

Universitäres Herzzentrum Hamburg  
Klinik und Poliklinik für pädiatrische Kardiologie  
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Jochen Weil  
Promotion unter PD Dr. med. Thomas Mir

**Die lumbosakrale Duraektasie in der Diagnostik des  
Marfan-Syndroms am pädiatrischen Patienten**

-

**Eine Korrelationsuntersuchung zu weiteren Kriterien der  
Gent-Nosologie unter besonderer Berücksichtigung der  
Aortenwurzeldilatation**

**Dissertation**

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

Vorgelegt	2011 in Hamburg
von	Simon Veldhoen
geboren in	Hagen

**Angenommen von der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19.03.2012**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. Thomas S. Mir**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Jochen Weil**

**Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: Prof. Dr. Yskert von Kodolitsch**

**Widmung**

**Meiner Familie**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>VI</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VII</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Das Marfan-Syndrom.....</b>	<b>2</b>
2.1 Geschichtlicher Überblick.....	2
2.2 Pathogenese .....	3
2.3 Genetik und Molekulargenetik.....	4
2.4 Klinik und Therapie.....	8
2.4.1 Herz-Kreislauf System .....	8
2.4.2 Skelettsystem.....	19
2.4.3 Auge.....	21
2.4.4 Haut und tieferliegendes Gewebe.....	23
2.4.5 Lunge .....	23
2.4.6 Dura .....	23
2.5 Diagnostik.....	24
2.5.1 Die interdisziplinäre pädiatrische Marfan-Sprechstunde.....	24
2.5.2 Die Berlin-Nosologie .....	25
2.5.3 Die Gent-Nosologie.....	27
2.5.4 Die überarbeitete Gent-Nosologie.....	29
2.5.5 Bildgebende Diagnostik .....	33
2.5.6 Differentialdiagnosen .....	34

<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>37</b>
3.1 Patientenauswahl .....	37
3.2 Patientenkollektiv .....	38
3.3 Ablauf der Untersuchung.....	39
3.4 Datenerhebung.....	40
3.5 Datenverarbeitung und statistische Analyse .....	43
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>44</b>
4.1 Das Auftreten der Duraektasie in den Patientenkollektiven .....	44
4.2 Der Zusammenhang von Duraektasie und Aortenwurzeldilatation .....	45
4.3 Der Zusammenhang der Duraektasie mit weiteren Gent-Kriterien .....	47
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>52</b>
5.1 Einordnung der Ergebnisse in die Fachliteratur .....	52
5.2 Limitationen der Studie.....	53
5.3 Die Anwendung der Gent-Kriterien am pädiatrischen Patienten.....	54
<b>6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung</b> .....	<b>56</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>58</b>
<b>8. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>68</b>
<b>9. Danksagung</b> .....	<b>69</b>
<b>10. Curriculum vitae</b> .....	<b>70</b>
<b>11. Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>72</b>

## **Tabellenverzeichnis**

**Tabelle 1:**

Die Berlin Nosologie.

**Tabelle 2:**

Die Gent Nosologie.

**Tabelle 3:**

Die überarbeitete Gent-Nosologie. Manifestationen und ihre Punktwerte zur Ermittlung des systemischen Scores.

**Tabelle 4:**

Zusammenfassung des Patientenkollektivs.

**Tabelle 5:**

Ergebnisse der MR-tomographischen Vermessung der lumbosakralen Dura mater.

**Tabelle 6:**

Vergleich der Messungen nach Habermann und Oosterhof.

**Tabelle 7:**

Ergebnisse der echokardiographischen Vermessung der Sinus Valsalvae.

**Tabelle 8:**

Lineare Regressionsanalyse der Gruppe der MFS negativen Patienten.

## Abbildungsverzeichnis

**Abb.1:**

Zentrum Molekulare Biowissenschaften der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel am 09.01.2011. [http://www.zmb.uni-kiel.de/institute/imis/genet\\_epidem](http://www.zmb.uni-kiel.de/institute/imis/genet_epidem).

**Abb.2:**

PathoPic-Pathologische Bilddatenbank der Universität Basel am 09.01.2011. <http://alf3.urz.unibas.ch/pathopic/getpic-img.cfm?id=002851>.

**Abb.3:**

Siewert, Basiswissen Chirurgie, Springer Medizin Verlag, 2007.

**Abb.4:**

Lassere/Blohm, Allgemeine und spezielle Radiologie, 2.Auflage, Urban&Fischer Verlag, 2000.

**Abb.5:**

Siewert, Basiswissen Chirurgie, Springer Medizin Verlag, 2007.

**Abb.6:**

Tang/Borger, Aortic root replacement surgery: Indications, techniques and outcomes, Expert Review of Cardiovascular Therapy, Sep 2005, Vol. 3, No. 5, Pg 845-856.

**Abb.7:**

Tang/Borger, Aortic root replacement surgery: Indications, techniques and outcomes, Expert Review of Cardiovascular Therapy, Sep 2005, Vol. 3, No. 5, Pg 845-856.

**Abb.8:**

Homepage der Medtronic GmbH am 09.01.2011. [http://www.medtronic.de/wcm/groups/mdtcom\\_sg/@mdt/@endov/documents/images/endo-aneurysm-stent-lg.jpg](http://www.medtronic.de/wcm/groups/mdtcom_sg/@mdt/@endov/documents/images/endo-aneurysm-stent-lg.jpg).

**Abb.9:**

Rössler/Rüther, Orthopädie und Unfallchirurgie, 19.Auflage, Urban&Fischer, 2007.

**Abb. 10:**

Rössler/Rüther, Orthopädie und Unfallchirurgie, 19.Auflage, Urban&Fischer, 2007.

**Abb.11:**

F.Grehn, Augenheilkunde, 30.Auflage, Springer Verlag, 2008.

**Abb.12:**

Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Ranghlin J, Two dimensional aortic root dimensions in normal children and adults. Am J Cardiol. 1989;64:507-512.

**Abb.13:**

Habermann et al., MR Evaluation of Dural Ectasia in Marfan Syndrome: Reassessment of the established Criteria in Children, Adolescents and Young Adults, Radiology 234(2):535-41, 2005.

**Abb.14-20:**

Es handelt sich um eigenhändig erstellte Abbildungen unter Verwendung der in Kapitel 3.5 erwähnten Programme zur Datenverarbeitung.

## 1. Einleitung

Das Marfan-Syndrom (im Folgenden MFS abgekürzt) ist eine hereditäre, autosomal-dominante Erkrankung des Bindegewebes im gesamten Organismus. Es ist bedingt durch eine Mutation im FBN1-Gen auf Chromosom 15q21.1, das für das Glykoprotein Fibrillin-1 kodiert. Von einer Mutation im FBN1-Gen und damit einhergehend einer Veränderung des Fibrillins sind verschiedenste Organsysteme, insbesondere das Skelettsystem, das kardiovaskuläre System, die Augen, die lumbosakrale Dura mater sowie die Haut und die Lunge betroffen.

Bisher sind über 600 verschiedene Mutationen beschrieben worden. Der Phänotyp variiert dabei stark in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Mutation und reicht vom typischen marfanoiden Habitus bis hin zur okkulten Verlaufsform. Dies hat zur Folge, dass die Diagnose des MFS nicht immer leicht fällt und häufig intensive Diagnostik erfordert. Es wird spekuliert, dass auch einige namhafte Persönlichkeiten, darunter der 16. Präsident der USA, Abraham Lincoln und Pianist Sergei Rachmaninow am MFS erkrankt waren.<sup>1</sup>

Der lebenslimitierende Faktor ist in der Regel die Beteiligung des kardiovaskulären Systems, die bis hin zur Aortenruptur infolge eines progredienten Aortenaneurysmas, insbesondere an den Sinus Valsalvae führen kann. Dieser Umstand rechtfertigt die strenge klinische Überwachung in regelmäßigen Intervallen und indiziert zugleich die Therapie. Da die Ansätze zur Gentherapie heute noch Gegenstand intensiver Forschung sind, bleibt lediglich die Option der symptomorientierten Therapie des MFS. Diese gestaltet sich interdisziplinär und beinhaltet sowohl konservativ-pharmakologische als auch chirurgische Aspekte, die in erster Linie der Prävention des kardialen Notfalls als lebenslimitierendem Faktor dienen. Voraussetzung der medizinischen Interaktion und somit bestenfalls der Verbesserung von Lebensqualität und –erwartung bleibt dabei die Diagnosefindung unter Zuhilfenahme modernster diagnostischer Verfahren. Daher sollte ein Forschungsschwerpunkt darin liegen, die Diagnostik des MFS mit dem Ziel zu verbessern, dass betroffene Patienten frühzeitig, möglichst schon im Kindesalter, medizinisch betreut werden können.

In diesem Kontext steht die vorliegende Arbeit, die die Bedeutung der lumbosakralen Duraektasie in der Diagnostik des MFS untersucht.

## 2. Das Marfan-Syndrom

### 2.1 Geschichtlicher Überblick

Die Bezeichnung Marfan-Syndrom geht zurück auf den Pariser Kinderarzt Antonin Bernard Marfan, der das Krankheitsbild 1896 zum ersten Mal beschrieben hat.<sup>2</sup> In seiner ersten Publikation berichtete er von einem fünfjährigen Mädchen mit langen und zugleich sehr schmalen Fingern und führte den Begriff der „Spinnenfingrigkeit“ ein, der bis heute charakteristisch für das MFS ist. Das gesamte Krankheitsbild nannte er zunächst Dolichostenomelie, was so viel bedeutet wie Lang- und Schmalgliedrigkeit. Schon 1938 konnte er von insgesamt 150 weiteren Fällen berichten.<sup>3</sup>

Der heterogene Phänotyp des MFS führte dazu, dass die Erkrankung von verschiedenen Autoren unterschiedliche Namen erhielt, abhängig davon, welches Symptom von ihnen hauptsächlich untersucht worden war. So entstanden die Begriffe Arachnodaktylie, Akromakrie, partieller Gigantismus sowie Chondrohypertrophie.<sup>4</sup> Ab der Mitte des vergangenen Jahrhunderts setzte sich dann der Begriff des Marfan-Syndroms zunehmend durch.

Im Laufe der Zeit wurden immer mehr Symptome mit dem MFS in Verbindung gebracht. So wurde 1943 eine Aortenbeteiligung beschrieben sowie 1955 die Beteiligung des Herz-Kreislauf-Systems dokumentiert und festgestellt, dass es sich um eine erbliche Erkrankung handelt.<sup>5, 6</sup> Im Jahre 1972 erlangte man die Erkenntnis, dass die Aortenbeteiligung den lebenslimitierenden Faktor des MFS darstellt.<sup>7</sup> Abgesehen vom Herz-Kreislauf-System wurde bereits 1914 von der Linsenluxation berichtet.<sup>8</sup> Im Jahre 1991 zeigten Dietz et al., dass eine mutationsbedingte Veränderung des Gens für das Protein Fibrillin-1 auf Chromosom 15 ursächlich für das klassische MFS ist.<sup>9</sup>

Um die Diagnostik des MFS zu standardisieren, wurde 1986 die Berlin-Nosologie erstellt, die die damals bekannten pathognomonischen Symptome zusammenfasste.<sup>10</sup> Sie wurde 1996 durch die nun gültige, modifizierte Gent-Nosologie ersetzt.<sup>11</sup>

Bei früher Diagnosestellung, engmaschiger Kontrolle und prophylaktisch-symptomatischer Therapie scheint die Lebenserwartung heute nicht mehr wesentlich beeinträchtigt zu sein.<sup>12, 13</sup>

## 2.2 Pathogenese

Das MFS wird durch eine Mutation im FBN1-Gen verursacht, das für das Protein Fibrillin-1 kodiert. Fibrillin ist ein einzelkettiges Glykoprotein und Hauptbestandteil von Mikrofibrillen des Bindegewebes, die maßgeblich an dessen Stabilitäts- und Elastizitätseigenschaften beteiligt sind.<sup>14</sup>

Der Fibroblast synthetisiert zunächst eine Fibrillin-Vorstufe, das Pro-Fibrillin mit einem Molekulargewicht von 375 kD, das vor seiner Sekretion in die extrazelluläre Matrix des Bindegewebes durch Abspaltungsprozesse zum Fibrillin (ca. 350 kD) prozessiert wird.<sup>15</sup> Im Extrazellularraum lagern sich die einzelnen Moleküle zusammen und bilden Quervernetzungen. Begleitet von enzymatisch-regulatorischer Steuerung kommt es zur Ausreifung der fibrillinhaltigen Komplexe zu sogenannten Mikrofibrillen.<sup>16</sup> Mikrofibrillen sind folglich multimolekulare Anordnungen von Fibrillin und weiteren Proteinen, die entweder Stabilitätseigenschaften aufweisen oder mit Mikrofibrillen interagieren können.

Ultrastrukturell zeigt die Mikrofibrille einen tubulären Aufbau und typischerweise eine 9+2 Anordnung mit zwei zentralen Protofibrillen, die von neun weiteren umgeben sind. Alle Protofibrillen sind dabei quervernetzt und bilden in ihrer Gesamtheit eine Mikrofibrille. Viele Mikrofibrillen wiederum bilden zusammen elastische Fasern beziehungsweise elastisches Bindegewebe. Durch diese, aus vielen Mikrofibrillen bestehende Architektur sind die elastischen Fasern um ein Vielfaches ihrer Länge dehnbar und können in ihre Ausgangslänge zurückkehren. Dies unterscheidet sie von Kollagenfasern, den häufigsten Faserkomponenten des Bindegewebes, die enorm zugfest und nicht dehnbar sind.

Bindegewebe mit einem großen Anteil von elastischen Fasern kommt besonders im Lungengewebe, in Arterien und in elastischen Bändern des Stütz- und Halteapparates vor. Hier lässt sich bereits ein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von elastischem Bindegewebe und den Kardinalsymptomen des MFS herstellen.

Bei einigen MFS-Patienten konnte mittels Immunfluoreszenzanalysen von Fibroblasten der Haut eine Verminderung oder qualitative Veränderung von Fibrillinnetzwerken in der Extrazellulärsubstanz nachgewiesen werden.<sup>17, 18</sup> Weitere Untersuchungen konnten Mängel bei der Synthese, intrazellulären Prozessierung, Sekretion und der extrazellulären Organisation zu Mikrofibrillen

zeigen.<sup>19, 20</sup> Außerdem existieren Ergebnisse, die darauf hindeuten, dass verändertes Fibrillin einer vermehrten Proteolyse unterliegt.<sup>21</sup> Obwohl bis heute nicht abschließend untersucht ist, welche molekularen Prozesse zur Ausbildung der typischen Symptome des Marfan-Phänotyps führen, so kann doch davon ausgegangen werden, dass zumindest ein Teil der Mutationen im FBN1-Gen zu einer Beeinträchtigung der korrekten Anordnung von Fibrillin zu Mikrofibrillen führt.<sup>16</sup>

Das histopathologische Korrelat dieser Funktionseinschränkung liegt in einer Desorganisation und Fragmentierung der elastischen Fasern. Ultrastrukturell lassen sich eine Abnahme der Anzahl an Mikrofibrillen sowie eine Expansion der amorphen Grundsubstanz des Bindegewebes nachweisen.<sup>22</sup> Als stellvertretendes Beispiel für die große Bandbreite an marfantypischen Symptomen findet sich dieser Pathomechanismus auch in der Luxation der Linse des Auges. Hier sind die fragmentierten Mikrofibrillen ursächlich für eine qualitative, quantitative und strukturelle Veränderung der Linsenkapsel, die die typische Pathologie der Linse bei MFS-Patienten zur Konsequenz hat.<sup>23</sup>

Der durch eine Mutation verursachte Defekt des Fibrillins ist somit die Ursache für eine globale Insuffizienz des Bindegewebes, die sich in den typischen Symptomen des MFS widerspiegelt.

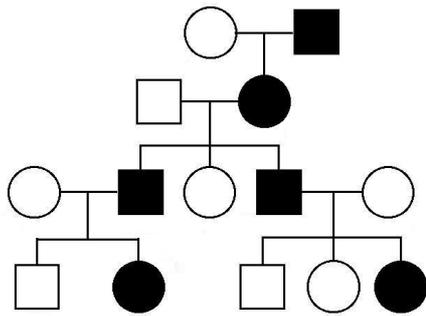
### **2.3 Genetik und Molekulargenetik**

Das MFS ist eine hereditäre, autosomal-dominante Erkrankung. Ihre Prävalenz liegt bei 7-17 pro 100.000 Einwohner.<sup>24</sup> Der Erkrankung liegt in erster Linie eine Mutation im FBN1-Gen auf Chromosom 15q21.1 zugrunde, die zu einer variablen Funktionseinschränkung des Glykoproteins Fibrillin-1 führt.<sup>25</sup> Es handelt sich mit ca. 230 Kilobasen um ein großes Gen, das 65 kodierende Exons enthält.<sup>26</sup>

Nach den Regeln des autosomal-dominanten Erbganges liegt die Wahrscheinlichkeit, ein vom MFS betroffenes Kind zu gebären, bei 50 Prozent, wenn ein Elternteil selbst betroffen ist. Sind beide Eltern heterozygot für eine pathognomonische Mutation, steigt die Krankheitswahrscheinlichkeit eines Nachkommen auf 75 Prozent. In etwa 25 Prozent aller Fälle liegt der Erkrankung eine de novo-Mutation zugrunde, was bedeutet, dass kein Elternteil eine Mutation

aufweist, das Kind aber dennoch infolge einer Spontanmutation Träger eines veränderten Gens ist. Dann liegt die Wahrscheinlichkeit, dass ein weiteres Kind der gleichen Eltern vom MFS betroffen sein wird, bei unter einem Prozent.<sup>27</sup>

Die Fibrilline sind eine Gruppe von Glykoproteinen, zu der bis heute drei Moleküle gezählt werden konnten: Fibrillin-1, Fibrillin-2 und Fibrillin-3. Alle drei Proteine zeigen dieselbe Domänenstruktur und eine Übereinstimmung in



**Abb.1:** Typischer Stammbaum eines autosomal-dominanten Erbganges.

ihrer Aminosäuresequenz zwischen 61 und 69 Prozent. Alle drei sind Strukturkomponenten der Mikrofibrillen, wobei die Subklassen 2 und 3 bevorzugt in der Embryonalentwicklung vorkommen, das Fibrillin-1 jedoch während des gesamten Lebens exprimiert wird.<sup>28, 29, 30, 31</sup>

Die Fibrillin-Gruppe ist strukturell eng verwandt mit der Familie der „latent-TGFβ-

binding proteins“ (im Folgenden LTBP abgekürzt). Der „transforming growth factor β“ (TGF-β) ist ein Wachstumsfaktor, der gleichzeitig als Immunmodulator und potenter Regulator der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix fungiert. Er wird als inaktiver (latenter) Komplex mit seinem Propeptid, dem „latency-associated peptide“ (LAP) sezerniert. In den meisten Zellen ist LAP dabei zusätzlich an ein Protein aus der Familie der LTBP gebunden. Die LTBP sind nötig, um eine adäquate Proteinfaltung und Sekretion des TGF-β Komplexes zu gewährleisten. Außerdem binden sie ihn mit ihrem N-Terminus kovalent an Komponenten der extrazellulären Matrix, vornehmlich Mikrofibrillen.

Es wird diskutiert, ob die LTBP neben ihrer Funktion, den TGF-β Komplex zu bilden, zu sezernieren, ihn mit der Matrix zu verknüpfen und somit auch die Verfügbarkeit an aktivierbarem TGF-β zu regulieren, auch in der Lage sind, selbstständig Mikrofibrillen zu organisieren.<sup>32, 33</sup>

Die Ähnlichkeit im strukturellen Aufbau der Proteine hat dazu geführt, dass Fibrilline und LTBP häufig unter dem Begriff der „Fibrillin-LTBP-Genfamilie“ zusammengefasst werden. Diese Verwandtschaft liegt im Vorkommen von bestimmten cystein-haltigen Abschnitten. Darunter fällt ein sogenannter epidermal growth factor – ähnlicher Abschnitt (EGF) und ein 8-Cystein-Abschnitt (8-Cys), der

ausschließlich in dieser Protein-Familie vorkommt. Beide Motive liegen in vielfacher Ausführung in den Molekülen vor.

Die Bedeutung der Strukturmerkmale, die diese Proteinfamilie kennzeichnen, liegt darin, dass durch eine spezielle Konformation, die 43 der 47 im Fibrillin-1 vertretenen EGF-Motive annehmen, eine Bindung von Kalzium am N-terminalen Ende des EGF ermöglicht wird (dann calcium-binding EGF, kurz cbEGF genannt).<sup>34</sup> Untersuchungen haben gezeigt, dass das an cbEGF-Motiven gebundene Kalzium zusammen mit hydrophoben Wechselwirkungen maßgeblich zur strukturellen Integrität des Proteins beiträgt und es somit gleichzeitig vor einer Proteolyse schützt.<sup>35, 36, 37</sup> Gebundenes Kalzium ist folglich eine Voraussetzung für stabiles Fibrillin.

Ein weiterer cysteinreicher Abschnitt, der Ähnlichkeiten sowohl mit dem EGF als auch dem 8-Cys-Motiv aufweist und als „8-Cys hybrid module“ bezeichnet wird, ist in der Lage, Disulfidbindungen zwischen Fibrillin-1 Molekülen herzustellen, was vermutlich einen entscheidenden Schritt in der Synthese der Mikrofibrillen darstellt.<sup>38</sup>

Viele der FBN1-Mutationen betreffen diese, für die Eigenschaften des Fibrillins wichtigen Domänen, was zur Verschlechterung der strukturellen Integrität des Moleküls führt.

Seit 1995 werden Mutationen im FBN1-Gen in der FBN1-Datenbank der „Universal Mutation Database“ zusammengefasst.<sup>39</sup> Bis heute sind dort 601 unterschiedliche Mutationen gelistet, darunter Punkt- und Splicemutationen sowie Deletionen beziehungsweise Insertionen. Die bisher bekannten Mutationen erstrecken sich dabei über das gesamte Gen ohne bestimmte Prädilektionsstellen. Die meisten Mutationen sind Punktmutationen (sowohl non- als auch missense Mutationen), wobei am häufigsten Cysteinreste ausgetauscht sind, die im unveränderten Fibrillin Disulfidbrücken in den angesprochenen EGF- und 8-Cys-Motiven bilden. Der Großteil der restlichen Punktmutationen betrifft Sequenzen, die für die korrekte Ausbildung der cbEGF-Motive zuständig sind. Ein Viertel der Missensemutationen betrifft andere Sequenzen, wobei hier der Pathomechanismus unklar ist. Kleinere Insertionen, Deletionen oder Duplikationen stellen einen Anteil von 13 Prozent an den gelisteten Mutationen, weitere 13 Prozent entfallen auf verschiedene Splicemutationen.

Generell kann man die bekannten Mutationen in zwei große Gruppen unterteilen. Etwa ein Drittel führt durch Deletionen, Insertionen, Nonsense- oder Splicemutationen zur Produktion eines in seiner Aminosäuresequenz verkürzten Fibrillins. Weitere zwei Drittel der genetischen Veränderungen betreffen Missensemutationen in den cbEGF-Domänen des Fibrillins. Diese FBN1-Missensemutationen reduzieren das Bindungsvermögen für Kalziumionen der cbEGF-Motive, was eine fehlerhafte Proteinfaltung und verstärkte Proteolyse zur Folge hat.<sup>40</sup>

Hierzu passend konnte gezeigt werden, dass Mutationen, die dazu führen, dass ein gesamtes Exon nicht transkribiert wird und dem veränderten Fibrillin cbEGF-Domänen und somit gebundenes Kalzium fehlen, mit einem schweren Verlauf des MFS assoziiert sind.<sup>41</sup> Dadurch wird die stabilisierende Funktion des gebundenen Kalziums abermals unterstrichen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass verkürzte Fibrilline und ein Verlust der Fähigkeit zur Bindung von Kalzium an cbEGF-Domänen die bisher bekannten Pathomechanismen sind, die zu einer Verringerung der Stabilität des Fibrillins und folglich der Mikrofibrillen führen und somit die Grundlage des MFS darstellen.

Allerdings ist es bis heute nicht möglich vom Genotyp auf die Ausprägung des Phänotyps zu schließen, was zu der Vermutung geführt hat, dass Zufallsfaktoren oder möglicherweise modifizierende Gene für die Entwicklung des Phänotyps mitverantwortlich sind.<sup>16</sup>

Neben den FBN1-Mutationen, die zum klassischen Marfan-Syndrom führen, wurden weitere Mutationen im TGFBR1 und TGFBR2-Gen (transforming growth factor beta receptor) auf Chromosom 3p24 / p25 identifiziert, die zu einem marfanähnlichem Phänotyp mit Überlappung besonders im Bereich kardiovaskulärer und skelettomuskulärer Symptome führen.<sup>42</sup> Dieses Krankheitsbild wird Marfan-Syndrom Typ 2 genannt. Allerdings wird zurzeit intensiv diskutiert, ob es dem Loeys-Dietz Syndrom, von dem Veränderungen in TGFBR1/2 bekannt sind, untergeordnet werden sollte.

## **2.4 Klinik und Therapie**

### **2.4.1 Herz-Kreislauf System**

Die durchschnittliche Lebenserwartung von MFS-Patienten ohne Therapie liegt bei 32 Jahren, wobei die kardiovaskulären Komplikationen den hauptsächlich lebenslimitierenden Faktor darstellen. So konnte gezeigt werden, dass mehr als 90 Prozent der mit MFS assoziierten Todesfälle eine kardiovaskuläre Komplikation zugrunde liegt, wobei die Aortendissektion die Hauptursache darstellt.<sup>7</sup>

Die häufigsten kardiovaskulären Manifestationen des MFS sind die Dilatation der Aortenwurzel bis hin zur Ruptur, die Dissektion der Aorta, die Mitral- und Aortenklappeninsuffizienz sowie der Prolaps der Mitralklappe. Dabei sind die Aortendissektion und die Aortenruptur verantwortlich für den typischen, plötzlichen Tod von MFS-Patienten.

Daraus ergibt sich, dass ein erfolgreiches Management der kardiovaskulären Manifestationen bei der Therapie des Marfan-Syndroms im Vordergrund stehen muss, da hier durch medikamentöse und chirurgische Interventionen eine enorme Steigerung der Lebenserwartung erzielt werden kann.<sup>24</sup>

Zur notwendigen Diagnostik beim Verdacht auf MFS gehört neben der körperlichen Untersuchung unbedingt eine Echokardiographie als Screening auf kardiale Manifestationen. Diese kann durch die Kernspintomographie des Herzens sehr gut ergänzt werden. Bei der Indikationsstellung gilt es aber zu berücksichtigen, dass gerade bei pädiatrischen Patienten eine Sedierung häufig unumgänglich ist, um eine adäquate Bildqualität sicherzustellen. Besonders für Patienten mit groben Anomalien im thorakalen Achsenskelett ist die Kernspintomographie jedoch sehr gut geeignet.<sup>43</sup>

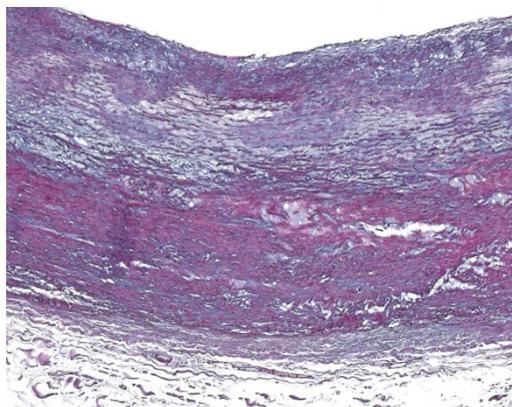
#### *Dilatation der Aorta*

Die Dilatation der Aorta ist eine klassische, kardiale Manifestation des MFS. Histopathologisch findet sich in der Regel eine zystische Medianekrose, die durch Absterben von Glattmuskelzellen der Media und Verringerung der elastischen Fasern gekennzeichnet ist. Aufgrund der mechanischen Belastung und dem hohen Anteil an elastischen Fasern ist besonders die Aortenwurzel im Bereich der Sinus Valsalvae von der Dilatation betroffen. Häufig lässt sich ein pathologischer

Durchmesser der Aortenwurzel schon bei Geburt oder im Säuglingsalter beobachten. Die Progredienz ist beim heranwachsenden Kind aber individuell verschieden.<sup>44</sup> Dies rechtfertigt eine regelmäßige echokardiographische Kontrolle der Patienten, um die individuelle Dynamik der Zunahme des Durchmessers der Aortenwurzel erfassen zu können.

Für erwachsene Patienten wurden echokardiographische Kriterien für das Vorliegen einer Dilatation der Sinus Valsalvae beschrieben. Hierzu zählt neben weiteren Kriterien auch ein Aortendurchmesser von mehr als 40 Millimetern.<sup>45</sup> In der pädiatrischen Kardiologie kann unter Zuhilfenahme von Nomogrammen anhand der Körperoberfläche und des echokardiographisch oder magnetresonanztomographisch gemessenen Durchmessers der Sinus Valsalvae eine Pathologie der Aortenwurzel erkannt werden.<sup>46</sup>

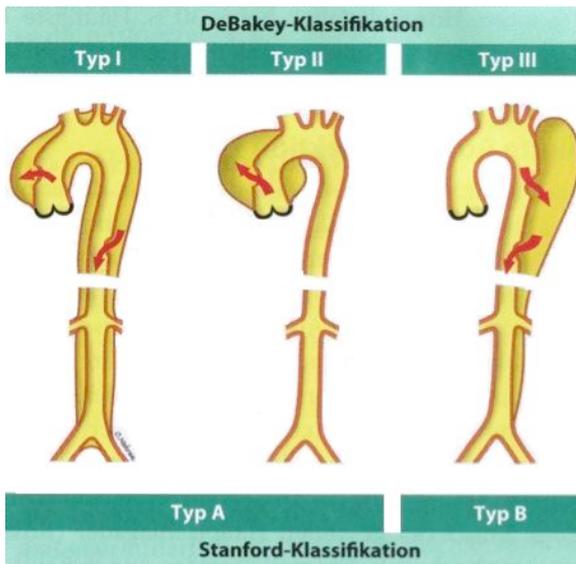
Generell besteht die Gefahr von Komplikationen wie der Aortendissektion oder der Aortenklappeninsuffizienz, die durch die progrediente Dilatation der Aortenwurzel hervorgerufen werden können. Bei Erwachsenen konnte in diesem Zusammenhang gezeigt werden, dass das Auftreten der Aortenklappeninsuffizienz lediglich eine Frage des Durchmessers der Aortenwurzel ist. So ist sie bei einem Durchmesser von mehr als 60 Millimetern stets vorhanden.<sup>47</sup>



**Abb. 2:** Zystische Mediadegeneration mit Ausbildung von Pseudozysten. ©PathoPic

## Dissektion der Aorta

Als Aortendissektion oder Aneurysma dissecans wird die Ausbildung eines zweiten, zugleich pathologischen, blutgefüllten Raumes innerhalb der Aorta bezeichnet. Dieser kann durch ein intramurales Hämatom infolge einer Blutung im Bereich der Media oder durch einen primären Einriss der Intima verursacht werden, so dass Blut in den Mediaraum gelangt. Das in beiden Fällen entstehende „falsche Lumen“ kann sich nach proximal wie distal ausbreiten.

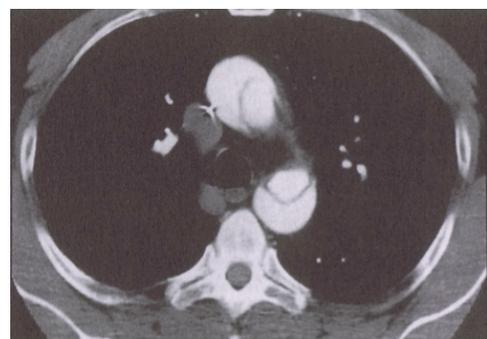


**Abb.3:** Schematisierte Einteilung der Aortendissektion nach DeBakey I-III und gemäß der Stanford Klassifikation, Typ A und Typ B.

Die Aortendissektion wird unter Berücksichtigung ihrer Lokalisation nach der Stanford-Klassifikation eingeteilt. Es werden Dissektionen, die proximal des, oder unmittelbar am Aortenbogen auftreten (Typ A) von solchen, die distal davon vorkommen (Typ B) unterschieden. Die DeBakey Klassifikation unterteilt die Typ A-Dissektion nach Stanford nach ihrer genauen Lokalisation in zwei weitere Subtypen (siehe Abb.3). Die akut lebensbedrohliche Typ A-Dissektion

steht bei MFS-Patienten klar im Vordergrund. Nur bei zwanzig Prozent der in diesem Kollektiv beobachteten Dissektionen handelt es sich um jene vom Typ B.<sup>48</sup> Mit einer Spontanletalität von zwei Prozent pro Stunde zählt die akute Aortendissektion vom Typ A zu den dringlichsten Indikationen für einen kardiochirurgischen Eingriff.<sup>49</sup> Gleichzeitig ist sie infolge der proximalen Ausbreitung durch eine Perikardtamponade, durch Aortenruptur oder Verlegung der Koronarostien mit folgendem Myokardinfarkt die häufigste Todesursache von MFS-Patienten.<sup>4</sup>

Charakteristisch für das Vorliegen einer Aortendissektion sind starke, eventuell



**Abb.4:** Aneurysma dissecans Typ A nach Stanford-Klassifikation in der CT nach Kontrastmittelinjektion.

wandernde Schmerzen von zerreißendem oder schneidendem Charakter, die beim Typ A bevorzugt retrosternal, beim Typ B im Bereich des Rückens auftreten. Typischerweise tritt die Aortendissektion des MFS-Patienten bei gleichzeitigem Vorliegen einer Aortendilatation auf. Nur bei 20 Prozent der Dissektionen wird ein normaler Durchmesser der Aortenwurzel gemessen.<sup>24</sup> Neben der Zunahme des Aortendurchmessers gelten arterielle Hypertonie und der Zustand nach Aortenklappenersatz als Risikofaktoren.<sup>50</sup>

### *Beteiligung der Mitralklappe*

Die Mitralklappe ist ein weiterer häufiger Manifestationsort des MFS, der besonders bei pädiatrischen Patienten von großer Bedeutung ist, da in diesem Kollektiv Veränderungen an der Mitralklappe noch häufiger vorkommen als jene im Bereich der Aortenwurzel.<sup>44</sup> Die Genese dieser Veränderungen ergibt sich einmal mehr durch die Insuffizienz des Bindegewebes der Mitralklappe sowie der Chordae tendineae, die als bindegewebige Ankerfasern die Klappensegel während der Systole daran hindern, in den linken Vorhof durchzuschlagen.

Die typischen Veränderungen bei MFS-Patienten sind der Mitralklappenprolaps und die Mitralklappeninsuffizienz. Die Verkalkung des Mitralklappenringes wird erst in fortgeschrittenem Alter beobachtet und spielt somit bei pädiatrischen Patienten keine nennenswerte Rolle. Es wird davon ausgegangen, dass mehr als 80 Prozent aller MFS-Patienten von einem Mitralklappenprolaps betroffen sind.<sup>51</sup> Bei Betrachtung in der parasternalen langen Achse kann dann ein systolisches Durchhängen der Mitralklappe in den linken Vorhof als echokardiographisches Charakteristikum des Mitralklappenprolapses beobachtet werden.<sup>24</sup> Einhergehend mit dessen Auftreten lassen sich in 67 Prozent der Fälle verdickte myxomatöse Mitralklappen und vergrößerte Mitralsegel nachweisen.<sup>52, 53</sup> Außerdem tritt ein Prolaps bei MFS-Patienten häufiger in Verbindung mit einer Mitralklappeninsuffizienz auf.<sup>54</sup>

Die Insuffizienz der Mitralklappe kann auch als Folge des Prolapses auftreten, da durch zunehmendes Durchhängen der Klappe in den linken Vorhof ein suffizienter Verschluss unmöglich wird. Sie kann aber auch unabhängig davon durch die aufgrund der hämodynamischen Kräfte zunehmende Elongation der Chordae tendineae und der Dilatation des wiederum bindegewebigen Mitralklappenringes

hervorgerufen werden.<sup>24</sup> Insgesamt führen diese Veränderungen dazu, dass zwölf Prozent der MFS-Patienten bereits in der dritten Lebensdekade eine schwere mitrale Insuffizienz aufweisen, wobei die Prävalenz mit zunehmendem Alter steigend ist.<sup>47</sup>

Bei pädiatrischen Patienten verursachen diese Veränderungen an Form und Funktion der Mitralklappe nur selten Beschwerden. Neben dem Mitralklappenprolaps werden hier in der Regel nur Insuffizienzen ersten Grades beobachtet. Dennoch dienen diese kardialen Manifestationen erheblich der Diagnostik und müssen hinsichtlich der Dynamik ihrer Progression beim Heranwachsenden in regelmäßigen Intervallen beurteilt werden.

#### *Andere kardiovaskuläre Manifestationen*

Neben der Aortenwurzel kann auch der Truncus pulmonalis dilatiert sein, was im Niederdrucksystem aber nur selten zu Symptomen führt. Eine signifikante Häufung von anderen angeborenen Herzfehlern in Verbindung mit MFS besteht nicht. Einige Patienten entwickeln eine dilatative Kardiomyopathie ohne eine schwere valvuläre Dysfunktion, wobei nicht geklärt ist, ob es sich hierbei um eine eigenständige MFS-Manifestation oder um eine Koinzidenz anderer kardialer Veränderungen handelt.<sup>24</sup>

#### *Konservative Therapie*

Die konservative Therapie des MFS besteht zum einen aus einer Veränderung der Lebensgewohnheiten hin zu einer moderaten Verringerung des Aktivitätsniveaus und zum anderen aus einer gut überwachten medikamentösen Therapie.

Generell sollten Patienten Sportarten mit stark und schnell wechselnder körperlicher Belastung und somit großem hämodynamischen Stress wie Fußball, Basketball, Leichtathletik, Body Building und Kontaktsportarten meiden und stattdessen auf solche mit einer gleichmäßigen Belastung, wie etwa Schwimmen oder leichtem Joggen im aeroben Stoffwechselbereich ausweichen.<sup>55</sup>

In der pharmakologischen Therapie von MFS-Patienten werden bereits seit Beginn der 70er Jahre  $\beta$ -Blocker eingesetzt, nachdem Wheat et al. 1965 berichteten, dass sie mit dem Einsatz von antihypertensiven Medikamenten eine verlängerte Überlebenszeit bei Patienten mit Aneurysma dissecans erreichen

konnten.<sup>56</sup> Es wurde seither vermutet, dass die negativ inotrope und chronotrope Wirkung von  $\beta$ -Blockern und somit eine Verringerung des hämodynamischen Stress im Bereich der Aortenwurzel zu einer verminderten Progression der Aortendilatation und gleichzeitig zur Protektion gegenüber der Aortendisektion führt.<sup>57</sup> Diese Vermutung blieb lange Zeit unbestätigt, bis 1994 die erste Studie zeigen konnte, dass unter Therapie mit  $\beta$ -Blockern die Komplikationsrate signifikant geringer ausfällt. Ein Benefit bezüglich der Überlebenszeit konnte aber nicht gezeigt werden.<sup>58</sup> Seither wird kontrovers über den Nutzen dieser Therapie diskutiert und verschiedene Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen wurden veröffentlicht. Einige konnten einen positiven Effekt auf die Aortendilatation zeigen, andere Studien wiederum bestätigten dies nicht.<sup>59, 60</sup> Weitere Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit einer geringeren Dilatation von  $\beta$ -Blockern mehr profitieren, als jene mit fortgeschrittener Dilatation.<sup>61</sup> Trotz der unklaren Evidenz gilt die Therapie mit  $\beta$ -Blockern auch heute noch als Standard.<sup>62</sup>

In der Pädiatrie kommt der medikamentösen Therapie zusätzliche Bedeutung zu, denn hier liegt das Ziel darin, eine notwendige Operation in das Erwachsenenalter hinauszuzögern, um wachstumsbedingte Folgeeingriffe möglichst zu vermeiden. Nicht zuletzt aufgrund des Nebenwirkungsprofils von  $\beta$ -Blockern, das sich häufig in Form von starker Müdigkeit und Leistungsabfall zeigt, wird hier vom gängigen Therapieschema mit  $\beta$ -Blockern zunehmend Abstand genommen.<sup>63</sup> Als Alternative etablieren sich immer mehr die Angiotensin-Rezeptorantagonisten, die zur Hemmung der Effekte des Hormons Angiotensin II führen. Zu diesen Effekten gehört die Formation von Kollagen im Zuge vaskulärer Hypertrophie, die Erhöhung oxidativen Stresses und die verminderte Bildung von Elastin.<sup>64</sup> Weiterhin stimuliert es Zytokine und Wachstumsfaktoren und begünstigt Entzündungsprozesse. Insgesamt tragen all diese Mechanismen zu einer Abnahme der Elastizität der Arterien bei, was als Risikofaktor für Rupturen beziehungsweise Dissektionen der Aorta gewertet wird. Die Entdeckung des TGF- $\beta$ -Rezeptor-Antagonismus durch den Einsatz von AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockern lenkte die Aufmerksamkeit enorm auf diese Wirkstoffgruppe, zumal im Maus-Modell des MFS gezeigt werden konnte, dass durch Gabe von Losartan an schwangere Mäuse Aortenaneurysmata der Nachfahren vermieden werden konnten.<sup>65, 66</sup> Histologisch zeigte sich ein normaler Wandaufbau der Aorta und keinerlei Fragmentierung von elastischen Fasern bei der Gruppe von Mäusen, die mit Losartan behandelt wurden.  $\beta$ -Blocker

(Propranolol) hatten indes keinen Vorteil gegenüber der Gruppe, die ein Placebo erhalten hatte. Auch nach Therapiebeginn bei sieben Wochen alten Mäusen gelang es nur mit Losartan und nicht mit Propranolol, die marfantypischen Veränderungen im Wandaufbau der Aorta komplett in Remission zu bringen.<sup>67</sup> Aufgrund dieser Ergebnisse wurde 2007 eine prospektive Studie zur Vergleichsuntersuchung zwischen  $\beta$ -Blockern und Losartan an Marfan-Patienten gestartet, deren Ergebnisse abzuwarten sind.<sup>68</sup>

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die  $\beta$ -Blocker Therapie auch heute noch als Standard angesehen wird. Die bisher erzielten Ergebnisse mit Losartan als Vertreter der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten sind jedoch vielversprechend und könnten, bei entsprechenden Ergebnissen am Menschen, die medikamentöse Therapie des Marfan-Syndroms revolutionieren.

### *Operative Therapie*

Auch in der operativen Therapie von Marfan-Patienten steht die Aorta im Fokus. Untersuchungen konnten zeigen, dass eine frühe chirurgische Intervention der Langzeittherapie mit  $\beta$ -Blockern überlegen ist.<sup>12, 69</sup>

Durch den Ersatz der Aortenwurzel soll kardiovaskulären Komplikationen, wie der Dissektion oder Ruptur vorgebeugt werden. Neben Notoperationen, die bei einer akuten Aortendissektion notwendig werden, stellt die Ektasie der Aortenwurzel die häufigste Indikation für einen chirurgischen Eingriff dar. Beim erwachsenen Patienten gilt ein Durchmesser der Sinus Valsalvae von 5,0 cm als Operationsindikation, wobei andere Faktoren wie familiäre Disposition gegenüber Aortendissektionen, rasch progrediente Aortendilatation oder eine schwere Aortenklappeninsuffizienz einen Eingriff auch bei geringeren Durchmessern notwendig machen können.<sup>70</sup>

Ziel ist die Operation bei kleinstmöglichem Risiko am erwachsenen Patienten. Besonders im letztgenannten Punkt liegt dabei der besondere Stellenwert der pharmakologischen Therapie in der Behandlung pädiatrischer Patienten, um einen chirurgischen Eingriff möglichst an einer sich nicht mehr im Wachstum befindlichen Aorta durchführen zu können. Auf diese Weise sollen spätere, wachstumsbedingte Folgeoperationen vermieden werden.

## Operationstechniken

### 1) Composite-Graft

Dieser Eingriff, bei dem ein Ersatz der Aorta ascendens einschließlich der Aortenklappe durch eine klappentragende Gefäßprothese erfolgt, stellt die ursprüngliche Operation von MFS-Patienten dar und wird als Bentall-Verfahren bezeichnet.<sup>71</sup> Der Klappenersatz kann dabei sowohl biologisch als auch mechanisch erfolgen. Die Koronargefäße werden nach Befestigung des Gefäßersatzes im Aortenklappenannulus in die Prothese reimplantiert.

Die 1968 publizierte Bentall-Operation stellt in modifizierter Form bis heute den chirurgischen Versorgungsstandard dar, wobei sie insbesondere bei Patienten mit schwerer Aortenklappeninsuffizienz und für Notoperationen aufgrund aortaler Dissektionen eingesetzt wird. Im Rahmen einer

Studie unter 235 MFS-Patienten bei einer Beobachtungszeit von 20 Jahren nach einer elektiven Bentall-Operation betrug die Rate an Thrombembolien 7 Prozent, an Endokarditiden 10 Prozent, an Reoperationen 26 Prozent und die 30-Tage-Mortalität 0 Prozent.<sup>72</sup>

### 2) Klappenerhaltende Operationsverfahren

Der Grundgedanke des Aortenersatzes unter Erhalt der Aortenklappe ist der Verzicht auf die lebenslange Einnahme von Antikoagulanzen und die Reduktion von Endokarditis- und Embolierisiken.<sup>73</sup> Zurzeit wird dieser Eingriff als Alternative zur Bentall-Operation besonders für Patienten empfohlen, die über eine intakte Aortenklappe ohne Insuffizienz oder Degeneration verfügen. Verschiedene klappenschonende Operationstechniken sind publiziert worden, wovon sich im Wesentlichen zwei durchsetzen konnten.



**Abb.5:** Ersatz der Aorta ascendens durch ein klappentragendes Konduit. Die Koronararterien sind mit der Prothese reanastomosiert.

Das Reimplantationsverfahren nach David:

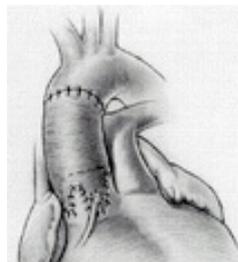
Die Aortenwurzel wird unter Mitnahme der Aortensinus exzidiert und der Klappenhalteapparat wird ebenso wie die Koronargefäße in die Dacron-Prothese reimplantiert. Anschließend erfolgt die Anastomose der Prothese mit der distalen Aorta. Der Vorteil dieser Technik liegt in einer Stabilisierung des Aortenannulus durch die Entfernung der Sinus.<sup>74</sup>



**Abb.6:** Ersatz der Aorta ascendens: Reimplantationsverfahren nach David.

Das Remodelling-Verfahren nach Yacoub:

Die Aortenwurzel wird unter Erhalt der Aortensinus exzidiert. Im Anschluss wird eine Dacron-Prothese passend zum Schnitttrand der Aortenexzision zurechtgeschnitten und mit dem Aortenstumpf verbunden. Auch hier werden die Koronarien anschließend in die Prothese reimplantiert und die Verbindung mit der distalen Aorta hergestellt. Der Vorteil dieser Technik liegt im Erhalt der hämodynamischen Funktion der Sinus.



**Abb.7:** Ersatz der Aorta ascendens: Remodelling-Verfahren nach Yacoub.

Im Jahre 2006 konnte in einer Studie unter 220 Patienten, von denen 167 nach David und 53 nach Yacoub operiert wurden, gezeigt werden, dass das Reimplantationsverfahren nach David hinsichtlich des postoperativen Auftretens von Aortenklappeninsuffizienzen überlegen ist. Die Befürchtung, dass die veränderten hämodynamischen Bedingungen durch Einbringen einer Gefäßprothese zur Degeneration der Aortenklappe führen könnten, wurde in dieser Untersuchung nicht bestätigt. Im Rahmen der Studie benötigten 95 Prozent  $\pm$  3 Prozent der Patienten innerhalb von zehn Jahren keinen Klappenersatz.<sup>75</sup> Weitere Untersuchungen lieferten ähnlich gute Ergebnisse auch bei signifikanter Aortenklappeninsuffizienz.

Aufgrund dieser Erkenntnisse und wegen des Verzichts auf postoperative Antikoagulation entwickelt sich der Trend zum immer breiteren Einsatz des Reimplantationsverfahrens nach David.<sup>76, 77</sup>

Aktuell verfolgt die National Marfan Foundation in den Vereinigten Staaten eine Untersuchung zum Vergleich des klassischen Aortenersatzes nach Bentall mit den modernen, klappenschonenden Operationstechniken nach David und Yacoub mit einer Beobachtungszeit von fünf Jahren.<sup>78</sup> Möglicherweise werden diese Ergebnisse richtungsweisend für die zukünftige Wahl der Operationsmethode für Marfan-Patienten sein.

### 3) Ersatz der Aorta descendens oder der Aorta abdominalis

Aneurysmen oder Dissektionen der Aorta descendens bzw. abdominalis sind bei MFS-Patienten weit weniger häufig als solche der Aorta ascendens. Dennoch kommen sie nicht selten vor und erfordern unter Umständen eine chirurgische Intervention. Die Indikation hierfür gilt bei einem maximalen Durchmesser von mehr als 6,5 cm oder einer Progressionsrate von mehr als 0,5 cm pro Halbjahr für die Allgemeinbevölkerung als gegeben.<sup>79</sup> Bis zum Erreichen dieser Werte steht die pharmakologische Therapie im Vordergrund, da die chirurgische Therapie eine Erhöhung der Mortalität um den Faktor drei mit sich bringt.<sup>80</sup> Das Risiko einer Ruptur der descendierenden Aorta ist bei einer vorliegenden Dissektion höher einzuschätzen als bei einer singulären Dilatation.<sup>81</sup>

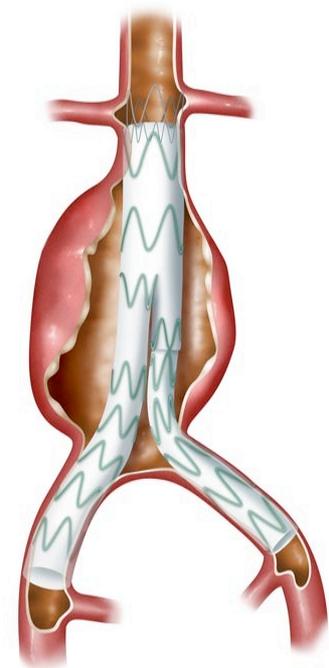
Auch beim thorakoabdominellen Aortenersatz wird der dilatierte oder dissezierte Abschnitt durch eine Gefäßprothese ersetzt, die proximal wie distal mit der Aorta verbunden wird. Von diesem Abschnitt abgehende Gefäße müssen in die Prothese reimplantiert werden. Dabei ist darauf zu achten, einen Verschluss der von der Aorta abgehenden Segmentarterien mit resultierender Rückenmarksischämie in jedem Fall zu vermeiden. Schwere neurologische Symptome bis zur Paraplegie könnten sonst die Folge sein.

#### 4) Minimalinvasive Stentgraft-Implantation bei thorakoabdominellen Aneurysmen

Das Einbringen eines Stents, der den dilatierten Abschnitt der Aorta überbrückt, ist eine minimalinvasive Alternative zum offenen Eingriff. Dabei wird das „pathologische Lumen“ von der Zirkulation abgeschnitten und thrombosiert. Voraussetzung für dieses Verfahren ist, dass in dem Abschnitt, an dem der Stent platziert werden soll, keine großen aortalen Abgänge liegen.

Das generelle Vorgehen besteht primär aus einer Punktion der Arteria iliaca externa und Einführung eines Katheters, der unter Durchleuchtungskontrolle bis in die Zielregion vorgeschoben wird. Durch Aufpumpen eines Ballons entfaltet sich der Stent und die dilatierte Region ist somit überbrückt.<sup>82</sup>

Allerdings wird das Vorliegen einer Bindegewebsstörung wie dem Marfan-Syndrom in den meisten Fällen als Kontraindikation für dieses Verfahren angesehen.



**Abb.8:** Animierte Darstellung eines abdominalen Aortenaneurysmas mit platziertem endovaskulären Stentgraft.

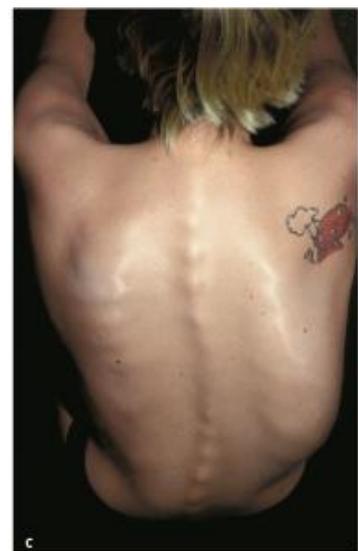
#### 5) Mitralklappenersatz oder –rekonstruktion

Eine schwere symptomatische Mitralklappeninsuffizienz oder fortschreitende linksventrikuläre Dilatation beziehungsweise Dysfunktion stellt die Indikation zum Einsatz der Mitralklappenchirurgie und bringt nur ein geringes operatives Risiko mit sich.<sup>83</sup> Etwa 50 Prozent aller MFS-Patienten benötigen eine Operation der Mitralklappe aus den genannten Gründen.<sup>75</sup>

Vor dem Eingriff ist die Entscheidung zu treffen, ob ein Ersatz oder eine Rekonstruktion der Mitralklappe erfolgen soll. Beim Ersatz wird die Klappe bis zu ihrem Halteapparat reseziert und durch eine mechanische Klappenprothese ersetzt. Dieses Verfahren bringt eine lebenslange antikoagulative Therapie mit sich, auf die bei der Klappenrekonstruktion verzichtet werden kann. Hierbei erfolgt nach Teilresektion der Klappe eine Raffung des Klappenannulus durch das Einbringen von Nähten, was zur Stabilitätserhöhung und somit zur Vermeidung des Fortschreitens der Dilatation führt.

### **2.4.2 Skelettsystem**

Der marfanoide Habitus ist hauptsächlich durch typische Veränderungen des Skelettsystems gekennzeichnet. So führen Symptome wie eine überdurchschnittliche Körpergröße bei gleichzeitig langen Extremitäten und verkürztem Rumpf häufig zum Anfangsverdacht des Marfan-Syndroms. Dieser kann durch pathognomische Veränderungen des Gesichtsschädels unterstrichen werden. Dazu zählen neben einem hoch und schmal aufgebauten harten Gaumen (hoher gotischer Gaumen) auch ein schmaler und langer Schädel (Dolichocephalie), eingefallene Augen (Enophthalmus), die Rücklage des Unterkiefers (Retrognathie), nach lateral abfallende Lidachsen (antimongoloide Lidstellung) und die Hypoplasie der Wangenknochen. Zahlreiche weitere orthopädische Symptome sind ebenso von diagnostischer Relevanz, darunter ein Quotient  $> 1,05$  von Armspanne zu Körperlänge. Häufig findet sich ein Streckdefizit im Ellenbogengelenk bedingt durch pathologische Ausformung der knöchernen Gelenkanteile. Ebenso charakteristisch ist ein positives Daumen- und Handgelenkszeichen. Der opponierte Daumen überragt dabei in der geschlossenen Faust den ulnaren Rand des Handtellers (Steinberg-Zeichen). Beim Handgelenkszeichen wird das Handgelenk des Gegenarms mit Daumen und kleinem Finger umfasst. Es ist positiv, wenn die Finger sich überlappen



**Abb.9:** Klinisches Erscheinungsbild der Skoliose

(Murdoch-Zeichen).

Im Rumpfbereich kann es durch den mangelhaften Bandapparat bereits im Kindesalter zu schweren Skoliosen oder zur Ausbildung einer Trichter- oder Kielbrust kommen. Zum Teil bedürfen diese Veränderungen einer chirurgischen Korrektur.

Die Hüftgelenke können von einer pathologischen Vertiefung der Gelenkpfanne mit möglicher Einschränkung der Beweglichkeit betroffen sein (Protrusio acetabuli). Im Fußbereich kommt es infolge des schwachen Bandapparates zum Absinken des Fußgewölbes und dadurch zur Ausbildung eines Knick-Senk-Fußes oder zum vollständigen Plattfuß. Sekundäre Arthrosen können Folge dieser Fehlstellungen sein.

### *Therapie*

#### 1) Orthopädie

Laut Sosseller et al. entwickeln 63 Prozent der Marfan-Patienten eine Skoliose, wobei nur 10 bis 20 Prozent eine Therapie benötigen.<sup>84</sup> Die orthopädischen Kontrolluntersuchungen sollten beim Erwachsenen alle ein bis zwei Jahre, bei Kindern halbjährlich durchgeführt werden. Bei einer Skoliose im Kindesalter von 15 Grad bis 25 Grad wird das Tragen eines Korsetts empfohlen. Dabei ist die Zielsetzung die Vermeidung einer Progredienz der Wirbelsäulenkrümmung während des Wachstums. Eine Begradigung der Wirbelsäule wird durch den insuffizienten Bandapparat jedoch nicht erreicht. Skoliosen von mehr als 40 Grad sollten chirurgisch therapiert werden, um Lungenfunktionseinschränkungen, starke Schmerzen und weitere Deformitäten zu vermeiden. Im Bereich zwischen 25 Grad und 40 Grad ist das Tragen eines Korsetts eine therapeutische Option, jedoch sind die Erfolgsaussichten deutlich geringer einzuschätzen.<sup>85</sup>

Etwa 66 Prozent der Patienten sind von einer Kiel- oder Trichterbrust betroffen.<sup>86</sup>



**Abb. 10:** Links: Deutliche Trichterbrust eines Erwachsenen. Rechts: Kielbrust bei einem 10-jährigen Jungen.

Die medizinische Indikation zur operativen Korrektur ist gegeben, wenn durch eine schwere Trichterbrust die Lungenfunktion beeinträchtigt wird oder Herz beziehungsweise Aorta komprimiert werden.<sup>87</sup> Häufig erfolgen Eingriffe jedoch aus kosmetischer Indikation.

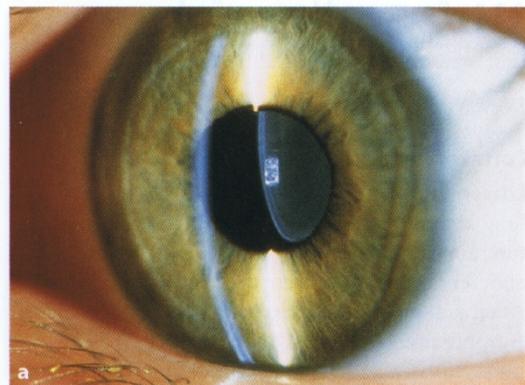
Bei Beschwerden infolge der instabilen Fußgewölbe können Einlagen oder orthopädisches Schuhwerk eingesetzt werden. Korrekturoperationen zur Aufrichtung des Fußgewölbes werden nur noch in besonders schweren Fällen durchgeführt.

## 2) Kieferorthopädie

Die kieferorthopädische Behandlung ergibt sich zumeist aus dem typischen schmalen Kiefer, der nicht genug Platz für alle Zähne bietet, so dass häufig eine frühzeitige Entfernung von Weisheitszähnen oder Molaren durchgeführt werden muss, um eine Kompression der vorderen Zahnreihe zu vermeiden. Eine gut ausgerichtete Zahnreihe vermeidet die Entwicklung von Zahnnischen und reduziert das Kariesrisiko.<sup>88</sup>

### 2.4.3 Auge

Die Luxation der Linse (Ectopia lentis) ist ein weiterer, klinisch sehr bedeutsamer Bestandteil des Symptomkomplexes des MFS. Nicht selten entsteht durch die Zufallsdiagnose der Linsenluxation im Rahmen der augenärztlichen Routineuntersuchung der Anfangsverdacht des MFS. Die Ursache des Befundes liegt im pathologischen Aufbau der Zonulafasern, deren Aufgabe die Befestigung der Linse ist. Sie bestehen aus Bindegewebe und sind daher von dessen globaler Insuffizienz betroffen. Typischerweise kommt es zur Verlagerung der Linse nach kranial und temporal, deren Folge neben Visusverschlechterungen eine erhöhte Blendungsempfindlichkeit, die Wahrnehmung von Doppelbildern und Schielen



**Abb.11:** Subluxation der Linse. Beim MFS ist die Linse meist nach oben verlagert. An der Spaltlampe erkennt man den unteren Linsenäquator am Rand der Pupille.

(Strabismus) sein kann. Außerdem kommt es regelhaft zu Anomalien des Kammerwinkels und Hypoplasien von Iris und Ziliarmuskel. Der Strabismus ist in der Regel die Folge eines unterschiedlichen Sehvermögens der beiden Augen, das durch starke Myopie oder Ectopia lentis verursacht sein kann. Er führt unbehandelt zur Schwachsichtigkeit (Amblyopie).<sup>89</sup> Die Luxation der Linse in die Vorderkammer kann zur Abflussstörung des Kammerwassers und somit zu erhöhtem Augeninnendruck (Glaukom) führen. Dieser wiederum begünstigt das Auftreten einer Linsentrübung (Katarakt). Erhöhter Augeninnendruck kann seine Ursache aber auch in angeborenen Fehlbildungen des Kammerwinkels bei Marfan-Patienten haben. Ein weiteres ophthalmologisches Merkmal des MFS ist eine starke Myopie durch eine verlängerte Bulbusachse. Die Retina steht durch diese unter Zug und neigt vermehrt zur Ablösung.<sup>90</sup> Abschließend ist eine abnorm flach aufgebaute Kornea typisch für den ophthalmologischen Befund des MFS.

### *Therapie*

Fehlsichtigkeit wird auch bei MFS-Patienten primär konservativ mit Sehhilfen behandelt. Besonders beim kindlichem Strabismus muss zügig die Therapie eingeleitet werden, da ihr Erfolg bezüglich der Wiederherstellung des Sehvermögens in hohem Maße vom Zeitpunkt des Therapiebeginns abhängig ist.<sup>91</sup> Eine höhergradige Dislokation der Linse erfordert dagegen meist einen chirurgischen Eingriff. Dabei sind durch den schwachen Kapselapparat der Linse und dessen insuffizienter Befestigung durch die Zonulafasern klassische Operationsverfahren aus der Kataraktchirurgie häufig nicht einsetzbar, so dass alternative Techniken verwendet werden müssen. Prinzipiell wird die Linse entfernt und durch eine Kunstlinse ersetzt. In Abhängigkeit der Festigkeit der Zonulafasern wird die Linse durch Ultraschallabsaugung unter Erhalt oder durch Kryoextraktion unter Mitnahme ihrer Kapsel entfernt. Bei ausreichender Festigkeit kann eine Kunstlinse in den ursprünglichen Kapselsack implantiert und dieser anschließend mit einem Kapselspannring aus Plexiglas stabilisiert werden (Cionni-Ring). Bei sehr lockerer Zonulaaufhängung muss zur Implantation einer Kunstlinse diese mit Haltefäden am Sulcus ciliaris des Auges befestigt werden. Das Einbringen einer Kunstlinse ist folglich auch bei MFS-Patienten möglich, technisch aber deutlich anspruchsvoller als in der klassischen Kataraktchirurgie.<sup>92</sup>

#### **2.4.4 Haut und tieferliegendes Gewebe**

##### *Striae atrophicae*

Das Vorkommen dieser Hautveränderung betrifft circa zwei Drittel der Patienten und tritt in Körperregionen mit großer Dehnungsbelastung auf. Am meisten betroffen sind Hüfte, Oberschenkel, Gesäß und die Bauchregion. Bereits im Kindesalter können diese Veränderungen erstmals auftreten.

##### *Hernien*

Besonders Inguinalhernien treten bei MFS-Patienten gehäuft auf und können als Hinweis auf eine Bindegewebsschwäche interpretiert werden. Auch von Hernien an atypischen Lokalisationen wurde berichtet.<sup>93</sup>

#### **2.4.5 Lunge**

Durch das insuffiziente Bindegewebe, das am Aufbau des Lungengerüsts beteiligt ist, kann es auch dort zu Komplikationen kommen. Im Vordergrund stehen dabei rezidivierende Spontanpneumothoraces und Emphyseblasen, wobei letztere lediglich diagnostischen Wert besitzen.

#### **2.4.6 Dura**

Die Ektasie der lumbosakralen harten Hirnhaut (Dura mater) und somit die Erweiterung des Spinalkanals ist ein häufiger Befund bei Marfan-Patienten. Sie tritt bei 63 bis 92 Prozent der Betroffenen auf.<sup>94, 95, 96</sup> Prinzipiell ist eine solche Erweiterung in jedem Bereich des Spinalkanals möglich, jedoch tritt sie am häufigsten im lumbosakralen Übergang auf, da hier der hydrostatische Druck, der durch die aus Liquor bestehende Flüssigkeitssäule im Spinalkanal erzeugt wird, am größten ist. Entsprechend kann die bindegewebige Dura mater diesem Druck nicht standhalten und es kommt zur Erweiterung des Duralsackes. Die Folge sind zentrale Erosionen der Wirbelkörper (Scalloping), die bei starker Ausprägung zu einer anterioren Meningocele führen können.<sup>97</sup> Das Vorliegen einer Duraektasie

hat in erster Linie diagnostischen Wert im Hinblick auf eine Erkrankung des Bindegewebes und ist in den meisten Fällen klinisch inapparent. Es wurden jedoch Fälle von Rücken- und Kopfschmerzen sowie von neurologischen Defiziten berichtet.<sup>95, 98</sup>

Bei pädiatrischen Patienten erfolgt die Diagnose der Duraektasie durch eine Kernspintomographie nach den Habermann-Kriterien.<sup>97</sup>

## **2.5 Diagnostik**

### ***2.5.1 Die interdisziplinäre pädiatrische Marfan-Sprechstunde***

Das Vorliegen eines Marfan-Syndroms wird in erster Linie anhand der klinischen Symptome in den verschiedenen Organsystemen geprüft, wofür spezielle Schemata entwickelt worden sind. Die interdisziplinäre Marfan-Sprechstunde hat dabei die Aufgabe der Koordination der nötigen Untersuchungen und bietet Patienten und deren Angehörigen den Vorteil eines konstanten Ansprechpartners in allen Fragen, die in Zusammenhang mit der Erkrankung stehen.

Hauptsächlich beteiligt an der Diagnosefindung sind entsprechend der bedeutendsten Manifestationen des MFS pädiatrische Kardiologen, Orthopäden und Ophthalmologen, wobei nur durch intensive Zusammenarbeit und regen Informationsaustausch zwischen den beteiligten Fachrichtungen eine verlässliche Diagnose gestellt werden kann. Zusätzlich zur klinischen Untersuchung stehen die diagnostischen Möglichkeiten der Radiologie zur Verfügung, um auch solche Manifestationen berücksichtigen zu können, die der klinischen Untersuchung verborgen bleiben (Duraektasie, Protrusio acetabuli). Außerdem wird in der Regel ein humangenetisches Gutachten erstellt, um eine FBN1-Mutation gezielt nachzuweisen oder auszuschließen. Dies kann auch der Findung einer Differentialdiagnose dienen. Bei positiver Familienanamnese ermöglicht es außerdem bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt eine Aussage darüber, ob die Nachkommen ebenfalls vom MFS betroffen sind.

Maßgeblich für die optimale Betreuung der Patienten sind besonders im Kindesalter regelmäßige Konsultationen der Sprechstunde, um die Entwicklung der Manifestationen zu beobachten und gegebenenfalls therapeutisch reagieren

zu können. Dabei liegt das oberste Ziel in der Vermeidung von Komplikationen, insbesondere im Herz-Kreislauf-System.

### **2.5.2 Die Berlin-Nosologie**

Die Berlin-Nosologie war das erste für das MFS zur Verfügung stehende Klassifikationssystem. Ihre Zielsetzung lag in der Fokussierung der Diagnostik auf bestimmte marfantypische Symptomkomplexe, so dass trotz der hohen Variabilität hinsichtlich des Phänotyps eine standardisierte und reproduzierbare Diagnosestellung ermöglicht wurde.<sup>10</sup> Dazu wurden alle bekannten Manifestationen des MFS aufgelistet und in Haupt- und Nebenkriterien unterteilt. Nach der Berlin-Nosologie gilt die Diagnose Marfan-Syndrom als gestellt, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

- Ohne das Vorliegen eines eindeutig betroffenen Verwandten ersten Grades:  
Beteiligung des Skelettsystems und mindestens zwei weiterer Organsysteme, wobei mindestens ein Hauptkriterium vorliegen muss.
- Bei Vorliegen eines eindeutig betroffenen Verwandten ersten Grades:  
Beteiligung von mindestens zwei Organsystemen. Das Vorliegen eines Hauptkriteriums ist wünschenswert, seine Notwendigkeit wird aber in Abhängigkeit des familiären Phänotyps beurteilt.
- Analyse der Aminosäuren im Urin zum Ausschluss einer Homocysteinurie.

Hauptkriterien	Nebenkriterien
<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 v.a. im Vergleich mit einem nicht betroffenen Verwandten 1. Grades</li> <li>• Hoher gotischer Gaumen und Zahnengstand</li> <li>• Protrusio acetabuli</li> <li>• Kongenitale Kontrakturen</li> <li>• Überbewegliche Gelenke</li> </ul>
<b>Auge</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> </ul>
<b>Herz-/Kreislaufsystem</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatation der Aorta ascendens</li> <li>• Dissektion der Aorta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aortenklappeninsuffizienz</li> <li>• Mitralklappeninsuffizienz aufgrund von Mitralklappenprolaps</li> <li>• Verkalkter Mitralklappenannulus</li> <li>• Prolaps der Mitralklappe</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 Bindegewebe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Striae atrophicae</li> <li>• Inguinalhernie oder andere Hernien</li> </ul>
<b>ZNS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duraektasie</li> <li>• Lumbosakrale Meningozele</li> <li>• Dilatierte Cisterna magna</li> </ul>	

**Tab.1:** Die Berlin-Nosologie

### **2.5.3 Die Gent-Nosologie**

Die Gent-Nosologie stellt ein modifiziertes Klassifikationssystem dar, das auf den Berlin-Kriterien aufbaut und bis heute als Leitlinie in der Diagnostik des Marfan-Syndroms verwendet wird. Sie entstand mit der Zielsetzung, eine höhere Trennschärfe der Diagnose MFS gegenüber dessen Differentialdiagnosen zu erreichen. Dies geschah hauptsächlich, indem die Bedingungen an die Diagnosestellung verschärft wurden. So wurde bei positiver Familienanamnese die Notwendigkeit eines Hauptkriteriums eingeführt. Symptome, die zu großen Überschneidungen mit differentialdiagnostischen Erkrankungen führen, wurden gestrichen und solche, die eine hohe Spezifität für das MFS aufweisen, neu aufgenommen. Im Skelettsystem wurde ein Hauptkriterium eingeführt, sofern vier von acht möglichen Manifestationen vorliegen. Außerdem berücksichtigt die Gent-Nosologie erstmals den molekulargenetischen Befund einer Mutation im FBN1-Gen als diagnostisches Kriterium.<sup>11</sup>

Nach der Gent-Nosologie gilt die Diagnose Marfan-Syndrom als gestellt, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

- Bei leerer Familienanamnese und ohne Nachweis einer FBN1-Mutation gilt:  
In zwei verschiedenen Organsystemen muss jeweils ein Hauptkriterium erfüllt sein. Zusätzlich muss ein drittes Organsystem beteiligt sein.
- Bei positiver Familienanamnese gilt:  
In einem Organsystem muss ein Hauptkriterium vorliegen. Ein weiteres Organsystem muss beteiligt sein.
- Ist eine FBN1 Mutation nachgewiesen gilt:  
Ein Hauptkriterium in einem Organsystem muss vorliegen und ein zweites Organsystem muss beteiligt sein.

Hauptkriterium	Nebenkriterium	Organbeteiligung
<b>Skelettsystem</b> Das Hauptkriterium ist bei Vorliegen von vier Manifestationen der folgenden Liste erfüllt <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pectus carinatum</li> <li>• Pectus excavatum mit OP-Indikation</li> <li>• Quotient von Armspanne zu Körperlänge &gt; 1,05</li> <li>• Positives Daumen- und Handgelenkzeichen</li> <li>• Skoliose &gt; 20° oder Spondylolisthesis</li> <li>• Ellenbogebstreckdefizit (&lt;170°)</li> <li>• Pes planus</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 Zahnengstellung und –fehlstellung</li> <li>• Gesichtsveränderungen <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolichocephalie</li> <li>- Enophthalmus</li> <li>- Retrognathie</li> <li>- Wangenknochenhypoplasie</li> <li>- Nach lateral abfallende Lidspalten</li> </ul> </li> </ul>	Zwei Manifestationen aus der Liste der Hauptkriterien oder eine Manifestation aus der Liste der Hauptkriterien und zwei Nebenkriterien
<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>• Hypoplastische Iris oder hypoplastischer Ziliarmuskel</li> </ul>	Ein Hauptkriterium oder zwei Nebenkriterien
<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 andere Pathologie)</li> <li>• Verkalkter Mitralklappenannulus vor dem 40. Lebensjahr</li> <li>• Dilatation oder Dissektion der Aorta desc. oder abdominalis vor dem 50. Lebensjahr</li> </ul>	Ein Hauptkriterium oder ein Nebenkriterium
<b>Lunge</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spontanpneumothorax</li> <li>• Apikale Emphysemlasen</li> </ul>	Ein Nebenkriterium
<b>Haut und Bindegewebe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Striae atrophicae (ohne Gewichtsverlust, Gravidität etc.)</li> <li>• Rezidivierende Hernien</li> </ul>	Ein Nebenkriterium
<b>Dura</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lumbosakrale Duraektasie</li> </ul>		Ein Hauptkriterium
<b>Familienanamnese und Genetik</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MFS bei Verwandtem 1.Grades</li> <li>• Nachweis FBN1 Mutation</li> <li>• Nachweis eines Haplotyps, der von einem Verwandten mit klinisch eindeutigen MFS vererbt wurde</li> </ul>		Ein Hauptkriterium

Tab.2: Die Gent-Nosologie

#### **2.5.4 Die überarbeitete Gent-Nosologie**

Mit dem Einsatz im klinischen Alltag zeigten sich trotz einer hohen Spezifität von 97 Prozent auch Defizite in der ursprünglichen Fassung der Gent-Nosologie, so dass 2010 eine überarbeitete Version publiziert wurde.<sup>99, 100, 101</sup> Kritisiert wurde vor allem die fehlende Berücksichtigung der altersabhängigen Manifestationen, was besonders in der Pädiatrie die Diagnosestellung erschwert hatte, sowie die Verwendung von unspezifischen oder ungenügend validierten Kriterien. Zielsetzung der Neuauflage ist das Erreichen einer noch höheren Trennschärfe der Diagnose MFS gegenüber ihrer Differentialdiagnosen. Daraufhin wurden fünf wesentliche Änderungen vorgenommen:

- I. Die Dilatation/Dissektion der Aortenwurzel und die Luxation der Linse werden als Kardinalsymptome des MFS stärker gewichtet. Auch bei leerer Familienanamnese ist die Kombination dieser Manifestationen nun ausreichend für die Diagnosestellung.
- II. Alle weiteren Kriterien der Nosologie werden entsprechend ihrer Bedeutung mit einer Punktzahl von eins bis drei gewertet und tragen zu einem gemeinsamen systemischen Score bei.
- III. Die molekulargenetische Untersuchung des FBN1 und anderer Gene wird stärker berücksichtigt, um die Vorteile der Genanalyse zweckmäßig zur Diagnostik und zur Abwägung von Differentialdiagnosen einsetzen zu können.
- IV. Weniger spezifische Kriterien wurden entweder entfernt oder im systemischen Score untergewichtet (A.pulmonalis-Dilatation, verlängerte Bulbusachse, abnorm flache Kornea, überbewegliche Gelenke, hoher gotischer Gaume u.a.)

- V. Sofern für das Marfan-Syndrom untypische Manifestationen in Erscheinung treten, insbesondere wenn diese typisch für eine der gängigen Differentialdiagnosen sind, ist weitere Diagnostik (insbesondere Genanalyse) vorgesehen, um falsche Diagnosen zu vermeiden.
- Bei leerer Familienanamnese gilt die Diagnose MFS als gestellt, wenn:
    - Der Durchmesser der Aortenwurzel an den Sinus Valsalvae über dem altersentsprechenden Z-Score liegt oder eine Dissektion besteht und gleichzeitig eine Linsenluxation vorliegt. Es sei denn, es bestehen für eine Differentialdiagnose typische Manifestationen.
    - Der Durchmesser der Aortenwurzel an den Sinus Valsalvae über dem altersentsprechenden Z-Score liegt oder eine Dissektion besteht und gleichzeitig eine FBN1-Mutation vorliegt.
    - Der Durchmesser der Aortenwurzel an den Sinus Valsalvae über dem altersentsprechenden Z-Score liegt oder eine Dissektion besteht und gleichzeitig der systemische Score den Zahlenwert sieben erreicht oder übertrifft. Es sei denn, es bestehen für eine Differentialdiagnose typische Manifestationen.
    - Eine Linsenluxation vorliegt und eine FBN1-Mutation besteht, die mit dem Auftreten von Aneurysmen der Aortenwurzel assoziiert ist.
  - Bei positiver Familienanamnese gilt die Diagnose MFS als gestellt, wenn:
    - Eine Linsenluxation besteht und gleichzeitig eine marfanspezifische Familienanamnese ohne Hinweise auf eine Differentialdiagnose vorliegt.
    - Der systemische Score den Zahlenwert sieben erreicht oder übertrifft und gleichzeitig eine marfanspezifische Familienanamnese ohne Hinweise auf eine Differentialdiagnose vorliegt.

- Der Durchmesser der Aortenwurzel an den Sinus Valsalvae über dem altersentsprechenden Z-Score liegt oder eine Dissektion besteht und gleichzeitig eine marfanspezifische Familienanamnese ohne Hinweise auf eine Differentialdiagnose vorliegt.
- Das Vorliegen einer Linsenluxation mit oder ohne einen systemischen Score  $\geq 7$ , ohne eine FBN1 Mutation oder mit FBN1 Mutation, von der kein erhöhtes Aneurysma-Risiko bekannt ist, wird als familiäre Ectopia lentis gewertet.
- Das Vorliegen eines Durchmessers der Aortenwurzel an den Sinus Valsalvae über dem altersentsprechenden Z-Score oder einer Dissektion und ein systemischer Score  $\geq 5$  mit mindestens einer muskuloskeletalen Komponente ohne gleichzeitige Ectopia lentis, wird als MASS-Phänotyp gewertet.
- Das Vorliegen eines Prolaps der Mitralklappe ohne eine Dilatation der Aortenwurzel oder einer Dissektion und ein systemischer Score  $< 5$  ohne Linsenluxation, wird als familiärer Mitralklappenprolaps gewertet.
- Besondere Berücksichtigung finden Patienten, die jünger als 20 Jahre sind:
  - Wenn ein systemischer Score  $< 7$  und / oder ein grenzwertiger Durchmesser der Aortenwurzel ( $Z < 3$ ) ohne FBN1-Mutation vorliegt, sollte der Terminus „unspezifische Erkrankung des Bindegewebes“ verwendet werden, bis weitere echokardiographische Untersuchungen eine Dilatation der Aortenwurzel ( $Z \geq 3$ ) zeigen.
  - Wenn eine FBN1-Mutation identifiziert wurde, jedoch keine Dilatation der Aortenwurzel vorliegt ( $Z < 3$ ), sollte der Terminus „Potenzielles MFS“ verwendet werden, bis eine dilatierte Aortenwurzel echokardiographisch bestätigt ist.

<b>Manifestation</b>	<b>Punktwert</b>
Daumen- und Handgelenkzeichen	3
Daumen oder Handgelenkzeichen	1
Pectus carinatum	2
Pectus excavatum oder Thoraxasymmetrie	1
Deformität des Rückfußes	2
Pes planus	1
Pneumothorax	2
Lumbosakrale Duraektasie	2
Verringerte OS/US und AS/KL ohne schwere Skoliose	1
Skoliose oder thorakolumbale Kyphose	1
Streckdefizit im Ellbogengelenk	1
Gesichtsdeformitäten (mind. 3/5) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolichocephalie</li> <li>- Enophthalmus</li> <li>- Malarhypoplasie</li> <li>- Retrognathie</li> <li>- Nach lateral abfallende Lidachse</li> </ul>	1
Striae atrophicae	1
Myopie > 3 Dioptrien	1
Prolaps der Mitralklappe	1

**Tab.3:** Die überarbeitete Gent-Nosologie. Manifestationen und ihre Punktwerte zur Ermittlung des systemischen Scores. OS/US: Quotient von oberem zu unterem Körpersegment. AS/KL: Quotient von Armspanne zu Körperlänge > 1.05.

### **2.5.5 Bildgebende Diagnostik**

Im Rahmen der Marfan-Sprechstunde wird standardmäßig eine transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt, um die Morphologie und Funktion des Herzens sowie etwaige Pathologien im Bereich der ascendierenden Aorta im Verlauf beurteilen zu können. Bei pädiatrischen Patienten kann der Aortenbogen mittels TTE durch die Fossa jugularis gut beurteilt werden, so dass eine transösophageale Echokardiographie (TEE) in der Regel nicht notwendig ist. Probleme hinsichtlich der Durchführung der TTE beim pädiatrischen Patienten ergeben sich bei großer Unruhe, wobei insbesondere starkes Schreien der Kinder die Qualität der Untersuchung beeinträchtigen kann. Ebenso können knöcherne Thoraxdeformitäten und starkes Übergewicht die Untersuchungsbedingungen erschweren. Ergänzend zur Echokardiographie steht die klassische radiologische Schnittbildgebung zur Verfügung, wobei bei pädiatrischen Patienten zur Vermeidung einer Strahlenbelastung in erster Linie die Kernspintomographie (MRT) zum Einsatz kommt. Mit ihrer Hilfe kann die Aorta im gesamten Verlauf beurteilt und gegebenenfalls eine Dissektion erkannt werden. Weiterhin ermöglicht sie die Diagnostik der Duraektasie. Nachteil dieser Untersuchungsmethode ist das lange ruhige Verharren auf der Untersuchungsfläche, was besonders bei sehr jungen Patienten eine kurzzeitige Sedierung notwendig machen kann.

### 2.5.6 Differentialdiagnosen

Einige weitere Erkrankungen weisen zum Teil deutliche Überschneidungen mit dem Marfan-Syndrom auf und sollten als Alternativen in die diagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

- Louis-Dietz-Syndrom <sup>102</sup>

Die erst 2005 beschriebene, autosomal-dominant vererbte Erkrankung weist hinsichtlich ihrer Manifestationen deutliche Überschneidungen mit dem Marfan-Syndrom auf. Dazu zählen ein erhöhtes Risiko für Aortenaneurysmen und -dissektionen, Duraektasie, überbewegliche Gelenke und andere. Außerdem treten weitere Symptome wie Hypertelorismus und Gaumenspalten, gegebenenfalls mit gespaltener Uvula auf.

Die Erkrankung beruht auf Mutationen in den Genen der „transforming growth factor beta receptor 1 and 2“ (TGFB1 und TGFB2), den Rezeptoren für das Peptidhormon TGF- $\beta$ . Die Mutationen rufen vermutlich Störungen in dessen Signalweg hervor, wodurch es zu pathologischen Veränderungen des Bindegewebes kommt.

- MASS-Phänotyp <sup>103</sup>

Bei diesem Krankheitsbild reichen die zum Teil ähnlichen Symptome nicht aus, um die Diagnose MFS zu stellen. Es werden nur Myopien, Mitralprolapse, milde Aortendilatationen, Striae und verschiedene Nebenkriterien des Skelettsystems beobachtet. Die Anfangsbuchstaben dieser Symptome haben zum Terminus des MASS-Phänotyps geführt. Obwohl Hauptkriterien, die für die MFS Diagnose nötig sind, bei diesen Patienten fehlen, müssen sie regelmäßig untersucht werden, um die Aortendilatation hinsichtlich ihrer Dynamik zu beobachten.

- Ehlers-Danlos-Syndrom<sup>104</sup>  
Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch stark überdehnbare und leicht verletzbare Haut, überbewegliche Gelenke, Hämatomneigung und variabler Beteiligung der Augen in Form von Linsenluxationen, Myopien und Netzhautblutungen. Sie wird je nach Symptomkonstellation in verschiedene Unterformen eingeteilt und hat ihre Ursache in der Synthesestörung von Kollagen.
- Homozysteinurie<sup>105</sup>  
Aufgrund der Ähnlichkeit hinsichtlich der auftretenden Symptome, wie Ectopia lentis, Arachnodaktylie, Skoliose und Langgliedrigkeit war die Homozysteinurie schon früh als Differentialdiagnose des MFS bekannt. Ihr Ausschluss mittels Urinanalyse wurde bereits in der Berlin-Nosologie vorausgesetzt.<sup>10</sup>
- Kongenitale kontrakte Arachnodaktylie<sup>106</sup>  
Es kommt bei diesem Syndrom, das ebenfalls einem autosomal-dominantem Erbgang unterliegt, zur Arachnodaktylie, multiplen Kontrakturen, Helixanomalien des Ohres, Kyphoskoliosen und Hypoplasien der Muskulatur. Die Ursache der Erkrankung liegt in einer Mutation im FBN2-Gen.
- Familiäres thorakales Aortenaneurysma und familiäre Aortendissektion<sup>107, 108</sup>  
In den Familien dieser Patienten kommt es gehäuft zu Aortendilatationen beziehungsweise Dissektionen. Darüber hinaus erfüllen die Betroffenen nicht die Gent-Kriterien und zeigen auch sonst keine Verdachtsmomente für das Vorliegen eines Marfan-Syndroms.
- Familiäre Ectopia lentis<sup>109</sup>  
Die Linsenluxation kann auch unabhängig vom Marfan-Syndrom oder anderen Erkrankungen des Bindegewebes auftreten. In vielen Fällen lässt sich eine familiäre Häufung feststellen.

- Familiärer marfanähnlicher Habitus<sup>110</sup>  
Trotz nachgewiesener Mutation im FBN1-Gen zeigen manche Patienten nur eine geringe Ausprägung des Phänotyps, der die Kriterien der Gent-Nosologie nicht erfüllt. So kommt es beispielsweise zum Auftreten einiger Merkmale des Skelettsystems ohne Beteiligung der Augen, der Dura, oder des kardiovaskulären Systems. Zukünftige Untersuchungen müssen zeigen, ob dieser Variante spezifische Mutationen zugeordnet werden können.
- Familiärer Mitralklappenprolaps<sup>111, 112</sup>  
Es kommt zur familiären Häufung eines isolierten Mitralklappenprolapses. Leichte orthopädische Symptome können vorliegen, insgesamt sind die Manifestationen aber weder für die Diagnose des Marfan-Syndroms noch des MASS-Phänotyps ausreichend.
- Stickler-Syndrom<sup>113</sup>  
Um die Diagnose eines Stickler-Syndroms stellen zu können, sollten mindestens die Augen und der Gesichtsschädel, sowie ein weiteres Organsystem von Veränderungen betroffen sein. Typische Manifestationen sind: Schwere Myopien, Netzhautablösungen, Arthropathien, Mikrognathien, überbewegliche Gelenke, milde spondyloepiphyseale Dysplasien, allgemeine Hypoplasien des Gesichtsschädels, Gaumenspalten und Mitralklappenprolapse.
- Shprintzen-Goldberg-Syndrom<sup>114</sup>  
Zusätzlich zu marfanähnlichen skelettalen Veränderungen weisen diese Patienten Kraniosynostosen und Störungen in der neurologischen Entwicklung auf. Außerdem wurde von Aortendilatationen berichtet.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Patientenauswahl**

##### *Einschlusskriterien*

Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von Januar 2008 bis April 2010 die pädiatrische Marfan-Sprechstunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf konsultierten und im Rahmen der Diagnostik eine Kernspintomographie der lumbosakralen Dura mater erhalten haben. Bei den Patienten handelte es sich sowohl um Kinder und Jugendliche mit bereits diagnostiziertem MFS, als auch um solche mit Verdacht auf MFS, die zur weiteren Abklärung an die Marfan-Sprechstunde überwiesen worden waren. Im Einzelfall wurden Patienten, die über einen längeren Zeitraum durch die Klinik für Kinderkardiologie betreut worden sind, auf eigenen Wunsch, auch über die Vollendung des 18. Lebensjahres hinaus durch die pädiatrische Marfan-Sprechstunde betreut.

Grundsätzliche Voraussetzung für den Einschluss war die Zustimmung der Patienten zur Verwendung der erhobenen Daten für wissenschaftliche Zwecke.

##### *Ausschlusskriterien*

Ausschlusskriterium war die Ablehnung durch den Patienten zur Teilnahme an den Untersuchungen und zur Verwendung der Daten zu wissenschaftlichen Zwecken. Bei unmöglicher Beurteilbarkeit der kernspintomographischen Bilder durch Artefakte oder Ähnliches, wurde der betreffende Patient von der Studie ausgeschlossen, sofern keine ergänzenden Untersuchungen vorlagen.

### 3.2 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Januar 2008 bis April 2010 wurden im Rahmen der interdisziplinären pädiatrischen Marfan-Sprechstunde des Universitären Herzzentrums Hamburg-Eppendorf 97 Patienten untersucht. Aus dieser Gruppe erhielten 37 Patienten eine Kernspintomographie und wurden somit in die vorliegende Untersuchung eingeschlossen. Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Kernspintomographie lag bei  $12,75 \pm 4,36$  Jahren (1,5 – 21,9 Jahre). Bei der Patientengruppe handelte es sich um 23 Jungen und 14 Mädchen.

In 11 Fällen konnte das MFS nicht nachgewiesen werden (Gruppe I), während es bei 26 Patienten diagnostiziert wurde (Gruppe II).

	<b>Gesamt (n= 37)</b>	<b>MFS pos. (n= 26)</b>	<b>MFS neg. (n= 11)</b>
<b>Alter (Jahre)</b>			
Mittelwert	12,75 ± 4,36	11,65 ± 4,22	15,33 ± 3,70
Min.	1,5	1,5	7,3
Max.	21,9	17,3	21,9
Median	14,6	11,4	15,3
<b>Geschlecht</b>			
weiblich	14	12	2
männlich	23	14	9

**Tab.4:** Zusammenfassung des Patientenkollektivs

### **3.3 Ablauf der Untersuchung**

Alle Patienten wurden nach einem standardisierten Diagnostikverfahren untersucht.

Zunächst wurden, sofern vorhanden, Krankenakten und Informationen des Überweisers und dessen Beweggründe für die Verdachtsdiagnose MFS dargestellt, um Doppeluntersuchungen zu vermeiden. Im Rahmen der Sprechstunde wurden zunächst Größe und Gewicht der Kinder und Jugendlichen dokumentiert sowie ein 12-Kanal-EKG durchgeführt. Anschließend erfolgte ein ausführliches Anamnesegespräch, eine körperliche Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung der Gent-Kriterien und eine 2D- und Doppler-Echokardiographie. Durch eine Blutentnahme und Bestimmung des Plasmahomocysteinwertes wurde eine Homocysteinurie ausgeschlossen. Die Untersuchung der Augen hinsichtlich der typischen Manifestationen des MFS erfolgte konsiliarisch durch die Klinik für Augenheilkunde. Ebenso wurde die lumbosakrale Dura mater mittels Kernspintomographie durch die Klinik für diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums auf das Vorliegen einer Ektasie untersucht. Bei offensichtlich vorliegenden skelettalen Manifestationen wurden die Patienten in der Klinik für Orthopädie zur genaueren Beurteilung, insbesondere hinsichtlich der Ausprägung von Skoliosen, vorgestellt. Bei erhärtetem Verdacht auf MFS wurde eine Genanalyse durch das Institut für Humangenetik der Medizinischen Hochschule Hannover durchgeführt.

Basierend auf diesem Schema wurde abschließend die Entscheidung über die Diagnose anhand der Gent-Kriterien im Rahmen der Marfan-Sprechstunde getroffen. Die Dokumentation von Größe und Gewicht, die klinische Untersuchung, sowie die Echokardiographie wurden außerdem zu jedem einzelnen Termin in der Marfan-Sprechstunde wiederholt, um den Verlauf der Erkrankung verfolgen zu können.

### 3.4 Datenerhebung

Für die Untersuchung wurde überwiegend prospektives Datenmaterial verwendet. Im Einzelfall ist auf retrospektive Daten zurückgegriffen worden, um Datensätze zu vervollständigen. Die Datenerhebung erfolgte auf der Basis der im Rahmen der Marfan-Sprechstunde durchgeführten Untersuchungen sowie durch Auswertung von Krankenakten.

#### *Prospektive Daten*

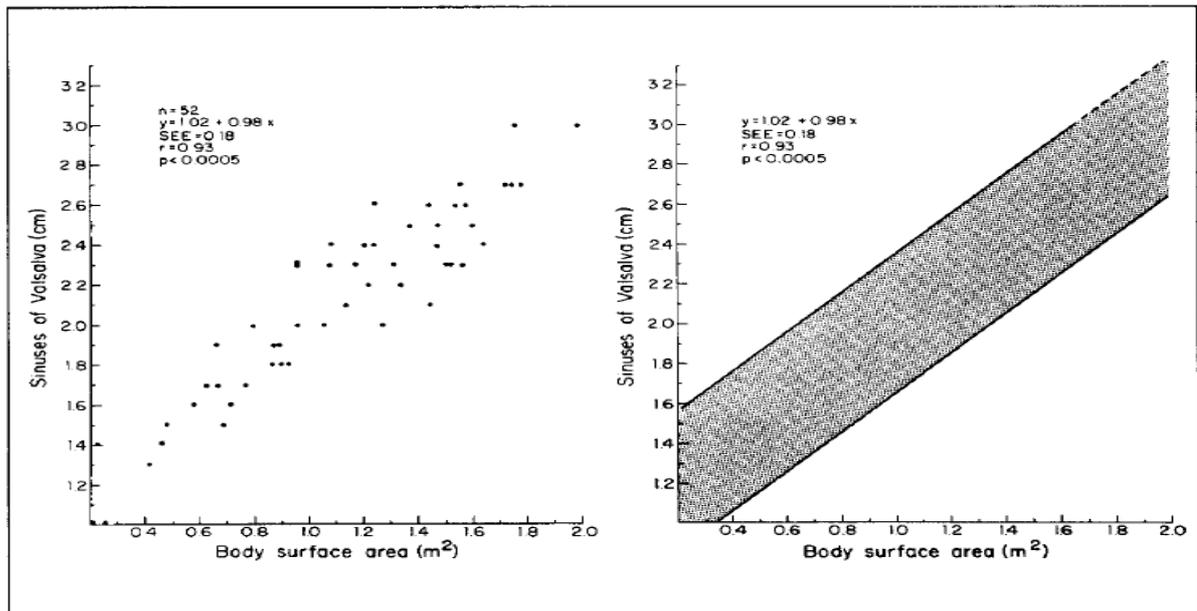
Basierend auf dem genannten Diagnostik-Schema der Sprechstunde und den darin enthaltenen Untersuchungen lag der Schwerpunkt der prospektiven Datenerhebung in folgenden Aspekten:

##### 1) Allgemeine Pädiatrie:

- Erfassung von Alter, Geschlecht, Gewicht und Body-Mass-Index jedes Patienten.

##### 2) Kardiologie:

- Echokardiographie zur Beurteilung der Aorta, insbesondere der Aortenwurzel hinsichtlich des Vorliegens eines Aneurysmas. Hierzu wurde die Hauptschlagader an folgenden Stellen vermessen: Anulus aortae, Sinus Valsalvae, sinotubuläre Junktion, Aorta ascendens, Aortenbogen, proximale Aorta descendens und Aorta abdominalis. Zur Beurteilung der Sinus Valsalvae hinsichtlich einer marfantypischen Dilatation wurden die dort gemessenen Durchmesser mit den Nomogrammen für Kinder und Jugendliche nach Roman et al. verglichen.<sup>46</sup> Weiterhin wurden die AV-Klappen auf das Vorliegen von Insuffizienzen oder Prolapsen untersucht.
- Magnetresonanztomographie: Diese, vornehmlich aus präoperativ durchgeführten Untersuchungen gewonnenen Daten, wurden ergänzend zur Echokardiographie zur Beurteilung der thorakalen und abdominalen Aorta genutzt.



**Abb.12:** Links: Verhältnis von Körperoberfläche zum Durchmesser der Aortenwurzel im Bereich der Sinus Valsalvae bei gesunden Kindern. Rechts: 95% Konfidenzintervall für den Durchmesser der Aortenwurzel im Verhältnis zur Körperoberfläche bei gesunden Kindern.

### 3) Radiologie:

- Kernspintomographie zur Beurteilung des Duralsackes im lumbosakralen Übergang hinsichtlich des Vorliegens einer marfantypischen Ektasie.

#### Methode nach Oosterhof: <sup>115</sup>

Bestimmung eines Duralsackquotienten (DSR) in Höhe L1-S1 aus den jeweiligen sagittalen Wirbelkörperdurchmessern (VBD) und den sagittalen Durchmessern des Duralsackes (DSD) gemäß folgender Gleichung:

$$DSR = \frac{DSD}{VBD}$$

Die Diagnose Duraektasie gilt als gestellt, wenn der Quotient die folgenden, segmentspezifischen Werte übersteigt:

$$L1 \geq 0,64 ; L2 \geq 0,55 ; L3 \geq 0,47 ; L4 \geq 0,48 ; L5 \geq 0,48 ; S1 \geq 0,57$$

#### Methode nach Habermann:

Bestimmung der Duralsack-Ratio gemäß der Gleichung nach Oosterhof. Berücksichtigt werden nur die Bereiche L5 und S1. Die Diagnose Duraektasie gilt als gestellt, wenn der Quotient folgende Werte übersteigt:

$L5 \geq 0,42$ ;  $S1 \geq 0,51$



**Abb.13:** Saggitale, T2-gewichtete, spin-echo MRT Aufnahmen der lumbosakralen Wirbelsäule mit eingezeichneten Messungslinien zur Ermittlung der Duralsack-Ratio. A: Durchmesser der Wirbelkörper; B: Durchmesser der korrespondierenden Duralsack-Abschnitte.

#### 4) Augenheilkunde

- Vollständige ophthalmologische Untersuchung mit besonderer Berücksichtigung folgender typischer Manifestationen des MFS: Luxation der Linse, abnorm flache Kornea, Hypoplasie von Iris und Ziliarkörper, ausgeprägte Myopie.

#### 5) Orthopädie

- Körperliche Untersuchung und Inspektion der suspekten Körperregionen.
- Zum Teil Röntgenuntersuchungen zur Beurteilung von Wirbelsäulenveränderungen oder Fußdeformitäten.

## 6) Humangenetik

- Anfertigung eines Familienstammbaumes anhand eines ausführlichen Anamnesegespräches im Rahmen der Marfan-Sprechstunde.
- Molekulargenetische Untersuchung mit Sequenzierung der Gene FBN1, TGFBR1 und TGFBR2.

### *Retrospektive Daten*

Die retrospektive Datenerhebung wurde durchgeführt, um die prospektiven Daten in den genannten Aspekten zu vervollständigen. Dabei wurden sowohl Krankenakten, als auch Arztbriefe von peripheren Kliniken oder niedergelassenen Ärzten verwendet, die von Patienten der Marfan-Sprechstunde zur Verfügung gestellt wurden.

### **3.5 Datenverarbeitung und statistische Analyse**

Quantitative Daten werden als absolute Zahlen oder Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben. Zum Teil sind Wertebereiche in runden Klammern oder 95 Prozent-Konfidenz-Intervalle in eckigen Klammern beigefügt. Relative Häufigkeiten werden in Prozent ausgedrückt oder explizit als solche formuliert. Um qualitative Daten zwischen den Patientenkollektiven (Aortendurchmesser, Duralsack-Ratio) zu vergleichen, wurde der Mann-Whitney Test herangezogen. Für Vergleiche quantitativer Daten zwischen den Patientengruppen (Häufigkeitsverteilungen der Duraektasie) wurde Fisher's exact test genutzt. Die Datenauswertung innerhalb der einzelnen Gruppen wurde mittels linearer Regressionsanalyse durchgeführt. Zusätzlich wurde hier, mittels F-Test, der F-Wert ermittelt. Als statistisch signifikant wurden p-Werte  $\leq 0,05$  angenommen.

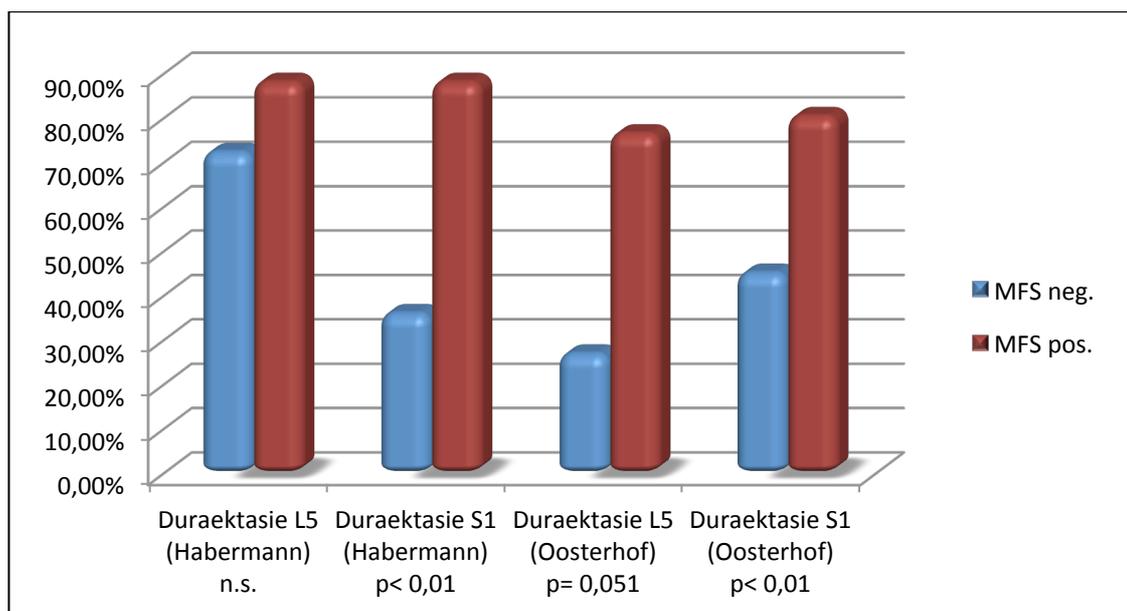
Für die Erhebung der Daten wurde die Datenbank Filemaker benutzt. Die Auswertung und statistische Analyse wurde mit Microsoft Excel 2007 und GraphPad InStat Vers. 3.1 durchgeführt. Tabellen und Diagramme wurden mit Microsoft Excel 2007, Microsoft Word 2007 und GraphPad Prism Vers. 5.03 erstellt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Das Auftreten der Duraektasie in den Patientenkollektiven

Unter Verwendung der Messmethode nach Habermann zeigten in Gruppe I vier Patienten (36,4%), in Gruppe II 23 Patienten (88,5%) eine pathologische Duralsack-Ratio im Bereich S1. Das Risiko des Auftretens einer Duraektasie im Bereich S1 zeigte sich somit bei den MFS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe um den Faktor 2,84 [1,09; 7,42] erhöht ( $p < 0,01$ ). Der festgestellte Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer Duraektasie im Bereich L5 von 72,7% in Gruppe I zu 88,5% in Gruppe II war indes statistisch nicht signifikant.

Unter Verwendung der Messmethode nach Oosterhof zeigten in Gruppe I drei Patienten (27,3%), in Gruppe II 20 Patienten (76,9%) eine pathologische Duralsack-Ratio im Bereich S1. Das Risiko des Auftretens einer Duraektasie im Bereich S1 zeigte sich bei den MFS-Patienten um den Faktor 2,03 [1,09; 3,79] erhöht ( $p < 0,01$ ). Die ermittelte Differenz hinsichtlich einer pathologischen Duralsack-Ratio im Bereich L5 von 45,5% in Gruppe I und 80,8% in Gruppe II mit einem relativen Risiko von 1,78 [0,91; 3,49] lag mit einem p-Wert von 0,0509 nur geringfügig oberhalb der Grenze zum festgelegten Signifikanzniveau.



**Abb.14:** Das Vorkommen der lumbosakralen Duraektasie in den untersuchten Patientenkollektiven unter Verwendung der Messungsmethoden nach Habermann und Oosterhof.

Level	Mittlere DSR bei MFS-Patienten	Mittlere DSR bei Patienten ohne MFS	p-Wert
Wirbelkörper L5	0,60 ± 0,18	0,51 ± 0,16	0,12
Wirbelkörper S1	0,78 ± 0,28	0,58 ± 0,27	0,02

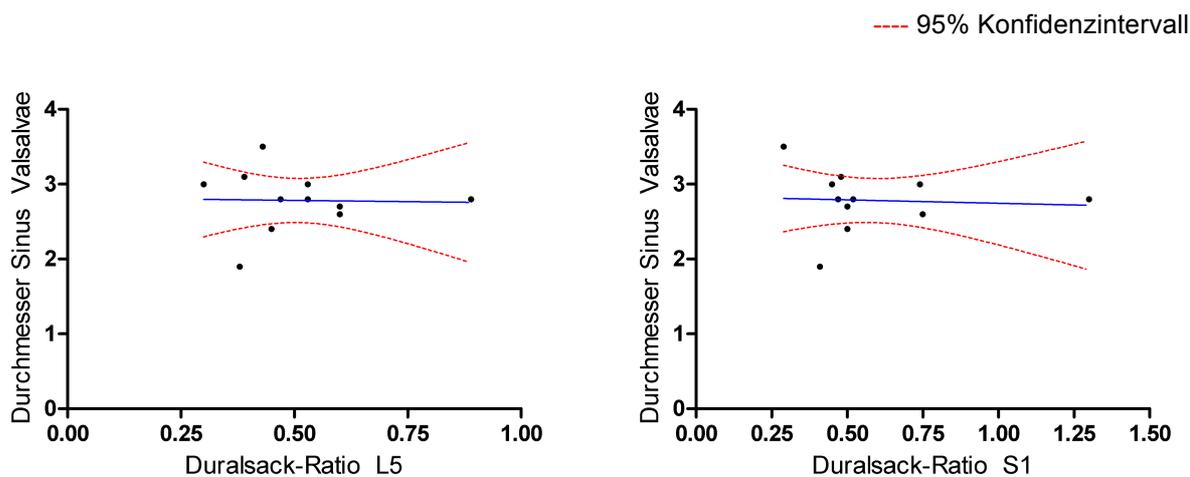
**Tab.5:** Ergebnisse der MR-Tomographischen Vermessung der lumbosakralen Dura mater (DSR = Duralsackratio)

Messmethode	Duraektasie liegt vor		Duraektasie liegt nicht vor	
	MFS pos.	MFS neg.	MFS pos.	MFS neg.
Nach Habermann				
L5	23/26 (88%)	8/11 (73%)	3/26 (12%)	3/11 (27%)
S1	23/26 (88%)	4/11 (36%)	3/26 (12%)	7/11 (64%)
Nach Oosterhof				
L5	21/26 (81%)	5/11 (45%)	5/26 (19%)	6/11 (55%)
S1	20/26 (77%)	3/11 (27%)	6/26 (23%)	8/11 (73%)

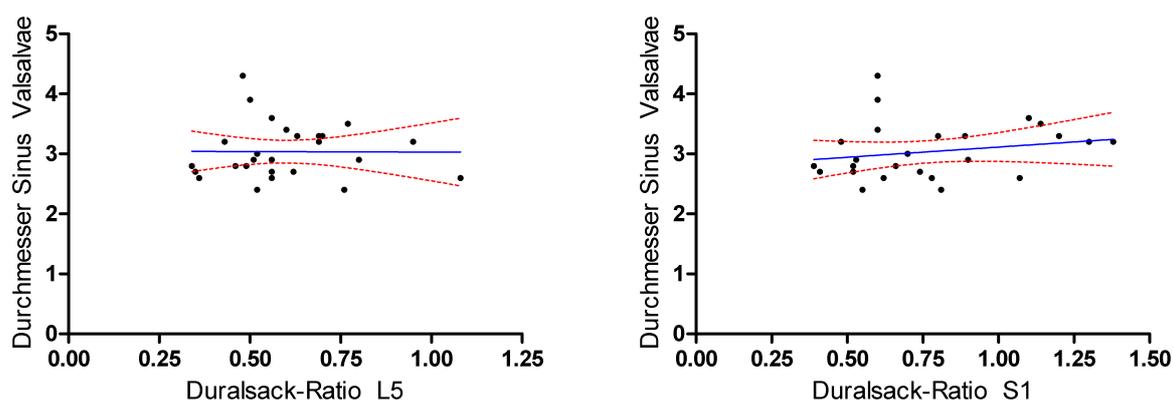
**Tab.6:** Vergleich der Messungen nach Habermann und Oosterhof

## 4.2 Der Zusammenhang von Duraektasie und Aortenwurzeldilatation

In keiner der beiden Patientenkollektive ergaben sich Anhaltspunkte für eine signifikante Beziehung zwischen der Duralsack-Ratio in den Bereichen L5 und S1 und dem echokardiographisch gemessenen Durchmesser der Aorta ascendens an den Sinus Valsalvae. Ebenso zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Vorliegen einer Duraektasie (pathologische Duralsack-Ratio) und der Dilatation der Aortenwurzel im Bereich der Sinus Valsalvae.



**Abb.15:** Analyse der linearen Regression von Duralsack-Ratio L5 bzw. S1 und dem Aortendurchmesser an den Sinus Valsalvae im Kollektiv der MFS-negativen Patienten. [ $p(L5)= 0.94$  ;  $p(S1)= 0.86$ ]



**Abb.16:** Analyse der linearen Regression von Duralsack-Ratio L5 bzw. S1 und dem Aortendurchmesser an den Sinus Valsalvae im Kollektiv der MFS-positiven Patienten. [ $p(L5)= 0.98$ ;  $p(S1)= 0.31$ ]

Durchmesser der Sinus Valsalva (cm)	Gesamt (n= 37)	MFS pos. (n= 26)	MFS neg. (n= 11)
Mittelwert	2,96 ± 0,45	3,04 ± 0,46	2,78 ± 0,41
Min.	1,9	2,4	1,9
Max.	4,3	4,3	3,5
Median	2,9	2,9	2,8

**Tab.7:** Ergebnisse der echokardiographischen Vermessung der Sinus Valsalvae

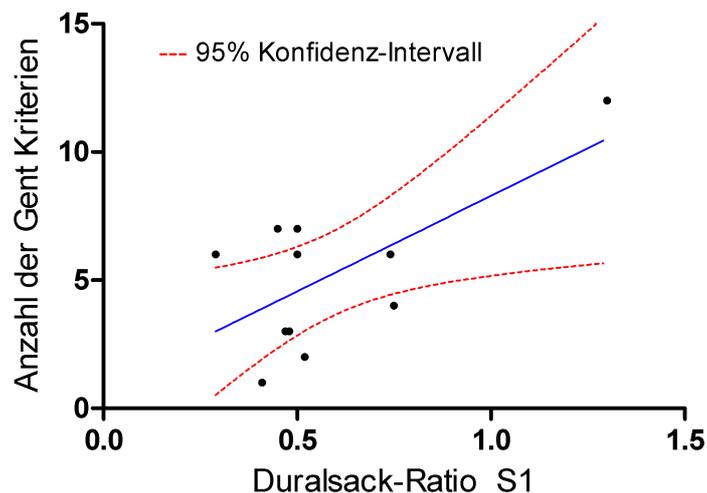
### 4.3 Der Zusammenhang der Duraektasie mit weiteren Gent-Kriterien

#### Gruppe I

Im Kollektiv der Patienten, bei denen das MFS ausgeschlossen werden konnte, zeigten sich statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der Duralsack-Ratio und bestimmten Kriterien der Gent-Nosologie.

#### 1) Anzahl der Gent-Kriterien

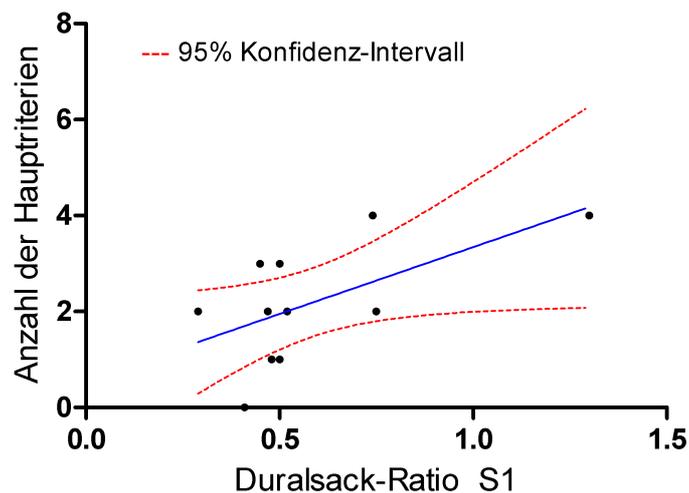
Es besteht in dieser Gruppe ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Duralsack-Ratio S1 und der Anzahl aller Gent-Kriterien, die beim einzelnen Patienten festgestellt werden können. Es wurde ein Regressionskoeffizient von  $7,44 \pm 2,81$  [1,09; 13,79] und ein Korrelationskoeffizient von 0,66 [0,1; 0,9] ermittelt ( $p < 0,03$ ;  $F = 7,02$ ).



**Abb.17:** Analyse der linearen Regression von Duralsack-Ratio S1 und Anzahl der vorliegenden Gent-Kriterien im Kollektiv der MFS negativen Patienten.

## 2) Anzahl der Hauptkriterien nach Gent-Nosologie

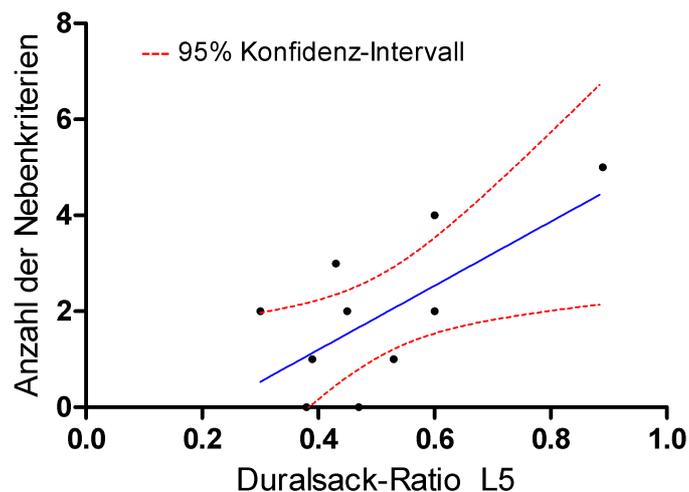
Zwischen der Duralsack-Ratio S1 und der Anzahl der Hauptkriterien nach der Gent-Nosologie konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang ermittelt werden. Bei der Untersuchung wurde jede Manifestation zur Ermittlung des Hauptkriteriums im muskuloskelettalen System einzeln gewertet. Der Regressionskoeffizient wurde mit einem Wert von  $2,79 \pm 1,22$  [0,03; 5,54], der Korrelationskoeffizient mit 0,61 [0,01; 0,88] ermittelt ( $p < 0,05$ ;  $F = 5,24$ ). Für L5 konnte kein Zusammenhang gezeigt werden.



**Abb.18:** Analyse der linearen Regression von Duralsack-Ratio S1 und Anzahl der vorliegenden Hauptkriterien nach der Gent-Nosologie im Kollektiv der MFS negativen Patienten.

### 3) Anzahl der skelettomuskulären Nebenkriterien nach Gent-Nosologie

Das Patientenkollektiv zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Duralsack-Ratio L5 und der Anzahl an skelettomuskulären Nebenkriterien. Ein Regressionskoeffizient von  $6,67 \pm 2,49$  [1,04; 12,31] und ein Korrelationskoeffizient von 0,67 [0,11; 0,90] wurden ermittelt ( $p < 0,03$ ;  $F = 7,18$ ).



**Abb.19:** Analyse der linearen Regression von Duralsack-Ratio L5 und der Anzahl der vorliegenden skelletomuskulären Nebenkriterien nach der Gent-Nosologie im Kollektiv der MFS negativen Patienten.

### 4) Nicht signifikante beobachtete Zusammenhänge zu weiteren Gent-Kriterien

Der für die Duralsack-Ratio S1 beobachtete Zusammenhang zur Anzahl der Gent-Kriterien erreichte für den Bereich L5 nicht die festgelegte Signifikanz. Hier zeigte sich ein Regressionskoeffizient von  $11,47 \pm 5,22$  [-0,35; 23,29] und ein Korrelationskoeffizient von 0,59 [-0,01; 0,88] ( $p = 0,056$ ;  $F = 4,82$ ).

Ebenso konnte eine Signifikanz in der Beziehung von Duralsack-Ratio und Anzahl der Nebenkriterien nach der Gent-Nosologie nur eingeschränkt gezeigt werden. Es ergaben sich Regressionskoeffizienten für L5 von  $8,23 \pm 3,67$  [-0,07; 16,53] und für S1 von  $4,57 \pm 2,17$  [-0,34; 9,48]. Die Korrelationen lagen für L5 bei 0,6 [-0,002; 0,88] und für S1 bei 0,57 [-0,04; 0,87] (L5:  $p = 0,052$ ;  $F = 5,0$ ; S1:  $p = 0,065$ ;  $F = 4,43$ ).

Zwischen dem Patientenalter und der Duralsack-Ratio konnten ebenfalls Beziehungen beobachtet werden, die die Grenze zur statistischen Signifikanz

jedoch nicht erreichten. Die Regressionskoeffizienten lagen hier für L5 bei  $13,15 \pm 6,48$  [-1,51; 27,81] und für S1 bei  $7,47 \pm 3,78$  [-1,083; 16,03], die zugehörigen Korrelationen bei 0,56 [-0,06; 0,87] für L5 beziehungsweise 0,55 [-0,07; 0,86] für S1 (L5:  $p= 0,073$ ;  $F= 4,11$  S1:  $p= 0,08$   $F= 3,9$ ).

Der signifikante Zusammenhang zwischen der Duralsack-Ratio L5 und dem Auftreten von skelettomuskulären Nebenkriterien konnte für den Bereich S1 ebenfalls nicht bestätigt werden. Der Regressionskoeffizient beträgt hier  $3,07 \pm 1,64$  [-0,64; 6,78] und die Korrelation 0,53 [-0,1; 0,86] ( $p=0,09$ ;  $F= 3,5$ ).

Abschließend wurde eine nicht signifikante Beziehung zwischen der Duralsack-Ratio S1 und der Anzahl der skelettomuskulären Hauptkriterien beobachtet. Die Regression betrug  $2,04 \pm 1,06$  [-0,35; 4,43], die Korrelation 0,54 [-0,09; 0,86] ( $p= 0,0861$ ;  $F= 3,71$ ).

Regressionsanalyse	Regression	Korrelation	p-Wert
DSR L5 / Gent-Kriterien	$11,47 \pm 5,22$	0,59	$p = 0,056$
DSR S1 / Gent-Kriterien	$7,44 \pm 2,81$	0,66	$p = 0,027$
DSR S1 / Hauptkriterien	$2,79 \pm 1,22$	0,61	$p = 0,048$
DSR L5 / Nebenkriterien	$8,23 \pm 3,67$	0,60	$p = 0,052$
DSR S1 / Nebenkriterien	$4,57 \pm 2,17$	0,57	$p = 0,065$
DSR S1 / Hauptkriterien des Skelettsystems	$2,04 \pm 1,06$	0,54	$p = 0,086$
DSR L5 / Nebenkriterien des Skelettsystems	$6,67 \pm 2,49$	0,67	$p = 0,023$
DSR S1 / Nebenkriterien des Skelettsystems	$3,07 \pm 1,64$	0,53	$p = 0,094$
DSR L5 / Patientenalter	$13,15 \pm 6,48$	0,56	$p = 0,073$
DSR S1 / Patientenalter	$7,47 \pm 3,78$	0,55	$p = 0,080$

**Tab.8:** Lineare Regressionsanalyse der Gruppe der MFS negativen Patienten

## *Gruppe 2*

Im Kollektiv der Patienten, bei denen das MFS diagnostiziert werden konnte, zeigten sich keinerlei Zusammenhänge zwischen der Duralsack-Ratio und dem Vorliegen oder der Ausprägung weiterer Gent-Kriterien.

Lediglich zwischen der Duralsack-Ratio S1 und der Anzahl an Hauptkriterien nach der Gent-Nosologie konnte eine, statistisch allerdings nicht signifikante, Beziehung beobachtet werden. Hier ergab sich ein Regressionskoeffizient von  $1,87 \pm 0,97$  [-0,13; 3,88] und eine Korrelation von 0,37 [-0,02; 0,66] ( $p= 0,065$ ).

Die in diesem Kollektiv erhobenen Daten wurden zusätzlich auf Beziehungen zwischen dem Vorliegen einer Duraektasie (pathologische Duralsack-Ratio) und den weiteren Gent-Kriterien untersucht. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Duraektasie im Bereich L5 und dem Auftreten eines Prolapses der Mitralklappe. Der Regressionskoeffizient lag hier bei  $0,7 \pm 0,28$  [0,12; 1,27], der zugehörige Korrelationskoeffizient bei 0,46 [0,08; 0,72] ( $p<0,02$ ). Diese Beziehung konnte weder für den Bereich S1 beobachtet werden, noch zeigten sich weitere zu anderen Kriterien der Gent-Nosologie.

## **5. Diskussion**

Die kinder-kardiologische Klinik des Universitären Herzzentrums Hamburg-Eppendorf ist das einzige Marfan-Zentrum in der Metropolregion Hamburg, die laut Angabe des statistischen Landesamtes von 2009 etwa 4,3 Millionen Einwohner umfasst. Die Einrichtung der pädiatrischen Marfan-Sprechstunde diente dem Ziel, jeden Marfan-Verdachtsfall in der Metropolregion einer standardisierten Diagnostik entsprechend der aktuellen wissenschaftlichen Kriterien zuzuführen und so den betroffenen Kindern zu einem möglichst frühen Zeitpunkt die optimale Therapie zu ermöglichen. Außerdem versteht sich die Sprechstunde als zentrale Koordinationsstelle zwischen den an der Diagnostik beteiligten Instituten sowie als konstante Anlaufstelle für die Betroffenen und ihre Angehörigen in allen mit der Erkrankung in Zusammenhang stehenden Fragen. Von der Einrichtung der Sprechstunde im Januar 2008 bis zum Ende der Datenerhebung im April 2010 wurden 97 Patienten untersucht, von denen 37 Patienten eine MRT-Diagnostik durchliefen. Es kann davon ausgegangen werden, dass im Rahmen der Sprechstunde nahezu jeder Marfan-Verdachtsfall in der Metropolregion untersucht worden ist und somit die maximal mögliche Anzahl von Patienten in die Studie eingeschlossen wurde.

### **5.1 Einordnung der Ergebnisse in die Fachliteratur**

Wir stellten erwartungsgemäß fest, dass sich die lumbosakrale Duraektasie in Form einer pathologischen Duralsack-Ratio bei vom Marfan-Syndrom betroffenen Patienten häufiger manifestiert als bei nicht betroffenen. Diese Beobachtung deckt sich mit der aktuellen Literatur. So konnten Knirsch et al. in einer Studie an 20 pädiatrischen Marfan-Patienten und 38 gesunden Kontrollen ebenfalls beobachten, dass die Duralsack-Ratio der vom Marfan-Syndrom betroffenen Kinder deutlich häufiger pathologische Ausmaße annimmt, als die der gesunden Kontrollen.<sup>116</sup> Unsere Untersuchung ergibt außerdem, dass in beiden Patientenkollektiven kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Manifestation einer Duraektasie in den Segmenten L5 und S1 und des Vorliegens einer Dilatation der Aortenwurzel an den Sinus Valsalvae besteht, was für pädiatrische Patienten bisher nicht gezeigt worden ist. Dieses Ergebnis kongruiert mit den

Beobachtungen von Fattori et al., die im Rahmen einer Studie an 83 Marfan-Patienten in diesem Punkt ebenfalls keinen Zusammenhang nachweisen konnten.<sup>96</sup> Rybczynski et al. konnten jedoch eine Korrelation zwischen der Duraektasie und dem Vorliegen eines Prolaps der Mitralklappe bei adulten Marfan-Patienten zeigen, der durch die vorliegende Studie auch für pädiatrische Patienten bestätigt wird.<sup>117</sup> Darüber hinaus fanden wir im Kollektiv der Erkrankten keine Beziehungen der Duralsack-Ratio zu weiteren Gent-Kriterien. Folglich konnten wir die ebenfalls von Rybczynski et al. gezeigten Korrelationen der Duraektasie zur Ectopia lentis und zu einer Beteiligung des skelettomuskulären Systems in der vorliegenden Untersuchung an einem allerdings erheblich kleineren pädiatrischen Patientenkollektiv nicht bestätigen.

Wir stellten hingegen fest, dass im Kollektiv der gesunden Kontrollen diverse Zusammenhänge zwischen der Duralsack-Ratio und weiteren Kriterien der Gent-Nosologie zu bestehen scheinen, die bisher nicht beschrieben worden sind. Möglicherweise lassen diese Beobachtungen den Schluss zu, dass die Duralsack-Ratio als Indikator für den Status des Bindegewebes bei gesunden Kindern und Erwachsenen genutzt werden kann. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, inwieweit die Duralsack-Ratio im Rahmen der unterschiedlichen bekannten hereditären Bindegewebserkrankungen als prognostischer Faktor genutzt werden könnte.

## **5.2 Limitationen der Studie**

Das untersuchte Patientenkollektiv ist mit 37 Patienten klein. Zwar wurde die Sprechstunde im Untersuchungszeitraum von deutlich mehr Patienten konsultiert, jedoch konnte nicht bei allen eine MRT-Diagnostik der Dura durchgeführt werden, was Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war. Zum Teil war die Diagnosestellung aufgrund der vorliegenden weiteren Symptome bereits problemlos möglich, so dass auf das MRT verzichtet werden konnte oder die Patienten waren so jung, dass für die Untersuchung eine Narkose erforderlich gewesen wäre. In diesen Fällen verhielten wir uns abwartend, um die MRT-Diagnostik zu einem späteren Zeitpunkt durchzuführen. Es ergab sich aus der vorliegenden Studie ein weiteres Projekt, in dessen Rahmen die beschriebenen sowie weitere Korrelationen an einem größeren Patientenkollektiv untersucht

werden sollen. Insbesondere in Anbetracht der zahlreichen Korrelationen, die in dieser Studie knapp unterhalb des definierten Signifikanzniveaus lagen, könnten hierdurch neue Erkenntnisse gewonnen werden. An einem größeren Patientenkollektiv könnten ebenso detaillierte Untersuchungen in den einzelnen Altersgruppen durchgeführt werden, was im Rahmen dieser Studie nicht möglich war.

Weiterhin muss erwähnt werden, dass es sich bei allen untersuchten Patienten um Marfan-Verdachtsfälle handelte. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass zum Teil auch jene Kinder und Jugendliche, die wir in der Gruppe der nicht erkrankten zusammengefasst haben, habituelle Auffälligkeiten zeigten, die einen behandelnden Arzt zur Abklärung im Rahmen der Marfan-Sprechstunde veranlassten. Durch diesen Umstand könnte es dazu gekommen sein, dass die in diesem Kollektiv erhobenen Daten nicht repräsentativ für den nicht am Marfan-Syndrom erkrankten Teil der Bevölkerung sind. Zur Klärung wäre eine Untersuchung an einer randomisierten Gruppe von gesunden Kindern und Jugendlichen sinnvoll.

Als weiterer Punkt muss die Untersucher- und Settingabhängigkeit der transthorakalen Echokardiographie zur Ermittlung des Aortendurchmessers an den Sinus Valsalvae genannt werden. Insbesondere bei sehr jungen Patienten hängen die Messungen nicht zuletzt auch von der Mitarbeit der Kinder ab. Sichere Reproduzierbarkeit einzelner Ergebnisse ist somit nur beschränkt gewährleistet. Als alternatives und genaueres Messverfahren kommt die MRT der Aorta in Betracht, deren Nachteil aber in der, bereits angesprochenen, möglicherweise nötigen Sedierung der Kinder liegt, was die routinemäßige Anwendung bedenklich macht. Im Einzelfall muss über die Notwendigkeit dieser Maßnahme entschieden werden.

### **5.3 Die Anwendung der Gent-Kriterien am pädiatrischen Patienten**

Diskussionswürdig ist ebenso die Anwendung mancher Gent-Kriterien an pädiatrischen Patienten. Einige der festgelegten Kriterien scheinen in diesem Patientenkollektiv nicht sinnvoll zu sein oder ihre routinemäßige Anwendung ist bedenklich. Insbesondere im Bereich des Herz- und Kreislaufsystems sowie in der Ophthalmologie traten einzelne Kriterien im von uns untersuchten Kollektiv nicht

auf. Darunter fielen zum Beispiel die Dilatation der Arteria pulmonalis oder die Verkalkung der Mitralklappe. Hierfür ausschlaggebend ist vermutlich eine Altersabhängigkeit dieser Symptome.

Problematisch gestaltet sich auch solche Diagnostik, für die die Anwendung von Röntgenstrahlen notwendig ist. Darunter fällt die Protrusio acetabuli als skelettomuskuläres Nebenkriterium. Sie besteht, wenn in einer Beckenaufnahme im anteroposterioren Strahlengang ein Zentrum-Ecken-Winkel von mehr als 40 Grad und eine zur Mitte abweichende mediale Acetabulumwand bis hinter die Linea ilioischiatica vorliegt.<sup>118</sup> Auch im Rahmen der Skoliosediagnostik kann eine genaue Bestimmung des Skoliosegrades nur mit Hilfe einer Wirbelsäulenaufnahme im anteroposterioren Strahlengang erfolgen.<sup>119</sup> Aufgrund der oft fehlenden Konsequenzen dieser Diagnostik, der häufigen subjektiven Beschwerdefreiheit der Patienten in diesen Bereichen und des Patientenalters entschieden wir uns in vielen Fällen gegen eine Strahlenbelastung durch die genannten Aufnahmen. Dies steht in Übereinstimmung mit Yule et al., die im Rahmen einer Studie berichteten, dass nur bei 7 Prozent der Marfan-Patienten die Diagnose einer Protrusio acetabuli Einfluss auf die Diagnosestellung des Marfan-Syndroms selbst hatte.<sup>120</sup> Die Röntgendiagnostik sollte dementsprechend solchen Fällen vorbehalten bleiben, bei denen die Ergebnisse entscheidend zur Diagnosefindung beitragen. Entsprechend führten wir sie in dieser Untersuchung nicht routinemäßig durch, so dass die davon betroffenen Korrelationsuntersuchungen nur eingeschränkt beurteilbar sind.

Insgesamt muss aus den genannten Gründen über eine Modifikation der Gent-Kriterien für die Anwendung an pädiatrischen Patienten diskutiert werden. Zwar finden Patienten, die jünger als 20 Jahre sind, im Rahmen der modifizierten Gent-Nosologie bereits besondere Berücksichtigung, jedoch hat eine Anpassung der Kriterien für dieses Kollektiv bisher nicht stattgefunden. Die genannten Feststellungen waren Anlass für uns, eine weitere Untersuchung zu beginnen, die Vorschläge für eine solche Anpassung liefern soll. Dabei muss das Ziel sein, besonders solche Symptome, die in frühem Lebensalter auftreten, in den Vordergrund zu stellen, um eine möglichst frühe Diagnosestellung bei ausreichender Spezifität zu ermöglichen.

## 6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie wurde zwischen Januar 2008 und April 2010 im Rahmen der Marfan-Sprechstunde des Universitären Herzzentrums Hamburg das Auftreten der lumbosakralen Duraektasie, gekennzeichnet durch eine pathologische Duralsack-Ratio nach Habermann et al.<sup>97</sup>, auf eine Korrelation zu den weiteren Diagnosekriterien der Gent-Nosologie bei pädiatrischen Patienten mit vermutetem oder gesichertem Marfan-Syndrom hin untersucht. Dabei stand insbesondere die Frage nach einem Zusammenhang mit dem Auftreten einer Dilatation der Aortenwurzel an den Sinus Valsalvae im Fokus, die bei Kindern und Jugendlichen durch ein pathologisches Verhältnis des Aortenwurzeldurchmessers zur Körperoberfläche gekennzeichnet ist.<sup>46</sup>

Das Patientenkollektiv bestand aus 23 Jungen und 14 Mädchen mit einem mittleren Alter von  $12,75 \pm 4,36$  Jahren. Wir unterteilten es in eine Gruppe aus Patienten mit gesichertem Marfan-Syndrom und eine zweite Kontrollgruppe aus denjenigen, bei denen das Syndrom im Rahmen der Untersuchungen nicht nachgewiesen werden konnte.

Die Auswertung der erhobenen Daten lässt folgende Schlüsse zu:

Erstens lässt sich in beiden Patientenkollektiven keine Korrelation zwischen einer pathologischen Duralsack-Ratio im Sinne einer lumbosakralen Duraektasie und dem Vorliegen einer Aortenwurzeldilatation an den Sinus Valsalvae beobachten.

Zweitens manifestiert sich die lumbosakrale Duraektasie deutlich häufiger bei am Marfan-Syndrom erkrankten Patienten. Dies erklärt sich durch die globale Insuffizienz des Bindegewebes und den größten hydrostatischen Drucks des Liquor spinalis auf die Dura mater im Bereich des lumbosakralen Übergangs.

Drittens scheint bei pädiatrischen Marfan-Patienten die Manifestation der lumbosakralen Duraektasie mit dem Auftreten eines Prolaps der Mitralklappe zu korrelieren. Auf die Frage, warum darüber hinaus keine Korrelationen zu anderen, von der beschriebenen Insuffizienz des Bindegewebes betroffenen Organsystemen bestehen, kann diese Studie keine Antwort geben.

Viertens beobachteten wir im Kollektiv der nicht erkrankten Patienten weitere Zusammenhänge zwischen der Duraektasie und anderen Gent-Kriterien. Neben den signifikanten Korrelationen zur Gesamtzahl der Gent-Kriterien, zur Anzahl der

Hauptkriterien und zur Anzahl der skelettomuskulären Nebenkriterien nach der Gent-Nosologie zeigten sich weitere Zusammenhänge, die zum Teil knapp unterhalb des angestrebten Signifikanzniveaus blieben (siehe Tab.8). Folgende Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven müssen zeigen, ob hier tatsächlich signifikante Korrelationen bestehen. Insgesamt muss über die Duraektasie bzw. die Duralsack-Ratio als Indikator für die Suffizienz des Bindegewebes und als prognostischer Faktor im Rahmen zahlreicher, hereditärer Bindegewebserkrankungen diskutiert werden. Darüber hinaus gibt die vorliegende Untersuchung einen Anstoß, die bisher geltenden Kriterien der Gent-Nosologie als Diagnostikschema bei vorliegendem Verdacht auf das Marfan-Syndrom hinsichtlich der Anwendung am pädiatrischen Patienten zu überarbeiten. Dies begründet sich durch die Abwesenheit von einzelnen Kriterien im pädiatrischen Patientenkollektiv sowie durch für die regelhafte Verwendung ungeeigneter Untersuchungsmodalitäten, wie etwa die Anwendung von Röntgenstrahlen. Das Ziel muss sein, durch besondere Berücksichtigung solcher Kriterien die bereits im Kindesalter auftreten und ausreichende Spezifität hinsichtlich des Vorliegens eines Marfan-Syndroms besitzen, eine möglichst rasche und valide Diagnosestellung zu ermöglichen, um den Betroffenen zum frühest möglichen Zeitpunkt die optimale Therapie zur Verfügung stellen zu können.

## 7. Literaturverzeichnis

1. *Pyeritz RE* (1994) The Marfan Syndrome. In: *Connective Tissue and Its Hereditary Disorders*, Royce P, Steinmann B (eds.) New York: Wiley-Liss 437-968.
2. *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.
3. *Marfan AB* (1938) La dolichosténomélie (dolichomélie arachnodactylie). *Ann Med* 44:5-29.
4. *Sailer S, Tilz GP, Wehrschütz E* (1968) Das Marfan-Syndrom. *Wien MedWochenschrift* 118(41): 845-9.
5. *Baer RW, Taussig HB, Oppenheimer EH* (1943) Congenital aneurysmal dilatation of the aorta associated with arachnodactyly. *Bull. Johns Hopkins Hosp* 72:309-31.
6. *McKusick VA* (1955) Cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: heritable disorder of connective tissue. *Circulation* 11:321-42.
7. *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.
8. *Börger F* (1914) Über zwei Fälle von Arachnodaktylie. *Zeitschrift Kinderheilkunde* (12): 161-184.
9. *Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, Puffenberger EG, Hamosh A, Nanthakumar EJ, Curristin SM, Stetten G, Meyers DA, Francomano CA* (1991) Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 352:337-9.
10. *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, Silience D, Spranger JW, Thompson E, Tsipouras P, Viljoen D, Winship I, Young I* (1988) International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 29:581-94.
11. *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.
12. *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.

13. *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.
14. *Sakai LY, Keene DR, Engvall E* (1986) Fibrillin, a new 350KD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J. Cell Biol.* 103, 2499-2509.
15. *Sakai LY* (1990) Disulfide bonds crosslink molecules of fibrillin in the connective tissue space. A. Tamburro and J. Davidson, eds. (Congedo Editore, Galatina, Italy).
16. *Robinson PN, Arteaga-Solis E, Baldock C, Collod-Béroud G, Booms P, De Paepe A, Dietz HC, Guo G, Handford PA, Judge DP, Kielty CM, Loeys B, Milewicz DM, Ney A, Ramirez F, Reinhardt DP, Tiedemann K, Whiteman P, Godfrey M* (2006) Review: The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet* 2006 43: 769-787.
17. *Godfrey M, Olson S, Burgio RG, Martini A, Valli M, Cetta G, Hori H, Hollister DW* (1990) Unilateral microfibrillar abnormalities in a case of asymmetric Marfan syndrome. *Am J Hum Genet* 46(4):661–71.
18. *Hollister DW, Godfrey M, Sakai LY, Pyeritz RE* (1990) Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1990;323(3):152–9.
19. *Milewicz DM, Pyeritz RE, Crawford ES, Byers PH* (1992) Marfan syndrome: defective synthesis, secretion, and extracellular matrix formation of fibrillin by cultured dermal fibroblasts. *J Clin Invest* 89(1):79–86.
20. *Aoyama T, Tynan K, Dietz HC, Francke U, Furthmayr H* (1992) Missense mutations impair intracellular processing of fibrillin and microfibril assembly in Marfan syndrome. *Hum Mol Genet* 2(12):2135–40.
21. *Booms P, Tiecke F, Rosenberg T, Hagemeyer C, Robinson PN* (2000) Differential effect of FBN1 mutations on in vitro proteolysis of recombinant fibrillin-1 fragments. *Hum Genet* 107(3):216–24.
22. *Tamura K* (2002) Cardiovascular pathology of Marfan syndrome. *Japanese Journal of Thoracic Surgery.* 55(8 Suppl):616-22.
23. *Traboulsi EI, Whittum-Hudson JA, Mir SH, Maumenee ICH* (2000) Microfibril abnormalities of the lens capsule in patients with Marfan syndrome and ectopia lentis. *Ophthalmic Genetics.* 21(1):9-15.
24. *Nienaber CA, von Kodolitsch Y* (1999) Therapeutic Management of Patients with Marfan Syndrome: Focus on Cardiovascular Involvement. *Cardiology in Review.* 7(6):332-341.

25. *Dietz HC, Pyeritz RE* (1995) Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders. *Human Molecular Genetics*. 4Spec No:1799-809.
26. *Corson GM, Chalberg SC, Dietz HC, et al.* (1993) Fibrillin binds calcium and is coded by cDNAs that reveal a multidomain structure and alternatively spliced exons at the 5' end. *Genomics* 2:476—484.
27. *Neumann L, Robinson PN* (2007) Marfan-Syndrom - Ein Ratgeber für Patienten, Angehörige und Betreuende. Steinkopff-Verlag.
28. *Sakai LY, Keene DR, Glanville RW, Bachinger HP* (1991) Purification and partial characterization of fibrillin, a cysteine-rich structural component of connective tissue microfibrils. *J Biol Chem* 266(22):14763–70.
29. *Zhang H, Apfelroth SD, Hu W, Davis EC, Sanguineti C, Bonadio J, Mecham RP, Ramirez F* (1994) Structure and expression of fibrillin-2, a novel microfibrillar component preferentially located in elastic matrices. *J Cell Biol* 124(5):855–63.
30. *Corson GM, Charbonneau NL, Keene DR, Sakai LY* (2004) Differential expression of fibrillin-3 adds to microfibril variety in human and avian, but not rodent, connective tissues. *Genomics* 83(3):461–72.
31. *Gallagher BC, Sakai LY, Little CD* (1993) Fibrillin delineates the primary axis of the early avian embryo. *Dev Dyn* 196(1):70–8.
32. *Saharinen J, Hyytiäinen M, Taipale J, Keski-Oja J* (1999) Latent transforming growth factor- $\beta$  binding proteins (LTBPs) — structural extracellular matrix proteins for targeting TGF- $\beta$  action. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, Volume 10, Issue 2, Pages 99-117.
33. *Rifkin DB* (2005) Latent transforming growth factor-beta (TGF-beta) binding proteins: orchestrators of TGF-beta availability. *J Biol Chem* 280(9):7409–12.
34. *Handford PA, Mayhew M, Baron M, Winship PR, Campbell ID, Brownlee GG* (1991) Key residues involved in calcium-binding motifs in EGF-like domains. *Nature* 1991;351(6322):164–7.
35. *Werner JM, Knott V, Handford PA, Campbell ID, Downing AK* (2000) Backbone dynamics of a cbEGF domain pair in the presence of calcium. *J Mol Biol* 2000;296(4):1065–78.
36. *Reinhardt DP, Ono RN, Sakai LY* (1997) Calcium stabilizes fibrillin-1 against proteolytic degradation. *J Biol Chem* 1997;272(2):1231–6.
37. *McGettrick AJ, Knott V, Willis A, Handford PA* (2000) Molecular effects of calcium-binding mutations in Marfan syndrome depend on domain context. *Hum Mol Genet* 2000;9(13):1987–94.

38. *Reinhardt DP, Gambée JE, Ono RN, Bachinger HP, Sakai LY* (2000) Initial steps in assembly of microfibrils. Formation of disulfide-cross-linked multimers containing fibrillin-1. *J Biol Chem* 2000;275(3):2205–10.
39. <http://www.umd.be> besucht am 15.03.2010.
40. *Vollbrandt T, Tiedemann K, El-Hallous E, Lin G, Brinckmann J, John H, Batge B, Notbohm H, Reinhardt DP* (2004) Consequences of cysteine mutations in calcium-binding epidermal growth factor modules of fibrillin-1. *J Biol Chem* 2004;279(31):32924–31.
41. *Liu W, Qian C, Comeau K, Brenn T, Furthmayr H, Francke U* (1996) Mutant fibrillin-1 monomers lacking EGF-like domains disrupt microfibril assembly and cause severe marfan syndrome. *Hum Mol Genet* 1996;5(10):1581–7.
42. *Collod G, Babron MC, Jondeau G, Coulon M, Weissenbach J, Dubourg O, Bourdarias JP, Bonaiti-Pellie C, Junien C, Boileau C* (1994) A second locus for Marfan syndrome maps to chromosome 3p24.2–p25. *Nat Genet* 1994;8(3):264–8.
43. *Schaeter S, Peshock RM, Malloy CR, et al.* (1987) Nuclear magnetic resonance imaging in Marfan's syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1987;9 70-77.
44. *Gova T, Sanders SP, Diogenes MS, et al.* (1990) Two dimensional and Doppler echocardiographic and pathologic characteristics of the infantile Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1990;65:12030-1237.
45. *Brown OR, DeMots H, Kloster FE, et al.* (1975) Aortic root dilatation and mitral valve prolapsed in Marfan syndrome: An echocardiographic study. *Circulation* 1975;52:651-567.
46. *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.
47. *Lima SD, Lima AC, Pyeritz RE, et al.* (1985) Relationship of mitral valve prolapsed to left ventricular size in Marfan's syndrome. *Am J Cardiol* 1985;55:739-743.
48. *Crawford ES* (1982) Marfan's syndrome: Broad spectrum in surgical treatment of cardiovascular manifestations. *Johns Hopkins Med J* 1982;151:71-82.
49. *Anagnostopoulos CE, Athanasouleas CL, Garrick TR, Paulissian R* (1975) Acute aortic dissections. University Park Press, Baltimore pp.103-5, 107.
50. *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.

51. *Pyeritz RE, Wappel MA* (1983) Mitral valve dysfunction in the prevalence and natural history. *Am J Med* 1983;74:797-807.
52. *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.
53. *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.
54. *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.
55. *Von Kodolitsch Y, Robinson PN* (2007) Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. *Heart*. 2007;93(6):755-760.
56. *Wheat MW, Palmer RF, Bartley TD, et al.* (1965) Treatment of dissecting aneurysms of the aorta without surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965;50:364–73.
57. *Halpern BL, Char F, Murdoch JL, et al.* (1971) A prospectus on the prevention of aortic rupture in the Marfan syndrome with data on survivorship without treatment. *JohnsHopkins Med J* 1971;129:123–9.
58. *Shores J, Berger KR, Murphy E, et al.* (1994) Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:1335–41.
59. *Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff JM, Edouard T, Dulac Y, Acar P, Magnier S, Jondeau G* (2007) Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome. *American Journal of Cardiology*. 99(3):406-9, 2007 Feb 1.
60. *Tierney ES, Feingold B, Printz BF, Park SC, Graham D, Kleinman CS, Mahnke B, Timchak DM, Neches WH, Gersony WM* (2007) Beta-blocker therapy does not alter the rate of aortic root dilation in pediatric patients with Marfan syndrome. *J Pediatr*. 2007;150:77– 82.
61. *Haouzi A, Berglund H, Pelikan PCD, et al.* (1997) Heterogeneous aortic response to acute beta-adrenergic blockade in Marfan syndrome. *Am Heart J* 1997;133:60–3.
62. *Pyeritz RE. Marfan syndrome and related disorders. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, eds.* (2007) *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. Vol 3. 5th ed. London, UK: Churchill Livingstone; 2007:3579 –3624.

63. *Robinson RF, Nahata MC, Batisky DL, et al.* (2005) Pharmacologic treatment of chronic paediatric hypertension. *Paediatr Drugs* 2005;7:27–40.
64. *Dzau VJ* (1986) Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension* 1986;8:553–9.
65. *Lavoie P, Robitaille G, Agharazii M, et al.* (2005) Neutralisation of transforming growthfactor-beta attenuates hypertension and prevents renal injury in uraemic rats. *J Hypertens* 2005;23:1895–903.
66. *Lim D-S, Lutucuta S, Bachireddy P, et al.* (2001) Angiotensin II blockade reverses myocardial fibrosis in a transgenic mouse model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:789–91.
67. *Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al.* (2006) Losartan, an AT1 antagonist, prevents aorticaneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006;312:117–21.
68. <http://marfan.org/marfan/2408/Atenolol-vs.-Losartan-Clinical-Trial> am 09.04.2010.
69. *Milewicz D, Dietz H, Miller D* (2005) Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation* 2005;111:e150-7.
70. *Elefteriades JA* (2002) Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery and surgical versus nonsurgical risks. *Ann Thorac Surg* 2002;74:S1877-80.
71. *Bentall HH, DeBono A* (1968) A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax* 23:338-9.
72. *Gott VL, Cameron DE, Alejo DE, et al.* (2002) Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience. *Ann Thorac Surg* 2002;73(2):438-43.
73. *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.
74. *Ammas NM, Sundt TM, Connolly HM* (2008) Marfan Syndrome — Diagnosis and Management. *Curr Probl Cardiol* 2008;33:7-39.
75. *David TE, Feindel CM, Webb GD, et al.* (2006) Long-term results of aortic valve sparing operations for aortic root aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132(2):347-54.
76. *Kallenbach K, Hagl C, Walles T, et al.* (2002) Results of valve-sparing aortic root reconstruction in 158 consecutive patients. *Ann Thorac Surg* 2002;74(6):2026-32.

77. *Bethea BT, Fitton TP, Alejo DE, et al.* (2004) Results of aortic valve-sparing operations: experience with remodeling and reimplantation procedures in 65 patients. *Ann Thorac Surg* 2004;78:767-72.
78. [http://www.bcm.edu/study/marfan/researchers/secured/study\\_documentation/consent\\_amndm1\\_083004\\_pts.pdf](http://www.bcm.edu/study/marfan/researchers/secured/study_documentation/consent_amndm1_083004_pts.pdf) am 10.04.2010.
79. *Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, et al.* (2002) Yearly rupture of dissection rates for thoracic aortic aneurysms: simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg* 2002;73(1):17-27.
80. *Hagan P, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al.* (2000) The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA* 2000;283(7):897-903.
81. *Juvonen T, Ergin MA, Galla JD, et al.* (1999) Risk factors for rupture of chronic type B dissections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117(4):776-86.
82. *Dake MD, Kato N, Mitchell RS, et al.* (1999) Endovascular stent-graft placement for the treatment of acute aortic dissection. *N Eng J Med* 1999;340(20):1545-52.
83. *Bhudia S, Troughton R, Lam B, et al.* (2006) Mitral valve surgery in the adult Marfan syndrome patient. *Ann Thorac Surg* 2006;81:843-8.
84. *Sponseller PD, Hobbs W, Riley LH 3rd, et al.* (1995) The thoracolumbar spine in Marfan syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77(6):867-76.
85. *Sponseller PD, Bhimani M, Solacoff D, et al.* (2000) Results of brace treatment of scoliosis in Marfan syndrome. *Spine* 2000;25(18):2350-4.
86. *Pyeritz RE, McKusick VA.* (1979) The Marfan syndrome: diagnosis and management. *N Engl J Med* 1979, 300:772-777.
87. *Giampietro PF, Raggio Ct, Davis JG* (2002) Marfan syndrome: orthopedic and genetic review *Curr Opin Pediatr* 2002,14:35-41 ©2002 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.
88. *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.
89. *Izquierdo NJ, Traboulsi EI, Enger C, Maumenee ICH* (1994) Strabismus in the Marfan Syndrome. *Am J Ophthalmol* 117:632-5.
90. *Nelson LB, Maumenee IH* (1982) Review: Ectopia lentis. *Surv Ophtalmol* 27:143-60.
91. *Neely DE, Plager DA* (2001) Management of ectopia lentis in children. *Ophthalmol Clin North Am.* 2001 Sep;14(3):493-9.

92. *Prof. Dr. Hans-Reinhard Koch und Dr. Sven Kulus*, Bonn: Linsenchirurgie beim Marfan Syndrom. [http://www.marfan.de/marfan/med\\_artikel.php](http://www.marfan.de/marfan/med_artikel.php) besucht am 13.04.2010.
93. *Parida SK, Kriss VM, Hall BD* (1997) Hiatus/paraesophageal hernias in neonatal Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 72:156-8.
94. *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.
95. *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.
96. *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.
97. *Habermann CR, Weiss F, Schoder V, Cramer MC, Kemper J, Wittkugel O, Adam G MR* (2005) Evaluation of Dural Ectasia in Marfan Syndrome: Reassessment of the Established Criteria in Children, Adolescents and Young Adults. *Radiology* 2005, 234:535-541.
98. *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.
99. *Loeys B, Dietz HC, Braverman AC, et al.* (2010) The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010 47:476-485.
100. *Loeys B, Nuytinck L, Delvaux I, De Bie S, De Paepe A* (2001) Ghenotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the Fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:2447-54.
101. *Loeys B, De Backer J, Van Acker P, Wettinck K, Pals G, Nuytinck L, Coucke P, De Paepe A* (2004) Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome. *Hum Mutat* 2004;24:140-6.
102. *Loeys B, Chen J, Neptune ER et al.* (2005) A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005; 37: 275–281.
103. *Glesby MJ, Pyeritz RE* (1989): Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. *JAMA* 262:523-528.

104. *Denko CW* (1978) Chernogubovs Syndrom: a translation of the first modern case report of the Ehlers-Danlos syndrome. *J Rheum* 5:347-52.
105. *Gerritsen T, Vaughn JG, Waisman HA* (1962) The identification of homocystine in the urine. *Biochem Biophys Res Commun* 19;9:493-6.
106. *Viljoen D* (1994): Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome). *J Med Genet* 31:640-643.
107. *Savunen T* (1987): Cardiovascular abnormalities in relatives of patients operated on for annulo-aortic ectasia: A clinical and echocardiographic study on 40 families. *Eur J Cardiothorac Surg* 1:3-10.
108. *Nicod P, Bloor C, Godfrey M, Hollister D, Pyeritz RE, Dittrieu H, Poliker R, Peterson KL* (1989): Familial aortic dissecting aneurysms. *J Am Coll Cardiol* 13:231 1-819.
109. *Tsipouras P, Del Mastro R, Sarfarazi M, Lee B, Vitale E, Child AH, Godfrey M, Devereux RB, Hewett D, Steinmann B, Viljoen D, Sykes BC, Kilpatrick M, Ramirez F, and the International Marfan Syndrome Collaborative Study* (1992): Genetic linkage of the Marfan syndrome, ectopia lentis, and congenital contractural arachnodactyly to the fibrillin genes on chromosomes 15 and 5. *NEngl J Med* 326:905-909.
110. *Milewicz DM, Grossfield J, Cao S-N, Kielty C, Covitz W, Jewett T* (1995): A mutation in FBN-1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan syndrome. *J Clin Invest* 95:2373-2378.
111. *Devereux RB, Kramer-Fox R, Brown WT, Shear MK, Hartman N, Kligfield P, Lutas EM, Spitzer MC, Litwin SD* (1986): Relation between clinical features of the "mitral prolapse syndrome" and echocardiographically documented mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 8:763-772.
112. *Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, Spitzer MC* (1989): Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary mitral valve prolapsed and Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 63: 3 17-32 1.
113. *Stickler GB, Belau PG, Farrel FJ, Jones JD, Pugh DG, Steinberg AG, Ward LE* (1965): Hereditary progressive arthro-ophthalmopathy. *Mayo Clin Proc* 40:433-455.
114. *Shprintzen RJ, Goldberg RB* (1982): A recurrent pattern syndrome of craniosynostosis associated with arachnodactyly and abdominal hernias. *J Craniofacial Genet Devel Biol* 2:65-74.
115. *Oosterhof T, Groenink M, Hulsmans FJ, et al.* (2001): Quantitative assessment of dural ectasia as a marker for Marfan syndrome. *Radiology* 2001; 220: 514-518.

116. *Knirsch W, Kurtz C, Häffner N, Binz G, Heim P, Winkler P, Baumgartner D, Freund-Unsinn K, Stern H, Kaemmerer H, Molinari L, Kececioglu D, Uhlemann F* (2006) Dural ectasia in children with Marfan syndrome: a prospective, multicenter, patient-control study. *American Journal of Medical Genetics. Part A.* 140(7):775-81, 2006 Apr 1. [Comparative Study. Journal Article. Multicenter Study. Research Support, Non-U.S. Gov't].
117. *Rybczynski M, Mir TS, Sheikhzadeh S, Bernhardt AM, Schad C, Treede H, Veldhoen S, Groene EF, Kuhne K, Koschyk D, Robinson PN, Berger J, Reichenspurner H, Meinertz T, von Kodolitsch Y* (2010) Frequency and age-related course of mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. *American Journal of Cardiology.* 106(7):1048-53, 2010 Oct 1. [Comparative Study. Journal Article].
118. *McBride MT, Muldoon MP, Santore RF, Trousdale RT, Wenger DR* (2001) Protrusio acetabuli: diagnosis and treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 9(2):79-88.
119. *Reamy BV, Slakey JB* (2001) Adolescent idiopathic scoliosis: review and current concepts. *Am Fam Physician* 1;64(1):111-6.
120. *Yule SR, Hobson EE, Dean JC, Gilbert FJ* (1999) Protrusio acetabuli in Marfan's syndrome. *Clin Radiol* 54(2):95-7.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

AS/KL	Quotient von Armspanne zu Körperlänge
Cys	Cystein
DSR	Duralsack-Ratio
DSD	Duralsack-Durchmesser
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor (epidermal growth factor)
FBN	Fibrillin
kD	KiloDalton
LAP	Latency associated peptide
LTBP	Latent TGF- $\beta$ -binding proteins
MFS	Marfan-Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
OS/US	Quotient von oberem zu unterem Körpersegment
SD	Standardabweichung (standard deviation)
TGF- $\beta$	Transforming growth factor beta
TGFBR	Transforming growth factor beta receptor
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
VBD	Wirbelkörperdurchmesser (vertebral body diameter)

## 9. Danksagung

Diese Arbeit wurde in der kinder-kardiologischen Klinik des Universitären Herzzentrums des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf erstellt.

Ich danke Herrn PD Dr. med. Thomas S. Mir für die Überlassung des Promotionsthemas, für die wissenschaftliche Beratung und die stete, konstruktive Unterstützung während der Entstehungsphase dieser Arbeit.

Für die klinisch-kardiologische Evaluation der Patienten danke ich Herrn PD Dr. med. Thomas S. Mir, Herrn Dr. med. Trong-Phi Lê, Herrn Dr. med. Christian Thiel, Herrn Dr. med. Götz Müller und Frau Dr. med. Myriam Banhidai.

Weiterhin danke ich Herrn PD Dr. med. Thorsten Bley für die Beurteilung der radiologischen Untersuchungen.

Herrn Prof. Dr. med. Jochen Weil danke ich für die Beratung während der Durchführung dieser Arbeit.

Die sorgfältige Datengewinnung wäre ohne die Unterstützung der ärztlichen und pflegerischen Mitarbeiter der beteiligten Kliniken nicht möglich gewesen.

Mein Dank gilt weiterhin allen Patienten und deren Angehörigen, die sich zur Mitarbeit an der vorliegenden Studie bereit erklärt haben.

Besonderer Dank gilt außerdem Herrn Dr. med. Jan Veldhoen für wertvolle Tipps und Ratschläge zur dieser Arbeit.

Für das Korrekturlesen danke ich Herrn Dr. med. Jan Veldhoen und Frau Dr. med. Irina Gehrt sowie Frau Ann-Christin Schnippering.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie für ihre umfangreiche Unterstützung und den steten Rückhalt während der Entstehung dieser Dissertation.

## 10. Curriculum vitae

### PERSÖNLICHE DATEN

Name: Veldhoen  
Vorname: Simon  
Geburtsort: Hagen in Nordrhein-Westfalen  
Nationalität: Deutsch

#### Vermerk:

Der vollständige Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version dieser Dissertation entfernt.

## VERÖFFENTLICHUNGEN

Rybczynski M, Mir TS, Sheikhzadeh S, Bernhardt AM, Schad C, Treede H, Veldhoen S, Groene EF, Kühne K, Koschyk D, Robinson PN, Berger J, Reichenspurner H, Meinertz T, von Kodolitsch Y.

Frequency and age-related course of mitral valve prolapse in the Marfan Syndrome.

The American Journal of Cardiology 2010 Oct 1; 106(7):1048-53.

F.Arndt, C.Thiel, S.Veldhoen, J.Weil, T.S. Mir. The postoperative use of digoxin in pediatric patients with tetralogy of fallot is not followed by an improvement of morbidity and mortality.

Postervorstellung im Rahmen der 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie in Neu-Ulm 2008.

S.Veldhoen, Y. von Kodolitsch, M.Banhidai, G.Müller, A.Dodge-Khatami, J.Weil, T.S. Mir. The Ghent Criteria in patients with Marfan Syndrome: Is an age-related modification of the classification system required?

Postervorstellung im Rahmen der 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie in Weimar 2009.

V.Stark, L.Rosenow, S.Veldhoen, G.Müller, M.Banhidai, J.Weil, Y.von Kodolitsch, T.S. Mir. The revised Ghent Criteria improves diagnosis of Marfan Syndrome in childhood.

Postervorstellung im Rahmen der 43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie in Weimar 2011.

## **11. 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.

Ort, Datum

Unterschrift