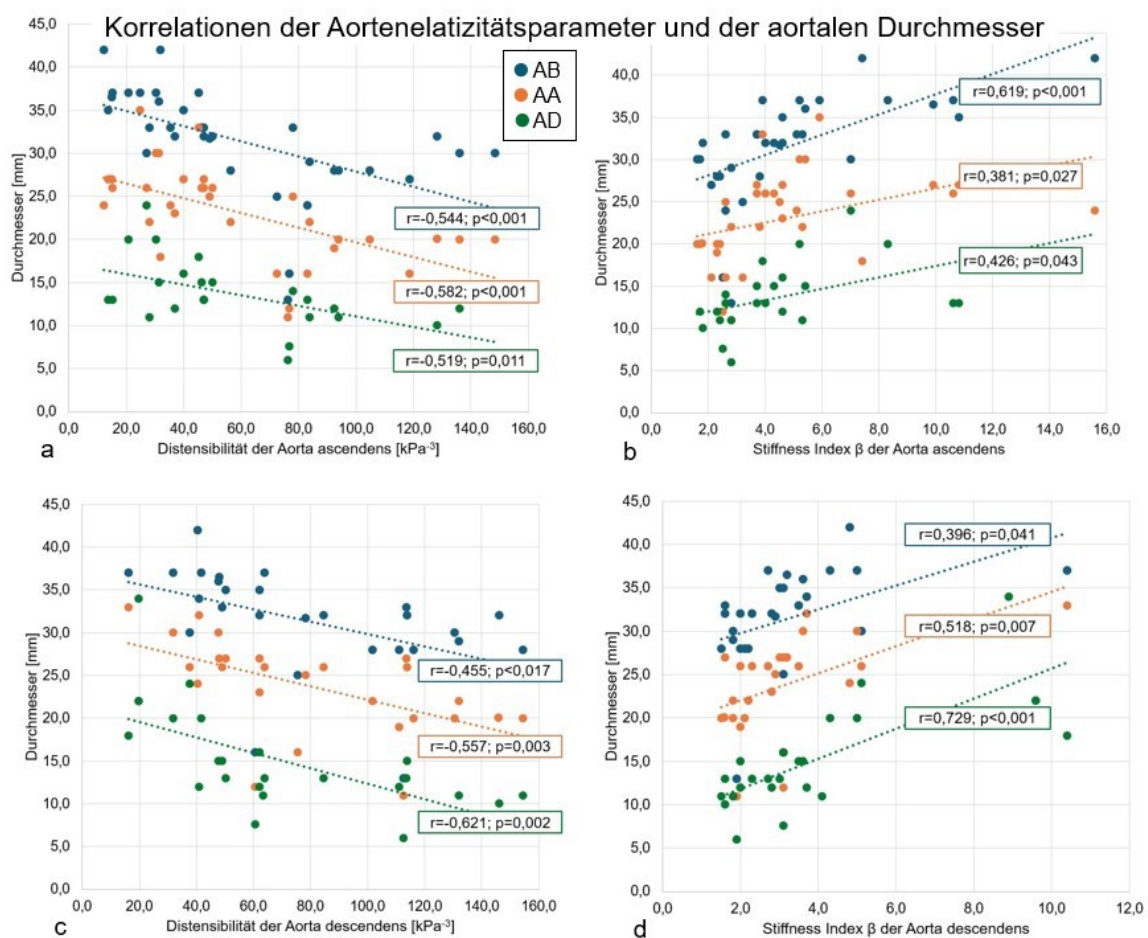
Grafische Gegenüberstellung der Mittelwerte ( $\mu$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) der Aortenelastizitätsparameter von Patient\*innen mit Loeys-Dietz-Syndrom (LDS-Typ 1, LDS-Typ 2, LDS-Typ 3), Marfan-Syndrom (MFS) und einer gesunden Kontrollgruppe (HC).

a: Distensibilität der Aorta ascendens; b: Distensibilität der Aorta descendens; c: Stiffness Index  $\beta$  der Aorta ascendens; d: Stiffness Index  $\beta$  der Aorta descendens.

### 3.5 Korrelationsanalyse

Im folgenden Abschnitt werden die Korrelationen zwischen den Aortenelastizitätsparametern, den aortalen Durchmessern und den Z-Scores beschrieben.

In Abbildung 13 sind die statistisch signifikanten Korrelationen der Aortenelastizitätsparameter mit den absoluten Durchmessern des Aortenbulbus, der Aorta ascendens und descendens dargestellt. Die Distensibilität korrelierte negativ mit den aortalen Durchmessern (Abbildung 13a und c), der Stiffness Index  $\beta$  zeigte eine positive Korrelation zu den aortalen Durchmessern (Abbildung 13b+d).



**Abbildung 13: Korrelationen**

Darstellung der signifikanten Korrelationen ( $p < 0,05$ ) zwischen den Aortenelastizitätsparametern und den aortalen Durchmessern mit Angabe des Korrelationskoeffizienten (r).

a: Korrelation zwischen den aortalen Durchmesser und der Distensibilität der Aorta ascendens; b: Korrelation zwischen den aortalen Durchmesser und dem Stiffness Index  $\beta$  der Aorta ascendens; c: Korrelation zwischen den aortalen Durchmesser und der Distensibilität der Aorta descendens; d: Korrelation zwischen den aortalen Durchmesser und dem Stiffness Index  $\beta$  der Aorta descendens. AB: Aortenbulbus; AA: Aorta ascendens; AD: Aorta descendens.

Ein Zusammenhang zu den Z-Scores kann nicht allgemein beschrieben werden. Es bestand lediglich eine signifikante Korrelation zwischen dem Stiffness Index  $\beta$  der Aorta descendens und dem Z-Score der Aorta ascendens. Tabelle 15 zeigt einen Überblick über die Korrelationskoeffizienten und die Signifikanzwerte.

	AB	AB-Z	AA	AA-Z	AD
Dist. AA	<b>-0,544</b> (p<0,001)	0,158 (p=0,373)	<b>-0,582</b> (p<0,001)	-0,165 (p=0,359)	<b>-0,519</b> (p=0,011)
SI $\beta$ AA	<b>0,619</b> (p<0,001)	0,217 (p=0,218)	<b>0,381</b> (p=0,027)	0,176 (p=0,326)	<b>0,426</b> (p=0,043)
Dist. AD	<b>-0,455</b> (p=0,017)	0,105 (p=0,601)	<b>-0,557</b> (p=0,003)	-0,251 (p=0,216)	<b>-0,621</b> (p=0,002)
SI $\beta$ AD	<b>0,396</b> (p=0,041)	0,018 (p=0,930)	<b>0,518</b> (p=0,007)	<b>0,395</b> (p=0,046)	<b>0,729</b> (p<0,001)

**Tabelle 15: Korrelationsanalyse**

Ergebnisse der Korrelationsanalyse dargestellt mittels Korrelationskoeffizient und Signifikanzwert (p) in Klammer. Statistisch signifikante Korrelationen (p<0,05) sind hervorgehoben.

AB: Durchmesser des Aortenbulbus; Z-AB: Z-Score des Aortenbulbus; AA: Durchmesser der Aorta ascendens; Z-AA: Z-Score der Aorta ascendens; AD: Durchmesser der Aorta descendens; Dist. AA: Distensibilität der Aorta ascendens; SI $\beta$  AA: Stiffness Index  $\beta$  der Aorta ascendens; Dist. AD: Distensibilität der Aorta descendens; SI $\beta$  AD: Stiffness Index  $\beta$  der Aorta descendens.

Ferner wurde ein Zusammenhang zwischen den aortalen Parametern mit der eingenommenen medikamentösen Therapie und dem Alter untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 mittels Korrelationskoeffizienten und Signifikanzwerten dargestellt.

Das Alter und die aortalen Durchmesser zeigten eine statistisch signifikante und positive Korrelation. Die Korrelation lässt sich durch die physiologische Durchmesserzunahme der Aorta im Rahmen des Wachstums erklären, könnte aber auch Zeichen einer Progression der Aortopathie sein. Ebenso zeigte sich eine positive Korrelation zum Z-Score der Aorta ascendens. Die Beobachtung spricht eher für die Progression der Aortopathie, da der körperoberflächennormierte Wert im Alter nicht ansteigen sollte. Zum Z-Score des Aortenbulbus konnte jedoch keine signifikante Korrelation gezeigt werden.

Das Alter korrelierte signifikant und negativ mit der Distensibilität der Aorta ascendens (p=0,001) und descendens (p<0,001). Die Korrelation zum Stiffness Index  $\beta$  zeigte sich positiv. Eine statistische Signifikanz bestand lediglich zum Stiffness Index  $\beta$  der Aorta descendens.

Weiters bestand eine signifikante, positive Korrelation zwischen der eingenommenen blutdrucksenkenden Therapie und der Distensibilität (Aorta ascendens:  $p < 0,001$ ; Aorta descendens:  $p = 0,002$ ) und eine negative Korrelation zum Stiffness Index  $\beta$  ( $p = 0,011$ ). Aufgeteilt auf die Medikamentengruppen wurde keine signifikante Korrelation der Sartane zu den Aortenelastizitätsparametern gezeigt. Die Betablocker zeigten eine signifikante, positive Korrelation zur Distensibilität der Aorta ascendens ( $p < 0,001$ ) und der Aorta descendens ( $p = 0,002$ ) sowie eine negative Korrelation zum Stiffness Index  $\beta$  der Aorta ascendens ( $p = 0,013$ ). Das kann ein Hinweis darauf sein, dass eine blutdrucksenkende Therapie einen positiven Einfluss auf die Elastizitätsparameter hat, es aber kein klares Zeichen dafür gibt, dass Sartane den Betablockern zu bevorzugen sind.

	Alter	Medikation	Betablocker	Sartane
AB	<b>0,59</b> ( <b><math>p &lt; 0,001</math></b> )	0,063 ( $p = 0,694$ )	-0,176 ( $p = 0,271$ )	0,243 ( $p = 0,126$ )
AB-Z	-0,105 ( $p = 0,512$ )	0,206 ( $p = 0,195$ )	<b>0,479</b> ( <b><math>p = 0,002</math></b> )	-0,219 ( $p = 0,169$ )
AA	<b>0,83</b> ( <b><math>p &lt; 0,001</math></b> )	0,022 ( $p = 0,891$ )	<b>-0,344</b> ( <b><math>p = 0,03</math></b> )	<b>0,357</b> ( <b><math>p = 0,024</math></b> )
AA-Z	<b>0,506</b> ( <b><math>p &lt; 0,001</math></b> )	0,128 ( $p = 0,431$ )	0,11 ( $p = 0,5$ )	0,043 ( $p = 0,793$ )
AD	<b>0,679</b> ( <b><math>p &lt; 0,001</math></b> )	-0,125 ( $p = 0,462$ )	-0,19 ( $p = 0,26$ )	-0,009 ( $p = 0,956$ )
Dist. AA	<b>-0,536</b> ( <b><math>p = 0,001</math></b> )	<b>0,393</b> ( <b><math>p = 0,021</math></b> )	<b>0,714</b> ( <b><math>p &lt; 0,001</math></b> )	-0,299 ( $p = 0,193$ )
SI $\beta$ AA	0,319 ( $p = 0,066$ )	-0,187 ( $p = 0,289$ )	<b>-0,423</b> ( <b><math>p = 0,013</math></b> )	0,187 ( $p = 0,289$ )
Dist. AD	<b>-0,574</b> ( <b><math>p &lt; 0,001</math></b> )	<b>0,428</b> ( <b><math>p = 0,014</math></b> )	<b>0,537</b> ( <b><math>p = 0,002</math></b> )	0,047 ( $p = 0,797$ )
SI $\beta$ AD	<b>0,606</b> ( <b><math>p &lt; 0,001</math></b> )	<b>-0,444</b> ( <b><math>p = 0,011</math></b> )	-0,291 ( $p = 0,106$ )	-0,247 ( $p = 0,172$ )

**Tabelle 16: Korrelationen kardiovaskulärer Parameter zu Alter und medikamentöser Therapie**

Ergebnisse der Korrelationsanalyse dargestellt mittels Korrelationskoeffizient und Signifikanzwert ( $p$ ) in Klammer. Statistisch signifikante Korrelationen ( $p < 0,05$ ) sind hervorgehoben.

AB: Durchmesser des Aortenbulbus; Z-AB: Z-Score des Aortenbulbus; AA: Durchmesser der Aorta ascendens; Z-AA: Z-Score der Aorta ascendens; AD: Durchmesser der Aorta descendens; Dist. AA: Distensibilität der Aorta ascendens; SI $\beta$  AA: Stiffness Index  $\beta$  der Aorta ascendens; Dist. AD: Distensibilität der Aorta descendens; SI $\beta$  AD: Stiffness Index  $\beta$  der Aorta descendens.

## 4 Diskussion

Die retrospektive Studie beschäftigte sich mit kardiovaskulären Parametern von 12 Patient\*innen mit Loeys-Dietz-Syndrom und der nicht-invasiven Bestimmung der Aortenelastizitätsparameter Stiffness Index  $\beta$  und Distensibilität mittels AortUS, einem offline verfügbaren Computerprogramm. Soweit bekannt, ist diese Arbeit die erste, die sich mit den Elastizitätsparametern bei Patient\*innen mit LDS auch im Kindes- und Jugendalter beschäftigt.

Die Daten wurden nach Subgruppen analysiert und mit publizierten Werten von Patient\*innen mit Marfan-Syndrom verglichen.

Ein weiterer Fokus der Arbeit lag auf der vielfältigen klinischen Präsentation der Patient\*innen, um auf die multidisziplinären Herausforderungen und die Notwendigkeit der spezialisierten Betreuung aufmerksam zu machen.

### 4.1 Antworten auf die Forschungsfragen

Entsprechend einer verminderten Elastizität der Aorta konnte in der Studienpopulation eine reduzierte Distensibilität und ein erhöhter Stiffness Index  $\beta$  der Aorta ascendens und der Aorta descendens beschrieben werden. Während Patient\*innen mit LDS-Typ 2 hochvariable Elastizitätsparameter aufwiesen, was für eine heterogene Ausprägung der Krankheit spricht, zeigten Patient\*innen mit LDS-Typ 3 homogen mäßig reduzierte Elastizitäten, ähnlich den Patient\*innen mit Marfan-Syndrom.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation der Elastizitätsparameter mit den aortalen Durchmessern. Die Durchmesser korrelierten negativ mit der Distensibilität und positiv mit dem Stiffness Index  $\beta$ . Dementsprechend scheinen gute elastische Eigenschaften der Aorta mit geringen aortalen Durchmessern zusammenzuhängen.

Im Gruppenvergleich zeigte sich, dass Patient\*innen im Alter von 18 Jahren und älter im Vergleich zu den jüngeren Patient\*innen deutlich reduzierte Distensibilitäten aufwiesen. Ein Unterschied zwischen den Geschlechtern und den LDS-Subtypen ließ sich nicht beschreiben.

Aufgrund der variablen Anzahl an Kontrolluntersuchungen und der großen Spannweite des Alters der Patient\*innen konnte kein allgemeiner Verlauf der kardiovaskulären Parameter erkannt werden. Es schien jedoch, dass ein Abfall in der Distensibilität und ein Anstieg des Stiffness Index  $\beta$  zeitlich vor einer Zunahme des Z-Scores und einer aortalen Durchmesserzunahme zu beobachten sind. Zudem könnte der Abfall der Distensibilität mit einer inadäquaten medikamentösen Therapie in Zusammenhang stehen.

## 4.2 Vergleichende Erläuterungen

### Studienpopulation

Die retrospektive Studie beschäftigte sich mit kardiovaskulären Parametern bei 12 Patient\*innen mit Loey-Dietz-Syndrom, die an der klinischen Abteilung für pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz betreut wurden. Sechs der Patient\*innen waren weiblich und sechs männlich, entsprechend je 50%. Eine Geschlechterpräferenz ist bei LDS nicht bekannt. Bei einer Person wurde LDS-Typ 1 (8,3%) diagnostiziert, bei sieben Patient\*innen LDS-Typ 2 (58,3%) und bei vier Patient\*innen LDS-Typ 3 (33,3%). Der in der Literatur beschriebene häufigste Subtyp, LDS-Typ 2 mit 55-60% der Fälle, ist auch in unserer Studienpopulation der häufigste Subtyp.(23)

Entsprechend den Empfehlungen in „Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management“ von MacCarrick et al., veröffentlicht in „Genetics in Medicine“ 2014, und in „ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease“ von Isselbacher et al., veröffentlicht 2022 im „Journal of the American College of Cardiology“, erhielten die meisten Patient\*innen (91,7%) eine medikamentöse blutdrucksenkende Therapie mit einem Sartan und/oder einem Betablocker.(7,38) Eine chirurgische Intervention war bisher bei vier Patient\*innen (33,3%) notwendig, drei davon mit LDS-Typ 2 und eine mit LDS-Typ 1. Entgegen der Annahme, dass der Schweregrad der Aortopathie bei LDS-Typ 3 jenem von LDS-Typ 1 und 2 entspricht, war eine operative Intervention an der Aorta bei Patient\*innen mit LDS-Typ 3 in dieser Studienpopulation nicht notwendig.(14,23)

Bei zwei Patient\*innen konnte ein klappenerhaltender Aortenwurzelersatz nach David durchgeführt werden. Die anderen beiden erhielten einen Aortenwurzel-

ersatz nach Bentall-de Bono. Bei Letzteren war in einer weiteren Operation zusätzlich ein Aortenbogenersatz mittels FET-Technik notwendig und bei einer Person musste zudem eine Operation an der abdominellen Aorta descendens durchgeführt werden.

### **Kardiovaskuläre Parameter**

Die in der Literatur beschriebenen starke inter- und intrafamiliäre Variabilität der Symptomatik und des Schweregrades der Krankheit bei Patient\*innen mit LDS spiegelte sich in der Verlaufsbeschreibung unserer Patient\*innen wider.(6,23) Es ließen sich keine einheitlichen Beschreibungen im Verlauf der kardiovaskulären Parameter bei den untersuchten Patient\*innen, weder in der gesamten Studienpopulation noch im Kontext mit den zugrundeliegenden Mutationen, feststellen.

Im Allgemeinen konnte eine langsame Zunahme der Durchmesser der Aorta, gemessen am Aortenbulbus, an der Aorta ascendens und der abdominellen Aorta descendens bei Patient\*innen mit LDS beschrieben werden. Aufgrund der großen Spannweite des Alters der Patient\*innen konnten daraus jedoch keine allgemeine Schlussfolgerung auf eine Größenprogredienz von Aneurysmen oder das Fortschreiten der Krankheit gezogen werden. Auch unter Berücksichtigung des Alters und der damit einhergehenden Wachstumsphase zeigten sich die Verläufe der kardiovaskulären Parameter der einzelnen Patient\*innen stark variabel.

Der von Gautier et al. beschriebene Z-Score, hier errechnet aus dem echokardiographisch gemessenen enddiastolischen Durchmesser der Aorta, dient bei Kindern und Jugendlichen zur Identifizierung einer überproportionalen Größenzunahme der Aorta und zur Diagnostik aneurysmatischer Erweiterungen.(57,66) Dies ist für Patient\*innen mit LDS im gleichen Maße anzunehmen. Aus diesem Grund gilt der Z-Score als nützlicher Indikator für das Fortschreiten der Aortendilatation und wird im klinischen Setting häufig eingesetzt. Als Einzelwert erlaubt der Z-Score die Beschreibung aneurysmatischer Erweiterungen, und der Vergleich zu individuellen Vorwerten erlaubt die Beurteilung von deren Fortschreiten. Wie sich bei Patientin 4 zeigte, kann auch ein erhöhter Z-Score entsprechend dem Vorliegen eines Aneurysmas mit einem stabilen Aortenstatus einhergehen.

Der Z-Score nach Gautier ist insbesondere für Kinder und Jugendliche validiert. Für Patient\*innen im Erwachsenenalter erfolgt die Beschreibung einer Dilatation

oder eines Aneurysmas der Aorta anhand des absoluten Durchmessers, wie dies aus der S2k-Leitlinie von Mir et al. in „Marfan-Syndrom und hereditäre Aortopathien“, veröffentlicht 2025 von der „Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler“, beschrieben ist.(66) In unserer Studienpopulation waren sowohl Kinder, Jugendliche als auch Erwachsene vertreten, wodurch die Beurteilung des Aortenstatus anhand des Z-Scores nicht immer angebracht ist. Das zeigte sich beispielsweise bei den Patient\*innen 8 und 9, deren Z-Scores trotz definitionsgemäß normalen Durchmessern der Aorta leicht erhöht schienen. Die Beschreibung verdeutlicht die Problematik eines einheitlichen klinischen Vorgehens.

### **Aortenelastizitätsparameter**

Soweit bekannt, ist unsere retrospektive Studie die Erste, die sich mit der nicht-invasiven Bestimmung von Distensibilität und Stiffness Index  $\beta$  bei Patient\*innen mit LDS im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter beschäftigte.

Für Patient\*innen mit MFS wurde in „Diagnostic power of aortic elastic properties in young patients with Marfan syndrom“ von Baumgartner et al., veröffentlicht 2005 im „The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery“, eine reduzierte Distensibilität und ein erhöhter Stiffness Index  $\beta$  im Vergleich zu einer gesunden Vergleichsgruppe beschrieben.(55) Die Methode der Parameterbestimmung hat der in dieser Studie angewandten nicht-invasiven Berechnung der Elastizitätsparameter mittels AortUS entsprochen. Entgegen der erwarteten verminderten Elastizität der Aorta bei allen Patient\*innen mit LDS im Vergleich zu Patient\*innen mit MFS, was für einen aggressiveren Verlauf der Aortopathie sprechen würde, zeigten sich in unserer Studienpopulation sehr unterschiedliche Aortenelastizitätsparameter, sodass im Mittel kaum ein Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe zu beobachten war. Allerdings war bei zwei unserer untersuchten Patient\*innen bereits im Kindes- und frühen Jugendalter ein elektiver Aortenwurzelersatz notwendig, wodurch sich der aggressiverer Verlauf der Krankheit im Vergleich zum MFS allgemein beschreiben lässt.

Bei Betrachtung der Mediane der einzelnen Parameter zeigte sich für die gesamte Studienpopulation als auch für die Subgruppen unterteilt nach LDS-Subtyp (Tabelle 5), Geschlecht und Alter (Tabelle 6) eine deutlich reduzierte Distensibilität

und ein erhöhter Stiffness Index  $\beta$  der Aorta ascendens und eine mäßig reduzierte Distensibilität und ein mäßig erhöhter Stiffness Index  $\beta$  der Aorta descendens.

Die beschriebene hohe Standardabweichung der Aortenelastizitätsparameter der untersuchten Patient\*innen veranschaulichte das Vorliegen hochvariabler Werte. Deswegen und aufgrund der niedrigen Fallzahl ist die Interpretation der Parameter mittels Median zu bevorzugen. Der Vorteil im Median liegt insbesondere daran, dass er gegenüber extremen Datenausreißern robuster ist und auch bei schiefen, nicht normalverteilten Werten aussagekräftig bleibt.

In Einklang mit den Ergebnissen in „Aortic flow dynamics and stiffness in Loeys–Dietz syndrome patients: a comparison with healthy volunteers and Marfan syndrome patients“ von Ruiz-Muñoz et al., veröffentlicht 2022 im „European Heart Journal - Cardiovascular Imaging“, können auch wir im Median eine reduzierte Distensibilität, entsprechend steiferen Gefäßen als bei einer gesunden Kontrollgruppe beschreiben. Ein eindeutiger Unterschied zu Patient\*innen mit Marfan-Syndrom konnte in unserer Studie auch nicht gezeigt werden. In der Analyse von Ruiz-Muñoz et al. erfolgte die Bestimmung der Gefäßsteifheit anhand der Pulswellengeschwindigkeit auf Basis von MRT-Bildern.(67)

Wie aus „Are aortic biomechanical properties early markers of dilatation in patients with Marfan syndrome? A systematic review and meta-analysis“ von Rosnel et al., veröffentlicht 2024 in „Biomechanics and Modeling in Mechanobiology“, hervorgeht, konnte der potenziell große Nutzen der Parameter Distensibilität und Stiffness Index  $\beta$  als prädiktive Marker für Aortendilatationen im Vergleich zu anderen Elastizitätsparametern bei Patient\*innen mit MFS beschrieben werden.(54) Aufgrund der klinischen Überschneidungen von MFS und LDS ist davon auszugehen, dass dies für unsere Studienpopulation im gleichen Maße zutrifft.

Der potenzielle Nutzen der Parameter in der Prävention der lebensbedrohlichen Komplikationen bei Patient\*innen mit LDS spiegelte sich besonders in der Einzelfallanalyse wider. In der untersuchten Studienpopulation zeigte sich, dass gute Elastizitätsparameter mit der Beschreibung eines stabilen Aortenstatus einhergehen, wie dies für Patientin 4 beschrieben wurde. Gleichzeitig schien eine Verschlechterung im Aortenstatus mit einer frühzeitigen Veränderung der Aorten-

elastizitätsparameter einherzugehen. Diese konnte zeitlich vor der Veränderung des Durchmessers und des Z-Scores erfasst werden, wie es sich bei den Patient\*innen 10 und 11 zeigte.

In den Gruppenvergleichen zeigten sich keine Unterschiede der Aortenelastizitätsparameter zwischen männlichen und weiblichen Patient\*innen und es ließen sich keine eindeutigen Unterschiede im LDS-Subtyp beschreiben. Es konnte gezeigt werden, dass Patient\*innen im Alter von 18 Jahren oder älter eine deutliche niedrigere Distensibilität der Aorta ascendens und descendens im Vergleich zu Patient\*innen unter 18 Jahren aufwiesen. Zudem wurde eine signifikante Korrelation der Distensibilität der Aorta ascendens und descendens mit dem Alter gezeigt.

Dieses Phänomen wurde auch in "Aortic biomechanics by magnetic resonance: Early markers of aortic disease in Marfan syndrome regardless of aortic dilatation?" von Teixido-Tura et al., veröffentlicht 2013 im „International Journal of Cardiology“, für die Distensibilität der Aorta ascendens bei MFS-Patient\*innen und einer gesunden Kontrollgruppe beschrieben. In dieser Studie wurde die Distensibilität mittels einer semiautomatischen Software „ARTFUN“ auf Basis von MRT-Bildern ermittelt.(68)

Maßgebende Komponenten für die Dehnbarkeit der Aorta sind die elastischen Fasern in Anzahl und Architektur und die Funktionsfähigkeit der glatten Muskelzellen in der Tunica media. Zu den typischen histopathologischen Veränderungen in der Tunica media der Aortenwand bei Bindegewebkrankheiten zählen neben dem Verlust und der Veränderung der Architektur der elastischen Fasern auch die verringerte Anzahl an glatten Muskelzellen und eine abnorme Akkumulation von Kollagen und Proteoglykanen. Ebendiese Veränderungen wurden auch bei Patient\*innen höheren Alters ohne das Vorliegen einer Bindegewebkrankheit beobachtet, jedoch in einem deutlich geringeren Ausmaß und in deutlich späteren Lebensabschnitten.(69)

Wie aus der Studie „Evaluation of Aortic Elasticity Parameters Measured by Transthoracic Echocardiography in a Normotensive Population: A Single-Center Study“ von Cengiz Elçioğlu et al., veröffentlicht 2023 von der „Turkish Society of Cardiology“, hervorgeht, ist in der gesunden Bevölkerung ein Abfall der

Distensibilität der Aorta ascendens mit zunehmendem Alter beschrieben. Die Distensibilität wurde in dieser Studie anhand von Messungen aus TTE-Bildern errechnet, ähnlich der in unserer Studie verwendete Methode. Die beobachteten Veränderungen mit zunehmendem Alter zeigten ungefähr ab der 5. Lebensdekade einen signifikanten Abfall der Distensibilität.<sup>(70)</sup> Die bereits im jungen Lebensalter beschriebene erniedrigte Distensibilität bei unseren Patient\*innen mit LDS kann somit auch als frühzeitige vaskuläre Alterung betrachtet werden.

Der im Rahmen des physiologischen Alterns beschriebene Abfall der Distensibilität könnte einen Progress der Grundkrankheit verschleiern. Die im Rahmen der Einzelfallanalysen beschriebenen Abfälle der Distensibilität zeigten sich bereits deutlich vor der 5. Lebensdekade, was die Hypothese der frühzeitigen vaskulären Alterung von Patient\*innen mit LDS stützt. Die im Gruppenvergleich reduzierte Distensibilität bei unseren Patient\*innen im Alter von 18 Jahren oder älter wird daher in erster Linie als Progression der Grundkrankheit gedeutet und nicht im Rahmen von physiologischen Alterungsprozessen interpretiert.

### **Multidisziplinäre Herausforderungen**

Weiters wurde im Rahmen der retrospektiven Analyse der vielfältigen klinischen Präsentation von Patient\*innen mit LDS Aufmerksamkeit geschenkt. Obwohl die Darstellung der Symptomatik keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, konnte die weite Verteilung und die Vielzahl an Manifestationen in verschiedenen Organsystemen gezeigt werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Behandlung dieser Manifestationen, wenn auch nicht zwingend lebensnotwendig, aber zu einer guten Lebensqualität beitragend, ein multidisziplinäres Management erfordert.

In den meisten größeren Krankenhäusern sowie auch am Universitätsklinikum Graz, gibt es spezialisierte Ambulanzen für Patient\*innen mit seltenen Erkrankungen. Da es sich häufig um angeborene Krankheiten handelt, fällt diese Spezialdisziplin oft in den Zuständigkeitsbereich der Pädiatrie. Durch die Fortschritte in der Medizin erreichen viele Kinder mit angeborenen Krankheiten durchaus das Erwachsenenalter. Dies gilt ebenso für Patient\*innen mit LDS. Daher besteht eine weitere Herausforderung in der Betreuung der Patient\*innen ab dem 18. Lebensjahr. In Österreich widmen sich beispielsweise EMAH-

Ambulanzen der Weiterversorgung erwachsener Patient\*innen mit spezialisierten medizinischen Bedürfnissen aufgrund von angeborenen Herzfehlern.(71)

An der Univ. Klinik Graz werden die Patient\*innen mit seltenen Erkrankungen, darunter auch das LDS, im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter von Ärzt\*innen der klinischen Abteilung für Pädiatrie betreut. Sie stehen in enger Vernetzung mit dem Forschungsinstitut für Humangenetik, der Kinder- und Jugendchirurgie, der Kinderorthopädie, der Gynäkologie und Geburtshilfe, der Herz- und Gefäßchirurgie und weiteren Fachdisziplinen, um den multidisziplinären Herausforderungen gerecht zu werden und die Patient\*innen mit ihren vielfältigen Problemen und Symptomen adäquat beraten und behandeln zu können.

### **4.3 Schlussfolgerungen**

Die Arbeit zeigt, wie unabdingbar die spezialisierte, multidisziplinäre und gleichzeitig individuelle Betreuung der Patient\*innen mit LDS ist.

Die Aortenelastizitäten ebenso wie die anderen beurteilten Parameter zeigen bei Patient\*innen mit LDS hochvariable Werte. Die variablen Verläufe der kardiovaskulären Parameter machen es schwer, im Einzelfall eine prognostische Aussage über den Fortschritt der Krankheit zu treffen. Diese Beschreibung verdeutlicht die Problematik eines einheitlichen klinischen Vorgehens bei Patient\*innen mit LDS.

Die regelmäßige Überwachung des Aortenstatus mittels Echokardiographie und MRT der Aorta, ihrer Äste und der hirnversorgenden Arterien in ein- bis zweijährigen Intervallen dient der Erkennung einer Progression der Krankheit und der Einschätzung des richtigen Zeitpunkts für einen elektiven Aortenersatz, um die lebensbedrohlichen Komplikationen einer Dissektion oder Ruptur der Aorta zu verhindern.

Die Elastizitätsparameter Distensibilität und Stiffness Index  $\beta$  sind informative Parameter und korrelieren mit den aortalen Durchmessern. Patient\*innen mit LDS zeigen eine reduzierte Distensibilität und einen erhöhten Stiffness Index  $\beta$  der Aorta ascendens und der Aorta descendens als Zeichen einer frühzeitigen Alterung der Aorta und der mittelgroßen Arterien.

Im Verlauf zeigt sich, dass eine Veränderung der Aortenelastizitätsparameter zeitlich vor einer detektierbaren Veränderung im Z-Score und dem Aortendurchmesser erfassbar ist. Die Erweiterung der im klinischen Alltag erhobenen Parameter zur Beschreibung der Aortenstabilität um die Aortenelastizitätsparameter könnte daher das individuelle Management von Patient\*innen mit LDS maßgebend verfeinern und unterstützen. Die Distensibilität und der Stiffness Index  $\beta$  könnten als frühzeitiger Marker der Krankheitsprogression dienen. Die nicht-invasive Bestimmung der Aortenelastizitätsparameter könnte einen Einblick in das patient\*innenspezifische Therapieansprechen auf blutdrucksenkende Medikamente geben und die Entscheidung zu einem operativen Management bei noch geringeren Durchmessern der Aorta unterstützen.

#### **4.4 Kritische Reflexion und Limitationen**

Im Rahmen der retrospektiven Studie konnte lediglich eine geringe Fallzahl von 12 Personen erfasst werden, was die Aussagekraft der Studie einschränkt. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung kann diese Fallzahl jedoch nicht beliebig erweitert werden. Bei einer geschätzten Prävalenz von 1/1 Million ist die Fallzahl von 12 dennoch beachtlich.

Durch das retrospektive Studiendesign ergab sich die Einschränkung, dass abhängig von der individuellen Dauer der Betreuung von der Studienpopulation unterschiedlich viele Kontrolluntersuchungen vorlagen. Es ist zu beachten, dass die Untersuchungen keinem einheitlichen Studienprotokoll folgten, sodass nicht bei allen Untersuchungen alle Parameter erhebbar waren.

Eine weitere Limitation ergibt sich durch die unterschiedlichen Untersuchungsabstände, wodurch die Zu- und Abnahmen der im Verlauf dargestellten Parameter stärker bzw. schwächer erscheinen können, als dies tatsächlich der Fall ist.

Das Loeys-Dietz-Syndrom ist eine angeborene Bindegewebserkrankung, es sind sowohl Kinder als auch erwachsene Personen betroffen. Die große Spannweite des Alters der Patient\*innen schränkte die Aussagekraft der wachstumsabhängigen Variablen stark ein. Durch die teilweise Beschreibung normierter Werte wurde diese Einschränkung möglichst gering gehalten.

Bei dem Vergleich der Parameter mit publizierten Werten der Kontrollgruppe und der Patient\*innen mit MFS sind die beschriebenen Beobachtungen kritisch zu hinterfragen. Insbesondere, da die Mittelwerte und Standardabweichungen verglichen wurden, in den einzelnen LDS-Subgruppen jedoch keine eindeutige Normalverteilung vorlag. Eine eindeutigere Aussage könnte durch eine Analyse mit gematchten Gruppen getroffen werden.

In der Erhebung der Aortenelastizitätsparameter zeigten die erhobenen M-Mode Bilder unterschiedliche Bildqualitäten. Bei mehreren vorliegenden Bildern wurde die Bildqualität subjektiv beurteilt. Zudem können durch eine mangelnde Kooperation der Patient\*innen Qualitätseinbußen entstanden sein. Einige der Patient\*innen waren Kinder mit gegebenenfalls mangelnder Einsicht in die Notwendigkeit der Untersuchung. Für die untersuchenden Personen war es folglich schwierig, eine ausreichende und gleichbleibende Bildqualität zu erzielen. Die Erhebung der Aortenelastizitätsparameter erfolgte semiautomatisch über das Programm AortUS, welches die Aortenkonturen automatisch erfasste. Teilweise war jedoch eine Korrektur notwendig. Mit dem Ziel, möglichst wenig zu korrigieren, erfolgten die Abänderungen manuell anhand der subjektiven Beurteilung der Aortenwandgrenzen.

Weiters konnte die Auswertung nur bei zusätzlich aufgezeichnetem EKG erfolgen. In einigen zur Verfügung stehenden Bildern zeigte sich die EKG-Linie unvollständig oder sehr stark verwackelt, was auf das unruhige Verhalten der Patient\*innen während der Untersuchung hindeutete.

Abschließend wurden abseits des Alters keine weiteren Risiko- und Einflussfaktoren auf die kardiovaskulären Parameter wie Frühgeburtlichkeit, Nikotinabusus und das Vorliegen weitere Erkrankungen wie Atherosklerose berücksichtigt.

#### **4.5 Implikationen für Theorie und Praxis**

Derzeit werden zur Bestimmung der Stabilität des Aortenstatus meist jährliche echokardiographische Kontrollen durchgeführt. Die Durchmesser und errechneten Z-Scores werden als Einzelwert und im Vergleich zu Voruntersuchungen interpretiert. Eine Veränderung im Sinne der Zu- oder Abnahme der Parameter hilft den betreuenden Ärzt\*innen, eine Entscheidung über das Kontrollintervall zu

treffen und beeinflusst die therapeutischen Maßnahmen. Für Patient\*innen mit MFS sind ein junges Patient\*innenalter, ein geringer Aortendurchmesser und eine hohe Distensibilität als gute prognostische Faktoren beschrieben.(59) Auch wenn Aortendissektionen bei Patient\*innen mit LDS bei geringeren Aortendurchmessern und in jüngerem Alter beschrieben sind, ist anzunehmen, dass diese Beschreibung für Patient\*innen mit LDS ebenso zutrifft.(23)

Aufgrund der stark variablen Verläufe der Parameter von Patient\*innen mit LDS könnte die zusätzliche Bestimmung der Elastizitätsparameter Distensibilität und Stiffness Index  $\beta$  das betreuende Ärzt\*innenteam umso mehr bei der Entscheidung über das weitere Management unterstützen. Besonders bei grenzwertigen Durchmessern und mangelnder Therapieadhärenz kann die Bestimmung der Elastizitätsparameter zusätzliche Informationen über den Aortenstatus liefern und als potenziell nützliche Parameter in der Prävention lebensbedrohlicher Komplikationen fungieren.

Die retrospektive Analyse liefert Hinweise darauf, dass eine Veränderung der Elastizitätsparameter frühzeitig, vor Veränderung der routinemäßig erhobenen Parameter, erfasst werden kann.

Die denkbaren Konsequenzen durch die zusätzliche Erfassung der Elastizitätsparameter im klinischen Alltag wären, dass auffällige Aortenelastizitätsparameter zu einer frühzeitigen Wiederbestellung der Patient\*innen führen und umgekehrt bei langfristig stabilen und guten Elastizitätsparametern, der Untersuchungsabstand erweitert werden könnte. Diese Veränderung könnte einer Über- und Unterdiagnostik bzw. einer Über- und Unterversorgung der Patient\*innen entgegenwirken, sodass Ressourcen optimal genutzt werden.

Infolge der Seltenheit der Krankheit und der heterogenen klinischen Präsentation der Patient\*innen ist eine Betreuung der betroffenen Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen in Zentren mit spezialisierten Ärzt\*innen notwendig. Eine zumindest österreichweite Kooperation der Zentren erscheint sinnvoll und wird gelebt.

#### **4.6 Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten**

Die retrospektive Studie liefert Hinweise darauf, dass die Bestimmung der Aortenelastizitätsparameter bei Patient\*innen mit LDS im klinischen Alltag als

zusätzliche prädiktive Marker zur Beurteilung der Aortenstabilität nützlich ist. Um eine aussagekräftige Einschätzung dieser Beobachtung zu treffen, sind weitere Studien notwendig. Zur Erweiterung der Fallzahl kann eine Kooperation mit anderen klinischen Zentren, die Patient\*innen mit LDS betreuen, angedacht werden.

Weiters sollte ein prospektives Studiendesign in Betracht gezogen werden, um weitere Limitationen zu minimieren. Durch Erstellung eines standardisierten Untersuchungsprotokolls könnte die Qualität der Daten verbessert werden. Um eindeutige Vergleiche mit der Allgemeinbevölkerung und Patient\*innen mit Marfan-Syndrom und anderen Bindegewebserkrankungen treffen zu können, könnte eine Analyse mit gematchten Kontrollgruppen durchgeführt werden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Heritable thoracic aortic diseases: Preconception risk assessment and management – UpToDate [Internet]. Verfügbar unter: [https://www-1uptodate-1\[...\].1](https://www-1uptodate-1[...].1) [zuletzt besucht am 12.Mai 2025].
2. Genetische Aortopathien - Klinische Angiologie - eMedpedia | springermedizin.de [Internet]. Verfügbar unter: [https://www.springermedizin.de/emedpedia\[...\].54](https://www.springermedizin.de/emedpedia[...].54) [zuletzt besucht am 12.Mai 2025].
3. Noch seltener als selten? Das Loeys-Dietz-Syndrom – Marfan Hilfe (Deutschland) e.V. [Internet]. Verfügbar unter: [https://marfan.de/\[...\]noch-seltener-als-selten.html](https://marfan.de/[...]noch-seltener-als-selten.html) [zuletzt besucht am 21.Oktober 2025].
4. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet.* 2005;37(3):275–281.
5. Loeys-Dietz Syndrome Foundation – About Loeys-Dietz Syndrome [Internet]. Verfügbar unter: [https://www.loeydietz.org/\[...\]information](https://www.loeydietz.org/[...]information) [zuletzt besucht am 25. April 2025].
6. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas G., Hariyadarshi p, et al. Aneurysm Syndromes Caused by Mutations in the TGF- $\beta$  Receptor. *N Engl J Med.* 2006;355:788-798.
7. MacCarrick G, Black JH, Bowdin S, El-Hamamsy I, Frischmeyer-Guerrero PA, Guerrero AL, et al. Loeys–Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med.* 2014;16(8):576–587.
8. Boileau C, Guo DC, Hanna N, Regalado ES, Detaint D, Gong L, et al. TGFB2 mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections associated with mild systemic features of Marfan syndrome. *Nat Genet.* 2012;44(8):916–921.
9. Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, Verhagen JMA, De Graaf BM, Van De Beek G, et al. Mutations in a TGF- $\beta$  Ligand, TGFB3, Cause Syndromic Aortic Aneurysms and Dissections. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(13):1324–1336.
10. Van Gucht I, Meester JAN, Bento JR, Bastiaansen M, Bastianen J, Luyckx I, et al. A human importin- $\beta$ -related disorder: Syndromic thoracic aortic aneurysm caused by bi-allelic loss-of-function variants in IPO8. *Am J Hum Genet.* 2021;108(6):1115–1125.

11. Deng Z, Fan T, Xiao C, Tian H, Zheng Y, Li C, et al. TGF- $\beta$  signaling in health, disease and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 22. März 2024;9(1):61.
12. LOEYS-DIETZ SYNDROME 1; LDS1 – OMIM® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders [Internet]. Verfügbar unter: <https://omim.org/entry/609192> [zuletzt besucht am 13. August 2025].
13. LOEYS-DIETZ SYNDROME 2; LDS2 – OMIM® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders [Internet]. Verfügbar unter: <https://omim.org/entry/610168> [zuletzt besucht am 13. August 2025].
14. Van De Laar IMBH, Oldenburg RA, Pals G, Roos-Hesselink JW, De Graaf BM, Verhagen JMA, et al. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet.* 2011;43(2):121–126.
15. LOEYS-DIETZ SYNDROME 3; LDS3 – OMIM® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders [Internet]. Verfügbar unter: <https://omim.org/entry/613795> [zuletzt besucht am 13. August 2025].
16. Lindsay ME, Schepers D, Bolar NA, Doyle JJ, Gallo E, Fert-Bober J, et al. Loss-of-function mutations in TGFB2 cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm. *Nat Genet.* 2012;44(8):922–927.
17. LOEYS-DIETZ SYNDROME 4; LDS4 – OMIM® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders [Internet]. Verfügbar unter: <https://www.omim.org/entry/614816> [zuletzt besucht am 13. August 2025].
18. LOEYS-DIETZ SYNDROME 5; LDS5 – OMIM® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders [Internet]. Verfügbar unter: <https://www.omim.org/entry/615582> [zuletzt besucht am 13. August 2025].
19. Granadillo JL, Chung WK, Hecht L, Corsten-Janssen N, Wegner D, Nij Bijvank SWA, u. a. Variable cardiovascular phenotypes associated with SMAD2 pathogenic variants. *Hum Mutat.* Dezember 2018;39(12):1875–1884.
20. Cannaerts E, Kempers M, Maugeri A, Marcelis C, Gardeitchik T, Richer J, u. a. Novel pathogenic SMAD2 variants in five families with arterial aneurysm and dissection: further delineation of the phenotype. *J Med Genet.* April 2019;56(4):220–227.
21. LOEYS-DIETZ SYNDROME 6; LDS6 – OMIM® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders [Internet]. Verfügbar unter: <https://www.omim.org/entry/619656> [zuletzt besucht am 13. August 2025].
22. IMPORTIN 8; IPO8 – OMIM® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders [Internet]. Verfügbar unter: <https://omim.org/entry/605600> [zuletzt besucht am 13. August 2025].

23. Loeys-Dietz Syndrome – GeneReviews® [Internet]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1133/> [zuletzt besucht am 23. Oktober 2025].
24. Gouda P, Kay R, Habib M, Aziz A, Aziza E, Welsh R. Clinical features and complications of Loeys-Dietz syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol.* 2022;362:158–167.
25. Pschyrembel: klinisches Wörterbuch. *de Gruyter.* 268., neu bearbeitete Auflage. 2020. „Arachnodaktylie“ S. 119. „Dolichostenomelie“ S. 390.
26. Dolichocephalie – Pschyrembel Online [Internet]. Verfügbar unter: <https://www-1pschyrembel-1de...Dolichocephalie> [zuletzt besucht am 23. Oktober 2025].
27. Retrognathie – DocCheck Flexikon [Internet]. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Retrognathie> [zuletzt besucht am 23. Oktober 2025].
28. Marfan-Syndrom – Pschyrembel Online [Internet]. Verfügbar unter: <https://www-1pschyrembel-1de...Marfan-Syndrom> [zuletzt besucht am 27. April 2025].
29. FBN1-Related Marfan Syndrome – GeneReviews® [Internet]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1335/> [zuletzt besucht am 26. April 2025].
30. Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, Alaerts M, Van Laer L, Loeys BL. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6(6):582–594.
31. Marfan Initiative Österreich [Internet]. Verfügbar unter: <https://www.marfan-initiative.at/> [zuletzt besucht am 27. April 2025].
32. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47(7):476–485.
33. Shprintzen-Goldberg Syndrome – GeneReviews® [Internet]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1277/> [zuletzt besucht am 25. April 2025].
34. SKI-SKI proto-oncogene – Orphanet [Internet]. Verfügbar unter: <http://www.orpha.net/de/disease/gene/SKI?mode=gene&name=SKI> [zuletzt besucht am 27. April 2025].
35. SKI protein expression summary – The Human Protein Atlas [Internet]. Verfügbar unter: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000157933-SKI> [zuletzt besucht am 25. April 2025].

36. Asta L, D'Angelo GA, Marinelli D, Benedetto U. Genetic Basis, New Diagnostic Approaches, and Updated Therapeutic Strategies of the Syndromic Aortic Diseases: Marfan, Loeys–Dietz, and Vascular Ehlers–Danlos Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(16):6615.
37. Die verschiedenen EDS-Typen – edsDocs [Internet]. Verfügbar unter: <https://www.edsdocs.de/de/EDS-Typen/index.php> [zuletzt besucht am 15. Mai 2025].
38. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black Iii J, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(24):e223–393.
39. Gallo EM, Loch DC, Habashi JP, Calderon JF, Chen Y, Bedja D, et al. Angiotensin II–dependent TGF- $\beta$  signaling contributes to Loeys-Dietz syndrome vascular pathogenesis. *J Clin Invest*. 2014;124(1):448–460.
40. Forteza Gil A, Martinez-Lopez D, Centeno J, Rivas Oyarzabal J, García Suarez J, De Villarreal Soto JE, et al. Aortic valve reimplantation in patients with connective tissue syndromes: A 15-year follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022;62(3):ezac149.
41. David-Operation – Pschyrembel Online [Internet]. Verfügbar unter: [https://www.pschyrembel.de/David-Operation\[...\]](https://www.pschyrembel.de/David-Operation[...]) [zuletzt besucht am 4. Mai 2025].
42. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;103(4):617–622.
43. Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax*. 1968;23(4):338–339.
44. Bentall-deBono-Operation – Pschyrembel Online [Internet]. Verfügbar unter: [https://www.pschyrembel.de/Bentall-deBono-Operation\[...\]](https://www.pschyrembel.de/Bentall-deBono-Operation[...]) [zuletzt besucht am 4. Mai 2025].
45. Leontyev S, Schamberger L, Davierwala PM, Von Aspern K, Etz C, Lehmann S, et al. Early and Late Results After David vs Bentall Procedure: A Propensity Matched Analysis. *Ann Thorac Surg*. ;110(1):120–126.
46. Marx R, et al. Leben nach Herzklappenoperation: Ein Ratgeber für Betroffene. *Mediclin*. 2021. S. 7.
47. Aneurysmen | Der Frozen-Elephant-Trunk – springermedizin.de [Internet]. Verfügbar unter: [https://www.springermedizin.de/\[...\]frozen-elephant-trunk](https://www.springermedizin.de/[...]frozen-elephant-trunk) [zuletzt besucht am 25. April 2025].

48. Patel ND, Crawford T, Magruder JT, Alejo DE, Hibino N, Black J, et al. Cardiovascular operations for Loeys-Dietz syndrome: Intermediate-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(2):406–412.
49. Maleszewski JJ, Miller DV, Lu J, Dietz HC, Halushka MK. Histopathologic Findings in Ascending Aortas From Individuals With Loeys-Dietz Syndrome (LDS). *Am J Surg Pathol.* 2009;33(2):194–201.
50. 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. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(2):757–763.
51. Ponseti-Methode – MVZ Gelenk-Klinik [Internet]. Verfügbar unter: [https://gelenk-klinik.de\[...\]ponseti-methode](https://gelenk-klinik.de[...]ponseti-methode) [zuletzt besucht am 12. November 2025].
52. Guerrerio AL, Mateja A, Rasooly M, Levin S, Magnani A, Dempsey C, et al. Predictors of low bone density and fracture risk in Loeys–Dietz syndrome. *Genet Med.* 2022;24(2):419–429.
53. Blum HE, Müller-Wieland D. Klinische Pathophysiologie. *Thieme.* 10., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. 2018. S. 781.
54. Rosnel C, Sivera R, Cervi E, Danton M, Schievano S, Capelli C, et al. Are aortic biomechanical properties early markers of dilatation in patients with Marfan syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Biomech Model Mechanobiol.* 2024;23(6):2043–2061.
55. Baumgartner D, Baumgartner C, Mátyás G, Steinmann B, Löffler-Ragg J, Schermer E, et al. Diagnostic power of aortic elastic properties in young patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(4):730–739.
56. Dubois-Formel – DocCheck Flexikon [Internet]. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Dubois-Formel> [zuletzt besucht am 4. Jänner 2025].
57. Gautier M, Detaint D, Fermanian C, Aegerter P, Delorme G, Arnoult F, et al. Nomograms for Aortic Root Diameters in Children Using Two-Dimensional Echocardiography. *Am J Cardiol.* 2010;105(6):888–894.
58. Frohner B. Aortic Distensibility Estimation by M-Mode Echo-Cardiographic Data. Masterarbeit an der Technischen Universität Graz unter der Anleitung von C. und D. Baumgartner.
59. Baumgartner D, Baumgartner C, Schermer E, Engl G, Schweigmann U, Mátyás G, et al. Different patterns of aortic wall elasticity in patients with Marfan syndrome: A noninvasive follow-up study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(4):811–819.

60. Röhl HN. Retrospektive Analyse aortaler Elastizitätsparameter mittels AortUS, Normalwerte für Kinder und junge Erwachsene. Diplomarbeit an der Medizinischen Universität Graz unter der Anleitung von D. Baumgartner.
61. Haas NA, Kleideiter U. Kinderkardiologie: Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. *Thieme*. 2., unveränderte Auflage. 2018. S. 33f.
62. European Society of Cardiology, European Society of Hypertension, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Deutsche Hochdruckliga. ESC/ESH Pocket Guidelines: Management der arteriellen Hypertonie. *Börm Bruckmeier Verlag GmbH*. 2018. S. 11.
63. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath Rosario A, Dortschy R, Kurth BM. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). *Robert Koch-Institut*. 2.erweiterte Auflage. 2013. S. 102ff.
64. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2):555-576.
65. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler. Arterielle Hypertonie im Kindes- und Jugendalter. *AWMF online*. Version 2. 2022. S. 72.
66. Mir TS, Pees C, Von Kodolitsch Y, Knirsch W, Huntgeburth M, Murin P. Marfan-Syndrom und hereditäre Aortopathien. *DGPK*. 2025. S. 36.
67. Ruiz-Muñoz A, Guala A, Rodríguez-Palomares J, Dux-Santoy L, Servato L, Lopez-Sainz A, et al. Aortic flow dynamics and stiffness in Loeys–Dietz syndrome patients: a comparison with healthy volunteers and Marfan syndrome patients. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2022;23(5):641–649.
68. 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? *Int J Cardiol*. 2014;171(1):56–61.
69. Milewicz DM, Ramirez F. Therapies for Thoracic Aortic Aneurysms and Acute Aortic Dissections: Old Controversies and New Opportunities. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(2):126–136.
70. Elçioğlu BC. Evaluation of Aortic Elasticity Parameters Measured by Transthoracic Echocardiography in a Normotensive Population: A Single-Center Study. *Arch Turk Soc Cardiol*. 2023;369–377.

71. EMAH Österreich – Herzkinder [Internet].. Verfügbar unter:  
<https://www.herzkinder.at/betroffene/erwachsene-emha/emah-oesterreich>  
[zuletzt besucht am 31. Dezember 2025].
72. Aorten Chirurgie – Herzchirurgie – Uniklinik Köln [Internet]. Verfügbar unter:  
<https://herzchirurgie.uk-koeln.de/erkrankungen-therapien/aorten-chirurgie/>  
[zuletzt besucht am 6. Januar 2026].

## 6 Anhang

### Überblick über die EDS-Subtypen

Subtyp	Erbgang	Gen	Hauptkriterien
Gruppe A: Störung der primären Kollagenstruktur und der Kollagenverarbeitung			
Klassisches EDS	AD	<i>COL5A1/</i> <i>COL5A2</i>	Überdehnbare Haut, atrophe Narbenbildung und hypermobile Gelenke
Vaskuläres EDS	AD	<i>COL3A1</i> , seltener <i>COL1A1</i>	Arterienruptur im jungen Alter, spontane Dickdarmluxation, Spontanpneumothorax, positive Familienanamnese
Arthrochalasia EDS	AD	<i>COL1A1/</i> <i>COL1A2</i>	Angeborene bilaterale Hüftluxation, schwere Hypermobilität der Gelenke mit Dislokationen, überdehnbare Haut
Dermatosparaxis EDS	AR	<i>ADAMTS2</i>	Extreme Hautverletzlichkeit, charakteristische kraniofaziale Merkmale, Hämatoneigung, verstärkte Hautfältelung der Handflächen, überschüssige Haut, Nabelbruch, Wachstumsstörung, kurze Gliedmaßen
Kardiovalvuläres EDS	AR	<i>COL1A2</i>	Schwere progressive Klappenvitien, überdehnbare, dünne Haut, atrophe Narben, Gelenkhypermobilität
Gruppe B: Störung der Kollagenfaltung und -quervernetzung			
Kyphoskoliotisches EDS	AR	<i>PLOD1/</i> <i>FKBP14</i>	Muskelhypotonie, Kyphoskoliose, Gelenkhypermobilität mit (Sub-)Luxationen
Gruppe C: Störung der Struktur und Funktion der Myomatrix			
Classical-like EDS	AR	<i>TNXB</i>	Überdehnbare, samtige Haut, hypermobile Gelenke, verletzliche Haut oder spontane Ekchymosen
Myopathischer Typ	AD/AR	<i>COL12A1</i>	Muskelhypotonie, Gelenkskontrakturen der proximalen Gelenke, Hypermobilität der distalen Gelenke

Gruppe D: Störung der Glykosaminoglykan-Biosynthese			
Spondylodysplastisches EDS	AR	<i>B4GALT7/ B3GALT6</i>	Kleinwüchsigkeit, Muskelhypotonie, verbogene Gliedmaßen
Muskulokontrakturelles EDS	AR	<i>CHST14/ DSE</i>	Angeborene Kontrakturen und/oder Klumpfuß, charakteristische kraniofaziale Erscheinung, überdehbare Haut, Hämatomneigung, atrophe Narbenbildung, verstärkte Faltenbildung
Gruppe E: Störung komplementärer Signalwege			
Periodontales EDS	AD	<i>C1R/C1S</i>	Frühes Auftreten schwerer Parodontiden, Fehlen von befestigtem Zahnfleisch, prätibiale Plaques, positive Familienanamnese
Gruppe F: Störung intrazellulärer Prozesse			
Spondylodysplastisches EDS	AR	<i>SLC39A13</i>	Kleinwüchsigkeit, Muskelhypotonie, verbogene Gliedmaßen
Brittle Cornea Syndrom	AR	<i>ZNF469/ PRDM5</i>	Dünne Cornea, früher Keratokonus und Keratoglobus, blaue Skleren
Unklassifiziert			
Hypermobiler Typ	AD	?	Hypermobile Gelenke, systemische Manifestationen einer Bindegewebkrankheit wie überdehbare, weiche, samtige Haut, unerklärbare Striae, atrophe Narbenbildung uvm.

**Tabelle 17: Überblick über die EDS-Subtypen**

Adaptiert nach Meester et al. (30,37)

AD: autosomal dominanter Erbgang; AR: autosomal rezessiver Erbgang; ?: unbekannt.

## Formelsammlung

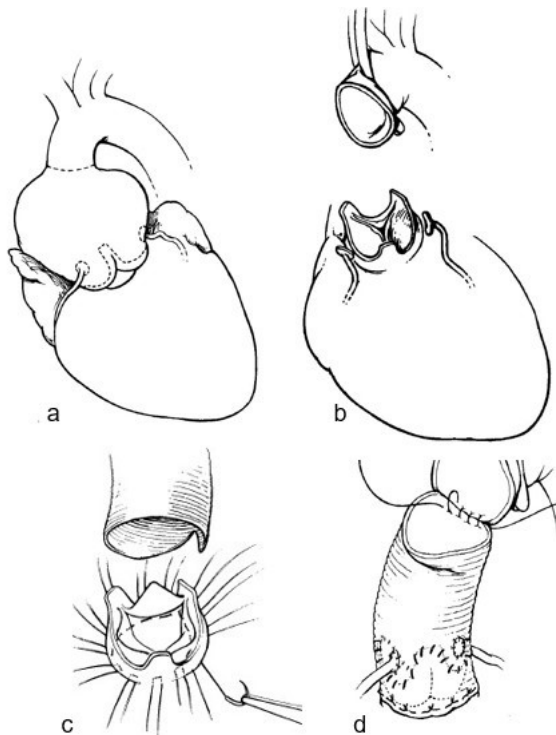
KOF [m <sup>2</sup> ]	= 0,007184 x Körpergröße [cm] <sup>0,725</sup> x Körpergewicht [kg] <sup>0,425</sup>
Z-Score AB (M)	= [ln(d) – 3,1 – 0,49 x ln(KOF)] / 0,1
Z-Score AB (W)	= [ln(d) – 3,1 – 0,44 x ln(KOF)] / 0,09
Z-Score AA (M)	= [ln(d) – 2,9 – 0,46 x ln(KOF)] / 0,11
Z-Score AA (W)	= [ln(d) – 2,9 – 0,46 x ln(KOF)] / 0,1
Distensibilität [kPa <sup>-3</sup> ]	= (d <sub>s</sub> - d <sub>d</sub> ) / [(sRR - dRR) x d <sub>d</sub> ]
Stiffness Index β [ ]	= ln(sRR / dRR) / [(d <sub>s</sub> - d <sub>d</sub> ) / d <sub>d</sub> ]

### Tabelle 18: Formelsammlung

Angabe der verwendeten Formeln.(55–57)

KOF: Körperoberfläche nach DuBois, AB: Aortenbulbus; AA: Aorta ascendens; W: weiblich; M: männlich; d: aortale Durchmesser; d<sub>s</sub>: systolischer aortaler Durchmesser; d<sub>d</sub>: diastolischer aortaler Durchmesser; sRR: systolischer Blutdruck; dRR: diastolischer Blutdruck.

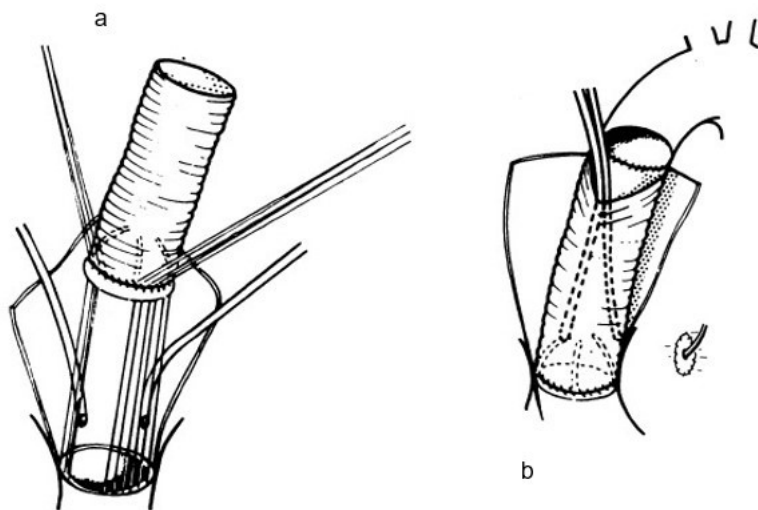
## Operative Verfahren



### Abbildung 14: Schematische Darstellung Aortenwurzelsatzverfahren nach David

Entnommen aus „An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta“, veröffentlicht 1992 in „The Journal of Thoracic and cardiovascular surgery“ von David und Feindel.(42)

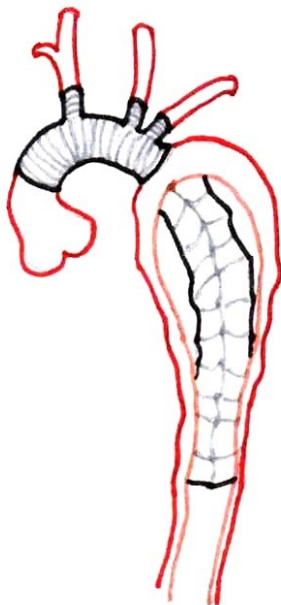
a: Strichlierte Linie stellt die Resektionslinie der Aortenwand dar. b: Koronarien werden trompetenförmig reseziert, die native Klappe bleibt erhalten. c: Anlegen der Matratzennähte unterhalb der Klappenebene. d: Röhrförmige Prothese wird unterhalb und oberhalb der Klappenebene angenäht, die Koronarien werden in die Prothese reimplantiert.



**Abbildung 15: Schematische Darstellung Aortenwurzelsatzverfahren nach Bentall-de Bono**

Entnommen aus „A technique for complete replacement of the ascending aorta“, veröffentlicht 1968 in „Thorax“ von Bentall und de Bono.(43)

a: Nach Entfernung des Aneurysmas inklusive Aortenklappe wird die klappentragende Prothese in den Anulus fibrosus eingenäht. b: Die trompetenförmig resezierten Koronargefäße werden in die Prothese reimplantiert und die Prothese am distalen Ende mit dem Aortenbogen anastomosiert.



**Abbildung 16: Schematische Darstellung FET-Verfahren**

Skizziert nach der Darstellung auf der Homepage der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie der Uniklinik Köln, einsehbar unter <https://herzchirurgie.../aorten Chirurgie/>.(72)

## Normwerte der Aortenelastizitätsparameter bei Kindern und Jugendlichen

Alter in Jahren (Geschlecht)	Aorta ascendens		Aorta descendens	
	Distensibilität [kPa <sup>-3</sup> ]	Stiffness Index $\beta$ [dimensionslos]	Distensibilität [kPa <sup>-3</sup> ]	Stiffness Index $\beta$ [dimensionslos]
<1 (M)	72,48 (45,53)	3,82 (2,28)	85,08 (48,61)	2,84 (1,24)
<1 (W)	53,15 (16,05)	4,75 (1,91)	62,95 (13,08)	3,9 (1,27)
1-5 (M)	84,4 (22,14)	2,49 (0,66)	97,53 (33,09)	2,34 (0,67)
1-5 (W)	87,76 (34,28)	2,63 (1,04)	106,47 (36,98)	2,2 (0,6)
6-12 (M)	74,4 (20,7)	2,98 (0,9)	87,66 (34,88)	2,54 (1,01)
6-12 (W)	71,56 (25,87)	2,91 (1,16)	93,54 (34,98)	2,35 (0,9)
13-18 (M)	56,54 (20,02)	3,37 (1,14)	65,25 (24,27)	2,88 (1,06)
13-18 (W)	64,01 (26,7)	3,07 (1,04)	73,33 (23,85)	2,65 (0,82)
Gesamt (M)	68,15 (25,04)	3,16 (1,17)	79,69 (33,89)	2,68 (1,01)
Gesamt (W)	72,12 (29,71)	2,96 (1,14)	87,38 (33,78)	2,49 (0,84)

**Tabelle 19: Normwerte der Aortenelastizitätsparameter**

Zusammenfassung der von H. Röhl im Rahmen einer Diplomarbeit an der medizinischen Universität Graz unter der Anleitung von D. Baumgartner mittels AortUS erarbeiteten Normwerte der Aortenelastizitätsparameter bei gesunden weiblichen (W) und männlichen (M) Kindern und Jugendlichen. Die Parameter sind mittels Mittelwert ( $\mu$ ) und Standardabweichung ( $\sigma$ ) angegeben und folgendermaßen dargestellt:  $\mu$  ( $\sigma$ ).<sup>(60)</sup>



Arabella Atzlinger<sup>1</sup>, Christian Baumgartner<sup>2</sup>, Bernhard Frohner<sup>2</sup>, Klara Zach<sup>1</sup>, Nathalie Öffi<sup>1</sup>, Regina Riedl<sup>3</sup>, Stefan Kurath-Koller<sup>1</sup>, Martin Köstenberger<sup>1</sup>, Hannes Sallmon<sup>1</sup> and Daniela Baumgartner<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Clinical Division of Pediatric Cardiology, Medical University of Graz; <sup>2</sup>Institute for Health Care Engineering, Technical University of Graz; <sup>3</sup>Institute for Medical Informatics, Statistics and Documentation, Medical University of Graz

**Introduction** Loews–Dietz syndrome (LDS) is a rare inherited connective tissue disorder associated with early-onset aortic and arterial dissections and ruptures, often occurring at relatively small vessel diameters. Timely medical therapy with angiotensin II type 1 receptor blockers (sartans) and prophylactic aortic surgery can significantly reduce the risk of life-threatening vascular events.

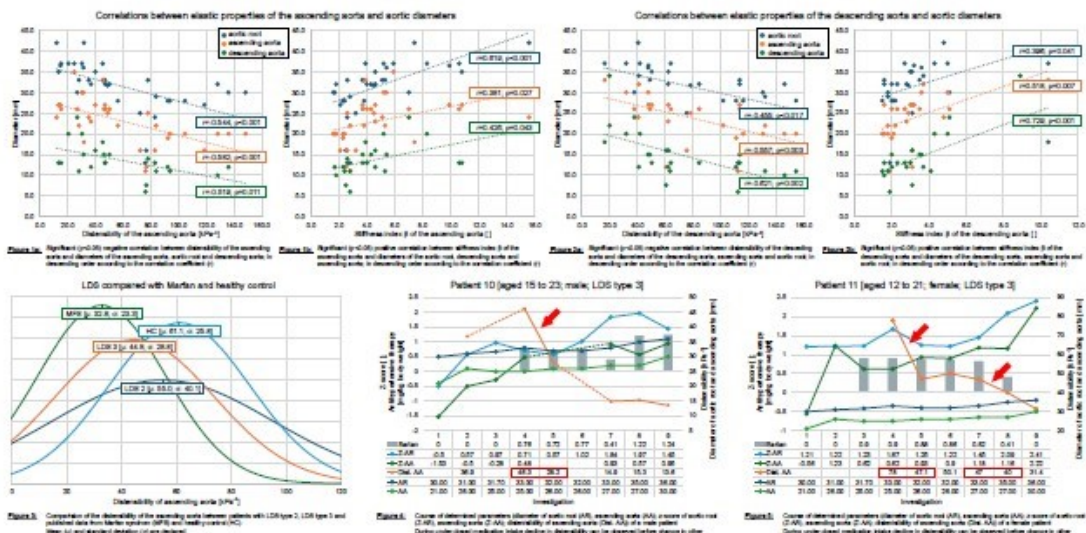
**Patients/Methodes** Twelve patients with genetically confirmed LDS, one patient with LDS type 1 (8.3%), seven with LDS type 2 (58.3%) and four with LDS type 3 (33.3%), were evaluated (age range: 0.1–58 years; median age: 14 years). Aortic elastic properties - **distensibility** and **stiffness index  $\beta$**  - were measured non-invasively based on echocardiographic aortic diameters and blood pressure measurements, using semiautomated software (AortUS). Results were compared with data from published cohorts (patients with Marfan syndrome, healthy controls). Patients were followed for up to 9 years (median: 1.5 years).

**Results** LDS patients exhibited reduced aortic distensibility and increased stiffness index  $\beta$  (Table 1), with values correlating closely with aortic diameters (Figure 1 and 2). LDS type 2 patients showed highly variable elastic properties, while type 3 patients had moderately reduced elasticity similar to Marfan syndrome (Figure 3). Notably, distensibility declined during follow-up before aortic diameter increased (Figure 4 and 5).

Most patients (75%) received treatment with a sartan and/or beta-blocker. Aortic surgery was performed in four patients (33%), one of them diagnosed with LDS type 1 (100%) and three with LDS type 2 (42.9%). These four patients underwent aortic root replacement, two with valve-sparing David procedure and two with Betall-de Bono procedure at ages 7, 11, 16, and 46 years; two patients additionally underwent aortic arch replacement with frozen elephant trunk procedure at ages 34 and 48; furthermore, one patient required abdominal aortic replacement at age 49.

	Total	LDS type 1	LDS type 2	LDS type 3
Dist. AA [µPa <sup>-1</sup> ]	36.1 (P25: 28.3, P75: 39.6)	40.3 (P25: 26.9, P75: 39.4)	34.2 (P25: 23.1, P75: 35.1)	34.2 (P25: 23.1, P75: 35.1)
SI $\beta$ AA [1]	4.9 (P25: 2.6, P75: 7.1)	4.5 (P25: 2.1, P75: 7.1)	4.9 (P25: 3.3, P75: 7.6)	4.9 (P25: 3.3, P75: 7.6)
Dist. AD [µPa <sup>-1</sup> ]	47.7 (P25: 31.4, P75: 76.3)	19.8	45.5 (P25: 30.8, P75: 64.5)	56.2 (P25: 43.2, P75: 103.8)
SI $\beta$ AD [1]	3.6 (P25: 2.6, P75: 5.1)	0.3	4.8 (P25: 2.6, P75: 5.3)	3.0 (P25: 2.3, P75: 4.1)

Table 1. Aortic elastic properties of patients with LDS. Median and 25th (P25) and 75th (P75) percentiles of distensibility (Dist) and stiffness index  $\beta$  ( $\beta$ ) of ascending aorta (AA) and abdominal aorta (AD) in patients with LDS (n = 12) respectively.



**Conclusion** Aortic elastic properties are sensitive and informative parameters that correlate with aortic size and may serve as early markers of disease progression. Their assessment can support surgical decision-making at smaller diameters and provide insight into patient-specific responses to medical therapy with sartans.

E-Mail: [arabella.atzlinger@klinik.uni-graz.at](mailto:arabella.atzlinger@klinik.uni-graz.at), [daniela.baumgartner@klinik.uni-graz.at](mailto:daniela.baumgartner@klinik.uni-graz.at)

Abbildung 17: Aortic Aneurysm and Reduced Aortic Elastic Properties in 12 Patients with Loews–Dietz Syndrome - Poster  
Kopie des Posters, wie es im Rahmen der 7. Grazer Herz-Kreislauftage vom 12.- 14. September 2025 ausgestellt und präsentiert wurde.