

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie

Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

Klinische Prädiktoren für den Progress der Mitralklappenerkrankung beim
Marfan-Syndrom

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Eike Frederik Gröne

aus Bremen

Hamburg, 2013

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 3.2.2014**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Y. von Kodolitsch

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. T. Mir

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. K. Sydow

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Fragestellung	4
1.2	Der idiopathische Mitralklappenprolaps	5
1.3	Die Mitralklappeninsuffizienz in der allgemeinen Bevölkerung	9
1.4	Das Marfan-Syndrom	15
1.4.1	Geschichtliches zum Marfan-Syndrom	15
1.4.2	Pathogenese des Marfan-Syndroms	17
1.4.3	Genetik des Marfan-Syndroms	18
1.4.4	Diagnose des Marfan-Syndroms	19
1.5	Das Spektrum Marfan-ähnlicher Erkrankungen	23
1.5.1	MASS-Phänotyp	23
1.5.2	Weil-Marchesani-Syndrom (WMS)	23
1.5.3	Kongenitale Kontrakturale Arachnodaktylie (CCA)	23
1.5.4	Loeys-Dietz-Syndrom Typ I (LDS1)	23
1.5.5	Loeys-Dietz-Syndrom Typ II (LDS2)	24
1.5.6	Shprintzen-Goldberg-Syndrom	24
1.5.7	Familiäres thorakales Aortenaneurysma und familiäre Aortendissektion (TAAD)	24
1.5.8	Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS)	25
1.5.9	Homocysteinurie	25
1.5.10	Isolierter marfanoider Habitus	25
1.5.11	Familiäre Ektopia lentis	26
1.5.12	Stickler-Syndrom	26
1.6	Klinik und Therapie des Marfan-Syndroms	26
1.6.1	Herz und Kreislaufsystem beim Marfan-Syndrom	26
1.7	Einführung in die Arbeit	30
2	Material und Methoden	31
2.1	Design	31
2.2	Patientenauswahl	31
2.3	Kriterien für die Verdachtsdiagnose Marfan Syndrom	32
2.4	Kriterien für die Diagnose Marfan-Syndrom	33
2.5	Kriterien für die Diagnose eines Mitralklappenprolaps und einer Mitralklappeninsuffizienz	33
2.6	Progress der Mitralklappenerkrankung	36
2.7	Statistische Auswertung	40
3	Ergebnisse	42
3.1	Verlauf des Mitralklappenprolaps bei Marfan-Patienten	42
3.2	Untersuchungsvariablen	43
3.3	Cox-Regressions-Analyse	44
4	Diskussion	51
4.1	Limitationen der Untersuchung	51
4.2	Prävalenz des Mitralklappenprolaps	52
4.3	Prognose des idiopathischen Mitralklappenprolaps	53
4.4	Prognose des Mitralklappenprolaps bei Marfan-Patienten	54
4.5	Vergleich des idiopathischen Mitralklappenprolaps und bei Marfan Patienten	55
4.6	Durchschnittsalter bei klinischen Ereignissen	58
4.7	Prädiktoren für den Verlauf des Mitralklappenprolaps	58
5	Zusammenfassung	63
6	Abkürzungsverzeichnis	64
7	Literaturverzeichnis	66
8	Danksagung	77
9	Lebenslauf	78
10	Veröffentlichungen	79
11	Eidesstattliche Erklärung	80

1 Einleitung

1.1 Fragestellung

Der Mitralklappenprolaps hat in der allgemeinen Bevölkerung eine Prävalenz von 2-3% (Freed et al., 1999). Er ist in seinem Verlauf für den Patienten mit dem Risiko verbunden, schwerwiegende Komplikationen, wie eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz, eine Herzinsuffizienz, eine infektiöse Endokarditis oder einen plötzlichen Herztod zu entwickeln (Avierinos et al., 2002). Einige Patienten mit einem Mitralklappenprolaps erfüllen die Kriterien eines klassischen Marfan-Syndroms (Bonow et al., 2006, Fuzellier et al., 1998, Rybczynski et al., 2010).

Das Marfan-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Bindegewebserkrankung. Diese Erkrankung betrifft Männer und Frauen mit gleicher Häufigkeit und ist unabhängig von der ethnischen Herkunft. Ursache für das Marfan-Syndrom ist eine Mutation im Fibrillin-1-Gen (*FBNI*-Gen). Die hohe Mortalität der nicht therapierten Patienten wird fast ausschließlich durch kardiovaskuläre Komplikationen – Aortendissektion, Aortenruptur und Mitralklappeninsuffizienz – verursacht. Die durchschnittliche Lebenserwartung von Patienten, die nicht in medizinischer Behandlung sind, beträgt 32 Jahre (Murdoch et al., 1972). Eine gegenwärtig erhobene Untersuchung zeigt einen Mitralklappenprolaps bei 40%, eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz bei 12% und eine Endokarditis bei 2,5% der Patienten mit Marfan-Syndrom (Rybczynski et al., 2010). Bis heute sind klinische und echokardiographische Charakteristika, die Komplikationen des Mitralklappenprolaps bei Patienten mit Marfan-Syndrom prognostizieren können, unbekannt oder nicht ausreichend erhoben. Auch Prädiktoren für den Progress der Mitralklappeninsuffizienz wurden bislang nicht untersucht. Bei dem idiopathischen Mitralklappenprolaps sind prognostisch relevante Charakteristika dagegen bekannt. Die Empfehlungen für das zeitgerechte Planen von operativen Eingriffen basieren auf diesen Erkenntnissen (Bonow et al., 2006). Bisher gibt es keine Leitlinien für die zeitgerechte Planung operativer Eingriffe beim Marfan-Syndrom, wobei die Empfehlung gilt, die Leitlinien so anzuwenden, wie sie für den idiopathischen Mitralklappenprolaps bestehen (Bonow et al., 2006, Fuzellier et al., 1998, von Kodolitsch and Robinson, 2007). Für die Indikationsstellung einer Mitralklappen-Operation ist die Prädiktion eines schweren

Verlaufs des Mitralklappenprolaps wichtig und bleibt für das Marfan-Syndrom erst noch zu beschreiben.

Das Ziel dieser Untersuchung ist somit, die Prädiktoren für den Progress einer Mitralklappeninsuffizienz und für die Entwicklung von klinischen Ereignissen bei Patienten mit Marfan-Syndrom und bestehendem Mitralklappenprolaps zu ermitteln. Wir rekrutierten Anwohner aller Altersgruppen in einem Areal von 180 km um das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), welche die diagnostischen Kriterien eines Marfan-Syndroms erfüllten (De Paepe et al., 1996) und die Kriterien eines Mitralklappenprolaps aufwiesen (De Backer et al., 2006, Freed et al., 1999). Das Vorliegen einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung war ein Ausschlusskriterium. Bei diesen Patienten führten wir eine retrospektive, populationsbasierte Kohortenstudie durch, um die klinischen und echokardiographischen Variablen zu ermitteln, die den Verlauf eines Mitralklappenprolaps bei Patienten mit Marfan-Syndrom prognostizieren. Wir untersuchten welche Charakteristika mit einer Progression der Mitralklappenerkrankung, definiert als Zunahme der Mitralklappeninsuffizienz ≥ 1 Grad, oder mit mitralklappenbezogenen klinischen Ereignissen assoziiert waren (Rybczynski et al., 2011). Die Ergebnisse dieser Untersuchung haben wir zwischenzeitlich im American Journal of Cardiology veröffentlicht (Rybczynski et al., 2011).

1.2 Der idiopathische Mitralklappenprolaps

Die Prävalenz des Mitralklappenprolaps wird auf 2-3% der Bevölkerung beziffert und ist damit eine häufige Klappenveränderung (Freed et al., 1999). Synonyme für den Mitralklappenprolaps beziehungsweise für das Mitralklappenprolapsyndrom sind „Barlow-Syndrom“, „floppy-valve-syndrome“, „klick-murmur-syndrome“ oder „Klick-Syndrom“. Für das Verständnis des Mitralklappenprolaps ist die Kenntnis der komplexen Anatomie der Mitralklappe notwendig. Der Mitralapparat besteht aus einem fibrösen Ring, einem anterioren und posterioren Segel und den Chordae tendineae, die in die Papillarmuskeln übergehen, welche an der Wand des linken Ventrikels befestigt sind. Während der Systole kontrahieren sich die Papillarmuskeln, was eine zunehmende Spannung der Chordae tendineae bewirkt. Diese verhindert, dass sich die Klappensegel

in den linken Vorhof vorstülpen (Verma and Mesana, 2009). Die Mitralklappe teilt sich nach Carpentier weiter auf in drei Anteile des posterioren Segels (laterales Segment (P1), mittleres Segment (P2) und mediales Segment (P3)) und drei Anteile des anterioren Segels (laterales Segment (A1), mittleres Segment (A2) und mediales Segment (A3)). Die meisten Fälle von Prolaps betreffen den mittleren Anteil des posterioren Segels (P2) (Carpentier, 1983, Hayek et al., 2005, Verma and Mesana, 2009).

Die Diagnose eines Mitralklappenprolaps wird heute durch eine echokardiographische Untersuchung im parasternalen Längsachsenblick gestellt. Ein Mitralklappenprolaps besteht in einer Vorwölbung eines oder beider Mitralsegel ≥ 2 mm in den linken Vorhof während der ventrikulären Systole. Dabei denkt sich der Untersucher eine Grundlinie, die durch die beiden Aufhängepunkte des Mitrarings verläuft. Ein klassischer Mitralklappenprolaps liegt vor, wenn zusätzlich zum eigentlichen Prolaps die Mitralsegel, in der Diastole gemessen, dicker als 5 mm sind. Sind die Mitralsegel dünner, diagnostiziert man einen "Nicht-klassischen-Mitralklappenprolaps". Klinisch weisen auf einen Mitralklappenprolaps auskultatorische Befunde hin, wie ein dynamischer mittel- bis spätsystolischer Klick. Dieser „systolische Klick“ resultiert aus dem Anspannen der verlängerten Sehnenfäden. Manöver, wie der Valsalva-Versuch, Hocken oder Beinanheben, demonstrieren, dass sich der Klick durch das Volumen im linken Ventrikel verändert. In manchen Fällen kann ein Mitralklappeninsuffizienz-Geräusch, also ein Holosystolikum gehört werden, mit punctum maximum über dem 4.-5. Interkostalraum links parasternal.

Einige Untersuchungen berichten über einen autosomal-dominanten Erbgang des Mitralklappenprolaps. Dieser zeigt eine von Geschlecht und Alter beeinflusste variable Penetranz (Devereux et al., 1982). Der Genlokus des autosomal-dominanten Mitralklappenprolaps wurde 1999 auf Chromosom 16 gefunden (Disse et al., 1999).

Beim Mitralklappenprolaps zeigt sich in der primären Form eine myxomatöse Degeneration der Mitralklappe, die Mitralsegel und die Spongiosa verdicken und die Chordae tendineae verlängern und verdünnen sich. Der Mitralklappenannulus dilatiert, sodass ein Missverhältnis zwischen der Mitralklappe und dem linken Ventrikel auftritt. Die extreme Form der myxomatösen Degeneration bei jungen Patienten wird als

Barlow-Syndrom bezeichnet. Bei vielen vererbbaeren Bindegeweberkrankungen tritt der Mitralklappenprolaps sekundär auf, zum Beispiel beim Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom und Osteogenesis imperfecta (Hirata et al., 1992, Pyeritz and McKusick, 1979). Außerdem kann der Mitralklappenprolaps bei einer koronaren Herzkrankheit, bei einem Vorhofseptumdefekt, bei einer Kardiomyopathie, bei einer Myokarditis und im Rahmen einer rheumatischen Herzerkrankung vorkommen (Shah, 2010). Der Mitralklappenprolaps kann ätiologisch in erworbene und genetische Ursachen unterteilt werden (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 Ätiologie des Mitralklappenprolaps (Guy and Hill, 2012)

Ätiologie des Mitralklappenprolaps	
Erworbene Ursachen	Genetische Ursachen
Rheumatisch	Myxomatöse Degeneration
Endokarditis	Marfan-Syndrom
Trauma (penetrierend oder stumpf)	Ehlers-Danlos-Syndrom
Ischämisch (Papillarmuskeldysfunktion oder Ruptur)	Osteogenesis imperfecta

Häufig tritt der Mitralklappenprolaps ohne Symptome auf und wird als Zufallsbefund bei einer echokardiographischen Untersuchung entdeckt. Es können sich auch verschiedene Symptome zeigen, dazu zählen atypische Brustschmerzen, Belastungsdyspnoe, Palpitationen, Synkopen und ein Beklemmungsgefühl in der Brust. Eines dieser Symptome muss zusätzlich zum Mitralklappenprolaps vorliegen um die Diagnose des Mitralklappenprolapsyndroms stellen zu können. Weitere klinische Befunde können mit einem Mitralklappenprolaps assoziiert sein, wie asthenischer Körperbau, niedriger Blutdruck und Repolarisationsstörungen im Elektrokardiogramm (Guy and Hill, 2012, Hayek et al., 2005). Der Mitralklappenprolaps wurde in der Vergangenheit durch Auskultation oder M-Mode-Echokardiographie diagnostiziert. Zur Sicherung der Diagnose empfehlen die aktuellen Leitlinien jedoch eine zweidimensionale Echokardiographie, die die räumliche Anatomie der Mitralklappe mit in die Diagnose einbezieht und berücksichtigt, dass der Mitralring sattelförmig ist, mit den höchsten Punkten jeweils anterior und posterior (Freed et al., 1999, Levine et al., 1989, St John Sutton and Weyman, 2002, Zoghbi et al., 2003).

Der Progress des Mitralklappenprolaps in eine Mitralklappeninsuffizienz oder das Auftreten von Mitralklappen-assoziierten klinischen Ereignissen ist für die chirurgische Indikationsstellung von entscheidender Bedeutung. Das Auftreten eines Mitralklappenprolaps mit einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz kann klinisch durch linksventrikuläre Dysfunktion, Herzinsuffizienz, pulmonalen Hypertonus und Vorhofflimmern auffällig werden (Verma and Mesana, 2009). Der Mitralklappenprolaps wird weiterhin als Risikofaktor für eine infektiöse Endokarditis angesehen (Baddour et al., 2005). Eine Antibiotikaprophylaxe ist die kosteneffizienteste Maßnahme um diese infektiöse Endokarditis zu verhindern (Devereux et al., 1994), jedoch zeigen neuere Untersuchungen, dass diese entbehrlich sei (Wilson et al., 2007, 2008). Avierinos et al. identifizierten klinische Prädiktoren für den Progress des Mitralklappenprolaps zur valvulären Dysfunktion (siehe Tabelle 2) (Avierinos et al., 2002).

Tabelle 2 Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Mortalität bei Mitralklappenprolaps (Avierinos et al., 2002)

Primäre Risikofaktoren (überhöhte Mortalität)	Sekundäre Risikofaktoren (Kardiovaskuläre Mortalität)
EF <50% Mitralklappeninsuffizienz \geq moderat	Geringe Mitralklappeninsuffizienz "Flail-Leaflet" (flottierendes Mitralsegel) Linker Vorhofdurchmesser > 40 mm Vorhofflimmern Alter \geq 50 Jahre

Die durchschnittliche Lebenserwartung von Patienten mit einem Mitralklappenprolaps weicht aufgrund der guten Prognose nicht von der Lebenserwartung der allgemeinen Bevölkerung ab. Asymptomatische Patienten bedürfen in der Regel keiner spezieller Therapie oder können konservativ behandelt werden. Eine echokardiographische Kontrolluntersuchung ist ab dem Stadium der moderaten Mitralklappeninsuffizienz oder bei instabilem Verlauf sinnvoll. Eine medikamentöse oder chirurgische Therapie ist bei den meisten Patienten nicht angezeigt, eine körperliche Aktivitätsbegrenzung oder eine Einschränkung der Lebensführung wird nicht empfohlen. Obwohl ein komplizierter

Verlauf möglich ist, entwickelt nur ein geringer Prozentsatz tatsächlich relevante Komplikationen. Für ein operativen Eingriff bei einer Mitralklappeninsuffizienz ist die myxomatöse Degeneration die häufigste Ursache (Guy and Hill, 2012).

1.3 Die Mitralklappeninsuffizienz in der allgemeinen Bevölkerung

Als Mitralklappeninsuffizienz wird der während der ventrikulären Systole durch die Mitralklappe abnorme rückwärtige Blutfluss vom linken Ventrikel in den linken Vorhof bezeichnet.

Die Ursachen der Mitralklappeninsuffizienz werden in zwei Untergruppen unterteilt: ischämisch (durch eine koronare Herzkrankheit) und nicht-ischämisch (alle anderen Ursachen). Sie bewirken eine Reduktion oder eine Elimination der normalen systolischen Koaptation zwischen den beiden Segeln der Mitralklappe (Enriquez-Sarano et al., 2009). Die Mechanismen der Entstehung wurden als funktionell (die Mitralklappe ist strukturell normal, ein ventrikulärer Umbau resultiert in der Schlussunfähigkeit der Klappe) und organisch (intrinsische Klappenläsionen) unterteilt (siehe Tabelle 3) (Enriquez-Sarano et al., 2009).

Tabelle 3 Ursachen und Mechanismen der Mitralklappeninsuffizienz (Enriquez-Sarano et al., 2009)

	Organisch			Funktionell
	Typ I	Typ II	Typ IIIa	Typ I/Typ IIIb
Nicht-ischämisch	Endokarditis (Perforation)	Degenerativ "billowing/flail"-Segel	Rheumatisch (chronisches rheumatisches Fieber)	Kardiomyopathie
	Degenerativ (Verkalkung)	Endokarditis (rupturierte Chordae)	Iatrogen (Bestrahlung/Medikamente)	Myokarditis
	Vererblich (gespaltenes Segel)	Traumatisch (Rupturierte Papillarmuskel/Chordae) Rheumatisch (Akutes rheumatisches Fieber)	Entzündlich (Lupus/Anticardiolipin) Eosinophile endokardiale Erkrankung Endomyokardiale Fibrose	Linksventrikuläre Dysfunktion (jeglicher Ursache)
Ischämisch	---	Rupturierte Papillarmuskel	---	Funktionell ischämisch

Carpentier subklassifizierte die Mitralklappeninsuffizienz funktionell in drei Typen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 Funktionelle Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz nach Carpentier

Typ I	Typ II	Typ III
Segel mit normaler Beweglichkeit	Mitralklappenprolaps	Restriktive Segelbewegung
Insuffizienz durch Koaptation der Segel Z.B. durch Annulusdilataion oder Spaltbildung	Chordae-Elongation Papillarmuskelongation Myxomatöse Degeneration	z.B. rheumatische Herzkrankung z.B. ischämische Kardiomyopathie

Der häufigste Grund für eine Operation an der linken Herzklappe ist die degenerative Mitralklappeninsuffizienz. Die häufigste Ursache einer degenerativen Mitralklappeninsuffizienz ist der Mitralklappenprolaps (Enriquez-Sarano et al., 2009). Degenerative Veränderungen können bedingt sein durch eine myxomatöse Degeneration, „flail-leaflets“ (flottierende Mitralsegel) oder durch eine Verkalkung des Mitralklappenrings. Bei einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz dient die Bestimmung der Größen des linken Vorhofs und des linken Ventrikels zur Unterscheidung eines chronischen von einem akuten Verlauf. Bei einer chronischen Beanspruchung dilatieren Vorhof und Kammer und versuchen sich dem konstanten Volumen anzupassen. Dieses „Remodeling“ wird bei einer akuten hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz nicht beobachtet. Quantitative Zeichen für den Schweregrad sind das Regurgitationsvolumen, die Regurgitationsfraktion und die effektive Regurgitationsöffnung (EROA, effective regurgitant orifice area) (Zoghbi et al., 2003).

In der kompensierten Phase der chronischen Mitralklappeninsuffizienz bestehen meistens keine oder nur milde Symptome. Erst bei einer funktionellen Einschränkung des linken Ventrikels kommt es zu Beschwerden, die sich in nächtlichen Hustenanfällen, Dyspnoe und Palpitationen auswirken. Bei einer chronischen Mitralklappeninsuffizienz ist der Verlauf bis zum symptomatischen Erscheinungsbild deutlich länger als bei der akuten Form.

Bei der Auskultation hört man bei einer Mitralklappeninsuffizienz direkt nach dem ersten Herzton ein Holosystolikum, das sich hochfrequent und bandförmig darstellt. Das

punctum maximum projiziert sich über dem 4.-5. Interkostalraum links parasternal. Die Fortleitung dieses Geräusches erfolgt in die Axilla.

Im Elektrokardiogramm (EKG) kann sich ein P-mitrale zeigen, das sich später zu einem P-pulmonale verändern kann. Bei ausgeprägter Mitralklappeninsuffizienz sieht man Zeichen einer Linksherzhypertrophie im EKG.

Die Doppler-Echokardiographie ist der Gold-Standard für die Quantifizierung einer Mitralklappeninsuffizienz. Die Mitralklappeninsuffizienz wird in eine leichtgradige, eine moderate und eine hochgradige Form eingeteilt. Das Ausmaß der Mitralklappeninsuffizienz hängt von der Ausdehnung des Defekts der Koaptation des anterioren und posterioren Segels ab (Guy and Hill, 2012). Die Gradeinteilung der MI wird nach Empfehlung der „American Society of Echocardiography“ anhand der Breite der Vena contracta, der Charakteristik des Rückflussjets und der Flusskonvergenz vorgenommen. Eine geringe Mitralklappeninsuffizienz zeichnet sich durch eine Vena contracta $<3\text{cm}$ aus, einen kleinen und zentralen Rückflussjet unter 4 cm^2 oder $<20\%$ der Fläche des linken Vorhofs und eine geringe oder keine Flussdichte. Bei der moderaten Mitralklappeninsuffizienz hat die Vena contracta eine Breite zwischen $0,3$ und $0,69\text{ cm}$, einen variablen Rückflussjet und eine ausgeprägte Flusskonvergenz. Die hochgradige Mitralklappeninsuffizienz zeichnet sich durch eine Vena contracta mit einer Breite $\geq 0,7\text{ cm}$ aus, einen langen zentralen Rückflussjet mit $>10\text{ cm}^2$ oder $>40\%$ der Fläche des linken Vorhofs und einem Jet jeglicher Größe, der gegen die Wand des linken Vorhofs wirbelt. Die Flusskonvergenz ist bei der hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz ausgeprägt. Weitere strukturelle Parameter sind die Größe des linken Vorhofs, die Größe des linken Ventrikels und die Beschaffenheit der Mitralsegel und deren zugehörigen Strukturen. Man ermittelt den Grad der Mitralklappeninsuffizienz anhand struktureller, quantitativer und Doppler-Parameter (Bonow et al., 2006).

Jede Mitralklappeninsuffizienz, die mehr als ein geringes Ausmaß zeigt, ist pathologisch und die Progression führt zu einem anatomischen, zellulären, molekularen und elektrischen Umbau des linken Vorhofs und des linken Ventrikels. Dieses „Remodeling“ kann zu einer Herzinsuffizienz führen, die in ihrer Spätphase eine irreversible Endorganschädigung zur Folge hat (Guy and Hill, 2012). Die kardiale

Dekompensation ist die gefürchtete Komplikation bei der Mitralklappeninsuffizienz, die sich meist als Lungenödem äußert. Die Mitralklappeninsuffizienz ist auch ein Risikofaktor für eine bakterielle Endokarditis (Guy and Hill, 2012). Patienten mit einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz durch einen Mitralklappenprolaps haben eine jährliche Mortalität von 6-7% (Ling et al., 1996).

Die medikamentöse Therapie richtet sich auf die Behandlung der Herzinsuffizienz, und zielt auf eine Reduktion der Nachlast und Steigerung der Diurese ab. Bei einem zusätzlichen Vorhofflimmern ist eine Antikoagulation indiziert. Die hochgradige Mitralklappeninsuffizienz sollte auch bei asymptomatischen Klinik chirurgisch korrigiert werden, wenn der endsystolische Durchmesser des linken Ventrikels auf >45 mm vergrößert ist oder bei mittelmäßig reduzierter systolischer Funktion (Ejektionsfraktion <60 %) (Hayek et al., 2005). Der MitraClip ist eine Alternative zur offenen Chirurgie mit der Möglichkeit zur perkutanen Therapie einer Mitralklappeninsuffizienz. Hierbei wird mit einem Katheter unter transthorakaler und transoesophagealer echokardiographischer Kontrolle, nach Punktion des Septums, ein Clip zwischen den beiden Mitralklappensegeln angebracht. Es kann dann im Laufe der Behandlung auf eine noch nicht ausreichende Beseitigung der Mitralklappeninsuffizienz reagiert werden, indem weitere Clips angebracht werden. Bei der MitraClip-Methode werden die Sternotomie und der kardiopulmonale Bypass, die Bestandteil der konventionellen Mitralklappenrekonstruktion sind, verhindert, da der Zugang über die Vena femoralis erfolgt (Feldman et al., 2011, Feldman et al., 2009).

Die chirurgische Rekonstruktion des Mitralklappenapparates ist gegenwärtig die Methode der Wahl zur Therapie der hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz. Anders als beim Mitralklappenersatz kann auf eine lebenslange Antikoagulation im Falle der Mitralklappenrekonstruktion verzichtet werden. Die Wahl der geeigneten Operationstechniken hängt von den spezifischen Mechanismen der Pathologie der Mitralklappe ab, welche präoperativ mittels transösophagealer Echokardiographie evaluiert werden. Um dies zu beurteilen hat sich die transoesophageale Echokardiographie als bestes Mittel erwiesen. Meistens handelt es sich um einen Prolaps des mittleren Anteils des posterioren Segels (P2). Diese Art des Prolaps zeigt die besten chirurgischen Ergebnisse im Langzeitverlauf. Für den Mitralklappenersatz

gibt es zwei Möglichkeiten: Der Ersatz der Mitralklappe mit einer mechanischen oder mit einer biologischen Prothese. Die mechanische Prothese benötigt eine lebenslange Antikoagulation und beinhaltet jederzeit das Risiko einer Thrombembolie. Bei der biologischen Prothese kann es zu einem Verschleiß und Insuffizienz der Prothese kommen. Eine Indikation für einen Mitralklappenersatz sollte gegenwärtig nur bei Patienten im hohen Lebensalter, bei infektiöser Endokarditis, bei komplexen bzw. kombinierten chirurgischen Operationsverfahren oder bei sehr ausgeprägten Verkalkungen der Segel bzw. des Anulus gestellt werden (Verma and Mesana, 2009).

Die Rekonstruktion des posterioren Segels besteht meistens aus einer viereckigen Resektion mit oder ohne begleitender Reparatur und Verknüpfung der beiden überbleibenden Segmente (P1 und P3) und die Platzierung einer Anuloplastierendes, um eine postoperative Dilatation des Mitrarings zu verhindern. Das erfordert eine Sternotomie und einen künstlichen Herzstillstand. Die Rekonstruktion kann durch verschiedene Techniken und Materialien durchgeführt werden. Flexible (Cosgrove-Edwards und Duran-Ringe) und feste (Carpentier-Edwards) Anuloplastierendes können verwendet werden. Die flexiblen Ringe erhalten die mitrale anuläre Funktion wahrscheinlich besser. Wenn das Segment P2 aus sehr viel Gewebe besteht, wird an den Segmenten P1 und P3 jeweils eine Inzision gemacht und sie etwas vom Anulus getrennt. Die Rekonstruktionstechnik bei einem Prolaps des anterioren Segels mit oder ohne posteriorer Beteiligung ist komplex und sollte Chirurgen mit Erfahrung bei der Mitralklappenrekonstruktion überlassen bleiben (Hayek et al., 2005, Verma and Mesana, 2009).

Patienten mit einem mittleren bis hohem Risiko nach der Risikoklassifikation nach Avierinos et al. (Avierinos et al., 2002), sollten sich einmal pro Jahr beim Kardiologen vorstellen und den Befund echokardiographisch kontrollieren lassen. Für die Verlaufsbeurteilung sind auch die transoesophageale Echokardiographie und die Magnetresonanztomographie gute diagnostische Instrumente (Bonow et al., 2006). Ein Elektrokardiogramm sollte ebenfalls in Rahmen der jährlichen Verlaufsdiagnostik abgeleitet werden (Verma and Mesana, 2009).

Tabelle 5 Qualitative und quantitative Parameter für die Einteilung des Schweregrades einer Mitralklappeninsuffizienz (Zoghbi et al., 2003)

	Mild	Moderat	Hochgradig
Strukturelle Parameter			
LA-Größe	Normal*	Normal oder dilatiert	Normalerweise dilatiert**
LV-Größe	Normal*	Normal oder dilatiert	Normalerweise dilatiert**
Mitralsegel, oder zugehörige Strukturen	Normal oder abnormal	Normal oder abnormal	Abnormal/Flail Segel/ Rupturierter Papillarmuskel
Doppler-Parameter			
Color-Flow Jet Fläche ⁴	schmäler zentraler Jet (<4 cm ² oder <20% der LA-Fläche)	Variabel	großer zentraler Jet (>10cm ² oder > 40% der LA-Fläche) oder variable Größe eines gegen die LA-Wand wirbelnden Jets
Mitraler Einfluss	A-Welle dominant ¹	Variabel	E-Welle dominant ¹ (E normalerweise 1,2 m/s)
Jet-Dichte CW	Inkomplett oder schwach	dicht	dicht
Jet-Kontur CW	parabolisch	parabolisch	früher dreieckiger Gipfel
Pulmonalvenenfluss	systolische Dominanz ²	systolisches Abrunden ²	systolische Flussumkehr ⁵
Quantitative Parameter³			
VC-Breite (cm)	< 0,3	0,3-0,69	≥ 0,7
R Volumen (ml/beat)	< 30	30-44 45-59	≥ 60
RF (%)	< 30	30-39 40-49	≥ 50
EROA (cm ²)	< 0,20	0,20-0,29 0,30-0,39	≥ 0,40

Legende:

CW: Continuous wave; LA: linker Vorhof; EROA: Effektive regurgitierende Öffnungsfläche; LV: linker Ventrikel; PW: Pulswelle; RF: Regurgitationsfraktion; R Vol: Regurgitationsvolumen; VC: Vena contracta

*Wenn nicht andere Gründe für eine LA- oder LV-Dilatation vorliegen. Normale 2D-Messwerte: LV-Minor-Achse ≤ 2,8cm/m², enddiastolisches LV-Volumen ≤82 ml/m², maximaler antero-posteriorer LA-Durchmesser ≤ 2cm/m², maximales LA-Volumen ≤ 36ml/m²

**Ausnahme: Akute Mitralklappeninsuffizienz

- 1) Normal über 50 Jahre oder bei einer beeinträchtigten Relaxation, bei Nicht-Vorliegen einer Mitralklappenstenose oder bei anderen Gründen für einem erhöhten LA-Druck
- 2) Ausgenommen andere Gründe für systolisches „Blunting“ (Vorhofflimmern, erhöhter LA-Druck)
- 3) Quantitative Parameter helfen bei der Subklassifizierung der moderaten Mitralklappeninsuffizienz in mild-bis-moderate und moderate-bis-schwere Gruppen.
- 4) Bei einer Nyquist-Grenze von 50-60 cm/s
- 5) Die pulmonalvenöse systolische Flussumkehr ist spezifisch aber nicht sensitiv für eine schwere Mitralklappeninsuffizienz.

Tabelle 6 Indikationen zur Mitralklappenoperation bei Patienten mit einer hochgradigen

Symptomatik	ACC/AHA Grad
Akuter Beginn der Mitralklappeninsuffizienz	I
Symptomatische Mitralklappeninsuffizienz	I
Asymptomatische Mitralklappeninsuffizienz, EF 30-60%	I
Asymptomatische Mitralklappeninsuffizienz, ESD 40-55 mm	I
Korrektur wird dem Ersatz vorgezogen	I
Asymptomatische Patienten, normaler LV, mit Vorhofflimmern	IIa
Pulmonaler Hypertonus (> 50mmHg in Ruhe, >60mmHg bei Belastung)	IIa
Patienten, bei denen eine Korrektur >90% wahrscheinlich ist	IIa
EF <30% oder ESD >55 mm, strukturelle Mitralklappenveränderung, Korrektur wahrscheinlich	IIa
Schwere LV-Dysfunktion (EF <30%) und funktionelle Mitralklappeninsuffizienz	IIb
Asymptomatische Patienten, normaler LV, bei denen eine Korrektur unwahrscheinlich ist	III
Milde Mitralklappeninsuffizienz	III
Moderate Mitralklappeninsuffizienz	III
Grad I: Chirurgischer Eingriff dringend empfohlen Grad IIa: umstritten, die Mehrheit zieht chirurgischen Eingriff vor Grad IIb: umstritten, die Minderheit zieht chirurgischen Eingriff vor Grad III: Chirurgischer Eingriff nicht empfohlen	

1.4 Das Marfan-Syndrom

1.4.1 Geschichtliches zum Marfan-Syndrom

Das Marfan-Syndrom ist eine Erkrankung des Bindegewebes mit einer Prävalenz von 1/5000-10000 (Pyeritz, 1993). Es wird autosomal-dominant vererbt mit einer vollständigen Penetranz, zeigt jedoch eine deutliche Variabilität im Phänotyp. Es gibt verschiedene Muster der Beteiligung unterschiedlicher Organsysteme. Involviert sind das kardiovaskuläre System, die Augen, der Skelettapparat, die Haut und die Dura. Beim klassischen Marfan-Syndrom präsentieren sich viele Manifestationen in der

Pubertät oder später. Die lebensgefährlichen kardiovaskulären Komplikationen treten selten vor dem Erreichen des Erwachsenenalters auf.

Der Erstbeschreiber des Marfan-Syndroms ist der Pariser Kinderarzt Prof. Antonin Bernard Marfan, nachdem er im Jahr 1896 das fünfjährige Mädchen Gabrielle P. mit Auffälligkeiten im Skelettsystem untersuchte. Wahrscheinlich starb Gabrielle P. allerdings früh in der Adoleszenz an Tuberkulose. Ob sie wirklich an dem litt, was später als Marfan-Syndrom bekannt wurde, kann heute nicht mit Sicherheit gesagt werden. Marfan beschrieb schon die verschiedenen Beteiligungen des Bindegewebes. Die Krankheit wurde am Anfang des 20. Jahrhunderts immer häufiger beobachtet, jedoch wurden verschiedene Bezeichnungen benutzt. In der Mitte des letzten Jahrhunderts hat sich die von Apert als erstes benutzte Benennung „Marfan-Syndrom“ allgemein durchgesetzt. Eine Beteiligung des kardiovaskulären Systems wurde im Jahr 1943 von Etter et al. beschrieben (Etter LE, 1943). Speziell von einem echokardiographisch diagnostizierten Mitralklappenprolaps im Rahmen des Marfan-Syndroms berichtete Brown, Pyeritz und Wappel in den Jahren 1975 und 1983 (Brown et al., 1975, Pyeritz and Wappel, 1983). Im Jahr 1972 wurden die lebenslimitierenden Ausmaße bei Beteiligung der Aorta bekannt (Murdoch et al., 1972). Kainulainen et al. beschrieben 1990 die Lokalisation des defekten Gens auf dem Chromosom 15q21 (Kainulainen et al., 1990), was Dietz et al. 1991 als Mutation des *FBNI*-Gens identifizierten (Dietz et al., 1991).

In Berlin wurden im Jahr 1986 erstmalig Diagnostikleitlinien aufgestellt, die international gelten sollten um eine Standardisierung der Diagnose des Marfan-Syndroms zu bezwecken (Beighton et al., 1988). Zehn Jahre später wurden die Diagnosekriterien in Ghent revidiert, die als sogenannte Ghent-Nosologie bekannt wurden (De Paepe et al., 1996). Im Jahr 2010 wurden diese Kriterien erneut überarbeitet (Loeys et al., 2010).

Aufgrund verbesserter Diagnose und der prophylaktischen Aorten Chirurgie konnte die Lebenserwartung auf im Schnitt über 65 Jahre angehoben werden (Silverman et al., 1995).

1.4.2 Pathogenese des Marfan-Syndroms

Weve postulierte 1931, dass beim Marfan-Syndrom ein Defekt des Mesoderms vorläge (Weve, 1931). McKusick nahm das Marfan-Syndrom in seine Nosologie der vererbaren Erkrankungen des Bindegewebes auf (Mc, 1955). Als Ursache des Marfan-Syndroms ist seit 1991 das Fibrillin-1-Gen (*FBNI*) bekannt (Dietz et al., 1991). Das *FBNI*-Gen ist auf dem Chromosom 15q21 lokalisiert (Kainulainen et al., 1990). Fibrillin-1 ist ein 350 kDa kalziumbindendes Glykoprotein und wird von Fibroblasten hergestellt. Fibrillin-1 und das Fibrillin-2 sind Hauptbestandteile der Strukturen der 10-12 nm großen Mikrofibrillen. Die Mikrofibrillen sind wichtig für die Integrität und die Homeostase der elastischen und nicht-elastischen Gewebe (Pereira et al., 1997, Sakai et al., 1986). Fibrillin-1 ist wichtig für die Zusammensetzung der Bindegewebsfasern von Periost, Knorpel, Sehnen, Perichondrium, Muskeln, Glomeruli der Niere, Blutgefäße, Pleura, Dura mater und der Zonulafasern der Linse (Sakai et al., 1986).

Bei den Patienten mit Marfan-Syndrom zeigen sich Veränderungen der Mikrofibrillen. Dies betrifft die Anzahl, sowie auch die Beschaffenheit und Funktion. Diese Veränderungen können die vielfältigen klinischen Manifestationen der Erkrankung ausmachen. Zum Beispiel sieht man bei Marfan-Erkrankten an den Epidermis-Dermis-Übergängen der Haut Diskontinuitäten entlang der Basalmembran. Die Anzahl der Fibroblasten ist häufig vermindert (Hollister et al., 1990). Gegenwärtige Untersuchungen haben gezeigt, dass die strukturelle und funktionelle Integrität einer normalen Gefäßwand von der elastischen Lamina im Aufbau unterstützt wird. Diese ist mit der Intima und glatten Muskelzellen über verbindende Filamente verankert, welche Fibrillin-1 beinhalten. Bei Mäusen, die homozygot für ein gezieltes hypomorphisches Allel für *FBNI* waren, zeigte sich ein Verlust dieser verbindenden Filamente. Dies leitet eine Überproduktion von Matrix-Elementen und Mediatoren der Elastolyse einschließlich Matrix-Metalloproteinase 2 und 9 ein und führt zu einer Degeneration (Bunton et al., 2001, Guo et al., 2006). Fibrillin ist wichtig für die Integrität der Aortenwand und der Klappen des Herzens. Histologische Studien an der Aorten- und Mitralklappe bei Immunfluoreszenzdarstellung zeigen, dass die Elastin-assoziierten Mikrofibrillen moderat bis merklich fragmentiert sind und der Fibrillingehalt vermindert ist (Fleischer et al., 1997, Gott et al., 1996). Die Autoren sprechen von einem „Schweizer-Käse-ähnlichem-Erscheinen“ der Elastinfasern. Weitere Experimente

mit dem Mausmodell und dem gezielten hypomorphen Allel für *FBNI* haben gezeigt, dass Elastin-bindende Protein-Liganden, welche Elastin-Fragmente der Aorta beinhalten, als ein chemotaktischer Stimulus für Makrophagen dienen und somit ein Degeneration der Aortenwand auslösen (Guo et al., 2006).

In der Vergangenheit wurde das Marfan-Syndrom als ein Resultat der strukturellen Schwäche des Bindegewebes betrachtet. Gegenwärtige Untersuchungen haben gezeigt, dass Mikrofibrillen die Aktivität des Transforming Growth Factor Beta (TGF-Beta) regulieren. TGF-Beta gehört zu einer Gruppe von Zytokinen, welche die zelluläre Proliferation, den Zell-Zyklus-Arrest, die Differenzierung, die Apoptose und die Deposition der Matrix regulieren. Die Sequestration und die Kontrolle der Aktivität des TGF-Beta beruht auf einer Bindung des TGF-Beta an latente TGF-Beta-bindende Proteine (LTBP), welche sich dann an Fibrillin-reiche Mikrofibrillen binden. Ein Fibrillin-1 Defizit führt deshalb in Studien an Mäusen zu einem Anstieg von aktivem TGF-Beta im Gewebe. Dies verursacht ein von Geburt an bestehendes Lungenemphysem und eine myxomatöse Mitralklappenerkrankung. Sowohl die Ausbildung eines Emphysems als auch die Mitralklappenerkrankung konnten mit der Verabreichung von TGF-Beta neutralisierendem Antikörper verhindert werden (Neptune et al., 2003, Ng et al., 2004). Bisher ist allerdings nur bei Patienten mit einem Loeys-Dietz-Syndrom die pathologische Rolle des TGF-Beta Signalwegs dokumentiert. Diese Patienten leiden an einer „Loss-of-Function“-Mutation in den Genen, die den TGF-Beta Typ I (*TGFBR1*) oder Typ II (*TGFBR2*) kodieren (Loeys et al., 2005). Der pharmakologische Eingriff in den TGF-Beta Signalweg könnte eine Möglichkeit sein, das Marfan-Syndrom und Marfan ähnliche Erkrankungen zu behandeln.

1.4.3 Genetik des Marfan-Syndroms

Fibrillin-1 wird aus Profibrillin synthetisiert, 2871 Aminosäuren bilden das Fibrillin-1-Protein. Fibrillin-1 besteht aus einer Struktur mit 47 Wiederholungen von Epidermal-Growth-Faktor (EGF) -ähnlichen Motiven mit sechs Cysteinresten, darunter sind 43 Motive vom Kalzium-bindenden Typ (cb-EGF). Die Cysteinreste bilden untereinander Disulfidbrücken. Häufig sind die kalzium-bindenden EGF-Motive von Missense-Mutationen betroffen. Kalzium erhält die stab-ähnliche Gestalt der cb-EGF-Domänen.

Mutationen in den kalzium-bindenden Bereichen führen zu signifikanten Defekten der stabähnlichen Verknüpfungen (Handford, 2000).

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass die Anwesenheit von Kalzium-Ionen das Fibrillin-1 vor Proteolyse durch Trypsin, Elastase, Endoproteinase Glu-C, Plasmin und Matrix-Metalloproteinasen schützt. Das Marfan-Syndrom wird auch verursacht durch Protein-induzierte kalzium-bindende Mutationen, die zu einer Einschiebung von Protease-empfindlichen Seiten in das Fibrillin-1 führen (Ashworth et al., 1999, McGettrick et al., 2000, Reinhardt et al., 2000, Reinhardt et al., 1997). Die Veränderung von Fibrillin-1 und die Effekte von Kalzium, führen zur veränderten Morphologie der Mikrofibrillen (Kielty and Shuttleworth, 1993).

In Untersuchungen, die den Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp untersuchten, wurden die Effekte verschiedener Typen von Mutationen auf den Phänotyp analysiert. Diese Effekte wurden mit qualitativen und quantitativen klinischen Variablen verglichen. Mutationen in den Exons 24-32 waren mit einem schwerwiegenderen und kompletteren Phänotyp assoziiert. Das Alter bei der Diagnosestellung der Typ 1 Fibrillinopathie ist jünger und die Wahrscheinlichkeit für Ektopia lentis, Dilatation der Aorta ascendens, Bedarf einer Aortenoperation, Mitralklappen-Abnormalitäten und Skoliose war erhöht. Insgesamt war die Überlebenszeit bei Mutationen in dieser Lokalisation verringert. Mutationen in den Exons 24-32 gelten deshalb als Risiko-Gruppe für kardiale Manifestationen (Faivre et al., 2007).

1.4.4 Diagnose des Marfan-Syndroms

Das Marfan-Syndrom bleibt eine klinische Diagnose und kann nicht durch einen molekularen Test ersetzt werden. Es gibt bislang keinen singulären Test, der ein Marfan-Syndrom beweist oder ausschließt. Es handelt sich um eine multidisziplinäre medizinische Aufgabe, die nur mit einer gewissen Expertise zu bewältigen ist. Die sogenannte „Ghent-Nosologie“ unterteilt diagnostische Merkmale in Haupt- und Nebenkriterien, in Organbeteiligung und in Manifestationen, die nur in Kombination mit anderen ein Haupt- oder Nebenkriterium erfüllen. Die Ghent-Nosologie wurde 1996 aufgestellt, 2010 gab es eine Überarbeitung, die im Folgenden dargestellt wird (siehe Tabelle 7 und 8).

Tabelle 7 Klinische Kriterien des Marfan-Syndroms nach der Ghent-Nosologie von 1996 (De Paepe et al., 1996)

Hauptkriterium	Nebenkriterium	Diagnose (Definition)
	Skelett	
Kielbrust Trichterbrust, operationsbedürftig Armspanne/Körperlänge >1,05 und/oder Oberlänge/Unterslänge <0,85 Handgelenks- und Daumenzeichen Plattfuß durch mediale Verschiebung des Innenknöchels Skoliose > 20° oder Wirbelgleiten Streckfähigkeit des Ellbogengelenks < 170° Protusio acetabuli (radiologisch)	Trichterbrust milde ausgeprägt Gelenke mit Überbeweglichkeit Hoher (gotischer) Gaumen mit Fehlstellung der Zähne aufgrund beengter Raumverhältnisse Physiognomie (≥2) Dolichocephalie Malarhypoplasie Enophthalmus Retrognathie Lidachse nach lateral abfallend	Hauptkriterium (≥4 aus Liste des Hauptkriterien) Skelettbeteiligung (2 aus der Liste der Hauptkriterien oder 1 aus Haupt- und 2 aus Nebenkriterien)
	Augen	
Linsluxation oder -subluxation	Kornea abnorm flach Augapfel mit axialer Länge > 23,5 mm Iris/Ziliarmuskel hypoplastisch mit eingeschränkter Miosis	Hauptkriterium Augenbeteiligung (≥2 Nebenkriterien)
	Kardiovaskuläres System	
Aneurysma der Aorta ascendens mindestens die Sinus betreffend Dissektion der Aorta ascendens	Mitralklappenprolaps unabhängig von Mitralklappeninsuffizienz Pulmonalarteriendilatation < 40. Lebensjahr bei Ausschluss einer Pulmonalklappenstenose) Mitralklappenringverkalkung < 40. Lebensjahr Dilatation oder Dissektion der Aorta descendens oder abdominalis < 50. Lebensjahr	Hauptkriterium Kardiovaskuläre Beteiligung (≥ 1 Hauptkriterium)
	Lunge	
	Spontanpneumothorax Emphyseblasen apikal (Röntgen)	Lungenbeteiligung (≥ 1 Nebenkriterium)
	Haut	
	Striae distensae Rezidivierende Hernien oder Narbenhernien	Organbeteiligung (≥ 1 Nebenkriterium)
	Dura	
Lumbosakrale Duraektasie		Hauptkriterium
	Familienanamnese/Genetik	
Verwandter 1. Grades mit Marfan- Syndrom		Hauptkriterium (≥ 1)
Die Diagnose des "Marfan-Syndrom" wird gestellt, wenn:		
1 Hauptkriterium in 2 Organsystemen und ein 3. System beteiligt sind, oder Mutation mit Krankheitswert und 1 Hauptkriterium und 1 Organbeteiligung		
1 verwandter mit Marfan-Syndrom und 1 Hauptkriterium und 1 Organbeteiligung		

Patienten ohne eine familiäre Vorgeschichte mit Marfan-Erkrankten benötigen für die Diagnose Hauptkriterien in mindestens zwei verschiedenen Organsystemen und eine Beteiligung eines weiteren Systems. Patienten die eine *FBNI*-Mutation tragen, sowie Patienten mit einer positiven Familiengeschichte für Marfan-Syndrom, benötigen ein Hauptkriterium und eine Beteiligung eines weiteren Organsystems um die Diagnose dieser Erkrankung zu stellen (De Paepe et al., 1996). Diagnostische Schwierigkeiten gibt es aufgrund folgender Ursachen (von Kodolitsch et al., 2008):

- Der Nachweis einer *FBNI*-Mutation beim klassischen Marfan-Syndrom gelingt nur zu 90% (Loeys et al., 2004).
- Die Manifestationen entwickeln sich altersabhängig und sind nicht im Kinder-, Jugend- oder Erwachsenenalter vorhersagbar.
- Ein Grund für die diffizile Diagnostik ist das Überlappen von Symptomen des Marfan-Syndroms mit anderen Erkrankungen und Syndromen.
- In der Ghent-Nosologie sind viele diagnostische Kriterien wie Mitralklappenprolaps, Dilatation der Pulmonalarterie, faciale Dysmorphie und durale Ektasie nicht klar definiert.
- Auch das molekulare Verständnis des Marfan-Syndroms und assoziierter Erkrankungen hat sich weiter entwickelt. Viele Marfan-ähnliche Syndrome wurden beschrieben. Die Manifestationen des Marfan-Syndroms haben sich erweitert.
- Ein weiteres Problem ist das Punktesystem der Diagnostik. Es unterscheidet über eine Schwelle, ob die Diagnose zutreffend ist oder nicht und kann somit das Spektrum des Marfan-Syndroms, welches sich zwischen sehr milden und schwerwiegenden Formen auffächert, nicht adäquat beschreiben.
- Viele Kriterien wurden nie prospektiv beim Marfan-Syndrom erfasst, sind aber als typische Manifestationen des Marfan-Syndroms dennoch aufgelistet.

Tabelle 8 Die überarbeitete Ghent-Nosologie 2010 (Loeys et al., 2010)

Die überarbeitete Ghent-Nosologie 2010

Bei Abwesenheit einer positiven Familienanamnese für Marfan-Syndrom

- 1) Ao ($Z \geq 2$) und EL = MFS
- 2) Ao ($Z \geq 2$) und FBN1 = MFS
- 3) Ao ($Z \geq 2$) und Syst (≥ 7 Punkte) = MFS^a
- 4) EL und FBN1 mit bekannter Ao = MFS

Bei Vorliegen einer positiven Familienanamnese für Marfan-Syndrom

- 5) EL und FH für MFS = MFS
- 6) Syst (≥ 7 Punkte) und FH des MFS = MFS^a
- 7) Ao ($Z \geq 2$ über 20 Jahre alt, ≥ 3 unter 20 Jahre) und FH für MFS = MFS^a

Systemischer Score

- Handgelenks- UND Daumenzeichen - 3 (Handgelenks- ODER Daumenzeichen - 1)
- Pectus carinatum Deformität - 2 (Pectus excavatum oder Brustdeformität - 1)
- Rückfußdeformität - 2 (flacher Plattfuß - 1)
- Pneumothorax - 2
- Durale Ektasie - 2
- Protusio acetabuli - 2
- Reduzierte US/LS UND erhöhter Arm/Höhe UND keine schwere Skoliose - 1
- Skoliose oder thorakolumbale Kyphose - 1
- Reduzierte Ellbogenextension - 1
- Faciale Beeinträchtigungen (3/5) - 1
- (Dolichocephalie, Enophthalmus, nach lateral abfallende Lidachse, Malarhypoplasie, Retrognathie)
- Hautstriae - 1
- Myopie > 3 Dioptrie - 1
- Mitralklappenprolaps (alle Typen) - 1
- Maximum 20 Punkte, \geq Punkte deutet auf eine systemische Beeinträchtigung hin.

Ao, Aortendurchmesser an den Sinus valsalva über Z-Score oder Aortendissektion;

EL, Ektopia lentis; FBN1, Fibrillin-1 Mutation

FH, positive Familienanamnese; Syst, Systemischer Score;

US/LS, Oberlänge/Unterrlänge $< 0,85$; Z, Z-Score

^aAchtung: Ohne auf Shprintzen-Goldberg Syndrom, Loeys-Dietz Syndrom oder vaskuläres EDS-Syndrom hinweisende Beeinträchtigungen

1.5 Das Spektrum Marfan-ähnlicher Erkrankungen

Da eine *FBNI*-Mutation zu verschiedenen phänotypischen Ausprägungen führen kann, jedoch auch eine Manifestation verschiedene Mutationen als Ursache haben kann, sind die Marfan-ähnlichen Syndrome ein wichtiges Beispiel für die Phäno- und Genotypvariabilität. Deshalb ist das Wissen über die Differentialdiagnosen des Marfan-Syndroms von großer Bedeutung. Im Folgenden soll auf die Differentialdiagnosen eingegangen werden und besonders das kardiovaskuläre Risiko hervorgehoben werden.

1.5.1 MASS-Phänotyp

Dieses Syndrom wird mit dem Akronym MASS benannt, was die Symptome der Organbeteiligungen beschreibt (Myopie, Mitralklappenprolaps, Aortendilatation, Skelett- und Haut- („Skin“-) -beteiligung). MASS ist ebenfalls eine Fibrillinopathie, jedoch liegen die klinischen Kriterien für ein Marfan-Syndrom nicht vollständig vor. Eine Mutation im *FBNI*-Gen kann bei MASS-Erkrankten vorliegen. Patienten mit MASS-Syndrom haben eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Ereignisse. Betroffene Patienten sollten sich regelmäßig beim Kardiologen vorstellen (Glesby and Pyeritz, 1989).

1.5.2 Weil-Marchesani-Syndrom (WMS)

Als Ursache des WMS werden autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv vererbare Erbgänge beschrieben. Die Erkrankung führt zu einer Ektopia lentis. Die Patienten sind im Gegensatz zu den Marfan-Patienten kleinwüchsig, zeigen kurze Finger und leiden unter einer Steifigkeit der Gelenke (Arslan-Kirchner et al., 2008).

1.5.3 Kongenitale Kontrakturale Arachnodaktylie (CCA)

Synonym ist auch Beals-Hecht-Syndrom, das Mutationen im Fibrillin-2-Gen (*FBN2*) aufweist. Die Patienten leiden unter Gelenkkontrakturen, Arachnodaktylie und charakteristischen Dismorphien der Ohrmuscheln. Im klinischen Erscheinungsbild ist die Unterscheidung vom Marfan-Syndrom schwierig. Das Auge und das kardiovaskuläre System sind nicht betroffen (Hecht and Beals, 1972).

1.5.4 Loeys-Dietz-Syndrom Typ I (LDS1)

Das komplette klinische Symptomenspektrum von Marfan-Patienten kann auch bei dem LDS1 auftreten. Mutationen wurden in den Genen des *TGFBR1*

(Chromosomenabschnitt 9q33-q34) und *TGFBR2* (Chromosomenabschnitt 3p22) gefunden. Die Mutationen führen im weiteren Krankheitsverlauf zu Komplikationen der Herzklappen und der Lunge (Neptune et al., 2003, Ng et al., 2004). Zusätzlich zeigen sich Fehlbildungen des Gesichts und des Schädels, wie Uvulaspalte, Gaumenspalte oder Hypertelorismus. Im kardiovaskulären System sind Aortendissektionen und -aneurysmata beschrieben, sowie dilatative Veränderungen im gesamten arteriellen Bereich, die sehr früh im Krankheitsverlauf auftreten (Loeys et al., 2005).

1.5.5 Loeys-Dietz-Syndrom Typ II (LDS2)

Loeys stellte 2006 eine Untersuchung vor, in der er von 40 Patienten berichtete, die an einem Syndrom litten, das starke Ähnlichkeiten mit dem vaskulären Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS Typ 4) aufwies, allerdings ohne die charakteristischen Veränderungen des Typ III Kollagens oder die kraniofazialen Fehlbildungen des Loeys-Dietz-Syndroms aufzuweisen. Loeys fand *TGFBR1*- oder *TGFBR2*-Mutationen als Ursache dieses Syndroms. Wie auch beim LDS1 geht das LDS2 mit aggressiven arteriellen Aneurysmata einher, die in einem mittleren Alter von 26 Jahren auftreten. Im Vergleich zum Typ 2 ist der Typ 1 im Verlauf der kardiovaskulären Ereignisse aggressiver. LDS2 ist häufig mit Schwangerschaftskomplikationen assoziiert (Loeys et al., 2006).

1.5.6 Shprintzen-Goldberg-Syndrom

Shprintzen und Goldberg beschrieben das Syndrom mit der charakteristischen Kraniosynostose an zwei nicht verwandten Jungen. Es können Symptome aller vorher genannten Syndrome vorkommen und zusätzlich neurologische Symptome. Mutationen wurden im Fibrillin-1-Gen (*FBNI*) gefunden (Arslan-Kirchner et al., 2008). Aortendilatationen und -dissektionen sind Teil einiger der oben genannten Syndrome und müssen somit auch beim SGS regelmäßig kontrolliert werden (Shprintzen and Goldberg, 1982).

1.5.7 Familiäres thorakales Aortenaneurysma und familiäre Aortendissektion (TAAD)

Das thorakale Aortenaneurysma kann erblich sein ohne als Syndrom mit zusätzlichen extra-aortalen Manifestationen aufzutreten. Es ist deshalb als eine eigenständige Entität anzusehen. Histologische Untersuchungen der Aortenwand der betroffenen Individuen zeigten einen Verlust von elastischen Fasern und mukopolysaccharid-ähnlichen

Ablagerungen und zystischen Veränderungen in der Media. Für das familiäre thorakale Aortenaneurysma ist die familiäre Häufung von Dilatation oder Dissektion der thorakalen Aorta charakteristisch. Für das TAAD sind verschiedene Mutationen auf unterschiedlichen Chromosomenabschnitten gefunden worden, die zum Beispiel für den *TGFBR2*, den *TGFBR1* und für die „Myosin heavy chain 11“ (*MYH11*) kodieren. Genprodukte anderer Mutationen sind noch nicht bekannt (Arslan-Kirchner et al., 2008, Nicod et al., 1989).

1.5.8 Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS)

Das EDS ist genetisch heterogen und kann mit einem Marfan-ähnlichen Erscheinungsbild assoziiert sein. Typische Symptome sind Überbeweglichkeit der Gelenke, Kyphoskoliose, Wundheilungsstörungen und hämorrhagische Diathesen. Es können gegenwärtig sechs verschiedene Typen unterschieden werden, bei denen als einziger der Typ 4 das kardiovaskuläre System beeinträchtigt. Es können beim EDS Typ 4 (vaskuläres EDS) ein Mitralklappenprolaps, ein Aortenaneurysma, eine Aortenruptur und eine Aortendissektion auftreten, wobei letztere eher in den schmalen Arterien lokalisiert ist und nicht in der Aorta. Es sollten beim EDS Typ 4 regelmäßige kardiologische Kontrollen erfolgen um einen schweren Verlauf rechtzeitig zu erkennen und somit einer Therapie zuführen zu können. Die mittlere Lebenserwartung ist 48 Jahre (Arslan-Kirchner et al., 2008, Denko, 1978).

1.5.9 Homocysteinurie

Die Homocysteinurie ist eine Erkrankung des Aminosäurestoffwechsels. Meistens ist die Cystathionin-Synthetase defekt, weshalb es zur Kumulation von Homocystein im Blutplasma und im Urin kommt. Weitere Symptome sind geistige Behinderung, Ektopia lentis, Osteoporose und Beeinträchtigung des kardiovaskulären Systems. Letzteres ist die Hauptursache der Morbidität und Mortalität der Homocysteinurie, da die Hälfte der Betroffenen vor dem 30. Lebensjahr ein kardiovaskuläres Ereignis erleidet (Yap, 2003).

1.5.10 Isolierter marfanoider Habitus

Milewicz beschrieb Patienten mit einer *FBNI*-Mutation, die zu Manifestationen des Skeletts führte, die auch für das Marfan-Syndrom typisch sind. Die Betroffenen weisen jedoch keine Beeinträchtigungen des okulären oder des kardiovaskulären Systems auf (Milewicz et al., 1995).

1.5.11 Familiäre Ektopia lentis

Häufigste genetische Ursache für die familiäre Ektopia lentis sind Mutationen im *FBNI*-Gen. Betroffene haben nur ein geringes Risiko für Komplikationen der Aorta. Bei einigen Patienten entwickelt sich allerdings im späteren Verlauf das Vollbild des Marfan-Syndroms, weswegen die Diagnose Ektopia lentis nicht im Jugendalter gestellt werden sollte (Tsipouras et al., 1992).

1.5.12 Stickler-Syndrom

Wie auch beim Marfan-Syndrom sind beim Stickler-Syndrom mehrere Organsysteme betroffen. Eine Beteiligung des Auges, des Schädels und eines weiteren Organsystems sind zur Diagnosestellung erforderlich. Der Mitralklappenprolaps, als typische kardiovaskuläre Manifestation, tritt beim Stickler-Syndrom oft auf (Stickler et al., 1965).

1.6 Klinik und Therapie des Marfan-Syndroms

1.6.1 Herz und Kreislaufsystem beim Marfan-Syndrom

Die Komplikationen des Herz- und Kreislaufsystems führen bei nicht therapiertem Marfan-Syndrom zu einer erheblich verkürzten Lebenserwartung.

Die Prävalenz der Aortendilatation liegt bei erwachsenen Marfan-Patienten bei 76-90% (Roman et al., 1993, von Kodolitsch et al., 1998, Yetman et al., 2003). Hierbei findet sich histologisch häufig eine zystische Medianekrose, es kommt dadurch zu einer pathologischen Veränderung der elastischen Fasern und zu einem Untergang der glatten Muskelzellen. Es entwickelt sich eine Ektasie der Aortenwurzel, die sich auf die Aorta ascendens ausdehnen kann. Oft ist die Dilatation schon im Kindes- oder Jugendalter zu beobachten. Wenn die Aufweitung zunimmt, kann es zu einer Beeinträchtigung der Segel der Aortenklappe kommen und es resultiert eine Aortenklappeninsuffizienz. Im weiteren Verlauf kann es in Folge der Dilatation zu Aneurysmata und Dissektionen der Aorta kommen. Im Erwachsenenalter kommt es nach gegenwärtiger Datenlage in 42% der Fälle zu einer Progression der Aortendilatation. Die Zunahme des Aortendurchmessers pro Jahr beträgt im Durchschnitt 0,9-1,9 mm (Hwa et al., 1993, Roman et al., 1993). Da sich die Aortendilatation oft ohne typische Symptome wie Husten, Rückenschmerzen, Heiserkeit und oberer Einflusstauung entwickelt, sollten

auch bei fehlenden Symptomen regelmäßig echokardiographische und kernspintomographische Verlaufsuntersuchungen durchgeführt werden (von Kodolitsch et al., 1998).

Eine Dissektion der Aorta kann auf zwei verschiedene Arten auftreten: 1. Einriss der Intima der Gefäßwand, zum Beispiel durch zu hohen arteriellen Blutdruck. In diesem Fall kann das Blut zwischen die Intima und die Media strömen und „arbeitet“ sich aufgrund des Druckes nach distal weiter, wobei sich die Dissektion vergrößert. 2. Durch ein intramurales Hämatom in der Media. Meistens liegt schon eine Aortendilatation vor und durch die erhöhten Scherkräfte kommt es zu einer Blutung der Vasa vasorum in die Gefäßwand, die im weiteren Verlauf zum sekundären Einriss der Intima und damit zur offenen Dissektion führen kann. Es gibt nach Stanford zwei Typen der Dissektion, Typ A und Typ B (Daily et al., 1970). Beim Typ A befindet sich ein Doppellumen im Bereich der Aorta ascendens, dieses kann sich weiter auf die gesamte Aorta ausdehnen. Der Typ B ist durch eine Dissektion ohne Beteiligung der Aorta ascendens gekennzeichnet. Beim Marfan-Syndrom ist die Typ-A-Dissektion mit 77% aller Dissektionen der häufigste Typ. Siebzig Prozent der Aortenerkrankungen bei Patienten mit Marfan-Syndrom begrenzen sich auf das proximale Aortensegment (von Kodolitsch et al., 1998). Die Typ-A-Dissektion ist eine dringliche Operations-Indikation, da sie bei nicht eingeleiteter Therapie oder bei konservativem Verfahren mit einer sehr hohen Sterblichkeit verbunden ist. In der Regel ist die chirurgische Therapie der Wahl bei akuter Aortendissektion vom Typ A nach Stanford der Ersatz der Aorta ascendens, in der die Dissektion, und somit der rupturgefährdete Bereich liegt. Prognostisch wesentlich günstiger ist eine prophylaktische Intervention bei Aortendilatation um so die Dissektion bzw. die Ruptur der Aorta zu verhindern und somit deutliche Überlebensvorteile zu sichern (Gott et al., 1999). Beim Marfan-Syndrom wird der Ersatz der proximalen Aorta in der Regel mit dem Ersatz der Aortenklappe kombiniert. Diese Operation sollte mit der OP-Technik nach Bentall durchgeführt werden. Dabei wird eine kombinierte Prothese mit Aorta ascendens und Aortenklappen in einem Stück (Composite-Prothese) verwendet (Bentall and De Bono, 1968). Bei der Verwendung von Kunstklappen ist die Folge dieser Operation eine lebenslange Notwendigkeit zur Antikoagulation. Gegenwärtig stellt der Ersatz der Aortenwurzel in der Technik nach

David die Methode der Wahl bei Marfan-Patienten dar, da hier der Klappenapparat erhalten bleibt (Bernhardt et al., 2011).

Eine medikamentöse Therapie soll die Zunahme des Aortendurchmessers verlangsamen und damit die Notwendigkeit eines Aortenwurzelersatzes zeitlich verzögern. Beta-Blocker wurden seit der Untersuchung von Shores zur Standardtherapie von Patienten mit Marfan-Syndrom. Sie reduzieren durch ihre Druck- und Frequenzkontrolle vermutlich den pulsativen Stress an der Aortenwurzel. Es wurde das Risiko von Aortendilatationen und kardiovaskulären Ereignissen verringert und das Überleben längerfristig verbessert (Shores et al., 1994). Andere Untersuchungen zeigten keine Verbesserung der Prognose durch eine pharmakologische Therapie (Roman et al., 1993). Es hat sich gezeigt, dass die Expression von Angiotensin II in der Aorta bei Marfan-Betroffenen erhöht ist. Angiotensin II führt wiederum zu einer vermehrten Apoptose von glatten Muskelzellen in Gefäßzellen. Die Gabe von ACE-Inhibitoren sowie AT2R-Blocker konnte diese Apoptose verringern (Nagashima et al., 2001). Eine neuere Untersuchung zeigte bei einem Vergleich von Atenolol und Propranolol gegen Enalapril einen Vorteil für ACE-Hemmer in der Protektion der Aorta (Yetman et al., 2005). Weitere Untersuchungen vermuten eine klinisch relevante Verminderung des TGF-Beta-Signalwegs durch AT1R-Blocker erreichen zu können, die besser wirken als Beta-Blocker (Dietz et al., 2005).

1.6.1.1 Der Mitralklappenprolaps beim Marfan-Syndrom

Der Mitralklappenprolaps beim Marfan-Syndrom ist echokardiographisch durch ähnliche Veränderungen charakterisiert wie der idiopathische Mitralklappenprolaps. Ursache des Mitralklappenprolaps beim Marfan-Syndrom ist eine myxoide Degeneration des Corpus fibrosum. In einem Maus-Modell wurde gezeigt, dass eine erhöhte TGF-Beta-Aktivität mit einer Mitralklappen-Pathologie einhergeht (Ng et al., 2004). Beim Marfan-Syndrom gibt es Angaben zur Prävalenz in einem Bereich zwischen 43-100% (Pan et al., 1985, Rybczynski et al., 2010). Die Prävalenz steigt mit dem Lebensalter und zeigte sich in manchen Untersuchungen bei Frauen erhöht (Pyeritz and Wappel, 1983).

Beim Mitralklappenprolaps ist eine systolische Klappenringdilatation typisch (Pini et al., 1989). Eine Folge des Mitralklappenprolaps ist die Mitralklappeninsuffizienz, die

beim Marfan-Syndrom häufiger auftritt als beim idiopathischen Mitralklappenprolaps (Pyeritz, 2000, Roberts and Honig, 1982, Rybczynski et al., 2010). Generell treten Komplikationen des Mitralklappenprolaps beim Marfan-Syndrom in einem früheren Alter als beim idiopathischen Mitralklappenprolaps auf (Pini et al., 1989). Bei einigen Patienten ist die Veränderung der Mitralklappe die erste klinische Erscheinung des Marfan-Syndroms (Pyeritz, 2000). Eine hochgradige Mitralklappendysfunktion kann zu einer hämodynamischen Beeinträchtigung, frühzeitiger Herzinsuffizienz, Gedeihstörung, pulmonalem Hypertonus und Tod in der Kindheit führen. Zusätzlich können Herzrhythmusstörungen und eine Verkalkung des Anulus mitralis bereits im jugendlichen Alter auftreten (Pyeritz, 2000). Supraventrikuläre sowie ventrikuläre Arrhythmien sind mit einem Mitralklappenprolaps assoziiert. Bei Patienten mit Marfan-Syndrom mit Mitralklappenprolaps wurden bislang keine charakteristischen EKG-Veränderungen berichtet, Patienten mit einem idiopathischen Mitralklappenprolaps haben oft T-Negativierungen in den inferioren Ableitungen. Viele Originalstudien, die sich mit dem Mitralklappenprolaps beschäftigten, wurden in den späten 1980er bzw. frühen 1990er Jahren durchgeführt, also noch vor der Schärfung der diagnostischen Kriterien des Mitralklappenprolaps (Freed et al., 1999). Das führte dazu, dass die Prävalenz des Mitralklappenprolaps häufig zu hoch eingeschätzt wurde.

1.6.1.2 Die Mitralklappeninsuffizienz beim Marfan-Syndrom

Das klinische Erscheinungsbild der Mitralklappeninsuffizienz bei Patienten mit Marfan-Syndrom entspricht der Mitralklappeninsuffizienz in der allgemeinen Bevölkerung. Bei dem Vollbild der Mitralklappeninsuffizienz zeigt sich sehr häufig eine ausgeprägte Dilatation des Klappenringes. Bei 44% der Patienten wurde eine pathologische Gewebestruktur der Mitralklappe nachgewiesen, welche zum Prolaps des posterioren Segels führen kann. Im Verlauf der Kindheit und des Erwachsenenalters kann es zum Progress der Mitralklappeninsuffizienz kommen (van Karnebeek et al., 2001). Auch Kinder, die keine ausgeprägten skelettalen und okulären Manifestationen aufzeigen, können eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz vor Erreichen des Erwachsenenalters entwickeln. Eine Mitralklappeninsuffizienz kann einen chirurgischen Eingriff vor dem Entwickeln einer Aortenpathologie erfordern. Das kumulative Risiko für eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz sowie für eine Mitralklappenendokarditis steigt mit dem Alter. Die Entwicklung einer hochgradigen

Mitralklappeninsuffizienz ist häufig mit einem Trikuspidalklappenprolaps und der sporadischen Form des Marfan-Syndroms assoziiert (Rybczynski et al., 2010). Die Therapie des Mitralklappenprolaps bzw. der Mitralklappeninsuffizienz ist beim Marfan-Syndrom mit der Behandlung der Erkrankung bei der allgemeinen Bevölkerung vergleichbar. Die Mitralklappenrekonstruktion zeigt gute Ergebnisse bei Patienten mit Marfan-Syndrom (Fuzellier et al., 1998). Dem Endokarditisrisiko kann mit einer Antibiotikaprophylaxe, bei vermeintlich infektiösen Eingriffen, entgegen gesteuert werden.

1.7 Einführung in die Arbeit

Diese Untersuchung sollte Prädiktoren für den Progress der Mitralklappenerkrankung bei Patienten mit Marfan-Syndrom identifizieren. Darum führten wir eine populationsbasierte Longitudinal-Studie einer unselektierten Kohorte von Patienten mit Marfan-Syndrom durch. Diese Patienten sollten bei Einschluss die Kriterien des Mitralklappenprolaps erfüllen und eine höchstens moderat ausgeprägte Mitralklappeninsuffizienz aufzeigen. Als Progress wollten wir zwei verschiedene Endpunkte bestimmen: 1. Progress einer Mitralklappeninsuffizienz ≥ 1 Grad; 2. klinische Ereignisse, die mit der Mitralklappeninsuffizienz assoziiert waren. Diese Kriterien übernahmen wir aus einer klassischen Untersuchung zu klinischen Prädiktoren des Progresses der Mitralklappenprolaps-Erkrankung bei idiopathischen Mitralklappenprolaps (Avierinos et al., 2008a).

2 Material und Methoden

2.1 Design

Patienten, die mit dem Verdacht auf ein Marfan-Syndrom von einem Hausarzt oder einem Gebietsarzt an das Universitäre Herzzentrum (UHZ) überwiesen wurden, erhielten in der Spezialambulanz für das Marfan Syndrom nach §II6b SGB V mittels eines standardisierten Programms auf einheitliche Weise eine Untersuchung (Manow et al., 2010). Es wurden Patienten jeglichen Alters, die in einem 180-km Areal um das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf ansässig waren, in unsere Untersuchung einbezogen.

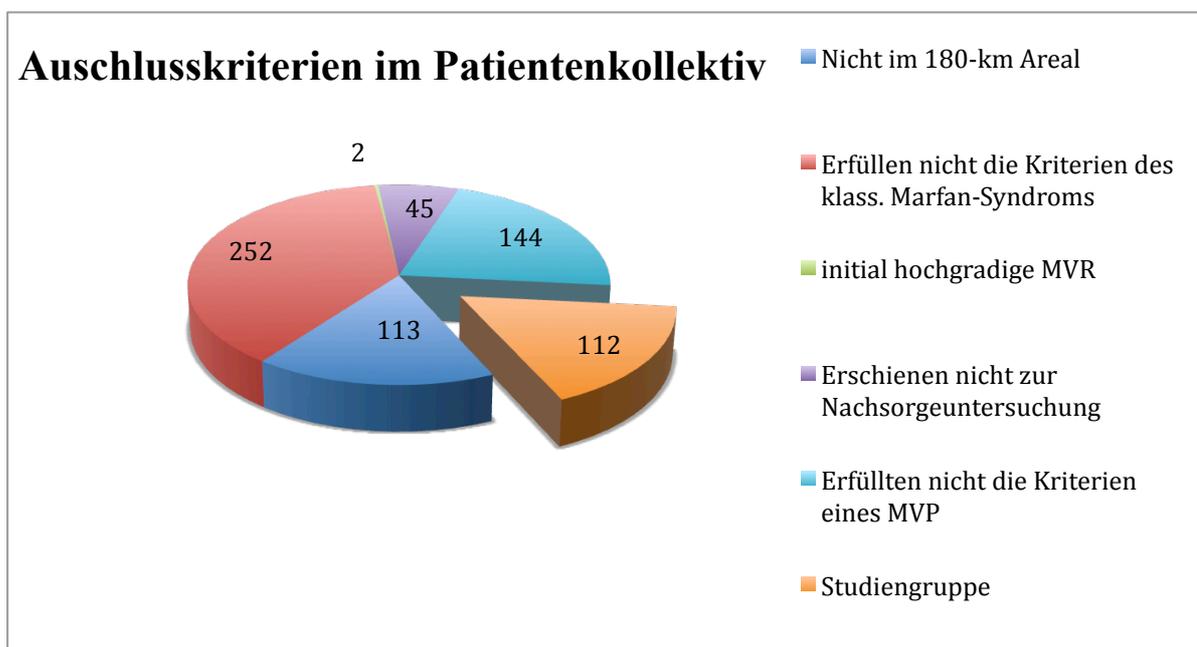
Wir untersuchten retrospektiv eine Reihe klinischer und echokardiographischer Charakteristika von Patienten mit klassischer Diagnose eines Marfan-Syndroms. Diese Patienten mussten zusätzlich die Diagnosekriterien eines Mitralklappenprolaps nach den aktuellen Kriterien erfüllen (Freed et al., 1999, Levine et al., 1989, Zoghbi et al., 2003). Wir prüften welche Charakteristika mit einem Progress der Mitralklappenerkrankung (definiert als Zunahme der Mitralklappeninsuffizienz von ≥ 1 Grad) oder mit einem Mitralklappen-assoziierten klinischen Ereignis assoziiert waren. Hierzu reevaluierten wir sämtliche echokardiographischen Aufzeichnungen bei Erst- und Letztkontakt der Patienten. Zusätzlich erhoben wir klinische Merkmale entsprechend der klinischen Dokumentation. In die Untersuchung wurden nur Patienten mit klinischen und molekularen Kriterien für ein klassisches Marfan-Syndrom eingeschlossen, welche die aktuellen Kriterien eines Mitralklappenprolaps erfüllten und eine klinische und echokardiographische Nachsorgeuntersuchung von mindestens drei Monaten aufwiesen (Rybczynski et al., 2011).

2.2 Patientenauswahl

Zwischen dem 1. Januar 1997 und dem 30. März 2010 wurden 668 Patienten in der Spezialambulanz für Marfan-Erkrankungen wegen klinischer Zeichen eines Marfan-Syndroms untersucht (Rybczynski et al., 2008). Es wurden Kinder und Erwachsene jeden Alters untersucht. Alle Patienten wurden unserem standardisierten Diagnostikprogramm unterworfen. Dieses berücksichtigt eine vollständige Evaluation der klinischen Kriterien, die in der Ghent Nosologie aufgelistet sind (De Paepe et al., 1996, Rybczynski et al., 2008, Sheikhzadeh et al., 2012).

Von den 668 Patienten wohnten 113 nicht in dem 180-Kilometer-Areal um das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE). Weitere 252 Patienten erfüllten nicht die Kriterien des klassischen Marfan-Syndroms und wurden aus diesem Grund nicht in die Untersuchung aufgenommen. Zwei Patienten wurden nicht eingeschlossen, da sie eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz schon in der initialen Präsentation zeigten. Weitere 45 Patienten erschienen nicht zu der Nachsorge-Untersuchung. Von den verbleibenden 256 Patienten mit einem klassischen Marfan-Syndrom und einer echokardiographischen Nachsorge-Untersuchung erfüllten 112 Patienten die echokardiographischen Kriterien eines Mitralklappenprolaps, die unsere Untersuchungsgruppe bildeten, von den 49 Patienten männlich und 63 weiblich waren und die ein durchschnittliches Alter von 34 ± 15 Jahren hatten (Minimum 2; Maximum 67 Jahre).

Wir untersuchten den Progress des Mitralklappenprolaps bei allen Studienpatienten mit transthorakaler Echokardiographie, welche wir routinemäßig in sechs oder zwölf Monatsabständen vornahmen. Wir führten standardisierte Telefon-Interviews durch, um Patienten zu identifizieren, die ein klinisches Ereignis hatten (Rybczynski et al., 2010).



2.3 Kriterien für die Verdachtsdiagnose Marfan Syndrom

Alle Patienten wurden initial auf Veranlassung eines zuweisenden Arztes evaluiert. Diese Gründe für die Zuweisung wurden registriert: Vorliegen eines Aneurysmas oder

einer Dissektionen der Aorta oder großer Äste der Aorta, klinische Zeichen des Skeletts, wie hohe Körpergröße, ausgeprägte Skoliose, oder eine Deformität des Sternums, Vorhandensein eines Marfan-Syndroms bei einem Elternteil, einem Kind oder Geschwisterteil, eines Verwandten 1. Grades mit Aortenaneurysma, Aortendissektion oder plötzlichen Herztod vor dem 40. Lebensjahr, Vorliegen einer Linsensubluxationen, Diagnose eines Marfan-Syndroms bereits in der Kindheit, Status nach Pneumothorax oder Patienten mit Zeichen von überbeweglichen Gelenken (Rybczynski et al., 2011).

2.4 Kriterien für die Diagnose Marfan-Syndrom

Als Grundlage für die definitive Diagnose dienten die Kriterien der Ghent Nosologie. Bei einem Patienten ohne positive Familiengeschichte für das Marfan-Syndrom müssen mindestens in zwei Organsystemen Hauptkriterien, sowie weiterhin eine Organbeteiligung vorliegen. Patienten mit einer positiven Familienanamnese benötigen ein Hauptkriterium in einem Organsystem und eine Beteiligung eines weiteren Organsystems für die Diagnose „Marfan-Syndrom“. Das Skelett galt als „beteiligt“, wenn ≥ 4 Manifestationen der Hauptkriterien des Skelettsystems vorlagen. Als sporadisches Marfan-Syndrom werteten wir das Fehlen des Marfan-Syndroms in der Familiengeschichte (De Paepe et al., 1996). Wir werteten Patienten, die Verwandte eines Indexpatienten waren, als Familienmitglieder (Rybczynski et al., 2010, Rybczynski et al., 2011).

2.5 Kriterien für die Diagnose eines Mitralklappenprolaps und einer Mitralklappeninsuffizienz

Wir führten eine M-Mode-, zweidimensionale und farbcodierte transthorakale Echokardiographie durch. Die Untersuchungen wurde von Fachärzten für Kardiologie durchgeführt, die ≥ 6 Jahre Erfahrung mit echokardiographischen Untersuchungen haben. Den Trikuspidalklappenprolaps diagnostizierten wir in der 2-dimensionalen Echokardiographie. Als Mitralklappenprolaps wurde der spätsystolische Prolaps $> 2\text{mm}$ in der M-Mode Echokardiographie oder in der 2-dimensionalen Echokardiographie bezeichnet. Die Einstellung wurde im parasternalen Längsachsenblick und im apikalen Vierkammer-Blick gewählt. Die Diagnose des Mitralklappenprolaps wurde bei einer Verlagerung des Segels $> 2\text{mm}$ dokumentiert, unabhängig davon, ob eine Verdickung

≥ 5 mm vorlag. Wir benutzten ≥ 2 der folgenden drei Methoden um die Mitralklappeninsuffizienz einzuschätzen:

Als erstes quantitatives Mittel ermittelten wir die Vena contracta an der engsten Stelle der zentralen Flussregion des Insuffizienz-Jets. Anhand dieser Ergebnisse bewerteten wir die Mitralklappeninsuffizienz als mild ($< 0,3$ cm), moderat (0,3 bis 0,69 cm) oder als hochgradig ($\geq 0,7$ cm). Als zweites nutzten wir die „Proximal-isovelocity-Surface-Area“-Methode (PISA-Methode) um die „Effective-Regurgitant-Orifice-Area“ (EROA) zu ermitteln und die Mitralklappeninsuffizienz in mild ($< 0,20$ cm²), moderat (0,20 bis 0,39 cm²) oder hochgradig ($\geq 0,4$ cm²) einzuteilen. Als weiteren Parameter zur Graduierung der Mitralklappeninsuffizienz bestimmten wir das Regurgitationsvolumen und bewerteten die Ausprägung als mild bei < 30 ml/Schlag, moderat bei 30 bis 59 ml/Schlag und als hochgradig bei ≥ 60 ml/Schlag (Rybczynski et al., 2010, Zoghbi et al., 2003). Bei grenzwertigen Befunden zogen wir zusätzlich indirekte Zeichen der Mitralklappeninsuffizienz zur Beurteilung heran (Zoghbi et al., 2003).

Alle echokardiographischen Befunde wurden von zwei Untersuchern im Konsensverfahren reevaluiert. Jede in der transthorakalen Echokardiographie als hochgradig eingestufte Mitralklappeninsuffizienz wurde mittels transoesophagealer Echokardiographie überprüft und bestätigt.

Eine infektiöse Endokarditis wurde klinisch mittels der revidierten Dukes Kriterien diagnostiziert und bei entsprechender echokardiographischer Dokumentation als Mitralklappenendokarditis bewertet (Tabelle 9) (Rybczynski et al., 2011).

Tabelle 9 Kriterien für die Diagnose des infektiösen Endokarditis (Baddour et al., 2005)

Infektiöse Endokarditis
<p>A) Gesicherte Endokarditis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pathologische Kriterien <ul style="list-style-type: none"> • Mikroorganismen: kultureller oder histologischer Nachweis von Mikroorganismen in einer Vegetation, • Vegetation, in einem Embolus oder in einem intrakardialen Abszess • Pathologische Läsionen: Vegetation oder intrakardialer Abszess nachweisbar, histologisch aktive Endokarditis bestätigt • Klinische Kriterien entsprechend der Haupt-/Nebenkriterien aus den folgenden Tabellen <ul style="list-style-type: none"> • 2 Hauptkriterien oder • 1 Hauptkriterium und 3 Nebenkriterien oder • 5 Nebenkriterien <p>B) Mögliche Endokarditis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Befunde erfüllen die Kriterien einer gesicherten Endokarditis nicht vollständig, aber auch die Ausschlusskriterien sind nicht erfüllt. <p>C) Ausschluss Endokarditis</p> <p>Gesicherte andere Diagnose Rückgang der Manifestationen unter einer Antibiose von weniger als 4 Tagen oder fehlender pathologischer Nachweis einer infektiösen Endokarditis im Operationspräparat (bzw. in der Autopsie) nach Antibiotikatherapie von weniger als 4 Tagen</p>
Hauptkriterien
<p>1. kultureller Nachweis einer IE</p> <p>A. typische, eine IE verursachende Mikroorganismen aus mindestens zwei getrennten Blutkulturen</p> <ul style="list-style-type: none"> I. <i>S. viridans</i> [einschließlich nutritionsvarianter Stämme (<i>Abiotrophia</i> spp.)], <i>S. bovis</i> oder HACEK-Organismen oder II. <i>S. aureus</i> oder Enterokokken, ambulant erworben und bei Fehlen eines primären Focus oder <p>B. Mikroorganismen passend zur IE aus wiederholt positiven Blutkulturen</p> <ul style="list-style-type: none"> I. mindestens 2 positive Blutkulturen, abgenommen im Abstand von mindestens 12h oder II. 3 positive Blutkulturen bzw. die Mehrzahl von 4 oder mehr positiven Blutkulturen oder (erste und letzte Probe im Abstand von mehr als 1 h abgenommen) <p>C. Positive Kultur für <i>C. burnetii</i> oder Phase 1 – IgG – Antikörper für <i>C. burnetii</i> >1:800</p> <p>2. Hinweis auf eine endokardiale Beteiligung</p> <p>A. Positives Echokardiogramm für eine IE definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> I. flottierende intrakardiale Masse auf einer Herzklappe oder ihrem Halteapparat innerhalb einer regurgitierenden Strömung oder auf einem Implantat, bei Fehlen einer anderen anatomischen Erklärung oder II. Abszess oder III. Neue Dehiszenz der Klappenprothese oder <p>B. Neue Klappeninsuffizienz („nur“ die Verschlechterung oder Veränderung eines bereits existierenden Herzgeräusches erfüllt diese Kriterien nicht)</p>
Nebenkriterien
<ol style="list-style-type: none"> 1. Prädisposition: prädisponierende Herzfehler oder intravenöser Drogenmissbrauch 2. Fieber über 38°C 3. Gefäßphänomene: größere arterielle Embolie, septische Lungeninfarkte, mykotisches Aneurysma intrakranielle oder konjunktivale Blutung und Janeway-Läsionen 4. Immunologische Phänomene: Glomerulonephritis, Osler-Knötchen, Roth'sche-Flecken, Nachweis von Rheumafaktoren 5. Mikrobiologische Hinweise: positive Blutkultur (ohne die Hauptkriterien zu erfüllen, gilt jedoch nicht für den Nachweis einzelner positiver Blutkulturen für Koagulase-negative Staphylokokken oder Organismen, die nicht als Endokarditiserreger auftreten) oder serologischer Hinweis für eine Infektion mit zur IE passenden Organismen 6. Echokardiographische Befunde passend zur IE, ohne den Hauptkriterien zu genügen.

Ein Prolaps der Mitralklappe wurde getrennt sowohl für das posteriore als auch das anteriore Segel dokumentiert (De Backer et al., 2006, Freed et al., 1999). Eine triviale Mitralklappeninsuffizienz bezeichneten wir nicht als Insuffizienz (Avierinos et al., 2008a). Wir ermittelten die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, den endsystolischen linksventrikulären Durchmesser, den enddiastolischen linksventrikulären Durchmesser und den Durchmesser des linken Vorhofs mittels zweidimensionaler Echokardiographie entsprechend der aktuellen Leitlinien (Schiller et al., 1989). Wir adjustierten Unterschiede der Körpergröße durch Normalisierung der linksventrikulären und atrialen Durchmesser auf die Körperoberfläche (Rybczynski et al., 2007). Aortendurchmesser (Roman et al., 1989a), Trikuspidalklappenprolaps (Weinreich et al., 1985) und ein „flail“ der Mitralklappensegel dokumentierten wir anhand von Standardkriterien (De Backer et al., 2006, Mintz et al., 1980, Rybczynski et al., 2010).

2.6 Progress der Mitralklappenerkrankung

Den Progress der Mitralklappenerkrankung bewerteten wir anhand von zwei verschiedenen Endpunkten. Echokardiographisch ermittelten wir den Progress der Mitralklappenerkrankung als einen Anstieg ≥ 1 Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz (Avierinos et al., 2008a).

Klinisch ermittelten wir den Progress der Mitralklappenerkrankung, wenn Mitralklappen-assoziierte Ereignisse auftraten, die sich auf die Mitralklappe beziehen ließen: Eine infektiöse Endokarditis, welche die Mitralklappe involviert (Baddour et al., 2005), eine definitive Herzinsuffizienz entsprechend der etablierten Kriterien (McKee et al., 1971) und einer chirurgischen Versorgung der Mitralklappe, die als isolierte Prozedur an unserem Zentrum bei hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz durchgeführt wurde (Smith et al., 2006). Wir berücksichtigten auch weitere Verläufe, die den Tod oder zerebralen ischämischen Ereignissen (Avierinos et al., 2003) beinhalteten. Allerdings betrachteten wir für die Analyse nur Ereignisse, die eindeutig der Mitralklappe zugeschrieben werden konnten.

Wir berücksichtigten alle Variablen für eine potenzielle Vorhersage der Verläufe des Mitralklappenprolaps zum Zeitpunkt der Baseline-Echokardiographie die folgende Punkte beinhaltete: Alter, Body-Maß-Index (BMI) den wir als $\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = (\text{Körpergewicht (kg)}) / (\text{Körpergröße}^2 \text{ (m}^2\text{)})$ berechneten und die Körperoberfläche, die wir als Körperoberfläche $[\text{m}^2] = 0.20247 \times \text{Körpergröße [m]}^{0.725} \times \text{Körpergewicht}$

[kg]^{0.425} berechneten (Du Bois and Du Bois, 1989). Wir definierten Patienten als aktive Raucher, wenn eine inhalierte Aufnahme von Nikotin ≤ 7 Tage vor der Echokardiographie vorlag und der Konsum ≥ 1 Jahr Gesamtdauer betrug. Wir bestimmten die Nüchternlipidwerte innerhalb von 24 Stunden um die Baseline-Echokardiographie. Dies beinhaltete das Gesamtcholesterin (mg/dl), das „High-density lipoprotein cholesterol“ (HDL) (mg/dl) und das „low-density lipoprotein cholesterol“ (LDL) (mg/dl). Wir schätzten die glomeruläre Filtrationsrate entsprechend der „Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)“-Studie (Levey et al., 1999). Der systolische und diastolische Blutdruck wurde nach 15 Minuten in ruhiger Rückenlage mit einem Standard-Blutdruckmessgerät gemessen (Mortensen et al., 2009). Schließlich quantifizierten wir die Komorbiditäten der Patienten nach dem Charlson-Komorbiditäten-Index, welcher auf einem Punktesystem basiert. Für verschiedene Diagnosen wird eine bestimmte Punktzahl als Summe gegeben (Charlson et al., 1987).

Tabelle 10 Chalon-Komorbiditäts-Index (Charlson et al., 1987)

Berechnete Werte für Erkrankungen	Bedingungen
1	Myokardinfarkt Herzinsuffizienz Periphere Arterielle Verschlusskrankheit Cerebrovaskuläre Erkrankung Demenz Chronische pulmonale Erkrankung Bindegewebserkrankung Ulkerkrankung Milde Lebererkrankung Diabetes
2	Hemiplegie Moderate oder schwere Nierenerkrankung Diabetes mit Endorganschaden Jeglicher Tumor Leukämie Lymphom
3	Moderate oder schwere Lebererkrankung
6	Metastasierender solider Tumor AIDS

Wir dokumentierten zerebrale ischämische Ereignisse, die vor der Baseline-Echokardiographie aufgetreten waren. Diese wurden als cerebraler Infarkt gewertet, definiert wenn die Persistenz von einem fokalen neurologischen Defizit ≥ 24 Stunden dokumentiert war, welches durch eine verminderte Perfusion der zerebralen Hemisphären, des Gehirnstamms oder des Kleinhirns verursacht wurde, die sich in computertomographischen Bildern oder als transitorische ischämische Attacke zeigte. Die transitorische Attacke definierten wir als fokale neurologische Symptome die

plötzlich auftreten und ≤ 24 Stunden vollständig remittieren (Avierinos et al., 2003). Das Vorliegen solcher Ereignisse ermittelten wir anhand von Arztbriefen in den Archiven unserer Klinik.

Eine „Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte“ ermittelten wir nach Aktenlage wenn eine Herzinsuffizienz dritten oder vierten Schweregrades entsprechend der Klassifikation der New York Heart Assoziation vorlag (Hoppe et al., 2005), oder wenn sich eine Herzinsuffizienz nach Framingham-Kriterien ermitteln ließ (McKee et al., 1971).

Tabelle 11 Kriterien der New York Heart Assoziation

Grad	Funktionelle Einteilung
I	vorliegende Herzerkrankung ohne Symptome
II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit.
III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit
IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe.

Tabelle 12 Framingham-Kriterien (McKee et al., 1971)

Hauptkriterien	Nebenkriterien
Paroxysmale nächtliche Dyspnoe oder Orthopnoe	Knöchelödeme
Halsvenenstauung	Nächtlicher Husten
Rasselgeräusche der Lunge	Belastungsdyspnoe
Kardiomegalie	Hepatomegalie
Akutes Lungenödem	Pleuraerguss
3. Herzton auskultierbar	Vitalkapazität $< 1/3$ vom Maximum
Erhöhter Venendruck > 16 cm Wassersäule	Tachykardie (≥ 120 /min)
Zirkulations-Zeit ≥ 25 sec	
Hepatojugulärer Reflux	
Gewichtsverlust $\geq 4,5$ kg innerhalb von 5 Tagen als Reaktion auf eine Therapie der Herzinsuffizienz	

Vorhofflimmern dokumentierten wir wenn ein Zwölfkanal-Elektrokardiogramm oder eine ambulante 24-Stunden-Elektrokardiogramm-Aufzeichnung vorlag, auf der sich diese Rhythmusstörung objektivieren ließ (Camm et al., 2010).

Das Vorliegen eines Pneumothorax wurde anhand von Befunden aus einer konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahme detektiert.

Wir führten eine Magnetresonanztomographie durch, um eine durale Ektasie zu objektivieren. Diese wurde mit Radiologen und Orthopäden validiert (Habermann et al., 2005). Wir berücksichtigten eine Ectopia lentis in Zusammenarbeit mit den unserer Klinik angegliederten Augenärzten (Rybczynski et al., 2008).

Wir notierten eine Betablocker-Einnahme bei 52 Patienten und wir dokumentierten eine andere Medikamenteneinnahme, bei Einnahme von Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (zwölf Patienten) oder von Angiotensin-Rezeptor-Blockern (16 Patienten) ≥ 1 Jahr vor der Baseline-Echokardiographie (Mortensen et al., 2009).

2.7 Statistische Auswertung

Wir führten eine orientierende Datenanalyse durch, bei der wir die Baseline-Charakteristika mit dem Mann-Whitney-Test für kontinuierliche Daten und dem exakten Fischer-Test für nominale und kategoriale Daten verwendeten. Um die Zeit bis zum Ereignis zu analysieren, führten wir die univariate Cox-Proportional-Hazard Regression Analyse durch. Sie erlaubt es, den Effekt verschiedener Risikofaktoren auf das Überleben zu bestimmen. Nur Variablen mit p-Werten < 0.05 wurden in das multivariate Cox-Regressions-Modell aufgenommen, um unabhängige Prädiktoren des Verlaufes zu bestimmen.

Da es nur 31 Ereignisse gab aber sich acht Variablen mit p-Werten < 0.05 in der univariaten Analyse zeigten, führten wir jeweils eine multivariate Analyse getrennt für die klinischen Ereignisse mit jeweils vier klinischen Variablen durch. Die klinischen Variablen waren: männliches Geschlecht, Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und die indexierten endsystolischen und enddiastolischen linksventrikulären Durchmesser. Die vier Mitralklappen-assoziierten Variablen waren: posteriorer Segelprolaps, Zwei-Segel-Prolaps, „flail“ der Mitralklappensegel und der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz. Dieses Verfahren unternahmen wir, bevor wir die signifikanten (p-Werte < 0.05) Variablen in unser endgültiges Modell einschlossen.

Wir setzten die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ein um das Auftreten der Endpunkte im Verlauf der Zeit aufzuzeigen. Alle p-Werte waren zweiseitig und wir betrachteten p-Werte <0.05 als signifikant. Soweit nicht anders aufgeführt, stellten wir quantitative Daten als Durchschnittswerte \pm Standardabweichung und qualitative Daten als Anzahl mit Prozent dar. Wir verwendeten SPSS in der Version 17.0.0 für Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illinois) für alle statistischen Tests.

3 Ergebnisse

Wir dokumentierten die Verläufe von 112 Patienten mit einem klassischen Marfan-Syndrom in einem Zeitraum von $4,6 \pm 3,6$ Jahren (3 Monate bis 14 Jahre). Alle Patienten hatten bei Einschluss einen Mitralklappenprolaps und eine Mitralklappeninsuffizienz, die höchstens einen moderaten Schweregrad erreichte. Die Endpunkte dieser Studie waren: 1. Zunahme der Mitralklappeninsuffizienz ≥ 1 Schweregrad (Avierinos et al., 2008a); 2. Mitralklappen-assoziierte klinische Ereignisse (Mitralklappenendokarditis, Herzinsuffizienz, Mitralklappenersatz und Mitralklappenrekonstruktion).

3.1 Verlauf des Mitralklappenprolaps bei Marfan-Patienten

Ein Anteil von 41 Patienten entwickelte im Beobachtungszeitraum einen Progress der Mitralklappeninsuffizienz ≥ 1 Schweregrad, das entspricht 37 Prozent der Gesamtzahl der Patientenkohorte. Einunddreißig Patienten (28%) erlitten ein klinisches Ereignis, welches mit der Mitralklappeninsuffizienz assoziiert war. Folgende Ereignisse traten auf: Sieben Patienten (6%) entwickelten eine Mitralklappenendokarditis, fünf (5%) eine Herzinsuffizienz, 13 (12%) bedurften eines Mitralklappenersatzes und bei 12 Patienten (11%) konnte die Mitralklappe chirurgisch rekonstruiert werden (Tabelle 13). Drei Patienten (3%) erlitten ein cerebrales ischämisches Ereignis und vier Patienten (4%) starben einen plötzlichen Tod. Diese Ereignisse waren jedoch nicht durch die Mitralklappenerkrankung bedingt und wurden entsprechend auch nicht als Endpunkt unserer Untersuchung gewertet (Tabelle 13).

Tabelle 13 Verlauf des Mitralklappenprolaps bei 112 Studienpatienten

Verlauf	Anzahl der Patienten	Zeit des Ereignis; Jahre (Bereich)	Alter bei Ereignis; Jahre (Bereich)
Progression der Mitralklappeninsuffizienz (Studienendpunkt 1)			
Mitralklappeninsuffizienz \geq 1 Grad	41 (37%)	5.3 \pm 3.7 (1 – 14)	30 \pm 14 (15 – 71)
Mitralklappen-assoziierte klinische Ereignisse (Studienendpunkt 2)			
Mitralklappenendokarditis	7 (6%)	3.6 \pm 2.6 (.5 – 6.8)	36 \pm 15 (19 – 60)
Herzinsuffizienz	5 (5%)	3.5 \pm 2.2 (1.5 – 7.1)	40 \pm 7 (31 – 50)
Mitralklappenersatz	13 (12%)	7 \pm 4.6 (.7 – 14.2)	38 \pm 13 (21 – 65)
Mitralklappenrekonstruktion	12 (11%)	4.3 \pm 3.2 (.9 – 10.9)	34 \pm 12 (19 – 58)
Gesamtanzahl der Patienten mit Mitralklappen-assoziierten Ereignissen*	31 (28%)	3.1 \pm 3.6 (.7 – 12.5)	37 \pm 12 (19 – 65)
Nicht Mitralklappen assoziierte klinische Ereignisse (kein Studienendpunkt)			
Cerebrales ischämisches Ereignis	3 (3%)	1.5 \pm 2.1 (.3 – 3.9)	58 \pm 2.3 (56 – 60)
Plötzlicher Tod	4 (4%)	3.3 \pm 2.4 (1.2 – 3.3)	36 \pm 5 (31 – 41)

*Die Gesamtzahl der Patienten beträgt nicht 37, weil fünf Patienten mehr als ein klinisches Ereignis erlitten. Für die Analyse des Verlaufs der Prädiktoren berücksichtigten wir ausschließlich das erste klinische Ereignis dieser Patienten.

3.2 Untersuchungsvariablen

In Tabelle 14 zeigen wir die Verteilung der 35 Basischarakteristika mit ihrer Verteilung entsprechend der zwei Endpunkte der Untersuchung. Folgende Variablen zeigten eine Assoziation mit der Progression der Mitralklappeninsuffizienz: Medikation mit Betablockern ($p = 0,003$), indexierter endsystolischer linksventrikulärer Durchmesser ($p = 0,04$), indexierter enddiastolischer Durchmesser ($p = 0,001$), indexierter linksatrialer Durchmesser ($p = 0,008$), zweiseitiger Prolaps ($p = 0,03$), „flail“ der Mitralsegel ($p = 0,01$) und Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz ($p = 0,004$). Folgende Variablen waren mit der Entwicklung von Mitralklappen-bezogenen klinischen Ereignissen assoziiert: Männliches Geschlecht ($p = 0,03$), sporadisches Marfan Syndrom ($p = 0,04$), Medikation mit Betablockern ($p = 0,02$), linksventrikuläre Ejektionsfraktion ($p = 0,006$), indexierter endsystolischer Durchmesser ($p = 0,04$), indexierter enddiastolischer Durchmesser ($p = 0,002$), indexierter linksatrialer Durchmesser ($p = 0,02$), Trikuspidalklappenprolaps ($p = 0,04$), posteriorer Segelprolaps ($p = 0,002$),

zweiseitiger Prolaps ($p = <0,001$), „flail“ der Mitralsegel ($p = <0,001$) und Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz ($p = <0,001$).

3.3 Cox-Regressions-Analyse

Die Resultate der univariaten und unbereinigten Cox-Analyse zeigen wir in Tabelle 15. Die multivariate Cox-Analyse identifizierte ein flottierendes („Flail“-) Mitralklappensegel als unabhängigen Prädiktor einer Progression der Mitralklappeninsuffizienz bei einer Risiko-Verhältniszahl (Hazard-Ratio, HR) von 3,262 bei einem 95%igen Konfidenzintervall (CI) (1,406 bis 7,566, $p = 0,006$). Als weiteren Prädiktor für die Progression einer Mitralklappeninsuffizienz identifizierten wir einen erhöhten indexierten Durchmesser des endsystolischen linken Ventrikels (HR 1.113, 95% CI 1.043 bis 1.188, $p = 0.001$).

In der multivariaten Cox-Analyse identifizierten wir folgende Variablen als unabhängig prädiktiv für das Auftreten von mitralklappen-assoziierten klinischen Ereignissen: flottierendes („Flail“-) Mitralklappensegel (HR 5.343, 95% CI 2.229 bis 12.808, $p <0.001$), milde (HR 14.336, 95% CI 1.873 bis 109.755, $p = 0.01$) oder moderate (HR 16.849, 95% CI 2.205 bis 128.76, $p = 0.006$) Mitralklappeninsuffizienz. Eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion war nur univariat mit einer Progression der Mitralklappeninsuffizienz assoziiert.

Die Kaplan-Meier-Kurven-Analyse zeigt die Assoziation vom Progress der Mitralklappenerkrankung zur Mitralklappen-bezogenen Ereignissen mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF), indexierter linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser und dem „Flail“-Segel (flottierendes Mitralsegel) (Abbildungen 1, 2 u 3).

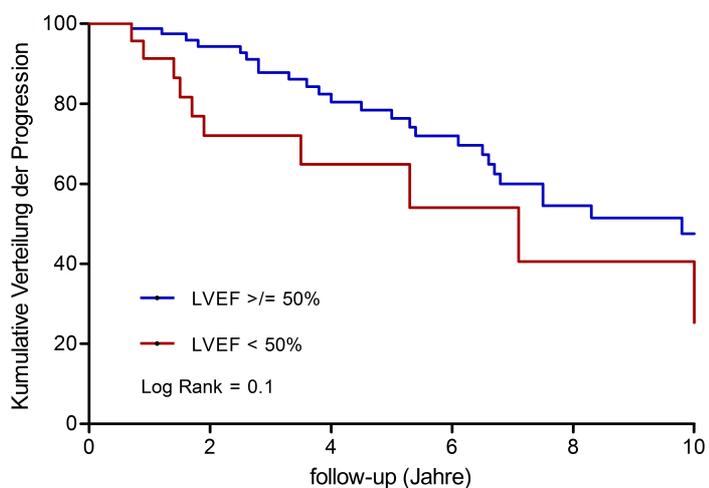
Tabelle 14 Variablen und Verlauf der Mitralklappeninsuffizienz in 112 Studienpatienten (*Mann-Whitney-Test)

Variablen	Progress der MVR			P*	Mitralklappen-assoziierte Ereignisse		P*
	Alle (N = 112)	fehlend (N = 71)	Präsent (N = 41)		fehlend (N = 81)	Präsent (N = 31)	
Männliches Geschlecht	49 (44%)	27 (38%)	22 (54%)	.1	30 (37%)	19 (61%)	.03
Alter bei initialer Evaluation; Jahre	34±15	34±15	35±15	.8	34±15	34±14	.8
Körperoberfläche (m ²)	1.94±.27	1.98±.24	1.87±.3	.06	1.92±.28	1.96±.25	.5
Body-Mass-Index (kg/m ²)	20.9±3.6	21.2±3.7	20.6±3.6	.5	21±3.9	20.8±.28	.8
Aktives Rauchen	28 (25%)	16 (23%)	12 (30%)	.5	18 (22%)	10 (33%)	.3
Gesamtcholesterin (mg/dl)	184±40	184±39	184±42	.9	184±38	183±44	.9
High-density lipoprotein cholesterol (HDL) (mg/dl)	56±18	59±17	52±17	.1	58±18	53±17	.3
Low-density lipoprotein cholesterol (LDL) (mg/dl)	103±33	101±33	107±34	.4	103±33	104±36	.9
MDRD-erhobene glomeruläre Filtration (ml/min/1.73 m ²)	103±29	105±28	99±31	.4	106±29	94±27	.1
Systolischer Blutdruck (mmHg)	124±15	124±15	124±16	.9	124±16	123±15	.7
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	73±11	73±12	72±11	.7	73±12	73±10	.9
Ko-Morbiditäts-Index	1.21±.6	1.18±.5	1.24±.7	.6	1.15±.4	1.35±.8	.2
Vorausgegangenes ischämisches neurologisches Ereignis	4 (4%)	3 (4%)	1 (2%)	1	4 (5%)	0	.6
Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz	6 (5%)	4 (6%)	2 (5%)	1	2 (3%)	4 (13%)	.05
Vorhofflimmern	7 (6%)	4 (6%)	3 (7%)	1	3 (4%)	4 (13%)	.09
Durale Ektasie	61 (55%)	36 (51%)	25 (63%)	.3	43 (54%)	18 (58%)	.8
Skelettale Beteiligung	44 (39%)	26 (37%)	18 (44%)	.5	29 (36%)	15 (48%)	.3
Ectopia lentis	43 (38%)	24 (34%)	19 (46%)	.2	30 (37%)	13 (42%)	.7
Sporadisches Marfan-Syndrom	55 (49%)	40 (56%)	15 (37%)	.05	36 (44%)	21 (82%)	.04
Familienmitglied	15 (13%)	9 (13%)	6 (15%)	.8	12 (15%)	3 (10%)	.6
Beta-Blocker	52 (46%)	25 (35%)	27 (66%)	.003	32 (40%)	20 (65%)	.02
Andere Medikation	28 (25%)	16 (23%)	12 (29%)	.5	18 (22%)	10 (32%)	.3
Linke ventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	55±11	56±11	54±11	.3	57±10	50±13	.006
Indexierter ESLVD (mm/m ²)	18±5	18±5	20±5	.04	18±5	20±5	.04
Indexierter EDLVD (mm/m ²)	29±7	27±5	31±6	.001	28±6	31±5	.002
Beschriebener links-atrialer Durchmesser (mm/m ²)	20±5	19±5	22±6	.008	19±5	22±6	.02
Aortenwurzel-Verhältnis	1.4±.38	1.35±.3	1.48±.49	.09	1.41±.41	1.35±.3	.4
Aorta-ascendens-Durchmesser (cm)	3.3±.9	3.2±.9	3.4±.8	.5	3.2±.9	3.3±.9	.7
Tricuspidalklappenprolaps	36 (32%)	18 (25%)	18 (44%)	.06	21 (26%)	15 (48%)	.04
Posteriorer Segelprolaps	72 (64%)	41 (58%)	31 (76%)	.07	45 (57%)	27 (87%)	.002
Anteriorer Segelprolaps	107 (96%)	67 (94%)	40 (98%)	.7	77 (95%)	30 (97%)	1
Prolaps beider Segel	69 (62%)	38 (54%)	31 (76%)	.03	42 (52%)	27 (87%)	<.001
Verdickung der Mitralsegel	13 (12%)	8 (11%)	5 (12%)	1	7 (9%)	6 (19%)	.2
Flail Mitralsegel (flottierendes Mitralsegel)	9 (8%)	2 (3%)	7 (17%)	.01	1 (1%)	8 (26%)	<.001
Stadium der Mitralklappeninsuffizienz:				.004			<.001
– Keine oder triviale	38 (34%)	29 (41%)	9 (22%)		36 (44%)	2 (7%)	
– Milde	47 (42%)	32 (45%)	15 (37%)		32 (40%)	15 (48%)	
– Moderate	27 (24%)	10 (14%)	17 (42%)		13 (16%)	14 (45%)	

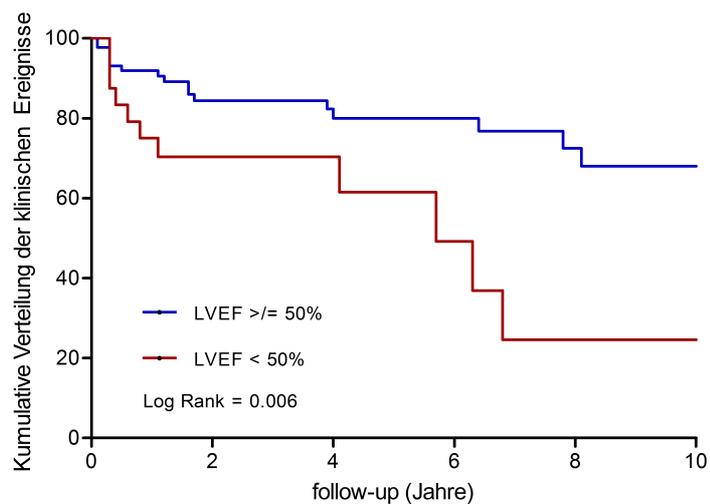
Tabelle 15 Univariate Cox-Regression des Verhältnisses zwischen initialen Variablen und dem Verlauf der 112 Studienpatienten

Variablen	Progression der MVR			MV-assoziierte Ereignisse		
	Hazard ratio	unteres – oberes 95%CI	P	Hazard Ratio	unteres – oberes 95%CI	P
Männliches Geschlecht	.612	.328–1.144	.1	4.72	.227–.981	.04
Alter bei initialer Evaluation; Jahre	1.017	.996–1.038	.1	1.009	.985–1.033	.5
Körperoberfläche (m ²)	.863	.308–2.414	.8	1.572	.417–5.938	.1
Body-Mass-Index (kg/m ²)	1.039	.956–1.13	.4	1.008	.917–1.109	.9
Aktives Rauchen	1.509	.752–3.03	.3	1.661	.766–3.6	.2
Gesamtcholesterin (mg/dl)	.998	.989–1.006	.6	.999	.989–1.008	.7
High-density lipoprotein cholesterol (HDL)(mg/dl)	.985	.964–1.005	.1	.993	.97–1.016	.5
Low-density lipoprotein cholesterol (LDL) (mg/dl)	1.001	.991–1.012	.8	1.000	.988–1.012	.9
MDRD-erhobene glomeruläre Filtration (ml/min/1.73 m ²)	.986	.972–1.000	.05	.987	.972–1.002	.09
Systolischer Blutdruck (mmHg)	.995	.976–1.014	.6	.992	.97–1.015	.9
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	.99	.961–1.019	.5	.997	.965–1.03	.9
Ko-Morbiditäts-Index	1.341	.774–2.323	.3	1.394	.91–2.134	.1
Vorausgegangenes ischämisches neurol. Ereignis	1.472	.198–10.957	.7	.047	.000–1029.65	.7
Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz	1.587	.376–6.707	.5	3.529	1.218–10.228	.02
Vorhofflimmern	1.059	.324–3.46	.9	2.364	.812–6.886	.1
Durale Ektasie	1.061	.549–2.025	.9	1.13	.536–2.381	.7
Skeletale Beteiligung	.855	.456–1.605	.6	1.343	.653–2.759	.4
Ektopia lentis	1.371	.735–2.557	.3	1.06	.51–2.202	.9
Sporadisches Marfan-Syndrom	.76	.399–1.45	.4	.539	.252–1.153	.9
Familienmitglied	1.589	.656–3.851	.3	.845	.254–2.812	.8
Beta-Blocker	1.727	.901–3.312	.1	2.097	.98–4.488	.06
Andere Medikation	.844	.417–1.711	.6	1.091	.486–2.4	.8
Linksventrikuläre Ejektionfraktion (%)	.968	.942–.995	.02	.955	.927–.983	.002
Indexierter ESLVD (mm/m ²)	1.111	1.042–1.185	.001	1.086	1.013–1.164	.02
Indexierter EDLVD (mm/m ²)	1.049	1.005–1.094	.03	1.065	1.015–1.118	.01
Beschriebener linksatrialer Durchmesser (mm/m ²)	1.000	.943–1.061	.9	1.061	.993–.1133	.08
Aortenwurzel-Verhältnis	1.294	.661–2.535	.4	.744	.291–1.904	.5
Aorta-ascendens-Durchmesser (cm)	1.294	.882–1.897	.2	1.252	.837–1.847	.3
Trikuspidalklappenprolaps	1.142	.607–2.15	.7	1.982	.965–4.07	.06
Posteriorer Segelprolaps	1.483	.724–3.037	.3	5.207	1.579–17.167	.007
Anteriorer Segelprolaps	.332	.043–2.54	.3	.676	.09–5.093	.7

Variablen	Progression der MVR			MV-assoziierte Ereignisse		
	Hazard ratio	unteres – oberes 95%CI	P	Hazard Ratio	unteres – oberes 95%CI	P
Flail Mitralsegel (flottierendes Mitralsegel)	3.07	1.341–7.027	.008	5.578	2.458–12.658	<.001
Stadium der Mitralklappeninsuffizienz:						
– Keine oder triviale			.3			.02
– Milde	1.267	.547–2.936	.6	14.397	1.899–109.122	.01
– Moderate	1.86	.834–4.266	.1	19.304	2.534–147.047	.004

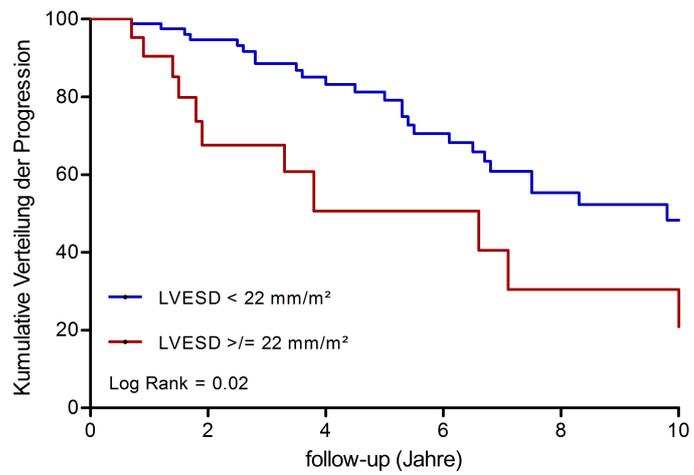


LVEF \geq 50%; no. at risk	88	38	12
LVEF < 50%; no. at risk	24	6	2

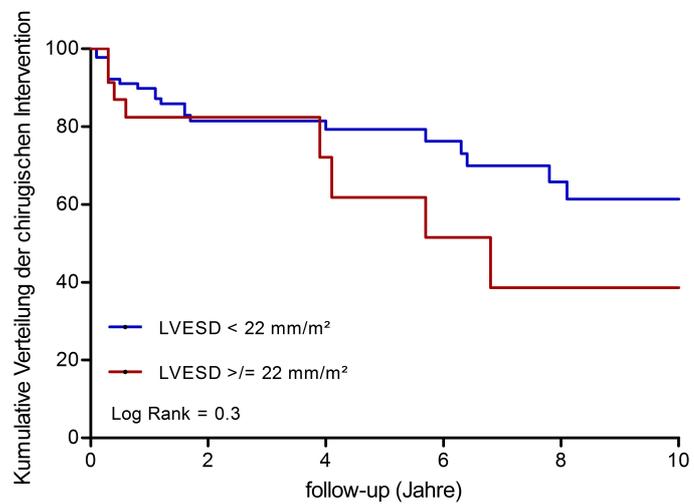


LVEF \geq 50%; no. at risk	88	38	12
LVEF < 50%; no. at risk	24	6	2

Abbildung 1 Einfluss der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), Schwelle bei 50%

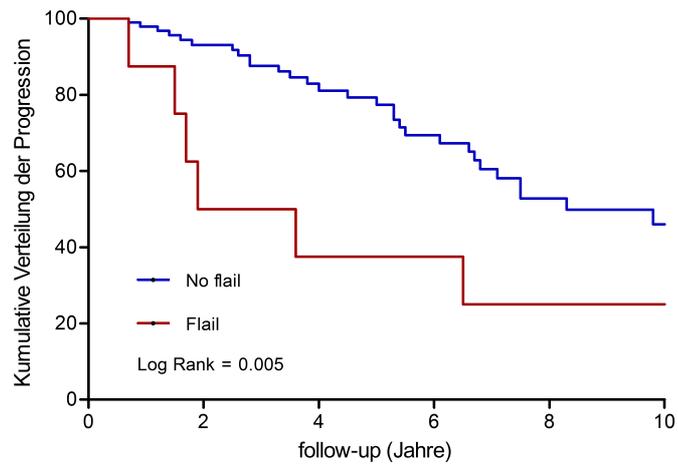


LVESD < 22 mm/m ² ; no. at risk	89	40	12
LVESD ≥ 22 mm/m ² ; no. at risk	23	5	2

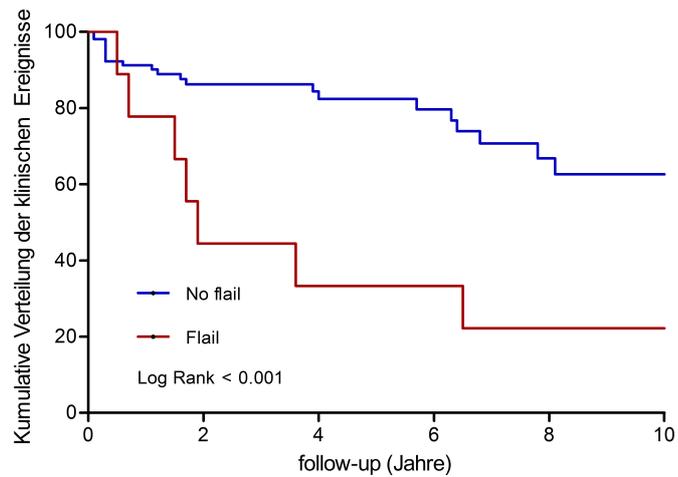


LVESD < 22 mm/m ² ; no. at risk	89	40	12
LVESD ≥ 22 mm/m ² ; no. at risk	23	5	2

Abbildung 2 Einfluss des indexierten linksventrikulären endsystolischen Durchmesser (LVESD), Schwelle bei 22 mm/m²



No flail; no. at risk	103	41	12
Flail; no. at risk	9	2	1



No flail; no. at risk	103	41	12
Flail; no. at risk	9	2	1

Abbildung 3 Einfluss des „Flail“-Segels (flottierendes Mitralsegel)

4 Diskussion

Mit dieser Untersuchung wollten wir Prädiktoren für den Progress der Mitralklappenerkrankung bei Marfan-Patienten identifizieren. Darum führten wir eine populationsbasierte Longitudinal-Untersuchung einer unselektierten Kohorte von Patienten mit Marfan-Syndrom durch. Diese Patienten erfüllten bei Einschluss die Kriterien des Mitralklappenprolaps und zeigten eine höchstens moderat ausgeprägte Mitralklappeninsuffizienz. Als Kriterien für den Progress verwendeten wir zwei verschiedene Endpunkte: Erstens wurde der Progress einer Mitralklappeninsuffizienz ≥ 1 Grad als Endpunkt festgelegt, zweitens klinische Ereignisse, die mit der Mitralklappeninsuffizienz assoziiert waren (Avierinos et al., 2008a).

4.1 Limitationen der Untersuchung

Unsere Kohorte setzte sich aus Patienten zusammen, die das klassische Marfan-Syndrom und einen Mitralklappenprolaps aufzeigten. Diese Patienten wohnten in der Umgebung von Hamburg und dem anliegenden norddeutschen Umland (Rybczynski et al., 2010). Unsere Untersuchung beinhaltet zwar die größte unselektierte Gruppe von Patienten mit Marfan-Syndrom mit Mitralklappenprolaps, jedoch war die Gesamtzahl der Ereignisse in dieser Kohorte zu gering für eine ausgiebige multivariate Analyse. Weiter könnte der Einfluss einiger klinischer Variablen in unseren Analysen unterbewertet worden sein.

Das retrospektive Design dieser Untersuchung erschwert eine genaue Definition des Alters bei erstmaligen Auftretens eines Mitralklappenprolaps.

In unserer klinischen Untersuchung untersuchten wir ausschließlich Ereignisse, die eindeutig auf die Mitralklappenerkrankung bezogen werden konnten. Vorherige Untersuchungen zeigten, dass ein plötzlicher Herztod bei Mitralklappenprolaps etwa doppelt so häufig ist wie in der Normalbevölkerung (Kligfield et al., 1987). Auch cerebrale ischämische Ereignisse können im Zusammenhang mit dem Mitralklappenprolaps auftreten (Avierinos et al., 2003). Trotzdem entschieden wir uns vier Ereignisse eines plötzlichen Herztodes unklarer Genese nicht als Mitralklappen-assoziierte Ereignisse zu werten.

Die myxomatöse Degeneration ist die häufigste Ursache für die Veränderung der Mitralklappe. Sie ist charakterisiert durch eine Verdickung der Segel, Ausdünnung der Chordae tendineae, Proliferation des Spongiosagewebes aufgrund der Einlagerung von Proteoglykanen und die Veränderung des Kollagens in allen Komponenten der Klappe. Im schlimmsten Fall können die Chordae tendineae reißen (Hayek et al., 2005). Die degenerative Mitralklappeninsuffizienz ist meistens mit einem Mitralklappenprolaps assoziiert (Enriquez-Sarano et al., 2009). Auch beim Marfan-Syndrom ist eine Klappenringdilatation in der Systole für den Mitralklappenprolaps verantwortlich (Pini et al., 1989). Eine „floppy valve“, das heißt, eine veränderte Gewebestruktur zeigt sich in 44% der Patienten mit Marfan-Syndrom die an einer Mitralklappeninsuffizienz leiden und führt bevorzugt zum Prolaps des posterioren Segels (Pyeritz and Wappel, 1983). In unserer Untersuchung zeigten sich bei 64% der Patienten ein Prolaps des posterioren Segels, bei 96% ein Prolaps des anterioren Segels und bei 62% ein Prolaps beider Segel.

4.2 Prävalenz des Mitralklappenprolaps

Die Prävalenz des Mitralklappenprolaps in der allgemeinen Bevölkerung beläuft sich auf 2 bis 3% (Freed et al., 1999). Der Mitralklappenprolaps ist die häufigste Ursache für die Entwicklung einer schweren, nicht-ischämischen Mitralklappeninsuffizienz. Er zeigt sich bei weiblichen und männlichen Patienten mit der gleichen Häufigkeit (Hayek et al., 2005).

Die Prävalenz des Mitralklappenprolaps bei Patienten mit einem Marfan-Syndrom wird in gegenwärtigen Studien auf etwa 40% beziffert. Die Angaben zur Häufigkeit des Mitralklappenprolaps bei Patienten mit Marfan-Syndrom variieren aber stark in den unterschiedlichen Untersuchungen (siehe Tabelle 16). Diese unterschiedlichen Angaben begründen sich sicherlich auf der Tatsache, dass keine einheitlichen diagnostischen Kriterien zum Nachweis des Mitralklappenprolaps angewendet wurden. Frühere Untersuchungen bedienten sich zudem nur der M-Mode-Echokardiographie um einen Mitralklappenprolaps zu diagnostizieren. Es wurde aber mehrfach gezeigt, dass die M-Mode Echokardiographie sich nicht eignet, die Segel und die Begrenzungen der Mitralklappe richtig einzuschätzen (Mintz et al., 1980, Sahn et al., 1977). So muss für eine adäquate Diagnostik die sattelartige Geometrie des Mitralklappenrings berücksichtigt werden (Levine et al., 1989). In Untersuchungen zum

Mitralklappenprolaps bei Patienten mit Marfan-Syndrom wurde vor dem Jahr 1996 die Diagnose des Marfan-Syndroms noch auf Basis der Berlin Nosologie gestellt. Diese Unterschiede mögen die Angaben zur Prävalenz in einem Bereich zwischen 43-100% größtenteils erklären (Pan et al., 1985, Rybczynski et al., 2010). Gegenwärtig werden durch die Revision der Kriterien zur Diagnostik eines Mitralklappenprolaps eher niedrige Prävalenzen des Mitralklappenprolaps ermittelt. Unsere systematische Literaturrecherche dokumentierte publizierte Prävalenzen des Mitralklappenprolaps bei Marfan-Patienten zwischen 3-54%. Lediglich in unserer Untersuchung und in der Studie von Faivre et al. werden aktuelle Diagnosekriterien für den Mitralklappenprolaps bei Marfan-Syndrom verwendet. Faivre dokumentierte eine Prävalenz des Mitralklappenprolaps von 54%, was der in dieser Arbeit ermittelten Häufigkeit entspricht (Faivre et al., 2007, Rybczynski et al., 2010). Nach der Beendigung unserer Untersuchung wurden neue Kriterien für die Diagnose des Marfan-Syndroms veröffentlicht (Faivre et al., 2011, Loeys et al., 2010).

Schwierigkeiten bei der Ermittlung von Prävalenzen einzelner Manifestationen mit altersabhängigem Auftreten gibt es naturgemäß dann, wenn Studiengruppen mit unterschiedlichem Durchschnittsalter verglichen werden.

4.3 Prognose des idiopathischen Mitralklappenprolaps

Der idiopathische Mitralklappenprolaps hat normalerweise eine benigne Prognose (Freed et al., 1999), kann jedoch auch ungünstige Verläufe nehmen (Duren et al., 1988). Die durchschnittliche Lebenserwartung der Patienten mit Mitralklappenprolaps gleicht der allgemeinen Population. Die meisten Patienten entwickeln keine Symptome oder echokardiographische Veränderungen. Einige Patienten mit Mitralklappenprolaps haben aber ein erhöhtes Risiko für eine kardiovaskuläre Morbidität, mit Komplikationen wie infektiöse Endokarditis, plötzlichen Herztod, cerebrovaskuläre ischämische Ereignisse und einer schweren Mitralklappeninsuffizienz (Hayek et al., 2005). Deshalb ist der Mitralklappenprolaps nicht generell als benigne oder maligne anzusehen, sondern als Erkrankung mit sehr heterogenem Verlauf, die ein mildes Ende und ein malignes Ende in ihrem Spektrum aufweist (Avierinos et al., 2002).

Als primäre Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Mortalität beschrieben Avierinos et al. eine moderate bis schwere Mitralklappeninsuffizienz und eine Ejektionsfraktion

<50%. Als sekundäre Risikofaktoren nannte Avierinos eine geringe Mitralklappeninsuffizienz, einen vergrößerten Durchmesser des linken Vorhofs ≥ 40 mm, ein „Flail“-Mitralsegel (flottierendes Mitralsegel), Vorhofflimmern und ein Alter ≥ 50 Jahre. Patienten mit keinem oder einem Risikofaktor hatten eine exzellente Prognose mit einer 10-Jahres-Mortalität von $5\% \pm 2\%$ und eine kardiovaskuläre Morbidität von nur $0.5\%/Jahr$. Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren hatten mit 6.2% pro Jahr eine hohe kardiovaskuläre Morbidität. Patienten mit primären Risikofaktoren hatte eine sehr hohe 10-Jahre-Mortalität ($45\% \pm 9\%$) und eine hohe Morbidität ($18.5\%/Jahr$) (Avierinos et al., 2002). Anhand dieser Risikofaktoren ist eine Risikoabschätzung möglich, es wird empfohlen die Kontrolluntersuchungen dem Risikoprofil des einzelnen Patienten anzupassen.

4.4 Prognose des Mitralklappenprolaps bei Marfan-Patienten

Einer der wichtigsten Ergebnisse unserer Untersuchung war, dass das Spektrum der klinischen Ereignisse dem des idiopathischen Mitralklappenprolaps entspricht. Dieses Spektrum beinhaltet eine mögliche Entstehung einer Herzinsuffizienz, bedingt durch eine Mitralklappeninsuffizienz, Mitralklappenchirurgie, Endokarditis und den Tod aufgrund eines Mitralklappenprolaps (Avierinos et al., 2002).

Die schwerwiegendste und häufigste Komplikation des Mitralklappenprolaps bei Patienten mit Marfan-Syndrom ist ebenfalls die Mitralklappeninsuffizienz, (Pini et al., 1989) welche aus einer fortgeschrittenen myxomatösen Degeneration der Mitralklappe oder einem Reißen der Chordae tendineae resultiert.

In unserer Untersuchung konnten wir anhand des Durchschnittsalters der Patienten auch eine Tendenz bestätigen, die schon vorherige Untersuchungen zeigten: Der Mitralklappenprolaps ist bei Patienten mit Marfan-Syndrom weniger benigne als der idiopathische Mitralklappenprolaps. Eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz und eine infektiöse Endokarditis tritt bei Patienten mit Marfan-Syndrom mit Mitralklappenprolaps häufiger auf und wird bereits im jüngeren Lebensalter beobachtet (Rybczynski et al., 2010).

4.5 Vergleich des idiopathischen Mitralklappenprolaps und des Mitralklappenprolaps bei Marfan Patienten

Der Verlauf des Mitralklappenprolaps bei Patienten mit Marfan-Syndrom ist ebenfalls heterogen. Unsere Analyse zeigte, dass 37% der Patienten mit Marfan-Syndrom mit einem Mitralklappenprolaps einen Progress ≥ 1 Grad ihrer Mitralklappeninsuffizienz in einem Zeitraum von $5,3 \pm 3,7$ (Minimum 1 Jahr, Maximum 14 Jahre) zeigten. Bei van Karnebeek et al. zeigten 40% der Marfan-Patienten mit einem Mitralklappenprolaps einen Progress ihrer Mitralklappeninsuffizienz (van Karnebeek et al., 2001). Bei Patienten mit Marfan-Syndrom kann es schnell zum Progress der Mitralklappenerkrankung kommen (Pyeritz and Wappel, 1983). Pyeritz et al. zeigten in einer Untersuchung, dass der Mitralklappenprolaps beim Marfan-Syndrom mit einer progressiven Mitralklappendysfunktion in fast der Hälfte der Fälle assoziiert sein kann (Pyeritz and Wappel, 1983). Obwohl bei einigen Studien noch mit überholten Diagnosekriterien gearbeitet wurde, zeigen die Ergebnisse eine vergleichbare Tendenz.

In einer Untersuchung zum idiopathischen Mitralklappenprolaps zeigten Avierinos et al., dass 14% der Patienten mit einem Mitralklappenprolaps einen Progress ≥ 1 Grad ihrer Mitralklappeninsuffizienz in 1663 ± 1079 Tagen (entspricht zirka $4,6 \pm 3$ Jahren) entwickelten (Avierinos et al., 2008a). Eine andere Studie zum idiopathischen Mitralklappenprolaps zeigte, dass 7.8% der Patienten eine Mitralklappeninsuffizienz entwickelten, die ausgeprägt genug war, um einen chirurgischen Eingriff zu erfordern, 0.48% der Patienten entwickelten eine Endokarditis (Avierinos et al., 2002).

Auch wenn die Beobachtungszeiträume bei diesen Untersuchungen unterschiedlich sind, so zeichnet sich doch deutlich ab, dass die Marfan-Patienten mit Mitralklappenprolaps häufiger einen Progress ihrer Mitralklappeninsuffizienz entwickelten als Patienten mit idiopathischem Mitralklappenprolaps.

In unserer Untersuchung entwickelten 28% unserer Patienten ein Mitralklappen-assoziiertes Ereignis in $3,1 \pm 3,6$ Jahren. Hierbei hatten: 6% eine Mitralklappenendokarditis, 5% eine Herzinsuffizienz, 12% einen Mitralklappenersatz und 11% eine Mitralklappenrekonstruktion. In der von Avierinos et al. im Jahr 2002 veröffentlichten Studie zum idiopathischen Mitralklappenprolaps erlitten dahingegen nur 13,1% der Patienten innerhalb von 10 Jahren ein Mitralklappen-assoziiertes

Ereignis, wie eine Herzinsuffizienz aufgrund einer Mitralklappeninsuffizienz in 6%, Mitralklappenchirurgie 8%, Endokarditis 0,5% und Tod assoziiert mit einem Mitralklappenprolaps 4% (Avierinos et al., 2002). Obwohl der Zeitraum der Untersuchung von Avierinos et al. länger ist, zeigten sich bei den Patienten nur halb so viele klinische Ereignisse wie bei unseren Patienten mit Marfan-Syndrom. Ein beeinflussender Faktor kann die höhere Zahl der Studienteilnehmer sein, trotzdem bestätigt dieses Ergebnis die These, dass die Mitralklappeninsuffizienz bei Marfan-Patienten früher auftritt, schneller voranschreitet und häufiger zu klinischen Ereignissen führt. Das untermauert auch eine Untersuchung aus dem Jahr 1999, die das Risiko für Komplikationen beim idiopathischen Mitralklappenprolaps mit 5% angibt (Freed et al., 1999).

Während unserer Beobachtungszeit entwickelten 0,5% der Patienten mit Marfan-Syndrom mit Mitralklappenprolaps eine infektiöse Endokarditis. Bei Patienten mit einem idiopathischen Mitralklappenprolaps besteht ein 3-8fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer infektiösen Endokarditis (Hayek et al., 2005). In einer anderen Studie erkrankten 6% der Patienten mit einem Mitralklappenprolaps an einer infektiösen Endokarditis und bei 9,3% der Patienten wurde die Indikation für eine Mitralklappen-Operation gestellt (Duren et al., 1988). Marks et al. ermittelten Mitralklappen-assoziierte Komplikationen bei 27% der Patienten, eine infektiöse Mitralklappenendokarditis trat in 3,5% der Fälle auf (Marks et al., 1989). Eine geringere Komplikationsrate wurde bei Untersuchungen mit größeren Fallzahlen dokumentiert (Wilcken and Hickey, 1988). Autopsieuntersuchungen an Patienten mit Marfan-Syndrom beschrieben frische oder alte Zeichen einer Mitralklappenendokarditis in 5% (Roberts and Honig, 1982). Eine chirurgische Untersuchung konnte bei Erwachsenen Marfan-Patienten eine zurückliegende Endokarditis der Mitralklappe in $\leq 22\%$ der Fälle ermitteln (Bozbuga et al., 2003). Eine bereits publizierte Untersuchung des Universitären Herzzentrum Hamburg konnte in einem Alter von 30 Jahren eine Mitralklappenendokarditis in 0,92% der Marfan-Patienten mit Mitralklappenprolaps und in einem Alter von 60 Jahren in 13,42% der Fälle nachweisen (Rybczynski et al., 2010). Diese Ergebnisse decken sich mit unseren Erkenntnissen beim Marfan-Syndrom.

Tabelle 16 Prävalenz des Mitralklappenprolaps beim Marfan-Syndrom

Autor	n	MVP	Methode	Bemerkungen
(Hirata et al., 1992)	23	96%	M-Mode, parasternaler Längsachsenblick 2-dimensionale Echokardiographie	Keine Diagnosestellung des MFS nach Nosologie von 1996
(Roman et al., 1989b)	59	66%	M-Mode, parasternaler Längsachsenblick 2-dimensionale Echokardiographie	Keine Diagnosestellung des MFS nach Nosologie von 1996
(Pyeritz and Wappel, 1983)	166	68%	M-Mode, parasternaler Längsachsenblick 2-dimensionale Echokardiographie	Keine Diagnosestellung des MFS nach Nosologie von 1996
(Come et al., 1983)	61	57%	M-Mode	Keine Diagnosestellung des MFS nach Nosologie von 1996
(Rybczynski et al., 2010)	204	42,60%	M-Mode, 2-dimensional, Farb-Doppler	
(Faivre et al., 2007)	1013	54%	Keine Angabe	Keine Angabe der Art der Ermittlung des MVP Keine Aussage über den Schweregrad
(Legget et al., 1996)	89	64%	M-Mode, parasternaler Längsachsenblick 2-dimensionale Echokardiographie	
(van Karnebeek et al., 2001)	52	88%	parasternaler Längsachsenblick 2-dimensionale Echokardiographie	
(De Backer et al., 2006)	77	66%	parasternaler Längsachsenblick 2-dimensionale Echokardiographie	
(Detrano et al., 1985)	17	65%	Echokardiographie, sonst keine Angabe	Keine Diagnosestellung des MFS nach Nosologie von 1996 Keine Angabe der Art der Ermittlung des MVP
(Donaldson et al., 1980)	59	74%	Keine Angabe	Keine Diagnosestellung des MFS nach Nosologie von 1996 Keine Angabe der Art der Ermittlung des MVP
(Freed and Schiller, 1977)	11	64%	Keine Angabe	Keine Diagnosestellung des MFS nach Nosologie von 1996 Keine Angabe der Art der Ermittlung des MVP
(Hwa et al., 1993)	40	65%	Keine Angabe	Keine Diagnosestellung des MFS nach Nosologie von 1996 Keine Angabe der Art der Ermittlung des MVP
(Lima et al., 1985)	83	55,40%	M-Mode	Keine Diagnosestellung des MFS nach Nosologie von 1996
(Marsalese et al., 1989)	44	62%	Keine Angabe	Keine Diagnosestellung des MFS nach Nosologie von 1996 Keine Angabe der Art der Ermittlung des MVP
(Pan et al., 1985)	12	100%	M-Mode, 2-dimensionale Echokardiographie parasternaler Längsachsenblick	Keine Diagnosestellung des MFS nach Nosologie von 1996
(Roman et al., 1993)	113	57,50%	M-Mode, 2-dimensionale Echokardiographie parasternaler Längsachsenblick	Keine Diagnosestellung des MFS nach Nosologie von 1996
(Simpson et al., 1993)	11	54,54%	Transoesophageale Echokardiographie	Keine Diagnosestellung des MFS nach Nosologie von 1996

4.6 Durchschnittsalter bei klinischen Ereignissen

Wir zeigten in unserer Untersuchung, dass Marfan-Patienten mit einem Mitralklappenprolaps zirka 30 Jahre früher als Patienten mit einem idiopathischen Mitralklappenprolaps ein klinisches Ereignis entwickeln. Das Durchschnittsalter lag in unserer Untersuchung zum Zeitpunkt der Diagnose des klinischen Ereignisses bei 37 ± 12 Jahren. Beim idiopathischen Mitralklappenprolaps lag dieses Alter bei 65 ± 18 Jahren (Avierinos et al., 2002). Andere Untersuchungen bestätigen, dass das mittlere Alter bei Erstdiagnose des Mitralklappenprolaps bei Patienten mit Marfan-Syndrom niedriger ist (Pini et al., 1989, van Karnebeek et al., 2001).

4.7 Prädiktoren für den Verlauf des Mitralklappenprolaps

Studien zum idiopathischen Mitralklappenprolaps zeigten, dass der Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz ein Prädiktor für den Progress einer Mitralklappeninsuffizienz darstellt (Avierinos et al., 2008a) und dass eine schwere Mitralklappeninsuffizienz nur bei Patienten auftritt, die einen vorher existierenden Mitralklappenprolaps aufweisen (Rybczynski et al., 2010).

Wir identifizierten ein „Flail-Leaflet“ (flottierendes Mitralsegel) als unabhängigen Prädiktor für einen Progress einer Mitralklappeninsuffizienz und für die Entwicklung eines Mitralklappen-assoziierten Ereignisses. Dieses wurde auch bei einer großen populationsbasierten Untersuchung asymptomatischer Patienten mit einem idiopathischen Mitralklappenprolaps gezeigt, welche das „Flail-Leaflet“ (flottierendes Mitralsegel) als Risikofaktor für klinische Ereignisse identifizierte (Avierinos et al., 2002). Das „Flail-Leaflet“ ist die extreme Form des Mitralklappenprolaps, das sich in anderen Studien als ein Risikofaktor für eine linksventrikuläre Dysfunktion zeigte. Dieser Risikofaktor wird sehr bedeutend, wenn gleichzeitig eine medikamentöse Therapie notwendig ist (Ling et al., 1996).

Unsere Analyse über Prädiktoren für den schweren Verlauf einer Mitralklappeninsuffizienz zeigte, dass die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und der indexierte linksventrikuläre Durchmesser geeignete Parameter sind um den Progress der Erkrankung, bzw. klinische Ereignisse, vorauszusagen. In Untersuchungen zum Verlauf des idiopathischen Mitralklappenprolaps (Avierinos et al., 2002) und zur chronischen Mitralklappeninsuffizienz (Krauss et al., 2006), zeigten sich diese Charakteristika

ebenfalls als Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität (Ling et al., 1996). Avierinos et al. identifizierten die auf unter 50% reduzierte Ejektionsfraktion als einen primären Risikofaktoren für die kardiovaskuläre Mortalität. Krauss et al. ermittelten den endsystolischen Diameter als unabhängigen Prädiktor für den Progress von Symptomen bzw. für die linksventrikuläre Dysfunktion. Generell weisen bei Patienten mit idiopathischem Mitralklappenprolaps eine verringerte linksventrikuläre Funktion und eine moderate bis hochgradige Mitralklappeninsuffizienz in der initialen Echokardiographie auf das Risiko einer erhöhten Mortalität hin. Diese Mortalität ist höher als bei Patienten mit einer normalen Ejektionsfraktion und einer milden bis moderaten Mitralklappeninsuffizienz (Hayek et al., 2005). Auch nach einer chirurgischen Intervention bleibt eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion ein prognostischer Parameter (Enriquez-Sarano et al., 1994).

Beim idiopathischen Mitralklappenprolaps haben beide Geschlechter das gleiche Risiko für einen Progress der Mitralklappeninsuffizienz. Männer haben jedoch ein dreifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer dringlichen chirurgischen Intervention aufgrund einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz. Auch Patienten mit einem arteriellen Hypertonus und erhöhten Body-Mass-Index haben ein erhöhtes Risiko. Ab der fünften Lebensdekade steigt das Risiko linear mit dem Alter. (Hayek et al., 2005).

Unsere Untersuchung zeigt einen univariaten Zusammenhang zwischen männlichem Geschlecht und dem Auftreten klinischer Ereignisse. Eine Erklärung für die schlechtere Prognose der männlichen Patienten könnte sein, dass Männer mit einem Mitralklappenprolaps eher zu einem „Flail-Leaflet“ (flottierendes Mitralsegel) und zu einem posterioren Segelprolaps neigen als Frauen und dieses ein Prädiktor für Komplikationen und eine Verschlechterung der Mitralklappeninsuffizienz ist (Avierinos et al., 2008b). Trotzdem sollte das weibliche Geschlecht ähnlich engmaschig kontrolliert werden, da weibliche Patienten zwar meistens eine benignere Form des Mitralklappenprolaps aufzeigen, jedoch seltener eine Mitralklappen-Operation bei gleichem Schweregrad ihrer Mitralklappeninsuffizienz erfahren (Avierinos et al., 2008b).

Weitere Analysen zeigten den Zusammenhang zwischen dem Vorbestehen einer Herzinsuffizienz und dem Progress einer Mitralklappeninsuffizienz (Avierinos et al.,

2008a, Ling et al., 1996). Auch hier zeigten sich bei Marfan-Patienten ähnliche Ergebnisse: In der univariaten Cox-Analyse ermittelten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Herzinsuffizienz und der Entwicklung klinischer Ereignisse.

Fukuda et al. dokumentierten, dass der Prolaps des hinteren Segels ein Prädiktor für die Entwicklung einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz ist (Fukuda et al., 1995). In unserer Analyse bestärkte sich dieser Zusammenhang zwischen dem posterioren Prolaps und dem Auftreten klinischer Ereignisse.

Das bedeutet, dass unsere Ergebnisse, die den Zusammenhang zwischen männlichen Geschlecht, Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz und Prolaps des hinteren Segels und der Entwicklung Mitralklappenprolaps-assoziiierter klinischer Ereignisse mit der Datenlage bei idiopathischem Mitralklappenprolaps vergleichbar sind.

Im Rahmen des idiopathischen Mitralklappenprolaps zeigte sich die Verdickung der Mitralsegel als ein Risikofaktor für klinische Ereignisse (Fukuda et al., 1995, Hayek et al., 2005, Nishimura et al., 1985). Wir untermauerten diese Hypothese, indem wir bei Patienten mit klinischen Ereignissen ein häufigeres Auftreten einer Mitralsegelverdickung fanden. Identisch berichtet Hayek, dass die Mitralsegelverdickung mit einem 14fach erhöhten Risiko für Komplikationen verbunden ist. Patienten mit dünnen Mitralsegeln haben ein sehr niedriges Risiko, eine signifikante Mitralklappeninsuffizienz zu entwickeln (Hayek et al., 2005). Wir konnten die Mitralsegelverdickung jedoch nicht als Prädiktor bestätigen. Als Grund kann man annehmen, dass der klassische Mitralklappenprolaps beim Marfan-Syndrom seltener vorkommt (De Backer et al., 2006). Jedoch zeigte sich in der Studie von Avierinos et al. auch keine ausreichende Assoziation, so dass eine Mitralklappenverdickung auch beim idiopathischen Mitralklappenprolaps nicht als Risikofaktor für eine Progression bestätigt wurde (Avierinos et al., 2002).

Der Durchmesser des linken Vorhofs und das Auftreten von Vorhofflimmern gingen bei idiopathischem Mitralklappenprolaps mit dem Auftreten von klinischen Ereignissen einher. Avierinos et al. ermittelte beide Charakteristika als sekundäre Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Morbidität (Avierinos et al., 2002). Bei unseren Patienten mit

Marfan-Syndrom zeigte sich dieser Zusammenhang nicht. Die Analysen ergaben einen normalen linksatrialen Durchmesser und eine niedrige Inzidenz eines Vorhofflimmers. Ein Grund für diese Differenz könnte der Altersdurchschnitt sein, welcher bei unseren Patienten 30 Jahre niedriger war (Avierinos et al., 2008a, Avierinos et al., 2002). Ein Vorhofflimmern und eine Zunahme des linksatrialen Durchmessers zeigen ihre gesamte Ausprägung meist erst im höheren Alter.

Bei den Patienten mit Marfan-Syndrom in unserer Untersuchung zeigte sich ein niedriger Komorbiditäts-Index, welcher nicht mit den Endpunkten unserer Untersuchung assoziiert war. Diese Analyse ist auch durch das junge Durchschnittsalter unserer Studienteilnehmer erklärbar. Zu den gleichen Ergebnissen kamen auch Studien zum idiopathischen Mitralklappenprolaps, die ebenfalls einen niedrigen Komorbiditäts-Index ermittelten und keinen Zusammenhang zu klinischen Ereignissen oder einer Verschlechterung der Mitralklappeninsuffizienz aufzeigen konnten (Avierinos et al., 2008a, Avierinos et al., 2002, Charlson et al., 1987).

Organbeteiligungen des Marfan-Syndroms, wie der Aorta, der Dura, des Skelettsystems und der Augen, sind ein Zeichen für einen Defekt der Mikrofibrillen und des „Transforming-Growth-Factor-Beta-Metabolismus“. Wir fanden in unserer Untersuchung aber keinen Zusammenhang dieser Manifestationen mit Mitralklappen-assoziierten Ereignissen. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Mitralklappenprolaps und duraler Ektasie, Ectopia lentis und einer Skelettbeteiligung des Marfan-Syndroms wurde dahingegen beschrieben (Rybczynski et al., 2010). Pini et al. beschrieben einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Mitralklappenprolaps und niedrigem systolischen Blutdruck, niedrigem Körpergewicht und Arachnodaktylie bei Patienten mit einem Marfan-Syndrom. Weitere Manifestationen des Marfan-Syndroms zeigten jedoch auch bei Pini et al. keine Signifikanz im Zusammenhang mit dem Vorliegen eines Mitralklappenprolaps (Pini et al., 1989).

Unsere Untersuchung zeigte auch keinen Einfluss eines arteriellen Hypertonus, einer chronischen Einnahme eines Beta-Blockers oder Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitors (ACE-Hemmer) oder Angiotensin-Rezeptor-Blockers auf den Mitralklappen-assoziierten Verlauf. Das zeigt sich auch beim idiopathischen Mitralklappenprolaps, wo

diese Variablen ebenfalls nicht als primäre bzw. sekundäre Risikofaktoren für die kardiovaskuläre Mortalität bzw. Morbidität bestätigt wurden (Avierinos et al., 2002). Die chronische Einnahme von Beta-Blockern zeigte keine Assoziation mit dem Progress der Mitralklappenerkrankung. (Rybczynski et al., 2010). Eine Untersuchung zum idiopathischen Mitralklappenprolaps zeigte dagegen, dass die Einnahme von Beta-Blockern beim Mitralklappenprolaps mit erhöhter Mortalität einhergeht (Ling et al., 1996). Die positive Familienanamnese für das Marfan-Syndrom steht auch in vorherigen Studien nicht im Zusammenhang mit einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz und wurde nicht als Prädiktor ermittelt (Rybczynski et al., 2010).

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Untersuchung war es, Prädiktoren für den echokardiographischen Progress und klinische Ereignisse bei Marfan-Patienten mit einem Mitralklappenprolaps zu ermitteln. Dafür führten wir eine populationsbasierte Kohortenstudie an 112 Marfan-Patienten mit einem Mitralklappenprolaps und einer moderaten oder weniger ausgeprägten Mitralklappeninsuffizienz durch. In der Cox-Regressions-Analyse konnten wir das „Flail-Leaflet“ (flottierendes Mitralsegel) der Mitralklappe und einen erhöhten indexierten endsystolischen linksventrikulären Durchmesser als unabhängige Prädiktoren für den Progress der Mitralklappeninsuffizienz identifizieren. In gleicher Weise konnten wir als Prädiktoren für Mitralklappen-assoziierte klinische Ereignisse das „Flail-Leaflet“ der Mitralklappe und einen milden oder moderaten Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz ermitteln. Es zeigte sich, dass der Marfan-assoziierte Mitralklappenprolaps bei unseren Patienten rund 30 Jahre früher Komplikationen ihrer Mitralklappenerkrankung entwickelte, als dieses von Patienten mit idiopathischem Mitralklappenprolaps in der Literatur berichtet wird. Die Indikation für eine chirurgische Therapie wird beim idiopathischen Mitralklappenprolaps aufgrund klinischer Prädiktoren für Komplikationen gestellt. Das wichtigste Ergebnis dieser Untersuchung war, dass die Prädiktoren des idiopathischen Mitralklappenprolaps bei Marfan-Patienten ähnlich sind. Bei Vorliegen der oben genannten Prädiktoren sollte deshalb eine engmaschige echokardiographische Kontrolle erfolgen um die chirurgische Indikation rechtzeitig zu stellen.

6 Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AT-1-Rezeptor-Blocker	Angiotensin-1-Rezeptor-Blocker
Cb-EGF	Calcium-Binding-Endothelium-Growth-Factor
CI	Konfidenzintervall
EF	Ejektionsfraktion
EROA	Effective Regurgitant Orifice Area
EKG	Elektrokardiogramm
ESD	Endsystolischer Durchmesser
FBN	Fibrillin
HR	Hazard-Ratio
IE	Infektiöse Endokarditis
LTBP	Latent-Transforming-Growth-Factor-Binding-Proteine
LV	Linksventrikulär
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MVP	Mitralklappenprolaps (Mitral Valve Prolapse)
MVR	Mitralklappeninsuffizienz (Mitral valve regurgitation)
PISA	Proximal-Isovelocity-Surface-Area
TGF	Transforming-Growth-Factor
TGFBR	Transforming-Growth-Factor-Binding-Receptor

7 Literaturverzeichnis

- ARSLAN-KIRCHNER, M., VON KODOLITSCH, Y. & SCHMIDTKE, J. 2008. The importance of genetic testing in the clinical management of patients with Marfan syndrome and related disorders. *Dtsch Arztebl Int*, 105, 483-91.
- ASHWORTH, J. L., MURPHY, G., ROCK, M. J., SHERRATT, M. J., SHAPIRO, S. D., SHUTTLEWORTH, C. A. & KIELTY, C. M. 1999. Fibrillin degradation by matrix metalloproteinases: implications for connective tissue remodelling. *Biochem J*, 340 (Pt 1), 171-81.
- AVIERINOS, J. F., BROWN, R. D., FOLEY, D. A., NKOMO, V., PETTY, G. W., SCOTT, C. & ENRIQUEZ-SARANO, M. 2003. Cerebral ischemic events after diagnosis of mitral valve prolapse: a community-based study of incidence and predictive factors. *Stroke*, 34, 1339-44.
- AVIERINOS, J. F., DETAINT, D., MESSIKA-ZEITOUN, D., MOHTY, D. & ENRIQUEZ-SARANO, M. 2008a. Risk, determinants, and outcome implications of progression of mitral regurgitation after diagnosis of mitral valve prolapse in a single community. *Am J Cardiol*, 101, 662-7.
- AVIERINOS, J. F., GERSH, B. J., MELTON, L. J., 3RD, BAILEY, K. R., SHUB, C., NISHIMURA, R. A., TAJIK, A. J. & ENRIQUEZ-SARANO, M. 2002. Natural history of asymptomatic mitral valve prolapse in the community. *Circulation*, 106, 1355-61.
- AVIERINOS, J. F., INAMO, J., GRIGIONI, F., GERSH, B., SHUB, C. & ENRIQUEZ-SARANO, M. 2008b. Sex differences in morphology and outcomes of mitral valve prolapse. *Ann Intern Med*, 149, 787-95.
- BADDOUR, L. M., WILSON, W. R., BAYER, A. S., FOWLER, V. G., JR., BOLGER, A. F., LEVISON, M. E., FERRIERI, P., GERBER, M. A., TANI, L. Y., GEWITZ, M. H., TONG, D. C., STECKELBERG, J. M., BALTIMORE, R. S., SHULMAN, S. T., BURNS, J. C., FALACE, D. A., NEWBURGER, J. W., PALLASCH, T. J., TAKAHASHI, M. & TAUBERT, K. A. 2005. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*, 111, e394-434.
- BEIGHTON, P., DE PAEPE, A., DANKS, D., FINIDORI, G., GEDDE-DAHL, T., GOODMAN, R., HALL, J. G., HOLLISTER, D. W., HORTON, W., MCKUSICK, V. A. & ET AL. 1988. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet*, 29, 581-94.
- BENTALL, H. & DE BONO, A. 1968. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax*, 23, 338-9.
- BERNHARDT, A. M., TREEDE, H., RYBCZYNSKI, M., SHEIKZADEH, S., KERSTEN, J. F., MEINERTZ, T., VON KODOLITSCH, Y. & REICHENSPURNER, H. 2011. Comparison of aortic root replacement in patients with Marfan syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*, 40, 1052-7.

- BONOW, R. O., CARABELLO, B. A., CHATTERJEE, K., DE LEON, A. C., JR., FAXON, D. P., FREED, M. D., GAASCH, W. H., LYTLE, B. W., NISHIMURA, R. A., O'GARA, P. T., O'ROURKE, R. A., OTTO, C. M., SHAH, P. M., SHANEWISE, J. S., SMITH, S. C., JR., JACOBS, A. K., ADAMS, C. D., ANDERSON, J. L., ANTMAN, E. M., FUSTER, V., HALPERIN, J. L., HIRATZKA, L. F., HUNT, S. A., NISHIMURA, R., PAGE, R. L. & RIEGEL, B. 2006. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 48, e1-148.
- BOZBUGA, N., ERENTUG, V., KIRALI, K., AKINCI, E. & YAKUT, C. 2003. Surgical management of mitral regurgitation in patients with Marfan syndrome. *J Heart Valve Dis*, 12, 717-21.
- BROWN, O. R., DEMOTS, H., KLOSTER, F. E., ROBERTS, A., MENASHE, V. D. & BEALS, R. K. 1975. Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome: an ECHOCARDIOgraphic study. *Circulation*, 52, 651-7.
- BUNTON, T. E., BIERY, N. J., MYERS, L., GAYRAUD, B., RAMIREZ, F. & DIETZ, H. C. 2001. Phenotypic alteration of vascular smooth muscle cells precedes elastolysis in a mouse model of Marfan syndrome. *Circ Res*, 88, 37-43.
- CAMM, A. J., KIRCHHOF, P., LIP, G. Y., SCHOTTEN, U., SAVELIEVA, I., ERNST, S., VAN GELDER, I. C., AL-ATTAR, N., HINDRICKS, G., PRENDERGAST, B., HEIDBUCHEL, H., ALFIERI, O., ANGELINI, A., ATAR, D., COLONNA, P., DE CATERINA, R., DE SUTTER, J., GOETTE, A., GORENEK, B., HELDAL, M., HOHLOSER, S. H., KOLH, P., LE HEUZEY, J. Y., PONIKOWSKI, P. & RUTTEN, F. H. 2010. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 31, 2369-429.
- CARPENTIER, A. 1983. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg*, 86, 323-37.
- CHARLSON, M. E., POMPEI, P., ALES, K. L. & MACKENZIE, C. R. 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40, 373-83.
- COME, P. C., FORTUIN, N. J., WHITE, R. I., JR. & MCKUSICK, V. A. 1983. Echocardiographic assessment of cardiovascular abnormalities in the Marfan syndrome. Comparison with clinical findings and with roentgenographic estimation of aortic root size. *Am J Med*, 74, 465-74.
- DAILY, P. O., TRUEBLOOD, H. W., STINSON, E. B., WUERFLEIN, R. D. & SHUMWAY, N. E. 1970. Management of acute aortic dissections. *Ann Thorac Surg*, 10, 237-47.
- DE BACKER, J., LOEYS, B., DEVOS, D., DIETZ, H., DE SUTTER, J. & DE PAEPE, A. 2006. A critical analysis of minor cardiovascular criteria in the diagnostic evaluation of patients with Marfan syndrome. *Genet Med*, 8, 401-8.

- DE PAEPE, A., DEVEREUX, R. B., DIETZ, H. C., HENNEKAM, R. C. & PYERITZ, R. E. 1996. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*, 62, 417-26.
- DENKO, C. W. 1978. Chernogubov's syndrome: a translation of the first modern case report of the Ehlers-Danlos syndrome. *J Rheumatol*, 5, 347-52.
- DETRANO, R., MOODIE, D. S., GILL, C. C., MARKOVICH, D. & SIMPFENDORFER, C. 1985. Intravenous digital subtraction aortography in the preoperative and postoperative evaluation of Marfan's aortic disease. *Chest*, 88, 249-53.
- DEVEREUX, R. B., BROWN, W. T., KRAMER-FOX, R. & SACHS, I. 1982. Inheritance of mitral valve prolapse: effect of age and sex on gene expression. *Ann Intern Med*, 97, 826-32.
- DEVEREUX, R. B., FRARY, C. J., KRAMER-FOX, R., ROBERTS, R. B. & RUCHLIN, H. S. 1994. Cost-effectiveness of infective endocarditis prophylaxis for mitral valve prolapse with or without a mitral regurgitant murmur. *Am J Cardiol*, 74, 1024-9.
- DIETZ, H. C., CUTTING, G. R., PYERITZ, R. E., MASLEN, C. L., SAKAI, L. Y., CORSON, G. M., PUFFENBERGER, E. G., HAMOSH, A., NANTHAKUMAR, E. J., CURRISTIN, S. M. & ET AL. 1991. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*, 352, 337-9.
- DIETZ, H. C., LOEYS, B., CARTA, L. & RAMIREZ, F. 2005. Recent progress towards a molecular understanding of Marfan syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 139C, 4-9.
- DISSE, S., ABERGEL, E., BERREBI, A., HOUOT, A. M., LE HEUZEY, J. Y., DIEBOLD, B., GUIZE, L., CARPENTIER, A., CORVOL, P. & JEUNEMAITRE, X. 1999. Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1. *Am J Hum Genet*, 65, 1242-51.
- DONALDSON, R. M., EMANUEL, R. W., OLSEN, E. G. & ROSS, D. N. 1980. Management of cardiovascular complications in Marfan syndrome. *Lancet*, 2, 1178-81.
- DU BOIS, D. & DU BOIS, E. F. 1989. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*, 5, 303-11; discussion 312-3.
- DUREN, D. R., BECKER, A. E. & DUNNING, A. J. 1988. Long-term follow-up of idiopathic mitral valve prolapse in 300 patients: a prospective study. *J Am Coll Cardiol*, 11, 42-7.
- ENRIQUEZ-SARANO, M., AKINS, C. W. & VAHANIAN, A. 2009. Mitral regurgitation. *Lancet*, 373, 1382-94.
- ENRIQUEZ-SARANO, M., TAJIK, A. J., SCHAFF, H. V., ORSZULAK, T. A., MCGOON, M. D., BAILEY, K. R. & FRYE, R. L. 1994. Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: results and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*, 24, 1536-43.
- ETTER LE, G. L. 1943. ARACHNODACTYLY COMPLICATED BY DISLOCATED LENS AND DEATH FROM RUPTURE OF DISSECTING ANEURYSM OF AORTA. *JAMA*, 123:88-9.

- FAIVRE, L., COLLOD-BEROUD, G., ADES, L., ARBUSTINI, E., CHILD, A., CALLEWAERT, B., LOEYS, B., BINQUET, C., GAUTIER, E., MAYER, K., ARSLAN-KIRCHNER, M., GRASSO, M., BEROUD, C., HAMROUN, D., BONITHON-KOPP, C., PLAUCHU, H., ROBINSON, P., DE BACKER, J., COUCKE, P., FRANCKE, U., BOUCHOT, O., WOLF, J., STHENEUR, C., HANNA, N., DETAINT, D., DE PAEPE, A., BOILEAU, C. & JONDEAU, G. 2011. The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change? *Clin Genet*.
- FAIVRE, L., COLLOD-BEROUD, G., LOEYS, B. L., CHILD, A., BINQUET, C., GAUTIER, E., CALLEWAERT, B., ARBUSTINI, E., MAYER, K., ARSLAN-KIRCHNER, M., KIOTSEKOGLOU, A., COMEGLIO, P., MARZILIANO, N., DIETZ, H. C., HALLIDAY, D., BEROUD, C., BONITHON-KOPP, C., CLAUSTRES, M., MUTI, C., PLAUCHU, H., ROBINSON, P. N., ADES, L. C., BIGGIN, A., BENNETTS, B., BRETT, M., HOLMAN, K. J., DE BACKER, J., COUCKE, P., FRANCKE, U., DE PAEPE, A., JONDEAU, G. & BOILEAU, C. 2007. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet*, 81, 454-66.
- FELDMAN, T., FOSTER, E., GLOWER, D. D., KAR, S., RINALDI, M. J., FAIL, P. S., SMALLING, R. W., SIEGEL, R., ROSE, G. A., ENGERON, E., LOGHIN, C., TRENTO, A., SKIPPER, E. R., FUDGE, T., LETSOU, G. V., MASSARO, J. M. & MAURI, L. 2011. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 364, 1395-406.
- FELDMAN, T., KAR, S., RINALDI, M., FAIL, P., HERMILLER, J., SMALLING, R., WHITLOW, P. L., GRAY, W., LOW, R., HERRMANN, H. C., LIM, S., FOSTER, E. & GLOWER, D. 2009. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol*, 54, 686-94.
- FLEISCHER, K. J., NOUSARI, H. C., ANHALT, G. J., STONE, C. D. & LASCHINGER, J. C. 1997. Immunohistochemical abnormalities of fibrillin in cardiovascular tissues in Marfan's syndrome. *Ann Thorac Surg*, 63, 1012-7.
- FREED, C. & SCHILLER, N. B. 1977. Echocardiographic findings in Marfan's syndrome. *West J Med*, 126, 87-90.
- FREED, L. A., LEVY, D., LEVINE, R. A., LARSON, M. G., EVANS, J. C., FULLER, D. L., LEHMAN, B. & BENJAMIN, E. J. 1999. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*, 341, 1-7.
- FUKUDA, N., OKI, T., IUCHI, A., TABATA, T., MANABE, K., KAGEJI, Y., SASAKI, M., YAMADA, H. & ITO, S. 1995. Predisposing factors for severe mitral regurgitation in idiopathic mitral valve prolapse. *Am J Cardiol*, 76, 503-7.
- FUZELLIER, J. F., CHAUVAUD, S. M., FORNES, P., BERREBI, A. J., LAJOS, P. S., BRUNEVAL, P. & CARPENTIER, A. F. 1998. Surgical management of mitral regurgitation associated with Marfan's syndrome. *Ann Thorac Surg*, 66, 68-72.
- GLESBY, M. J. & PYERITZ, R. E. 1989. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. *JAMA*, 262, 523-8.
- GOTT, V. L., GREENE, P. S., ALEJO, D. E., CAMERON, D. E., NAFTEL, D. C., MILLER, D. C., GILLINOV, A. M., LASCHINGER, J. C. & PYERITZ, R. E.

1999. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 340, 1307-13.
- GOTT, V. L., LASCHINGER, J. C., CAMERON, D. E., DIETZ, H. C., GREENE, P. S., GILLINOV, A. M., PYERITZ, R. E., ALEJO, D. E., FLEISCHER, K. J., ANHALT, G. J., STONE, C. D. & MCKUSICK, V. A. 1996. The Marfan syndrome and the cardiovascular surgeon. *Eur J Cardiothorac Surg*, 10, 149-58.
- GUO, G., BOOMS, P., HALUSHKA, M., DIETZ, H. C., NEY, A., STRICKER, S., HECHT, J., MUNDLOS, S. & ROBINSON, P. N. 2006. Induction of macrophage chemotaxis by aortic extracts of the mgR Marfan mouse model and a GxxPG-containing fibrillin-1 fragment. *Circulation*, 114, 1855-62.
- GUY, T. S. & HILL, A. C. 2012. Mitral valve prolapse. *Annu Rev Med*, 63, 277-92.
- HABERMANN, C. R., WEISS, F., SCHODER, V., CRAMER, M. C., KEMPER, J., WITTKUGEL, O. & ADAM, G. 2005. MR evaluation of dural ectasia in Marfan syndrome: reassessment of the established criteria in children, adolescents, and young adults. *Radiology*, 234, 535-41.
- HANDFORD, P. A. 2000. Fibrillin-1, a calcium binding protein of extracellular matrix. *Biochim Biophys Acta*, 1498, 84-90.
- HAYEK, E., GRING, C. N. & GRIFFIN, B. P. 2005. Mitral valve prolapse. *Lancet*, 365, 507-18.
- HECHT, F. & BEALS, R. K. 1972. "New" syndrome of congenital contractural arachnodactyly originally described by Marfan in 1896. *Pediatrics*, 49, 574-9.
- HIRATA, K., TRIPOSKIADIS, F., SPARKS, E., BOWEN, J., BOUDOULAS, H. & WOOLEY, C. F. 1992. The Marfan syndrome: cardiovascular physical findings and diagnostic correlates. *Am Heart J*, 123, 743-52.
- HOLLISTER, D. W., GODFREY, M., SAKAI, L. Y. & PYERITZ, R. E. 1990. Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan syndrome. *N Engl J Med*, 323, 152-9.
- HOPPE, U. C., BOHM, M., DIETZ, R., HANRATH, P., KROEMER, H. K., OSTERSPHEY, A., SCHMALTZ, A. A. & ERDMANN, E. 2005. [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. *Z Kardiol*, 94, 488-509.
- HWA, J., RICHARDS, J. G., HUANG, H., MCKAY, D., PRESSLEY, L., HUGHES, C. F. & JEREMY, R. W. 1993. The natural history of aortic dilatation in Marfan syndrome. *Med J Aust*, 158, 558-62.
- KAINULAINEN, K., PULKKINEN, L., SAVOLAINEN, A., KAITILA, I. & PELTONEN, L. 1990. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. *N Engl J Med*, 323, 935-9.
- KIELTY, C. M. & SHUTTLEWORTH, C. A. 1993. The role of calcium in the organization of fibrillin microfibrils. *FEBS Lett*, 336, 323-6.
- KLIGFIELD, P., LEVY, D., DEVEREUX, R. B. & SAVAGE, D. D. 1987. Arrhythmias and sudden death in mitral valve prolapse. *Am Heart J*, 113, 1298-307.
- KRAUSS, J., PIZARRO, R., OBERTI, P. F., FALCONI, M. & CAGIDE, A. 2006. Prognostic implication of valvular lesion and left ventricular size in asymptomatic patients with chronic organic mitral regurgitation and normal left ventricular performance. *Am Heart J*, 152, 1004 e1-8.
- LEGGET, M. E., UNGER, T. A., O'SULLIVAN, C. K., ZWINK, T. R., BENNETT, R. L., BYERS, P. H. & OTTO, C. M. 1996. Aortic root complications in Marfan's syndrome: identification of a lower risk group. *Heart*, 75, 389-95.

- LEVEY, A. S., BOSCH, J. P., LEWIS, J. B., GREENE, T., ROGERS, N. & ROTH, D. 1999. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 130, 461-70.
- LEVINE, R. A., HANDSCHUMACHER, M. D., SANFILIPPO, A. J., HAGEGE, A. A., HARRIGAN, P., MARSHALL, J. E. & WEYMAN, A. E. 1989. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation*, 80, 589-98.
- LIMA, S. D., LIMA, J. A., PYERITZ, R. E. & WEISS, J. L. 1985. Relation of mitral valve prolapse to left ventricular size in Marfan's syndrome. *Am J Cardiol*, 55, 739-43.
- LING, L. H., ENRIQUEZ-SARANO, M., SEWARD, J. B., TAJIK, A. J., SCHAFF, H. V., BAILEY, K. R. & FRYE, R. L. 1996. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *N Engl J Med*, 335, 1417-23.
- LOEYS, B., DE BACKER, J., VAN ACKER, P., WETTINCK, K., PALS, G., NUYTINCK, L., COUCKE, P. & DE PAEPE, A. 2004. Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome. *Hum Mutat*, 24, 140-6.
- LOEYS, B. L., CHEN, J., NEPTUNE, E. R., JUDGE, D. P., PODOWSKI, M., HOLM, T., MEYERS, J., LEITCH, C. C., KATSANIS, N., SHARIFI, N., XU, F. L., MYERS, L. A., SPEVAK, P. J., CAMERON, D. E., DE BACKER, J., HELLEMANS, J., CHEN, Y., DAVIS, E. C., WEBB, C. L., KRESS, W., COUCKE, P., RIFKIN, D. B., DE PAEPE, A. M. & DIETZ, H. C. 2005. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet*, 37, 275-81.
- LOEYS, B. L., DIETZ, H. C., BRAVERMAN, A. C., CALLEWAERT, B. L., DE BACKER, J., DEVEREUX, R. B., HILHORST-HOFSTEE, Y., JONDEAU, G., FAIVRE, L., MILEWICZ, D. M., PYERITZ, R. E., SPONSELLER, P. D., WORDSWORTH, P. & DE PAEPE, A. M. 2010. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 47, 476-85.
- LOEYS, B. L., SCHWARZE, U., HOLM, T., CALLEWAERT, B. L., THOMAS, G. H., PANNU, H., DE BACKER, J. F., OSWALD, G. L., SYMOENS, S., MANOUVRIER, S., ROBERTS, A. E., FARAVELLI, F., GRECO, M. A., PYERITZ, R. E., MILEWICZ, D. M., COUCKE, P. J., CAMERON, D. E., BRAVERMAN, A. C., BYERS, P. H., DE PAEPE, A. M. & DIETZ, H. C. 2006. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med*, 355, 788-98.
- MANOW, M. L., PAULSEN, N., RYBCZYNSKI, M., MIR, T., BERNHARDT, A. M., TREEDE, H., OHM, G., FUISTING, B., REHDER, U., MEIER, F., VOGLER, M., MEINERTZ, T., OVERLACK, K. & VON KODOLITSCH, Y. 2010. [Analysis of costs and profits of ambulatory care of Marfan patients after initiation of a novel German legal directive (116 b SGB V)]. *Med Klin (Munich)*, 105, 529-37.
- MARKS, A. R., CHOONG, C. Y., SANFILIPPO, A. J., FERRE, M. & WEYMAN, A. E. 1989. Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*, 320, 1031-6.

- MARSALESE, D. L., MOODIE, D. S., VACANTE, M., LYTLE, B. W., GILL, C. C., STERBA, R., COSGROVE, D. M., PASSALACQUA, M., GOORMASTIC, M. & KOVACS, A. 1989. Marfan's syndrome: natural history and long-term follow-up of cardiovascular involvement. *J Am Coll Cardiol*, 14, 422-8; discussion 429-31.
- MC, K. V. 1955. The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue. *Circulation*, 11, 321-42.
- MCGETTRICK, A. J., KNOTT, V., WILLIS, A. & HANDFORD, P. A. 2000. Molecular effects of calcium binding mutations in Marfan syndrome depend on domain context. *Hum Mol Genet*, 9, 1987-94.
- MCKEE, P. A., CASTELLI, W. P., MCNAMARA, P. M. & KANNEL, W. B. 1971. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*, 285, 1441-6.
- MILEWICZ, D. M., GROSSFIELD, J., CAO, S. N., KIELTY, C., COVITZ, W. & JEWETT, T. 1995. A mutation in FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan syndrome. *J Clin Invest*, 95, 2373-8.
- MINTZ, G. S., KOTLER, M. N., PARRY, W. R. & SEGAL, B. L. 1980. Statistical comparison of M mode and two dimensional echocardiographic diagnosis of flail mitral leaflets. *Am J Cardiol*, 45, 253-9.
- MORTENSEN, K., AYDIN, M. A., RYBCZYNSKI, M., BAULMANN, J., SCHAHIDI, N. A., KEAN, G., KUHNE, K., BERNHARDT, A. M., FRANZEN, O., MIR, T., HABERMANN, C., KOSCHYK, D., VENTURA, R., WILLEMS, S., ROBINSON, P. N., BERGER, J., REICHENSPURNER, H., MEINERTZ, T. & VON KODOLITSCH, Y. 2009. Augmentation index relates to progression of aortic disease in adults with Marfan syndrome. *Am J Hypertens*, 22, 971-9.
- MURDOCH, J. L., WALKER, B. A., HALPERN, B. L., KUZMA, J. W. & MCKUSICK, V. A. 1972. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med*, 286, 804-8.
- NAGASHIMA, H., SAKOMURA, Y., AOKA, Y., UTO, K., KAMEYAMA, K., OGAWA, M., AOMI, S., KOYANAGI, H., ISHIZUKA, N., NARUSE, M., KAWANA, M. & KASANUKI, H. 2001. Angiotensin II type 2 receptor mediates vascular smooth muscle cell apoptosis in cystic medial degeneration associated with Marfan's syndrome. *Circulation*, 104, I282-7.
- NEPTUNE, E. R., FRISCHMEYER, P. A., ARKING, D. E., MYERS, L., BUNTON, T. E., GAYRAUD, B., RAMIREZ, F., SAKAI, L. Y. & DIETZ, H. C. 2003. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet*, 33, 407-11.
- NG, C. M., CHENG, A., MYERS, L. A., MARTINEZ-MURILLO, F., JIE, C., BEDJA, D., GABRIELSON, K. L., HAUSLADEN, J. M., MECHAM, R. P., JUDGE, D. P. & DIETZ, H. C. 2004. TGF-beta-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *J Clin Invest*, 114, 1586-92.
- NICOD, P., BLOOR, C., GODFREY, M., HOLLISTER, D., PYERITZ, R. E., DITTRICH, H., POLIKAR, R. & PETERSON, K. L. 1989. Familial aortic dissecting aneurysm. *J Am Coll Cardiol*, 13, 811-9.

- NISHIMURA, R. A., MCGOON, M. D., SHUB, C., MILLER, F. A., JR., ILSTRUP, D. M. & TAJIK, A. J. 1985. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med*, 313, 1305-9.
- PAN, C. W., CHEN, C. C., WANG, S. P., HSU, T. L. & CHIANG, B. N. 1985. Echocardiographic study of cardiac abnormalities in families of patients with Marfan's syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 6, 1016-20.
- PEREIRA, L., ANDRIKOPOULOS, K., TIAN, J., LEE, S. Y., KEENE, D. R., ONO, R., REINHARDT, D. P., SAKAI, L. Y., BIERY, N. J., BUNTON, T., DIETZ, H. C. & RAMIREZ, F. 1997. Targetting of the gene encoding fibrillin-1 recapitulates the vascular aspect of Marfan syndrome. *Nat Genet*, 17, 218-22.
- PINI, R., ROMAN, M. J., KRAMER-FOX, R. & DEVEREUX, R. B. 1989. Mitral valve dimensions and motion in Marfan patients with and without mitral valve prolapse. Comparison to primary mitral valve prolapse and normal subjects. *Circulation*, 80, 915-24.
- PYERITZ, R. E. 1993. Marfan syndrome: current and future clinical and genetic management of cardiovascular manifestations. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 5, 11-6.
- PYERITZ, R. E. 2000. The Marfan syndrome. *Annu Rev Med*, 51, 481-510.
- PYERITZ, R. E. & MCKUSICK, V. A. 1979. The Marfan syndrome: diagnosis and management. *N Engl J Med*, 300, 772-7.
- PYERITZ, R. E. & WAPPEL, M. A. 1983. Mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. Clinical and echocardiographic study of prevalence and natural history. *Am J Med*, 74, 797-807.
- REINHARDT, D. P., ONO, R. N., NOTBOHM, H., MULLER, P. K., BACHINGER, H. P. & SAKAI, L. Y. 2000. Mutations in calcium-binding epidermal growth factor modules render fibrillin-1 susceptible to proteolysis. A potential disease-causing mechanism in Marfan syndrome. *J Biol Chem*, 275, 12339-45.
- REINHARDT, D. P., ONO, R. N. & SAKAI, L. Y. 1997. Calcium stabilizes fibrillin-1 against proteolytic degradation. *J Biol Chem*, 272, 1231-6.
- ROBERTS, W. C. & HONIG, H. S. 1982. The spectrum of cardiovascular disease in the Marfan syndrome: a clinico-morphologic study of 18 necropsy patients and comparison to 151 previously reported necropsy patients. *Am Heart J*, 104, 115-35.
- ROMAN, M. J., DEVEREUX, R. B., KRAMER-FOX, R. & O'LOUGHLIN, J. 1989a. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*, 64, 507-12.
- ROMAN, M. J., DEVEREUX, R. B., KRAMER-FOX, R. & SPITZER, M. C. 1989b. Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary mitral valve prolapse and Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 63, 317-21.
- ROMAN, M. J., ROSEN, S. E., KRAMER-FOX, R. & DEVEREUX, R. B. 1993. Prognostic significance of the pattern of aortic root dilation in the Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 22, 1470-6.
- RYBCZYNSKI, M., BERNHARDT, A. M., REHDER, U., FUISTING, B., MEISS, L., VOSS, U., HABERMANN, C., DETTER, C., ROBINSON, P. N., ARSLAN-KIRCHNER, M., SCHMIDTKE, J., MIR, T. S., BERGER, J., MEINERTZ, T. & VON KODOLITSCH, Y. 2008. The spectrum of syndromes and manifestations in individuals screened for suspected Marfan syndrome. *Am J Med Genet A*, 146A, 3157-66.

- RYBCZYNSKI, M., KOSCHYK, D. H., AYDIN, M. A., ROBINSON, P. N., BRINKEN, T., FRANZEN, O., BERGER, J., HOFMANN, T., MEINERTZ, T. & VON KODOLITSCH, Y. 2007. Tissue Doppler imaging identifies myocardial dysfunction in adults with Marfan syndrome. *Clin Cardiol*, 30, 19-24.
- RYBCZYNSKI, M., MIR, T. S., SHEIKHZADEH, S., BERNHARDT, A. M., SCHAD, C., TREEDE, H., VELDHOEN, S., GROENE, E. F., KUHNE, K., KOSCHYK, D., ROBINSON, P. N., BERGER, J., REICHENSPURNER, H., MEINERTZ, T. & VON KODOLITSCH, Y. 2010. Frequency and age-related course of mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 106, 1048-53.
- RYBCZYNSKI, M., TREEDE, H., SHEIKHZADEH, S., GROENE, E. F., BERNHARDT, A. M., HILLEBRAND, M., MIR, T. S., KUHNE, K., KOSCHYK, D., ROBINSON, P. N., BERGER, J., REICHENSPURNER, H., MEINERTZ, T. & VON KODOLITSCH, Y. 2011. Predictors of outcome of mitral valve prolapse in patients with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 107, 268-74.
- SAHN, D. J., WOOD, J., ALLEN, H. D., PEOPLES, W. & GOLDBERG, S. J. 1977. Echocardiographic spectrum of mitral valve motion in children with and without mitral valve prolapse: the nature of false positive diagnosis. *Am J Cardiol*, 39, 422-31.
- SAKAI, L. Y., KEENE, D. R. & ENGVALL, E. 1986. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol*, 103, 2499-509.
- SCHILLER, N. B., SHAH, P. M., CRAWFORD, M., DEMARIA, A., DEVEREUX, R., FEIGENBAUM, H., GUTGESELL, H., REICHEK, N., SAHN, D., SCHNITTGER, I. & ET AL. 1989. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*, 2, 358-67.
- SHAH, P. M. 2010. Current concepts in mitral valve prolapse--diagnosis and management. *J Cardiol*, 56, 125-33.
- SHEIKHZADEH, S., KADE, C., KEYSER, B., STUHRMANN, M., ARSLAN-KIRCHNER, M., RYBCZYNSKI, M., BERNHARDT, A. M., HABERMANN, C. R., HILLEBRAND, M., MIR, T., ROBINSON, P. N., BERGER, J., DETTER, C., BLANKENBERG, S., SCHMIDTKE, J. & VON KODOLITSCH, Y. 2012. Analysis of phenotype and genotype information for the diagnosis of Marfan syndrome. *Clin Genet*, 82, 240-7.
- SHORES, J., BERGER, K. R., MURPHY, E. A. & PYERITZ, R. E. 1994. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 330, 1335-41.
- SHPRINTZEN, R. J. & GOLDBERG, R. B. 1982. A recurrent pattern syndrome of craniosynostosis associated with arachnodactyly and abdominal hernias. *J Craniofac Genet Dev Biol*, 2, 65-74.
- SILVERMAN, D. I., BURTON, K. J., GRAY, J., BOSNER, M. S., KOUCHOUKOS, N. T., ROMAN, M. J., BOXER, M., DEVEREUX, R. B. & TSIPOURAS, P. 1995. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 75, 157-60.
- SIMPSON, I. A., DE BELDER, M. A., TREASURE, T., CAMM, A. J. & PUMPHREY, C. W. 1993. Cardiovascular manifestations of Marfan's

- syndrome: improved evaluation by transoesophageal echocardiography. *Br Heart J*, 69, 104-8.
- SMITH, S. C., JR., ALLEN, J., BLAIR, S. N., BONOW, R. O., BRASS, L. M., FONAROW, G. C., GRUNDY, S. M., HIRATZKA, L., JONES, D., KRUMHOLZ, H. M., MOSCA, L., PEARSON, T., PFEFFER, M. A. & TAUBERT, K. A. 2006. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol*, 47, 2130-9.
- ST JOHN SUTTON, M. & WEYMAN, A. E. 2002. Mitral valve prolapse prevalence and complications: an ongoing dialogue. *Circulation*, 106, 1305-7.
- STICKLER, G. B., BELAU, P. G., FARRELL, F. J., JONES, J. D., PUGH, D. G., STEINBERG, A. G. & WARD, L. E. 1965. Hereditary Progressive Arthro-Ophthalmopathy. *Mayo Clin Proc*, 40, 433-55.
- TSIPOURAS, P., DEL MASTRO, R., SARFARAZI, M., LEE, B., VITALE, E., CHILD, A. H., GODFREY, M., DEVEREUX, R. B., HEWETT, D., STEINMANN, B. & ET AL. 1992. Genetic linkage of the Marfan syndrome, ectopia lentis, and congenital contractural arachnodactyly to the fibrillin genes on chromosomes 15 and 5. The International Marfan Syndrome Collaborative Study. *N Engl J Med*, 326, 905-9.
- VAN KARNEBEEK, C. D., NAEFF, M. S., MULDER, B. J., HENNEKAM, R. C. & OFFRINGA, M. 2001. Natural history of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Arch Dis Child*, 84, 129-37.
- VERMA, S. & MESANA, T. G. 2009. Mitral-valve repair for mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*, 361, 2261-9.
- VON KODOLITSCH, Y., RAGHUNATH, M. & NIENABER, C. A. 1998. [Marfan syndrome: prevalence and natural course of cardiovascular manifestations]. *Z Kardiol*, 87, 150-60.
- VON KODOLITSCH, Y. & ROBINSON, P. N. 2007. Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. *Heart*, 93, 755-60.
- VON KODOLITSCH, Y., RYBCZYNSKI, M., DETTER, C. & ROBINSON, P. N. 2008. Diagnosis and management of Marfan syndrome. *Future Cardiol*, 4, 85-96.
- WEINREICH, D. J., BURKE, J. F., BHARATI, S. & LEV, M. 1985. Isolated prolapse of the tricuspid valve. *J Am Coll Cardiol*, 6, 475-81.
- WEVE 1931. Über Arachnodaktylie. (Dystrophia mesodermalis congenita, Typus Marfan). *Arch. Augenheilkd.*, 104:1-46.
- WILCKEN, D. E. & HICKEY, A. J. 1988. Lifetime risk for patients with mitral valve prolapse of developing severe valve regurgitation requiring surgery. *Circulation*, 78, 10-4.
- WILSON, W., TAUBERT, K. A., GEWITZ, M., LOCKHART, P. B., BADDOUR, L. M., LEVISON, M., BOLGER, A., CABELL, C. H., TAKAHASHI, M., BALTIMORE, R. S., NEWBURGER, J. W., STROM, B. L., TANI, L. Y., GERBER, M., BONOW, R. O., PALLASCH, T., SHULMAN, S. T., ROWLEY, A. H., BURNS, J. C., FERRIERI, P., GARDNER, T., GOFF, D. & DURACK, D. T. 2007. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on

- Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *J Am Dent Assoc*, 138, 739-45, 747-60.
- WILSON, W., TAUBERT, K. A., GEWITZ, M., LOCKHART, P. B., BADDOUR, L. M., LEVISON, M., BOLGER, A., CABELL, C. H., TAKAHASHI, M., BALTIMORE, R. S., NEWBURGER, J. W., STROM, B. L., TANI, L. Y., GERBER, M., BONOW, R. O., PALLASCH, T., SHULMAN, S. T., ROWLEY, A. H., BURNS, J. C., FERRIERI, P., GARDNER, T., GOFF, D. & DURACK, D. T. 2008. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *J Am Dent Assoc*, 139 Suppl, 3S-24S.
- YAP, S. 2003. Classical homocystinuria: vascular risk and its prevention. *J Inherit Metab Dis*, 26, 259-65.
- YETMAN, A. T., BORNEMEIER, R. A. & MCCRINDLE, B. W. 2003. Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: is aortic dissection the only cause of sudden death? *J Am Coll Cardiol*, 41, 329-32.
- YETMAN, A. T., BORNEMEIER, R. A. & MCCRINDLE, B. W. 2005. Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilation in patients with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 95, 1125-7.
- ZOGHBI, W. A., ENRIQUEZ-SARANO, M., FOSTER, E., GRAYBURN, P. A., KRAFT, C. D., LEVINE, R. A., NIHOYANNOPOULOS, P., OTTO, C. M., QUINONES, M. A., RAKOWSKI, H., STEWART, W. J., WAGGONER, A. & WEISSMAN, N. J. 2003. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 16, 777-802.

8 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Yskert von Kodolitsch für die Auswahl des Themas, die wissenschaftliche Betreuung und die freundliche Unterstützung zu jeder Zeit. Frau Dr. Meike Rybczynski und Frau Dr. Sara Scheikhzadeh danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit und für die Evaluation der Studienpatienten. Herrn PD Dr. Thomas S. Mir danke ich für die Untersuchung der minderjährigen Studien-Patienten.

Frau Kirstin Kühne danke ich für die Überlassung der Daten zur klinischen Nachsorge, insbesondere zur Erhebung des Charlson-Index.

Das Ziel dieser Arbeit hätte nicht erreicht werden können ohne die Unterstützung der Ärzte und pflegerischen Mitarbeiter des UHZ.

Ich möchte mich auch bei den Patienten und deren Angehörigen bedanken, die mit der Verwertung ihrer Daten einverstanden waren.

Dem Direktor der Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie Herrn Prof. Dr. Stefan Blankenberg danke ich für die Überlassung des Themas.

Ich bedanke mich bei meinen Eltern und meinem Bruder für die Unterstützung und die Ratschläge während der Durchführung der Dissertation.

9 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN:

Name: Gröne, Eike Frederik
Geburtsdatum: 23.04.1987
Geburtsort: Bremen
Anschrift: Stresemannallee 14, 22529 Hamburg

AUSBILDUNG:

Oktober 2007-2013: Medizinstudium an der Universität Hamburg

Oktober 2013: Ärztliche Prüfung, Note 1,16
2. Ärztliche Prüfung, Note 1,0
1. Ärztliche Prüfung, Note 1,5

August 2012-Juli 2013: Praktisches Jahr (Chirurgie: St. Georg; Anästhesiologie: Berufgenossenschaftliches Unfallkrankenhaus Boberg; Innere Medizin: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE))

April 2012: Famulatur in der neurologischen Klinik des Albertinen-Krankenhaus Hamburg

Oktober-Dezember 2011: Wahlblock „Innere Medizin“ im Albertinen-Krankenhaus Hamburg

August 2011: Famulatur in der internistischen Notaufnahme des Amalie-Sievekings-Krankenhauses Hamburg

August 2010: Famulatur in der Kardiologie des Universitären Herzzentrums (UHZ) Hamburg

Juli 2010: Famulatur in der Anästhesiologie im Krankenhaus Links-der-Weser Bremen

Juni 2006-Juli 2007: Freiwilliges Soziales Jahr DRK Ganderkesee; Ausbildung Rettungssanitäter

1993-2006: Freie Waldorfschule Bremen-Sebaldsbrück, Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
Allgemeine Hochschulreife, Note 1,5

10 Veröffentlichungen

RYBCZYNSKI, M., MIR, T. S., SHEIKHZADEH, S., BERNHARDT, A. M., SCHAD, C., TREEDE, H., VELDHOEN, S., GROENE, E. F., KUHNE, K., KOSCHYK, D., ROBINSON, P. N., BERGER, J., REICHENSPURNER, H., MEINERTZ, T. & VON KODOLITSCH, Y. 2010. Frequency and age-related course of mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 106, 1048-53.

RYBCZYNSKI, M., TREEDE, H., SHEIKHZADEH, S., GROENE, E. F., BERNHARDT, A. M., HILLEBRAND, M., MIR, T. S., KUHNE, K., KOSCHYK, D., ROBINSON, P. N., BERGER, J., REICHENSPURNER, H., MEINERTZ, T. & VON KODOLITSCH, Y. 2011. Predictors of outcome of mitral valve prolapse in patients with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 107, 268-74.

KUHNE, K., KEYSER, B., GROENE, E. F., SHEIKHZADEH, S., DETTER, C., LORENZEN, V., HILLEBRAND, M., BERNHARDT, A. M., HOFFMANN, B., MIR, T. S., ROBINSON, P. N., BERGER, J., REICHENSPURNER, H., VON KODOLITSCH, Y. & RYBCZYNSKI, M. 2013. FBN1 gene mutation characteristics and clinical features for the prediction of mitral valve disease progression. *Int J Cardiol*, 168, 953-9.

11 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: