

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herzzentrum
Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie

Klinikdirektor: Prof. Dr. Stefan Blankenberg

Vergleich der Effekte von Betablockern und Sartanen auf den zentralen Pulsdruck und Augmentationsindex bei Patienten mit klassischem Marfan-Syndrom

Dissertation

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

vorgelegt von:

Katharina-Isabella Dorothea Maria Schmidt
aus Hamburg

Hamburg 2013

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 10.06.2014**

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

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. H. Ehmke

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. E. Schwedhelm

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: PD Dr. T. Mir

1. Einleitung.....	5
1.1. Fragestellung/Hypothese.....	5
1.2. Aktuelle Debatte über medikamentöse Therapieoptionen.....	6
1.3. Beta-Adrenozeptor-Blocker.....	7
1.4. AT1-Rezeptorantagonisten.....	8
1.5. Marfan-Syndrom (MFS).....	9
1.5.1. Ätiologie.....	9
1.5.2. Pathogenese.....	10
1.5.3. Klinik und Diagnosestellung.....	11
1.5.4. Therapie.....	14
2. Grundlagen der Methodik.....	14
2.1. Applanationstonometrie und Pulswellengeschwindigkeit.....	15
2.1.1. Druckpuls.....	15
2.1.2. Pulswellengeschwindigkeit.....	17
2.1.3. Pathologie der Gefäßsteifigkeit.....	19
2.1.4. Pulswellenanalyse.....	20
2.2. Transthorakrale Echokardiographie.....	22
3. Methoden und Material.....	22
3.1. Die Marfan-Sprechstunde.....	23
3.2. Studiendesign.....	24
3.3. Ein- und Ausschlusskriterien.....	25
3.3.1. Einschlusskriterien.....	25
3.3.2. Ausschlusskriterien.....	25
3.4. Datenerhebung.....	26
3.5. Transthorakrale Echokardiographie (TTE).....	27
3.6. Pulswellendiagnostik.....	27
3.6.1. Rechtliche Grundlagen.....	27
3.6.2. Eingesetzte Geräte.....	27
3.6.3. Blutdruckmessung.....	28
3.6.4. Pulswellenanalyse.....	28
3.6.5. Messung der Pulswellengeschwindigkeit.....	28
3.7. Statistische Analyse der Daten.....	29
4. Ergebnisse.....	30

4.1. Studienkollektiv	30
4.2. Ergebnisse der verbundenen Stichproben	32
4.3. Ergebnisse der unverbundenen Stichproben	35
4.4. Merkmale der Medikation.....	39
5. Diskussion.....	41
5.1. Vergleich der Studienergebnisse mit der Literatur	41
5.1.1. Normwerte in der Pulswellendiagnostik	42
5.1.2. Beeinflussung hämodynamischer Variablen beim Marfan-Syndrom	42
5.1.3. Diskussion der Einzelfallbeobachtungen der verbundenen Stichprobe	43
5.1.4. Diskussion des Gruppenvergleichs der unverbundenen Stichprobe	46
5.2. Kritik am Studiendesign.....	49
5.3. Klinische Relevanz	51
6. Zusammenfassung.....	53
7. Abkürzungsverzeichnis.....	54
8. Literaturverzeichnis	55
9. Tabellen und Abbildungsverzeichnis.....	65
9.1. Abbildungsverzeichnis.....	65
9.2. Tabellenverzeichnis	65
10. Lebenslauf Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.....	66
11. Danksagung.....	67
12. Eidesstattliche Erklärung	67

1. Einleitung

Das Marfan-Syndrom ist eine genetisch bedingte Multiorganerkrankung, bei der ein Defekt im Stütz- und Bindegewebe vorliegt. Insbesondere im Herz-Kreislauf-System treten dabei eklatante Veränderungen auf. Management und Therapie der Erkrankung versuchen, kardiovaskuläre Komplikationen zu verhindern. Neben der operativen Behandlung liegt ein Fokus auf der medikamentösen Prophylaxe (von Kodolitsch und Robinson 2007). Die Entschlüsselung einiger Teilschritte der Pathogenese gab Anlass für die Vermutung, dass Sartane eine medikamentöse Therapieoption darstellen könnten (Conolly et al. , Habashi et al. 2006, Matt et al. 2008, Williams et al. 2008). In dem Fall stünden die Sartane in Konkurrenz zum Betablocker, dem bisherigen Medikament der ersten Wahl beim Marfan-Syndrom (Baumgartner et al. 2010). Abgesehen von experimentell gewonnenen Erkenntnissen und kleineren Studien liegen bisher jedoch noch keine Ergebnisse randomisiert-kontrollierter Studien (RCT) zu der Wirksamkeit von Sartanen beim Marfan-Syndrom vor. Diese Dissertation stellt eine retrospektive Studie vor, die medikamentöse Effekte auf zentrale hämodynamische Parameter bei Patienten mit Marfan-Syndrom untersucht. Die Überlegung, beide Medikamente könnten unterschiedlich die Parameter beeinflussen, stützt sich auf Ergebnisse aus der Hypertonusforschung. Der Betablocker, einer der Säulen der medikamentösen Hypertonustherapie, steht vermehrt in der Kritik (Warmack et al. 2009, Wiysonge Charles et al. 2012). Als mögliche Ursache für die nachteiligen Effekte wird eine Amplifikation der Pulswellenreflexion diskutiert, die sich mitunter auch in einer Erhöhung des Augementationsindex (AIx) ausdrücken kann (Yin et al. 1989, Ting et al. 1995, Williams und Lacy 2009). Bei Marfan-Patienten wäre diese Folge nachteilig, da ein erhöhter AIx vermutlich auch mit einem erhöhten Dissektionsrisiko verbunden sein könnte (Mortensen et al. 2009).

1.1. Fragestellung/Hypothese

Angesichts der Debatte über die unterschiedliche prophylaktische Wirksamkeit von AT1-Rezeptorblockern und Betablockern stellt sich die Frage, ob und wie sich beide Medikamente auf die Ergebnisse der radialen Applanationstonometrie bei Patienten mit Marfan-Syndrom auswirken.

Nullhypothese: Bei Patienten mit klassischem Marfan-Syndrom unterscheiden sich Betablocker und Sartane nicht in ihrem Effekt auf die Parameter der Pulswellenanalyse.

Hypothese: Bei Patienten mit klassischem Marfan-Syndrom unterscheiden sich Betablocker und Sartane durchaus in ihrem Effekt auf die Parameter der Pulswellenanalyse.

Die nächsten Abschnitte des Kapitels vermitteln die Grundlagen der Thematik und verweisen auf vertiefende Literatur.

1.2. Aktuelle Debatte über medikamentöse Therapieoptionen

Zur Vorbeugung einer akuten Aortendissektion stehen beim Marfan-Syndrom mehrere Medikamente zur Diskussion. Der Fokus dieser Dissertation ist auf die beiden populärsten Optionen Betablocker (BAB) und AT1-Rezeptorblocker (ARB) gerichtet. Der Betablocker galt lange Zeit uneingeschränkt als Goldstandard für die medikamentöse Therapie der aortalen Erweiterung (Deanfield et al. 2003). Einen prophylaktischen Nutzen zeigte der Betablocker hauptsächlich in einer randomisierten Studie von 1994. Die Studie umfasste die Behandlung von 70 erwachsenen Marfan-Patienten (davon 32 mit Betablockermedikation sowie 38 Kontrollpatienten) (Shores et al. 1994).

Gut zehn Jahre später entfachte die Arbeitsgruppe um Harry C. Dietz Zweifel an der Vormachtstellung des Betablockers. Bereits 2005 hatte Dietz vermutet, dass eine gesteigerte Produktion des Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) eine vitale Rolle für die Ausbildung der marfan-typischen Aortenerweiterung spiele (Dietz et al. 2005). Auf Basis neuer Erkenntnisse zum TGF- β -Signalweg und dessen schädlichen Einfluss auf die Krankheitsmanifestation mutmaßte Dietz (2005), dass Sartane möglicherweise den pathologischen Prozess beeinflussen könnten. Knapp ein Jahr später erfolgte die Veröffentlichung hieran anknüpfender Versuche an Mäusen mit marfan-typischer *FBNI*-Mutation (Habashi et al. 2006). Habashi (2006) zufolge habe Losartan den pathologischen Gewebeumbauprozess der Aortenwand und die Erweiterung der Aorta bei den Mäusen nahezu gestoppt sowie Zeichen der TGF- β -Überaktivierung reduziert. Hingegen habe Propranolol zwar den Progress der Aortenerweiterung verlangsamen, jedoch nicht die Ausprägung der pathologischen Wandstruktur positiv beeinflussen können (Habashi et al. 2006). In Anbetracht dieser Ergebnisse stuften Habashi et al. (2006) die aortoprotektive Wirkung des Betablockers gegenüber Losartan als unterlegen ein.

Das stimmige theoretische Konstrukt lässt die Losartan-Therapie zunächst plausibel erscheinen. Allerdings muss die Evidenz der Therapie durch repräsentative Studien belegt werden. Klinische Studien sind bisher rar. In einer retrospektiven Studie an pädiatrischen Patienten konnte die zusätzliche Medikation mit einem ARB die Zunahme der Aortendilatation signifikant verringern (Brooke et al. 2008). Aktuell werden einige größere

Studien zur Untersuchung des therapeutischen Effekts von ARB bei Marfan-Patienten durchgeführt, deren Ergebnisse noch ausstehen (Lacro et al. 2007, Gambarin et al. 2009, Radonic et al. 2010, Forteza et al. 2011, Möberg et al. 2011).

Die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) spiegeln eine gewisse Zerrissenheit in Bezug auf die Therapieempfehlungen wider. Der Betablocker wird zwar als Therapie der Wahl bezeichnet, jedoch weckt der Einsatz eines Konjunktivs indirekt Zweifel an der Wirksamkeit (Baumgartner et al. 2010). Davon unabhängig erachtet die ESC-Guideline AT1-Antagonisten als „möglicherweise wirksam“ (direkter Wortlaut: „potentially useful“ Baumgartner et al. 2010, S. 2933) und verweist auf die Notwendigkeit größerer Studien, um die Wirksamkeit zu belegen. (Zur Vertiefung der Thematik empfiehlt sich Matt et al. 2008, Williams et al. 2008).

1.3. Beta-Adrenozeptor-Blocker

Beta-Adrenozeptor-Blocker, abgekürzt Betablocker, sind weit verbreitete Medikamente, deren Einsatz vielfältig und längst nicht auf die Kardiologie beschränkt ist. Im ersten Absatz werden die pharmakologischen Grundlagen zusammengefasst (die Quelle für den gesamten folgenden war: Conolly et al. 1976). Ein Betablocker ist ein Medikament, das an den Beta-Adrenozeptor bindet. Katecholamine, zu denen Noradrenalin und Adrenalin zählen, benötigen diesen Rezeptor, um ihre spezifischen Wirkungen im Körper zu vermitteln. Betablocker ähneln in ihrer molekularen Struktur diesen aktivierenden, neuroendokrinen Botenstoffen. Im Kontrast zu Katecholaminen löst die Rezeptorbindung des Betablockers jedoch keine katecholaminergen Wirkungen aus. Vielmehr besetzen Betablocker die Bindungsstelle am Rezeptor und die Katecholamine können nicht binden solange der Rezeptor nicht wieder freigegeben wird. Arzneimittel mit diesem Verhalten werden in der Pharmakologie als kompetitive Antagonisten bezeichnet, da sie mit dem biologischen Rezeptorliganden um die Bindungsstelle konkurrieren.

Viele therapeutische Indikationen erschließen sich aus der spezifischen Wirkung des Medikaments auf den Körper. Die Pharmakodynamik des Betablockers wird im Lehrbuch „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie“ wie folgt erklärt (Starke 2005): Die Blockade des Beta-Adrenozeptors hat hauptsächlich Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, die Lunge und den Metabolismus von Kohlehydraten. Besonders relevant für die kardiologische Anwendung ist die Modifikation der Herzphysiologie. Nach Starke (2005) setzen Betablocker die kardiale Inotropie, Chronotropie, Lusitropie und Dromotropie herab, wodurch Herzarbeit und Herzfrequenz sinken. Die veränderte kardiale Arbeitsweise

beeinträchtigt den Kreislauf. Das Herzminutenvolumen (definiert als: Schlagvolumen x Herzfrequenz pro Minute) verringert sich und in Zusammenarbeit mit weiteren Mechanismen wie der reduzierten Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems kann langfristig eine Blutdrucksenkung erzielt werden (Starke 2005).

Der älteste zugelassene Betablocker ist Propranolol, für dessen Erfindung J. W. Black sogar den Nobelpreis erhielt (Quirke 2006). Seit der Einführung des Propranolols wurde die Produktpalette an Betablockern stetig erweitert. Erwähnenswert ist die Einführung der Beta-1-Adrenozeptor bevorzugenden Betablocker, die allgemein als selektive Betablocker bezeichnet werden. Typische Vertreter sind Metoprolol, Bisoprolol und Atenolol. In der Therapie des Marfan-Syndroms sind Betablocker als Therapieoption aufgrund von Studienergebnissen aus der Akuttherapie der Aortendissektion(-aneurysmas) etabliert (Gersony et al. 2007). Shores et al. (1994) zufolge könnten sich vasoprotektive Eigenschaften des Betablockers bei Marfan-Patienten auf den langfristigen Vorteil dauerhafter negativ ino- und chronotroper Effekte zurückzuführen lassen.

1.4. AT1-Rezeptorantagonisten

Sartane werden auch als AT1-Rezeptorblocker oder -antagonisten bezeichnet. Vertreter dieser Substanzklasse sind zum Beispiel *Losartan*, *Telmisartan*, *Candesartan* und *Valsartan*. Ihr Ansatzpunkt ist das Renin-Angiotensin-System, bei dem die physiologische Wirkung des Angiotensin II durch den ARB gestört wird (Duncia et al. 1990). Angiotensin II ist wesentlich an der Blutdruckregulation beteiligt. Dazu bedient es sich mehrerer Steuermechanismen: der Erhöhung des Gefäßwiderstands mittels einer Verkleinerung des Gefäßradius der Blutgefäße, der Ausschüttung des Mineralcorticoids Aldosteron und der Senkung der renalen Natrium und Flüssigkeitsausscheidung (Förstermann 2005). Alle diese Prozesse führen zu einer Erhöhung des Blutdrucks. Angiotensin II bindet an zwei verschiedene Rezeptoren (AT1 und AT2), von denen der AT1-Rezeptor die blutdrucksteigernden Funktionen des Angiotensin II vermittelt und durch ARB kompetitiv gehemmt wird (Burnier und Brunner 2000). Die Wirkung des Typ-2-Rezeptors ist weniger bekannt (Burnier und Brunner 2000).

ARB sind Bestandteil etlicher kardiologischer Therapieschemata wie beispielsweise der Therapie des arteriellen Hypertonus. Der Einsatz beim Marfan-Syndrom stützt sich auf die beobachtete Interaktion zwischen Angiotensin II und TGF- β . Dietz begründet den Einsatz von ARB neben dem positiven Effekt der Blutdrucksenkung mit der zusätzlichen Hemmung des AT1-Rezeptor-Signalweges und der damit gekoppelten TGF- β -Produktion (Dietz et al. 2005).

Auch die ESC-Leitlinien von 2010 führen den Eingriff in den TGF- β -Signalweg als Hauptargument für einen möglichen Nutzen der ARB an (Baumgartner et al. 2010).

Die Annahme einer Interaktion zwischen dem AT1-Rezeptor und TGF- β basiert auf Erkenntnissen aus der Herzinsuffizienzforschung. Es konnte nämlich ein Angiotensin-II assoziierter und über den AT1-Rezeptor vermittelter Mechanismus enthüllt werden: die Expression von TGF- β (Rosenkranz 2004). Ein mögliches Bindeglied zwischen AT1-Rezeptor und TGF- β könnte Thrombospondin-1 (TSP-1) sein (Murphy-Ullrich und Poczatek 2000, Naito et al. 2004, Zhou et al. 2006). Abbildung 1 stellt dieses „Thrombospondin-1 Modell“ grafisch dar. Die auch im Mausmodell bestätigte Theorie für das Zusammenspiel von AT1-Rezeptor und TGF- β war folgende: Angenommen der AT1-Rezeptor sei Ausgangspunkt der TGF- β -Überaktivierung, dann könnte ein ARB durch seinen AT1-Antagonismus diese Signaltransduktion stören (Cohn et al. 2007).

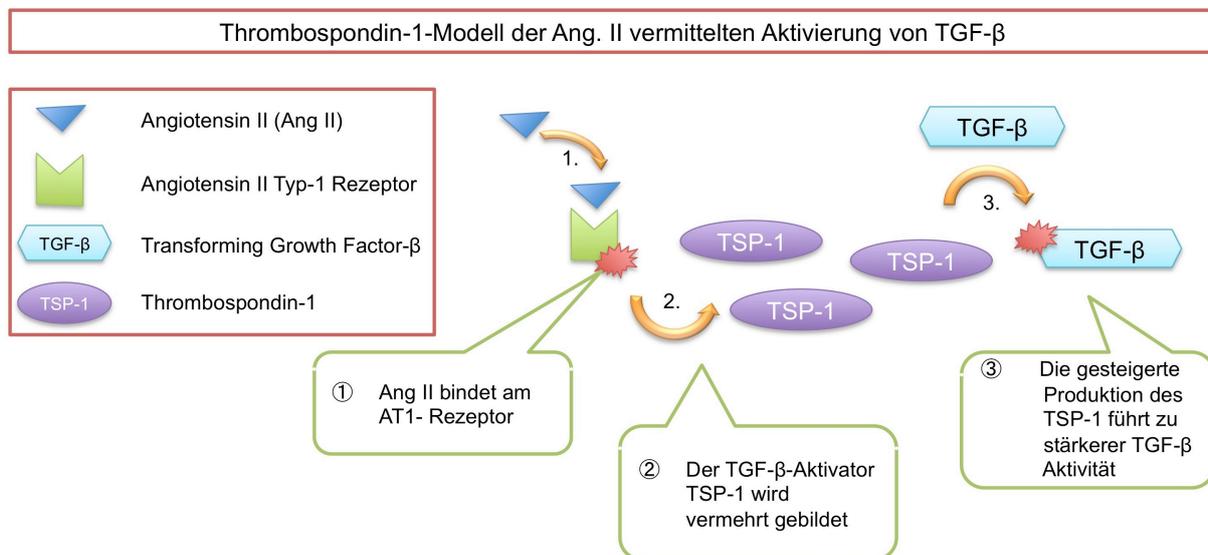


Abbildung 1: Thrombospondin-1-Modell

Thrombospondin-1-Modell: Thrombospondin (TSP-1) als Vermittler zwischen Ang II und TGF- β (in Anlehnung an Zhou et al. 2006).

1.5. Marfan-Syndrom (MFS)

Das Marfan-Syndrom ist eine komplexe Erkrankung, die gleichzeitig mehrere Organsysteme befällt. Es folgt eine Zusammenfassung der wichtigsten Aspekte unter Berücksichtigung des Dissertationsthemas.

1.5.1. Ätiologie

Das Marfan-Syndrom (MIM*154700) zählt zu den autosomal dominant vererbten, monogenen Erbkrankheiten (Dean 2007). Bei einem autosomal dominanten Erbgang, besteht

für jedes Kind eine Wahrscheinlichkeit von 50%, von der Krankheit betroffen zu sein, sollte ein Elternteil eine krankheitsverursachende Mutation aufweisen (Neumann und Robinson 2007). Nicht alle Erstdiagnosen können auf eine vererbte Mutation zurückgeführt werden. Die prozentuale Häufigkeit von Neumutationen wird mit circa 25% beziffert (Neumann und Robinson 2007). Auf molekularer Ebene liegt meist eine Mutation auf Chromosom 15 in dem Fibrillin-1-kodierenden Genabschnitt, d.h. dem *FBNI-Gen* (Lokus 15q21.1, MIM #134797 (Hamosh et al. 1986)) vor (Dietz et al. 1991). Ein Marfan-Syndrom mit *FBNI*-Mutation wird auch als klassisches Marfan-Syndrom oder auch als Typ-1 bezeichnet.

Das *FBNI*-Gen liefert den molekularen Bauplan für Fibrillin-1, einem aus 2871 Aminosäuren zusammengesetzten Glycoprotein (Pereira et al. 1993). Das Protein weist einige besondere Abschnitte auf. Am häufigsten wiederholt sich das Sequenzmuster des calcium binding Epidermal Growth Factor (cbEGF) (Pereira et al. 1993). Weitere wichtige Genabschnitte kodieren für das TGF- β 1 binding protein (Pereira et al. 1993). Es wurden bisher etliche Mutationen innerhalb des *FBNI*-Gens entdeckt, die ein Marfan-Syndrom verursachen (detaillierte Ausführungen zu den Mutationen finden sich bei Robinson et al. 2006). Bisher sind über als 600 *FBNI*-Genmutationen bekannt (Vollbrandt et al. 2004). Nach Robinson lassen sich die *FBNI*-Mutationen zwei Kategorien zuordnen (Robinson et al. 2006): Mutationen, deren Konsequenz ein verkürztes Fibrillin-1 ist (z.B. Nonsense-Mutationen) und im cbEGF-Motiv lokalisierte Missense-Mutationen. Für weitere Grundlagen der Genetik wird auf die gängigen Lehrbücher verwiesen (zum Beispiel: Buselmaier und Tariverdian 2007).

1.5.2. Pathogenese

Beim klassischen Marfan-Syndrom ist das Fibrillin-1-Protein verändert. Das normale Genprodukt im Extrazellularraum ist Bestandteil der Mikrofibrillen und besitzt somit eine wichtige Funktion für das Stütz- und Bindegewebe (Sakai et al. 1986). Zu seinen Aufgaben zählen unter anderem die Aufhängung der Linse im Auge sowie die Befestigung von Basalmembranen (Lüllmann-Rauch 2006). Darüber hinaus ist es zusammen mit Elastin integraler Bestandteil elastischer Fasern.

Die exakte Genotyp-Phänotyp-Korrelation ist noch unbekannt. Dies bedeutet, dass der vollständige Ablauf der Vorgänge auf molekularer Ebene zwischen Mutation, Symptommanifestation und Komplikation bisher nicht vollständig erklärt werden konnte (Robinson et al. 2006). Auch wenn ein übergreifendes Modell für die Pathogenese aussteht, konnten bereits viele Einzelvorgänge beobachtet werden. Auf eine Zusammenfassung der verschiedenen Ansätze wird verzichtet (Es empfiehlt sich hierzu: Robinson et al. 2006). Für

das Verständnis dieser Arbeit relevant sind die Erkenntnisse zur Rolle des Transforming Growth Factor- β (TGF- β). Unter anderen vermutet die Arbeitsgruppe um H. Dietz, dass TGF- β an der Entstehung vieler marfanspezifischer Pathologien beteiligt sei (Dietz 2010).

Schon 2003 berichteten Kaartinen und Warburton über die Beteiligung des Fibrillin-1 an der Steuerung der TGF- β -Aktivität (Kaartinen und Warburton 2003). Dietz stellte in den Folgejahren bei *FBNI*-Knock-out-Mäusen erhöhte TGF- β -Level fest und fasste die Erkenntnisse zur Bedeutung der TGF- β -Aktivität beim klassischen Marfan-Syndrom mit folgendem Modell (siehe Abbildung 2) zusammen (Dietz 2010, S. 404): Inaktives TGF- β ist Teil eines großen Moleküls, dem „large latency complex“ (LLC), der neben TGF- β auch noch aus dem „latency associated protein“ (LAP) und dem „latent TGF- β -binding protein“ LTBP besteht. Fibrillin-1 hat dabei die Funktion, das LLC zu binden und durch diese Fixierung von aktivierenden Substanzen, wie dem Thrombospondin-1 (TSP-1), abzuschirmen (Dietz 2010). Die *FBNI*-Mutation könnte demnach in einer geschwächten Bindung des LLCs resultieren und hierdurch eine gesteigerte Aktivierbarkeit des TGF- β verursachen (Dietz 2010).

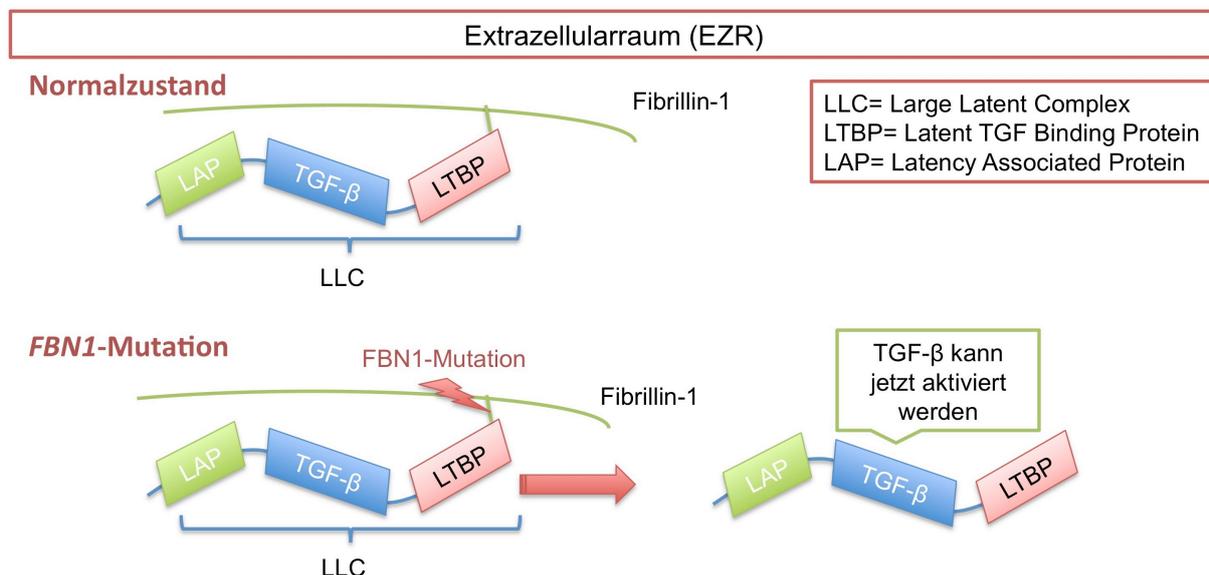


Abbildung 2: TGF-Beta und Fibrillin-1

Vermutetes Zusammenspiel zwischen Mutationsbedingtem Fibrillin-1 Defekt und gesteigerter TGF- β Aktivität (in Anlehnung an Kaartinen und Warburton 2003, Dietz 2010)

1.5.3. Klinik und Diagnosestellung

Das Marfan-Syndrom weist eine hohe Bandbreite klinischer Befunde auf. Oft sind bereits bei der Diagnose mehrere Organsysteme gleichzeitig betroffen. Hierbei gibt es einige „red flags“, die den Kliniker an das Marfan-Syndrom als mögliche Diagnose denken lassen. Hierzu zählen unter anderem die Linsenluxation und skelettale Manifestationen. Phänotypisch markant ist

ein asthenischer Körperbau, lange Finger, Trichterbrust und eine Überbeweglichkeit der Gelenke. Meist sind die Veränderungen an Herz und Gefäßen erst mit weiterführender Diagnostik auffindbar oder treten als Akutereignis, wie der Aortendissektion, auf. Die klinische Diagnosestellung erfolgt mit der Gent-Nosologie, die alle wichtigen Symptome zusammenfasst. Die ältere - von 1996 bis 2010 übliche Version - definierte Haupt- und Nebenkriterien (De Paepe et al. 1996). Die Hauptkriterien deckten die charakteristischen Befunde des Marfan-Syndroms ab: Aortenaneurysma/-dissektion, Ektopia Lentis, diverse skelettale Auffälligkeiten, eine Duraektasie im Bereich des lumbosakralen Übergangs sowie die positive Familienanamnese bei einem Verwandten ersten Grades oder ein eindeutiger genetischer Befund (z.B. *FBN1*-Mutation). 2010 wurde die Gent-Nosologie im Rahmen eines Revisionsvorschlags modifiziert (Loeys et al. 2010) und lässt sich wie folgt zusammenfassen (siehe Abbildung 3).

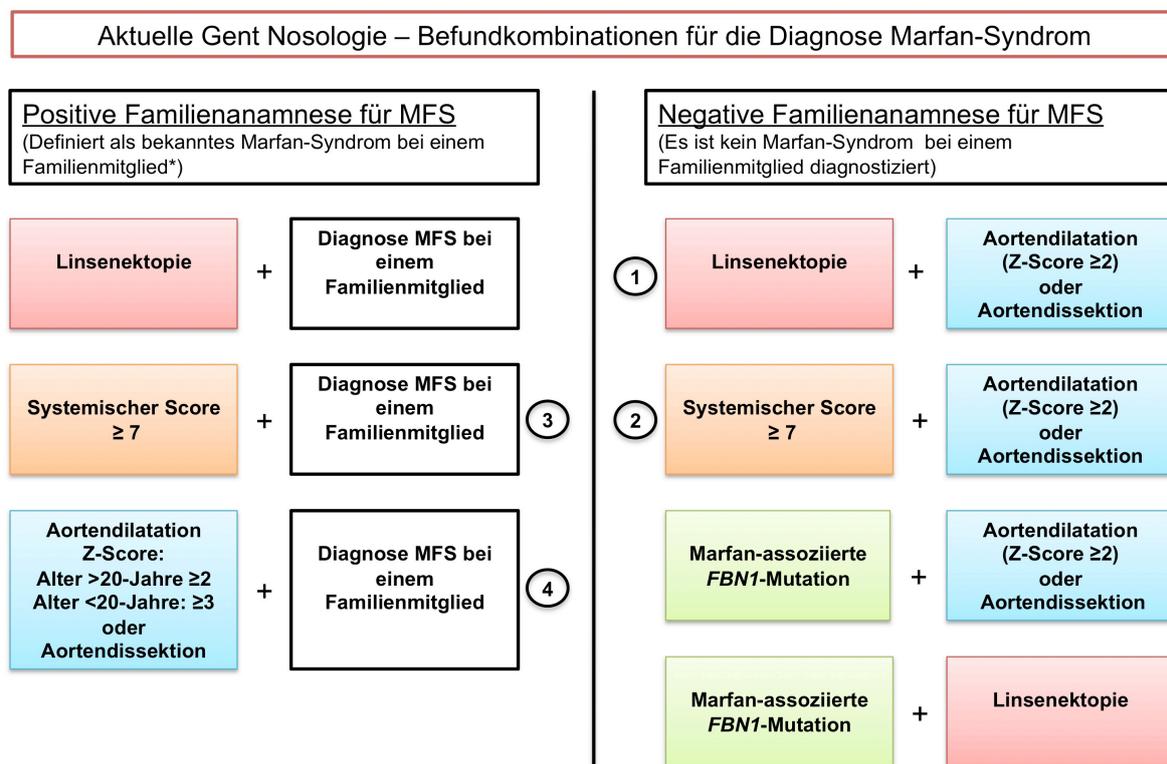


Abbildung 3: Revidierte Gent-Nosologie:

Die Abbildung zeigt die Befundkombinationen, die nach der Gent Nosologie von 2010 (Loeys et al. 2010) qualifizierend für die Diagnosestellung des Marfan-Syndroms (MFS) sind. Einige Befundkonstellationen (Ziffern 1-4) überschneiden sich mit anderen Syndromen.

Im Prinzip gibt es vier Hauptbefunde: Aortendilatation ($Z\text{-Score} \geq 2$)/Aortendissektion, *FBNI*-Mutation, Linsenektopie und ein positiver systemischer Score (≥ 7 Punkte), in den alle anderen klinischen Manifestationen unterschiedlich stark einfließen (Loeys et al. 2010). Der Einsatz des Z-Scores hilft insbesondere bei Kindern, eine Aussage über die Verhältnismäßigkeit des Aortenwurzel diameters in Relation zu der Körperoberfläche zu treffen (Pettersen et al. 2008). Um die Kriterien eines Marfan-Syndroms zu erfüllen, muss bei einer positiven Familienanamnese zusätzlich eine Linsenektopie, ein systemischer Score ≥ 7 oder eine Aortendilatation ($Z\text{-Score} \geq 2$ bzw. 3 bei Patienten $>20\text{-Jahre}/<20\text{Jahre}$)/Aortendissektion vorliegen (Loeys et al. 2010). Ohne positive Familienanamnese kann die Diagnose gestellt werden, sofern eine Aortendilatation ($Z\text{-Score} \geq 2$)/-Dissektion in Kombination mit einem der drei übrigen Kriterien vorliegt (Loeys et al. 2010). Auch eine Linsenektopie in Verbindung mit einer marfan-assoziierten *FBNI*-Mutation erfüllt die Kriterien (Loeys et al. 2010). Fehldiagnosen sind bei einigen Befundkombinationen (Ziffern 1-4 in Abbildung 3) möglich (Loeys et al. 2010). Die Diagnose eines Marfan-Syndroms sollte nur dann erfolgen, wenn nicht Genmutationen oder klinische Befunde eine Differentialdiagnose nahelegen (Loeys et al. 2010).

Klassisch für den Verlauf des Marfan-Syndroms ist eine Aortendissektion/-ruptur, die meist nach langjähriger, fortschreitender Aortendilatation eintritt (Dean 2007). Besonders heikel ist eine akute Aortendissektion vom Typ-A (TA-AAD). Gemäß der Stanford-Klassifikation ist beim Typ A der herznahe Abschnitt der Aorta, die Aorta ascendens mitbetroffen (Daily et al. 1970).

Die Häufigkeit des Auftretens der akuten Aortendissektion gilt es durch gutes klinisches Management zu reduzieren. Wichtig ist die frühzeitige Diagnosestellung und anschließend eine regelmäßige Verlaufskontrolle. Durch Kontrolluntersuchungen wird ein elektiver Aortenersatz bei erhöhtem Dissektionsrisiko ermöglicht. Die Krankenhausmortalität einer akuten Typ-A Dissektion wird mit ca. 12% (Kawahito et al. 2001) bis ca. 25% (25%/23,9%) (Apaydin et al. 2002, Rampoldi et al. 2007) angegeben. Zugrunde liegende Studien beziehen sich nicht exklusiv auf das Marfan-Syndrom. Bei einem elektiven Eingriff liegt die 30-Tage-Sterberate für Marfan-Patienten bei 1,5% (KI 0,7-3,3) im Vergleich zu 11,7% (KI 6,4-20) bei einer Notfall-OP (Gott et al. 1999). Durch frühe Intervention und Vermeidung des Notfalleingriffs treten andere kardiovaskuläre Manifestationen wie Mitralvitien zunehmend mit steigendem Alter in den Vordergrund (von Kodolitsch und Robinson 2007).

Beim Marfan-Syndrom mit *FBNI*-Mutation ist das Risiko für kardiovaskuläre Pathologien lebenslang erhöht (Detaint et al. 2010). Das Risiko einer Aortenwurzeldilatation und eines kardialen Eingriffs (akute Dissektion oder elektiver Ersatz) steigen mit dem Alter (Detaint et al. 2010). Nach der Kaplan-Meier Kurve von Detaint et al. (2010, S. 2225 ff.) lag bei 53% (KI: 50-57%) der 30-jährigen eine Dilatation der A. ascendens vor und 16% (KI 14-20%) hatten sich bereits operieren lassen müssen. Hingegen war bei 60-jährigen bei 96% (KI: 94-97%) eine Bulbusdilatation manifest und bei 74% (KI: 67-81%) war eine Operation erfolgt.

1.5.4. Therapie

Die optimale Behandlung erfordert interdisziplinäre Zusammenarbeit. Das Management der Multiorganerkrankung kann verschiedene Therapien erfordern: der Einsatz einer Kunstlinse, die Drainage eines Pneumothorax, Orthopädische Korrekturingriffe oder die Operation einer Hernie sind nur einige Beispiele, die das Spektrum der beteiligten Fachdisziplinen verdeutlichen sollen. Die Sterblichkeit und Morbidität ist vorrangig abhängig von der Ausbildung kardiovaskulärer Manifestationen (Dietz et al. 2005). Daher hat die Kontrolle und Therapie beteiligter Strukturen einen hohen Stellenwert im Therapiemanagement. Neben der kardiovaskulären Verlaufsbeobachtung sollte eine konsiliarische Begutachtung durch Fachärzte der Augenheilkunde und Orthopädie erfolgen. Von Kodolitsch und Robinson (2007) empfehlen ein 5-Punkte-Basisprogramm bestehend aus einem Patientengespräch, in dem eine Aufklärung über erstens die Notwendigkeit einer Endokarditisprophylaxe und zweitens die Adaptation individueller Lebensgewohnheiten an die Erkrankung erfolgt. Drittens ist zur Diagnostik und Evaluation eine Bildgebung der Aorta notwendig. Viertens soll eine prophylaktische Betablockerverordnung erfolgen und fünftens ist zu prüfen, ob ein elektiver Aortenersatz indiziert ist. Die ESC-Leitlinie zu kongenitalen Herzerkrankungen im Erwachsenenalter von 2010 rät ab >50 mm (ohne Risikofaktoren)/ >45 mm (mit Risikofaktoren) Aortenwurzeldiameter zur elektiven Operation (Baumgartner et al. 2010).

2. Grundlagen der Methodik

Im Vordergrund der Dissertation stehen die hämodynamischen Variablen aus der Pulswellenuntersuchung. Diese Gewichtung wird bei der Einführung in die Methodik berücksichtigt. Ziel dieses Kapitels ist die Zusammenfassung relevanter Grundlagen der Applanationstonometrie.

2.1. Applanationstonometrie und Pulswellengeschwindigkeit

2.1.1. Druckpuls

Bei der Palpation eines Pulses ist kurzzeitig ein arterieller Gegendruck mit dem tastenden Finger zu spüren. Dieser entsteht durch eine sprunghaft einsetzende Drucksteigerung in der Arterie. Dieses Phänomen ist der arterielle Puls. Ursächlich hierfür ist die Pumparbeit des Herzens. In der Diastole füllen sich die Ventrikel mit Blut. Setzt darauf die systolische Auswurfphase ein, strömt ein Großteil des Blutes, das Schlagvolumen, in die Arterien und erhöht dort den Innendruck der dehnbaren Gefäße.

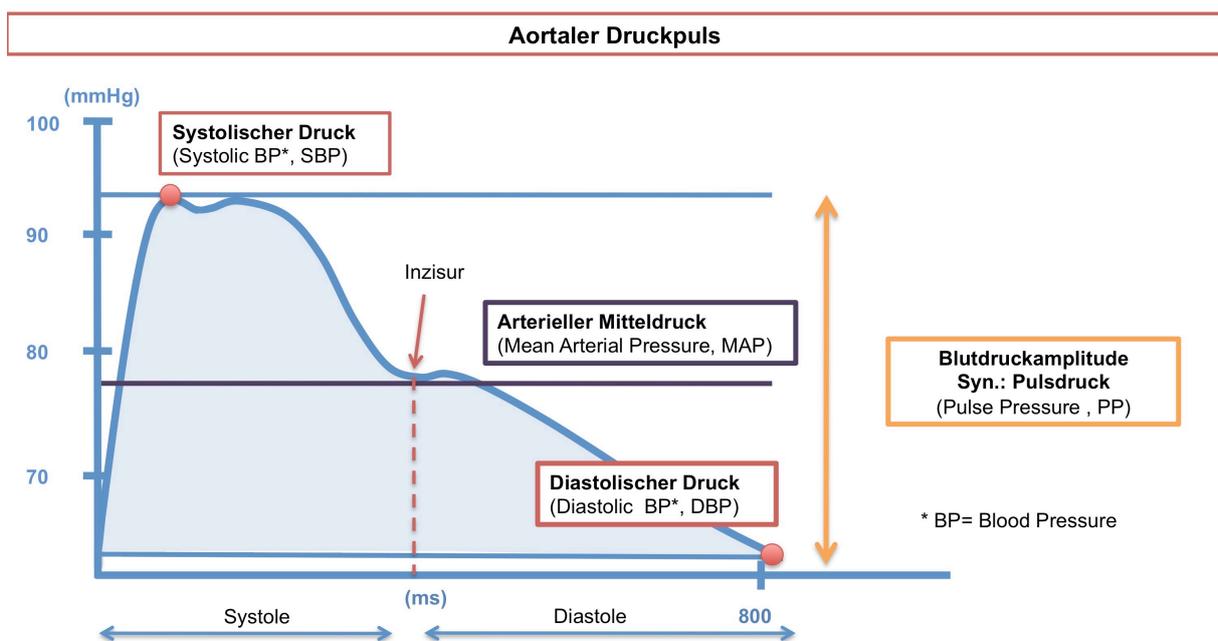


Abbildung 4: Aortaler Druckpuls

Schemazeichnung des aortalen Druckpulses (24-jährige Probandin). Zur Übersicht wurden die aus der Blutdruckmessung bekannten Parameter systolischer/diastolischer Blutdruck, mittlerer arterieller Blutdruck und Pulsdruck eingezeichnet. Für weitergehende Informationen wird auf die Standardlehrbücher der Physiologie verwiesen.

Im Verlauf des Herzzyklus variiert der Gefäßdruck. Die Druckpulsdarstellung gibt diesen Umstand wieder (Ehmke 2010). Den Druckpuls definiert die Duale Reihe zur Physiologie als „Kurvendarstellung“ (Behrends et al. 2010, S. 124) der intraarteriellen Druckänderungen über den Zeitraum der gesamten Herzaktion. Von der charakteristischen Druckkurve lassen sich wichtige Grundgrößen der Blutdruckmessung ableiten (siehe Abbildung 4). Der oberste Wert der Druckpulskurve markiert die Systole (SPB), der unterste Wert die Diastole (DBP), der Abstand zwischen beiden Werten ist die Blutdruckamplitude (Synonym: Pulsdruck, PP) und der mittlere arterielle Druck (MAP) halbiert die Fläche unter der Kurve (Ehmke 2010). In der

Praxis wird überwiegend der brachiale Blutdruck zur kardialen Risikostratifizierung erhoben. Die radiale Applanationstonometrie bietet die Möglichkeit, zentrale Blutdruckparameter nicht invasiv zu bestimmen. Zwischen der zentralen und der peripheren Druckpulscurve besteht ein sichtbarer Unterschied (Abbildung 5). Pulsdruck und systolischer Wert steigen in der Peripherie, wohingegen MAP und diastolischer Druck überwiegend unverändert bleiben (Kelly und Fitchett 1992). In der deutschen Literatur wird die beschriebene Veränderung der Pulscurve als „Pulsdruckamplifikation“ (Baulmann et al. 2010, S. 6) bezeichnet. Die divergente Kurvenform entsteht durch die mit der Entfernung vom Herzen steigende Pulswellenreflexion (Safar und Lacolley 2007). Nach Nichols und O'Rourke (2005, S. 210) ist eine Impedanzänderung ursächlich für die Pulswellenreflexion, die auf veränderte Gefäßeigenschaften oder einen Kalibersprung zurückzuführen ist.

Die folgende Darstellung stützt sich auf Safars Modell zur Pulswellenreflexion (Safar et al. 2003, Safar und Lacolley 2007). Zur Veranschaulichung fand eine Gliederung in drei Punkte statt:

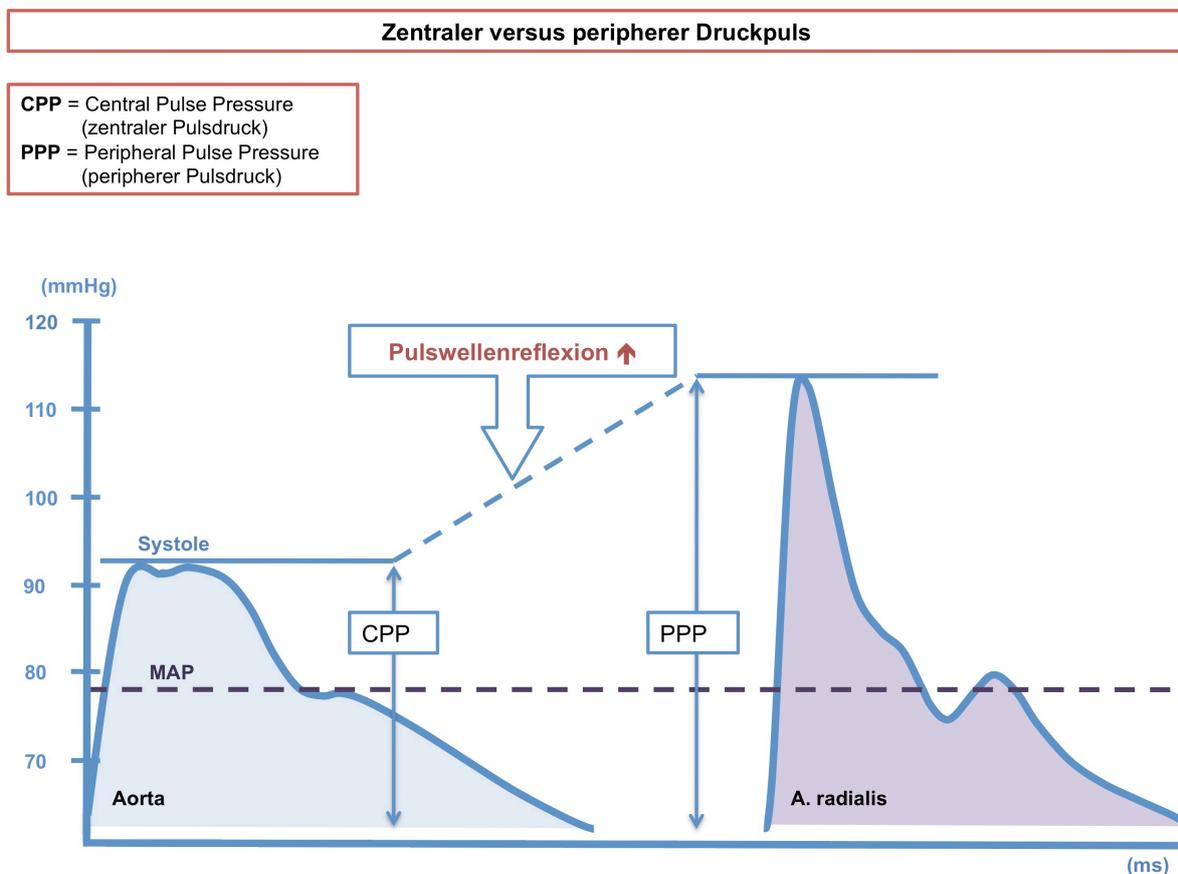


Abbildung 5: Vergleich des zentralen und peripheren Druckpulses

Als Grundlage der Abbildung diente die aortale und periphere Druckkurve einer 24-jährigen Probandin.

1. Der durch die Herzaktivität generierte Blutdruck leitet sich in Form von Druckwellen, sogenannten Pulswellen, mit unterschiedlicher Geschwindigkeit innerhalb des arteriellen Gefäßsystems fort (Safar und Lacolley 2007). Diese Sichtweise ist das zentrale Merkmal des propagativen Kreislaufmodells, einer Alternative zum traditionellen Windkesselmodell (Laurent und Boutouyrie 2006).
2. Für Pulswellen gelten die Gesetze der Mechanik - sie können reflektiert bzw. zurückgeworfen werden. Diese Pulswellenreflexion findet vor allem im Bereich der Gefäßaufteilungen des arteriellen Kreislaufs statt (Safar und Lacolley 2007). Dies kann man sich bildlich vorstellen: Treffen Pulswellen auf eine Verzweigung, prallt ein Teil der Druckwellen auf den Wandteil zwischen beiden Abzweigungen und wird zurückgeworfen. So entstehen neben anterograden auch retrograde Druckwellen (Safar et al. 2003).
3. Auf ein Koordinatensystem bezogen, resultiert der gemessene Druck (y-Wert) einer Arterie zu einem beliebigen Zeitpunkt (x-Wert) auf der Druckkurve aus den Einzeladditionen aller Pulswellen, die den Ableitungsort zum Ableitungszeitpunkt durchlaufen (Safar und Lacolley 2007). Für die Messung ist es demzufolge nicht relevant, ob es sich um anterograde Pulswellen oder retrograde Reflexionswellen handelt – es zählt einzig die Nettosumme aller Wellen. Gemäß Safar und Lacolley (2007, S. H2) beeinflussen drei Faktoren die Stärke der Pulswellenreflexion: Erstens die „Länge der Aorta“, zweitens die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und drittens das Ausmaß der Veränderung des Gefäßradiuses, auch zu verstehen als „Grad der Diskrepanz der arteriellen Lumendiameter“.

Die unterschiedlichen Formen peripherer und zentraler Druckpulse können nun mit den abweichenden Eigenschaften der Arterien begründet werden. Auf dem Weg in die Extremitäten verzweigen sich die Gefäße vielfach. Der Gefäßradius nimmt insbesondere in den Arteriolen stark ab und die PWV steigt (Baulmann et al. 2010). Wie im oberen Abschnitt erklärt, provozieren alle diese Veränderungen eine Steigerung der Pulswellenreflexion (siehe Abbildung 5), die sich als Pulsdruckamplifikation in den peripheren Druckkurven zeigt (Safar und Lacolley 2007).

2.1.2. Pulswellengeschwindigkeit

Die Pulswellengeschwindigkeit beschreibt die Ausbreitungsgeschwindigkeit von Pulswellen innerhalb des Gefäßsystems. Die Moens-Korteweg-Gleichung (Moens 1878) definiert, in welcher Form bestimmte Gefäßeigenschaften die PWV prägen.

Moens-Korteweg-Gleichung:

$$C_0 = \sqrt{\frac{E \cdot d}{2 \cdot \rho \cdot r}}$$

C_0 = Wellengeschwindigkeit

E = Elastizitätsmodul (Youngscher Modul)

d = Wanddicke

ρ = Dichte (des Blutes)

r = (Gefäß)radius

Unter der Regelbedingung einer konstanten Blutdichte ist die PWV abhängig von Gefäßradius, Wanddicke und dem Elastizitätsmodul. Nichols und O'Rourke (2005, S.592) definieren den Elastizitätsmodul als Größe für die Elastizität, angegeben als „Kraft, die notwendig ist, um eine bestimmte Dehnung zu erzeugen“. Je mehr Kraft für eine Diametervergrößerung notwendig ist, desto größer ist der Elastizitätsmodul. Folglich es ein Maß für die Steifheit des Gefäßes (Adjani et al. 2011). Bramwell und Hill diente die Moens-Korteweg-Gleichung als theoretisches Grundgerüst für ihre Bramwell-Hill-Gleichung (Bramwell und Hill 1922, Laurent et al. 2006).

Bramwell-Hill-Gleichung:

$$C_0 = \sqrt{\frac{V \cdot \Delta P}{\Delta V \cdot \rho}}$$

C_0 = Wellengeschwindigkeit

V = arterielles Ausgangsvolumen

ΔV = Volumenänderung

ΔP = Druckänderung

ρ = Dichte (der Flüssigkeit)

Der Zusammenhang zwischen Dehnbarkeit und Pulwellengeschwindigkeit kann mathematisch hergeleitet werden (Baulmann et al. 2010). Dabei ist nach Nichols und O'Rourke (2005, S. 54) die Dehnbarkeit (D) definiert als Quotient aus Compliance ($\Delta V/\Delta P$) und Ausgangsvolumen (V). Die Umformung der Bramwell-Hill-Gleichung zeigt eine inverse Korrelation zwischen den Variablen PWV und der Dehnbarkeit der Arterie (Baulmann et al. 2010). Eine Zunahme der Gefäßsteifigkeit bedingt eine Abnahme der Dehnbarkeit. Somit ist die PWV ein Indikator für die Gefäßsteifigkeit (Laurent et al. 2006, Baulmann et al. 2010).

$$D = \frac{\Delta V}{\Delta P} \cdot \frac{1}{V} = \frac{\Delta V}{\Delta P \cdot V}$$

daraus folgt nach Baulmann (2010, S. 5):

$$C_0 = \sqrt{1/D \cdot \rho}$$

D = Dehnbarkeit

C_0 = Wellengeschwindigkeit

V = arterielles Ausgangsvolumen

ΔV = Volumenänderung

ΔP = Druckänderung

ρ = Dichte (der Flüssigkeit)

Eine Metaanalyse von 17 Studien mit PWV-Daten von 15.877 Studienteilnehmern bestätigte der PWV prognostische Relevanz für die Gesamtmortalität und das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses (Vlachopoulos et al. 2010a). Die folgende Abbildung erklärt die Ermittlung der carotid-femorale-Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) unter Zuhilfenahme der Definition der Geschwindigkeit aus der klassischen Mechanik (Abbildung 6).

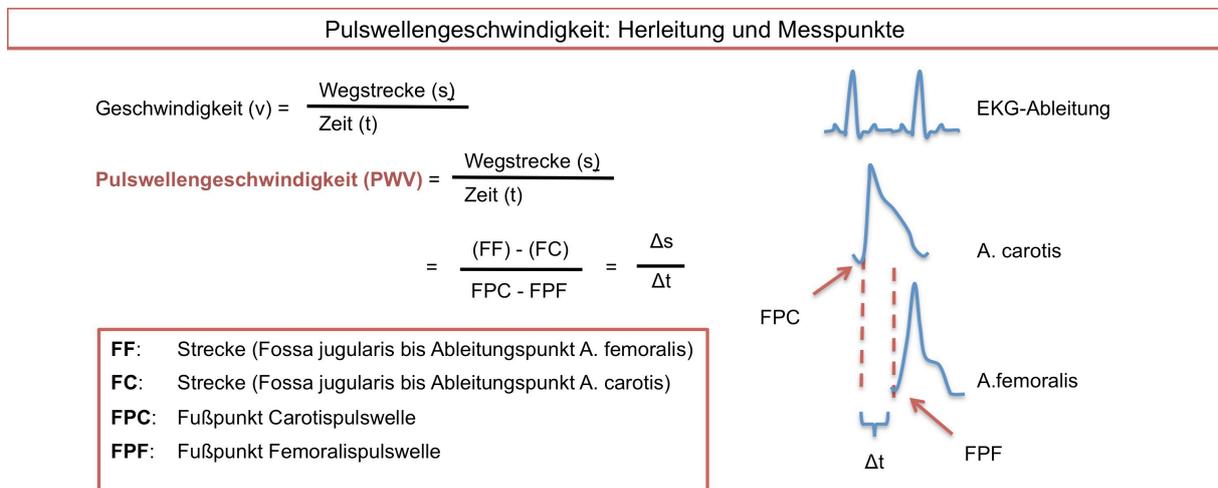


Abbildung 6: Pulswellengeschwindigkeit

Übersicht zur Pulswellengeschwindigkeit (in Anlehnung an Adji et al. 2011, Safar et al. 2011). Es wird die Entfernung der Fossa jugularia zum Leistenpuls und Carotispuls gemessen und durch die Zeitlatenz der radialen Pulswelle geteilt.

2.1.3. Pathologie der Gefäßsteifigkeit:

Viele Studien beschrieben eine erhöhte Gefäßsteifigkeit beim Marfan-Syndrom (Hirata et al. 1991, Jeremy et al. 1994, Sonesson et al. 1994, Baumgartner et al. 2005). Eine Vermutung ist, die Aortendilatation entstehe auf dem Boden veränderter Gefäßeigenschaften (Williams et al. 2008). Eine erhöhte Gefäßsteifigkeit wirkt sich nachteilig auf die Funktion elastischer Arterien aus. Elastische Arterien besitzen eine Windkesselfunktion, die für den Kreislauf eine

große Bedeutung hat. Die Wirkung ist diese: die Arterien geben dem intraarteriellen Druck nach, erweitern sich und fangen Teile des Stoßvolumens ab. Auf Basis dieser Funktion erfolgt - von herznah nach herzfern - die Transformation vom pulsatilen in einen kontinuierlichen Blutstrom (Ehmke 2010). Eine beschädigte Dämpfungsfunktion der Arterien kann über eine verminderte Perfusion Endorganschäden an Niere und Gehirn hervorrufen und das Herz belasten (Safar und Lacolley 2007). Bei jungen, gesunden Probanden trifft die Pulswelle in der frühen Diastole ein (Safar et al. 2003, Nichols und O'Rourke 2005). Steifere Gefäße erhöhen PWV und Pulswellenreflexion (Safar und Lacolley 2007). Dadurch treffen Reflexionswellen verfrüht und in höherer Anzahl auf zentrale Gefäßabschnitte, wodurch der aortale Druckpuls in charakteristischer Weise verformt wird (Baulmann et al. 2010). Je früher die Reflexionswellen eintreffen, desto höher ist der resultierende systolische Druckpuls, da die Reflexionswellen zu einem Zeitpunkt höherer intraaortaler Drücke eintreffen (Safar et al. 2003).

2.1.4. Pulswellenanalyse

Methoden zur Pulswellenanalyse wie die radiale Applanationstonometrie bestimmen zentrale hämodynamische Parameter aus der radialen Pulswelle unter Anwendung einer Transferfunktion (Adji et al. 2011). Ein Tonometer zeichnet die radiale Pulswellenkurve auf, kalibriert sie mit brachial bestimmten Blutdruckwerten und kann aus diesen Vorinformationen den aortalen Druckpuls erstellen (Laurent et al. 2006). Obwohl diese Methode zentrale Parameter nur indirekt bestimmt, erfreut sich das Verfahren weiter Akzeptanz und Verbreitung (Laurent et al. 2006).

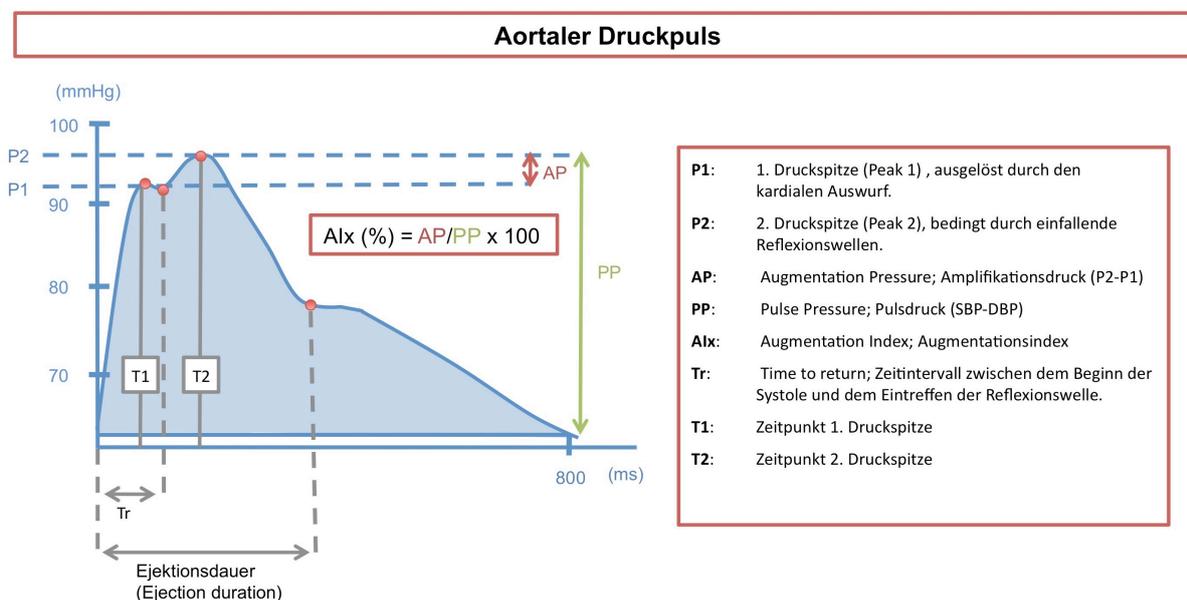


Abbildung 7: Aortaler Augmentationsindex (in Anlehnung an Mortensen et al. 2009).

In der zentralen Blutdruckmessung haben sich neben den bekannten Parametern wie dem systolischen Blutdruck (SBP) und diastolischem Blutdruck (DBP) (siehe Abbildung 4) auch spezielle Indizes, wie der Augmentationsindex (AIx) und der zentrale Pulsdruck (CPP) etabliert. Der AIx beschreibt den Anteil (in %) der Reflexionswelle am Pulsdruck und wurde zuerst im Rahmen einer invasiven Studie zur Herz-Kreislauf-Physiologie angewandt (Murgo et al. 1980). Bei der Betrachtung des aortalen Druckpulses (Abbildung 7) lassen sich zwei Druckgipfel abgrenzen. Der erste Druckgipfel (P1) entsteht durch den Systolenbeginn und die damit verbundene Druckerhöhung, während der zweite (P2) durch die eintreffenden Reflexionswellen verursacht wird (Nichols und Rourke 2005, Williams et al. 2006). Höhe und Zeitpunkt der zweiten Druckspitze sind abhängig von Ausmaß und Ankunftszeitpunkt der Reflexionswellen, die wiederum durch Alter (McEniery et al. 2005, Hashimoto und Ito 2009) und Gefäßpathologien (McEniery et al. 2010) in unterschiedlicher Weise beeinflusst werden. Der Augmentationsdruck (AP) bezeichnet die systolische Druckänderung zwischen P1 und P2, die maßgeblich durch Reflexionswellen verursacht wird (Baulmann et al. 2010). Der Wendepunkt (Pi), an dem die erste in die zweite Druckspitze umschlägt, kennzeichnet das Eintreffen erster Reflexionswellen (Baulmann et al. 2010). Der Augmentationsindex (AIx) - Quotient aus AP und zentralem Pulsdruck (CPP) - ist ein eigenständiger Risikofaktor für Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse (Vlachopoulos et al. 2010b). Der mathematische Zusammenhang zwischen AP und AIx ist so, dass mit dem AP der AIx steigt. Bei jungen Patienten ist der AP oft nicht stark ausgeprägt und kann auch Null- oder Minuswerte annehmen (siehe hierzu: McEniery et al. 2005). Nach O'Rourke et al. (2004) gilt es zwei wichtige Einschränkungen bei der Interpretation des AIx zu beachten. Mit dem AIx kann erstens keine direkte Aussage zur Gefäßsteifigkeit getroffen werden und zweitens ist der Wert durch Veränderungen der Herzfrequenz und Kontraktilität beeinflussbar (O'Rourke et al. 2004). Bei hohen Herzfrequenzen fällt der AIx ab (Wilkinson et al. 2000). Um den Einfluss der Herzfrequenz auf den AIx-Wert rechnerisch zu eliminieren, kann der $AIx@HR75$ verwendet werden. Der $AIx@HR75$ gibt den AIx für eine Frequenz von 75 Schlägen/Minute an. Weicht die tatsächliche Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute bei einer Messung ab, kann der $AIx@HR75$ rechnerisch ermittelt werden. Neben der Höhe der Druckwellen (Y-Koordinate) ist auch ihr Zeitpunkt (X-Koordinate) von Interesse. Es werden die aortale-t1, -t2 und -tr bestimmt. Dabei markieren die drei Werte den Zeitpunkt der ersten und zweiten Druckspitze (t1, t2) und des Wendepunktes zwischen P1 und P2 (tr), der also den Zeitpunkt des Eintreffens erster Reflexionswellen angibt (siehe Abbildung 7) (Mortensen et al. 2009). Hinweise über die Funktion des Herzens liefern der Buckberg-Index (Synonym: SEVR d.h.

subendocardial viability ratio), die kardiale Ejektions- bzw. Auswurf-dauer und die Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt). Der Buckberg-Index steht in Zusammenhang mit der kardialen Sauerstoffversorgung und berechnet sich aus dem Quotienten von diastolischer und systolischer Fläche unter der Kurve (Buckberg et al. 1972). Die maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit gibt Auskunft über die Kontraktionskraft des linken Ventrikels (Morgenstern et al. 1970).

2.2. Transthorakale Echokardiographie

Die Echokardiographie ist ein bildgebendes Verfahren. Sie stellt eine tragende Säule der kardiologischen Diagnostik dar (Böhmeke und Schmidt 2008). Es existieren zwei Verfahren: die transthorakale Echokardiographie (TTE) und die transösophageale Echokardiographie (TEE). Die Echokardiographie basiert auf derselben Technik wie die Sonographie. Schallköpfe mit piezoelektrischen Eigenschaften senden einerseits Schallwellen mit Ultraschallfrequenz aus und können andererseits reflektierte Wellen, d.h. das Wellenecho, wieder empfangen (Böhmeke und Schmidt 2008). Helligkeitsgrad und Struktur der abgebildeten Gewebe hängt mit ihrer Reaktion auf eintreffende Schallwellen zusammen. Das Echo, also die Wellenreflexion entscheidet über die Helligkeit. Vollständig reflektierende Strukturen (z.B. Luft) oder Orte, an denen sich die Schalleitfähigkeit (Impedanz) stark verändert (z.B. Organgrenzen), zeigen sich echoreich, also hell (Delorme und Debus 2005). Echoarme Strukturen erscheinen dunkel. Entweder absorbieren sie den Schall vollständig (Knochen) oder die Schallwellen können frei passieren, ohne im relevanten Maß absorbiert oder reflektiert zu werden (Wasser/Blut) (Delorme und Debus 2005). Die Tiefe einer Struktur ortet das Gerät über die Wellenlaufzeit (Delorme und Debus 2005). Unter der Annahme einer gemittelten Geschwindigkeit können der zurückgelegte Weg und letztendlich auch die Entfernung des Reflexionspunkts bestimmt werden. In der Echokardiographie gibt es zwei verschiedene räumliche Dimensionen zur Bildbetrachtung: eindimensional (M-Mode) oder zweidimensional (B-Mode) (Böhmeke und Schmidt 2008). Die meisten Geräte inkorporieren mehrere Techniken. Neben der Sonographie besteht meist die Möglichkeit des Doppler- oder Farbduplexmodus oder anderer Spezialmodi. Diese technische Erweiterung erlaubt es über die Bildgebung hinaus, auch Schlussfolgerungen zur funktionellen Intaktheit des Herzens zu treffen (Böhmeke und Schmidt 2008).

3. Methoden und Material

Die vorgestellte Studie basiert auf den Daten aus der Marfan-Sprechstunde des Universitären Herzzentrums Hamburg (UHZ). Im Jahr 2007 wurde das Vorhaben einer

Applanationstonometrie bei Patienten mit Marfan-Syndrom durch die Ethikkommission genehmigt. Seitdem erfolgt die Untersuchung bei allen Sprechstundenpatienten, die nach umfassender Aufklärung einwilligen.

Der mit den Jahren entstandene Untersuchungspool wurde gezielt nach Patienten durchsucht, die definierte Studienkriterien erfüllten. Bei den erhobenen Daten dieser retrospektiven Beobachtungsstudie handelt es sich um Sekundärdaten, da die verwendeten Daten nicht unter der Fragestellung der Studie erhoben wurden. Es wurden auch Messungen eingeschlossen, die parallel zur Datenerfassung erhoben wurden. Auch diese Untersuchungen fanden nicht unter der gesonderten Fragestellung der Studie statt, sondern erfolgten weiterhin auf Grundlage des Ethikantrages von 2007 als freiwilliges Angebot im Rahmen der Marfan-Sprechstunde. Aus dem Zeitraum, in dem eigene Messungen durchgeführt wurden, konnten leider nur wenige Messungen in die Studie eingeschlossen werden.

Im Weiteren sollen der allgemeine Ablauf der Sprechstunde sowie das Vorgehen bei der Primärdatengewinnung kurz beschrieben werden. Auch erfolgt die Vorstellung von Studiendesign und -kriterien.

3.1. Die Marfan-Sprechstunde

Das UHZ bietet eine Spezialsprechstunde für Patienten mit Marfan-Syndrom oder dem Marfan-Syndrom ähnelnden Erkrankungen an. Patienten stellen sich entweder zur Verlaufsbeobachtung oder zum Diagnoseausschluss eines Marfan- oder Marfan-ähnlichen Syndroms vor. Hierzu werden die Patienten umfassend und interdisziplinär untersucht. In der Regel besteht das Programm aus folgenden Untersuchungen:

- Augenärztliche und orthopädische Untersuchung.
- Kardiologische Untersuchung (12-Kanal-Ruhe-EKG, Langzeit-EKG (AR12-Gerät; 24 Stunden) und Transthorakrale Echokardiographie).
- Klinische Chemie (Blutentnahme): (Kleines Blutbild, HDL, LDL, Triglyceride, Gesamtcholesterin, TSH, NT-pro-BNP).
- Radiologische Untersuchung: MRT der gesamten Aorta sowie der Wirbelsäule.

Neben den fachärztlichen Untersuchungen besteht außerdem die Möglichkeit der genetischen Diagnostik und der Beurteilung der Gefäßsteifigkeit (PWV-Messung/Pulswellenanalyse). Die Applanationstonometrie wird von Doktoranden/-innen durchgeführt, wobei ein Untersucher über einen längeren Zeitraum die Patienten der Sprechstunde untersucht.

3.2. Studiendesign

Es handelt sich bei der vorgestellten Studie um eine überwiegend retrospektive Beobachtungsstudie. Allerdings ist die seit 2007 durchgeführte Applanationstonometrie zur Erhebung hämodynamischer Parameter bei Marfan-Patienten eine prospektive Studie. Die Zusammenstellung des Studienkollektivs erfolgte mittels der archivierten Messungen zwischen 2007 bis Ende 2011.

Das ursprüngliche Studiendesign des Promotionsvorhabens hatte das folgende Konzept: Es sollten 20 Patienten retrospektiv identifiziert werden, die im Zuge ihrer ambulanten Vorstellung an drei erfolgreichen Pulswellenanalysen teilgenommen hatten und alle Studienkriterien erfüllten. Ferner musste die erste der drei Messungen ohne Dauermedikation (im weiteren Verlauf auch als „No medication“ (NM) bezeichnet) erfolgt sein, die zwei weiteren Folgemessungen jedoch unter unterschiedlicher Dauermedikation und zwar wechselnd zwischen einer Betablockertherapie und einer AT1-Rezeptorblockertherapie. Die zeitliche Reihenfolge beider Medikationsschemata war dabei nicht vorgegeben.

Nach Durchsicht des Archivs, eingehender Recherche der Patientenanamnese zur Überprüfung der Ein/Ausschlusskriterien und der Organisation ergänzender Untersuchungsdaten (TTE/Labor) blieb kein Patient übrig, der alle Anforderungen erfüllte. Daher wurde das Studiendesign modifiziert. Waren zuvor nur verbundene Stichproben mit drei Untersuchungen unter NM/BAB/ARB erlaubt, durften nun auch Patienten eingeschlossen werden, die an weniger Untersuchungen teilgenommen hatten. Aufgenommen wurden jetzt Patienten, die Einschlusskriterien - aber kein Ausschlusskriterium - erfüllten und für die mindestens ein vollständiger Satz an Messdaten (Pulswellenanalyse/PWV, Labor und TTE) unter dokumentierter Betablocker- oder Sartanmedikation verfügbar war. Somit war die Teilnahme mit einer oder auch zwei Untersuchungen möglich. Bei den verbundenen Stichproben mit zwei Untersuchungen ergaben sich demnach drei mögliche Kombinationen ARB/BAB, NM/BAB und NM/ARB. Patienten mit nur einer Untersuchung wurden entweder in die ARB- oder in die BAB-Gruppe gezählt.

3.3. Ein- und Ausschlusskriterien

3.3.1. Einschlusskriterien

Qualifizierend für die Aufzeichnung von Daten war zunächst die Einwilligung zur radialen Pulswellenanalyse und Bestimmung der PWV. Alle zwischen 2006 und März 2011 durchgeführten Messungen wurden retrospektiv auf das Zutreffen definierter Einschlusskriterien geprüft. Eine Aufnahme in die Studie erfolgte bei männlichen und weiblichen Patienten mit einem Mindestalter von 14 Jahren, bei denen die Diagnose Marfan-Syndrom gesichert war (Genetik und/oder Gent-Kriterien). Ferner wurden eine Applanationstonometrie, ein vollständiges TTE und ein Labor mit NT-ProBNP, Glucose und Blutfetten nach Einnahme eines Beta- oder AT1-Rezeptorblockers über mindestens 3 Monate benötigt.

Tabelle 1: Einschlusskriterien
1. Diagnose Marfan-Syndrom
2. Alter \geq 14 Jahre
3. \geq 3 Monate Betablocker- oder Sartantherapie

3.3.2. Ausschlusskriterien

Viele Marfan-Patienten schieden aufgrund kardialer Voroperationen aus. Hierzu zählten Aortenummantelungen, künstliche Herzklappen oder der Teilersatz von Iliakal-/Femoralarterien oder der Aorta. Eine Mitralklappenrekonstruktion führte nicht zum Ausschluss. Selbstverständlich konnte auch eine abweichende Medikation wie die Komedikation mit einem ACE-Inhibitor/Kalziumantagonisten oder die gleichzeitige Einnahme von ARB und BAB zum Ausschluss führen. Um statistische Fehler zu vermeiden, wurden Messungen auch nicht verwendet, wenn sich dokumentierte oder durch den Patienten berichtete Einnahmepausen mit dem Zeitraum der Applanationstonometrie überschneiden. Waren widersprüchliche Angaben dokumentiert, wurde die Aussage des Patienten eingeholt und als maßgeblich gewertet.

Tabelle 2: Ausschlusskriterien
1. Kardiovaskuläre Voroperationen*
2. Aortendiameter >50 mm
3. Komedikation ACEI/ Kalziumantagonisten
4. Gleichzeitige Einnahme von ARB und BAB
ACEI, ACE-Inhibitor, BAB, Betablocker; ARB, AT1-Rezeptorantagonist. *Ausnahme: Mitralklappenrekonstruktion

3.4. Datenerhebung

Teilweise lagen die verwendeten Messungen mehrere Jahre zurück. Die Medikamentenanamnese wurde unter Zuhilfenahme von klinischen Aufzeichnungen und Dokumenten einschließlich der Notizen während der Pulswellenanalyse rekonstruiert. Diese Notizen enthielten wichtige Patientenangaben bezüglich der aktuellen Medikation, eventuellen Vorerkrankungen/-operationen, der Familienanamnese und den kardialen Risikofaktoren (Diabetes Mellitus, Hyperlipidämie, Hypertonus, Nikotinanamnese). Um eine größere Sicherheit bei den retrospektiv ermittelten Angaben für die Medikamentenanamnese zu erhalten, wurden nahezu alle Patienten auch telefonisch zu ihrer Medikation während der Pulswellenanalyse befragt. Ausnahmen erfolgten bei Studienteilnehmern, deren Anamnese hinreichend bekannt war oder bei Patienten, die in der Sprechstunde zugegen waren und die im Rahmen dieses Termins bezüglich ihrer Medikation befragt werden konnten.

Während einer Applanationstonometrie wurden Antropometrische Daten (Alter, Geschlecht, Körpergröße und das aktuelle Gewicht) am Untersuchungstag zur Berechnung von Body Mass Index (BMI) und Body Surface Area (BSA) erfragt.

Durch die Pulswellendiagnostik konnten folgende Parameter bestimmt werden:

1. Systolischer/Diastolischer Druck (SBP, DBP), arterieller Mitteldruck (MAP) und die Pulsdrücke (radial (PPP) und aortal (CPP))
2. A_{Ix}, A_{Ix}@HR75, T₁, T₂, T_r
3. Funktionsparameter: Herzfrequenz, Ejektions-Zeit, Buckberg-Index, dP/dt
4. Pulswellengeschwindigkeit

Neben der Applanationstonometrie wurden auch echokardiographische Parameter durch eine erfahrene Kardiologin erhoben. Hierzu zählten der linksventrikuläre enddiastolische/-systolische Diameter (LV-EDD/ LV-ESD), die diastolische Septumsdicke (IVS_D), die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) sowie der Diameter der Aortenwurzel. Es erfolgte die Berechnung von LV-EDD, LV-ESD und IVS im Verhältnis zur BSA.

Ferner wurden relevante Laborparameter (+/- 1 Tag) für die Studie betrachtet:

1. Blutfettwerte (in mg/dl): LDL, HDL, Triglyceride und Gesamtcholesterin
2. Blutglukosewert (mg/dl)
3. NT-proBNP in ng/l

Außerdem wurden Angaben zu Voroperationen, der klinischen Diagnose und Ergebnisse der genetischen Diagnostik verwendet. Die genetischen Daten lagen bereits vor und mussten für die Studie nicht neu erhoben werden. Die Gewinnung molekulargenetischer Daten erfolgte entsprechend dem bereits publizierten Standardprozedere im UHZ (Rybczynski et al. 2008).

3.5. Transthorakrale Echokardiographie (TTE)

Gerät: IE33 mit dem S5-1 Schallkopf, Hersteller: *Philips*

Die verwendeten TTE Daten wurden nach echokardiographischem Standard (Schiller NB 1989, Roman 1989) in der Marfan-Sprechstunde durch erfahrene Untersucher erhoben. Für die Studie wurden folgende Parameter betrachtet: Linksventrikulärer endsystolischer Diameter (LV-ESD in mm), linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LV-EDD in mm), linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF, in %), diastolische interventrikuläre Septumdicke (IVS in mm) und der Durchmesser (in mm) der Aortenwurzel/Bulbus aortae. Alle Untersuchungen erfolgten nach dem echokardiographischen Untersuchungsstandard am UHZ (Rybczynski et al. 2010, Rybczynski et al. 2011).

3.6. Pulswellendiagnostik

3.6.1. Rechtliche Grundlagen

Die Pulswellendiagnostik umfasst die Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit sowie die Analyse aufgezeichneter Pulswellen. Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg bewilligte am 27.06.2007 den Antrag für die Studie „Pulswellenanalyse/nichtinvasive Gefäßmessung (Applanationstonometrie) bei Patienten mit Marfan-Syndrom“. Der Antrag wird unter der Bearbeitungsnummer 2791 geführt. Voraussetzung für die Aufzeichnung und wissenschaftliche Verwendung der erhobenen Daten war die Einverständniserklärung des Patienten nach zuvor erfolgter Aufklärung über Dauer, Ablauf, Komplikationen und Stellenwert der Untersuchung sowie über Verwendung der Daten.

3.6.2. Eingesetzte Geräte

- Colin CBM 7000, Hersteller: *Colin® Medical Instruments* (Seit 2010: Mediana Tech), San Antonio, U.S.A. (oszillometrische Blutdruckmessung und radiale Applanationstonometrie).
- SphygmoCor, (SCOR 2000) mit der Softwareversion 6.4. inklusive eines SPC-301 Tonometers (Hersteller: *Millar Instruments*, Houston, USA), Hersteller: *PWV-Medical* (Heute: AtCor Medical), Sydney, Australien. (PWV-Messung und PWM-Messung mit auxiliary Input vom CBM 7000).

3.6.3. Blutdruckmessung

Der Patient wurde über die Applanationstonometrie im Liegen aufgeklärt. Im Anschluss an die Einwilligung, d.h. nach circa zehn Minuten, begann die brachiale Blutdruckmessung mit dem CBM-7000, der den brachialen Blutdruck dreimal in Folge (2,5 Minuten Messabstand) bestimmte. Im Intervall zwischen den Messungen fand ein kurzes Patienteninterview statt. Den gemittelten Blutdruck war Grundlage für die Kalibrierung der radialen Pulswelle und die Messung der Pulswellengeschwindigkeit.

3.6.4. Pulswellenanalyse

Die Pulswellenanalyse erfolgte mit einem automatischen Applanationstonometer für die Radialarterie (Abbildung 8). Zuerst wurden eine Unterarmschiene, die Oberarmblutdruckmanschette und das Tonometer (Handgelenksmanschette) angelegt. Nach Aktivierung der Pulswellenanalyse begann das CBM-7000 den Radialispuls zu suchen. Nach Auffinden der radialen Pulswelle konnte der Cuff der Oberarmmanschette abgeschaltet werden und die Untersuchung beginnen. Aufgezeichnete Daten sendete der CBM 7000 über den „auxiliary input“ an das SCOR 2000. Um die Aufzeichnung mit SphygmoCor zu starten, waren weitere Patientenangaben notwendig (Körpergröße, Gewicht und Blutdruck). Anschließend startete das „pulse wave monitoring“. Die Aufzeichnung dauerte insgesamt drei Minuten, wobei alle 30 Sekunden ein „Snapshot“ angefertigt wurde. Von den sechs Messungen wurde die Messung mit dem höchsten Quality-Index (mindestens >80%) verwendet.



**Abbildung 8: Tonometer
Automatisches Radialarterien Tonometer
(CBM 7000) mit Unterarmschiene.**

3.6.5. Messung der Pulswellengeschwindigkeit

Im Anschluss an die Pulswellenaufzeichnung wurde die Pulswellengeschwindigkeit gemessen. Hierzu wurde in das SphygmoCor-Menü „Pulse Wave Velocity“ (PWV) gewechselt. Bevor die Aufzeichnung beginnen konnte, musste ein Dreikanal-EKG angelegt werden. Dann wurde die Strecke (in Millimetern) der Fossa jugularis bis Carotispuls/Femoralpuls mittels eines handelsüblichen Maßbandes bestimmt und folgende Standardeinstellungen getätigt:

- Site A: Carotis, Site B: Femoralis
- „Capure Time“: 30 Sekunden

- PWV-Algorithm: Intersecting Tangents
- „Enable Output“ wurde aktiviert
- Patientenangaben: Gewicht, Körpergröße, Blutdruck und optional ein Operator Kürzel

Nach diesen Vorgaben konnte die Untersuchung beginnen. Nach einer 35 Sekunden dauernden Aufzeichnung der Pulswelle an den zuvor palpieren Punkten über der A. Carotis und der A. femoralis errechnete der SphygmoCor die Pulswellengeschwindigkeit.

3.7. Statistische Analyse der Daten

Für die statistische Auswertung sind folgende Angaben zu beachten:

- Ausgabe der Daten: quantitative Daten werden als Mittelwert (+/- Standardabweichung) angegeben, während bei qualitativen Daten eine Angabe der absoluten sowie der relativen Häufigkeit (Prozent) erfolgt.
- Statistischer Test: T-Test für unverbundene Stichproben (Signifikanzniveau $\alpha = < 0,05$).
- Powerkalkulation: Power=(1- β)=0,80 und $\alpha=0,05$
- Software: SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) für Windows, Release 17.0 (SPSS Inc. 1993 bis 2007, Chicago, Illinois, USA) und GraphPad Prism Version 5.00 für Windows (GraphPad Software, San Diego, California, USA) sowie Microsoft Powerpoint for Mac Version 12.3.3. (Microsoft Corporation, Redmond, USA) Powerkalkulation mit R (freeware von <http://www.r-project.org>) Version 2.15.2 GUI 1.53.

4. Ergebnisse

4.1. Studienkollektiv

Das Studienkollektiv bildeten Patienten der Marfan-Sprechstunde des UHZ, die zwischen Juni 2007 und Dezember 2011 an der Applanationstonometrie teilgenommen hatten. Insgesamt erfüllten 14 Patienten die Studienkriterien. Alle Patienten stammten aus Deutschland. Der jüngste Studienteilnehmer war 14 Jahre, der älteste 44 Jahre alt. Es handelte sich somit um ein relativ junges Studienkollektiv. Tabelle 3 zeigt wichtige demographische und klinische Charakteristika des Studienkollektivs. Es werden drei Gruppen analysiert. Die erste besteht aus den verbundenen Stichproben (ID 1-5), während die anderen beiden Gruppen durch die unverbundenen Stichproben unter BAB-/ARB-Therapie gebildet werden. Die unverbundenen Stichproben sind hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung ausgeglichen. Allerdings war die Geschlechtsverteilung der verbundenen Stichproben nicht repräsentativ, da sich die gesamte Gruppe der Patienten mit mehreren Pulswellenanalysen ausschließlich aus Frauen zusammensetzte. Insgesamt nahmen fünf Männer und neun Frauen an der Studie teil. Von den männlichen Studienteilnehmern befanden sich 3 der fünf Männer (60%) in der ARB-Gruppe und die anderen zwei (40%) zählten zur Gruppe der BAB-Pulswellenanalysen. Größere Gruppeninhomogenitäten bestanden zwischen den unverbundenen Stichproben vornehmlich bezüglich der Merkmale BMI (BAB: 17,8 kg/m²; ARB 21,6 kg/m²), LDL (BAB: 98 mg/dl; ARB: 129 mg/dl) und Gesamtcholesterin (BAB; 172 mg/dl; ARB: 213 mg/dl).

Die Ergebnisse der Erhebung der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigt Tabelle 4. Ein Patient hatte einen kardialen Risikofaktor (ID 12) und zwei Patienten gaben zwei kardiale Risikofaktoren (ID 4 und 11) an. Alle Patienten mit Risikofaktoren zählten zu der unverbundenen Stichprobe unter ARB-Therapie. Anzumerken ist, dass ID 11 zwar hypertone Blutdruckwerte in der Vergangenheit angegeben hatte, jedoch waren die gemessenen Blutdrücke am Untersuchungstag unter Medikation optimal eingestellt. Nicht in der Tabelle 3 enthalten ist die Information, welche Patienten eine Mitralklappenrekonstruktion erhalten hatten. Nur bei (ID 2) war dieser Eingriff erfolgt.

Tabelle 3: Demographische und klinische Charakteristika des Studienkollektivs*

Merkmal	Verbundene Stichprobe		Unverbundene Stichproben					
	(ID 1-5)*		BAB (N=5; ID 5-9)			ARB (N=7; ID 3-4,10-14)		
Alter (Jahre)	30	(14-43)	27	(16-35)		27	(16-44)	
Männer/Frauen (N)	5/0	0% 100%	2/3	40%	60%	3/4	43%	57%
Körpergewicht (kg)	64,4	(55-80)	61	(50,0-70,0)		71	(56-85)	
Körpergröße (m)	1,76	(1,63-1,83)	1,85	(1,74-2,08)		1,82	(1,63-1,96)	
Körperoberfläche (m ²)	1,78	(1,65-1,97)	1,81	(1,67-2,09)		1,89	(1,71-2,15)	
Body mass index (kg/m ²)	20,9	(17,4-27,1)	17,8	(14,6-20,3)		21,6	(16,2-27,1)	
Peripherer systolischer Blutdruck (mmHg)	122	(114-140)	116	(108-126)		123	(114-134)	
Peripherer diastolischer Blutdruck (mmHg)	69	(55-83)	60	(51-72)		66	(55-72)	
Augmentationsindex (%)	21	(2-40)	17	(9-31)		11	(-12-21)	
Gesamtcholesterin (mg/dl)	187	(128-315)	172	(105-229)		213	(175-292)	
High-density lipoprotein "HDL" (mg/dl)	56	(46-67)	60	(46-67)		53	(42-66)	
Low-density lipoprotein "LDL" (mg/dl)	111	(65-223)	98	(51-152)		129	(92-222)	
NT-proBNP (ng/dl)	135,6	(49,1-370,4)	95	(13-199)		60	(13-115)	
Glucose (mg/dl)	94	(65-121)	99	(88-109)		90	(73-101)	
Endsystolischer LV-Diameter/KÖF (mm/m ²)	19,2	(15,8-24,9)	19,3	(15,3-23,4)		17,0	(15,4-18,2)	
Enddiastolischer LV-Diameter/KÖF (mm/m ²)	29,8	(23,9-37,0)	29,4	(25,8-31,8)		27,4	(23,9-31,0)	
Septumdicke/KÖF (mm/m ²)	4,4	(2,4-8,2)	3,0	(2,2-4,5)		3,5	(2,7-4,8)	
LV-Ejektionsfraktion (%)	58	(47-73)	57	(52-62)		56	(52-64)	

Quantitative Merkmale: Mittelwert und Range; Qualitative Merkmale absolute und prozentuale Häufigkeit; LV, Linker Ventrikel; N, Anzahl; KÖF, Körperoberfläche; NT-proBNP, N-terminales Prohormon des "Brain Natriuretic Peptide". * Die Berechnung des Gruppenmittelwertes der verbundenen Stichproben (ID 1-5) erfolgte aus den Ergebnissen aller 10 (5 Patienten x 2 Untersuchungen) Untersuchungen der Patienten.

Tabelle 4: Kardiale Risikofaktoren

N=14	Hypertonus	Diabetes	Raucher	Hyperlipidämie
Häufigkeit/ ID	1/ID 11* ²	1/ ID 4* ¹	2/ ID 11, 12	1/ ID 4* ¹
Prozentuale Häufigkeit	7%	7%	14%	7%

*¹ Medikamentös eingestellt.

4.2. Ergebnisse der verbundenen Stichproben

Bei fünf weiblichen Patienten waren mehrere Messungen archiviert worden. Für keine dieser Patientinnen waren allerdings drei komplette Datensätze zu den im ursprünglichen Studiendesign erklärten Zeitpunkten „No Medication“ (NM)/ARB/BAB verfügbar. Es bildeten sich zwei Untergruppen. Patienten mit einer Untersuchung unter Betablockerdauermedikation und einer weiteren Untersuchung mit einem ARB (ID 1-2) und Patienten mit einer Untersuchung vor Beginn einer medikamentösen Therapie und einer weiteren Untersuchung unter Therapie mit entweder einem ARB oder BAB (ID 3-5). Der Vergleich der beiden Medikamentenregime BAB/ARB zwischen ID 1 und 2 zeigte bei ID 2 eine Diameterabnahme (von 40 mm auf 38 mm) unter Wechsel auf den ARB. Interessanterweise blieb der Bulbusdiameter bei ID 1 durch den Wechsel der Medikation unbeeinträchtigt. Bei der Herzfrequenz gab es unterschiedliche Veränderungen. Erwähnenswert ist der sprunghafte Frequenzabfall nach Beginn der Betablockertherapie bei ID 1 (ARB: 102 S/M; BAB: 78 S/M). Der zentrale Pulsdruck fiel bei ID 1 und 2 nach dem Wechsel auf einen ARB ab (BAB: 38/37 mmHg; ARB: 34/33 mmHg). Überraschenderweise ist bei beiden Patientinnen die dP/dt während der ARB-Therapie (682/610 mmHg/s) niedriger als unter Gabe eines BAB (818/768 mmHg/s). Der AIx@HR75 ist unter ARB-Therapie (beide 23%) höher als unter Medikation mit einem BAB (18/17%). Bei ID 2 war die PWV zum Zeitpunkt der Betablockertherapie 1m/s niedriger als mit der ARB-Therapie.

Der Vergleich der Messungen von ID 3-5 gibt Hinweise für die Veränderung der hämodynamischen Parameter nach Beginn einer aortoprotektiven Medikation. Der zentrale Pulsdruck stieg bei ID 5 - der Patientin mit Betablocker - um 13% an. Bei den beiden Patientinnen mit ARB-Therapie war seine Veränderung nicht uniform. Bei ID 3 stieg der CPP (NM: 31; ARB: 42 mmHg) und bei ID 4 (NM:48 mmHg; ARB: 43 mmHg) fiel er nach Medikamentengabe ab. Auch der Augmentationsindex (AIx@HR75) sank bei ID 4 in der Messung unter ARB-Gabe (NM: 42%; ARB: 28%), während bei ID 3 ein Anstieg unter

Medikation erfolgte (NM: -6 mmHg; ARB: 5 mmHg). Bei ID 5 sank der AIX@HR75 nach Beginn der Betablockertherapie geringfügig (NM: 27%; BAB:22%). Die dP/dt stieg nach ARB-Gabe (NM: 816/835 mmHg/s; ARB: 1333/1328 mmHg/s) an. Doch auch bei ID 5 stieg die bereits niedrige dP/dt geringfügig (NM: 702 mmHg/s; BAB: 777 mmHg/s) nach Einstellung auf einen BAB an. Die Variable PWV veränderte sich mit Medikationsbeginn unerwartet. Vor Beginn einer Medikation lag der Gruppenmittelwert (ID 3-5) bei 6,83 m/s, während er unter Medikation auf 7,17 m/s anstieg.

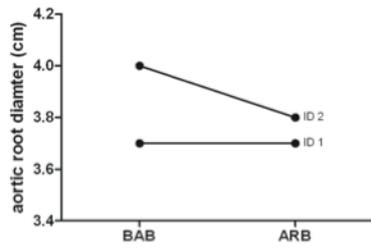
Die wichtigste Beobachtung betrifft den Aortendurchmesser. Dieser verringerte sich in allen drei Fällen nach Beginn einer aortoprotektiven Medikation im Vergleich zu vorher (ID 3-5). Bei ID 3 hat eine Abnahme von 36 mm auf 29 mm, bei ID 4 von 32 mm auf 30 mm und bei ID 5 von 40 mm auf 35 mm stattgefunden.

Tabelle 5: Ergebnisse der verbundenen Stichproben

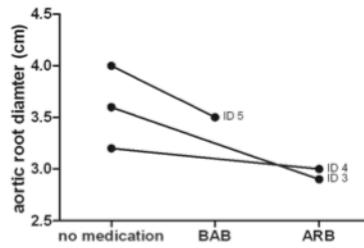
I D	Med.	Alter/ Sexus	ARD (mm)	LV- EF (%)	HF (S/M)	Rad. dP/dt (mmHg/s)	CPP (mmHg)	AIX@ HR75 (%)	PWV (m/s)
1	ARB	31/w	37	69	102	682	34	23	6.7
	BAB	32	37	73	78	818	38	18	7
2	BAB	25/w	40	47	76	768	37	17	5.5
	ARB	25	38	47	66	610	33	23	6.5
3	NM	14/w	36	47	57	816	31	-6	6
	ARB	16	29	64	53	1333	42	5	5.9
4	NM	43/w	32	53	79	835	48	42	7.5
	ARB	44	30	57	89	1328	43	28	7.9
5	NM	34/w	40	67	65	702	33	27	7
	BAB	35	35	59	54	777	46	22	7.7

Messungen einer ID sind gemäß der zeitlichen Reihenfolge angeordnet (ältere Messung zuerst);

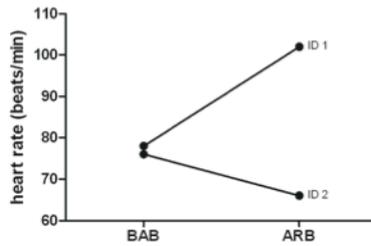
Med., Medikation zum Zeitpunkt der Messung; ARD, Bulbusdurchmesser; HF, Herzfrequenz in Schlägen/min; Rad dP/dt, radiale dP/dt; CPP, zentraler Pulsdruck; AIX@HR75, Augmentationsindex auf eine HF von 75 S/min berechnet; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; BAB, Betablocker; ARB, AT1-Rezeptorantagonisten; NM, No Medikation (keine Einnahme eines Betablockers oder AT1-Rezeptor-Antagonisten).



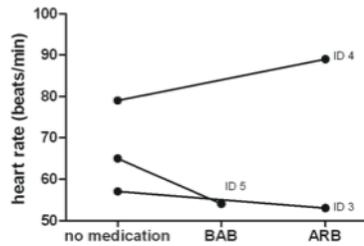
①



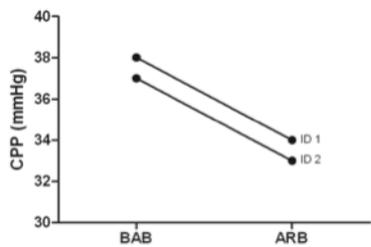
②



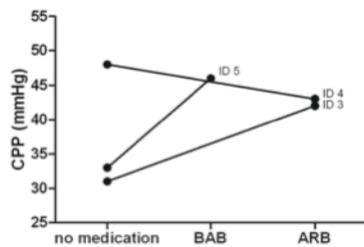
③



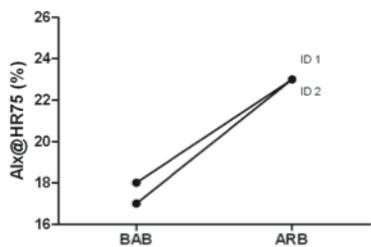
④



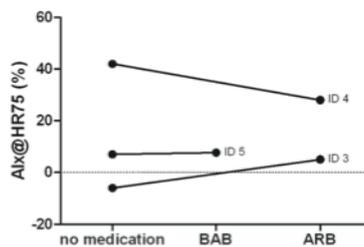
⑤



⑥



⑦



⑧

Abbildung 9: Grafische Darstellung der Ergebnisse der verbundenen Stichproben

Die Koordinatensysteme (Nummer 1-8) stellen die Ergebnisse für die Variablen Aortenwurzelgröße (Nr. 1,2), Herzfrequenz (Nr. 3,4), CPP (Nr. 5,6) und AIX@HR75 (Nr. 7,8) für ID 1-2 (linke Seite) sowie ID 3-5 (rechte Seite) grafisch dar. Die Steigung der Geraden drückt dabei die Veränderung unter Medikationswechsel (NM/BAB/ARB) aus (negative Steigung → Verkleinerung des Wertes und positive Steigung → Zunahme des Wertes).

4.3. Ergebnisse der unverbundenen Stichproben

Von den 14 Patienten hatten sich neun Patienten nur für eine Untersuchung entweder unter einer Betablocker- oder einer Sartantherapie vorgestellt. Die Stichprobengröße konnte durch Einbeziehung der Untersuchung zum Zeitpunkt einer Medikation von ID 1-5 vergrößert werden. Die verbundenen Stichproben für BAB/ARB von ID 1-2 wurden jedoch nur bei der deskriptiven Statistik mitbetrachtet. Daher zeigt Abbildung 10 eine Anzahl von N=7 für die BAB-Gruppe und N=9 für die ARB-Gruppe an, während in der statistischen Auswertung (Tabelle 8) die Anzahl (N) beider Gruppen um zwei geringer ist. Insgesamt wurden fünf Datensätze von Patienten mit Betablockermedikation und sieben mit Sartanmedikation im den T-Test für unverbundene Stichproben ausgewertet. Es wurden folgende Variablen in der Abbildung und beim Mittelwertsvergleich betrachtet: Bulbusdurchmesser, Ejektionsfraktion, NT-proBNP-Wert sowie die zentralen Parameter der Pulswellenanalyse (PWV, CPP, AIX@HR75). Beide Gruppen hatten im Mittel eine vergleichbare kardiale Pumpfunktion (LV-EF) und wiesen auch einen ähnlich großen Diameter des Aortenbulbus auf. Bei den Betablockerpatienten betrug der ARD 37 mm (+/- 5,2) und die LV-EF 57 % (+/-4,6). Für die Gruppe der Patienten mit Sartaneinnahme ergab sich ein ARD von 36 mm (+/- 6,0) und eine LV-EF von 56 % (+/- 4,0). Beim NT-proBNP hatte die Gruppe der Betablockerpatienten einen höheren Mittelwert als die ARB-Gruppe (95 ng/ml (+/- 88,2 ng/ml)/60 ng/ml (+/-43,0 ng/ml) ARB/BAB; p=0,38).

Eine relativ geringe Streubreite lag bei der Pulswellengeschwindigkeit vor. Bei Therapie mit einem BAB betrug der Mittelwert für die PWV 6,2 m/s (+/-0,9 m/s) und bei der Sartangruppe errechnete sich ein Mittelwert von 7,7 m/s (+/-1,3 m/s). Der Unterschied verfehlte nur knapp das Signifikanzniveau von <0,05 (p=0,05). Der Mittelwert des AIX@HR75 betrug bei der Gruppe mit Betablocker 7,6% (+/- 9,9%) und bei Patienten mit ARB 6,4% (+/- 14,9%). Leider wiesen die Werte eine hohe Streubreite auf (Range: -5-22 BAB/-22-28 ARB) und waren nicht signifikant (p=0,88). Für den CPP ergaben sich folgende Werte: 40,0 mmHg (+/- 5,8 mmHg) in der BAB-Gruppe und 37,6 mmHg (+/-5,2 mmHg) in der ARB-Gruppe (p=0,47). Unter Betablockade war die Druckanstiegsgeschwindigkeit dP/dt im Mittel zwar niedriger (815 mmHg/s) als unter Therapie mit einem Sartan (1045 mmHg/s), dennoch konnte die Signifikanzschwelle nicht erreicht werden (p=0,12). Auch wurde unter Betablockade im Mittel eine geringere Herzfrequenz erzielt (56 S/M BAB zu 66 S/M ARB; p=0,15).

Tabelle 6: Ergebnisse der unverbundenen Stichproben

ID	Alter/ Sexus	ARD (mm)	LV-EF (%)	HF	NT-proBNP (ng/ml)	Rad. dP/dt (mmHg/s)	CPP (mmHg)	AIx@ HR75(%)	PWV (m/s)
Einzelmessungen mit einem Betablocker									
1	32/w	37	73	78	111,1	818	38	18	7
2	25/w	40	47	76	370,4	768	37	17	5,5
5	35/w	35	59	54	198,8	777	46	22	7,7
6	16/m	31	52	67	45,79	729	33	8	5,5
7	30/w	43	62	54	182,3	1200	45	3	5,6
8	20/m	34	59	47	12,81	727	41	-5	6,3
9	34/w	42	52	56	35,15	644	35	10	5,8
Einzelmessungen mit einem AT1-Rezeptorantagonisten									
1	31/w	37	69	102	72,18	682	34	23	6,7
2	25/w	38	47	66	167,7	610	33	23	6,5
3	16/w	29	64	53	114,5	1333	42	5	5,9
4	44/w	30	57	89	74,73	1328	43	28	7,9
10	26/m	44	52	61	22,47	896	34	10	7,7
11	35/w	30	57	77	113	720	30	4	10,1
12	28/m	39	58	63	12,93	922	42	8	8
13	19/w	36	53	63	60,91	966	39	12	7,5
14	24/m	41	54	54	21,57	1150	33	-22	6,6

ARD, Bulbusdurchmesser; HF, Herzfrequenz in Schlägen/min; Rad dP/dt, radiale dP/dt (Druckanstieg); CPP, zentraler Pulsdruck; AIx@HR75, Augmentationsindex auf eine HF von 75 S/min berechnet; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; LV-EF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP, N-terminales Prohormon des "Brain Natriuretic Peptide".

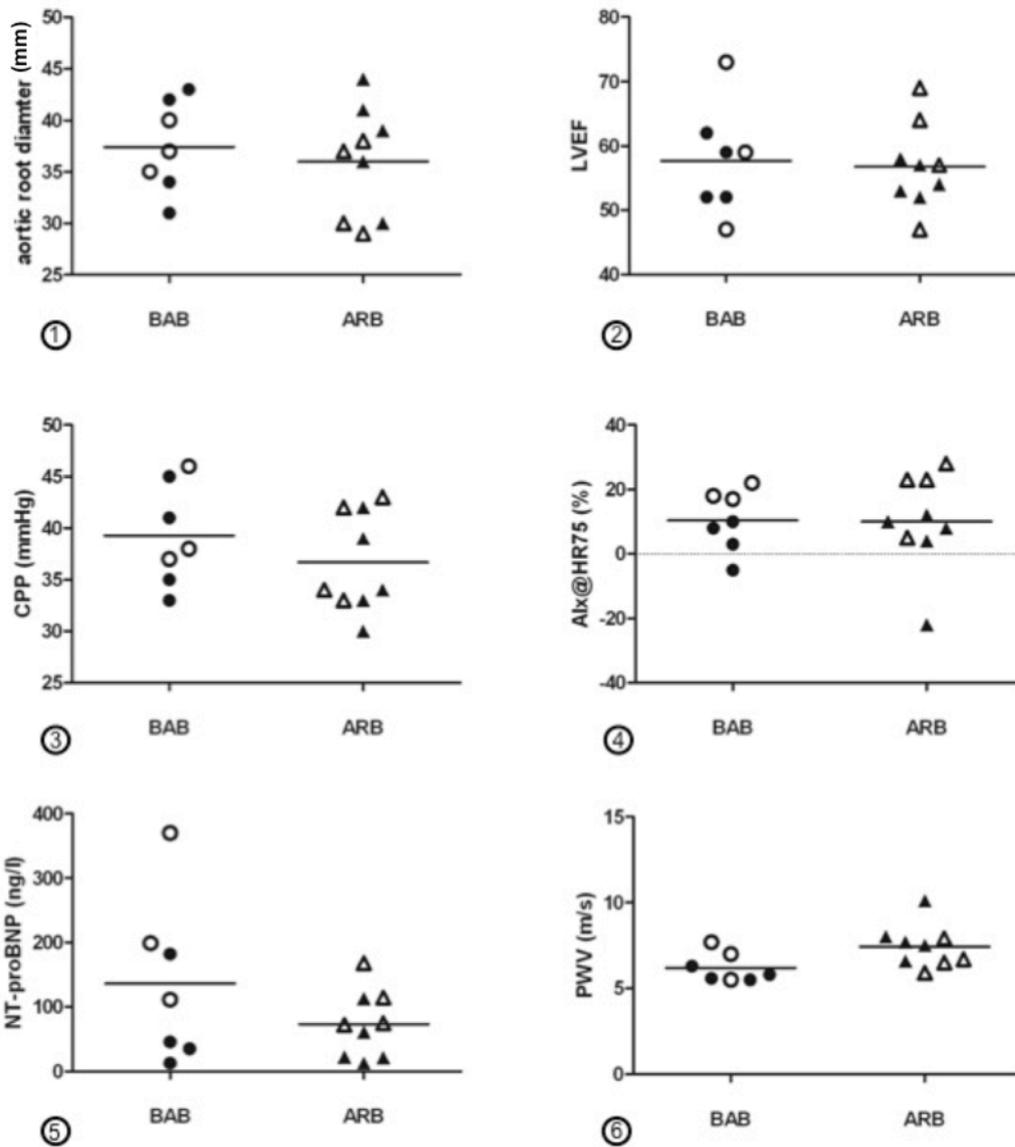


Abbildung 10: Grafische Darstellung der Ergebnisse der unverbundenen Stichprobe

Die Graphen mit den Nummern 1-6 stellen die Ergebnisse der Betablocker-Gruppe (Kreise), der AT1-Rezeptorantagonisten-Gruppe (Dreiecke) auf der X-Achse gegenüber. Nicht ausgefüllte Dreiecke (Δ)/Kreise(\circ) kennzeichnen die Werte der verbundenen Stichproben (ID 1-5). Auf der Y-Achse sind Untersuchten Parameter aufgetragen (Aortenbulbusdurchmesser, LV-EF, CPP, Aix@HR75 und NT-proBNP sowie die PWV. Der waagerechte Strich markiert den Mittelwert der Stichprobe.

Tabelle 7: Deskriptive Gruppenstatistik BAB/ ARB

	Medikament	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
ARD (mm)	Betablocker	5	37,00	5,244	2,345
	Sartan	7	35,57	6,024	2,277
LV-EF (%)	Betablocker	5	56,80	4,550	2,035
	Sartan	7	56,43	4,036	1,525
Herzfrequenz pro Minute	Betablocker	5	55,60	7,232	3,234
	Sartan	7	65,71	12,945	4,893
NT-proBNP (ng/ml)	Betablocker	5	94,9700	88,25328	39,46807
	Sartan	7	60,0157	43,00775	16,25540
Rad. dP/dt (mmHg/s)	Betablocker	5	815,40	220,255	98,501
	Sartan	7	1045,00	232,111	87,730
CPP (mmHg)	Betablocker	5	40,00	5,831	2,608
	Sartan	7	37,57	5,192	1,962
Alx@HR75 (%)	Betablocker	5	7,60	9,915	4,434
	Sartan	7	6,43	14,876	5,622
PWV (m/s)	Betablocker	5	6,1800	,90388	,40423
	Sartan	7	7,6714	1,31493	,49700

ARD, Bulbusdurchmesser; HF, Herzfrequenz in Schlägen/min; Rad dP/dt, radiale dP/dt (Druckanstieg); CPP, zentraler Pulsdruck; Alx@HR75, Augmentationsindex auf eine HF von 75 S/min berechnet; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; LV-EF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NT-proBNP, N-terminales Prohormon des "Brain Natriuretic Peptide"

Tabelle 8: T-Test für die Mittelwertgleichheit von unabhängigen Stichproben

Variable	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95%-Konfidenz- intervall der Differenz		Power- kalkulation*
				Untere	Obere	
ARD in mm	0,679	1,429	3,352	-6,040	8,897	1037
LV-EF in %	0,884	0,371	2,488	-5,172	5,915	8473
HF pro Minute	0,148	-10,114	6,453	-24,493	4,264	78
NT-proBNP in ng/ml	0,380	34,95429	38,06126	-49,85149	119,7600 6	224
Rad. dP/dt in mmHg/s	0,115	-229,600	133,177	-526,337	67,137	64
CPP in mmHg	0,465	2,429	3,195	-4,690	9,547	327
AIx@HR75	0,882	1,171	7,681	-15,944	18,286	8106
PWV in m/s	0,054	-1,49143	,68391	-3,01528	,03242	41

LV-EF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; HF, Herzfrequenz in Schlägen/min; Rad dP/dt, radiale dP/dt (Druckanstieg); CPP, zentraler Pulsdruck; AIx@HR75, Augmentationsindex auf eine HF von 75 S/min berechnet; PWV, Pulswellengeschwindigkeit; *1-β=0,80

4.4. Merkmale der Medikation

Die Medikation der Studienteilnehmer ist für die spätere Diskussion von Bedeutung. Es kamen drei unterschiedliche Betablocker zum Einsatz: Bisoprolol (Absolute Häufigkeit (AH): 4, prozentuale Häufigkeit (PH) 57%), Metoprolol (AH: 2, PH 29%) und Carvedilol (AH: 1, PH 14%). Davon erhielten drei Patienten eine kleinere Dosis als es in der Hypertonustherapie üblich ist (Referenzwerte der Hersteller für die Dosis bei Marfan-Patienten waren nicht verfügbar). In der Gruppe der Sartane war die Therapie entweder mit Losartan (AH: 5, PH: 56%) oder Valsartan (AH: 4, PH: 44%) erfolgt. Auch hier war eine Steigerung auf die empfohlene Dosis bei drei Patienten nicht möglich. Damit betrug die prozentuale Häufigkeit für eine unterdosierte Therapie - gemessen an den empfohlenen Dosen für Hypertoniker (Brunner et al. 2013) - 43% (Betablocker)/33% (Sartan). In puncto Einnahmedauer gab es große Unterschiede zwischen den Patienten. Fünf Patienten nahmen ihr Medikament seit

weniger als zwölf Monaten, wobei die kürzeste Einnahmedauer fünf Monate betrug. Im Vergleich dazu hatten andere Patienten (ID 8 und 2) seit ihrer Jugend (>120 Monate) ihr Medikament eingenommen. Dies führt zu einer Besonderheit. Bei manchen Marfan-Patienten variierten Präparat und Dosis im Verlauf der Jahre. Tabelle 9 berücksichtigt ausschließlich die aktuelle und zum Zeitpunkt der Untersuchung mindestens drei Monaten angewandte Medikation. Hingegen bezieht sich die Angabe zur Einnahmedauer auf die Gesamteinnahmedauer der Medikamentengruppe BAB/ARB ohne Berücksichtigung eines Präparatewechsels. Von großer Bedeutung ist die Einnahmedauer für die Patienten ID 3-5. ID 3-5 nahmen in der gesamten Zeit zwischen erster Untersuchung ohne Medikament bis zur letzten Untersuchung unter Medikation dasselbe Präparat ein. Somit erhielten (ID 3-5) die entsprechende Medikation bereits seit mindestens 11 Monaten (11,12 und 17 Monate).

Tabelle 9: Substanz, Dosis und Einnahmedauer

ID	Alter/ Geschlecht	Medikation	Substanz	Erhaltene	Empfohlene	Einnahmedauer
				Dosis (mg)	Dosis* ¹ (mg)	(Monate)* ²
8	20/M	Bisoprolol		10	5	134
5	35/F			5	5	17
7	30/F			5	5	47
1	31/F			1,25	5	9
9	34/F					
9	34/F	Carvedilol		12,5	25	20
2	25/F	Losartan		50	50	7
4	43/F			50	50	12
11	35/F			50	50	34
12	28/M			50	50	5
13	19/F			25	50	16
2	25/F					
2	25/F	Metoprolol		50	50	145
6	16/M			32	50	43
14	24/M	Valsartan		80	80	61
10	26/M			80	80	19
1	31/F			40	80	6
3	14/F			40	80	11

*Empfohlene Dosis der Roten Liste online (Brunner et al. 2013) für Hypertonuspatienten*²

Gesamteinnahmedauer eines Betablockers oder AT1-Rezeptorblockers

Tabelle 10: Häufigkeitsangabe für das Merkmal Medikament

Medikament	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit	prozentuale Häufigkeit (%)
Betablocker (n=7)			
Bisoprolol	4	0,57	57
Metoprolol	2	0,29	29
Carvedilol	1	0,14	14
AT1-Rezeptorantagonisten (n=9)			
Losartan	5	0,56	56
Valsartan	4	0,44	44

5. Diskussion

Für die Interpretation der Studienergebnisse sind einige Einschränkungen zu berücksichtigen. Da es sich nicht um eine repräsentative Stichprobe handelt und auch keine statistische Signifikanz erreicht wurde, ist jeder diskutierte Unterschied ohne klinische Bedeutung. Bei jedem Ergebnis könnte es sich nämlich auch um eine zufällige Beobachtung im Rahmen der Normalverteilung handeln. Die Diskussion der Unterschiede hat daher einen hypothetischen Charakter. Allerdings bestätigt das Vorliegen nicht signifikanter Unterschiede keinesfalls die Nullhypothese, sondern bedeutet nur, dass diese nicht verworfen werden kann.

5.1. Vergleich der Studienergebnisse mit der Literatur

Es gibt nur wenige Studien, die sich mit der Beeinflussung hämodynamischer Variablen durch Betablocker oder AT1-Rezeptorantagonisten beim Marfan-Syndrom beschäftigen. Hingegen existieren etliche Arbeiten auf dem Gebiet Hypertonusforschung. Beide Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems sind völlig unterschiedlicher Natur. Trotzdem könnten hinsichtlich der hämodynamischen Effekte der Medikamente Parallelen bestehen, zumal der Nutzen des Betablockers beim Marfan-Syndrom primär mit seinen hämodynamischen Wirkungen begründet wird (Judge und Dietz 2008). Da bisher noch keine repräsentativen Studien für Marfan-Patienten mit einer entsprechenden Fragestellung durchgeführt worden sind, wird in der Diskussion der Ergebnisse der vorgestellten Studie häufig auch auf Beispiele aus der Hypertonusforschung zurückgegriffen.

Die Diskussion beginnt mit der Einführung von Durchschnittswerten für A_{Ix}, CPP und PWV bei gesunden Probanden und wendet sich dann der Veränderung hämodynamischer Variablen unter dem Einfluss des Marfan-Syndroms zu. Im Anschluss werden die in dieser Studie beobachteten Tendenzen in Kontext mit den Literaturergebnissen gesetzt. Die Diskussion endet mit der Studienkritik und dem Fazit bezüglich der klinischen Relevanz.

5.1.1. Normwerte in der Pulswellendiagnostik

Der Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) (McEniery et al. 2005) hat sich unter anderem mit der Erforschung der Altersabhängigkeit hämodynamischer Parameter beschäftigt. Hierzu wurden die Normwerte von ca. 4000 Personen ohne relevante Vorerkrankungen erhoben. Die vorgestellten Durchschnittswerte von McEniery et al. können als Näherungswerte für altersabhängige Normwerte angesehen werden. Der Vergleich mit den Werten der Marfan-Patienten ist sinnvoll. Hierdurch kann nämlich besser beurteilt werden, inwieweit die Ergebnisse von dem Normalkollektiv abweichen. Für einen besseren Überblick finden sich in Tabelle 11 nur die Werte der Variablen CPP und A_{Ix} für die relevanten Altersgruppen. Leider wurde die Pulswellengeschwindigkeit nur in Form einer Grafik veröffentlicht. Hier betrug die PWV von 20- bis 30-jährigen ca. 6 m/s (McEniery et al. 2005). In der weiteren Diskussion wird auf die Normwerte Bezug genommen.

Tabelle 11: Durchschnittswerte für A_{Ix} und CPP nach McEniery et al. (2005)			
Alter (Jahre)		CPP (mmHg)	A _{Ix} (%)
< 20	m	29 +/-5	-2 +/- 8
	w	25 +/-6	5 +/- 10
20-29	m	30 +/-6	2 +/-11
	w	27 +/-7	9 +/-14
30-39	m	31 +/-6	12 +/-13
	w	30 +/-8	20 +/- 12
40-49	m	34 +/-6	19 +/-10
	w	33 +/-8	28 +/-10

CPP, zentraler Pulsdruck; A_{Ix}, Augmentationsindex; PWV, Pulswellengeschwindigkeit;

5.1.2. Beeinflussung hämodynamischer Variablen beim Marfan-Syndrom

Die Datenlage zur Beeinflussung der hämodynamischen Variablen durch das Marfan-Syndrom ist nicht ausreichend, um definitive Aussagen zu den einzelnen Parametern geben zu können. Vielen Studien beschrieben eine erhöhte Gefäßsteifigkeit beim Marfan-Syndrom (Hirata et al. 1991, Jeremy et al. 1994, Sonesson et al. 1994, Baumgartner et al. 2005). Auch wird ein gesteigerter A_{Ix} diskutiert (Payne et al. 2007, Brillì et al. 2008). Allerdings gibt es auch Studien (Segers et al. 2006), die keinen relevanten Unterschied zur Normalbevölkerung

im Bezug auf den Aix nachweisen konnten. Viele Studien beschrieben auch eine Elevation der PWV (Hirata et al. 1991, Jeremy et al. 1994, Groenink et al. 1998, Groenink et al. 2001, Eichhorn et al. 2007). Hierbei ist zu beachten, dass Unterschiede in der Methodik bestehen, da in letzteren Studien keine Applanationstonometrie Anwendung fand. In der einzigen Studie, die ein Tonometer einsetzte, war die PWV-Erhöhung nicht signifikant (Payne et al. 2007). Allerdings könnte die fehlende Signifikanz auch auf die geringe Stichprobengröße dieser Studie zurückzuführen sein. Als Risikomarker für einen Progress der Aortendilatation stehen neben klassischen Parametern wie dem Aortendurchmesser oder Alter auch Aix und CPP zur Diskussion (Jondeau et al. 1999, Mortensen et al. 2009).

Wenige aussagekräftige Studien existieren zur Medikamentenwirkung auf die Hämodynamik bei Marfan-Patienten. Eine invasive Studie an 9 Marfan-Patienten konstatierte, die beim Marfan-Syndrom generell erhöhte Pulswellenreflexion werde durch Betablocker verstärkt (Yin et al. 1989). Demgegenüber senke die Nitroprussidgabe die Reflektion auf einen Normwert (Yin et al. 1989). In einer anderen Studie wurde festgestellt, dass sich bei 17 Marfan-Patienten unter Betablockermedikation die PWV, der Aortendiameter und der TGF-Beta-Level bei zusätzlicher Gabe eines ACE-Inhibitors reduziert hätten und die Systemische Arterielle Compliance (SAC) gleichzeitig angestiegen sei (Ahimastos et al. 2007). Hingegen kam eine Cross-Over-Studie an 14 Marfan-Patienten mit Atenolol versus Perindopril versus Verapamil zu dem Ergebnis, dass sich die Wirkungen dieser Medikamente auf die Parameter Aix, PWV und CPP nicht signifikant unterschieden (Williams et al. 2012).

5.1.3. Diskussion der Einzelfallbeobachtungen der verbundenen Stichprobe

Die beiden Patientinnen mit wechselnder Medikation reagierten unterschiedlich auf die Medikamente. Bei ID 2 reduzierte sich der Diameter des Aortenbulbus um 2 mm nach dem Umstieg von einem BAB (Metoprolol 50 mg) auf einen ARB (Losartan 50 mg). Demgegenüber blieb bei ID 1 der Diameter unverändert nach dem Umstieg von Valsartan 40 mg auf Bisoprolol 1,25 mg. Grundsätzlich ist der konstante Aortendiameter bei ID 1 nach 9 Monaten (zeitlicher Abstand der Untersuchungstage) als Erfolg zu werten. Für die stärkere Diameterreduktion bei ID 2 wären theoretisch mehrere Argumente denkbar. Maßgeblich hierfür könnten individuelle Unterschiede der Person und/oder Unterschiede in der Substanzgruppe und/oder Dosis sein.

Die Annahme eines Bias durch unterschiedliche Präparate der Substanzgruppen BAB/ARB kann wegen der Stichprobengröße nicht überprüft werden. Die Untergruppen wären zu klein für eine sinnvolle Analyse. Eine unterschiedliche Wirkung verschiedener Vertreter einer

Medikamentenklasse wird in der Hypertonusforschung z.B. für Betablocker diskutiert. Wenn auch viele Vergleichsstudien den unterschiedlichen Betablockern eine gleichwertige Senkung des brachialen Blutdrucks und der Herzfrequenz bescheinigen (Mahmud et al. 2008, Shah et al. 2011, Kampus et al. 2011), so könnte doch vermutet werden, dass vasoaktive Betablocker einen günstigeren Effekt auf zentrale hämodynamische Variablen haben als Präparate ohne diese Zusatzwirkung (Kampus et al. 2011, Mahmud et al. 2008). Das erlaubt zunächst die Hypothese, dass unterschiedliche Präparate ein und derselben Substanzklasse auch bei Marfan-Patienten unterschiedliche Effekte auf die Hämodynamik haben, was allerdings noch nicht in einer größeren Studie untersucht wurde. Entsprechendes könnte auch für die Wirkung unterschiedlicher Dosen gelten. So könnte im Fall von ID 1 und 2 die unterschiedliche ARB-Dosis (Valsartan 40 mg vs. Losartan 50 mg) erklären, dass es in einem Fall nicht zu einer Bulbusdiameterreduktion kam. In den aktuell laufenden, größeren Studien, beträgt die verabreichte Dosis Losartan 50-100 mg (Lacro et al. 2007, Radonic et al. 2010, Forteza et al. 2011, Möberg et al. 2011). Die Äquivalenzdosis von 100 mg Losartan entspricht dabei 160 mg Valsartan (Dominiak und Häuser 2003). Andererseits gibt es keine Dosisfindungsstudien für die Anwendung von Antihypertensiva speziell beim Marfan-Syndrom und auch in der „Roten Liste“ sucht man vergeblich nach einer Dosisangabe für die Therapie des Marfan-Syndroms (Brunner et al.). Insofern beruht die Dosisfindung weniger auf evidenzbasierter Medizin, als auf klinischen Erfahrungswerten.

Bei Patienten mit arteriellem Hypertonus konnte eine ARB-Therapie den CPP signifikant stärker senken als eine Betablockerdauermedikation (Dhakam et al. 2006). Atenolol senkte in der Explorstudie-Studie, auch in Kombination mit Amlodipin, zentrale hämodynamische Parameter bei hypertensiven Patienten weniger effektiv als Valsartan-Amlodipin (Boutouyrie et al. 2010). Der Abfall des CPP bei ID 1 und 2 während der ARB-Therapie wäre unter diesem Gesichtspunkt vereinbar mit den Studienergebnissen der Hypertonusforschung. Am Rand soll kurz der erhöhte NT-proBNP-Wert von >200 ng/ml bei ID 2 diskutiert werden. Möglicherweise ist die Erhöhung durch den Zustand nach Mitralklappenrekonstruktion bedingt.

Bei der Betrachtung von ID 3-5 sollen ausgewählte Beobachtungen besprochen werden. Prima facie erscheint bei ID 3 sowohl der CPP-Anstieg nach Beginn der medikamentösen Ersttherapie mit Valsartan 40 mg von 31 auf 42 mmHg als auch die Höhe des Wertes überraschend. Der Durchschnittswert bei weiblichen Patienten unter dem zwanzigsten Lebensjahr beträgt 25 +/-6 mmHg für den CPP (McEniery et al. 2010). Teilweise erklärt die niedrige Herzfrequenz (ARB 53 S/M; NM 57 S/M) die erhöhten Werte. Williams et al.

veröffentlichten eine Analyse der CAFE-Studien-Daten mit der Fragestellung, welche Beziehung zwischen Herzfrequenz und zentralen hämodynamischen Parametern besteht (Williams und Lacy 2009). Dabei fanden Williams und Lacy (2009, S.708) heraus, dass sich die Herzfrequenz umgekehrt proportional zu CPP und aortalem Blutdruck verhält und dass beide Parameter um ca. 3 mmHg steigen, wenn sich die Herzfrequenz um 10 S/M reduziert. Da ID 3 auch vorher eine sehr niedrige Herzfrequenz hatte, lässt sich die Differenz von 11 mmHg nicht allein durch den Abfall der Herzfrequenz um 4 S/M erklären. Als weiterer Faktor für den CPP-Anstieg kommt neben der Herzfrequenz ein veränderter brachialer Blutdruck in Betracht (Williams und Lacy 2009). Dieser betrug unter NM 118/ 65 mmHg und während der Untersuchung zum Zeitpunkt der ARB-Therapie 118/55 mmHg. Der Abfall des Diastolikums erhöht den Pulsdruck. Zusammengefasst könnte bei ID 3 der hohe Ausgangswert des CPP Konsequenz der niedrigen Herzfrequenz und der folgende Anstieg dieses Wertes unter ARB-Therapie Resultat der erweiterten Blutdruckamplitude sein. Bemerkenswert bei ID 3 ist die Verbesserung der LV-EF (NM 47% , ARB 64%) und des Aortenwurzeldiameters (NM 36 ARB 29 mm) trotz niedriger Dosierung des Valsartans (40 mg). Bei ID 3 stieg nach Sartanmedikation auch die dp/dt (NM 816 mmHg/s , ARB 1333 mmHg/s), die - wie auch die LV-EF - ein Maß ist für die Kontraktilität des linken Ventrikels (Ishikawa et al. 2012).

Bei ID 4 sanken AIX und CPP. Auch hatte sich der Bulbusdiameter unter Losartan 50 mg in geringem Maße verkleinert (NM 32 mm ARB 30 mm). Der CPP-Abfall ist vermutlich durch den Anstieg der Herzfrequenz (79 BPM auf 89 BPM) und die brachiale Blutdrucksenkung (NM 140/83 mmHg, ARB 129/66 mmHg) mitbedingt (siehe hierzu auch:Williams und Lacy 2009). Der Abfall des frequenzadaptierten Augmentationsindex könnte theoretisch durch Senkung der Pulswellenreflexion bedingt sein, da sich dies in einer „Reduktion des Augmentationsindex manifestiert“ (O'Rourke und Hayward 2009, S.715). Insgesamt ist die Veränderung der Parameter als besonders positiv zu werten, da ID 4 ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil (Hyperlipidämie und Diabetes Mellitus Typ 2) hat und dem AIX@HR75 die Funktion eines Risikomarkers für den aortalen Krankheitsprogress in einer Studie zugeschrieben wurde (Mortensen et al. 2009). Bei ID 5 erhöhte sich zwar unter Betablockertherapie der CPP um 13%, doch sank auch hier der AIX@HR75.

Die interessanteste Beobachtung bei Betrachtung der verbundenen Stichproben ist der starke Rückgang des Aortendiameters bei ID 3 und 5 nach Beginn einer medikamentösen Therapie. Hervorzuheben ist hier, dass beide Patienten unterschiedliche Medikamentenklassen erhielten, nämlich die eine einen ARB, die andere einen BAB. Nachdem unter beiden

Medikamenten eine Diameterreduktion von ≥ 5 mm beobachtet werden konnte, stellt sich die Frage nach dem Effekten einer Kombinationstherapie. Die Studienprotokolle einiger größerer Studien sehen die Überprüfung dieser Kombinationstherapie vor (Gambarin et al. 2009, Radonic et al. 2010, Möberg et al. 2011).

5.1.4. Diskussion des Gruppenvergleichs der unverbundenen Stichprobe

Die Mittelwerte während der BAB-Therapie unterschieden sich zwar in keinem Merkmal statistisch signifikant von den ARB-Werten. Dennoch sollen einige Tendenzen bei den Variablen Herzfrequenz (BAB 56 S/M: ARB 66 S/M $p=0,15$), radiale dP/dt (BAB 815 mmHg/s: ARB 1045 mmHg/s, $p=0,12$) und PWV (BAB 6,2 m/s, ARB 7,7 m/s $p=0,05$) näher besprochen werden.

Betablocker senken bekanntlich die Herzfrequenz und auch in großen Vergleichsstudien zwischen Betablockern und Sartanen/ACE-Inhibitoren war dieser Effekt signifikant (Ting et al. 1995, Williams et al. 2006, Boutouyrie et al. 2010). Mit 6,2 m/s wies die BAB-Gruppe im Vergleich zu der ARB-Gruppe (PWV: 7,7 m/s) niedrigere PWV-Werte auf. Da die PWV ein Marker der Gefäßsteifigkeit ist (siehe 2.1.2) und bei Marfan-Patienten wahrscheinlich eine erhöhte Gefäßsteifigkeit vorliegt (siehe 5.1.2), könnten bessere Gefäßeigenschaften unter Betablockade vermutet werden. Eine signifikante Senkung der PWV nach Betablockertherapie bei Marfan-Patienten berichteten auch Groenink et al. (1998). Bereits initial war die PWV bei den Marfan-Patienten dieser Studie signifikant erhöht, doch nach 2-wöchiger BAB-Therapie konnte kein signifikanter Unterschied mehr zur gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden (Groenink et al. 1998). Die Studie von Groenink et al. (1998) hat allerdings kleine Schwachstellen. Mit $N=12$ ist die Stichprobe klein und die Marfan- und Kontrollgruppe wiesen größere Unterschiede bezüglich antropometrischer Merkmale (BSA und Alter) auf.

Bei Hypertonuspatienten gibt es Studien, wonach unter Betablockertherapie eine signifikante Geschwindigkeitsabnahme der Pulswellen auftrat (Asmar et al. 1987, Mahmud et al. 2008, Soanker et al. 2012). Auch konnte unter Behandlung mit Betablockern im Direktvergleich mit Sartanen eine stärkere PWV-Senkung beobachtet werden (Dhakam et al. 2006). Im Vergleich mit den Literaturergebnissen erscheint das Ergebnis dieser Studie mit der niedrigeren PWV unter Betablockermedikation schlüssig. Leider gibt es jedoch einen Bias durch die Verteilung der Risikofaktoren. Die drei Patienten mit kardialen Risikofaktoren, die alle zur ARB-Gruppe gehörten, erreichten nämlich auch die drei höchsten PWV-Werte. Eine dieser drei Patienten erreichte sogar einen pathologischen PWV-Wert von >10 m/s (ID 11). Diese Grenze von 10

m/s wurde durch die deutsche Gesellschaft für arterielle Gefäßsteifigkeit in ihrem Positionspapier festgelegt und markiert den pathologischen Bereich für PWV-Werte (Baulmann et al. 2010). Interessanterweise hatte ID 11 zusätzlich zum Marfan-Syndrom auch zwei kardiale Risikofaktoren (Raucherstatus und einen vordiagnostizierten Hypertonus) angegeben.

In größeren Studien an hypertonen Patienten waren BAB in ihrer Fähigkeit, den zentralen Blutdruck zu senken, vasodilatierenden Substanzen wie Sartanen, ACE-Hemmern und Calciumantagonisten unterlegen (Williams et al. 2006, Boutouyrie et al. 2010). In der vorliegenden Studie hingegen differierte der CPP nur in geringem Maße zwischen beiden Medikamentenregimen (BAB 40,0 mmHg, ARB 37,6 mmHg, $p=0,47$). In einer doppelblinden Cross-Over-Studie bei Patienten mit MFS, die einen BAB mit Verapamil und Perindopril (ACE-Inhibitor) verglich, war der CPP-Unterschied ebenfalls nicht statistisch relevant (Williams et al. 2012). Letztere Studie hatte allerdings nur einen kleinen Stichprobenumfang. In der Studie von Williams et al. (2012) zeichnete sich ein stärkerer Trend zu niedrigen CPP-Werten unter Verapamil und Perindopril ab. In der vorliegenden Studie hingegen wäre voraussichtlich eine Stichprobengröße von $N=327$ (Power=0,80) nötig gewesen, um eine signifikant stärkere CPP-Senkung durch die vasoaktiven Sartane nachzuweisen,

Wie der CPP-Wert unterschieden sich auch die Werte für den $AIx@HR75$ bei beiden Gruppen nicht wesentlich (BAB 7,6%, ARB 6,4 %. $P=,88$). Dies ist ein weiterer Punkt, an dem die Ergebnisse zum Medikamenteneinfluss auf zentrale hämodynamische Parameter von den Ergebnissen aus der Literatur zum arteriellen Hypertonus abweichen. Einer Metaanalyse der hämodynamischen Effekte unterschiedlicher Medikamentenklassen bei arteriellem Hypertonus zufolge waren Betablocker die einzigen Antihypertensiva, für die ein Anstieg des Augmentationsindex berichtet wurde (Manisty und Hughes 2013). Auch wird die Stellung des BAB in Hypertonus-Therapie zunehmend angezweifelt (Carlberg et al. 2004, Warmack et al. 2009, Wiysonge Charles et al. 2012).

Die Meinungen zum Nutzen der Betablockertherapie beim Marfan-Syndrom sind unterschiedlich. Die übliche Therapie des Marfan-Syndroms beruht vornehmlich auf der Studie von Shores et al. (1994). Die von Shores et al. (1994) mit Propranolol therapierten Marfan-Patienten verzeichneten im Vergleich zu der Kontrollgruppe einen signifikant kleineren Zuwachs des Diameters der Aortenwurzel. Zwei Metaanalysen beschäftigten sich mit dem Einsatz von BAB beim Marfan-Syndrom (Gao et al. 2011, Gersony et al. 2007). Das Fazit fiel allerdings unterschiedlich aus. Gao et al. (2011) stellten bei Kindern/Jugendlichen

eine signifikante Diameterreduktion des Bulbus aortae mit Betablockertherapie fest. Gersony et al. (2007) verglichen in ihrer Metaanalyse Studien nur bezüglich des klinischen Outcomes. In der Diskussion argumentierten Gersony et al. (2007), der Nutzen einer Betablockertherapie sei nicht bewiesen, da in fünf von sechs Studien die Betablockertherapie nicht mit einer Verbesserung des Outcomes einherging. Gersony et al. (2007) monierten zudem die einzige der Studien mit einem besseren Outcome von Shores et al. (1994), da in dieser Studie die BAB-Medikation zwar mit einem besseren, aber eben nicht signifikant besseren Outcome verbunden war. Es wird als erwiesen betrachtet, dass mit wachsendem Diameter sich das Risiko für eine Aortendissektion erhöht (Baumgartner et al. 2010). Da mit der Diameterzunahme das Dissektionsrisiko steigt, ist die von Gao et al. (2011) beschriebene Verlangsamung der Diameterzunahme für die Autoren das überragende Argument für eine Betablockertherapie.

Neben ARB sind auch ACE-Inhibitoren als Therapieoption im Gespräch (Judge und Dietz 2008). In einer prospektiven nicht randomisierten Vergleichsstudie zwischen Betablocker und ACE-Inhibitor bei Kindern und Jugendlichen mit Marfan-Syndrom war der Fortschritt der Aortendilatation bei den Patienten mit Betablockertherapie signifikant höher (Yetman et al. 2005). Judge und Dietz (2008) kritisieren an dieser Studie jedoch die Dosisfindung des Betablockers, der nicht wie bei Shores et al. (1994) unter Evaluierung der Herzfrequenz in einem Belastungstest erfolgte. Dies sei ein wichtiger Aspekt bei der Betablockertherapie. Nach Judge und Dietz fußt diese nämlich auf der These einer Reduktion des „hämodynamischen Stresses“ (Judge und Dietz 2008, S. 51) durch Betablocker und um diesem durch negative ino- und chronotrope Effekte nachweislich zu reduzieren, ist die Belastungsadaptierte Einstellung natürlich sinnvoll.

Direkt via Katheter gemessene hämodynamische Veränderungen unter Betablockade wecken jedoch Zweifel an dieser Theorie. Betablocker führten zu einem zusätzlichen Anstieg der ohnehin schon erhöhten Pulswellenreflexion und senkten gleichzeitig die Compliance (Yin et al. 1989). Konfrontiert mit dieser Beobachtung führten Shores et al. (1994) unter anderem als Gegenargument an, dass der Vorteil einer langfristigen Senkung von dp/dt und Herzfrequenz den Nachteil durch die veränderten Gefäßeigenschaften eventuell wettmache. Die Kontrolle der dp/dt stellt eine Möglichkeit dar, Gefäßstress und folglich das Auftreten aortaler Dissektionen zu reduzieren (Prokop et al. 1970). Die dp/dt -Reduktion seitens der Betablocker beruht auf ihrem negativ inotropen Effekt (Shores et al. 1994). Spiegelbildlich bewirkten β -Agonisten im Tierexperiment einen Anstieg der dp/dt (Konishi et al. 1992). Eine Theorie für die nicht signifikant erniedrigten dp/dt -Werte in unserer Studie ist, dass die bei

43% der Patienten aus der Betablockergruppe niedrige Medikamentendosis zu einer unzureichenden Senkung dieser Werte geführt hat. Interessanterweise spiegeln sich jedoch die Dosisunterschiede nicht in den Werten wieder, denn die Patienten mit höherer Dosis hatten nicht auch gleichzeitig die niedrigsten dP/dt -Werte und vice versa. Möglicherweise hätte eine individuellere Dosisfindung unter Berücksichtigung der Herzfrequenz unter Belastung nach dem Vorbild der Studie von Shores et al. (1994) effektiver die Herzfrequenz und die dP/dt senken können.

Der letzte Diskussionspunkt ist das NT-proBNP. Der NT-proBNP-Wert war bei Betablockerpatienten tendenziell höher (BAB 95 ng/ml; ARB 60 ng/ml ; $p=0.38$). Auch in der Literatur wurden übereinstimmende Veränderungen beschrieben. Sartane senkten in Hypertonusstudien NT-proBNP signifikant – auch im Direktvergleich zu BAB - (Davies et al. 2005, Dhakam et al. 2006) und bei Betablockergabe wurde eine Erhöhung des (Nt-pro)BNP's beschrieben (Deary et al. 2002, Dhakam et al. 2006). Davies et al. (2005) vermuteten als Grund für den Anstieg die mögliche Reduktion der linksventrikulären Masse, vergleichbar mit den Ergebnissen aus Studien an herzinsuffizienten Patienten (Murakami et al. 2002). Diese These wird durch eine Publikation gestützt, die erhöhte BNP-Level unter Betablockermedikation beschrieb (Luchner et al. 1998). Eine andere Erklärung erscheint jedoch noch plausibler: Der BMI-Unterschied von $4,2 \text{ kg/m}^2$ zwischen beiden Gruppen (BAB $17,8 \text{ kg/m}^2$; ARB $21,6 \text{ kg/m}^2$) stellt einen Bias dar, zumal eine inverse Korrelation zwischen BMI und BNP-Leveln bekannt ist (Das et al. 2005, Krauser et al. 2005).

5.2. Kritik am Studiendesign

Der Stellenwert der Studie ist auf rein theoretische Überlegungen begrenzt. Die Studie hat zwar keine direkte klinische Relevanz, jedoch können die Daten natürlich zur Planung einer größeren Studie herangezogen werden. Aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs und der geringen statistischen Aussagekraft des Studiendesigns kann bedauerlicherweise nicht beantwortet werden, ob sich Betablocker und Sartane signifikant in ihrer Wirkung auf hämodynamische Parameter unterscheiden. Dieses Fazit wird durch zwei Argumente begründet: erstens mit der dem Studientyp und –design inhärenten niedrigen allgemeinen statistischen Aussagekraft und zweitens mit der beschriebenen Gruppeninhomogenität der Stichproben. Allgemein bekannt ist, dass eine retrospektive Beobachtungsstudie eine geringere statistische Aussagekraft im Vergleich zu prospektiven randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) hat. Bei einer Beobachtungsstudie gibt es nicht die Möglichkeit, ein Studienprotokoll zu initiieren. Dies wäre von Vorteil gewesen. Es hätte dann beispielsweise

kontrolliert werden können, welches Präparat und in welche Dosis die jeweiligen Patienten erhalten. Bei der vorgestellten Studie wurden die Primärdaten nicht eigens zum Studienzweck erhoben, sondern retrospektiv unter der Fragestellung möglicher unterschiedlicher Effekte der beiden Substanzklassen zusammengestellt. Daher waren eine Konzentrationsbestimmung des Medikamentes im Blut oder die Schaffung kontrollierter Bedingungen für die Medikation der Patienten nicht möglich. Von der grundsätzlichen Empfehlung der Betablockergabe wich das UHZ nur in ausgewählten Einzelfällen ab. Hierzu zählten Gründe wie eine individuelle Unverträglichkeit der Medikation. Leider befanden sich auch viele Patienten in der Studie, die Probleme mit der antihypertensiven Medikation hatten und nur mit einer niedrigen Dosis therapiert werden konnten.

Die zusätzliche Modifikation des Studiendesigns in Anbetracht des kleinen Umfangs an geeigneten Daten bedingte eine weitere Einschränkung möglicher Aussagen. Die im Verlauf der Studie notwendig gewordenen Änderungen des Designs führten zu folgenden Problemen: Im ursprünglichen Studiendesign waren nur verbundene Stichproben vorgesehen, d.h. die Studie wäre beschränkt gewesen auf Patienten, die an drei Untersuchungsterminen zu verschiedenen Zeitpunkten teilgenommen hätten (vor Medikamenteneinnahme/mit einem Betablocker/mit einem AT1-Rezeptorblocker). Dadurch hätten Gruppeninhomogenitäten vermieden werden können. Der Grund für das Scheitern des ursprünglich geplanten Designs war die Stichprobengröße. Es hatte zwar einige Patienten gegeben, die beide Medikamente eingenommen hatten. Selten war jedoch im Zuge des Wechsels einer Medikation auch eine Pulswellenanalyse nach der medikamentösen Neueinstellung erfolgt. Waren mehrere Pulswellenanalysen erfolgt, konnte in wenigen Fällen eine Messung auch nicht verwertet werden, da ergänzende Datensätze wie z.B. das NT-proBNP am Messtag nicht angefordert worden waren. Auch mussten die verwendeten Daten für die Einnahmedauer mit Hilfe von Arztbriefen, Patientenaussagen und früheren Notizen zum Zeitpunkt der Messung ermittelt werden. Gab es Zweifel an der Einnahme der Medikation zum Untersuchungstag, erfolgte keine Aufnahme in das Studienkollektiv.

Das modifizierte Studiendesign hatte den Nachteil, dass Veränderungen der Variablen nach Beginn Medikation nicht untersucht werden konnten. Zum Beispiel konnte so keine Aussage bezüglich eines Progresses oder Regresses der Aortenwurzelerweiterung unter Therapie erfolgen, denn hierzu wären mindestens zwei Messungen, ein Ausgangswert und ein Therapiewert notwendig gewesen. Auch findet im aktuellen Studiendesign ein Gruppenvergleich zwischen Patienten mit Betablocker- und ARB-Therapie statt, ohne den Ausgangswert zu kennen. Dies bedingt eine Unsicherheit bei der Ableitung allgemeiner

Aussagen über die Wirkung eines Medikamentes aus den Gruppenmittelwerten. Ein weiterer Nachteil ist die Gruppeninhomogenität der kleinen Stichproben. Dies betrifft insbesondere den BMI, die Blutfettwerte und die Verteilung der kardialen Risikofaktoren. Hierdurch ist die Validität des T-Tests eingeschränkt.

Ein anderer Kritikpunkt stellt die fehlende Alphakorrektur dar. Bei Anwendung der Bonferroni-Adjustierung müsste α in unserer Studie (8 Variablen) auf 0,00625 korrigiert werden müssen, um die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler erster Art bei 5% zu halten (Bland 1995). Allerdings ist nach Perneger (1998) eine Anwendung der Bonferroni-Methode in klinischen Studien nicht gebräuchlich und wird hier auch nicht empfohlen.

5.3. Klinische Relevanz

Die vorgestellte Studie war aufgrund der geringen Stichprobengröße unterpoweret. Auch war die Ergebnisinterpretation durch die Gruppeninhomogenitäten und das modifizierte Studiendesign limitiert. Im Fazit können daher beobachtete Trends nicht mit Sicherheit den Medikamenteneffekten zugeordnet werden. Auch war kein Ergebnis statistisch signifikant. Somit konnte die vorgestellte Studie nicht die Frage beantworten, ob sich die beiden Antihypertensivaklassen in ihrem Effekt auf hämodynamische Parameter beim Marfan-Syndrom unterscheiden. Die einzige Information von klinischer Relevanz ist, dass weiterhin nicht ausgeschlossen und nicht bestätigt werden kann, ob signifikante Unterschiede existieren. In Anbetracht der Probleme bei der Rekrutierung einer Stichprobe sollte eine prospektive Multicenterstudie durchgeführt werden. Um Einschränkungen der Validität aufgrund des Studiendesigns vorzubeugen, wäre eine randomisiert-kontrollierte Studie (RCT) am sinnvollsten.

Interessanterweise inkorporieren einige der registrierten RCTs, die den Losartan-Effekt untersuchen, auch wichtige Parameter der Gefäßsteifigkeit: Die PWV wird bei den 330 von Radonic et al. (2010) anvisierten Marfan-Patienten, die entweder zusätzlich Losartan zum Betablocker erhalten oder nicht, laut Studienprotokoll mitbestimmt. In vielen Studien sollen andere Parameter als die PWV zur Abschätzung der Gefäßsteifigkeit Anwendung finden (Lacro et al. 2007, Möberg et al. 2011, Gambarin et al. 2009). Im amerikanischen Studienregister (www.clinicaltrials.gov) war eine weitere Studien registriert (Creager 2008), bei der die Gefäßsteifigkeit von Marfan-Patienten mit ARB versus BAB untersucht werden sollte. Der Status ist zwar als vollständig markiert, aber es liegt scheinbar noch keine Veröffentlichung vor. Creager (2008) gibt im Studienprotokoll an, bei 50 Patienten mit MFS, die entweder Atenolol (50mg) oder Losartan (100 mg) erhielten unter anderem auch die

arterielle Gefäßsteifigkeit tonometrisch messen zu wollen. Derzeit ist leider keine größere Studie an Marfan-Patienten registriert, die eine Untersuchung von CPP und AIx unter BAB oder ARB Medikation vorsieht.

6. Zusammenfassung

Der Betablocker (BAB) ist der medikamentöse Goldstandard für die Therapie der Aortenerweiterung beim Marfan-Syndrom (MFS). In den letzten Jahren brachten Experimente am Mausmodell die alternative Therapie mit AT1-Rezeptor-Antagonisten (ARB) ins Spiel. Zudem haben BAB in Vergleichsstudien aus der Hypertonusforschung ein nachteiliges hämodynamisches Profil aufgewiesen. Mit Blick auf diese Forschungsergebnisse war die Fragestellung der Studie, ob sich auch beim MFS die beiden Medikamentenklassen in ihrem Effekt auf zentrale hämodynamische Parameter sowie die Gefäßsteifigkeit unterscheiden.

Methoden: Die retrospektive Beobachtungsstudie schloss Marfan-Patienten > 14 Jahre ohne Aorten- oder Klappenprothese ein, sofern für einen Untersuchungstag Blutfette, Glucose- und NT-proBNP-Wert, ein TTE und eine Pulswellenanalyse nach ≥ 3 -monatiger ARB- oder BAB-Medikation vorlagen und keine relevante Komedikation bestand.

Ergebnisse: Für 14 Patienten lagen vollständige Untersuchungsdatensätze vor. Davon hatten fünf Patienten (ID 1-5) an zwei Untersuchungen teilgenommen, während für ID 6-14 nur eine Untersuchung mit entweder einem BAB oder ARB vorlag. Die Patienten mit verbundenen Stichproben bildeten zwei Untergruppen, die rein deskriptiv ausgewertet wurden: ID 1-2 (je eine Untersuchung mit BAB und eine mit ARB) und ID 3-5 (eine Untersuchung vor und eine nach Medikation). Ferner erfolgte ein T-Test zwischen den Untersuchungen unter ARB-versus BAB-Therapie (ARB-Gruppe: ID 3,4, 10-14, BAB-Gruppe: ID 5-9; N=12). Es lag dabei kein signifikanter Unterschied für die Merkmale Herzfrequenz, dP/dt, NT-proBNP, AIX@HR75, CPP und PWV vor. Ein Tendenz zeigte sich für die Variablen Herzfrequenz (BAB 56 S/M: ARB 66 S/M p=0,15), radiale dP/dt (BAB 815 mmHg/s: ARB 1045 mmHg/s, p=0,12) und PWV (BAB 6,2 m/s, ARB 7,7 m/s p=0,05). Der Vergleich der verbundenen Stichproben erlaubte die interessante Beobachtung einer Aortendiameterreduktion um ≥ 5 mm bei zwei Patientinnen. Die eine hatte Valsartan 40 mg seit 11 Monaten eingenommen und die andere war seit 17 Monaten auf Bisoprolol 5 mg eingestellt worden.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Studie konnte die Fragestellung nicht beantworten. Der BAB hatte tendenziell zwar einen günstigeren Effekt auf die PWV. Dieses Ergebnis ist aber durch den möglichen Bias auf Basis von Gruppeninhomogenitäten in Zweifel zu ziehen. Weitere Studien mit größerem Stichprobenumfang sind notwendig, um die hämodynamischen Effekte von Betablockern und AT1-Rezeptorantagonisten bei Marfan-Patienten zu erforschen.

7. Abkürzungsverzeichnis

ACEI	ACE-Inhibitor	LLC	Large Latency Complex
ANG II	Angiotensin II	LTBP	Latent TGF- β -binding Protein
AH	Absolute Häufigkeit	LV-EDD	Enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels
AIx	Augmentationsindex	LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
AIx@HR75	AIx für eine Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute	LV-ESD	Endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels
AP	Augmentationsdruck	MFS	Marfan-Syndrom
ARB	AT1-Rezeptorantagonist (AT1 Receptor Blocker)	NM	No Medication (keine BAB- oder ARB-Medikation)
AT1	Angiotensin II Typ 1 Rezeptor	NT-pro-BNP	N-terminales Prohormon des "Brain Natriuretic Peptide".
AT2	Angiotensin II Typ 2 Rezeptor	P1	Erstes Druckmaximum der Pulskurve
BAB	Betablocker	P2	Zweites Druckmaximum der Pulskurve
BMI	Body Mass Index	PH	Prozentuale Häufigkeit
BSA	Body Surface Area (syn. KÖF)	PPP	Peripherer Pulsdruck (Peripheral Pulse Pressure)
cbEGF	Calcium-bindendender Epidermaler Wachstums („Growth“) Faktor	PWV	Pulswellengeschwindigkeit (Pulse Wave Velocity)
CPP	Zentraler Pulsdruck (Central Pulse Pressure)	SBP	Sytolischer Blutdruck (Systolic Blood Pressure)
DBP	Diastolischer Blutdruck (Diastolic Blood Pressure)	SEVR	Subendocardial Viability Ratio
dP/dt	Delta Pressure/ delta time	t1	Zeit bis P1(=1. Druckmaximum)
HDL	Lipoprotein hoher Dichte (High Density Lipoprotein)F	t2	Zeit bis P2 (=2. Druckmaximum)
HF	Herzfrequenz	TEE	Transösophageale Echokardiographie
KÖF	Körperoberfläche	TGF-β	Transforming Growth Factor Beta
LAP	Latency Associated Protein	tr	Zeit bis zum Eintreffen der Reflexionswelle
LDL	Lipoprotein niederer Dichte Low Density Lipoprotein	TTE	Transthorakrale Echokardiographie
		TSP-1	Thrombospondin 1
		UHZ	Universitäres Herzzentrum

8. Literaturverzeichnis

A:

Adji, A., O'Rourke, M. F., Namasivayam, M. (2011). Arterial stiffness, its assessment, prognostic value, and implications for treatment. *Am J Hypertens* 24(1): 5-17.

Ahimastos, Anna A. PhD, Aggarwal, Anuradha M. D. PhD, D'Orsa, Kellie M. D. M. U., Formosa, Melissa F. BSc, White, Anthony J. Fracp PhD, Savarirayan, Ravi Fracp M. D., Dart, Anthony M. DPhil Fracp, Kingwell, Bronwyn A. PhD (2007). Effect of Perindopril on Large Artery Stiffness and Aortic Root Diameter in Patients With Marfan Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 298(13): 1539-1547.

Apaydin, Anil Z., Buket, Suat, Posacioglu, Hakan, Islamoglu, Fatih, Calkavur, Tanzer, Yagdi, Tahir, Ozbaran, Mustafa, Yuksel, Munevver (2002). Perioperative risk factors for mortality in patients with acute type a aortic dissection. *The Annals of Thoracic Surgery* 74(6): 2034-2039.

Asmar, R., Hugues, C., Pannier, B., Daou, J., Safar, M. E. (1987). Duration of action of bisoprolol after cessation of a 4 week treatment and its influence on pulse wave velocity and aortic diameter: a pilot study in hypertensive patients. *European heart journal* 8 Suppl M: 115-20.

B

Baulmann, J., Nürnberger, J., Slany, J., Schmieder, R., Schmidt-Trucksäss, A., Baumgart, D., Cremerius, P., Hess, O., Mortensen, K., Weber, T. (2010). Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse - Positionspapier zu Grundlagen, Methodik, Beeinflussbarkeit und Ergebnisinterpretation. *Dtsch Med Wochenschr* 135: S. 4-14.

Baumgartner, D., Baumgartner, C., Matyas, G., Steinmann, B., Loffler-Ragg, J., Schermer, E., Schweigmann, U., Baldissera, I., Frischhut, B., Hess, J., Hammerer, I. (2005). Diagnostic power of aortic elastic properties in young patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129(4): 730-9.

Baumgartner, H., Bonhoeffer, P., De Groot, N., de Haan, F., Deanfield, J.E., Galie, N., Gatzoulis, M.A., Gohlke-Baerwolf, C., Kaemmerer, H., Kilner, P. (2010). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *European Heart Journal* 31(23): 2915-2957.

Behrends, Jan, Bischofberger, Josef, Deutzmann, Rainer, Ehmke, Heimo, Frings, Stephan, Grissmer, Stefan, Hoth, Markus, Kurtz, Armin, Leipziger, Jens, Müller, Frank, Pedain, Claudia, Rettig, Jens, Wagner, Charlotte, Wischmeyer, Erhard (2010). *Duale Reihe Physiologie* Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 857.

Böhmeke, Thomas., Schmidt, Andreas. (2008). *Checkliste Echokardiographie*, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1-4, 213 ff.

Bland, J Martin, Altman, Douglas G (1995). Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ* 310(6973): 170.

Boutouyrie, Pierre, Achouba, Assya, Trunet, Patrick, Laurent, Stéphane, Group, for the EXPLOR Trialist (2010). Amlodipine-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure More Effectively Than the Amlodipine-Atenolol Combination. *Hypertension* 55(6): 1314-1322.

Bramwell, J. C., Hill, A. V. (1922). The Velocity of the Pulse Wave in Man. Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character 93(652): 298-306.

Brilli, S., Tousoulis, D., Antoniadis, C., Hatzis, G., Ioakeimidis, N., Vlachopoulos, C., Papazoglou, G., Papageorgiou, N., Stefanadi, E., Stefanadis, C. (2008). Abstract 4688: The Impact of Marfan Syndrome on Arterial Stiffness and Endothelial Function: The Role of Matrix Metalloproteinases. *Circulation* 118(18 Supplement): 930-931.

Brooke, B. S., Habashi, J. P., Judge, D. P., Patel, N., Loeys, B., Dietz, H. C., 3rd (2008). Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 358(26): 2787-95.

Brunner, Patrick, Dassinger, Marion, Kober, Martin, Kopp, Karolin, Kuhlmann, Andrea, Löwe, Michael, Pfleger, Anke, Salm, Sandra, Selz, Christine, Sy, Katrin(2013). "ROTE LISTE - Arzneimittelverzeichnis für Deutschland." Retrieved 05.02.13, 15:00, from <http://www.rote-liste.de>.

Buckberg, Gerald D., Fixler, David E., Archie, Joseph P., Hoffman, Julien I. E. (1972). Experimental Subendocardial Ischemia in Dogs with Normal Coronary Arteries. *Circulation Research* 30(1): 67-81.

Burnier, M., Brunner, H. R. (2000). Angiotensin II receptor antagonists. *The Lancet* 355(9204): 637-645.

Buselmaier, Werner, Tariverdian, Gholamali (2007) Mutationen und ihre Folgen für die Gesundheit. In: Humangenetik(Hrsg.)Springer Berlin Heidelberg, 63-94.

C

Carlberg, Bo, Samuelsson, Ola, Lindholm, Lars Hjalmar (2004). Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *The Lancet* 364(9446): 1684-1689.

Cohn, Ronald D., van Erp, Christel, Habashi, Jennifer P., Soleimani, Arshia A., Klein, Erin C., Lisi, Matthew T., Gamradt, Matthew, ap Rhys, Colette M., Holm, Tammy M., Loeys, Bart L., Ramirez, Francesco, Judge, Daniel P., Ward, Christopher W., Dietz, Harry C. (2007). Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF- β -induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. *Nat Med* 13(2): 204-210.

Conolly, Matthew E., Kersting, Friedrich, Dollery, Colin T. (1976). The clinical pharmacology of beta-adrenoceptor-blocking drugs. *Progress in Cardiovascular Diseases* 19(3): 203-234.

Creager, Mark Alan (2008). "Effects of Losartan Versus Atenolol on Aortic and Cardiac Muscle Stiffness in Adults With Marfan Syndrome." Retrieved 13.02.13, 13:45, from <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00723801?term=marfan&rank=4>.

D

Daily, Pat O., Trueblood, H. Ward, Stinson, Edward B., Wuerflein, Robert D., Shumway, Norman E. (1970). Management of Acute Aortic Dissections. *Ann Thorac Surg* 10(3): 237-247.

Das, Sandeep R., Drazner, Mark H., Dries, Daniel L., Vega, Gloria L., Stanek, Harold G., Abdullah, Shuaib M., Canham, Russell M., Chung, Anne K., Leonard, David, Wians, Frank H., de Lemos, James A. (2005). Impact of Body Mass and Body Composition on Circulating Levels of Natriuretic Peptides: Results From the Dallas Heart Study. *Circulation* 112(14): 2163-2168.

- Davies, J., Carr, E., Band, M., Morris, A., Struthers, A., Davies, Justine, Carr, Elaine, Band, Margaret, Morris, Andrew, Struthers, Allan (2005). Do losartan and atenolol have differential effects on BNP and central haemodynamic parameters? *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 6(3): 151-3.
- De Paepe, A., Devereux, R.B., Dietz, H.C., Hennekam, R.C.M., Pyeritz, R.E. (1996). Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *American journal of medical genetics* 62(4): 417-426.
- Dean, John C. S. (2007). Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 15(7): 724-733.
- Deanfield, J., Thaulow, E., Warnes, C., Webb, G., Kolbel, F., Hoffman, A., Sorenson, K., Kaemmer, H., Thilen, U., Bink-Boelkens, M., Iserin, L., Daliento, L., Silove, E., Redington, A., Vouhe, P., Priori, S., Alonso, M. A., Blanc, J. J., Budaj, A., Cowie, M., Deckers, J., Fernandez Burgos, E., Lekakis, J., Lindahl, B., Mazzotta, G., Morais, J., Oto, A., Smiseth, O., Trappe, H. J., Klein, W., Blomstrom-Lundqvist, C., de Backer, G., Hradec, J., Parkhomenko, A., Presbitero, P., Torbicki, A. (2003). Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J* 24(11): 1035-84.
- Deary, Alison J, Schumann, Anne L, Murfet, Helen, Haydock, Stephen, Foo, Roger S, Brown, Morris J (2002). Influence of drugs and gender on the arterial pulse wave and natriuretic peptide secretion in untreated patients with essential hypertension. *Clin. Sci.* 103(5): 493-499.
- Delorme, Stefan, Debus, Jürgen (2005) *Physikalische und technische Grundlagen*. In: *Duale Reihe Sonographie*. K. Bob and A. Bob (Hrsg.) 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2-39.
- Detaint, D., Faivre, L., Collod-Beroud, G., Child, A. H., Loeys, B. L., Binquet, C., Gautier, E., Arbustini, E., Mayer, K., Arslan-Kirchner, M., Stheneur, C., Halliday, D., Beroud, C., Bonithon-Kopp, C., Claustres, M., Plauchu, H., Robinson, P. N., Kiotsekoglou, A., De Backer, J., Ades, L., Francke, U., De Paepe, A., Boileau, C., Jondeau, G. (2010). Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. *Eur Heart J* 31(18): 2223-9.
- Dhakam, Z., McEniery, C. M., Yasmin, Cockcroft, J. R., Brown, M. J., Wilkinson, I. B., Dhakam, Zahid, McEniery, Carmel M., Cockcroft, John R., Brown, Morris J., Wilkinson, Ian B. (2006). Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *American Journal of Hypertension* 19(2): 214-9.
- Dietz, H. C. (2010). TGF-beta in the pathogenesis and prevention of disease: a matter of aneurysmic proportions. *J Clin Invest* 120(2): 403-7.
- 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(1): 4-9.
- Dietz, Harry C., Cutting, Carry R., Pyeritz, Reed E., Maslen, Cheryl L., Sakai, Lynn Y., Corson, Glen M., Puffenberger, Erik G., Hamosh, Ada, Nanthakumar, Elizabeth J., Curristin, Sheila M., Stetten, Gail, Meyers, Deborah A., Francomano, Clair A. (1991). Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 352(6333): 337-339.
- Dominiak, P., Häuser, W. (2003). Äquivalenzdosen der in Deutschland verfügbaren AT1-Rezeptor-Antagonisten. *Deutsche Medizinische Wochenschrift - DMW* 128(44): 2315-2318.
- Duncia, John V., Chiu, Andrew T., Carini, David J., Gregory, George B., Johnson, Alexander L., Price, William A., Wells, Gregory J., Wong, Pancras C., Calabrese, Joseph C.,

Timmermans, Pieter B. M. W. M. (1990). The discovery of potent nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: a new class of potent antihypertensives. *Journal of Medicinal Chemistry* 33(5): 1312-1329.

E

Ehmke, Heimo. (2010) Das Kreislaufsystem. In: *Physiologie*. R. Klinke, H.-C. Pape, A. Kurtz and S. Silbernagl (Hrsg.) 6. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 174-222.

Eichhorn, J. G., Krissak, R., Rudiger, H. J., Ley, S., Arnold, R., Boese, J., Krug, R., Gorenflo, M., Khalil, M., Ulmer, H., Kauczor, H. U., Fink, C. (2007). [Compliance of the normal-sized aorta in adolescents with Marfan syndrome: comparison of MR measurements of aortic distensibility and pulse wave velocity]. *Rofo* 179(8): 841-6.

F

Förstermann, Ulrich (2005) Pharmakologie des kardiovaskulären Systems. In: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. K. Aktories, U. Förstermann, F. B. Hofmann and K. Starke (Hrsg.) 9. Auflage, Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, 174-211.

Forteza, A., Evangelista, A., Sanchez, V., Teixido, G., Garcia, D., Sanz, P., Gutierrez, L., Centeno, J., Rodriguez-Palomares, J., Cortina, J., Garcia-Dorado, D. (2011). Study of the Efficacy and Safety of Losartan Versus Atenolol for Aortic Dilatation in Patients With Marfan Syndrome. *Rev Esp Cardiol* 64(6): 492-498.

G

Gambarin, F. I., Favalli, V., Serio, A., Regazzi, M., Pasotti, M., Klersy, C., Dore, R., Mannarino, S., Vigano, M., Odero, A., Amato, S., Tavazzi, L., Arbustini, E. (2009). Rationale and design of a trial evaluating the effects of losartan vs. nebivolol vs. the association of both on the progression of aortic root dilatation in Marfan syndrome with FBN1 gene mutations. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 10(4): 354-62.

Gao, Linggen, Mao, Qunxia, Wen, Dan, Zhang, Lin, Zhou, Xianliang, Hui, Rutai (2011). The effect of beta-blocker therapy on progressive aortic dilatation in children and adolescents with Marfan's syndrome: a meta-analysis. *Acta Paediatrica* 100(9): e101-e105.

Gersony, Deborah R., McCloughlin, Mary Ann, Jin, Zhezhen, Gersony, Welton M. (2007). The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: A meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 114(3): 303-308.

Gott, V.L., Greene, P.S., Alejo, D.E., Cameron, D.E., Naftel, D.C., Miller, D.C., Gillinov, A.M., Laschinger, J.C., Borst, H.G., Cabrol, C.E.A. (1999). Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *New England Journal of Medicine* 340(17): 1307-1313.

Groenink, M., de Roos, A., Mulder, B. J., Spaan, J. A., van der Wall, E. E. (1998). Changes in aortic distensibility and pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta-blocker therapy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 82(2): 203-8.

Groenink, Maarten, de Roos, Albert, Mulder, Barbara J. M., Verbeeten, Ben, Timmermans, Janneke, Zwinderman, Aeilko H., Spaan, Jos A. E., van der Wall, Ernst E. (2001). Biophysical Properties of the Normal-sized Aorta in Patients with Marfan Syndrome: Evaluation with MR Flow Mapping1. *Radiology* 219(2): 535-540.

H

Habashi, J. P., Judge, D. P., Holm, T. M., Cohn, R. D., Loeys, B. L., Cooper, T. K., Myers, L., Klein, E. C., Liu, G., Calvi, C., Podowski, M., Neptune, E. R., Halushka, M. K., Bedja, D., Gabrielson, K., Rifkin, D. B., Carta, L., Ramirez, F., Huso, D. L., Dietz, H. C. (2006).

Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 312(5770): 117-21.

Hamosh, A. , O'Neill, M. J. F., Kniffin, C. L. , Przylepa, K. A. , McKusick, Victor A. , Tiller, G. E. , Lo, W. H. Y. , Lurie, L. W., Smith, M., Ewing, C.K., Steinmann, B., Hurko, O., Dietz, H.C. (1986). "MARFAN SYNDROME." Retrieved 18.12.12, 15:50 from <http://omim.org/entry/154700?search=MIM%20154700&highlight=154700%20mim#contributors-shutter>.

Hashimoto, Junichiro., Ito, Sadayoshi. (2009). Some mechanical aspects of arterial aging: physiological overview based on pulse wave analysis. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* 3(5): 367-78.

Hirata, K., Triposkiadis, F., Sparks, E., Bowen, J., Wooley, C. F., Boudoulas, H. (1991). The Marfan syndrome: abnormal aortic elastic properties. *J Am Coll Cardiol* 18(1): 57-63.

I

Ishikawa, Kiyotake, Chemaly, Elie R., Tilemann, Lisa, Fish, Kenneth, Ladage, Dennis, Agüero, Jaime, Vahl, Torsten, Santos-Gallego, Carlos, Kawase, Yoshiaki, Hajjar, Roger J. (2012). Assessing left ventricular systolic dysfunction after myocardial infarction: are ejection fraction and dP/dtmax complementary or redundant? *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 302(7): H1423-H1428.

J

Jeremy, Richmond W., Huang, Hui, Hwa, John, McCarron, Hugh, Hughes, Clifford F., Richards, John G. (1994). Relation between age, arterial distensibility, and aortic dilatation in the Marfan syndrome. *The American journal of cardiology* 74(4): 369-373.

Jondeau, Guillaume, Boutouyrie, Pierre, Lacolley, Patrick, Laloux, Brigitte, Dubourg, Olivier, Bourdarias, Jean-Pierre, Laurent, Stéphane (1999). Central Pulse Pressure Is a Major Determinant of Ascending Aorta Dilatation in Marfan Syndrome. *Circulation* 99(20): 2677-2681.

Judge, D. P., Dietz, H. C. (2008) Therapy of Marfan syndrome. In: *Annual Review of Medicine*(Hrsg.)59, Annual Reviews, Palo Alto, 43-59.

K

Kaartinen, V., Warburton, D. (2003). Fibrillin controls TGF-beta activation. *Nat Genet* 33(3): 331-2.

Kampus, Priit, Serg, Martin, Kals, Jaak, Zagura, Maksim, Muda, Piibe, Karu, Külliki, Zilmer, Mihkel, Eha, Jaan (2011). Differential Effects of Nebivolol and Metoprolol on Central Aortic Pressure and Left Ventricular Wall Thickness. *Hypertension* 57(6): 1122-1128.

Kawahito, Koji, Adachi, Hideo, Yamaguchi, Atsushi, Ino, Takashi (2001). Preoperative risk factors for hospital mortality in acute type A aortic dissection. *The Annals of Thoracic Surgery* 71(4): 1239-1243.

Kelly, Raymond, Fitchett, David (1992). Noninvasive determination of aortic input impedance and external left ventricular power output: A validation and repeatability study of a new technique. *Journal of the American College of Cardiology* 20(4): 952-963.

Konishi, Takashi, Nakamura, Yasuyuki, Kato, Isoroku, Kawai, Chuichi (1992). Dependence of peak dP/dt and mean ejection rate on load and effect of inotropic agents on the relationship between peak dP/dt and left ventricular developed pressure - assessed in the isolated working rat heart and cardiac muscles. *International Journal of Cardiology* 35(3): 333-341.

Krauser, D. G., Lloyd-Jones, D. M., Chae, C. U., Cameron, R., Anwaruddin, S., Baggish, A. L., Chen, A., Tung, R., Januzzi, J. L. (2005). Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *American Heart Journal* 149(4): 744-750.

L

Lacro, R. V., Dietz, H. C., Wruck, L. M., Bradley, T. J., Colan, S. D., Devereux, R. B., Klein, G. L., Li, J. S., Minich, L. L., Paridon, S. M., Pearson, G. D., Printz, B. F., Pyeritz, R. E., Radojewski, E., Roman, M. J., Saul, J. P., Stylianou, M. P., Mahony, L. (2007). Rationale and design of a randomized clinical trial of beta-blocker therapy (atenolol) versus angiotensin II receptor blocker therapy (losartan) in individuals with Marfan syndrome. *Am Heart J* 154(4): 624-31.

Laurent, S., Boutouyrie, P. (2006) Determination of systemic and regional arterial stiffness. In: *Arterial stiffness in hypertension*. M. Safar and M. F. O'Rourke (Hrsg.) 1. Auflage, Elsevier, Edinburgh; New York, 53-62.

Laurent, S., Cockcroft, J., Van Bortel, L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., Hayoz, D., Pannier, B., Vlachopoulos, C., Wilkinson, I., Struijker-Boudier, H. (2006). Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal* 27(21): 2588.

Loeys, Bart L, Dietz, Harry C, Braverman, Alan C, Callewaert, Bert L, De Backer, Julie, Devereux, Richard B, Hilhorst-Hofstee, Yvonne, Jondeau, Guillaume, Faivre, Laurence, Milewicz, Dianna M, Pyeritz, Reed E, Sponseller, Paul D, Wordsworth, Paul, De Paepe, Anne M (2010). The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *Journal of medical genetics* 47(7): 476-485.

Luchner, Andreas, Burnett, Jr John C., Jougasaki, Michihisa, Hense, Hans-Werner, Riegger, Günter A. J., Schunkert, Heribert (1998). Augmentation of the cardiac natriuretic peptides by beta-receptor antagonism: evidence from a population-based study. *Journal of the American College of Cardiology* 32(7): 1839-1844.

Lüllmann-Rauch, Renate (2006). *Taschenlehrbuch Histologie*, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart. 112-129.

M

Mahmud, A., Feely, J., Mahmud, Azra, Feely, John (2008). Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection. *American Journal of Hypertension* 21(6): 663-7.

Manisty, Charlotte H., Hughes, Alun D. (2013). Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index. *British Journal of Clinical Pharmacology* 75(1): 79-92.

Matt, P., Habashi, J., Carrel, T., Cameron, D. E., Van Eyk, J. E., Dietz, H. C. (2008). Recent advances in understanding Marfan syndrome: should we now treat surgical patients with losartan? *J Thorac Cardiovasc Surg* 135(2): 389-94.

McEniery, C. M., Yasmin, Maki-Petaja, K. M., McDonnell, B. J., Munnery, M., Hickson, S. S., Franklin, S. S., Cockcroft, J. R., Wilkinson, I. B. (2010). The impact of cardiovascular risk factors on aortic stiffness and wave reflections depends on age: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT III). *Hypertension* 56(4): 591-7.

McEniery, Carmel M., Yasmin, Hall, Ian R., Qasem, Ahmad, Wilkinson, Ian B., Cockcroft, John R. (2005). Normal Vascular Aging: Differential Effects on Wave Reflection and Aortic

Pulse Wave Velocity: The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *Journal of the American College of Cardiology* 46(9): 1753-1760.

Möberg, K., De Nobele, S., Devos, D., Goetghebeur, E., Segers, P., Trachet, B., Vervaeke, C., Renard, M., Coucke, P., Loeys, B., De Paepe, A., De Backer, J. (2011). The Ghent Marfan Trial - A randomized, double-blind placebo controlled trial with losartan in Marfan patients treated with beta-blockers. *International Journal of Cardiology*, DOI: S0167-5273(10)01130-7 [pii]10.1016/j.ijcard.2010.12.070.

Moens, A.I. (1878). *Die Pulscurve*. E. J. Brill, Leiden. 1-155

Morgenstern, C., Arnold, G., Höljes, U., Lochner, W., Oswald, S. (1970). Die Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel als Maß für die Kontraktilität unter verschiedenen hämodynamischen Bedingungen. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology* 315(2): 173-186.

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(9): 971-9.

Murakami, Y., Shimada, T., Inoue, S., Shimizu, H., Ohta, Y., Katoh, H., Nakamura, K., Ishibashi, Y. (2002). New insights into the mechanism of the elevation of plasma brain natriuretic polypeptide levels in patients with left ventricular hypertrophy. *The Canadian journal of cardiology* 18(12): 1294-1300.

Murgo, JP, Westerhof, N, Giolma, JP, Altobelli, SA (1980). Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation* 62(1): 105-116.

Murphy-Ullrich, Joanne E., Poczatek, Maria (2000). Activation of latent TGF-[beta] by thrombospondin-1: mechanisms and physiology. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 11(1-2): 59-69.

N

Naito, Takayuki, Masaki, Takao, Nikolic-Paterson, David J., Tanji, Chie, Yorioka, Noriaki, Kohno, Nobuoki (2004). Angiotensin II induces thrombospondin-1 production in human mesangial cells via p38 MAPK and JNK: a mechanism for activation of latent TGF-Beta. *American Journal of Physiology - Renal Physiology* 286(2): F278-F287.

Neumann, L., Robinson, P. (2007) Vererbung. In: *Marfan-Syndrom. Marfan Hilfe (Deutschland) e.V. (Hrsg.)Steinkopff Verlag, Darmstadt, 5-8.*

Nichols, W. W., Rourke, M. F. (2005). *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles* 5. Auflage, Hodder Arnold, London. 54, 193-213, 411-14, 484, 592.

O

O'Rourke, MF, Nichols, WW, Safar, ME (2004). Pulse waveform analysis and arterial stiffness: realism can replace evangelism and scepticism. *Journal of hypertension* 22(8): 1633-1634.

O'Rourke, Michael F., Hayward, Christopher S. (2009). The Pulse of Cardiology: Quo Vadis? *Journal of the American College of Cardiology* 54(8): 714-717.

P

Payne, Rupert, Hilling-Smith, Roland, Webb, David, Maxwell, Simon, Denvir, Martin (2007). Augmentation index assessed by applanation tonometry is elevated in Marfan Syndrome. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2(1): 1-7.

Perneger, Thomas V (1998). What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ* 316(7139): 1236-1238.

Pereira, L., D'Alessio, M., Ramirez, F. (1993). Genomic organization of the sequence coding for fibrillin, the defective gene product in Marfan syndrome. *Human molecular genetics* 2(7): 961-968.

Pettersen, M.D., Du, W., Skeens, M.E., Humes, R.A. (2008). Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *Journal of the American Society of Echocardiography* 21(8): 922-934.

Prokop, Edward K., Palmer, Roger F., Wheat, Myron W. (1970). Hydrodynamic Forces in Dissecting Aneurysms: In-Vitro Studies in a Tygon Model and in Dog Aortas. *Circulation Research* 27(1): 121-127.

Q

Quirke, V. (2006). Putting theory into practice: James Black, receptor theory and the development of the beta-blockers at ICI, 1958-1978. *Medical history* 50(1): 69.

R

Radonic, T., de Witte, P., Baars, M. J., Zwinderman, A. H., Mulder, B. J., Groenink, M. (2010). Losartan therapy in adults with Marfan syndrome: study protocol of the multi-center randomized controlled COMPARE trial. *Trials* 11: 3.

Rampoldi, V., Trimarchi, S., Eagle, K. A., Nienaber, C. A., Oh, J.K., Bossone, E., Myrmet, T., Sangiorgi, G.M., De Vincentiis, C., Cooper, J. V., Fang, J., Smith, D., Tsai, T., Raghupathy, A., Fattori, R., Sechtem, U., Deeb, M. G., Sundt III, T.M., Isselbacher, E.M. (2007). Simple Risk Models to Predict Surgical Mortality in Acute Type A Aortic Dissection: The International Registry of Acute Aortic Dissection Score. *The Annals of Thoracic Surgery*, Volume 83, Issue 1, 55 - 61.

Robinson, P.N., Arteaga-Solis, E., Baldock, C., Collod-BÈrout, G., Booms, P., De Paepe, A., Dietz, H.C., Guo, G., Handford, P.A., Judge, D.P. (2006). The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *Journal of medical genetics* 43(10): 769-787.

Roman, Mary J., Devereux, Richard B., Kramer-Fox, Randi, O'Loughlin, John (1989). Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *The American journal of cardiology* 64(8): 507-512.

Rosenkranz, S. (2004). TGF-Beta 1 and angiotensin networking in cardiac remodeling. *Cardiovascular research* 63(3): 423-32.

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(24): 3157-66.

Rybczynski, Meike, Mir, Thomas S., Sheikhzadeh, Sara, Bernhardt, Alexander M. J., Schad, Claudia, Treede, Hendrik, Veldhoen, Simon, Groene, Eike F., K,hne, Kristin, Koschyk, Dietmar, Robinson, Peter N., Berger, Jürgen, Reichensperner, Hermann, Meinertz, Thomas, von Kodolitsch, Yskert (2010). Frequency and Age-Related Course of Mitral Valve

Dysfunction in the Marfan Syndrome. *The American journal of cardiology* 106(7): 1048-1053.

Rybczynski, Meike, Treede, Hendrik, Sheikhzadeh, Sara, Groene, Eike F., Bernhardt, Alexander M. J., Hillebrand, Mathias, Mir, Thomas S., Kühne, Kristine, Koschyk, Dietmar, Robinson, Peter N., Berger, Jürgen, Reichenspurner, Hermann, Meinertz, Thomas, von Kodolitsch, Yskert (2011). Predictors of Outcome of Mitral Valve Prolapse in Patients With the Marfan Syndrome. *The American journal of cardiology* 107(2): 268-274.

S

Safar, M. E., Blacher, J., Jankowski, P. (2011). Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease-Is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis*.

Safar, M.E., Lacolley, P. (2007). Disturbance of macro-and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 293(1): H1-H7.

Safar, Michel E., Levy, Bernard I., Struijker-Boudier, Harry (2003). Current Perspectives on Arterial Stiffness and Pulse Pressure in Hypertension and Cardiovascular Diseases. *Circulation* 107(22): 2864-2869.

Sakai, L.Y., Keene, D.R., Engvall, E. (1986). Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *The Journal of cell biology* 103(6): 2499-2509

Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, 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(5): 358-67.

Segers, P., De Backer, J., Devos, D., Rabben, S. I., Gillebert, T. C., Van Bortel, L. M., De Sutter, J, De Paepe, A., Verdonck, P. R. (2006). Aortic reflection coefficients and their association with global indexes of wave reflection in healthy controls and patients with Marfan's syndrome. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 290(6): H2385-H2392.

Shah, N. K, Smith, S. M. Nichols, W.W., Lo, M. C., Ashfaq, U., Satish,P.,Johnson, J. A., Epstein, B. J. (2011). Carvedilol Reduces Aortic Wave Reflection and Improves Left Ventricular/Vascular Coupling: A Comparison With Atenolol (CENTRAL Study). *The Journal of Clinical Hypertension* 13 (12): 917–924.

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(19): 1335-41.

Soanker, R., Naidu, M. U., Raju, S. B., Prasad, A. K., Rao, T. R., Soanker, Radhika, Naidu, M. U. R., Raju, Sree Bhushan, Prasad, A. Krishna, Rao, T. Ramesh Kumar (2012). Effect of beta-1-blocker, nebivolol, on central aortic pressure and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Indian Journal of Pharmacology* 44(3): 407-11.

Sonesson, B., Hansen, F., Lanne, T. (1994). Abnormal mechanical properties of the aorta in Marfan's syndrome. *Eur J Vasc Surg* 8(5): 595-601.

Starke, Klaus (2005) Pharmakologie noradrenerger und adrenerger Systeme. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. K. Aktories, U. Förstermann, F. B. Hofmann and K. Starke (Hrsg.) 9. Auflage, Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, 174-211.

T

Ting, C. T., Chen, C. H., Chang, M. S., Yin, F. C. (1995). Short- and long-term effects of antihypertensive drugs on arterial reflections, compliance, and impedance. *Hypertension* 26(3): 524-30.

V

Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K., Stefanadis, C. (2010a). Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 55(13): 1318-27.

Vlachopoulos, Charalambos, Aznaouridis, Konstantinos, O'Rourke, Michael F., Safar, Michel E., Baou, Katerina, Stefanadis, Christodoulos (2010b). Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal* 31(15): 1865-1871.

Vollbrandt, Tillman, Tiedemann, Kerstin, El-Hallous, Ehab, Lin, Guoqing, Brinckmann, Jürgen, John, Harald, Bätge, Boris, Notbohm, Holger, Reinhardt, Dieter P. (2004). Consequences of Cysteine Mutations in Calcium-binding Epidermal Growth Factor Modules of Fibrillin-1. *Journal of Biological Chemistry* 279(31): 32924-32931.

Von Kodolitsch, Y., Robinson, P.N. (2007). Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. *Heart* 93(6): 755.

W

Warmack, T Scott, Estes, Mark A, Heldenbrand, Seth, Franks, Amy M (2009). Beta-Adrenergic Antagonists in Hypertension: A Review of the Evidence. *The Annals of Pharmacotherapy* 43(12): 2031-2043.

Wilkinson, I.B., MacCallum, H., Flint, L., Cockcroft, J.R., Newby, D.E., Webb, D.J. (2000). The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *The Journal of physiology* 525(1): 263-270.

Williams, A., Davies, S., Stuart, A. G., Wilson, D. G., Fraser, A. G. (2008). Medical treatment of Marfan syndrome: a time for change. *Heart* 94(4): 414-21.

Williams, Andrew, Kenny, Damien, Wilson, Dirk, Fagenello, Giorgio, Nelson, Martyn, Dunstan, Frank, Cockcroft, John, Stuart, Graham, Fraser, Alan G. (2012). Effects of atenolol, perindopril and verapamil on haemodynamic and vascular function in Marfan syndrome - a randomised, double-blind, crossover trial. *European Journal of Clinical Investigation* 42(8): 891-899.

Williams, B., Lacy, P. S. (2009). Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate. *J Am Coll Cardiol* 54(8): 705-13.

Williams, B., Lacy, P. S., Thom, S. M., Cruickshank, K., Stanton, A., Collier, D., Hughes, A. D., Thurston, H., O'Rourke, M. (2006). Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 113(9): 1213-25.

Wiysonge Charles, Shey, Bradley Hazel, A., Volmink, Jimmy, Mayosi Bongani, M., Mbewu, Anthony, Opie Lionel, H. (2012) Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* DOI: 10.1002/14651858.CD002003.pub4.

Y

Yetman, Anji T., Bornemeier, Renee A., McCrindle, Brian W. (2005). Usefulness of Enalapril Versus Propranolol or Atenolol for Prevention of Aortic Dilation in Patients With the Marfan Syndrome. *The American journal of cardiology* 95(9): 1125-1127.

Yin, F C, Brin, K P, Ting, C T, Pyeritz, R E (1989). Arterial hemodynamic indexes in Marfan's syndrome. *Circulation* 79(4): 854-62.

Z

Zhou, Yong, Poczatek, Maria H., Berecek, Kathleen H., Murphy-Ullrich, Joanne E. (2006). Thrombospondin 1 mediates angiotensin II induction of TGF-[beta] activation by cardiac and renal cells under both high and low glucose conditions. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 339(2): 633-641.

9. Tabellen und Abbildungsverzeichnis

9.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Thrombospondin-1-Modell.....	9
Abbildung 2: TGF-Beta und Fibrillin-1	11
Abbildung 3: Revidierte Gent-Nosologie:	12
Abbildung 4: Aortaler Druckpuls.....	15
Abbildung 5: Vergleich des zentralen und peripheren Druckpulses.....	16
Abbildung 6: Pulswellengeschwindigkeit.....	19
Abbildung 7: Aortaler Augmentationsindex (in Anlehnung an Mortensen et al. 2009).....	20
Abbildung 8: Tonometer	28
Abbildung 9: Grafische Darstellung der Ergebnisse der verbundenen Stichproben.....	34
Abbildung 10: Grafische Darstellung der Ergebnisse der unverbundenen Stichprobe.....	37

9.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien	25
Tabelle 2: Ausschlusskriterien	25
Tabelle 3: Demographische und klinische Charakteristika des Studienkollektivs*	31
Tabelle 4: Kardiale Risikofaktoren	32
Tabelle 5: Ergebnisse der verbundenen Stichproben	33
Tabelle 6: Ergebnisse der unverbundenen Stichproben	36
Tabelle 7: Deskriptive Gruppenstatistik BAB/ ARB	38
Tabelle 8: T-Test für die Mittelwertgleichheit von unabhängigen Stichproben	39
Tabelle 9: Substanz, Dosis und Einnahmedauer	40
Tabelle 10: Häufigkeitsangabe für das Merkmal Medikament.....	41
Tabelle 11: Durchschnittswerte für Aix und CPP nach McEniery et al. (2005).....	42

10. **Lebenslauf**

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

11. Danksagung

Ich bedanke mich bei allen, die mich in meinem Promotionsvorhaben unterstützt haben.

12. 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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

Frankfurt a. M., den