

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie

Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Jochen Weil

Promotion unter PD Dr.med. Thomas S. Mir

Retrospektive Analyse der medikamentösen Prophylaxe durch Betablocker und Angiotensin-II-Rezeptorblocker auf den Grössenzuwachs von Aortenparametern bei pädiatrischen Patienten mit Marfan-Syndrom

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Lydia Stierle

aus Pasewalk

Hamburg 2014

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 10.02.2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Thomas Mir

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Yskert von Kodolitsch

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. Axel Larena-Avellaneda

WIDMUNG

Joseph

1	FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	6
2	EINLEITUNG	7
2.1	Das Marfan Syndrom.....	7
2.1.1	Geschichtlicher Hintergrund	7
2.1.2	Pathogenese	8
2.1.3	Genetik.....	10
2.1.4	Klinik und therapeutische Konsequenzen.....	12
2.1.4.1	Herz- und Kreislauferkrankungen.....	12
2.1.4.2	Skelettsystem	20
2.1.4.3	Auge	22
2.1.4.4	Dura mater	24
2.1.4.5	Lunge und Haut	24
2.1.5	Diagnosestellung des MFS	25
2.1.5.1	Differentialdiagnostische Krankheitsbilder	29
2.2	Medikamentöse Therapie des MFS	31
2.2.1	Betablocker	31
2.2.1.1	Wirkungsmechanismus	31
2.2.1.2	Betablocker in der Anwendung bei Marfanpatienten	32
2.2.2	Angiotensin Rezeptor Blocker	34
2.2.2.1	Wirkungsmechanismus	34
2.2.2.2	AT1B in der Anwendung bei Marfanpatienten.....	35
2.2.3	Angiotensin- Konverting- Enzym- Hemmer	37
2.2.4	Calcium Kanal Blocker	37
2.2.5	Weitere medikamentöse Ansatzpunkte	38
3	PATIENTEN UND METHODEN	38
3.1	Ablauf der Marfansprechstunde.....	38
3.2	Patientenkollektiv und Rahmenbedingungen der Studie.....	42
3.2.1	Studiendesign.....	42
3.2.2	Gesonderte Evaluationen: Sondergruppe 1 und 2.....	44
3.2.3	Epidemiologische Daten	45
3.2.4	Ethische Aspekte	47
3.3	Auswertung und statistische Analyse	47
4	ERGEBNISSE	48
4.1	Medikamentöser Einfluss auf den Sinus Valsalvae	48
4.2	Medikamentöser Einfluss auf AoA, AoB und PA	50
4.2.1	Aorta ascendens (AoA).....	50
4.2.2	Aortenbogen (AoB)	51
4.2.3	Pulmonalarterienwurzel (PA).....	53

4.3	Gesonderte Evaluation	54
4.3.1	Sondergruppe 1: Kombinationsmedikation BB und AT1B	54
4.3.2	Sondergruppe 2: Umstellung der Medikation von BB auf AT1B	56
5	DISKUSSION	58
5.1	Beurteilung der Ergebnisse und Einordnung in die Fachliteratur	59
5.1.1	Korrelation von Lebensalter und Grössenzuwachs des SV (Δ SV).....	59
5.1.2	Korrelation von Behandlungsdauer und Grössenzuwachs des SV (Δ SV)	61
5.1.3	Vergleich des Grössenzuwachses des SV (Δ SV) unter BB und AT1B Therapie	63
5.1.4	Beurteilung des Z- Score	64
5.1.5	Kontrollgruppe	65
5.1.6	Sondergruppen	66
5.1.7	Medikamentöser Einfluss auf AoA, AoB und PA	66
5.2	Studienlimitierende Faktoren.....	67
6	ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG	70
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	72
8	LITERATUR	74
9	DANKSAGUNG.....	84
10	CURRICULUM VITAE	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
11	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	85

1 Fragestellung und Zielsetzung

Das Marfansyndrom (MFS) ist eine autosomal dominant vererbte Bindegewebserkrankung, welche durch eine Mutation des Fibrillin-1-Gens (FBN1) hervorgerufen wird. Dieser Defekt bewirkt eine Dysfunktion der Mikrofibrillen im Gewebe, welche sich in verschiedenen Organsystemen, wie z.B. Herz, Auge, Lunge und Dura mater manifestiert. Unbehandelt ist der lebensbegrenzende Faktor meist ein kardiovaskuläres Ereignis, wie eine Dissektion oder Ruptur der Aorta. Vor ca. 40 Jahren wurde aufgrund dieser Komplikationen von einer mittleren Lebenserwartung von 32 Jahren ausgegangen (1). Heutzutage können am MFS erkrankte Patienten durch adäquate engmaschige Therapiekonzepte eine annähernd normale Lebenserwartung erhoffen (2, 3).

Primärer therapeutischer Ansatzpunkt ist die Prävention einer Dilatation und Dissektion der Aortenwurzel. Die gängige medikamentöse Empfehlung ist die präventive Einnahme eines Betablockers (BB). Die Anwendung dieser Medikation beim MFS war und ist Gegenstand vieler Studien, jedoch mit teils konfliktträchtigen Resultaten. Neueste wissenschaftliche Erkenntnisse, auf die im Verlauf dieser Arbeit noch genauer eingegangen wird, lassen auf alternative Therapieoptionen hoffen: Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker Typ 1 (AT1B) sind Gegenstand aktueller Studien und lassen, basierend auf insbesondere tierexperimentellen Ergebnissen, neue therapeutische Ansatzpunkte erkennen. Daher werden seit 2010 auch zunehmend AT1B eingesetzt. Der Einsatz basiert jedoch weiterhin auf einer teils wenig fundierten Studienlage bei pädiatrischen Patienten mit MFS.

Im Rahmen dieser Studie wurden daher ausschließlich pädiatrische Patienten mit einem MFS untersucht. Primärer Gegenstand der Untersuchung ist die Grössenzunahme des Sinus Valsalvae (SV) unter medikamentösem Einfluss. Somit wurden retrospektiv die Daten von 53 Kindern, welche im Rahmen der Marfansprechstunde des Universitätskrankenhauses Hamburg Eppendorf (UKE) untersucht wurden, erhoben und der medikamentöse Einfluss von BB und AT1B auf den Grössenzuwachs des SV eruiert. Weiterhin wurde der medikamentöse Einfluss auf den Grössenzuwachs von Aorta ascendens, Aortenbogen und Pulmonalarterie evaluiert.

Anhand des vorliegenden Patientenguts soll zunächst die bisherige Annahme bestätigt werden, dass eine medikamentöse Therapie bei pädiatrischen Patienten einen präventiven Nutzen hat und somit ein wichtiger Bestandteil des Therapiekonzeptes sein sollte. Des Weiteren soll ein möglicher Wirkungsvorteil unter beiden medikamentösen Gruppen eruiert und herausgestellt werden. Dieses ist die erste Studie, welche den Effekt einer AT1B Medikation an zuvor medikamentös unbehandelten und nicht-operierten Kindern und Jugendlichen mit MFS eruiert, um eine medikamentöse Therapie zu optimieren.

2 Einleitung

2.1 Das Marfan Syndrom

Das MFS ist eine autosomal dominant vererbte Bindegewebserkrankung, welche mit einer Prävalenz von etwa 1:3000 bzw. 1:5000 (4) auftritt. Aufgrund einer Mutation des FBN1-Gens wird die Funktionalität der Mikrofibrillen stark beeinflusst, so dass es zu einer Bindegewebsschwäche mit Beteiligung verschiedener Organsysteme, vor allem Herz, Gefäße, Auge, Dura, Lunge und Haut kommt. Gegenwärtig sind über 1000 verschiedene Mutationen in unterschiedlichen Exons bekannt, so dass die Ausprägung der Manifestationen stark variieren kann(5). Die lebensbegrenzenden Faktoren sind seit jeher kardiovaskuläre Ereignisse, wie Aortendissektion oder -rupturen(4). Daher liegt der therapeutische Schwerpunkt auf einer möglichst frühzeitigen und validen Diagnostik sowie entsprechender medikamentöser und auch chirurgischer Interventionen um die lebensbegrenzenden Faktoren zu limitieren.

2.1.1 Geschichtlicher Hintergrund

Antoine-Bernard Marfan, französischer Professor der Pädiatrie (1858- 1942), beschrieb 1896 erstmalig das MFS. Er präsentierte die 5- jährige Gabrielle mit langen spinnenartigen Fingern und weiteren für das Krankheitsbild typischen Manifestationen. Er führte daraufhin den Begriff „Spinnenfingrigkeit“ ein und nannte diese Erkrankung folglich zunächst „Dolichostenomelie“(6). Bereits 1938 konnte er von 150 Patienten berichten (7). Im weiteren Verlauf erhielt die Krankheit autorenabhängig und symptombezogen unterschiedlichste Bezeichnungen(8) und wurde schließlich durch Apert als „Marfansyndrom“ bezeichnet. Dieser Begriff konnte sich dann ab Mitte des vergangenen Jahrhunderts zunehmend durchsetzen.

Es folgten weitere Erkenntnisse in der Diagnostik und immer mehr Symptome wurden mit dem MFS in Verbindung gebracht. Im Jahre 1912 erkannte Salle erste kardiale Symptome und Mitralklappenanomalien sowie Ventrikeldilatationen als der Krankheit zugehörig. 1943 wurde das Kardinalsymptom des MFS, die Aortendissektion durch Etter und Glover dokumentiert und stellte in darauffolgenden Jahren immer wieder Gegenstand weiterer Studien dar(9). Die lebensbegrenzende Relevanz durch kardiales Geschehen erwähnte Murdoch 1972(1). Kurze Zeit später folgten Beschreibungen über Mitralklappenprolaps (MVP) bei an MFS erkrankten Patienten(10). Börger veröffentlichte bereits 1914 erste Erkenntnisse über Linsenluxationen bei Marfanpatienten und dokumentierte somit die Beteiligung eines weiteren hauptsächlich betroffenen Organsystems bei Marfanpatienten (11).

Erste Hinweise auf das Vorliegen eines autosomal-dominanten Erbgangs dokumentierte 1931 von Weve und konnte 1955 durch McKusick bestätigt werden (12). Schließlich konnten auch genauere genetische Erkenntnisse erfasst werden: 1990 wurde erstmalig die Lokalisation des defekten Gens auf Chromosom 15q vermutet(13). Ein Jahr später konnte diese Vermutung

schließlich bestätigt werden, sowie das für die Erkrankung verantwortliche mutierte Gen als FBN1 Gen identifiziert werden(14).

Die Diagnosestellung konnte sich somit erst aus einer Kombination verschiedener Symptome unterschiedlicher Gewichtung ergeben. Eine Standardisierung stellt viele Wissenschaftler bis heute vor eine große Herausforderung. In Berlin wurden 1986 die bisherigen Erkenntnisse zusammengetragen, sowie erstmalig international geltende Kriterien formuliert und als „Berlin Nosologie“ beschrieben(15). Diese wurden schließlich 1996 durch eine Ghent Nosologie ersetzt(16) und 2010 mit der nun gültigen „Revised Ghent Criteria“ überarbeitet(17).

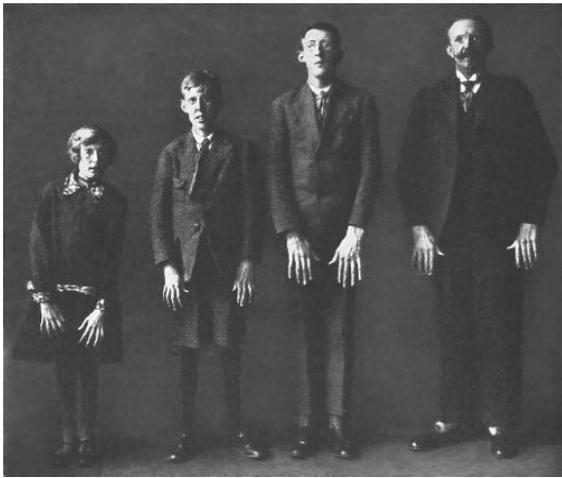


Abbildung 1: Patienten mit MFS um 1931 (1.,2.,3. von links) (18)

2.1.2 Pathogenese

Ursächlich liegt dem MFS in erster Linie eine Mutation des FBN1- Gens zugrunde, welches für das Glykoprotein Fibrillin kodiert. Fibrillin ist Hauptbestandteil der Mikrofibrillen und somit maßgeblich an der Regulation der elastischen Eigenschaften des Bindegewebes beteiligt(19). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind 3 verschiedene Typen dem Fibrillinmolekül untergeordnet: Fibrillin 1, Fibrillin 2 und Fibrillin 3, wobei die beiden letztgenannten eher bedeutsam für das embryonale Bindegewebe sind (20). Fibroblasten synthetisieren zunächst eine Vorstufe des Fibrillin-Proteins, das sogenannte Pro-Fibrillin, mit einem Molekulargewicht von etwa 350 Kilodalton. Durch proteolytische Abspaltungsprozesse entsteht schließlich Fibrillin, welches in den Extrazellularraum sezerniert wird (21). Hier lagern sich mehrere Fibrillinmoleküle aneinander und bilden mittels Quervernetzung überlappende Komplexe aus. Durch Bindung weiterer Proteine wie „microfibril associated proteins“ (MFAPs) und „microfibril associated glycoproteins“ (MFGPs) wird die Strukturausbildung unterstützt und Stabilitätseigenschaften verstärkt(22). Unter weiteren enzymatischen Einflüssen entstehen schließlich Mikrofibrillen. Diese weisen eine tubuläre Struktur mit der für sie typischen 9+2 Anordnung auf. Hierbei befinden sich zentral gelegen 2 Protofibrillen umgeben von 9 weiteren. Mehrere Mikrofibrillen

bilden perlschnurartige Verbindungen, welche sich um elastische Fasern anordnen und die Ablagerung von Tropoelastin regulieren. Dieses ist die Vorstufe von Elastin, welches für die Dehnbarkeit des elastischen Gewebes mitverantwortlich ist(20).

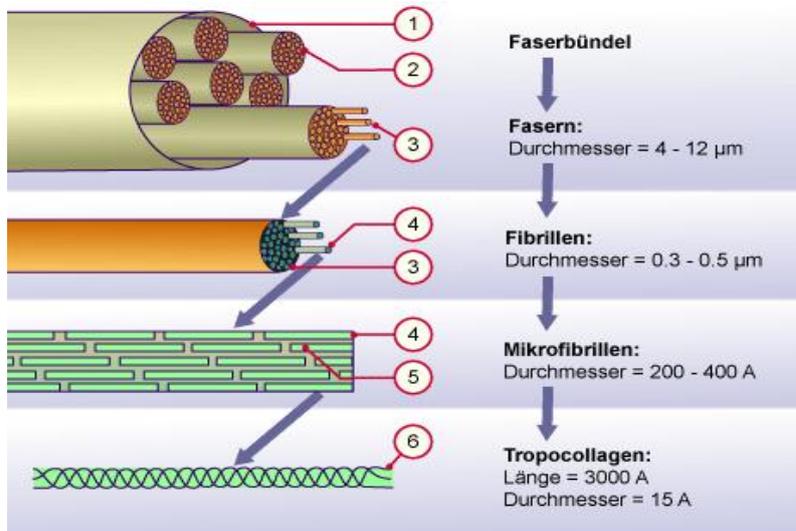


Abbildung 2: Aufbau Mikrofibrillen (23):

- | | |
|----------------|--------------------|
| 1. Faserbündel | 4. Mikrofibrillen |
| 2. Faser | 5. Tropocollagen |
| 3. Fibrillen | 6. α -Helix |

Mikrofibrillen sind aufgrund ihrer Architektur in Längsrichtung dehnbar und bewirken somit eine Reduktion der bei Dehnung von Gewebe auf die elastischen Fasern einwirkenden Kräfte. Extrazellulär gelegen kommen sie als elastische Fasern in diversen Organsystemen wie Haut, Sehnen, Muskeln, Knochen, Blutgefäßen, Dura und weiteren vor. In elastinfreiem Gewebe befinden sich Mikrofibrillen in den Zonulafasern der Linse, Basalmembranen, Dermis und Gelenkkapseln und begünstigen dort eine feste Verankerung der umliegenden Strukturen.

Beim MFS liegt eine Störung im Bereich der Synthese und Sekretion des Fibrillins vor. Desweiteren kommt es zu einer verminderten Ablagerung des Pro-Fibrillins in die extrazelluläre Matrix sowie zu qualitativ veränderten Fibrillinkomplexen. Histopathologisch ist die Aortenwand beim MFS durch eine umfassende Fragmentation der Mikrofibrillen und Verlust elastischer Anteile charakterisiert. Zudem kommt es zu gestörten Reparaturmechanismen des Gewebes (24, 25).

Diese quantitativen und qualitativen Veränderungen der Mikrofibrillen bei an MFS erkrankten Patienten konnten experimentell durch Anfärben der Mikrofibrillenstruktur in der Haut mittels Immunfluoreszenz veranschaulicht werden. Gegenüber gesundem Vergleichsgewebe konnten beim MFS erkrankten Gewebe weniger Mikrofibrillen angefärbt werden. Zudem zeigten sich Diskontinuitäten und Unregelmäßigkeiten am Übergang von Epidermis zu Dermis (26). Hierdurch ergeben sich abnorme elastische Eigenschaften, welche einen erhöhten

Steifheitsindex zur Folge haben und die Gefahr für Aortendilatation, -dissektion, -ruptur erhöhen (27).

Aktuelle Studien beschreiben eine weitere histopathologisch verwandte Veränderung, welche abnorme elastische Eigenschaften des Bindegewebes herbeiführt: der Wachstumsfaktor „Transforming Growth Factor β “ (TGF β) liegt an FBN1 gebunden in einem inaktiven Zustand in der extrazellulären Matrix vor. Aufgrund bereits erwähnter Pathogenese entstehen fehlerhafte FBN1 Fasern, welche zu einem Zerfall dieses Komplexes und somit zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit und Signalanstiegs dieses Wachstumsfaktors führen (28, 29). TGF β spielt eine große Rolle in vielen biologischen Vorgängen der Zelle einschließlich Wachstum, Differenzierung und Apoptose (29-33). Er stimuliert Entzündungen und fördert fibrotische Umbauprozesse des Gewebes. Zudem werden Matrix- Metalloproteinasen (MMP) aktiviert, welche als Peptidasen eine Funktion bei verschiedenen biologischen Prozessen jedoch insbesondere bei Gewebeumbauprozessen spielen(29). In seiner Funktion als mehrfach wirksames Zytokin reguliert TGF β zudem diverse Zellprozesse. Durch TGF β vermittelte Aktivierung und Phosphorylierung intrazellulär gelegener Proteine, sogenannter SMAD Proteine, wird eine Signalkaskade aktiviert, welche wiederum die Zellproliferation-, differenzierung und -apoptose der Zellen reguliert(34). Durch die erhöhte Bioverfügbarkeit von TGF β kommt es zu einer Reduktion von Apoptose, einer Proliferation von glatten Muskelzellen und Fibrose, was die Ausprägung der bekannten Pathologie des MFS zur Folge hat (35).

In Experimenten mit an MFS erkrankten Mäusen ließen sich durch elektronenmikroskopische Untersuchungen der Mitralklappen histopathologische Auffälligkeiten detektieren: eine ungeordnete extrazelluläre Matrixstruktur, verkleinerte glatte Muskelzellen, verdickte Basalmembranen, abnorme Kollagenfaserstruktur sowie ein Verlust an elastischen Fasern (36, 37). In Folge dessen konnte auch eine progressive Erweiterung der Aortenwurzel, eine erhöhte Zellproliferation in den Mitralklappen sowie fehlerhafte Lungenentwicklung bzw. Ausbildung apikaler Lungenemphyseme detektiert werden. Diese Ergebnisse korrelieren mit einer erhöhten TGF β Aktivität und folglich dessen mit vermehrter Zellproliferation (31, 32, 38, 39).

2.1.3 Genetik

Das MFS ist eine hereditäre autosomal-dominant vererbte Erkrankung, welche weder eine geschlechtliche, ethnische noch geografische Häufung aufweist(40). Sie tritt mit vollständiger Penetranz und variabler Expressivität auf(41). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegt die Prävalenz bei 7-17 /100.000 Einwohner(42) .

Entsprechend eines autosomal-dominanten Erbgangs liegt die Wahrscheinlichkeit, dass ein die Mutation tragender Elternteil die Krankheit an sein Kind vererbt, bei 50%. Wenn beide Elternteile betroffen sind, liegt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Erkrankung bei 75%

und somit für gesunde Kinder bei 25%. Insgesamt liegen bei 25 % der Marfanpatienten de-novo Mutationen vor(43). Wenn ein Kind gesunder Eltern erkrankt ist, wird von einer solchen Neumutation ausgegangen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind rund 1000 Neumutationen in unterschiedlichen Exons bekannt(5). Murdoch et al zufolge könnte das Alter des Vaters einen Einfluss auf das Auftreten von Neumutationen haben (44).

1991 konnte als Hauptursache des genetischen Defekts die Mutation auf Chromosom 15q15-21.1 detektiert werden(14, 45). Das FBN1 Gen ist ein etwa 230 Kilobasen schweres Gen, welches aus 65 Exons besteht und für Fibrillin kodiert. Fibrillin 1 (FBN1) wird aus Profibrillin gebildet und ist ein 350kDa großes Glykoprotein(46). Es besteht vor allem aus repetitiven Motiven. Die größte Gruppe stellen die überwiegend Calcium bindenden Epidermal- Growth-Faktor-like Motive dar (cbEGF). Zudem liegen kurze Abschnitte TGF β bindender Proteine und weiterer Verbindungselemente vor. Die meisten Mutationen betreffen cbEGF Motive und beeinflussen die Cysteinsequenzen. Dadurch werden die calciumbindenden Strukturen beeinflusst und Calcium kann schlechter gebunden werden. Es kommt zu einer Destabilisierung zwischen den cbEGF Einheiten, was wiederum FBN1 strukturell schädigt. Das funktionell eingeschränkte Fibrillin Protein wird in das Bindegewebe eingebaut und verändert die Substanz der elastischen Fasern und des Bindegewebes(47-49).

Den größten Anteil dieser Mutationen (66%) stellen Missense-Mutationen dar, welche vorwiegend durch Cystein-Substitution hervorgerufen werden. Ein weiterer Anteil der Mutationen (10%) wird durch Nonsense Mutationen hervorgerufen. Insertionen, Deletionen und Duplikationen stellen mit 13% einen weiteren kleinen Anteil der Mutationen dar. Weitere Mutationen werden durch fehlerhaftes Spleißen hervorgerufen(20).

Einige Patienten mit marfanoidem Phänotyp, jedoch keinem eindeutig positiv diagnostizierten MFS, weisen andere Mutationen auf: beschrieben werden Mutationen der TGF β Rezeptoren 1 und 2 (50-52). Mutationen, aufgrund derer es zu einer gestörten Bildung des TGF β - Rezeptor-2 (TGFBR2) kommt, wurden auf Chromosom 3p24.1 detektiert(51). Im Vergleich zu Patienten mit einer FBN1 Mutation zeigten diese Patienten geringere extrakardiale Organmanifestationen, jedoch ähnlich ausgeprägte Aortendilatationen (53). Für ein sogenanntes „Marfan Syndrome Type 2“ wurden Mutationen auf Chromosom 3p24.2-p25 verantwortlich gemacht(51, 54). Ein weiterer Gendefekt, welcher ein marfanoides Krankheitsbildes hervorruft, wurde auf Chromosom 5 detektiert und verursacht eine FBN2 Mutation. Dieses Protein findet sich kaum im kardiovaskulärem System, sondern eher in Gewebereichen mit elastischem Knorpel (55).

Bisherige Untersuchungen einer geno-phänotypischen Korrelation konnten nur einige wenige aussagekräftige Zusammenhänge erkennen lassen. Faivre et al beschrieben, dass ein großer Anteil der Patienten, die bereits in früher Kindheit einen ausgeprägten marfanoiden Phänotyp

präsentieren eine Mutation des FBN1 Gens an Exon 24-32 aufweisen(56). Weiterhin scheint die Ausprägung des Phänotyps vom Ausmaß der Deletion auf dem FBN1- Gen abhängig zu sein (57). Es besteht somit weiterhin eine solch hohe Variabilität bezüglich der phänotypischen Ausprägung des MFS, dass bisherige genetische Erkenntnisse nur wenig Rückschlüsse auf Prognose und Krankheitsverlauf des MFS zulassen(46).

2.1.4 Klinik und therapeutische Konsequenzen

2.1.4.1 Herz- und Kreislauferkrankungen

Kardiovaskuläre Manifestationen stellen im Rahmen von Aortendissektionen bis hin zu Aortenrupturen wesentliche lebensbegrenzende Faktoren dar und sind Hauptursache des typischen plötzlichen Todes des Marfanpatienten. So konnte bei mit MFS assoziierten Todesfällen in 90% der Fälle eine kardiovaskuläre Erkrankung detektiert werden (2, 42). Die Aortendilatation ist hier die führende Veränderung: bis zu 80% der Erwachsenen und über 50% der am MFS erkrankten Kinder weisen in echokardiografischen Untersuchungen diese Erkrankung auf (58, 59). Für Erwachsene mit MFS besteht eine Wahrscheinlichkeit von 50% bis zu ihrem 40. Lebensjahr an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben, sofern sie nicht behandelt wurden bzw. ein MFS noch nicht diagnostiziert wurde (60). Für Kinder unter 18 Jahren besteht ein deutlich geringeres Risiko (unter 1%) (61). Weitere häufige Manifestationen des kardiovaskulären Systems sind Klappenveränderungen, wie Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz sowie ein Mitralklappenprolaps (58, 63). Hieraus ergibt sich die dringliche Indikation zur frühzeitigen medikamentösen Intervention um den lebensbegrenzenden Einfluss kardiovaskulärer Ereignisse zu limitieren.

Dilatation der Aorta

In den meisten Fällen tritt diese für das MFS typische Erscheinung erst im Erwachsenenalter auf. Weibliche Patienten weisen eine im Durchschnitt 5 mm geringer durchmessende Aortenwurzel als männliche Patienten vergleichbaren Alters auf, weiterhin präsentieren diese ein stärkeres Wachstum der Aortenwurzel. Männliche Patienten zeigen somit ein höheres Risiko an Aortendilatation und Aortendissektion zu erkranken als Frauen (59). Mehreren Studien zufolge kann es jedoch bereits intrauterin zu einer Aortendilatation kommen. Hierbei genügt bereits der geringe hämodynamische Druck des Fetalkreislaufs um eine irreversible Schädigung der Aortenwand hervorzurufen. Somit können bereits Neugeborene eine Aortendilatation aufweisen (62, 64).

Die häufigste Lokalisation stellt hierbei der SV im Bereich der Aorta ascendens dar. Wie bereits erwähnt, weisen 78% der erwachsenen Marfanpatienten eine Aortenwurzeldilatation und bereits die Hälfte aller erwachsenen und pädiatrischen Patienten einen vergrößerten Durchmesser bzw. ein Aneurysma in diesem Bereich auf (63, 65). Begründet ist dies in dem dort lokalisierten hohen

Anteil an elastischen Fasern und der besonders hohen Beanspruchung durch mechanischen Stress(66, 67).

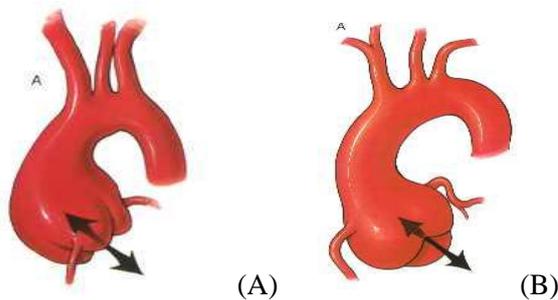


Abbildung 3: Progrediente Aortenwurzeldilatation im Verlauf bei einem Marfanpatienten (68): Dilatation zunächst auf Höhe der Aortenwurzel (A), im weiteren Verlauf schreitet die Dilatation stromabwärts fort, auf die Aorta ascendens (B), auf den Aortenbogen und die Aorta descendens.

Histopathologisch kommt es in diesem Bereich der Aorta zu einer oftmals als „zystische Medianekrose“ betitelte Gewebeveränderung sowie zu einem Verlust an glatten Muskelzellen und elastischen Fasern. Die vorhandenen elastischen Fasern zeigen hierbei einen eher unorganisierten Aufbau. Diese Pathologie setzt die Elastizität des Gewebes herab. Es kommt bei der sogenannten „zystischen“ Veränderung jedoch nicht zu einer tatsächlichen Zystenbildung. Weiterhin ist eine Degeneration der Media unspezifisch und auch ursächlich beteiligt an anderen Erkrankungen der Aorta. Daher wird diese Terminologie in heutiger Zeit nicht mehr angewandt(35). Es kommt jedoch durch bereits erwähnte pathologische Vorgänge zu einer Ablagerung von Kollagen und Mukopolysachhariden und somit zu einer Verdickung des Gewebes (69). Bereits bei mehr als 80% der 9- jährigen Kindern zeigt sich eine solche im Bereich des SV lokalisierte Wandveränderung (70).

Eine Aortendilatation kann in jedem Patientenalter echokardiografisch oder mittels Magnetresonanztomografie detektiert werden. Letzteres findet bei Kindern eher selten Anwendung, ist jedoch für eine optimale Bildqualität, insbesondere bei thorakalen Anomalien, unumgänglich (69). Um die individuelle Progredienz des Aortenwurzel- Diameters bei Kindern im Verlauf zu beobachten und gegebenenfalls medikamentös zu intervenieren, sind regelmäßige echokardiografische Untersuchungen unumgänglich. Zudem finden bei pädiatrischen Patienten Nomogramme Anwendung, die anhand der errechneten Körperoberfläche und der ermittelten Größe des SV eine Pathologie in diesem Bereich erkennen lassen (71).

Aortendilatationen sind meist asymptomatisch und zeigen sich oft nur im Rahmen einer Routineuntersuchung. Im Zuge einer Aortendilatation kann es zu einer Aortenklappeninsuffizienz kommen. Sollte die Aortendilatation auf Höhe der Ostien lokalisiert sein erhöht sich die Gefahr einer myokardialen Ischämie und eines Myokardinfarktes (69).Die schwerwiegendste Komplikation stellt jedoch die Ausbildung eines Aneurysma dissecans dar.

Dissektion der Aorta

Durch einen Einriss in die Gefäßintima kommt es zu einer Einblutung zwischen innerer und äußerer Aortenmedia. Dadurch entsteht ein inneres falsches Lumen. Auch ein Einriss der vasa vasorum der Media kann eine Ruptur verursachen. Die Ruptur der Media wird durch einen erhöhten Aortendiameter mit zunehmender Progredienz nach distal begünstigt. Weitere Risikofaktoren sind neben familiärer Vorbelastungen, hohem Alter und männlichem Geschlecht, ein hoher systolischer Blutdruck sowie ein schnelles Wachstums des Aortenwurzel-Diameters(74).

Die Einteilung der Aortendissektion erfolgt nach Stanford in 2 Typen: Typ A bezieht sich auf den Bereich des Aortenbogens und der Aorta ascendens, wohingegen Typ B distal des Aortenbogens lokalisiert ist und nicht die Aorta ascendens betrifft (siehe Abb. 5). Insbesondere die Typ A Dissektion nach Stanford nimmt eine gesonderte Rolle beim MFS ein, da diese Lokalisation den prädisponierten Bereich dieser Erkrankung darstellt. Hierbei breitet sich eine Dissektion oftmals bis in den abdominellen Bereich der Aorta aus. Besteht eine Aortendissektion, handelt es sich in 77% der Fälle um eine Typ A Dissektion(75). Sollte in diesen Fällen eine Notfalloperation durchgeführt werden, besteht laut Studienlage eine Mortalitätswahrscheinlichkeit von bis zu 12%. Im Fall einer elektiven Operation von 1,5% (76). Somit stellt diese Komplikation die dringlichste chirurgische Intervention dar.

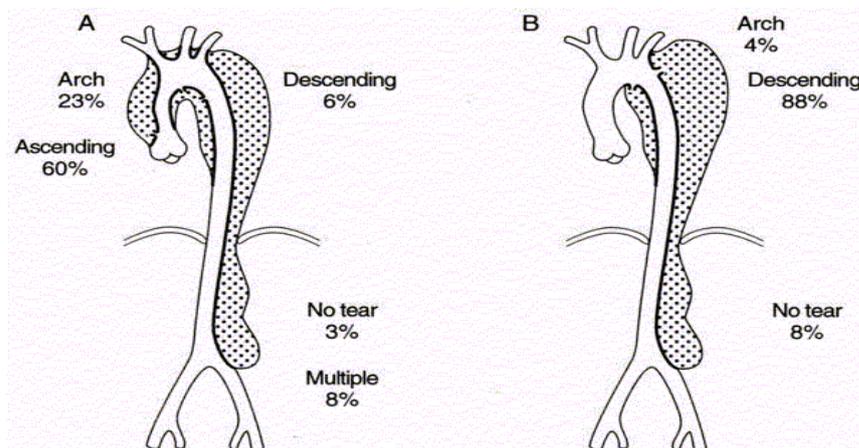


Abbildung 4 : Stanford-Einteilung in Typ A und B (68). Der Dissektionsbereich ist jeweils gepunktet dargestellt.

1965 schlug der amerikanische Chirurg Michael Ellis DeBakey eine Einteilung der Aortendissektion in 3 Kategorien vor, die nach ihm benannte DeBakey Einteilung in Typ I, II und III. Auch diese Einteilung bezieht sich auf die betroffenen Aortensegmente: Bei Typ I ist die Aorta von der ascendens über den Bogen bis hin zur descendens betroffen. Der Typ II

bezieht sich nur auf Aorta ascendens, Typ III beginnt nach dem Abgang der Arteria subclavia sinistra. Wenn nur die Aorta descendens bis zum Diaphragma betroffen ist, spricht DeBakey von Typ IIIa. Typ IIIb schließt den abdominellen Bereich der Aorta unterhalb des Diaphragmas mit ein.

Symptomatisch äussert sich eine Aortendissektion in den meisten Fällen durch einen plötzlich auftretenden, brennenden, zerreißen Schmerz im Brustbereich. Bei proximal gelegenen Dissektionen beginnt der Schmerz im Brustbereich, bei distal gelegenen häufig im Rückenbereich oder zwischen den Schulterblättern. Durch einen plötzlichen Blutdruckabfall kann sich eine Schocksymptomatik entwickeln die eine Pulslosigkeit zur Folge haben kann. Weitere mögliche Folgen wie Perikardtamponade, Aortenklappeninsuffizienz, Ischämie der Extremitäten, Sensibilitätsstörungen, Niereninsuffizienz, Myokardischämie, zerebrale Ischämiezeichen wie z.B. Apoplex ergeben sich durch die entstandene Minderperfusion des Gewebes. Des Weiteren können sich im Falle einer Dissektion der Aorta descendens ein Hämatothorax oder nephrologische Komplikationen einstellen.

Veränderungen der Mitralklappe

Veränderungen an den Chordae tendineae der Mitralklappe sowie der Klappensegel können zu Mitralklappeninsuffizienz (MVR) und Mitralklappenprolaps (MVP) führen. Im Kindesalter stellt die Mitralklappeninsuffizienz die häufigste kardiovaskuläre Todesursache dar(62). Laut einer kürzlich publizierten Studie tendieren weibliche Patienten eher zur Ausbildung von MVR bzw. MVP als männliche Patienten(77). Detaint et al hingegen konnten bei 965 jungen Erwachsenen (Durchschnittsalter: 22 Jahre) keine geschlechtsabhängige Ausbildung von MVR und MVP detektieren(59). Histopathologisch liegt dieser Erkrankungen eine Einlagerung von Mucopolysachhariden und Kollagen zugrunde(69). Hierdurch entstehen in diesem Bereich Verdickungen des Bindegewebes und führen infolge zusätzlicher hämodynamischer Beanspruchungen schließlich zu einer Schädigung des Klappenannulus. Echokardiografisch sichtbar wird ein MVP durch das Durchschlagen der Mitralklappensegel in den linken Vorhof während der Kammerystole (42, 69). Schon 1975 wurde eine Prävalenz von 91% beschrieben(78). Aktuellen Studien zufolge liegt diese weit niedriger (79). Für Kinder mit einem MFS wurde eine Prävalenz von 52% eruiert(80).

Bei Vorliegen eines MVP lassen sich zudem bei mehr als der Hälfte aller Marfanpatienten echokardiografisch kalzifizierende myxomatöse Veränderungen sowie Dilatationen nachweisen. Diese Veränderungen verursachen ein vergrößertes Mitralsegel (81). Eine Verkalkung des Mitralklappenringes spielt bei pädiatrischen Patienten eine eher untergeordnete Rolle und wird oftmals erst im fortgeschrittenen Alter festgestellt.

Veränderungen im Bereich der Mitralklappe zeigen bei normaler körperlicher Belastung keine oder nur diskrete Beschwerden und sind daher selten symptomatisch. Dennoch sollten insbesondere bei pädiatrischen Patienten Mitralklappenveränderungen frühzeitig diagnostiziert und im Verlauf kontrolliert werden. Sie manifestieren sich bereits vor dem 18. Lebensjahr und können besonders im Kindesalter zu Komplikationen führen, wie zum Beispiel zu pulmonaler Hypertension und Herzinsuffizienz. Desweiteren steigt das Risiko einer infektiösen Endokarditis (82). Klappenveränderungen können zudem zu einer zusätzlichen Volumenbelastung führen, welche eine linksventrikuläre Dilatation und Insuffizienz zur Folge haben kann. MVR und kongestive Herzfehler stellen die Hauptursache kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität dar und indizieren bei Kindern mit MFS häufig eine chirurgische Behandlung(62).

Weitere kardiovaskuläre Veränderungen

Veränderungen der Pulmonalarterie in Form von Dilatationen manifestieren sich bei mehr als 70% der Marfanpatienten(83). Marfanpatienten weisen zudem eine erhöhte Prävalenz für Herzrhythmusstörungen auf, meist in Form von QT- Streckenverlängerungen oder einer ST-Streckensenkung(84). Herzrhythmusstörungen sind eine oftmals nicht diagnostizierte Todesursache bei Kindern und Erwachsenen mit MFS. Beschrieben wurde ein erhöhtes Risiko für das Wolff- Parkinson-White-Syndrom, sowie Vorhofflimmern (85, 86). Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen sind hierbei hauptursächlich und lassen sich bei bis zu 1/3 aller pädiatrischen Patienten diagnostizieren (87).

Veränderungen der systolischen und diastolischen linksventrikulären Funktionen resultieren aus bereits beschriebenen marfantypischen pathologischen Veränderungen der elastischen Fasern (88).

Therapie und Prävention kardiovaskulärer Manifestationen des MFS

Bis heute gibt es keine Möglichkeit das MFS kausal zu behandeln. Konservative, medikamentöse und operative Therapieansätze richten sich nach jeweiliger Symptomatik und sind auf die Prophylaxe kardiovaskulärer Komplikationen gerichtet.

Konservative Therapie

Konservative Therapieansätze, wie Änderung der Lebensgewohnheiten und vor allem eine adäquate medikamentöse Therapie, kommt im Zuge der Prävention oben beschriebener kardiovaskulärer Komplikationen eine tragende Bedeutung zu. Das therapeutische Ziel liegt bei pädiatrischen Patienten insbesondere darin, notwendige Operationen an der im Wachstum befindlichen Aorta in das Erwachsenenalter hinauszuzögern. Unabdingbar für eine erfolgsversprechende Behandlung ist eine ausführliche Aufklärung über die Erkrankung sowie

eine gezielte Anpassung der Lebensgewohnheiten. Hierzu gehört die Einschränkung körperlicher Belastungen, wie zum Beispiel schweres Heben. Weiterhin sollten vorzugsweise Sportarten mit geringem Pulsanstieg wie Fahrradfahren und Schwimmen ausgeübt werden. Auf Kontakt- und Mannschaftssportarten mit erhöhter Gefahr für Akzelerations- und Dezelerations-traumata sollte verzichtet werden(89). Da die medikamentöse Therapie des MFS primärer Gegenstand dieser Arbeit ist, wird im weiteren Verlauf gesondert darauf eingegangen.

Invasive Therapie / OP Methoden

Prinzipiell besteht eine Indikation für den Ersatz der Aorta ascendens oder des Aortenbogens bei symptomatischen und progredient wachsenden Aneurysmen. Jedoch hat sich innerhalb der letzten 20 Jahre die Indikationsstellung eines operativen Eingriffes bei Marfanpatienten verändert: es werden nicht mehr nur notfallmäßig Patienten mit einer Aortendissektion operiert, sondern bereits präventiv Patienten mit einer ausgeprägten Aortendilatation.

Ein SV-Diameter von ≥ 50 mm erhöht die Gefahr einer Aortendissektion, insbesondere bei familiärer Prädisposition (67, 72).Somit wurde bis vor kurzem bei Erwachsenen ab einem SV-Diameter von ≥ 55 mm bzw. einem jährlichen Anstieg von $\geq 1,5$ - 2 mm die Indikation für einen operativen Eingriff gestellt.

Das Durchschnittsalter der Patienten ist mittlerweile leicht gestiegen, wohingegen die Indikation der Operation eines asymptomatisch degenerativen Aneurysmas der Aorta ascendens nun schon ab einer Größe von 50 mm gestellt wird, insbesondere bei zeitgleichem Vorkommen einer bikuspiden Aortenklappe (90, 91). Sollte eine familiäre Vorbelastung bestehen wird von einem erhöhten Risiko ausgegangen (72, 73). Marfanpatienten stellen hier ein spezielles Patientenkollektiv dar, bei dem bereits bei einem Aortendiameter von 4,7 bis 5 cm ein chirurgischer Eingriff indiziert ist, da das Risiko einer Dissektion erhöht ist (91).

Auch bei Kindern sollte die Indikation zur Operation individuell gestellt werden. Hier stellt eine schnell wachsende Aorta ascendens (>1 cm/Jahr), welche mit einer neu aufgetretenen Aortenklappeninsuffizienz oder einer schweren operationsbedürftigen Mitralklappenkrankung einhergeht, Indikationsrichtlinien dar (92). Für den Ersatz der aufsteigenden Aorta kommen verschiedene Operationsverfahren zur Anwendung.

OP Verfahren nach Bentall (Composite- Graft)

Die initiale Beschreibung dieser Operation erfolgte 1968 durch den britischen Chirurgen Hugh Bentall und wurde folglich nach ihm benannt. Die Indikation dieser Operation ist die anuloaortale Ektasie der Aorta ascendens und die daraus resultierende hämodynamisch relevante Aortenklappeninsuffizienz.

Hierbei werden die Aorta ascendens und die Aortenklappe durch eine klappentragende Gefäßprothese (Composite- Graft) ersetzt und diese im Anulus aortae fixiert(93). Zum weiteren Vorgehen unterscheidet man die „Button“- Technik von der „Inclusion“- Technik. Mittels „Button“- Verfahren werden die Koronarostien aus der Aortenwand zunächst exzidiert und einzeln in die Prothese genäht. Dieses Verfahren ermöglicht eine spannungsfreie Verbindung und wird daher bevorzugt bei Vorliegen eines großen Aortenwurzlaneurysmas bzw. bei anulusnahem Ursprung der Koronarien angewandt. Bei der „Inclusion“- Technik werden die Koronarien in situ belassen und die Ostien direkt mit der Prothese anastomosiert. Daraufhin wird die Prothese mit dem nativen Aortengewebe ummantelt. Schließlich kann die Prothese End-zu-End zusammengefügt werden(94). Ein Nachteil dieser Operation ist die lebenslange Antikoagulation durch den Ersatz mit einer künstlichen Aortenklappenprothese. Die postoperative Mortalität wurde in einer Studie, welche 74 Marfanpatienten integrierte, mit 6,8% angegeben(95). Weitere kürzlich erschienene Veröffentlichungen belegen das hervorragende Outcome dieses Verfahrens bei Marfan Patienten(96, 97).

OP Verfahren nach David („Reimplantations- Technik“)

Dieses Verfahren gehört zu den klappenerhaltenden Operationstechniken. Indikation ist eine Typ A Aortendissektion bei funktionstüchtiger Aortenklappe sowie eine Anuloektasie. Da Kinder meist noch keine degenerativen bzw. verkalkten Aortenklappen aufweisen, findet dieses Operationsverfahren insbesondere bei jungen Patienten Anwendung.

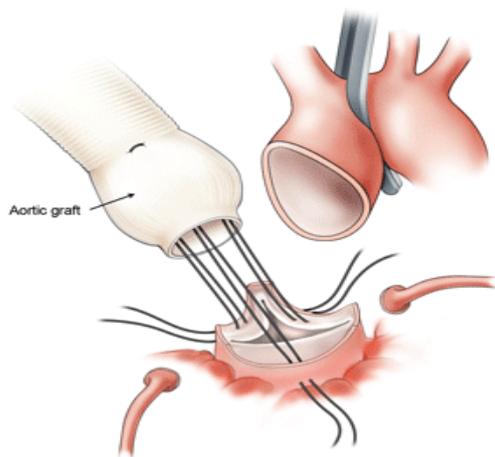


Abbildung 5: Klappenerhaltendes OP Verfahren nach David (98) .

Hierbei wird die Aortenwurzel vom Klappenhalteapparat abgetrennt und reseziert. Die mobilisierten nativen Aortenklappensegel werden unter Korrektur ihrer Anatomie („Rekonstruktion“) in eine Dacron- Velour- Prothese eingenäht („Reimplantation“). Daraufhin werden die Koronararterien in der Prothese (siehe Abb. 5, Aortic graft) vernäht und diese End-zu-End mit dem distalen Aortenstumpf verbunden(99). Ein Vorteil dieser Technik liegt in der

Stabilisierung des Aortenannulus durch die Entfernung der Sinus. Durch die klappenerhaltende Operation kann auf eine lebenslange Antikoagulation verzichtet werden kann. Zudem reduziert dieses Verfahren das Auftreten einer Endokarditis sowie einer Embolie (100) .

OP Verfahren nach Yacoub („Remodelling-Technik“)

Bei diesem Verfahren wird der Aortensinus erhalten und die Aorta ascendens auf Höhe des Klappenhalteapparats exzidiert. Eine passend zur Aortenbasis dreizungig zugeschnittene Dacron Prothese wird mit Aortenbasis und Aorta descendens bzw. Aortenbogen vernäht und anschliessend die Koronarostien in diese Prothese reimplantiert. Die anatomische Form des Sinus Valsalvae wird somit nachgebildet und deren Funktion erhalten („Remodelling“) (101). Hierdurch kann das Risiko einer hämodynamischen Problematik gesenkt werden.

Die in der Literatur beschriebenen Überlebensraten sind nach beiden Aortenklappen erhaltenden OP-Verfahren exzellent und die Komplikationen gering. Einer Studie zufolge ermöglichen beide klappenerhaltenden Techniken eine 10 Jahres- Überlebensrate von 100%, bei Patienten mit einem Aortenwurzelersatz lag diese bei 87% (102). Auch bei Kindern zeigten die klappenerhaltenden Operationen in den ersten postoperativen Jahren sehr gute Ergebnisse mit geringer Morbidität und Mortalität(103).

Ersatz des Aortenbogens

Sollte sich ein Aneurysma über die Aorta ascendens hinaus bis in den Aortenbogen ausdehnen, muss ein Ersatz auch diesen Abschnitt miteinfassen. Bei einer Typ A Dissektion werden zunächst die betroffenen Abschnitte mittels Naht oder Gefäßkleber stabilisiert. Erst dann kann eine Anastomosierung an eine Aorta ascendens Prothese erfolgen. Sollte sich das Aneurysma über den gesamten Aortenbogen hinaus bis hin zur Aorta descendens ausgebreitet haben, wird eine Elephant- Trunk- Methode angewandt. Hierbei wird die Prothese proximal und distal befestigt und ein distaler Überstand von ca. 5 cm frei in der Aorta belassen. Somit kann, falls es zu einer Folgeoperation kommen sollte, bei der die Aorta descendens ersetzt werden muss, eine weitere Prothese an den Überstandstumpf fixiert werden.

Ersatz der Aorta descendens

Der Ersatz der deszendierenden thorakoabdominellen Aorta ist mit einer hohen Mortalität verbunden und wird daher nur mangels Alternativen angewandt. Hierbei wird der aneurysmatisch betroffene Aortenabschnitt mittels Dacron- Prothese überbrückt und proximal und distal mit Aorta oder schon vorhandenem Prothesenstumpf verbunden. Abgehende Äste der Aorta, wie zum Beispiel Intercostalarterien werden zügig aufgesucht und in der Prothese vernäht um Ischämien zu vermeiden.

Stentimplantation

Thorakoabdominelle Aneurysmen und Dissektionen können alternativ interventionell mittels endovaskulärer Stenteinlage erfolgreich behandelt werden(104). Voraussetzung ist ein sacciformes Aneurysma. Hierbei wird eine Metallkonstruktion über einen Ballonkatheter in die Arteria femoralis oder Arteria iliaca externa eingeführt und unter radiologischer Durchleuchtung positioniert. Nach Insufflation des Stents entfaltet sich dieser und überbrückt die befallenen Abschnitte der Aorta. Wird nun der Blutstrom ausgeschaltet, wird ein Thrombogenesisprozess in Gang gesetzt, der zur Stabilisierung der Gefäßwand beiträgt.

2.1.4.2 Skelettsystem

Die häufigsten Assoziationen mit dem MFS sind eine überdurchschnittliche Körpergröße und abnorme Länge von Händen und Füßen. In der Tat sind Auffälligkeiten des Skelettsystems die häufigste Ursache, die den Verdacht eines MFS aufkommen lassen. Einige Kriterien sind jedoch auch in der Normalbevölkerung zu finden und somit nicht in jedem Fall diagnoseführend (105). Diagnostisch relevant hinsichtlich Statur ist ein reduzierter Quotient von oberer (vertex-pubis) zu unterer Körperhälfte (pubis- Ferse) und ein vergrößerter Quotient von Armlänge und Körpergröße $>1,05$. Für Kinder lassen sich altersabhängig eigene Richtlinien und Werte festlegen(17).

Eine bei Hochwuchs häufig vorkommende Skoliose lässt selten den Verdacht eines MFS aufkommen, ist jedoch durch überdehnte Strukturen und mangelnde Bandführung der Wirbelsäule auch beim MFS keine Seltenheit. Bis zu 63% der Marfanpatienten weisen eine oftmals thorakal gelegene Skoliose auf, die häufiger als in der Normalbevölkerung zu Rückenschmerzen führen kann(106, 107). Eine Skoliose sollte bei Beschwerden in jedem Fall therapiert werden. Eine Korsettbehandlung kann bis zu einem Winkel zwischen 20- 40° in Betracht gezogen werden. Bei progredientem Verlauf sollte eine Spondylodese erfolgen, um eine dorsale Stabilisierung zu erreichen.

Weitere marfantypische Erscheinungen betreffen die obere Extremität. Hier kann es aufgrund einer Fehlstellung knöcherner Anteile zu einer eingeschränkten Extension des Ellenbogengelenkes von $\leq 170^\circ$ kommen(17). Durch ein vergrößertes Wachstum der Rippen zeigt sich eine Malformation des Sternums. Somit kann es zur Ausbildung von Trichterbrust (siehe Abbildung 6, pectus excavatum), Kielbrust (pectus carinatum) oder auch einer thorakalen Asymmetrie kommen und bei schwerer Deformität zu Einschränkungen der Atmung und des Kreislaufs führen. Einige Deformitäten können in restriktive Lungenerkrankungen resultieren und im Extremfall Herz und Gefäße komprimieren. Um dieses zu vermeiden, sollte im fortgeschrittenen Stadium eine chirurgische Intervention mittels Nuss-Operation erfolgen, um das Sternum zu reponieren und genannte Komplikationen zu vermeiden.

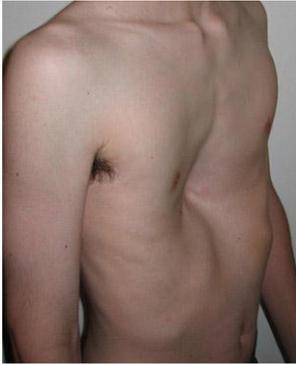


Abbildung 6: Thoraxdeformität bei Marfanpatienten: die Abbildung zeigt einen Patienten mit pectus excavatum (108)

Viele Patienten weisen faciale Dysmorphien auf: die Wangenknochen sind hypoplastisch (Malarhypoplasie), der Kopf lang und schmal (Dolichocephalie) und der Unterkiefer nach hinten verlagert (Rethrognathie). Die Augäpfel sind oft eingefallen (Enophthalmus) und die Lidachse senkt sich nach lateral ab (wie in Abbildung 7 ersichtlich). Viele der Patienten weisen einen langen hohen Oberkiefer auf, welcher sich als gotischer Gaumen darstellt und zu einer verengten Zahnstellung führen kann. In diesem Fall sollte eine kieferorthopädische Behandlung in Betracht gezogen werden, um Nischen zu vermeiden und ein durch den engen Zahnstand hervorgerufenen erhöhtes Kariesrisiko zu reduzieren. Aktueller Literatur zufolge korrelieren faciale Dysmorphien, wie z.B. Retrognathie und Malarhypoplasie bei pädiatrischen Marfanpatienten mit dem Auftreten von Aortendilatationen (109). Weiterhin diagnoseführend ist ein positives Hand-und /oder Daumenzeichen (siehe Abbildung 8). Für das Daumenzeichen (Sternberg- Zeichen) muss der distale Phalanx des im Handteller eingeschlagenen Daumens ulnar sichtbar sein. Für das Handzeichen (Murdoch Zeichen) muss der Daumen den Nagel des kleinen Fingers beim Umgreifen des anderen Handgelenks komplett bedecken.



Abbildung 7 : Entwicklungsstudie von Gesichtsmorphologie und Händen desselben Patienten im Alter von 1, 4 und 6 Jahren. Marfanoider Habitus mit Dolichocephalie und lateraler Lidachsenstellung. Eine Arachnodayktylie bildet sich mit dem Alter heraus(40).

Schwache Bänder im Fußbereich können zu einem Absinken des Längsgewölbes und daraus resultierendem pes planus („Plattfuß“) oder Knick-Senk-Fuß führen. Der Fuß ist oft lang und schmal und kann sowohl eine Rückfußdeformität im Sinne eines pes valgus und eine Vorfußabduktion vorweisen (siehe Abbildung 8 B). Eine ausgeprägte Valgusstellung der Ferse sollte mittels Einlegesohle in Varusstellung orthopädisch korrigiert werden. Notfalls sollten auch Arthrodesen zur Korrektur des Fußgewölbes und der Fußstellung beitragen, um Spätfolgen an Knie und Hüftgelenken zu vermeiden.

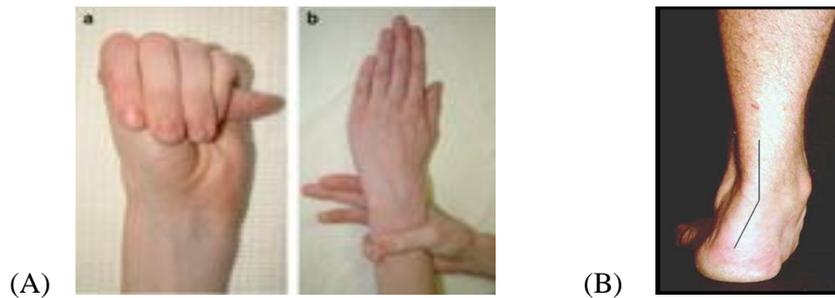


Abbildung 8: (A): Arachnodaktylie: positives Sternbergzeichen (a), positives Murdoch Zeichen(b)(69); (B): Knick- Senk- Fuß (110)

Eine reduzierte Beweglichkeit im Hüftgelenk mag auf eine protusio acetabuli hinweisen, welche unbehandelt im Erwachsenenalter zu einer Coxarthrose führen kann. Durch die eingeschränkte Bandführung kommt es zu einer Dislokation des Acetabulums, welche zu einem $>60^\circ$ großem Winkel zwischen Zentrum und Kante führt und das Acetabulum hinter die Köhler Linie verlagert. Somit kommt es zu einer zu tiefen Ausbildung der Hüftgelenkspfanne. Da sie erst sehr spät auffällig wird, ist frühzeitig auf eine Schmerzsymptomatik und Bewegungseinschränkung im Hüftgelenk zu achten.

2.1.4.3 Auge

Die häufigsten Manifestationen in diesem Organ sind Kurzsichtigkeit und Linsenluxation („ectopia lentis“). In ungefähr 10% der Fälle kommt es aufgrund einer Linsenluxation zur Verdachtsäußerung eines MFS und somit zur Vorstellung in einer spezialisierten Einrichtung (105). Je nach Studienlage weisen etwa die Hälfte aller pädiatrischen Patienten (56, 77) und je nach Literatur 60-87% aller erwachsenen Patienten mit einem MFS diese Erkrankung auf(111).

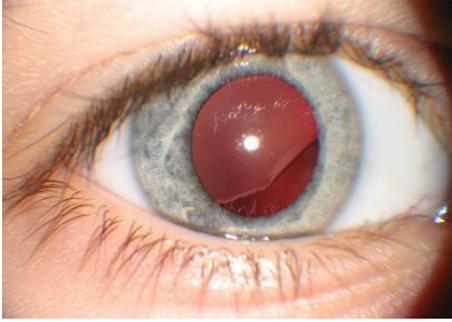


Abbildung 9: Ectopia lentis (112)

Die globale Insuffizienz des Bindegewebes durch FBN1 Mutation manifestiert sich auch an diesem Organsystem und verursacht eine Instabilität der Zonularfasern, so dass diese den Augapfel nicht in der physiologischen Position halten können. Dieses begünstigt eine Subluxation oder Luxation der Linse, welche mittels einer Spaltlampe bei maximal dilatierter Pupille ophthalmologisch diagnostiziert werden kann (siehe Abbildung 9). Typischerweise disloziert die Linse in Folge dessen nach kranial und temporal(17). Bei 30-42% der Patienten tritt sie bilateral auf (111). Wird dieses symptomatisch äußern Patienten Visusminderung, Doppelbilder, Strabismus oder Blendungsempfindlichkeit. Zudem kann die luxierte Linse den Abfluss des Kammerwassers behindern, so dass es zu einem erhöhten Augeninnendruck (Glaukom) kommen kann. Dieses wiederum kann eine Trübung der Linse begünstigen (Katarakt). Ein verlängerter Augenbulbus führt zu einer Kurzsichtigkeit, die oftmals >3dpt. aufweist und einen sehr frühen und meist progredienten Verlauf zeigt(17). Durch einen erhöhten Zug an der Netzhaut durch den verlängerten Bulbus kann Kurzsichtigkeit zu einer Netzhautablösung führen.

Weitere Symptome, die im Zusammenhang mit dem MFS stehen sind eine abnorm flache Linse, hypoplastische Iris und Ziliarmuskel sowie Hornhautveränderungen. Eine Linsenverlagerung wird insbesondere von Kindern oft nicht bemerkt, daher sollte in regelmäßigen Abständen eine augenärztliche Untersuchung erfolgen und auf eine Schielstellung der Augen geachtet werden, um Folgeschäden zu vermeiden.

Eine Fehlsichtigkeit wird auch beim Marfanpatienten primär konservativ mit Sehhilfen therapiert. Sollte es im Falle einer Linsenluxation zu einem optisch nicht korrigierbaren Brechkraftfehler kommen oder der Patient Beschwerden wie Doppelbilder und Visusminderung beklagen, sollte eine chirurgische Behandlung erfolgen. Hierbei wird ähnlich einer Kataraktoperation die Linse mittels Ultraschallabsaugung entfernt und eine Kunstlinse implantiert. Das Auge der Marfanpatienten stellt jedoch diesbezüglich Herausforderungen dar: die Aufhängung der Linse im Linsenkapselsack ist durch die insuffizienten Zonularfasern geschwächt und kann oftmals nicht als Halteapparat der Kunstlinse dienlich sein. Hier behilft man sich oftmals eines elastischen Kapselspannrings aus Plexiglas („Cionni- Ring“). Auch die

Entfernung der Linse stellt sich oftmals problematisch dar und wird daher mittels Kryoextraktion entfernt, bei der vorwiegend der Kapselapparat mitentfernt wird.

2.1.4.4 Dura mater

Die Duraektasie ist eines der Hauptkriterien des MFS und kann aufgrund der Spezifität eine frühe Diagnostik begünstigen. Die Prävalenz dieser Erkrankung bei erwachsenen Marfanpatienten ist mit mehr als 2/3 beschrieben (60-92%) und ist mit dem Alter ansteigend (113, 114). Diese Ausprägung kann sich jedoch früh manifestieren: bereits ca. 40 % aller pädiatrischen Patienten weisen eine Duraektasie auf (115). Der Nachweis einer Duraektasie erfolgt heute am sichersten mittels Magnetresonanztomografie, welche schon kleinste Vorwölbungen der Dura erkennen lässt. Bei einigen Kindern empfiehlt sich aufgrund kürzerer Sedierungszeiten eine computertomografische Untersuchung. Unter Zuhilfenahme sogenannter Habermann Kriterien kann diese Erkrankung somit auch bei jungen Patienten frühzeitig diagnostiziert werden und erste Hinweise auf eine zugrunde liegende Bindegewebserkrankung geben(116).

Eine Aussackung der harten Hirnhaut kann sich prinzipiell auf jeder Höhe des Rückenmarks befinden, manifestiert sich jedoch primär im lumbosakralen Bereich zwischen L5- S1, da hier der hydrostatische Druck des Liquors am größten ist(117). Durch die bindegewebige Veränderung des Duralsacks besteht ein im Verhältnis dazu erhöhter Liquordruck, welcher folglich zu einer Ausdehnung des Duralsacks führt. Dieser kann durch eine Erosion der Wirbelkörper zu einer Ausdünnung der Pedikellaminae führen und die Foraminae der Nerven erweitern. Es können zudem Arachnoidalzysten oder Meningozelen entstehen(114).

In den meisten Fällen ist die Duraektasie symptomfrei und wird nur als Nebenbefund im Rahmen einer bildgebenden Diagnostik diagnostiziert. Es werden jedoch einige neurologische Symptome mit einer Duraektasie in Verbindung gebracht, wie z.B. Kopfschmerzen, Schmerzen der unteren Wirbelsäule, in die Beine ausstrahlende Schmerzen, Taubheit der unteren Extremität, Schmerzen im Becken und Genitalbereich(118).

2.1.4.5 Lunge und Haut

Die häufigste Komplikation der Lunge stellt die Ausbildung eines Pneumothorax dar. Bei 4,8% der über 13-jährigen Marfanpatienten manifestiert sich ein Pneumothorax, wobei Bullae und apikale Emphyseblasen Risikofaktoren darstellen(119). In jedem Fall sollte ein Pneumothorax behandelt werden, auch um die hohe Rezidivrate zu senken. Es sollte eine Pleuradrainage gelegt und bei Bedarf eine Pleurodesis durchgeführt werden. Ein marfanoider Habitus kann mit der Ausbildung von Erkrankungen des Respirationstraktes korrelieren. Manifestationen des Skelettsystems, wie Skoliose und eine schwere Form der Trichterbrust können die

Vitalkapazität einschränken und eine restriktive Lungenerkrankung zur Folge haben. Eine milde Form der Trichterbrust bewirkt keine signifikante Einschränkung der Lungenfunktion. Diese pathologischen Veränderungen sind vorrangig bedingt durch eine allgemeine Muskelschwäche und beeinträchtigtes Bindegewebe. Zudem können Veränderungen der bindegewebigen Strukturen der Lunge die Gefahr eines Spontanpneumothoraxes erhöhen(120, 121). Marfanpatienten zeigen während des Schlafes eine hohe Kollapsneigung der oberen Luftwege, was bei einem Drittel der Marfanpatienten zu einem Schlafapnoesyndrom führen kann(122). Ein möglicher Zusammenhang zwischen Apnoe- Syndrom und kardiovaskulären Risiken, wie eine Aortenwurzeldilatation bedarf jedoch weiterer Studien.

Hautveränderungen manifestieren sich bei Marfanpatienten als „striae distensae“. Diese finden sich normalerweise in Körperbereichen, die einer hohen Dehnung ausgesetzt sind. Bei Marfanpatienten sind sie jedoch in dafür ungewöhnlichen Körperregionen wie Schulter, Oberarm, Unterschenkel und mittlerem und unterem Rücken lokalisiert. In tiefer gelegenen Geweben können sich aufgrund der Bindegewebsschwäche angeborene oder erworbene Inguinalhernien ausbilden, welche operativ versorgt werden sollten(123).

2.1.5 Diagnosestellung des MFS

Die Formulierung einheitlich geltender Kriterien ist für die Diagnosestellung des MFS unabdingbar und immer wieder neusten medizinischen Erkenntnissen und Expertenmeinungen angepasst worden.

Berlin Nosologie (15)

Die Berlin Nosologie wurde 1986 während des 7. Internationalen Humangenetischen Kongresses verfasst. Es handelt sich um eine Auflistung klinischer Symptome, die vorhanden sein müssen, um die Diagnose eines MFS sicher stellen zu können. Hierbei wurden die Kriterien unterschiedlich gewichtet und in sogenannte Haupt und Nebenkriterien eingeteilt. Diese bezogen sich auf Manifestationen im Skelettsystem und weiteren Organsystemen (Auge, Herz-Kreislaufsystem, Lunge, Haut und ZNS).

Ghent Nosologie (107)

Im Jahre 1993 wurden die Kriterien der Berlin Nosologie überarbeitet, um eine Diagnosestellung weiter zu vereinfachen und weltweit zu standardisieren. Ein weiteres Ziel war es die Spezifität zu erhöhen, um die Rate der falsch positiven Patienten zu senken.

Kriterien der Ghent Nosologie (1993)

	Hauptkriterium	Nebenkriterium
<i>Skelettsystem</i>	Daumen UND Handgelenkszeichen Ellenbogenstreckdefizit Trichterbrust Kielbrust Skoliose Protusio acetabulae Armspanne/Körperlänge >1.05 Plattfuss	3/5 faciale Auffälligkeiten: ->Dolichocephalie ->Malarhypoplasie ->Lidachse lateral ->Rethrognathie ->Enophthalmus Hoher gotischer Gaumen Gelenküberbeweglichkeit Milde Trichterbrust
<i>Auge</i>	Linsluxation	Flache Kornea Ziliar/Irishypoplasie Verlängerte Augapfelachse
<i>Pulmo</i>		Spontanpneumothorax Lungenemphysem apical
<i>Haut</i>		Striae atrophicae Hernia
<i>Dura</i>	Durale Ektasie lumbosacral	
<i>Herz</i>	Aortenaneurysma Aorta ascendens Dissektion	Aorta descendens Dissektion/ Dilatation Mitralklappenprolaps Kalzifizierte Mitralklappe Arteria pulmonalis Dilatation
Genetik	Positive Familienanamnese FBN1 Mutation Haplotyp	

Tabelle 1: Haupt- und Nebenkriterien der Ghent Nosology von 1993

Somit wurden die Kriterien zur Diagnosestellung des MFS gegenüber der Berlin Nosologie verschärft. Des Weiteren wird hier erstmalig die Relevanz einer FBN1 Mutation diagnostisch berücksichtigt. Für die Manifestation des Skelettsystems müssen 4 von 8 Kriterien erfüllt sein, um 1 Hauptkriterium zu erfüllen (siehe Tabelle 1).

Die Diagnose des MFS kann unter folgenden Bedingungen gestellt werden :

1) Bei negativer Familienanamnese bzw. fehlendem genetischen Befund (FBN1):

Mindestens 2 Hauptkriterien in verschiedenen Organsystemen sowie ein drittes beteiligtes System

2) Bei positiver Familienanamnese bzw. positivem Genetikbefund (FBN1):

1 Hauptkriterium in einem Organsystem und ein weiteres beteiligtes Organsystem

Revised Ghent Criteria (RGC) (17)

Obwohl die Ghent Nosologie in mehr als 95% der Fälle zu einer positiven Diagnostik führt (77), weist sie einige Schwachstellen und Schwierigkeiten besonders in der Anwendung bei pädiatrischen Patienten auf. Die symptomatischen Kriterien zeigen im jungen Alter nur selten ihre vollständige Ausprägung, weiterhin kann eine molekulare Diagnostik nur bedingt angewandt werden. Auch aus diesem Grund wurde 2010 eine revidierte Version der Ghent Nosologie (RGC) entwickelt und publiziert. Hier wurden 4 Leitmanifestationen herausgestellt: Aortenwurzeldilatation bzw.- dissektion, Linsenluxation, FBN-1 Mutation und die systemische Beteiligung. Für letzteres wurden Kriterien in den jeweiligen Organsystemen aufgelistet und mit Punkten bewertet. Für die systemische Manifestation müssen mindestens 7 von 20 Punkten gegeben sein, um als positives Kriterium zu gelten (siehe Tabelle 2). Des Weiteren können differentialdiagnostische Krankheitsbilder klar abgegrenzt werden.

Die Diagnose des MFS kann gesichert werden :

1) Bei negativer Familienanamnese :

Aortenwurzeldilatation/dissektion + Linsenluxation ODER systemische Beteiligung ODER FBN1- Mutation

2) Bei positiver Familienanamnese:

Aortenwurzeldilatation/dissektion + Linsenluxation ODER systemische Beteiligung ODER FBN1- Mutation

In einer kürzlich publizierten größeren Studie konnten 603 von 608 pädiatrischen Patienten die Kriterien des MFS sowohl in der ursprünglichen GC als auch in der RGC erfüllen und somit eine Diagnose ermöglichen(77). Jedoch sind bei beiden diagnostischen Methoden Lücken in der Anwendung und Diagnostik insbesondere bei pädiatrischen Patienten bekannt, da diese sich im Wachstum befinden und viele Symptome noch ausbilden.

Kriterien der RGC (2010)

	Kriterium	Punkte
<i>Skelett-system</i>	3/5 faciale Auffälligkeiten:	1
	->Dolichocephalie	
	->Malarhypoplasie	
	->Lidachse lateral	
	->Rethrognathie	
	->Enophthalmus	
	Daumenzeichen	1
	Handgelenkzeichen	
	Daumen und Handgelenkszeichen	3
	Ellenbogenstreckdefizit	1
	Trichterbrust	1
	Thoraxasymmetrie	
	Kielbrust	2
	Skoliose	1
	Kyphose thorakolumbar	
	Protusio acetabulae	2
	Armspanne/Körperlänge >1.05	1
Plattfuss	1	
Rückfussdeformität	2	
<i>Auge</i>	Myopia >3dpt	1
<i>Lunge</i>	Spontanpneumothorax	2
<i>Haut</i>	Striae atrophicae	1
<i>Dura</i>	Duraektasie lumbosacral	2
<i>Herz</i>	Mitralklappenprolaps	1

Tabelle 2: Kriterien der systemischen Manifestation des MFS in der RGC (2010)

Zur vereinfachten Diagnostik des MFS bei Kindern wurde kürzlich ein sogenannter „Kid Short Marfan Score“ publiziert, welcher als Hilfestellung dienen kann. Dieses diagnostische Werkzeug beansprucht jedoch nicht die vorhandene revidierte Ghent Nosologie zu ersetzen. Eine Überarbeitung bzw. Anpassung der Diagnostik für pädiatrische Patienten mit einem MFS wäre jedoch weiterhin wünschenswert und dringend indiziert (124).

2.1.5.1 Differentialdiagnostische Krankheitsbilder

Trotz oben genannter diagnostischer Hilfsmittel stellt die Diagnostik des MFS weiterhin eine große Herausforderung dar. Es sollten daher auch andere zugrunde liegende Erkrankungen abgegrenzt werden.

- *MASS Phänotyp (17, 105)*

Diese Erkrankung wird wie das MFS autosomal dominant vererbt und verursacht durch eine FBN1 Mutation eine Bindegewebsschwäche. Dies kann sich wie folgt manifestieren: Mitralklappenprolaps, Myopie, milde Aortenerweiterung, Hautveränderungen (striae atrophicae) und Nebenkriterien des Skelettsystems. Aufgrund der Organmanifestationen „Mitralklappe, Myopie, Aorta, Skin, Skelettsystem“ hat sich das Akronym MASS durchgesetzt. Die Manifestation des Herz-Kreislaufsystems ist hier weitaus geringer ausgeprägt als beim MFS, dennoch sollte der Patient regelmäßige echokardiografisch kontrolliert werden, um die Manifestation einer Aortenwurzelarterienverengung frühzeitig zu erkennen.

- *Ehlers Danlos Syndrom*

Das nach den Dermatologen Ehlers und Danlos benannte Syndrom wird je nach Organmanifestation in verschiedene Untergruppen unterteilt, die sowohl einem autosomal dominanten als auch rezessiven Erbgang unterliegen können (125). Es äußert sich insbesondere durch eine Hyperelastizität der Haut und einer Gelenküberbeweglichkeit mit erhöhter Luxationsgefahr. Des Weiteren neigen die Patienten vermehrt zu blauen Flecken, durchscheinender Haut, abdominellen und uterinen Brüchen (Hernien). Ähnlich dem MFS liegt auch bei diesem Krankheitsbild eine Augenbeteiligung vor: Myopie, Ektopia lentis, Neigung zu Netzhautblutungen sowie blaue Skleren. Mit dem MFS gemein sind vaskuläre Komplikationen wie Aortenaneurysmen und -dissektionen und Mitralklappenprolaps (126). Somit sind auch bei diesem differentialdiagnostischen Krankheitsbild regelmäßige kardiologische Kontrollen indiziert.

- *Ektopia Lentis Syndrom (17)*

Die meisten Linsenluxationen sind traumatischer Genese. Wenn jedoch zusätzlich leichte marfanoide Veränderungen wie ein Mitralklappenprolaps oder milde Skelettveränderungen vorhanden sind, kann der Verdacht auf das Ektopia Lentis Syndrom gestellt werden. Diese autosomal dominant vererbte Erkrankung führt durch eine Mutation am FBN1 Gen zu einer Instabilität der Zonulafasern. Sie tritt meistens isoliert auf, sollte jedoch bei zusätzlicher kardialer sowie skelettaler Manifestation vom MFS abgegrenzt werden.

- *Homozystinurie*

Diese autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung führt zu einer erhöhten Konzentration an Homozystin in Blut und Urin. Sie manifestiert sich an Auge (Linsenluxation), Blutgefäße (Thromboembolien), Skelettsystem (Osteoporose) und ZNS (127). Als frühestes

Symptom kann eine psychomotorische Retardierung bereits während der ersten beiden Lebensjahre auftreten. Weitere dem MFS verwandte Symptome wie Hochwuchs, Skoliose und Trichterbrust erfordern eine klare Abgrenzung beider Erkrankungen. Bei der Homozystinurie disloziert die Linse oftmals nach kaudal, selten finden sich Aortendilatationen- und dissektionen sowie Gelenküberbeweglichkeit(17, 128). Zum Ausschluss einer Homozystinurie ist eine Urinanalyse unabdingbar (129).

- *Familial thoracic aortic aneurysms and dissections (FTAAD) (130)*

Das familiär gehäuft auftretende TAAD führt zu einer Typ A Aortendissektion. Es wird zu 80% autosomal dominant mit variabler Penetranz und Expressivität vererbt. Neben den Pathologien der Aorta finden sich keine weiteren Überschneidungen mit dem MFS. Aortendissektionen treten bei Patienten mit TAAD früher und häufiger auf als bei Patienten mit sporadisch auftretenden Aortenaneurysmata. Die Wachstumsrate der Aorta ist wesentlich höher als bei Marfanpatienten.

- *Isolierter Marfan ähnlicher Habitus(21)*

In einigen Familien ist ein Hochwuchs bekannt, welcher mit anderen marfantypischen Syndromen wie Skoliose, pes planus und Arachnodyktylie assoziiert sein kann.

Molekulargenetisch konnte auch hier eine FBN1 Mutation detektiert werden, welche sich jedoch nicht auf das kardiale und okkuläre System auswirken muss.

- *Stickler Syndrom (131)*

Das Stickler Syndrom ist eine genetisch bedingte Bindegewbserkrankung, welche sich im okkulären und skelettalen System manifestiert. Es kann zu Myopie, Katarakt, Netzhautablösung, retinaler Degeneration, Taubheit, Gaumenspalte und diversen Gelenkerkrankungen führen.

Einige Patienten weisen einen marfanoiden Habitus auf, sind jedoch in der Regel kleiner als der klassische Marfanpatient. Das Stickler Syndrom wird sowohl dominant als auch rezessiv vererbt, zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind 5 Genloci bekannt. Die Diagnostik erfolgt jedoch primär klinisch.

- *Shprintzen Goldberg Syndrom (SGS) (132)*

Diese Erkrankung ist durch Kraniosynostose und marfanoidem Habitus charakterisiert.

Überschneidungen des SGS und mit dem MFS kommen im Skelettsystem und

Herzkreislaufsystem vor. Es kann zu Arachnodaktylie, Pes planus, Trichter- und Kielbrust führen. Zudem können Patienten mit einem SGS pathologische Mitralklappenveränderungen sowie Aortenwurzeldilatationen aufweisen.

- *Beals Hecht Syndrom (133)*

Das Beals Hecht Syndrom ist eine autosomal dominant vererbte Bindegewbserkrankung,

welche durch Mutation des FBN2 Gens verursacht wird und auf Genloki 5q23 lokalisiert ist.

Auch wenn dieses Syndrom in der Klinik dem MFS ähneln kann, ist es durch multiple

Gelenkkontrakturen und deformierte Ohrmuscheln in Abwesenheit von Aortenwurzeldilatation

deutlich vom MFS zu unterscheiden. Ophthalmologische Auffälligkeiten stellen blaue Skleren, axiale Myopie, Katarakt und Glaukom dar.

- **Mitral Valve Prolaps Syndrome (MVPS)** (134, 135)

Neben einem Mitralklappenprolaps zeigen sich bei dieser meist autosomal dominant vererbten Erkrankung andere marfanoide Symptome wie Kielbrust, Skoliose und eine milde Arachnodaktylie. Aortenwurzeldilatation und Ektopia Lentis sind für das MVPS nicht charakteristisch und ermöglichen daher eine Abgrenzung zum MFS.

2.2 Medikamentöse Therapie des MFS

Die bisherigen Behandlungsleitlinien des MFS beinhalten: Anpassung an den Lebensstil, regelmäßig durchgeführte echokardiografische Verlaufskontrollen um eine Progression des Aortenwachstums zu beurteilen, eine medikamentöse Behandlung mit BB um die aortale Wandspannung zu vermindern, sowie, falls indiziert ein möglichst rechtzeitig intervenierender operativer Eingriff (136). Durch dieses Vorgehen konnte seit den 70-er Jahren die mittlere Lebenserwartung von 45 Jahre auf 70 Jahre gesteigert werden (73, 92). Somit kommen in der medikamentösen Therapie des MFS seit vielen Jahren insbesondere BB zum Einsatz. Trotz einiger publizierter Erfahrungsberichte alternativer Medikamente und kontroverser Studienergebnisse betreffend des Einsatzes von BB, sind sie weiterhin das Medikament der 1. Wahl. Bei Nebenwirkungen oder Kontraindikationen von BB kann zudem eine Therapie mit Calcium Kanal Blocker (Verapamil) erwogen werden (137).

Angesichts neuester molekulargenetischer Erkenntnisse sollten alternative medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten mit AT1B Gegenstand weiterer Studien sein, um die Entstehung und Progression einer Aortendissectionen zu verhindern und eine operative Intervention möglichst lange hinaus zu zögern (138).

2.2.1 Betablocker

2.2.1.1 Wirkungsmechanismus

Die Substanzklasse der Betablocker hat einen besonderen Stellenwert in der Pharmakotherapie kardiovaskulärer Erkrankungen. Der Wirkungsmechanismus beruht auf der kompetitiven Hemmung von Adrenalin und Noradrenalin an β -adrenergen Rezeptoren. Es werden je nach Rezeptoraffinität verschiedene Betablockergruppen unterschieden, die jedoch prinzipiell ähnliche Wirkungen zeigen. Sie unterscheiden sich lediglich in ihren pharmakodynamischen und pharmakologischen Eigenschaften. Man unterscheidet grundsätzlich β -1-selektive Blocker von unselektiven Betablockern, eine andere Gruppe zeigt lediglich intrinsisch-sympathomimetische Aktivität.

Die pharmakodynamische Wirkung von Betablockern beinhaltet unter anderem:

- ❖ Verminderung der Noradrenalinfreisetzung
- ❖ Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes
- ❖ Verminderung des venösen Rückflusses und Plasma Volumens
- ❖ Verminderung des Schlagvolumens, der Herzfrequenz und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs
- ❖ Heruntersetzen der Reaktion auf Katecholamine unter Belastung
- ❖ Inhibition des Renin
- ❖ Zentral-venöse Effekte

Auflistung des pharmakologischen Wirkungsbereichs von BB modifiziert nach (139)

Aufgrund oben aufgeführter Eigenschaften haben Betablocker ein breites Anwendungsspektrum und kommen bei arterieller Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, chronischer Herzinsuffizienz, hyperkinetischem Herzsyndrom, Migräne, Glaukom, Hyperthyreose, Phäochromozytom, portaler Hypertension und essentiellen Tremor zum Einsatz.

2.2.1.2 Betablocker in der Anwendung bei Marfanpatienten

Schon an Truthähnen konnten erste erwünschte Effekte durch BB erzielt werden: durch Zufütterung von Reserptin oder Propranolol konnte die Inzidenz von Aortendissektionen gesenkt werden(140, 141). Wheat et al nahmen einen Zusammenhang mit dem antihypertensiven Wirkungsprofil der BB an und publizierten 1965, dass unter antihypertensiver Therapie die Überlebensrate der Patienten mit einer Aortendissektion erhöht werden kann(142). Aufgrund dieser Erkenntnisse werden Betablocker bereits seit den 70er Jahren zur medikamentösen Therapie bei Marfanpatienten eingesetzt. Erste therapeutische Versuche mit BB wurden 1971 unternommen. Hier kamen auch Halpern et al zu der Erkenntnis, dass ein primärer Vorzug einer Therapie mit BB vor allem in dem negativ ino-und chronotropen Effekt liegen muss: durch die Abnahme der Kontraktilität des linken Ventrikels (dp/dt) kann die Dehnbarkeit der Aorta während der Systole herabgesetzt, eine Progression der Aortendilatation verhindert und folglich das Risiko einer akuten Aortendissektion herabgesetzt werden(143). Einen essentiellen Effekt der BB durch die Abnahme von Geschwindigkeit der Pulswelle und Senkung des Blutdrucks nahmen Groenink et al an(144).

Zudem wurden Untersuchungen hinsichtlich des Wirkungseintritts von BB publiziert: Mit BB behandelte und medikamentös unbehandelte Marfanpatienten wurden jeweils 60 Minuten vor und nach einmaliger Gabe von BB (Metoprolol) untersucht. Durch eine Medikation mit BB konnte hier ein positiver Effekt auf die Elastizität der Aorta erzielt werden, auch wenn bei einigen Patienten (sogenannte non-responder) eine entsprechende Wirkung ausblieb. Diese Studie stellte auch die Effizienz einer medikamentösen Therapie mit BB bei Patienten mit einer eher milden Aortendilatation heraus (145).

Dennoch wurden immer wieder Studien publiziert, welche die Aussagekraft vorangegangener Studien limitierten, da sich in diesen Untersuchungen keine Reduktion des Aortenwurzelswachstums belegen ließ und eine operative Intervention trotz Medikation unumgänglich war (146). Die Resultate einer dieser Studien ergab, dass BB die Kontraktilität des linken Ventrikels nicht signifikant senken und Schlagvolumen, Pulsamplitude und somit die Belastung auf die Aorta eher erhöhen. Zu bedenken ist jedoch, dass diese Ergebnisse an Patienten mit einer manifesten Aortendilatation erhoben wurden und ein Zusammenhang zwischen hämodynamischen Parametern und ausgeprägter Aortendilatation nicht auszuschließen ist (147, 148). Auch die Ergebnisse einer weiteren publizierten Studie stellten Defizite einer BB Therapie bei Marfanpatienten heraus: Von 25 Patienten, die über 6 Jahre mit Propanolol behandelt wurden, starben 5 Patienten an einer akuten Aortendissektion. Ose et al folgerten, dass Propanolol auf die bereits pathologisch veränderte Aorta keinen zusätzlichen präventiven Effekt hat und ein Anstieg der Aortenwurzeldilatation sich mittels BB nicht präventiv beeinflussen lässt (149). Diese Annahme konnte 1994 widerlegt werden (150): hier wurden 32 Patienten in einem mittleren Lebensalter von 15,4 Jahren mit BB therapiert und der Anstieg des SV nach 10 Jahren einer Kontrollgruppe (Patienten ohne medikamentöse Therapie) gegenüber gestellt. Die behandelte Gruppe zeigte hier einen signifikant geringeren Anstieg als die unbehandelte Kontrollgruppe. Auch Yin et al publizierten, dass durch eine optimale Dosierung und den frühzeitigen Beginn einer BB Therapie, kardiovaskuläre Ereignisse bei Marfanpatienten auch reduziert werden, wenn die Aortenwurzeldilatation bereits weit vorangeschritten ist (147).

Schliesslich wurden auch erste Empfehlungen für eine Therapie im Kindesalter laut: Ammash et al empfahlen auch bei Kindern eine Therapie mit BB in Betracht zu ziehen (63). Einige wenige Studien an pädiatrischen Patienten konnten einen erfolgreichen Einsatz von BB belegen. In einer dieser Studie wurden 77 Kinder unter 12 Jahren mit BB behandelt und nach 3 Jahren einer Kontrollgruppe von 78 unbehandelten Kindern mit MFS gegenüber gestellt. Unter BB Therapie konnte der Wachstum des SV signifikant reduziert werden. Zudem kamen die Autoren zu der Ansicht, dass der Beginn einer BB Medikation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines MFS indiziert ist (151). Einige klinische Zentren empfehlen einen frühzeitigen Medikationsbeginn bei Kindern ab der 95. Perzentile (SV-Grösse), sowie eine adäquate Dosierung (bis zur maximalen klinisch vertretbaren Dosierung) (152). Auch hier limitieren jedoch gegenteilige Studien mit pädiatrischen Patienten diese Ergebnisse (153).

Trotz kontroverser Datenlage sind BB seit vielen Jahren das Medikament erster Wahl. Basierend auf bisherigen Erkenntnissen leitet sich der Nutzen einer BB Therapie vorwiegend von der hämodynamischen Wirksamkeit und hieraus resultierender Reduktion des Drucks auf die Aortenwand ab. Sie senken die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels durch einen negativ

inotropen Effekt und reduzierten die Herzfrequenz. Das Medikament der Wahl vieler Therapeuten ist Atenolol, da es eine lange Halbwertszeit hat und relativ kardioselektiv ist. Zudem zeigt es wenig unerwünschte Nebenwirkungen (35). Empfohlen wird eine Aufdosierung der Medikation bis zum wünschenswerten Effekt. Hierbei sollte auf eine bestimmte, altersabhängige Herzfrequenz geachtet werden(17). Dennoch basiert die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie mit BB lediglich auf den beschriebenen hämodynamischen Wirkungsmechanismen. Angesichts aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse in der Pathogenese des MFS sind befriedigende Untersuchungen hinsichtlich der Wirkung von BB auf die Gewebepathologie des MFS ausstehend. Zudem sind Nebenwirkungen durch BB weit verbreitet und treten gehäuft bei hohen Dosierungen auf (154, 155). Aus diesen Gründen wäre eine alternative effizientere Medikation wünschenswert, die den neusten wissenschaftlichen Erkenntnisse des MFS angepasst ist.

2.2.2 Angiotensin Rezeptor Blocker

2.2.2.1 Wirkungsmechanismus

Das Renin- Angiotensin- Aldosteron- System (RAAS) ist essentiell für die kardiovaskuläre Homöostase. Renin wird in der Niere gebildet und spaltet von dem Plasmaglobulin Angiotensinogen das Peptid Angiotensin I ab, welches wiederum durch ACE (Angiotensin-Konverting- Enzym) gespalten wird, so dass Angiotensin II (ATII) entsteht. Dieses für die Blutdruckregulation essentielle Peptid beeinflusst in vielen Organsystemen zahlreiche physiologische und pathophysiologische Vorgänge.

Je nach Affinität unterscheidet man verschiedene G-Protein-Rezeptoren, die durch Bindung von ATII zum Teil gegensätzliche Effekte bewirken. Bekannte Typen der Angiotensin-II-Rezeptoren (ATR) sind Angiotensin II Typ 1 Rezeptor (AT1R), Angiotensin II Typ 2 Rezeptor (AT2R) und Angiotensin II Typ 4 Rezeptor (AT4R)(156). Hauptsächlich entfaltet ATII jedoch seine Wirkung über Bindung an AT1R und AT2R.

Diese Rezeptoren unterscheiden sich sowohl hinsichtlich ihrer Lokalisation als auch ihrer Funktion: AT2R ist fast ausschließlich in sich entwickelndem fetalen Gewebe zu detektieren und wird im kardiovaskulärem System des Erwachsenen eher gering exprimiert. Die Bedeutung dieses Rezeptors an den durch Angiotensin II vermittelten Effekten ist umstritten. Bisherige Untersuchungen betätigen jedoch, dass die ATII Bindung an AT2R zur Freisetzung von Bradikinin und Nitritoxid führt und dieses eine Vasodilatation nach sich zieht(157). Somit ist AT2R maßgeblich an der Regulation von Hypertension und kardialer Hypertrophie beteiligt(158).

AT1R findet sich ubiquitär besonders im kardiovaskulären Gewebe und ist maßgeblich an der Regulation aller physiologischen und pathophysiologischen Aktivitäten des ATII beteiligt. Im Gegensatz zur ATII vermittelten Wirkung an AT2R kommt es durch Bindung an AT1R zu Vasokonstriktion und daraus resultierender Hypertension. Diese wird durch zusätzliche Aldosteronausschüttung der Nebenniere verstärkt, da so hormonell die Wasser und Natriumrückresorption erhöht wird. Über das RAAS werden Entzündungsreaktionen induziert und somit eine pro-arterogene Reaktion ausgelöst(159). In Geweben wird durch ATII Bindung an AT1R die Anordnung und Bildung von Fibrillin und Elastin stimuliert sowie der Umbau der Matrix induziert. Durch dauerhafte Stimulation von AT1R kann ATII eine zelluläre Hypertrophie bewirken. Es induziert Proliferation und Fibrose und reduziert Apoptose (35). Der AT1R kann jedoch auch durch ATII Autoantikörper oder mechanischem Stress aktiviert werden. Hierdurch kommt es unabhängig von ATII zu einer Konformationsänderung und überschießenden Aktivität des Rezeptors, wodurch eine kardiale Hypertrophie induziert werden kann(160).

Somit stellen sich die durch ATII vermittelten Wirkungen der beiden Rezeptoren gegensätzlich dar, auch wenn die ATII Wirkung via AT2R kontrovers diskutiert wird und weiterer Evaluationen bedarf. Wichtig ist die Erkenntnis, dass die AT2R Stimulation antagonisierende und kontrollierende Effekte auf AT1R Rezeptoren zu haben scheint(157). AT1B binden hochselektiv an AT1R. Die Affinität ist sehr viel höher als zu AT2R, so dass in therapeutischen Dosen praktisch nur die Wirkung der AT1R beeinflusst wird. Sie blockieren somit alle über AT1R vermittelten Wirkungen von ATII. Ein damit einhergehender zusätzlicher Effekt durch Überstimulation von AT2R Signalen ist möglicherweise von Bedeutung.

Auch experimentell konnte diese gegensätzliche Wirkung nachgewiesen werden: durch AT1R Antagonisierung konnte die Entstehung eines abdominellen Aortenaneurysmas verhindert werden, wohingegen durch Antagonisierung von AT2R die Gefäßpathologie zunahm(161).

Im Vergleich zu gesundem Gewebe findet sich in abdominellen Aortenaneurysmen eine besonders hohe Expressivität aller Komponenten des RAAS (mit Ausnahme des AT2R) (162). Dieses hebt die Bedeutung dieses Systems bei Marfanpatienten hervor.

Insbesondere die Wirkung von AT1B auf TGF β vermittelte Signalwege ist Grundlage vieler aktuell noch nicht publizierter Studien und lässt neue Therapieansätze in der Anwendung von AT1B beim MFS erhoffen.

2.2.2.2 AT1B in der Anwendung bei Marfanpatienten

AT1B sind seit Mitte der 90er Jahre im therapeutischen Einsatz. 1995 wurde mit Losartan der erste Vertreter dieser Gruppe für folgende Erkrankungen in Deutschland zugelassen: Herzinsuffizienz, diabetische Nephropathie und zur Prophylaxe von Schlaganfällen bei

Hypertonikern mit linksventrikulärer Hypertrophie. Die Anwendung bei pädiatrischen Patienten ist derzeit jedoch europaweit nicht zugelassen.

Eine Studie, die den Grundstein für ein neues Denken in der Behandlung des MFS legte und Anstoß für weitere große Evaluationen gab, wurde 2006 publiziert: durch Untersuchungen an FBN1 mutierten Mäusen mit MFS konnten Habashi et al zeigen, dass die Ausbildung eines Aortenaneurysmas mit einem gesteigerten TGF β Signal assoziiert ist. Dieses konnte durch TGF β neutralisierende Antikörper aber auch durch AT1B wie Losartan unterdrückt werden. Weiterhin konnte in der mit Losartan behandelten Gruppe eine dem Maus-Wildtyp ähnliche Aortenwandstruktur erzielt werden. Unter BB Medikation konnten keine vergleichbaren Effekte erreicht werden, die Architektur der Aortenwand ähnelte der von mit Placebo behandelten FBN1 erkrankten Mäuse (33). Diese Studie gab den Anschluss für wichtige Folgestudien. Somit wurde nur 3 Jahre später eine ähnlich aufgebaute Studie publiziert. Hier wurde der Zusammenhang zwischen zirkulierendem TGF- β und Aortenwurzel- Diameter bestätigt. Eine signifikante Reduktion des TGF- β ließ sich in dieser Studie sowohl durch AT1B also auch durch BB (sowie durch eine Kombinationsmedikation dieser) erzielen(163).

Im Jahre 2008 wurde eine wichtige retrospektive Studie publiziert: Hier untersuchten Brooke et al 18 Kinder mit einem progredienten MFS und einer dilatierten Aortenwurzel und behandelten sie für 12-47 Monate mit AT1B. Die meisten dieser Patienten erhielten AT1B zusätzlich zu einer zuvor verordneten BB Medikation. Gegenstand der Untersuchung war insbesondere der Diameter des SV jeweils vor und nach einer bestimmten Behandlungsdauer. Es konnte ein statistisch signifikanter Abfall des Aortenwurzelwachstums von 3.45 ± 2.87 mm/Jahr auf 0.46 ± 0.62 mm/ Jahr beobachtet werden. Aber auch auf das Wachstum der sinotubulären Junktion konnte ein positiver Effekt durch AT1B dokumentiert werden (39).

In einer kürzlich publizierten Studie wurden 116 mit AT1B behandelte erwachsene Marfanpatienten einer medikamentös-unbehandelten Kontrollgruppe von 117 Patienten gegenübergestellt(164). Nach 3 Jahren follow-up konnte in der behandelten Gruppe ein signifikant geringerer Anstieg der Aortenwurzel mittels MRT-Untersuchung festgestellt werden (0.77 ± 1.36 vs. 1.35 ± 1.55 mm). Auch das Wachstum des Aortenbogens wurde unter AT1B Einfluss signifikant vermindert. Weiterhin wurde erst kürzlich eine Studie publiziert, in welcher 20 Kinder und junge Erwachsene (bis 21 Jahre) über 33 Monate mit Losartan mediziert wurden. Es konnte eine signifikante Reduktion des Wachstums aller proximalen Aortenabschnitte (ab Aortenklappenebene) durch eine AT1B Medikation herausgestellt werden(165).

Trotz enormer Fortschritte und vielversprechender Studienergebnisse können jedoch einige Marfanpatienten nicht von dieser Medikation profitieren. Unter anderem sind AT1B in der Schwangerschaft kontraindiziert, da die Hemmung des fetalen RAAS zu Niereninsuffizienz, Hypotension, Oligohydramnion und pulmonaler Hypoplasie führen kann(166, 167).

Schwangere Frauen stellen eine besondere Gruppe der Marfanpatienten dar, da aufgrund eines erhöhten Blutvolumens und gesteigerter Herzfrequenz ein grösseres Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen besteht. Das aktuelle Therapieschema dieser Patientengruppe beinhaltet BB Therapie oder eine elektive Operation der Aorta ascendens vor der Empfängnis, um das kardiovaskuläre Risiko zu senken(168). Auch bezüglich des Metabolismus der Medikamente können sich Einschränkungen ergeben: Der AT1B Losartan wird enzymatisch durch CYP2C9 metabolisiert. Es ist theoretisch möglich, dass ein Polymorphismus des CYP2C9 die Wirksamkeit einer Losartantherapie für diese Patienten beeinträchtigt(138).

Weitere Publikationen aktuell noch laufender Studien, welche insbesondere auch pädiatrische Patienten integrieren, lassen auf neue Erkenntnisse in der Anwendung von AT1B bei Marfanpatienten hoffen.

2.2.3 Angiotensin- Konverting- Enzym- Hemmer

Diese Medikamente werden vorwiegend bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten der BB Einnahme bei Marfanpatienten verordnet. Auch diese Medikamentengruppe wirkt am RAAS System, in dem das Angiotensin-Konverting- Enzym gehemmt und die Signalkaskade des RAAS unterbrochen wird. Es kommt zu einem Antagonismus beider Angiotensin Rezeptoren, AT1B und AT2B(169). Auch diese Medikamente reduzieren somit den hämodynamischen Stress auf die Gefäße.

Es liegen einige Publikationen hinsichtlich einer Anwendung bei Marfanpatienten vor. In einer dieser Studie mit einer kleineren Kohorte von 17 Marfanpatienten, konnten Ahimastos et al eine Reduktion im Wachstum von Aortenwurzel und Aorta ascendens unter ACE- Hemmer Therapie verzeichnen. Auch die Steifheit des Aortengewebes konnte reduziert werden. Zudem publizierten die Autoren, dass diese Ergebnisse möglicherweise auch durch Unterdrückung von TGF β erzielt werden konnten. Die Medikation wurde zusätzlich zu einer BB Medikation von erwachsenen Marfanpatienten eingenommen(170).

In Tierexperimenten wurde ein Vergleich zwischen einer AT1B und ACE-Hemmer Therapie unternommen und Mäuse mit MFS untersucht und medikamentös behandelt. Hier war eine AT1B Therapie einer Therapie mit ACE-Hemmer (Enalapril) überlegen und zeigte sowohl präventive als auch modifizierende Effekte auf die Aorta der Mäuse(171). In einer weiteren Studie beschrieben Yetman et al, dass Patienten welche ACE-Hemmer einnahmen eine geringere Zunahme des Aortenwurzel- Diameters vorwiesen, als Patienten unter BB Einfluss(172).

2.2.4 Calcium Kanal Blocker

Diese Medikamentengruppe zeigt einen negativ inotropen und vasodilatierenden Effekt. Calcium-Kanal-Blocker (CCB) werden bei Nichtverträglichkeit von BB oder AT1B eingesetzt,

da sie besser verträglich sind. Eine prospektive randomisierte Studie untersuchte Kinder die entweder CCB oder BB einnahmen. Hier konnte durch beide Medikamentengruppen ein vermindertes Wachstum der Aorta im Vergleich zu einer nicht-medizierten Kontrollgruppe erzielt werden. Somit ist der Einsatz von CCB auch bei pädiatrischen Patienten gerechtfertigt (173). Ein möglicher alternativer Einsatz dieser Medikamentengruppe zur herkömmlichen BB Medikation insbesondere bei pädiatrischen Patienten bedarf jedoch weiterer Evaluationen.

2.2.5 Weitere medikamentöse Ansatzpunkte

Möglicherweise stellt die Homocysteinämie einen Risikofaktor zur Entstehung von Aortendissektionen beim MFS dar, denn kardiovaskuläre Manifestationen und Aortendissektionen bei Marfanpatienten korrelieren mit der Homocysteinkonzentration(174). Ob dieses Ansatzpunkt einer möglichen Therapie sein kann, bedarf es weiterer Studien.

3 Patienten und Methoden

3.1 Ablauf der Marfansprechstunde

Die Marfansprechstunde des UKE findet 2- mal wöchentlich in der kinder-kardiologischen Ambulanz statt. Es werden Patienten mit kardiologischen Erkrankungen aus dem Großraum Hamburg und Norddeutschland in regelmäßigen Abständen untersucht. Der Ablauf der Marfansprechstunde ist klar strukturiert und läuft wie folgt ab:

Anamnese und körperliche Untersuchung

Zu Beginn werden eventuell vorhandene Briefe, Berichte, Untersuchungsunterlagen etc. des überweisenden Arztes zusammengefasst und eine ausführliche Anamnese erhoben. Hierbei wird ein Familienstammbaum erstellt, die Lebensumstände des Kindes genau erfragt und der Anlass der Vorstellung in der Marfansprechstunde eruiert. Bei Kindern, die bereits medikamentös behandelt werden, wird nach der Verträglichkeit und regelmäßiger Einnahme des Medikaments gefragt.

Das Kind wird anhand der diagnostischen Hilfsmittel Ghent Nosology (1996) und Revidierter Ghent Nosology (2010) entsprechend den erforderlichen Kriterien körperlich untersucht und befragt. Befunde anderer Fachärzte, wie z.B.. Augenarzt und Orthopäde werden entsprechend berücksichtigt. Desweiteren können hierdurch auch differentialdiagnostische Krankheitsbilder in Betracht gezogen werden.

Für alle Kinder wird nach Ermittlung von Körpergröße und Körpergewicht mittels unten aufgeführter Formel die Körperoberfläche (KOF) berechnet:

$$\text{KOF} = \text{Wurzel} (\text{Größe[cm]} \times \text{Gewicht [kg]} / 3600) \text{ (175)}$$

Desweiteren wird der Blutdruck bestimmt und ein 12-Kanal- EKG abgeleitet. Anschließend werden die Patienten kardiologisch untersucht.

Kardiologische Untersuchung

Zunächst werden die Kinder mittels Stethoskop auf pathologische Herzgeräusche hin untersucht. Anschließend werden mittels 2- dimensionaler M-Mode echokardiografischer Untersuchung sowie Doppleruntersuchung Aorta und Herzklappen dargestellt und die Größe und Weite entsprechender Parameter genau eruiert und dokumentiert. Diese werden mit, falls bereits vorhandenen Werten, früherer Visiten verglichen. Für diese Untersuchung kommt insbesondere Gerät General Electric Vivid 7 mit 7-,5-, und 3MHz Schallköpfen zum Einsatz. Die Patienten wurden hierbei entweder auf dem Rücken liegend oder in Linksseitenlage untersucht. Hierbei wird enddiastolisch die „leading edge to leading edge“ Messmethode durchgeführt. Wie in Abbildung 10 ersichtlich, werden genau festgelegte Lokalisationen aufgesucht. Die Aortenklappe wird hinsichtlich bikuspidier Beschaffenheit untersucht und eine Insuffizienz ausgeschlossen. Alle Atrioventrikularklappen werden auf Insuffizienz und Prolaps hin untersucht.

Es liegen verschiedene Empfehlungen zur echokardiografischen Bestimmung des Echowertes vor (71, 176). In der Marfansprechstunde des UKE werden alle Messungen zu Beginn der Diastole durchgeführt.

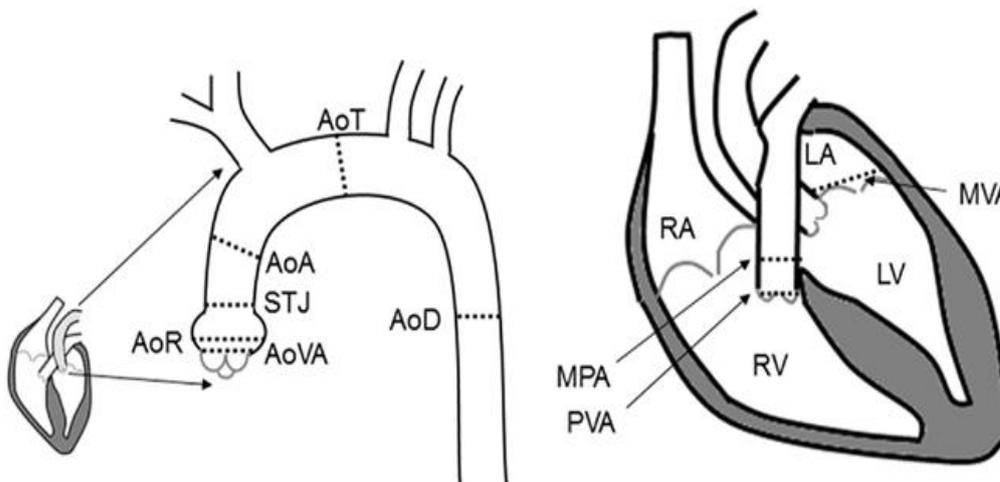


Abbildung 10: Genaue Lokalisation der Messtellen: Aortenklappenannulus (AoVA), Aortenwurzel (AoR), Sinotubuläre Junktion (STJ), Aorta ascendens (AoA), Aortenbogen (AoT) und Aorta ascendens (AoD), Mitralklappenebene (MVA), Pulmonalklappenebene (PVA), Pulmonalarterie(MPA), rechter Ventrikel(RA), linker Ventrikel(LA), rechte Herzkammer (RV) und linke Herzkammer (LV) (177)

Besonderes Augenmerk wird auf die Weite des SV gelegt . Der ermittelte SV Wert wird in Abhängigkeit zur KOF des Patienten in ein nach Roman et al. entwickeltes Nomogramm eingetragen (Abbildung 11).

Zum einen wird hier die Größe des SV im Verhältnis zur KOF in der gesunden Normalbevölkerung ersichtlich. Zum anderen kann das Vorhandensein einer pathologisch dilatierten Aortenwurzel eruiert werden. Fanden bereits echokardiografische Untersuchungen im Voraus statt, lässt sich anhand dieses Nomogramms eine eventuell vorhandene Dynamik erkennen und somit auch die Indikation zur medikamentösen Therapie oder chirurgischen Interventionen stellen.

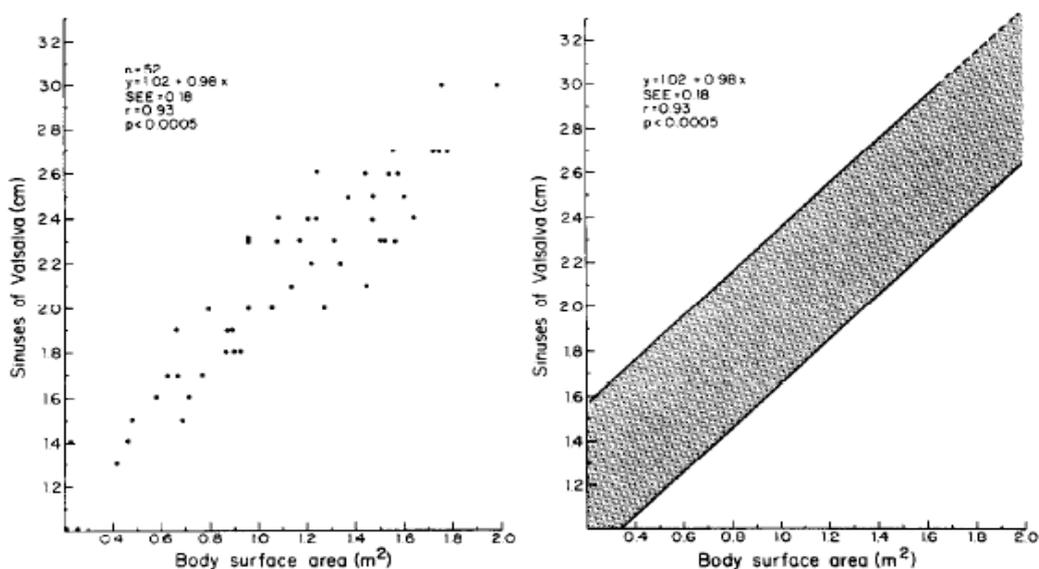


Abbildung 11: Nomogramm des Verhältnisses von KOF zu SV-Diameter nach Roman et al (71)

Genetische Untersuchung

Im Anschluss an die körperliche und echokardiografische Untersuchung findet die Blutentnahme zur genetischen Beurteilung statt. Hierfür muss die Einverständniserklärung eines Elternteils vorliegen. Um den allgemeinen Gesundheitszustand des Kindes zu beurteilen, wird ergänzend ein kleines Blutbild sowie ein Gerinnungsstatus angefordert. Desweiteren werden Parameter wie Homocystein und pro-BNP (pro-Brain-Natriuretic-Peptide) analysiert, da sie beim MFS verändert sein können bzw. eventuell differentialdiagnostisch dienlich sind. Zur Diagnostik des MFS werden die Gene FBN1, TGFB1 und TGFB2 hinsichtlich einer Mutation

untersucht. Die Proben werden an das Institut für Humangenetik der Medizinischen Hochschule Hannover geschickt und dort analysiert.

Weiteres Prozedere

Im Anschluss an die Untersuchungen werden mit den Eltern die vorliegenden Ergebnisse der Untersuchung besprochen. Sie werden gebeten eventuell anfallende notwendige Untersuchungen vornehmen zu lassen und die Befunde an die kinder-kardiologische Ambulanz zu übermitteln. Falls eine Medikation indiziert ist, wird auch dieses mit den Eltern ausführlich besprochen, erläutert und eventuell auftretende Fragen beantwortet.

Weitere konsiliarische Untersuchungen

Zur weiteren Beurteilung und eventuellen Behandlung werden die Patienten gebeten sich (gemäß bekannter MFS typischer Auffälligkeiten und in der Nosologie entsprechend aufgeführter Kriterien) orthopädisch und augenärztlich untersuchen zu lassen.

Magnetresonanztomografie (MRT)

Einige Bereiche der Aorta, die mittels echokardiografischer Untersuchungen nur schwer ersichtlich sind, können mittels MRT beurteilt und vermessen werden. Dies gilt insbesondere für den distalen proximalen Abschnitt der Aorta. Das Vorkommen einer Duraektasie ist manifestes Kriterium eines Marfanpatienten und lässt sich auch bei Kindern feststellen. Daher kann die Diagnostik dieser Erkrankung in einigen Fällen eine frühzeitige Diagnosestellung des MFS ermöglichen. Die Indikation zur MRT Untersuchung wird dennoch strengstens überprüft, da für diese, insbesondere bei jungen Kindern, eine Sedierung unumgänglich ist.

Zur Evaluation der Größen von Dura mater und Diagnostik einer Duraektasie werden die Methode nach Habermann sowie die Berechnungen nach Oosterhof angewandt. Hierbei werden ausschließlich die Wirbelsäulenabschnitte auf Höhe L5 und S1 untersucht.

Marfansprechstunde für Erwachsene

Die Zusammenarbeit mit der Marfansprechstunde für Erwachsene des UKEs ist unabdingbar und ermöglicht oftmals eine frühzeitige Diagnosestellung. Nicht selten werden Kinder, deren Eltern am MFS erkrankt sind, an die kinder-kardiologische Marfansprechstunde verwiesen. Desweiteren können Kinder ab 18 Jahre in der Sprechstunde für Erwachsene weiter behandelt werden.

3.2 Patientenkollektiv und Rahmenbedingungen der Studie

3.2.1 Studiendesign

In diese Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von Januar 2000 bis Juni 2013 die Marfansprechstunde des UKE besuchten, anhand der Ghent Nosologie von 1996 bzw. der revidierten Version von 2010 mit einem MFS diagnostiziert wurden und BB oder AT1B einnahmen. Weiterhin wurden auch Marfanpatienten, welche nicht mediziert wurden in eine Kontrollgruppe integriert. Sollten Patienten im Untersuchungszeitraum auch von niedergelassenen Kinderkardiologen untersucht worden sein, so wurden auch die dort gewonnenen Daten, nach Rücksprache mit den Kollegen, in diese Studie eingeschlossen. Seit Juni 2010 wurden retrospektiv Daten zusammengetragen und ausgewertet. Die Auswertungen wurden im Juni 2013 abgeschlossen. Alle Daten wurden der Datenbank Filemaker Pro 10.0 entnommen.

Ausgeschlossen aus der Datenerhebung wurden Patienten, die in mit dem Auswertungszeitraum der Studie nicht vereinbaren Abständen die Marfansprechstunde aufsuchten. In diesen Fällen lagen nicht genügend Daten zur Evaluation vor. Sollten Patienten aufgrund von Unverträglichkeit oder mangels Compliance nur unregelmäßig Medikamente eingenommen haben, wurden auch diese von dieser Studie ausgeschlossen. Ebenso wurden einige Patienten aufgrund einer Kombinationsmedikation gesondert evaluiert, da diese nicht mit den Integrationsrichtlinien dieser Studie vereinbar waren (siehe gesonderte Evaluation, Sondergruppe 1 und 2). Der Kontrollgruppe wurden Kinder zugeordnet, die genetisch und/oder klinisch mit einem MFS diagnostiziert wurden, jedoch aufgrund einer eher milden Aortenwurzeldilatation bzw. fehlender Dynamik des SV- Wachstums während des gesamten Evaluationsraumes keiner medikamentösen Therapie bedurften. Somit ergab sich, wie in Tabelle 3 ersichtlich, eine Einteilung des Patientenguts in 3 Kohorten mit folgender numerischer Charakteristik :

Einteilung der Patienten auf die Kohorten

Kohorte	Medikation	Anzahl
1	BB	17
2	AT1B	19
3	keine Medikation (Kontrollgruppe)	17

Tabelle 3: Numerische Verteilung der Patienten auf die Kohorten

Bis 2010 wurden die Patienten unserer Marfansprechstunde gemäß aktueller Leitlinien mit BB behandelt. Ab 2010 begannen wir, aufgrund neuester molekulargenetischer Erkenntnisse und Studien, zunehmend AT1B bei der medikamentösen Therapie unserer Patienten einzusetzen. Bis auf eine Ausnahme erhielt keiner der Patienten zuvor eine andere, als die in dieser Studie evaluierten Medikation. Eine Patientin erhielt zusätzlich zu der BB Medikation einen ACE-Hemmer (Enalapril), welchen sie bereits vor Erstkonsultation in der Marfansprechstunde einnahm. Einige Patienten (n=4, siehe Sondergruppe 2) erhielten aufgrund fehlender Effizienz einer BB Medikation im Verlauf AT1B. Eine Umstellung von AT1B auf BB erfolgte bei keinem der Patienten. Weiterhin wurde keiner der Patienten chirurgisch vorbehandelt oder musste innerhalb des Evaluationszeitraumes operiert werden.

Primärer Gegenstand der Studie ist die Zunahme des Aortenwurzel-Diameters innerhalb eines bestimmten Zeitraumes unter AT1B oder BB. Zusätzlich wurden weitere Aortendiameter wie Aorta ascendens, Aortenbogen sowie der Pulmonalarterie bezüglich einer Wachstumsprogredienz unter medikamentösem Einfluss eruiert. Als Ausgangswert (SV_1) wurde jeweils der zuletzt ermittelte Echowert vor Medikamenteninitiation gewählt. Dieser lag hierbei nicht länger als 16 Monate vor Beginn der Medikation zurück. Falls Patienten bereits lange vor dem ersten Besuch der Marfansprechstunde des UKE mediziert wurden, so wurde, wenn möglich der zuletzt eruierte Echowert vor Beginn der Medikation als Ausgangswert gewählt. War dieses nicht möglich (z.B. aufgrund ineffizienter Dokumentation, fehlender Daten), so ist der erste im UKE gemessene Echowert als Ausgangswert eingegangen. Der Endwert (SV_2) entspricht dem ersten Echowert nach der Behandlungsdauer (siehe Abbildung 12).

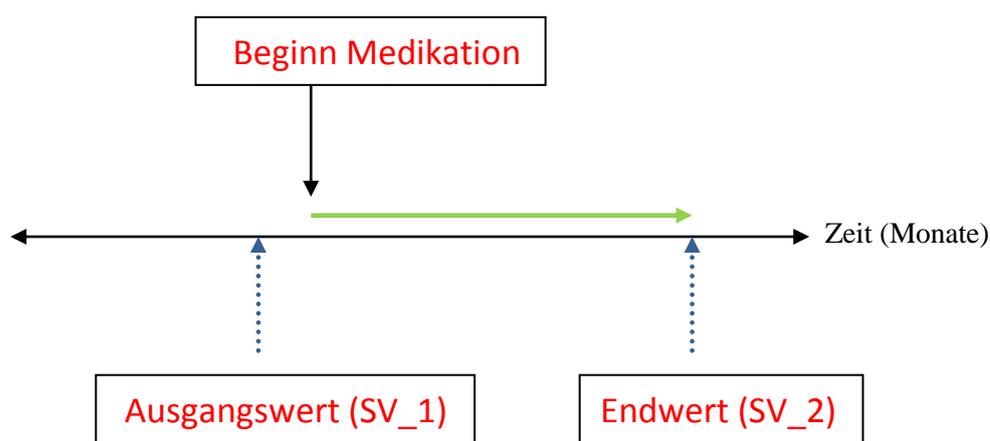


Abbildung 12: Grafische Darstellung über Datenerhebung

Die medikamentöse Einstellung der Patienten mit AT1B erfolgte mit einer Einstellungs-dosis von 0,6 mg/kg Körpergewicht/Tag. Angestrebt wurde, bei guter Verträglichkeit, eine Zieldosis

von 1,4 mg/kg Körpergewicht/Tag nach ca. 4 Wochen. Bei Unverträglichkeit bzw. Beschwerden wurde die Medikation entsprechend reduziert, sowie bei ungenügender Effizienz entsprechend erhöht. Im Falle einer BB Medikation (Metoprolol) wurde initial mit einer Startdosis von 1 mg/kg Körpergewicht/Tag begonnen und im Verlauf auf eine Zieldosis von bis zu 2 mg/kg Körpergewicht/ Tag angepasst.

Im Allgemeinen wurde die Dosierung des jeweiligen BB innerhalb des Evaluationszeitraumes nach gängigen Empfehlungen entsprechend angepasst. Insgesamt bekamen 10 Kinder (59%) Metoprolol und je 1 Patient (5,8%) Propranolol und Bisoprolol. Fünf weitere Kinder (29,4%) nahmen Atenolol ein, eines von ihnen wurde im Verlauf auf Metoprolol umgestellt. Die Patienten unter AT1B erhielten alle Valsartan. Unter AT1B traten bei den in diese Studie integrierten Patienten keine Nebenwirkungen auf. Einige Patienten (n=3) gaben unter BB Nebenwirkungen (v.a. Schwindel, Müdigkeit) an. Diese blieben jedoch temporär und waren nach Optimierung der Dosierung rückläufig.

3.2.2 Gesonderte Evaluationen: Sondergruppe 1 und 2

Da eine Interaktion zwischen den beiden Medikamentengruppen und somit ein Einfluss auf die Studienergebnisse (zur Beurteilung der jeweiligen Monotherapie und eines möglichen Wirkungsvorteils einer bestimmten Medikamentengruppe) nicht ausgeschlossen werden kann, erfolgte eine gesonderte Auswertung bestimmter Patienten. Die gesondert evaluierten Patienten erhielten entweder im Verlauf zusätzlich zur BB Medikation einen AT1B (Sondergruppe 1) oder wurden von einer BB Medikation auf AT1B umgestellt (Sondergruppe 2). Jeder dieser Patienten ist für die Dauer der Monotherapie mit BB in oben aufgeführter Kohorte 1 integriert. Ab dem Zeitpunkt der medikamentösen Therapie mit AT1B (entweder als Kombitherapie oder nach der Umstellung von BB) sind die Daten in Sondergruppe 1 bzw. 2 integriert und gesondert evaluiert worden.

Wie in Abbildung 13 ersichtlich, erhielten einige Patienten (n=4) zunächst BB und wurden im weiteren Verlauf auf AT1B umgestellt. Ab dem Zeitpunkt der Medikamentenumstellung wurden diese Patienten in Sondergruppe 2 eingeschlossen und ausgewertet. Weitere 5 Patienten erhielten im Verlauf zusätzlich zu ihrer bereits bestehenden BB Medikation AT1B und wurden für die Auswertung des Einflusses dieser Kombinationsmedikation auf das SV- Wachstum in Sondergruppe 1 evaluiert. Bei einigen der Patienten aus Sondergruppe 1 (n= 3) war aufgrund einer besonders ausgeprägten Aortenwurzel Dilatation und mangels Effizienz einer medikamentösen Therapie, nach Ende der Studienevaluation ein operativer Eingriff indiziert.

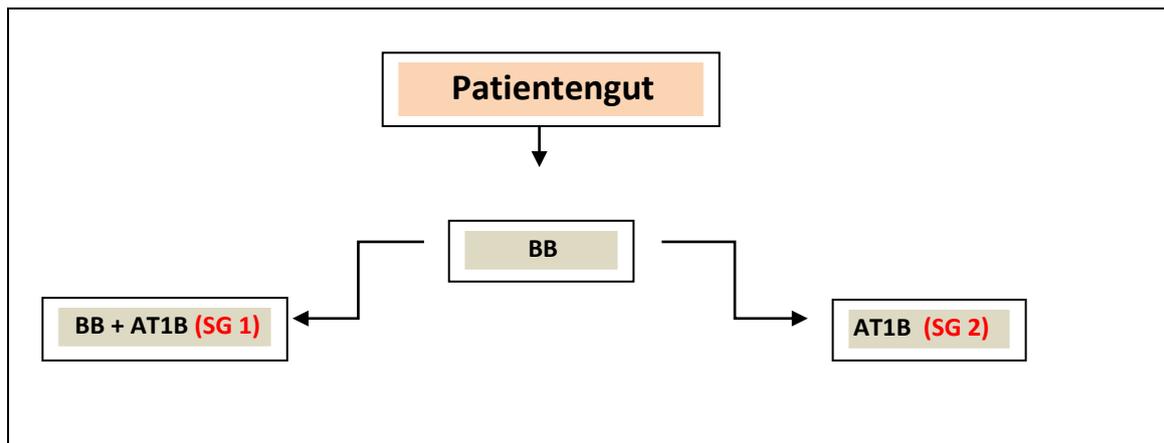


Abbildung 13: Darstellung über den Verlauf der medikamentösen Therapie der gesondert evaluierten Patienten in Sondergruppe 1 (SG1) und Sondergruppe 2 (SG2).

3.2.3 Epidemiologische Daten

Bis Juni 2013 konnten 90 Patienten der Marfansprechstunde des UKE klinisch und/oder genetisch mit dem MFS diagnostiziert werden. Von diesen Patienten wurden im Verlauf 52 medikamentös therapiert. Insgesamt erhielten 24 der 52 medikamentös therapierten Patienten BB, wobei 6 von ihnen im weiteren Verlauf auf AT1B umgestellt wurden. Von diesen 6 Patienten konnten 4 Patienten zunächst für den Zeitraum der BB Medikation in Kohorte 1 und später in der SG 2 ausgewertet werden. Weitere 27 Kinder erhielten initial AT1B. Wie bereits erwähnt, nahm eine Patientin bereits vor Erstkonsultation der Marfansprechstunde einen ACE-Hemmer ein. Aus bereits erwähnten (und im Diskussionsteil näher erläuterten) Gründen, konnten jedoch nicht alle 52 medizierten Patienten in diese Studie integriert werden. Es ergab sich ein Patientenkollektiv von 53 Kindern, von denen 36 eine Medikation erhielten und weitere 17 einer nicht-medizierten Kontrollgruppe zugeordnet werden konnten.

Von diesen 53 Patienten sind 23 weiblichen und 30 männlichen Geschlechts. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug zum Zeitpunkt des Ausgangswertes $7,89 \pm 5,61$ [1,2; 17,4] Jahre in Kohorte 1 und $9,12 \pm 4,67$ [1,7; 17,0] Jahre in Kohorte 2. In der Kontrollgruppe betrug das mittlere Lebensalter zu diesem Zeitpunkt $8,48 \pm 5,04$ [1,2; 15,7] Jahre. Somit ergab sich ein mittleres Lebensalter zum Evaluationsbeginn in allen Kohorten von $8,52 \pm 5,03$ [1,2; 17,4] Jahren.

In Kohorte 1 erhielten die Kinder BB über einen mittleren Evaluationszeitraum von $8,73 \pm 3,71$ [3,4; 15,7] Monaten. Die Patienten der Kohorte 2 erhielten eine AT1B Medikation über $8,93 \pm 3,28$ [3,4; 15,1] Monate und in der Kontrollgruppe über $8,69 \pm 3,95$ [2,3; 14,5] Monate. Somit betrug die mittlere Behandlungszeit aller Kohorten $8,79 \pm 3,58$ [2,3; 15,7] Monate.

Epidemiologische und klinische Angaben des Patientenguts

	BB	AT1B	KG
no	17	19	17
Alter zum Beginn der Evaluation (yr)			
mittel	7,89	9,12	8,48
[Min; Max]	[1,2; 17,4]	[1,7; 17,0]	[1,2; 15,7]
sex			
männlich- no (%)	7 (23)	12 (40)	11 (37)
weiblich -no (%)	10 (44)	7 (30)	6 (26)
klinische Manifestation nach GC/ RGC			
pos - no(%)	15 (36)	17 (41)	10(23)
neg - no(%)	2 (18)	2 (18)	7(64)
FBN1/ TGFβ Mutation			
pos – no (%)	11 (28)	16 (41)	12 (31)
neg– no (%)	5 (56)	2 (22)	2 (22)
unbekannt/ nicht untersucht no (%)	1 (20)	1 (20)	3(60)
Gewicht in kg			
mittel	32,9	35,3	32,29
[Min; Max]	[8,2; 82,5]	[11,5; 82,9]	[8,4; 63,4]
Grösse in cm			
mittel	135,6	142,8	135,44
[Min; Max]	[75,0; 197,0]	[84,5; 194,0]	[74,0; 178,6]

Tabelle 4: Darstellung der epidemiologischen und klinischen Gesichtspunkte des Patientenguts in den Kohorten 1 (BB), 2 (AT1B) und KG (Kontrollgruppe).

Abkürzungen: no (Anzahl), Alter in yr (Jahre), Geschlecht (sex), Min (Minimum), Max (Maximum), mittel (Mittelwerte)

Insgesamt wurde bei 5 der genetisch untersuchten Patienten eine TGFβ Mutation diagnostiziert, davon 3 Patienten (60%) in Kohorte 1, 1 Patient (20%) in Kohorte 2 und 1 weiterer Patient (20%) in der Kontrollgruppe. Eine Patientin unter BB Medikation konnte weder klinisch noch genetisch positiv diagnostiziert werden. Differentialdiagnostisch ist bei dieser Patientin an ein Loeyz- Dietz- Syndrom zu denken. Ein klinischer Ausschluss des MFS war zum Zeitpunkt der

Datenerhebung noch nicht möglich. Diese Patientin hospitiert regelmäßig die Marfansprechstunde des UKE und erhält aufgrund eines progredienten SV- Wachstums eine Medikation mit BB, daher erfolgte die Integration dieser Patientin in diese Studie.

Eine Darstellung der epidemiologischen Größen der gesondert evaluierten Patientendaten erfolgt im Ergebnisteil.

3.2.4 Ethische Aspekte

Die Durchführung dieser Studie wurde seitens der Ethikkommission genehmigt.

3.3 Auswertung und statistische Analyse

Die Erhebung und Archivierung der Daten wurde mit der Datenbank Filemaker Pro 10.0 durchgeführt. Für die statistische Analyse und die Erstellung von Grafiken und Diagramme wurden die Programme Microsoft Excel 2007 und IBM Statistics SPSS 20.0 genutzt.

In den meisten Fällen sind die Mittelwerte der Aortendiameter \pm die entsprechende Standardabweichung angegeben. Die jeweiligen Minima bzw. Maxima sind in eckigen Klammern angefügt ([Min; Max]).

Quantitative Daten sind in absoluten Zahlen angegeben. Zum Teil sind Prozentangaben in runden Klammern angegeben.

Desweiteren wurden die Ergebnisse mittels UNIANOVA bzw. 2-zeitigem T-Test bewertet und auf Signifikanz überprüft. Hierbei wurde ein p-Wert von $p \leq 0,05$ als signifikant gewertet. Diese Werte sind entsprechend benannt und wurden, wie auch alle anderen Werte mittels IBM Statistics SPSS 20.0 berechnet. Alle angegebenen echokardiografisch ermittelten Größen der Aortenparameter sind als absolute Werte in mm angegeben, alle zeitlichen Größen, wenn nicht anders angegeben, in Monate.

Für die Auswertung und Beurteilung des SV erfolgte zudem eine Standardisierung der Werte mittels Z- Transformation. Die je nach Literatur berechenbaren Z- Scores geben an um wieviele Standardabweichungen ein Wert vom Mittelwert abweicht. Der Z-Score für die Aortenwurzel errechnet sich daher mit Hilfe der Mittelwerte einer „normalen“ gesunden Population. Hierfür stehen je nach Literatur unterschiedliche Berechnungsformeln zur Verfügung und berücksichtigen sowohl Alter, Körperoberfläche und Geschlecht. Für die Berechnung der in dieser Studie ermittelten Z- Scores wurde eine speziell für pädiatrische Patienten erstellte Formel angewandt(176).

4 Ergebnisse

4.1 Medikamentöser Einfluss auf den Sinus Valsalvae

Wie in Tabelle 5 ersichtlich zeigt sich in Kohorte 1 unter BB Medikation der größte und in der Kontrollgruppe der geringste Aortenwurzel- Diameter zu Beginn der Evaluation (SV_1). Dieses spiegelt sich auch in den Z-Scores des SV (ZSV) wider und zeigt somit auch Abweichungen von der kompatiblen, jedoch nicht erkrankten Population.

Grössenangaben der SV- Diameter (SV) und Z-Score (ZSV) in den Kohorten

K	SV_1	SV_2	Δ_{SV}	ZSV_1	ZSV_2	Δ_{ZSV}
1	28,24±6,68 [15;43]	29,65±6,15 [16;43]	1,41±1,77 [-1;6]	2,36±1,89 [-0,78;5,93]	2,52±2,01 [-0,48;6,38]	0,17±0,89 [-2,23;2,15]
2	27,89±7,09 [17;46]	27,95±7,04 [18;45]	0,05±1,27 [-2;3]	1,57±1,24 [0,01;5,86]	1,19±1,2 [-0,92;5,01]	-0,39±0,48 [-1,31;0,48]
3	23,18±4,42 [17;35]	24,06±4,52 [18;36]	0,88±1,62 [-3;3]	0,29±1,16 [-1,46; 2,21]	0,26±1,28 [-2,61;2,47]	-0,03±0,75 [-1,69;0,95]

Tabelle 5: Ausgangswert (SV_1 bzw. ZSV_1) zu Beginn der Behandlung, Endwert (SV_2 bzw. ZSV_2) sowie Grössenzuwachs des SV (Δ_{SV} bzw. Δ_{ZSV}) in den jeweiligen Kohorten (K) 1(BB), 2 (AT1B), 3 (Kontrollgruppe) nach der Behandlungsdauer. Angegeben sind jeweils die Mittelwerte \pm Standardabweichungen sowie [Min;Max] in mm.

Die Patienten unter AT1B Medikation zeigten nach durchschnittlich 9 Monaten Behandlungsdauer mit 0,05±1,27[-2;3]mm den geringsten Grössenzuwachs des SV-Diameters (Δ_{SV}). Der größte Δ_{SV} mit 1,41±1,77[-1;6] mm ist unter BB Medikation zu verzeichnen. Diese Ergebnisse sind mit den Werten der Normverteilung kompartibel (Δ_{ZSV}) und lassen sich in folgendem Balkendiagramm (Diagramm 1) darstellen:

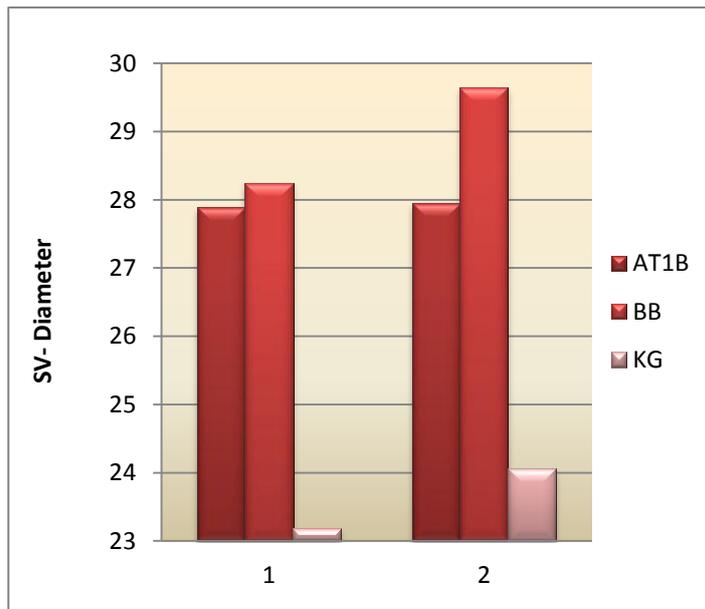


Diagramm 1: Anstieg des SV unter AT1B-, BB- Therapie und in der Kontrollgruppe (KG) über eine mittlere Behandlungsdauer von 9 Monaten. Mittelwerte des SV- Diameters sind als absolute Werte jeweils vor Medikamenteninitiation (1) und nach der Behandlungsdauer (2) in mm dargestellt.

Mittels UNIANOVA konnten die Mittelwerte des SV- Anstiegs (Δ_{SV}) in den Kohorten hinsichtlich statistisch signifikanter Unterschiede verglichen werden. Die Ergebnisse sind in unten dargestellter Tabelle 6 aufgeführt. Bezüglich des Mittelwertvergleichs unter den Gruppen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied von $p < 0,05$ zwischen Kohorte 1 (BB) und Kohorte 2 (AT1B). Zwischen Kontrollgruppe und Kohorte 1 bzw. 2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Statistische Signifikanz der Δ_{SV} -Werte

Kohorte	Kohorte	Mittlerer Unterschied	Signifikanz (p-Wert)	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
1	2	1,359	,012	0,317	2,402
	3	0,529	,326	-0,542	1,600
2	1	-1,359	,012	-2,402	-0,317
	3	-0,830	,116	-1,872	0,213
3	1	-0,529	,326	-1,600	0,542
	2	0,830	,116	-0,213	1,872

Tabelle 6 : Statistische Signifikanz des SV- Anstiegs (Δ_{SV}) in den Kohorten nach durchschnittlich 9 Monaten Behandlungsdauer

Kompatible Ergebnisse ließen sich auch bei der statistischen Beurteilung der Z-Scores ermitteln. Wie in Tabelle 7 ersichtlich, lässt sich ein signifikanter Unterschied von $p < 0,05$ zwischen Kohorte 1 und Kohorte 2 ermitteln, jedoch nicht zwischen Kontrollgruppe und Kohorte 1 bzw. Kohorte 2.

Statistische Signifikanz der Δ ZSV Werte

Kohorte	Kohorte	Mittlerer Unterschied	Signifikanz (p-Wert)	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
1	2	0,551	0,026	0,068	1,034
	3	0,199	0,423	-0,297	0,695
2	1	-0,551	0,026	-1,034	-0,068
	3	-0,352	0,150	-0,834	0,131
3	1	-0,199	0,423	-0,695	0,297
	2	0,352	0,150	-0,131	0,834

Tabelle 7 : Statistische Signifikanz der Δ _ZSV-Werte in den Kohorten nach 9 Monaten Behandlungsdauer

Statistisch betrachtet ergaben sich bezüglich Geschlecht, Gewicht, Größe und Alter zum Therapiebeginn keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p > 0,05$).

4.2 Medikamentöser Einfluss auf AoA, AoB und PA

4.2.1 Aorta ascendens (AoA)

Aufgrund fehlender Echowerte ergab sich für diese Auswertung eine andere numerische Zuordnung: in Kohorte 1 konnten die Daten von 14 Patienten, in Kohorte 2 sowie in der Kontrollgruppe von 16 Patienten ausgewertet werden.

Der geringste AoA- Diameter vor Therapiebeginn (AoA_1) ist in der Kontrollgruppe, der größte Diameter in der Kohorte 2 zu verzeichnen.

In Tabelle 8 sind alle Mittelwerte der AoA unter der jeweiligen Medikation in den Kohorten aufgeführt:

Größenangaben der AoA- Diameter in den Kohorten

K	AoA_1	AoA_2	Δ _AoA
1	19,21±4,34 [10;28]	20,0±3,01 [13;23]	0,78±2,61 [-6;4]
2	19,25±6,35 [13;39]	19,43±4,79 [13;30]	0,19±2,88 [-9;4]
3	17,56±3,42 [12;24]	18,31±3,48 [12;24]	0,75±1,61 [-3;4]

Tabelle 8 : Ausgangswert (AoA_1) zu Beginn der Behandlung, Endwert (AoA_2) sowie Grössenzunahme der AoA (Δ _AoA) in den jeweiligen Kohorten (K) 1(BB), 2 (AT1B), 3 (Kontrollgruppe) nach der Behandlungsdauer. Angegeben sind jeweils die Mittelwerte \pm Standardabweichungen sowie [Min;Max] in mm.

Der maximale Anstieg der Aorta ascendens lässt sich in Kohorte 1 unter BB verzeichnen, der geringste unter AT1B in Kohorte 2. Im statistischen Vergleich liessen sich keine signifikanten Unterschiede der Grössenzunahme der AoA (Δ _AoA) unter den Gruppen ($p > 0,05$) eruieren.

Diese Ergebnisse sind in folgendem Diagramm (Diagramm 2) dargestellt:

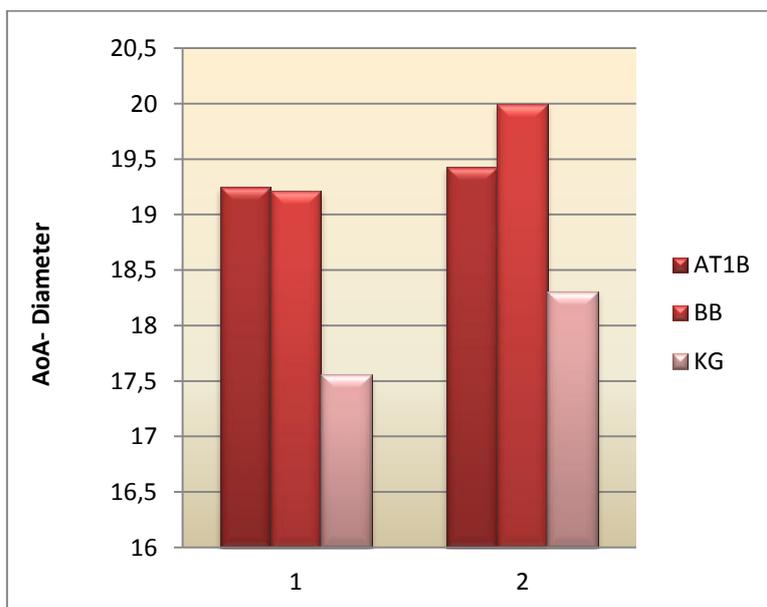


Diagramm 2: Anstieg des AoA-Diameters unter AT1B-, BB- Therapie und in der Kontrollgruppe (KG) über eine mittlere Behandlungsdauer von 9 Monaten. Mittelwerte des AoA-Diameters sind als absolute Werte jeweils vor Medikamenteninitiation (1) und nach der Behandlungsdauer (2) in mm dargestellt.

4.2.2 Aortenbogen (AoB)

Aufgrund fehlender Echowerte ergab sich auch für die Auswertung dieses Aortenabschnittes eine andere numerische Zuordnung: in Kohorte 1 konnten die Daten von 14 Patienten und in Kohorte 2 sowie in der Kontrollgruppe von 15 Patienten ausgewertet werden. Wie in Tabelle 9

ersichtlich, zeigt sich zu Beginn der Evaluation der größte durchmessende Aortenbogen in der Kontrollgruppe, der geringste in Kohorte 2. Der stärkste Anstieg nach 9 Monaten Behandlungsdauer ist unter BB Medikation und der geringste in der Kontrollgruppe evaluierbar. Bezüglich der unterschiedlichen Grössenzunahme des Aortenbogens durch eine medikamentöse Behandlung lässt sich unter den Kohorten keine statistische Signifikanz ermitteln ($p > 0,05$).

Größenangaben der AoB- Diameter in den Kohorten

K	AoB_1	AoB_2	Δ _AoB
1	15,36±4,58[8;24]	16,86±3,9 [9;22]	1,50±2,07[-2;6]
2	15,33±4,13[12;25]	16,40±5,17 [11;32]	1,13±2,9 [-2;7]
3	14,73±3,63[8;19]	15,07±3,17 [10;20]	0,33±1,18 [-1;2]

Tabelle 9 : Ausgangswert (AoB_1) zu Beginn der Behandlung, Endwert (AoB_2) sowie Grössenzunahme des AoB (Δ _AoB) in den jeweiligen Kohorten (K) 1(BB), 2 (AT1B), 3 (Kontrollgruppe) nach der Behandlungsdauer. Angegeben sind jeweils die Mittelwerte ±Standardabweichungen sowie [Min;Max] in mm.

Der Grössenzuwachs des AoB- Diameters (Δ _AoB) unter der jeweiligen Medikation lässt sich in folgendem Balkendiagramm (Diagramm 3) darstellen:

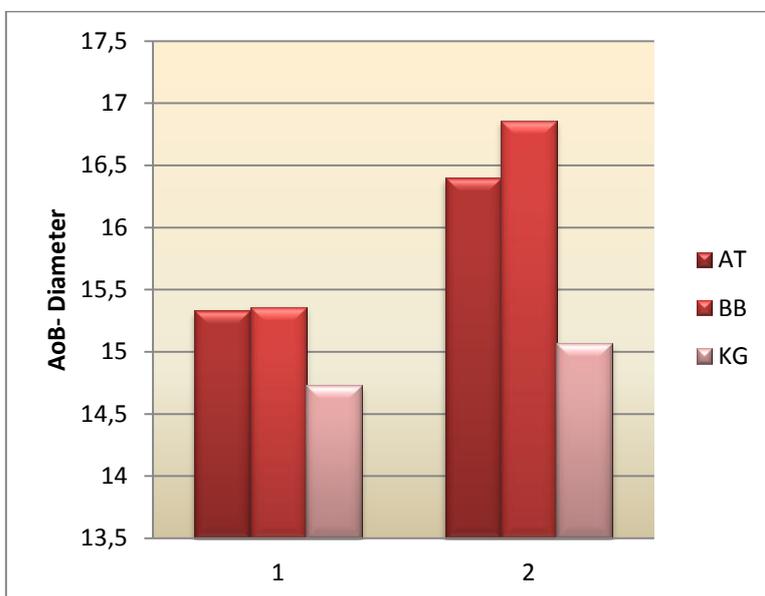


Diagramm 3: Anstieg des AoB-Diameters unter AT1B-, BB- Therapie und in der Kontrollgruppe (KG) über eine mittlere Behandlungsdauer von 9 Monaten. Mittelwerte des AoB-Diameters sind als absolute Werte jeweils vor Medikamenteninitiation (1) und nach der Behandlungsdauer (2) in mm dargestellt.

4.2.3 Pulmonalarterienwurzel (PA)

Aufgrund fehlender Echowerte ergab sich auch für die Auswertung der PA eine andere numerische Zuordnung: in Kohorte 1 konnten die Daten von 11 Patienten, in Kohorte 2 von 15 Patienten und in der Kontrollgruppe von 16 Patienten ausgewertet werden.

Größenangaben der PA- Diameter in den Kohorten

K	PA_1	PA_2	Δ_{PA}
1	20,75±6,36 [12;30]	22,55±4,89 [15;31]	1,46±3,36[-4;6]
2	19,73±4,59 [15;30]	19,73±4,23[15;30]	0±1,73 [-4;3]
3	18,56±3,58 [13;25]	19,13±3,76 [12;26]	0,63±2,45 [-3;7]

Tabelle 10 : Ausgangswert (PA_1) zu Beginn der Behandlung, Endwert (PA_2) sowie Grössenzuwachs der PA (Δ_{PA}) in den jeweiligen Kohorten (K) 1(BB), 2 (AT1B), 3 (Kontrollgruppe) nach der Behandlungsdauer. Angegeben sind jeweils die Mittelwerte ± Standardabweichungen sowie [Min;Max] in mm.

Wie in Tabelle 10 ersichtlich, zeigt sich zu Beginn der Evaluation der grösste Durchmesser der PA in Kohorte 1 und der kleinste in der Kontrollgruppe. Der unterschiedliche Anstieg der Pulmonalarterienwurzel in den Kohorten lässt sich in folgendem Diagramm darstellen:

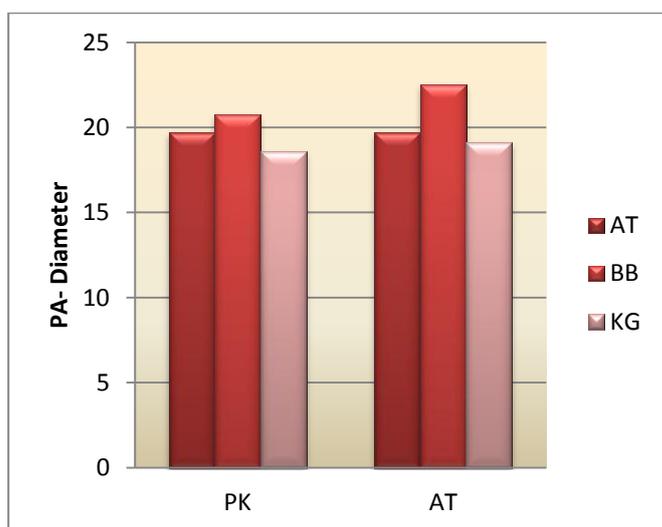


Diagramm 4: Anstieg des PA-Diameters unter AT1B (AT)- ,BB- Therapie und in der Kontrollgruppe (KG) über eine mittlere Behandlungsdauer von 9 Monaten. Mittelwerte des PA-Diameters sind als absolute Werte jeweils vor Medikamenteninitiation (1) und nach der Behandlungsdauer (2) in mm dargestellt.

Der grösste Grössenzuwachs der PA (Δ_{PA}) ist unter BB Medikation und die geringste in der Kohorte unter AT1B evaluierbar. Bezüglich des unterschiedlichen Wachstums der PA in den Kohorten lässt sich keine statistische Signifikanz ermitteln ($p > 0,05$). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Patienten unter BB Medikation den größten Grössenzuwachs von SV-, AoA-, AoB- und PA- Diameter zu verzeichnen haben. Weiterhin lässt sich durch AT1B Medikation das Wachstum von SV, AoA sowie PA am stärksten limitieren, jedoch nicht in allen Fällen mit statistisch signifikantem Unterschied.

4.3 Gesonderte Evaluation

4.3.1 Sondergruppe 1: Kombinationsmedikation BB und AT1B

Im Folgenden sollen die Echowerte der 5 Patienten, die aufgrund eines besonders progredienten Wachstums des SV und ungenügender Effizienz einer Monotherapie mit BB zeitgleich AT1B und BB erhielten, gesondert ausgewertet und die Ergebnisse grafisch dargestellt werden. Auch in diesem Patientenkollektiv ist das Wachstum des SV unter der jeweiligen Medikation primärer Gegenstand der Auswertung. Unter den 5 Patienten sind 3 weiblichen und 2 männlichen Geschlechts. Das mittlere Lebensalter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit BB betrug $4,3 \pm 3,3$ [1,8; 9,9] Jahre. Die Initiation von AT1B Medikation erfolgte im Verlauf bei einem mittleren Lebensalter von $11,71 \pm 4,5$ [6,7; 18,3] Jahren. Weitere epidemiologische und klinische Angaben sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Epidemiologische und klinisch relevante Angaben der Patienten in Sondergruppe 1

Pat_ID	sex	Medikation	Alter1	BD	Δ_{SV}	Z_1	Z_2	Δ_{ZSV}
1	w	BB	9,9	101,3	0	2,7	0,7	-2
		BB+AT	18,3	32,5	2	0,7	1,24	0,54
2	m	BB	1,8	58,2	4	5,25	3,47	-1,78
		BB+AT	6,7	6,5	3	3,47	4,04	0,57
3	m	BB	2,7	90,2	4	3,57	0,27	-3,3
		BB+AT	10,2	8,8	1	0,27	3,09	2,82
4	w	BB	4,7	113,8	9	2,60	1,47	-1,13
		BB+AT	14,2	5,0	0	1,47	1,37	-0,1
5	w	BB	2,4	80,6	8	5,93	5,29	-0,64
		BB+AT	9,1	8,0	0	5,29	5,16	-0,13

Tabelle 11: Patienten (Pat_ID) unter BB und zusätzlicher AT1B Medikation (BB+AT) mit Alter zu Beginn der BB bzw. BB+AT1B Medikation (Alter1, in Jahre), Behandlungsdauer (BD) in Monate und Anstieg des SV (Δ_{SV} in mm). Z-Score zu Beginn der jeweiligen Medikation (Z_1) und nach der Behandlungsdauer (Z_2) mit entsprechendem Anstieg (Δ_{ZSV}).

Der durchschnittliche Grössenzuwachs des SV- Diameters unter BB Medikation betrug $5,0 \pm 3,6 [0; 9]$ mm. Dieser blieb unter zusätzlicher AT1B Medikation mit $1,2 \pm 1,3 [0; 3]$ mm deutlich geringer. Der mittlere Z-Score zu Beginn der BB Medikation betrug $3,97 \pm 1,56 [2,6; 5,93]$ und zu Beginn der zusätzlichen AT1B Medikation $2,24 \pm 2,1 [0,27; 5,29]$. Unter BB Medikation ist ein Abfall des Z-Scores (Δ_ZSV) nach der Behandlungszeit von $-1,77 \pm 1,01 [-3,3; -0,64]$ zu verzeichnen, wohingegen unter zusätzlicher AT1B Medikation eine Zunahme des Δ_ZSV von $0,74 \pm 1,21 [-0,13; 2,82]$ erzielt wurde. Im weiteren Verlauf mussten 3 Patienten trotz Kombinationsmedikation chirurgisch behandelt werden (ID 2, 3, 5). Die Daten dieser Patienten wurden nur bis zum Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs ausgewertet. Wie in der Tabelle 11 ersichtlich ist die Behandlungszeit mit BB deutlich länger als die unter der Kombinationsmedikation. Diese lag unter alleiniger BB Medikation bei $88,82 \pm 18,9 [58,2; 113,8]$ Monaten und unter zusätzlicher AT1B Medikation bei $12,16 \pm 10,25 [5; 32,5]$ Monaten. Daher wurde in dieser gesonderten Evaluation auf die Überprüfung eines statistisch signifikanten Unterschiedes des SV Anstieges unter der jeweiligen Medikation verzichtet. Zudem ist die Gruppengröße mit insgesamt $n = 5$ Patienten zu klein um einen signifikanten Unterschied zu beurteilen. Auch im Diagramm 5 zeichnet sich der oben aufgeführte präventive Vorteil einer Kombimedikation von BB und AT1B gegenüber einer Monotherapie mit BB ab. Es ist sowohl der Anstieg unter BB Medikation als auch nach zusätzlicher Initiation von AT1B dargestellt. Für eine aussagekräftigere Beurteilung der Darstellung ist jedoch eine längere Behandlungsdauer sowie ein grösseres Patientenkollektiv unabdingbar.

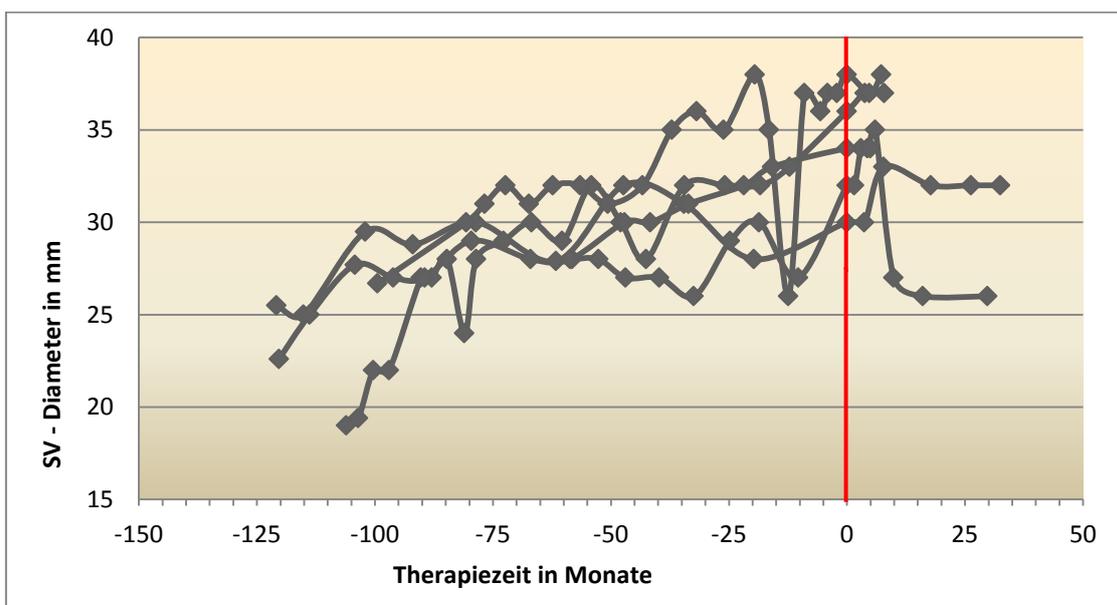


Diagramm 5: Anstieg des SV- Diameter bei allen 5 Patienten der SG 1 während der Behandlung unter BB (links der roten Linie) sowie nach zusätzlicher AT1B Gabe (rechts der roten Linie). Der Beginn der zusätzlichen AT1B Gabe ist durch die vertikale rote Linie dargestellt.

4.3.2 Sondergruppe 2: Umstellung der Medikation von BB auf AT1B

Einige Patienten erhielten zu Beginn BB und wurden im weiteren Verlauf auf AT1B als alleinige Medikation umgestellt.

Unter den 4 Kindern dieser Gruppe sind 2 weiblichen und 2 männlichen Geschlechts. Das mittlere Lebensalter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit BB betrug $7,91 \pm 2,95$ [4,1; 10,3] Jahre. Die Umstellung auf AT1B Medikation erfolgte bei einem mittleren Lebensalter von $12,08 \pm 4,9$ [4,7; 14,6] Jahren. Wie in unten aufgeführter Tabelle ersichtlich, ist die Behandlungsdauer (BD) mit BB deutlich länger als die unter AT1B Medikation, da die Initiation der AT1B Gabe mit der Bekanntgabe aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse assoziiert war. Diese lag unter BB Medikation bei $50,02 \pm 32,7$ [7,2; 98,4] Monaten und unter AT1B Medikation bei $26,38 \pm 13,73$ [2,7; 36,2] Monaten.

Somit wurde auch in dieser gesonderten Evaluation des SV Wertes mangels vergleichbarer Daten auf eine statistische Analyse verzichtet. Zudem ist auch diese Gruppengröße zu klein, um einen signifikanten Unterschied zu beurteilen.

Epidemiologische und klinisch relevante Angaben der Patienten in Sondergruppe 2

Pat. ID	sex	Medikation	Alter1	BD	Δ_{SV}	ZSV_1	ZSV_2	Δ_{ZSV}
6	w	BB	10,3	40	3	-0,78	-0,24	0,54
		AT1B	13,7	34,1	1	-0,24	-4,21	-3,97
7	m	BB	7,1	98,4	9	2,59	2,24	-0,35
		AT1B	15,4	32,5	2	2,24	2,59	0,35
8	m	BB	10,1	54,5	4	1,82	1,66	-0,16
		AT1B	14,6	36,2	2	1,66	1,44	-0,22
9	w	BB	4,1	7,2	2	0,8	1,44	0,64
		AT1B	4,7	2,7	0	1,44	1,24	-0,2

Tabelle 11: Patienten (Pat_ID) unter BB und AT1B Medikation, Geschlecht (sex), Alter zu Beginn der BB bzw. AT1B Medikation (Alter1, in Jahre), Behandlungsdauer (BD, in Monate) und Anstieg des SV (Δ_{SV} in mm). Z-Score zu Beginn der jeweiligen Medikation (Z_1) und nach der Behandlungsdauer (Z_2) mit entsprechendem Anstieg (Δ_{ZSV}).

Der mittlere Z-Score zu Beginn der BB Medikation betrug $1,1 \pm 1,46$ [-0,78; 2,59] und zu Beginn der AT1B Medikation $1,28 \pm 1,06$ [-0,24; 2,2]. Unter BB Medikation betrug der Anstieg des Z-Scores $0,16 \pm 0,49$ [-0,35; 0,64] und nach entsprechender Behandlungszeit unter AT1B Medikation war ein Abfall dieses von $-1,01 \pm 1,99$ [-3,97; 0,35] evaluierbar.

Im Folgenden werden die zeitlichen Verläufe des SV Anstieges dargestellt (Diagramm 6). Diese Diagramme ermöglichen eine grafische Darstellung des medikamentösen Einflusses bei allen 4 Patienten.

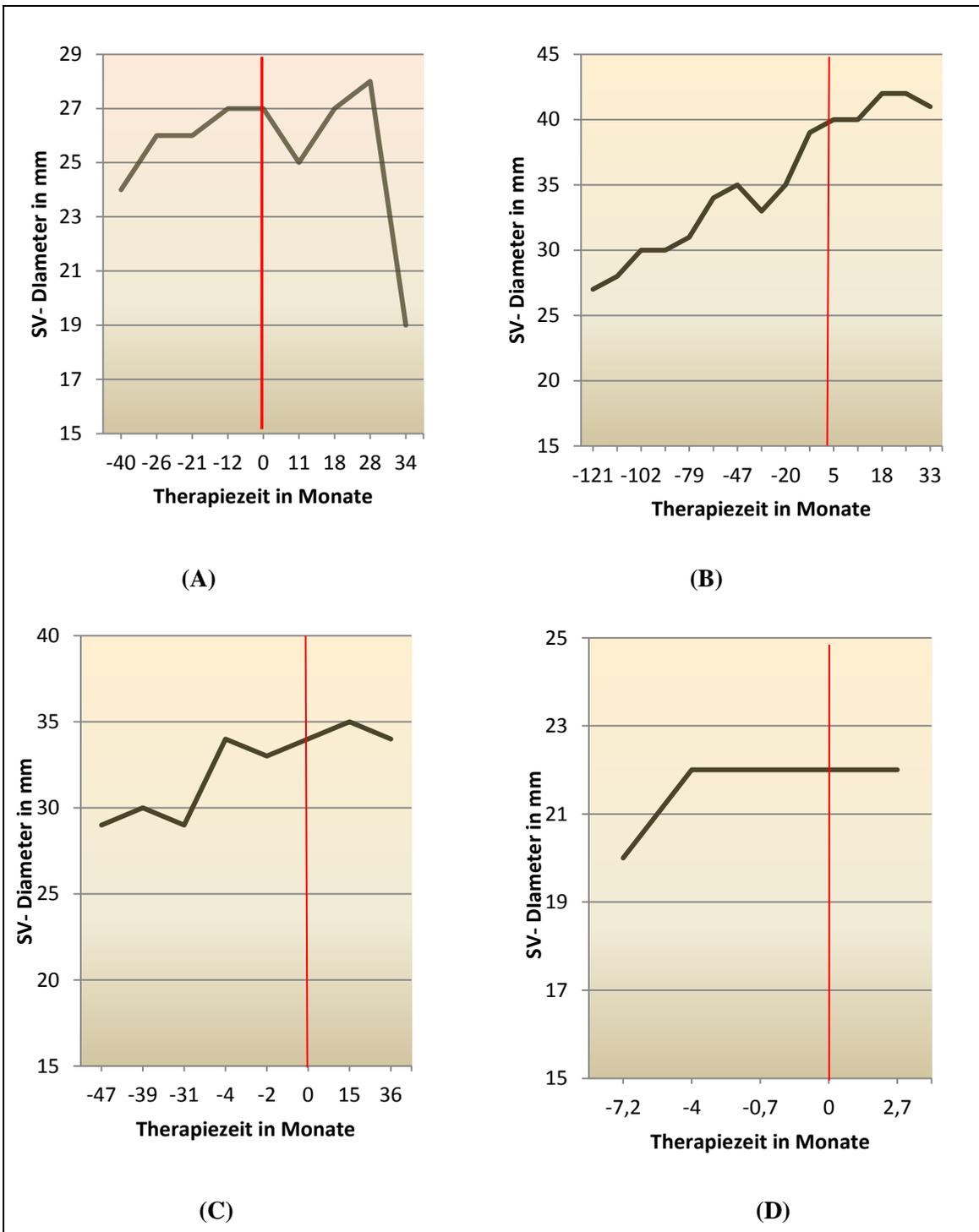


Diagramm 6 : Zeitlicher Verlauf (Monate) der Grössenzunahme des SV- Diameters in mm bei Patient ID 6 (A), 7 (B), 8(C) und 9(D) unter der jeweiligen Therapie (links der roten Linie unter BB- Medikation, rechts davon unter AT1B- Medikation).

Der Beginn der Therapie mit AT1B ist jeweils mittels vertikaler roter Linie im Punkt 0 gekennzeichnet. Unter BB- Medikation zeigt sich unter allen Patienten mit $4,5 \pm 2,69 [2;9]$ mm ein deutlich größerer Wachstumszuwachs des SV (Δ_{SV}) als unter AT1B Medikation ($1,25 \pm 0,82 [-0;2]$ mm). Diese Ergebnisse zeichnen sich auch in den dargestellten Diagrammen (Diagramm 6) ab.

5 Diskussion

Auch wenn durch frühzeitige Diagnostik und entsprechende therapeutische Interventionen heutzutage eine annähernd normale Lebenserwartung erzielt werden kann, sind bis zu 90% aller Marfanpatienten von kardiovaskulären Ereignissen in ihrem Leben betroffen (178).

Aortendilatationen sind mit 80% die führende pathologische Veränderung des MFS und hauptursächlich an Morbidität und Mortalität beteiligt. Auch wenn Aortendissektionen bei Kindern eher selten vorkommen, hat die Ausprägung einer Aortendilatation im Bereich des SV eine hohe Vorhersagekraft für das kardiovaskuläre Outcome des Patienten (187).

Der frühzeitige medikamentöse Einsatz zur Prävention einer Aortendilatation stellt somit einen primären therapeutischen Ansatzpunkt dar und sollte Gegenstand wissenschaftlicher Auseinandersetzungen sein.

Seit vielen Jahren werden BB als Medikament der Wahl eingesetzt, um die Ausbildung einer Aortendilatation sowie eine chirurgische Intervention zu vermeiden bzw. hinauszuzögern. Die Wahl dieser Medikamentengruppe ist vorrangig begründet in der Abnahme von Inotropie, Chronotropie sowie der Reduktion von hämodynamischen Stress auf die Aorta. Erste Studienergebnisse an Truthähnen führten zu der Annahme, dass eine BB Medikation die Inzidenz einer Aortendissektion herabsetze. Weitere, teils widersprüchliche Studien folgten, liessen jedoch insbesondere fundierte Erkenntnisse in der Anwendung bei pädiatrischen Patienten offen.

Neue wissenschaftliche Erkenntnisse lassen auf alternative medikamentöse Therapiemöglichkeiten hoffen: im Bindegewebe von am MFS erkrankten Mäusen wurde ein erhöhtes TGF β Signal nachgewiesen. Eine AT1B Medikation stellte experimentell einen TGF β inhibierenden Effekt heraus. Einen relevanten Erfolg mit AT1B erzielten Brooke et al 2008, indem 18 pädiatrische Patienten zusätzlich zu ihrer bereits bestehenden BB Medikation auch AT1B erhielten. Der Anstieg des SV wurde als signifikant niedriger unter AT1B beschrieben. Einige weitere grössere Studien werden zum gegenwärtigen Zeitpunkt durchgeführt, um die kürzlich evaluierten Grundlagen und das neu erworbene Wissen um die pathogenetischen und histopathologischen Zusammenhänge in der Entstehung des MFS bezüglich eines therapeutischen Nutzens zu evaluieren (179-182). Jedoch gibt es auch hier nur ungenügende Untersuchungen an pädiatrischen Patienten. Dieses hebt den besonderen Stellenwert der vorliegenden Studie hervor.

5.1 Beurteilung der Ergebnisse und Einordnung in die Fachliteratur

Erwartungsgemäß konnten wir mit dieser Studie belegen, dass durch eine medikamentöse Therapie das Wachstum der Aortenwurzel bei Marfanpatienten reduziert und somit die Entstehung einer Aortendilatation präventiv beeinflusst werden kann. Der präventive Effekt einer medikamentösen Therapie zeigt sich in unserem Patientengut nur unter AT1B Therapie. Eine BB Medikation scheint keinen zusätzlichen präventiven Effekt auf das Grössenwachstum des SV im Vergleich zu der medikamentös unbehandelten Kontrollgruppe zu haben. Wie bereits erwähnt, belegen die meisten Studien eher einen prophylaktischen Effekt auf den Grössenzuwachs des SV und korrelieren somit nicht mit den Ergebnissen dieser Studie. Möglicherweise ist ein Vergleich zwischen Kohorte 1 und der Kontrollgruppe durch das Vorhandensein unterschiedlich ausgeprägter Pathologien (siehe Z-Werte) erschwert. Hierauf wird im Verlauf noch gesondert eingegangen.

Dennoch korreliert dieses Ergebnis mit der gängigen Empfehlung, dass eine medikamentöse Therapie des MFS bei progredientem Aortenwurzelwachstum als sinnvoll und notwendig erachtet werden sollte. Insbesondere die wenigen an Kindern durchgeführten Studien werden durch diese Ergebnisse gestützt und die Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie auch im Kindesalter herausgestellt.

5.1.1 Korrelation von Lebensalter und Grössenzuwachs des SV (Δ SV)

Im Kohortenvergleich zeigten die Kinder unter BB Therapie den größten SV- Diameter und das höchste Lebensalter zu Beginn der Behandlung. Aufgrund des physiologischen Wachstums besteht eine direkte Proportionalität von Körpergröße und SV- Diameter und somit auch von Lebensalter und SV- Diameter (71). Wie in unten aufgeführtem Diagramm 7 dargestellt, spiegelt sich auch in unserem Patientengut folgende Relation wider: Je älter der Patient, desto größer der des Patienten durchmessende SV.

Das durchschnittliche Lebensalter aller Patienten dieser Studie betrug 8,52 Jahre. Das jüngste Kind zum Beginn des Untersuchungszeitpunktes war 1,2 Jahre alt, das älteste 17,4 Jahre. Hierbei zeigt sich eine relativ große Spanne. Da sich diese jedoch nicht relevant unter den Kohorten unterscheidet und sich auch statistisch gesehen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Patientenalters ergeben haben, lässt sich hier kein relevanter Einfluss auf die Studienergebnisse vermuten.

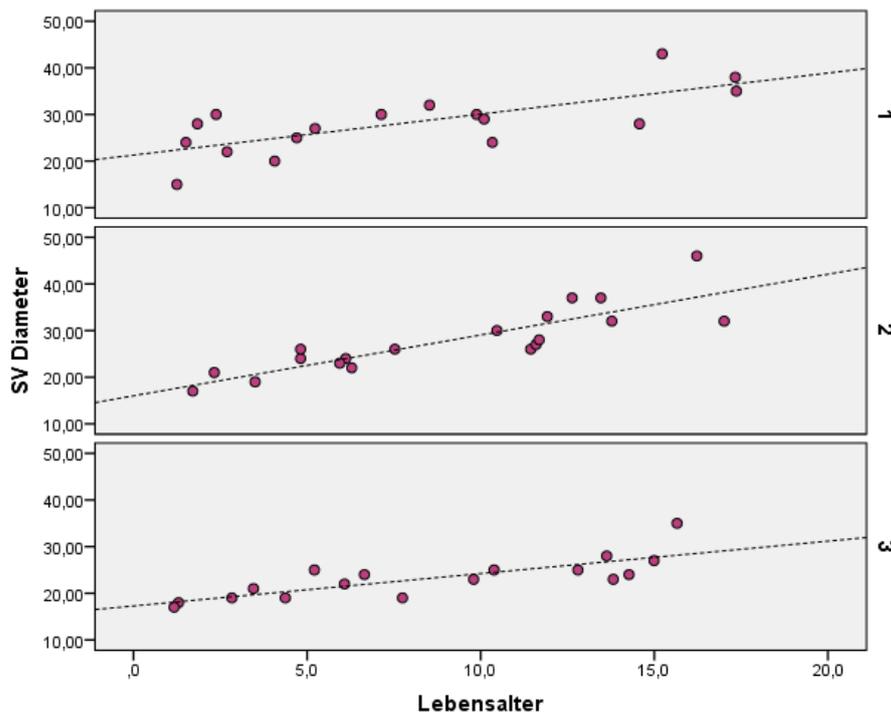


Diagramm 7: Relation von Lebensalter (in Jahren) und SV-Diameter (in mm) vor Medikationsbeginn in den Kohorten 1 (BB) , 2 (AT1B) und 3 (Kontrollgruppe). Eine lineare Regressionslinie ist jeweils gestrichelt dargestellt (R^2 Kohorte 1= 0,55, R^2 Kohorte 2=0,74, R^2 Kohorte 3= 0,63)

Aufgrund oben aufgeführter Zusammenhänge, ergibt sich die Annahme, dass auch ein Zusammenhang zwischen Lebensalter und Grössenzuwachs des SV- Diameters vorliegt. Im vorliegenden Patientengut scheint nicht nur der absolute SV- Diameter, sondern auch Grössenzuwachs des SV- Diameters (Δ_{SV}) altersabhängig zu sein. In unten dargestelltem Streudiagramm (Diagramm 8) wurde die Relation von Lebensalter und Δ_{SV} dargestellt.

Im Vergleich zu Kohorte 2 und der Kontrollgruppe, zeigt die Regressionsgerade unter BB Medikation einen stärkeren Abfall. Es scheint, dass eine BB Medikation mit zunehmendem Alter den Grössenzuwachs des SV- Diameters hemmt.

Andererseits wäre es auch durchaus denkbar, dass Wachstumsschübe in früher Kindheit die medikamentöse Effizienz einer BB Therapie herabsetzten, dadurch bedingt, dass jüngeres Gewebe eine höhere Wachstumsrate aufweist und somit möglicherweise andere medikamentöse Angriffspunkte vorliegen.

Die Effizienz einer AT1B Therapie scheint in unserem Patientengut nicht durch eventuelle Wachstumsschübe beeinflusst zu werden und zeigt diesbezüglich ähnliche Korrelationen zwischen Alter und Δ_{SV} wie die Kontrollgruppe.

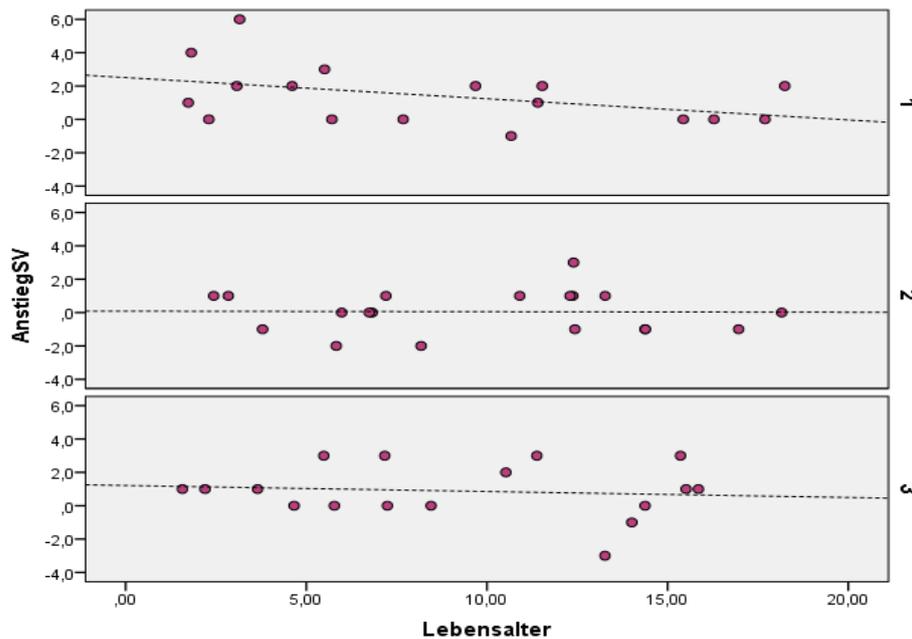


Diagramm 8: Relation von Lebensalter (in Jahren) und Anstieg SV(Δ SV in mm) nach 9 Monaten Therapie in den Kohorten 1 (BB) , 2 (AT1B) und 3 (Kontrollgruppe). Eine lineare Regressionsgerade ist jeweils gestrichelt dargestellt (R^2 Kohorte 1= 0,17, R^2 Kohorte 2=1,44E-4, R^2 Kohorte 3= 0,01).

Der Grössenzuwachs des SV- Diameters scheint bei Patienten mit einer eher milden Aortenwurzeldilatation (Kontrollgruppe) sowie unter AT1B Medikation altersunabhängig zu verlaufen. Die Kinder, welche BB einnahmen zeigten zu Beginn der Evaluation den grössten Z-Score (2,36 (Kohorte 1) vs. 1,57 (Kohorte 2) vs. 0,29 (KG)) und somit die ausgeprägteste Pathologie.

Einer kürzlich publizierten Studie zufolge, sind einige Zusammenhänge diesbezüglich zu entnehmen: 20 Kinder und junge Erwachsene wurden über 33 Monate mit Losartan behandelt. Hier stellten Pees et al unter anderem einen Zusammenhang zwischen Effizienz einer AT1B Therapie und Patientenalter sowie Dauer der Therapie heraus. Die Autoren schlussfolgerten, dass AT1B effizienter zu sein scheinen, je jünger der Patient zum Therapiebeginn ist(165).

5.1.2 Korrelation von Behandlungsdauer und Grössenzuwachs des SV (Δ SV)

Mit geringen Abweichungen unter den Kohorten wurde der Anstieg des SV über eine mittlere Behandlungsdauer von etwa 9 Monaten untersucht. Angestrebt wurde eine Behandlungszeit von 6-12 Monaten. Da einige Patienten unregelmäßig die Marfansprechstunde besuchten, ergaben sich hierbei einige Abweichungen: der geringste Zeitabstand zwischen Beginn einer Medikation und der echokardiografischen Untersuchung nach der Behandlungszeit lag bei 2,3 Monaten, der grösste bei 15,7 Monaten. Statistisch betrachtet zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten bezüglich Behandlungsdauer und Δ SV. Daher ist auch bezüglich der Therapiedauer kein Einfluss auf die Studienergebnisse zu vermuten. Dennoch ist es durchaus

möglich, dass ein Einfluss des möglicherweise unterschiedlichen Wirkungseintritts der jeweiligen Medikation gegeben ist und sich daher die Entwicklung des SV-Diameters in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer unterschiedlich präsentiert. Im unten dargestellten Diagramm 9 zeigt sich im Kohortenvergleich ein steilerer Anstieg der Regressionsgerade in der Kontrollgruppe. Mit zunehmender Behandlungsdauer zeigt der SV dieser Patienten den stärksten Anstieg unter den Kohorten.

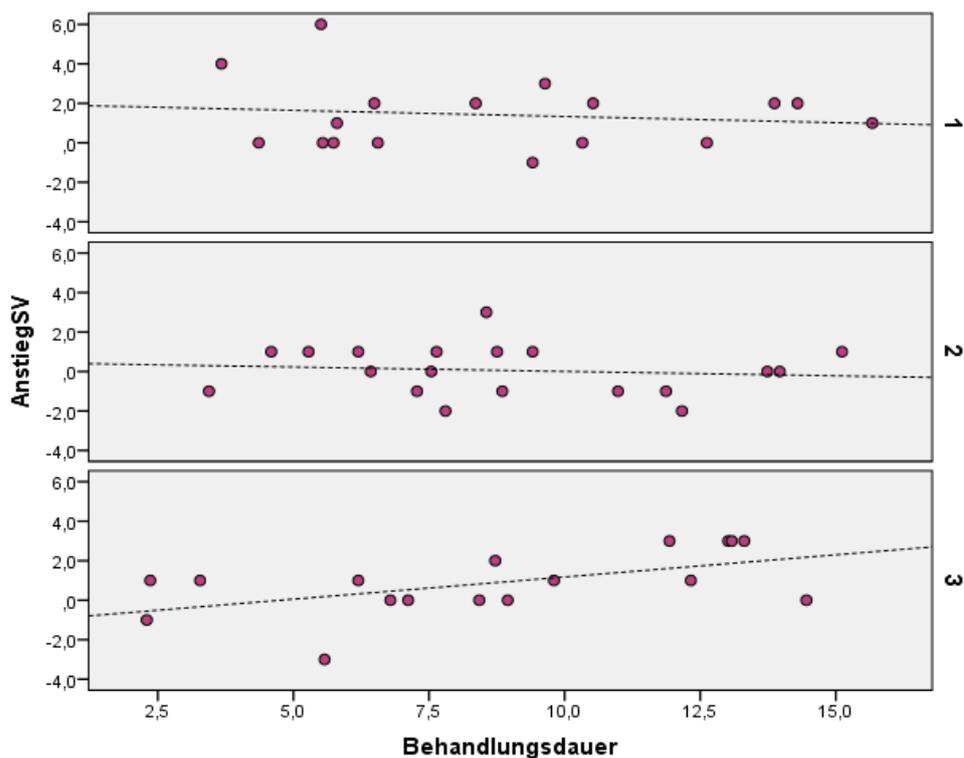


Diagramm 9: Relation von Behandlungsdauer (in Monate) und Anstieg SV(in mm) in den Kohorten 1 (BB) , 2 (AT1B) und in 3 (Kontrollgruppe). Eine lineare Regressionsgerade ist jeweils gestrichelt dargestellt (R^2 Kohorte 1= 0,017, R^2 Kohorte 2=0,013, R^2 Kohorte 3= 0,302).

Der Grössenzuwachs des SV- Diameters scheint sich unabhängig von einer medikamentösen Behandlungsdauer zu entwickeln. Die Regressionsgeraden der Kohorten 1 und 2 zeigen einen eher horizontalen Verlauf. Hierdurch ergibt sich die Annahme, dass eine medikamentöse Therapie insbesondere über einen langen Zeitraum hinweg effizient zu sein scheint und den Wachstum des SV hemmt. Sobald der Patient Medikamente erhält, scheinen diese in unserem Patientengut bereits nach kurzer Zeit effektiv zu sein und einen Anstieg des SV zu hemmen. Die Abhängigkeit der Effizienz einer AT1B Medikation von der Behandlungsdauer wurde bereits kürzlich evaluiert und publiziert(165). Die Autoren publizierten, dass AT1B mit zunehmender Behandlungsdauer effizienter zu sein scheinen. Die Patienten dieser Studie wurden über 33 Monate behandelt. Da in der hier vorliegenden Studie eine mittlere Behandlungsdauer von 9 Monaten festgelegt wurde, ist eine Bestätigung dieser Hypothese aufgrund der hier vorliegenden

Behandlungsdauer nicht möglich. Um den sich auch in dieser Studie bereits abzeichnenden Wirkungsvorteil einer AT1B Medikation über eine längere Behandlungsdauer herauszustellen, bedarf es weiterer Untersuchungen.

5.1.3 Vergleich des Grössenzuwachses des SV (Δ SV) unter BB und AT1B Therapie

In dieser Studie zeigten die Patienten unter AT1B Medikation den geringsten Anstieg des SV-Diameters über eine mittlere Behandlungsdauer von 9 Monaten und die Patienten unter BB Medikation den grössten Anstieg. Somit zeigte sich hier der Wirkungsvorteil einer AT1B Medikation zur herkömmlichen, empfohlenen Therapie mit BB. Auch im Vergleich zu der Kontrollgruppe zeigt eine BB Medikation keinen Wirkungsvorteil. Wie bereits erwähnt, präsentieren die Patienten der Kohorte 1 (BB) zu Beginn der Evaluation die ausgeprägteste Pathologie unter den Patienten, mit dem grössten Z-Score des SV. Begründet ist dieses zum einen darin, dass aufgrund aktueller Literatur der frühzeitige Einsatz einer Medikation bei entsprechend vorliegender Pathologie herausgestellt wurde und AT1B auch bei jüngeren Patienten gut verträglich sind. Zum anderen weisen die Patienten der Kontrollgruppe eine deutlich mildere Pathologie auf, daher mussten diese Patienten nicht mediziert werden. Somit ist ein Vergleich zwischen Kohorte 1 und 2 aussagekräftiger, da die Patienten dieser Kohorten eine ausgeprägtere Pathologie aufwiesen als die Patienten der Kontrollgruppe. Eine Therapie mit BB ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt Goldstandard der medikamentösen Therapie des MFS. Viele bereits erwähnte Studien belegen die Reduktion des Wachstums der Aortenwurzel unter BB Einfluss. Insbesondere bezüglich der Anwendung von BB bei pädiatrischen Patienten ist die Studienlage jedoch begrenzt und konfliktträchtig. Begründet ist dieses zum einen darin, dass die meisten Studien keine Patienten unter 12 Jahren integrieren. Insbesondere eine 1994 aufgestellte randomisierte Open- Label-Studie, welche den Grundstein für die Anwendung von BB bei Marfanpatienten legte, integrierte Patienten mit einem mittleren Alter von 15 Jahren(150). Zum anderen zeigten viele Studien auch eine große Streuung hinsichtlich des Patientenalters, auch innerhalb der einzelnen Gruppen. Weiterhin konnte den Kontrollgruppen oftmals nur eine kleine Anzahl von Patienten zugeordnet werden(137, 150, 152). Immer wieder wurde der Effekt einer BB Medikation bei Marfanpatienten angezweifelt und erneut in anderen Studien herausgestellt(183).

Basierend auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen bezüglich des Einsatzes von AT1B bei Marfanpatienten werden zum gegenwärtigen Zeitpunkt einige große Studien durchgeführt, um eine Medikation zu optimieren und die Anwendung einer AT1B Medikation bei Kindern mit MFS zu evaluieren.

Die Ergebnisse dieser Studie stellen den bisher vermuteten, aber aktuell noch ungenügend evaluierten Wirkungsvorteil einer AT1B Medikation gegenüber der bisher empfohlenen Medikation mit BB bei der Behandlung pädiatrischer Patienten mit MFS heraus.

5.1.4 Beurteilung des Z- Score

Die Beurteilung der Ausprägung einer Aortendilatation sollte auch in Relation zur alters- und geschlechtskompatiblen, jedoch gesunden Normalbevölkerung erfolgen. Dieses kann anhand eines auf Alter, Geschlecht und Körpergröße bezogenen Nomogramms in Relation zu der Normalverteilung als Z- Score durchgeführt werden(71). Dieser gibt an, um wie viele Einheiten der jeweilige Echowert des SV vom Mittelwert der vergleichbaren Normalbevölkerung abweicht. Es gibt verschiedene, alters-und geschlechtsabhängige Formeln zur Berechnung des Z-Scores. Empfohlen werden für Kinder unter 25 Jahre eigens dafür vorgesehene Formeln und konfigurierte Rechner(17). Gemäß revidierter Ghent Nosologie entspricht ein Z-Score von > 2 einer dilatierten Aortenwurzel(17).

Auch in dieser Studie erfolgte zur Beurteilung des SV die Bestimmung von Z-Scores. Wie bereits erwähnt, basierte die Indikation einer medikamentösen Therapie nicht allein auf dem Ausprägungsgrad der Aortenwurzeldilatation. Als Risikofaktoren und Indikationsrichtlinien galten zudem eine progredient wachsende Aortenwurzel oder eine familiäre Vorbelastung, unabhängig von der Ausprägung des SV- Diameter. Diese Kriterien konnten somit in einigen Fällen allein ausschlaggebend für den Beginn einer medikamentösen Therapie sein. Die Patienten dieser Studie weisen Kohorten abhängig unterschiedlich ausgeprägte Pathologien auf: in Kohorte 1 lässt sich bei 7 (41%) Kindern zu Beginn der Medikation ein Z- Score von < 2 bestimmen. In Kohorte 2 und der Kontrollgruppe weisen deutlich mehr Patienten einen Z-Score von < 2 auf (15 Patienten (79%)). Da die Kontrollgruppe keine Medikation erhielt ist hier von einer besonders milden Pathologie auszugehen: bis auf einen Patienten weisen alle Kinder (94%) einen Z- Score < 2 auf.

Einer kürzlich publizierten Studie zufolge in welcher 608 Kinder und junge Erwachsene mit einem MFS evaluiert wurden, verhält sich der Z-Score des SV sowohl alters- als auch geschlechtsunabhängig (77). Dieses wurde bereits durch eine Studie etwa 6 Jahre zuvor herausgestellt. Selamet et al zufolge verhält sich der Z-Score des SV mit zunehmendem Alter weitestgehend stabil (der Z-Score würde sich pro Jahr etwa gegen 0 ändern) (153). Daher ist die Erkenntnis, dass sich bei heranwachsenden Patienten der SV erweitern kann und der Z-Score des SV dennoch stabil bleibt von klinischer Bedeutung(77).

Auch ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad einer Aortendilatation und der Effizienz einer Medikation sollte nicht ausgeschlossen werden. Einiger Literatur zufolge nehmen BB eher auf die pathologisch gering veränderte Aorta Einfluss und weisen daher bei fortgeschrittener Aortendilatation nur einen ungenügend protektiven Effekt auf(149).

Gegenteiliges publizierten Yin et al: durch eine optimale Dosierung und einen frühzeitigen Beginn können kardiovaskuläre Ereignisse bei Marfanpatienten auch reduziert werden, wenn die Aortenwurzeldilatation bereits weit vorangeschritten ist (147). Da die Mehrzahl der in diese Studie integrierten Patienten eine eher milde Pathologie (Z-Score < 2) aufweist, scheinen die

hier vorliegenden Ergebnisse die Hypothese zu stützen, dass auch bei einer milden Aortendilatation eine Medikation von grossem prophylaktischen Nutzen sein kann. Diese Erkenntnisse lassen sich jedoch in der vorliegenden Studie nur auf eine Medikation mit AT1B beziehen.

In einer aktuellen Studie, in die nur Patienten ab einem Z-Score von >3 integriert wurden, zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Z-Score und kardiovaskulären Veränderungen: je höher der Z-Score, desto wahrscheinlicher die Ausbildung weiterer kardiovaskulärer Beeinträchtigungen, wie z.B. MVP und/ oder Dilatation der Pulmonalarterie(77). Daher ist der Zeitpunkt des Medikationsbeginns von enormer Wichtigkeit und eine entsprechend optimierte Therapieempfehlung diesbezüglich wäre wünschenswert. Weitere Untersuchungen sind für die Beurteilung dieser Faktoren dringend indiziert. Evidente Studien würden praktische Konsequenzen zur Folge haben und beispielsweise den frühzeitigen Beginn einer medikamentösen Therapie gewichten.

5.1.5 Kontrollgruppe

Der Kontrollgruppe dieser Studie wurden 17 Kinder mit MFS zugeordnet. Diese erhielten zum Zeitpunkt der Evaluation keine Medikation und sind daher, unter der Annahme eines milderen Krankheitsverlaufs möglicherweise nicht mit den Patienten unter medikamentöser Therapie vergleichbar. Wie bereits erwähnt, weisen die meisten der in diese Studie integrierten und medikamentös behandelten Patienten eine eher milde Pathologie der Aortendilatation auf (insbesondere die Patienten der Kohorte 2 und Kontrollgruppe).

Die Patienten der Kontrollgruppe zeigten den geringsten SV- Diameter zu Beginn der Behandlung. Dieser ist auch im statistischen Vergleich signifikant kleiner als der in Kohorte 1 und 2 ($p < 0,05$). Unter der Annahme eines eher milden Krankheitsverlaufs in der Kontrollgruppe ist auch ein besonders geringer Anstieg des SV innerhalb des Untersuchungszeitraumes denkbar. Jedoch zeigen die Patienten unter AT1B den geringsten Grössenzuwachs des SV nach der Behandlungsdauer, auch wenn sich dieser nicht statistisch signifikant von der Kontrollgruppe unterscheidet. Somit zeigt diese Medikation selbst im Vergleich zu einem gesünderen Patientenkollektiv einen protektiven Effekt hinsichtlich der Entstehung einer Aortendilatation auf und betont den Stellenwert in der Therapie des MFS. Dennoch bedarf es auch hier weiterer fundierter Studien, insbesondere mit einer größeren Patientenzahl.

Zur Optimierung müsste eine Studie so gestaltet werden, dass alle integrierten Patienten eine möglichst kompatible Klinik aufweisen. Es müsste eine altersentsprechend vergleichbare Aortenwurzeldilatation vorliegen oder eine entsprechend kompatible Dynamik des Wachstums. Solch eine Studie wäre jedoch ethisch fraglich vertretbar, da man den einer Kontrollgruppe zugeordneten Kindern die für sie notwendige Therapie vorenthalten würde.

5.1.6 Sondergruppen

Eine statistisch aussagekräftige Beurteilung der ermittelten Unterschiede des Grössenzuwachses des SV- Diameters unter BB- und zusätzlicher AT1B- Medikation sowie nach Umstellung der BB Medikation auf AT1B ließ sich aufgrund der vorliegenden starken Abweichung der Behandlungszeiträume und mit der vorliegenden kleinen Patientenzahl nicht durchführen. Daher sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen in der vorliegenden Studie von limitierter Aussagekraft. Zudem ist auch ein Vergleich unter den Sondergruppen (SG1 und SG2) nicht aussagekräftig. Die Patienten in SG1 erhielten aufgrund einer fortgeschrittenen Pathologie eine Kombinationsmedikation (Mittelwert des Z- score zu Beginn der zusätzlichen AT1B Medikation = 2,24). Die Patienten der SG2 wurden aufgrund neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse und ungenügender Effizienz unter der bisherigen BB Medikation medikamentös umgestellt und wiesen eine deutlich mildere Pathologie auf (Mittelwert des Z- score zu Beginn der AT1B Medikation = 1,28). Da beide Gruppen unterschiedliche Pathologien aufwiesen, erscheint ein Vergleich bezüglich der medikamentösen Effizienz auf den Grössenzuwachs des SV nicht sinnvoll. Dennoch ist eine Kombinationstherapie von BB und AT1B durchaus von wissenschaftlichem Interesse und Gegenstand einiger Studien. In vorliegender Studie scheint eine zusätzliche AT1B Medikation einen Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit BB zu haben. Der Anstieg des SV zeigt sich unter der Kombinationstherapie geringer als unter einer Monotherapie mit BB, wenn auch nicht statistisch beurteilbar. Wie bereits erwähnt, konnten auch Brooke et al unter einer Kombinationstherapie mit BB und AT1B herausragende Ergebnisse erzielen (39). Ähnliche Ergebnisse wurden kürzlich publiziert: auch Chiu et al konnten den Wirkungsvorteil einer Kombimedikation von AT1B und BB gegenüber einer Monotherapie mit BB herausstellen(184). Mit 28 Patienten ist die Aussagekraft auch dieser Studie limitiert und bedarf der Durchführung weiterer größerer Studien.

5.1.7 Medikamentöser Einfluss auf AoA, AoB und PA

Die kardiale Manifestation des MFS kann auch eine Dilatation der proximalen Aorta ascendens und Pulmonalarterie umfassen(82). Das Gewebe der Pulmonalarterienwurzel ähnelt dem der Aortenwurzel (185), daher ist auch in diesem Bereich eine vergleichbare Dilatation möglich, auch wenn diese Pathologie nur als ein Nebenkriterium in die Diagnostik des MFS eingeht. Einer Studie zufolge weisen mindestens die Hälfte aller erwachsenen Patienten mit MFS eine Dilatation der Pulmonalarterie auf(186).

Eine aktuell publizierte Studie konnte bei 22% der pädiatrischen Patienten eine Dilatation der Pulmonalarterie diagnostizieren. Die Inzidenz einer Pulmonalarteriendilatation korreliert mit der einer Aortenwurzeldilatation. Mit 22% tritt diese jedoch seltener auf als eine Aortenwurzeldilatation und ist mit einem viel geringerem Morbiditätsrisiko behaftet (58). Unter

der Annahme, dass ein hoher Anteil elastischer Fasern auch in anderen Abschnitten der Aorta, wie z.B. Aortenbogen lokalisiert ist, wurde auch eine Evaluation dieses Aortendiameters durchgeführt. In einer kürzlich durchgeführten Studie konnte bereits ein wünschenswerter Effekt durch die AT1B Medikation auf den Aortenbogen publiziert werden(164).

Unter der medikamentösen Therapie mit BB zeigten die Patienten dieser Studie den größten Wachstum von SV, Aorta ascendens, Aortenbogen und Pulmonalarterie. Bis auf eine Ausnahme (Aortenbogen) zeigten die Patienten unter AT1B Medikation den geringsten Wachstum aller Aortenabschnitte. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten lässt sich nur bezüglich der Grössenzunahme des SV herausstellen. Ein prophylaktischer Einfluss durch AT1B zeichnet sich in dieser Studie jedoch auch auf andere Aortenabschnitte ab. Da diese Lokalisationen jedoch nicht primär von einer Dilatation betroffen sind, sollte der Fokus weiterhin auf die Beurteilung des SV unter medikamentöser Therapie gelegt werden.

5.2 Studienlimitierende Faktoren

Das Patientengut dieser Studie ist mit 53 Patienten klein. Aus mehreren Gründen konnten nicht alle Kinder, die die Marfansprechstunde des UKE besuchten und Medikamente einnahmen in diese Studie integriert werden:

Bei einigen Patienten sind die Abstände zwischen den einzelnen echokardiografischen Messungen zu lang bzw. zu kurz um die Streuung der Behandlungsdauer so gering wie möglich zu halten. Einige dieser Patienten sind erst kurz vor Evaluationsende in der Marfansprechstunde vorstellig geworden oder haben aus anderen Gründen nur eine einzige echokardiografische Untersuchung erhalten und konnten daher nicht in diese Studie eingeschlossen werden. Stellte sich durch Untersuchungen in der Marfansprechstunde die Indikation zu einer medikamentösen Therapie, wurden die Eltern und Patienten ausreichend beraten und informiert. Einige Eltern benötigten eine längere Bedenkzeit. Somit wurde oftmals ein erneutes Beratungsgespräch in einer der darauffolgenden Sprechstunden durchgeführt und der Beginn einer Medikation verschoben, was wiederum die Aufnahme dieser Patienten in die Studie verzögerte. Einige Patienten konsultieren zwischenzeitlich auch niedergelassene Kinderkardiologen und wurden daher zum Teil über einen längeren Zeitraum nicht in unserer Marfansprechstunde vorstellig, was die durch zusätzliche Koordination erschwerte Aufnahme der dort gemessenen Echowerte in die Studie verzögerte.

Diskussionswürdig ist zudem die Diagnostik des MFS bei pädiatrischen Patienten. Nicht alle in diese Studie integrierten Patienten konnten mit einem MFS diagnostiziert werden. Anhand von genetischen und klinischen Untersuchungen wurden die Kinder auf Vorhandensein der Kriterien des MFS überprüft. Hierbei wurde sowohl nach ursprünglicher als auch nach revidierter Ghent Criteria (RGC) untersucht. Wie bereits erwähnt sind einige Kriterien dieser Nosologien bei Kindern schwer diagnostizierbar, da diese sich im Wachstum befinden und einige Symptome

sich erst im Verlauf ausbilden. Auf eine insbesondere für die ursprüngliche Ghent Criteria (GC) notwendige MRT- Untersuchung der Dura zum Ausschluss einer Duraektasie wurde insbesondere bei jungen Kindern verzichtet, da diese eine Sedierung notwendig gemacht hätte. Dieses erschwerte die Diagnostik eines MFS mit der GC. Bei einer in diese Studie integrierten Patientin konnte zum Zeitpunkt der Datenauswertung der Ausschluss eines MFS noch nicht erfolgen. Differentialdiagnostik kommt bei dieser Patientin auch ein Loeys- Dietz- Syndrom in Betracht. Diese Patientin wurde in Kohorte 1 integriert, da sie aufgrund eines progredienten Wachstums der Aortenwurzel BB einnahm. Die teils unbefriedigende Diagnosestellung des MFS hat unserer Ansicht nach keinen Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie, da die Effizienz dieser Medikation auf das pathologische Aortengewebe trotz lückenhafter Diagnostik nicht an Relevanz verliert. Somit haben wir nur Patienten mit einem progredienten Wachstum des SV und folglich notwendiger medikamentöser Therapie in diese Studie eingeschlossen. Weiterhin möglicherweise limitierend sind untersucherabhängige echokardiografische Messungen der Echowerte. Diese transthorakalen Messungen sind insbesondere bei sehr jungen Patienten in einem hohen Maß von der Mitarbeit dieser abhängig. Zudem wurden einige Echowerte ambulanter Kinderkardiologen in diese Studie integriert, so dass die Reproduzierbarkeit der Echowerte nur begrenzt gewährleistet ist. Eine andere Möglichkeit zur Ermittlung von Aortenparameter, insbesondere weiter distal gelegener Aortenabschnitte, ist eine mittels MRT geführte Untersuchung. Bei zwei Patienten wurde je ein, durch eine MRT- Untersuchung ermittelter Wert, in diese Studie integriert und auf eine Kommastelle auf bzw. abgerundet. Auch hierdurch ist ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse nicht auszuschließen, wenn auch unwahrscheinlich.

In jeder Marfansprechstunde werden die Patienten hinsichtlich Verträglichkeit des Medikaments sowie hinsichtlich Compliance (u.a. regelmäßige Einnahme des Medikaments) befragt. Auch hier ist ein möglicher Einfluss auf die Echowerte und somit Studienergebnisse möglich. Die Patienten, welche ihre Medikation offensichtlich unregelmässig einnahmen, wurden jedoch nicht in diese Studie integriert (n=2).

Die Dosierung wurde abhängig von Größe, Gewicht und Dynamik des Aortenwachstums sowie Nebenwirkungsprofil individuell an jeden Patienten angepasst. Daher wurde versucht, wie unter Studiendesign vermerkt, eine bestimmte Auftitrierung der Dosierung durchzuführen. Eine angemessen hohe Dosierung ist für die Beurteilung der Studienergebnisse essentiell. Einige Studien, die unter von den gängigen Empfehlungen abweichenden Dosierungen durchgeführt wurden, gerieten unter Kritik und verloren an Evidenz. Eine dieser Publikationen beinhaltete, dass eine BB Therapie keinen präventiven Effekt auf die Entstehung einer Aortendilatation hat(153). Die Patienten wurden jedoch mit einer geringeren Dosierung behandelt, als die Patienten anderer zuvor durchgeführter Studien. Daher wurden die Ergebnisse dieser Studie unter anderem aufgrund dieser methodischen Schwachstelle kritisiert (35). Bisher liegen noch

keine einheitlichen Bestimmungen zu einer Dosierung von AT1B bei Kindern vor, daher wurde die Dosierung der Patienten an die herkömmlichen Empfehlungen angepasst.

Um die Dynamik eines Aortenwurzelwachstums beurteilen zu können, erfolgte die Bestimmung der Körperoberfläche in Abhängigkeit von der Größe des SV nach Roman et al. Es liegen drei Nomogramme vor, für Kinder und Jugendliche sowie für Erwachsene unter und über 40 Jahre. Das Nomogramm für Kinder und Jugendliche ist für eine Körperoberfläche bis 2 m^2 anwendbar, das weiterführende bereits ab einer Körperoberfläche von $1,4 \text{ m}^2$. Da diese beiden Nomogramme für eine unterschiedliche Altersspanne ermittelt wurden, sind sie nicht kongruent. Die Dynamik eines Aortenwurzelwachstums ist somit bei Kindern mit einer Körperoberfläche $> 2 \text{ m}^2$ schwer beurteilbar und der Beginn einer Medikation möglicherweise verzögert.

Auch die Anwendung der Z-Scores ist limitiert, da diese nur eine ungenaue Schätzung von Körperoberfläche und Standardabweichung hergeben. Eingehende Größen, wie Körpergewicht und Körpergröße sind zudem untersucher- und geräteabhängig. Eine optimale Beurteilung der Z-Scores würde voraussetzen, dass diese anhand eines möglichst großen Kollektivs ermittelt wurden. Zudem sollten insbesondere möglichst zahlreich Extreme von Körpergröße und -gewicht eingeschlossen werden. Dieses ist jedoch praktisch schwer umsetzbar. Daher können Z-Scores für kleine Kinder unterschätzt und für große Kinder überschätzt werden.

Der Ausgangswert des SV wurde der letzten Untersuchung vor Medikamenteninitiation entnommen. Die Indikation zur medikamentösen Therapie war nicht in jedem Fall mit einer kurz zuvor durchgeführten echokardiografischen Untersuchung verbunden. Teilweise wurde bei dem gut bekannten Patienten im Anschluss an eine MRT Untersuchung oder bei rezidivierenden Beschwerden eine Medikation verschrieben. Daher lagen in einigen Fällen mehrere Wochen, z.T. Monate zwischen dem zuletzt ermittelten Ausgangswert des SV- Diameters und dem Beginn der Medikation.

Diese Patienten wurden daher erst einige Wochen nach Medikationsbeginn erneut im Rahmen der Marfansprechstunde echokardiografisch untersucht. Diese Zeitspanne betrug bei keinem der Patienten mehr als 16 Monate. Dennoch ist ein Wachstum des SV innerhalb dieses Zeitraumes nicht auszuschließen und der SV-Diameter zu Beginn der Medikation möglicherweise kleiner als zum eigentlichen Zeitpunkt des Therapiebeginns.

Um die optimale Beurteilung einer medikamentösen Therapie zu gewährleisten, wäre ein Patientenkollektiv mit Kindern kompatiblen Alters und vergleichbar ausgeprägter Aortendilatation sowie einheitlicher medikamentöser Dosierung notwendig.

6 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Primärer Gegenstand der vorliegenden Studie ist die Untersuchung des Grössenzuwachses von Aortendiametern unter medikamentösem Einfluss von Betarezeptor-Blocker (BB) und Angiotensin-1-Rezeptorblocker (AT1B) bei pädiatrischen Patienten mit MFS. Das besondere Augenmerk wurde hierbei auf die Grössenzunahme des SV-Diameters (Δ SV) gelegt. Weiterhin wurde der medikamentöse Einfluss auf den Grössenzuwachs von Aorta ascendens, Aortenbogen und Pulmonalarterie eruiert.

Von 53 Kindern mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 8,5 Jahren wurden retrospektiv im Rahmen der Marfansprechstunde des Universitätskrankenhauses Hamburg Eppendorf echokardiografisch erhobene Daten eruiert und ausgewertet. Hierbei wurde der medikamentöse Einfluss von BB und AT1B auf den Grössenzuwachs der Aortendiameter nach einer mittleren Behandlungsdauer von durchschnittlich 8,8 Monaten untersucht. 17 Kinder erhielten eine Medikation mit BB, weitere 19 Kinder wurden mit AT1B mediziert. Diese Patienten wurden einer medikamentös unbehandelten Kontrollgruppe von 17 Marfanpatienten gegenüber gestellt.

Anhand des vorliegenden Patientenguts soll zunächst die bisherige Annahme bestätigt werden, dass eine medikamentöse Therapie, aufgrund des prophylaktischen Effekts auf den Grössenzuwachs des SV-Diameters, auch bei pädiatrischen Patienten mit MFS indiziert ist. Diese Annahme konnten wir mittels vorliegender Daten bestätigen. Die Patienten unter AT1B Medikation zeigten einen Δ SV von $0,05 \pm 1,27$ mm, wohingegen sich bei den Patienten der Kontrollgruppe ein Δ SV von $0,88 \pm 1,62$ mm zeigte ($p > 0,05$). In dieser Studie scheint eine BB Medikation keinen präventiven Einfluss auf den Δ SV ausüben zu können, insbesondere auch im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Patienten unter BB Medikation zeigten den grössten Anstieg des SV-Diameters (Δ SV = $1,41 \pm 1,77$ mm).

Weiterhin sollte anhand des Patientenguts vorliegender Studie ein möglicher Wirkungsvorteil einer AT1B Therapie, basierend auf neusten wissenschaftlichen Erkenntnissen, eruiert werden. In dieser Studie konnte der Wirkungsvorteil einer AT1B Medikation gegenüber einer herkömmlichen, bisher empfohlenen Therapie mit BB herausgestellt werden. Der Δ SV blieb unter AT1B signifikant kleiner als unter BB Medikation ($p < 0,05$).

Die hier präsentierten Studienergebnisse scheinen erste Ergebnisse bezüglich der Effizienz einer AT1B Medikation bei Marfanpatienten zu bestätigen, sind jedoch angesichts der kleinen Patientenzahl hinsichtlich ihrer Aussagekraft limitiert. Daher bedarf es weiterer und insbesondere größerer Studien, um eine valide Aussagekraft zu erzielen und die medikamentöse Therapie pädiatrischer Patienten zu optimieren. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt stehen Ergebnisse größerer Studien aus, deren Fragestellung und Zielsetzung mit dieser Arbeit korrelieren. Von großer Wichtigkeit ist ferner eine optimierte Diagnostik pädiatrischer

Patienten, um eine möglichst frühzeitige medikamentöse Therapie zu ermöglichen und somit lebenslimitierende Komplikationen und eventuelle chirurgische Interventionen zu vermeiden bzw. bis ins Erwachsenenalter hinauszuzögern.

7 Abkürzungsverzeichnis

AoA	Aorta ascendens
AoB	Aortenbogen
ARB	Angiotensin-II- Rezeptor- Blocker
ARB	Angiotensin- Rezeptor- Blocker
AT1B	Angiotensin- II- Typ1- Rezeptorblocker
AT1B	Angiotensin-1- Rezeptor-Blocker
AT1R	Angiotensin-II-Rezeptor- Blocker Typ 1
AT2R	Angiotensin-II- Rezeptor-Blocker Typ 2
AT4R	Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker Typ 4
ATII	Angiotensin II
BD	Behandlungsdauer
cbEGF	calciumbindenden Epidermal- Growth- Faktor
dP/dt	Kontraktilität des linken Ventrikels
FBN1	Fibrillin-1
GC	Ghent Criteria
m	männlich
Min	Minimum
Max	Maximum
MFAPs	microfibril associated proteins
MFGPs	microfibril associated glycoproteins
MFS	Marfansyndrome
MRT	Magnet- Resonanz- Tomografie
MVP	Mitralklappenprolaps

MVR	Mitralklappeninsuffizienz
PA	Pulmonalarterienwurzel
RAAS	Renin- Angiotensin- Aldosteron- System
RGC	Revised Ghent Criteria
SG	Sondergruppe
SV	Sinus Valsalvae
TGF β	Transforming Growth Factor β
UKE	Universitätskrankenhaus Hamburg Eppendorf
vs	versus
w	weiblich
ZSV	Z- Score Sinus Valsalvae

8 Literatur

1. Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA. Life expectancy and causes of death in the Marfan Syndrome. *N Engl Med.* 1972;286(15):804-8.
2. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ, Boxer M, Devereux RB, Tsipouras P. Life expectancy in the Marfan Syndrome. *AM J Cardiol.* 1995;75(2):157-60.
3. Gray JR, Bridges AB, West RR, McLeish L, Stuart AG, Dean JCS, Porteous MEM, Boxer M, Davies SJ. Life expectancy in British Marfan syndrome populations. *Clin Genet* 2008;54(2):124-8.
4. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet.* 2005;366(9501):1965-76.
5. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys B, Child A, Binquet C, Gautier E, Callewaert BL, Arbustini E, Mayer K, Arslan-Kirchner M, Kiotsekoglou A, Comeglio P, Marziliano N, Dietz HC, Haliday D, Beroud C, Bonithon-Kopp C, Holman KJ, DeBacker JF, Coucke PJ, Francke U, DePaepe AM, Jondreau G, Boileau C. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet.* 2007;81(3):454-66.
6. Marfan AB. La dolichosténomélie (dolichomélie arachnodactylie). *Ann Med.* 1938;44:5-29.
7. Marfan AB. Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bull Mém Soc Med Hop Paris.* 1896;13:220-6.
8. Sailer S, Tilz TG, Wehrschütz E. Das Marfan- Syndrom. *Wien Med Wochenschrift.* 1968;118(41):845-9.
9. Whittaker SR, Sheehan JD. Dissecting aortic aneurysm in Marfan's syndrome. *The Lancet.* 1954; 267(6842):791-2.
10. Brown OR, DeMots H, Kloster FE, Roberts A, Menashe VD, Beals RK. Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome: an Echocardiographic study. *Circulation.* 1975;52(4):651-7.
11. Börger F. Über zwei Fälle von Arachnodaktylie. *Zeitschrift Kinderheilkunde.* 1914, URL: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF02222690> (Stand 21.06.2014, 18:00)
12. McKusick VA. The Cardiovascular Aspects of Marfan's Syndrome: A Heritable Disorder of Connective Tissue. *Circulation.* 1955;11(3):321-42.
13. Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A, Kaitila I, Peltonen L. Location on chromosome 15 of the Gene defect causing Marfan syndrome. *N Engl J Med.* 1990;323(14):935-9.
14. Dietz HC, Pyeritz RE, Hall BD, Cadle RG, Hamosh A, Schwartz J, Meyers DA, Francomano CA. The Marfan syndrome locus: confirmation of assignment to chromosome 15 and identification of tightly linked markers at 15q15-q21.3. *Genomics.* 1991;9(2):355-61.
15. Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, Hall JG, Hollister DW, Horton W, McKusick VA, Opitz JM, Pope FM, Pyeritz RE, Rimoin DL, Sillence D, Spranger JW, Thompson E, Tsipouras P, Viljoen D, Winship I, Young I, Reynolds JF editors. *International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue*, Berlin, 1986. *Am J Med Genet.* 1988;29(3):581-94.
16. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 1996;62(4):417-26.
17. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, Hilhorst-Hofstee Y, Jondreau G, Faivre L, Milewicz DM, Pyeritz RE, Sponseller PD, Wordworth P, De Paepe AM. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47(7):476-85.
18. *Augenheilkunde Af.* Verlag Bergmann, München. 1931;Band 104:16. URL: <http://www.forschung-fuer-unsere-gesundheit.de/gesundheitsforschung/seltene-erkrankungen/wir-suchen-den-richtigen-gegenspieler.html> (Stand 22.06.2014, 18:00)

19. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350KD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol.* 1986;103 (6 Pt 1):2499-509.
20. Robinson PN, Arteaga-Solis E, Baldock C, Collod-Bérout 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 ,Whiteman P , Godfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genetics.* 2006;43(10):769-87.
21. Milewicz DM, Grossfield J, Cao S-N, Kielty C, Covitz W, Jewett T. A mutation in FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of Marfan syndrome. *J Clin Invest.* 1995;95(5):2373-78.
22. Bonetti MI. Microfibrils: a cornerstone of extracellular matrix and a key to understand Marfan syndrome. *Ital J Anat Embryol* 2009;114(4):201-24.
23. Schöni-Affolter F. Division of histology, Fasn. Departement de Médecine, Division d'Histologie de l'Université de Fribourg 2004-2005.URL: <http://www.unifr.ch/anatomy/assets/files/elearning/de/bindegewebe> (Stand: 22.06.2014, 18:00)
24. Williams A, Davies S, Stuart AG, Wilson DG, Fraser AG. Medical treatment of Marfan syndrome: a time for change. *Heart.* 2008; 94(4):414-21.
25. Schlatmann TJ, Becker AE. Pathogenesis of dissecting aneurysm of aorta.Comparative histopathologic study of significance of medial changes. *Am J Cardiol.* 1977;39(1):21-6.
26. Hollister DW, Godfrey M, Sakai LY, Pyeritz RE. Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar- fiber system in the marfan syndrome. *N Engl J Med.* 1990;323(3):152-9.
27. Hirata K, Triposkiadis F, Sparks E, Bowen J, Wooley CF, Boudoulas H. The Marfan syndrome: abnormal aortic elastic properties. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(1):57-63.
28. Bolar N, van Laer L, Loeys BL. Marfan syndrome: from gene to therapy. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(4):498-504.
29. Chaudhry SS, Cain SA, Morgan A, Dallas SL, Shuttleworth CA, Kielty CM. Fibrillin-1 regulates the bioavailability of TGFβ1. *J Cell Biol.* 2007;176(3):355-67.
30. Ramirez F, Dietz HC. Fibrillin rich micro-fibrils: Structural determinants of morphogenetic and homeostatic events. *J Cell Physiol.* 2007;213(2):326-30.
31. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, Ramirez F, Sakai LY, Dietz HC. Dysregulation of TGF- beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet.* 2003;33(3):407-11.
32. Cohn RD, van Erp C, Habashi JP, Soleimani AA, Klein EC, Lisi MT, Gamradt M, ap Rhys CM, Holm TM , Loeys BL , Ramirez F , Judge DP , Ward CW , Dietz HC Angiotensin II type 1 receptorblockade attenuates TGF-beta-induced failure of muscel regeneration in multiple myopathic states. *Nat Med.* Feb 2007;13(2):204-10.
33. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, Myers L, Klein EC, Liu G, Calvi C, Podowski M, Neptune ER, Halushka MK, Bedja D, Gabrielson K, Rifkin DB, Carta L, Ramirez F, Huso DL, Dietz HC. Losartan, an AT1 Antagonist, prevents Aortic Aneurysm in a Mouse Model of Marfan Syndrome. *Science.* 2006;312(5770):117-21.
34. Massagué J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors. *GenesDev.* 2005;19(23):2783-810.
35. Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of Marfan syndrome. *Circulation* 2008;117(21):2802- 13.
36. Pereira L, Lee SY, Gayraud B, Andrikopoulos K, Shapiro SD, Bunton T, Biery NJ, Dietz HC, Sakai LY, Ramirez F. Pathogenetic sequence for aneurysm revealed in mice underexpressing fibrillin-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(7):3819-23.
37. Bunton TE, Biery NJ, Myers L, Gayraud B, Ramirez F, Dietz HC. Phenotypic alteration of vascular smooth muscle cells precedes elastolysis in a mouse model of Marfan syndrome.*Circ Res.* 2001;88(1):37-43.
38. Ng CM, Cheng A, Myers LA, Martinez-Murillo F, Jie C, Bedja D, Gabrielson KL, Hausladen JM, Mecham RP, Judge DP, Dietz HC.TGF-beta-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *J Clin Invest.* 2004;114(11):1586-92.

39. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC 3rd. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's Syndrome. *N Engl J Med.* 2008; 358(26): 2787-95.
40. Raghunath M, Nienaber C, Von Kodolitsch Y. 100 Jahre Marfan- Syndrom- eine Bestandsaufnahme. *Deutsches Ärzteblatt*,1997;94(13):821-30 (Stand: 10.06.2014, 19:30).
41. Von Kodolitsch Y, Robinson PN. Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. *Heart.* 2007;93(6):755-60.
42. Nienaber CA, von Kodolitsch Y. Therapeutic Management of Patients with Marfan Syndrome: Focus on Cardiovascular Involvement. *Cardiology in Review.* 1999;7(6):332-41.
43. Maslen CL, Glanville RW. The molecular basis of Marfan syndrome. *DNA Cell Biol.* 1993;12(7):561-72.
44. Murdoch JL, Walker BA, McKusick VA. Parenteral age effects on the occurrence of new mutations for the Marfan syndrome. *Ann Hum Genet.* 1972;35(3):331- 6.
45. Collod-Bérout G, Boileau C. Marfan syndrome in the third Millennium. *Eur J Hum Genet* 2002;10(11):673-81.
46. Hoffjan S. Genetic Dissection of Marfan Syndrome and Related Connective Tissue Disorders: An Update 2012. *Mol Syndromol.* 2012;3(2):47-58.
47. Coucke P, Van Acker P, De Paepe A. Mutation Analysis of the FBN1 Gene in patients with Marfan syndrome. *Methodes in Molecular Medicine.* 2006;126:81-95.
48. Gao LG, Yao XP, Zhang L, Hui RT, Zhou XL. Medical progress molecular analysis for diagnosis of Marfan syndrome and Marfan-associated disorders. *Chin Med J.* 2011;124(6):930-4.
49. Turner CL, Emery H, Collins AL, Howarth RJ, Yearwood CM, Cross E, Duncan PJ, Bunyan DJ, Harvey JF, Foulds NC. Detection of 53 FBN1 mutations (41 novel and 12 recurrent) and genotype-phenotype correlations in 113 unrelated probands referred with Marfan syndrome, or a related fibrillinopathy. *Am J Med Genet A* 2009;149A(2): 161-70.
50. Akhurst RJ. TGF beta signaling in health and disease. *Nat Genet.* 2004;36(8):790-2.
51. Mizuguchi T, Collod- Beroud G, Akiyama T, Abifadel M, Harada N, Morisaki T, Allard D, Varret M, Claustres M, Morisaki H, Ihara M, Kinoshita A, Yoshiura K, Junien C, Kajii T, Jondeau G, Ohta T, Kishino T, Furukawa Y, Nakamura Y, Niikawa N, Boileau C, Matsumoto N. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet.* 2004;36(8):855- 60.
52. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, Meyers J, Leitch CC, Katsanis N, Sharifi N, Xu FL, Myers LA, Spevak PJ, Cameron DE, De Backer J, Hellemans J, Chen Y, Davis EC, Webb CL, Kress W, Coucke P, Rifkin DB, De Paepe AM, Dietz HC. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet.* 2005;37(3):275-81.
53. Attias D, Stheneur C, Roy C, Collod-Bérout G, Detaint D, Faivre L, Delrue MA, Cohen L, Francannet C, Bérout C, Claustres M, Iserin F, Khau Van Kien P, Lacombe D, Le Merrer M, Lyonnet S, Odent S, Plauchu H, Rio M, Rossi A, Sidi D, Steg PG, Ravaud P, Boileau C, Jondeau G. Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with TGFBR2 and FBN1 mutations in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation.* 2009;120(25):2541-9.
54. Collod G, Babron MC, Jondeau G, Coulon M, Weissenbach J, Dubourg O, Bourdarias JP, Bonaïti-Pellié C, Junien C, Boileau C. A second locus for Marfan syndrome maps to chromosome 3p24.2- p25. *Nat Genetics.* 1994;8(3):264-8.
55. Zhang H, Apfelroth SD, Hu W, Davis EC, Sanguineti C, Bonadio J, Mecham RP, Ramirez F. Structure and Expression of Fibrillin-2, a novel microfibrillar component preferentially located in elastic matrices. *J Cell Biol.* 1994;124(5):855-63.
56. Faivre L, Masurel-Paulet A, Collod-Bérout G, Callewaert BL, Child AH, Stheneur C, Binquet C, Gautier E, Chevallier B, Huet F, Loeys BL, Arbustini E, Mayer K, Arslan-Kirchner M, Kiotsekoglou A, Comeglio P, Grasso M, Halliday DJ, Bérout C, Bonithon-Kopp C, Claustres M, Robinson PN, Adès L, De Backer J, Coucke P, Francke U, De

- Paepe A, Boileau C, Jondeau G. Clinical and molecular study of 320 children with Marfan syndrome and related type I fibrillinopathies in a series of 1009 probands with pathogenic FBN1 mutations. *Pediatrics*. 2009;123(1):391-8.
57. Hilhorst-Hofstee Y, Hamel BC, Verheij JB, Rijlaarsdam ME, Mancini GM, Cobben JM, Giroth C, Ruivenkamp CA, Hansson KB, Timmermans J, Moll HA, Breuning MH, Pals G. The clinical spectrum of complete FBN1 allele deletions. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(3):247-52
 58. Mueller GC, Stark V, Steiner K, von Kodolitsch Y, Rybczynski M, Weil J, Mir TS. Impact of Age and Gender on Cardiac Pathology in Children and Adolescents With Marfan Syndrome. *Pediatr Cardiol* 2013;34(4):991-8.
 59. Détaint D, Faivre L, Collod-Beroud G, Child AH, Loeys BL, Binquet C, Gautier E, Arbustini E, Mayer K, Arslan-Kirchner M, Stheneur C, Halliday D, Beroud C, Bonithon-Kopp C, Claustres M, Plauchu H, Robinson PN, Kiotsekoglou A, De Backer J, Adès L, Francke U, De Paepe A, Boileau C, Jondeau G. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. *Eur Heart J*. 2010;31(18):2223-9.
 60. Cameron DE, Vricella LA. Valve-sparing aortic root replacement in Marfan syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2005:103-11.
 61. Faivre L, Collod-Beroud G, Child A, Callewaert B, Loeys BL, Binquet C, Gautier E, Arbustini E, Mayer K, Arslan-Kirchner M, Stheneur C, Kiotsekoglou A, Comeglio P, Marziliano N, Halliday D, Beroud C, Bonithon-Kopp C, Claustres M, Plauchu H, Robinson PN, Adès L, De Backer J, Coucke P, Francke U, De Paepe A, Boileau C, Jondeau G. Contribution of molecular analyses in diagnosing Marfan syndrome and type I fibrillinopathies: an international study of 1,009 probands. *J Med Genetics*. 2008;45(6):384-90.
 62. Sisk HE, Zahka KG, Pyeritz RE. The Marfan syndrome in early childhood: analysis of 15 patients diagnosed at less than 4 years of age. *Am J Cardiol*. 1983;52(3):353- 8.
 63. Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM. Marfan Syndrome - Diagnosis and Management. *Curr Probl Cardiol* 2008;33(1):7-39.
 64. Morse RP, Rockenmacher S, Pyeritz RE, Sanders SP, Bieber FR, Lin A, MacLeod P, Hall B, Graham JM Jr. Diagnosis and management of infantile Marfan syndrome. *Pediatrics*. 1990;86(6):888- 95.
 65. Hwa J, Richards JG, Huang H, McKay D, Pressley L, Hughes CF, Jeremy RW. The natural history of aortic dilatation in Marfan syndrome. *Med J Aust*. 1993;158(8): 558-62.
 66. Apter JT. Correlation of visco-elastic properties with microscopic structure of large arteries: IV. Thermal responses of collagen, elastin, smooth muscle, and intact arteries. *Circ Res*. 1967; 21(6):901-18.
 67. Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Devereux RB. Prognostic significance of the pattern of aortic root dilation in the Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22(5):1470- 6.
 68. URL: http://www.herz.at/therapien/Aneurysmen/aneurysmen_1.htm (Stand: 09.06.2014, 21:30).
 69. Dean JC. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. (Stand: 10.06.2014, 20:30). *Eur J Hum Genet*. 2007;15(7):724-33.
 70. Kotthoff S, Koch HG, Marquard TH, Kececioglu D, Vogt J. Kardiovaskuläre Probleme bei Kindern und Jugendlichen mit Marfan-Syndrom. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 1997;145(12):1307-11.
 71. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*. 1989;64(8):507-12.
 72. Groenink M, Lohuis T, Tijssen JG, Naeff MS, Hennekam RC, van der Wall EE, Mulder BJ. Survival and complication free survival in Marfan's syndrome: implications of current guidelines. *Heart*. 1999;82(4):499- 504.
 73. Silverman DI, Gray J, Roman MJ, Bridges A, Burton K, Boxer M, Devereux RB, Tsipouras P. Family history of severe cardiovascular disease in Marfan syndrome is

- associated with increased aortic diameter and decreased survival. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(4):1062-7.
74. Lazarevic AM, Nakatani S, Okita Y, Marinkovic J, Takeda Y, Hirooka K, Matsuo H, Kitamura S, Yamagishi M, Miyatake K. Determinants of rapid progression of aortic root dilatation and complications in Marfan syndrome. *Int J Cardiol.* 2006;106(2):177-82.
 75. Schoenhoff FS, Jungi S, Czerny M, Roost E, Reineke D, Matyas G, Steinmann B, Schmidli J, Kadner A, Carrel T. Acute Aortic Dissection Determines the Fate of Initially Untreated Aortic Segments in Marfan Syndrome. *Circulation* 2013;127(15):1569-75.
 76. Gott VL, Greene PS, Alejo DE, Cameron DE, Naftel DC, Miller DC, Gillinov AM, Laschinger JC, Pyritz RE. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 1999; 340(17):1307-13.
 77. Lacro RV, Guey LT, Dietz HC, Pearson GD, Yetman AT, Gelb BD, Loeys BL, Benson DW, Bradley TJ, De Backer J, Forbus GA, Klein GL, Lai WW, Levine JC, Lewin MB, Markham LW, Paridon SM, Pierpont ME, Radojewski E, Selamet Tierney ES, Sharkey AM, Wechsler SB, Mahony L; Pediatric Heart Network Investigators. Characteristics of children and young adults with Marfan syndrome and aortic root dilation in a randomized trial comparing atenolol and losartan therapy. *Am Heart J.* 2013;165(5):828-35.
 78. Brown OR, DeMots H, Kloster FE, Roberts A, Menashe VD, Beals RK. Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome: an echocardiographic study. *Circulation.* 1975;52(4):651-7.
 79. Taub CC, Stoler JM, Perez-Sanz T, Chu J, Isselbacher EM, Picard MH, Weyman AE. Mitral valve prolapse in Marfan syndrome: an old topic revisited. *Echocardiography.* 2009; 26(4):357-64.
 80. Lopez VM PA, Moisés VA, Gomes L, Pedreira Pda S, Silva CC, Campos Filho O, Carvalho AC. Serial clinical and echocardiographic evaluations of children with Marfan syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(5):314-8.
 81. Hirata K, Triposkiadis F, Sparks E, Bowen J, Boudoulas H, Wooley CF. The Marfan syndrome: cardiovascular physical findings and diagnostic correlates. *Am Heart J.* 1992;123(3):743-52.
 82. Stuart AG, Williams A. Marfan's syndrome and the heart. *Arch Dis Child.* 2007;92(4):351-6.
 83. Nollen GJ, Mulder BJ. What is new in the Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2004;97:103-8.
 84. Savolainen A, Kupari M, Toivonen L, Kaitila I, Viitasalo M. Abnormal ambulatory electrocardiographic findings in patients with the Marfan syndrome. *J Intern Med.* 1997;241(3):221-6.
 85. Radford DJ, Izukawa T. Atrial fibrillation in children. *Pediatrics.* 1977;59(2):250-6.
 86. Johnson CD. The Wolff-Parkinson-White syndrome associated with Marfan's syndrome. *Bol Asoc Med P R.* 1989;81(9):361-4.
 87. Chen S, Fagan LF, Nouri S, Donahoe JL. Ventricular dysrhythmias in children with Marfan's syndrome. *Am J Dis Child.* 1985;139(3):273-6.
 88. Savolainen A, Nisula L, Keto P, Hekali P, Viitasalo M, Kaitila I, Kupari M. Left ventricular function in children with the Marfan syndrome. *Eur Heart J.* 1994;15(5):625-30.
 89. Von Kodolitsch Y, Raghunath M, Karck M, Haverich A, Nienaber CA. Das Marfan-Syndrom: Therapie bei kardiovaskulären Manifestationen. *Z Kardiol.* 1998;87(3):173-84.
 90. Samadi A, Detaint D, Roy C, Arnoult F, Delorme G, Gautier M, Milleron O, Raoux F, Meuleman C, Hvass U, Hamroun D, Beroud C, Tubach F, Boileau C, Jondeau G. Surgical management of patients with Marfan syndrome: evolution throughout the years. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012;105(2):84-90.
 91. Oberwalder PJ. Die Chirurgie der Aorta ascendens und des Aortenbogens bei Aneurysmen und Dissektionen. *Journal of Cardiology.* 2001;8(1-2):19-24.
 92. Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation.* 2005;111(11):150-7.
 93. Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax* 1968;23(4):338-9.

94. Kouchoukos NT, Marshall WG Jr, Wedige-Stecher TA. Eleven-year experience with composite graft replacement of the ascending aorta and aortic valve. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;92(4):691-705.
95. Karck M, Kallenbach K, Hagl C, Rhein C, Leyh R, Haverich A. Aortic root surgery in Marfan syndrome: Comparison of aortic valve-sparing reimplantation versus composite grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(2):391-8.
96. Fukunaga S, Ueda T, Mori R, Shintani Y, Nata S, Mikasa K, Kanaya K, Akashi H, Aoyagi S. Long-term results of aortic root replacement with a composite graft. *Kyobu Geka* 2009;62(11):947-51.
97. Nardi P, Pellegrino A, Versaci F, Mantione L, Polisca P, Iorio FS, Chiariello L. Aortic root surgery in Marfan syndrome: Bentall procedure with the composite mechanical valved conduit versus aortic valve reimplantation with Valsalva graft. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010;11(9):648-54.
98. Columbia University Medical Center, Department of Surgery, New York, NY, URL: http://www.columbiasurgery.org/aortic/david_procedure.html (Stand: 21.06.2014, 13:00)
99. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103(4):617-22.
100. Shrestha M, Baraki H, Maeding I, Fitzner S, Sarikouch S, Khaladj N, Hagl C, Haverich A. Long-term results after aortic valve-sparing operation (David I). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(1):56-62.
101. Sarsam MA, Yacoub M. Remodeling of the aortic valve anulus. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105(3):435-8.
102. De Oliveira NC, David TE, Ivanov J, Armstrong S, Eriksson MJ, Rakowski H, Webb G. Results of surgery for aortic root aneurysm in patients with Marfan syndrome. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(4):789-96.
103. Vricella LA, Williams JA, Ravekes MJ, Holmes KW, Dietz HC, Gott VL, Cameron DE. Early experience with valve-sparing aortic root replacement in children. *Ann Thorac Surg* 2005;80(5):1622-7.
104. Ince H, Rehders TC, Petzsch M, Kische S, Nienaber CA. Stent-grafts in patients with marfan syndrome. *Endovasc Ther.* 2005;12(1):82-8.
105. Rybczynski M, Bernhardt AM, Rehder U, Fuisting B, Meiss L, Voss U, Habermann C, Detter C, Robinson PN, Arslan-Kirchner M, Schmidtke J, Mir TS, Berger J, Meinertz T, von Kodolitsch Y. The spectrum of syndromes and manifestations in individuals screened for suspected Marfan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A(24): 3157-66.
106. Sponseller PD, Hobbs W, Riley LH III, Pyeritz RE. The thoracolumbar spine in Marfan syndrome. *Bone Joint Surg Am.* 1995;77(6):867-76.
107. Pyeritz RE, Francke U. The second international symposium on the marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1993;47(1):127-35.
108. URL: <http://de.wikipedia.org/wiki/Trichterbrust> (Stand: 09.06.2014).
109. Docimo R, Maturo P, D'Auria F, Grego S, Costacurta M, Perugia C, Chiariello L. Association between Oro-Facial Defects and Systemic Alterations in Children Affected by Marfan Syndrome. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(4):700-3.
110. Summers KM, West JA, Peterson MM, Stark D, McGill JJ and West MJ. Challenges in the diagnosis of Marfan syndrome. *Med J Aust.* 2006;184(12):627-31.
111. Oetting JweInta. Marfan Syndrome. 2010. URL: <http://webeye.ophth.uiowa.edu/eyeforum/cases/110-marfan.htm> (Stand: 10.06.2014, 22:00).
112. Sobol A. Corneal and Refractive Surgery. URL: <http://drsobol.com/Default.aspx?blogentryid=42> (Stand: 10.06.2014, 20:30).
113. Ahn NU, Sponseller PD, Ahn UM, Nallamshetty L, Kuszyk BS, Zinreich SJ. Dural ectasia is associated with back pain in Marfan syndrome. *Spine.* 2000;25(12):1562-8.
114. Fattori R, Nienaber CA, Descovich B, Ambrosetto P, Reggiani LB, Pepe G, Kaufmann U, Negrini E, Kodolitsch v. Y, Gensini GF. Importance of dural ectasia in phenotypic assessment of Marfan's syndrome. *Lancet.* 1999;354(9182):910-3.

115. 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. Dural ectasia
in children with marfan syndrome:a prospective, multicenter, patient-control study. *Am J
Med.* 2006;140(7):775-81.
116. Habermann CR, Weiss F, Schoder V, Cramer MC, Kemper J, Wittkugel O, Adam G MR.
MR evaluation of dural ectasia in Marfan syndrome: reassessment of the established
criteria in children, adolescents, and young adults.*Radiology.* 2005;234(2):535-41.
117. Pyeritz RE, Fishman EK, Bernhardt BA, Siegelman SS. Dural ectasia is a common
feature of Marfan syndrome. *Am J Hum Genet* 1988;43(5):726-32.
118. Foran JR, Pyeritz RE, Dietz HC, Sponseller PD Characterization of the symptoms
associated with dural ectasia in the Marfan patient. *Am J Med Genet.* 2005;134A(1):58-
65.
119. Karpman C, Aughenbaugh GL, Ryu JH. Pneumothorax and bullae in Marfan syndrome.
Respiration. 2011;82(3):219-24.
120. Streeten EA, Murphy EA, Pyeritz RE. Pulmonary function in the Marfan syndrome.
Chest. 1987;91(3):408-12.
121. Baran S, Ignys A, Ignys I. Respiratory dysfunction in patients with Marfan syndrome. *J
Physiol Pharmacol.* 2007;58 Suppl 5 (Pt 1):37-41
122. Kohler M, Blair E, Risby P, Nickol AH, Wordsworth P, Forfar C, Stradling JR. The
prevalence of obstructive sleep apnoea and its association with aortic dilatation in
Marfan's syndrome. *Thorax.* 2009;64(2):162-6.
123. Ho NC, Tran JR, Bektas A. Marfan´s syndrome. *Lancet.* 2005;366(9501):1978-81.
124. Mueller GC, Stark V, Steiner K, Weil J, von Kodolitsch Y, Mir TS. The Kid-Short Marfan
Score (Kid-SMS) - an easy executable risk score for suspected paediatric patients with
Marfan syndrome. *Acta Paediatr* 2013;102(2):84-9.
125. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers–Danlos
syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers–Danlos National Foundation
(USA) and Ehlers–Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet.* 1998;77(1):31-7.
126. Malfait F, Wenstrup R, De Paepe A., In: Pagon RA AM, Bird TD, Dolan CR, Fong CT,
Stephens K, editors. Ehlers-Danlos Syndrome, Classic Type. *GeneReviews.* 2007
127. Olivar Roldán J, Fernández Martínez A, Díaz Guardiola P, Martínez Sancho E, Díaz
Gómez J, Gómez Candela C. Clinical management of homocystinuria: case report and
review of the literature. *Nutr Hosp.* 2012;27(6):2133-8.
128. Pyeritz RE. The Marfan syndrome. *Annu Rev Med.* 2000;51:481-510.
129. Reulecke B, Denecke J. Diagnostik und Therapie der Homocystinurie. *Kinder- und
Jugendmedizin.* 2009;S. 289 -93.
130. Albornoz G, Coady MA, Roberts M , Davies RR , Tranquilli M , Rizzo JA, Elefteriades
JA. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections--incidence, modes of inheritance,
and phenotypic patterns. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(4):1400-5.
131. Robin NH, Moran RT, Warman M , Ala-Kokko L in Pagon RA, Adam MP, Bird TD,
Dolan CR, Fong CT, Stephens K, editors. Stickler Syndrome. *GeneReviews.* 1993-2014
132. Greally MT in: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K,
editors. Shprintzen-Goldberg Syndrome. *GeneReviews.* 2006.
133. Gallego-Pinazo R, López-Lizcano R, Millán JM, Arevalo JF, Mullor JL, Díaz-Llopis M.
Beals-Hecht syndrome and choroidal neovascularization. *Clin Ophthalmol* 2010;4:845-7.
134. Roman MJ, Devereux RB, Kramer- Fox R, Spitzer MC. Comparison of cardiovascular
and skeletal features of primary mitral valve prolapse and Marfan syndrome. *Am J
Cardiol.* 1989; 63(5):317- 21.
135. Devereux RB, Brown WT, Kramer-Fox R , Sachs I. Inheritance of mitral valve prolapse:
effect of age and sex on gene expression. *Ann Intern Med.* 1982;97(6):826-32.
136. Pyeritz RE. Marfan syndrome: 30 years of research equals 30 years of additional life
expectancy. *Heart.* 2009;95(3):173-5.
137. Rossi-Foulkes R, Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Ehlers KH, O'Loughlin JE,
Davis JG, Devereux RB. Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium
antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol.*
1999;83(9):1364-8.

138. Cook JR, Nistala H, Ramirez F. Drug-based therapies for vascular disease in Marfan syndrome: from mouse models to human patients. *Mt Sinai J Med.* 2010;77(4):366-73.
139. Feuring M, Schmidt BMW, Christ M, Wehling M. β -Blocker Stellenwert bei kardiovaskulären Erkrankungen. *Internist (Berl)*1999;40(6):680-5.
140. Ringer RK. The influence of reserpin on early growth, blood pressure and dissecting aneurysms in turkeys, in: Conference on the Use of Serpasil in Animal and Poultry Production (1959, Rutgers, The State University, New Brunswick, N.J.). CIBA, Summit, N.J.; 1959: 21–28
141. Simpson CF, Boucek RJ, Noble NL. Influence of d-, l-, and dl-propranolol, and practolol on beta-amino-propionitrile-induced aortic ruptures of turkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976;38(1):169-75.
142. Wheat MW, Palmer RF, Bartley TD, Seelman RC. Treatment of dissecting aneurysms of the aorta without surgery. *Thorax Cardiovasc Surg.* 1965;50:364- 73.
143. Halpern BL, Char F, Murdoch JL, Horton WB, McKusick VA. A prospectus on the prevention of aortic rupture in the Marfan syndrome with data on survivorship without treatment. *John Hopskins Med J.* 1971;129(3):123-9.
144. Groenink M, De Rood A, Mulder BJ, Spaan JA, van der Wall EE. Changes in the aortic distensibility and pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta-blocker therapy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 1998;82(2):203-8.
145. Haouzi A, Berglund H, Pelikan PC, Maurer G, Siegel RJ. Heterogenous aortic response to acute beta- adrenergic blockade in Marfan syndrome. *Am Heart J.* 1997;133(1):60-3.
146. Lacro RV, Dietz HC, Wruck LM, Bradley TJ, Colan SD, Devereux RB, Klein GL, Li JS, Minich LL, Paridon SM, Pearson GD, Printz BF, Pyeritz RE, Radojewski E, Roman MJ, Saul JP, Stylianou MP, Mahony L, Pediatric Heart Network Investigators. Rationale and Design of a Randomized Clinical Trial of Beta Blocker Therapy (Atenolol) vs. Angiotensin II Receptor Blocker Therapy (Losartan) in Individuals with Marfan Syndrome. *Am Heart J.* 2007;154(4):624-31.
147. Yin FC, Brin KP, Ting CT, Pyeritz RE. Arterial hemodynamic indexes in Marfan´s syndrome. *Circulation* 1989;79(4):854- 62.
148. Jondeau G, Boutouyrie P, Lacolley P, Laloux B, Dubourg O, Bourdarias JP, Laurent S. Central pulse pressure is a major determinant of ascending aorta dilation in Marfan syndrome. *Circulation.* 1999;99(20):2677-81.
149. Ose L, McKusick VA. Prophylactic use of propranolol in the Marfan syndrome to prevent aortic dissection. *Birth defects Orig Artic Ser.*1977;13(3C):163-9.
150. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long- term beta- adrenergic blockade in Marfan´s syndrome. *N Engl J Med.* 1994;330(19):1335- 41.
151. Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff JM, Edouard T, Dulac Y, Acar P, Magnier S, Jondeau G. Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99(3):406-9.
152. Salim MA, Alpert BS, Ward JC, Pyeritz RE. Effect of beta-adrenergic blockade on aortic root rate of dilation in Marfan´s syndrome *Am J Cardiol* 1994;74(6):629- 33.
153. Selamat TES, Feingold B, Printz BF, Park SC, Graham D, Kleinman CS, Mahnke CB, Timchak DM, Neches WH, Gersony WM. Beta-blocker therapy does not alter the rate of aortic root dilation in pediatric patients with Marfan syndrome. *J Pediatr.* 2007;150(1):77- 82.
154. Dahlöf C, Dimenäs E, Kendall M, Wiklund I. Quality of life in cardiovascular diseases. Emphasis on beta- blocker treatment. *Circulation* 1991; 84(6 Suppl):VII08-18.
155. Dahlöf C, Dimenäs E. Side effects of beta-blocker treatments as related to the central nervous system. *Am J Med Sci.* 1990;299(4):236-44.
156. Berk BC. Angiotensin type 2 Receptor (AT2R): A Challenging Twin *Sci STKE.* 2003;2003(181):PE 16.
157. Zhu L, Carretero OA, Xu J, Wang L, Harding P, Rhaleb NE, Yang JJ, Sumners C, Yang XP. Angiotensin II type 2 receptor-stimulated activation of plasma prekallikrein and bradykinin release: role of SHP-1. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;302(12):H2553-9.

158. Lemarié CA, Schiffrin EL. The angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2010;11(1):19-31.
159. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Egido J. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35(6):881-900.
160. Akazawa H, Yasuda N, Komuro I. Mechanisms and functions of agonist- independent activation in the angiotensin II type 1 receptor. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;302(2):140-7.
161. Daugherty A, Manning MW, Cassis LA. Angiotensin of AT2 receptors augments angiotensin II induced abdominal aortic aneurysms and arteriosclerosis. *Br J Pharmacol.* 2001;134(4):865-70.
162. Kaschina E, Scholz H, Steckelings UM, Sommerfeld M, Kemnitz UR, Artuc M, Schmidt S, Unger T. Transition from atherosclerosis to aortic aneurysm in humans coincides with an increased expression of RAS components. *Atherosclerosis.* 2009;205(2):396-403.
163. Matt P, Schoenhoff F, Habashi J, Holm T, Van Erp C, Loch D, Carlson OD, Griswold BF, Fu Q, De Backer J, Loeys B, Huso DL, McDonnell NB, Van Eyk JE, Dietz HC; GenTAC Consortium. Circulating transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Circulation.* 2009;120(6):526-32.
164. Groenink M, Den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, Spijkerboer AM, Marquering HA, Zwinderman AH, Mulder BJ. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2013;34(45):3491-500.
165. Pees C, Laccone F, Hagl M, Debrauwer V, Moser E, Michel-Behnke I. Usefulness of Losartan on the Size of the Ascending Aorta in an Unselected Cohort of Children, Adolescents, and Young Adults With Marfan Syndrome. *Am J Cardiol.* 2013;112(9):1477-83.
166. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73(2):123-30.
167. Quan A. Fethopathy associated with exposure to Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Hum Dev* 2006;82(1):23-8.
168. Goland S, Barakat M, Khatri N, Elkayam U. Pregnancy in Marfan Syndrome Maternal and Fetal Risk and Recommendations for Patient Assessment and Management. *Cardiol Rev.* 2009;17(6):253- 62.
169. Judge DP, Dietz HC. Therapy of Marfan Syndrome. *Annu Rev Med.* 2008;59:43-59.
170. Ahimastos AA, Aggarwal A, D'Orsa K, Formosa M, White AJ, Saviriravan R, Dart AM, Kingwell BA. Effect of perindopril on large artery stiffness and aortic root diameter in patients with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298(13):1539-47.
171. Habashi JP, Doyle JJ, Holm TM, Aziz H, Schoenhoff F, Bedja D, Chen Y, Modiri AN, Judge DP, Dietz HC. Angiotensin II Type 2 Receptor Signaling Attenuates Aortic Aneurysm in Mice Through ERK Antagonism. *Science.* 2011;332(6027):361-5.
172. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilation in patients with Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 2005;95 (9):1125-7.
173. Rossi- Foulkes R, Roman MJ, Rosen SE, Kramer- Fox R, Ehlers KH, O'Loughlin JE, Davis JG, Devereux RB. Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in Marfan's syndrome. *Am J Cardiol.* 1999;83 (9):1364-8.
174. Giusti B, Porciani MC, Brunelli T, Evangelisti L, Fedi S, Gensini GF, Abbate R, Sani G, Yacoub M , Pepe G. Phenotypic variability of cardiovascular manifestations in Marfan Syndrome. Possible role of hyperhomocysteinemia and C677T MTHFR gene polymorphism. *Eur Heart J* 2003;24(22):2038- 45.
175. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *NEJM.* 1987;317(17):1098.
176. Gautier M, Detaint D, Fermanian C, Aegerter P, Delorme G, Arnoult F, Milleron O, Raoux F, Stheneur C, Boileau C, Vahanian A, Jondeau G. Nomograms for Aortic Root Diameters in Children Using Two-Dimensional Echocardiography. *Am J Cardiol* 2010;105(6):888-94.

177. Martin LJ, Hinton RB, Zhang X, Cripe LH, Benson DW. Aorta measurements are heritable and influenced by bicuspid aortic valve. *Frontiers in Genetics*. 2011; 2:61.
178. Gott VL, Greene PS, Alejo DE, Cameron DE, Naftel DC, Miller DC, Gillinov AM, Laschinger JC, Pyeritz RE. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 1999;340(17):1307-13.
179. Lacro RV, Guey LT, Dietz HC, Pearson GD, Yetman AT, Gelb BD, Loeys BL, Benson DW, Bradley TJ, De Backer J, Forbus GA, Klein GL, Lai WW, Levine JC, Lewin MB, Markham LW, Paridon SM, Pierpont ME, Radojewski E, Selamet Tierney ES, Sharkey AM, Wechsler SB, Mahony L. Pediatric Heart Network Investigators. Characteristics of children and young adults with Marfan syndrome and aortic root dilation in a randomized trial comparing atenolol and losartan therapy. *Am Heart J*. 2013;165(5):828-35.
180. Forteza A, Evangelistista A, Sánchez V, Teixidó G, García D, Sanz P, Gutiérrez L, Centeno J, Rodríguez-Palomares J, Cortina J, García-Dorado D. Study of the efficacy and safety of losartan versus atenolol for aortic dilation in patients with Marfan syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(6):492-8.
181. Möberg K, De Nobele S, Devos D, Goetghebeur E, Segers P, Trachet B, Vervaeke C, Renard M, Coucke P, Loeys B, De Paepe A, De Backer J. The Ghent Marfan Trial- a randomized, double-blind placebo controlled trial with losartan in Marfan patients treated with β -blockers. *Int J Cardiol* 2012;157(3):354-8.
182. Radonic T, De Witte P, Baars MJ, Zwinderman AH, Mulder BJ, Groenink M; COMPARE study group. Losartan therapy in adults with Marfan syndrome: study protocol of the multi-center randomized controlled COMPARE trial. *Trials*. 2010;11:3.
183. Gao L, Mao Q, Wen D, Zhang L, Zhou X, Hui R. The effect of beta-blocker therapy on progressive aortic dilatation in children and adolescents with Marfan's syndrome: a meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2011;100(9):e101-5.
184. Chiu HH, Wu MH, Wang JK, Lu CW, Chiu SN, Chen CA, Lin MT, Hu FC. Losartan added to β -blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, open-label pilot study. *Mayo Clin Proc* 2013;88(3):271-6.
185. Hokken RB, Barteling MM, Bogers AJ, Gittenberger-de Groot AC. Morphology of the pulmonary and aortic roots with regard to the pulmonary autograft procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113(3):453-61.
186. Lundby R, Rand-Hendriksen S, Hald JK, Pripp AH, Smith HJ. The pulmonary artery in patients with Marfan syndrome: a cross-sectional study. *Genet Med*. 2012;14(11):922-7.
187. Groenink M, Rozendaal L, Naeff MS, Hennekam RC, Hart AA, van der Wall EE, Mulder BJ. Marfan syndrome in children and adolescents: predictive and prognostic value of aortic root growth for screening for aortic complications. *Heart*. 1998; 80(2):163-9.

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr.med. Thomas S. Mir für die Überlassung des Promotionsthemas, für die wissenschaftliche Beratung und die stete, konstruktive, geduldige Unterstützung während der Entstehungsphase dieser Arbeit. Weiterhin gilt mein Dank allen Patienten und deren Angehörigen, die sich zur Mitarbeit an der vorliegenden Studie bereit erklärt haben.

Für die klinisch/kardiologische Evaluation der Studien-Patienten danke ich Herrn PD Dr.med. Thomas S. Mir, Herrn Dr. med. Goetz Mueller, Herrn Dr.med. K. Steiner sowie Frau Dr. med. M. Banhidai. Die sorgfältige Datengewinnung wäre ohne die Unterstützung der ärztlichen und pflegerischen Mitarbeiter der kinderkardiologischen Ambulanz des Universitätskrankenhauses Eppendorf (UKE) und der anderen beteiligten Kliniken nicht möglich gewesen. Für die Hilfe bei der statistischen Analyse danke ich den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Biometrie und Epidemiologie am UKE.

Für das Korrekturlesen danke ich Frau Dr.med. L. Marx.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meinem Mann für den steten Rückhalt während der Entstehung dieser Dissertation.

10 Lebenslauf

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

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.

Unterschrift: