

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg
Klinik für Kinderherzmedizin und Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern

Prof. Dr. med. Rainer Kozlik-Feldmann und Prof. Dr. med. Michael Hübler

Von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen bei pädiatrischen Patienten mit dem Marfan-Syndrom. Bestimmt die spezifische Genvariante die Prognose des Marfan-Syndroms?

Dissertation

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

vorgelegt von:

Flemming Hensen
aus Husum

Hamburg 2024

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am 17.10.2024

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Yskert von Kodolitsch

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: Prof. Dr. Thomas Mir

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	5
1. Fragestellung und Zielsetzung	7
2. Das Marfan-Syndrom.....	8
2.1. Ätiologie	8
2.2. Genetik und Pathogenese	8
2.3. Klinik, Diagnostik und Therapie	14
2.3.1. Herz-Kreislauf-System	14
2.3.2. Skelettsystem.....	21
2.3.3. Ophthalmologische Pathologien.....	26
2.3.4. Dura	28
2.3.5. Lunge	29
2.3.6. Haut und Hernien	30
2.3.7. Leben mit dem Marfan-Syndrom	30
2.4. Infantile Sonderform: neonatales Marfan-Syndrom	32
2.5. Diagnose.....	33
2.5.1. Ghent-Nosologie	33
2.5.2. Revised Ghent Criteria.....	35
2.5.3. Kid-Short Marfan Score (Kid-SMS).....	35
2.5.4. Genetische Untersuchung	36
2.6. Differentialdiagnostische Krankheitsbilder	37
3. Patienten und Methoden	41
3.1. Patienten-Kollektiv	41
3.2. Marfan-Sprechstunde und Datensammlung	41
3.3. Molekulargenetische Analyse	46
3.4. Klassifizierung der Varianten.....	47
3.5. Auswertung und statistische Analyse	48
4. Ergebnisse	49
4.1. Klinische Charakteristika von Kindern mit dem Marfan-Syndrom.....	50

4.2.	Genotyp-Phänotyp-Korrelationen	53
4.2.1.	Genetik und Diagnose.....	53
4.2.2.	Kardiovaskuläre Pathologien.....	54
4.2.3.	Gesichtsmorphologische Stigmata	59
4.2.4.	Orthopädische Phänotypen	60
4.2.5.	Okuläre Symptome.....	62
4.2.6.	Dura, Lunge, Hernien, Haut	64
4.2.7.	Exons 24–32	66
5.	Diskussion.....	73
5.1.	Kardiovaskuläre Genotyp-Phänotyp-Korrelationen	73
5.2.	Genotyp-Phänotyp-Korrelationen des Skeletts	76
5.3.	Okuläre Genotyp-Phänotyp-Korrelationen	78
5.4.	Weitere Genotyp-Phänotyp-Korrelationen.....	79
5.5.	Korrelationen in Genetik und Diagnose	81
5.6.	Genotyp-Phänotyp-Korrelationen der ‚neonatalen Region‘	83
5.7.	Limitierungen der Studie	85
5.8.	Aussicht und weitere Einflüsse auf den Marfan-Phänotypen	86
6.	Schlussfolgerung und Empfehlungen für das klinische Management	88
7.	Zusammenfassung.....	91
8.	Abkürzungsverzeichnis	93
9.	Literaturverzeichnis	94
10.	Danksagung	107
11.	Lebenslauf.....	108
12.	Eidesstattliche Versicherung	109

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1. Schema der strukturellen und funktionellen Motive des Proteins Fibrillin-1 (Pyeritz 2013).	10
Abbildung 2. Elektronenmikroskopisches Bild von extrahierten Mikrofibrillen aus menschlichen fetalen Membranen (Sakai et al. 2016).	10
Abbildung 3. Schema vom Aufbau der elastischen Fasern (Ramirez et al. 1993).	11
Abbildung 4. Schematische Darstellung des Abbaus von extrazellulärer Matrix (ECM) beim Marfan-Syndrom (Ramachandra et al. 2015). Fibrillin-1 aggregiert zu funktionellen Mikrofibrillen und sequestriert Transforming Growth Factor- β (TGF β) in der ECM, wodurch seine Signalübertragung reguliert wird. Der Verlust von Fibrillin-1 setzt TGF β frei und seine konstitutive Stimulation aktiviert Gene wie Metalloproteasen, die Elastolyse induzieren und die ECM-Stabilität verringern.	12
Abbildung 5. Die Stanford-Klassifikation. Typ A, beginnend in der Aorta ascendens (links); Typ B, beginnend ab dem Arcus aortae (rechts).	16
Abbildung 6. Schemata von Aorten-Ersatz-Techniken; von links: Bentall-Operation (composite valve graft, CVG) und Valve-sparing aortic root replacement (Ammash et al. 2008), Elephant-Trunk-Methode (Cannavale et al. 2017).	19
Abbildung 7. Arachnodaktylie, positives Daumenzeichen: der Fingernagel ragt bei Faustschluss vollständig über den ulnaren Rand der Hand hinaus (a); positives Handgelenkszeichen: Daumen und kleiner Finger überlappen sich beim Umfassen des kontralateralen Handgelenks (b) (Dean 2007).	23
Abbildung 8. Pectus excavatum (a) und Pectus carinatum (b) bei zwei jungen Patienten mit Marfan-Syndrom (Pyeritz 2013).	25
Abbildung 9. Pes planus, Arachnodaktylie und langer schmaler Fuß bei einem Patienten mit Marfan-Syndrom (Pyeritz 2013).	26
Abbildung 10. Ectopia lentis des rechten Auges eines Patienten mit maximal weit gestellter Pupille (Latasiewicz et al. 2016). Der Pfeil zeigt auf die subluxierte Linse, Zonulafasern sind zu erkennen.	27
Abbildung 11. MRT sagittal T1-Wichtung. Duraektasien verschiedener Ausprägungen (Fattori et al. 1999). Physiologisch (a); Grad 1, Aufweitung des Spinalkanals mit Bildung eines Dura-Sacks und Mangel an epiduralem Fettgewebe auf Höhe eines Wirbelkörpers (b); Grad 2, Ausbeulung des Dura-Sacks(c); Grad 3, große sakrale Meningocele (d).	29
Abbildung 12. Darstellung der gemessenen Diameter im Verlauf der Aorta (Stark 2012).	43
Abbildung 13. Nomogramm des Sinus valsalvae nach Roman et al. 1989a (Pyeritz und McKusick 1979). 95 %-Konfidenzintervall für den SV (cm) im Verhältnis zur Körperoberfläche (m ²) bei Kindern und Jugendlichen.	44
Abbildung 14. Verteilung der <i>FBN1</i> -Varianten (n=115).	49
Abbildung 15. Flussdiagramm des Patientenkollektivs.	50
Abbildung 16. Alter (in Jahren \pm SD) bei Erstvorstellung (links) und bei genetischer Untersuchung (mitte) mit positiver und negativer Familienanamnese (FA) und Alter (in Jahren \pm SD) bei genetischer Untersuchung bei Cystein-betreffenden und nicht-Cystein-betreffenden Missense-Varianten (rechts). * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$	54
Abbildung 17. Kaplan-Meier-Kurven mit Häufigkeit von SV-Dilatationen unter allen Patienten ($p=0,031$) (links) und unter Missense-/Inframe-Varianten (Gehan-Breslow-Wilcoxon-Test: $p=0,034$) (rechts) bei männlichen (schwarz) und weiblichen (grau) Patienten. Gestrichelte Linie = Median bzw. 25. Perzentile.	55
Abbildung 18. Häufigkeit des Auftretens einer Dilatation des Sinus Valsalvae (in %) bei Spleißstellen-, PTC- und Missense-/Inframe-Varianten (links), nach Aufteilung nach Abschnitten des <i>FBN1</i> -Gens in Exons 1–10, 11–23, 33–45, 46–58 sowie Exons 59–65 (Mitte) und unter Cys-Missense- und Non-Cys-Missense-Varianten (rechts) * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$	56
Abbildung 19. z-Scores der Sinus valsalvae (Pettersen et al. 2008) mit 95 %-Konfidenzintervall bei Cys-Missense-Varianten (schwarz) und Non-Cys-Missense-Varianten (grau). * nach Pettersen et al. (2008); ** $p < 0,01$	57
Abbildung 20. Kaplan-Meier-Kurven vergleichen die Gruppen Cys-Missense (schwarz) und Non-Cys-Missense (grau) im Auftreten von SV-Dilatationen ($p=0,035$) (oben links), Indikation für Medikation mit Betablockern oder Sartanen ($p < 0,0001$) (oben rechts), Manifestation eines Mitralklappenprolaps ($p=0,034$) (unten links) und Auftreten eines Trikuspidalklappenprolaps ($p=0,029$) (unten rechts). Gestrichelte Linie = Median.	58

Abbildung 21. Balkendiagramm mit Alter (in Jahren \pm SD) bei Erstmanifestation der Physiognomie (links) und Retrognathie (rechts) bei Missense-/Inframe- (schwarz), Nonsense-/Frameshift- (grau) und Spleißstellen-Varianten (weiß). * $p < 0,05$	60
Abbildung 22. Balkendiagramme mittleres Alter (in Jahren \pm SD) bei Auftreten der Merkmale Kielbrust (links), positives Daumen- und Handgelenkszeichen (mitte) und Ellenbogenstreckdefizit (rechts) bei Cystein-betreffenden Missense-Varianten und nicht-Cystein-betreffenden Missense-Varianten. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$	61
Abbildung 23. Balkendiagramm Häufigkeit von (von oben nach unten) ‚systemischer Manifestation‘, Daumen- und Handgelenkszeichen, Rückfußdeformität, Armspanne/Körperlänge $\geq 1,05$ sowie Thoraxasymmetrie bei Missense-/Inframe- (schwarz), Nonsense-/Frameshift- (grau) und Spleißstellen-Varianten (weiß). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$	62
Abbildung 24. Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten einer Linsenluxation und Lebensalter in Jahren (Gehan-Breslow-Wilcoxon-Test: $p = 0,049$). Cystein-betreffende Missense-Varianten (schwarz), nicht-Cystein-betreffende Missense-Varianten (grau). Gestrichelte Linie = 25. Perzentile.	63
Abbildung 25. Balkendiagramm der Manifestationen einer Linsenluxation, gruppiert nach Lokalisation auf dem Gen in Exons 1–10, 11–23, 33–45. 46–58 und 59–65 in %. *** $p < 0,001$	64
Abbildung 26. Balkendiagramme zur Häufigkeit des Auftretens von Pneumothorax (links) und Striae atrophicae (rechts) in Prozent in verschiedenen Gruppen nach Lokalisation auf dem <i>FBN1</i> -Gen. * $p < 0,05$	65
Abbildung 27. Balkendiagramm zum Alter (in Jahren \pm SD) bei Durchführung der genetischen Untersuchung bei Patienten mit Varianten in den Exons 1-23 sowie 33-65 (schwarz) und Exons 24-32 (weiß) mit negativer Familienanamnese. * $p = 0,044$	67
Abbildung 28. Kaplan-Meier-Kurven zum Auftreten von Sinus valsalvae-Dilatation ($p = 0,0016$) (oben links), A. pulmonalis-Dilatation ($p < 0,0001$) (oben rechts), Mitralklappeninsuffizienz ($p = 0,070$) (Mitte links), Aortenklappeninsuffizienz (Gehan-Breslow-Wilcoxon-Test: $p = 0,001$) (Mitte rechts), Durchführung einer David-OP ($p = 0,007$) (unten links) und Gabe von kardialen Medikamenten (Gehan-Breslow-Wilcoxon-Test: $p = 0,056$) (unten rechts) bei Patienten mit Varianten in Exons 24–32 (schwarz) und Introns sowie Exons 1–23 und 25–65 (grau).	71
Abbildung 29. Das Balkendiagramm zeigt das Alter (in Jahren \pm SD) bei Manifestation einer Trichterbrust bei Patienten mit Varianten in den Exons 24–32 verglichen mit allen anderen Exons (1–23 und 33–65). * $p < 0,05$	72
Tabelle 1. Die Ghent-Nosologie (De Paepe et al. 1996).	33
Tabelle 2. ‚Systemische Manifestation‘ nach der RGC (Loeys et al. 2010) Bei ≥ 7 Punkten liegt eine ‚systemische Manifestation‘ vor. Maximum 20 Punkte.....	35
Tabelle 3. Kid-Short Marfan Score (Kid-SMS) (Mueller et al. 2013).	36
Tabelle 4. Patientendaten und klinische Symptome bei pädiatrischen Marfan-Patienten mit <i>FBN1</i> -Variante (n=115).	52
Tabelle 5. Überblick der Korrelationen von Genetik und Alter bei Meilensteinen der Patientenversorgung. FA, Familienanamnese.	54
Tabelle 6. Überblick der kardiovaskulären Genotyp-Phänotyp-Korrelationen in der Häufigkeit des Auftretens eines Phänotyps. SV-Dil, Sinus valsalvae Dilatation; MVP, Mitralklappenprolaps; TVP, Trikuspidalklappenprolaps; MI, Mitralklappeninsuffizienz; TI, Trikuspidalklappeninsuffizienz; PTC, premature termination codon.	59
Tabelle 7. Übersicht der signifikant unterschiedlichen Genotyp-Phänotyp-Korrelationen der gesichtsmorphologischen Stigmata. PTC, premature termination codon.	60
Tabelle 8. Übersicht der signifikanten orthopädischen Genotyp-Phänotyp-Korrelationen.	62
Tabelle 9. Überblick über die signifikanten Genotyp-Phänotyp-Korrelationen okulärer Pathologien.	64
Tabelle 10. Übersicht der signifikanten Genotyp-Phänotyp-Korrelationen von Pneumothorax und Striae atrophicae.	65
Tabelle 11. Variantenarten, die in Exons 24–32 gefunden wurden, verglichen mit denen, die in den anderen Exons gefunden wurden. (* $p = 0,006$)	66
Tabelle 12. Patientendaten und klinische Symptome bei pädiatrischen Marfan-Patienten mit <i>FBN1</i> -Variante in Exons 24–32 (n=16).....	68
Tabelle 13. Varianten der Exons 1–23 und 33–65 verglichen mit Varianten in Exons 24–32. RGC, revised Ghent criteria; SV, Sinus valsalvae; PA, Pulmonalarterie; MI, Mitralklappeninsuffizienz; AI, Aortenklappeninsuffizienz; AS/KL $\geq 1,05$, Quotient aus Armspanne und Körperlänge $\geq 1,05$; ns, nicht signifikant	72

1. Fragestellung und Zielsetzung

Das Marfan-Syndrom (MFS) ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung des Bindegewebes, dessen Manifestationen verschiedene Organsysteme betreffen können. Hierbei sind kardiologische, ophthalmologische, orthopädische sowie pneumologische Pathologien hervorzuheben.

Bisher gibt es wenige gesicherte Korrelationen zwischen Genotypen und Phänotypen. So werden verschiedene Varianten bestimmter Genabschnitte und verschiedener Typen mit einer höheren oder niedrigeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von bestimmten Pathologien assoziiert. Varianten in den Exons 24–32 führen zu schwereren Manifestationen des Marfan-Syndroms und sind mit dem neonatalen Marfan-Syndrom (nMFS) assoziiert (Faivre et al. 2007). Bisher sind nur wenige weitere Häufungen von Phänotypen bei bestimmten Variantentypen oder -orten bekannt. In den meisten Studien wurden Erwachsene oder gemischte Kohorten aus pädiatrischen und erwachsenen Patienten¹ untersucht. Die Datenlage zu rein pädiatrischen Patienten-Kollektiven ist hingegen limitiert. Einige Studien bezweifeln die Existenz von Korrelationen zwischen spezifischer Fibrillin-1-Variante und klinischen Phänotypen. Zudem seien diese nicht vorhersagbar, da es auch intrafamiliär bereits zu starker Variabilität in der Ausprägung des Marfan-Syndroms kommt (Judge und Dietz 2005; Robinson et al. 2006).

In dieser Arbeit sollte erhoben werden, ob bekannte Genotyp-Phänotyp-Korrelationen in einer rein pädiatrischen Stichprobe validiert werden können und inwieweit weitere Korrelationen zwischen Veränderungen des Genotyps und auftretenden Phänotypen im Kindesalter zu finden sind. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war, das Ausmaß zu beurteilen, inwiefern die spezifische Variante den Verlauf der Erkrankung und die Prognose des Patienten bestimmt und ob durch das Einbeziehen des individuellen genetischen Befundes die Versorgung der Patienten optimiert werden kann.

Als Grundlage für die Auswahl der untersuchten Phänotypen wurden die Ghent-Nosologie und die Revised Ghent Criteria (RGC) berücksichtigt. Die genetischen Untersuchungen wurden vor allem vom Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Diese Arbeit baut auf einer von Stark et al. im Juli 2020 publizierten Studie auf (Stark et al. 2020). Dabei unterscheiden sich die Studien in ihrer Rekrutierungszeit und der Anzahl der eingeschlossenen Patienten. Zusätzlich zu den in der bereits veröffentlichten Studie verwendeten Gruppierungen der Patienten, werden die Varianten in dieser Arbeit in verschiedenen Lokalisationen auf dem *FBN1*-Gen sowie in ihren funktionellen Gruppen analysiert.

¹ In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

2. Das Marfan-Syndrom

2.1. Ätiologie

Das Marfan-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit einer Prävalenz von zirka 1 zu 3000 bis 1 zu 5000 (Judge und Dietz 2005; Keane und Pyeritz 2008; von Kodolitsch und Robinson 2007). Es zählt zu den seltenen hereditären Erkrankungen des Bindegewebes.

Im Jahr 1896 wurde das Marfan-Syndrom erstmals vom Kinderarzt und Namensgeber Antoine Marfan in Paris bei einem 5-jährigen Mädchen mit einer Arachnodaktylie und schwerer Skoliose beschrieben (Gott 1998).

2.2. Genetik und Pathogenese

Das Marfan-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Bindegewebserkrankung mit Variante des *FBN1*-Gens, das auf Chromosom 15 lokalisiert ist und eine volle Penetranz, allerdings mit variabler Expressivität, aufweist (von Kodolitsch und Robinson 2007; Maslen und Glanville 1993). Selbst verwandte Patienten mit der gleichen Variante können differente Ausprägungen, wie beim Alter des Auftretens und der Grade der Manifestationen von Symptomen des Marfan-Syndroms, zeigen (Ammash et al. 2008). Bei dieser Erkrankung lässt sich keine geschlechtsassoziierte, ethnische oder geographische Häufung feststellen (Raghunath et al. 1997).

25 % der Erkrankten sind Träger von „de novo“-Varianten, die durch spontane Varianten in der Keimbahn aufgetreten sind, 75 % der Fälle sind hereditär und durch bereits von der Krankheit betroffene Eltern vererbt (von Kodolitsch und Robinson 2007; Pyeritz 2000). Das Risiko, die Erkrankung an die eigenen Kinder weiterzugeben, ist bei beiden Ätiologien gleich (Maslen und Glanville 1993). Ein Träger dieser Variante ($Aa \times aa$) vererbt die Variante mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % an seine eigenen Kinder weiter. Falls beide Eltern Träger dieser Variante sind ($Aa \times Aa$), erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, die genetische Variation zu vererben, bei einem gemeinsamen Kind auf 75 %. Die Patienten sind jeweils heterozygot für die Variante. Sind beide Eltern eines am MFS erkrankten Kindes gesund, so wird von einer de novo-Variante ausgegangen. Geschwister von einem Patienten mit einer de novo-Variante haben ein weit niedrigeres Wiederholungsrisiko als 50 % für die Erbung der Erkrankung, aber dennoch ein höheres Risiko als die Normalbevölkerung. Dies wird auf somatische und Keimbahnzellmosaik zurückgeführt (Dietz 1993).

FBN1

Das für das Marfan-Syndrom zugrundeliegende mutierte Protein Fibrillin-1 wird durch das *FBN1*-Gen, das sich auf dem langen Arm des 15. Chromosoms (15q21.1) befindet, kodiert (Magenis et al. 1991). Das *FBN1*-Gen hat eine Größe von 235 Kilobasen (Biery et al. 1999) und beinhaltet 65 Exons, die nach Translation ein 350 Kilodalton-Glykoprotein, das sogenannte Fibrillin-1, bilden (Sakai et al. 1986). Dietz et al. (1991) und Lee et al. (1991) gelang es, die Verknüpfung zwischen dem MFS, dessen Herkunft auf dem Chromosom 15 und seiner Ursache, dem mutierten Fibrillin, herzustellen

Beim Menschen gibt es drei verschiedene *FBN*-Gene, die für verschiedene Fibrilline kodieren. Die Fibrilline 1 bis 3 sind eng verwandt und haben eine identische Domänenorganisation. Fibrillin-2 und -3 haben eine zwischen 61 und 69 % mit Fibrillin-1 identische Aminosäureidentität. Es gibt Hinweise darauf, dass die Fibrilline sowohl überlappende Funktionen als auch spezifische Funktionen haben (Carta et al. 2006). Alle drei Fibrilline sind Strukturelemente von Mikrofibrillen. Die später entdeckten Fibrilline -2 und -3 sind vermehrt in embryonalen Stadien exprimiert (Corson et al. 2004), Fibrillin-1 wird im Gegensatz dazu ab der Gastrula und bis in das gesamte Erwachsenenalter synthetisiert (Zhang et al. 1995).

Fibrillin-1

Fibrillin-1 (OMIM#154700) hat eine Primärstruktur mit 2.871 Aminosäuren, es enthält 47 epidermal growth factor (EGF)-like-Domänen, die jeweils sechs Cysteinreste beinhalten, die drei intramolekulare Disulfid-Bindungen bilden und zu einer antiparallelen β -Faltblatt-Konformation führen. Unter den EGF-like-Domänen besitzen 43 eine einheitliche Sequenz, wodurch sie am N-terminalen Ende Calcium binden können, sogenannte calcium binding (cb) EGF-like-Domänen. Diese Module ermöglichen Protein-Protein- oder Protein-Ligand-Interaktionen. Zwischen den Cysteinresten bilden sich Disulfidbrücken, die zu einer starren Struktur führen. Die EGF-like Domänen stabilisieren die unter anderem aus Fibrillinen bestehenden Mikrofibrillen und schützen vor proteolytischer Spaltung durch Serin-Proteasen (Corson et al. 1993; Handford et al. 1991). Zusätzlich spielen diese Domänen eine Rolle für die physikalischen Eigenschaften von elastischen und nicht-elastischen Geweben (von Kodolitsch und Robinson 2007). Zwischen den EGF-like-Domänen liegen 8-Cystein-Hybridomänen, die eine intermolekulare Disulfidbrückenbindung zwischen Fibrillin-1-Monomeren vermitteln und damit auch beim Bau von Mikrofibrillen eine Rolle spielen könnten (Reinhardt et al. 2000). Homologien zeigen diese mit TGF β -BP-Domänen (Transforming growth factor- β -bindendes Protein), die analog zum LTBP (Latent Transforming growth factor- β -bindendes Protein) sind, sowie mit zwei ‚Hybrid-Modulen‘, die die Eigenschaften der EGF-like- und 8-Cystein-Hybridomänen kombinieren (Corson et al.

1993). Bei Varianten dieser Strukturen wird eine tragende Verantwortung für die Phänotypen vermutet (Williams et al. 2007). Einen Überblick über die Struktur und funktionellen Gruppen des Fibrillin-1-Proteins wird in Abbildung 1 aufgezeigt.

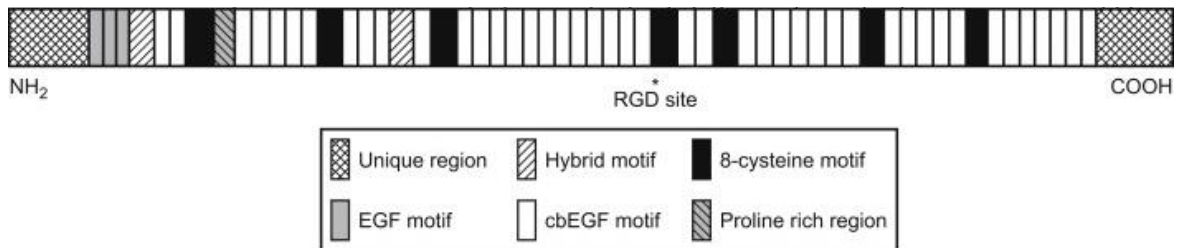


Abbildung 1. Schema der strukturellen und funktionellen Motive des Proteins Fibrillin-1 (Pyeritz 2013).

Mikrofibrillen

Fibrilline werden von Fibroblasten produziert, sezerniert und bilden in der extrazellulären Matrix (ECM) Mikrofibrillen. Bei diesen ubiquitär vorkommenden, multimolekularen Anordnungen in der extrazellulären Matrix, die runde, einheitliche Durchmesser von 10 nm besitzen, fällt morphologisch auf, dass sie bei elektronenmikroskopischer Untersuchung aus hellen und dunklen Bereichen bestehen, die an eine Perlschnur erinnern (Abb. 2) (Sakai et al. 2016).

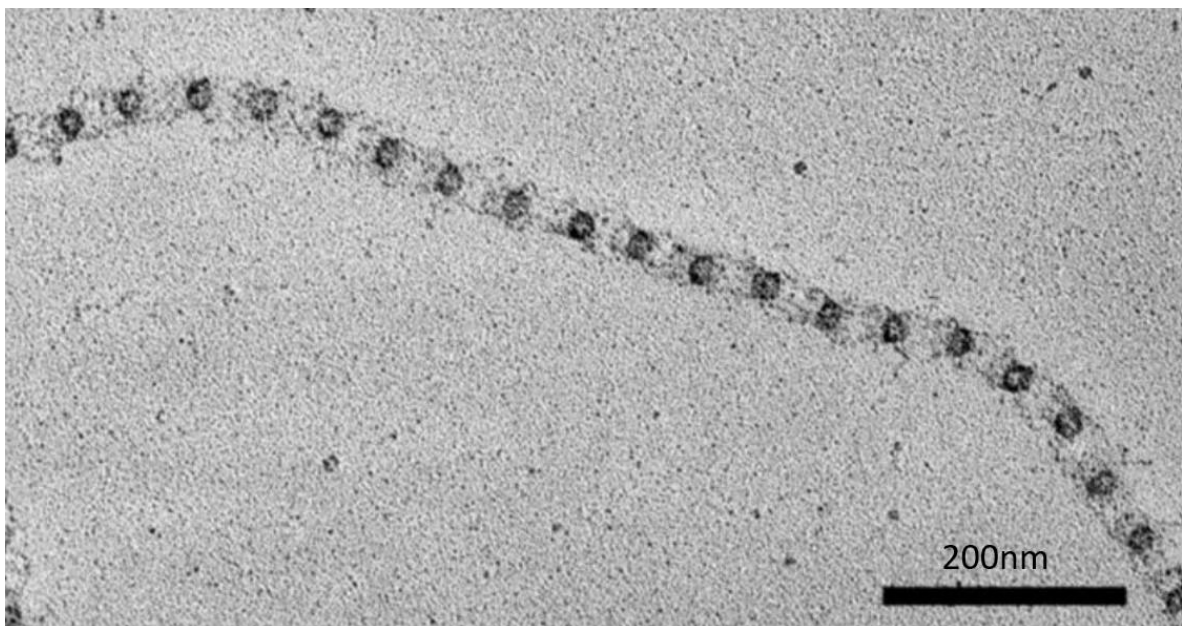


Abbildung 2. Elektronenmikroskopisches Bild von extrahierten Mikrofibrillen aus menschlichen fetalen Membranen (Sakai et al. 2016).

Die Strukturen sind noch nicht bis ins letzte Detail verstanden. Modelle, die für eine Struktur der Mikrofibrillen möglich sind, haben gemeinsam, dass die Fibrillin-Moleküle parallel verlaufen und „Kopf-an-Fuß-Anordnungen“ besitzen, bei denen ein C-terminales Ende

immer an einem N-terminalen Ende des benachbarten Fibrillins endet (Reinhardt et al. 1996).

Mikrofibrillen bilden lockere Bündel in ebenfalls paralleler Anordnung. Die Anordnungen werden von den gewebespezifischen Eigenschaften, wie Stärke sowie Richtung der Belastungen, die auf das Gewebe einwirken, bestimmt. Eine bessere Vorstellung von dem Verhältnis der Fibrilline in den elastischen Fasern gibt Abbildung 3. Mikrofibrillen sind in praktisch jedem Gewebe vorhanden. Sie bilden durch Bündelung die äußere Umhüllung von Elastin in elastischen Fasern und verankern nicht-elastisches Gewebe. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass *FBN1*-Varianten zu einer Fragmentierung von Mikrofibrillen führen können (Charbonneau et al. 2010; Ramirez et al. 1993).

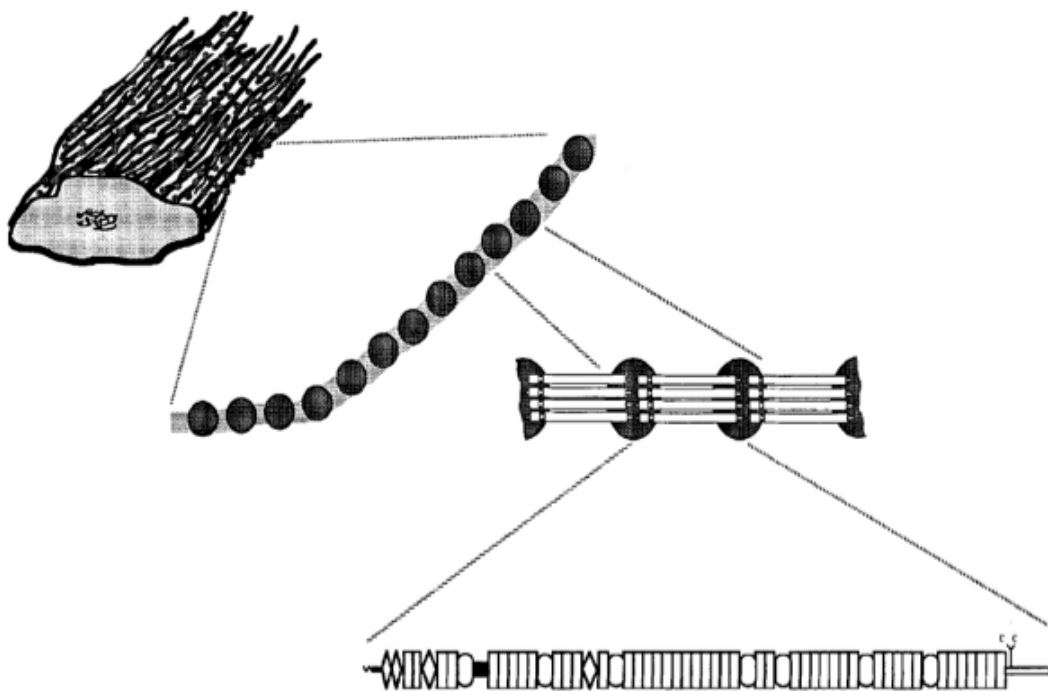


Abbildung 3. Schema vom Aufbau der elastischen Fasern (Ramirez et al., 1993).

Von unten nach oben: einzelnes Fibrillin-Molekül, Kopf-Fuß-Anordnung von vielen Fibrillinen, perschnurartige Mikrofibrille, elastische Faser.

Regulierung von TGF β

Neben der strukturellen Bedeutung von Fibrillin-1 in Mikrofibrillen spielt es eine entscheidende Rolle bei der Bindung und Regulierung der Aktivität von Zytokinen (Chaudhry et al. 2007). Fibrillin-1 besitzt durch die strukturellen Ähnlichkeiten zu den LTBP's (s. o.) ebenfalls die Fähigkeit zur Bindung von inaktiviertem TGF β in der ECM und kann dort durch unterschiedliche Mechanismen aktiviert werden (Isogai et al. 2003).

TGF β ist ein Zytokin, das nur inaktiv von den Zellen sekretiert und in der ECM deponiert wird. In der ECM binden Fibrillin-1 und LTBP's das inaktive Zytokin, bis es aktiviert wird und an der Zelloberfläche wirken kann. Das aktivierte TGF β bindet an seinen spezifischen

TGFBR (TGF β -Rezeptor). Ein TGF β -Homodimer bindet an zwei TGFBR Typ 2-Einheiten. Dieser Komplex rekrutiert zwei TGFBR Typ 1-Einheiten (Heldin und Moustakas 2016). Nachdem dieser Komplex phosphoryliert und somit aktiviert wurde, ist der Rezeptorkomplex in der Lage, eine Smad-2-abhängige Signalkaskade auszulösen, die mit der Genexpression von unter anderem Metalloproteinasen einhergeht (Abb. 4). Diese beteiligen sich vor allem durch destruiende Funktionen am Umbau der ECM (Ramachandra et al. 2015).

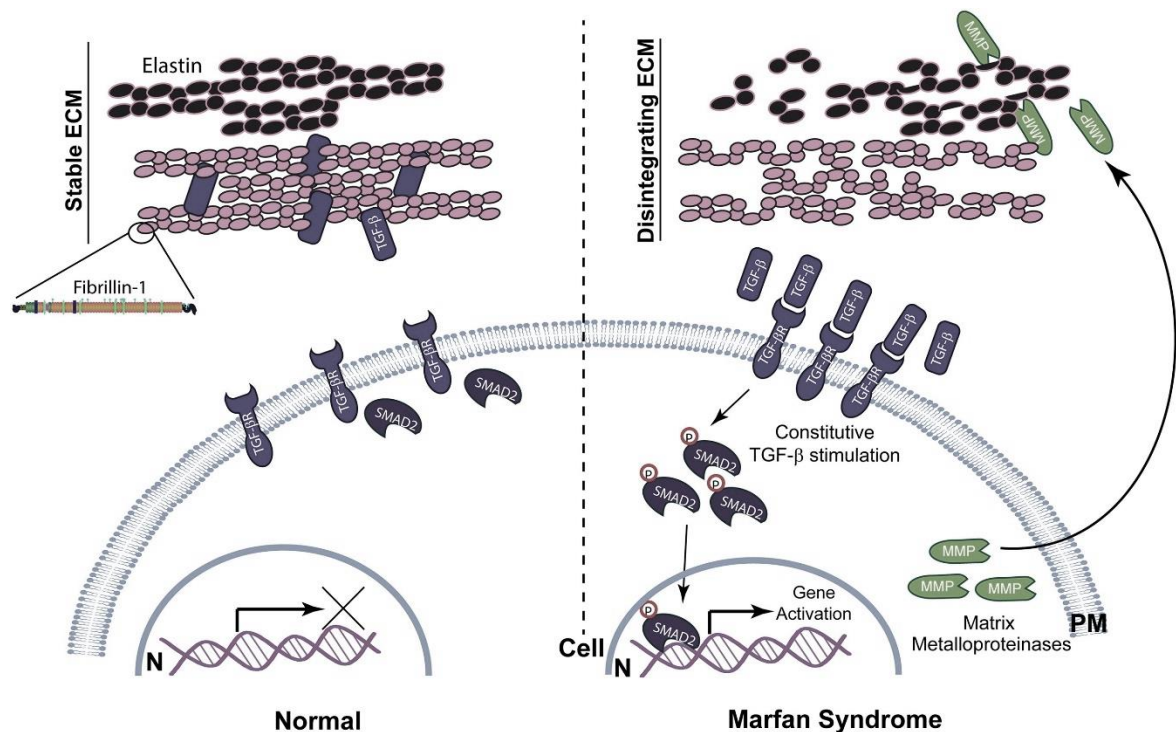


Abbildung 4. Schematische Darstellung des Abbaus von extrazellulärer Matrix (ECM) beim Marfan-Syndrom (Ramachandra et al. 2015). Fibrillin-1 aggregiert zu funktionellen Mikrofibrillen und sequestriert Transforming Growth Factor- β (TGF β) in der ECM, wodurch seine Signalübertragung reguliert wird. Der Verlust von Fibrillin-1 setzt TGF β frei und seine konstitutive Stimulation aktiviert Gene wie Metalloproteinasen, die Elastolyse induzieren und die ECM-Stabilität verringern

Während der Wildtyp des Fibrillin-1 das TGF β -Signal verringert (Corson et al. 1993) kommt es bei Varianten zu einer ausgeprägten TGF β -Aktivierung und veränderten lokalen Konzentrationen, die über die zuvor beschriebenen Mechanismen zu einer Veränderung der Architektur der Strukturen, wie der Mitralklappe oder der Lunge führen. Eine für das junge Alter der Patienten übermäßige Calciumablagerung in der Tunica media und einer Intimahyperplasie durch Kollagenablagerungen sind die Folge (Bunton et al. 2001). Zudem kommt es zu einer entzündlich-fibroproliferativen Reaktion und einer entzündungsvermittelten Elastolyse (Pereira et al. 1999). Eine Antagonisierung von TGF β führte im Mausmodell darüber hinaus zu einer Abschwächung dieses Pathomechanismus. Diese Ergebnisse implizieren, dass *FBN1*-Varianten Mechanismen folgen, die zu

verstärkten TGF β -Signalwegen führen (Neptune et al. 2003; Ng et al. 2004; Zeigler et al. 2021).

Pathogene Varianten des *FBN1*

1847 Varianten des *FBN1*-Gens sind bisher in der größten Datenbank gemeldet (www.umd.be/FBN1/ - letztes Update 28.08.2014). Vermutlich gibt es aber noch weitaus mehr verschiedene Varianten, da nicht alle weltweit identifizierten Varianten in dieser Datenbank eingetragen werden.

Milewicz et al. (1992) untersuchten die Synthese, Sekretion und Aggregation von Fibrillin-1 in der extrazellulären Matrix dermalen Fibroblasten von insgesamt 26 Patienten mit dem MFS und zusätzlichen Kontrollpersonen. Die Zellen einer Patientengruppe synthetisierten nur halb so viel Fibrillin-1 verglichen mit den Kontrollpersonen. Die Zellen einer zweiten Patientengruppe synthetisierten eine normale Menge an Fibrillin-1, die Sekretion zeigte allerdings eine verringerte Effizienz. Fibroblasten der dritten Gruppe synthetisierten und sezernierten Fibrillin in normaler Menge und Effizienz, jedoch konnte das Protein nicht in die extrazelluläre Matrix integriert werden. Die Zellen der vierten Patientengruppe waren nicht von denen der Kontrollpersonen zu unterscheiden. Die Zellen verwandter Patienten wiesen den identischen biochemischen Defekt auf. Schlussfolgerung war, dass bestimmte Varianten zu typischen Phänotypen führen und dass das Fibrillin bei der Mehrheit der Patienten für die Symptome verantwortlich ist. Außerdem werden vier verschiedene Mechanismen der zellulären Defekte geschildert:

1. Halbierte Synthese von Fibrillin
2. Normale Synthese von Fibrillin, Defekt bei der Sekretion (Defekt in ECM)
3. Normale Synthese von Fibrillin, normale Sekretion, Defekt in ECM
4. Keine Abnormalitäten gefunden.

Auf dieser Grundlage formulieren Milewicz et al. (1992) zwei Theorien möglicher Pathomechanismen. Gruppe eins und zwei sind Folgen von Haploinsuffizienz. Aus haploinsuffizienten Varianten folgen durch Funktionsverlust des einen Allels quantitativ weniger Fibrillen in der ECM. Dieser Ausfall kann nicht durch das gesunde Allel kompensiert werden. Gruppe drei und vier bilden Varianten mit einem dominant negativen Effekt ab. Dabei sind die Fibrilline in ihrer Quantität nicht verändert, unterscheiden sich jedoch in der Qualität von den Wildtypen. Sie polymerisieren die Fibrilline möglicherweise falsch, integrieren sich nicht korrekt in die ECM und lassen so dünnere und schwächere Fasern entstehen. Durch mangelnde Festigkeit oder schnelleren Abbau könnten die Fibrillen destabilisieren oder durch fehlerhafte Interaktionen der Faser mit anderen Faktoren ein funktionelles Defizit verschulden (Milewicz et al. 1992). Die Differenzierung der Varianten

in haploinsuffizient und dominant negativ ist eine gängige Aufteilung der Patienten in Studien.

Bei Einteilung der Varianten nach Veränderungen in der Primärstruktur sind die häufigste Art von pathogenen genetischen Veränderungen die Missense-Varianten. Sie verändern meistens die EGF-like-Domänen durch Ersetzen oder Erschaffen von Cysteinresten, die beim Wildtyp für die ordnungsgemäße Faltung der EGF-like-Domänen zuständig sind. Ein Teil (etwa 10 %) der Varianten betrifft das Spleißen, bei dem multiplen Folgen für das Protein möglich sind. Es kann beispielsweise zu Inframe-Deletionen einer gesamten EGF-like-Domäne oder einer Leserasterverschiebung (Frameshift) mit einer Veränderung der Translation kommen. Durch Varianten, bei denen ein vorzeitiges Stoppkodon (sogenannte Nonsense- oder PTC (premature termination codon)-Varianten) eingeführt wird, kann eine Haploinsuffizienz entstehen (10-15 %) (Arnaud et al. 2021). Darüber hinaus kommt es regelmäßig zu großen oder sogar vollständigen Deletionen von *FBN1* (Milewicz et al. 2021).

2.3. Klinik, Diagnostik und Therapie

2.3.1. Herz-Kreislauf-System

Die Komplikationen der kardialen Manifestationen, darunter insbesondere die Aortenaneurysmen, verursachen 70 % der Letalität von Marfan-Patienten. Die Lebenserwartung war bis in die 1970er Jahre um zirka ein Drittel gegenüber der Normalbevölkerung reduziert. Durch medikamentöse Therapie mit Betablockern und rechtzeitiger chirurgischer Intervention stieg die Lebenserwartung an (s.u.) (Murdoch et al. 1972; Silverman et al. 1995). Kardiovaskuläre Manifestationen treten bereits im Kindesalter auf (Wozniak-Mielczarek et al. 2019). Deshalb ist die Primär- und Sekundärprävention bereits bei pädiatrischen Patienten von großer Relevanz.

Aortenaneurysma

60 % der erwachsenen und 50 % der pädiatrischen Marfan-Patienten haben durch mechanische Beanspruchung eine meist asymptomatische Dilatation der Aortenwurzel (Ammash et al. 2008). Typischerweise ist der Sinus Valsalvae (SV), auch als Aortenbulbus bezeichnet, die aortale Struktur, die beim MFS dilatiert. Deshalb gilt der SV-Durchmesser als die beste Variable zur Risikobewertung von Komplikationen (Dietz 1993). Gefürchtete Komplikationen sind die Aortenruptur oder -dissektion, die bei Kindern und Jugendlichen jedoch nur selten auftreten (Stuart und Williams 2007). Symptomatische Aortenaneurysmen, beispielsweise mit thorakalen Schmerzen oder Symptomen durch Kompression benachbarter Strukturen, haben eine schlechtere Prognose als

asymptomatische und erfordern daher unabhängig vom Ausmaß eine chirurgische Intervention (Ades 2007).

Als Dilatation der Aortenwurzel wird ein z-Score des SV von ≥ 2 (Pettersen et al. 2008) oder ein Überschreiten der 95. Perzentile (Roman et al. 1989a) angesehen. Die Befundung kann vorzugsweise durch eine transthorakale Echokardiographie oder eine MRT-Untersuchung erfolgen.

Neben der Dynamik des SV-Durchmessers um ≥ 5 mm pro Jahr sind eine Progression des z-Scores um $\geq 0,1$ pro Jahr oder ein z-Score von ≥ 3 vor dem 16. Lebensjahr sowie eine Aortenklappeninsuffizienz (AI) $\geq 2^\circ$ weitere Prodromi für kardiovaskuläre Ereignisse. Zu diesen zählen in den meisten Studien prophylaktische Operationen, Aortendissektionen und Todesfälle und haben bei Kindern mit MFS <18 Jahren eine kumulative Inzidenz von 5,3 %. Bis zum 25. Lebensjahr steigt die Inzidenz auf 19,4 % (Hascoet et al. 2020).

Männliche Patienten haben eine höhere Wahrscheinlichkeit als weibliche, eine SV-Dilatation zu entwickeln. Eine Dilatation der Aorta sollte stets eine genetische Diagnostik nach sich ziehen, um ein MFS nicht zu übersehen (Détaint et al. 2010).

Aortendissektion

Eine Aortendissektion ist eine seltene, aber potentiell tödliche Komplikation. Die Letalitätsrate liegt bei 1-2 % pro Stunde ab Symptombeginn. Die 30-Tage-Letalität (Typ A) liegt nach operativem Eingriff dennoch bei bis zu 20 %. Das Gesamtüberleben nach 10 Jahren beträgt nach akuter Dissektion nur 50-70 % (Ades 2007). Im Alter von durchschnittlich 30 Jahren kommt es bei Marfan-Patienten zu einer Aortendissektion (Baudhuin et al. 2015a).

Bei Aortendilatationen von ≥ 5 cm bzw. $\geq 4,5$ cm Durchmesser bei familiärer Vorbelastung ist das Risiko für eine Aortendissektion erhöht. Risikofaktoren sind eine für eine Aortendissektion positive Familienanamnese, eine rasche Erweiterung des Aortendurchmessers ($>5-10$ mm/Jahr) sowie eine nicht vorhandene Linsenluxation bei Marfan-Patienten (Ades 2007; Lazarevic et al. 2006).

Aortendissektionen werden nach anatomischen Strukturen klassifiziert. Die populäre Stanford-Klassifikation (Abb. 5) unterteilt die Dissektion nach Ursprungsort, wobei Dissektionen, die in der Aorta ascendens beginnen, als Typ A und Dissektionen, die die thorakale Aorta ab dem Arcus aortae betreffen, als Typ B-Dissektionen klassifiziert werden. Die Dissektion wird mit einem „Vernichtungsschmerz“ symptomatisch; das Punctum maximum der Schmerzlokalisierung liegt bei Typ A-Dissektionen typischerweise retrosternal und bei Typ B-Dissektionen zwischen den Schulterblättern. Gegebenenfalls kann der Schmerz durch ein Fortschreiten der Dissektionsmembran nach kaudal wandern (Kouchoukos und Dougenis 1997).

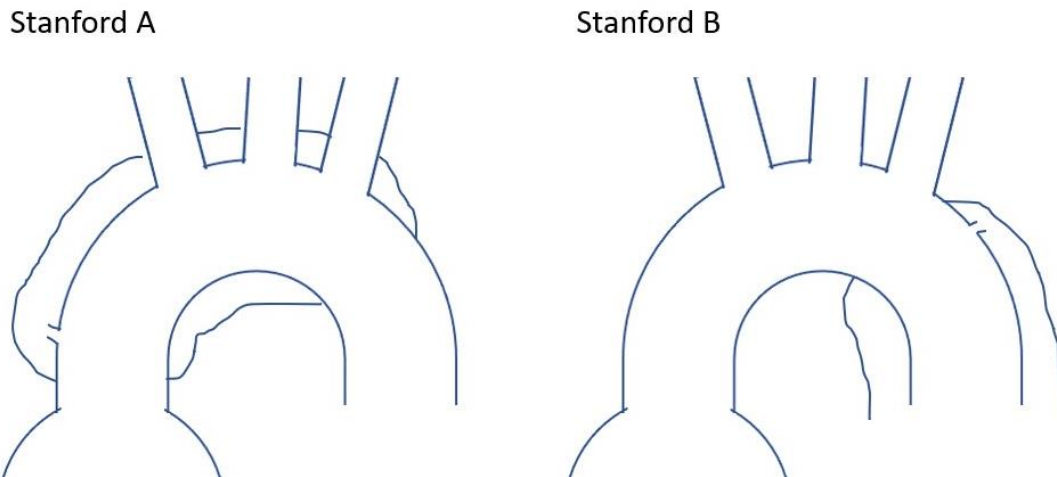


Abbildung 5. Die Stanford-Klassifikation. Typ A, beginnend in der Aorta ascendens (links); Typ B, beginnend ab dem Arcus aortae (rechts).

Weitere Pathologien der Aorta

Durch die reduzierte Dehnbarkeit der Aorta im gesamten Verlauf kann es auch im thorakoabdominellen Bereich zu Aneurysmen und Dissektionen kommen (Adams et al. 1995). Ein Drittel der aortalen Ereignisse befinden sich in distalen Abschnitten der Aorta. Insbesondere Patienten mit bereits erfolgter Implantation einer Prothese in proximale Abschnitte erwerben gehäuft auch distale Dilatationen. Der Durchmesser der distalen Aorta ist unabhängig vom Durchmesser der Aortenwurzel ein Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse (Engelfriet et al. 2006).

Medikamentöse Therapie beim MFS

Die medikamentöse Therapie hat das Ziel, das Wachstum der Aorta zu begrenzen und führte, zusammen mit der prophylaktischen Aortenwurzel-Chirurgie durch Verhinderung von Komplikationen, zu einer verbesserten Lebenserwartung bei Marfan-Patienten (s.u.) (Murdoch et al. 1972; Silverman et al. 1995).

Derzeit besteht die Standardtherapie aus Betablockern oder Angiotensin-1-Rezeptor-Blocker (Sartane), die jeweils eine gute Wirkung in Bezug auf die Verhinderung einer Progredienz des SV-Durchmessers zeigen (Gao et al. 2011; Shores et al. 1994). Die Prämisse ist, dass eine Verringerung der Herzpulswelle den systemischen Blutdruck und die Spannung der Aortenwand reduziert. Sartane haben das Potential, durch Antagonisierung von TGF β sowohl kardiovaskuläre Pathologien als auch nicht-kardiovaskuläre Manifestationen wie eine gestörte Alveolareptierung, die zu Pneumothoraces führt, zu verhindern (Habashi et al. 2006; Zeigler et al. 2021). Mehrere vergleichende Studien zwischen Betablockern und Sartanen zeigen, dass sie in ihrer Wirkung insgesamt vergleichbar bezüglich ihrer Effekte auf Aortendiameter, Aortendissektionen, Notwendigkeit von Aortenwurzel-Chirurgie und Letalität bei Kindern und Erwachsenen sind. Sie erreichen sogar eine Verminderung des z-Scores des Sinus

Valsalvae (van Andel et al. 2020; Lacro et al. 2014; Mueller et al. 2014; Pees et al. 2013; Thakur et al. 2013).

Die Dosierung sollte individualisiert erfolgen und innerhalb der Empfehlungen so hoch wie durch den Patienten tolerierbar verabreicht werden. Dabei sollten auch Blutdruck und Herzfrequenz berücksichtigt werden (Keane und Pyeritz 2008).

Einige Studien deuten auf eine vorteilhafte Behandlung bei Kombination der beiden Substanzklassen hin. Die Kombinationstherapie kann das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wie Aortenaneurysmen sowie -dissektionen, Operationen an der Aortenwurzel und Tod signifikant senken (Chiu et al. 2013). Der kombinierte Einsatz ist bei Patienten mit fortgeschrittener Aortenwurzeldilatation, Aortenersatz oder chronischer Dissektion zu erwägen (Pyeritz 2008).

Betablocker haben unerwünschte Nebenwirkungen, die in einer Langzeitbehandlung nicht zu ignorieren sind. Fatigue, Schwindel, Kopfschmerzen und Obstipationen können zu Therapieabbrüchen führen. Bei einer retrospektiven Untersuchung pädiatrischer Marfan-Patienten mit einer Betablocker-Therapie musste diese in 22 % aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden. Bei einer Therapie mit Sartanen kommt es kaum zu Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen (Mueller et al. 2014).

Falls Wirkstoffgruppen nicht vertragen werden, kann auf andere Antihypertensiva ausgewichen werden (Dietz 1993).

Chirurgische Therapie

Eine chirurgische Intervention sollte prophylaktisch erfolgen, da symptomatische Aneurysmen schlechtere Prognosen haben (30-Tage-Mortalität von 11,7 %) (Gott et al. 1999). Eine prophylaktische Operation wird bei Marfan-Patienten mit durchschnittlich 31 Jahren durchgeführt. Bei Männern ist ein prophylaktischer Aortenwurzelersatz häufiger notwendig als bei Frauen (Baudhuin et al. 2015a). Indikationen sind bei Marfan-Patienten eine Aortenwurzel mit einem Durchmesser über 4,5 cm, ein schnell progredienter Diameter (>1 cm/Jahr) oder eine höhergradige AI (Milewicz et al. 2005). Aortenwurzel-Operationen haben bei Kindern ein geringes Risiko und gute Kurz- und Langzeitergebnisse. Der Wunsch, bei Kindern eine Antikoagulation zu vermeiden, stellt hier den klappenerhaltenden Ersatz in den Vordergrund (Cattaneo et al. 2004). Eine rechtzeitige, elektive Operation verbessert die Prognose auf normale Lebenserwartungen (Davies et al. 2002).

Interventionen an der Aorta ascendens

Seit 1968 wird das CVG (composite valve graft)-Verfahren (Abb. 6, links) nach Bentall und De Bono (1968) sowie nach Edwards und Kerr (1970), bei dem es sich um einen Ersatz der Aortenwurzel inklusive Aortenklappe handelt und die Koronargefäße in das

Transplantat reimplantiert werden, durchgeführt und weiterentwickelt. Gott et al. (1999) konnten 1999 in einer groß angelegten Studie mit 675 Patienten zeigen, dass die CVG-Verfahren sicher sind und gute Langzeitprognosen haben. Unter den elektiv operierten Patienten lag die 30-Tage-Mortalität bei 1,5 %. 91 % der Patienten überlebten 10 Jahre postoperativ. Da das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen vor allem im ersten postoperativen Monat beobachtet wurde, ist die Antikoagulation in der frühen postoperativen Phase von Bedeutung. Postoperativ wird eine antibiotische Endokarditis-Prophylaxe bei zahnärztlichen Eingriffen empfohlen.

David und Feindel entwickelten 1992, aufgrund vieler junger Patienten, die bei mechanischem Klappenersatz eine lebenslange Antikoagulation benötigten, das Verfahren der Reimplantationstechnik (Abb. 6, Mitte). Das Transplantat wird subannulär am linksventrikulären Ausfluss fixiert und die Aortenklappe sowie Kommissuren innerhalb des Transplantats reimplantiert. Dadurch kann die Klappe erhalten und der Durchmesser des Anulus dauerhaft fixiert werden. Insbesondere bei prophylaktischen Operationen hat das Verfahren ein gutes Langzeitüberleben. Nach zehn Jahren bleiben 75 % der Patienten frei von einer höhergradigen Aorteninsuffizienz und die Notwendigkeit einer Reoperation gilt als eine Rarität. Die „David-OP“ wird heute wegen geringerer klappenassoziierter Morbidität und Mortalität, einem geringeren Risiko für Thrombembolien und Endokarditis sowie späterer hämorrhagischer Komplikationen bevorzugt (David und Feindel 1992; Flynn et al. 2017; de Oliveira et al. 2003). Einzig bei (aufgrund einer anderen Erkrankung indizierten) bestehender Antikoagulation wird die CVG-Technik bevorzugt. Nach der Operation sollte jährlich mithilfe einer CT- oder MRT-Bildgebung der Verlauf der Aorta und der plastische Aortenwurzelsersatz evaluiert werden und nach neu entstandenen Aneurysmen oder Dissektionen gesucht werden (Milewicz et al. 2005).

Aortenbogen- und Aorta descendens-Ersatz

Je nach Ausdehnung des Aneurysmas oder der Dissektion müssen der gesamte Aortenbogen sowie gegebenenfalls auch Teile der Aorta descendens ersetzt werden. Dies betrifft auch nach Reparatur der Aortenwurzel, auftretende Aneurysmen. Generell sollte eine Intervention erwogen werden, wenn der Diameter eines betroffenen Segments eine rasche Progression zeigt, Symptome auftreten, die Aorta eine Größe von 4,5 cm oder das Doppelte des normalen Durchmessers überschreitet (Milewicz et al. 2005). Ein Ersatz des Aortenbogens ist nicht generell beim elektiven Ersatz der Aortenwurzel zu empfehlen, nur in Einzelfällen (bei 0,4 %) indiziert und in 1,3 % sekundär als Folge-OP notwendig (Bachet et al. 2007; Schoenhoff et al. 2013).

Eine mögliche Technik des Aortenbogen-Ersatzes stellt der „frozen elephant trunk“ (Abb. 6, rechts) mit oder ohne TEVAR (thoracic endovascular aortic repair) und zusätzlichem

Stent im distalen Transplantat-Teil dar. Indikationen für diese Technik sind akute Stanford A-Dissektionen mit Malperfusion distaler Organe. Vorteile sind eine Stabilisierung der Aorta sowie Remodeling des falschen Lumens in der Aorta descendens. Etwa die Hälfte der Patienten ist allerdings auf eine zweite Operation angewiesen. Die Mortalität bei dieser Operation liegt zwischen 4 und 13 %. 2 bis 6 % der Patienten erleiden einen Schlaganfall, 1 bis 4 % eine Paraplegie (Cannavale et al. 2017; Miyamoto 2014). Das reoperationsfreie Überleben liegt nach 8 Jahren bei 79 % (Chen et al. 2020).

Bei der offen-chirurgischen Reparatur MFS-assoziiierter Aorta-descendens-Aneurysmen liegt die 30-Tages-Mortalität bei 9 %, die Rate an auftretenden Paraplegien bei 4 % (Cho et al. 2020).

Endovaskuläre Stenting-Therapien können mit niedrigem Risiko bei Patienten mit thorakalen Stanford B-Dissektionen durchgeführt werden. Es gibt diverse Variationen von Stents, die sowohl für den Aortenbogen als auch für die Aorta descendens entwickelt wurden. Sie können die Operation zum Aortenersatz hinauszögern oder vermeiden. Insbesondere bei Pathologien der distalen Aorta nach bereits erfolgtem Aorta ascendens-Ersatz kommen sie infrage (Botta et al. 2009; Ince et al. 2005; Waterman et al. 2012).

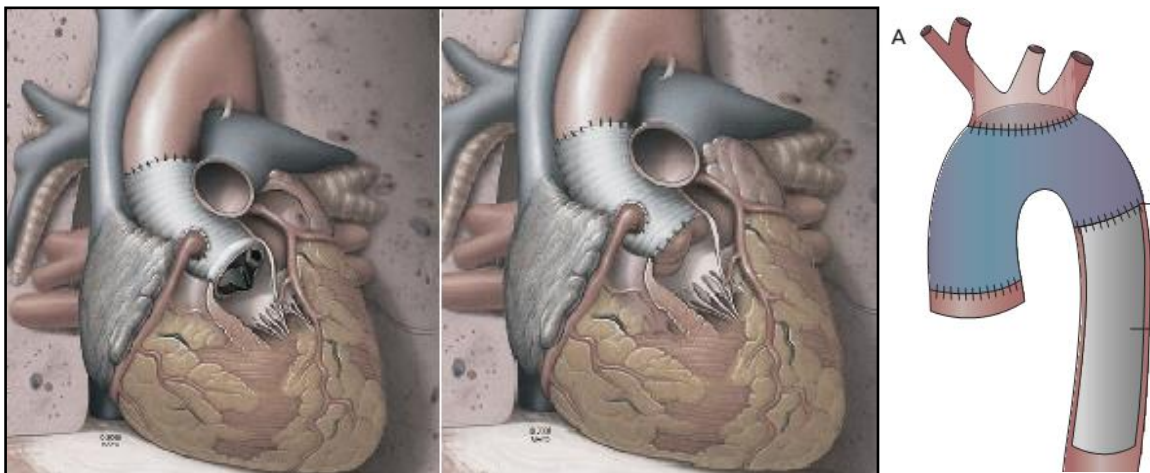


Abbildung 6. Schemata von Aorten-Ersatz-Techniken; von links: Bentall-Operation (composite valve graft, CVG) und Valve-sparing aortic root replacement (Ammash et al. 2008), Elephant-Trunk-Methode (Cannavale et al. 2017).

Mitralklappenveränderungen

Bei vielen Patienten sind die ersten und häufigsten Symptome des Marfan-Syndroms, die sich auskultatorisch und echokardiographisch differenzieren lassen, Mitralklappenveränderungen. Hierbei sind Mitralklappenprolaps (MVP) und -insuffizienz (MI) hervorzuheben. Außerdem sind Kalzifizierungen, Dilatationen und fibromyxomatöse Strukturen möglich (Pyeritz 1996; Sisk et al. 1983).

Die Prävalenz von Klappenveränderungen, darunter vor allem Mitralklappenprolaps, die echokardiographisch dargestellt werden konnten, liegt bei Kindern über 80 %, darunter

allein der MVP mit einer Prävalenz von 66 % (De Backer et al. 2006). Eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz entwickelt sich bei jedem achten Patienten mit einem Altersgipfel in der dritten Lebensdekade (Pyeritz und Wappel 1983). Die Einlagerung von Kollagen und Mucopolysacchariden in das Gewebe der Klappen führt zu einer Verdickung. Das durch die Variante geschwächte Gewebe kann der hämodynamischen Belastung nicht mehr standhalten und führt so zur Lockerung des Klappenanulus (Dean 2007).

Ein MVP liegt vor, wenn eines oder beide Segel der Mitralklappe den höchsten Punkt des Anulus um mindestens 2 mm in das Atrium überragen (Levine et al. 1988). Beim Marfan-Syndrom sind die Klappensegel länger und dünner, es kommt vor allem zu einem Prolaps des Vorderen oder beider Segel, selten zu einem isolierten Prolaps des hinteren Segels. Verglichen mit Kontrollgruppen werden die Mitralklappen bei Marfan-Patienten signifikant früher operiert (41 ± 12 Jahre versus 57 ± 13 Jahre). Eine Progression der MI, die eine Operation erforderlich macht, tritt beim Marfan-Syndrom in etwa der Hälfte der Fälle auf (De Backer et al. 2006).

Häufig sind Mitralklappen-Veränderungen symptomlos, manchmal verspüren die Patienten allerdings Palpitationen, Brustschmerzen oder Dyspnoe. Zudem können Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen, ventrikuläre Dysfunktionen oder Endokarditiden auftreten (Stuart und Williams 2007). Eine Mitralklappeninsuffizienz ist die Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei Säuglingen und Kindern bis 16 Jahren mit dem Marfan-Syndrom (Geva et al. 1987; Sisk et al. 1983).

Therapie von Mitralklappenanomalien

Eine Mitralklappenrekonstruktion oder ein Mitralklappenersatz wird bei schwerer Insuffizienz, fortschreitender linksventrikulärer Dilatation oder progredienter Dysfunktion der Mitralklappe empfohlen. Diese Therapie unterscheidet sich nicht von der bei Patienten ohne Marfan-Syndrom. Etwa die Hälfte der Marfan-Patienten hat im Laufe ihres Lebens eine Mitralklappen-Operation. Diese kann im Zuge einer David-OP einbezogen werden (Bhudia et al. 2006).

Weitere kardiovaskuläre Pathologien

Neben den typischen kardiovaskulären Pathologien gibt es eine Reihe weiterer Veränderungen an Herz und Gefäßen, die mit dem Marfan-Syndrom assoziiert sind. 20-30 % der Marfan-Patienten haben Herzrhythmusstörungen mit oder ohne spürbare Palpitationen. Die Arrhythmien sind assoziiert mit einer Marfan-Kardiomyopathie, können mit oder ohne ventrikuläre Dilatation auftreten und sind potentielle Ursache für einen plötzlichen Herztod. Die meistens milde und häufig subklinische Marfan-Kardiomyopathie betrifft beide Ventrikel, allerdings entwickeln viele Patienten linksventrikuläre (meist

diastolische) Dysfunktionen, die mit Dyspnoe einhergehen können. Ursächlich können hierfür Klappenvitien sein. Die Folge ist eine eingeschränkte Belastbarkeit der Betroffenen. Auch die Pulmonalarterie kann bei Marfan-Patienten dilatieren, die Pulmonalklappe prolabieren und insuffizient werden. In den allermeisten Fällen bleiben diese Veränderungen jedoch ohne klinische Konsequenzen (Ammash et al. 2008).

Häufig mit einem Mitralklappenprolaps einhergehend sind Trikuspidalklappenprolaps (TVP, tricuspid valve prolaps) und -insuffizienz (TI). Sie sind, ausgenommen in schweren Fällen, symptomlos.

Ein weiteres Risiko bieten seltene Pathologien wie spontane Dissektionen der Koronararterien, zervikaler oder viszeraler Arterien (De Backer et al. 2006; von Kodolitsch et al. 2019; Stuart und Williams 2007).

Endokarditis-Prophylaxe

Eine generelle Endokarditis-Prophylaxe wird von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie bei Patienten mit dem Marfan-Syndrom nicht empfohlen, da grundsätzlich kein erhöhtes Risiko besteht (Naber et al. 2007).

2.3.2. Skelettsystem

Hinweise für ein MFS – und häufig Grund der Erstvorstellung in der Spezialsprechstunde – ist eine größere Körperlänge als bei Mitschülern oder anderen Gleichaltrigen des betroffenen Kindes. Auch Thoraxdeformitäten führen die Kinder und Jugendlichen nicht selten zum Kinderarzt oder Orthopäden.

Die skelettalen Merkmale eines Marfan-Syndroms können in der körperlichen Untersuchung durch Inspektion und Objektivierung mittels einfachen Instrumenten wie Maßband und Waage ermittelt werden und sollten bei jeder Visite erfolgen (Dietz 1993). Bildgebungen können bei der Identifikation von einigen Symptomen, wie einer Skoliose hilfreich sein (Pyeritz und McKusick 1979). Neben den häufigeren muskuloskelettalen Phänotypen, die im Folgenden genauer beschrieben werden, ist das Marfan-Syndrom auch mit Myopathien und reduzierter Knochendichte assoziiert (von Kodolitsch et al. 2019).

Gesichtsmorphologische Stigmata

Beim MFS kommt es häufig zu typischen fazialen Dysmorphien. Dazu gehören die Retrognathie, bei der die Mandibula nach hinten verlagert erscheint und es zu einem Überbiss kommen kann. Zudem sind flache Wangenknochen, die als Malarhypoplasie bezeichnet werden, nach lateral abfallende Lidachsen sowie Dolichocephalie und Enophthalmus, bei denen der Schädel und das Gesicht lang und schmal erscheinen und die Augen tiefer liegen, typische MFS-assoziierte Phänotypen. Liegen mindestens drei von

diesen fünf Merkmalen vor, wird von einer „Physiognomie“ gesprochen, die eine Rolle bei der Diagnose spielen kann (Judge und Dietz 2005; Loeys et al. 2010).

60 % der Marfan-Patienten haben einen sogenannten hohen gotischen Gaumen, bei dem der harte Gaumen spitzer und höher zuläuft und Zahndrängen verursachen kann (Peyeritz 2013). Kraniofaziale Abnormalitäten können auch zu Symptomen im Sinne einer respiratorischen Dysfunktion, obstruktiver Apnoe oder Schlafstörungen führen (Cistulli et al. 2001; Faircloth et al. 1994).

Übergröße und Arachnodaktylie

Statistisch werden Marfan-Patienten im Schnitt $191,3 \pm 9$ cm und -Patientinnen $175,4 \pm 8,2$ cm groß. Dabei ist zu beachten, dass die Patienten nicht prinzipiell besonders groß im Vergleich zur gesamten Population sind, sondern in Relation mit der erwarteten Größe in der Familie. Das pubertätsassoziierte Maximum der Wachstumsgeschwindigkeit ist bei Jungen 2,4 Jahre und bei Mädchen 2,2 Jahre früher als in der geschlechtsspezifischen Allgemeinbevölkerung erreicht (Erkula et al. 2002). Ein übergroßes Längenwachstum kann in der Kindheit zum Beispiel durch Hormon-Gabe begrenzt werden und wird insbesondere bei Patientinnen in Erwägung gezogen (Dietz 1993).

Die orthopädischen Symptome unterliegen meist einem stärkeren, disproportionalen Knochenwachstum (Bitterman und Sponseller 2017). Die Arme können beim Marfan-Syndrom auffallend lang sein (Dolichostenomelie). Dies kann mit dem Armspanne-Körperlänge-Quotienten, der bei Werten $\geq 1,05$ als positiv gilt, quantifiziert werden. Dabei darf keine schwere Skoliose vorliegen, da durch die effektive Wirbelsäulen-Stauchung falsch positive Quotienten berechnet werden würden (Loeys et al. 2010; Shirley und Sponseller 2009).

Eine Arachnodaktylie ist im Allgemeinen ein äußerst subjektiver Befund. Die Kombination langer Finger und Zehen sowie Gelenkhypermobilität kann zu charakteristischen Zeichen führen. Das „Daumen“- oder „Steinberg“-Zeichen liegt vor, wenn der Fingernagel des Daumens bei Adduktion des Daumens über die Handfläche und Faustschluss vollständig über den ulnaren Rand der Hand herausragt (Abb. 7a). Das sogenannte „Handgelenkszeichen“, auch als „Murdoch-Zeichen“ bekannt, besteht bei vollständiger Überlappung der distalen Glieder des Daumens und fünften Fingers beim Umfassen des kontralateralen Handgelenks (Abb. 7b) (Judge und Dietz 2005).

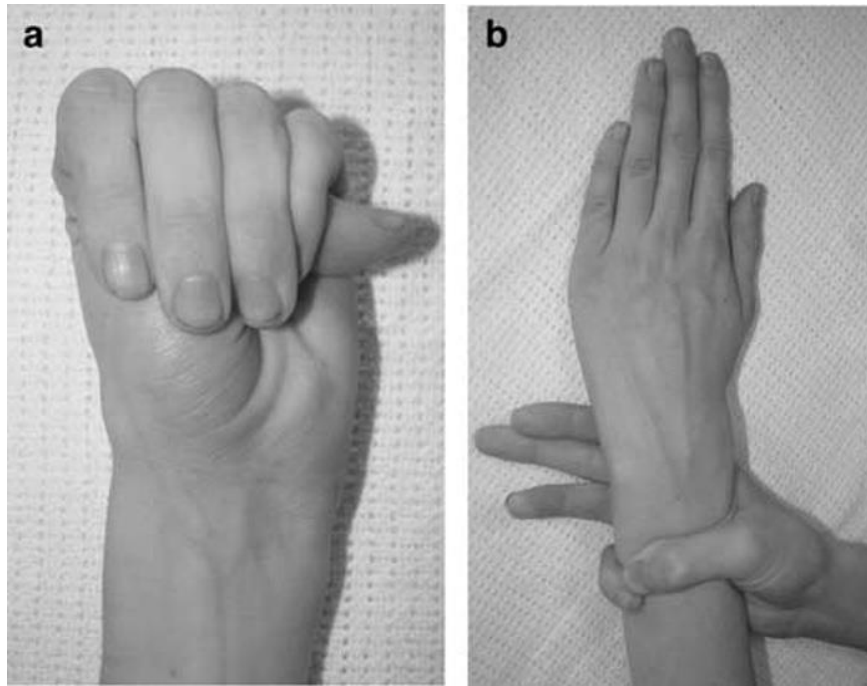


Abbildung 7. Arachnodaktylie, positives Daumenzeichen: der Fingernagel ragt bei Faustschluss vollständig über den ulnaren Rand der Hand hinaus (a); positives Handgelenkszeichen: Daumen und kleiner Finger überlappen sich beim Umfassen des kontralateralen Handgelenks (b) (Dean 2007).

Gelenkmanifestationen

56 % der Marfan-Patienten haben hypermobile Gelenke (Pyeritz 2013). Bei histologischen Untersuchungen von Kapselgeweben konnte ein reduzierter Elastinfasergehalt sowie fragmentierte und ungeordnete Elastinfasern bei Marfan-Patienten festgestellt werden. Diese Anomalien könnten die Ursache für die veränderten Eigenschaften der Gelenkkapseln sein und zur Überbeweglichkeit führen (Gigante et al. 1999). Überbeweglichkeit kann mithilfe des Beighton-Scores objektiviert werden. Dieser Score wurde für Gelenküberbeweglichkeit jeglicher Genese entwickelt. Beighton hat dabei die folgenden Kriterien aufgestellt, wobei die ersten vier beidseitig gemessen werden und summiert neun mögliche Punkte durch folgende Merkmale erreicht werden können: passive Dorsalflexion des 5. Fingers über 90°, Apposition des Daumens an den Unterarm, die Überstreckung des Ellenbogens um >10°, die Überstreckung des Kniegelenks um >10°, Flexion der Wirbelsäule bei gestreckten Beinen, sodass die Hände flach auf dem Boden liegen können. Für Männer bzw. Frauen liegt die Grenze bei 4/9 bzw. 6/9 Punkten, damit eine Hypermobilität der Gelenke diagnostiziert werden kann. Die Beurteilung von pädiatrischen Patienten kann sich schwierig gestalten, da Bewegungsausmaße mit steigendem Alter kontinuierlich abnehmen und Kinder im Allgemeinen häufig (falsch) positiv getestet werden (Beighton et al. 1989).

Andererseits kann es neben der Hypermobilität auch zu Kontrakturen und Streckdefiziten in Gelenken, vor allem im Ellenbogengelenk und Fingern, kommen. Dieses Symptom kann

mit Überbeweglichkeiten in anderen Gelenken koexistieren (Pyeritz 2013). Ein Ellenbogenstreckdefizit liegt vor, wenn das Ellenbogengelenk in der Neutral-Null-Methode weniger als 170° extendiert werden kann (Loeys et al. 2010). Bei etwa 15 % der Marfan-Patienten wird dieses Symptom festgestellt (De Maio et al. 2016).

Protrusio acetabuli

Eine Protrusio acetabuli ist die Vorwölbung der medialen Hüftpfanne in der Beckenhöhle. Die Prävalenz liegt bei erwachsenen Patienten mit MFS bei 16-27 % und steigt zunächst bis zum Alter von 20 Jahren an, darüber hinaus bleibt sie konstant. Diese Manifestation ist in der Regel symptomlos, bis sie unter Umständen eine sekundäre Coxarthrose verursacht und die Bewegungsausmaße eingeschränkt sind. Eine prophylaktische chirurgische Intervention ist für die meisten betroffenen Patienten nicht indiziert (Sponseller 2006). Es steht zunächst eine Physio- und Schmerztherapie sowie, bei schwerer Coxarthrose, eine Totalendoprothese des Hüftgelenks im Vordergrund (Dietz 1993).

Thoraxdeformitäten

Den Thorax betreffende Merkmale des MFS sind eine Trichterbrust (Pectus excavatum), eine Kielbrust (Pectus carinatum) (Abb. 8) oder unspezifische andere Asymmetrien des Thorax. Diese Symptome sind Folge eines übermäßig starken Wachstums der Rippen (Giampietro et al. 2002; Judge und Dietz 2005). Die Trichterbrust ist eine unspezifische Thoraxanomalie, die bei etwa 2,6 % der gesunden Kinder auftritt und beim MFS zu 68 % vorliegt (Pyeritz 2013). Hierbei kommt es durch eine dorsale Abweichung des Sternums zu einer Vertiefung der vorderen Brustwand (Brochhausen et al. 2012). Die Kielbrust beschreibt Thoraxdeformitäten, bei denen es zu Protrusion des Sternums und der angrenzenden Rippen kommt. Sie tritt zum Vergleich bei etwa 0,6 % der gesunden Kinder und Jugendlichen auf. Brustwanddeformitäten, wie beispielsweise die Trichterbrust, können vor allem in Verbindung mit einer Skoliose die Lungenfunktion eines Patienten einschränken (Coskun et al. 2010; Giampietro et al. 2002). Außerdem sind bei schweren Brustwanddeformitäten Verschlechterungen der kardialen Funktion möglich. Es konnte gezeigt werden, dass Thoraxdeformitäten auch in psychosozialer Hinsicht eine Rolle spielen und eine Depression verschlechtern können (Desmarais und Keller 2013; Jaroszewski et al. 2010).

Am häufigsten wird eine Korrektur aus kosmetischen beziehungsweise psychosozialen – und nicht aus medizinischen Gründen – vorgenommen. Da es postoperativ wegen des Wachstums zu Rezidiven kommen kann, sollte die Korrektur bei Kindern möglichst weit hinausgezögert werden (Coskun et al. 2010; Desmarais und Keller 2013; Shirley und Sponseller 2009). Die Trichterbrust kann konservativ mithilfe einer Vakuum-Glocke

behandelt werden. Schwerere Manifestationen erfordern eine Nuss-OP, ein minimalinvasives Verfahren, das sich seit 1998 etabliert hat und auf ein intrathorakales Schienen zurückgreift (Hebra et al. 2016; Nuss et al. 1998).

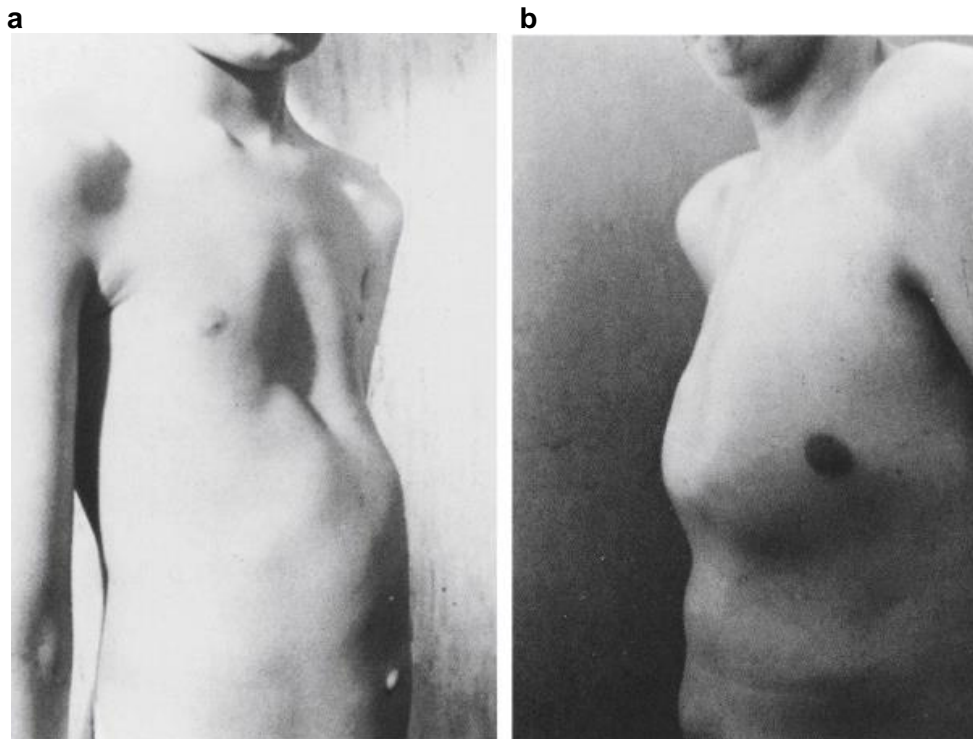


Abbildung 8. Pectus excavatum (a) und Pectus carinatum (b) bei zwei jungen Patienten mit Marfan-Syndrom (Pyeritz 2013).

Skoliose

Etwa 63 % aller Patienten mit dem Marfan-Syndrom haben eine Skoliose. In der Mehrzahl der Fälle sind diese mild ausgeprägt; weniger als 20 % sind therapiebedürftig. Es konnte gezeigt werden, dass schwere Deformitäten zu Atemstörungen und Rückenschmerzen führen können. Bei Marfan-Patienten ist die Skoliose rascher progredient als bei idiopathischer Ätiologie. Die stärkste Progression gibt es bei pädiatrischen Patienten im Alter bis 3 Jahre ($+ 19 \pm 17^\circ$ pro Jahr). Das Krümmungsmuster mit vor allem thorakolumbalen und thorakalen Krümmungen ist ähnlich wie bei der idiopathischen Skoliose, jedoch sind Dreifachkrümmungen häufiger. Es können sowohl Hyper- als auch Hypokyphosen auftreten (Judge und Dietz 2005; Sponseller et al. 1995).

Die Behandlung erfolgt, wenn nötig, mit einem Korsett, das mit 17 % eine geringe Erfolgsrate aufweist. Das Korsett wird bei Kindern im Wachstum mit Krümmungen von 15° bis 25° empfohlen. Bei Krümmungen über 25° fällt die Chance auf ein befriedigendes Ergebnis kleiner aus (Sponseller et al. 2000). Schwere Fälle können von einer operativen Lösung mit Implantation einer Stange, die die Wirbelsäule stabilisieren soll und die Möglichkeit bietet, mit dem Wachstum des Patienten in der Länge nachjustiert zu werden,

profitieren. Als ultima ratio gilt die Behandlung durch eine Spondylodese (Demetracopoulos und Sponseller 2007).

Pathologien der Füße

Die Füße der Patienten mit MFS sind in der Regel länger, schmaler und weisen gehäufig einen nach medial verlagerten Malleolus medialis auf. Ein Verlust des Längsgewölbes – durch eine zugrundeliegende Schlaffheit der Bänder – erzeugt das typische Bild eines Plattfußes (Pes planus; Abb. 9), der bei 25 % der Patienten mit MFS vorliegt. Die Plattfüße können zu Gelenkverschiebungen und Instabilität führen und damit sekundär auch an anderen Lokalisationen, wie beispielsweise den Knien, zu Schmerzen führen (Lindsey et al. 1998). Bei vorliegendem Pes planus wird hauptsächlich mit geeignetem Schuhwerk, unterstützenden Orthesen und Einlagen gearbeitet, um einen chirurgischen Eingriff zu verhindern oder zu verschieben. Auch unspezifische Rückfußdeformitäten zählen zu den spezifischen Phänotypen des Marfan-Syndroms und liegen in etwa 20 % der Fälle vor (De Maio et al. 2016; Loeys et al. 2010).



Abbildung 9. Pes planus, Arachnodaktylie und langer schmaler Fuß bei einem Patienten mit Marfan-Syndrom (Pyeritz 2013).

2.3.3. Ophthalmologische Pathologien

Okuläre Symptome sind ebenfalls häufig beim Marfan-Syndrom vorzufinden. Sie wurden von Friedrich Börger im Jahr 1914 erstmals als Merkmale dieser Erkrankung identifiziert. Jeder Marfan-Patient sollte neben anderen Fachdisziplinen auch mindestens jährlichen Intervallen einen mit Marfan-Patienten erfahrenen Augenarzt konsultieren. Augenärztliche Untersuchungen sollen eine Spaltlampenuntersuchung bei maximal dilatierten Pupillen beinhalten, um Linsen(sub)luxationen zu detektieren (Börger 1914; Dietz 1993; Pyeritz 2013).

Linsenluxation

Die Linsenluxation (Ectopia lentis, EL), die durch Schwäche des bindegewebigen Halteapparates der Linse verursacht wird, ist ein Hauptmerkmal des Marfan-Syndroms und tritt bei etwa 25-80 % der Patienten auf (Abb. 10) (Arnaud et al. 2021; Baudhuin et al. 2015b; Loeys et al. 2004; Maumenee 1981; Yuan und Jing 2010). Eine Linsenluxation ist typischerweise bilateral, kann aber auch asymmetrisch auftreten. Eine Subluxation beginnt oftmals schon in der Kindheit, kann jedoch auch erst in der zweiten Lebensdekade oder später auftreten. Symptomatisch wird sie zunächst durch „Flattern“ der Linse, die dann zu Gesichtsfeldveränderungen führt (Esfandiari et al. 2019; Maumenee 1981; Pyeritz 2013). Generell gibt es viele verschiedene Ursachen für eine Linsenluxation, jedoch sollte beim Auftreten stets auch ein Marfan-Syndrom in Betracht gezogen und eine entsprechende Diagnostik eingeleitet werden. Therapeutisch wird eine Linsenluxation operativ versorgt, wobei die Linse entfernt, und durch eine Kunstlinse ersetzt wird. Eine Subluxation kann hingegen durch Ausgleich der entstehenden Refraktion konservativ behandelt werden (Esfandiari et al. 2019).

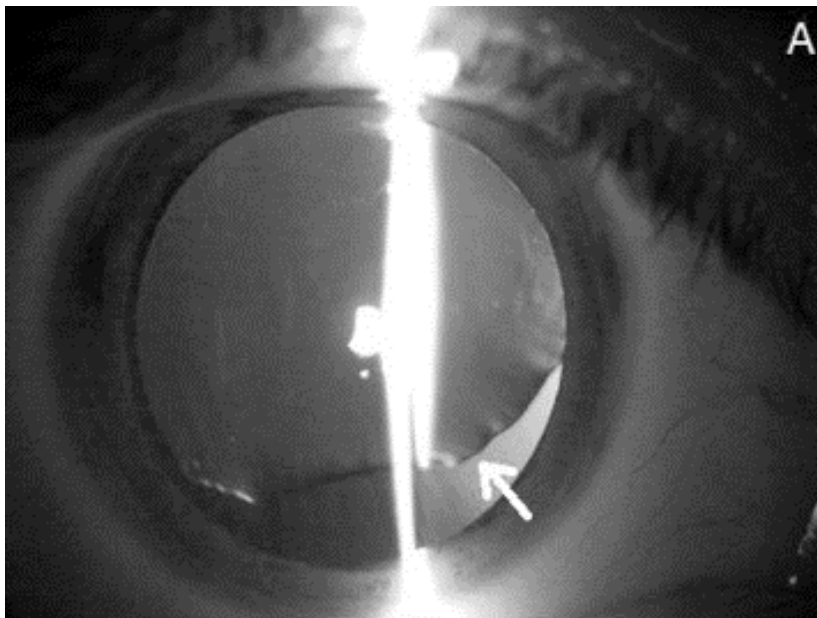


Abbildung 10. Ectopia lentis des rechten Auges eines Patienten mit maximal weit gestellter Pupille (Latasiewicz et al. 2016). Der Pfeil zeigt auf die subluxierte Linse, Zonulafasern sind zu erkennen.

Myopie

Weitere häufige okuläre Manifestationen sind frühzeitige und schwere Refraktionen, wobei es sich zumeist um Myopien handelt. Die Prävalenz beim MFS beträgt etwa 34 %. Eine Myopie entsteht unter anderem durch eine verlängerte Bulbusachse und kann eine Netzhautablösung zur Folge haben. Das Lebenszeitrisiko eines Marfan-Patienten für Letzteres liegt bei 10 % (Pyeritz 2013; Pyeritz und McKusick 1979). Refraktäre Fehler

können durch das Tragen von Sehhilfen ausgeglichen werden. Eine Laserbehandlung kommt für viele Marfan-Patienten nicht in Frage, da die Kornea mitunter abgeflacht ist und dies eine Laserbehandlung ausschließt (Esfandiari et al. 2019).

Weitere okuläre Manifestationen

Patienten mit dem Marfan-Syndrom haben ebenfalls ein höheres Risiko, ein Glaukom oder eine frühzeitige Katarakt zu entwickeln (Yuan und Jing 2010). Myopien, Astigmatismen, (Sub)Luxationen und retinale Pathologien müssen vor allem bei Kindern frühzeitig erkannt und behandelt werden, um die Entwicklung einer Amblyopie zu verhindern (Esfandiari et al. 2019).

2.3.4. Dura

Eine Duraektasie beschreibt eine Aussackung der Dura mater und anderer Meningen. Pathophysiologisch entsteht diese durch natürliche Druckschwankungen im Liquorraum, durch die die – beim Marfan-Patienten im Vergleich mit der Normalbevölkerung weniger elastischen – Hirnhäute kontinuierlich erweitert werden. Häufig ist eine Duraektasie symptomlos. Symptome sind jedoch durch eine aus der Aussackung resultierende Kompression von Knochen oder Spinalnerven möglich (Pyeritz et al. 1988). Die häufigsten mit einer Duraektasie assoziierten Symptome sind Rückenschmerzen (31,7 %), Kopfschmerzen (31,3 %) und Radikulopathien (26,7 %). Seltener treten Blasenfunktionsstörungen (15 %) auf (Ahn et al. 2000; Shirley und Sponseller 2009).

Eine Duraektasie tritt wegen des höheren hydrostatischen Drucks fast immer im lumbosakralen Bereich (zumeist kaudal von L5) auf (Jones et al. 2005; Pyeritz et al. 1988). Die Häufigkeit und Ausprägung einer Duraektasie nimmt mit dem Alter zu. Lässt sich bei 40 % der Marfan-Patienten unter 18 Jahren eine Duraektasie detektieren (Knirsch et al. 2006), sind es bei den Erwachsenen bis zu 90 % (Attanasio et al. 2013; Böker et al. 2019; Fattori et al. 1999; Kono et al. 2013; Pyeritz et al. 1988; Rand-Hendriksen et al. 2007).

Die Möglichkeit eines neurochirurgischen Eingriffs wird heute zurückhaltend betrachtet. Im Vordergrund stehen analgetische Maßnahmen (Kohns 2018).

Der Nachweis einer Duraektasie erfolgt mithilfe von Schnittbildgebungen, wobei das MRT mit einer hohen Auflösung, hinsichtlich der guten Sensitivität und Spezifität überlegen ist (Oosterhof et al. 2001). Außerdem ist es bei Kindern und jungen Erwachsenen die erste Wahl, um strahlungsassoziierte Erkrankungen zu vermeiden. Abbildung 11 zeigt beispielhaft sagittale MRT-Bilder der lumbalen Wirbelsäule mit einem Normalbefund des Durasacks (A) und pathologischen Befunden in progredienten Graden der Duraektasie (B-D).

Eine radiologische Definition der Duraektasie wurde bisher nicht standardisiert (Böker et al. 2019). Im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf werden die Kriterien nach Habermann et al. (2005) verwendet. Dabei gilt die Dura mater als ektatisch, wenn der Durasack-Quotient, welcher das Verhältnis zwischen den sagittalen Durchmessern von Durasack und Wirbelkörpern auf Höhe von L5 bzw. S1 widerspiegelt, Werte von 0,48 bzw. 0,57 übersteigt.



Abbildung 11. MRT sagittal T1-Wichtung. Duraektasien verschiedener Ausprägungen (Fattori et al. 1999). Physiologisch (a); Grad 1, Aufweitung des Spinalkanals mit Bildung eines Dura-Sacks und Mangel an epiduralem Fettgewebe auf Höhe eines Wirbelkörpers (b); Grad 2, Ausbeulung des Dura-Sacks(c); Grad 3, große sakrale Meningocele (d).

2.3.5. Lunge

Mit einer Prävalenz von etwa 5 % bei Patienten über 12 Jahren gehört der Spontanpneumothorax zu den typischen Manifestationen des Marfan-Syndroms. Männer sind häufiger, aber nicht schwerer betroffen als Frauen. Pathophysiologisch entstehen die Pneumothoraces beim MFS in der Regel durch das Aufreißen apikal liegender, bullöser Emphyseblasen. Wenn die verletzten Bullae nicht reseziert werden, kann es zu Rezidiven kommen. Therapeutisch lässt sich ein Pneumothorax konservativ, interventionell mittels einer Thoraxdrainage mit der Möglichkeit einer Pleurodese oder durch einen chirurgischen Eingriff behandeln. Es wird bei erwachsenen Patienten empfohlen, in regelmäßigen Abständen Röntgenaufnahmen des Thorax zu machen, um den Zustand der Lunge bewerten zu können (Hall et al. 1984).

Als primär- und sekundärpräventive Maßnahme wird die Vermeidung von Risikofaktoren empfohlen. Patienten sowie deren Haushalte sollten auf das Rauchen verzichten. Außerdem sollen die Patienten rasche Druckveränderungen im Thorax vermeiden und daher aus medizinischer Sicht auf das Ausüben bestimmter Sportarten (s. u.) sowie das Spielen von Blasinstrumenten, wie beispielsweise Trompeten, verzichten.

Die Lungenfunktion ist bei Patienten mit MFS im Vergleich zur Normalbevölkerung generell nicht eingeschränkt. Ausnahmen bilden Fälle mit schweren Thoraxdeformitäten oder Skoliose, bei denen restriktive Lungenerkrankungen vorliegen können (Dietz 1993; Pyeritz

2000). Im Schlaf können Apnoe-Syndrome bestehen, die durch das laxe Weichgewebe von Bronchien und Bronchiolen verursacht werden (Cistulli und Sullivan 1993; von Kodolitsch et al. 2019).

2.3.6. Haut und Hernien

Der MFS-assoziierte Phänotyp der Haut sind die Striae atrophicae, die bei etwa zwei Dritteln der Patienten zu finden sind. Sie entstehen in der Regel auf unter Spannung stehenden Hautregionen, wie zum Beispiel im Bereich der anterioren Schultern, der lumbalen Region, den Hüften und dem Abdomen. Die umgangssprachlichen „Dehnungstreifen“ erscheinen vorwiegend in der Kindheit, werden aber typischerweise erst in der Pubertät entdeckt und als störend empfunden (Pyeritz 2000). Sie gelten als spezifisch für das Marfan-Syndrom, wenn starke Gewichtsschwankungen und Schwangerschaft ausgeschlossen werden können (Pyeritz 1996). Generell ist die Haut eines Marfan-Patienten nicht übermäßig empfindlich, kann aber überdehnbar sein (Pyeritz 2013).

Hernien treten bei Patienten mit dem MFS vor allem in der Leistenregion auf. Selten kommt es zu Zwerchfellhernien (Parida et al. 1997). Die Hernien können bereits ab der Geburt auftreten. Das Rezidivrisiko nach einem stattgehabten Leistenbruch ist erhöht (Judge und Dietz 2005). Die Therapie von MFS-assoziierten Hernien richtet sich nach der Standardtherapie.

2.3.7. Leben mit dem Marfan-Syndrom

Lebensqualität

Die Prävalenz von Schmerzen beim Marfan-Syndrom variiert in der Literatur und liegt je nach Studie bei 46 bis 92 %. Der durchschnittlich berichtete tägliche Schmerz liegt nach der numerischen Rating Skala bei vier bis sechs von maximal zehn Punkten. Sechshundfünfzig Prozent von den Marfan-Patienten mit Schmerzen nehmen regelmäßig Schmerzmittel ein. Auch mehr als jeder Zweite pädiatrische Patient hat wiederholend Schmerzen. Die am häufigsten betroffene Region ist der Rücken (Nelson et al. 2015; Rao et al. 2016; Velvin et al. 2016).

Zudem ist das Marfan-Syndrom mit dem Fatigue-Syndrom assoziiert (von Kodolitsch et al. 2019).

Laut einer Erhebung von Peters et al. (2005) fühlen sich rund ein Drittel der Patienten mit genetischen Erkrankungen, darunter dem Marfan-Syndrom, stigmatisiert, sodass sie sich aufgrund ihrer Erkrankung diskriminiert oder sozial abgewertet fühlen. Jeweils ein Viertel gibt an, sich zurückzuziehen oder ihre Diagnose aufgrund der Erwartung stigmatisiert zu

werden, geheim zu halten (Peters et al. 2005). Die meisten Marfan-Patienten fühlen sich wegen ihrer Therapie (82 %) oder direkt wegen ihrer Erkrankung (40 %) im (Arbeits-)Alltag eingeschränkt (Rao et al. 2016).

Sport

Bei Marfan-Patienten wird eine Einschränkung in sportlichen Aktivitäten empfohlen. Insbesondere körperliche Belastungen, bei denen plötzlich eine große Kraftanstrengung erfolgt und der thorakale Druck schlagartig ansteigen kann, sollten vermieden werden. Sportarten, die die Herzfrequenz und den Blutdruck stark erhöhen sowie Aktivitäten mit maximaler Anstrengung und isometrische Übungen sollen vermieden werden. Da auch bei unkontrollierbaren Ereignissen oder Unfällen hohe Druckbelastungen auf den Thorax wirken können und damit eine Gefahr für eine Aortendissektion oder -ruptur besteht, wird empfohlen keine Kontaktsportarten wie Handball oder Rugby, Krafttraining sowie Reitsport oder Wassersportarten auszuüben. Es empfiehlt sich, Sportarten zu wählen, die eher auf Geschick als auf Kraft und Geschwindigkeit bauen. Geeignete Sportarten sind Ausdauersportarten mit geringerer Intensität wie Wandern, Ergometertraining oder Inliner fahren sowie Kegeln oder Golf (Bitterman und Sponseller 2017; Maron et al. 2004; Milewicz et al. 2005; Pyeritz 2013).

Schwangerschaft

Bei Patientinnen mit dem MFS besteht, durch die schwangerschaftsassozierten hämodynamischen und hormonellen Veränderungen, ein erhöhtes Risiko für Aortenaneurysmen und -Dissektionen. Diese treten vor allem im dritten Trimenon auf. Präkonzeptionelle Risikofaktoren sind eine Progression des Aortenwurzeldiameters oder eine Größe von über 4 cm sowie eine reduzierte kardiale Funktion. Wenn möglich, sollte eine Dilatation der Aorta vor der Schwangerschaft durch eine Prothese ersetzt werden. Patientinnen sollten daher während der gesamten Schwangerschaft engmaschig überwacht werden. Die Empfehlung ist eine regelmäßige echokardiographische Kontrolluntersuchung und eine Fortführung der medikamentösen Therapie mit Betablockern. Der Blutdruck ist während der Schwangerschaft streng im Referenzbereich zu halten. Bei kritischer Erweiterung des Aortendiameters oder einer progredienten Insuffizienz der Aortenklappe sollte zunächst aggressiv behandelt und später eine Sectio caesarea erwogen werden. Bei Abwesenheit eines Aortenaneurysmas oder einer Aortendissektion kann eine vaginale Geburt angestrebt werden. Eine Epiduralanästhesie ist sinnvoll und reduziert sowohl die Geburtsbelastung als auch die Wehendauer. Es besteht die Möglichkeit zur Präimplantationsdiagnostik bei Schwangerschaftswunsch von

Betroffenen (Bitterman und Sponseller 2017; Lind und Wallenburg 2001; Milewicz et al. 2005; Wanga et al. 2016).

Prognose

Die Lebenserwartung beim Marfan-Syndrom ist in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen. Das 50 %-Überlebensalter lag im Jahr 1972 bei 49 Jahren bei Frauen bzw. 41 Jahren bei Männern. 1993 war das 50 %-Überleben bei Frauen und Männern bereits signifikant auf 74, bzw. 70 Jahre gestiegen und hat inzwischen die normale Lebenserwartung erreicht. Grund dafür ist zum einen, dass die Lebenserwartung in der Gesamtpopulation gestiegen ist, und zum anderen, dass die Patienten außerdem von chirurgischen und konservativen therapeutischen Maßnahmen profitieren. Zusätzlich hat sich die Diagnostik des Marfan-Syndroms verbessert, sodass auch milde Verläufe detektiert werden. Unbehandelt liegt die Lebenserwartung bei etwa 32 Jahren. Dies ist vor allem auf kardiovaskuläre Komplikationen zurückzuführen (Davies et al. 2002; Murdoch et al. 1972; Silverman et al. 1995).

2.4. Infantile Sonderform: neonatales Marfan-Syndrom

Das neonatale Marfan-Syndrom unterliegt ebenfalls Varianten auf dem *FBN1*-Gen. Anders als beim klassischen Marfan-Syndrom ist die Familienanamnese fast immer negativ. So führen in 92 % der Fälle de novo-Varianten zum nMFS. Diese befinden sich gehäuft (86 %) auf den Exons 24–32 des Gens. 91,5 % der Varianten, die zum nMFS führen, sind auf Calcium-bindenden EGF-like Domänen lokalisiert und betreffen eine Disulfidbrücke oder eine Ca^{2+} -Bindungsstelle.

Das neonatale Marfan-Syndrom hat keine einheitliche Definition. Es kann wie folgt interpretiert werden: „Diagnose einer Typ-I-Fibrillinopathie mit schwerer Klappenbeteiligung vor dem Alter von vier Wochen.“ (Faivre et al. 2009)

Beim nMFS kommt es zu früh (teilweise pränatal) auftretenden und schweren Symptomen des MFS und einigen Symptomen, die es nicht mit dem klassischen MFS teilt. Dazu gehören charakteristische Gesichtsdysmorphien wie zerknitterte Ohren und ein seniles Gesichtsaussehen sowie lose, überflüssige Haut und Lungenemphysem. Beim nMFS sind Prolaps und Insuffizienzen der atrioventrikulären Klappen häufig und, im Gegensatz zum klassischen MFS, die Pathologien der Aortenwurzel eher nachrangig für die Prognose der Patienten. Es kommt nicht selten zu einer sich rasch verschlechternden Herzinsuffizienz, die in 85 % der Todesfälle als Ursache gilt. Das neonatale MFS ist mit einer schlechten Prognose und einem mittleren Überleben von zwei Lebensjahren assoziiert. Eine frühzeitige Diagnose ist entscheidend für ein adäquates Management. Bei intensivem, multidisziplinärem Monitoring und Behandlung können die Patienten aber auch klinisch

stabil gehalten und die Lebenserwartung deutlich verlängert werden (Booms et al. 1999; Faivre et al. 2009; Heide et al. 2005; Kainulainen et al. 1994; Robinson et al. 2006; Solé-Ribalta et al. 2019; Tognato et al. 2019).

2.5. Diagnose

Die Diagnose des Marfan-Syndroms wird mit einer Kombination aus einerseits genetischem Nachweis einer Variante und andererseits klinisch mithilfe von verschiedenen Scores gestellt. Die Ghent-Nosologie (De Paepe et al. 1996) hat die ursprüngliche (Berliner) Nosologie abgelöst. Aktuell wird die revidierte Version der Ghent-Nosologie genutzt, die Revised Ghent Criteria (RGC). Bei Kindern mit Verdacht auf das Marfan-Syndrom, die nicht die Kriterien für die Scores erfüllen, soll die Evaluation vor der Einschulung, Pubertät und um das 18. Lebensjahr wiederholt werden, da sich die Symptome erst im Laufe des Lebens entwickeln können (Loeys et al. 2010; Pyeritz und McKusick 1979).

Zusätzlich zu den konventionellen Kriterien wurde ein Risiko-Score speziell für die Anwendung bei Kindern entwickelt (Mueller et al. 2013). Der Kid-SMS (Kid-short Marfan score) weist eine hohe Sensitivität und negativ prädiktiven Wert auf und wird daher für Kinderärzte und Kinderkardiologen zur Primärbeurteilung empfohlen (Stark et al. 2015).

2.5.1. Ghent-Nosologie

Die Ghent-Nosologie von 1996 ist ein Katalog für Haupt- und Nebenkriterien und ermöglicht die Diagnose des Marfan-Syndroms. Wurde keine Gendiagnostik durchgeführt oder ist die Familienanamnese nicht bekannt, muss für die Diagnose eines Marfan-Syndroms je ein Hauptkriterium aus zwei verschiedenen Organsystemen vorliegen und zusätzlich ein drittes Organ mindestens mit einem Nebenkriterium beteiligt sein. Bei bekannter Variante mit Krankheitswert oder einer positiven Familienanamnese genügt ein zusätzliches Hauptkriterium sowie ein weiteres betroffenes Organsystem für die Diagnose (De Paepe et al. 1996). Die komplette Ghent-Nosologie kann Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1. Die Ghent-Nosologie (De Paepe et al. 1996).

Organsystem	Hauptkriterium	Nebenkriterium	Organbeteiligung
Skelett	<i>Vier Komponenten ergeben ein Hauptkriterium:</i> Pectus carinatum, Pectus excavatum mit OP-Indikation, Verhältnis von Armspanne zu Körperlänge >1,05,	Milder Pectus excavatum, Überbewegliche Gelenke, Hoher gotischer Gaumen und Zahnfehlstellungen durch enge Raumverhältnisse Physiognomie:	<i>Zwei Hauptkriterien oder ein Haupt- und zwei Nebenkriterien</i>

	Positives Daumen- und Dolichocephalie, Handgelenkzeichen, Retrognathie, Skoliose >20° oder Malarhypoplasie, Spondylolisthesis, lateral abfallende Ellenbogenstreckdefizit Lidachse <170°, Enophthalmus Pes planus, Protrusio acetabuli	
Auge	Ectopia lentis	Abnorm flache Kornea, <i>Ein Hauptkriterium</i> Verlängerung der <i>oder</i> Bulbusachse, <i>ein Nebenkriterium</i> Hypoplastische Iris <i>oder</i> hypoplastischer Ziliarmuskel
Herz-Kreislauf	Dilatation der Aorta ascendens inklusive des Sinus valsalvae mit oder ohne Aorteninsuffizienz, Dissektion der Aorta ascendens	Mitralklappenprolaps ± <i>Ein Hauptkriterium</i> Aortenklappeninsuffizienz, <i>oder</i> Dilatation des Truncus <i>ein Nebenkriterium</i> pulmonalis, Verkalkung der Mitralklappe
Haut und tiefer liegendes Gewebe		Striae atrophicae, <i>Ein</i> rezidivierende Hernien <i>Nebenkriterium</i>
Dura	Lumbosakrale durale Ektasie	<i>Ein</i> <i>Hauptkriterium</i>
Lunge		Pneumothorax, <i>Ein</i> Emphysemlasen in der <i>Nebenkriterium</i> Lungenspitze
Familienanamnese/ genetische Befunde	Verwandter 1. Grades erfüllt diagnostische Kriterien für das Marfan-Syndrom, Fibrillin-1-Variante nachgewiesen, Nachweis des Haplotyps im Bereich des <i>FBN1</i> -Gens, der von einem Verwandten mit klinisch klarem MFS vererbt wurde	<i>Ein</i> <i>Hauptkriterium</i>

2.5.2. Revised Ghent Criteria

In der RGC wurden eine Aortendilatation oder -dissektion, eine Linsenluxation, eine *FBN1*-Variante sowie die „systemische Manifestation“ als Leitkriterien definiert. Eine ‚systemische Manifestation‘ besteht, wenn sieben oder mehr Punkte aus den in Tabelle 2 aufgelisteten Kriterien erreicht werden.

Die Diagnose für ein Marfan-Syndrom darf bei fehlender Familienanamnese mit vorliegender Aortendilatation oder -dissektion mit einem weiteren Leitkriterium gestellt werden. Bei einer vorliegenden positiven Familienanamnese ist eines der Leitkriterien ausreichend, um die Diagnose stellen zu können. Außerdem existieren Kombinationen von Kriterien, mithilfe derer die Diagnosen für einige Differentialdiagnosen des MFS gestellt werden dürfen (Loeys et al. 2010).

Tabelle 2. ‚Systemische Manifestation‘ nach der RGC (Loeys et al. 2010) Bei ≥ 7 Punkten liegt eine ‚systemische Manifestation‘ vor. Maximum 20 Punkte.

Symptom	Punkte
Daumen- und Handgelenkszeichen	3
Daumen- oder Handgelenkszeichen	1
Rückfußdeformität	2
Plattfuß	1
Kielbrust	2
Trichterbrust/Thoraxasymmetrie	1
Pneumothorax	2
Duraektasie	2
Protrusio acetabuli	2
Reduzierter Quotient von oberer/unterer Körperhälfte und erhöhter Quotient von Armspanne/Körperlänge $>1,05$ und keine Skoliose	1
Skoliose oder thorakolumbale Kyphose	1
Ellenbogenstreckdefizit	1
Faziale Auffälligkeiten (3 von 5 notwendig: <i>Dolichocephalie, Enophthalmus, lateral abfallende Lidachsen, Malarhypoplasie, Retrognathie</i>)	1
Striae atrophicae	1
Myopie $>3\text{dpt}$	1
Mitralklappenprolaps	1

2.5.3. Kid-Short Marfan Score (Kid-SMS)

Der Kid-SMS gibt das Risiko für die Existenz eines MFS an. Bei Koexistenz von einer Dilatation des SV und Linsenluxation besteht ein sehr hohes Risiko für das Vorliegen eines MFS. Ein hohes Risiko für ein zugrundeliegendes MFS besteht entweder bei der

Kombination von einer SV-Dilatation plus MVP und TVP, PA-Dilatation oder mindestens drei skelettalen Manifestationen, oder, bei Vorliegen einer EL mit MVP und TVP oder mit PA-Dilatation. In diesen Fällen sollte zeitnah eine vollständige Untersuchung aller Symptome der RGC durch einen Marfan-Spezialisten durchgeführt werden. Ein moderates Risiko besteht, wenn ausschließlich eine positive Familienanamnese oder eine SV-Dilatation vorliegen. Auch in diesem Fall ist eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluss oder der Verifizierung des MFS indiziert (Mueller et al. 2013; Stark et al. 2015). Einen Überblick über den Kid-SMS bietet Tabelle 3.

Tabelle 3. Kid-Short Marfan Score (Kid-SMS) (Mueller et al. 2013).

Zur Risikostratifizierung bei pädiatrischen Patienten mit vermutetem MFS. EL, Linsenluxation; MVP, Mitralklappenprolaps; TVP, Trikuspidalklappenprolaps; PA-Dil, Dilatation der Pulmonalarterie; 3 skelettale Manifestationen (der ‚systemischen Manifestation‘ der RGC).

Bestehende Manifestationen		Risikokategorie für die Wahrscheinlichkeit des MFS
SV-Dilatation	+ EL	sehr hohes Risiko
SV-Dilatation	+ MVP + TVP + PA-Dil + 3 skelettale Manifestationen	hohes Risiko
EL	+ MVP + TVP + PA-Dil	
Familienanamnese		moderates Risiko
SV-Dilatation		

2.5.4. Genetische Untersuchung

Bei vorliegendem Verdacht auf das Marfan-Syndrom kann das *FBN1*-Gen allein oder in einem Multi-Gen-Panel mit weiteren für eine genetische Bindegewbserkrankung infrage kommenden Genen (siehe 2.6.) durchgeführt werden. Die Sequenzierung des Panels statt ausschließlich des *FBN1*-Gens bietet den Vorteil, differentialdiagnostische Erkrankungen zu beurteilen, da sie klinisch ähnlich ausgeprägt sein können. Wenn die spezifische Variante eines betroffenen Familienmitglieds bekannt ist, kann zeit- und kosteneffizienter speziell nach dieser Variante gesucht werden.

Bei einer Sequenzanalyse werden bis zu 93 % der Patienten mit einer pathogenen Variante detektiert. Bei der Deletions-Duplikations-Analyse werden mittels quantitativer PCR (polymerase chain reaction) größere Deletionen oder Duplikationen gefunden. Diese Methode kann zusätzlich 5 % der Varianten konstatieren (Dietz 1993; Loeys et al. 2004).

Loeys et al. definierten für die RGC auch Kriterien für die kausale *FBN1*-Variante. Dabei zählen Varianten, die sich innerhalb einer „Marfan-Familie“ zeigen sowie De novo-Varianten, die eine der folgenden Bedingungen erfüllen: Nonsense-Varianten, Inframe- und

Frameshift-Varianten, Splicing-Varianten, die ein alternierendes Spleißing verursachen, Missense-Varianten, die einen Cysteinrest betreffen oder kreieren, bzw. Missense-Varianten, die andere konservierte Sequenzen betreffen. Zusätzlich werden auch andere Missense-Varianten eingeschlossen, bei denen ein benigner Polymorphismus unwahrscheinlich ist (Loeys et al. 2010).

2.6. Differentialdiagnostische Krankheitsbilder

Loeys-Dietz-Syndrom (LDS)

Das LDS ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung des Bindegewebes. Betroffen sind Gene, die für die TGF β -Rezeptoren 1 und 2 (*TGFBR1* und *TGFBR2*) kodieren. Die Trias aus arteriellen Anomalien mit Aneurysmen oder Dissektionen der Aorta ascendens, einer gespaltenen Uvula oder Gaumenspalte und einem Hypertelorismus gilt als pathognomonisch. Weitere Symptome eines LDS können Strabismus, eine Blaufärbung der Skleren und überdehnbare Haut sein. Mit Thoraxdeformitäten, Gelenkhypermobilität und -kontrakturen, Arachnodaktylie, Pes planus und einer Skoliose sowie Duraektasie gibt es große Überlappungen mit dem MFS. Unterscheidungsmerkmale sind Kraniosynostose, der Hypertelorismus, die Gaumenspalte oder die bifidale Uvula, Klumpfüße, eine durchschnittliche Körpergröße und weit verbreitete Aortenanomalien mit frühen Aneurysmen und Dissektionen bei geringeren Gefäßdurchmessern als beim MFS. Besonders aufgrund dieser Gefahr sind engmaschige Kontrolluntersuchungen des Herzens und der herznahen Gefäße beim LDS unverzichtbar (Loeys et al. 2006; Loeys et al. 2005).

Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS)

Das EDS ist eine heterogene Gruppe von hereditären Bindegewebserkrankungen, die nach Variante für Kollagen-kodierende Gene resultieren. Der vaskuläre Typ wird durch eine autosomal-dominant vererbte Variante im *COL3A1*-Gen hervorgerufen und ist an der Kollagen-Typ-III-Synthese beteiligt, die eine Rolle in Bindegewebe und Gefäßen spielt. Charakteristische Symptome sind Hypermobilität und Luxationen von Gelenken, Hautüberdehnbarkeit, dünne, durchscheinende Haut und Gewebeschwäche sowie Gingiva-Fragilität, faciale Stigmata, das Auftreten von Pneumothoraces und Varizen vor dem 30. Lebensjahr.

EDS-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Arterien-, Darm- und Uterusrupturen. 25 % aller EDS-Patienten haben bis zum Alter von 20 Jahren eine solche Komplikation. Das vaskuläre EDS zeigt Überschneidungen mit dem MFS bei Phänotypen des vaskulären Systems, der Duraektasie, der Haut und bei Skelettanomalien. Auch hier ist eine

Differenzierung der Erkrankungen bedeutsam, da sie verschiedene Risikoprofile aufweisen (Loeys et al. 2010; Malfait et al. 2017; Pepin et al. 2000).

Familial Thoracic Aortic Aneurysm and Dissections (TAAD)

Das TAAD ist eine heterogene Gruppe genetischer Aortopathien, die sowohl syndromal als auch mit autosomal-dominantem Erbgang nicht-syndromal vorkommen können. Histologisch können Verluste an elastischen Fasern, Mukosaccharid-Ablagerungen und Media-Nekrosen der Aorta nachgewiesen werden. Es ist bedeutend, erstgradige Verwandte von Patienten mit Verdacht auf eine nicht-syndromale TAAD zu untersuchen, da diese potentiell ebenfalls von dieser gefährlichen Erkrankung betroffen sein können (Biddinger et al. 1997; Guo et al. 2001; Kakko et al. 2003; Nicod et al. 1989; Robinson et al. 2006; Vaughan et al. 2001).

MASS-Phänotyp

Der MASS-Phänotyp ist ein Akronym für die Symptome seiner klinischen Konstellation. Sie stehen für Myopie, Mitralklappenprolaps, Aortendilatation, Skin (Haut) und Skelett. Diese klinische Bezeichnung gab es für unklare Fälle, die nicht unbedingt dem MFS, einem isolierten Mitralklappenprolaps oder anderen hereditären Bindegewebserkrankungen zuzuordnen sind. Mittlerweile ist bekannt, dass wie beim MFS eine *FBN1*-Variante zugrunde liegt. Dieser Phänotyp ist jedoch aufgrund der deutlich geringer ausgeprägten kardialen Pathologie vom MFS abzugrenzen (Dietz et al. 1993; Glesby 1989; Judge und Dietz 2005; Loeys et al. 2010; Robinson et al. 2006).

Ectopia Lentis-Syndrom (EL-Syndrom)

Wie beim MFS liegt dem EL-Syndrom eine autosomal-dominant vererbte oder de novo Variante im *FBN1*-Gen zugrunde. Die Patienten zeigen okuläre Manifestationen aller Schweregrade sowie andere MFS-assoziierte Symptome. Zu kardiovaskulären Ausprägungen kommt es allerdings definitionsgemäß nicht (Adès et al. 2004; Lonnqvist et al. 1994).

Shprintzen-Goldberg-Syndrom (SGS, velo-cardio-facial syndrome (VCFS))

Das SGS ist eine äußerst seltene Erkrankung des Bindegewebes mit typischer Gesichtsdysmorphie, Kraniosynostose und kardiovaskulären Anomalien. Es können viele Merkmale des MFS, vorrangig skelettale Symptome mit einem marfanoiden Habitus, auftreten. Des Weiteren sind Hypotonie, obstruktive Apnoe, Fußdeformitäten und eine Schwäche der Bauchdecke feststellbar. Zudem zeigen die Patienten eine leichte bis mittelgradige Retardierung. Die Erkrankung entsteht durch autosomal-dominant vererbte

Varianten auf dem *FBN1* und dem *SKI*-Gen im Chromosom 15q21 (Bari et al. 2019; Greally et al. 1998; Shprintzen und Goldberg 1982; Sood et al. 1996).

Kongenitale kontraktile Arachnodaktylie (CCS, Beals-Hecht-Syndrom)

Das CCS ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die hauptsächlich zu einem marfanoiden Habitus, Dolichostenomelie, Arachnodaktylie und Kontrakturen der Knie-, Ellenbogen-, Finger- und Hüftgelenke führt. Zudem haben Patienten oftmals eine progrediente Kyphoskoliose, adduzierte Daumen sowie faziale Dismorphien im Sinne von Ophanomalien, hohen gotischen Gaumen und einer Mikrognathie. In seltenen Fällen erwerben Patienten auch Beteiligungen okulärer oder kardiovaskulärer Organe, wie Mitralklappenprolaps, Aortenwurzeldilatationen und Linsenluxationen. CCA kann leicht mit dem MFS verwechselt werden, ist jedoch meist weniger schwer ausgeprägt als das MFS. Zugrunde liegt eine Variante im *FBN2*-Gen auf Chromosom 5. Die Lebenserwartung entspricht der der Allgemeinbevölkerung (Beals und Hecht 1971; Hecht und Beals 1972; Huggon et al. 1990; Park et al. 1998; Viljoen 1994).

Mitral Valve Prolaps Syndrom (MVPS)

Der primäre Mitralklappenprolaps wird autosomal-dominant vererbt und tritt bei 2-3 % der Allgemeinbevölkerung auf. Das Risiko steigt mit dem Alter und weist eine Assoziation mit dem weiblichen Geschlecht auf. Es wurden mehrere Chromosomen und Gene identifiziert, die für einen isolierten, nicht-syndromalen Mitralklappenprolaps risikoe erhöhend sein können (Devereux 1982; Le Tourneau et al. 2018; Loeys et al. 2010; Roman et al. 1989b).

Familiärer Marfan-Habitus

Der familiäre Marfan-Habitus beinhaltet die skelettalen Manifestationen des Marfan-Syndroms. Als Ursache konnten Varianten im *FBN1*-Gen nachgewiesen werden. Die Patienten sind groß (>95. Perzentile), haben eine Dolichostenomelie, Arachnodaktylie, Skoliose und einen Pes planus (Milewicz et al. 1995).

Homocysteinurie

Die Homocysteinurie entsteht durch eine β -Cystathionine-Synthetase-Defizienz, die autosomal-rezessiv vererbt wird. Die erhöhte Konzentration von Homocystein im Serum führt zu geistiger Retardierung verschiedener Schweregrade, starker Myopie, Linsenluxationen sowie langen Röhrenknochen und einem erhöhten Risiko potentiell lebensgefährlicher thromboembolischer Ereignisse. Überlappend mit dem MFS können Patienten skelettale Manifestationen wie einen asthenischen Körperbau, Fußdeformitäten

und Skoliose aufweisen sowie einen Mitralklappenprolaps, hohen Gaumen und Hernien entwickeln (Dietz 1993).

Stickler-Syndrom

Das Stickler-Syndrom entsteht durch autosomal-dominant vererbte Varianten im *COL2A1*-, *COL11A1*- oder *COL11A2*-Gen oder durch autosomal-rezessiv vererbte Varianten im *COL9A1*-, *COL9A2*- oder *COL9A3*-Gen. Klinisch können Patienten durch okuläre Befunde, wie Myopien, Katarakt, Ablatio retinae oder Hörverlust auffallen. Außerdem haben sie oftmals Gaumenspalten, Mittelgesichtshypoplasien, frühzeitige Arthropathien und Skoliosen. Fast jeder zweite Patient hat einen Mitralklappenprolaps. Wie beim Marfan-Syndrom können die Phänotypen zwischen und auch innerhalb von Familien stark variieren. Die Diagnose wird klinisch gestellt, da auch Varianten an anderen Loci zu dem Syndrom führen können (Dietz 1993; Liberfarb et al. 1986; Robin et al. 1993).

Kongenitale bikuspidale Aortenklappe mit assoziierter Aortopathie

Die isolierte bikuspidale Aortenklappe ist, wie auch das MFS, mit einer Dilatation der Aortenwurzel assoziiert. Hierbei sind bei den Patienten, verglichen mit dem MFS, eher der Durchmesser des Aortenannulus und die Aorta ascendens dilatiert, seltener der Sinus Valsalvae. Generell schreiten beide Erkrankungen ähnlich rasch fort, jedoch gibt es bei den Patienten mit isolierter bikuspidaler Aortenklappe einen größeren Anteil ohne Dynamik hinsichtlich der Dilatation der Aortenwurzel (Beroukhim et al. 2006; Detaint et al. 2014).

3. Patienten und Methoden

3.1. Patienten-Kollektiv

Das Patientenkollektiv dieser Untersuchung besteht aus Patienten, die sich zwischen 2008 und 2021 in der pädiatrischen Marfan-Spezialsprechstunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf vorstellten und bei denen anhand einer Genanalyse eine Variante im *FBN1*-Gen nachgewiesen werden konnte. Die eingeschlossenen Patienten wurden in regelmäßigen, individuell festgelegten Intervallen in der kinder-kardiologischen Spezialsprechstunde visitiert. Teilweise wurden die Untersuchungsergebnisse konsiliarisch durch Augenärzte oder Orthopäden ergänzt sowie mittels MRT erweitert. Es entstand ein Kollektiv von insgesamt 131 eingeschlossenen Patienten (68 Mädchen, 63 Jungen). Das mittlere Alter lag bei $12,1 \pm 5,9$ Jahren. Vor jeder genetischen Untersuchung wurde eine Einverständniserklärung des Patienten (bzw. dessen Erziehungsberechtigten) eingeholt. Außerdem stimmten sie der anonymisierten Nutzung der Befunde für Forschungszwecke zu. Ausschlusskriterien waren in der Genetik festgestellte VUS (variants of uncertain significance), da die Pathogenität nicht sicher beurteilt werden kann. Zusätzlich wurden benigne Varianten und eine Koexistenz von Varianten anderer Gene neben einer Variante des *FBN1*-Gens, sofern die klinische Relevanz der Variante des nicht-*FBN1*-Gens nicht ausgeschlossen werden konnte, eliminiert.

Unter den eingeschlossenen Patienten gab es einen Todesfall eines Patienten mit gesichertem neonatalem Marfan-Syndrom im Alter von 123 Tagen aufgrund einer biventrikulären Herzinsuffizienz bei einer hochgradigen MI.

3.2. Marfan-Sprechstunde und Datensammlung

Die ‚Spezialsprechstunde Genetische Aortopathien bei Kindern und Jugendlichen‘ des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf gibt es in der kinder-kardiologischen Ambulanz des universitären Herz- und Gefäßzentrums seit 2008. In der Sprechstunde werden pädiatrische Patienten vor allem aus dem Großraum Hamburg und Norddeutschland, aber auch aus dem gesamten Bundesgebiet in regelmäßigen Abständen untersucht.

Im Folgenden wird der standardisierte Ablauf der Untersuchung eines Patienten in der Spezialsprechstunde erklärt.

Anamnese und allgemeine körperliche Untersuchung

Mithilfe von Körpergewicht und -größe wird die Körperoberfläche berechnet.

Insbesondere bei der Erstvorstellung wird eine ausführliche Anamnese erhoben, wobei die Lebensumstände des Patienten eruiert werden und der Anlass der Konsultation geklärt wird. Es wird auf die Familienanamnese eingegangen und über so viele Generationen wie

möglich, jedoch mindestens drei, ein detaillierter Stammbaum inklusive Erkrankungen und Todesursachen erstellt, um das familiäre Risiko möglichst gut beurteilen zu können. Erkenntnisse von Konsultationen bei Augenarzt, Orthopäden und anderen Fachdisziplinen werden zusammengetragen, um einen Überblick über die MFS-assoziierten Manifestationen der Patienten zu erhalten.

Die körperliche Untersuchung richtet sich nach der Ghent-Nosologie und den Revised Ghent Criteria.

Kardiologische Untersuchung

Blutdruckmessungen an allen Extremitäten und ein 12-Kanal-EKG sind unkomplizierte Instrumente zum Monitoring der medikamentösen Therapie und Beurteilung von Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen. Die Auskultation des Herzens ermöglicht, das frühzeitige Erkennen von einigen Pathologien des Herzens. Um Beispiele zu nennen, können ein Ejektionsklick bei einer Dilatation der Aortenwurzel oder ein mittelsystolischer Klick bei einem Klappenprolaps hörbar sein. Zusätzlich können Klappeninsuffizienzen auskultierbar sein (Stuart und Williams 2007).

In der Echokardiographie mit 2D- und Doppleruntersuchung werden mehrere Parameter des Herzens und der zu- und abführenden Gefäße, insbesondere der Diameter des Sinus valsalvae bestimmt. Außerdem werden weitere Diameter im Verlauf der Aorta wie in Abbildung 12 dargestellt und zur Replizierbarkeit der Ergebnisse an fest definierten Stellen gemessen. Zusätzlich wird der Diameter der Pulmonalarterie gemessen, die atrioventrikulären Klappen auf Prolaps und Insuffizienz, sowie die Aortenklappe auf Insuffizienz und eine bikuspidale Morphologie hin untersucht. Zudem wird die linksventrikuläre Funktion beurteilt.

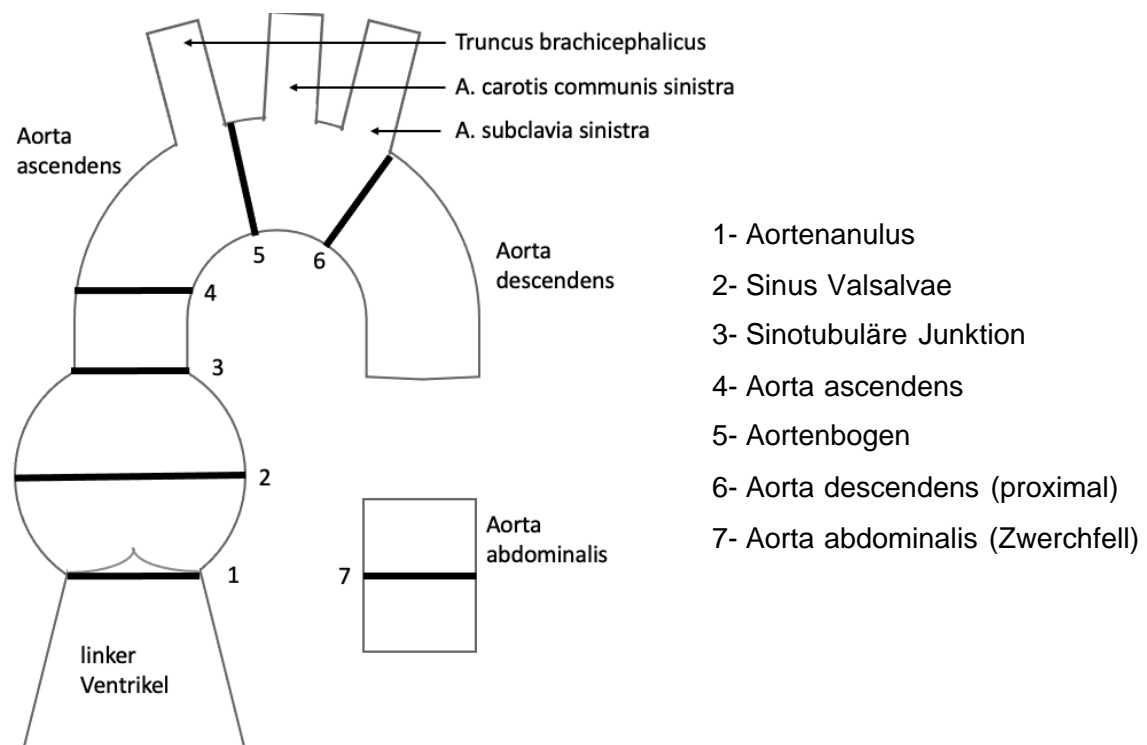


Abbildung 12. Darstellung der gemessenen Durchmesser im Verlauf der Aorta (Stark 2012).

Bei Kindern stellt sich die Vergleichbarkeit von Durchmessern aufgrund des Wachstums als schwierig dar. Aus diesem Grund werden z-Scores, die die Durchmesser ins Verhältnis zur Körperoberfläche setzen, zur Hilfe genommen und machen Durchmesser während verschiedener Wachstumsphasen vergleich- und bewertbar. Ein Wert von ≥ 2 ist als pathologisch (groß) zu sehen, Werte zwischen -2 und +2 sind als normalverteilte Varianten einzuordnen (Pettersen et al. 2008).

In der pädiatrischen Spezialsprechstunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf werden die Durchmesser mithilfe von z-Scores nach Pettersen et al. (2008) und Roman et al. (1989a) berechnet und beurteilt.

Ergänzend wird der Durchmesser des Sinus Valsalvae gegen die Körperoberfläche graphisch in einem Nomogramm (Abb. 13) dargestellt und macht eine Beurteilung im Verlauf der verschiedenen Wachstumsphasen des Patienten möglich und anschaulich.

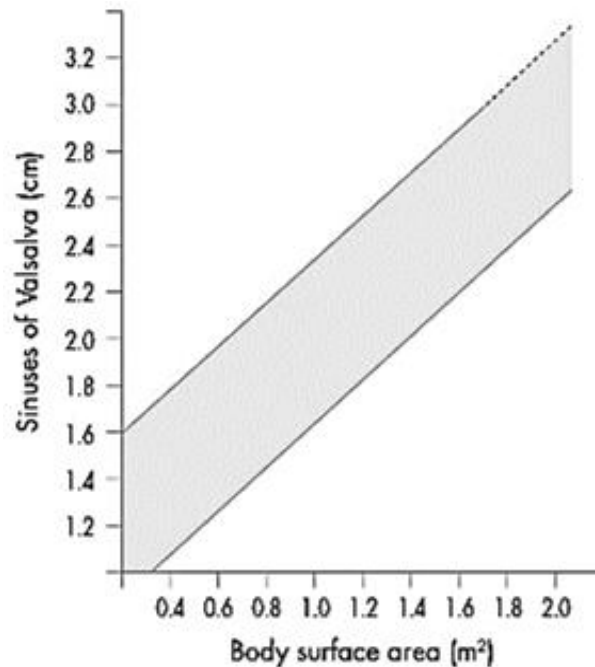


Abbildung 13. Nomogramm des Sinus valsalvae nach Roman et al. 1989a (Pyeritz und McKusick 1979). 95 %-Konfidenzintervall für den SV (cm) im Verhältnis zur Körperoberfläche (m²) bei Kindern und Jugendlichen.

Blutentnahme und Genanalyse

Spezifische Laborparameter wie Homocystein oder pro-BNP können Aufschluss über die beim Marfan-Syndrom oder möglichen Differentialdiagnosen bringen.

Liegt ein Einverständnis zur genetischen Untersuchung von allen gesetzlichen Vertretern des Patienten, vor, so wird die Blutprobe durch das Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf unter der Leitung von Prof. Dr. rer. nat. Kerstin Kutsche analysiert. Zum kompletten Multi-Gen-Panel bei Verdacht auf eine hereditäre Aortopathie gehören die Gene *FBN1*, *TGFBR1* und *TGFBR2* sowie *ACTA2*, *BGN*, *CBS*, *COL1A1*, *COL3A1*, *EFEMP2*, *FBN2*, *FLNA*, *LOX*, *MFAP5*, *MYH11*, *MYLK*, *NOTCH1*, *PRKG1*, *SKI*, *SLC2A10*, *SMAD2*, *SMAD3*, *SMAD4*, *TGFB2* und *TGFB3*.

Multidisziplinäre Betreuung von Marfan-Patienten

Zur multidisziplinären Betreuung von Marfan-Patienten gehören neben den Kardiologen, Augenärzten und Orthopäden auch Humangenetiker, Herzchirurgen sowie Radiologen und bei pädiatrischen Patienten zusätzlich ein Pädiater dazu. Individuell kann auch eine nicht-ärztliche Begleitung durch Physiotherapeuten und Optiker sinnvoll sein.

Orthopädische Untersuchung

Bei der orthopädischen Untersuchung werden alle skelettalen Manifestationen orientiert an der Ghent-Nosologie und RGC untersucht.

Mithilfe von radiologischen Untersuchungen wie Röntgen oder Schnittbildgebung, können verschiedene Manifestationen, wie beispielsweise eine Skoliose nachgewiesen und quantifiziert werden.

Für die meisten orthopädischen Phänotypen ist allerdings die körperliche Untersuchung ausreichend.

Augenärztliche Untersuchung

In der Untersuchung der Augen wird vor allem auf die für MFS typischen Luxationen der Linsen geachtet. Diese kann uni- und bilateral vorkommen. Außerdem sollten Linsenkolobome ausgeschlossen werden. Zusätzlich wird die Hornhaut, der Aufbau der Vorderkammer, der Glaskörper und die Netzhaut beurteilt und die Augen auf Retraktionen hin überprüft. Für eine optimale Untersuchung muss die Pupille dilatiert unter einer Spaltlampe inspiziert werden. Mittels Keratometrie und sonographischer Messung werden die Kornea und die Achsenlänge des Bulbus beurteilt (De Paepe et al. 1996).

Radiologische Diagnostik

Ergänzend wird bei den pädiatrischen Patienten regelmäßig eine MRT-Untersuchung angestrebt. Dabei werden in der Regel Nativaufnahmen der gesamten Aorta sowie der Lendenwirbelsäule zur Erfassung möglicher Aneurysmen und Duraektasien durchgeführt. Die Kernspintomographien werden in der Radiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf in einem 1,5-Tesla MR Magnetom Vision oder Symphony (Siemens, Erlangen) durchgeführt.

Außerdem können Röntgenaufnahmen helfen, um Pathologien wie eine Skoliose, einen Pneumothorax oder eine Protrusio acetabuli darzustellen. Diese Diagnostik wird allerdings bei pädiatrischen Patienten aufgrund der Strahlenbelastung nur bei hochgradigem Verdacht durchgeführt.

Zusammenarbeit mit der Marfan-Ambulanz für Erwachsene

Es ist entscheidend, dass die Patienten auch in der Adoleszenz weiterhin engmaschig betreut werden. Deshalb ist eine enge Kooperation mit der Marfan-Ambulanz für Erwachsene entscheidend. Um eine kontinuierliche Betreuung zu gewährleisten, werden die Patienten, sobald sie das 18. Lebensjahr überschreiten, an die Erwachsenen-Sprechstunde vermittelt. Damit der Verlauf der über Jahre gemessenen Parameter

weiterhin gut beurteilt werden kann, werden diese den Kollegen der Erwachsenen-Sprechstunde zur Verfügung gestellt.

Häufig entsteht der Verdacht auf eine Erkrankung des Kindes durch eine bekannte Erkrankung eines Elternteils oder Eltern erkrankter Kinder lassen bei sich eine Genanalyse durchführen. Um diese Verdachtsfälle optimal zu versorgen, ist eine gute Kommunikation zwischen den Ärzten der pädiatrischen und adulten Sprechstunde fundamental.

3.3. Molekulargenetische Analyse

Die DNA wurde nach Standardverfahren aus Leukozyten isoliert. Für die Sanger-Sequenzierung wurden die kodierende Region und die Exon-Intron-Grenzen des *FBN1*-Gens (NM_000138.4) aus genomischer DNA amplifiziert. Die Amplikons wurden direkt mit dem ABI BigDye Terminator Sequencing Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) und einem automatischen Kapillarsequencer (z. B. ABI 3500; Applied Biosystems) sequenziert. Die Sequenz-Elektropherogramme wurden mit der Sequence Pilot Software SeqPatient (JSI Medical Systems, Ettenheim, Deutschland) analysiert. Im Jahr 2016 wurde die Sanger-Sequenzierung durch gezieltes Next-Generation-Sequencing (NGS) ersetzt. Die Anreicherung der Regionen von Interesse (region of interest, ROI) wurde mit einem Illumina Rapid Capture Custom Enrichment Kit oder dem Illumina Nextera Flex for Enrichment Kit gemäß den Anweisungen des Herstellers durchgeführt. Nach der Fragmentierung der genomischen DNA wurde die fragmentierte DNA amplifiziert und patientenspezifische (Index-)Adapter durch PCR hinzugefügt. Die Proben von 12 Patienten wurden zu einer einzigen Hybridisierungsmischung mit zielspezifischen Fängersonden kombiniert. Die DNA-Sonden-Hybride wurden dann mit Streptavidin-Beads eingefangen, und nicht zielgerichtete DNA-Fragmente sowie unspezifische Bindungen wurden durch erhitzte Waschvorgänge entfernt. Anschließend wurde die eingefangene DNA-Bibliothek von den Beads eluiert, gereinigt und durch PCR amplifiziert. Die Konzentration jeder Bibliothek wurde mittels fluorometrischer Qubit-Quantifizierung (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) gemessen. Für die Erzeugung von Clustern und die anschließende Sequenzierung der gezielten DNA-Proben auf einer Fließzelle wurde ein Sequenzierungsreagenzien-Kit von Illumina verwendet. Die Hochdurchsatz-NGS-Daten wurden auf einer Illumina-Sequenzierplattform generiert. Die ROI-Sequenzen wurden an das humane Referenzgenom (hg19) angeglichen und mithilfe des Sequence Pilot Moduls SeqNext (JSI Medical Systems) visualisiert und ausgewertet.

Die *FBN1*-Sequenzvarianten (gemäß der mRNA-Referenznummer NM_000138) wurden als pathogen oder wahrscheinlich pathogen gemäß den Standards und Richtlinien des American College of Medical Genetics and Genomics und der Association for Molecular Pathology klassifiziert. VUS wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt. Patienten mit

pathogenen *FBN1*-Varianten in den Exons 24–32 wurden nicht unteranalysiert, da die Gruppe dafür zu klein war. Zur Bestimmung der Größe der heterozygoten Deletion, die das gesamte *FBN1*-Gen bei einem Patienten umfasst, wurde eine molekulare Karyotypisierung (Array Comparative Genomic Hybridization) unter Verwendung des 180k Agilent Arrays mit einer mittleren genomweiten Auflösung von 100 Kilobasen (AMADID#027676, hg19/GRCh37) durchgeführt (Stark et al. 2020).

3.4. Klassifizierung der Varianten

Anders als in anderen Studien wurde sich in dieser Untersuchung gegen die Einteilung der Varianten mit haploinsuffizienten und dominant-negativen Effekten entschieden. Stattdessen wurden die *FBN1*-Varianten in die folgenden fünf Gruppen nach Variantentyp eingeteilt:

1. Varianten, die ein einzelnes oder mehrere Kodons betreffen, wie Missense-Varianten und Inframe-Deletionen, die zu keiner Leserasterverschiebung führen. Diese Gruppe wird im Folgenden als ‚Missense-/Inframe‘-Gruppe bezeichnet.
2. Spleißstellen-Varianten, inklusive intronischer Varianten, die eines der nicht-variablen Nukleotide der Spleiß-Akzeptor- oder -Donorstelle betreffen. Andere intronische Varianten, für die in silico-Werkzeuge varSEAK (<https://varseak.bio/index.php>) (JSI Medical Systems) und der Human Splicing Finder Version 3.1 (<http://umd.be/HSF3/HSF.shtml>) eine Wirkung auf das Prä-mRNA-Spleißen vorhergesagt wurde oder eine synonyme Variante, für die das aberrante Prä-mRNA-Spleißen experimentell nachgewiesen wurde. Diese Gruppe wird im Folgenden als ‚Splicing‘- oder ‚Spleißstellen‘-Gruppe bezeichnet.
3. Varianten, die einen vorzeitigen Stoppkodon, Nonsense-Varianten oder eine Leserasterverschiebung einführen, Frameshift-Varianten. Zusätzlich wird in dieser Gruppe eine Deletion des gesamten *FBN1*-Gens gezählt. Diese Varianten des *FBN1*-Gens führen durch Fehlen oder starker Veränderung der Basenfolge wahrscheinlich zu einem Funktionsverlust des betroffenen Allels. Im Folgenden wird die Gruppe auch als ‚PTC‘-Gruppe zusammengefasst.
4. Die Missense-Varianten wurden zusätzlich in jene, die ein Cystein erzeugen oder verhindern, im Folgenden ‚Cys-Missense‘ oder ‚Cysteinrest-betreffende Missense-Variante‘ genannt,
5. und solche, die einen anderen hochkonservierten Aminosäurerest und keinen Cysteinrest betreffen, im Folgenden auch ‚Non-Cys-Missense‘ oder ‚nicht-Cysteinrest-betreffende Missense-Varianten‘ genannt werden, unterteilt.
6. Träger einer Variante in den Exons 24-32, sind aus den oben genannten Einteilungen ausgenommen und bilden unabhängig von der Variantenart eine eigene Gruppe, die

der „neonatalen Varianten“, da für diese unabhängig von der „Sicherung“ eines definitiven nMFS ein anderes Risikoprofil vorliegt (Arnaud et al. 2021; Faivre et al. 2009; Gao et al. 2019).

Außerdem wurden die Exon-betreffenden Varianten nach Lokalisation auf dem Gen auf verschiedene Gruppen aufgeteilt. Es wurden folgende Gruppen eingeteilt: Exon 1–10, 11–23, 24–32, 33–45, 46–58 und 59–65. Diese Einteilung wurde nach Pees et al. (2014) zur besseren Vergleichbarkeit mit dieser und anderen bereits zu früheren Zeitpunkten durchgeführten Studien gewählt. Außerdem wurden die Patienten nach Varianten in verschiedenen funktionellen Gruppen eingeteilt. Es wurde zwischen Calcium-bindende EGF-like-Domänen, EGF-like Domänen und TGFBP-Domänen unterteilt.

3.5. Auswertung und statistische Analyse

Die Daten wurden mit Filemaker 10 Pro Advanced (Santa Clara, CA, USA) gesammelt. Die statistische Analyse wurde mit Microsoft Excel 16.49 (Microsoft, Redmond, WA, USA) und GraphPad Prism 9.1.1 (GraphPad Software Inc, San Diego, CA, USA) durchgeführt.

Alle quantitativen Variablen wurden mit dem Oneway-ANOVA-Test und gefolgt von Tukey's multiple Comparison Test untersucht. Aufgrund einer gewissen Ungenauigkeit sollte dieser Test nur zur gröberen Orientierung genutzt werden. Bei einem p-Wert $<0,2$ wurden die Daten zusätzlich einem ungepaarten t-Test unterzogen. Beim Vergleich nur zweier Gruppen wurde ausschließlich ein ungepaarter t-Test durchgeführt, es sei denn, die Standardabweichungen der Gruppen waren für das untersuchte Merkmal zu verschieden (SD-Differenz ≥ 4). In diesem Fall wurde ein Welch's t-Test gemacht. Quantitative Ergebnisse sind immer als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) angegeben.

Qualitative Daten wurden unter Verwendung einer Vier-Felder-Tafel und des exakten Fisher-Tests bewertet. Qualitative Ergebnisse werden als relative Häufigkeiten oder Prozentsätze angegeben.

Außerdem werden die qualitativen Daten der Untersuchungsergebnisse für einzelne Parameter mittels Kaplan-Meier-Analyse verglichen und veranschaulicht. Anschließend werden beide Gruppen durch die Anwendung des Log-Rank-Tests oder wenn angegeben mit Hilfe des Gehan-Breslow-Wilcoxon-Tests auf Signifikanz geprüft und zusammen mit der Hazard Ratio und 95 %-Konfidenzintervall angegeben.

Ein p-Wert von $\leq 0,05$ wird als signifikant angenommen.

4. Ergebnisse

Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum 677 Patienten in der Spezialsprechstunde ‚Genetische Aortopathien bei Kindern und Jugendlichen‘ visitiert. Bei 282 Kindern wurde aufgrund fehlender Indikation keine genetische Untersuchung durchgeführt. Bei 183 Patienten war das Ergebnis der untersuchten Gene ohne pathologischen Befund. Eine Variante eines anderen, differentialdiagnostisch hinzugezogenen, Gens hatten 49 Patienten. 19 Genetik-Befunde lagen zum Auswertungszeitpunkt (noch) nicht vor. Bei 144 Patienten wurde eine Variante im *FBN1*-Gen gefunden. Davon wurden sechs ausgeschlossen, da es sich um VUS (variants of uncertain significance) handelt und damit die Pathogenität unklar ist. Vier Patienten wurden aufgrund (wahrscheinlich) benigner Varianten im *FBN1*-Gen ausgeschlossen. Drei weitere Patienten mussten bei bekannter *FBN1*-Variante wegen fehlendem detailliertem Genetikbefund und damit Unmöglichkeit der Zuordnung in eine Gruppe ausgeschlossen werden.

Eingeschlossen wurden 115 Patienten mit pathogenen Varianten, davon 19 Patienten mit Varianten, die sich auf das Spleißen auswirken (17 %), neun Nonsense-Varianten (8 %), 18 Varianten mit Leserasterverschiebung (Frameshift) (16 %), 63 Missense-Varianten (55 %), darunter 29, die sich auf einen Cysteinrest auswirken (25 %) und 34, die keinen Cysteinrest in der Primärstruktur des Proteins verhindern oder verursachen (30 %), eine Deletion des gesamten *FBN1*-Gens (1 %) und fünf Patienten mit Inframe-Deletionen (4 %) (Abb. 14 und 15).

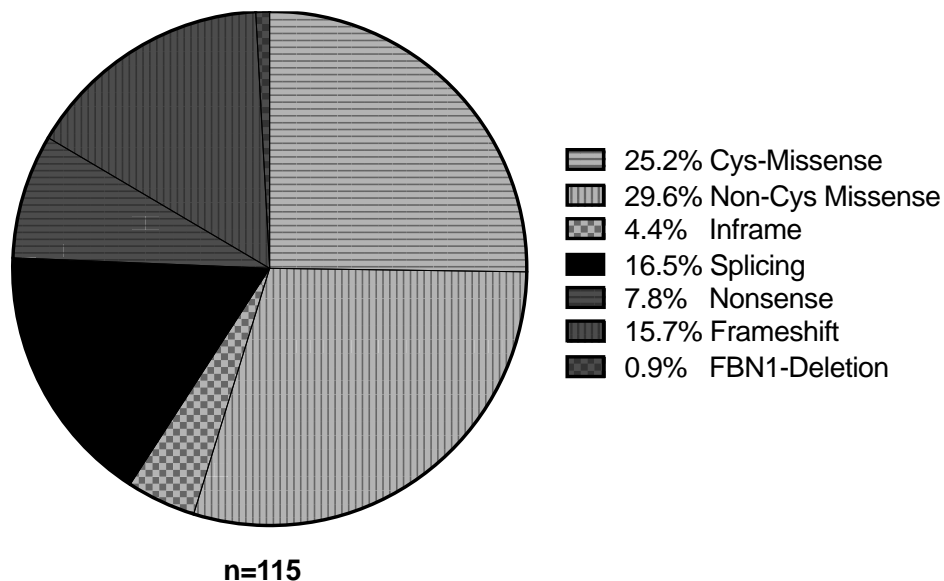


Abbildung 14. Verteilung der *FBN1*-Varianten (n=115).

Cys-Missense, Cysteinrest-betreffende Missense-Varianten (hellgrau quer-gestreift); Non-Cys Missense, nicht-Cysteinrest-betreffende Missense-Varianten (hellgrau längs-gestreift); Inframe-Varianten (hell gekachelt); Splicing, Varianten des Spleißens (schwarz); Nonsense-Varianten (dunkelgrau quer-gestreift); Frameshift-Varianten (dunkelgrau längs-gestreift); *FBN1*-Deletion, Deletion des kompletten *FBN1*-Gens (dunkelgrau gekachelt).

16 Patienten mit Varianten in den Exons 24–32, unter ihnen zwei Patienten mit gesichertem neonatalem Marfan-Syndrom wurden separat ausgewertet, da die Varianten dieser Exons bekannterweise mit einer schwereren Symptomatik assoziiert sind. Es erfolgte eine separate Auswertung der Varianten in Exons 24–32 verglichen mit den anderen Exons (1–23 und 33–65).

Somit ergibt sich eine Gesamtzahl von 131 berücksichtigten Patienten.

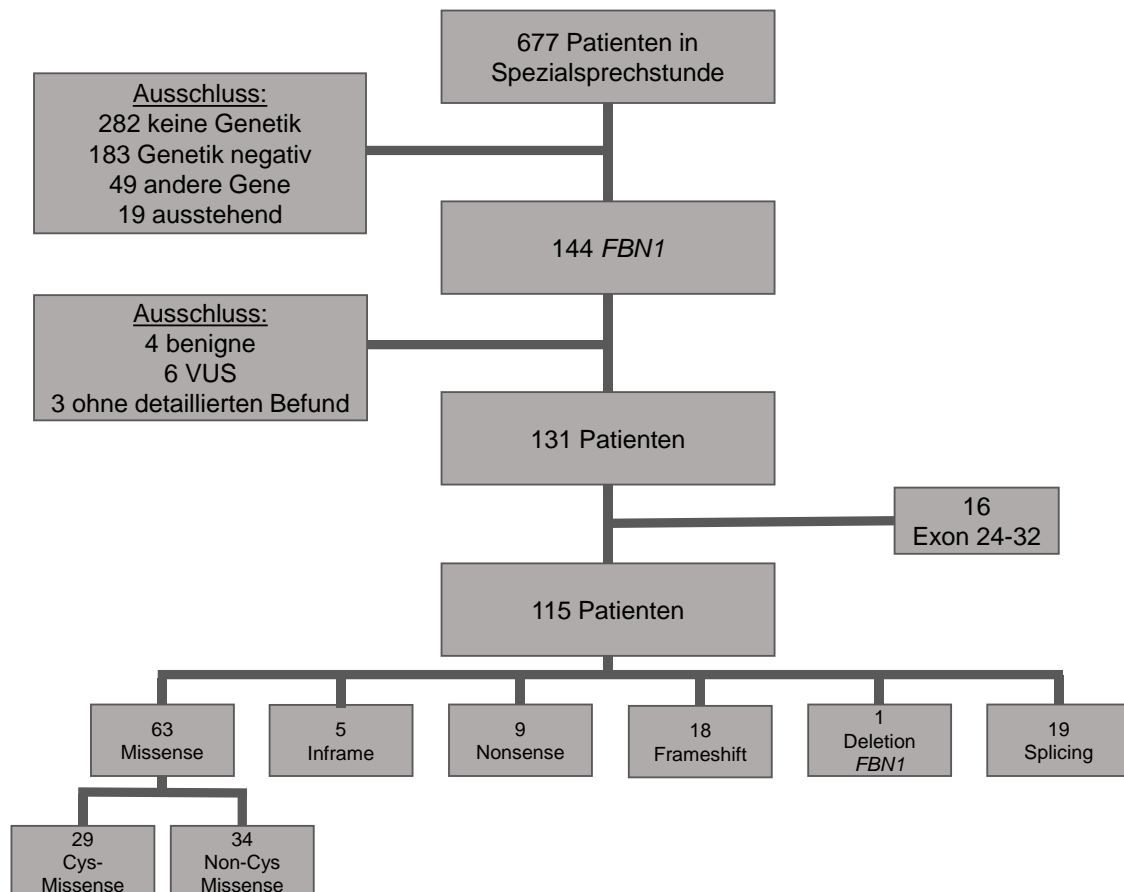


Abbildung 15. Flussdiagramm des Patientenkollektivs.

Von 677 Patienten in der Spezialsprechstunde, wurde bei 282 Patienten keine genetische Untersuchung durchgeführt, bei 183 Patienten konnte keine Variante nachgewiesen werden, bei 49 Patienten konnten Varianten anderer Gene nachgewiesen werden, die Ergebnisse von 19 genetischen Untersuchungen waren noch ausstehend. 144 Patienten hatten eine Variante im *FBN1*-Gen, davon hatten sechs Patienten einen VUS, vier (wahrscheinlich) benigne Varianten, bei 3 Patienten fehlte der detaillierte Befund. 115 Patienten konnten mit detaillierten genetischen Befunden nach Aufteilung der Patienten in Gruppen nach Variantentypen in die Analyse eingeschlossen werden. Zusätzlich wurden die 16 Patienten mit Varianten im Exon 24–32 einbezogen und separat mit den anderen 115 Patienten ausgewertet.

4.1. Klinische Charakteristika von Kindern mit dem Marfan-Syndrom

Die untersuchten Patienten waren zu 51,3 % weiblichen Geschlechts. Bei 70,4 % waren Familienangehörige ersten Grades ebenfalls vom Marfan-Syndrom betroffen oder hatten ein kardiovaskuläres Ereignis in Form eines Aortenaneurysma oder -Dissektion.

Durchschnittlich waren die Patienten bei der ersten Vorstellung in der Spezialsprechstunde $7,1 \pm 5,4$ Jahre alt. Die Patienten wurden durchschnittlich 5 Jahre begleitet, sodass das mittlere Patientenalter bei Auswertung im Mai 2021 bei $12,9 \pm 5,7$ Jahren lag. In 96,5 % der Patienten wurde die Ghent-Nosologie, in 98,3 % die Revised Ghent Criteria erfüllt.

In der Echokardiographie konnte bei etwa der Hälfte der Patienten eine Dilatation des Sinus Valsalvae mit einem z-Score größer gleich zwei nach Pettersen et. al (2008) nachgewiesen werden. Im Mittel waren die Patienten dabei $7,5 \pm 5,5$ Jahre alt. Kein Patient hatte eine Aortendissektion erworben. Zwei Drittel der Patienten hatten einen Prolaps mindestens eines Mitralklappensegels (mittleres Alter $8,4 \pm 5,1$ Jahre), 68,7 % eine Mitralklappeninsuffizienz ($8,4 \pm 5,7$ Jahre). Nahezu alle Patienten (99,1 %) zeigten eine Insuffizienz der Trikuspidalklappe mit einem Alter von durchschnittlich $7,7 \pm 5,6$ Jahren und 82,6 % mit im Mittel $8,2 \pm 5,2$ Jahren einen Prolaps derselben. Bei sieben Patienten wurde eine morphologisch oder funktionell bikuspidale Aortenklappe nachgewiesen (6,2 %). Bei 22,7 % der Patienten war die Aortenklappe nicht suffizient. Die Erstmanifestation dieser Fälle war im Schnitt mit $12,3 \pm 4,5$ Jahren. Eine Dilatation der A. pulmonalis lag in 3,5 % vor und konnte durchschnittlich mit $6,0 \pm 6,3$ Jahren erfasst werden. Eine medikamentöse Therapie war bei 62,6 % der Patienten indiziert. Die Therapie mit Sartanen oder Betablockern wurde durchschnittlich in einem Alter von $8,7 \pm 4,9$ Jahren begonnen. Ein Aortenwurzelersatz war bei 7 Patienten notwendig (6,1 %), diese waren zum Zeitpunkt der Operation $13,8 \pm 5,1$ Jahre alt.

Kraniofaziale Stigmata wurden in Form der positiven Physiognomie bei 30,7 % der Patienten im mittleren Alter von $5,9 \pm 4,9$ Jahren festgestellt. Einen hohen gotischen Gaumen hatten 64,8 % der Untersuchten. Dieser Phänotyp zeigte sich im Mittel mit $9,1 \pm 5,0$ Jahren.

Die 53 % der Patienten zeigten ein positives Daumen- oder Handgelenkszeichen (Erstmanifestation mit $9,7 \pm 4,9$ Jahren). Eine Skoliose wurde bei 37,4 % im Alter von $10,6 \pm 4,8$ Jahren diagnostiziert. Einen Quotienten aus Armlänge und Körperlänge über 1,05 zeigte ein Drittel in der untersuchten Kohorte (im Mittel mit $10,9 \pm 4,4$ Jahren). Die thorakalen Manifestationen waren mit einer Kielbrust in 20,9 %, einer Trichterbrust in 23,5 % und Thoraxasymmetrien in 33 % der Fälle im Alter von $10,9 \pm 4,1$, $9,0 \pm 4,8$ bzw. $7,1 \pm 5,1$ Jahren vorzufinden. Gelenküberbeweglichkeiten bestanden bei 43,7 % der Patienten und wurden erstmals mit $9,3 \pm 4,9$ Jahren entdeckt. Ein Ellenbogenstreckdefizit zeigten 9,7 % der untersuchten Kinder und Jugendlichen im mittleren Alter von $11,3 \pm 5,5$ Jahren. Im mittleren Alter von $10,6 \pm 3,9$ Jahren hatten 5,1 % der Patienten eine Protrusio acetabuli. Fußspezifische Manifestationen zeigte die Hälfte der Kinder mit Plattfüßen und 31,6 % in Form von Rückfußdeformitäten. Die Erstmanifestationsalter dieser Symptome waren $8,8 \pm 4,7$ Jahre beim Pes planus und $8,1 \pm 5,0$ Jahre bei den Rückfußdysmorphien.

Ophthalmologische Pathologien wie die Linsenluxation waren bei 22,6 % der Patienten zu finden (Zeitpunkt der Diagnose mit $8,2 \pm 5,6$ Jahren). Eine schwere Myopie haben 22,6 % der Kinder und Jugendlichen, im Mittel mit $7,7 \pm 4,9$ Jahren entwickelt.

Die Duraektasie nach Habermann et al. (2005) wurde bei 41 von 71 untersuchten Patienten festgestellt (57,8 %). Im Mittel waren die Kinder dabei $11,7 \pm 4,4$ Jahre alt. 23,7 % der Patienten wiesen in der körperlichen Untersuchung Striae atrophicae in einem mittleren Alter von $13,5 \pm 3,2$ Jahren auf. Im Alter von $7,1 \pm 3,4$ Jahren haben 6,9 % der Patienten eine Hernie und 3,5 % einen Pneumothorax mit durchschnittlich $15,2 \pm 0,6$ Jahren entwickelt.

Bei der Auswertung der systemischen Manifestation nach der RGC haben 46,1 % der Patienten 7 oder mehr Punkte erreicht. Das mittlere Alter, in dem der Score als erfüllt galt, war $11,0 \pm 4,3$ Jahre. Folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die epidemiologischen Daten und die Prävalenzen der untersuchten Symptome in der eingeschlossenen Kohorte von *FBN1*-positiven Kindern und Jugendlichen (Tab. 4).

Tabelle 4. Patientendaten und klinische Symptome bei pädiatrischen Marfan-Patienten mit *FBN1*-Variante (n=115)

Merkmal	Anzahl Patienten (n=115)		
	relativ	absolut	
weibliches Geschlecht	51,3 %	59/115	
positive Familienanamnese	70,4 %	81/115	
Diagnose nach Ghent-Nosologie	96,5 %	111/115	
Diagnose nach RGC	98,3 %	113/115	
kardiovaskuläre Pathologien	relativ	absolut	Alter bei Diagnose (Jahre \pm SD)
SV-Dilatation nach Pettersen et al. (2008)	48,7 %	56/115	$7,4 \pm 5,3$
SV-Dilatation nach Roman et. al. (1989a)	66,9 %	77/115	$7,8 \pm 5,2$
Aortendissektion	0 %	0/115	
Mitralklappenprolaps	67,8 %	78/115	$8,4 \pm 5,1$
Mitralklappeninsuffizienz	68,7 %	79/115	$8,4 \pm 5,7$
Trikuspidalklappenprolaps	82,6 %	95/115	$8,2 \pm 5,2$
Trikuspidalklappeninsuffizienz	99,1 %	114/115	$7,7 \pm 5,6$
Arteria pulmonalis-Dilatation	3,5 %	4/113	$6,0 \pm 6,3$
bikuspide Aortenklappe	6,2 %	7/113	
Aortenklappeninsuffizienz	22,7 %	25/110	$12,3 \pm 4,5$
kardial wirkende Medikation	62,6 %	72/115	$8,7 \pm 4,9$
David-OP	6,1 %	7/114	$13,8 \pm 5,1$
gesichtsmorphologische Stigmata			
Hoher gotischer Gaumen	64,8 %	68/105	$9,1 \pm 5,0$
Physiognomie	30,7 %	35/114	$5,9 \pm 4,9$

skelettale Manifestationen			
Daumen- oder Handgelenkszeichen	53,0 %	61/115	9,7 ± 4,9
Skoliose	37,4 %	43/115	10,6 ± 4,8
Thoraxasymmetrie	33,0 %	38/115	7,1 ± 5,1
Trichterbrust	23,5 %	27/115	9,0 ± 4,8
Kielbrust	20,9 %	24/115	10,9 ± 4,1
Gelenküberbeweglichkeit	43,7 %	45/103	9,3 ± 4,9
Ellenbogenstreckdefizit	9,7 %	11/113	11,3 ± 5,5
Armspanne-KL-Quotient >1,05	33,6 %	38/113	10,9 ± 4,4
Pes planus	50,4 %	58/115	8,8 ± 4,7
Rückfußdeformität	31,6 %	36/114	8,1 ± 5,0
Protrusio acetabuli	5,1 %	5/98	10,6 ± 3,9
Systemische Manifestation	46,1 %	53/115	11,0 ± 4,3
ophthalmologische Manifestationen			
Ectopia lentis	22,6 %	26/115	8,2 ± 5,6
Myopie ≥3dpt.	22,6 %	26/115	7,7 ± 4,9
Sonstige Pathologien			
Striae atrophicae	23,7 %	27/114	13,5 ± 3,2
Hernien	6,9 %	8/115	7,1 ± 3,4
Duraektasie	57,8 %	41/71	11,7 ± 4,4
Pneumothorax	3,5 %	4/115	15,2 ± 0,6

4.2. Genotyp-Phänotyp-Korrelationen

4.2.1. Genetik und Diagnose

Patienten, die sich mit einer positiven Familienanamnese vorstellten, waren in einem signifikant jüngeren Alter erstmalig in der Sprechstunde als Patienten mit leerer Familienanamnese ($6,4 \pm 5,7$ vgl. mit $8,9 \pm 5,2$ Jahren, $p=0,025$). Auch das Alter, in dem eine genetische Untersuchung vorgenommen wurde, war signifikant geringer ($6,0 \pm 5,3$ Jahre) als bei Patienten ohne erstgradig Verwandte mit dem Marfan-Syndrom ($9,7 \pm 4,4$ Jahre, $p<0,001$). Eine genetische Untersuchung wurde in der Cystein-Gruppe im mittleren Alter von $5,3 \pm 4,5$ Jahren durchgeführt. In der Non-Cys-Gruppe im Alter von $8,5 \pm 6,4$ Jahren ($p=0,041$) (Abb. 16). Zwischen den übrigen Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede im Alter der Erstvorstellung in der Spezialsprechstunde oder der genetischen Untersuchung.

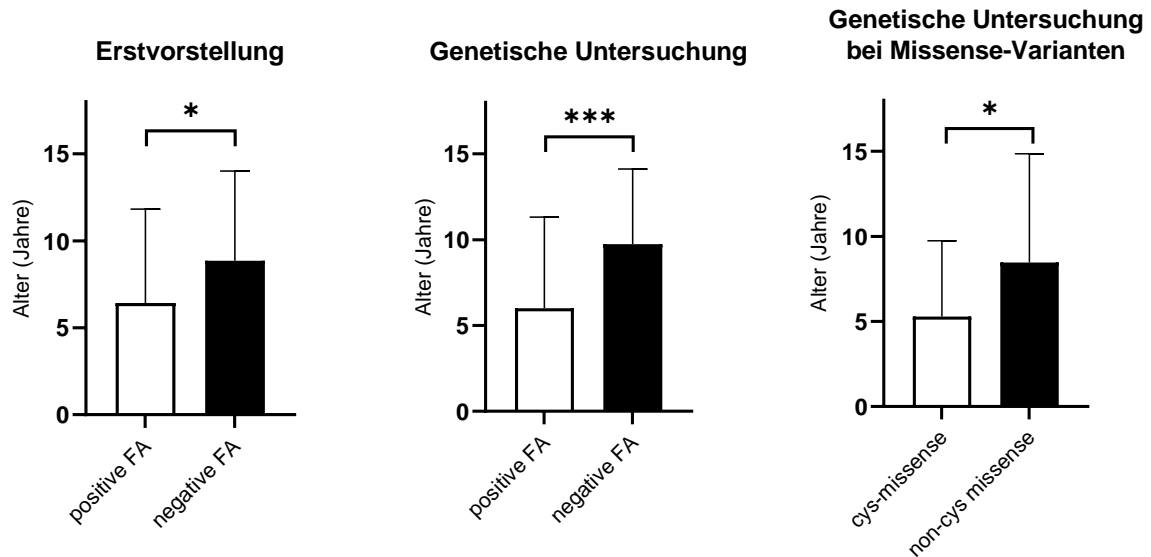


Abbildung 16. Alter (in Jahren \pm SD) bei Erstvorstellung (links) und bei genetischer Untersuchung (mitte) mit positiver und negativer Familienanamnese (FA) und Alter (in Jahren \pm SD) bei genetischer Untersuchung bei Cystein-betreffenden und nicht-Cystein-betreffenden Missense-Varianten (rechts). * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$

Tabelle 5. Überblick der Korrelationen von Genetik und Alter bei Meilensteinen der Patientenversorgung. FA, Familienanamnese.

Meilenstein	Gruppe	Alter (Jahre \pm SD)	Gruppe	Alter (Jahre \pm SD)	p-Wert
Erstvorstellung	Positive FA	6,4 \pm 5,7	Negative FA	8,9 \pm 5,2	0,025
Genetische	Positive FA	6,0 \pm 5,3	Negative FA	9,7 \pm 4,4	<0,001
Untersuchung	Cys-Miss.	5,3 \pm 4,5	Non-Cys-Miss.	8,5 \pm 6,4	0,041

4.2.2. Kardiovaskuläre Pathologien

Patienten mit einer positiven oder negativen Familienanamnese zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz der gemessenen kardiovaskulären Parameter, jedoch teils signifikante Unterschiede im Alter der Erstdiagnose von Pathologien. So konnten Insuffizienzen und Prolaps der AV-Klappen bei Patienten mit positiver FA in einem früheren Alter nachgewiesen werden. Auch eine SV-Dilatation wurde bei Patienten mit positiver FA (nicht signifikant) früher detektiert ($6,86 \pm 5,48$ Jahre, vgl. mit $8,35 \pm 4,84$ Jahren, $p > 0,05$). Beim Vergleich männlicher und weiblicher Patienten zeigte sich mit $p = 0,031$ ein signifikanter Unterschied bei der Prävalenz von SV-Dilatationen. Das mediane SV-Dilatation-freie Überleben war bei den männlichen Patienten 11,1 Jahre, bei den weiblichen 17,3 Jahre. Männliche Patienten hatten im Vergleich zu Weiblichen ein signifikant höheres Risiko für SV-Dilatationen, mit einer Hazard Ratio von 1,8 (CI: 1,1–3,0). Auch in der Subgruppe der Missense- und Inframe-Varianten konnte ein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten bei SV-Dilatationen nachgewiesen werden.

($p=0,034$). Hier war das mediane ereignisfreie Überleben bei den männlichen Patienten 13,3 Jahre und bei Patientinnen 17,8 Jahre (Abb. 17).

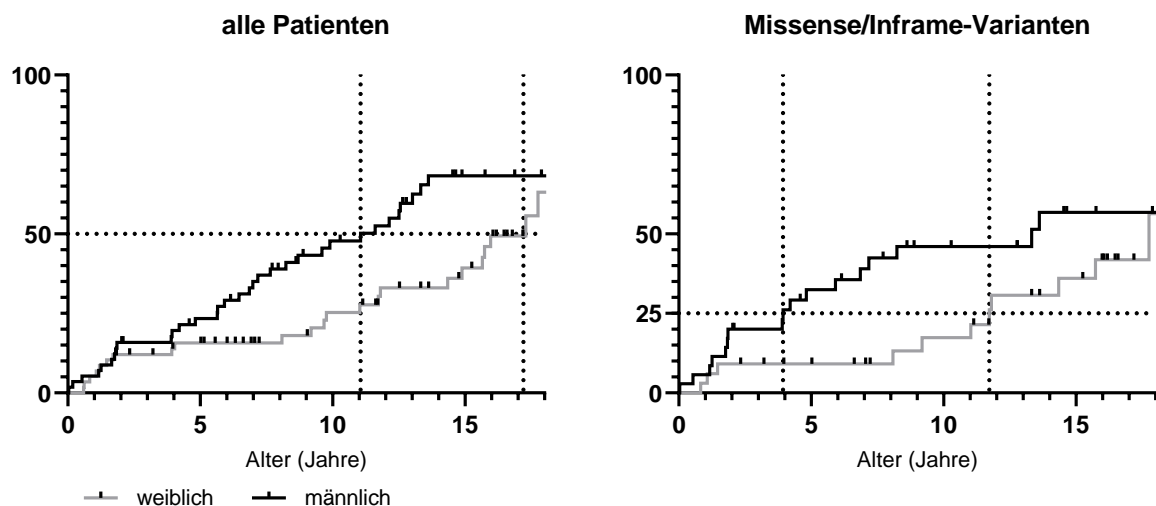


Abbildung 17. Kaplan-Meier-Kurven mit Häufigkeit von SV-Dilatationen unter allen Patienten ($p=0,031$) (links) und unter Missense-/Inframe-Varianten (Gehan-Breslow-Wilcoxon-Test: $p=0,034$) (rechts) bei männlichen (schwarz) und weiblichen (grau) Patienten. Gestrichelte Linie = Median bzw. 25. Perzentile.

Die Erweiterung des Sinus valsalvae war unter den Nonsense-/Frameshift-Varianten (88 %) und den Splicing-Varianten (84,2 %) signifikant häufiger als in der Missense-/Inframe-Gruppe (55,9 %, $p=0,004$ bzw. $p=0,032$). Es gab keine signifikanten Altersunterschiede bei der Erstmanifestation. Die Spleißstellen-Varianten und Nonsense-/Frameshift-Varianten zeigten bei den untersuchten kardialen Manifestationen keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens. Bei Einteilung in Gruppen nach Lokalisation, zeigten sich signifikante Differenzen von den Varianten in Exons 46–58 mit einer Fraktion von 78,8 % bei SV-Dilatationen verglichen mit den Exons 1–10 (46,2 %, $p=0,041$) und Exons 33–45 (42,9 %, $p=0,009$) (Abb. 18). In dem untersuchten Patientenkollektiv gab es keine Aortendissektion.

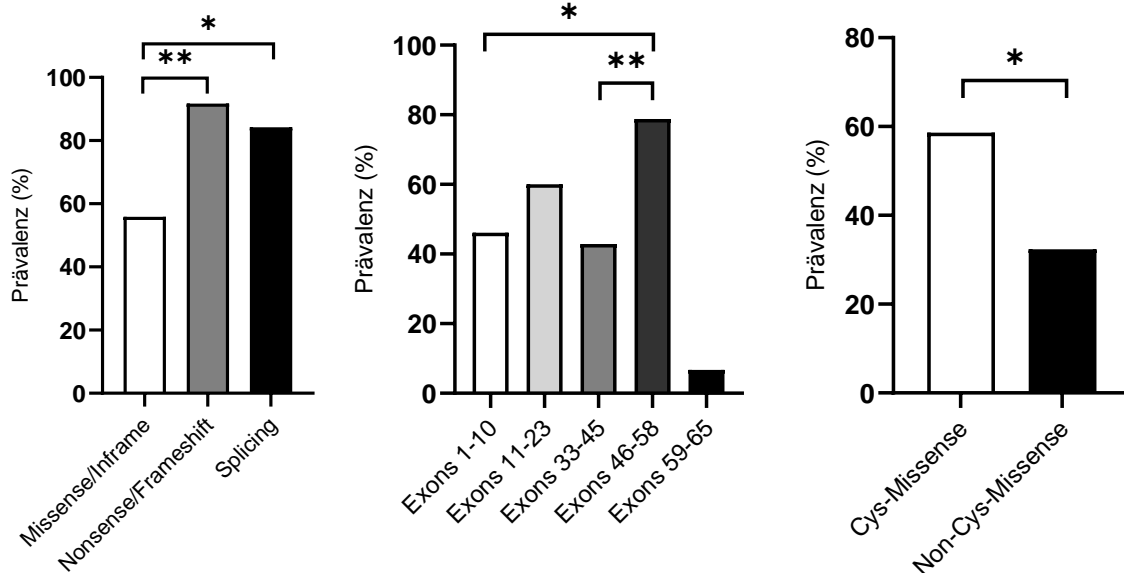


Abbildung 18. Häufigkeit des Auftretens einer Dilatation des Sinus Valsalvae (in %) bei Spleißstellen-, PTC- und Missense-/Inframe-Varianten (links), nach Aufteilung nach Abschnitten des *FBN1*-Gens in Exons 1–10, 11–23, 33–45, 46–58 sowie Exons 59–65 (Mitte) und unter Cys-Missense- und Non-Cys-Missense-Varianten (rechts) * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Im Vergleich der Missense-Varianten untereinander traten Dilatationen des Sinus valsalvae nach Pettersen et al. (2008) unter den Cystein-betreffenden Varianten mit 58,6 % signifikant häufiger auf als bei den Varianten, die keinen Cysteinrest betreffen (32,4 %, $p = 0,045$) (Abb. 18). Auch in der Überlebensanalyse zeigte sich für eine SV-Dilatation bei Cystein-betreffenden Missense-Varianten verglichen mit nicht-Cystein-betreffenden Missense-Varianten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit ($p = 0,035$). Das Alter, in dem die Hälfte der Patienten eine SV-Dilatation entwickelte, war 11,7 Jahre. Die Hazard Ratio für eine SV-Dilatation unter Cys-Missense-Varianten war 2,2 (CI: 1,0–4,8) verglichen mit non-Cys-Missense-Varianten (Abb. 20, oben links).

Beim Vergleich der z-Scores nach Pettersen et al. (2008) der Patienten waren diejenigen der Cys-Missense-Varianten mit im Mittel $2,2 \pm 1,2$ signifikant höher als die der Non-Cys-Missense-Varianten mit $1,4 \pm 1,1$ ($p = 0,008$) (Abb. 19).

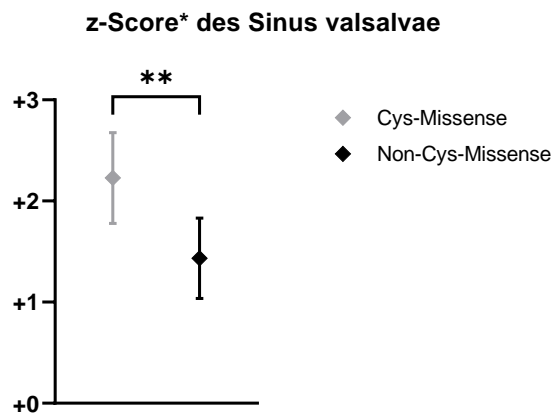


Abbildung 19. z-Scores der Sinus valsalvae (Pettersen et al. 2008) mit 95 %-Konfidenzintervall bei Cys-Missense-Varianten (schwarz) und Non-Cys-Missense-Varianten (grau). * nach Pettersen et al. (2008); ** $p < 0,01$.

Die Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie war in der Cys-Missense-Gruppe ebenfalls signifikant größer (Hazard Ratio: 3,6 (CI: 1,9–7,1)) als unter den Trägern von nicht-Cysteinrest-betreffenden Missense-Varianten. Das Alter, in dem die Hälfte der Patienten eine medikamentöse Therapie erhielten, waren 9,4 Jahre ($p < 0,0001$, Abb. 20, oben rechts). Bei 86,2 % verglichen mit 32,4 % der Fälle war eine medikamentöse Therapie indiziert. Das Alter, in dem in der Cys-Missense-Gruppe eine TI auftrat, war mit $5,9 \pm 5,0$ Jahren signifikant früher als in der Non-Cys-Missense-Gruppe mit durchschnittlich $8,8 \pm 6,2$ Jahren ($p = 0,057$). Insgesamt war der Trikuspidalklappenprolaps in der Cys-Missense-Gruppe mit über 89,7 % häufiger als in der non-Cys-Missense-Gruppe, in der zwei Drittel der Fälle eine TVP erwarben ($p = 0,066$). In der Kaplan-Meier-Analyse wurde eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines TVP in der Cys-Missense-Gruppe verglichen mit non-Cys-Missense-Varianten gesehen ($p = 0,029$). Die Hazard Ratio ist bei der Cys-Missense-Gruppe verglichen mit der non-Cys-Missense-Varianten 1,8 (CI: 1,0–3,2). Das mediane Überleben, ohne einen TVP zu entwickeln, war bei den Cys-Missense-Varianten 6,1 Jahre, bei den Non-Cys-Missense-Varianten 12,5 Jahre (Abb. 20, unten rechts). Ein MVP war in der Überlebensanalyse in der Cys-Missense-Gruppe mit einer Prävalenz von 75,9 % ebenfalls signifikant häufiger als in der Non-Cys-Missense-Gruppe (50 %). Insgesamt war die Hazard Ratio bei Cys-Missense-Varianten 1,96 (CI: 1,0–3,8) gegenüber der Vergleichsgruppe. Das Alter, in dem die Hälfte der Patienten mit Cys-Missense-Varianten einen MVP entwickelt hat, war im Alter von 9,5 Jahren. In der Vergleichsgruppe war das mediane MVP-freie Überleben 15,4 Jahre ($p = 0,042$, siehe Abb. 20, unten links).

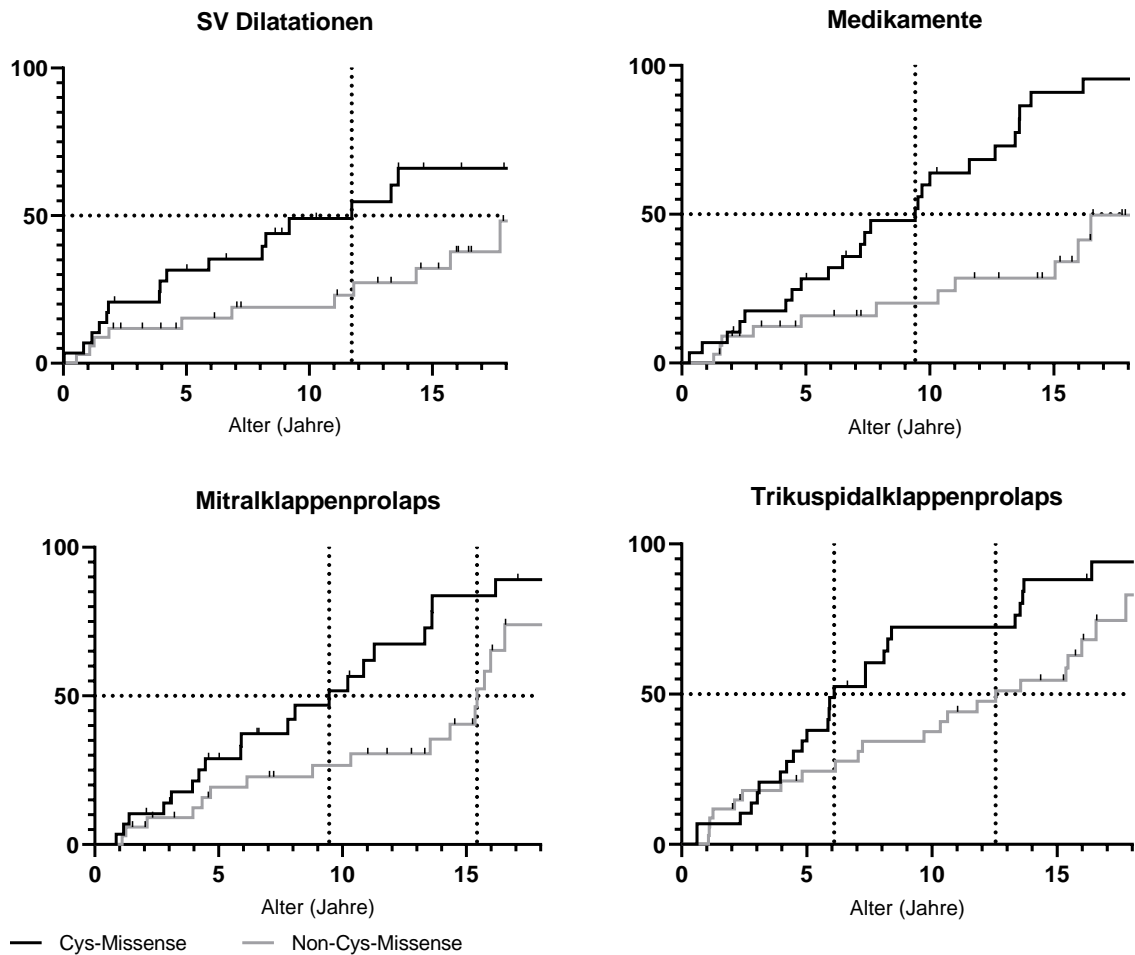


Abbildung 20. Kaplan-Meier-Kurven vergleichen die Gruppen Cys-Missense (schwarz) und Non-Cys-Missense (grau) im Auftreten von SV-Dilatationen ($p=0,035$) (oben links), Indikation für Medikation mit Betablockern oder Sartanen ($p<0,0001$) (oben rechts), Manifestation eines Mitralklappenprolaps ($p=0,034$) (unten links) und Auftreten eines Trikuspidalklappenprolaps ($p=0,029$) (unten rechts). Gestrichelte Linie = Median.

Tabelle 6. Überblick der kardiovaskulären Genotyp-Phänotyp-Korrelationen in der Häufigkeit des Auftretens eines Phänotyps. SV-Dil, Sinus valsalvae Dilatation; MVP, Mitralklappenprolaps; TVP, Trikuspidalklappenprolaps; MI, Mitralklappeninsuffizienz; TI, Trikuspidalklappeninsuffizienz; PTC, premature termination codon.

Phänotyp	Gruppe	Prävalenz	Gruppe	Prävalenz	p-Wert
SV-Dil	PTC	22/25 (88 %)	Missense/Inframe	38/68 (55,9 %)	0,004
	Spleißstellen	16/19 (84,2 %)	Missense/Inframe	38/68 (55,9 %)	0,032
	Cys-Missense	17/29 (58,6 %)	Non-Cys Missense	11/34 (32,4 %)	0,045
	Exons 46–58	26/33 (78,8 %)	Exons 1–10	6/13 (46,2 %)	0,041
	Exons 46–58	26/33 (78,8 %)	Exons 33–45	9/21 (42,9 %)	0,009
Medikation	Cys-Missense	25/29 (86,2 %)	Non-Cys Missense	11/34 (32,4 %)	<0,0001
MVP	Cys-Missense	22/29 (75,9 %)	Non-Cys Missense	17/34 (50 %)	0,042
TVP		26/29 (89,7 %)		23/34 (67,6 %)	ns
Phänotyp	Gruppe	Alter (Jahre ± SD)	Gruppe	Alter (Jahre ± SD)	p-Wert
MI	Positive FA	7,5 ± 5,6	Negative FA	10,3 ± 5,4	0,024
MVP		7,7 ± 4,8		9,9 ± 5,4	0,072
TI		6,9 ± 5,6		9,6 ± 5,3	0,010
TVP		7,0 ± 4,7		10,5 ± 5,5	0,002
SV-Dil		6,9 ± 5,5		8,4 ± 4,8	ns
TI	Cys-Missense	5,9 ± 5,0	Non-Cys-Missense	8,8 ± 6,2	ns

4.2.3. Gesichtsmorphologische Stigmata

In der Spleißing-Gruppe traten bei Betrachtung der gesichtsmorphologischen Stigmata des Marfan-Syndroms in Form von der Physiognomie in einem jüngeren Alter ($3,3 \pm 3,3$ Jahre) im Vergleich mit der Nonsense-/Frameshift-Gruppe ($8,2 \pm 4,0$ Jahre, $p=0,047$) auf. Speziell die Retrognathie trat in der Missense-/Inframe-Gruppe im Vergleich mit der Nonsense-/Frameshift-Gruppe in einem jüngeren Alter auf ($6,2 \pm 6,6$ Jahre vs. $10,6 \pm 4,7$ Jahre, $p=0,040$) (Abb. 21). Zwischen den übrigen Konstellationen konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Phänotypen des Marfan-Gesichts

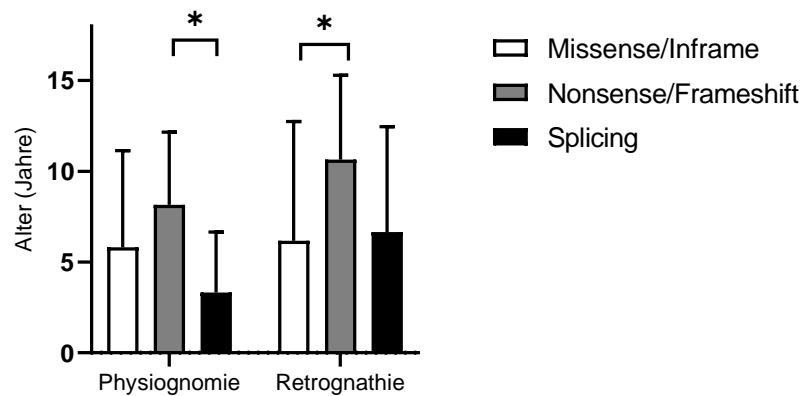


Abbildung 21. Balkendiagramm mit Alter (in Jahren ± SD) bei Erstmanifestation der Physiognomie (links) und Retrognathie (rechts) bei Missense-/Inframe- (schwarz), Nonsense-/Frameshift- (grau) und Spleißstellen-Varianten (weiß). * $p < 0,05$

Tabelle 7. Übersicht der signifikant unterschiedlichen Genotyp-Phänotyp-Korrelationen der gesichtsmorphologischen Stigmata. PTC, premature termination codon.

Phänotyp	Gruppe	Alter (Jahre ± SD)	Gruppe	Alter (Jahre ± SD)	p-Wert
Physiognomie	Spleißstellen	3,3 ± 3,3	PTC	8,2 ± 4,0	0,047
Retrognathie	Missense/Inframe	6,2 ± 6,6		10,6 ± 4,7	0,040

4.2.4. Orthopädische Phänotypen

Patienten mit Cys-Missense-Varianten zeigten in einem früheren Alter ein positives Daumen- und Handgelenkszeichen ($8,1 \pm 5,0$ Jahre) als Patienten mit nicht-Cystein-betreffenden Missense-Varianten ($14,8 \pm 1,6$ Jahre, $p=0,011$). Auch bei Vorliegen einer Kielbrust manifestierte sich diese in einem signifikant jüngeren Alter bei Trägern einer Cys-Missense-Variante ($8,3 \pm 3,7$ verglichen mit $13,5 \pm 2,2$ Jahren, $p=0,009$). Andersherum präsentierte sich das Ellenbogenstreckdefizit bei Cys-Missense-Varianten in einem höheren Lebensalter ($18,8 \pm 2,5$ Jahre) verglichen mit Non-Cys-Missense-Varianten ($9,9 \pm 3,7$ Jahre, ns) (Abb. 22).

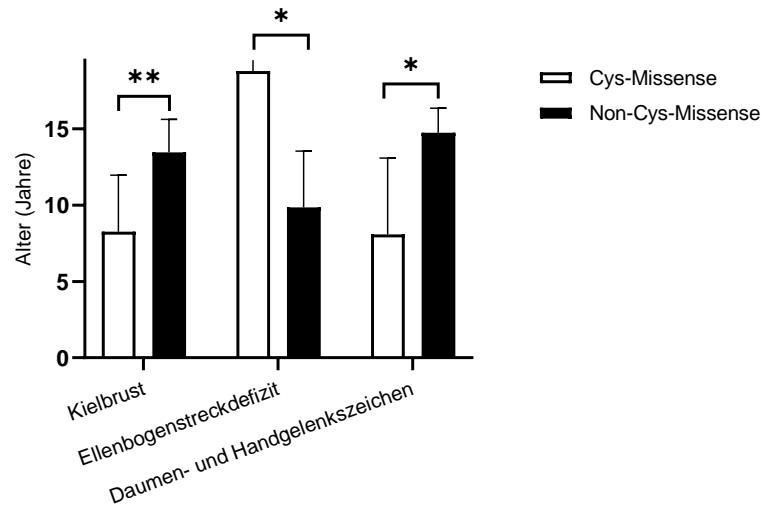


Abbildung 22. Balkendiagramme mittleres Alter (in Jahren \pm SD) bei Auftreten der Merkmale Kielbrust (links), positives Daumen- und Handgelenkszeichen (mitte) und Ellenbogenstreckdefizit (rechts) bei Cystein-betreffenden Missense-Varianten und nicht-Cystein-betreffenden Missense-Varianten. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Eine Dolichomelie zeigte sich durch einen Quotienten von Armspanne zu Körperlänge $\geq 1,05$ bei 55,8 % der Patienten mit einer Spleißstellen-Variante. Dies war signifikant häufiger als bei den Missense- und Inframe-Varianten (22,1 %, $p = 0,009$). Auch die PTC-Varianten zeigten eine Dolichomelie häufiger als die Missense-/Inframe-Varianten (48,2 %, $p = 0,005$).

47,4 % der Patienten mit Splicing-Varianten konnten das Daumen- und Handgelenkszeichen präsentieren. Damit war die Rate signifikant häufiger als bei den Patienten mit Missense-/Inframe-Variante (22,1 %, $p = 0,042$). Die beiden klinischen Zeichen waren auch einzeln signifikant häufiger durch Patienten mit Splicing-Varianten bestätigt (siehe Tab. 8).

Auch eine Thoraxasymmetrie konnte bei Spleißstellen-Varianten am häufigsten festgestellt werden (47,4 %), am zweithäufigsten konnten sie bei Missense- und Inframe-Varianten festgestellt werden (37 %). Diese Prävalenzen waren jeweils signifikant höher als bei den PTC-Varianten (14 %, $p = 0,02$ bzw. $p = 0,031$).

Patienten mit einer Nonsense-/Frameshift-Variante erwarben in 57,1 % eine Rückfußdeformität, wobei diese bei Missense/Inframe-Varianten bei jedem Vierten der Patienten auftrat ($p = 0,004$).

Die ‚systemische Manifestation‘ der RGC wurde in der Nonsense-/Frameshift-Gruppe in 64,3 % erfüllt, dahingegen in der Missense-/Inframe-Gruppe in 39,7 % ($p = 0,042$). In der Splicing-Gruppe in 42,1 %. Zusätzlich war die ‚systemische Manifestation‘ der Nonsense-/Frameshift-Gruppe in einem Alter von $9,8 \pm 3,7$ Jahren erfüllt. In der Gruppe der Missense- und Inframe-Varianten in einem Alter von $12,3 \pm 4,4$ Jahren ($p = 0,014$) (siehe Abb. 23).

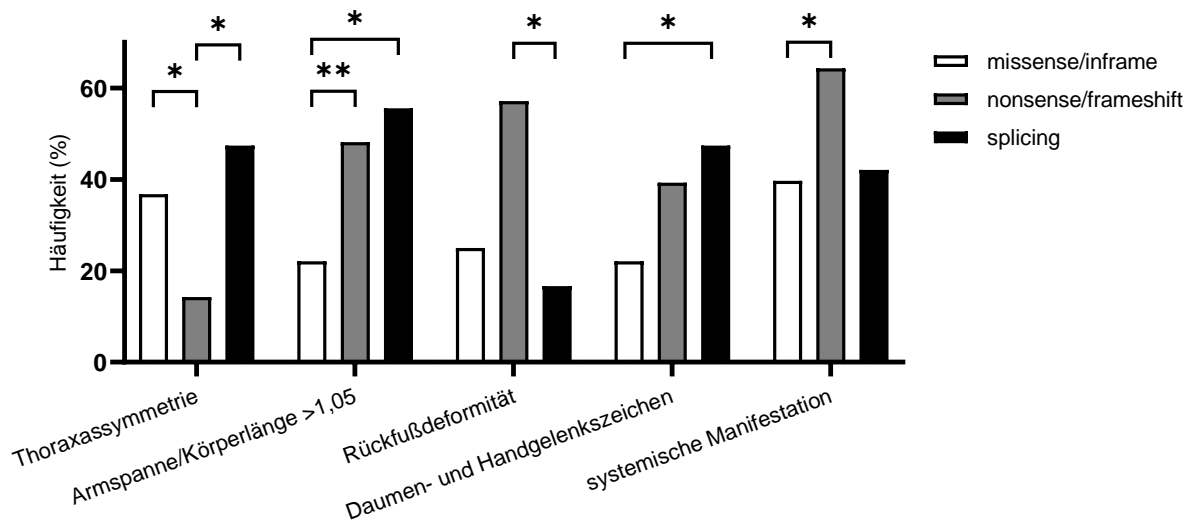


Abbildung 23. Balkendiagramm Häufigkeit von (von oben nach unten) ‚systemischer Manifestation‘, Daumen- und Handgelenkszeichen, Rückfußdeformität, Armspanne/Körperlänge $\geq 1,05$ sowie Thoraxasymmetrie bei Missense-/Inframe- (schwarz), Nonsense-/Frameshift- (grau) und Spleißstellen-Varianten (weiß). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Tabelle 8. Übersicht der signifikanten orthopädischen Genotyp-Phänotyp-Korrelationen. (D.- u. H.-Z., Daumen- und Handgelenkszeichen; AS/KL $\geq 1,05$, Armspanne/Körperlänge-Quotient $\geq 1,05$; Ellenb.str.def., Ellenbogenstreckdefizit; Syst. Manifest., ‚systemische Manifestation‘ der revised Ghent Criteria; PTC, premature termination codon; Prävalenz und Alter bei Erstmanifestation.)

Phänotyp	Varianten	Prävalenz	Varianten	Prävalenz	p-Wert
Daumenzeichen	Spleißstellen	13/19 (68,4 %)	Missense/Inframe	23/68 (34,3 %)	0,016
Handgelenksz.	Spleißstellen	12/19 (63,2 %)	Missense/Inframe	22/68 (32,4 %)	0,019
D.- u. H.-Z.	Spleißstellen	9/19 (47,4 %)	Missense/Inframe	15/68 (22,1 %)	0,042
AS/KL $\geq 1,05$	Spleißstellen	10/18 (55,6 %)	Missense/Inframe	15/68 (22,1 %)	0,009
AS/KL $\geq 1,05$	Missense/Infr.	15/68 (22,1 %)	PTC	13/27 (48,2 %)	0,005
Rückfuß-	Spleißstellen	3/18 (16,7 %)	PTC	16/28 (57,1 %)	0,013
deformität	Missense/Infr.	17/68 (25,0 %)	PTC	16/28 (57,1 %)	0,004
Thorax-	Spleißstellen	9/19 (47,4 %)	PTC	4/28 (14,3 %)	0,020
asymmetrie	Missense/Infr.	25/68 (36,8 %)	PTC	4/28 (14,3 %)	0,031
Syst. Manifest.	Missense/Infr.	27/68 (39,7 %)	PTC	18/28 (64,3 %)	0,042
Phänotyp	Varianten	Alter (Jahre \pm SD)	Varianten	Alter (Jahre \pm SD)	p-Wert
D.- u. H.-Z.	Cys-Missense	8,1 \pm 5,0	Non-Cys-Miss.	14,8 \pm 1,6	0,011
Ellenb.str.def.	Cys-Missense	18,8 \pm 2,5	Non-Cys-Miss.	9,9 \pm 3,7	0,028
Kielbrust	Cys-Missense	8,3 \pm 3,7	Non-Cys-Miss.	13,5 \pm 2,2	0,009
Syst. Manifest.	Missense/Infr.	12,4 \pm 4,4	PTC	9,8 \pm 3,7	0,014

4.2.5. Okuläre Symptome

Zwischen den Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Prävalenz oder Alter bei Manifestation von Linsenluxationen oder Myopien ≥ 3 dpt. Jedoch konnte eine

Tendenz mit häufigeren Linsenluxationen bei den Patienten mit Missense-/Inframe- (27,9 %) und Splicing-Varianten (21,1 %) als in der Nonsense-/Frameshift-Gruppe (10,7 %) beobachtet werden (ns).

Die Cys-Missense-Gruppe zeigte mit etwa 4 Jahren bei bereits 25 % der Patienten eine Linsenluxation, diese Quote erreichte die Gruppe mit Non-Cys-Missense-Varianten erst mit über 16 Lebensjahren ($p=0,049$; Abb. 24).

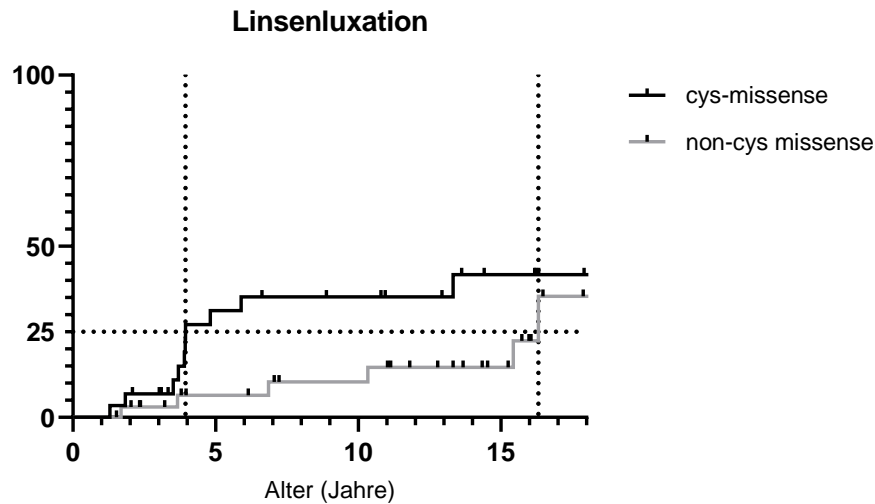


Abbildung 24. Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten einer Linsenluxation und Lebensalter in Jahren (Gehan-Breslow-Wilcoxon-Test: $p=0,049$). Cystein-betreffende Missense-Varianten (schwarz), nicht-Cystein-betreffende Missense-Varianten (grau). Gestrichelte Linie = 25. Perzentile.

In der vorliegenden Studie wurde die Prävalenz der Linsenluxation bei Patienten in mehreren Gruppen mit Varianten in unterschiedlichen Exonbereichen untersucht. In den Exons 1–10 wiesen 46,2 % eine EL auf, in Exons 11–23 waren es 60 %, in Exons 33–45 erwarben 21,7 %, in Exons 46–58 12,1 % und in Exons 59–65 6,7 % eine EL. Diese erhobenen Unterschiede zeigten statistische Signifikanz zwischen den Gruppen von Exons 1–10 und Exons 46–58 ($p=0,019$) sowie Exons 59–65 ($p=0,029$). Darüber hinaus wurden auch signifikant unterschiedliche Raten von EL zwischen der Gruppe mit Varianten in den Exons 11–23 verglichen mit Varianten in den Exons 33–45 ($p=0,049$), Exons 46–58 ($p=0,005$) und Exons 59–65 ($p=0,007$) beobachtet. Zusätzlich waren die Exons 1–23 zusammengefasst mit 52,2 % verglichen mit Exons 33–65 mit 14,5 % ($p<0,001$) signifikant häufiger von einer EL betroffen (Abb. 25 und Tab. 9). Beim Alter der Erstmanifestation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

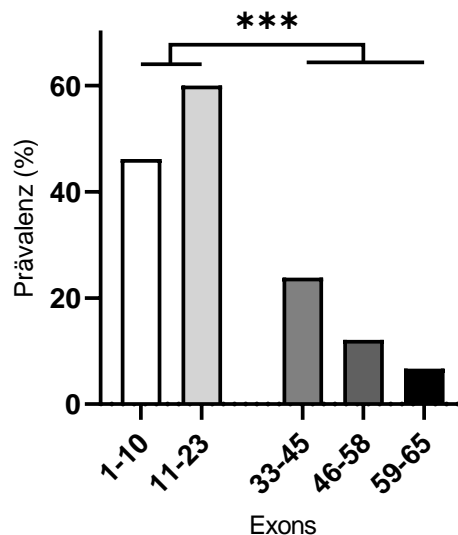


Abbildung 25. Balkendiagramm der Manifestationen einer Linsenluxation, gruppiert nach Lokalisation auf dem Gen in Exons 1–10, 11–23, 33–45, 46–58 und 59–65 in %. *** p<0,001.

Myopien konnten vermehrt in Cys-Missense (27,6 %) als in Non-Cys-Missense (17,6 %) festgestellt werden (ns). Insgesamt waren Myopien ≥ 3 dpt. nicht signifikant häufiger unter Missense-/Inframe- (25 %) und Nonsense-/Frameshift-Varianten (21,4 %) als unter Spleißstellen-Varianten (15,8 %). Nach Lokalisation auf dem Gen zeigten sich bei der Analyse der Myopien ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Mit Varianten in den Exons 1–10 trat bei 15,4 % eine Myopie auf, in den Exons 11–23 30 %, in den Exons 33–45 33,3 %, in den Exons 46–58 18,2 % und in den Exons 59–65 33,3 %.

Tabelle 9. Überblick über die signifikanten Genotyp-Phänotyp-Korrelationen okulärer Pathologien.

Phänotyp	Gruppe	Prävalenz	Gruppe	Prävalenz	p-Wert
Linsenluxation	Exons 1–23	12/23 (52,2 %)	Exons 33-65	10/69 (14,5 %)	<0,001
	Exons 1–10	6/13 (46,2 %)	Exons 46-58	4/33 (12,1 %)	0,019
	Exons 1–10	6/13 (46,2 %)	Exons 59-65	1/15 (6,7 %)	0,007
	Exons 11–23	6/10 (60 %)	Exons 33-45	5/21 (21,7 %)	0,049
	Exons 11–23	6/10 (60 %)	Exons 46-58	4/33 (12,1 %)	0,005
	Exons 11–23	6/10 (60 %)	Exons 59-65	1/15 (6,7 %)	0,007

4.2.6. Dura, Lunge, Hernien, Haut

Unter den Patienten, die mittels Kernspintomographie untersucht wurden, bildeten Patienten mit Varianten in Exons 1–10 in 37,5 %, Exon 11–23 in 71 %, Exon 33–45 in 36 %, Exon 46–58 in 60 % und Exons 59–65 in 73 % der Fälle eine Duraektasie nach Habermann et al. (2005) aus. Diese Prävalenzen unterschieden sich nicht signifikant. Bei der Analyse des Alters bei Manifestation der Duraektasie gab es ebenfalls keine signifikanten Differenzen.

In den Exons 1–23 haben drei von 23 Patienten mindestens einen Pneumothorax erworben (13 %), bei Patienten der Exons 33–65 war es einer von 69 (1,5 %, $p=0,047$) (Abb. 26, links).

Striae atrophicae zeigten 40 % der Patienten mit Varianten in den Exons 59–65 auf, bei einer Variante in den Exons 46–58 in 9,1 % ($p=0,018$) (Abb. 26, rechts). Unter den Gruppierungen nach Variantenart gab es keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen. Bei Untersuchung nach Variantenart war die größte Fraktion mit Striae atrophicae unter den Spleißstellen-Varianten mit 36,8 %, darauf folgte die Cys-Missense- (24,1 %), die Missense-/Inframe- (22,4 %) und die Non-Cys-Missense-Gruppe (21,2 %) sowie mit der niedrigsten Prävalenz die Nonsense-/Frameshift-Gruppe (17,9 %).

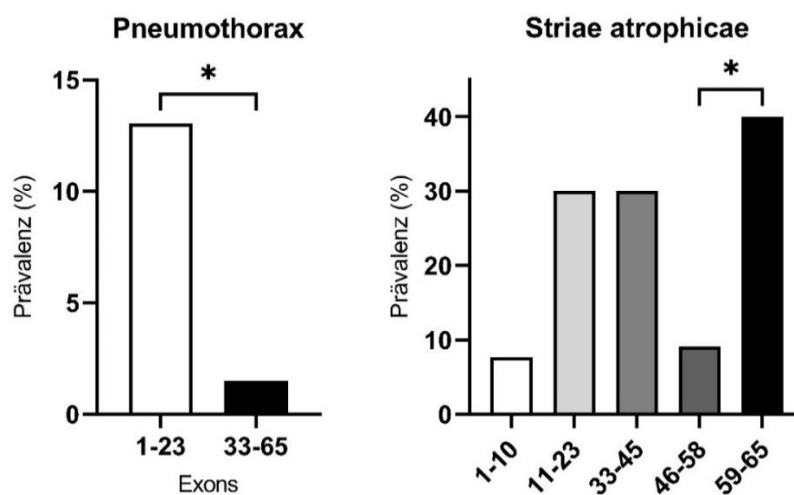


Abbildung 26. Balkendiagramme zur Häufigkeit des Auftretens von Pneumothorax (links) und Striae atrophicae (rechts) in Prozent in verschiedenen Gruppen nach Lokalisation auf dem *FBN1*-Gen. * $p<0,05$

Zur Prävalenz von Hernien sind keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen gefunden worden. Die Nonsense-/Frameshift-Gruppe hatte eine Prävalenz von 14,3 %, die Cys-Missense-Fraktion 6,9 %, die Spleißstellen-Gruppe 5,3 %, die Missense-/Inframe-Gruppe 4,4 % und die Non-Cys-Missense-Gruppe hatte zu 2,9 % eine Hernie bis zum Auswertungszeitpunkt gehabt. Auch die Lebensalter, in denen die Hernien erstmals auftraten, waren nicht unterschiedlich. Einen Überblick über die signifikanten Differenzen bei Auftreten von diesen MFS-assoziierten Ausbildungen gibt Tabelle 10.

Tabelle 10. Übersicht der signifikanten Genotyp-Phänotyp-Korrelationen von Pneumothorax und Striae atrophicae.

Phänotyp	Gruppe	Prävalenz	Gruppe	Prävalenz	p-Wert
Pneumothorax	Exons 1-23	3/23 (13 %)	Exons 33-65	1/ 69 (1,5 %)	0,047
Striae atrophicae	Exons 46-58	3/33 (9,1 %)	Exons 59-65	6/15 (40 %)	0,018

4.2.7. Exons 24–32

Die Verteilung der Varianten in dieser Gruppe war unter den 16 Patienten mit Varianten in den Exons 24–32 wie folgt: Missense: 68,8 % (11/16), darunter Cystein-Missense: 25 % (4/16), Non-Cys-Varianten: 43,8 % (7/16), PTC: 25 % (4/16), Splicing: 6,3 % (1/16). 18,8 % (3/16) der Varianten betrafen eine TGF β -Domäne. 81,3 % (13/16) der Varianten in den Exons 24–32 betrafen eine Calcium-bindende EGF-like Domäne. Das ist ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit verglichen mit den Varianten in den anderen Genabschnitten (Exons 1–23 und 33–65). Dort waren es nur 43,5 % ($p=0,006$). Die übrigen Verteilungen unterschieden sich nicht von denen der Varianten in anderen Exons (Tab. 11).

Tabelle 11. Variantenarten, die in Exons 24–32 gefunden wurden, verglichen mit denen, die in den anderen Exons gefunden wurden. (* $p=0,006$)

Variante	Anzahl der Varianten in	
	Exons 24–32 (n=16)	andere Exons (n=115)
Nonsense/Frameshift	4 (25 %)	28 (24,4 %)
Splicing	1 (6,3 %)	19 (16,5 %)
Missense/Inframe	11 (68,8 %)	68 (59,1 %)
Cys-Missense	4 (25 %)	29 (25,2 %)
Non-Cys-Missense	7 (43,8 %)	34 (29,6 %)
cb EGF-like Domäne	13 (81,3 %) *	50 (43,5 %) *
TGFβ-Domäne	3 (18,8 %)	25 (21,7 %)

Die Patienten mit Varianten in den Exons 24–32 waren in dieser Stichprobe zu 62,5 % weiblich. In mehr als der Hälfte der Fälle war die Familienanamnese leer. Das Alter der Erstvorstellung in der Spezialsprechstunde waren $6,4 \pm 5,3$ Jahre. Die genetische Untersuchung unter Patienten mit negativer FA wurde mit $5,8 \pm 4,6$ Jahren signifikant früher durchgeführt als bei den Patienten mit Varianten in anderen Lokalisationen und negativer FA ($9,7 \pm 4,4$ Jahre, $p=0,044$) (Abb. 27). Zum Auswertungszeitpunkt waren die Patienten im Mittel 12 Jahre alt. Alle Patienten dieser Gruppe erfüllten sowohl die Ghent-Nosologie als auch die RGC.

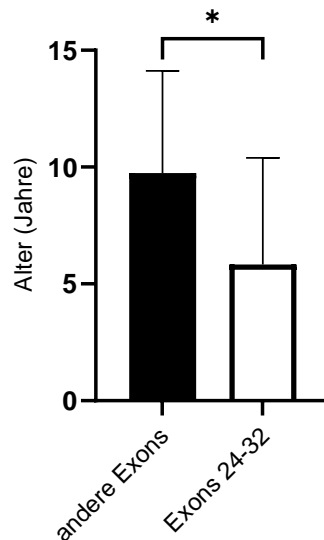


Abbildung 27. Balkendiagramm zum Alter (in Jahren \pm SD) bei Durchführung der genetischen Untersuchung bei Patienten mit Varianten in den Exons 1-23 sowie 33-65 (schwarz) und Exons 24-32 (weiß) mit negativer Familienanamnese. * $p=0,044$

Mit einer Ausnahme zeigte sich echokardiographisch bei allen Patienten, im Mittel mit $7,1 \pm 6,1$ Jahren, eine Dilatation des SV. Die Gruppe mit Varianten in der neonatalen Region hat null Dissektionen der Aorta und auch keinen Patienten mit bikuspider Aortenklappe. Im mittleren Alter von $7,9 \pm 5,8$ Jahren wurde bei 14 von 16 Patienten ein MVP gezeigt. Eine Mitralklappeninsuffizienz hatten alle Patienten mit durchschnittlich $7,1 \pm 5,8$ Jahren. Der TVP zeigte sich bei 81,3 % der Patienten mit im Mittel $6,6 \pm 5,6$ Jahren. Eine TI haben 87,5 % der Patienten mit $7,5 \pm 5,3$ Jahren erworben. Zehn Patienten wiesen eine Dilatation der A. pulmonalis im mittleren Alter von $8,9 \pm 5,7$ Lebensjahren auf.

Eine AI konnte in der Hälfte der Fälle festgestellt werden. Die Patienten waren dabei $6,4 \pm 6,8$ Jahre alt. Eine Aortenwurzel-Operation war bei jedem vierten Patienten notwendig. Der Operationszeitpunkt war im Mittel mit $8,9 \pm 6,2$ Jahren. Eine medikamentöse Therapie erhielten 14/16 Patienten. Begonnen wurde die Therapie mit $7,0 \pm 5,7$ Jahren.

Aus der Gruppe mit neonatalen Varianten erfüllten 56,3 % die Physiognomie ($5,4 \pm 5,8$ Jahre), einen hohen gotischen Gaumen wiesen 68,8 % auf ($10,0 \pm 4,8$ Jahre). Eine Arachnodaktylie, klinisch durch ein positives Daumen- und Handgelenkszeichen zeigten 43,8 % Patienten im Alter von $9,8 \pm 4,1$ Jahren. Eine Skoliose haben 37,5 % Patienten mit $11,3 \pm 3,4$ Jahren entwickelt. Die Thoraxdeformitäten waren in Form von Asymmetrien und Kielbrust in jeweils 37,5 % der Fälle ($8,8 \pm 4,4$ bzw. $8,2 \pm 5,6$ Jahre) zu sehen. Eine Trichterbrust wurde von 12,5 % der Patienten dieser Gruppe mit durchschnittlich $1,1 \pm 0,6$ Lebensjahren entwickelt. Die Hälfte der Patienten hatte überbewegliche Gelenke ($7,4 \pm 6,3$ Jahre), drei Patienten wiesen ein Streckdefizit des Ellenbogengelenks auf ($4,7 \pm 4,7$). Jeder zweite Patient hatte einen Quotienten aus Armspanne und Körperlänge $>1,05$. Dies wurde

im Mittel mit $7,3 \pm 5,9$ Jahren festgestellt. Fußdeformitäten wurden in 68,8 % der Fälle in Form von Plattfüßen ($8,1 \pm 4,4$ Jahre) und in 37,5 % als Rückfußdeformitäten ($4,9 \pm 5,1$ Jahre) gesichtet. Bei einem Patienten wurde eine Protrusio acetabuli mit 7,5 Jahren diagnostiziert. Die ‚systemische Manifestation‘ der RGC erfüllten bis zum Auswertungszeitpunkt insgesamt 56,3 % der Patienten dieser Gruppe. Im Mittel waren sie bei Erfüllung des Scores $11,1 \pm 6,3$ Jahre alt.

Ein Viertel der Patienten hatte eine Linsenluxation (im Mittel mit $5,8 \pm 4,1$ Jahren), ein Patient eine schwere Myopie mit etwa 3 Jahren.

Von 13 Patienten, bei denen mindestens eine MRT-Untersuchung durchgeführt wurde, konnte bei zehn eine Duraektasie festgestellt werden. Das mittlere Alter bei dem Nachweis war $13,5 \pm 4,0$ Jahre. Striae atrophicae wurden bei 37,5 % der Patienten, durchschnittlich mit $13,6 \pm 4,1$ Jahren vorgefunden. Zwei Patienten hatten mindestens einen Pneumothorax mit jeweils etwa 14 Jahren, drei Patienten eine Hernie im Alter von $5,3 \pm 4,5$ Jahren erworben. Zur besseren Übersicht wurden die Patientendaten der Gruppe mit Varianten in der neonatalen Region des *FBN1*-Gens in Tabelle 12 gelistet.

Tabelle 12. Patientendaten und klinische Symptome bei pädiatrischen Marfan-Patienten mit *FBN1*-Variante in Exons 24–32 (n=16)

Merkmal	Anzahl Patienten (n=16)		
	relativ	absolut	
weibliches Geschlecht	62,5 %	10/16	
positive Familienanamnese	43,8 %	7/16	
Diagnose nach Ghent-Nosologie	100 %	16/16	
Diagnose nach RGC	100 %	16/16	
kardiovaskuläre Pathologien	relativ	absolut	Alter bei Diagnose (Jahre \pm SD)
SV-Dilatation (nach Pettersen et al. (2008))	93,8 %	15/16	$7,1 \pm 6,1$
SV-Dilatation (nach Roman et. al. (1989a))	100 %	16/16	$6,8 \pm 5,5$
Aortendissektion	0 %	0/16	
Mitralklappenprolaps	87,5 %	14/16	$7,9 \pm 5,8$
Mitralklappeninsuffizienz	100 %	16/16	$7,1 \pm 5,8$
Trikuspidalklappenprolaps	81,3 %	13/16	$6,6 \pm 5,6$
Trikuspidalklappeninsuffizienz	87,5 %	14/16	$7,5 \pm 5,3$
Arteria pulmonalis Dilatation	43,8 %	7/16	$8,9 \pm 5,7$
bikuspide Aortenklappe	0 %	0/16	
Aortenklappeninsuffizienz	50 %	8/16	$6,4 \pm 6,8$
kardial wirkende Medikation	87,5 %	14/16	$7,0 \pm 5,7$
David-OP	25 %	4/16	$8,9 \pm 6,2$
gesichtsmorphologische Stigmata			
Hoher gotischer Gaumen	68,8 %	11/16	$10,0 \pm 4,8$

Physiognomie	56,3 %	9/16	5,4 ± 5,8
skelettale Manifestationen			
Daumen- oder Handgelenkszeichen	43,8 %	7/16	9,8 ± 4,1
Skoliose	37,5 %	6/16	11,3 ± 3,4
Thoraxasymmetrie	37,5 %	6/16	8,8 ± 4,4
Trichterbrust	12,5 %	2/16	1,1 ± 0,6
Kielbrust	37,5 %	6/16	8,2 ± 5,6
Gelenküberbeweglichkeit	50 %	7/14	7,4 ± 6,3
Ellenbogenstreckdefizit	18,8 %	3/16	4,7 ± 4,7
Armspanne-KL-Quotient >1,05	50 %	8/16	7,3 ± 5,9
Pes planus	68,8 %	11/16	8,1 ± 4,4
Rückfußdeformität	37,5 %	6/16	4,9 ± 5,1
Protrusio acetabuli	7,1 %	1/14	7,5
Systemische Manifestation	56,3 %	9/16	11,1 ± 6,3
ophthalmologische Manifestationen			
Ectopia lentis	25 %	4/16	5,8 ± 4,1
Myopie ≥3 dpt.	6,3 %	1/16	2,9
Sonstige Pathologien			
Striae atrophicae	37,5 %	6/16	13,6 ± 4,1
Hernien	18,8 %	3/16	5,3 ± 4,5
Duraektasie	76,9 %	10/13	13,5 ± 4,0
Pneumothorax	12,5 %	2/16	14,6 ± 0,2

Die Gruppe der Varianten in Exons 24–32 hatte zu 93,8 % eine SV-Dilatation nach Pettersen et al (2008), die Gruppe der restlichen Varianten zu 48,7 % ($p < 0,001$). In der Überlebensanalyse zeigte sich ebenfalls eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine SV-Dilatation bei Varianten in den Exons 24–32 ($p = 0,002$). Das mediane SV-Dilatationsfreie Überleben war in der Gruppe der Exons 24-32 bei 9,3 Jahren, in der Vergleichsgruppe bei 13,6 Jahren. Die Hazard Ratio in der Gruppe der neonatalen Varianten zu den anderen Varianten war 3,5 (CI: 1,61–7,64). Damit ist eine SV-Dilatation bei Patienten mit einer neonatalen Variante signifikant wahrscheinlicher als bei der Vergleichsgruppe (Abb. 28, oben links). Bei Patienten mit Variante in der neonatalen Region war in einem Viertel der Fälle eine David-Operation notwendig. Beim Rest der eingeschlossenen Patienten in etwa 7 % der Fälle ($p = 0,04$). Auch hier zeigte die Kaplan-Meier-Analyse eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit ($p = 0,007$) für die Notwendigkeit einer David-OP bei Patienten mit neonataler Variante (Abb. 28, unten links). Die Gruppe mit den Exons 24–32 hatte signifikant häufiger eine AI (53,3 % vgl. mit 22,7 %, $p = 0,024$) und war beim Auftreten der AI signifikant jünger als die Gruppe mit allen anderen Patienten ($6,4 \pm 6,8$ Jahre vgl. mit $12,3 \pm 4,5$ Jahren, $p = 0,009$; Abb. 28, Mitte rechts). Eine medikamentöse Therapie erhielten 87,5

% der Patienten mit Varianten in den Exons 24–32 und 62,6 % der Gruppe mit Varianten in anderen Genabschnitten ($p=0,054$, ns). Das mediane Alter bei Indikation zur medikamentösen Therapie war in der Gruppe der Varianten in den Exons 24–32 bei 9,8 Jahren, in der Gruppe mit Varianten in den anderen Exons 11,2 Jahre (Abb. 28, unten rechts). In der Gruppe mit Exons 24–32 zeigten sich eine Dilatation der Pulmonalarterie ebenfalls häufiger als in der Vergleichsgruppe (43,8 % vgl. mit 3,5 %; $p<0,0001$). Die Hazard Ratio war bei Varianten in der neonatalen Region verglichen mit den restlichen Varianten bei 11,5 (CI: 2,01–66,48) und damit ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens beim Vergleich der Gruppen signifikant höher (Abb. 28, oben rechts). Eine Mitralklappeninsuffizienz lag bei allen Patienten der neonatalen Gruppe vor (Alter bei Median: 8,7 Jahre). Bei der Gruppe mit Varianten in anderen Abschnitten war dies in 71,3 % (Alter bei Median: 11,5 Jahre) der Fall ($p=0,012$; Abb. 28, Mitte links).

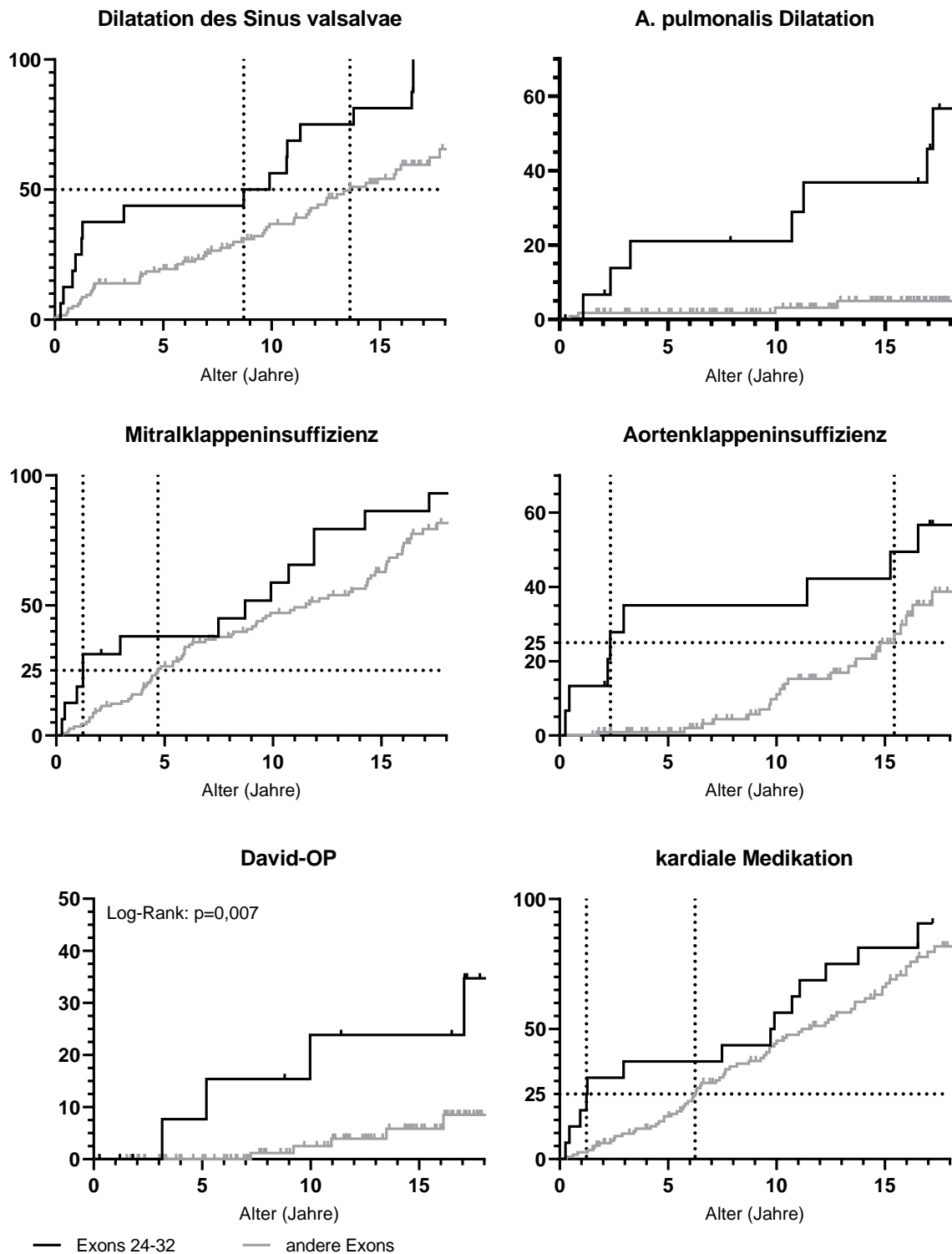


Abbildung 28. Kaplan-Meier-Kurven zum Auftreten von Sinus valsalvae-Dilatation ($p=0,0016$) (oben links), A. pulmonalis-Dilatation ($p<0,0001$) (oben rechts), Mitralklappeninsuffizienz ($p=0,070$) (Mitte links), Aortenklappeninsuffizienz (Gehan-Breslow-Wilcoxon-Test: $p=0,001$) (Mitte rechts), Durchführung einer David-OP ($p=0,007$) (unten links) und Gabe von kardialen Medikamenten (Gehan-Breslow-Wilcoxon-Test: $p=0,056$) (unten rechts) bei Patienten mit Varianten in Exons 24–32 (schwarz) und Introns sowie Exons 1–23 und 25–65 (grau).

Unter den Patienten der Gruppe Exons 24–32 zeigten sich in 56,3 % der Fälle eine positive Physiognomie (vgl. mit 30,7 % der Vergleichsgruppe, ns). Im mittleren Alter von $1,1 \pm 0,6$ Jahren hatten die Patienten dieser Gruppierung eine Trichterbrust. Bei den übrigen

Patienten zeigte sich dieses Symptom mit durchschnittlich $9,1 \pm 4,8$ Jahren ($p=0,029$) (Abb. 29). Auch ein Quotient aus Armspanne und Körperlänge $\geq 1,05$ konnte bei den Patienten mit Variante im Exon 24–32 in einem jüngeren Alter nachgewiesen werden ($7,3 \pm 5,9$ Jahre vgl. $10,9 \pm 4,4$ Jahre, ns). Einen Überblick über die relevanten Unterschiede in Häufigkeit des Auftretens und Alter bei Diagnose zeigt Tabelle 13.

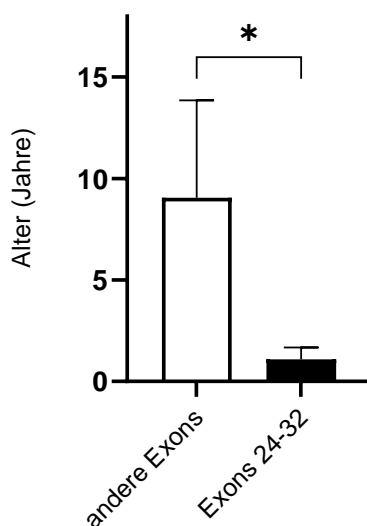


Abbildung 29. Das Balkendiagramm zeigt das Alter (in Jahren \pm SD) bei Manifestation einer Trichterbrust bei Patienten mit Varianten in den Exons 24–32 verglichen mit allen anderen Exons (1–23 und 33–65). * $p < 0,05$

Tabelle 13. Varianten der Exons 1–23 und 33–65 verglichen mit Varianten in Exons 24–32. RGC, revised Ghent criteria; SV, Sinus valsalvae; PA, Pulmonalarterie; MI, Mitralklappeninsuffizienz; AI, Aortenklappeninsuffizienz; AS/KL $\geq 1,05$, Quotient aus Armspanne und Körperlänge $\geq 1,05$; ns, nicht signifikant.

Phänotyp	Gruppe	Prävalenz	Gruppe	Prävalenz	p-Wert
RGC positiv	andere	79/115 (68,7 %)	Exons	16/16 (100 %)	0,005
kardiale Medikation	Exons	72/115 (62,6 %)	24–32	14/16 (87,5 %)	ns
SV-Dilatation		56/115 (48,7 %)		15/16 (93,8 %)	0,001
PA-Dilatation		4/113 (3,5 %)		7/16 (43,8 %)	0,001
MI		82/115 (71,3 %)		16/16 (100 %)	0,011
AI		25/110 (22,7 %)		8/15 (53,3 %)	0,024
David-OP		8/115 (6,9 %)		4/16 (25,0 %)	0,040
Physiognomie		35/114 (30,7 %)		9/16 (56,3 %)	ns
Phänotyp		Alter (Jahre \pm SD)		Alter (Jahre \pm SD)	p-Wert
AI		12,2 \pm 4,5		6,4 \pm 6,8	0,008
Trichterbrust		9,1 \pm 4,8		1,1 \pm 0,6	0,029
AS/KL $\geq 1,05$		10,9 \pm 4,4		7,3 \pm 5,9	ns

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Genotyp-Phänotyp-Korrelationen beim Marfan-Syndrom und deren Auftreten bei pädiatrischen Patienten analysiert.

Zusammenhänge zwischen genetischen Varianten und klinischen Manifestationen sind in der Literatur bereits vielfach beschrieben. Diese Korrelationen basieren auf der Tatsache, dass eine loss-of-function-Variante des *FBN1*-Gens zu einer Beeinträchtigung des Fibrillin-1-Proteins führt. Dies wiederum beeinflusst die Funktion des Gewebes, in dem das Protein organisiert ist, und führt zu einer erhöhten TGF β -Signalgebung. Tierversuche haben gezeigt, dass eine gesteigerte TGF β -Signalgebung zu einer Verstärkung von Manifestationen im Zusammenhang mit Marfan-Syndrom führt, während eine Antagonisierung von TGF β zu einer Reduktion solcher Manifestationen führt (Zeigler et al. 2021). Darüber hinaus haben Untersuchungen gezeigt, dass die Art und Lokalisation einer genetischen Variante im *FBN1*-Gen mit den klinischen Manifestationen korrelieren, die ein Patient entwickelt (Ramachandra et al. 2015). Diese Befunde legen nahe, dass genetische Varianten direkte Auswirkungen auf die phänotypische Expression haben können.

Aufgrund der bisher limitiert verfügbaren Daten von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen im pädiatrischen Kollektiv sollen neben der Validierung von bereits bekannten Korrelationen auch neue beschrieben werden.

Die neuen Erkenntnisse sollen die medizinische Versorgung pädiatrischer Marfan-Patienten mit Nachweis einer *FBN1*-Variante verbessern und eine individualisierte, ressourceneffektive Therapie ermöglichen.

Dieses Kollektiv umfasste insgesamt 131 ausschließlich pädiatrische Patienten mit *FBN1*-Variantennachweis.

5.1. Kardiovaskuläre Genotyp-Phänotyp-Korrelationen

Die von uns erhobenen epidemiologischen Daten zu Prävalenzen von kardiovaskulären Pathologien im Rahmen des MFS bei pädiatrischen Patienten sind mit der vorhandenen Literatur vereinbar. Etwa die Hälfte der Patienten hat eine Dilatation des Sinus valsalvae und zwei Drittel einen Mitralklappenprolaps (Ammash et al. 2008; De Backer et al. 2006). Auch die höhere Wahrscheinlichkeit für eine SV-Dilatation bei männlichen Patienten, die andere Studien bereits aufzeigten (Arnaud et al. 2021; Détaint et al. 2010), konnten unsere Daten mit einem rein pädiatrischen Patientenkollektiv bestätigen.

Die in dieser Untersuchung früher auftretenden kardiovaskulären Pathologien bei Patienten mit positiver Familienanamnese sind vermutlich nicht mit einer Manifestation in einem tatsächlich früheren Lebensalter, sondern eher mit früherer ärztlicher Vorstellung und Untersuchung zu erklären.

Dass die kardiovaskulären Manifestationen mit dem steigenden Alter wahrscheinlicher werden, zeigten Détaint et al. (2010) in einer Studie, in der von 730 untersuchten Patienten 53 % ein Aneurysma der Aorta ascendens bis zum 30. Lebensjahr entwickelten. Unter den 60-Jährigen waren es 96 %. Aortale Ereignisse (wie die Notwendigkeit einer David-Operation oder eine Aortendissektion) gab es in dieser Studie in 7,6 % der Fälle. Die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse insgesamt steigt ab dem 20. Lebensjahr an. Bis zum 30. Lebensjahr steigt die Prävalenz auf 16 %, mit 60 Jahren auf 74 %.

Mit den epidemiologischen Daten aortaler Ereignisse von Détaint et al. (2010) ist zu erklären, weshalb in dieser rein pädiatrischen Studie die Häufigkeit von kardialen Pathologien verglichen mit anderen Studien, in denen neben pädiatrischen auch erwachsene Patienten eingeschlossen wurden, geringer ausfällt (Arnaud et al. 2021; Faivre et al. 2007). Die von uns ermittelte Rate von 7,6 % für aortale Ereignisse ist mit pädiatrischen Kohorten anderer Studien vergleichbar (Hascoet et al. 2020). Trotzdem sind die Prävalenzen kardialer Pathologien bereits im Kindesalter hoch und für den Verlauf der Erkrankung äußerst relevant.

Unter den 131 eingeschlossenen Patienten entwickelte nicht einer eine Aortendissektion. Aortendissektionen treten im Mittel mit 30 Jahren auf. Das jüngste Alter bei Auftreten einer Aortendissektion beim MFS war laut einer Studie von Baudhuin et al. (2015a) mit 22 Jahren. Patienten dieses Alters wurden in unserer Erhebung nicht eingeschlossen. Das Risiko einer Aortendissektion ist im pädiatrischen Alter nur gering.

Träger von Cystein-betreffenden Missense-Varianten haben häufiger eine Dilatation des Sinus valsalvae als Missense-Varianten, die keinen Cysteinrest betreffen. Da eine medikamentöse Therapie auch primärpräventiv sinnvoll ist, wird eine medikamentöse Therapie nicht erst bei Vorliegen, sondern schon bei drohendem Aneurysma des Sinus valsalvae empfohlen (Lacro et al. 2014). Ein höherer z-Score des Sinus valsalvae in der Cys-Missense-Gruppe verglichen mit den nicht-Cysteinrest-betreffenden Missense-Varianten erklärt, weshalb die Fraktion, die eine medikamentöse Therapie mit Betablockern oder Sartanen bekommt, in der Gruppe der Cystein-betreffenden Missense-Varianten ebenfalls höher ist als in der Vergleichsgruppe mit geringeren z-Scores des SV. Auch die atrioventrikulären Klappen sind bei Trägern einer Cys-Missense-Variante sowohl häufiger als auch in einem jüngeren Lebensalter von pathologischen Veränderungen betroffen als die der Patienten mit nicht-Cysteinrest-betreffenden Missense-Varianten. Andere Studien kommen ebenfalls zu den Ergebnissen, dass Cystein-betreffende Missense-Varianten mit höherer Wahrscheinlichkeit zu einer Dilatation der Aorta ascendens sowie zum Mitralklappenprolaps oder einer Aortendissektion führen (Détaint et al. 2010; Faivre et al. 2007; Gao et al. 2019; Pees et al. 2014; Seo et al. 2018).

Es kann zusammengefasst werden, dass eine Cysteinrest-betreffende Missense-Variante ein höheres Risiko für eine kardiovaskuläre Beteiligung beim MFS bedeutet. Hier sollte eine intensiviertere kardiologische Begleitung der Patienten stattfinden, um frühzeitig eine Progression feststellen und behandeln zu können. Eine medikamentöse Therapie sollte bei Cystein-Substitutionen niederschwellig erfolgen, da ein Progress des SV-Diameters wahrscheinlich ist.

Patienten mit PTC-Varianten zeigen häufiger aortale Ereignisse und Aneurysmen als Patienten mit Missense- oder Inframe-Varianten. Das Auftreten dieser kardiovaskulären Ereignisse erfolgt zudem in einem jüngeren Lebensalter. Auch Spleißstellen-Varianten führen häufiger als Missense- oder Inframe-Varianten zur SV-Dilatation und sind mit vermehrten aortalen Ereignissen assoziiert (Arbustini et al. 2005; Arnaud et al. 2021; Baudhuin et al. 2015a; Baumgartner et al. 2006; Becerra-Muñoz et al. 2018; Gao et al. 2019; Rand-Hendriksen et al. 2007). Die Literatur sowie die eigenen Daten zeigen, dass auch die Wahrscheinlichkeit eines Mitralklappenprolaps und einer Mitralklappeninsuffizienz bei Vorliegen von Nonsense- oder Frameshift-Varianten erhöht ist (Baumgartner et al. 2006; Schrijver et al. 2002). Widersprüchliche Ergebnisse lieferten Pees et al. (2014), die mit einer kleineren Stichprobe nur vereinzelt SV-Dilatationen bei Spleißstellen-Varianten beobachteten.

Zu erwähnen ist auch, dass es auch Studien gibt, die keinerlei signifikanten Unterschiede von Prävalenzen kardiovaskulärer Ereignisse zwischen verschiedenen Gruppierungen nach Variantenarten zeigen konnten (Faivre et al. 2007; Loeys et al. 2004; Rommel et al. 2005).

Für das Auftreten von kardiovaskulären Pathologien wurden auch Cluster auf dem Gen gefunden. Dabei konnte gezeigt werden, dass Varianten im Bereich der Exons 43–65 häufiger als an anderen Lokalisationen zu kardiovaskulären Manifestationen führen (Arbustini et al. 2005; Gao et al. 2019), obwohl diese Region zunächst für milde Phänotypen bekannt war (Palz et al. 2000; Rand-Hendriksen et al. 2007). In unserer Stichprobe waren die Träger von Varianten in den Exons 46–58 am häufigsten und bei Varianten in den Exons 59–65 am seltensten von Aortenwurzel-Dilatationen betroffen.

Eine frühere Detektion der Pathologien kann den Vorteil haben, rechtzeitig eine Therapie einleiten zu können und die Progression von (lebensgefährlichen) Manifestationen hinauszuzögern oder gänzlich zu verhindern. So wurden Patienten mit positiver Familienanamnese in einem jüngeren Alter erstmals vorstellig und folglich auch frühzeitig medikamentös behandelt. Allerdings zeigten unsere Daten keine signifikanten Unterschiede in Häufigkeit und Alter der definitiven Manifestation von kardialen Pathologien. Insbesondere kam es bei Patienten mit de novo-Varianten, die mit einer

späteren Vorstellung in der Spezialsprechstunde assoziiert waren, nicht zu häufigeren oder früher auftretenden SV-Dilatationen.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass durch genetische Befundung präsymptomatische Behandlungsstrategien ermöglicht werden (Loeys 2016). Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine SV-Dilatation entwickeln werden, können präventiv behandelt werden.

Kardiologische Untersuchungen sollten bei Patienten mit PTC-, Spleißstellen- sowie Cystein-betreffenden Missense-Varianten und auch Varianten im Bereich der Exons 43–65 häufiger durchgeführt werden, da diese sowohl häufiger als auch früher kardiovaskulär betroffen sind als Träger anderer Varianten. Diese Patientengruppe sollte, wenn möglich, in einem jüngeren Alter sowie engmaschiger untersucht werden, damit die Progression der Diameter besser im Auge behalten und der richtige Zeitpunkt, um medikamentös oder operativ zu intervenieren, getroffen werden kann.

Es existiert unter den Marfan-Patienten keine genetische Gruppe, die ein niedriges oder nicht vorhandenes kardiovaskuläres Risiko aufweist. Deshalb sollte eine Empfehlung zu regelmäßigen echokardiographischen Verlaufskontrollen durch spezialisierte Kardiologen bei allen Patienten mit dem MFS ausgesprochen werden.

5.2. Genotyp-Phänotyp-Korrelationen des Skeletts

Die Vergleichbarkeit von skelettalen Genotyp-Phänotyp-Korrelationen erweist sich als komplex, da in Analysen dieses Systems viele Manifestationen in verschiedener Weise miteinander gruppiert werden können. Hierdurch wird der Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur erschwert.

Diese Erhebung zeigt, dass Patienten mit Cystein-betreffenden Missense-Varianten häufiger klinische Phänotypen des Bewegungsapparates wie das Daumen- und Handgelenkszeichen oder die Kielbrust manifestieren als Patienten mit nicht-Cystein-betreffenden Missense-Varianten. Zusätzlich entwickeln sich diese Manifestationen im Gegensatz zu anderen Missense-Varianten auch in einem jüngeren Alter. Dass mit Cys-Missense-Varianten häufigere skelettale Symptome als bei nicht-Cystein-betreffenden Missense-Varianten assoziiert sind, konnten auch (Pees et al. 2014) zeigen. Einzig das Ellenbogenstreckdefizit entwickelte sich in dieser Studie bei Patienten mit Cys-Missense-Varianten zu einem späteren Zeitpunkt als bei den Non-Cys-Missense-Varianten-Trägern. Die spätere Manifestation des seltenen Ellenbogenstreckdefizits kann mit der niedrigen Fallzahl in unserer Stichprobe zusammenhängen.

Die positiven Daumen- und Handgelenkszeichen wurden bei Schirjver et al. (2002), der hohe gotische Gaumen und die Gelenküberbeweglichkeit zusätzlich auch bei Arnaud et al. (2021) vermehrt in der PTC-Gruppe nachgewiesen. Dies entspricht den Tendenzen in

unserer Studie. In unserem pädiatrischen Patientenkollektiv sind die Ergebnisse allerdings nicht signifikant. Eine Skoliose wurde sowohl bei unserer als auch den genannten Studien häufiger bei der Cys-Missense-Gruppe vorgefunden.

Schrijver et al. (2002) fanden zudem in der Gruppe von Cys-Missense- im Vergleich mit Nonsense- oder Frameshift-Varianten häufiger Dolichostenomelien. In dieser Studie zeigt sich das Gegenteil mit einer signifikant höheren Rate von einem erhöhten Armspanne/Körperlänge-Quotienten in der PTC-Gruppe verglichen mit der Cys-Missense-Gruppe. Auch Rückfußdeformitäten waren in der Nonsense-/Frameshift-Gruppe häufiger zu finden als in der Missense-/Inframe-Gruppe. Andersherum wiesen Patienten mit Missense-/Inframe-Varianten häufiger eine Asymmetrie des Thorax auf. Bei der Analyse einzelner Symptome konnten Faivre et al. (2007) zeigen, dass Nonsense-Varianten häufiger zu hypermobilen Gelenken, Skoliose, Thoraxdeformitäten, einem gotischen Gaumen sowie Plattfüßen führen. Die Prävalenz der einzelnen Symptome kann in unserer Stichprobe nicht bestätigt werden. Grund dafür kann eine geringfügig unterschiedliche Gruppeneinteilung in den verschiedenen Studien sein. Haine et al. (2015) konnten belegen, dass Patienten mit PTC-Varianten verglichen mit Inframe-Varianten muskuloskelettal schwerer betroffen sind. Es wurde beobachtet, dass die Abnahme der Knochenmasse bei den Patienten mit PTC-Varianten stärker ausgeprägt war.

Neben den PTC-Varianten sind auch die Splicing-Varianten häufiger mit positiven Daumen- und Handgelenkszeichen sowie einem erhöhten Quotienten von Armlänge und Körpergröße entgegen Missense- oder Inframe-Varianten assoziiert. Während Nonsense-/Frameshift-Varianten häufiger zu Rückfußdeformitäten führen, so kommt es bei Spleißstellen-Varianten häufiger zu Asymmetrien des Thorax und in einem jüngeren Alter zu einer Physiognomie.

Insgesamt kann zusammengefasst werden, dass Nonsense- und Frameshift-Varianten häufiger und schwerer von skelettalen Manifestationen des MFS betroffen sind. Auch weitere Autoren resümierten die Assoziation von PTC-Varianten mit häufiger und schwerer betroffenen skelettalen Ausprägungen des MFS (Arbustini et al. 2005; Comeglio et al. 2007; Faivre et al. 2007; Franken et al. 2015). Unter Missense- und Inframe-Varianten kommt es insgesamt seltener zu skelettalen Manifestationen. Allerdings sticht dabei die Untergruppe der Patienten mit Cysteinrest-betreffenden Missense-Varianten mit einer höheren Prävalenz skelettaler Phänotypen und Manifestation in jüngerem Lebensalter heraus.

Die Kenntnis von altersabhängigen Skelettbefunden kann zu einer Etablierung einer angemessenen prophylaktischen Behandlung für Marfan-Patienten und zu einer verbesserten altersspezifischen Unterstützung der Kinder beitragen (Stark et al. 2020).

5.3. Okuläre Genotyp-Phänotyp-Korrelationen

Bei okulären Manifestationen des MFS sind vor allem die Linsenluxation, die ein Hauptkriterium der Diagnose-Scores darstellt, sowie die ausgeprägte Myopie, die ebenfalls ein Teil der Diagnose-Kriterien ist, zu beachten. Insbesondere für die Linsenluxation gibt es bereits als gesichert geltende Genotyp-Phänotyp-Korrelationen.

Epidemiologisch zeigen Studien eine Prävalenz der Ectopia lentis beim MFS zwischen 25 und 80 % (Arnaud et al. 2021; Baudhuin et al. 2015b; Loeys et al. 2004) und eine Prävalenz der Myopie von 59 % (Xu et al. 2020). Die Patienten in dieser Studie hatten zu etwa einem Viertel eine EL und zu 21 % eine Myopie. Die niedrigeren Prävalenzen für die untersuchten okulären Manifestationen in unseren Daten könnten durch einen Vergleich anderer Altersgruppen in den verschiedenen Stichproben erklärt werden.

Unter den in dieser Untersuchung eingeteilten Gruppierungen nach Variantentyp zeigten sich weder bei Linsenluxationen noch bei Myopien signifikante Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz oder des Manifestationsalters. Jedoch ist eine Tendenz mit häufigerem EL bei den Patienten mit Missense-/Inframe-Varianten (28 %) als bei PTC-Varianten-Trägern (11 %) zu beobachten. Auch andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass Missense-Varianten häufiger, beziehungsweise PTC-Varianten seltener, mit einer EL assoziiert sind (Baudhuin et al. 2015b; Becerra-Muñoz et al. 2018; Gao et al. 2019; Latasiewicz et al. 2016; Loeys et al. 2004; Seo et al. 2018; Wang et al. 2013; Xu et al. 2020). Bezüglich dieser Korrelation ist sich die Literatur einig, sodass sie als „gesicherte“ Genotyp-Phänotyp-Korrelation gewertet wird. Teilweise haben die Anteile der EL-betroffenen Patienten unter Missense-Varianten eine Rate bis 80 % (Baumgartner et al. 2006). Für das Alter, in dem die Linsenluxation in der Regel auftritt, herrscht noch Uneinigkeit und wird je nach Quelle mit Beginn in den ersten Lebensjahren (Pyeritz 2013), der dritten (Chandra et al. 2014) oder erst in der vierten bis fünften Lebensdekade (Esfandiari et al. 2019) eingeordnet.

In dieser Studie war in der Missense-/Inframe-Gruppe nicht nur die Prävalenz einer EL höher, sondern auch das mittlere Alter bei Manifestation mit 7,5 Lebensjahren am geringsten, unterschied sich aber nicht signifikant hinsichtlich der zeitlichen Manifestation von den anderen Gruppen (jeweils etwa 10 Jahre).

Beim Differenzieren der Missense-Varianten untereinander sind insbesondere die Cystein-Substitutionen mit Linsenluxationen und Myopien in einem jüngeren Lebensalter assoziiert (Arnaud et al. 2021; Comeglio et al. 2007; Faivre et al. 2007; Gao et al. 2019; Rommel et al. 2005; Schrijver et al. 2002; Wang et al. 2013). Das konnte auch in dieser Kohorte gezeigt werden. Unter Trägern einer Cys-Missense-Variante hatten im Alter von vier Lebensjahren bereits ein Viertel eine Linsenluxation, wohingegen die Prävalenz einer EL von 25 % bei Trägern einer Non-Cys-Missense-Variante erst mit etwa 16 Lebensjahren erreicht wurde.

Als weitere gesicherte Korrelation gilt, dass es vermehrt zu Linsenluxationen bei Varianten in den ersten, N-terminalen, Exons kommt (Comeglio et al. 2007; Comeglio et al. 2002; Faivre et al. 2007; Pees et al. 2014). Dies konnte in dieser Untersuchung ebenfalls festgestellt werden. 52,2 % der Patienten mit Varianten in den Exons 1–23 hatten eine EL. Besonders herauszuheben ist hier die Region der Exons 11–23, in der bereits 60 % der untersuchten pädiatrischen Patienten eine Linsenluxation aufwiesen. Im Vergleich dazu lag der Durchschnitt unter allen eingeschlossenen Patienten bei etwa 23 %. Bei Varianten der Exons 33–65 hatten lediglich 14,1 % eine EL entwickelt.

Die Kenntnis dieser Risikoverteilung kann im Gespräch mit dem Patienten zur Aufklärung und zur Einschätzung der Prognose des MFS verwendet werden. Patienten mit einer Nonsense- oder Frameshift-Variante können darauf hingewiesen werden, dass bei Ihnen das Risiko einer Linsenluxation geringer ist. Patienten mit einer Inframe- oder Missense-Variante, insbesondere bei Vorliegen einer Cysteinrest-betreffenden-Variante und auch bei Varianten in den Exons 1–23 sollten frühzeitig ophthalmologisch vorgestellt werden. Da bei keiner Variante eine Beteiligung der Augen ausgeschlossen werden kann und okuläre Manifestationen grundsätzlich häufig beim MFS auftreten, sollte weiterhin allen Patienten eine regelmäßige augenärztliche Konsultation empfohlen werden. Jüngere Kinder können die Symptome einer EL gegebenenfalls noch nicht so klar zum Ausdruck bringen, sodass die Kenntnis über ein erhöhtes Risiko für die Eltern sinnvoll sein und bei unklaren Beschwerden zu einer zeitnahen augenärztlichen Vorstellung führen kann. Insbesondere im Kindesalter sollten Pathologien der Augen frühzeitig erkannt und behandelt werden, um der Entwicklung einer Amblyopie vorzubeugen.

5.4. Weitere Genotyp-Phänotyp-Korrelationen

In diesem Abschnitt werden die MFS-assoziierten Pathologien der Hirnhäute, äußeren Haut sowie Pathologien der Lunge und Bauchwand zusammengefasst. Diese Manifestationen gehören neben den kardiovaskulären, skelettalen und okulären Pathologien des MFS ebenfalls zu den Kriterien der Ghent-Nosologie und RGC.

5.4.1. Genotyp-Phänotyp-Korrelationen von Duraektasien

In dieser Stichprobe gab es keine signifikanten Unterschiede zur Häufigkeit oder Alter bei der Erstdiagnose einer Duraektasie zwischen den Gruppierungen. Tendenziell zeichnen sich die Missense-/Inframe- und Splicing-Varianten durch eine niedrigere Prävalenz im Vergleich mit der Nonsense-/Frameshift-Gruppe aus. In einer Untersuchung von Seo et al. zeigten sich in einer Kohorte mit 19,3 Jahren im Median signifikant häufiger Duraektasien bei den Nonsense-, Frameshift- und Spleißstellen-Varianten (33 %) als bei den Missense-Varianten (5 %). Bei ausschließlicher Betrachtung der minderjährigen Patienten waren die

Ergebnisse ebenfalls nicht signifikant (Seo et al. 2018). Auch andere Studien zeigen, dass PTC-Varianten häufiger zu einer Duraektasie führen als Missense-Varianten. Die Prävalenz der Duraektasie variiert in den verschiedenen Studien stark (24 bis 72 % unter PTC-Varianten) (Arnaud et al. 2021; Attanasio et al. 2013). Datensätze mit Kenntnis der Durchmesser der Durae sind rar, da eine Kernspintomographie aufwändiger als andere Untersuchungsverfahren ist und zum Teil hohe Anforderungen, unter anderem bezüglich der Dauer der Untersuchung, Lautstärke und Enge des Gerätes an die jungen Patienten stellt. Eine Sedierung für die Durchführung eines MRTs sollte wegen der Risiken und Nebenwirkungen der Sedativa vermieden werden. Eine Computertomographie, bei der die zuvor genannten Anforderungen weniger ausgeprägt sind, soll aus Strahlenschutzgründen bei jungen Menschen umgangen werden. Das Alter bei Diagnosestellung könnte sich in dieser Kategorie aus den oben genannten Gründen nicht unerheblich von dem tatsächlichen Alter bei Erstmanifestation unterscheiden.

Obgleich die Ergebnisse in unserer Stichprobe keine Signifikanzen aufwiesen, konnten wir eine Assoziation von Duraektasie und Nonsense- und Frameshift-Varianten postulieren. Generell wäre eine frühere MRT-Untersuchung aller Marfan-Patienten sinnvoll, um diesen Zusammenhang genauer zu untersuchen.

5.4.2. Pulmonale Genotyp-Phänotyp-Korrelationen

Die Prävalenz eines Pneumothorax fällt dieser Studie mit 3,5 % in etwa so aus wie bei Hall et al. (1984) (5 %). Rand-Hendriksen et al. (2009) zeigen höhere Prävalenzen. In ihrer Studie entwickelten etwa 21 % der Marfan-Patienten einen Pneumothorax. Der Pneumothorax ist eine Manifestation des adoleszenten bzw. adulten Marfan-Patienten. Da diese Kohorte im Mittel etwa 12 Jahre alt war, war zu erwarten, dass die Fallzahlen dieser Stichprobe geringer ausfallen, mit zunehmendem Alter steigen und sich dann gegebenenfalls signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen zeigen könnten. Außerdem könnte auch das Auftreten von Pneumothoraces durch den in dieser Kohorte häufigen Einsatz von Sartanen gesenkt worden sein. Sartane haben einen positiven Einfluss auf die Alveolarseptierung der Lunge und könnten so auch der Pathogenese des Pneumothorax beim MFS entgegenwirken (Habashi et al. 2006).

Während in dieser Studie in der Gruppe der PTC-Varianten nur 3,4 % einen Pneumothorax aufwiesen, wurden in anderen Untersuchungen (inklusive erwachsenen Patienten) höhere Prävalenzen (10–14 %) insbesondere verglichen mit Cystein-betreffenden Missense-Varianten (bis 10 %) erhoben (Arnaud et al. 2021; Schrijver et al. 2002).

In dieser Studie gab es unter den Patienten mit Varianten in den Exons 1–23 mit 13 % signifikant häufiger einen Pneumothorax als bei den Patienten mit Varianten in den Exons 33–65 mit 1,5 %. Ansonsten unterschieden sich die untersuchten Gruppen bei der

Prävalenz oder dem Alter bei der Manifestation von Pneumothoraces nicht. Das kann auf die geringe Prävalenz unter pädiatrischen Patienten zurückzuführen sein.

Korrelationen von Genotypen und pulmonalen Phänotypen sind aufgrund der geringen Fallzahl im pädiatrischen Bereich schwer zu eruieren. Insgesamt scheinen Patienten mit Cys-Missense-Varianten ein erhöhtes Risiko für den Erwerb eines Pneumothorax zu haben. Untersuchungen an Erwachsenen, bei denen eine höhere Prävalenz zu erwarten ist, könnten an dieser Stelle sinnvoll sein. Interessant ist auch, ob die Fälle von Pneumothoraces durch den Einfluss von Sartanen tatsächlich reduziert werden.

5.4.3. Genotyp-Phänotyp-Korrelationen der Haut

Striae atrophicae waren in dieser Erhebung bei jedem vierten Patienten zu finden. Arnaud et al. (2021) berichteten in ihrer Untersuchung mit einer großen Stichprobe von Striae atrophicae bei zwei Dritteln aller Patienten. Während in anderen Studien die PTC-Varianten häufiger mit Striae atrophicae assoziiert waren (Baumgartner et al. 2006; Faivre et al. 2007; Schrijver et al. 2002), konnten unsere Daten diese Tendenz nicht zeigen. Die Nonsense-/Frameshift-Varianten waren in dieser Untersuchung sogar die Gruppe mit der niedrigsten Rate dieses Symptoms. Wir konnten signifikant höhere Raten von Striae atrophicae bei Trägern mit Varianten in den Exons 59–65 finden als bei Varianten in den Exons 46–58. Insgesamt kann aufgrund der insgesamt niedrigen Prävalenz der Striae atrophicae in dieser Studie im Vergleich mit Arnaud et al. davon ausgegangen werden, dass sich auch dieses Symptom in der Adoleszenz oder im Erwachsenenalter bei vielen Patienten noch ausbilden kann. Darüberhinaus scheint die klinische Relevanz möglicher Genotyp-Phänotyp-Korrelationen von Striae atrophicae, abgesehen von kosmetischen Aspekten, auch aufgrund fehlender Therapiemöglichkeiten begrenzt.

5.4.4. Genotyp-Phänotyp-Korrelationen bei Hernien

Hernien konnten mit einer Häufigkeit von 8 % ähnlich häufig wie in anderen Studien festgestellt werden (Faivre et al. 2007). Es existieren aber auch Studien, bei denen die Prävalenz mit bis zu 30 % deutlich höher lag (Schrijver et al. 2002). Alle Studien, inklusive dieser, haben die Gemeinsamkeit, dass Hernien nicht unterschiedlich häufig in verschiedenen Genotyp-Gruppen zu finden waren (Arnaud et al. 2021; Baumgartner et al. 2006; Schrijver et al. 2002).

5.5. Korrelationen in Genetik und Diagnose

Besteht der Verdacht auf das Vorliegen eines MFS, sollte zur Erleichterung der Diagnosestellung eine genetische Untersuchung hinsichtlich des *FBN1*-Gens vorgenommen werden. Eine kausative Genvariante ist ein zentrales Element für die

Diagnostik des MFS. Die genetische Untersuchung, die in den letzten Jahrzehnten deutlich kostengünstiger und besser verfügbar geworden ist, spielt deswegen eine immer zentralere Rolle bei der Diagnose des MFS. Dies ist insbesondere bei Kindern und Jugendlichen noch essentieller, da die klinische Ausprägung des MFS inkomplett sein kann (Loeys 2001).

Faivre et al. zeigten eine höhere Frequenz bei der Erfüllung der Ghent-Nosologie bei zugrundeliegenden Cysteinrest-substituierenden Missense-Varianten im Vergleich mit den nicht-Cysteinrest-betreffenden Missense-Varianten (Faivre et al. 2007). In unserer Studie war dieser Unterschied nicht signifikant. Beim Betrachten der einzelnen Komponenten der Diagnosekriterien lässt sich vermuten, warum sich bei Cys-Missense-Varianten häufiger – und gegebenenfalls auch früher – die Diagnose des MFS nach Ghent-Nosologie oder RGC stellen lassen kann. Die Hauptkriterien der beiden Diagnose-Scores beinhalten jeweils Dilatation des Sinus valsalvae und Linsluxation. Beide charakteristische Manifestationen des MFS sind häufiger bei Cys-Missense-Varianten vorzufinden. In einer Übersichtsarbeit untersuchten Gao et al. mit Einschluss von insgesamt 29 Studien unter anderem, welche Genotypen des *FBN1* die Diagnosekriterien häufiger erfüllen. Die Hauptkriterien der Ghent-Nosologie wurden von 60 % der Patienten mit PTC-Varianten erfüllt. Den Major-Kriterien entsprachen 40 % der Missense- und Inframe-Variantenträger, wobei es keinen Unterschied zwischen Cysteinrest-betreffenden und anderen Missense-Varianten gab. Bei der Gruppierung nach Lokalisation auf dem Gen zeigten sich vermehrt erfüllte Major-Kriterien (55 %) bei Varianten in den Exons 43–65 verglichen mit den Exons 1–21 (39 %). Die Nebenkriterien wurden von den untersuchten Gruppen wie folgt erfüllt: Missense- und Inframe-Varianten zur Hälfte, dabei 48 % bei Cys-Missense- und 55 % bei Non-Cys-Missense-Varianten, PTC-Varianten zu 36 %, Frameshift-Varianten zu 31 %, Exons 1–21 in 31 % und Exons 43–65 in 40 % der Fälle (Gao et al. 2019).

Wang et al. (2013) zeigten widersprüchliche Ergebnisse, wobei PTC-Varianten nur in 14 % der Fälle die Hauptkriterien erfüllten. Cys-Missense-Varianten hatten zu einem Drittel der Fälle positive Hauptkriterien, non-Cys-Missense-Varianten in 22 % und Spleißstellen-Varianten zu 40 % (Wang et al. 2013). Warum die Studien vor allem bei den PTC-Varianten zu so großen Differenzen kommen, konnte bisher nicht erklärt werden.

Die systemische Manifestation der RGC wird von Trägern einer PTC-Variante in 82 % erfüllt, bei Missense-Varianten in 54 % (Becerra-Muñoz et al. 2018). Insgesamt unterstützen unsere Daten diese Tendenz, dass PTC-Varianten-Träger die systemische Manifestation häufiger erfüllen. Es konnten bei uns allerdings keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. In fast 65 % der Nonsense-/Frameshift-Varianten ist die systemische Manifestation positiv, wobei dies nur in knapp 40 % der Missense- und Inframe-Varianten der Fall ist. Unter den Missense-Varianten ist hier die Cystein-Missense-Gruppe häufiger betroffen (48 %) als die Non-Cys-Missense-Gruppe (32 %).

Eine positive Familienanamnese führte die Patienten, durch eine 50-prozentige Wahrscheinlichkeit einer Vererbung, früher in die Spezialsprechstunde, um den Krankheitsstatus des Kindes zu erfahren und eine adäquate Versorgung sicherstellen zu können. Wie zu erwarten sind die Patienten, die das erste Mal in der Spezialsprechstunde vorstellig wurden, unter den Patienten mit einer positiven Familienanamnese jünger als Patienten mit einer de novo-Variante, da bei Letzteren die ärztliche Erstvorstellung nicht bereits prophylaktisch, sondern erst mit bestimmten verdächtigenden Symptomen erfolgt. Einige von uns untersuchte Manifestationen des MFS können ohne Beschwerden existieren, weshalb es bei leerer Familienanamnese oftmals keinen Grund zur Vorstellung gibt. Pathophysiologisch kann vermutet werden, dass die Marfan-typischen Manifestationen unabhängig davon, ob es sich um eine vererbte Variante oder eine de novo-Variante handelt, tatsächlich im gleichen Lebensalter auftreten und bei Patienten mit unauffälliger Familienanamnese lediglich später erkannt werden. Neben der Erstvorstellung in der Spezialsprechstunde wurde auch eine genetische Untersuchung aufgrund der früheren, präsymptomatischen Vorstellung und der statistisch hohen Wahrscheinlichkeit bei den Patienten mit einer positiven Familienanamnese, auch erkrankt zu sein, in einem früheren Alter durchgeführt. Mit der früheren, zielgerichteten Untersuchung konnten nicht nur asymptotische Pathologien früher detektiert werden, sondern auch Manifestationen, die die Prognose beeinflussen, wie beispielsweise Insuffizienz und Prolaps der AV-Klappen und eine Dilatation der Aortenwurzel.

In unserer Studie war ein Nachweis einer *FBN1*-Variante ein Einschlusskriterium. Die Tatsache, dass alle Patienten diesen nicht unerheblichen Teil für die Diagnosestellung bereits erfüllen, lässt die bis zu 100 % Sensitivität der Ghent-Nosologie und RGC in dieser Stichprobe erklären.

5.6. Genotyp-Phänotyp-Korrelationen der ‚neonatalen Region‘

Es ist bekannt, dass Varianten im Bereich der Exons 24–32 mit schwereren Phänotypen und einer höheren Wahrscheinlichkeit eines sogenannten neonatalen MFS assoziiert sind (Arnaud et al. 2021; Faivre et al. 2009; Gao et al. 2019). Diese Region wird deshalb auch als „neonatale Region“ bezeichnet, auch wenn eine Variante in dieser Lokalisation nicht zwingend mit einem neonatalen MFS einhergeht. Unsere Stichprobe beinhaltet zwei Patienten mit „gesichertem“ neonatalen MFS. Beide Patienten weisen eine Variante des *FBN1* in der neonatalen Region (konkret in Exon 28 bzw. 29) auf. Obwohl es auch andere Studien gibt, die keine klare Assoziation zwischen Varianten auf dem genannten Genabschnitt und der Ausprägung eines schweren Phänotyps finden, gilt diese Genotyp-Phänotyp-Korrelation als sicher (Loeys 2001; Pees et al. 2014).

Patienten, die Träger einer Variante in den Exons 24–32 sind, bekommen die Diagnose in einem jüngeren Alter gestellt (Faivre et al. 2007; Seo et al. 2018). Grund dafür sind die frühen, meistens bereits bei der Geburt ausgeprägten Phänotypen, die zu einer weiteren ärztlichen Abklärung führen.

In dieser Untersuchung fand keine Analyse des Alters bei der Diagnosestellung statt, jedoch konnte gezeigt werden, dass die genetische Untersuchung bei Patienten mit Varianten in den Exons 24–32 in einem jüngeren Alter erfolgte als bei Patienten mit Varianten in anderen Abschnitten des Gens. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden für diesen Aspekt in beiden Gruppen ausschließlich Patienten mit negativer Familienanamnese berücksichtigt, da eine positive Familienanamnese zu einer früheren ärztlichen Vorstellung führt und die Gruppen unterschiedliche Quoten diesbezüglich haben (70 % und 44 %). In unserer Kohorte wurden die Patienten mit Verdacht auf ein neonatales MFS im Mittel mit 6 Jahren genetisch untersucht. Bei den übrigen Marfan-Patienten mit de-novo-Varianten wurde die humangenetische Untersuchung erst mit etwa 10 Jahren hinzugezogen.

Wie bei Faivre et al. unterschied sich die relative Verteilung der Variantentypen innerhalb unserer Studie in Form von einer Überproportionierung der Missense- und insbesondere der nicht-Cystein-betreffenden Missense-Varianten verglichen mit der Verteilung der *FBN1*-Varianten auf dem gesamten Gen. Die Assoziation des neonatalen MFS mit Missense-Varianten ist bekannt. Speziell ist auch, dass PTC-Varianten selten zum neonatalen MFS führen (Faivre et al. 2009).

Unsere Daten zeigen unter Trägern einer neonatalen Variante signifikant häufiger eine Variante, die eine Calcium-bindende EGF-like Domäne betrifft als Träger von Varianten außerhalb der neonatalen Region. Beide Patienten mit dem neonatalen MFS haben eine Variante einer Calcium-bindenden EGF-like Domäne. Auch laut Literatur sind über 90 % der neonatalen MFS mit Varianten der Calcium-bindenden EGF-like Domänen assoziiert (Tognato et al. 2019).

Varianten des *FBN1*-Gens innerhalb der neonatalen Region sind frühzeitiger, häufiger und schwerer insbesondere mit kardiovaskulären Pathologien assoziiert. In allen Altersstufen zeigt sich ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich jener mit Todesfolge (Schrijver et al. 1999). Obgleich die SV-Dilatation nicht als typisches Merkmal des neonatalen MFS gilt, konnten Faivre et al. in ihrem Patientenkollektiv mit einer Variante in den Exons 24–32 im Alter von 10 Jahren eine hohe Prävalenz (von 42 %) einer Aorta ascendens-Dilatation ermitteln. Bei Variante in anderen Exons, zeigten sich im selben Alter nur etwa ein Viertel betroffen. Es treten zudem häufiger Dilatationen der Pulmonalarterie und Klappeninsuffizienzen auf. Unsere Daten bestätigen die Daten von Faivre et al. (2007), die zeigte, dass die Notwendigkeit einer prophylaktischen operativen Therapie der

Aortenwurzel, eines Mitralklappenprolaps sowie einer Mitralklappeninsuffizienz bei Varianten in der neonatalen Region erhöht ist (Faivre et al. 2007).

Arnaud et al. zeigten, dass vorwiegend unter Inframe- oder Cystein-substituierenden Missense-Varianten ein höheres Risiko für aortale Ereignisse besteht, wenn diese in der neonatalen Region zu finden waren. Darunter sind Cystein-Substitutionen in Calcium-bindenden EGF-Domänen der neonatalen Region, besonders in Exons 26–32, mit Dilatationen der Aorta ascendens in der frühen Kindheit assoziiert (Arnaud et al. 2021).

Es konnte auch nachgewiesen werden, dass diese Patientengruppe mit Varianten in der „neonatalen Region“ ebenfalls häufiger und schwerer von okulären Symptomen, wie Linsenluxationen (dabei sind Cys-Missense- und Non-Cys-Missense-Varianten hervorzuheben) oder auch skelettalen Manifestationen (hier sind Cys-Missense-Varianten hervorzuheben) betroffen ist (Arnaud et al. 2021; Faivre et al. 2007). Wir konnten die Ergebnisse einer Übersichtsarbeit von Gao et al., in der Patienten mit Varianten in der „neonatalen Region“ klinisch ebenfalls schwerer betroffen waren, aber nicht signifikant häufiger die Haupt- oder Nebenkriterien erfüllen konnten als Träger von Varianten anderer Exons (Gao et al. 2019), bestätigen.

Warum es bei Trägern von Varianten in den Exons 24–32 zu schwereren Ausprägungsformen der Erkrankung kommt, ist bisher nicht geklärt. Eine Vermutung ist, dass die Variationen in den Exons 24–32 einen größeren Einfluss auf die Konformation des gesamten Proteins haben und somit zu schwereren Störungen in der Funktion führen könnten (Arnaud et al. 2021).

Aufgrund der Assoziation von Varianten auf diesem Genabschnitt und schwereren Verläufen sowie höherer Mortalität sollte bei Nachweis einer „neonatalen Variante“ eine konsequente Empfehlung zu engmaschigeren Kontrollen, vor allem des für die Prognose entscheidenden kardiovaskulären Systems, erfolgen. Die Patienten mit jener Genvariante haben, unabhängig von der klinischen Klassifikation eines „gesicherten“ neonatalen MFS, ein höheres Risiko für lebensgefährliche kardiovaskuläre Pathologien. Auch okuläre und skelettale Manifestationen treten bei allen Varianten in der „neonatalen Region“ mit höherer Wahrscheinlichkeit auf. Aus diesem Grund ist auch eine orthopädische und augenärztliche Vorstellung in höherer Frequenz als beim klassischen MFS zu empfehlen.

5.7. Limitierungen der Studie

Diese Studie hat mehrere Limitationen. Es handelt sich um eine retrospektive Studie mit teilweise fehlenden Diametern einzelner Untersuchungen. Die Daten der 131 Patienten großen Kohorte wurden über etwa 13 Jahre und mit standardisierten Abläufen und Definitionen für die einzelnen Manifestationen von mehreren erfahrenen Ärzten in einer Spezialsprechstunde für hereditäre Aortopathien gesammelt. Somit sollte die Subjektivität

hinsichtlich einiger Organmanifestationen auf ein Minimum reduziert sein. In dieser Studie wird der tatsächliche Zeitpunkt der Manifestation einer Pathologie mit dem Zeitpunkt, zu dem diese diagnostiziert wurde, gleichgesetzt. Dieser Zeitpunkt kann aber insbesondere bei Erstvorstellung der Patienten davon abweichen. Bei später aufgetretenen Symptomen und Diagnose in den Verlaufskontrollen sind die Manifestationszeitpunkte deutlich genauer. Die Anzahl der Visiten pro Patienten hatte eine große interindividuelle Variabilität. Obwohl die Zahl der untersuchten Patienten für eine seltene Krankheit groß ist, könnten noch größere Stichproben für die Suche nach weiteren Genotyp-Phänotyp-Korrelationen sinnvoll sein. Bei selteneren Manifestationen, beispielsweise ist der Pneumothorax zu nennen, kann eine Korrelationsfindung wegen kleiner Fallzahlen missglückt sein und tatsächliche Korrelationen verdeckt bleiben.

5.8. Aussicht und weitere Einflüsse auf den Marfan-Phänotypen

Es gibt einige Genotyp-Phänotyp-Korrelationen beim MFS, auf die die meisten Studien hindeuten. Eine sichere Prognose hinsichtlich der zu erwartenden Manifestationen und deren Schweregrade durch alleinige Kenntnis der Variante ist allerdings nicht möglich. Es wurde eine Variabilität der phänotypischen Ausprägung und des Schweregrades in Verbindung mit den gleichen Varianten, wie es intrafamiliär meistens der Fall ist, beobachtet (Loeys 2001). Somit determiniert wahrscheinlich nicht nur die spezifische Variante, die auftretenden Phänotypen und ihre Ausprägungsgrade, sondern es lässt vermuten, dass die Phänotypen auch weiteren Einflussfaktoren, wie beispielsweise der Umwelt, unterliegen. Weiterhin könnten Varianten bestimmter funktioneller Gruppen, wie den Calcium-bindenden EGF-like Domänen oder TGF β -Domänen, mit bestimmten Manifestationen des MFS korrelieren, zumal bei den neonatalen Varianten diese funktionelle Gruppen fast immer betroffen sind. Die Studienlage hierzu ist bisher limitiert und konnte weder bei der großen Studie von Faivre et al. noch bei uns nachgewiesen werden (Faivre et al. 2007). Ebenfalls ist die Rolle epigenetischer Faktoren aktueller Forschungsgegenstand. Es konnte gezeigt werden, dass DNA-Methylierung den *FBN1*-mRNA-Spiegel beeinflusst. Das deutet darauf hin, dass epigenetische Regulation die *FBN1*-Expression beim MFS modulieren kann (Arai et al. 2020).

Zudem haben sich van Andel et al. (2021) erstmalig mit dem Zusammenhang von DNA-Methylierung und klinischen Merkmalen des MFS beschäftigt. Anders als vermutet, konnten um die Lokalisation des *FBN1*-Gens herum keine unterschiedlich methylierten Loci ausgemacht werden. Allerdings konnten verschiedene „Differentially Methylated Positions“ (DMPs) identifiziert werden, die mit dem Durchmesser der Aorta, dessen Progression oder mit aortalen Ereignissen assoziiert sind. Dabei ist auffällig, dass einige der Gene bereits bekannte kardiovaskuläre Funktionen haben. Für andere Merkmale des MFS wurden keine

DMPs gefunden. Diese Methode ist bisher zu wenig untersucht, um einschätzen zu können, inwieweit die Methylierung von DNA (aus Leukozyten) Einflüsse auf MFS-assoziierte Pathologien hat. Es sind weitere Studien erforderlich, um die Ergebnisse erweitern und die funktionelle Relevanz der gefundenen Loci bewerten zu können. Weiterhin scheinen bestimmte Modifikator-Loci Einfluss auf beispielsweise die Aortenwand zu haben, die den Aufbau der ECM und der glatten Muskelzellen beeinflussen oder eine Rolle bei der Kalziumregulation der Muskelzellen spielen. Auch ist ein Anstieg der Histon-H3-Acetylierung und Methylierung mit Überexpression der Smad2-Signalgebung mit dem Auftreten einer TAA assoziiert (Aubart et al. 2018).

Neben den Einflüssen epigenetischer Faktoren ist auch die weitere Erforschung der noch nicht vollständig verstandenen Rolle des TGF β -Signalweges notwendig, um den genauen molekularen Mechanismus des MFS nachvollziehen zu können. Für die Genotyp-Phänotyp Korrelationen scheinen somit weit mehr Einflussfaktoren zu bestehen als nur der alleinige Genotyp. Die Diagnostik und Forschung diesbezüglich muss fortgesetzt werden und könnte in der Zukunft neue Möglichkeiten in der Betreuung der Patienten hervorbringen.

6. Schlussfolgerung und Empfehlungen für das klinische Management

Das langfristige Ziel der Forschung an Genotyp-Phänotyp-Korrelationen beim MFS ist die Nutzung des Wissens im klinischen Alltag zur Verbesserung der Patientenversorgung. Ein Patient mit einer bestimmten Variante des Gens möchte zu verschiedensten Bereichen seines Lebens beraten werden: Welche Manifestationen werden auftreten und inwieweit wird das Leben des Patienten durch sie beeinflusst? Gibt es Einschränkungen in der Lebensweise zu beachten? Sind Medikamente oder Operationen notwendig? Wie ist die Prognose?

Insbesondere Pathologien, die Verhaltensänderungen bedingen, sind relevant für den Patienten. Im besten Falle kann mithilfe der Genetik eine Prognose zur Risikokonstellation gegeben und Manifestationen, die auftreten werden, vorausgesagt werden.

Zum aktuellen Zeitpunkt kann die Risikokonstellation eines Patienten mithilfe der Genetik in Form von Wahrscheinlichkeiten und Tendenzen abgeschätzt werden. Für eine sicherere Prognose benötigt es weitere Studien sowie auch bessere Kenntnisse zu den oben angesprochenen weiteren Einflüssen.

Der behandelnde Arzt kann bei Kenntnis des humangenetischen Befundes Empfehlungen für regelmäßige Vorstellungen des Patienten in den verschiedenen relevanten Fachdisziplinen geben. Diese können sich in Alter bei der Erstvorstellung, Frequenz der Konsultationen und im Umfang der Untersuchungen unterscheiden.

Aus den in dieser Studie gewonnenen und aus der Literatur herausgearbeiteten Daten können folgende Empfehlungen für behandelnde Ärzte von pädiatrischen Patienten mit dem MFS und Nachweis einer *FBN1*-Variante gegeben werden:

Hat der Patient eine PTC-Variante, sind kardiologische und orthopädische Untersuchungen von großer Bedeutung. Hierbei ist die kardiologische Visite hervorgehoben, da die kardiovaskulären Manifestationen in der Regel sowohl früher auftreten als auch schwerwiegende Folgen und Komplikationen haben können. Bei kardiovaskulären Manifestationen sollte frühzeitig und niederschwellig mit einer medikamentösen Therapie begonnen und diese regelmäßig auf den Therapieerfolg hin kontrolliert werden. Okuläre Symptome sind bei diesen Varianten seltener, treten jedoch ebenfalls auf, sodass in jedem Fall im Verlauf auch ein Augenarzt aufgesucht werden sollte, die Frequenz kann aber geringer ausfallen als bei anderen *FBN1*-Varianten.

Bei Varianten des Spleißens gilt, ähnlich wie bei den PTC-Varianten, dass die Patienten in einer höheren Frequenz kardiologische Verlaufskontrollen erhalten sollten, da kardiovaskuläre Manifestationen häufig sind. Auch hier sollte frühzeitig mit medikamentöser Therapie bei latenter oder manifester kardiovaskulärer Pathologie interveniert werden.

Patienten mit Missense-Varianten sollten in Träger Cysteinrest-betreffender Varianten und jenen, die keinen Cysteinrest betreffen, differenziert werden.

Bei Trägern nicht-Cysteinrest-betreffender Varianten kommt es weniger häufig zu kardiovaskulären oder skelettalen Phänotypen, sodass die Frequenz der Kontrolluntersuchungen der jeweiligen Fachdisziplinen geringer ausfallen kann als bei den Spleißstellen- bzw. PTC-Varianten. Dennoch sollen Verlaufskontrollen stattfinden, da nichtsdestoweniger ein erhöhtes Risiko für kardiale Manifestationen im Vergleich zur Normalbevölkerung besteht. Eine Vorstellung beim Orthopäden ist erst beim Auftreten von Beschwerden nötig. Ein regelmäßiges Screening sollte dennoch durch den Kinderarzt oder Marfan-Spezialisten durchgeführt werden.

Missense-Varianten, die einen Cysteinrest betreffen, führen häufiger zu kardiovaskulären, orthopädischen und vor allem auch ophthalmologischen Phänotypen, sodass hier frühzeitig für eine augenärztliche Vorstellung gesorgt werden soll. Auch die kardiologischen Verlaufsuntersuchungen sollten frühzeitig beginnen, in einer höheren Frequenz stattfinden und eine medikamentöse Therapie kardiovaskulärer Manifestationen sollte niederschwellig eingeleitet werden.

Bei einer Variante in den Genabschnitten der Exons 1 bis 23 (und insbesondere 11–23), kommt es besonders häufig zu Linsenluxationen, sodass Patienten, die von einer solchen Variante betroffen sind, über das erhöhte Risiko aufgeklärt und hochfrequent augenärztlich untersucht werden sollten.

Trägern von Varianten in den Exons 46–58 des *FBN1*-Gens soll zu häufigeren kardiologischen Verlaufskontrollen aufgrund eines erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Manifestationen geraten werden. Eine frühzeitige prophylaktische medikamentöse Therapie ist sinnvoll, da die Patienten häufig eine Dilatation der Aortenwurzel erwerben.

Patienten mit Varianten der neonatalen Regionen, also in den Exons 24–32, des *FBN1*-Gens sollten zum Ausschluss eines neonatalen MFS sowie aufgrund hoher Prävalenz schwerwiegender kardiovaskulärer Manifestationen bereits in einem jungen Lebensalter hochfrequent kardiologisch vorstellig werden und eine frühzeitig medikamentöse Prophylaxe erhalten. Darüber hinaus sind engmaschige orthopädische Kontrollen zur Behandlung vorliegender skelettaler Pathologien und augenärztliche Konsultationen anzuraten.

Zum bestehenden Zeitpunkt sind weitere Kenntnisse wesentlicher pathophysiologischer Funktionsmechanismen und Analysen weiterer möglicher Einflussfaktoren notwendig, um, auch mithilfe von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen, die Prognose des MFS besser beurteilen zu können. Aktuell finden sich noch relevante Limitationen in Bezug auf das Verständnis klinischer Funktionalität der Kenntnisse über Korrelationen zwischen Genotyp und Phänotyp. Insbesondere hinsichtlich Empfehlungen zum richtigen Zeitpunkt elektiver Operationen, der Häufigkeit einer bildgebenden Nachsorge, der Einschränkung der

körperlichen Aktivität sowie des Arzneimittelmanagements sind noch Fragen offen (Landis et al. 2017).

7. Zusammenfassung

Das Marfan-Syndrom ist eine durch eine autosomal-dominant vererbte Variante des *FBN1*-Gens entstehende Erkrankung des Bindegewebes. Das MFS betrifft vor allem das kardiovaskuläre und skeletale System sowie die Augen. Die Detektion von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen erweist sich als komplex, allerdings wurden bereits einige Korrelationen gefunden. Obwohl der Genotyp mitentscheidend für die Prognose zu sein scheint, ist die Datenlage bei Kindern noch rar. Diese Untersuchung sollte die bereits bekannten Genotyp-Phänotyp-Korrelationen verifizieren, neue Korrelationen finden und die Relevanz für die Prognose einordnen. Bei der retrospektiven Untersuchung von 131 pädiatrischen Patienten in Gruppen nach Variantentypen und Lokalisation aufgeteilt und Häufigkeit sowie Alter beim Auftreten der Symptome der Ghent-Nosologie und RGC analysiert. Es zeigen sich mehr kardiovaskuläre Pathologien wie SV-Dilatationen, häufiger skeletale Manifestationen sowie weniger okuläre Phänotypen des MFS bei Patienten mit einer PTC-Variante. Spleißstellen-Varianten führen ebenfalls häufiger zu SV-Dilatationen. Missense- und Inframe-Varianten waren mit weniger skelettalen und kardiovaskulären Manifestationen assoziiert. Cysteinrest-betreffende Missense-Varianten führen häufiger zu einer Ectopia lentis. Diese Untergruppe war auch schwerer von kardiovaskulären und skelettalen Symptomen betroffen als die nicht-Cystein-betreffenden Varianten. Bei der Aufteilung nach Lokalisationen zeigte sich ein Cluster für Linsenluxationen in den Exons 11–23. Varianten in den Exons 24–32 sind mit dem neonatalen MFS assoziiert und insgesamt von schwereren Verläufen durch häufigere kardiovaskuläre Pathologien betroffen.

Die Kenntnis von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen kann die Versorgung und Einschätzung der Prognose verbessern. Patienten mit Cystein-Substitution, PTC- und Spleißstellen-Varianten sowie bei Varianten in den Exons 46–58 sollen bei kardialen Pathologien frühzeitig medikamentös therapiert werden. Trägern von PTC- und Spleißstellen-Varianten kann eine frühzeitige orthopädische Vorstellung empfohlen werden. Patienten mit Varianten in den Exons 1–23 sind besonders für Linsenluxationen gefährdet und sollten früh bei einem Augenarzt angebunden werden. Bei Vorliegen einer Variante in den Exons 24–32 besteht ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Manifestationen mit schwerem Verlauf und sollten früh bei spezialisierten Kardiologen angebunden werden und niederschwellig eine medikamentöse Therapie erhalten (Stark et al. 2020).

Neben den Genotypen gibt es noch weitere Einflüsse und epigenetische Faktoren, die zu der Variabilität der Phänotypen des MFS beitragen. Weitere Studien mit größeren Stichproben könnten die Kenntnis der genauen molekularen Mechanismen für ein besseres Verständnis der Pathophysiologie sorgen und damit möglicherweise auch bessere Prognosen ermöglichen.

Summary

Marfan syndrome is a systemic disorder of connective tissue caused by an autosomal dominant variant of the *FBN1* gene. MFS primarily affects the cardiovascular and skeletal systems, as well as the eyes. The detection of genotype-phenotype correlations proves to be complex; however, some correlations have already been found. Although genotype seems to be co-deciding for prognosis, data in children are still scarce. This study aimed to verify the already known genotype-phenotype correlations, find new correlations, and rank the relevance for prognosis. In the retrospective study of 131 paediatric patients were divided into groups according to variant types and localisation and analyzed for frequency and age at onset of Ghent nosology and RGC symptoms. More cardiovascular pathologies, such as SV dilatations, more frequent skeletal manifestations, and fewer ocular phenotypes of MFS are seen in patients with PTC variants. Splice site variants are also more likely to result in SV dilatations. Missense and inframe variants were associated with fewer skeletal and cardiovascular manifestations. Cysteine residue-associated missense variants more often lead to ectopia lentis. This subgroup was also more severely affected by cardiovascular and skeletal symptoms than the non-cysteine-affecting variants. When divided by location, a cluster for lens dislocations was seen in exons 11–23, with variants in exons 24–32 associated with neonatal MFS and affected overall by more severe courses due to more frequent cardiovascular pathologies.

Knowledge of genotype-phenotype correlations may improve care and the assessment of prognosis. Patients with cysteine substitutions, PTC and splice site variants, and variants in exons 46–58 should receive early drug therapy for cardiac pathologies. Carriers of PTC and splice site variants may be recommended for early orthopedic presentation. Patients with variants in exons 1–23 are particularly at risk for lens dislocation and should be tethered to an ophthalmologist early. Patients with variants in exons 24–32 are at high risk for cardiovascular manifestations with a severe course and should be seen early by specialized cardiologists and receive low-threshold drug therapy (Stark et al. 2020).

In addition to genotypes, there are other influences and epigenetic factors that contribute to the variability in MFS phenotypes. Further studies with larger samples could provide knowledge of the exact molecular mechanisms for a better understanding of the pathophysiology, potentially leading to a better prognosis.

8. Abkürzungsverzeichnis

AI	Aortenklappeninsuffizienz
AS/KL $\geq 1,05$	Quotient aus Armspanne und Körperlänge $\geq 1,05$
cb EGF-like	calcium binding epidermal growth factor-like
CCS	congenital contractural arachnodactyly
CI	95 %-Konfidenzintervall (confidence interval)
Cys	Cystein
Cys-Missense	Cysteinrest-betreffende Missense-Variante
DMPs	differentially methylated peptides
D. u. H.-Z.	Daumen- und Handgelenkszeichen
ECM	extrazelluläre Matrix (extracellular matrix)
EDS	Ehlers-Danlos-Syndrom
EGF-like	epidermal growth factor-like
EL	Ectopia lentis, Linsenluxation
(T)EVAR	(thoracic) endovascular aortic repair
FA	Familienanamnese
LDS	Loeys-Dietz-Syndrom
LTBP	latent transforming growth factor- β -bindendes Protein
MASS	Mitralklappe, Aorta, Skelett, Haut (Skin)
MFS	Marfan-Syndrom
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MRT	Magnetresonanztomographie
MVP	Mitralklappenprolaps (mitral valve prolaps)
MVPS	Mitralklappenprolaps-Syndrom (mitral valve prolaps syndrome)
nMFS	neonatales Marfan-Syndrom
ns	nicht signifikant
PA	Pulmonalarterie
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
PTC	Stoppcodon (premature termination codon)
RGC	Revidierte Ghent Kriterien (Revised Ghent Criteria)
SGS	Shprintzen-Goldberg-Syndrom
SV	Sinus valsalvae
TAA(D)	thorakales Aortenaneurysma (und Dissektion)
TGF β P	transforming growth factor- β -bindendes Protein
TGFBR 1/2	transforming growth factor- β -Rezeptor 1/2
TGF β	transforming growth factor- β
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TVP	Trikuspidalklappenprolaps (tricuspidal valve prolaps)
VUS	Variante unklarer Signifikanz (variants of uncertain significance)

9. Literaturverzeichnis

Adams JN, Brooks M, Redpath TW, Smith FW, Dean J, Gray J, et al. Aortic distensibility and stiffness index measured by magnetic resonance imaging in patients with Marfan's syndrome. *Br Heart J.* März 1995;73(3):265–9.

Ades L. Guidelines for the Diagnosis and Management of Marfan Syndrome. *Heart, Lung and Circulation.* Februar 2007;16(1):28–30.

Adès LC, Holman KJ, Brett MS, Edwards MJ, Bennetts B. Ectopia lentis phenotypes and the *FBN1* gene: Ectopia Lentis and *FBN1* Mutations. *Am. J. Med. Genet.* 30. April 2004;126A(3):284–9.

Ahn NU, Sponseller PD, Ahn UM, Nallamshetty L, Kuszyk BS, Zinreich SJ. Dural Ectasia Is Associated With Back Pain in Marfan Syndrome: Spine. *J Neurosurg.* Juni 2000;25(12):1562–8.

Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM. Marfan Syndrome—Diagnosis and Management. *Current Problems in Cardiology.* Januar 2008;33(1):7–39.

van Andel MM, Groenink M, van den Berg MP, Timmermans J, Scholte AJHA, Mulder BJM, et al. Genome-wide methylation patterns in Marfan syndrome. *Clin Epigenetics.* 11. Dezember 2021;13(1):217.

van Andel MM, Indrakusuma R, Jalalzadeh H, Balm R, Timmermans J, Scholte AJ, et al. Long-term clinical outcomes of losartan in patients with Marfan syndrome: follow-up of the multicentre randomized controlled COMPARE trial. *European Heart Journal.* 14. November 2020;41(43):4181–7.

Arai Y, Umeyama K, Okazaki N, Nakano K, Nishino K, Nagashima H, et al. DNA methylation ambiguity in the Fibrillin-1 (*FBN1*) CpG island shore possibly involved in Marfan syndrome. *Sci Rep.* 24. März 2020;10(1):5287.

Arbustini E, Grasso M, Ansaldi S, Malattia C, Pilotto A, Porcu E, et al. Identification of sixty-two novel and twelve known *FBN1* mutations in eighty-one unrelated probands with Marfan syndrome and other fibrillinopathies. *Hum. Mutat.* November 2005;26(5):494–494.

Arnaud P, Milleron O, Hanna N, Ropers J, Ould Ouali N, Affoune A, et al. Clinical relevance of genotype-phenotype correlations beyond vascular events in a cohort study of 1500 Marfan syndrome patients with *FBN1* pathogenic variants. *Genet Med.* Juli 2021;23(7):1296–304.

Attanasio M, Pratelli E, Porciani MC, Evangelisti L, Torricelli E, Pellicanò G, et al. Dural ectasia and *FBN1* mutation screening of 40 patients with Marfan syndrome and related disorders: Role of dural ectasia for the diagnosis. *European Journal of Medical Genetics.* Juli 2013;56(7):356–60.

Aubart M, Gazal S, Arnaud P, Benarroch L, Gross M-S, Buratti J, et al. Association of modifiers and other genetic factors explain Marfan syndrome clinical variability. *Eur J Hum Genet.* Dezember 2018;26(12):1759–72.

Bachet J, Larrazet F, Goudot B, Dreyfus G, Folliguet T, Laborde F, et al. When should the aortic arch be replaced in Marfan patients? *Ann Thorac Surg.* Februar 2007;83(2):S774-779; discussion S785-790.

Bari A, Sadaqat N, Nawaz N, Bano I. Shprintzen-Goldberg Syndrome: A Rare Disorder. *J Coll Physicians Surg Pak.* 1. Juni 2019;29(06):S41–2.

Baudhuin LM, Kotzer KE, Lagerstedt SA. Increased frequency of *FBN1* truncating and splicing variants in Marfan syndrome patients with aortic events. *Genet Med.* März 2015a;17(3):177–87.

Baudhuin LM, Kotzer KE, Lagerstedt SA. Decreased frequency of FBN1 missense variants in Ghent criteria-positive Marfan syndrome and characterization of novel FBN1 variants. *J Hum Genet.* Mai 2015b;60(5):241–52.

Baumgartner C, Mátyás G, Steinmann B, Eberle M, Stein JI, Baumgartner D. A bioinformatics framework for genotype-phenotype correlation in humans with Marfan syndrome caused by FBN1 gene mutations. *J Biomed Inform.* April 2006;39(2):171–83.

Beals RK, Hecht F. Congenital contractural arachnodactyly. A heritable disorder of connective tissue. *J Bone Joint Surg Am.* Juli 1971;53(5):987–93.

Becerra-Muñoz VM, Gómez-Doblas JJ, Porrás-Martín C, Such-Martínez M, Crespo-Leiro MG, Barriales-Villa R, et al. The importance of genotype-phenotype correlation in the clinical management of Marfan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 22. Januar 2018;13(1):16.

Beighton P, Grahame R, Bird H. *Hypermobility of Joints* [Internet]. 2. Edition. Grahame R, Herausgeber. London: Springer London; 1989 [zitiert 8. November 2020].

Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax.* Juli 1968;23(4):338–9.

Beroukhi RS, Roosevelt G, Yetman AT. Comparison of the Pattern of Aortic Dilation in Children With the Marfan's Syndrome Versus Children With a Bicuspid Aortic Valve. *The American Journal of Cardiology.* Oktober 2006;98(8):1094–5.

Bhudia SK, Troughton R, Lam B-K, Rajeswaran J, Mills WR, Gillinov AM, et al. Mitral Valve Surgery in the Adult Marfan Syndrome Patient. *The Annals of Thoracic Surgery.* März 2006;81(3):843–8.

Biddinger A, Rocklin M, Coselli J, Milewicz DM. Familial thoracic aortic dilatations and dissections: A case control study. *Journal of Vascular Surgery.* März 1997;25(3):506–11.

Biery NJ, Eldadah ZA, Moore CS, Stetten G, Spencer F, Dietz HC. Revised Genomic Organization of FBN1 and Significance for Regulated Gene Expression. *Genomics.* Februar 1999;56(1):70–7.

Bitterman AD, Sponseller PD. Marfan Syndrome: A Clinical Update. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* September 2017;25(9):603–9.

Böker T, Vanem TT, Pripp AH, Rand-Hendriksen S, Paus B, Smith H-J, et al. Dural ectasia in Marfan syndrome and other hereditary connective tissue disorders: a 10-year follow-up study. *The Spine Journal.* August 2019;19(8):1412–21.

Booms P, Cisler J, Mathews KR, Godfrey M, Tiecke F, Kaufmann UC, et al. Novel exon skipping mutation in the fibrillin-1 gene: Two 'hot spots' for the neonatal Marfan syndrome: Neonatal Marfan syndrome. *Clinical Genetics.* Februar 1999;55(2):110–7.

Börger F. Über zwei Fälle von Arachnodaktylie. *Z. Kinder-Heilk.* Dezember 1914;12(2–3):161–84.

Botta L, Russo V, La Palombara C, Rosati M, Di Bartolomeo R, Fattori R. Stent graft repair of descending aortic dissection in patients with Marfan syndrome: an effective alternative to open reoperation? *J Thorac Cardiovasc Surg.* November 2009;138(5):1108–14.

Brochhausen C, Turial S, Müller FKP, Schmitt VH, Coerdts W, Wihlm J-M, et al. Pectus excavatum: history, hypotheses and treatment options. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* 1. Juni 2012;14(6):801–6.

Bunton TE, Biery NJ, Myers L, Gayraud B, Ramirez F, Dietz HC. Phenotypic Alteration of Vascular Smooth Muscle Cells Precedes Elastolysis in a Mouse Model of Marfan Syndrome. *Circulation Research*. 19. Januar 2001;88(1):37–43.

Cannavale A, Department of Radiology, NHS Greater Glasgow and Clyde, Glasgow, UK, Santoni M, Department of Radiological Sciences, “Sapienza” University of Rome, Rome, Italy, Fanelli F, Department of Radiological Sciences, “Sapienza” University of Rome, Rome, Italy, et al. Aortic Dissection: Novel Surgical Hybrid Procedures. *Interventional Cardiology Review*. 2017;12(01):56.

Carta L, Pereira L, Arteaga-Solis E, Lee-Arteaga SY, Lenart B, Starcher B, et al. Fibrillins 1 and 2 Perform Partially Overlapping Functions during Aortic Development. *J. Biol. Chem*. 24. März 2006;281(12):8016–23.

Cattaneo SM, Bethea BT, Alejo DE, Spevak PJ, Clauss SB, Dietz HC, et al. Surgery for aortic root aneurysm in children: a 21-year experience in 50 patients. *Ann Thorac Surg*. Januar 2004;77(1):168–76.

Chandra A, Ekwalla V, Child A, Charteris D. Prevalence of ectopia lentis and retinal detachment in Marfan syndrome. *Acta Ophthalmologica*. Februar 2014;92(1):e82–3.

Charbonneau NL, Carlson EJ, Tufa S, Sengle G, Manalo EC, Carlberg VM, et al. In vivo studies of mutant fibrillin-1 microfibrils. *J Biol Chem*. 6. August 2010;285(32):24943–55.

Chaudhry SS, Cain SA, Morgan A, Dallas SL, Shuttleworth CA, Kielty CM. Fibrillin-1 regulates the bioavailability of TGFbeta1. *J Cell Biol*. 29. Januar 2007;176(3):355–67.

Chen Y, Ma W-G, Li J-R, Zheng J, Li Q, Liu Y-M, et al. Can Frozen Elephant Trunk Cure Type I Dissection Confined to Thoracic Aorta in Marfan Syndrome? *Ann Thorac Surg*. April 2020;109(4):1174–82.

Chiu H-H, Wu M-H, Wang J-K, Lu C-W, Chiu S-N, Chen C-A, et al. Losartan Added to β -Blockade Therapy for Aortic Root Dilation in Marfan Syndrome: A Randomized, Open-Label Pilot Study. *Mayo Clinic Proceedings*. März 2013;88(3):271–6.

Cho JW, Choo SJ, Lee CH, Kim HJ, Kim JB, Jung SH, et al. A 10-year study of surgical results of descending aorta aneurysm repair following chronic aortic dissection. *J Vasc Surg*. Oktober 2020;72(4):1288–97.

Cistulli PA, Gotsopoulos H, Sullivan CE. Relationship between craniofacial abnormalities and sleep-disordered breathing in Marfan’s syndrome. *Chest*. November 2001;120(5):1455–60.

Cistulli PA, Sullivan CE. Sleep-disordered Breathing in Marfan’s Syndrome. *Am Rev Respir Dis*. März 1993;147(3):645–8.

Comeglio P, Evans AL, Brice G, Cooling RJ, Child AH. Identification of FBN1 gene mutations in patients with ectopia lentis and marfanoid habitus. *Br J Ophthalmol*. Dezember 2002;86(12):1359–62.

Comeglio P, Johnson P, Arno G, Brice G, Evans A, Aragon-Martin J, et al. The importance of mutation detection in Marfan syndrome and Marfan-related disorders: report of 193 FBN1 mutations. *Hum Mutat*. September 2007;28(9):928.

Corson GM, Chalberg SC, Dietz HC, Charbonneau NL, Sakai LY. Fibrillin Binds Calcium and Is Coded by cDNAs That Reveal a Multidomain Structure and Alternatively Spliced Exons at the 5’ End. *Genomics*. August 1993;17(2):476–84.

Corson GM, Charbonneau NL, Keene DR, Sakai LY. Differential expression of fibrillin-3 adds to microfibril variety in human and avian, but not rodent, connective tissues. *Genomics*. März 2004;83(3):461–72.

Coskun ZK, Turgut HB, Demirsoy S, Cansu A. The prevalence and effects of Pectus Excavatum and Pectus Carinatum on the respiratory function in children between 7-14 years old. *Indian J Pediatr*. September 2010;77(9):1017–9.

David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*. April 1992;103(4):617–21; discussion 622.

Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS, et al. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg*. Januar 2002;73(1):17–27; discussion 27-28.

De Backer J, Loeys B, Devos D, Dietz H, De Sutter J, De Paepe A. A critical analysis of minor cardiovascular criteria in the diagnostic evaluation of patients with Marfan syndrome. *Genet Med*. Juli 2006;8(7):401–8.

De Maio F, Fichera A, De Luna V, Mancini F, Caterini R. Orthopaedic Aspects of Marfan Syndrome: The Experience of a Referral Center for Diagnosis of Rare Diseases. *Adv Orthop*. 2016;2016:8275391.

De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am. J. Med. Genet*. 24. April 1996;62(4):417–26.

Dean JCS. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*. Juli 2007;15(7):724–33.

Demetracopoulos CA, Sponseller PD. Spinal Deformities in Marfan Syndrome. *Orthopedic Clinics of North America*. Oktober 2007;38(4):563–72.

Desmarais TJ, Keller MS. Pectus carinatum. *Current Opinion in Pediatrics*. Juni 2013;25(3):375–81.

Détaint D, Faivre L, Collod-Beroud G, Child AH, Loeys BL, Binquet C, et al. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. *Eur Heart J*. September 2010;31(18):2223–9.

Detaint D, Michelena HI, Nkomo VT, Vahanian A, Jondeau G, Sarano ME. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy. *Heart*. 15. Januar 2014;100(2):126–34.

Devereux RB. Inheritance of Mitral Valve Prolapse: Effect of Age and Sex on Gene Expression. *Ann Intern Med*. 1. Dezember 1982;97(6):826.

Dietz H. FBN1-Related Marfan Syndrome. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., Herausgeber. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.

Dietz HC, McIntosh I, Sakai LY, Corson GM, Chalberg SC, Pyeritz RE, et al. Four Novel FBN1 Mutations: Significance for Mutant Transcript Level and EGF-like Domain Calcium Binding in the Pathogenesis of Marfan Syndrome. *Genomics*. August 1993;17(2):468–75.

Dietz HC, Pyeritz RE, Hall BD, Cadle RG, Hamosh A, Schwartz J, et al. The Marfan syndrome locus: Confirmation of assignment to chromosome 15 and identification of tightly linked markers at 15q15-q21.3. *Genomics*. Februar 1991;9(2):355–61.

Edwards WS, Kerr AR. A safer technique for replacement of the entire ascending aorta and aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Juni 1970;59(6):837–9.

Engelfriet PM, Boersma E, Tijssen JGP, Bouma BJ, Mulder BJM. Beyond the root: dilatation of the distal aorta in Marfan's syndrome. *Heart.* September 2006;92(9):1238–43.

Erkula G, Jones KB, Sponseller PD, Dietz HC, Pyeritz RE. Growth and maturation in Marfan syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 22. April 2002;109(2):100–15.

Esfandiari H, Ansari S, Mohammad-Rabei H, Mets MB. Management Strategies of Ocular Abnormalities in Patients with Marfan Syndrome: Current Perspective. *J Ophthalmic Vis Res.* März 2019;14(1):71–7.

Faircloth DN, Tenholder MF, Whitlock WL, Downs RH. Pulmonary dysfunction secondary to mandibular retrognathia in Marfan's syndrome. *Chest.* Mai 1994;105(5):1610–3.

Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, Child A, Binquet C, Gautier E, et al. Effect of Mutation Type and Location on Clinical Outcome in 1,013 Proband with Marfan Syndrome or Related Phenotypes and FBN1 Mutations: An International Study. *The American Journal of Human Genetics.* September 2007;81(3):454–66.

Faivre L, Masurel-Paulet A, Collod-Bérout G, Callewaert BL, Child AH, Stheneur C, et al. Clinical and molecular study of 320 children with Marfan syndrome and related type I fibrillinopathies in a series of 1009 probands with pathogenic FBN1 mutations. *Pediatrics.* Januar 2009;123(1):391–8.

Fattori R, ANienaber C, Descovich B, Ambrosetto P, Reggiani LB, Pepe G, et al. Importance of dural ectasia in phenotypic assessment of Marfan's syndrome. *The Lancet.* September 1999;354(9182):910–3.

Flynn CD, Tian DH, Wilson-Smith A, David T, Matalanis G, Misfeld M, et al. Systematic review and meta-analysis of surgical outcomes in Marfan patients undergoing aortic root surgery by composite-valve graft or valve sparing root replacement. *Ann Cardiothorac Surg.* November 2017;6(6):570–81.

Franken R, den Hartog AW, Radonic T, Micha D, Maugeri A, van Dijk FS, et al. Beneficial Outcome of Losartan Therapy Depends on Type of *FBN1* Mutation in Marfan Syndrome. *Circ Cardiovasc Genet.* April 2015;8(2):383–8.

Gao L, Mao Q, Wen D, Zhang L, Zhou X, Hui R. The effect of beta-blocker therapy on progressive aortic dilatation in children and adolescents with Marfan's syndrome: a meta-analysis. *Acta Paediatr.* September 2011;100(9):e101-105.

Gao L, Tian T, Zhou X, Fan L, Wang R, Wu H. Detection of ten novel FBN1 mutations in Chinese patients with typical or incomplete Marfan syndrome and an overview of the genotype-phenotype correlations. *Int J Cardiol.* 15. Oktober 2019;293:186–91.

Geva T, Hegesh J, Frand M. The clinical course and echocardiographic features of Marfan's syndrome in childhood. *Am J Dis Child.* November 1987;141(11):1179–82.

Giampietro PF, Raggio C, Davis JG. Marfan syndrome: orthopedic and genetic review: Current Opinion in Pediatrics. Februar 2002;14(1):35–41.

Gigante A, Chillemi C, Greco F. Changes of elastic fibers in musculoskeletal tissues of Marfan syndrome: a possible mechanism of joint laxity and skeletal overgrowth. *J Pediatr Orthop.* Juni 1999;19(3):283–8.

Glesby MJ. Association of Mitral Valve Prolapse and Systemic Abnormalities of Connective Tissue: A Phenotypic Continuum. *JAMA.* 28. Juli 1989;262(4):523.

- Gott VL. Antoine Marfan and his syndrome: one hundred years later. *Md Med J*. November 1998;47(5):247–52.
- Gott VL, Greene PS, Alejo DE, Cameron DE, Naftel DC, Miller DC, et al. Replacement of the Aortic Root in Patients with Marfan's Syndrome. *N Engl J Med*. 29. April 1999;340(17):1307–13.
- Greally MT, Carey JC, Milewicz DM, Hudgins L, Goldberg RB, Shprintzen RJ, et al. Shprintzen-Goldberg syndrome: a clinical analysis. *Am J Med Genet*. 19. März 1998;76(3):202–12.
- Guo D, Hasham S, Kuang S-Q, Vaughan CJ, Boerwinkle E, Chen H, et al. Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections: Genetic Heterogeneity With a Major Locus Mapping to 5q13-14. *Circulation*. 22. Mai 2001;103(20):2461–8.
- Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, et al. Losartan, an AT1 Antagonist, Prevents Aortic Aneurysm in a Mouse Model of Marfan Syndrome. *Science*. 7. April 2006;312(5770):117–21.
- Habermann CR, Weiss F, Schoder V, Cramer MC, Kemper J, Wittkugel O, et al. MR Evaluation of Dural Ectasia in Marfan Syndrome: Reassessment of the Established Criteria in Children, Adolescents, and Young Adults. *Radiology*. Februar 2005;234(2):535–41.
- Haine E, Salles J-P, Khau Van Kien P, Conte-Auriol F, Gennero I, Plancke A, et al. Muscle and Bone Impairment in Children With Marfan Syndrome: Correlation With Age and FBN1 Genotype. *J Bone Miner Res*. August 2015;30(8):1369–76.
- Hall JR, Pyeritz RE, Dudgeon DL, Haller JA. Pneumothorax in the Marfan Syndrome: Prevalence and Therapy. *The Annals of Thoracic Surgery*. Juni 1984;37(6):500–4.
- Handford PA, Mayhew M, Baron M, Winship PR, Campbell ID, Brownlee GG. Key residues involved in calcium-binding motifs in EGF-like domains. *Nature*. Mai 1991;351(6322):164–7.
- Hascoet S, Edouard T, Plaisancie J, Arnoult F, Milleron O, Stheneur C, et al. Incidence of cardiovascular events and risk markers in a prospective study of children diagnosed with Marfan syndrome. *Arch Cardiovasc Dis*. Januar 2020;113(1):40–9.
- Hebra A, Calder BW, Leshner A. Minimally invasive repair of pectus excavatum. *J Vis Surg*. 2016;2:73.
- Hecht F, Beals RK. „New“ syndrome of congenital contractural arachnodactyly originally described by Marfan in 1896. *Pediatrics*. April 1972;49(4):574–9.
- Heide H ter, Schrandter- Stumpel CTRM, Pals G, Delhaas T. Neonatal Marfan syndrome: clinical report and review of the literature: *Clinical Dysmorphology*. April 2005;14(2):81–4.
- Heldin C-H, Moustakas A. Signaling Receptors for TGF- β Family Members. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. August 2016;8(8):a022053.
- Huggon IC, Burke JP, Talbot JF. Contractural arachnodactyly with mitral regurgitation and iridodonesis. *Arch Dis Child*. März 1990;65(3):317–9.
- Ince H, Rehders TC, Petzsch M, Kische S, Nienaber CA. Stent-grafts in patients with marfan syndrome. *J Endovasc Ther*. Februar 2005;12(1):82–8.
- Isogai Z, Ono RN, Ushiro S, Keene DR, Chen Y, Mazzieri R, et al. Latent Transforming Growth Factor β -binding Protein 1 Interacts with Fibrillin and Is a Microfibril-associated Protein. *Journal of Biological Chemistry*. Januar 2003;278(4):2750–7.

Jaroszewski D, Notrica D, McMahon L, Steidley DE, Deschamps C. Current Management of Pectus Excavatum: A Review and Update of Therapy and Treatment Recommendations. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 1. März 2010;23(2):230–9.

Jones KB, Myers L, Judge DP, Kirby PA, Dietz HC, Sponseller PD. Toward an Understanding of Dural Ectasia: A Light Microscopy Study in a Murine Model of Marfan Syndrome. *Spine*. Februar 2005;30(3):291–3.

Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet*. 3. Dezember 2005;366(9501):1965–76.

Kainulainen K, Karttunen L, Puhakka L, Sakai L, Peltonen L. Mutations in the fibrillin gene responsible for dominant ectopia lentis and neonatal Marfan syndrome. *Nat Genet*. Januar 1994;6(1):64–9.

Kakko S, Räisänen T, Tamminen M, Airaksinen J, Groundstroem K, Juvonen T, et al. Candidate locus analysis of familial ascending aortic aneurysms and dissections confirms the linkage to the chromosome 5q13-14 in Finnish families. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Juli 2003;126(1):106–13.

Keane MG, Pyeritz RE. Medical Management of Marfan Syndrome. *Circulation*. 27. Mai 2008;117(21):2802–13.

Knirsch W, Kurtz C, Häffner N, Binz G, Heim P, Winkler P, et al. Dural ectasia in children with Marfan syndrome: a prospective, multicenter, patient-control study. *Am. J. Med. Genet. A*. 1. April 2006;140(7):775–81.

von Kodolitsch Y, Demolder A, Girdauskas E, Kaemmerer H, Kornhuber K, Muino Mosquera L, et al. Features of Marfan syndrome not listed in the Ghent nosology - the dark side of the disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. Dezember 2019;17(12):883–915.

von Kodolitsch Y, Robinson PN. Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. *Heart*. Juni 2007;93(6):755–60.

Kohns DJ. Interventional Spine Considerations for Dural Ectasia in a Patient With Marfan Syndrome. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. Januar 2018;97(1):e6–8.

Kono AK, Higashi M, Morisaki H, Morisaki T, Naito H, Sugimura K. Prevalence of Dural Ectasia in Loeys-Dietz Syndrome: Comparison with Marfan Syndrome and Normal Controls. *Dermaut B, Herausgeber. PLoS ONE*. 25. September 2013;8(9):e75264.

Kouchoukos NT, Dougenis D. Surgery of the Thoracic Aorta. *N Engl J Med*. 26. Juni 1997;336(26):1876–89.

Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N. Engl. J. Med*. 27. November 2014;371(22):2061–71.

Landis BJ, Veldtman GR, Ware SM. Genotype–phenotype correlations in Marfan syndrome. *Heart*. November 2017;103(22):1750–2.

Latasiewicz M, Fontecilla C, Millá E, Sánchez A. Marfan syndrome: ocular findings and novel mutations-in pursuit of genotype-phenotype associations. *Can J Ophthalmol*. April 2016;51(2):113–8.

Lazarevic AM, Nakatani S, Okita Y, Marinkovic J, Takeda Y, Hirooka K, et al. Determinants of rapid progression of aortic root dilatation and complications in Marfan syndrome. *International Journal of Cardiology*. Januar 2006;106(2):177–82.

- Le Tourneau T, Mérot J, Rimbert A, Le Scouarnec S, Probst V, Le Marec H, et al. Genetics of syndromic and non-syndromic mitral valve prolapse. *Heart*. Juni 2018;104(12):978–84.
- Lee B, Godfrey M, Vitale E, Hori H, Mattei M-G, Sarfarazi M, et al. Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes. *Nature*. Juli 1991;352(6333):330–4.
- Levine RA, Stathogiannis E, Newell JB, Harrigan P, Weyman AE. Reconsideration of echocardiographic standards for mitral valve prolapse: lack of association between leaflet displacement isolated to the apical four chamber view and independent echocardiographic evidence of abnormality. *J Am Coll Cardiol*. Mai 1988;11(5):1010–9.
- Liberfarb RM, Goldblatt A, Opitz JM, Reynolds JF. Prevalence of mitral-valve prolapse in the Stickler syndrome. *Am. J. Med. Genet*. Juli 1986;24(3):387–92.
- Lind J, Wallenburg HCS. The Marfan syndrome and pregnancy: a retrospective study in a Dutch population. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. September 2001;98(1):28–35.
- Lindsey JM, Michelson JD, MacWilliams BA, Sponseller PD, Miller NH. The foot in Marfan syndrome: clinical findings and weight-distribution patterns. *J Pediatr Orthop*. Dezember 1998;18(6):755–9.
- Loeys B. Genotype and Phenotype Analysis of 171 Patients Referred for Molecular Study of the Fibrillin-1 Gene FBN1 Because of Suspected Marfan Syndrome. *Archives of Internal Medicine*. 12. November 2001;161(20):2447–54.
- Loeys B. The search for genotype/phenotype correlation in Marfan syndrome: to be or not to be? *Eur Heart J*. 14. November 2016;37(43):3291–3.
- Loeys B, De Backer J, Van Acker P, Wettinck K, Pals G, Nuytinck L, et al. Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome. *Hum Mutat*. August 2004;24(2):140–6.
- Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet*. März 2005;37(3):275–81.
- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 1. Juli 2010;47(7):476–85.
- Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, et al. Aneurysm Syndromes Caused by Mutations in the TGF- β Receptor. *N Engl J Med*. 24. August 2006;355(8):788–98.
- Lonnqvist L, Child A, Kainulainen K, Davidson R, Puhakka L, Peltonen L. A Novel Mutation of the Fibrillin Gene Causing Ectopia Lentis. *Genomics*. Februar 1994;19(3):573–6.
- Magenis RE, Maslen CL, Smith L, Allen L, Sakai LY. Localization of the fibrillin (FBN) gene to chromosome 15, band q21.1. *Genomics*. Oktober 1991;11(2):346–51.
- Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am. J. Med. Genet*. März 2017;175(1):8–26.
- Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, Bayés de Luna A, Corrado D, Crosson JE, et al. Recommendations for Physical Activity and Recreational Sports Participation for Young Patients With Genetic Cardiovascular Diseases. *Circulation*. 8. Juni 2004;109(22):2807–16.

- Maslen CL, Glanville RW. The Molecular Basis of Marfan Syndrome. DNA and Cell Biology. September 1993;12(7):561–72.
- Maumenee IH. The eye in the Marfan syndrome. Trans Am Ophthalmol Soc. 1981;79:684–733.
- Milewicz DM, Braverman AC, De Backer J, Morris SA, Boileau C, Maumenee IH, et al. Marfan syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2. September 2021;7(1):64.
- Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. Treatment of Aortic Disease in Patients With Marfan Syndrome. Circulation [Internet]. 22. März 2005 [zitiert 27. Mai 2021];111(11).
- Milewicz DM, Grossfield J, Cao SN, Kielty C, Covitz W, Jewett T. A mutation in FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan syndrome. J. Clin. Invest. 1. Mai 1995;95(5):2373–8.
- Milewicz DM, Pyeritz RE, Crawford ES, Byers PH. Marfan syndrome: defective synthesis, secretion, and extracellular matrix formation of fibrillin by cultured dermal fibroblasts. J. Clin. Invest. Januar 1992;89(1):79–86.
- Miyamoto Y. Elephant trunk technique for hybrid aortic arch repair. Gen Thorac Cardiovasc Surg. März 2014;62(3):135–41.
- Mueller GC, Stark V, Steiner K, Weil J, von Kodolitsch Y, Mir TS. The Kid-Short Marfan Score (Kid-SMS) - an easy executable risk score for suspected paediatric patients with Marfan syndrome. Acta Paediatr. Februar 2013;102(2):e84–9.
- Mueller GC, Stierle L, Stark V, Steiner K, von Kodolitsch Y, Weil J, et al. Retrospective analysis of the effect of angiotensin II receptor blocker versus β -blocker on aortic root growth in paediatric patients with Marfan syndrome. Heart. 1. Februar 2014;100(3):214–8.
- Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA. Life Expectancy and Causes of Death in the Marfan Syndrome. N Engl J Med. 13. April 1972;286(15):804–8.
- Naber CK, Al-Nawas B, Baumgartner H, Becker H-J, Block M, Erbel R, et al. Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. Kardiologe. Dezember 2007;1(4):243–50.
- Nelson AM, Walega DR, McCarthy RJ. The Incidence and Severity of Physical Pain Symptoms in Marfan Syndrome: A Survey of 993 Patients. The Clinical Journal of Pain. Dezember 2015;31(12):1080–6.
- Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, et al. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. Nat Genet. März 2003;33(3):407–11.
- Ng CM, Cheng A, Myers LA, Martinez-Murillo F, Jie C, Bedja D, et al. TGF-beta-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. J Clin Invest. Dezember 2004;114(11):1586–92.
- Nicod P, Bloor C, Godfrey M, Hollister D, Pyeritz RE, Dittrich H, et al. Familial aortic dissecting aneurysm. Journal of the American College of Cardiology. März 1989;13(4):811–9.
- Nuss D, Kelly RE, Croitoru DP, Katz ME. A 10-year review of a minimally invasive technique for the correction of pectus excavatum. J Pediatr Surg. April 1998;33(4):545–52.
- de Oliveira NC, David TE, Ivanov J, Armstrong S, Eriksson MJ, Rakowski H, et al. Results of surgery for aortic root aneurysm in patients with Marfan syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg. April 2003;125(4):789–96.

Oosterhof T, Groenink M, Hulsmans F-J, Mulder BJM, van der Wall EE, Smit R, et al. Quantitative Assessment of Dural Ectasia as a Marker for Marfan Syndrome. *Radiology*. August 2001;220(2):514–8.

Palz M, Tietze F, Booms P, Göldner B, Rosenberg T, Fuchs J, et al. Clustering of mutations associated with mild Marfan-like phenotypes in the 3' region of FBN1 suggests a potential genotype-phenotype correlation. *Am J Med Genet*. 20. März 2000;91(3):212–21.

Parida SK, Kriss VM, Hall BD. Hiatus/paraesophageal hernias in neonatal Marfan syndrome. *Am. J. Med. Genet*. 17. Oktober 1997;72(2):156–8.

Park ES, Putnam EA, Chitayat D, Child A, Milewicz DM. Clustering of FBN2 mutations in patients with congenital contractural arachnodactyly indicates an important role of the domains encoded by exons 24 through 34 during human development. *Am J Med Genet*. 24. Juli 1998;78(4):350–5.

Pees C, Laccone F, Hagl M, DeBrauwere V, Moser E, Michel-Behnke I. Usefulness of Losartan on the Size of the Ascending Aorta in an Unselected Cohort of Children, Adolescents, and Young Adults With Marfan Syndrome. *The American Journal of Cardiology*. November 2013;112(9):1477–83.

Pees C, Michel-Behnke I, Hagl M, Laccone F. Detection of 15 novel mutations in 52 children from 40 families with the Marfan or Loeys-Dietz syndrome and phenotype-genotype correlations: Marfan or Loeys-Dietz syndrome and phenotype-genotype correlations. *Clin Genet*. Dezember 2014;86(6):552–7.

Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and Genetic Features of Ehlers–Danlos Syndrome Type IV, the Vascular Type. *N Engl J Med*. 9. März 2000;342(10):673–80.

Pereira L, Lee SY, Gayraud B, Andrikopoulos K, Shapiro SD, Bunton T, et al. Pathogenetic sequence for aneurysm revealed in mice underexpressing fibrillin-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 30. März 1999;96(7):3819–23.

Peters K, Apse K, Blackford A, McHugh B, Michalic D, Biesecker B. Living with Marfan syndrome: coping with stigma. *Clin Genet*. Juli 2005;68(1):6–14.

Petterson MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. 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*. August 2008;21(8):922–34.

Pyeritz RE. The Marfan syndrome in childhood: features, natural history and differential diagnosis. *Progress in Pediatric Cardiology*. Juni 1996;5(3):151–7.

Pyeritz RE. The Marfan Syndrome. *Annu. Rev. Med*. Februar 2000;51(1):481–510.

Pyeritz RE. Marfan syndrome: 30 years of research equals 30 years of additional life expectancy. *Heart*. 25. November 2008;95(3):173–5.

Pyeritz RE. Marfan Syndrome and Related Disorders. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics* [Internet]. Elsevier; 2013 [zitiert 9. September 2020]. S. 1–52.

Pyeritz RE, Fishman EK, Bernhardt BA, Siegelman SS. Dural ectasia is a common feature of the Marfan syndrome. *Am. J. Hum. Genet*. November 1988;43(5):726–32.

Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan Syndrome: Diagnosis and Management. *N Engl J Med*. 5. April 1979;300(14):772–7.

Pyeritz RE, Wappel MA. Mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. *The American Journal of Medicine*. Mai 1983;74(5):797–807.

Raghunath M, Nienaber CA, von Kodolitsch Y. 100 Jahre Marfan-Syndrom -eine Bestandsaufnahme. *Dt Ärztebl* 1997; 94: A-821-830 [Internet]. 1997 [zitiert 25. August 2020];[Heft 13].

Ramachandra CJA, Mehta A, Guo KWQ, Wong P, Tan JL, Shim W. Molecular pathogenesis of Marfan syndrome. *International Journal of Cardiology*. Mai 2015;187:585–91.

Ramirez F, Pereira L, Zhang H, Lee B. The fibrillin-Marfan syndrome connection. *Bioessays*. September 1993;15(9):589–94.

Rand-Hendriksen S, Lundby R, Tjeldhorn L, Andersen K, Offstad J, Semb SO, et al. Prevalence data on all Ghent features in a cross-sectional study of 87 adults with proven Marfan syndrome. *Eur J Hum Genet*. Oktober 2009;17(10):1222–30.

Rand-Hendriksen S, Tjeldhorn L, Lundby R, Semb SO, Offstad J, Andersen K, et al. Search for correlations between FBN1 genotype and complete Ghent phenotype in 44 unrelated Norwegian patients with Marfan syndrome. *Am. J. Med. Genet*. 1. September 2007;143A(17):1968–77.

Rao SS, Venuti KD, Dietz HC, Sponseller PD. Quantifying Health Status and Function in Marfan Syndrome. *J Surg Orthop Adv*. 2016;25(1):34–40.

Reinhardt DP, Gambée JE, Ono RN, Bächinger HP, Sakai LY. Initial Steps in Assembly of Microfibrils: FORMATION OF DISULFIDE-CROSS-LINKED MULTIMERS CONTAINING FIBRILLIN-1. *J. Biol. Chem*. 21. Januar 2000;275(3):2205–10.

Reinhardt DP, Keene DR, Corson GM, Pöschl E, Bächinger HP, Gambée JE, et al. Fibrillin-1: organization in microfibrils and structural properties. *J. Mol. Biol*. 26. April 1996;258(1):104–16.

Robin NH, Moran RT, Ala-Kokko L. Stickler Syndrome. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., Herausgeber. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [zitiert 14. Dezember 2022].

Robinson PN, Arteaga-Solis E, Baldock C, Collod-Beroud G, Booms P, De Paepe A, et al. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *Journal of Medical Genetics*. 29. März 2006;43(10):769–87.

Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*. 1. September 1989a;64(8):507–12.

Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, Spitzer MC. Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary mitral valve prolapse and Marfan syndrome. *The American Journal of Cardiology*. Februar 1989b;63(5):317–21.

Rommel K, Karck M, Haverich A, von Kodolitsch Y, Rybczynski M, Müller G, et al. Identification of 29 novel and nine recurrent fibrillin-1 (FBN1) mutations and genotype-phenotype correlations in 76 patients with Marfan syndrome. *Hum. Mutat*. Dezember 2005;26(6):529–39.

Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *Journal of Cell Biology*. 1. Dezember 1986;103(6):2499–509.

Sakai LY, Keene DR, Renard M, De Backer J. FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene*. 10. Oktober 2016;591(1):279–91.

Schoenhoff FS, Kadner A, Czerny M, Jungi S, Meszaros K, Schmidli J, et al. Should aortic arch replacement be performed during initial surgery for aortic root aneurysm in patients with Marfan syndrome? *Eur J Cardiothorac Surg*. August 2013;44(2):346–51; discussion 351.

Schrijver I, Liu W, Brenn T, Furthmayr H, Francke U. Cysteine substitutions in epidermal growth factor-like domains of fibrillin-1: distinct effects on biochemical and clinical phenotypes. *Am J Hum Genet*. Oktober 1999;65(4):1007–20.

Schrijver I, Liu W, Odom R, Brenn T, Oefner P, Furthmayr H, et al. Premature termination mutations in FBN1: distinct effects on differential allelic expression and on protein and clinical phenotypes. *Am J Hum Genet*. August 2002;71(2):223–37.

Seo GH, Kim Y-M, Kang E, Kim G-H, Seo E-J, Lee BH, et al. The phenotypic heterogeneity of patients with Marfan-related disorders and their variant spectrums. *Medicine (Baltimore)*. Mai 2018;97(20):e10767.

Shirley E, Sponseller PD. Marfan Syndrome. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. September 2009;(Volume 17-Issue 9):p 572-581.

Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 12. Mai 1994;330(19):1335–41.

Shprintzen RJ, Goldberg RB. A recurrent pattern syndrome of craniosynostosis associated with arachnodactyly and abdominal hernias. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1982;2(1):65–74.

Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ, et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *The American Journal of Cardiology*. Januar 1995;75(2):157–60.

Sisk HE, Zahka KG, Pyeritz RE. The marfan syndrome in early childhood: Analysis of 15 patients diagnosed at less than 4 years of age. *The American Journal of Cardiology*. August 1983;52(3):353–8.

Solé-Ribalta A, Rodríguez-Fanjul X, Carretero-Bellon JM, Pascual-Sala C, Martorell-Sampol L, Bobillo-Pérez S, et al. Neonatal Marfan Syndrome: A Rare, Severe, and Life-Threatening Genetic Disease. *The Journal of Pediatrics*. August 2019;211:221-221.e2.

Sood S, Eldadah ZA, Krause WL, McIntosh I, Dietz HC. Mutation in fibrillin-1 and the Marfanoid-craniosynostosis (Shprintzen-Goldberg) syndrome. *Nat Genet*. Februar 1996;12(2):209–11.

Sponseller PD. Protrusio Acetabuli in Marfan Syndrome: Age-Related Prevalence and Associated Hip Function. *J Bone Joint Surg Am*. 1. März 2006;88(3):486.

Sponseller PD, Bhimani M, Solacoff D, Dormans JP. Results of Brace Treatment of Scoliosis in Marfan Syndrome: *Spine*. September 2000;25(18):2350–4.

Sponseller PD, Hobbs W, Riley LH, Pyeritz RE. The thoracolumbar spine in Marfan syndrome.: *The Journal of Bone & Joint Surgery*. Juni 1995;77(6):867–76.

Stark VC. Von der Anwendung der revidierten Ghent Nosologie zur Entwicklung eines neuen Score in der klinischen Diagnostik des Marfan-Syndrom bei pädiatrischen Patienten. [Hamburg]: Universität Hamburg; 2012.

Stark VC, Arndt F, Harring G, von Kodolitsch Y, Kozlik-Feldmann R, Mueller GC, et al. Kid-Short Marfan Score (Kid-SMS) Is a Useful Diagnostic Tool for Stratifying the Pre-Test Probability of Marfan Syndrome in Childhood. *Diseases*. 12. März 2015;3(1):24–33.

- Stark VC, Hensen F, Kutsche K, Kortüm F, Olfe J, Wiegand P, et al. Genotype-Phenotype Correlation in Children: The Impact of FBN1 Variants on Pediatric Marfan Care. *Genes (Basel)*. 15. Juli 2020;11(7):E799.
- Stuart AG, Williams A. Marfan's syndrome and the heart. *Arch. Dis. Child*. April 2007;92(4):351–6.
- Thakur V, Rankin KN, Hartling L, Mackie AS. A systematic review of the pharmacological management of aortic root dilation in Marfan syndrome. *Cardiol Young*. August 2013;23(4):568–81.
- Tognato E, Perona A, Aronica A, Bertola A, Cimminelli L, De Vecchi S, et al. Neonatal Marfan Syndrome. *Am J Perinatol*. Juli 2019;36(S 02):S74–6.
- Vaughan CJ, Casey M, He J, Veugelers M, Henderson K, Guo D, et al. Identification of a Chromosome 11q23.2-q24 Locus for Familial Aortic Aneurysm Disease, a Genetically Heterogeneous Disorder. *Circulation*. 22. Mai 2001;103(20):2469–75.
- Velvin G, Bathen T, Rand-Hendriksen S, Geirdal AØ. Systematic review of chronic pain in persons with Marfan syndrome. *Clin Genet*. Juni 2016;89(6):647–58.
- Viljoen D. Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome). *J Med Genet*. August 1994;31(8):640–3.
- Wang W-J, Han P, Zheng J, Hu F-Y, Zhu Y, Xie J-S, et al. Exon 47 skipping of fibrillin-1 leads preferentially to cardiovascular defects in patients with thoracic aortic aneurysms and dissections. *J Mol Med*. Januar 2013;91(1):37–47.
- Wanga S, Silversides C, Dore A, de Waard V, Mulder B. Pregnancy and Thoracic Aortic Disease: Managing the Risks. *Can J Cardiol*. Januar 2016;32(1):78–85.
- Waterman AL, Feezor RJ, Lee WA, Hess PJ, Beaver TM, Martin TD, et al. Endovascular treatment of acute and chronic aortic pathology in patients with Marfan syndrome. *J Vasc Surg*. Mai 2012;55(5):1234–40; discussion 1240-1241.
- Williams A, Davies S, Stuart AG, Wilson DG, Fraser AG. Medical treatment of Marfan syndrome: a time for change. *Heart*. 4. Oktober 2007;94(4):414–21.
- Wozniak-Mielczarek L, Sabiniewicz R, Drezek-Nojowicz M, Nowak R, Gilis-Malinowska N, Mielczarek M, et al. Differences in Cardiovascular Manifestation of Marfan Syndrome Between Children and Adults. *Pediatr Cardiol*. Februar 2019;40(2):393–403.
- Xu S, Li L, Fu Y, Wang X, Sun H, Wang J, et al. Increased frequency of FBN1 frameshift and nonsense mutations in Marfan syndrome patients with aortic dissection. *Mol Genet Genomic Med*. Januar 2020;8(1):e1041.
- Yuan S-M, Jing H. Marfan's syndrome: an overview. *Sao Paulo Med. J*. Dezember 2010;128(6):360–6.
- Zeigler SM, Sloan B, Jones JA. Pathophysiology and Pathogenesis of Marfan Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1348:185–206.
- Zhang H, Hu W, Ramirez F. Developmental expression of fibrillin genes suggests heterogeneity of extracellular microfibrils. *The Journal of Cell Biology*. 15. Mai 1995;129(4):1165–76.

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Thomas Mir, der mich über den gesamten Zeitraum des Promotionsverfahren in jeder Hinsicht unterstützt hat und entscheidend zur Vollendung dieser Dissertation beigetragen hat. Ihm bin ich sehr dankbar, dass ich zu diesem interessanten Thema promovieren durfte. Außerdem bedanke ich mich herzlich für die Zeit, die ich in der Marfan-Sprechstunde verbringen durfte.

Zudem danke ich Frau Dr. med. Veronika Stark, für die Betreuung dieser Arbeit sowie der freundlichen Hilfe und unermüdlichen Unterstützung. Insbesondere der konstruktive Austausch und die regelmäßigen fachlichen Rückmeldungen zu meiner Arbeit waren eine große Hilfe für mich und haben mich stets positiv beeinflusst und ermutigt.

Des Weiteren gilt mein Dank all denjenigen, die im Rahmen der Marfan-Sprechstunde mitgewirkt haben. Hierbei danke ich insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Thomas Mir, Frau Dr. med. Veronika Stark und Herrn Dr. med. Jakob Olfe für die Durchführung der klinischen und kardiologischen Untersuchung. Außerdem danke ich den hilfsbereiten und unterstützenden medizinischen Fachangestellten in der kinderkardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und den Ärzten, die konsiliarisch zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben. Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Rainer Kozlik-Feldmann und Herrn Prof. Dr. med. Michael Hübler dafür, dass ich die Möglichkeit hatte, in der Klinik für Kinderherzmedizin und Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern des Universitären Herzzentrums zu promovieren.

Zudem möchte ich mich für die statistische Beratung durch Herrn Dr. Hans O. Pinnschmidt, wissenschaftlichem Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, sowie für die Unterstützung bei der Klassifizierung der Varianten und Hilfe bei humangenetischen Fragen bei Frau Prof. Dr. rer. nat. Kerstin Kutsche, stellvertretende Institutsdirektorin im Institut für Humangenetik, bedanken.

Zuletzt gilt mein Dank all jenen, die mich im alltäglichen Leben unterstützen und mein Umfeld so gestaltet haben, dass es mir möglich war, diese Dissertation zu schreiben. Ich danke insbesondere meiner Mutter und meiner restlichen Familie sowie Freunden für ihre Ruhe und Geduld sowie Inspirationen, Meinungen und Ermutigung. Vielen Dank speziell an Teresa Kleinz für das Korrekturlesen.

Nur dank Eurer bzw. Ihrer Unterstützung konnte meine Promotionsarbeit gelingen.

11. Lebenslauf

Flemming Hensen

geb. am 31.12.1996 in Husum

05.07.2016 Hochschulzugangsberechtigung – Hermann-Tast-Schule, Husum
10/2016 – 11/2022 Studium – Medizin, Universität Hamburg
02.11.2022 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
ab 02/2023 Berufstätigkeit als Arzt

Publikationen:

15.07.2020 Stark VC, Hensen F, Kutsche K, Kortüm F, Olfe J, Wiegand P, von Kodolitsch Y, Kozlik-Feldmann R, Müller GC, Mir TS. Genotype-Phenotype Correlation in Children: The Impact of *FBN1* Variants on Pediatric Marfan Care. *Genes (Basel)*. 2020 Jul 15;11(7):799.

20.02.2022 F. Hensen, V.C. Stark, D. Diaz-Gil, F. Kortüm, R. Kozlik-Feldmann, K. Kutsche, J. Olfe, T.S. Mir. Genotype–Phenotype Correlations in Pediatric Patients with a Heterozygous Pathogenic *FBN1* Variant. *Thorac Cardiovasc Surg* 2022; 70(S 02): S67-S103.

12. Eidesstattliche Versicherung

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: