

Universitäres Herzzentrum Hamburg  
Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie  
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Thomas Meinertz

# Das Spektrum von Syndromen und klinischen Manifestationen bei Personen mit Verdacht auf Marfan-Syndrom

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Alexander Bernhardt  
aus Hamburg

Hamburg, 2009

Angenommen von der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg am: 16.12.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Herr PD Dr. Y. von Kodolitsch

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Herr Prof. Dr. H. Reichenspurner, PhD

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: Herr PD Dr. T. Mir

# 1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis.....	3
2	Einleitung.....	5
3	Das Marfan-Syndrom.....	5
3.1	Geschichtlicher Überblick.....	5
3.2	Pathogenese.....	7
3.3	Genetik.....	8
3.4	Klinik und Therapie.....	10
3.4.1	Herz-Kreislaufsystem.....	10
3.4.2	Skelettsystem.....	19
3.4.3	Auge.....	23
3.4.4	Integument.....	25
3.4.5	Dura mater.....	25
3.4.6	Lunge.....	26
3.4.7	Hernien.....	26
3.5	Diagnose.....	27
3.5.1	Bildgebende Diagnostik.....	27
3.5.2	Die Marfan-Sprechstunde.....	27
3.5.3	Berlin-Nosologie.....	28
3.5.4	Ghent-Nosologie.....	30
3.5.5	Differentialdiagnosen.....	32
4	Hintergrund und Zielsetzung.....	35
5	Methoden.....	35
5.1	Design.....	35
5.2	Patientenauswahl.....	36
5.3	Kriterien für die Verdachtsdiagnose Marfan-Syndrom.....	37
5.4	Kriterien für die abschließende Diagnose.....	37
5.5	Klinische Kriterien des Marfan-Syndroms.....	39
5.6	Statistische Analyse.....	42
6	Ergebnisse.....	43

7	Diskussion.....	48
8	Schlussfolgerung.....	50
9	Literaturverzeichnis.....	51
10	Danksagung.....	65
11	Lebenslauf.....	66
12	Eidesstattliche Versicherung.....	69

## **2 Einleitung**

Das Marfan-Syndrom ist eine genetisch bedingte Bindegewebserkrankung, die autosomal-dominant vererbt wird. Der Gendefekt betrifft das Fibrillin-1-Gen, das auf Chromosom 15q21 liegt. Fibrillin ist Bestandteil von Mikrofibrillen, welche in mehreren Organsystemen vorkommen, wobei mehrere Organsysteme, unter anderem Herz, Augen, Skelettsystem, Lunge und Haut betroffen sein können. Gegenwärtig sind über 1000 verschiedene Mutationen in unterschiedlichen Exons bekannt. Die Ausprägung der einzelnen Manifestationen variiert stark, was die Diagnose erschweren kann. Die Diagnose wird primär klinisch gestellt. Eine Reihe von differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Bindegewebserkrankungen müssen ausgeschlossen werden. Unbehandelt ist der lebens einschränkende Faktor dieser Erkrankung meist die Beteiligung des Herz-Kreislaufsystems, wobei durch präventiven Klappen- und Gefäßersatz häufig dem akuten kardialen Notfall vorgebeugt werden kann. Um diese prophylaktischen Operationen elektiv durchführen zu können, muss zuvor die Diagnose des Marfan-Syndroms gestellt worden sein. Die Therapie ist symptomatisch, da es noch nicht möglich ist, auf die Fehlexpression der Gene Einfluss zu nehmen.

## **3 Das Marfan-Syndrom**

### **3.1 Geschichtlicher Überblick**

1896 wurde das Marfan-Syndrom zum ersten Mal von dem Pariser Pädiater Antonin Bernard Marfan beschrieben (Marfan, 1896). Er beobachtete bei einem fünfjährigen Mädchen abnorm lange und schmale Finger. Daraufhin wurde die Krankheit zunächst als Dolichostenomelie bezeichnet. 1938 berichtete Marfan über 150 weitere Fälle mit Dolichostenomelie. Er erkannte bereits auf Grund der vielfältigen Symptome, dass das Bindegewebe in unterschiedlicher Ausprägung betroffen sein müsse. Im Laufe der Zeit erhielt die Erkrankung von unterschiedlichen Autoren

verschiedene Namen: Arachnodaktylie, partieller Gigantismus und Chondrohypertrophie (Sailer et al., 1968). Seit den 50er Jahren hat sich für diesen Symptomenkomplex die Bezeichnung Marfan-Syndrom durchgesetzt, die Apert 1938 erstmals verwendete. Eine Beteiligung der Aorta wurde 1943 das erste Mal beschrieben (Baer et al., 1943; Etter, Glover, 1943). Das Ausmaß der Beteiligung des Herz- und Gefäßsystems wurde erstmals 1955 dokumentiert, außerdem wurde erkannt, dass der Erkrankung ein autosomaler Erbgang zu Grunde liegt (McKusick, 1955). Von einem Mitralklappenprolaps in diesem Zusammenhang berichtet Brown et al. 1975, von der Duraektasie 1988 Pyeritz et al. Von der Ectopia lentis wurde sogar schon im Jahre 1914 berichtet (Börger, 1914). Die Bedeutung der Veränderungen an der Aorta als entscheidenden lebensbegrenzenden Faktor beschrieb 1972 Murdoch (Murdoch et al., 1972). 1990 wurde erstmals die Lokalisation des defekten Gens auf dem Chromosom 15q vermutet (Kainulainen et al., 1990), was sich später bestätigte. Dietz et al. zeigte 1991, dass eine Mutation des *FBN1*-Gens, welches für das Glykoprotein Fibrillin-1 kodiert, für das klassische Marfan-Syndrom verantwortlich ist.



**Abb. 1:** 16-jähriger Junge mit einem Pectus excavatum

In Berlin wurden 1986 international geltende Kriterien in der Berlin-Nosologie formuliert, um die Diagnostik des Marfan-Syndroms zu standardisieren (Beighton et al., 1986). 1996 ersetzte die Ghent-Nosologie die Berlin-Nosologie (DePaepe et al., 1996). Mittlerweile ist die Lebenserwartung für Marfan-Patienten bei frühzeitiger Diagnosestellung und prophylaktischer Behandlung annähernd normal (Gott et al., 1999; Silvermann et al., 1995). Es wird vermutet, dass Prominente, wie Peter der Große, Abraham Lincoln, Niccolò Paganini, Talleyrand und Rachmaninow, vom Marfan-Syndrom betroffen waren (Pyeritz, 1994). Auch der englische Komponist John Tavener leidet an diesem Syndrom. Die amerikanische Volleyball-Olympiasiegerin Flo Hymann starb 1986 während eines Spiels an einer Aortenruptur.

### 3.2 Pathogenese

Das Marfan-Syndrom beruht auf einer Mutation im *FBN1*-Gen. Fibrillin, ein Glykoprotein, welches von Fibroblasten sezerniert wird, ist neben einigen anderen spezifischen Proteinen Hauptbestandteil der Mikrofibrillen.

Mikrofibrillen sind extrazelluläre Bestandteile von elastischen Fasern, die in Haut, Sehnen, Knorpel, Perichondrium, Periost, Muskeln, Nieren, Blutgefäßen, Pleura, Dura Mater und in den Zonulafasern der Linse vorkommen. Sie sind mitverantwortlich für die mechanischen Eigenschaften des elastischen Bindegewebes. In nicht-elastischem Bindegewebe, wie in den Zonulafasern der Linse, begünstigen sie eine feste Verankerung der umliegenden Strukturen. Im Gewebe eines Marfan-Patienten findet man qualitative und quantitative Veränderungen der Mikrofibrillen. Bei experimentellen Studien, in denen die Mikrofibrillenstruktur der Haut mittels Immunfluoreszenz dargestellt wird, zeigt sich eine verringerte Anfärbbarkeit der Mikrofibrillen in der Dermis. Am Übergang von Epidermis zu Dermis werden Diskontinuitäten in der Basalmembran sichtbar. Das Fasermaterial im Stratum papillare der Dermis scheint verringert und die Elastinbündel des Stratum reticulare der Dermis fluoreszieren nur unregelmäßig (Hollister et al., 1990).

Die Histopathologie der Aortenwand beim Marfan-Syndrom ist charakterisiert durch eine umfassende Fragmentation und Verlust der elastischen Anteile, begleitet von ungeordnetem Auftreten vaskulärer Muskelzellen (Becker, 1995). Zusätzlich beobachtet man Auftreibungen der elastischen und fibromuskulären Bestandteile durch zystenförmige Ansammlungen von Mucopolysacchariden. Diese Veränderungen in Abwesenheit einer akuten Entzündung werden unter der Diagnose einer mukoid-zystische Mediadegeneration zusammengefasst.

Auch in betroffenen Mitral- und Aortenklappen ist der Fibrillin-Gehalt verringert und die Mikrofibrillen degeneriert (Fleischer et al., 1997; Gott et al., 1996). Die Mitralklappe erscheint schlaff und geht mit einer Anuloektasie einher. Man findet pathologische Ansammlungen von Glykosaminoglykanen und Destruktionen von Faserschichten. Auch die Chordae tendineae sind nicht selten morphologisch verändert.

### 3.3 Genetik

Das Marfan-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die mit einer Prävalenz von ca. 4-6 pro 100 000 auftritt (Pyeritz, 1979).

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein betroffener Elternteil die für das Marfan-Syndrom verantwortliche Fibrillin-Mutation vererbt, beträgt 50%, unabhängig vom Geschlecht. Sind beide Elternteile liegt die Wahrscheinlichkeit, gesunde Kinder zu bekommen bei 25% und Kinder mit einem Marfan-Syndrom zu bekommen bei 75%. Bei 25% aller Marfan-Erkrankungen handelt es sich um Neumutationen (Maslen, Glanville, 1993). Zurzeit sind über 1000 verschiedene FBN1-Mutationen mit unterschiedlichen Phänotypen beschrieben (Matyas et al., 2002).

Hauptursache für den genetischen Defekt sind Mutationen im Gen für Fibrillin-1 (*FBN1*), welches auf Chromosom 15q21 lokalisiert ist (Dietz et al., 1991). Das mit 110 Kilobasen relativ große Fibrillin-1-Gen *FBN1* besteht aus 65 Exons. Fibrillin-1 (*FBN1*) ist ein 320 kDa großes Glykoprotein, das aus der Vorstufe Profibrillin-1 ge-



bildet wird. Die Aminosäuresequenz des *FBN1* besteht überwiegend aus repetitiven Motiven. Eines der Motive ist das epidermal growth factor (EGF)-like motif, welches 47mal im *FBN1* vorkommt. Diese EGF-Motive sind ungefähr 45 Aminosäurereste lang und besitzen sechs Cysteinreste, die untereinander drei charakteristische Disulfidbrücken bilden. 43 von den 47 EGF-Motiven tragen eine übereinstimmende Sequenz, um Kalzium zu binden und werden als kalziumbindende EGF (cbEGF)-Motive bezeichnet (Handford, 2000). Die am häufigsten beobachteten Mutationen betreffen diese cbEGF-Motive. Sie verursachen eine Veränderung der Cysteinreste oder induzieren den Einbau zusätzlicher Cysteinbausteine, so dass die kalziumbindenden Domänen strukturell beeinträchtigt werden. Kalzium kann schlechter an diese veränderten cbEGF-Motive gebunden werden. Vermutlich machen die gebundenen Kalziumionen Fibrillinmoleküle starrer und Mikrofibrillen stabiler: der Entzug von Kalzium führt zu einer Desintegration isolierter Mikrofibrillen. Es kommt zu einer Destabilisierung zwischen den cbEGF-Motiven und letztlich zu einer Schädigung der Struktur des *FBN1*. Vermutlich begünstigen einige *FBN1*-Mutationen auch den proteolytischen Abbau der Mikrofibrillen und führen so zu deren abnormer Morphologie und Funktion (Robinson, Booms, 2001). Das Protein enthält außerdem sieben Acht-Cystein-Motive, welche eine Homologie zu Motiven des TGF $\beta$ -binding proteins (TGF $\beta$ -BP) aufweisen und eine prolinreiche Region enthalten. Die Verbindung von *FBN1* und TGF $\beta$ -BP wurde durch die Identifizierung von Mutationen in *TGFBR2* bei Patienten mit Marfan-Syndrom (Mizuguchi et al., 2004) und in Studien mit Knock-out-Mäusen unterstrichen (Neptune et al., 2003). Der Zusammenhang von Genotyp zu Phänotyp wird diskutiert. Es gibt Hinweise, dass Mutationen in den Exons 24 – 32 mit schwerwiegenderen Phänotypen assoziiert sind, außerdem wird bei diesen Patienten die Diagnose einer Typ-I-Fibrillinopathie früher gestellt und die Wahrscheinlichkeit eine Ectopia lentis, eine Dilatation der Aorta ascendens, Veränderungen an der Mitralklappe und eine Skoliose zu entwickeln, ist signifikant erhöht. Damit verbunden ist auch eine reduzierte Lebenserwartung (Faivre et al., 2007).

### 3.4 Klinik und Therapie

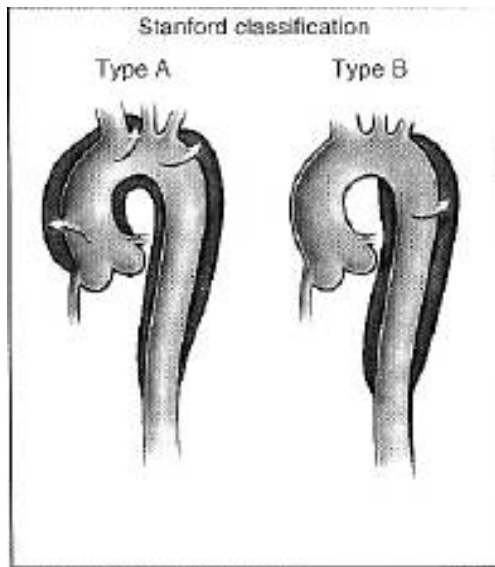
#### 3.4.1 Herz- und Gefäßsystem

Die kardiovaskulären Komplikationen sind die häufigsten Todesursachen beim Marfan-Syndrom (Murdoch et al., 1972; Silverman et al., 1995). Silverman stellt in 71%, Murdoch in 93% der Todesfälle von Marfan-Patienten kardiovaskuläre Ursachen fest.

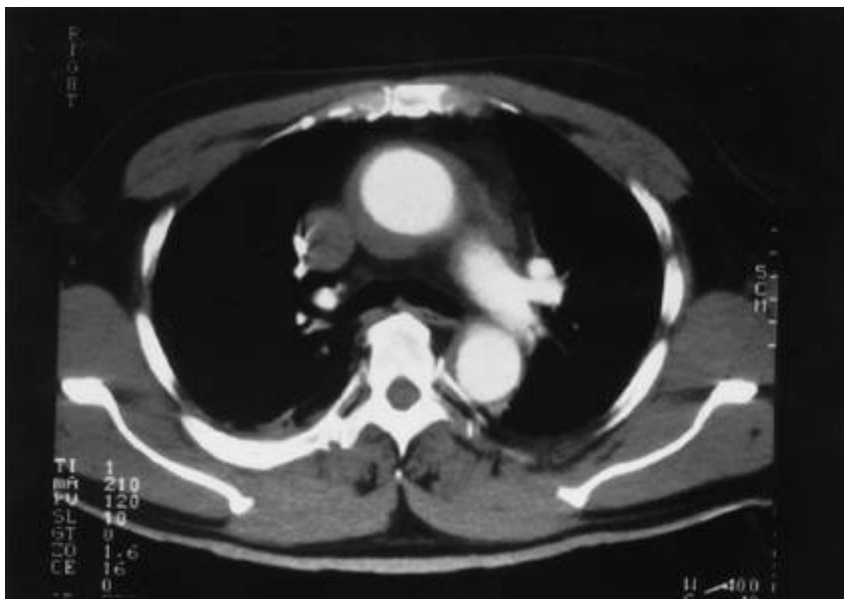
- Aortendilatation

Häufige Pathogenese der Aortendilatation ist eine zystische Medianekrose, bei der die elastischen Fasern vermindert sind und glatte Muskelzellen zu Grunde gehen. Sie tritt typischerweise als eine progrediente Ektasie der Aortenwand in Erscheinung. 40% aller Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Aortendilatation asymptomatisch. Vaskuläre Symptome können eine Aorteninsuffizienz bei anuloaortaler Ektasie, Perforation eines Sinus-Valsalva-Aneurysmas oder Myokardischämie bei lokaler Kompression sein. Symptome der Raumforderung können ferner eine obere Einflusstauung, Dyspnoe und Husten, Dysphagie, Heiserkeit oder diffuser Rückenschmerz sein.

Entsprechend dem hohen Anteil an elastischen Fasern und der großen mechanischen Beanspruchung im Bereich der Aortenwurzel, ist die Aorta ascendens bei Marfan-Patienten die bevorzugte Lokalisation eines solchen Aneurysmas. Im Erwachsenenalter ist in 96% der Aneurysmafälle die Aorta ascendens beteiligt. Dabei kommt es bei 42% zu einer progressiven Aortenwurzeldilatation. Die Zunahme des Aortenwurzeldurchmessers pro Jahr beträgt hierbei etwa 1,9 mm (Hwa et al., 1993). Die Erweiterung der Aortenwurzel bleibt jedoch oft asymptomatisch und wird erst bei Routineuntersuchungen diagnostiziert. Aortenbogen oder der absteigende Teil der Aorta können ebenso betroffen sein, allerdings tritt bei Marfan-Patienten ein Aneurysma der thorakoabdominellen Aorta bei nur 4% der Fälle auf. Aneurysmen ohne Dissektion bleiben in der Regel (97%) auf ein Aortensegment lokalisiert. Insgesamt liegt die Prävalenz der Aortendilatationen bei adulten Marfan-Patienten bei 76% (Von Kodolitsch, 1998a).



**Abbildung 2:** Einteilung der Aortendissektion nach Stanford in Typ A und B (Kouchoukos NT, Dougenis D, 1997)



**Abbildung 3:** Kontrastmittelverstärktes CT mit intramuralem Hämatom im Bereich der ascendierenden Aorta, deutlich erkennbar an der sichelförmigen Wandverdickung durch Einblutung in die Mediaschicht der Aorta. (Von Kodolitsch, 1998a)

- Die Aortendissektion

Die Aortendissektion kann durch einen Einriss in die Gefäßintima entstehen. Es kommt zur Blutung zwischen der inneren und äußeren Schicht der Aortenmedia mit Progredienz nach distal. Meist kommt es primär zu einem Einriss der Intima. Die

Dissektion kann aber auch durch die Ruptur von Vasa vasorum in der Media entstehen; dabei bildet sich ein intramurales Hämatom, das durch die Intima hindurch in das Aortenlumen rupturiert. Hierbei entsteht sekundär ein Intima-Entry. Die Aortendissektion wird nach Stanford in zwei Typen eingeteilt, die sich durch die Beteiligung der Aorta ascendens unterscheiden. Die Aortendissektion, insbesondere die lebensbedrohliche, akute Typ-A-Dissektion nach Stanford mit Beteiligung der Aorta ascendens, nimmt einen hohen Stellenwert beim Marfan-Syndrom ein. Wie zuvor beschrieben ist der prädisponierte Bereich für Aortenerkrankungen beim Marfan-Syndrom die Aortenwurzel. In 77% der Dissektionen besteht eine Typ-A-Dissektion, die ihren Ursprung im Bereich der Aortenwurzel oder oberhalb der Koronarostien hat. Meist erstreckt sich die Dissektion über den Aortenbogen bis in die Aorta abdominalis. Nur ein geringer Prozentsatz der Aortendissektionen beschränkt sich auf ein Segment (Von Kodolitsch, 1998a). Mit einer Spontanletalität von 2%/h ist die akute Typ-A-Dissektion eine der dringlichsten Operationsindikationen der kardiovaskulären Chirurgie überhaupt (Anagnostopoulos, 1975). Als akute Komplikation kann es zu einer Aortenruptur mit dramatischer Blutung und systemischen Blutdruckabfall oder einer Perikardtamponade kommen, die eine schnelle Dekompensation des Herzens zur Folge haben kann. Die Klinik ist durch einen plötzlichen reißenden oder brennenden Schmerz im Brustbereich oder zwischen den Schulterblättern gekennzeichnet. Weitere Symptome bzw. Komplikationen können sein: Blässe, Pulslosigkeit, Hyper- oder Hypotension, Sensibilitätsstörungen und Ischämien der Gliedmaßen, Paraplegie, Myokardinfarkt, zerebrale Ischämie, Niereninsuffizienz etc. Als Risikofaktor gilt zwar eine Zunahme des Aortendurchmessers (Borst, 1991), jedoch treten Dissektionen auch bei normalen Aortendurchmessern auf (Von Kodolitsch et al., 2000).

- Veränderungen der Mitralklappe

Auch die Mitralklappe und die Chordae tendineae können durch pathologisch verändertes Bindegewebe betroffen sein, was zu einem Mitralsegelprolaps (MSP) führen kann. Das geschwächte Bindegewebe ist den hämodynamischen Kräften des linken Ventrikels direkt ausgesetzt und hält der hohen mechanischen Beanspruchung nicht stand. Folgen sind eine Dilatation und Verkalkung des Anulus mitralis.

Der Mitralsegelprolaps bei Marfan geht häufiger mit einer Mitralklappeninsuffizienz einher als in der normalen Bevölkerung (Roberts, Honig, 1982). Eine pathologische Gewebestruktur der Mitralklappe ist bei 44% der Patienten mit Mitralinsuffizienz nachweisbar und führt zum Prolaps meist des posterioren Mitralsegels. Verdickte, myxomatöse Mitralklappen lassen sich echokardiographisch in 67% der Mitralsegelprolapse nachweisen (Hirata et al., 1992), ebenso wie vergrößerte Mitralsegel (Pini et al., 1989). Typisch für das Marfan-Syndrom ist ein systolisches Durchhängen der Mitralklappe in den linken Vorhof. Prinzipiell wird bei Marfan-Patienten auf Grund histologisch nachweisbarer Defekte der Klappen von einem erhöhten Endokarditisrisiko ausgegangen, auch wenn die Herzklappen makroskopisch und funktionell intakt sind. Die Häufigkeit einer Mitralklappenendokarditis bei diesen Patienten liegt bei 5% (Roberts, Honig, 1982).

Klinisch verursachen solch geschädigte Herzklappen vorerst keine oder nur diskrete Symptome. Nur bei erheblicher Belastung des linken Ventrikels tritt eine Abnahme der Leistungsfähigkeit und Dyspnoe auf.

Palpitationen treten bei 38% der Marfan-Patienten auf; 14% leiden unter Schwindel oder Synkopen. Annähernd die Hälfte der Patienten hat ein normales Oberflächen-EKG und fast 90 % befinden sich im Sinusrhythmus. Häufigste EKG-Veränderung sind T-Negativierungen in den Ableitungen II, III und aVF; Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie, Vorhofflimmern, Schenkelblockbilder, AV-Blöcke ersten Grades sowie supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen treten bei 11% bis 16% der Fälle auf. Eine Assoziation des Marfan-Syndroms mit höhergradigen oder therapiebedürftigen Rhythmusstörungen besteht aus heutiger Sicht nicht (Von Kodolitsch et al., 1998a).

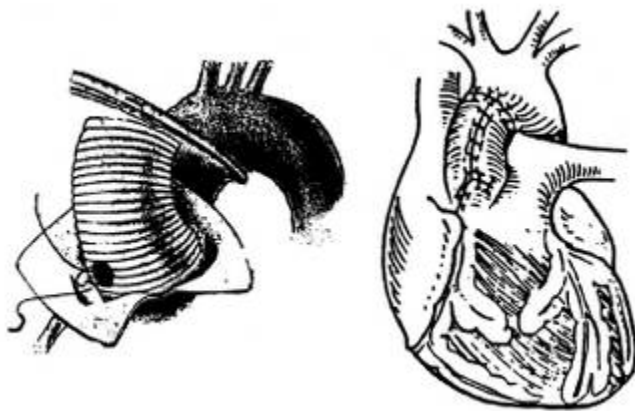
## Therapie

Ziel der herz- und gefäßchirurgischen Behandlung eines Marfan-Patienten ist eine elektive, risikoarme Operation der Aorta. Der Zeitpunkt des Eingriffes sollte nach intensiver Diagnostik rechtzeitig gewählt werden.

Operationsmethoden:

- Composite-Graft

Eine häufige Operationsindikation bei Marfan-Patienten ist die anuloaortale Ektasie der Aorta ascendens. Dabei verändert sich die Geometrie der Klappen und es kommt zu einer hämodynamisch relevanten Aortenklappeninsuffizienz. In dieser Situation wird meist die Operation nach Bentall angewendet (Alexiou et al., 2001; Borst, 1991; Gott et al., 1999). Bei dieser Operation werden die Aorta ascendens und die Aortenklappe durch eine klappentragende Composite-Prothese ersetzt (Bentall, DeBono, 1968). Nach Exzision der Aortenklappe wird die Prothese im Aortenklappenannulus verankert, die Koronargefäße aus der Aortenwand mobilisiert und in die Prothese reimplantiert, klassisch mittels Button-Technik. Nachteil der künstlichen Aortenklappen ist die lebenslang notwendige Einnahme von Antikoagulantien.

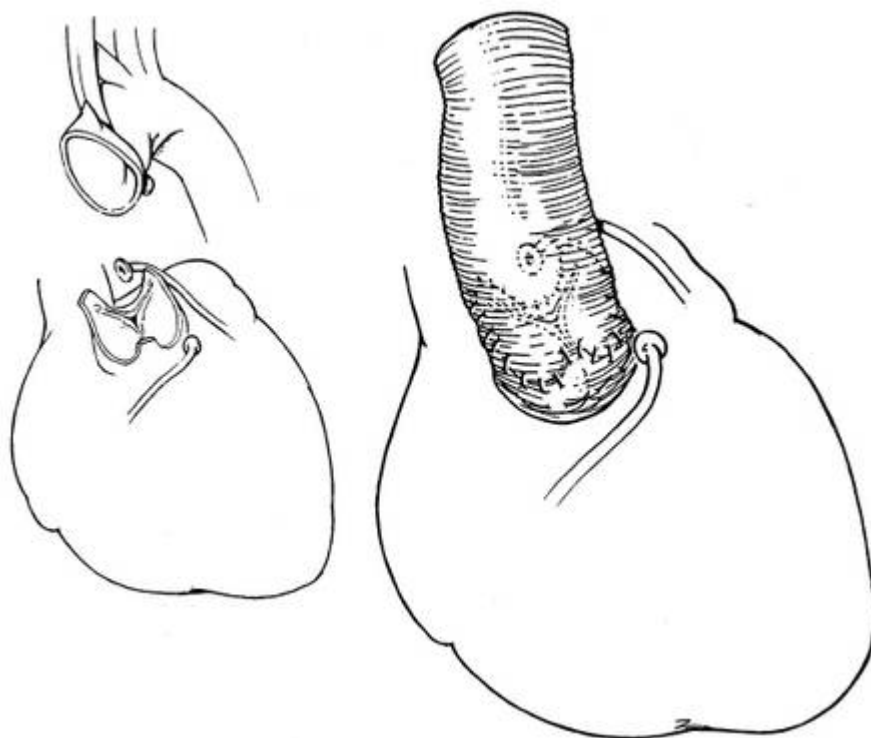


**Abbildung 4:** Operation nach Bentall: Die Koronarostien werden in situ belassen; nach Anastomosierung der Koronarostien mit der Aortenprothese wird diese mit der alten Aortenmanschette ummantelt. (Von Kodolitsch, 1998a)

- Klappenerhaltende Operationsverfahren beim Ersatz der Aorta ascendens

Der Erhalt der natürlichen Aortenklappe erlaubt sowohl den Verzicht auf eine lebenslange Antikoagulation und bedeutet auch eine deutliche Reduktion des Endokarditis- und Embolierisikos (Yacoub et al. 1995). Kontrovers diskutiert wurden diese Verfahren allerdings bei bikuspidaler oder makroskopisch degenerierter Aortenklappe und einem Aortenklappenannulus von mehr als 40mm Durchmesser. Insbe-

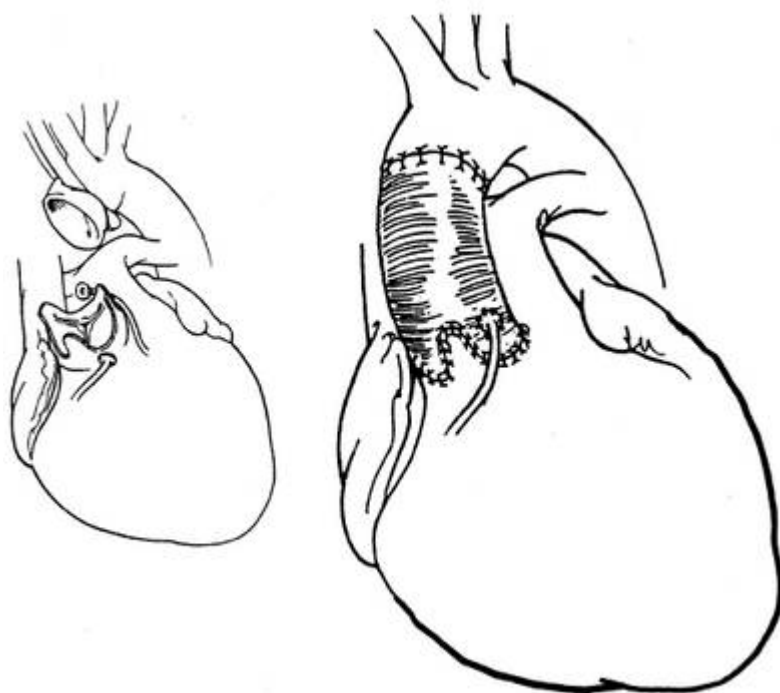
sondere für Patienten mit Anuloektasie oder akuter Typ-A-Dissektion bei intakter Aortenklappe eignet sich die Reimplantationstechnik nach David. Alle drei Aortensinus werden dabei exziiert ohne den Klappenhalteapparat zu beschädigen. Der Klappenhalteapparat wird in die Prothese eingenäht, in welche auch die Koronararterien reimplantiert werden (David, 2003). Der Nachteil dieser Technik besteht in der Verwendung starrer Rohrprothesen für die Sinus Valsalvae, was hämodynamisch ungünstig ist und zu gehäuften postoperativen Degenerationen der Aortenklappe führt.



**Abbildung 5:** Reimplantationstechnik nach David: Der Klappenhalteapparat wird in das Lumen einer Gefäßprothese eingenäht (Von Kodolitsch, 1998a)

Daher wurde diese Technik in Richtung der Remodelling-Technik nach Yacoub verbessert: Unter Erhalt der Aortensinus wird die Aorta ascendens an der Aortenwurzel, entlang des Klappenhalteapparates, exziiert. Eine Dacron-Prothese wird in komplementärer Form zurechtgeschnitten und mit der Aortenbasis anastomosiert. Abschließend werden die Koronararterien in die Prothese reimplantiert. Im Anschluss folgt die Anastomose an die distale Aorta ascendens oder, je nach Ausmaß des Aneurysmas, an die Aortenbogenprothese. Der Vorteil dieser Technik

ist, dass die Sinus Valsalvae so in ihrer Funktion erhalten bleiben (Sarsam, Yacoub, 1993). Bei der Entscheidung, ob klappenerhaltend oder klappenersetzend operiert wird, steht das Risiko, lebenslang antikoaguliert werden zu müssen gegen das Risiko einer Zweitoperation. Das ist nötig, wenn die nativen Klappen degenerieren, was bei den oben beschriebenen morphologischen Veränderungen passieren kann.



**Abbildung 6:** Remodelling-Technik nach Yacoub: Die segeltragende Aortenwand wird direkt mit einer in komplexerer Form zur Aortenbasis zurechtgeschnittenen Gefäßprothese anastomosiert (Von Kodolitsch, 1998a)

- Mitralklappenersatz oder –rekonstruktion

Die Indikation zur Mitralklappen-OP besteht bei einer hämodynamisch relevanten Mitralklappeninsuffizienz. Die Mitralklappe wird bis auf Teile des mitralen Aufhängeapparates sowie eines Segels reseziert und durch eine mechanische Klappenprothese ersetzt. Nachteil ist die lebenslange Einnahme von Antikoagulantien. Bei einer Mitralklappenrekonstruktion sind hingegen keine Antikoagulantien notwendig. Hierbei bleibt das natürliche Gewebe der Mitralklappe erhalten. Die Ergebnisse dieses Verfahrens sind auch beim Marfan-Syndrom vielversprechend (Gillinov et al., 1994). Da der vordere Anulus in Verbindung mit dem fibrösen Gerüst des Her-



zens steht, ist der posteriore Anulus überwiegend von einer Dilatation betroffen. Nach Resektion eines viereckigen Mittelteils wird die posteriore Klappe beidseits vom Anulus gelöst. Der Anulus wird gerafft, die posteriore Klappe am Anulus fixiert und die Klappenränder aneinander befestigt. Eine Anuloplastik ist besonders bei degenerativem Bindegewebe sinnvoll. sie stabilisiert zusätzlich den Anulus und verhindert eine weitere Dilatation.

Das häufig niedrige Alter der Marfan-Patienten zum Zeitpunkt der OP-Indikation spricht für eine Mitralklappenrekonstruktion, so dass auf Antikoagulantien vollständig verzichtet werden kann. Bei älteren Patienten, die eventuell ohnehin auf Grund einer künstlichen Aortenklappe Cumarinderivate erhalten, kann eher ein Mitralklappenersatz erfolgen, insbesondere weil längere Zeiten an der Herz-Lungenmaschine verhindert werden sollten (Crawford, Coselli, 1988).

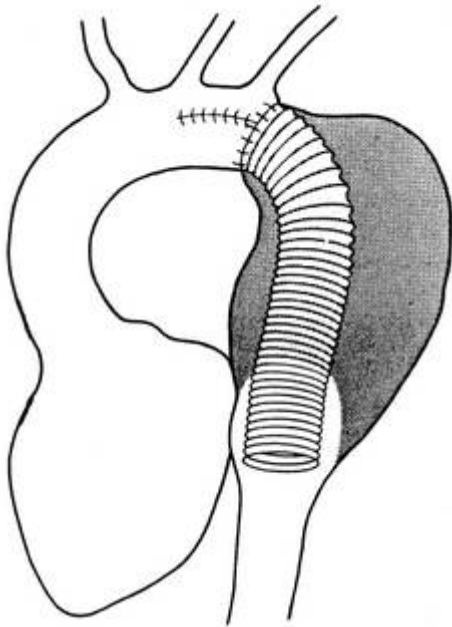
- Aortenbogenersatz

Wenn das Aneurysma bzw. die Dissektion nicht nur den aufsteigenden Teil der Aorta, sondern auch den Aortenbogen miteinschließt, kann ein Eingriff im Bereich des Aortenbogens erforderlich sein. Das Ausmaß einer solchen Operation hängt einerseits von der Längsausdehnung der kritischen Abschnitte und andererseits vom Vorhandensein einer Dissektion ab. Der Aortenbogen wird durch eine Gefäßprothese ersetzt, in die bei vollständigem Bogenersatz die supraaortalen Gefäße reimplantiert werden. Bei gleichzeitigem Ersatz der Aorta ascendens erfolgt eine End-zu-End-Anastomose der beiden Prothesenstümpfe. Liegt eine Typ-A-Dissektion vor, werden die dissezierten Wandschichten des Aortenbogens vor der Anastomosierung mit der Gefäßprothese typischerweise durch Naht- oder Gefäßkleber verstärkt und stabilisiert.

- Elefantenrüssel-Technik

Diese Technik zur Ausschaltung eines Aneurysmas des Aortenbogens und der Aorta descendens erleichtert einen eventuell später nötigen zweiten Eingriff (Borst et al., 1983). Im Zuge des Aortenbogenersatzes wird die Prothese in die Aorta descendens vorgeschoben, wo das Prothesenende ohne distale Fixierung positioniert wird. Trotz fehlender Fixierung des distalen Prothesenendes, kann es zur Throm-

bosierung des Aneurysmas kommen. Im Falle einer Folgeoperation kann die nächste Gefäßprothese einfacher angeschlossen werden.



**Abbildung 7: Elefantenrüsseltechnik:** Nach Inzision im distalen Aortenbogen wird eine Dacron-Prothese distal der Arteria subclavia anastomosiert und das freie Ende der Prothese durch das Aneurysma in die deszendierende Aorta geführt. Obwohl das freie Ende nicht fixiert wird, kommt es zur Thrombosierung des Aneurysmas (nach Borst, 1983) (Von Kodolitsch, 1998a)

- Ersatz der Aorta descendens

Prinzip des thorakoabdominellen Aortenersatzes ist der prothetische Ersatz des aneurysmatischen Teils der Aorta descendens. Eventuell müssen die abgehenden Gefäße reimplantiert werden. Eine schwere Komplikation dieser Operation stellt die Rückenmarksischämie mit neurologischen Störungen, wie Paraplegie, durch Verschluss der Segmentarterien dar. Verschiedene intraoperative Maßnahmen können dieses Risiko jedoch deutlich verringern. Engmaschiges Monitoring von motorisch evozierten Potentialen (MEP) und Liquordruckmessungen sind hierbei Voraussetzung.

- Stent-Implantation bei thorakoabdominellen Aortenaneurysmen und -dissektionen  
Bei einigen Patienten kann ein endovaskulärer Stent zur Anwendung kommen. Der zusammengefaltete Stent wird durch einen Schnitt im Leistenbereich in die Arteria

iliaca externa mit Hilfe eines Katheters eingeführt und unter Röntgenkontrolle in den Bereich der zu versorgenden Läsion vorgeschoben. Nach der Positionierung an der richtigen Stelle wird ein Ballon aufgeblasen und presst den Stent gegen die Aortenwand und soll damit das Aneurysma ausschalten. Durch das Abschneiden des Aneurysmalumens von der Blutzirkulation wird ein Thrombosierungsprozess in Gang gesetzt, der zur endovaskulären Stabilisierung der Gefäßwand führt. Es sollten keine größeren Abgänge von Aortenästen im Bereich des vom Stent gedeckten Gebietes liegen. Durch Verschluss des Entrys kann eine Thrombosierung des falschen Lumens erreicht werden. Allerdings ist diese Methode beim Marfan-Patienten selten geeignet (Nienaber, 1994).

- Medikamentöse- Therapie

Die Betablocker-Therapie ist die Standardtherapie für nahezu alle Marfan-Patienten (Groenink et al., 1998, Shores et al., 1994). Betablocker führen mit ihrer negativ inotropen und chronotropen Wirkung zu einer Reduktion des akuten und hämodynamischen Stresses im Bereich der Aortenwurzel und vermindern somit das Risiko für die Entwicklung von Aortenkomplikationen. Einige retrospektiv angelegte Untersuchungen bestätigten diesen günstigen Effekt jedoch nicht (Hirata et al., 1989; Legget et al., 1996; Roman et al., 1993). Man kann allerdings davon ausgehen, dass der größte Nutzen einer Betablocker-Therapie bei Marfan-Patienten im Kindes- und Jugendalter mit nur mäßig ausgeprägter Aortendilatation zu erwarten ist (Reed et al., 1992).

Wie oben beschrieben besteht für Marfan-Patienten ein erhöhtes Endokarditisrisiko, dem mit einer Prophylaxe bei Eingriffen Rechnung getragen werden muss.

### 3.4.2 Skelettsystem

Überdurchschnittliche Körpergröße und abnorme Länge von Händen und Füßen sind die Symptome, die häufig als erstes den Verdacht auf das Vorliegen eines Marfan-Syndroms lenken. Aus den überlangen Extremitäten und der durch eine Skoliose gelegentlich kürzer erscheinenden Wirbelsäule ergibt sich ein im Verhältnis zur Arm- und Beinlänge verkürzter Rumpf. Diagnostisch relevant ist ein reduzierter Quotient von oberer zu unterer Körperhälfte oder ein Quotient von Armspannweite zu Körpergröße  $>1,05$ . Die langen und schmalen Gliedmaßen resultieren in einem positiven Daumen- und/oder Handgelenkszeichen. Bei positivem Daumenzeichen überragt der in den Handteller eingeschlagene Daumen bei geschlossener Faust den ulnaren Handrand (Steinberg-Zeichen). Beim positiven Handgelenkszeichen kann das Handgelenk von der Gegenhand mit Daumen und kleinem Finger so umfasst werden, dass die beiden Finger sich im Bereich der distalen Phalangen überlappen (Murdoch-Zeichen).



**Abbildung 8:** Positives Handgelenkszeichen (Marfan-Hilfe Deutschland e. V.)

Eine Skoliose kann bereits im Kindesalter auf Grund einer ungenügenden Bandführung der Wirbelsäule durch überdehnte Bandstrukturen entstehen. Auch kommt es zu Malformationen des Sternums. Es kann ein Pectus carinatum oder ein Pectus excavatum auftreten.

Am Fuß kommt es durch die schwache Band- und Muskelführung zu einem Absinken des Fußlängsgewölbes und folglich zu einem Knick-Senk-Spreiz-Fuß oder sogar zu einem vollständigen Plattfuß. Die Knochen der medialen Fußkante können im Stand den Boden berühren. Eine Streckhemmung des Ellenbogengelenkes durch die besondere Ausformung der knöchernen Gelenkanteile ist ebenso typisch, wie eine eingeschränkte Beweglichkeit am Hüftgelenk durch eine zu tiefe Ausbildung der Hüftgelenkspfanne (Protrusio acetabuli).



**Abbildung 9:** Pes planus von medial. Der mediale Malleolus ist nach medial verlagert, das Fußgewölbe kollabiert (www.wikipedia.org)

Im Bereich des Gesichtsschädels ist ein hoher gotischer Gaumen ein marfantypisches Zeichen. Auf Grund verkürzter Kieferknochen kommt es zu einer Engstellung der Zähne.

Als weitere diagnostische Nebenkriterien gelten bestimmte faciale Dysmorphien: ein schmaler, langer Schädel (Dolichocephalie), eingefallene Augen (Enopthalmus), eine Unterkiefer-Rücklage (Retrognathie), eine Wangenknochenhypoplasie und eine antimongoloide Lidstellung.

## Therapie

- Orthopädie

Ca. 40% der Marfan-Patienten entwickeln eine Skoliose (Li et al., 2005). Die Besonderheit der Skoliose bei Marfan-Patienten ist, dass sie im Gegensatz zur idiopathischen Skoliose häufiger mit Schmerzen im Bereich der Krümmung einhergeht. Die Lungenfunktion, insbesondere in Zusammenhang mit einem Pectus excavatum, ist häufiger eingeschränkt. Kindern wird ein Korsett bei einer Skoliose zwischen 20° und 40° empfohlen. Ziel ist es, während des Wachstums eine Verschlechterung der Skoliose zu verhindern. Jedoch bewirkt das Korsett keine permanente Begradigung der Wirbelsäule. Ohne das Korsett würde die Wirbelsäule die ursprüngliche Verkrümmung wieder einnehmen. Es wird berichtet, dass eine Behandlung der Skoliose mit einem Korsett bei Marfan-Patienten nur bei 17% erfolgreich ist, im Gegensatz zu 45,7 % bei idiopathischer Skoliose (Li et al., 2005). Bei einer Skoliose von mehr als 40°-50° sollten operative Maßnahmen in Erwägung gezogen werden, um Lungenprobleme, Rückenschmerzen und weitere Deformitäten zu vermeiden. Eine Operation kann sicherer und effektiver durchgeführt werden, bevor eine Verschlechterung der Skoliose eintritt. Dabei kann eine befriedigende Stabilisierung erreicht werden, indem die Wirbelsäule von hinten abgestützt wird (Di Silvestre et al., 2005).

Eine Therapie des Pectus excavatum oder Pectus carinatum ist selten notwendig, da diese Veränderungen in der Regel keinen Krankheitswert haben und wenn, dann meist aus kosmetischen Gründen behandelt werden. Allerdings kann bei der Trichterbrust im Extremfall das Brustbein die Wirbelsäule berühren, und dabei Lunge, Herz und die Aorta komprimieren. Dies kann zu hämodynamischen Beeinträchtigungen, insbesondere in Kombination mit einer Skoliose, führen. In diesem Fall ist eine operative Korrektur indiziert.

Treten bei Knick-Senk-Spreiz- oder Plattfuß Beschwerden auf, können Einlagen und angemessenes Schuhwerk Schmerzen lindern und den Gehkomfort verbessern. Nur in äußerst seltenen Fällen sind operative Maßnahmen zur Wiederherstellung des Fußgewölbes erforderlich.

Eine Protrusio acetabuli verursacht gewöhnlich keine Symptome im Kindesalter, sondern findet sich meist erst im Erwachsenenalter. Sie kann zu Bewegungseinschränkungen und Hüftschmerzen führen. Weniger als 5% der Betroffenen benötigen im weiteren Verlauf ein künstliches Hüftgelenk.

- Kieferorthopädie

Bei Marfan-Patienten reicht auf Grund eines schmalen Kiefers die Kieferlänge häufig nicht für alle Zähne aus, so dass eine kieferorthopädische Behandlung notwendig werden kann. Die frühzeitige Entfernung von Weisheits- oder Backenzähnen kann ein Zusammenschieben der Schneidezähne verhindern. Eine gut ausgerichtete Zahnreihe vermeidet die Entwicklung von Nischen zwischen den Zähnen und reduziert das Kariesrisiko (De Coster et al., 2004).

### 3.4.3 Auge

Die Linsenluxation und -subluxation (Ectopia lentis) ist ein weiteres Charakteristikum des Marfan-Syndroms. Das abnorme *FBN1* schwächt die Zonulafasern, die als Aufhängeapparat der Linse dienen. Es kommt zu einer, meist nach temporal oben verlagerten Dislokation der Linse. Die Dislokation beruht normalerweise auf einer Dehnung und selten einem Zerreißen der Zonulafasern. Dies führt dazu, dass sich die Linse kugelig oder irregulär verformt und in der optischen Achse nicht das Zentrum der Linse, sondern Randpartien der Linse zu liegen kommen. Als Symptome der Dislokation treten Visusverschlechterungen, ein erhöhtes Blendungsempfinden und die Wahrnehmung von Doppelbildern auf. Weitere ophthalmologische Veränderungen sind Strabismus, Myopie, sowie Anomalien des Kammerwinkels, der Iris oder des Ziliarkörpers. Der Strabismus ist oft Folge eines ungleichen Sehvermögens der beiden Augen auf Grund einer Linsenluxation, Myopie etc. Strabismus ist ein häufiges Symptom, welches unbehandelt zur Amblyopie führt (Izquierdo et al., 1994). Die mäßig bis hochgradige Kurzsichtigkeit ist durch eine verlängerte Bulbusachse bedingt. Wie allgemein bei stark kurzsichtigen Patienten, steht die Retina wegen der verlängerten Bulbusachse unter großem Zug und neigt verstärkt zur Ablösung (Nelson, Maumenee, 1982). Die Entstehung eines Glau-

koms kann beim Marfan-Syndrom verschiedene Ursachen haben. Angeborene Veränderungen des Kammerwinkels können zur Verlegung des Kammerwinkels und als Folge davon zu einer Behinderung des Kammerwasserabflusses führen. Ebenso verursacht eine Linsenluxation in die Vorderkammer eine Kammerwasserabflussstörung. Der erhöhte Augeninnendruck begünstigt wiederum das Auftreten einer Katarakt.

Bei äußerlicher Betrachtung des Gesichtes ist vor allem bei schwer betroffenen Kindern, jedoch auch in einem gewissen Grade bei Erwachsenen, ein Enophthalmus auffällig. Der Enophthalmus entsteht durch vermindert angelegtes oder nicht vorhandenes retrobulbäres Fettgewebe.

## Therapie

Refraktionsanomalien werden bei Marfan-Patienten primär mit Brillen oder Kontaktlinsen behandelt. Eine Linsenverlagerung zieht meist einen operativen Eingriff nach sich.

Therapeutisches Vorgehen wie bei der normalen Kataraktoperation ist bei Marfan-Patienten oft nicht möglich. Die Aufhängung des Linsenkapselsacks an den Zonulafasern ist zu schwach, weil das bei Marfan-Patienten fehlgebildete Fibrillin einen wesentlichen Bestandteil der Zonulafasern ausmacht. Je nach Ausprägung der Linsenverlagerung und der Festigkeit der Zonulafasern muss daher abweichend vorgegangen werden. Die moderne Ultraschallabsaugung der Linse kann bei einem überwiegenden Teil der Patienten zur Linsenentfernung eingesetzt werden. Bei extrem lockerer Linsenaufhängung kann eine Phako-Emulsifikation oft nicht vorgenommen werden. In Einzelfällen kann es daher unter Umständen sinnvoll sein, die gesamte Linse mit ihrer Kapsel durch einen großen Schnitt mit einer Kältesonde (Kryoextraktion) aus dem Auge zu extrahieren. Aus dem gleichen Grunde kann der Kapselsack bei Marfan-Patienten nach Entfernung der Linse nicht ohne weiteres – wie bei der normalen Kataraktchirurgie – als Aufenthaltsort für die Kunstlinse verwendet werden. Nur in seltenen Fällen sind wenigstens teilweise ausreichend feste Zonulafasern vorhanden, so dass der Kapselsack durch einen



kleinen elastischen Kapselspannring aus Plexiglas stabilisiert werden kann. Ein solcher Ring kann durch eine Fixationsnaht im Auge festgenäht werden (Cionni-Ring). In anderen Fällen mit sehr lockerer Zonulaaufhängung ist es nötig, den Kapselsack zugleich mit der Augenlinse aus dem Auge herauszuziehen. Implantiert man dann eine Kunstlinse, muss diese durch Haltefäden im Auge (im Sulcus ciliaris) festgenäht werden (Vadala et al., 2000). Kleinere und gut erkennbare Ablösungen der Netzhaut werden operativ durch eine Cerclage, das Eindellen des Augapfels durch einen Gürtel, behoben. Komplizierte große Netzhauablösungen erfordern eine Vitrektomie mit anschließender Substitution von Silikonöl oder Gas.

Wichtig ist eine frühzeitige Erkennung der Schwachsichtigkeit (Amblyopie) bei Kindern. Um die Sehfähigkeit des schwächeren Auges wieder herzustellen, muss die Behandlung vor dem 6.-7. Lebensjahr beginnen (Neely, Plager, 2001)

#### 3.4.4 Integument

Häufig finden sich Striae atrophicae der Haut bei Marfan-Patienten. Ungefähr zwei Drittel der Patienten sind betroffen. Diese Dehnungsstreifen treten bevorzugt an Stellen mit hoher Dehnungsbelastung auf: Hüfte, Gesäß, Schulter, Brust, Oberschenkel, Abdomen. Die Striae können bereits im Kindesalter in Erscheinung treten, werden aber meist erst in der Pubertät auffällig.

#### 3.4.5 Dura mater

Die Duraektasie ist ein diagnostisches Hauptkriterium beim Marfan-Syndrom. Sie ist eine Vergrößerung der äußeren Schicht des Durasacks und tritt mit einer Häufigkeit von 63-92% auf (Ahn et al. 2000, Fattori et al., 1999; Villeirs et al., 1999,). Die Duraektasie ist definiert als eine Erweiterung des Spinalkanals und kann im Prinzip auf jeder Höhe der Wirbelsäule auftreten. Am häufigsten ist sie in der lumbosakralen Region zu finden, da dort der hydrostatische Druck des Liquors am größten ist. Aufgrund der Bindegewebsveränderungen des Durasacks ist der Liquordruck hier stärker als der Durasackwiderstand. Folge davon ist eine Erweiterung des Durasacks. Es kommt zur kontinuierlichen Erosion der Vertebrae.

Dieses wiederum führt zu einer Ausdünnung der Lamina im Bereich der Pedikel, und zu einer Erweiterung der Neuroforamina. Im Falle eines Hervortretens des dilatierten Durasacks können Arachnoidalzysten oder Meningozelen entstehen.



**Abbildung 10:** Typische Duraektasie im Bereich des lumbosakralen Übergangs bei Marfan-Syndrom im sagittalen Spinecho-MRT (Pfeil) (Von Kodolitsch, 1998a)

Meist bleibt eine Duraektasie asymptomatisch, kann aber in einigen Fällen mit Rückenschmerzen, Kopfschmerzen oder neurologischen Ausfällen einhergehen (Ahn 2000; Foran et al., 2005). Die Duraektasie wird mittels des CT oder MRT diagnostiziert.

### 3.4.6 Lunge

Auf Grund der gestörten Mikrofibrillensynthese sind Komplikationen am Lungengerüst wie Spontanpneumothoraces, Bronchiektasien oder Emphysemlasen möglich.

### 3.4.7 Hernien

Inguinalhernien sind keine Seltenheit bei Marfan-Patienten. Neben Narbenhernien wird auch über Hernien an atypischen Stellen, wie am Diaphragma, berichtet (Parida et al., 1997), jedoch ist die Häufigkeit unbekannt und das Auftreten von geringer klinischer Bedeutung.

## 3.5 Diagnose

### 3.5.1 Bildgebende Diagnostik

Standardverfahren zur Diagnostik bei Herz- bzw. Gefäßerkrankungen sind die transthorakale und transösophageale Echokardiographie (TTE und TEE), die Computertomographie (CT) mit Kontrastmittelgabe und eventuell die Magnetresonanztomographie (MRT). Für die Routineuntersuchungen eines Marfan-Patienten eignen sich die TTE und das CT bzw. MRT. Mittels der TTE kann die Herzmorphologie, Herzfunktion und der proximale Anteil der aufsteigenden Aorta gut beurteilt werden. Der Nachteil dieser Untersuchung ist die schlechte Darstellung des Aortenbogens sowie des absteigenden Teils der Aorta. Insbesondere zum Ausschluss von Dissektionen kann die TTE nicht als Screeningtest empfohlen werden (Nienaber et al., 1993). Hinzu kommt ein nicht unerheblicher Anteil von Marfan-Patienten, die auf Grund schwerer knöcherner Thoraxdeformitäten mittels TTE nicht oder nur schwierig untersucht werden können. CT und MRT ermöglichen ergänzend zur TTE die Darstellung der gesamten Aorta und gegebenenfalls den Nachweis einer Dissektion. Eine weitere Alternative zur TTE ist die transösophageale Echokardiographie (TEE), mit der die thorakale Aorta weitaus sicherer zu beurteilen ist. Die Spezifität und Sensitivität bei Diagnostik der Dissektion der Aorta descendens liegen bei 95% und 100% (Nienaber et al., 1993). Die TEE ist jedoch aufwendig und belastend für den Patienten, so dass sie nicht routinemäßig durchgeführt wird.

### 3.5.2 Die Marfan-Sprechstunde

Um die Diagnose eines Marfan-Syndroms stellen zu können, muss sich der Patient eingehenden klinischen Untersuchungen unterziehen. Die Diagnose beruht auf klinischen Manifestationen in mehreren Organsystemen, so dass Spezialisten notwendig sind, die mit dem Krankheitsbild des Marfan-Syndroms vertraut sind. Um das diagnostische Verfahren und die anschließende therapeutische Betreuung des Patienten zu erleichtern, ist ein Informationsaustausch unter den beteiligten Ärzten verschiedener Fachdisziplinen Voraussetzung. Nur durch enge Zusammenarbeit und Kompetenz der Fachärzte kann eine zuverlässige Diagnose gestellt werden. Regelmäßige Kontrollen sind unabdingbar, um das Risiko von ernsthaften Komplikationen, insbesondere des Herz-Kreislauf-Systems, zu vermeiden.

### 3.5.3 Die Berlin-Nosologie

Nosologie ist die Lehre von der Klassifikation von Krankheiten. Sie beschreibt die Krankheiten systematisch nach Symptomen und ist daher in ihrer Form deskriptiv-pragmatisch. Das Marfan-Syndrom wurde auf Grund der hohen Variabilität und der altersabhängigen Ausprägung häufig erst sehr spät diagnostiziert, was darin resultierte, dass 1986 von Experten eine einheitliche Diagnostikrichtlinie entwickelt wurde in Form der Berlin-Nosologie (Beighton et al., 1988).

Die Bedingungen für die Stellung der Diagnose Marfan-Syndrom nach der Berlin-Nosologie sind folgende:

- ◆ Bei Fehlen eines nicht eindeutig betroffenen Verwandten 1. Grades gilt: Beteiligung des Skelettsystems und mindestens 2 weiterer Organsysteme. Mindestens ein Hauptkriterium muss erfüllt sein.
- ◆ Bei positiver Familienanamnese gilt: Beteiligung von mindestens 2 Organsystemen. Mindestens ein Hauptkriterium ist günstig, aber nicht obligatorisch und wird abhängig vom Phänotyp der Familie beurteilt.
- ◆ Ausschluss von Homocystinurie durch Urinanalyse.

Berlin-Nosologie:

Hauptkriterium	Nebenkriterium
<b>Skelettsystem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Pectus excavatum/ carinatum</li> <li>•Dolichostenomelie, nicht durch Skoliose verursacht</li> <li>•Arachnodaktylie</li> <li>•Skoliose</li> <li>•Brustlordose oder verminderte Brustkyphose</li> <li>•Abnorme Körpergröße, verglichen mit einem Verwandten 1. Grades</li> <li>•Hoher gotischer Gaumen</li> <li>•Protrusio acetabuli</li> <li>•Kongenitale Kontrakturen</li> <li>•Überbewegliche Gelenke</li> </ul>
<b>Augen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Ectopia lentis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Abnorm flache Kornea</li> <li>•Verlängerte Bulbusachse</li> <li>•Netzhautablösung</li> <li>•Myopie</li> </ul>
<b>Herz- Kreislaufsystem</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dilatation der Aorta ascendens</li> <li>•Aortendissektion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Aortenklappeninsuffizienz</li> <li>•Mitralklappeninsuffizienz auf Grund eines Mitralklappenprolaps</li> <li>•Verkalkter Anulus mitralis</li> <li>•Mitralklappenprolaps</li> <li>•Abdominelles Aortenaneurysma</li> <li>•Arrhythmie</li> <li>•Endokarditis</li> </ul>
<b>Lunge</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Spontanpneumothorax</li> <li>•Apikale Emphysemlasen</li> </ul>
<b>Haut und tieferliegendes Gewebe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Striae atrophicae</li> <li>•Inguinalhernien oder andere Hernien</li> </ul>
<b>ZNS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Duraektasie (lumbosakrale Meningozele, dilatierte Cisterna magna)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Lernfähigkeitsstörung</li> <li>•Hyperaktivität mit oder ohne Aufmerksamkeitsstörung</li> </ul>

### 3.5.4 Die Ghent-Nosologie

Die Ghent-Nosologie (De Paepe et al., 1996) versucht, die Diagnose Marfan-Syndrom zu erleichtern und weltweit zu standardisieren. Krankheitstypische Manifestationen wurden aufgelistet und in ihrer Bedeutung anhand einer Unterteilung in Haupt- und Nebenkriterien unterschiedlich gewichtet.

Gegenüber der alten Berlin-Nosologie (Beighton et al., 1988) stellt die Ghent-Nosologie strengere Anforderungen an die Diagnosestellung bei Angehörigen eines vom Marfan-Syndrom betroffenen Patienten. Die Beteiligung des Skelettsystems wurde als Hauptkriterium neu gewertet, wenn vier der acht typischen skelettalen Manifestationen vorhanden sind. Der Nachweis einer Mutation im Bereich des *FBN1*-Gens wurde erstmalig diagnostisch berücksichtigt. Zusätzlich wurden in der Ghent-Nosologie die Diagnosekriterien von anderen erblichen Bindegewebserkrankungen mit ähnlichen Organmanifestationen abgegrenzt. Dadurch wurden die Kriterien zur Diagnosestellung eines Marfan-Syndroms gegenüber der alten Berlin-Nosologie verschärft.

Folgende Kriterien müssen erfüllt sein, um die Diagnose Marfan-Syndrom nach Ghenter Nosologie zu stellen:

- ◆ Bei negativer Familienanamnese und fehlendem Nachweis einer *FBN1*-Mutation muss jeweils ein Hauptkriterium in mindestens zwei verschiedenen Organsystemen sowie die Beteiligung eines dritten Organsystems vorliegen.
- ◆ Bei Nachweis einer *FBN1*-Mutation muss ein Hauptkriterium in einem Organsystem positiv und ein zweites Organsystem beteiligt sein. Von der *FBN1*-Mutation muss bekannt sein, dass sie ein Marfan-Syndrom verursacht.

Für einen Verwandten eines Patienten gilt:

- ◆ Ein Hauptkriterium in der Familienanamnese und genetische Befunde und ein Hauptkriterium in einem Organsystem müssen erfüllt sein mit Beteiligung eines zweiten Organsystems.

## Ghent-Nosologie:

Hauptkriterium	Nebenkriterium	Kriterium für Organbeteiligung
<b>Skelettsystem</b> <i>Vier der folgenden Manifestationen ergeben ein Hauptkriterium</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Pectus carinatum</li> <li>•Pectus excavatum mit Op-Indikation</li> <li>•Reduzierter Quotient von oberer/unterer Körperhälfte oder Armspann/Körpergröße &gt; 1.05</li> <li>•positives Daumen- oder Handgelenkszeichen</li> <li>•Skoliose &gt; 20° oder Spondylolisthesis</li> <li>•Ellenbogenextensionsdefizit (&lt;170°)</li> <li>•Pes planus durch mediale Dislokation des medialen Malleolus</li> <li>•Protrusio acetabuli</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•milde Trichterbrust</li> <li>•überbewegliche Gelenke</li> <li>•hoher (gotischer) Gaumen mit Zahnfehlstellung durch beengte Raumverhältnisse</li> <li>•Dolichocephalie, Enopthalmus, Retrognathie, Wangenknochenhypoplasie, antimongoloide Lidstellung</li> </ul>	<i>Zwei Komponenten aus der Liste der Hauptkomponenten oder eine Komponente aus der Liste der Hauptkriterien und zwei Nebenkriterien</i>
<b>Augen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Ectopia lentis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•abnorme flache Kornea</li> <li>•verlängerte Bulbusachse</li> <li>•hypoplastische Iris oder hypoplastischer Ziliarmuskel</li> </ul>	<i>Ein Hauptkriterium oder zwei Nebenkriterien</i>
<b>Herz- Kreislaufsystem</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dilatation der Aorta ascendens inklusive der Sinus valsalvae mit oder ohne Aortenklappeninsuffizienz</li> <li>•Dissektion der Aorta ascendens</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Mitralklappenprolaps mit oder ohne Mitralklappeninsuffizienz</li> <li>•Dilatation der A. pulmonalis vor dem 40. Lebensjahr (ohne Pulmonalstenose/ erhöhter pulmonaler Widerstand)</li> <li>•verkalkter Anulus mitralis vor dem 40. Lebensjahr</li> <li>•Dilatation oder Dissektion der thorakalen oder abdominellen Aorta = 50. Lebensjahr</li> </ul>	<i>Ein Hauptkriterium oder ein Nebenkriterium</i>
<b>Lunge</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Spontanpneumothorax</li> <li>•apikale Emphysemlasen</li> </ul>	<i>Ein Nebenkriterium</i>
<b>Haut und tiefer liegendes Gewebe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Striae atrophicae (nicht verursacht durch Gewichtsreduktion, Gravidität, u.ä.)</li> <li>•rezidivierende Hernien</li> </ul>	<i>Ein Nebenkriterium</i>
<b>Dura</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•lumbosakrale Duraektasie</li> </ul>		<i>Ein Hauptkriterium</i>
<b>Familienanamnese + genetische Befunde</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Verwandter 1. Grades erfüllt die diagnostischen Kriterien für das Marfan-Syndrom</li> <li>•FBN1-Mutation nachgewiesen, von der eine ursächliche Beziehung zum Marfan-Syndrom bekannt ist</li> <li>•Nachweis eines Haplotyps im Bereich des FBN1-Gens, der von einem Verwandten mit klinisch klarem Marfan-Syndrom vererbt wurde</li> </ul>		<i>Ein Hauptkriterium</i>

### 3.5.5 Differentialdiagnosen

Nach Ausschluss der Diagnose Marfan-Syndrom sollten je nach Symptom weitere Erkrankungen und Ursachen in Betracht gezogen werden.

- MASS-Phänotyp (Glesby, Pyeritz, 1989)

Jene Gruppe von Patienten, die die diagnostischen Kriterien des Marfan-Syndroms nicht vollständig erfüllen, weil sie nur eine leichte Aortenerweiterung und weder eine Aortendissektion noch eine Ectopia lentis haben, wird gegebenenfalls die Diagnose eines MASS-Phänotyps zugeordnet. Auch bei diesem Syndrom handelt es sich um eine Fibrillinopathie. Patienten weisen mindestens zwei oder drei der folgenden Merkmale auf: Mitralklappenprolaps, Myopie, milde Aortenerweiterung, geringe skelettale Veränderungen und Hautveränderungen (Striae atrophicae). Angesichts der Beteiligung der **M**itralklappe, der **A**orta, des **S**kelettsystems und der Haut (**s**kin) wurde das Akronym MASS eingeführt.

Patienten mit der Diagnose MASS- Phänotyp sollten ähnlich einem Marfan-Patienten in regelmäßigen Abständen kardiologisch untersucht werden, um eine Progression der Aortendilatation oder eine Aortendissektion auszuschließen.

- Ehlers-Danlos-Syndrom (Denko, 1978)

Das Ehlers-Danlos-Syndrom ist gekennzeichnet durch eine Hyperelastizität, erhöhte Vulnerabilität und Wundheilungsstörungen der Haut. Die Gelenke sind häufig hypermobil. Nach leichten Verletzungen bleiben oftmals fischmaulartige Narben zurück. Weitere Symptome sind Kyphoskoliose, Mitralklappenprolaps, Aortenaneurysma und hämorrhagische Diathesen. Aufgrund der hohen Variabilität der Erkrankung, sowie unterschiedlicher Gendefekte, werden aktuell sechs Formen des Ehlers-Danlos-Syndroms unterschieden, die sich durch unterschiedliche Ausprägung der oben beschriebenen Symptome unterscheiden. Pathogenetisch liegt dem Ehlers-Danlos-Syndrom eine Störung der Kollagenbildung oder -quervernetzung zu Grunde. Da es in einigen Fällen zum Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen



kommt, ist beim Typ IV des Ehlers-Danlos-Syndroms eine regelmäßige kardiologische Verlaufskontrolle notwendig. Auch regelmäßige augenärztliche Untersuchungen werden empfohlen.

- Homocysteinurie (Gerritsen et al., 1962)

Die Manifestationen der Homocysteinurie liegen im Bereich der Augen, des ZNS und des Skelett- und Gefäßsystems. Die Ectopia lentis und die marfanoiden skelettalen Veränderungen machen die Homocysteinurie zu einer wichtigen Ausschlussdiagnose. Die Homocysteinurie ist eine relativ seltene angeborene Störung des Aminosäurestoffwechsels. Häufigste Ursache ist ein autosomal-rezessiv vererbter Defekt der Cystathionin-Synthetase. Bei Funktionseinschränkung dieses Enzyms ist die Synthese von Cystein aus Methionin gestört und es kommt zur Akkumulation von Homocystein in Plasma und Urin.

- Familiäres Aortenaneurysma und familiäre Aortendissektion (Nicod et al., 1989, Savunen et al., 1987)

In einigen Familien treten gehäuft Dilatationen oder Dissektionen der Aorta ascendens auf, ohne dass in der Familienanamnese ein Marfan-Syndrom bekannt ist. Auch die betroffenen Familienmitglieder weisen keine weiteren marfantypischen Merkmale auf und erfüllen somit nicht die Kriterien der Ghent-Nosologie. Die Histopathologie dieser Aortenwände ist normalerweise nicht von einem Marfan-Syndrom zu unterscheiden.

- Isolierter marfanoider Habitus (Milewicz et al., 1995)

Es sind Familien beschrieben, deren Mitglieder alle überdurchschnittlich groß sind und vereinzelt marfantypische skelettale Veränderungen aufweisen ohne kardiale oder okuläre Beteiligung zu entwickeln. Anhand Sequenzierung wurde in einzelnen Familien eine Mutation des *FBN1*-Gens festgestellt, die wiederum bei allen betroffenen Familienmitgliedern vorzufinden war.

- Familiäre Ectopia lentis (Tsipouras et al., 1992)

Auch die Ectopia lentis kann isoliert ohne andere Stigmata des Marfan-Syndroms auftreten. Sie wird auch in Zusammenhang mit *FBN1*-Mutationen gebracht und daher zu den Differentialdiagnosen der marfanoiden Fibrillinopathien gezählt.

- Kongenitale kontrakte Arachnodaktylie (Beals-Hecht-Syndrom) (Hecht, Beals, 1972; Viljoen et al., 1994)

Hauptmanifestationen dieses Syndroms sind multiple Gelenkkontrakturen, Arachnodaktylie, grazile, leicht frakturierende Röhrenknochen, Ohrhelixanomalien und Kyphoskoliose. Das Auge und das Herz-Kreislauf-System sind nicht beteiligt. Das Beals-Hecht-Syndrom ist äußerlich leicht mit dem Marfan-Syndrom zu verwechseln. Wahrscheinlich litt sogar die erste von Marfan beschriebene Patientin nicht an einem Marfan-Syndrom sondern an einem Beals- Hecht- Syndrom.

- Stickler-Syndrom (Stickler et al., 1965)

Bei diesem Syndrom sind mehrere Organsysteme betroffen, wobei mindestens das Auge, der Schädel und ein weiteres Organ betroffen sein müssen, um die diagnostischen Kriterien zu erfüllen. Typische Merkmale sind hohe Myopie, vitreoretinale Degeneration, Netzhautablösung, Taubheit, Arthropathie, milde spondyloepiphyseale Dysplasie, hypermobile Gelenke, Mikrognathie, Gaumenspalten und Mitralklappenprolaps.

- Shprintzen-Goldberg-Syndrom (Shprintzen, Goldberg, 1982)

Zusätzlich zu den marfanoiden skelettalen Veränderungen weisen diese Patienten Kraniosynostosen und neuronale Entwicklungsstörungen auf. Aortendilatationen werden in seltenen Fällen beobachtet.

## **4 Hintergrund und Zielsetzung**

Es gibt keinen einzelnen beweisenden diagnostischen Test für das Vorliegen oder den Ausschluss eines Marfan-Syndroms. Deshalb wird die Diagnose eines Marfan-Syndroms mit Hilfe eines Scoresystems betrieben, das als Ghenter Nosologie bekannt ist (De Paepe et al., 1996). Hierbei wird das Vorhandensein von über 30 klinischen Manifestationen im Bereich des Herz-Kreislauf-Systems, des Skelettsystems, der Augen, der Lungen und des Nervensystems erfasst. Bis heute ist unbekannt, wie hoch die Prävalenz dieser klinischen Zeichen bei Marfan-Patienten tatsächlich ist und wie oft diese Zeichen bei Patienten auftreten, die die nosologischen Kriterien eines Marfan-Syndroms nicht erfüllen.

Wir haben prospektiv sämtliche klinische Zeichen nach Ghenter Nosologie bei allen Patienten erfasst, die uns mit klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines Marfan-Syndroms vorgestellt wurden. Anhand dieser Kriterien stellten wir die Diagnose Marfan-Syndrom. In Fällen mit Ausschluss eines Marfan-Syndroms stellten wir alternative Diagnosen (wie MASS-Phänotyp, marfanoider Habitus, familiäre Aortendissektion, Mitralklappenprolapsyndrom, etc.) oder diagnostizierten einen vollständigen Ausschluss angeborener Bindegewebserkrankungen oder Aortenerkrankungen.

Ziel der Arbeit ist es, das Spektrum der verschiedenen Syndrome und die Prävalenz verschiedener Manifestationen zu evaluieren und die diagnostische Aussagekraft der jeweiligen nosologischen Kriterien zum Nachweis oder Ausschluss eines Marfan-Syndroms zu bestimmen.

## **5 Methoden**

### **5.1 Design**

In die Untersuchung wurden alle Patienten einbezogen, die mit der Verdachtsdiagnose eines Marfan-Syndroms von ihrem Hausarzt oder einem anderen niederge-

lassenen Arzt an das Universitäre Herzzentrum Hamburg (UHZ) überwiesen wurden. Die an der Studie teilnehmenden Patienten stammen im Wesentlichen aus dem Großraum Hamburg (Statistisches Amt, 2006). Patienten, die älter als 17 Jahre waren und die im Zeitraum vom 1. Januar 1997 bis zum 31. Dezember 2006 aufgenommen wurden, sind einem standardisierten Diagnostikprogramm unterzogen worden. Im ersten Schritt wurden die Patientenakten und -informationen von den jeweiligen behandelnden Ärzten eingeholt, die Gründe für die Verdachtsdiagnose Marfan-Syndrom herausgearbeitet und durch Bestimmung des Nüchtern-Plasmahomocysteinlevels eine Homocysteinurie ausgeschlossen. Die Diagnostik wurde durch ein Standard 12-Kanal-EKG und eine 2D- und Doppler-Sonographie komplettiert (Rybczynski et al., 2007). Nach Ausschluss von Kontraindikationen für diagnostische Bildgebung wurde jeweils ein Röntgenthorax in zwei Ebenen, ein MRT oder CT der gesamten Aorta und der Lumbosakralregion, eine frontale Röntgenaufnahme der gesamten Wirbelsäule und eine einfache frontale Röntgenaufnahme des Beckens angefertigt. Nach der bildgebenden Routinediagnostik untersuchten jeweils zwei Kardiologen, Orthopäden und Augenärzte die Patienten auf das Vorhandensein der typischen Manifestationen des Marfan-Syndroms. Abschließend wurden die Patienten von den betreuenden Ärzten der Marfan-Sprechstunde nach diesen Kriterien einer Diagnose zugeteilt.

## 5.2 Patientenauswahl

Wie evaluierten 307 Patienten aus dem Großraum Hamburg in einem Zeitraum von 10 Jahren. Von diesen 307 Patienten wurden 28 von der laufenden Studie ausgeschlossen, weil sie das Diagnostikprogramm nicht vollständig absolvierten (21 Probanden) oder weil sie medizinische Probleme hatten, die nicht in Zusammenhang mit erblichen Bindegewebserkrankungen oder erblichen Aortensyndromen standen (7 Probanden). Die verbleibenden 279 Patienten bildeten die Studiengruppe, die sich aus 144 Männern und 135 Frauen mit einem mittleren Alter von  $34 \pm 13$  Jahren zusammensetzte.

### 5.3 Kriterien für die Verdachtsdiagnose Marfan-Syndrom

Wir verwendeten einen standardisierten Katalog für medizinische Gründe, die zum Verdacht auf ein Marfan-Syndrom führten. Erstens wurde das Marfan-Syndrom auf Grund des Vorliegens von Aortenaneurysmen oder -dissektionen oder auch bei Vorliegen aneurysmatischer Aussackungen der großen Aortenseitenäste, wie der A. subclavia, angenommen. Zweitens führten skelettale Veränderungen wie ungewöhnlich hohe Körpergröße, starke Skoliose, oder eine Sternumdeformität oder Kombinationen dieser Manifestationen zum Verdacht eines Marfan-Syndroms. Drittens wurde ein Marfan-Syndrom vermutet, weil die Diagnosekriterien unabhängig von dem Patienten von einem Elternteil, Kind oder einem Geschwisterteil erfüllt wurden, bzw. diese ein Aortenaneurysma oder eine –dissektion vor dem 40. Lebensjahr oder einen plötzlichen unerklärlichen Tod vor dem 40. Lebensjahr erlitten hatten. Viertens waren marfantypische Augenveränderungen, wie Linsensubluxationen, Grund für diese Verdachtsdiagnose. Fünftens manifestierte sich das Marfan-Syndrom bei einigen Patienten bereits in der Kindheit und wir führten erstmalig eine Untersuchung im Erwachsenenalter durch. Der sechste Grund war ein ätiologisch unklarer Pneumothorax. Siebtens wurden Patienten an das UHZ mit Zeichen von Bindegewebsveränderungen oder überbeweglichen Gelenken zugewiesen. Die achte Gruppe bestand aus Patienten, die nicht den zuvor genannten Gruppen zugeordnet werden konnten und die verschiedene andere Gründe aufwiesen. Jeder Patient wurde jeweils nur einer Gruppe zugeordnet. Wenn mehrere Gründe festgestellt wurden, gab das in der Patientengeschichte als erstes aufgetretene Symptom den Ausschlag für die Einordnung in eine Gruppe.

### 5.4 Kriterien für die abschließende Diagnose

Die diagnostische Zuordnung der Patienten erfolgte auf der Basis der Kriterien der Ghent-Nosologie. Bei Patienten, bei denen kein Familienmitglied mit Marfan-Syndrom bekannt ist, werden für die Diagnose Hauptkriterien in mindestens zwei Organsystemen und die Beteiligung eines weiteren Organsystems benötigt (De

Paepe et al., 1996). Prinzipiell haben wir nur dokumentierte Fälle von Familienmitgliedern mit Marfan-Syndrom herangezogen. Wenn sich ein Patient mit dem Verdacht auf ein Marfan-Syndrom vorgestellt hat und von einem erkrankten Familienangehörigen, dessen Fall dem behandelnden Arzt unbekannt war, berichtete, wurde eine positive Familienanamnese angenommen, wenn dazu medizinische Unterlagen vorlagen, die die Erkrankung bei diesem Familienangehörigen nach etablierten Kriterien dokumentierten. Bei diesen Patienten mit positiver Familienanamnese haben wir ein Marfan-Syndrom diagnostiziert, wenn ein Hauptkriterium in einem Organsystem vorlag und ein weiteres Organsystem involviert war (De Paepe et al., 1996).

Wenn Patienten nicht die Kriterien für ein Marfan-Syndrom erfüllten, dafür aber Symptome anderer Bindegewebserkrankungen zeigten, haben wir Alternativdiagnosen gestellt, wie sie in der Ghent-Nosologie aufgeführt sind und zuvor beschrieben wurden. Wenn nur ein Hauptkriterium bei zwei miteinander Verwandten auftrat, wurde entweder ein familiäres Aneurysma der Aorta thoracica (Savunen et al., 1987), eine familiäre Aortendissektion (Nicod et al., 1989), eine familiäre Ectopia lentis (Tsipouras et al., 1992), oder ein familiärer marfanoider Habitus (Milewicz et al., 1995) diagnostiziert. Ein MASS-Phänotyp wurde diagnostiziert, wenn mindestens drei der folgenden Manifestationen vorlagen: Myopie, Mitralklappenprolaps, eine leichte Aortendilatation von weniger als zwei Standardabweichungen über dem erwarteten Diameter, Striae oder skelettale Nebenkriterien (Glesby et al., 1989). Das familiäre Mitralklappenprolaps-Syndrom wurde bei autosomal-dominanter Vererbung von einem Mitralklappenprolaps und leichtgradigen Skelettmanifestationen angenommen (Roman et al., 1989).

Das Ehlers-Danlos-Syndrom diagnostizierten wir unter Zugrundelegung der Villefranche-Nosologie (Beighton et al., 1998). Das Loeys-Dietz-Syndrom wurde mittels der von Loeys et al. beschriebenen Kriterien objektiviert (Loeys et al., 2006). Da das Loeys-Dietz-Syndrom zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch unbekannt war, ist das Vorliegen dieser Kriterien bei jedem Patienten mit Bindegewebserkrankungen bei Wiedereinbestellung überprüft worden. Die kongenitale kontraktile A-rachnodaktylie (Viljoen et al., 1994), das Stickler-Syndrom (Stickler et al., 1965)

und das Shprintzen-Goldberg-Syndrom (Shprintzen et al., 1982) konnten bei keinem Patienten diagnostiziert werden.

Um statistische Vergleiche zu gestalten, bildeten wir vier Patientengruppen. Die Gruppe 1 bildet das klassische Marfan-Syndrom; dann ordneten wir Patienten mit anderen Bindegewebserkrankungen, die das Herz-Kreislaufsystem betreffen, der Gruppe 2 zu. Dazu zählen das familiäre Aneurysma der Aorta thoracica, die familiäre Aortendissektion, der MASS-Phänotyp, das familiäre Mitralklappenprolapsyndrom, der Gefäßtyp des Ehlers-Danlos-Syndroms, die nichtsyndromale bicuspidale Aortenklappe mit Aneurysma, und das Loeys-Dietz-Syndrom. Die dritte Gruppe bildeten andere Bindegewebserkrankungen ohne Gefäßbeteiligung; so werden die familiäre Ectopia lentis, der familiäre marfinoide Habitus, und das Ehlers-Danlos-Syndrom zur Gruppe 3 gezählt. Zur Gruppe 4 wurden dann die Patienten zusammengefasst, die keine Bindegewebserkrankung und auch kein erbliches Aortensyndrom hatten. Bei 30 Patienten bestätigte die Mutationsanalyse des FBN1-Gens unsere Diagnose eines Marfan-Syndroms (Mutationen 6253T→C, 1377\_1378delCT, IVS49-1G/A, 1A→T, 6993C→A (in zwei unabhängigen Patienten gefunden), 7887-7890delCAAG, 1511G→T; 7015T→C; 493C→T; 4172G→T; 7606G→A; 4567C→T; 2860C→T; 1519-1521delAAC; 714C→T; 7871G→A; 6840A→G; 1875T→C; 626G→A; 3373C→T; 5182G→C; 4424\_4425delinsAA; 1693C→T; IVS26+1G→C; 1511G→T; 4120T→G; 2342G→A; 3672G→T) (Palz et al., 2000; Rommel et al., 2005).

## 5.5 Klinische Kriterien des Marfan-Syndroms

Die verschiedenen Manifestationen des Marfan-Syndroms erfassten wir auf der Basis der Kriterien, wie sie durch die Ghent-Nosologie vorgeschlagen wurde. Auch die diagnostischen Kriterien zur Erfassung dieser einzelnen Manifestationen orientierten sich an den Empfehlung der Ghent-Nosologie. Dies heißt im Einzelnen: Ein Pectus carinatum (1) wurde bei Abflachung des Brustkorbs auf einer Seite mit Vorwölbung des Sternums unabhängig vom Schweregrad der Ausprägung diag-

nostiziert. Ein schwergradiger Pectus excavatum (2) wird auf einem lateralen Röntgenthorax abgeschätzt und durch den kürzesten Abstand zwischen hinterer Sternumfläche und vorderer Wirbelkörperfläche quantifiziert (Beiser et al., 1972). Bei sternal voroperierten Patienten wurden die präoperativen Befunde herangezogen, um die zu Grunde liegende sternale Malformation zu klassifizieren. Ein Armspann-/Körperhöhenverhältnis (3) von größer 1,05 wurde bei allen Patienten objektiviert, ebenso das Vorliegen eines der beiden Daumen- und Handgelenkszeichen(4). Das Handgelenkszeichen war positiv, wenn der Daumen die Endphalanx des kleinen Fingers beim Umgreifen des Handgelenks der Gegenseite überragt (Walker et al., 1970). Das Daumenzeichen war positiv, wenn der gesamte Daumennagel beim Faustschluss die ulnare Handgrenze überragt (Steinberg et al., 1966). Eine Skoliose (5) lag vor, wenn ein COBB-Winkel von größer 20° auf einer beliebigen Höhe der Wirbelsäule gemessen wurde. Wir objektivierten auch das Vorliegen einer Spondylolisthesis; bei an der Wirbelsäule Voroperierten zogen wir die präoperativen Befunde heran. Bei Abwesenheit von relevanten Wirbelsäulenverkrümmungen verzichteten wir bei Patienten ohne typische Skelettmanifestationen auf eine weiterführende radiologische Untersuchung. Hierzu mussten zwei unabhängige Orthopäden Konsens über die Abwesenheit von Wirbelsäulendeformitäten erzielt haben. Die Diagnose eines Extensionsdefizits im Ellenbogengelenk (6) wurde bei einer reduzierten Extension von mehr als 10° nach der Neutral-Null-Methode objektiviert. Ein Pes planus (7) wurde bei medialer Dislokation des medialen Malleolus diagnostiziert. Die Diagnose einer Acetabulumprotrusion (8) wurde mittels bildgebender Kriterien nach Kuhlmann et al. gestellt (Kuhlman et al., 1987). Röntgen- oder MRT-Aufnahmen zum Nachweis einer Acetabulumprotrusion wurden nicht gemacht, wenn es keine klinischen Hinweise auf Protrusio acetabuli gab und auch sonst keine Zeichen von skelettalen Manifestationen des Marfan-Syndroms vorlagen. Ein moderater Pectus excavatum (9) wurde in jedem Fall von Rückverlagerung des Sternums bei Abwesenheit von Kriterien, die für einen schweren Grad sprechen, dokumentiert. Eine Gelenküberbeweglichkeit (10) wurde bei einem Beighton Score über 5/9 (Beighton et al., 1993) registriert und ein hoher gotischer Gaumen (11), mit sich drängenden Zähnen, durch Inspektion des Rachenraumes festgestellt. Eine typische marfanoide Erscheinung des Gesichts (12) liegt vor,



wenn mindestens zwei der folgenden Merkmale, bestehend aus Dolichocephalie, Jochbeinhypoplasie, Enophthalmus, Retrognathie oder einer antimongoloiden Lidspalte, klinisch objektivierbar waren.

Eine Ectopia lentis (13) wurde bei unilateraler oder bilateraler Linsenluxation oder –subluxation diagnostiziert, wobei wir eine Spaltlampenuntersuchung unter vollständiger Pupillendilatation durchführten. Alternativ, wenn die Linse bereits operiert war, wurde sich an dem präoperativen Befund orientiert. Eine abgeflachte Kornea (14) wurde mittels Keratometrie, eine Bulbusverlängerung (15) von größer als 23,5mm wurde durch Ultraschall festgestellt. Eine hypoplastische Iris (16) oder ein hypoplastischer Ziliarmuskel zeigte sich bei einer verminderten pharmakologischen Reaktion auf Mydriatica und verkleinerten Krypten auf der Irisvorderfläche.

Die Dilatation der Aorta ascendens (17) wurde ungeachtet einer Aorteninsuffizienz auf Höhe der Koronarostien mittels Echokardiographie, CT oder MRT gemessen und die hochnormalen Grenzwerte, bezogen auf Alter und Körpergröße zu Grunde gelegt, wobei die Nomogramme von Roman et al. benutzt wurden (Roman et al., 1989). Bei der Diagnose einer Aortendissektion griffen wir auf Befunde der TEE-, CT- oder MRT-Untersuchungen zurück und reevaluierten die intraoperativen Befunde (18). Ein Mitralklappenprolaps (19), ungeachtet einer Mitralklappeninsuffizienz, wurde bei einem spätsystolischen Prolaps über 2 mm in der M-Mode Echokardiographie oder einer systolische Vorwölbung eines oder beider Mitralsegel über die Ringebene hinaus in den linken Vorhof in der langen Achse in der 2D-Echokardiographie registriert (Devereux et al., 1987). Nach Verkalkungen des Mitralrings (20) im Alter unter 40 Jahren und nach Dilatationen und Dissektionen (21) der Aorta thoracica und abdominalis im Alter unter 50 Jahren wurde in CT- und MRT-Bildern bei allen Patienten gesucht.

Wir evaluierten die Patientenakten und suchten nach anamnestischen Hinweisen für das Auftreten eines spontanen Pneumothorax (22). Ein Radiologe untersuchte die Röntgenthoraxaufnahmen in zwei Ebenen hinsichtlich apikaler Emphysemlasen (23) (Hall et al., 1984). Nach Ausschluss von erheblichem Gewichtsverlust, Schwangerschaft und Langzeiteinnahme von Glucocorticoiden wurden die Patienten nach Striae atrophicae (24) inspiziert. Für Anzeichen rezidivierender Hernien (25) zogen wir gegebenenfalls auch die chirurgischen Unterlagen der Patienten

heran. Die Diagnose der lumbosakralen Duraektasie (26) stellten wir mittels CT- und MRT-Untersuchung anhand etablierter diagnostischer Kriterien (Habermann et al., 2005). Eine positive Familienanamnese (27) für ein Marfan-Syndrom wurde angenommen, wenn ein Elternteil, ein Kind oder Geschwister eines Patienten, unabhängig von diesem, die Ghenter Diagnosekriterien erfüllt.

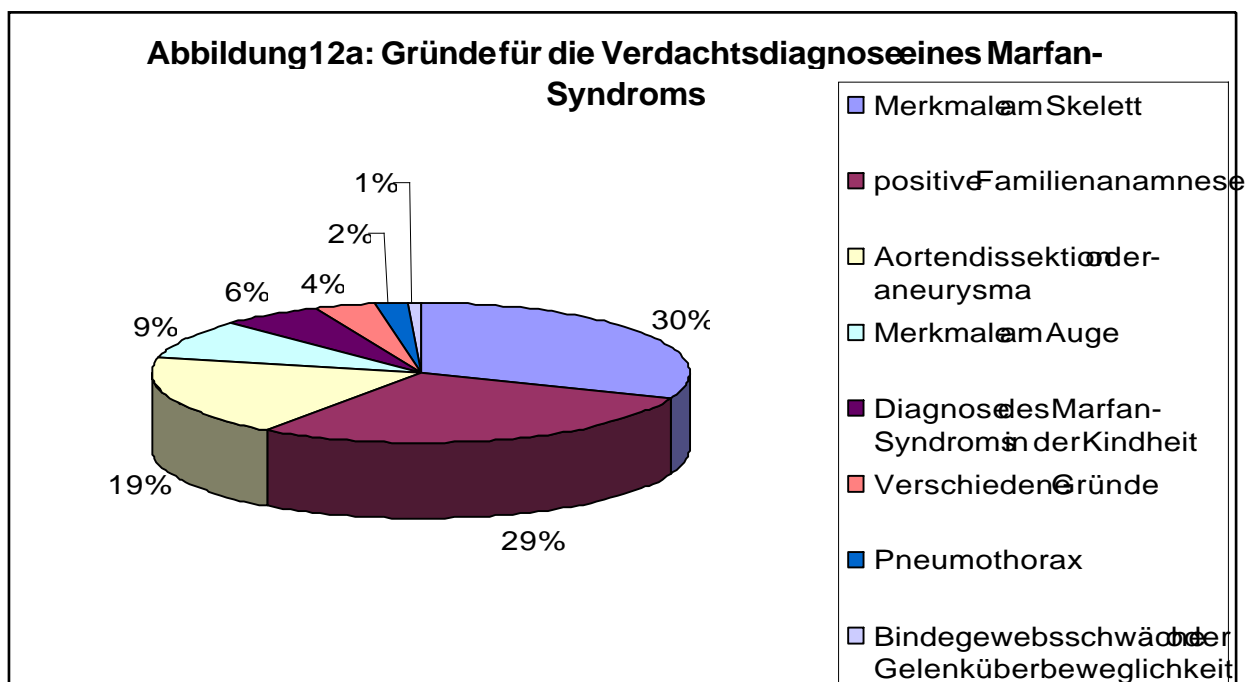
Folgende Bildgebung führten wir bei jedem Patienten durch: Echokardiographie, Röntgenthorax in zwei Ebenen und MRT oder CT der gesamten Aorta und der Dura (Habermann et al., 2005; Von Kodolitsch et al., 2004). Alle Daten wurden ohne Kenntnis der anderen klinischen Daten erhoben, zwei Untersucher haben unabhängig voneinander die radiologischen Befunde bewertet und stellten die jeweilige Diagnose im Konsensverfahren.

## 5.6 Statistische Analyse

Alle Daten werden als Mittelwerte  $\pm$  SD oder als Häufigkeiten angegeben. Um die verschiedenen Patientengruppen miteinander vergleichen zu können, wurde eine ANOVA-Analyse für kontinuierliche Variablen und der Halton-Freeman-Test für kategoriale Variablen durchgeführt. Die Sensitivität, Spezifität und die positiven und negativen Wahrscheinlichkeitsverhältnisse für alle 27 Diagnosekriterien wurden inklusive ihrer Konfidenzintervalle von 95% festgelegt. Eine positive Likelihood ratio von größer 10 wurde als höchst verlässlich angesehen, um die Diagnose Marfan-Syndrom zu stellen; ein Wert zwischen 5 und 10 als mäßig geeignet angesehen und Werte unter 5 waren nicht geeignet, ein Marfan-Syndrom zu diagnostizieren. Dementsprechend wird eine negative Likelihood ratio von kleiner 0,1 als sehr geeignet, Werte zwischen 0,1 und 0,2 als mäßig geeignet und Werte größer als 0,2 als ungeeignet zum Ausschluss der Diagnose Marfan-Syndrom aufgefasst (Pewson et al., 2001). Für alle statistischen Vergleiche wurde  $P < 0,05$  als signifikant angesehen. SPSS- Software (SPSS für Windows, Release 13.0, SPSS Inc. 1989 to 1999, Chicago, Illinois) wurde für alle statistischen Analysen benutzt.

## 6 Ergebnisse

279 Erwachsene wurden auf das Vorliegen eines Marfan-Syndroms hin untersucht. Überweisende Ärzte vermuteten ein Marfan-Syndrom auf Grund skelettaler Manifestationen bei 87 Patienten (31 Prozent), wegen einer positiven Familienanamnese bei 80 Patienten (29 Prozent), wegen einer Aortendissektion oder eines Aortenaneurysmas bei 52 Patienten (19 Prozent), wegen Merkmalen am Auge bei 26 Patienten (9 Prozent), wegen der Diagnose eines Marfan-Syndroms in der Kindheit bei 17 Patienten (6 Prozent), wegen eines Pneumothorax bei fünf Patienten (2 Prozent), wegen Bindegewebsschwäche oder Gelenküberbeweglichkeit bei 2 Patienten (1 Prozent), und wegen verschiedener anderer Gründe bei 10 Patienten (4 Prozent; Abbildung 12a).



Ein Marfan-Syndrom wurde nach oben beschriebenen Diagnostikkriterien bei 138 Patienten (50 Prozent), ein familiärer marfanoider Habitus bei 33 Patienten (12 Prozent), ein familiäres Aneurysma der Aorta thoracica oder eine familiäre Aortendissektion bei 9 Patienten (3 Prozent), ein familiäres Mitralklappenprolapsyndrom bei 8 Patienten (3 Prozent), einen MASS-Phänotyp und eine nichtsyndromale bi-

kuspide Aortenklappe bei 4 Patienten (jeweils 1 Prozent), eine familiäre Ectopia lentis bei drei Patienten und der vaskuläre und nicht-vaskuläre Typ des Ehlers-Danlos-Syndroms bei drei Patienten (jeweils 1 Prozent) gefunden. Bei 72 Patienten (26 Prozent) wurden eine Bindegewebserkrankung und ein Aortensyndrom ausgeschlossen.

Auf der Basis dieser Diagnosen wurden 138 Patienten der Gruppe 1 (50 Prozent), 30 Patienten der Gruppe 2 (11 Prozent), 39 Patienten der Gruppe 3 (14 Prozent), und 72 Patienten der Gruppe 4 zugeteilt (26 Prozent; Abbildung 12b).

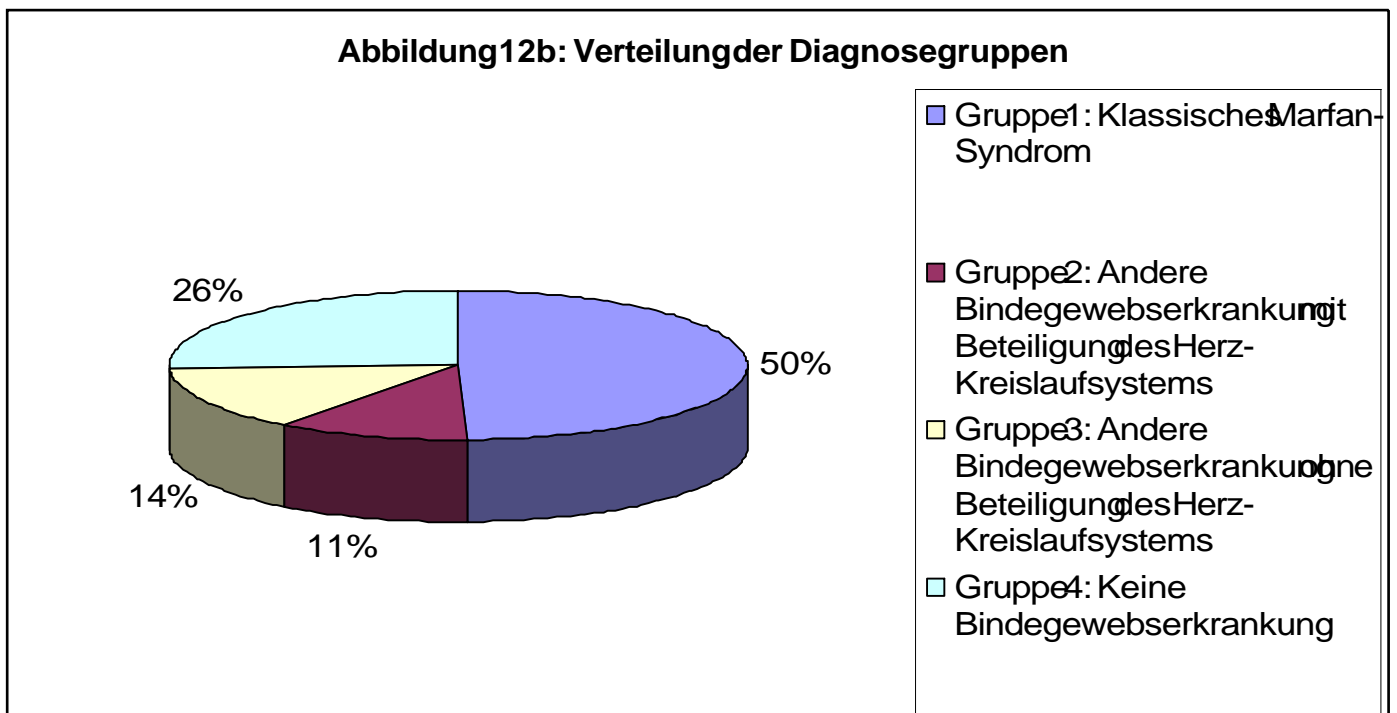


Tabelle 1 zeigt epidemiologische Daten und Prävalenzen von insgesamt 27 klinischen Kriterien des Marfan-Syndroms bei allen vier Patientengruppen. Interessanterweise gibt es keine relevanten Unterschiede in der Verteilung von Geschlecht, BMI, Körperoberfläche, Häufigkeit eines schweren und leichten Pectus carinatum, einer abnorm flachen Kornea, einer Mitralringverkalkung, eines spontanen Pneumothorax und von apikalen Emphyseblasen im Röntgenthorax zwischen den vier Patientengruppen.

**Tabelle 1.** Charakteristika der vier Patientengruppen mit vermutetem Marfan-Syndrom

	MFS	Andere Bindegewebskrankung mit kardiovaskulärer Beteiligung	Andere Bindegewebskrankung ohne kardiovaskuläre Beteiligung	Keine nosologisch definierte Bindegewebskrankung	p
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	
Anzahl, n (% von 279 Fällen)	138 (49,5)	30 (10,7)	39 (14)	72 (25,8)	
Männer, n (%)	72 (52,6)	15 (50)	20 (51,3)	37 (50,7)	0,99
Alter bei Erstuntersuchung, J	36 ± 13,7	38 ± 10,6	30,2 ± 12,6	32,2 ± 12,5	0,016
Alter bei Erstdiagnose, J	28,4 ± 17,4	37,7 ± 10,7	30,2 ± 12,6	32 ± 12,9	0,018
Körperhöhe, cm	186 ± 12,3	183,6 ± 11,8	185,1 ± 11,4	179,4 ± 12,7	0,010
BMI, kg/m <sup>2</sup>	20,5 ± 4	20,8 ± 2,6	20 ± 4,7	21,8 ± 4	0,166
BSA, m <sup>2</sup>	1,9 ± 0,5	1,8 ± 0,4	1,9 ± 0,5	1,8 ± 0,5	0,521
Pectus carinatum	43 (31,4)	4 (13,3)	1 (2,6)	1 (1,4)	<0,0005
Pectus excavatum, schwere Form	17 (12,4)	1 (1,3)	1 (2,6)	-	0,002
Verhältnis Armspanne zu Körperhöhe >1,05	68 (49,6)	2 (6,7)	12 (30,8)	1 (1,4)	<0,0005
Handgelenks- und Daumenzeichen	103 (75,2)	8 (26,7)	24 (61,5)	8 (11)	<0,0005
Skoliosis und Spondylolisthesis	70 (51,1)	3 (10)	20 (51,3)	6 (8,2)	<0,0005
Ellenbogengelenksexension < 170°	31 (22,6)	2 (6,7)	1 (2,6)	3 (4,1)	0,0001
Pes planus	54 (39,4)	5 (16,7)	7 (17,9)	4 (5,5)	<0,0005
Protrusio acetabuli	28 (20,4)	6 (20)	7 (17,9)	4 (5,5)	0,0242
Pectus excavatum, moderate Form	37 (27)	6 (20)	11 (28,2)	11 (15,1)	0,2234
Hypermobile Gelenke	60 (43,8)	6 (20)	13 (33,3)	10 (13,7)	<0,0005
Hochgotischer Gaumen mit zusammengedrängten Zähnen	71 (51,8)	3 (10)	5 (12,8)	4 (5,5)	<0,0005
Faciale Dysmorphien	39 (28,5)	1 (3,3)	1 (2,6)	1 (1,4)	<0,0005
Ectopia lentis	61 (44,5)	-	3 (7,7)	-	<0,0005
Abnorm flache Kornea	10 (7,3)	-	1 (2,6)	1 (1,4)	0,1598
Axial verlängerter Bulbus	44 (32,1)	8 (26,7)	4 (10,3)	16 (21,9)	0,0369
Hypoplastische Iris oder hypoplastischer Ciliarmuskel	35 (25,5)	1 (3,3)	-	2 (2,7)	<0,0005
Aorta ascendens Dilatation	92 (67,2)	10 (33,3)	4 (10,3)	1 (1,4)	<0,0005
Aorta ascendens Dissektion	26 (19)	4 (13,3)	-	2 (2,7)	0,0001
Mitralklappenprolaps	73 (53,3)	16 (53)	-	2 (2,7)	<0,0005
Mitralringverkalkung	1 (0,7)	-	-	-	1
Dilatation/ Dissektion der Aorta descendens oder abdominalis	17 (12,4)	4 (13,3)	-	3 (4,1)	0,0189
Spontaner Pneumothorax	12 (8,8)	1 (3,3)	2 (5,1)	4 (5,5)	0,7935
Apikale Bläschen im Röntgen	10 (7,3)	3 (10)	2 (5,1)	2 (2,7)	0,4370
Striae	57 (41,6)	2 (6,7)	3 (7,7)	10 (13,7)	<0,0005
Wiederkehrende oder Narbenhernien	12 (8,8)	3 (10)	-	1 (1,4)	0,0299
Duraektasie	62 (45,3)	2 (6,7)	1 (2,6)	1 (1,4)	<0,0005
Familienmitglied mit Ghent-Kriterien	67 (48,9)	2 (6,7)	1 (2,6)	16 (21,9)	<0,0005

Abbildungen 13 zeigt die Anzahl an klinischen Kriterien pro Patient in den vier Patientengruppen und illustriert das breite Spektrum der möglichen Manifestationen des Marfan-Syndroms in der gesamten Studiengruppe.

**Abbildung 13:** Kontinuierliches Spektrum der Manifestationen in allen vier Diagnosegruppen

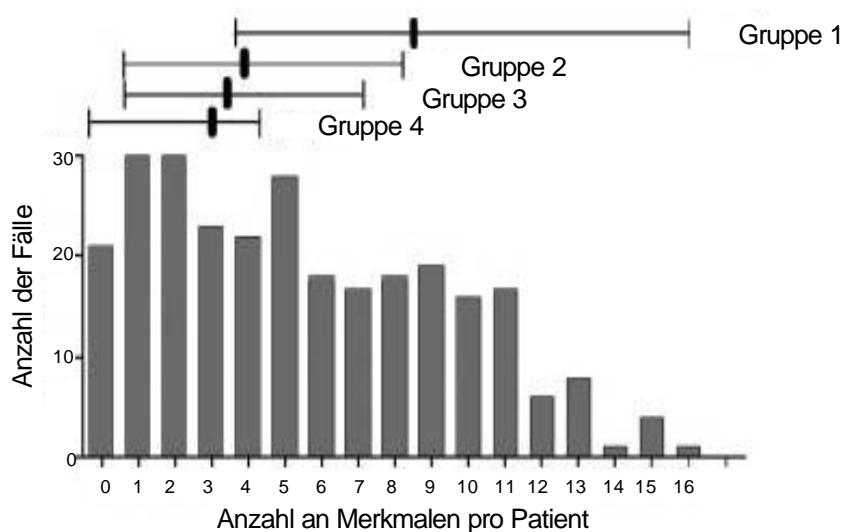


Tabelle 2 zeigt eine begrenzte diagnostische Aussagekraft der klinischen Kriterien für die Diagnose oder Ausschluss des Marfan-Syndroms. Nur die faciale Dysmorphiezeichen, die Ectopia lentis, die hypoplastische Iris oder der hypoplastische Ciliarmuskel und die Duraektasie erbrachten eine positive Likelihood ratio von größer 10. Die Sternumdeformitäten, die abnorm flache Kornea und die Dilatation der Aorta ascendens hatten Werte zwischen 5 und 10. Während alle übrigen Zeichen < 5 waren. Darüber hinaus waren alle negativen prädiktiven Werte > 0,2 und damit nicht geeignet, um ein Marfan-Syndrom auszuschließen.

**Tabelle 2. Nützlichkeit von klinischen Manifestationen zum Diagnostizieren des Marfan-Syndroms**

	Sensitivität in Prozent (wirklich Positive/ Gesamtzahl mit MFS)	Spezifität in Prozent (wirklich Negative/ Gesamtzahl ohne MFS)	Likelihood ratio	
			Positiv	Negativ
Pectus carinatum	31 (43/138)	96 (136/141)	7,43 (3,42–16,72)	0,72(0,68–0,79 )
Pectus excavatum, schwere Form	12 (17/138)	99 (140/141)	8,81 (2,35–34,1)	0,89 (0,87–0,94)
Verhältnis Armspanne zu Körperhöhe >1,05	49 (68/138)	90 (127/141)	4,70 (2,92–7,79)	0,56 (0,5–0,65)
Handgelenks- und Daumenzeichen	75 (103/138)	72 (102/141)	2,67 (2,1–3,42)	0,35 (0,26–0,46)
Skoliosis und Spondylolisthesis	51 (70/138)	80 (113/141)	2,50 (1,77–3,57)	0,61 (0,52–0,73)
Ellenbogengelenksexension < 170°	23 (31/138)	96 (136/141)	5,36 (2,4–12,3)	0,81 (0,77–0,88)
Pes planus	39 (54/138)	89 (126/141)	3,50 (2,15–5,8)	0,68 (0,61–0,78)
Protrusio acetabuli	21 (28/133)	88 (122/139)	1,72 (0,99–2,99)	0,91 (0,82–1,0)
Pectus excavatum, moderate Form	27 (37/138)	81 (114/141)	1,37 (0,89–2,1)	0,91 (0,80–1,0)
Hypermobile Gelenke	44 (60/138)	80 (113/141)	2,14 (1,49–3,12)	0,71 (0,61–0,83)
Hochgotischer Gaumen	51 (71/138)	92 (130/141)	6,13 (3,62–10,75)	0,53 (0,47–0,61)
Faciale Dysmorphien	28 (39/138)	99 (139/141)	13,47 (4,65–40,75)	0,73 (0,71–0,79)
Ectopia lentis	44 (61/138)	99 (139/141)	21,08 (7,45–62,81)	0,57 (0,54–0,62)
Abnorm flache Kornea	7 (10/134)	99 (138/140)	5,22 (1,32–21,1)	0,94 (0,92–0,99)
Axial verlängerter Bulbus	33 (44/135)	80 (113/141)	1,64 (1,1–2,48)	0,84 (0,74–0,97)
Hypoplastische Iris oder Ciliarmuskel	26 (35/134)	98 (137/140)	12,19 (4,18–37,01)	0,75 (0,73–0,82)
Dilatation der Aorta ascendens	67 (92/138)	90 (127/141)	6,35 (4,07–10,23)	0,37 (0,31–0,45)
Dissektion der Aorta ascendens	19 (26/138)	96 (136/141)	4,49 (1,98–10,44)	0,85 (0,8–0,92)
Mitralklappenprolaps	53 (73/138)	88 (124/141)	4,20 (2,73–6,62)	0,53 (0,46–0,63)
Mitralringverkalkung	1 (1/138)	100 (141/141)	.	0,99 (0,99–1,0)
Dilatation/ Dissektion der Aorta descendens und abdominalis	12 (17/138)	96 (135/141)	2,52 (1,11–5,8)	0,92 (0,87–0,99)
Spontaner Pneumothorax	9 (12/138)	95 (135/141)	1,78 (0,74–4,29)	0,96 (0,91–1,02)
Apikale Bläschen im Röntgen	8 (10/128)	95 (133/140)	1,56 (0,63–3,89)	0,97 (0,92–10,03)
Striae	41 (57/138)	90 (127/141)	3,94 (2,4–6,62)	0,65 (0,59–0,75)
Rezidivierende und einschneidende Hernien	9 (12/138)	98 (138/141)	3,11 (1,09–9,04)	0,94 (0,91–0,99)
Duraektasie	66 (62/94)	97 (116/120)	19,78 (8,3–50,84)	0,35 (0,32–0,42)
Familienmitglied mit Ghent-Kriterien	49 (67/138)	87 (123/141)	3,66 (2,38–5,73)	0,59 (0,52–0,69)

## 7 Diskussion

Die Studie zeigt, dass skelettale Auffälligkeiten, eine positive Familienanamnese und pathologische Veränderungen der Aorta mehr als zwei Drittel der Gründe ausmachen, weshalb von zuweisenden Ärzten ein Marfan-Syndrom vermutet wird. Unsere Untersuchung zeigt, dass nur bei der Hälfte aller Verdachtsfälle tatsächlich ein Marfan-Syndrom vorliegt; Bei 26 Prozent ließ sich keine nosologisch definierte Bindegewebserkrankung oder ein familiäres Aortensyndrom diagnostizieren. Interessanterweise haben 25 Prozent aller Verdachtsfälle kein Marfan-Syndrom, aber eine andere Bindegewebserkrankungen, wobei von diesen die Hälfte schwerwiegende kardiovaskuläre Beteiligungen aufweisen, die einer weiteren klinischen Überwachung bedürfen. Die Studie liefert Informationen über die Prävalenz und diagnostische Aussagekraft aller Ghenter Kriterien des Marfan-Syndroms. Erstmals legen wir Informationen über die Prävalenz klinischer Zeichen in der heterogenen Gruppe der Patienten ohne Marfan-Syndrom vor.

Folgende Aspekte sind als mögliche Einschränkungen zur Aussagekraft unserer Untersuchung zu diskutieren: Erstens versuchten wir, einen Selektionsbias der Studienpatienten auf ein Minimum zu reduzieren. Das Universitäre Herzzentrum (UHZ), in dem die Patienten systematisch untersucht wurden, ist das einzige Marfan-Zentrum im Metropolraum Hamburg, und es ist wahrscheinlich, dass jeder Verdachtsfall mit Marfan-Syndrom von uns gesehen wurde. Um den Selektionsbias weiter zu vermeiden, schlossen wir nur Patienten aus dem Metropolraum Hamburg ein. Zu diesem Bereich zählen etwa 4,2 Millionen Menschen (Statistisches Amt, 2006). Die Prävalenz des Marfan-Syndroms und der marfanoiden Syndrome (Gruppe 1, 2 und 3) lag damit bei 5 Fällen pro 100 000 Einwohner. Diese Prävalenz entspricht etwa der publizierten Angabe, die von 4 bis 6 Fällen pro 100 000 Einwohnern ausgeht (Pyeritz et al., 1979). Obwohl es unmöglich ist, einen Selektionsbias völlig auszuschließen, ist es wahrscheinlich, dass die Studienkohorte mit 279 Fällen repräsentativ für Verdachtsfälle des Marfan-Syndroms in der Bevölkerung ist.

Zweitens wurde jedes klinische Merkmal des Marfan-Syndroms nach einheitlichen diagnostischen Kriterien untersucht. Einige dieser diagnostischen Kriterien wurden



revidiert. Insbesondere für den Mitralklappenprolaps (Freed et al., 1999) und einige Manifestationen im Bereich des Gesichtsschädels (De Coster et al., 2004), wurden sie überarbeitet. Um jedoch diagnostische Konsistenz zu wahren, wendeten wir bis zum Ende der Studie die alten diagnostischen Kriterien an. Für die Duraektasie hingegen verwendeten wir Kriterien, die von Radiologen in unserem Hause entwickelt und publiziert wurden (Habermann et al., 2005). Alle übrigen diagnostischen Kriterien wendeten wir einheitlich entsprechend der Vorgabe der Ghent-Nosologie an. Interessanterweise haben De Backer et al. die revidierten Freed-Kriterien für Mitralklappenprolaps eingesetzt und eine Prävalenz von 66% in ihrer Kohorte von Marfan-Patienten gefunden (De Backer et al., 2006). Diese Zahl ist vergleichbar mit den 53%, die wir in unsere Untersuchung unter Anwendung der klassischen Kriterien erhoben haben.

Drittens: Wir verzichteten darauf, die Mutationen des *FBN1*-Gens als diagnostisches Kriterium in dieser Studie zu verwenden, obgleich die Ghent-Nosologie diesen nahe legt. Die Verwendung der *FBN1*-Daten hätten sonst möglicherweise eine selektive Verzerrung der Diagnose bewirkt, weshalb wir es vorzogen, diese Information bei allen Patienten nicht zu verwenden. Insbesondere lagen Mutationen des *FBN1*-Gens nur bei Patienten der Gruppe 1 vor und bestätigten damit die Diagnose eines Marfan-Syndroms.

## 8 Schlussfolgerung

Die Analyse der Daten zeigt folgende wichtige Punkte auf: Erstens ist die Prävalenz des Marfan-Syndroms, der von uns untersuchten Patienten mit dem Verdacht auf ein Marfan-Syndrom in der Metropolregion Hamburg, vergleichbar mit der etablierten Literatur. Zweitens objektiviert die Studie die Prävalenz der einzelnen klinischen Manifestationen der Patienten mit einem Marfan-Syndrom und stellt Gründe für die Verdachtsdiagnose eines Marfan-Syndroms dar. Dabei wird deutlich, dass sich ein großer Teil der Verdachtsfälle auf Grund von skelettalen Merkmalen ergeben. Es fiel auf, dass nur ein Viertel aller Verdachtsfälle aufgrund skelettaler Manifestationen tatsächlich als Marfan-Syndrom bestätigt wurden. Da viele Patienten auch ohne äußere Stigmata ein kardiovaskuläres Risiko haben können, stellt sich die Frage wie diese Betroffenen künftig besser erkannt werden können. Drittens wird die Prävalenz der klinischen Manifestationen bei Patienten aufgezeigt, die die nosologischen Kriterien für ein Marfan-Syndrom nicht erfüllen. Viertens hat ein Viertel aller Verdachtsfälle auf ein Marfan-Syndrom eine andere Bindegewebserkrankung mit einer Beteiligung des Herz-Kreislauf-Systems. Für diesen Teil der Patienten existieren bisher kaum Daten hinsichtlich des Risikos für Komplikationen und die Langzeitprognose und damit fehlen Konzepte zur adäquaten medizinischen Versorgung dieser Patienten. Fünftens fanden wir, dass es diagnostische Kriterien gibt, die wenig zur Diagnose oder zum Ausschluss eines Marfan-Syndroms beitragen. Daher ist es vorstellbar, solche Kriterien aus der Nosologie zu streichen, um dadurch die Diagnose einfacher und transparenter zu gestalten.

## 9 Literaturverzeichnis

- Ahn NU, Sponseller PD, Ahn UM, Nallamshetty L, Kuszyk BS, Zinreich SJ (2000) Dural ectasia is associated with back pain in Marfan syndrome. *Spine* 25:1562-8
- Ahn NU, Sponseller PD, Ahn UM, Nallamshetty L, Rose PS, Buchowski JM, Garrett ES, Kuszyk BS, Fishman EK, Zinreich SJ (2000) Dural ectasia in the Marfan syndrome: MR and CT findings and criteria. *Genet Med* 2(3):173- 9
- Alexiou C, Langley SM, Charlesworth P, Haw MP, Livesey SA, Monro JL (2001) Aortic root replacement in patients with Marfan's syndrome: The Southampton Experience. *Ann Thorac Surg* 72:1502-8
- Anagnostopoulos CE, Athanasouleas CL, Garrick TR, Paulissian R (1975) Acute aortic dissections. University Park Press, Baltimore pp.103-5, 107
- Baer RW, Taussig HB, Oppenheimer EH (1943) Congenital aneurysmal dilatation of the aorta associated with arachnodactyly. *Bull. Johns Hopkins Hosp* 72:309-31
- Baumgartner C, Matyas G, Steinmann B, Eberle M, Stein JI, Baumgartner D (2005) A bioinformatics framework for genotype-phenotype correlation in humans with Marfan syndrome caused by *FBN1* gene mutations. *J Biomed Inform* 29
- Becker AE (1995) Cardiovascular pathology in Marfan syndrome – An overview. In: Hetzer R, Gehle P, Ennker J (eds.) *Cardiovascular Aspects of Marfan Syndrome*. Steinkopff Verlag, Darmstadt, pp. 25-31
- Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, Hall JG, Hollister DW, Horton W, McKusick VA, Opitz JM, Pope FM, Pyeritz RE, Rimoin DL, Sillence D, Spranger JW, Thompson E, Tsipouras P, Viljoen D, Winship I, Young I (1986) International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 29:581-94
- Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ (1998) Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet*. 1998;77(1):31-37
- Beighton P (1993) *The Ehlers-Danlos syndromes*. 5th ed. St. Louis: Mosby, pp 189–251; 1993

- Beiser GD, Epstein SE, Stampfer M, Goldstein RE, Noland SP, Levitsky S (1972) Impairment of cardiac function in patients with pectus excavatum, with improvement after operative correction. *N Engl J Med.* 1972;287(6):267-272
- Bentall HH, DeBono A (1968) A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax* 23:338-9
- Biddinger A, Rocklin M, Coselli J, Milewicz DM (1997) Familial thoracic aortic dilatations and dissections: A case control study. *J Vasc Surg* 25:506-11
- Börger F (1914) Über zwei Fälle von Arachnodaktylie. *Zschr Kinderheilk.* (12): 161-184
- Borst HG (1991) Aneurysma und Dissektion der Aorta ascendens und des Aortenbogens. In: Borst HG, Klinner W, Oelert H (Hg.) *Herzchirurgie. Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen.* 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 434-60
- Borst HG, Walterbusch G, Schaps D (1983) Extensive aortic replacement using "elephant trunk" prosthesis. *Thorac Cardiovasc Surg* 31:37
- Brown OR, DeMots H, Kloster FE, Roberts A, Menashe VD, Beals RK (1975) Aortic root dilatation and mitral valve prolaps in Marfan's syndrome: An echocardiographic study. *Circulation* 52: 651-657
- Carrel T, Beyeler L, Schnyder A, Zurmühle P, Berdat P, Schmidli J, Eckstein FS (2004) Reoperations and late outcome in Marfan patients following cardiovascular surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 25(5):671-5
- Coady MA, Davies RR, Roberts M, Goldstein LJ, Rogalski MJ, Rizzo JA, Hammond GL, Kopf GS, Elefteriades JA (1999) Familial Patterns of Thoracic Aortic Aneurysms. *Arch Surg* 134:361-7
- Collod-Beroud G, Le Bourdelles S, Ades L, Ala-Kokko L, Booms P, Boxer M, Child A, Comeglio P, De Paepe A, Hyland JC, et al (2003) Update of the UMD-FBN1 mutation database and creation of an FBN1 polymorphism database. *Hum Mutat* 22: 199-208
- Crawford ES, Coselli JS (1988) Marfan's syndrome: Combined composite graft replacement of the aortic root and transaortic mitral valve replacement. *Ann Thorac Surg* 45:296-302

David TE (2003) Aortic valve repair and aortic valve-sparing operations. In: Cohn LH, Edmunds LH. *Cardiac Surgery in the Adult*. 2.Aufl. McGraw-Hill Companies. New York, pp. 816-20

David TE (1996) Remodeling of the aortic root with preservation of the native aortic valve. *Op Tech Cardiac Thorac Surg* 1:44

De Backer J, Loeys B, Devos D, Dietz H, De Sutter J, De Paepe A.(2006) A critical analysis of minor cardiovascular criteria in the diagnostic evaluation of patients with Marfan syndrome. *Genet Med*. 2006;8(7):401-408

De Coster P, De Pauw G, Martens L, De Paepe A. (2004) Craniofacial structure in Marfan syndrome: a cephalometric study. *Am J Med Genet A*. 2004;131(3):240-248

De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RCM, Pyeritz RE (1996) Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 62:417-26

De Paulis R, Cetrano E, Moscarelli M, Ando G, Bertoldo F, Scaffa R, Tomai F, Chiariello L (2005) Effects of ascending aorta replacement on aortic root dilatation. *Eur J Cardiothorac Surg* 27(1):86-9

Denko CW (1978) Chernogubovs Syndrom: a translation of the first modern case report of the Ehlers-Danlos syndrome. *J Rheum* 5:347-52

Devereux RB, Kramer-Fox R, Shear MK, Kligfield P, Pini R, Savage DD (1987) Diagnosis and classification of severity of mitral valve prolapse: methodologic, biologic, and prognostic considerations. *Am Heart J*. 1987;113:1265-1280

Di Silvestre M, Greggi T, Giacomini S, Cioni A, Bakaloudis G, Lolli F, Parisini P (2006) Surgical treatment for scoliosis in Marfan syndrome. *Spine*. 2005 Oct 15; 30(20): E597-604

Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, Puffenberger EG, Hamosh A, Nanthakumar EJ, Curristin SM, Stetten G, Meyers DA, Franco-mano CA (1991) Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 352:337-9

Do T, Giampietro PF, Burke SW, Davis JG, Raggio C, Schneider R, Boachie- Adjei O, Brill P (2000) The incidence of protrusio acetabuli in Marfan's syndrome and its relationship to bone mineral density. *J Pediatr Orthop* 20(6):718-21

Etter LE, Glover LP (1943) Arachnodactyly complicated by dislocated lens and death from rupture of dissecting aneurysm of aorta. *JAMA* 123:88-9

Erasmí AW, Stierle U, Bechtel JF, Schmidtke C, Sievers HH, Kraatz EG (2003) Up to 7 years' experience with valve-sparing aortic root remodeling/reimplantation for acute type A dissection. *Ann Thorac Surg* 76(1):99-104

Faivre L C-BG, Loeys BL, Child A, Binquet C, Gautier E, Callewaert B, Arbustini E, Mayer K, Arslan-Kirchner M, Kiotsekoglou A, Comeglio P, Marziliano N, Dietz HC, Halliday D, Beroud C, Bonithon-Kopp C, Claustres M, Muti C, Plauchu H, Robinson PN, Ades LC, Biggin A, Benetts B, Brett M, Holman KJ, De Backer J, Coucke P, Francke U, De Paepe A, Jondeau G, Boileau C. (2007) Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet* 2007;81(3):454-466

Fattori R, Nienaber CA, Descovich B, Ambrosetto P, Reggiani LB, Pepe G, Kaufmann U, Negrini E, Kodolitsch v. Y, Gensini GF (1999) Importance of dural ectasia in phenotypic assessment of Marfan's syndrome. *Lancet* 354:910-3

Finkbohner R, Johnston D, Crawford ES, Coselli J, Milewicz DM (1995) Marfan syndrome. Long-term survival and complications after aortic aneurysm repair. *Circulation* 91(3):728-33

Fleischer KJ, Nousari HC, Anhalt GJ, Stone CD, Laschinger JC (1997) Immunohistochemical abnormalities of fibrillin in cardiovascular tissues in Marfan's syndrome. *Ann Thorac Surg* 63:1012-7

Foran JR, Pyeritz RE, Dietz HC, Sponseller PD (2005) Characterization of the symptoms associated with dural ectasia in the Marfan patient. *Am J Med Genet A* 1;134(1): 58-65

Fraedrich G, Ihling C, Schaefer HE, Schlosser V (1995) Relevance of cystic medial degeneration in cardiac surgery. In: Hetzer R, Gehle P, Ennker J (eds.) Cardiovascular Aspects of Marfan Syndrome. Steinkopff Verlag, Darmstadt, pp. 33-7

Francke U, Berg MA, Tynan K, Brenn T, Liu W, Aoyama T, Gasner C, Miller DC, Furthmayr H (1995) A Gly1127Ser mutation in an EGF-like domain of the fibrillin-1 gene is a risk factor for ascending aortic aneurysm and dissection. *Am J Hum Genet* 56(6): 1287-96

Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, Lehman B, Benjamin EJ. (1999) Prevalence and clinical outcome of mitral valve prolapse. *N Engl J Med*. 1999;341:1-7

Gerritsen T, Vaughn JG, Waisman HA (1962) The identification of homocystine in the urine. *Biochem Biophys Res Commun* 19;9:493-6

Gillinov AM, Hulyalkar A, Cameron DE, Cho PW, Greene PS, Reitz BA, Pyeritz RE, Gott VL (1994) Mitral valve operation in patients with the Marfan syndrome. *J thorac cardiovasc surg* 107:724-31

Glesby MJ, Pyeritz RE (1989) Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue a phenotypic continuum. *JAMA* 262(4):523-8

Gott VL, Cameron DE, Alejo DE, Greene PS, Shake JG, Caparrelli DJ, Dietz HC (2002) Aortic root replacement in 271 Marfan Patients: a 24-year experience. *Ann Thorac Surg* 73:438-43

Gott VL, Greene PS, Alejo DE, Cameron DE, Naftel DC, Miller DC, Gillinov AM, Laschinger JC, Pyeritz RE (1999) Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 340:1307-13

Gott VL, Laschinger JC, Cameron DE, Dietz HC, Greene PS, Gillinov AM, Pyeritz RE, Alejo DE, Fleischer KJ, Anhalt GJ, Stone CD, McKusick VA (1996) The Marfan syndrome and the cardiovascular surgeon. *Eur J Cardiothorac Surg* 10:149-58

Groenink M, de Roos A, Mulder BJ, Spaan JA, van der Wall EE (1998) Changes in aortic distensibility and pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta-blocker therapy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 15;82(2):203-8

Gudbjartsson T, Aranki S, Cohn LH (2003) Mechanical/ Bioprosthetic Mitral Valve Replacement. In: Cohn LH, Edmunds LH. *Cardiac Surgery in the Adult*. 2.Aufl. McGraw-Hill Companies. New York, p. 954

Guo D, Hasham S, Kuang SQ, Vaughan CJ, Boerwinkle E, Chen H, Abuelo D, Dietz HC, Basson CT, Shete SS, Milewicz DM (2001) Familial thoracic aortic aneurysms and dissections: genetic heterogeneity with a major locus mapping to 5q13-14. *Circulation* 22;103(20):2461-8

Habermann CR, Weiss F, Schoder V, Cramer MC, Kemper J, Wittkugel O, Adam G. (2005) MR evaluation of dural ectasia in Marfan syndrome: reassessment of the

established criteria in children, adolescents, and young adults. *Radiology*. 2005;234(2):535-541

Hall JR, Pyeritz RE, Dudgeon DL, Haller JAJ.(1984) Pneumothorax in the Marfan syndrome: prevalence and therapy. *Ann Thorac Surg*. 1984;37:500-504

Hamano K, Minami Y, Fujimura Y, Tsuboi H, Furukawa S, Oda Tet (1994) Emergency operation for thoracic aortic aneurysm caused by the Ehlers- Danlos syndrome. *Ann Thorac Surg* 58:1180-2

Hasham SN, Willing MC, Guo DC, Muilenburg A, He R, Tran VT, Scherer SE, Shete SS, Milewicz DM (2003) Mapping a locus for familial thoracic aortic aneurysms and dissections (TAAD2) to 3p24-25 *Circulation*. 1;107(25):3184- 90.

Handford PA (2000) Fibrillin-1, a calcium binding protein of extracellular matrix. *Biochim Biophys Acta* 1498:84-90

Hayward C, Porteous ME, Brock DJ (1997) Mutation screening of all 65 exons of the fibrillin-1 gene in 60 patients with Marfan syndrome: report of 12 novel mutations. *Hum Mutat* 10(4):280-9

Hecht F, Beals RK (1972) „New“ syndrome of congenital contractural arachnodactyly originally described by Marfan in 1896. *Pediatrics* 49:574-9

Heinemann M, Borst HG (1996) Kardiovaskuläre Erkrankungen des Marfan-Syndromes. Möglichkeiten der chirurgischen Behandlung. *DÄB* 93:A-1182-9

Hetzer R (1991) Chirurgie der Atrioventrikularklappen. In: Borst HG, Klinner W, Oelert H (Hg.) Herzchirurgie. Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen. 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 398-429

Hirata K, Triposkiadis F, Bowen J, Roudoulas H, Wooley CF (1989) The Marfan syndrome: Rate of aortic root dilatation. *Circulation* 80 (Suppl II):II-529

Hirata K, Triposkiadis F, Sparks E, Bowen J, Boudoulas H, Wooley CF (1992) The Marfan syndrome: cardiovascular physical findings and diagnostic correlates. *Am Heart J* 123:743–752

Hollister DW, Godfrey M, Sakai LY, Pyeritz RE (1990) Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan syndrome. *N Engl J Med* 323:152-9



- Hwa J, Richards JG, Huang H, McKay D, Pressley L, Hughes CF, Jeremy RW (1993) The natural history of aortic dilatation in Marfan syndrome. *Med J Austral* 158:558-62
- Ince H, Nienaber CA (2001) Endovascular stent-graft prosthesis in aortic aneurysm. *Z Kardiol* 90(1):67-72
- Izquierdo NJ, Traboulsi EI, Enger C, Maumenee IH (1994) Strabismus in the Marfan Syndrome. *Am J Ophthalmol* 117:632-5
- Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A, Kaitila I, Peltonen L (1990) Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. *N Engl J Med* 323:935-9
- Karck M, Kallenbach K, Hagl C, Rhein C, Leyh R, Haverich A (2004) Aortic root surgery in Marfan syndrome: Comparison of aortic valve-sparing reimplantation versus composite grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127:391- 8
- Kirklin JW, Barratt-Boyes BG (2003) Cardiac surgery. Morphology, Diagnostic Criteria, Natural History, Techniques, Results and Indications. Band 2, 3.Aufl. Churchill Livingstone, New York
- Klima T, Spjut HJ, Coelho A, Gray AG, Wukasch DC, Reul GJ Jr, Cooley DA (1983) The morphology of ascending aortic aneurysms. *Hum Pathol* 14(9):810-7
- Kouchoukos NT, Dougenis D (1997) Surgery of the thoracic aorta. *N Engl J Med* 336:1876
- Laudahn BM, Gyürüs P, Orth U, Gal A, Nienaber CA (2000) Die indirekte Genotypanalyse als diagnostisches Verfahren beim Marfan-Syndrom. *Z Kardiol* 89:939-48
- Legget ME, Unger TA, O'Sullivan CK, Wink TR, Bennett RL, Byers PH, Otto CM (1996) Aortic root complications in Marfan's syndrome: identification of a lower risk group. *Heart* 75:389-395
- Li QY, Qiu GX, Wang YP, Zhang JG, Shen JX, Weng XS, Wang T, Lee CI, Yu SJ (2005) Clinical presentation and surgical treatment of scoliosis in Marfan syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2005 Aug 5;118(15):1313-7.
- Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, De Backer JF, Oswald GL, Symoens S, Manouvrier S, Roberts AE, Faravelli F, Greco MA, Pyeritz RE, Milewicz DM, Coucke PJ, Cameron DE, Braverman AC, Byers PH, De

Paepe AM, Dietz HC(2006) Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med*. 2006;355(8):788-798

Marfan AB (1896) Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bul Soc Chir Paris* 13:220-5

Marfan AB (1938) La dolichosténomélie (dolichomélie arachnodactylie). *Ann Med* 44:5-29

Maslen CL, Glanville RW (1993) Review : The molecular basis of Marfan syndrome. *DNA Cell Biol* 12:561-72

Matyas G, De Paepe A, Halliday D, Boileau C, Pals G, Steinmann B (2002) Evaluation and application of denaturing HPLC for mutation detection in Marfan syndrome: Identification of 20 novel mutations and two novel polymorphisms in the *FBN1* gene. *Hum Mutat* 19(4):443-56

McBride MT, Muldoon MP, Santore RF, Trousdale RT, Wenger DR (2001) Protrusion acetabuli: diagnosis and treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 9(2):79-88

McKusick VA (1955) Cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: heritable disorder of connective tissue. *Circulation* 11:321-42

McKusick VA (1991) The defect in Marfan syndrome. *Nature* 352:279-81

Meijboom LJ, Nollen GJ, Merchant N, Webb GD, Groenink M, David TE, de Mol BA, Tijssen JG, Romkes H, Mulder BJ (2002) Frequency of coronary ostial aneurysms after aortic root surgery in patients with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 89(9):1135-8

Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, Abifadel M, Harada N, Morisaki T, Allard D, Varret M, Claustres M, Morisaki H, et al (2004) Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 36:855-860

Milewicz DM, Grossfield J, Cao S-N, Kielty C, Covitz W, Jewett T (1995) A Mutation in *FBN1* Disrupts Profilin Processing and Results in Isolated Skeletal Features of the Marfan syndrome. *J Clin Invest* 95:2373-8

Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA (1972) Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med* 286:804-8

Neely DE, Plager DA (2001) Management of ectopia lentis in children. *Ophthalmol Clin North Am*. 2001 Sep;14(3):493-9

Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, Ramirez F, Sakai LY, Dietz HC (2003) Dysregulation of TGF- $\beta$  activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 33:407-411

Nelson LB, Maumenee IH (1982) Review: Ectopia lentis. *Surv Ophthalmol* 27:143-60

Nicod P, Bloor C, Godfrey M, Hollister D, Pyeritz RE, Dittrich H, Polikar R, Peterson KL (1989) Familial aortic dissecting aneurysm. *J Am Coll Card* 13:811-9

Nienaber CA (1994) Images in clinical medicine. Dissection of the descending thoracic aorta. *N Engl J Med* 1994 May 12;330(19):1361

Nienaber CA, v. Kodolitsch Y, Nicolas V, Siglow V, Piepho A, Brockhoff C, Koschyk DH, Spielmann RP (1993) The diagnosis of thoracic aortic dissection by noninvasive imaging procedures. *N Engl J Med* 328:1-9

Kuhlman JE, Scott WWJ, Fishman EK, Pyeritz RE, Siegelman SS (1987) Acetabular protrusion in the Marfan syndrome. *Radiology*. 1987;164:415-417

Nollen GJ, van Schijndel KE, Timmermans J, Groenink M, Barentsz JO, van der Wall EE, Stoker J, Mulder BJ (2002) Pulmonary artery root dilatation in Marfan syndrome: quantitative assessment of an unknown criterion. *Heart* 87(5):470-1

Oosterhof T, Groenink M, Hulsmans FJ, Mulder BJ, van der Wall EE, Smit R, Hennekam RC (2001) Quantitative assessment of dural ectasia as a marker for Marfan syndrome. *Radiology* 220(2):514-8

Palz M, Tiecke F, Booms P, Goldner B, Rosenberg T, Fuchs J, Skovby F, Schumacher H, Kaufmann UC, von Kodolitsch Y, Nienaber CA, Leitner C, Katzke S, Vetter B, Hagemeyer C, Robinson PN (2000) 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*. 2000;91(3):212-221

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

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

Pewsnera D, Bleuerb J, Bucherc H, Battagliad M, Jünid P, Eggerd M (2001) Der Intuition auf der Spur? Das Bayes'sche Theorem und die Diagnostik in der Grundversorgung. *Schweiz Med Forum*. 2001;3:41-45

Pini R, Roman MJ, Kramer-Fox R, Devereux RB (1989) Mitral valve dimensions and motion in Marfan patients with and without mitral valve prolapse. Comparison to primary mitral valve prolapse and normal subjects. *Circulation* 80:915–924

Porciani MC, Attanasio M, Lepri V, Lapini I, Demarchi G, Padeletti L, Pepe G, Abbate R, Gensini GF (2004) Prevalence of cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. *Ital Heart J Suppl* 5(8):647-52

Pruzinsky MS, Katz NM, Green CE, Satler LF (1988) Isolated descending thoracic aortic aneurysm in Marfan's syndrome. *Am J Cardiol* 61:1159-1160

Pyeritz RE (2000) The Marfan syndrome. *Annu Rev Med* 51:481-510

Pyeritz RE (1994) The Marfan Syndrome. In: Connective tissue and its hereditary disorders, Royce P, Steinmann B (eds.) New York: Wiley-Liss 437-968

Pyeritz RE, McKusick VA. (1979) The Marfan syndrome: diagnosis and management. *N Engl J Med*. 1979;300(14):772-777.

Pyeritz RE, Wappel MA (1983) Mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. *Am J Med* 74:797-807

Ramirez F (1996) Fibrillin mutations and related phenotypes. *Curr Opinion Genet* 90:511-5

Ramirez F, Pereira L (1999) The fibrillins. *Int J Biochem Cell Biol* 31:255-9

Reamy BV, Slakey JB (2001) Adolescent idiopathic scoliosis: review and current concepts. *Am Fam Physician* 1;64(1):111-6

Reed CM, Alpert BS (1992) Assessment of ventricular performance after chronic beta adrenergic blockade in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 70:541-2

Roach JW (1999) Adolescent idiopathic scoliosis. *Orthop Clin North Am* 30(3):353-65

Roberts WC, Honig HS (1982) The spectrum of cardiovascular disease in the Marfan syndrome: a clinico-morphologic study of 18 necropsy patients and comparison to 151 previously reported necropsy patients. *Am Heart J* 104:115-34

Robinson PN, Booms P (2001) The molecular pathogenesis of the Marfan syndrome. *Cell Mol Life Sci* 58:1-10

Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Devereux RB (1993) Prognostic significance of the pattern of aortic root dilation in the Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 22:1470–1476

- Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Ranghlin J (1989) Two dimensional aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol.* 1989;64:507-512
- Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, Spitzer MC (1989) Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary mitral valve prolapse and Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 1989;63:317-321
- Rommel K, Karck M, Haverich A, von Kodolitsch Y, Rybczynski M, Muller G, Singh KK, Schmidtke J, Arslan-Kirchner M (2005) Identification of 29 novel and nine recurrent fibrillin-1 (FBN1) mutations and genotype-phenotype correlations in 76 patients with Marfan syndrome. *Hum Mutat.* 2005;26(6):529-539
- Rosen SE, Roman MJ, Kramer-Fox R, Devereux RB (1993) The effect of chronic beta-blockade therapy on aortic root dilatation with the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 47:157 (A)
- Rybczynski M, Koschyk DH, Aydin MA, Robinson PN, Brinken T, Franzen O, Berger J, Hofmann T, Meinertz T, von Kodolitsch Y (2007) Tissue Doppler imaging identifies myocardial dysfunction in adults with Marfan syndrome. *Clin Cardiol.* 2007; 30(1):19-24
- Sarsam MAI, Yacoub M (1993) Remodelling of the aortic valve anulus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:435
- Savunen T (1987) Cardiovascular abnormalities in the relatives of patients operated upon for annulo-aortic ectasia. A clinical and echocardiographic study of 40 families. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1987;1(1):3-9; discussion 9-10
- Savunen T, Aho HJ (1985) Annulo-aortic ectasia. Light and electron microscopic changes in aortic media. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 407(3):279-88
- Sailer S, Tilz GP, Wehrschütz E (1968) Das Marfan-Syndrom. *Wien Med Wochenschr* 118(41): 845-9
- Schatlmann TJ, Becker AE (1977) Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. *Am J Cardiol* 39(1):13-20
- Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE (1994) Progression of aortic dilatation and benefit of long-term  $\beta$ -adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 330:1335-41

Shprintzen RJ, Goldberg RB (1982) A recurrent pattern syndrome of cranio-synostosis associated with arachnodactyly and abdominal hernias. *J Craniofacial Genet Devel Biol* 2:65-74

Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ, Boxer M, Devereux RB, Tsipouras P (1995) Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 75:157-60

Smith JA, Fann JI, Miller C, Moore KA, DeAnda A, Mitchell S, Stinson EB, Oyer PE, Reitz BA, Shumway NE (1994) Surgical management of aortic dissection in patients with the Marfan syndrome. *Circulation* 90 (partII):II- 235-II-242

Spangler RD, Nora JJ, Lortscher R, Wolfe RR, Okin JT (1976) Echocardiography in Marfan's syndrome. *Chest* 69 :72-78

Statistisches Amt für Hamburg und Schleswig-Holstein (2006)  
Monitor Wachsende Stadt, Bericht 2006, Seite 25

Steinberg I (1966) A simple screening test for the Marfan syndrome. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1966;97(1):118-124.

Stickler GB, Belau PG, Farrel FJ, Jones JD, Pugh DG, Steinberg AG, Ward LE (1965) Hereditary progressive arthro-ophtalmopathy. *Mayo Clin Proc* 40:433-55

Tachdjian MO (1990) Pediatric Orthopedics, WB Saunders Company, S. 831

Tambeur L, David TE, Unger M, Armstrong S, Ivanov J, Webb G (2000) Results of surgery for aortic root aneurysm in patients with the Marfan syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 17(4):415-9

Toyama M, Amano A, Kameda T (1989) Familial aortic dissection: a report of rare family cluster. *Br Heart J* 61(2):204-7

Tsipouras P, Del Mastro R, Sarfarazi M, Lee B, Vitale E, Child AH, Godfrey M, Devereux RB, Hewett D, Steinmann B, et al. (1992) Genetic linkage of the Marfan syndrome, ectopia lentis, and congenital contractural arachnodactyly to the fibrillin genes on chromosomes 15 and 5. The International Marfan Syndrome Collaborative Study. *N Engl J Med.* 1992;326(14):905-909

Uyeda T, Takahashi T, Eto S, Sato T, Xu G, Kanazaki R, Toki T, Yonesaka S, Ito E (2004) Three novel mutations of the fibrillin-1 gene and ten single nucleotide polymorphisms of the fibrillin-3 gene in Marfan syndrome patients. *J Hum Genet* 49(8):404-7

- Vadala P, Capozzi P, Fortunato M, De Virgiliis E, Vadala F (2000) Intraocular lens implantation in Marfan's syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2000 Jul-Aug; 37(4):206-8
- Vaughan CJ, Casey M, He J, Veugelers M, Henderson K, Guo D, Campagna R, Roman MJ, Milewicz DM, Devereux RB, Basson CT (2001) Identification of a chromosome 11q23.2-q24 locus for familial aortic aneurysm disease, a genetically heterogeneous disorder. *Circulation* 22;103(20):2469-75
- Viljoen D. (1994) Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome) *J Med Genet*. 1994;31(8):640-643
- Villeirs GM, Van Tongerloo AJ, Verstraete KL, Kunnen MF, De Paepe AM (1999) Widening of the spinal canal and dural ectasia in Marfan's syndrome: assessment by CT. *Neuroradiology* 41:850-4
- Vincent GM (2001) Role of DNA testing for diagnosis, management, and genetic screening in long QT syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, and Marfan syndrome. *Heart* 86(1):12-4
- Von Kodolitsch Y, Nienaber CA, Dieckmann C, Schwartz AG, Hofmann T, Brekenfeld C, Nicolas V, Berger J, Meinertz (2004) T. Chest radiography for the diagnosis of acute aortic syndrome. *Am J Med*. 2004;116(2):73-77
- Von Kodolitsch Y, Raghunath M, Nienaber CA (1998a) Das Marfan-Syndrom: Prävalenz und natürlicher Verlauf der kardiovaskulären Manifestationen. *Z Kardiol* 87:150-60
- Von Kodolitsch Y, Raghunath M, Dieckmann C, Nienaber CA (1998b) Das Marfan-Syndrom: Diagnostik der kardiovaskulären Manifestationen. *Z Kardiol* 87:161-72
- Von Kodolitsch Y, Raghunath M, Karck M, Haverich A, Nienaber CA (1998c) Das Marfan-Syndrom: Therapie bei kardiovaskulären Manifestationen. *Z Kardiol* 87:173-84
- Von Kodolitsch Y, Robinson PN (2007) Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. *Heart*. 2007;93(6):755-760
- Von Kodolitsch Y, Schwartz AG, Nienaber CA (2000) Clinical prediction of acute aortic dissection. *Arch Intern Med*. 2000 Oct 23;160(19):2977-82.
- Walker BA, Murdoch JL (1970) The wrist sign. A useful physical finding in the Marfan syndrome. *Arch Intern Med*. 1970;126(2):276-277

Whiteman P, Handford PA (2003) Defective secretion of recombinant fragments of fibrillin-1: implications of protein misfolding for the pathogenesis of Marfan syndrome and related disorders. *Hum Molec Genet* 7: 727-37

Whiteman P, Smallridge RS, Knott V, Cordle JJ, Downing AK, Handford PA (2001) A G1127S change in calcium-binding epidermal growth factor-like domain 13 of human fibrillin-1 causes short range conformational effects. *J Biol Chem* 18;276(20):17156-62

Yacoub MH, Sundt TM, Rasmi N (1995) Management of aortic valve incompetence in patients with Marfan syndrome. In: Hetzer R, Gehle P, Ennker J (eds.) Cardiovascular Aspects of Marfan Syndrome. Steinkopff Verlag, Darmstadt, pp. 71-81

Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW (2003) Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: is aortic dissection the only cause of sudden death? *J Am Coll Cardiol* 15;41(2):329-32

Yule SR, Hobson EE, Dean JC, Gilbert FJ (1999) Protrusio acetabuli in Marfan's syndrome. *Clin Radiol* 54(2):95-7

Zehr KJ, Matloobi A, Connolly HM, Orszulak TA, Puga FJ, Schaff HV (2005) Surgical management of the aortic root in patients with Marfan syndrome. *J Heart Valve Dis* 14(1):121-8; discussion 128-9

[www.wikimedia.de](http://www.wikimedia.de)



## 10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Yskert von Kodolitsch für die Überlassung des Themas, Hilfe bei der Erstellung der Arbeit, sowie die wissenschaftliche Beratung. Frau Dr. Meike Rybczynski, Herrn PD Dr. Thomas Mir, Frau Ursula Voss und Herrn PD Dr. Yskert von Kodolitsch danke ich für die klinisch/ kardiologische Evaluation der Studien-Patienten. Herrn PD Dr. Uwe Rehder und Herrn Prof. Dr. Ludwig Meiss ist zu danken für die orthopädische Evaluation der Studien-Patienten, ebenso wie Frau Dr. Bettina Fuisting für die augenärztliche Evaluation. Für die radiologischen Untersuchungen danke ich Herrn PD Dr. Christian Habermann. Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Christian Detter für die intraoperative Befundung der Patienten und die Informationen über OP-Techniken. Bei Frau PD Dr. Mine Arslan-Kirchner und Herrn Prof. Jörg Schmidtke von der Medizinischen Hochschule Hannover möchte ich mich für die molekulargenetische Untersuchung der Patienten bedanken.

Herrn Prof. Dr. Jürgen Berger und Herrn PD Dr. Yskert von Kodolitsch möchte ich für ihre Hilfe bei der statistischen Analyse danken. Ich danke Prof. Dr. Thomas Meinertz für seine Beratung bei der Durchführung der Arbeit.

## 11 Lebenslauf

### PERSÖNLICHE DATEN:

Name: BERNHARDT  
Vorname: Alexander Martin Justus  
Geburtsdatum: 15.11.1982  
Geburtsort: Hamburg  
Nationalität: Deutsch  
Sprachkenntnisse: Englisch, Latein, Französisch  
Anschrift: Geibelstraße 54  
22303 Hamburg  
Telefon: 040- 27 16 48 70  
0177 656 40 55  
Email: Albernhardt@web.de  
Al.Bernhardt@.uke.de

### SCHULBILDUNG:

1989-1993: Grundschule Bovestraße, Hamburg  
1993-2001: Matthias-Claudius-Gymnasium, Hamburg  
Juni 2001: Allgemeine Hochschulreife mit der Note 1,1

### ZIVILDIENST:

September 2001-Juni 2002: Sport-Zivildienst im Ruderclub Allemannia,  
Hamburg

### PFLEGEPRAXIS:

August 2000: Tabea Krankenhaus Blankenese, Hamburg  
September 2002: Praxisklinik Mümmelmannsberg, Hamburg

#### HOCHSCHULAUSBILDUNG:

- Oktober 2002: Beginn des Medizinstudiums an der Universität Hamburg
- März 2005: Ärztliche Vorprüfung
- Mai 2009: Abschluss des Medizinstudiums an der Universität Hamburg mit der Note sehr gut

#### FAMULATUREN:

- Februar 2006: Allgemeinarztpraxis Dr. Bernhardt, Hamburg
- September 2006: Gastroenterologie, Queen Elizabeth Hospital, London
- Februar 2007: Kardiologie, Cardiologicum, Hamburg
- September 2007: Herz- und Thoraxchirurgie, Groote Schuur Hospital, Kapstadt

#### PRAKTISCHES JAHR:

- April 2008 – Juli 2008: Innere Medizin mit Schwerpunkt Nephrologie und Kardiologie, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg
- August 2008 – November 2008: Wahlfach Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg
- November 2008 – Februar 2009: Chirurgie mit Schwerpunkt Herzchirurgie, Universitäres Herzzentrum Hamburg

VERÖFFENTLICHUNGEN:

*Rybczynski M, Bernhardt AMJ, Rehder U, Fuisting B, Meiss L, Voss U, Habermann C, Detter C, Robinson PN, Arslan-Kirchner M, Schmidtke J, Berger J, Meinertz T, Kodolitsch YV:*

The Spectrum of Syndromes and Manifestations in Individuals Screened for Suspected Marfan Syndrome

Am J Med Genet Part A 146A:3157–3166 (2008)

*Bernhardt AMJ, Rybczynski M, Habermann C, Detter C, Arslan-Kirchner M, Reichenspurner H, Kodolitsch YV*

The spectrum of syndromes and manifestations in individuals screened for suspected Marfan Syndrome

Thorac Cardiovasc Surg 2009;56, Suppl. 1:S 54, P4

## **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.

Unterschrift