

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Universitäres Herzzentrum Hamburg
Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie
Klinikdirektor: PD Dr. Rainer Kozlik-Feldmann

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health related quality of life,
HRQOL) bei Kindern und Jugendlichen mit Marfansyndrom (MFS) unter
besonderer Berücksichtigung der individuellen Ausprägung der klinischen
Symptome nach neuer Ghenter Nosologie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Universität Hamburg

vorgelegt von
Jeske Mira Wild
aus Obermarsberg

Hamburg, 2015

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 18.01.2016

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

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

Prüfungsausschuss: 2.Gutachter/in: Prof. Dr. René Santer

Prüfungsausschuss: 3.Gutachter/in: Prof. Dr. Yskert von Kodolitsch

INHALTSVERZEICHNIS

TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	5
1. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG.....	8
2. MARFAN-SYNDROM.....	10
2.1 GESCHICHTE.....	10
2.2 PATHOGENESE.....	10
2.3 UNTERSUCHUNG / DIAGNOSE.....	13
2.3.1 Kardiovaskuläres System:.....	16
2.3.2 Auge:.....	18
2.3.3 Orthopädische Kriterien:.....	18
2.3.4 Zentralnervöses System:.....	20
2.3.5 Respiratorisches System:.....	20
2.3.6 Dermale Veränderungen:.....	21
2.4 DIFFERENTIALDIAGNOSEN.....	21
2.4.1 Loeys-Dietz-Syndrom.....	21
2.4.2 Homozystinurie.....	22
2.4.3 MASS-Syndrom.....	22
2.4.4 Mitral valve prolaps syndrom (MVPS).....	22
2.4.5 Ectopia-lentis-Syndrom (ELS).....	22
2.4.6 Ehlers-Danlos-Syndrom.....	23
2.4.7 Weill-Marchesani-Syndrom (WMS).....	23
2.4.8 Shprinzten-Goldberg-Syndrom (SGS).....	23
2.5 THERAPIE.....	24
2.5.1 Betablocker.....	24
2.5.2 ATI-Blocker.....	25
2.5.3 ACE-Hemmer.....	26
2.5.4 Doxycycline.....	26
2.5.5 Statine.....	27
2.5.6 Operative Verfahren.....	27
2.5.7 Ophthalmologische Therapie.....	28
2.5.8 Orthopädische Therapie.....	29
2.5.9 Pulmonale Therapie.....	29
2.5.10 Lifestyle-Beratung.....	29
2.5.11 Therapie während der Schwangerschaft.....	29
3. LEBENSQUALITÄT.....	30
3.1 DEFINITION.....	30
3.2 KINDL-FRAGEBOGEN.....	30
3.2.1 Entstehung.....	30
3.2.2 Aufbau.....	31
3.2.3 Prüfung.....	33
3.2.4 Anwendungsbeispiele.....	33
4. METHODIK / DURCHFÜHRUNG.....	35
4.1 GRUPPENAUFBAU.....	35
4.2 AUFBAU DER SPRECHSTUNDE.....	37
4.3 BEFRAGUNG DER PATIENTEN.....	41
4.4 BEFRAGUNG DER KONTROLLGRUPPE.....	41

4.5 DATENVERARBEITUNG	42
5. ERGEBNISSE	44
5.1 GRUPPENVERGLEICH	44
5.1.1 Gruppenvergleich 4-7 Jahre:	44
5.1.2 Gruppenvergleich 8-16 Jahre:	45
5.1.3 Gruppenvergleich 8-11 Jahre:	46
5.1.4 Gruppenvergleich 12-16 Jahre:	46
5.2 MUTATION	49
5.2.1 Mutation 4-7 Jahre:	49
5.2.2 Mutation 8-16 Jahre:	49
5.2.3 Mutation 8-11 Jahre:	50
5.2.4 Mutation 12-16 Jahre:	51
5.3 AORTENANEURYSMA.....	54
5.3.1 Aortenaneurysma 4-7 Jahre:.....	54
5.3.2 Aortenaneurysma 8-16 Jahre:.....	55
5.3.3 Aortenaneurysma 8-11 Jahre:.....	55
5.3.4 Aortenaneurysma 12-16 Jahre:.....	56
5.4 LINSEN LUXATION	59
5.4.1 Linsluxation 4-7 Jahre:	59
5.4.2 Linsluxation 8-16 Jahre:	59
5.4.3 Linsluxation 8-11 Jahre:	60
5.4.4 Linsluxation 12-16 Jahre:	61
5.5 SYSTEMISCHE MANIFESTATION	64
5.5.1 Systemische Manifestation 4-7 Jahre:.....	64
5.5.2 Systemische Manifestation 8-16 Jahre:.....	64
5.5.3 Systemische Manifestation 8-11 Jahre:.....	65
5.5.4 Systemische Manifestation 12-16 Jahre:.....	66
6. DISKUSSION	69
7. SCHLUSSFOLGERUNG	78
8. ZUSAMMENFASSUNG	80
9. SUMMARY.....	82
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	84
LITERATURVERZEICHNIS:.....	86
DANKSAGUNG:.....	95
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	96

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

TABELLE 1: SYSTEMISCHE BETEILIGUNG NACH DER REVIDIERTEN GHENTER-NOSOLOGIE [14]	15
TABELLE 2: GRUPPENVERGLEICH, ALLE ALTERSKLASSEN; DARGESTELLT SIND SOWOHL DER MITTELWERT (MW) ALS AUCH DAS 95% KONFIDENZINTERVALL (KI) DES TOTAL-SCORES UND ALLER SUBSCORES.....	48
TABELLE 3: VERGLEICH „MUTATION“, ALLE ALTERSKLASSEN; DARGESTELLT SIND SOWOHL DER MITTELWERT (MW) ALS AUCH DAS 95% KONFIDENZINTERVALL (KI) DES TOTAL-SCORES UND ALLER SUBSCORES. ES WERDEN DIE PATIENTEN OHNE MUTATION MIT DENEN MIT EINER FBN1-MUTATION, EINER TGF-B-MUTATION UND DER KONTROLLE VERGLICHEN.....	53
TABELLE 4: VERGLEICH „AORTENANEURYSMA“, ALLE ALTERSKLASSEN; DARGESTELLT SIND SOWOHL DER MITTELWERT (MW) ALS AUCH DAS 95% KONFIDENZINTERVALL (KI) DES TOTAL-SCORES UND ALLER SUBSCORES. ES WERDEN DIE PATIENTEN OHNE AORTENANEURYSMA (KEIN AA), DIE PATIENTEN MIT EINEM AORTENANEURYSMA (AA) UND DIE KONTROLLGRUPPE (KONTROLLE) MITEINANDER VERGLICHEN.	58
TABELLE 5: VERGLEICH „LINSEN LUXATION“, ALLE ALTERSKLASSEN; DARGESTELLT SIND SOWOHL DER MITTELWERT (MW) ALS AUCH DAS 95% KONFIDENZINTERVALL (KI) DES TOTAL-SCORES UND ALLER SUBSCORES. VERGLICHEN WERDEN DIE PATIENTEN, DIE KEINE LINSEN LUXATION (KEINE LL) AUFWEISEN, MIT DENEN, DIE EINE LINSEN LUXATION AUFWEISEN UND DER KONTROLLGRUPPE (KONTROLLE).	63
TABELLE 6: VERGLEICH „SYSTEMISCHE MANIFESTATION“, ALLE ALTERSKLASSEN; DARGESTELLT SIND SOWOHL DER MITTELWERT (MW) ALS AUCH DAS 95% KONFIDENZINTERVALL (KI) DES TOTAL-SCORES UND ALLER SUBSCORES. VERGLICHEN WERDEN DIE PATIENTEN, DIE ANHAND DER REVIDIERTEN GHENTER-NOSOLOGIE KEINE SYSTEMISCHE MANIFESTATION (KEINE SYS. MAN.) AUFWEISEN, MIT DENEN, DIE EINE SYSTEMISCHE MANIFESTATION (SYS. MAN.) AUFWEISEN UND DER KONTROLLGRUPPE (KONTROLLE).....	68
ABBILDUNG 1: TRANSLATION DES FIBRILLIN 1 VON DER mRNA DES FIBRILLIN GENS AUF DEM CHROMOSOM 15 UND VERBINDUNG MIT LTβ-1 UND TGF-β IM GEWEBE [13].	11
ABBILDUNG 2 : SIGNALWEG DES „TRANSFORMING GROWTH FACTORS BETA (TGF-β), MODIFIZIERT DURCH DIIKE UND ARTHUR. ALK5: TGF-β- REZEPTOR 1; TGFβR2: TGF-β-REZEPTOR 2 [47]..	13
ABBILDUNG 3: LINKS: ILLUSTRIERTER SAGGITALER SCHNITT DER TYP A DISSEKTION, RECHTS: ILLUSTRIERTER SAGGITALER SCHNITT EINER TYP B DISSEKTION [33]	17
ABBILDUNG 4: LINKS: ARACHNODAKTYLIE, POSITIVES HANDGELENKSZEICHEN; RECHTS: ARACHNODAKTYLIE, POSITIVES DAUMENZEICHEN [36].....	19
ABBILDUNG 5: LINKS: PECTUS CARINATUM; RECHTS: PES PLANUS (OBEN) INDUZIERT DURCH DIE RÜCKFUßDEFORMITÄT (UNTEN) [36]	20
ABBILDUNG 6: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINER MODIFIZIERTEN OPERATION MIT EINER DACRON TUBE GRAFT [59]	28
ABBILDUNG 7: GRUPPENAUFBAU DER MARFANPATIENTEN	36
ABBILDUNG 8: GRUPPENAUFBAU DER KONTROLLGRUPPE.	36
ABBILDUNG 9: ALTERSBEZOGENE NORMATIVE GRÖßEN DER AORTENWURZEL FÜR KINDER UND JUGENDLICHE [66]	38

ABBILDUNG 10: EMPFEHLUNG FÜR DIE AKZEPTANZ DER FREIZEIT GESTALTENDEN (NICHT WETTBEWERBSORIENTIERT) SPORT- UND BEWEGUNGSAKTIVITÄTEN BEI PATIENTEN MIT GCVD's [68].....	40
ABBILDUNG 11: GRUPPENVERGLEICH, 4-7 JAHRE; DARGESTELLT IST DER TOTAL-SCORE DES KINDL-FRAGEBOGENS VON DER KONTROLLGRUPPE UND DER GRUPPE DER MFS-PATIENTEN IM ALTER VON 4-7 JAHRE. * KENNZEICHNET EIN SIGNIFIKANZNIVEAU VON $p < 0,05$	45
ABBILDUNG 12: GRUPPENVERGLEICH 8-16 JAHRE; DARGESTELLT WERDEN DIE EINZELNEN SUBSCORES DER SECHS DIMENSIONEN SOWIE DER TOTAL-SCORE DES GESAMTEN FRAGEBOGENS. VERGLICHEN WIRD DIE GRUPPE DER MFS-PATIENTEN MIT DER KONTROLLGRUPPE. * KENNZEICHNET EIN SIGNIFIKANZNIVEAU VON $p < 0,05$. $p=0,052$ STELLT EIN ERGEBNIS NAHE DEM SIGNIFIKANZNIVEAU DAR.	45
ABBILDUNG 13: GRUPPENVERGLEICH 8-11 JAHRE; DARGESTELLT WERDEN DIE EINZELNEN SUBSCORES DER SECHS DIMENSIONEN SOWIE DER TOTAL-SCORE DES GESAMTEN FRAGEBOGENS. VERGLICHEN WIRD DIE GRUPPE DER MFS-PATIENTEN MIT DER KONTROLLGRUPPE. * KENNZEICHNET EIN SIGNIFIKANZNIVEAU VON $p < 0,05$	46
ABBILDUNG 14: GRUPPENVERGLEICH 12-16 JAHRE; DARGESTELLT WERDEN DIE EINZELNEN SUBSCORES DER SECHS DIMENSIONEN SOWIE DER TOTAL-SCORE DES GESAMTEN FRAGEBOGENS. VERGLICHEN WIRD DIE GRUPPE DER MFS-PATIENTEN MIT DER KONTROLLGRUPPE. * KENNZEICHNET EIN SIGNIFIKANZNIVEAU VON $p < 0,05$	47
ABBILDUNG 15: VERGLEICH „MUTATION“, 4-7 JAHRE; DARGESTELLT IST DER JEWELIGE TOTAL-SCORE, WELCHER ALLE ITEMS DES FRAGEBOGENS BEINHÄLTET. * KENNZEICHNET EIN SIGNIFIKANZNIVEAU VON $p < 0,05$	49
ABBILDUNG 16: VERGLEICH „MUTATION“, 8-16 JAHRE; DARGESTELLT SIND DIE SCORES DER SECHS VERSCHIEDENEN DIMENSIONEN DES KINDL-FRAGEBOGENS UND DER TOTAL-SCORE. VERGLICHEN WERDEN DIE KINDER, DIE EINE FBN1-MUTATION AUFWEISEN, MIT DENEN, DIE EINE TGFB-MUTATION AUFWEISEN, BEI DENEN KEINE MUTATION FESTGESTELLT WERDEN KONNTE UND DER KONTROLLGRUPPE. * KENNZEICHNET EIN SIGNIFIKANZNIVEAU VON $p < 0,05$	50
ABBILDUNG 17: VERGLEICH „MUTATION“, 8-11 JAHRE; DARGESTELLT SIND DIE SCORES DER SECHS VERSCHIEDENEN DIMENSIONEN DES KINDL-FRAGEBOGENS UND DER TOTAL-SCORE. VERGLICHEN WERDEN DIE KINDER, DIE EINE FBN1-MUTATION AUFWEISEN, MIT DENEN, DIE KEINE MUTATION AUFWEISEN UND DER KONTROLLGRUPPE. * KENNZEICHNET EIN SIGNIFIKANZNIVEAU VON $p < 0,05$	51
ABBILDUNG 18: VERGLEICH „MUTATION“, 12-16 JAHRE; DARGESTELLT SIND DIE SCORES DER SECHS VERSCHIEDENEN DIMENSIONEN DES KINDL-FRAGEBOGENS UND DER TOTAL-SCORE. VERGLICHEN WERDEN DIE KINDER, DIE EINE FBN1-MUTATION AUFWEISEN, MIT DENEN, DIE EINE TGFB-MUTATION AUFWEISEN, BEI DENEN KEINE MUTATION FESTGESTELLT WERDEN KONNTE UND DER KONTROLLGRUPPE. * KENNZEICHNET EIN SIGNIFIKANZNIVEAU VON $p < 0,05$	52
ABBILDUNG 19: VERGLEICH „AORTENANEURYSMA“, 4-7 JAHRE; DARGESTELLT IST DER TOTAL-SCORE DES KINDL-FRAGEBOGENS. VERGLICHEN WERDEN DIE PATIENTEN MIT EINEM NACHGEWIESENEN AORTENANEURYSMA MIT DENEN OHNE EIN AORTENANEURYSMA UND DER KONTROLLGRUPPE. * KENNZEICHNET EIN SIGNIFIKANZNIVEAU VON $p < 0,05$	54
ABBILDUNG 20: VERGLEICH „AORTENANEURYSMA“, 8-16 JAHRE; DARGESTELLT SIND DIE SCORES DER SECHS VERSCHIEDENEN DIMENSIONEN DES KINDL-FRAGEBOGENS UND DER TOTAL-SCORE. VERGLICHEN WERDEN DIE KINDER, DIE EIN AORTENANEURYSMA AUFWEISEN, MIT DENEN, DIE KEIN AORTENANEURYSMA AUFWEISEN UND DER KONTROLLGRUPPE.	55
ABBILDUNG 21: VERGLEICH „AORTENANEURYSMA“, 8-11 JAHRE; DARGESTELLT SIND DIE SCORES DER SECHS VERSCHIEDENEN DIMENSIONEN DES KINDL-FRAGEBOGENS UND DER	

TOTAL-SCORE. VERGLICHEN WERDEN DIE KINDER, DIE EIN AORTENANEURYSMA AUFWEISEN (AA), MIT DENEN, DIE KEIN AORTENANEURYSMA AUFWEISEN (KEIN AA) UND DER KONTROLLGRUPPE. * KENNZEICHNET EIN SIGNIFIKANZNIVEAU VON $p < 0,05$	56
ABBILDUNG 22: VERGLEICH „AORTENANEURYSMA“, 12-16 JAHRE; DARGESTELLT SIND DIE SCORES DER SECHS VERSCHIEDENEN DIMENSIONEN DES KINDL-FRAGEBOGENS UND DER TOTAL-SCORE. VERGLICHEN WERDEN DIE KINDER, DIE EIN AORTENANEURYSMA AUFWEISEN, MIT DENEN, DIE KEIN AORTENANEURYSMA AUFWEISEN UND DER KONTROLLGRUPPE. * KENNZEICHNET EIN SIGNIFIKANZNIVEAU VON $p < 0,05$	57
ABBILDUNG 23: VERGLEICH „LINSEN LUXATION“, 4-7 JAHRE; DARGESTELLT IST DER TOTAL-SCORE DES KINDL-FRAGEBOGENS. VERGLICHEN WERDEN DIE PATIENTEN, DIE KEINE LINSEN LUXATION AUFWEISEN, MIT DENEN DIE EINE LINSEN LUXATION AUFWEISEN UND DER KONTROLLGRUPPE. * KENNZEICHNET EIN SIGNIFIKANZNIVEAU VON $p < 0,05$	59
ABBILDUNG 24: VERGLEICH „LINSEN LUXATION“, 8-16 JAHRE; DARGESTELLT SIND DIE SCORES DER SECHS VERSCHIEDENEN DIMENSIONEN DES KINDL-FRAGEBOGENS UND DER TOTAL-SCORE. VERGLICHEN WERDEN DIE KINDER, DIE EINE LINSEN LUXATION AUFWEISEN, MIT DENEN, DIE KEINE AUFWEISEN UND DER KONTROLLGRUPPE. * KENNZEICHNET EIN SIGNIFIKANZNIVEAU VON $p < 0,05$. 0,052 KENNZEICHNET EIN ERGEBNIS NAHE DEM GENANNTEN SIGNIFIKANZNIVEAU.	60
ABBILDUNG 25: VERGLEICH „LINSEN LUXATION“, 8-11 JAHRE; DARGESTELLT SIND DIE SCORES DER SECHS VERSCHIEDENEN DIMENSIONEN DES KINDL-FRAGEBOGENS UND DER TOTAL-SCORE. VERGLICHEN WERDEN DIE KINDER, DIE EINE LINSEN LUXATION AUFWEISEN, MIT DENEN, DIE KEINE AUFWEISEN UND DER KONTROLLGRUPPE. * KENNZEICHNET EIN SIGNIFIKANZNIVEAU VON $p < 0,05$	61
ABBILDUNG 26: VERGLEICH „LINSEN LUXATION“, 12-16 JAHRE; DARGESTELLT SIND DIE SCORES DER SECHS VERSCHIEDENEN DIMENSIONEN DES KINDL-FRAGEBOGENS UND DER TOTAL-SCORE. VERGLICHEN WERDEN DIE KINDER, DIE EINE LINSEN LUXATION AUFWEISEN, MIT DENEN, DIE KEINE AUFWEISEN UND DER KONTROLLGRUPPE. * KENNZEICHNET EIN SIGNIFIKANZNIVEAU VON $p < 0,05$	62
ABBILDUNG 27: VERGLEICH „SYSTEMISCHE MANIFESTATION“, 4-7 JAHRE; DARGESTELLT IST DER TOTAL-SCORE DES KINDL-FRAGEBOGENS. VERGLICHEN WERDEN DIE PATIENTEN, DIE EINE SYSTEMISCHE MANIFESTATION AUFWEISEN, MIT DENEN, DIE KEINE SYSTEMISCHE MANIFESTATION AUFWEISEN UND DER KONTROLLGRUPPE. * KENNZEICHNET EIN SIGNIFIKANZNIVEAU VON $p < 0,05$	64
ABBILDUNG 28: VERGLEICH „SYSTEMISCHE MANIFESTATION, 8-16 JAHRE; DARGESTELLT SIND DIE SCORES DER SECHS VERSCHIEDENEN DIMENSIONEN DES KINDL-FRAGEBOGENS UND DER TOTAL-SCORE. VERGLICHEN WERDEN DIE KINDER, DIE EINE SYSTEMISCHE MANIFESTATION AUFWEISEN, MIT DENEN, DIE KEINE SYSTEMISCHE MANIFESTATION AUFWEISEN UND DER KONTROLLGRUPPE. * KENNZEICHNET EIN SIGNIFIKANZNIVEAU VON $p < 0,05$	65
ABBILDUNG 29: VERGLEICH „SYSTEMISCHE MANIFESTATION, 8-11 JAHRE; DARGESTELLT SIND DIE SCORES DER SECHS VERSCHIEDENEN DIMENSIONEN DES KINDL-FRAGEBOGENS UND DER TOTAL-SCORE. VERGLICHEN WERDEN DIE KINDER, DIE EINE SYSTEMISCHE MANIFESTATION AUFWEISEN, MIT DENEN, DIE KEINE SYSTEMISCHE MANIFESTATION AUFWEISEN UND DER KONTROLLGRUPPE. * KENNZEICHNET EIN SIGNIFIKANZNIVEAU VON $p < 0,05$	66
ABBILDUNG 30: VERGLEICH „SYSTEMISCHE MANIFESTATION, 12-16 JAHRE; DARGESTELLT SIND DIE SCORES DER SECHS VERSCHIEDENEN DIMENSIONEN DES KINDL-FRAGEBOGENS UND DER TOTAL-SCORE. VERGLICHEN WERDEN DIE KINDER, DIE EINE SYSTEMISCHE MANIFESTATION AUFWEISEN, MIT DENEN, DIE KEINE SYSTEMISCHE MANIFESTATION AUFWEISEN UND DER KONTROLLGRUPPE. * KENNZEICHNET EIN SIGNIFIKANZNIVEAU VON $p < 0,05$	67

1. Fragestellung und Zielsetzung

Die HRQOL von chronisch kranken Kindern ist in den letzten Jahren international immer mehr in das Blickfeld der Wissenschaftler geraten [2]. Es wurden viele verschiedene Messinstrumente zur Befragung und anschließenden Bewertung der Lebensqualität entwickelt. Hierbei handelt es sich meistens um Fragebögen, welche die subjektive Wahrnehmung der Personen widerspiegeln [3].

Lebensqualität (LQ) ist ein komplexes und mehrdimensionales Konstrukt, welches die Spezifitäten und Eigenschaften der menschlichen Existenz wiedergibt [1]. Es existiert keine einheitliche Definition von diesem Begriff, jedoch ist er dadurch und durch seine Eigenschaften universell einsetzbar. Dies bedeutet, wenn der Rahmen dieses Begriffs etwas eingengt werden soll, muss in der Gesundheitspolitik von der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL) gesprochen werden [1].

Die HRQOL gewinnt immer dann an Bedeutung, wenn ein bestimmtes Entwicklungsniveau in der Wissenschaft zu einem bestimmten Themenbereich erreicht ist [1]. Dies trifft auch beim Marfan-Syndrom (MFS) zu, da hier sowohl durch medikamentöse als auch durch operative Interventionen eine Verlängerung der mittleren Lebenszeit der Patienten stattfand, so dass sie von 1972, wo sie bei 48 Jahren lag, 1993 auf ungefähr 73 Jahre gestiegen ist [4].

Beim MFS handelt es sich um eine hereditäre Bindegewebskrankheit, welche meist durch eine FBN1-Mutation verursacht wird. Sie betrifft viele verschiedene Körpersysteme und geht sowohl mit einer hohen Varianz als auch mit einer hohen Penetranz der Merkmale einher [5]. So können die Merkmale selbst intrafamiliär unterschiedlich stark ausgebildet sein. Das bekannteste kardiale Merkmal, welches ohne Therapie auch das lebenslimitierende ist, ist die Aortendissektion [6; 7]. Zur Vermeidung eines Notfalleingriffes, welcher hierdurch resultieren kann und zur Verlängerung der Lebenszeit werden die Patienten heutzutage regelmäßig echokardiografisch und mittels Magnetresonanztomographie (MRT)/ Computertomographie (CT) untersucht, um auf jegliche Veränderungen des Durchmessers zeitgemäß reagieren zu können. Zunächst werden die Patienten medikamentös behandelt, wodurch eine Operation am Herzen verhindert wird, beziehungsweise möglichst lange verzögert werden soll [7]. Auf Grund der Gefahr eines plötzlichen Todes durch eine Aortendissektion müssen die Patienten mit einem MFS gewisse „Lifestyle“-Veränderungen in ihrem Leben durchführen. Somit wird diesen Patienten beispielsweise sowohl von isometrischen Sportarten (Kraftsport) als auch von Kontaktsportarten abgeraten [5]. Dadurch bedingt sind auch einige Berufe für diese Patienten nicht zu ergreifen. Durch die vielen Veränderungen und Gegebenheiten, welche aufgrund der Diagnose MFS entstehen, wie die

regelmäßigen Arztbesuche, das eventuell schon frühe regelmäßige Einnehmen von Medikamenten, die Einschränkungen im Freizeitbereich und der stetige Gedanke daran, dass die Gefahr einer Aortendissektion oder –ruptur besteht, zeigte sich bei erwachsenen Patienten als ein sehr einschneidender Effekt, welcher sowohl berufliche als auch soziale Konsequenzen nach sich zog. Somit konnten auch Beeinflussungen der LQ dieser Patienten gezeigt werden [9].

Durch die bisher bestehenden operativen und medikamentösen Interventionen konnte die Lebensdauer der Patienten an die eines gesunden Menschen nahezu angepasst werden. Doch ist dies eine Lebensverlängerung, die auch mit einer entsprechenden Lebensqualität einhergeht? Um der Beantwortung dieser Frage näher zu kommen und um die HRQOL der Kinder und Jugendlichen, bei denen ein MFS diagnostiziert werden konnte, beurteilen zu können, wurde anhand des KINDL-Fragebogens die subjektiv wahrgenommene HRQOL der Kinder untersucht und mit einer von uns aufgestellten Kontrollgruppe verglichen.

2. Marfan-Syndrom

2.1 Geschichte

Das Marfan-Syndrom (MFS) wurde 1896 zum ersten Mal von einem französischen Pädiater, Antoine Marfan, beschrieben. Er berichtete von einem Mädchen mit Arachnodaktylie, einer unterentwickelten Muskulatur und einer verformten Wirbelsäule [8]. 1955 entstand dann die erste Klassifikation dieser Bindegewebserkrankung [9]. Victor McKusick erwähnte sie in seiner Publikation „Heritable connective tissue disorders“ [9; 10]. Jedoch wurde sie bereits 1986 von der Berliner Nosologie abgelöst. Diese entstand durch ein internationales Komitee von Experten in Berlin und sollte die Diagnose des MFS einheitlicher gestalten [11]. Nachdem jedoch 1990 das Gen des MFS auf dem Chromosom 15q21 entdeckt wurde und 1991 bereits mehrfach geklont werden konnte, stellte man fest, dass durch die Berliner Nosologie viele Patienten irrtümlicherweise als positiv beschrieben wurden, jedoch keine der typischen Mutationen aufwiesen [12; 9]. Durch die Analyse des Gens entdeckte man bis heute mehr als 600 verschiedene Mutationen [13]. 1996 entwickelte man die Ghenter Kriterien, welche weltweit angewandt wurden. Diese differenzierten das MFS von anderen Syndromen, welche sich phänotypisch mit dem MFS überschneiden. Dies sind zum Beispiel das „MASS-Syndrom“ oder „mitral valve prolaps syndrome“ (MVPS). Diese Auflage der Ghenter Nosologie wurde 2010 erneut überarbeitet, so dass man heute mit der revidierten Ghenter Nosologie arbeitet [14]. Auf die genauen Unterschiede dieser beiden zuletzt genannten Klassifikationen wird im Punkt „Untersuchung/Diagnose“ (2.3) genauer eingegangen.

2.2 Pathogenese

Das MFS ist eine autosomal-dominante Bindegewebserkrankung. Sie entsteht in 66-91% der Fälle durch eine Mutation im Fibrillin-1 Gen auf dem Chromosom 15 [16]. 25 % der Patienten haben keine positive Familienanamnese und sind somit durch eine Neumutation erkrankt [15]. Es sind heutzutage bereits mehr als 600 verschiedene Mutationen bekannt, die zu diesem Syndrom führen können. Je nachdem welche Mutationen stattgefunden haben, liegt der Schwerpunkt der Krankheit in einem anderen Bereich. Am häufigsten kommen „missense“ Mutationen des FBN1-Gens vor [16].

Drei Isotypen dieses Gens sind bekannt (Fibrillin 1-3), wobei im adulten Körper hauptsächlich das Fibrillin-1 nachgewiesen werden konnte. In embryonalen Stadien hingegen

wird vermehrt Fibrillin-2 und -3 im Körper gebildet. Fibrillin-1 und -2 stimmen zu 100% in ihren Domänenbereichen überein und zu 68% in ihren Aminosäuren [17; 19]. Dies lässt vermuten, dass diese Gene die verschiedenen Altersstadien des elastischen Gewebes kodieren. Mutationen auf dem Fibrillin-2 Gen führen meistens zu einer kongenitalen kontraktiven Arachnodaktylie, während Mutationen auf dem Fibrillin-3 Gen wahrscheinlich eine größere Rolle beim „Weill-Marchesani-Syndrom“ spielen [18; 19]. Diese Fibrillin-Genfamilie kodiert über vierzig „Calcium-binding EGF-precursor-like units“, welche ebenfalls in vielen anderen Proteinen zu finden sind und somit wahrscheinlich zur Bindung mit diversen Proteinen genutzt werden. Häufig sind sie bekannt als „8-cysteine“ oder „TGF- β -bindings“. Die zuerst genannten gehören zur Proteinfamilie der „latent transforming growth factor-beta binding proteins“ (LTBP's), was schlussfolgern lässt, dass Fibrillin-1-Proteine eine Bindemöglichkeit für das „latent-TGF β “ besitzen oder aber mit LTBPs interagieren [13]. Diese Interaktion findet über eine Dimerisation am N-terminalen-Ende des Fibrillins statt. Hierdurch ergibt sich die Möglichkeit für Fibrillin-1 Proteine mit der extrazellulären Matrix zu kommunizieren [13] (s. Abb.1).

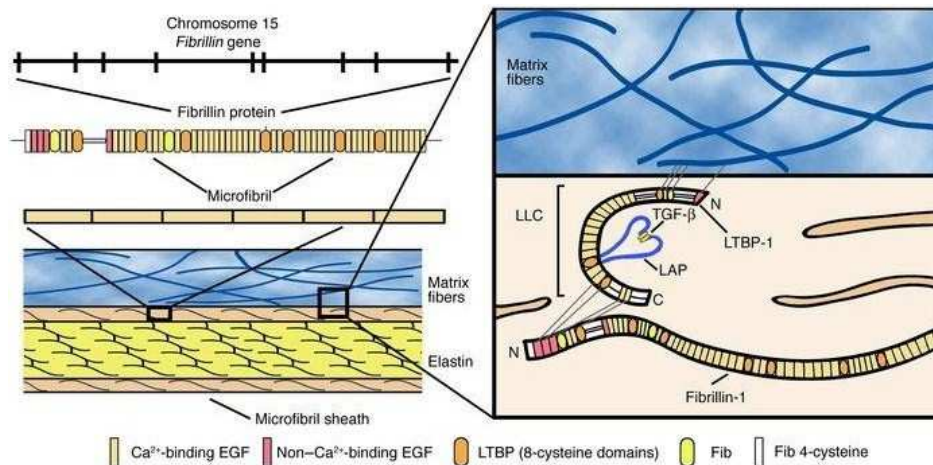


Abbildung 1: Translation des Fibrillin 1 von der mRNA des Fibrillin Gens auf dem Chromosom 15 und Verbindung mit LTBP-1 und TGF- β im Gewebe [13].

Weitere Proteine, mit denen Fibrillin-1 interagiert, sind Fibulin-2, Versican und kleine Chondroitinsulfat-Proteoglykane [20;21;22].

Fibrillin-1 ist ein 350 kD schweres Glykoprotein, welches ein wichtiger Bestandteil der elastischen Mikrofilamenten darstellt [16]. Nachdem es von der mRNA translatiert,

weitergehend prozessiert und letztendlich von dermalen Fibroblasten sezerniert wurde, lagern sich die Fasern linear oder durch seitliche Interaktionen aneinander (s. Abb.1). Dieser Prozess wird unterstützt durch Furine und stabilisiert durch Transglutaminase-Verknüpfungen [23; 24].

Auf diesen Mikrofibrillen-Bündeln lagern sich neu-sezernierte Tropoelastin-Moleküle ab und gehen eine kovalente Bindung ein. Fibrillin-1 besitzt zwei Bindungsstellen für Tropoelastin [25].

Ein weiteres Molekül, welches mit den Mikrofibrillen interagiert, ist das „Microfibril-assoziierte-Glykoprotein-1“ (MAGP-1). Es zählt zu den stärksten der Mikrofibril-assoziierten Molekülen und bindet calcium-abhängig N-terminal [24].

Konkurrierend zu diesen beiden sind die Heparansulfate, welche an drei Seiten mit Fibulin-1 interagieren [24].

Mikrofibrillen sind supramolekulare Komplexe. Die Fasern weisen einen Durchmesser von 10-12 nm auf und lagern sich perlschnurartig (\varnothing 50-55 nm) aneinander [17]. Dies ist elektronenmikroskopisch sichtbar. Zusammen mit Elastin bilden sie das Grundgerüst von elastischem Bindegewebe. Hierzu entsteht ein Kern aus dünnen Filamenten aus gekreuztem Elastin, welches zirkulär von Mikrofibrillen umgeben ist [24; 26].

Elastische Fasern haben verschiedene Funktionen. Zum einen dienen sie strukturellen Elementen wie dem elastischen Rückstoß und der Spannkraft in dynamischen Geweben. Dies ist vor allem in Geweben, wie sie zum Beispiel an der Aorta vorkommen, von äußerst großer Bedeutung. Hier liegen die elastischen Fasern in konzentrisch gefensterten laminaren Schichten. Die mittlere Schicht interagiert mit der glatten Muskulatur. Sowohl die äußere als auch die innere Schicht sind sehr dick und separieren die Intima von der Adventitia. Parallel zum Flusslauf existieren subendotheliale Mikrofibrillen mit elastischen Verankerungen für endotheliale Zellen [24]. Es wird davon ausgegangen, dass Mikrofibrillen mit einem Durchmesser von 56-100 nm sich reversibel ausdehnen können. Weiterhin wichtig für diese Elastizität sind Calcium und Elastin selber [24].

Elastin ist ein Zwei-Phasen-Material mit einer kompakt amorphen und sehr dynamischen hydrophoben Domäne und Hauptkettenatomen, welche Wasserstoffbrücken mit Wasser formen [27].

Zum anderen beeinflussen die elastischen Fasern die Regulation von TGF- β im elastischen Gewebe. Dies geschieht durch die Stabilisierung des „latent transforming growth factor β -binding protein“ (LTBPs) in der extrazellulären Matrix (ECM). Dies hält TGF β in einem inaktiven Zustand [28]. Mausmodelle und erste Untersuchungen mit menschlichen Probanden

zeigten, dass bei einem Defekt dieses Vorgangs die Aktivität des TGF- β steigt und es daraufhin zu einer Dilatation der Gefäßwand kommt[28].

TGF- β 1 und 2 scheinen ebenfalls in diesen Vorgang einzugreifen. Sollten sie durch eine Mutation verändert sein, würde eine geringere Anzahl von Elastin-Fibrillen festgestellt. Bei solchen Mutationen handelt es sich beim MFS meistens um „loss-of-function“-Mutationen [16].

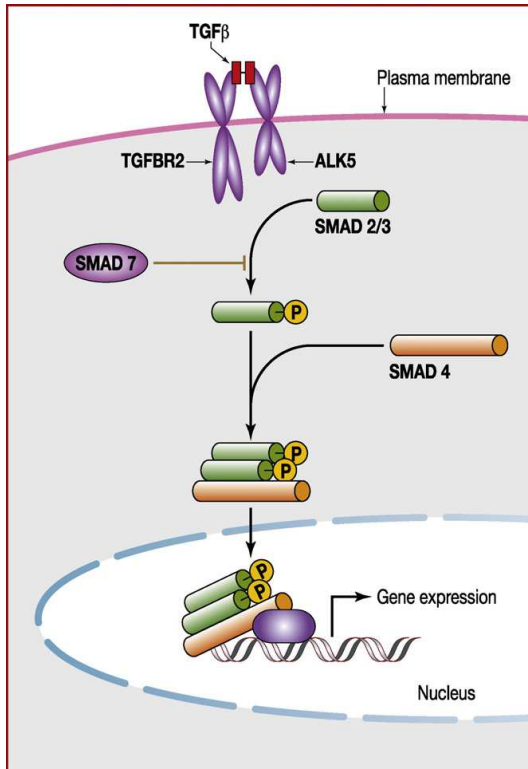


Abbildung 2 : Signalweg des „Transforming growth factors beta (TGF- β), modifiziert durch Dijke und Arthur. ALK5: TGF- β - Rezeptor 1; TGFBR2: TGF- β - Rezeptor 2 [47].

Es sind drei Isoformen des TGF β 's bekannt (TGF- β I-III). Nachdem es an den spezifischen Rezeptor gebunden hat, wird intrazellulär über Smad-Proteine eine Signalkaskade ausgeführt [29]. Diese reguliert im Nucleus die Expression von Matrix-assoziierten Proteinen.

Smad 2 und 3 phosphorylieren zu einem heterooligomeren Komplex mit Smad 4 und gelangen so zum Kern. Dort findet die Transkription von Target-Genen, u.a. Smad 7, statt. Smad 7 ist ein Inhibitor, welcher an TGF β -1 Rezeptoren bindet und dort kompetitiv Smad 2 und 3 hemmt [31] (s. Abb.2). In Mausversuchen wurde festgestellt, dass eine verringerte Smad-3-

Konzentration zu einer Hyperplasie der Intima nach vorherigen Gefäßverletzungen führt. Somit wird Smad-3 mit der Zellproliferation und der ECM-Sekretion in Verbindung gebracht [30].

Die dritte Funktion von elastischem Bindegewebe ist die Regulation von Zell-Migration, Lebensdauer und Differenzierung [24].

2.3 Untersuchung / Diagnose

Eine adäquate Untersuchung und eine sichere Diagnosestellung wird anhand der revidierten Ghenter-Kriterien und anhand einer genetischen Untersuchung des Blutes gestellt [14].

Die neuen Ghenter-Kriterien bestehen aus fünf Schwerpunkten (Aortendissektion/-dilatation, Linsenluxation, Nachweis einer FBN1-Mutation, positive Familienanamnese und der

systemische Manifestation), welche in den verschiedenen Kombinationen eine sichere Diagnosestellung erlauben. Es gibt folgende Möglichkeiten, um bei einem Patienten die Diagnose MFS zu stellen [9]:

- 1) Aortendissektion/-dilatation+Linsenluxation oder FBN1-Nachweis o. systemischer Manifestation o. positiver Familienanamnese
- 2) Linsenluxation mit dem Nachweis von FBN1 oder einer positiven Familienanamnese
- 3) eine positive Familienanamnese + systemische Manifestation

Eine systemische Manifestation liegt vor, wenn der Patient mehrere Merkmale der Krankheit aufweist und in diesen Kriterien sieben oder mehr Punkte erreicht [14]. Für jedes Merkmal werden Punkte vergeben. Diese richten sich nach der Spezifität des jeweiligen Merkmales für diese Erkrankung. Die genaue Punktevergabe kann in der Tab.1 nachgelesen werden. Im Folgenden wird auf die verschiedenen körperlichen Systeme eingegangen, welche beim MFS betroffen sein können.

Merkmal:	Punkte:
Handgelenks- und Daumenzeichen	3
Handgelenks- oder Daumenzeichen	1
Pectus carinatum / Kielbrust	2
Pectus excavatum/ Trichterbrust	1
Thoraxdeformität	1
Rückfußdeformität	2
Pes planus	1
Pneumothorax	2
Duraektasie	2
Protusio acetabuli	2
Reduzierte „upper body-lower body Ratio“ und keine höhergradige Skoliose	1
Skoliose oder thorakolumbale Kyphose	1
Reduzierte Ellenbogenextension	1
Dermale Striae	1
Myopia > 3 dpt.	1
Mitralklappenprolaps (alle Typen)	1
Faziale Merkmale (mind. 3): a) Dolichocephalie b) Enophthalmus c) Malarhypoplasie d) Retrognathie e) Lateral ansteigende Lidachse	1

Tabelle 1: Systemische Beteiligung nach der revidierten Ghenter-Nosologie [14]

2.3.1 Kardiovaskuläres System:

Zur Beurteilung des kardiovaskulären Systems gehören eine Reihe kinder-kardiologischer Routineuntersuchungen, wie die Bestimmung des Blutdruckes an allen vier Extremitäten, die Bestimmung der Größe und des Gewichts, der Sauerstoffsättigung und das Schreiben eines Elektrokardiogrammes, um Funktionseinschränkungen detektieren zu können. Gegebenfalls wird eine Magnetresonanztomographie, sowie eine Ergo- oder Spirometrie benötigt. Weiter wird ein Echokardiogramm durchgeführt, bei dem verschiedene Durchmesser des Herzens und der Aorta als auch die Klappenfunktion beurteilt werden.

Das Aortenwurzelaneurysma ist ein klassisches Kriterium für das MFS. Es ist als eine permanente Erweiterung, die die normale Größe der Aorta (35,6-37,8 zwischen 20-40 Jahren) um mehr als zwei Standardabweichungen überschreitet definiert [32]. Beim MFS handelt es sich dabei meistens um ein Aneurysma im ascendierenden Bereich der Aorta, welches durch eine Medianekrose verursacht wird. Es kommt klassischerweise zu einer birnenförmigen Aussackung der Aortenwurzel, welche sich zum Aortenbogen hin wieder auf die normale Größe verschmälert [32].

Thorakale Aneurysmata werden in zwei verschiedene Arten unterteilt [32]:

- a) Aneurysma verum: Dieses betrifft alle drei Schichten der Gefäßwand (Intima, Media und Adventitia), wobei die Wand an keiner Stelle rupturiert ist.
- b) Aneurysma falsum/spurium: Hierbei ist die Intima und teilweise auch die Media rupturiert. Es bildet sich eine mit Blut gefüllte Aussackung, deren Wand lediglich noch durch die Adventitia gebildet wird.

Von abdominalen Aneurysmata wird gesprochen, wenn diese infrarenal auftreten. Das Risiko hierfür scheint mit der verlängerten Lebenszeit der Patienten zu steigen. Da diese Dilatationen jedoch eher selten beim MFS auftreten und als sehr unspezifisch gelten, werden sie nicht zur Beurteilung eines MFS herangezogen [32; 9].

Thorakoabdominelle Aneurysmata werden nach Crawford und De Natale folgendermaßen gegliedert [32]:

Typ I: betrifft die descendierende Aorta unterhalb des Ursprungs der linken Arteria subclavia und reicht bis in den oberen Teil der abdominalen Aorta

Typ II: betrifft sowohl die descendierende Aorta als auch den größten Teil der abdominalen Aorta

Typ III: ist auf den unteren Bereich der thorakalen Aorta begrenzt

Typ IV: beginnt am Diaphragma

Dissektionen werden hingegen entweder nach Stanford oder De Bakey unterteilt [32]. Bei der Gliederung nach Stanford werden die Typen A und B unterschieden (s. Abb.3). Bei dem Typ A ist die Aorta ascendens betroffen und die Dissektion kann sich bis in den descendierenden Bereich der Aorta fortsetzen. Sie entspricht der Dissektion Typ I nach De Bakey, welche ihren Ursprung an der Aorta ascendens hat und dem Typ II nach De Bakey, welche ihren Ursprung am Aortenbogen hat. Die Typ B- Dissektion nach Stanford betrifft nur den descendierenden Bereich der Aorta und ist mit der Dissektion Typ III nach De Bakey gleichzusetzen [32].

Spezifischer für das MFS sind die Typ-A Dissektionen. Zur Beurteilung der Erweiterung gibt es verschiedene Messtechniken, was bei der Beurteilung der Werte von großer Bedeutung ist. Die Werte werden anhand der Körpergröße und des Alters korrigiert und anschließend als „Z-Score“ interpretiert.

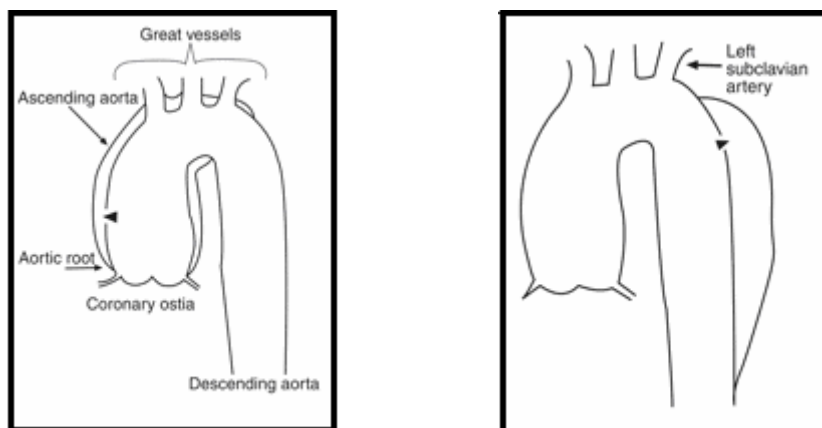


Abbildung 3: links: illustrierter sagittaler Schnitt der Typ A Dissektion, rechts: illustrierter sagittaler Schnitt einer Typ B Dissektion [33]

Ein weiteres Kriterium ist der Mitralklappenprolaps, welcher mit zum systemischen Score der revidierten Ghenter-Kriterien zählt. Ein Mitralklappenprolaps beschreibt eine Protrusion einer oder beider Klappensegel über die Ebene des Mitralklappenanulus hinaus. Dieses wird in der Systole der Herzaktion überprüft [9].

2.3.2 Auge:

Regelmäßige ophthalmologische Untersuchungen sollten bei den Marfanpatienten erfolgen. Hierzu zählen sowohl Untersuchungen des Augapfelhintergrundes als auch Untersuchungen der Linse mit der Spaltlampe.

Viele Marfanpatienten leiden an einer Linsenluxation an einem oder beiden Augen. Diese Luxation entsteht durch eine Lockerung der elastischen Fasern der Zonulafasern, wodurch diese der Linse keinen stabilen Halt mehr liefern können. Bei diesem Syndrom luxiert die Linse meist nach kaudal oder temporal [9].

Ein weiterer Punkt des systemischen Scores ist die Myopie, welche häufig auftritt. Von einer für MFS relevanten Myopie wird ab drei Dioptrien gesprochen [9].

2.3.3 Orthopädische Kriterien:

Ebenfalls sind regelmäßige orthopädische Untersuchungen für die Sicherung und Behandlung von MFS Patienten von großer Bedeutung.

Hierbei wird unter anderem die Wirbelsäule auf eine Skoliose hin untersucht. Diese tritt bei 60 % der Marfanpatienten auf und zeigt eine rapide Progression [16]. Eine Skoliose kennzeichnet eine Deformität der Wirbelsäule, bei der ein geringeres antero-laterales Wachstum und eine stärkere vertebrale Abflachung der Wirbelkörper stattfindet [34].

Viele Patienten fallen durch ihren leptosomen Körperbau und ihre Arachnodaktylie auf. Erstes wird durch die „upper body-lower body Ratio“ überprüft, wobei die obere Körperhälfte (oberes Ende des Kopfes bis oberer Rand der Symphyse) ins Verhältnis zur unteren Körperhälfte (oberer Rand der Symphyse bis zur Fußsohle) gesetzt wird. Diese fällt bei diesem Syndrom meist geringer aus als in der allgemeinen Bevölkerung (ca. 0,93 bei gesunden Erwachsenen) [34].

Zweites besagt, dass die Patienten lange feingliedrige Finger und Füße mit spinnenartigen Zehen besitzen. Dies ist ein klassisches phänotypisches Kennzeichen für das MFS und wird anhand zweier praktischer Tests überprüft. Zum einen führt man hierbei das Handgelenkszeichen durch, bei dem der erste Finger das distale Ende des fünften Fingers beim Umgreifen des kontralateralen Handgelenkes berühren muss. Zum anderen wird das Daumenzeichen getestet, wobei der distale Phalanx des adduzierten ersten Fingers über die ulnare Grenze der palmaren Handfläche hinausragen muss. Dies kann mit Unterstützung der anderen Hand geschehen [9] (s. Abb.4).

Ein weiterer orthopädischer Aspekt ist das Pectus excavatum, welches durch ein starkes longitudinales Wachstum der Rippen verursacht wird und restriktive respiratorische Defekte

oder kardiale Problematiken verursachen kann [34]. Dieses und andere Thoraxasymmetrien erhalten im systemischen Score einen Punkt, wohingegen das Pectum carinatum (s. Abb.5) zwei Punkte erhält [9] (s.Tab.1).

Zwei Kriterien, die jedoch beide bereits bei Neugeborenen oder Säuglingen kontrolliert werden müssen, sind die Hüftgelenksdislokation und die Protusion des Acetabulums. Die Dislokation kann viele Ursachen haben, wie zum Beispiel die Geburtslage oder überdehnte Bänder, wodurch sie zu unspezifisch für ein Ghenter-Kriterium ist. Die Protusion hingegen wird zur Diagnosestellung verwendet und durch ein Röntgenbild überprüft. Solch eine Protusion entsteht durch eine Deformität des Hüftgelenkes, wodurch die mediale Wand des Acetabulums in das untere Becken einfällt, gefolgt vom Femurkopf [34].

Eine Rückfußdeformität ist ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Untersuchung eines Marfanpatienten. Diese ist durch die Kombination eines Rückfußvalgus mit einer Vorfußabduktion und einem gesenkten Mittelfuß gekennzeichnet und wird durch eine mediale Drehung des Malleolus verursacht [35] (s.Abb. 5).

Davon abzugrenzen ist der Plattfuß ohne weitere Rückfußdeformitäten, welcher ebenfalls in den Ghenter Kriterien genannt ist [9] (s.Abb. 5).

Ebenfalls werden ein Ellbogenstreckdefizit und eine spezielle Kombination von fazialen Merkmalen überprüft. Diese sind die Dolichocephalie, der Enophthalmus, die Malarhypoplasie, die Retrognathie und die lateral ansteigende Lidachse [9].



Abbildung 4: links: Arachnodaktylie, positives Handgelenkszeichen; rechts: Arachnodaktylie, positives Daumenzeichen [36]

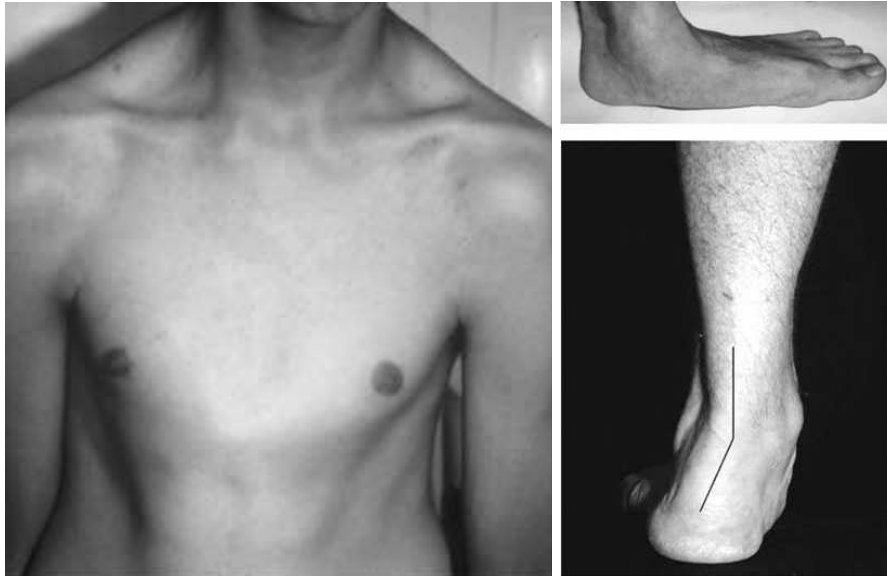


Abbildung 5: links: Pectus carinatum; rechts: Pes planus (oben) induziert durch die Rückfußdeformität (unten) [36]

2.3.4 Zentralnervöses System:

Die Duraektasie wird durch ein MRT-Screening diagnostiziert und kann eine Ursache für starke Rückenschmerzen bei den Patienten sein. Sie ist durch eine Erweiterung des Spinalkanals und der neuronalen Foramina gekennzeichnet. Meist lässt sich hierbei auch der posteriore Abbau des Wirbelkörpers und eine erhöhte bilaterale Ausdünnung der Randzone der Platte und der Pedikel nachweisen. Auftreten kann diese Veränderung des Spinalkanals auch als Meningozele des Neugeborenen [37]. Die Duraektasie war in der alten Ghenter-Nosologie ein Hauptmerkmal, wurde in der revidierten Version jedoch nicht mehr als ein solches betrachtet, da es nicht spezifisch genug für das MFS ist. Sie wird jedoch zum systemischen Score gezählt [14].

2.3.5 Respiratorisches System:

Dies sind Symptome, die meist plötzlich und zufällig auftreten. 4-11 % der Patienten erleiden einen Spontanpneumothorax, welcher oft mit apikalen Bullae assoziiert [16]. Adulte Patienten leiden oft an einer Schlafapnoe, welche durch einen Kollaps der oberen Atemwege verursacht wird. Dies geschieht meistens auf der Basis von starken fazialen Veränderungen, so wie sie im Abschnitt 2.3.3 beschrieben werden. Eine Schlafapnoe ist jedoch ebenfalls zu unspezifisch, um in der Ghenter Nosologie aufgenommen zu werden [38; 16].

2.3.6 Dermale Veränderungen:

Hier stehen vor allem die Striae der Haut im Vordergrund, wenn sie nicht aufgrund einer bekannten Adipositas oder einer Schwangerschaft entstanden sind. Sie können an verschiedenen Stellen des Körpers auftreten, so dass eine genaue Inspektion des gesamten Integuments erforderlich ist. Ursächlich hierfür ist die geschwächte Form des Bindegewebes, wodurch dieses subdermal einreißt [9].

Unterschiede zu den alten Kriterien der Ghenter Nosologie sind, dass mehr Gewicht auf das Aortenaneurysma/ Dissektion und die Linsenluxation gelegt wird. Ebenfalls hat die genetische Untersuchung des FBN1- und der TGF- β I+II-Gene an Bedeutung gewonnen [14]. Wobei TGF- β I+II ebenfalls die klassischen Mutationen für andere Erkrankungen wie zum Beispiel das „Loeys-Dietz“-Syndrom sind [9].

Weitere Punkte, wie die zu flache Kornea, der hohe gotische Gaumen, die Gelenküberbeweglichkeit und die Hernien wurden komplett entfernt, auf Grund ihrer zu geringen Spezifität [9].

2.4 Differentialdiagnosen

Neben dem MFS gibt es viele verschiedene Differentialdiagnosen, die zu einem marfanähnlichen Phänotypen führen. Hierzu zählen unter anderem das Loeys-Dietz-Syndrom und die bekannte Homozystinurie, aber auch einige andere Syndrome, welche nun kurz erläutert werden.

2.4.1 Loeys-Dietz-Syndrom

Das Loeys-Dietz-Syndrom wird durch Mutationen im TGF- β 1+2 Gen verursacht, welche zu einer erhöhten Expression von Kollagen und dem „connective tissue growth factor“ führen. Ebenfalls lässt sich eine erhöhte Konzentration des phosphorylierten Smad 2 detektieren. Auch hierbei handelt es sich um einen autosomal-dominanten Erbgang. Die typischen Merkmale sind kardiovaskulärer, kraniofazialer, neurokognitiver oder skeletaler Herkunft. Hierzu zählen der Hypertelorismus, eine gespaltene Uvula, kongenitale Herzerkrankungen, eine Kraniosynostose, die mentale Retardierung und ein Aortenaneurysma bzw. eine Dilatation. Letzteres ist häufig wesentlich aggressiver im Wachstum und rupturiert früher als beim MFS [39].

Ein weiterer Unterschied, der vor allem phänotypisch auffällt, ist, dass die Patienten, die am Loeys-Dietz-Syndrom erkrankt sind, weder besonders durch ihr Körperwachstum noch durch eine Arachnodaktylie auffallen. Jedoch herrscht auch hier eine hohe Variabilität in der klinischen Expressivität [39].

2.4.2 Homozystinurie

Die Homozystinurie kann durch eine Urinanalyse oder eine Blutanalyse ausgeschlossen werden. Sie fällt häufig durch eine mentale Retardierung und Thrombosen auf. Ein weiteres Differenzialdiagnostikum ist, dass die Linse bei dieser Erkrankung meist nach kaudal luxiert [9].

2.4.3 MASS-Syndrom

MASS ist ein Syndrom, welches ebenfalls durch eine Mutation im FBN1-Gen verursacht werden kann. Es müssen zwei bis drei Kriterien erfüllt sein, um diese Diagnose stellen zu können. Klassische Symptome sind die Myopie, ein Mitralklappenprolaps, eine grenzwertige Aortenerweiterung, Hautveränderungen und Veränderungen des Skeletts [12].

2.4.4 Mitral valve prolaps syndrom (MVPS)

Dem MASS sehr ähnlich ist das MVPS mit einem Mitralklappenprolaps und einer systemischen Manifestation unter fünf Punkten. Häufig leiden die Patienten an einer Trichterbrust, einer Skoliose und einer milden Form der Arachnodaktylie. Jedoch treten keine Linsenluxation oder Aortendissektionen auf. MVPS tritt durch Mutationen auf verschiedenen Genloci auf [40; 9].

2.4.5 Ectopia-lentis-Syndrom (ELS)

Ebenfalls durch eine autosomal dominant vererbte Mutation des FBN1-Gen entsteht das ELS. Weitere Gene, die betroffen sein können, sind LTBP2 und ADAMTSL4, welche allerdings nur rezessiv vererbt werden [41]. Diskutiert werden chemische Veränderungen der Disulfidbrücken des mikrofibrillären Systems, die aufgrund der Mutationen entstehen und eine Lockerung der Zonulafasern, welche die Linse stabilisieren, verursachen [41]. Die Patienten erleiden im Regelfall weder ein Aortenaneurysma, noch haben sie skelettale Befunde. Eine Diagnose der Erkrankung kann meist erst im Alter von 20 Jahren und älter gesichert werden [9].

2.4.6 Ehlers-Danlos-Syndrom

Durch Mutationen am COL3A1 verändert sich der strukturelle Aufbau des Typ III Kollagens und die Patienten erkranken am vaskulären Typ des Ehlers-Danlos-Syndroms. Dieses ist oft durch Aneurysmen/Dissektionen an mittelgroßen Arterien und Rupturen sowohl intestinal als auch uterin gekennzeichnet. Die klinische Diagnose wird meist erst nach einem der genannten Ereignisse gestellt, wobei die arteriellen Rupturen, hierbei die höchste Mortalitätsrate aufweisen [42]. Die erste Komplikation tritt bei 25 % der Patienten im Alter von 20 Jahren auf und bei 80% der Patienten im Alter von 40 Jahren. Daraus ergibt sich eine kalkulierte mittlere Lebenserwartung von 48 Jahren bei Patienten, die an diesem Syndrom leiden. Die intestinalen Rupturen betreffen häufig das Sigmoid. Sie sind jedoch meistens nicht besonders schwerwiegend bzw. führen sie nur selten zum Tod. Die uterinen Rupturen hingegen treten meist während der Schwangerschaft auf und sind durch die immense Blutung häufig letal bzw. führen zu schweren Komplikationen bei der Schwangerschaft [42]. Die klinische Diagnose lässt sich anhand vier klinischer Kriterien stellen. Dies sind eine erhöhte Neigung zu Blutergüssen, dünne durchscheinende Haut, charakteristische faziale Merkmale und die bereits genannten Rupturen. Gesichert wird die Diagnose entweder durch einen genetischen Nachweis der Mutation, oder aber durch das Züchten der Fibroblasten und der Beurteilung der Syntheserate von Prokollagen III [42]. Die Hypermobilität großer Gelenke und die dehbare Haut sind häufig bekannte Symptome anderer Formen des Ehlers-Danlos-Syndromes, treten beim vaskulären Typ jedoch eher selten auf [42].

2.4.7 Weill-Marchesani-Syndrom (WMS)

Das WMS entsteht durch veränderte FBN1 – oder ADAMTS10- Gene [41]. Bei der erstgenannten Mutation wurde eine in-frame Deletion als klassisch beschrieben, welche eines der sieben LTBP-Motive enthält. Allerdings konnte eine genetische Heterogenität festgestellt werden, da sowohl autosomal dominante als auch autosomal rezessive Erbgänge mit diesem Syndrom beschrieben wurden. Klinisch hingegen, sind die Patienten meist recht homogen. Die Patienten haben häufig einen kleinen Körperbau, sind eher unbeweglich und leiden an einer Brachydaktylie [43]. Charakteristische Augenmerkmale sind die Mikrospherophakia, die Linsenluxation, die Myopie, das Glaukom und der Katarakt [43].

2.4.8 Shprinzten-Goldberg-Syndrom (SGS)

Ein weiteres Syndrom, welches sich mit MFS überschneidet, ist das SGS, welches durch eine Kraniosynostosis und neurologische Entwicklungsveränderungen auffällt. Ebenfalls werden

häufig weitere kraniofaziale Merkmale sowie eine Hypotonie, eine obstruktive Apnoe, Fußdeformitäten und kongenitale abdominelle Wandinsuffizienzen beschrieben [44]. Radiologische Untersuchungen haben ergeben, dass die Patienten häufig veränderte erste und zweite Halswirbel besitzen, an einem Hydrocephalus leiden und Dilatationen der lateralen Ventrikel aufweisen, wie auch eine Chiari-Malformation des Gehirns. Im Allgemeinen weisen die Patienten zusätzlich häufig einen marfanoiden Habitus auf [45]. Bei einigen Patienten konnte eine FBN1-Mutation gesichert werden [44].

2.5 Therapie

Die Therapie des MFS korreliert stark mit dem Ausprägungsgrad der Beschwerden und den Symptomen. Zunächst werden alle Patienten regelmäßig kontrolliert, wobei ein besonderes Augenmerk auf die Aorta gelegt wird. Diese wird meist in ½- bis 1-jährigem, gelegentlich auch ¼- bis 2-jährlichem Abstand echokardiographisch untersucht, um mögliche Veränderungen frühzeitig detektieren zu können. Weiter sollten regelmäßige ophthalmologische und orthopädische Untersuchungen stattfinden.

Sollten kardiale Problematiken bestehen oder die Aorta zu stark dilatiert sein bzw. in einem bestimmten Zeitrahmen ein zu schnelles Wachstum aufweisen, wird eine medikamentöse Therapie empfohlen.

Diese kann unter anderem mit einem Betablocker oder aber mit einem AT1-Blocker erfolgen, wobei auch andere Medikamente für die Therapie geprüft werden.

2.5.1 Betablocker

Betablocker zählen zu den ersten Medikamenten, die beim MFS zur Behandlung des progressiven Aortenaneurysmas verwendet wurden. Zusammen mit den chirurgischen Interventionen konnten sie die Lebenserwartung der betroffenen Personen von \pm 45 Jahre (1970) auf \pm 70 Jahre (1990) erhöhen [46]. Sie wirken sowohl negativ inotrop als auch negativ chronotrop, wodurch geringere Scherkräfte auf die Aortenwurzel wirken und der hämodynamische Stress auf die Gefäßwände reduziert wird [47]. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass diese Medikamente die Progression der Erweiterung mildern. Dies scheint allerdings nicht bei starken Erweiterungen oder bei Patienten nach einem klinisch induzierten Herzkatheter zu wirken, sondern lediglich bei leicht- bis mittelschweren Aneurysmen [48]. Hierbei muss ebenfalls beachtet werden, dass sie weder eine protektive

Wirkung auf die degenerativen Wandveränderungen noch auf die fehlerhafte Faserstruktur haben. Ebenfalls zeigen sie keine Effekte auf andere klinische Manifestationen des MFS. 10% der Patienten zeigen sogar eine Intoleranz gegenüber Betablockern, indem sie ein medikamenteninduziertes Asthma, eine Depression oder ein Fatigue-Syndrom entwickeln [49]. Kontraindikationen für Betablocker sind ein akuter Myokardinfarkt, die Einnahme von MAO-Hemmern, eine bekannte Überempfindlichkeit, ein Sick-Sinus-Syndrom oder eine Hyperkaliämie [50].

Klassische Betablocker, welche beim MFS verwendet wird, sind Metoprolol oder Bisoprolol [49].

2.5.2 AT1-Blocker

AT1-Blocker wurden, bevor sie zur Therapie beim MFS eingesetzt wurden, vor allem bei der medikamentösen Therapie der chronischen renalen Insuffizienz und der Kardiomyopathie eingesetzt [49]. Mittlerweile haben mehrere Studien bewiesen, dass sie einen größeren Effekt bei der Behandlung von marfanoiden Aneurysmata zeigen als Betablocker. Dies hängt damit zusammen, dass sie nicht nur Auswirkungen auf die Hämodynamik, sondern auch auf die Wandstruktur und das Zellwachstum der Gefäße haben [16].

Es existieren zwei Angiotensin-II-Rezeptoren (Typ I=AT1R; Typ II=AT2R), welche durch Angiotensin II (ATII) aktiviert werden und G-Protein-gekoppelt ihre Effekte übertragen. Die Effekte der beiden Rezeptortypen sind jedoch nicht synergistisch, sondern oppositionell, so dass der AT1-Rezeptor nach der Stimulation durch ATII, Autoantikörper oder mechanischen Stress das Zellwachstum, die Zellmigration, die Inflammation und die Vasokonstriktion aktiviert [51]. Der AT2-Rezeptor hingegen führt nach der Aktivierung zur Vasodilatation, Apoptose oder Inhibition des AT1R-Signalweges [51]. Diese gegensätzlichen Wirkmechanismen konnten in Studien zur Behandlung von abdominellen Aneurysmen bereits nachgewiesen werden [52]. Weiter konnte gezeigt werden, dass viele AT1R im Aortenbogen und Bereichen mit einem nicht-laminaren Fluss lokalisiert sind [53; 51]. Weitere Untersuchungen ergaben ein erhöhtes AT1R-Signal in Kardiomyocyten bei mechanischem Stress ohne Einwirkungen von Angiotensin II. Diese Aktivität wird durch eine mechanisch induzierte konformale Veränderung des Rezeptors erreicht und kann durch Angiotensin-Rezeptor-Blocker inhibiert werden [51]. Weiter zählt der AT1R als TGF β -Aktivator und hat somit einen direkten Einfluss auf den TGF β -Signalweg, welcher beim MFS beeinflusst ist. Über diesen Mechanismus wird die Degeneration der elastischen Fasern eingeschränkt [54]. Weiterhin stimulieren diese Medikamente den SMAD-2-Weg und führen über AT1-

Rezeptoren zu einer Gefäßwandfibrose [16]. Diese scheint bei einer Langzeittherapie vor allem Auswirkungen auf die Steifheit der ascendierenden Aorta zu haben [51].

Es wird vermutet, dass diese wiederum positiv mit dem Pulsdruck des Patienten korreliert. Der Pulsdruck ist definiert als die Differenz zwischen dem systolischen und diastolischen Blutdruck [51]. Somit muss in weiteren Studien geprüft werden, welche Langzeitfolgen für die Patienten mit einer Therapie dieser Medikamentenklasse zu erwarten sind. Eine bisher bekannte Kontraindikation für eine solche Therapie ist die Schwangerschaft. Durch die Inhibition des fetalen Renin-Angiotensin-Systems kann eine Fetopathie mit renalen Defekten sowie einer Hypotension, eine Hypoplasie der Kalotte, ein Oligohydramnion und oder eine pulmonalen Hypoplasie auftreten [55]. In diesem Falle wird die Therapie meist mit Betablocker fortgeführt. Allerdings gibt es noch keine Langzeitstudien, die beweisen, dass nach Absetzen der Therapie kein Rebound zu erwartet ist [49]. Ein großer Vorteil dieses Medikamentes ist jedoch sein außerordentlich großes Toleranzprofil in allen Altersgruppen [54]. In der Praxis wird häufig Losartan als Vertreter dieser Gruppe verwendet [49].

2.5.3 ACE-Hemmer

Eine weitere Medikamentengruppe, welche verwendet werden kann, sind ACE-Hemmer.

Sie hemmen das Angiotensin-Converting-Enzym und greifen somit in das Renin-Angiotensin-System ein [49]. Sie scheinen ebenfalls Auswirkungen auf die Aortensteifheit und das Aortenwachstum zu haben, weshalb diese Medikamentengruppe zur Behandlung von MFS-Patienten interessant erschien [49]. Ihre Wirkung gleicht jedoch grundsätzlich der der Betablocker, so dass auch sie den Ejektionsimpuls senken [49]. Zusätzlich verhindern sie jedoch auch die Apoptose der glatten Muskulatur [16]. Sie werden vor allem bei der Unverträglichkeit von Betablockern verwendet. Dies kann eine Intoleranz, Kontraindikationen oder ein „non-response“-Verhalten zur Ursache haben [46].

Enalapril ist ein Medikament dieser Gruppe und kann beim MFS eingesetzt werden [16].

2.5.4 Doxycycline

In einigen Versuchen wurde demonstriert, dass ein thorakales Aortenaneurysma mit erhöhten Spiegeln der Metalloproteinase 2 und 9 assoziiert. Diese Metalloproteinase wiederum werden mit einer erhöhten Degeneration von elastischen Fasern, endothelialen Dysfunktionen und einer geschwächten Kontraktilität der glatten Muskulatur in Verbindung gebracht [56]. Somit gelangte man zu der Idee, Doxycyclin, welches ein unspezifischer Inhibitor der

Matrixmetalloproteinase-2 und -9 ist, als Medikament für das thorakale Aortenaneurysma bei MFS zu testen [56]. Erste Versuche ergaben, dass eine Kombination aus AT1R-Blocker und Doxycyclin eine synergistische Wirkung bei der Behandlung des MFS zeigen. Zur klinischen Einführung fehlen jedoch noch weitere Untersuchungen [56].

2.5.5 Statine

Die Medikamentengruppe der Statine inhibiert posttranslational Metalloproteinasen [49]. Erste Daten aus Mausversuchen weisen daraufhin, dass sie dadurch das Wachstum der Aorta beeinflussen. Allerdings fehlen hierzu noch weitere Untersuchungen, so dass eine klinische Anwendung noch nicht stattfindet. Paravastatin scheint bei dieser Therapie am geeignetsten [49].

2.5.6 Operative Verfahren

Sollte ein erhöhtes Risiko einer Dissektion/Ruptur bestehen, wird eine Operation empfohlen. Ein solches Risiko besteht im Bereich einer Typ-A Dissektion, wenn der Sinus valsalvae mehr als 5,0 cm misst oder jährlich um mehr als 0,5 cm wächst [9]. Ein weiterer Risikofaktor ist eine positive Familienanamnese.

Bei einer Operation kann ein sogenannter „Bentall composite graft“ durchgeführt werden, wobei sowohl die Aortenwurzel als auch die Aortenklappe ersetzt werden. Dieser Graft entstand bereits 1968 und verbesserte die Überlebensraten bei einer solchen Operation enorm. Eine andere Möglichkeit ist der künstliche Ersatz der Wurzel als „Dacron Tube“ und die sofortige Reimplantation der originalen Aortenklappe in diesen (s. Abb. 6). Hierbei spricht man von der „David-Operation“. Eine dritte Form der Operation bildet das Remodeling der Aortenwurzel nach Yacoub [57].

Mit diesen Möglichkeiten ist die postoperative Überlebensrate auf 84% nach fünf Jahren und 75% nach 10 Jahren gestiegen [58].

Die Patienten müssen nach einem Eingriff, bei dem ebenfalls die Klappe ersetzt wird, eine lebenslange Antikoagulation durchführen, um weitere Komplikationen möglichst gering zu halten. In 70% der Fälle entsteht postoperativ ein erneutes Aneurysma, was ein postoperative follow-up Bildgebung der descendierenden Aorta sowie der abdominellen Aorta notwendig macht [16].

Bei einer Typ-B-Dissektion wird unter folgenden Gesichtspunkten operiert: starke Schmerzen, Ischämie der Gliedmaßen oder Organe, ein aortaler Durchmesser von 5,5 cm oder

ein schnelles Wachstum dieses Durchmessers. Bei dieser Art von Dissektion oder Erweiterung wird bei Marfanpatienten eine offene Operation empfohlen. Die Drücke, die erreicht werden müssten, um einen intraarteriellen Stent zu sichern, wirken sich bei diesem Klientel wahrscheinlich negativ auf das umliegende Gewebe aus [9].

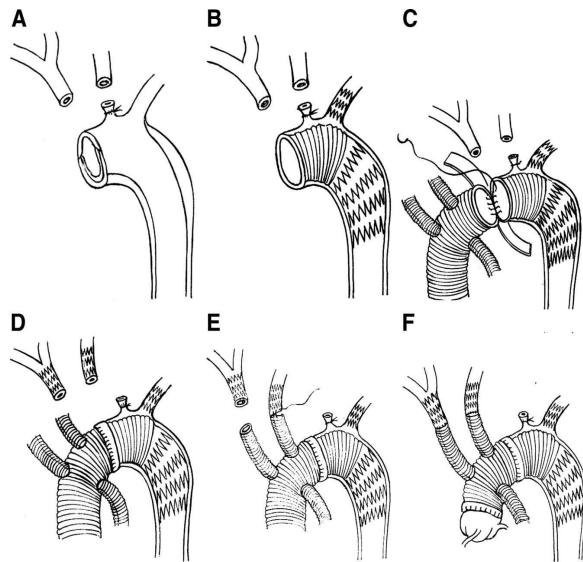


Abbildung 6: schematische Darstellung einer modifizierten Operation mit einem Dacron Tube Graft [59]

Der proximale Bogen wurde zwischen der nicht benannten Arterie und der linken Arteria carotis durchtrennt. **A)** Die linke Arteria carotis wurde am Ostium durchtrennt und zugebunden. **B)** Der „single-branched stent graft“ wurde in die offene descendierende Aorta und linke Arteria subclavia eingebracht. **C)** Anastomosierung mit einem „3-branched Dacron tube graft“ **D)** Die durchtrennten Stümpfe der Bogengefäße wurden verstärkt durch eine offene Platzierung eines Stent Grafts in das freie Lumen

E) Anastomosierung der linken A. carotis mit dem korrespondierenden Abgang des „Dacron Tube Grafts“ **F)** Anastomose der proximalen Aorta und der nicht benannten Arterie mit dem „Dacron Tube Graft“

Eine operative Behandlung der Mitralklappe durch Reparatur oder Ersatz ist induziert, wenn die Regurgitationen mit Symptomen oder einer progressiven linksventrikulären Dilatation oder Dysfunktion einhergehen. Eine Reparatur der Klappe sollte vor allem bei Patienten mit einer Aortenwurzelersatz-Operation durchgeführt werden, bei denen die Originalaortenklappe beibehalten wird. Hingegen sollte ein Ersatz der Mitralklappe erfolgen, wenn eine mechanische Aortenklappenprothese eingesetzt wird, unabhängig von der linksventrikulären Funktion [9].

2.5.7 Ophthalmologische Therapie

Sollten die MFS-Patienten eine Linsendislokation erleiden, wird eine frühzeitige Korrektur empfohlen. Diese sollte möglichst vor dem zwölften Lebensjahr durchgeführt werden, da sie sonst das Sehen mehr beeinträchtigen würde als zu verbessern [16].

2.5.8 Orthopädische Therapie

Bei den starken Schmerzen, die durch eine Duraektasie und eine Skoliose hervorgerufen werden können, gibt es keinen konkreten Therapievorschlag [16].

2.5.9 Pulmonale Therapie

Im respiratorischen System leiden die Patienten häufig an einem „Pectus excavatum“, welcher sie sowohl respiratorisch als auch kardial beeinträchtigen kann. Eine Behandlung durch eine Operation wird hier jedoch meist nur aus kosmetischen Gründen angesetzt. Die spontanen Pneumothoraces werden chirurgisch oder konservativ behandelt [16].

2.5.10 Lifestyle-Beratung

Zur weiteren Beratung gehört auch die „Lifestyle“-Beratung der Patienten. Hierbei sollte ein Schwerpunkt auf die sportlichen Aktivitäten des Patienten gelegt werden. MFS-Patienten wird kein Kraft- oder Kontaktsport empfohlen, da es dabei schnell zu Dissektionen der Aorta kommen kann. Hingegen wird Ausdauersport empfohlen, da dieser die Therapie positiv unterstützt [16]. Er führt zu einer geringeren Herzfrequenz und senkt auf Dauer den Blutdruck.

2.5.11 Therapie während der Schwangerschaft

Ein besonderes Augenmerk sollte man bei der Therapie auf schwangere Patientinnen legen, da sie während der Geburt unter extremen Bedingungen für das Herz stehen. Bei Ihnen herrscht ein erhöhtes Risiko ab einem aortalen Durchmesser von >4 cm bei Beginn der Schwangerschaft. 4,5% der schwangeren MFS-Patientinnen erleiden eine Aortendissektion [16]. Aus diesem Grunde sollte man ab einem aortalen Durchmesser von 4,5 cm bereits eine Operation in Erwägung ziehen, sollte eine Familienplanung bevorstehen [16]. Ebenfalls sollten diese Patientinnen regelmäßiger kontrolliert werden, um vor der Geburt eine bestmögliche medikamentöse Einstellung erreichen zu können [16]. Sollte der Durchmesser während der Schwangerschaft 5 cm und mehr erreichen, sollte entweder ein sofortige operative Intervention, eine frühe Entbindung oder der Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden [16].

3. Lebensqualität

3.1 Definition

Der Begriff Lebensqualität wurde 1964 das erste Mal in der Medizin genannt [3]. Seitdem gab es mehr als 20.000 Publikationen über diese Thematik, wobei lediglich 13% aller Publikationen bis zum Jahre 2000 über die Lebensqualität von Kindern verfasst wurden. Dies demonstriert, dass der Einsatz von Instrumenten zur Bestimmung der LQ lange Zeit nur bei erwachsenen Personen stattfand [3].

LQ beschreibt ein multidimensionales Konstrukt, welches sich so wie Angst oder Furcht nicht direkt beobachten lässt. Es enthält die körperlichen, mentalen, emotionalen, sozialen und verhaltensspezifischen Komponenten des subjektiv wahrgenommenen Wohlbefindens und umfasst dementsprechend alle Spezifitäten und Eigenschaften der menschlichen Existenz [3; 1]. Durch diese Komplexität jedoch ergibt es sich, dass keine einheitliche Definition dieses Begriffes existiert. Die Definitionen, die in den verschiedenen Artikeln genannt werden, unterscheiden sich alle in diversen Punkten. Die meisten umfassen jedoch die oben genannten Aspekte der LQ [3].

Durch diese Komplexität ist ebenfalls gegeben, dass dieser Begriff universell einsetzbar ist, wodurch in der medizinischen Forschung von der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL) gesprochen wird [1].

In dieser Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität als das vom Patienten wahrgenommene Wohlbefinden definiert, welches er subjektiv empfindet und welches diverse Aspekte sowohl des körperlichen als auch des psychisches Wohlbefindens beinhaltet. Hierzu zählen die Dimensionen „Schule“, „körperliches Wohlbefinden“, „psychisches Wohlbefinden“, „Selbstwertgefühl“, „Familie“ und „Freunde“. Wir gehen davon, dass diese Aspekte eng mit der Wahrnehmung einer Erkrankung (hier das MFS) interagieren.

3.2 KINDL-Fragebogen

3.2.1 Entstehung

Seit einigen Jahren rückt die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) von Kindern und Jugendlichen immer mehr in das Blickfeld von Forschern und Wissenschaftlern. Durch die immense Bedeutung im präventiven Bereich sind auch viele Kommunen und der Bund sehr daran interessiert [60]. Jedoch mussten über einen langen Zeitraum hin Messinstrumente, welche für erwachsene Probanden erstellt wurden, bei Kindern und Jugendlichen angewandt

werden. Im englischsprachigen Raum wurden einige Fragebögen zur Messung der HRQOL entwickelt. Ihre Anwendung war im deutschsprachigen Raum jedoch eher problematisch, da eine komplizierte methodologische Übersetzung zunächst stattfinden hätte müssen und die Bögen durch diese Übersetzung oft ihre Validität oder Reliabilität verloren [60].

1994 entwickelten Bullinger et. al den ersten KINDL-Fragebogen. Dieser wurde 1998 von Ravens-Sieberer und Bullinger revidiert und im Jahre 2000 von Ravens-Sieberer auf seine Reliabilität und faktorielle Validität geprüft [61]. Hierbei handelt es sich um einen deutschsprachigen Fragebogen, welcher krankheitsübergreifend ist und die gesundheitsbezogene Lebensqualität wiedergeben soll. Seitdem wurden bereits mehr als 3000 gesunde und chronisch kranke Kinder, Jugendliche und Eltern in vielen verschiedenen Studien damit befragt [61].

Die Studiengruppen, die heute damit durchgeführt werden können, sind [61]:

- a) epidemiologische (zur Untersuchung der LQ von Kindern in der BRD)
- b) klinische (zur Untersuchung des Einflusses eines bestimmten Behandlungsansatzes)
- c) rehabilitative Studien (zur Untersuchung des Effektes rehabilitativer Maßnahmen bei bestimmten Krankheiten)

3.2.2 Aufbau

Die Kindl-Fragebögen werden subjektiv beantwortet und spiegeln ein mehrdimensionales Konstrukt wider. Als wichtige Komponenten der HRQOL werden folgende drei Lebensbereiche betrachtet [60]:

- 1) physisch-körperlich
- 2) psychisch-emotional
- 3) sozial

Aus diesen Bereichen werden die später genannten sechs Dimensionen gebildet, welche dem Fragebogen seine Struktur verleihen.

Es gibt sowohl Selbst- als auch Fremdbeurteilungsbögen des Kindl-Fragebogens zur Bestimmung der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen. Die Selbstbeurteilungsbögen gliedern sich nochmals in drei verschiedene Formen, welche je für eine bestimmte Altersgruppe konzipiert wurden. Man unterscheidet die Altersgruppen 4-7 Jahre, 8-11 Jahre und 12-16 Jahre. Bei den Fremdbeurteilungsbögen, welche durch die Eltern ausgefüllt

werden, werden lediglich zwei Altersgruppen unterschieden. Zum einen gibt es einen Bogen für die Eltern 4-7 jähriger Kinder und zum anderen einen für die Eltern mit Kindern von 8-16 Jahren. Weiter existieren eine Kurzform mit 12 Items anstatt der 24 Items in der Normalform und eine „Computer-Assisted-Touch-Screen-Version“ (CAT-Screen) [61]. Es besteht die Möglichkeit, Module für Adipositas, Asthma, Epilepsie, Neurodermitis, Onkologie, Spina bifida und Diabetes anzuhängen. Allgemein ist der Fragebogen in vielen verschiedenen Sprachen erhältlich (Englisch, Französisch, Holländisch, Russisch, Türkisch, Italienisch, Griechisch, Japanisch, Norwegisch und Spanisch) [61].

Die Fragebögen der 8-11 und 12-16 jährigen bestehen aus insgesamt 24 „likert-skalierten“ Items, welche sechs Dimensionen wiedergeben [61].

Diese Dimensionen sind:

- 1) körperliches Wohlbefinden
- 2) psychisches Wohlbefinden
- 3) Selbstwertgefühl
- 4) Familie
- 5) Freunde
- 6) Funktionsfähigkeit im Alltag (zum Beispiel in der Schule)

Aus diesen sechs Dimensionen können Subskalen gebildet werden, welche zum Total-Score zusammengefasst werden. Die Zusatzskala „Erkrankung“ ist durch eine Filterfrage gekennzeichnet und beinhaltet sechs zusätzliche Items [61].

Der Interviewbogen der 4-7-jährigen Kinder hingegen beinhaltet lediglich 12 Items, welche die oben genannten sechs Dimensionen widerspiegeln und die sechs Items der Dimension „Erkrankung“. Aufgrund dieser gekürzten Form können hier keine Subskalen gebildet werden. Es wird direkt aus den 12 Items ein Total-Score bestimmt [61].

Die Fremdbeurteilungsbögen gleichen dem Aufbau der Bögen der älteren Kinder beziehungsweise Jugendlichen. Jedoch besitzt der Kiddy-Fremdbeurteilungsbogen (4-7 Jahre) aufgrund der Fremdeinschätzung, welche bei solch jungen Kindern nur eingeschränkt möglich ist, 22 zusätzliche Items, welche eine eigene Subskala bilden [61].

Bei diesen und bei den Selbstbeurteilungsbögen der älteren Kinder beziehungsweise Jugendlichen haben die Probanden jeweils fünf Antwortmöglichkeiten (nie, selten, manchmal, oft, immer). Die Kinder zwischen vier und sieben Jahren haben lediglich drei Antwortkategorien (nie, manchmal, ganz oft) [61].

Die Struktur dieser Messinstrumente ist einfach und verständlich gehalten und mit Beispielen unterlegt. Somit sind die Instruktionen zur Bearbeitung deutlich und es wird keine Betreuungsperson benötigt. Bei den jungen Kindern, welche noch nicht richtig lesen und schreiben können, ist dieses aber durchaus sinnvoll. Die Bearbeitungszeit variiert stark mit dem Alter und der Persönlichkeit des Kindes und beträgt im Durchschnitt zehn Minuten, wobei sie zwischen fünf und fünfzehn Minuten schwankt [61].

3.2.3 Prüfung

Im Jahre 2000 wurde der Kindl-Fragebogen von Ravens-Sieberer auf seine Reliabilität und faktorielle Validität psychometrisch geprüft. Hierzu wurden zwei Stichprobengruppen verwendet. Die erste bestand aus 1501 Schülern der vierten und achten Klasse und die zweite bestand aus 1050 Kindern und Jugendlichen aus sieben bundesdeutschen Rehabilitationskliniken [61]. Die Ergebnisse der Gruppen wurden dann mit dem „Multitrait Analysis Program“ (MAP) ausgewertet. Dieses Programm prüft konfirmatorisch die postulierte Skalenstruktur und berechnet für jedes einzelne Item die Höhe der Korrelation mit der Gesamtskala (korrigiert für Überlappungen). Zusätzlich erstellt es eine Erfolgsstatistik für die Häufigkeit der Fälle einer signifikant höheren Korrelation eines Items mit der eigenen Skala im Verhältnis zur Korrelation mit anderen Skalen. Hierbei können Werte zwischen 0% und 100% berechnet werden, wobei höhere Werte für einen besseren Skalenfit sprechen. Der Skalenfit ist Ausdruck der Erfolgsstatistik [61].

Für das gesamte Messmodell konnte ein MAP von 98% errechnet werden und ein Skalenfit von > 90% für alle Subskalen [60]. Ein Maß für die interne Konsistenz bildet das Kronbach α , welches für fast alle Subskalen 0,70 und für die Gesamtskala 0,85 ergab. Somit erfüllt der Fragebogen alle Kriterien der internationalen Literatur [60].

3.2.4 Anwendungsbeispiele

Wie bereits erwähnt, wurden mittlerweile mehr als 3000 chronisch kranke und gesunde Kinder anhand dieses Fragebogens zu ihrer HRQOL befragt. Der Fragebogen fand bereits in vielen Studien seine Anwendung und wurde unter anderem zur Befragung von Kindern und Jugendlichen nach Implantation eines Cochlear Implantates (CI) eingesetzt, um ihre HRQOL mit der gleichaltriger normal hörender Kinder zu vergleichen [62]. Dabei wurden 84 Kinder mit CI in den Vereinigten Staaten befragt. Die Kinder mit CI zeigten dabei eine HRQOL, die der der normal-hörenden entsprach. Jedoch wurde auch gezeigt, dass die HRQOL dieser

Kinder mit den Aspekten Zeitpunkt des Hörverlustes, Zeitpunkt der Intervention und Dauer der Verwendung des CI's zu korrelieren schien.

Auch in der pädiatrischen Psychiatrie wurde dieses Messinstrument verwendet. Hier wurde die HRQOL von Probanden mit einer bipolaren Störung ermittelt [63]. Die bipolare Störung gilt als eine der häufigsten psychiatrischen Affektstörungen und ist durch eine enorme Instabilität des Patienten und sowohl stark euphorische, als auch stark depressive Episoden gekennzeichnet. In dieser Untersuchung wurden 529 Patienten interviewt. Die Ergebnisse der Interviews wurden daraufhin mit Ergebnissen, die durch eine Befragung der Eltern mit dem revidierten Fremdbeurteilungsbogen erhoben wurden, verglichen und beurteilt. Diese Patienten zeigten eine schlechtere Lebensqualität als Patienten mit diversen anderen Erkrankungen.

Ein weiteres Anwendungsgebiet war die pädiatrische Dermatologie, in der 73 junge Patienten mit einer juvenilen Sklerodermie anhand des KINDL-Fragebogens getestet wurden. Die juvenile Sklerodermie ist eine seltene entzündliche Autoimmunerkrankung der Haut und des subkutanen Gewebes. Die Reaktion führt zu einer Fibrose und somit zu enormen Hautveränderungen. Diese Patienten wurden zum einen mit Patienten, die an einer atopischen Dermatitis leiden und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Bei den Ergebnissen gab es kaum einen Unterschied zwischen diesen Gruppen, woraus sich schließen lässt, dass die erkrankten Patienten eine ähnliche HRQOL aufwiesen wie die Kontrollgruppe [64].

So wie die hier aufgeführten drei Beispiele gibt es noch weitere Studien, bei denen der KINDL-Fragebogen zur Bewertung der HRQOL einer bestimmten Patientengruppe verwendet wurde. Auf einige wird später in der Diskussion noch genauer eingegangen.

Die Ergebnisse wurden allesamt veröffentlicht. Anhand der unterschiedlichen Anwendungsbereiche ist zu erkennen, dass dieses Messinstrument sehr variabel, jedoch standardisiert eingesetzt werden kann und eine geeignete Methode zur Befragung von chronisch kranken Kindern bietet.

4. Methodik / Durchführung

4.1 Gruppenaufbau

In der durchgeführten Studie wurden insgesamt 46 Kinder mit dem MFS in der MFS-Sprechstunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf befragt. Hieraus resultierte allerdings ein Datensatz von 47 Fragebögen, da ein Kind bei der ersten Befragung in der Altersgruppe der „8-11“-jährigen und bei der zweiten Befragung in der Altersgruppe der „12-16“-jährigen fiel. Da es in den unterschiedlichen Gruppen mit den jeweils Gleichaltrigen verglichen wurde, wurden beide Datensätze beibehalten. Bei der Altersgruppe „8-16 Jahre“ hingegen, wurde nur der erste Datensatz verwendet.

Die Erhebung der Daten wurde von September 2011 bis Juni 2013 durchgeführt. Die Patienten wurden zur MFS-Gruppe gezählt, wenn bei ihnen klinisch anhand der Ghenter-Kriterien oder genetisch ein MFS diagnostiziert werden konnte. Bei 32,61% waren die Ghenter-Kriterien nicht erfüllt, jedoch ein genetischer Nachweis vorhanden. Von den MFS-Patienten waren 39,13% weiblich und 60,87% männlich, wodurch sich ein Geschlechterverhältnis von 1:1,5 ergab.

Weiter wurde eine Kontrollgruppe mit insgesamt 174 Kindern und Jugendlichen aus Kindergärten, Kindertagesstätten und Schulen aufgestellt. Hierbei waren 48,85% weiblich und 51,15 % männlich. Somit herrschte hier ein Geschlechterverhältnis von annähernd 1:1.

Bei der Kontrollgruppe fand die Befragung unter Aufsicht der Lehrer oder Betreuer statt. Bei allen Befragungen wurde darauf geachtet, dass die Kinder unter keinem Einfluss von dritten Personen, wie zum Beispiel Familienangehörigen standen, so dass von einer ehrlichen Beantwortung der Items ausgegangen werden kann. Alle befragten Kinder waren im Alter von vier bis sechzehn Jahren, wobei das durchschnittliche Alter 10,87 Jahre betrug. Die Befragung fand mit der revidierten Form des psychometrisch getesteten Kindl-Fragebogens statt. Der Aufbau wurde bereits im Abschnitt 3.2.2 erläutert. Anhand dieses Bogens wurden die Studiengruppen in die verschiedenen Altersgruppen aufgeteilt. So ergab sich folgende Aufteilung der Gruppen:

Marfanpatienten:

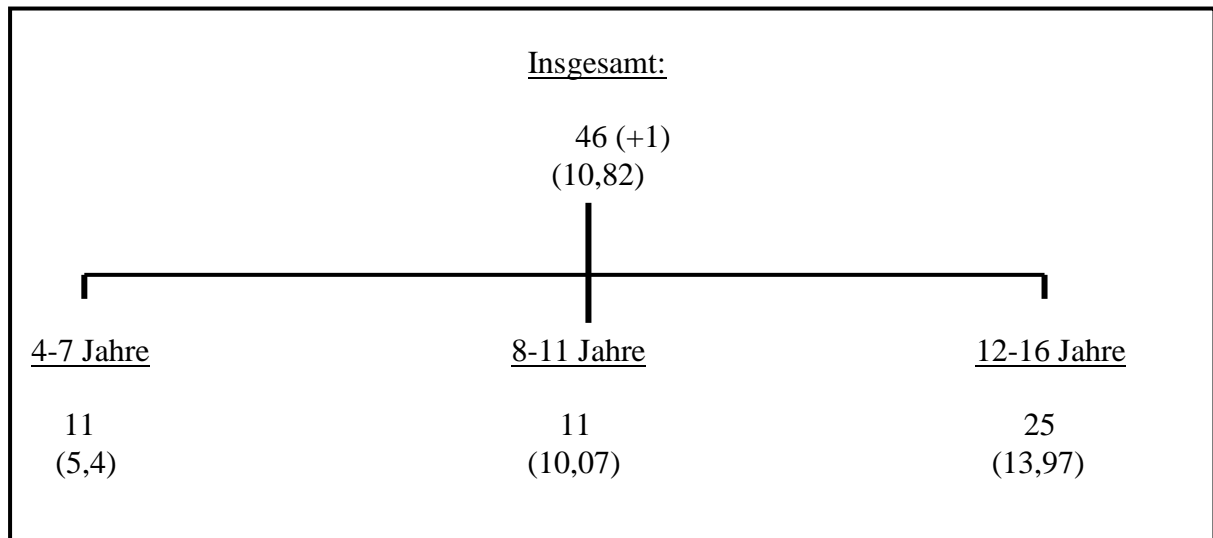


Abbildung 7: Gruppenaufbau der Marfanpatienten; Anzahl der befragten Kinder und in Klammern das durchschnittliche Alter. (+1) beschreibt den Patienten, welcher sowohl in der Altersgruppe „8-11 Jahre“ als auch in der Gruppe „12-16 Jahre“ erfasst wurde.

Kontrollgruppe:

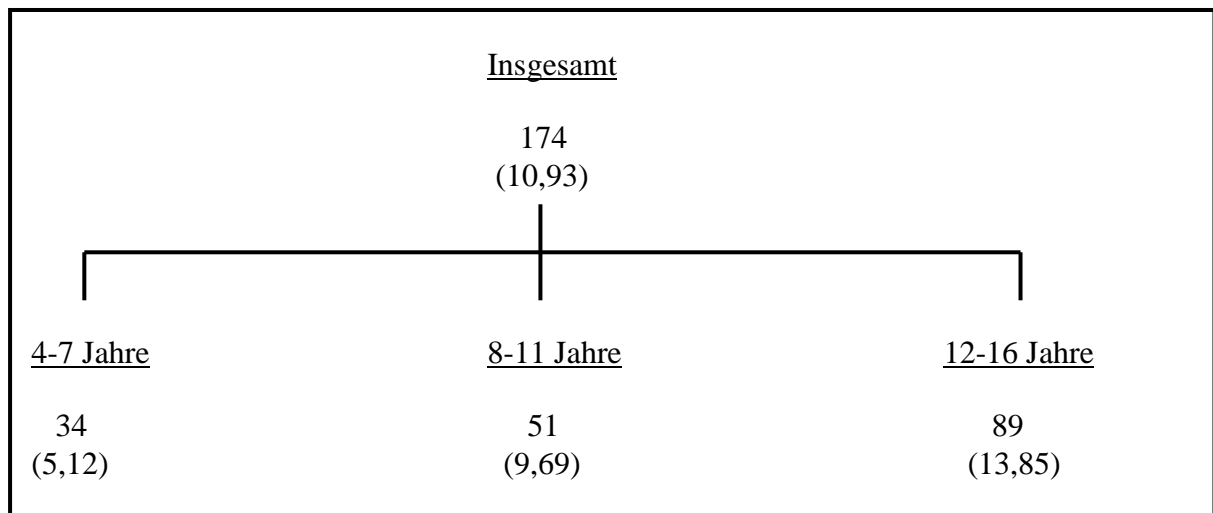


Abbildung 8: Gruppenaufbau der Kontrollgruppe; Anzahl der befragten Kinder und in Klammern das durchschnittliche Alter.

4.2 Aufbau der Sprechstunde

Die MFS Spezialsprechstunde in der kinder-kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf existiert seit 2008 und hat folgenden standardisierten Aufbau.

Nachdem die Patienten sich angemeldet haben, werden sie von einem Mitarbeiter des Teams über die laufende Studie aufgeklärt und bekommen sowohl einen Aufklärungs- und Einverständnisbogen als auch den KINDL-Fragebogen selbst ausgehändigt. Auf den genaueren Verlauf wird im folgenden Punkt eingegangen. Bei den Patienten werden daraufhin sowohl der Blutdruck an allen vier Extremitäten als auch der Ruhepuls, die Körpergröße und das –gewicht gemessen und dokumentiert. Weiter wird ein Elektrokardiogramm durchgeführt und später vom Arzt befundet.

Im nächsten Schritt kommt der Patient in das Sprechzimmer der ärztlichen Untersuchung, wo zum einen eine ausführliche Anamnese sowie eine körperliche Untersuchung nach den Ghenter-Kriterien stattfinden.

Bei der Anamnese werden folgende Aspekte beachtet:

- 1) allgemeine Anamnese
- 2) Familienanamnese inklusive der Aufstellung eines Stammbaumes
- 3) Soziale Anamnese inklusive einer Sportanamnese
- 4) Medikamentenanamnese
- 5) Voruntersuchungen

Bei der körperlichen Untersuchung ist es erforderlich, den gesamten Habitus des Patienten zu betrachten. Jeder einzelne Punkt der Ghenter-Nosologie wird genauestens untersucht und von jeweils zwei Betrachtern beurteilt.

Zum anderen wird eine 2D- und Doppleruntersuchung mittels Echokardiogramm durchgeführt, bei der verschiedene Durchmesser des Herzens und der Aorta bemessen werden.

Hierzu zählen:

- 1) abdominale Aorta
- 2) Aortenannulus
- 3) Sinus valsalvae
- 4) Sinotubuläre Junction
- 5) Ascendierende Aorta

- 6) Aortenbogen
- 7) Descendierende Aorta
- 8) Pulmonalarterie
- 9) Prolaps und Suffizienz beider atrio-ventrikular Klappen
- 10) Aufbau und Suffizienz der Aortenklappe

Der Wert des Sinus valsalvae wird anschließend im Verhältnis zur Körperoberfläche in ein von Roman et al entwickeltes Normogramm eingetragen. Hierbei fallen 95 % der Kinder und Jugendlichen der Normalbevölkerung in den gekennzeichneten Bereich (s. Abb.9). Viele Patienten mit einem MFS befinden sich oberhalb dieses Bereiches und gehören somit zu den 2,5 % der Normalbevölkerung, die eine größere Aorta aufweisen und somit an einem Aortenaneurysma leiden [65].

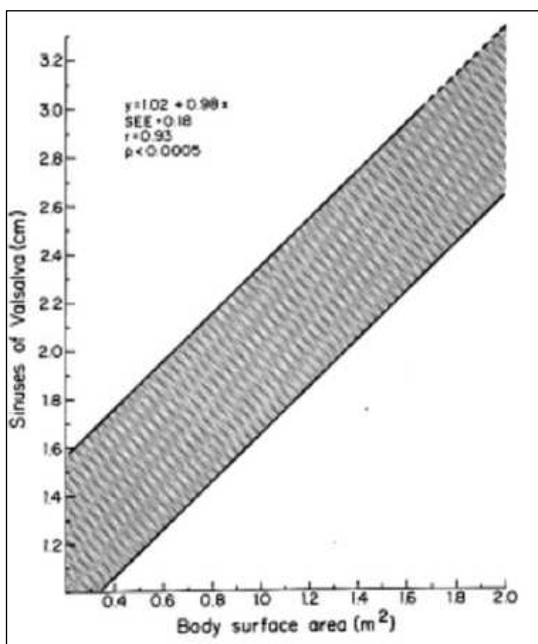


Abbildung 9: Altersbezogene normative Größen der Aortenwurzel für Kinder und Jugendliche [66].

Die Größe des Sinus valsalvae wird in Abhängigkeit zur Körperoberfläche aufgetragen. Im markierten Bereich befinden sich 95 % aller Kinder und Jugendlichen der Normalbevölkerung.

Die Körperoberfläche wird anhand der Körpergröße und des Gewichts berechnet. Die Gleichung hierfür ist benannt nach einem britischen Nephrologen Georg B. Haycock und lautet [67]:

$$\text{KOF(m}^2\text{)} = \text{Gewicht (kg)}^{0.5378} \times \text{Größe (cm)}^{0.3964} \times 0.024265$$

Besteht der Verdacht auf ein MFS oder eine marfanoide Erkrankung, wird eine genetische Untersuchung anhand von EDTA-Blut veranlasst. Diese findet im Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf unter der Leitung von Professor Doktor Kubisch statt. Hier werden die Gene FBN1, TGFβR1, TGFβR2 und TGFβ 2 untersucht. Sollen weitere Gene, wie SMAD, COL3A1 etc. untersucht werden, um Differentialdiagnosen auszuschließen oder zu bestätigen, wird eine Probe des EDTA-Blutes an das Institut für Humangenetik der Medizinischen Hochschule Hannover geschickt und dort weitergehend untersucht. Die Ergebnisse dieser Tests werden vertraulich mit dem Patienten und der Familie besprochen. Ebenfalls findet eine ausführliche Beratung sowohl über eine medikamentöse Therapie, sollte diese erforderlich sein, als auch über die sozialen Komponenten, wie Sport oder Berufswahl statt. Anhand aller Informationen, die gesammelt werden, wird der weitere Verlauf der Therapie bzw. Behandlung geplant. Die Beratung über sportliche Aktivitäten orientiert sich an den Empfehlungen, welche Maron et. al in einer Arbeitsgruppe erarbeiteten und 2004 in dem Journal of American Heart Association „Circulation“ veröffentlichten (s. Abb. 10). Zur Planung der weiteren Behandlung gehören zusätzlich weitere konsiliarische Untersuchungen zur weiteren Beurteilung der anderen betroffenen Systeme beim MFS. Hierzu zählen regelmäßige Untersuchungen beim Orthopäden und Ophthalmologen. Ebenfalls findet eine enge Zusammenarbeit mit der Erwachsenen-Marfansprechstunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf statt. Dies ist wichtig, da häufig mehrere Familienmitglieder betroffen sind [15] oder die Patienten im entsprechenden Alter teilweise an diese Sprechstunde übergeben werden. Somit kann ein nahtloser Übergang in der Betreuung der Patienten in das Erwachsenenalter gewährleistet werden.

Empfehlungen für die Akzeptanz der Freizeit gestaltenden (nicht wettbewerbsorientiert) Sport- und Bewegungsaktivitäten bei Patienten mit GCVD's*.					
Intensitätspegel	HCM†	Marfan LQTS†	Syndrom‡	ARVC	Brugada Syndrom
Hoch					
Basketball					
Ganzer Platz	0	0	2	1	2
Halber Platz	0	0	2	1	2
Body Building§	1	1	0	1	1
Ice Hockey§	0	0	1	0	0
Racquetball/Squash	0	2	2	0	2
Klettersport§	1	1	1	1	1
Skifahren (Abfahrt)§	2	2	2	1	1
Skifahren (Langlauf)	2	3	2	1	4
Fußball	0	0	2	0	2
Tennis (Einzel)	0	0	3	0	2
Rugby	1	1	3	1	3
Windsurfing	1	0	1	1	1
Mäßig					
Basketball/Softball	2	2	2	2	4
Fahrradfahren	4	4	3	2	5
Wandern (mittelmäßig)	4	5	5	2	4
Motorradfahren§	3	1	2	2	2
Jogging	3	3	3	2	5
Segeln	3	3	2	2	4
Surfing	2	0	1	1	1
Schwimmen (Bahnen)	5	0	3	3	4
Tennis (Doppel)	4	4	4	3	4
Laufband/feststehendes Fahrrad	5	5	4	3	5
Krafttraining (ohne Geräte) §	1	1	0	1	1
Wandern	3	3	3	2	4
Gering					
Kegeln	5	5	5	4	5
Golf	5	5	5	4	5
Reiten§	3	3	3	3	3
Tauchen	0	0	0	0	0
Schlittschuh/Rollschuhlaufen#	5	5	5	4	5
Schnorcheln	5	0	5	4	4
Krafttraining (an Geräten)	4	4	0	4	4
*Zügiges" Spazierengehen	5	5	5	5	5

*Freizeit gestaltende Sportarten sind kategorisiert zwischen hohem, mäßigem und geringem Niveau von Übungen auf einer Skala von (0-5).0-1: **Dringends abzuraten**, 2-3: **Individuell entscheiden**, 4-5: **Generell erlaubt**

† Keine DNA genotyping Daten vorhanden: Deshalb begrenzt bei klinischer Diagnose.

‡Bei keiner oder milder Dilatation der Aorta.

§ Diese Sportarten können möglicher Weise traumatische Verletzungen hervorrufen und sollten bei Personen mit Bewusstseinsstörungen bedacht werden.

|| Die Möglichkeit von Bewusstseinsstörungen während Aktivitäten die im Wasser stattfinden, sollten bedacht werden in Bezug auf das klinische Profil jeder einzelnen Person. Barotrauma ist ein elementares Risiko welches zu bedenken ist bei der Benutzung einer Tauchausrüstung bei Marfan-Syndrom.

¶ Empfehlungen weichen in der Regel von Krafttraining (an Geräten) ab, basieren aber im Wesentlichen auf mögliche Risiken von traumatischen Verletzungen mit Episoden von Bewusstseinsstörungen während "bench press" Manövern; Sonst gelten die psychischen Auswirkungen von allen Krafttrainingaktivitäten als ähnlich im Hinblick auf die vorliegenden Empfehlungen.

#Individuelle sportliche Betätigung. Kein Ice Hockey -Mannschaftssport.

Abbildung 10: Empfehlung für die Akzeptanz der Freizeit gestaltenden (nicht wettbewerbsorientiert) Sport- und Bewegungsaktivitäten bei Patienten mit GCVD's [68]

GCVD's steht für hereditäre kardiovaskuläre Erkrankungen. Diese Tabelle zählt die einzelnen Sportarten auf und äußert anhand eines Punktesystems verschiedene Empfehlungen entsprechend dem kardiovaskulären Risiko der jeweiligen Erkrankung. Deutsche Übersetzung: PD Dr. T. Mir.

4.3 Befragung der Patienten

Die Befragung der Marfan-Gruppe fand, wie bereits oben beschrieben, kurz vor der ärztlichen Sprechstunde statt. Alle Kinder und Jugendlichen, die die Sprechstunde besuchten, bekamen unabhängig von ihrem Untersuchungsstand, einen Fragebogen ausgehändigt. Ebenfalls wurde eine Eltern- und Patienteninformation, sowie eine Eltern- und Patienteneinverständniserklärung ausgehändigt. Beide wurden zuvor von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf geprüft. Zusätzlich fand eine mündliche Aufklärung über die Studie und die Datenverwertung statt. Während des Ausfüllens wurde darauf geachtet, dass der Proband den Bogen alleine ausfüllt und nicht von der Begleitperson beeinflusst werden konnte. Sollten Fragen aufkommen, stand immer der jeweilige Mitarbeiter zur Verfügung. Bei den jüngeren Kindern, welche den Bogen noch nicht eigenständig ausfüllen konnten, unterstützte ein Mitarbeiter diese, indem er den Bogen zusammen mit dem Kind bearbeitete. Dies fand in der Form eines Interviews statt. Danach wurden Bogen und Einverständniserklärung der Eltern als auch der Kinder eingesammelt und später zusammen mit den Daten der Untersuchungen anonymisiert in die Datenbank der Sprechstunde eingegeben.

Später wurden die befragten Kinder anhand ihrer Befunde der „Marfan-Gruppe“ zugeordnet. Die Voraussetzung hierfür war der sichere Nachweis eines MFS anhand der Ghenter-Nosologie oder eines genetischen Tests. Aus der Wertung genommen wurden Kinder, bei denen weder anhand der Ghenter Nosologie noch anhand eines genetischen Test ein MFS diagnostiziert werden konnte. Die Kinder, die aus der Auswertung genommen wurden, wurden nicht mit in die Kontrollgruppe aufgenommen, da bei ihnen eine klinische Vorgeschichte zu erwarten war. Somit waren sie für eine repräsentative gesunde Kontrollgruppe nicht geeignet.

4.4 Befragung der Kontrollgruppe

Bei dieser Befragung wurden Kinder und Jugendliche verschiedener öffentlicher Einrichtungen befragt. Die Kontrollgruppe sollte möglichst aus Kindern und Jugendlichen bestehen, deren Verhältnis zum Krankenhaus dem der allgemeinen Bevölkerung dieser Altersklasse entspricht. Zunächst wurde den Kindern von der jeweiligen Betreuungsperson ein Elternbrief ausgehändigt, welcher von einer Person, die das Sorgerecht pflegt, gelesen und unterschrieben werden musste. Dieser Brief enthielt sowohl alle relevanten Informationen über die Erkrankung selber als auch über den Ablauf dieser Studie und die Verwendung der

gesammelten Daten. Erst wenn dieser unterschrieben vorgezeigt wurde, bekamen die Kinder einen Fragebogen ihrer Altersklasse ausgehändigt. Dieser wurde dann in Anwesenheit der jeweilige Lehr- oder Betreuungsperson ausgefüllt, sodass jederzeit Fragen zum Bogen beantwortet werden konnten. Wie auch in der anderen Gruppe füllten die 4-7-jährigen Kinder hier den Bogen in Zusammenarbeit mit einer Betreuungsperson aus. Dies verlief, wie in der anderen Gruppe, in der Form eines Interviews. Die Daten wurden gesammelt und anschließend anonymisiert in das dafür vorgesehene Programm eingespeichert.

4.5 Datenverarbeitung

Die in der Sprechstunde gesammelten Daten wurden alle anonymisiert in die MFS-Datenbank der kinder-kardiologischen Ambulanz Hamburg-Eppendorf eingetragen. Hierzu kamen zunächst ebenfalls die Daten, die anhand des KINDL-Fragebogens eruiert wurden. Zur endgültigen Auswertung wurden diese in eine vorgegebene „Maske“ der Auswertungsdatei eingefügt, um sie miteinander und mit anderen Studien vergleichbar zu machen. Diese Auswertungsdatei arbeitet auf der Basis des Statistikprogrammes SPSS (16.0). Hierzu bekamen die verschiedenen Antwortmöglichkeiten die vorgeschriebenen Zahlenwerte zugeordnet: Nie=1, selten=2, manchmal=3, oft=4, immer=5 in der Version der 8-11- und 12-16-jährigen und nie=1, manchmal=2, ganz oft=3 in der Version der 4-7-jährigen.

Die Werte der Kontrollgruppe wurden direkt in das SPSS-Programm eingefügt. Anschließend wurden die Daten mittels der Auswertungssyntax umkodiert. Dieser Schritt beinhaltet, dass Werte außerhalb des Wertebereichs in fehlende Werte umgerechnet werden, eine Umpolung bestimmter Werte stattfindet und fehlende Werte durch personenspezifische individuelle Schätzungen ersetzt werden. Anschließend folgt eine Berechnung mehrerer Skalenwerte sowohl für die einzelnen Dimensionen als auch für den gesamten Fragebogen (Total Score). Hierzu zählen folgende [61]:

Summenscore = Summe der Skalenitems

Skalenscore = Summe der Skalenitems / Anzahl der Skalenitems

Auf 100 transformierte Skalen = $\frac{\text{Skalenscore} - \text{niedrigst möglicher Score}}{\text{Mögliche Spannweite des Rohwertes}} \times 100$

Mit denen auf 100 transformierten Skalen wurden die Gruppen sowie bestimmte Merkmale der Patienten untereinander verglichen. Hierzu wurde der Mehrfachvergleich nach Bonferroni verwendet. Die Signifikanz wurde mit einem Signifikanzniveau von $\leq 0,05$ angegeben.

5. Ergebnisse

Um die HRQOL der jungen Patienten mit MFS möglichst genau zu bestimmen, wurden verschiedene Vergleiche durchgeführt. Zum einen wurde die Patientengruppe mit einer Kontrollgruppe, welche in öffentlichen Einrichtungen befragt wurde, verglichen. Zum anderen wurden in der Patientengruppe mehrere Subgruppen gebildet und diese untereinander verglichen. Hierbei wurden die Hauptkriterien der revidierten Ghenter-Nosologie verwendet, wodurch zum Beispiel Patienten, die eine FBN1-Mutation hatten oder Patienten, die ein Aortenaneurysma aufwiesen, eine eigene Subgruppe bildeten. Diese Vergleiche werden im Folgenden weiter erläutert.

Es wurden immer die Altersklassen 4-7 Jahre, 8-11 Jahre, 12-16 Jahre und 8-16 Jahre separat voneinander betrachtet. Verglichen wurden jeweils die verschiedenen Subscores (Schule, Familie, Freunde, etc.) und der Total-Score, welcher alle Items des Fragebogens in seiner Berechnung beinhaltet. Die Ergebnisse wurden auf Werte zwischen 0 und 100 normiert. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgesetzt.

Unterschiede zwischen den Geschlechtern tauchten in der Patientengruppe nicht auf. Bei der Kontrollgruppe gaben die Mädchen im Alter von 4-7 Jahren eine bessere HRQOL an und die Jungen im Alter von 8-16 Jahren. Dieser Trend lässt sich auch in der KIGGS-Studie wieder finden [60].

5.1 Gruppenvergleich

In diesem Unterpunkt wurde die Gruppe der Marfanpatienten mit der Kontrollgruppe verglichen.

5.1.1 Gruppenvergleich 4-7 Jahre:

Wie bereits im Punkt 3.2.2 beschrieben, wurde in dieser Altersgruppe lediglich ein Total-Score gebildet, so dass nur dieser verglichen werden kann. Befragt wurden 34 Kinder für die Kontrollgruppe und 11 Patienten mit einem MFS. Obwohl die Gruppe der MFS-Patienten (77,65) eine höhere HRQOL aufwiesen als die Kontrollgruppe (77), konnte keine signifikante Differenz ermittelt werden (vgl. Abb.11).

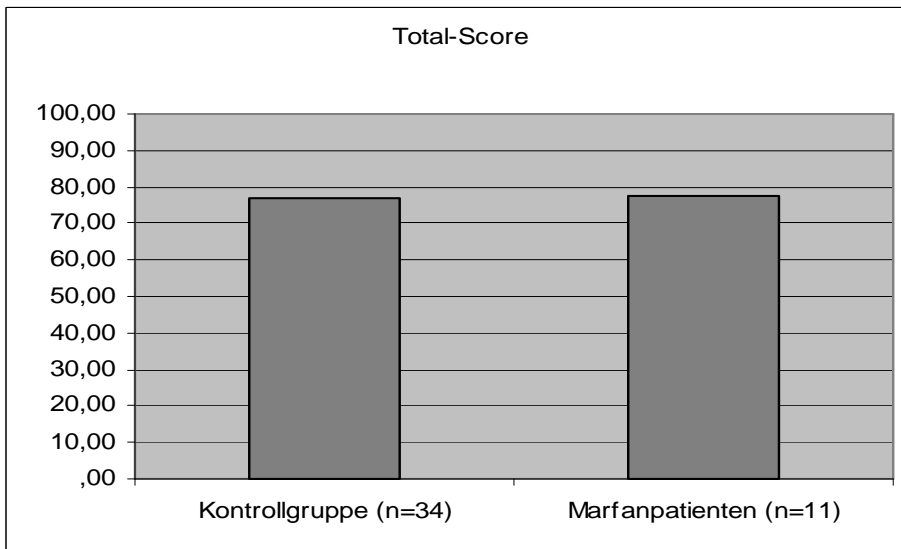


Abbildung 11: Gruppenvergleich, 4-7 Jahre; dargestellt ist der Total-Score des KINDL-Fragebogens von der Kontrollgruppe und der Gruppe der MFS-Patienten im Alter von 4-7 Jahre.

5.1.2 Gruppenvergleich 8-16 Jahre:

In dieser Altersgruppe wurden für die Kontrollgruppe 140 und für die Patientengruppe 35 Kinder und Jugendliche befragt. Die Patientengruppe (75,15) wies eine signifikant höhere HRQOL als die Kontrollgruppe (70,46) auf. Dieses zeigte sich vor allem in der Dimension „Schule“ (73,21; 62,80). In der Dimension „Freunde“ wurde ein p-Wert nahe des Signifikanzniveaus erreicht ($p=0,052$). In den anderen Dimensionen konnte hierbei kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (vgl. Abb. 12).

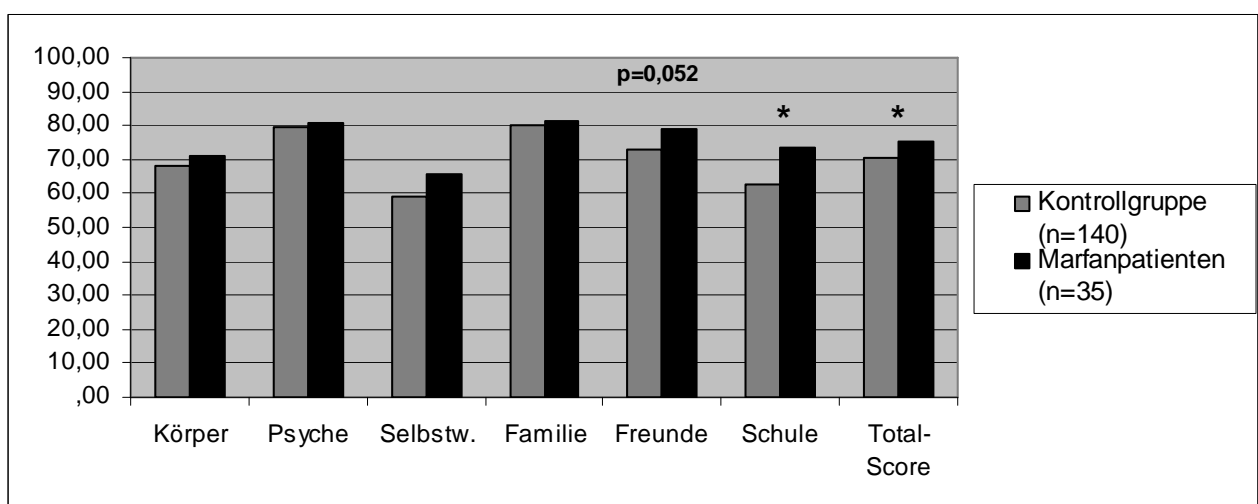


Abbildung 12: Gruppenvergleich 8-16 Jahre; dargestellt werden die einzelnen Subscores der sechs Dimensionen sowie der Total-Score des gesamten Fragebogens. Verglichen wird die Gruppe der MFS-Patienten mit der Kontrollgruppe. * kennzeichnet ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$. $p=0,052$ stellt ein Ergebnis nahe dem Signifikanzniveau dar.

5.1.3 Gruppenvergleich 8-11 Jahre:

Nachdem die oben genannte Gruppe der 8-16-jährigen aufgeteilt wurde, konnte zwischen der Patientengruppe (75,28) und der Kontrollgruppe (74,02) der 8-11 jährigen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Es wurden 11 Patienten und 51 Kinder öffentlicher Einrichtungen befragt (vgl. Abb.13).

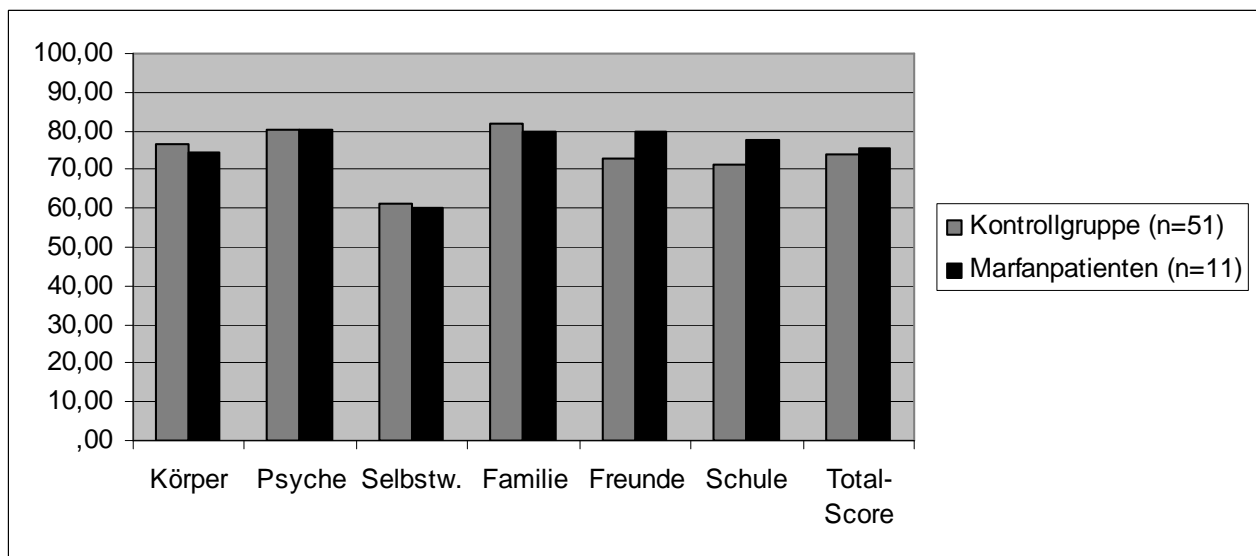


Abbildung 13: Gruppenvergleich 8-11 Jahre; dargestellt werden die einzelnen Subscores der sechs Dimensionen sowie der Total-Score des gesamten Fragebogens. Verglichen wird die Gruppe der MFS-Patienten mit der Kontrollgruppe.

5.1.4 Gruppenvergleich 12-16 Jahre:

Für diesen Vergleich wurden 25 MFS-Patienten und 89 Jugendliche einer öffentlichen Einrichtung im Alter von 12-16 Jahren befragt.

Im Gegensatz zur Altersgruppe der 8-11-jährigen Kinder konnte in dieser Altersgruppe trotz der Aufteilung der oben genannten Gruppe ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Patientengruppe (75) wies auch hier eine bessere HRQOL auf als die Kontrollgruppe (68,39). Dieses spiegelt sich in zwei der sechs Dimensionen wider. Zum einen in der Dimension „Selbstwertgefühl“ (68,25; 57,81) und zum anderen in der Dimension „Schule“ (70,75; 57,77). Auch hier fällt auf, dass bei der Patientengruppe stets höhere Werte und somit eine bessere HRQOL bestimmt werden kann (vgl. Abb.14).

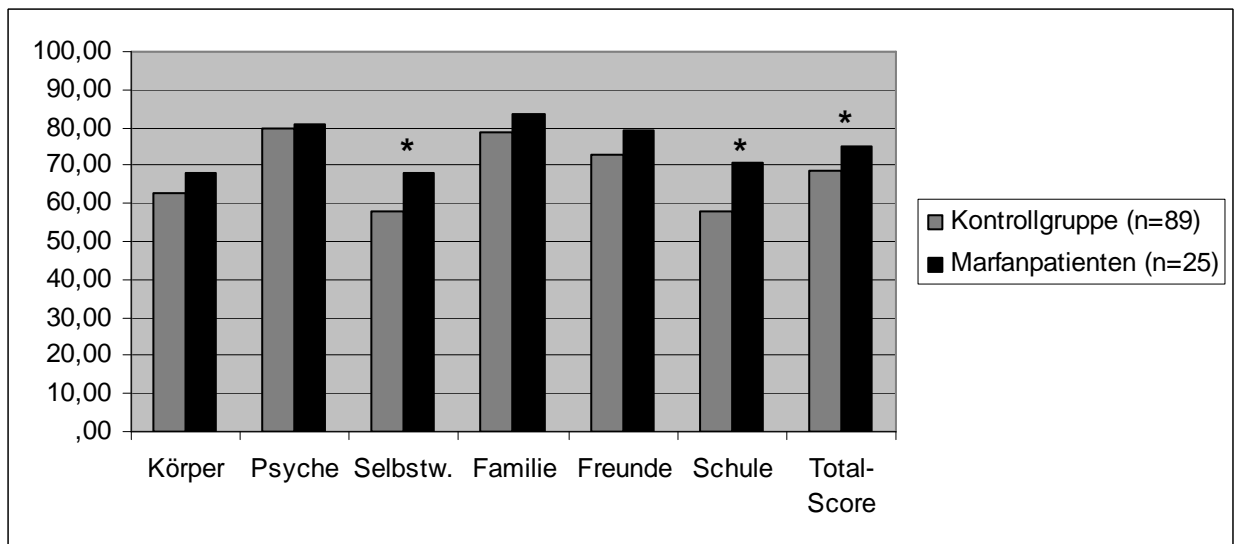


Abbildung 14: Gruppenvergleich 12-16 Jahre; dargestellt werden die einzelnen Subscores der sechs Dimensionen sowie der Total-Score des gesamten Fragebogens. Verglichen wird die Gruppe der MFS-Patienten mit der Kontrollgruppe. * kennzeichnet ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$.

	Total-Score		Körper		Psyche		Selbstwert		Familie		Freunde		Schule	
	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI
4-7 Jahre														
Kontrolle	77,00 (11,55)	73,16 - 80,83												
Marfan	77,65 (9,37)	70,91 - 84,38												
8-11 Jahre														
Kontrolle	74,02 (11,42)	70,88 - 77,14	76,72 (14,47)	72,67 - 80,75	80,15 (13,79)	76,19 - 84,09	61,27 (22,00)	55,19 - 67,35	81,74 (17,93)	76,93 - 86,54	72,75 (17,62)	67,91 - 77,58	71,49 (13,91)	67,58 - 75,39
Marfan	75,28 (9,86)	68,54 - 82,02	74,43 (14,10)	65,73 - 83,12	80,11 (15,52)	71,61 - 88,61	60,23 (20,21)	47,13 - 73,32	79,55 (12,53)	69,2 - 89,88	79,55 (15,33)	69,13 - 89,95	77,84 (14,08)	69,43 - 86,24
12-16 Jahre														
Kontrolle	68,39 (10,85)	66,18 - 70,59	62,78 (15,76)	59,43 - 66,12	79,34 (10,70)	77,39 - 81,68	57,81 (20,65)	53,66 - 61,94	78,86 (18,29)	75,08 - 82,63	72,89 (16,89)	69,48 - 76,30	57,77 (19,12)	53,84 - 61,68
Marfan	75,00 (8,9)	70,85 - 79,14	68,00	61,68 - 74,31	80,75	76,69 - 84,80	68,25	50,52 - 75,97	83,25	76,17 - 90,32	79,00	72,63 - 85,36	70,75	63,39 - 78,10
8-16 Jahre														
Kontrolle	70,46 (11,35)	68,62 - 72,28	67,86 (16,67)	65,12 - 70,59	79,76 (11,89)	77,81 - 81,71	69,09 (21,15)	55,66 - 62,51	79,92 (18,15)	76,97 - 82,85	72,84 (17,10)	70,08 - 75,60	62,80 (18,56)	59,77 - 65,82
Marfan	75,15 (9,19)	71,49 - 78,80	70,89 (15,15)	65,42 - 76,35	80,54 (10,91)	76,63 - 84,43	65,71 (16,91)	58,91 - 72,51	81,61 (15,00)	75,74 - 87,47	78,93 (13,39)	73,44 - 84,41	73,21 (16,01)	67,17 - 79,24

Tabelle 2: Gruppenvergleich, alle Altersklassen; dargestellt sind sowohl der Mittelwert (MW) als auch das 95% Konfidenzintervall (KI) des Total-Scores und aller Subscores

5.2 Mutation

Bei diesem Unterpunkt wurden alle Patienten, die eine genetische Mutation aufwiesen, mit denjenigen verglichen, bei denen mit Hilfe eines genetischen Tests keine Mutation nachgewiesen werden konnte. Bei den Mutationen unterschieden wir die klassische FBN1-Mutation von der für das Loeys-Dietz-Syndrom klassischen TGF β -Mutation. Des Weiteren verglichen wir diese Subgruppen mit der Kontrollgruppe.

5.2.1 Mutation 4-7 Jahre:

In dieser Altersgruppe konnte bei 10 Patienten eine FBN1-Mutation anhand eines genetischen Testes diagnostiziert werden. TGF β -Mutationen kamen in dieser Gruppe nicht vor und lediglich ein Patient dieser Altersgruppe wies keine Mutation auf. Die Kontrollgruppe dieser Altersgruppe besteht weiterhin aus 34 Kindern. Die höchste HRQOL wiesen die Kinder mit einer FBN1-Mutation (77,92) auf. Dem folgt die Kontrollgruppe (77) und der Patient ohne Mutation (75). Diese Differenzen sind jedoch nicht signifikant (vgl. Abb.15).

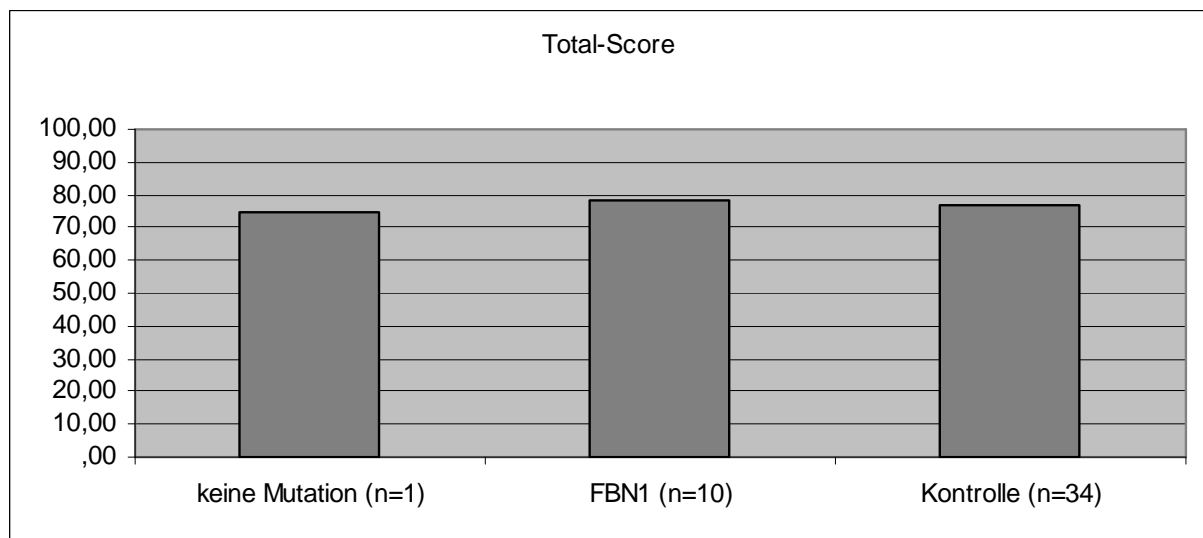


Abbildung 15: Vergleich „Mutation“, 4-7 Jahre; dargestellt ist der jeweilige Total-Score, welcher alle Items des Fragebogens beinhaltet.

5.2.2 Mutation 8-16 Jahre:

23 der befragten Patienten in dieser Altersgruppe wiesen eine FBN1-Mutation auf. Bei lediglich einem Patient konnte genetisch eine TGF β -Mutation diagnostiziert werden und bei 11 Patienten war keine Mutation nachweisbar. Die Kontrollgruppe dieser Altersgruppe besteht weiterhin aus 140 Kindern und Jugendlichen. Obwohl der Patient mit der TGF β -

Mutation (85,42) die höchste HRQOL aufweist im Vergleich zu den Patienten ohne Mutation (78,22), den Patienten mit einer FBN1-Mutation (73,23) und der Kontrollgruppe (70,46), entsteht auch hier keine signifikante Differenz zwischen den HRQOL's (vgl. Abb.16).

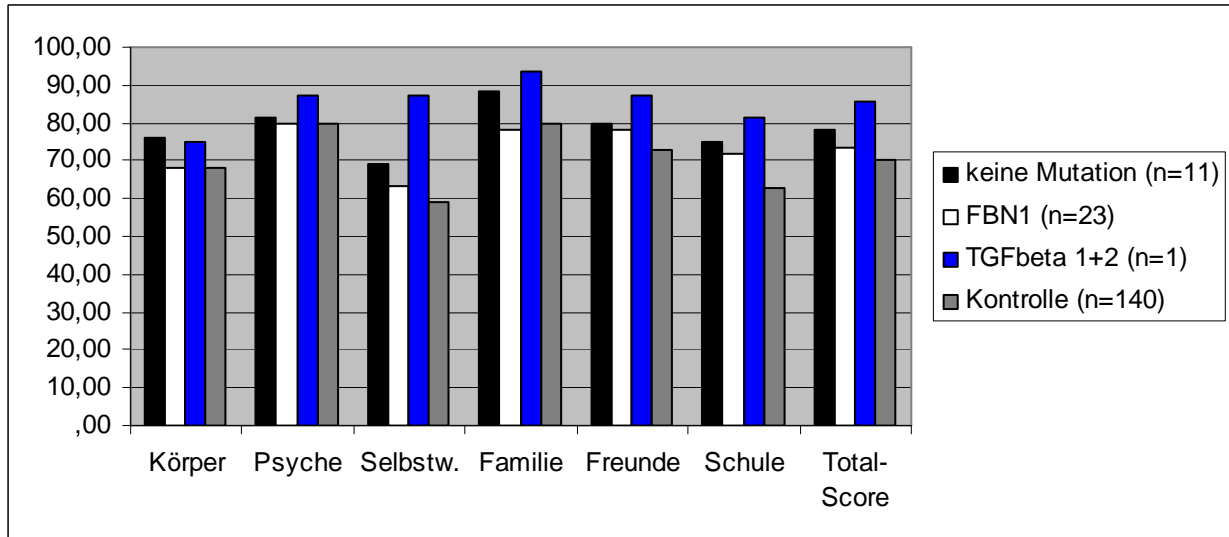


Abbildung 16: Vergleich „Mutation“, 8-16 Jahre; dargestellt sind die Scores der sechs verschiedenen Dimensionen des Kindl-Fragebogens und der Total-Score. Verglichen werden die Kinder, die eine FBN1-Mutation aufweisen, mit denen, die eine TGFβ-Mutation aufweisen, bei denen keine Mutation festgestellt werden konnte und der Kontrollgruppe.

5.2.3 Mutation 8-11 Jahre:

In dieser Gruppe konnte zwischen 10 Patienten mit FBN1-Mutation und einem Patienten ohne eine nachgewiesene Mutation unterschieden werden. Die Kontrollgruppe dieser Altersgruppe bestand auch in diesem Vergleich aus 51 Kindern. TGFβ- Mutationen traten in der Sprechstunde bei dieser Altersgruppe nicht auf. Ein signifikanter Unterschied konnte zwischen den drei Gruppen, Patienten ohne Mutation (79,17), mit einer FBN1-Mutation (74,9) und der Kontrollgruppe (74,02) nicht nachgewiesen werden (vgl. Abb.17).

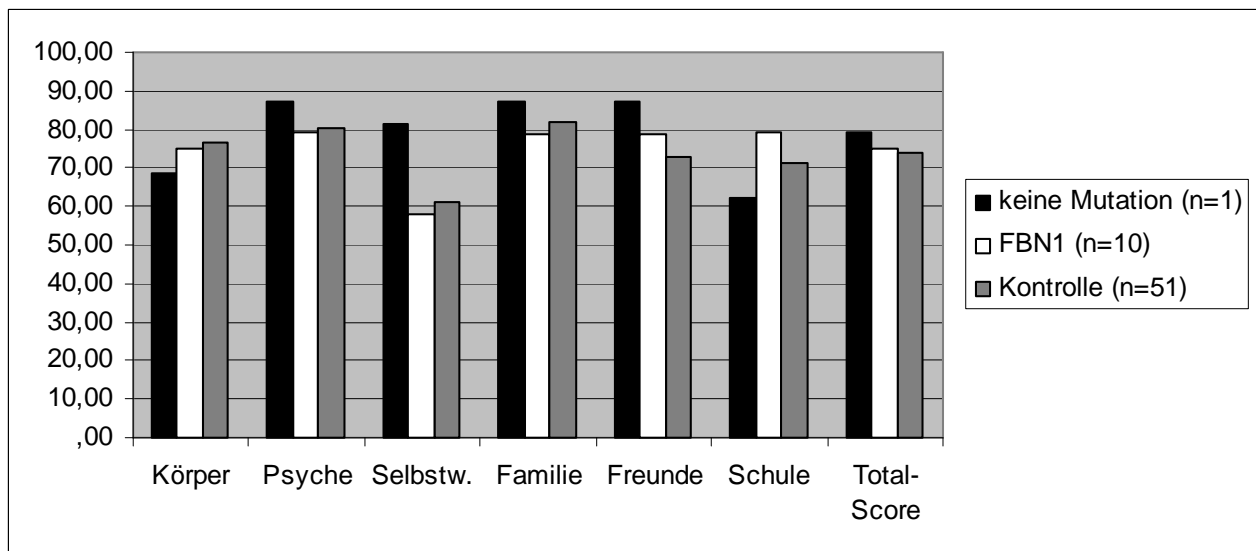


Abbildung 17: Vergleich „Mutation“, 8-11 Jahre; dargestellt sind die Scores der sechs verschiedenen Dimensionen des Kindl-Fragebogens und der Total-Score. Verglichen werden die Kinder, die eine FBN1-Mutation aufweisen, mit denen, die keine Mutation aufweisen und der Kontrollgruppe.

5.2.4 Mutation 12-16 Jahre:

Bei dieser Altersgruppe hingegen war ein Patient mit einer TGF β -Mutation vorhanden. An einer FBN1-Mutation litten 13 Kinder und 11 Kinder in dieser Gruppe waren ohne eine Mutation. Im Total-Score konnte zwischen den Patienten ohne Mutationsnachweis (77,65) und der Kontrollgruppe (68,39) ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Dieser spiegelte sich ebenfalls in der Dimension Schule wider (75; 57,77). Alle anderen Dimensionen wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen auf. Ebenfalls bestand kein signifikanter Unterschied im Total-Score bei den Vergleichen mit und zwischen den anderen Gruppen (TGF β -Mutation = 85,42; FBN1-Mutation = 71,96) (vgl. Abb.18).

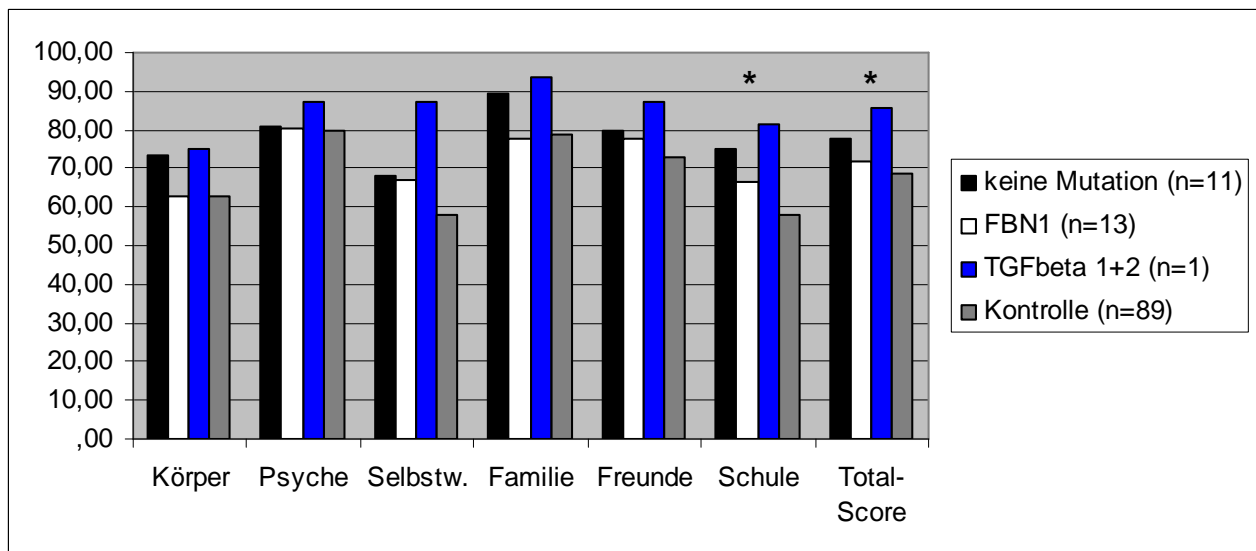


Abbildung 18: Vergleich „Mutation“, 12-16 Jahre; dargestellt sind die Scores der sechs verschiedenen Dimensionen des Kindl-Fragebogens und der Total-Score. Verglichen werden die Kinder, die eine FBN1-Mutation aufweisen, mit denen, die eine TGFβ-Mutation aufweisen, bei denen keine Mutation festgestellt werden konnte und der Kontrollgruppe. * kennzeichnet ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$.

	Total-Score		Körper		Psyche		Selbstwert		Familie		Freunde		Schule	
	MW	95%KI	MW	95%KI	MW	95%KI	MW	95%KI	MW	95%KI	MW	95%KI	MW	95%KI
4-7 Jahre														
keine Mutation	75,00	52,39 - 97,60												
FBN1	77,92	70,76 - 85,06												
Kontrolle	77,00	73,12 - 80,87												
8-11 Jahre														
keine Mutation	79,17	56,64 - 101,68	68,75	39,7 - 97,79	87,50	59,13 - 115,86	81,25	37,81 - 124,68	87,50	52,95 - 122,04	87,50	52,73 - 122,26	82,50	34,68 - 90,31
FBN1	74,90	67,77 - 82,01	75,00	65,81 - 84,18	79,38	70,4 - 88,34	58,13	44,38 - 71,86	78,75	67,82 - 89,67	78,75	67,75 - 89,74	79,38	70,58 - 88,16
Kontrolle	74,02	70,86 - 77,17	76,72	72,64 - 80,78	80,15	76,17 - 84,11	61,27	55,19 - 67,35	81,74	76,9 - 86,57	72,75	67,88 - 77,62	71,49	67,59 - 75,38
12-16 Jahre														
keine Mutation	77,65	71,42 - 83,87	73,30	63,8 - 82,78	80,68	74,52 - 86,83	68,18	56,47 - 79,88	89,20	78,57 - 99,83	79,55	69,87 - 89,21	75,00	63,88 - 86,11
FBN1	71,96	66,22 - 77,68	62,98	54,24 - 71,71	80,29	74,62 - 85,94	66,83	56,06 - 77,59	77,40	67,62 - 87,17	77,88	68,98 - 88,77	66,35	58,12 - 76,56
TGFbeta	85,42	64,76 - 106,06	75,00	43,51 - 106,48	87,50	67,08 - 107,91	87,50	48,68 - 126,31	93,75	58,5 - 128,99	87,50	55,42 - 119,57	81,25	44,39 - 118,10
Kontrolle	68,39	66,18 - 70,59	62,78	59,44 - 66,11	79,54	77,37 - 81,70	57,81	53,64 - 61,96	78,86	75,1 - 82,61	72,89	69,45 - 76,33	57,77	53,83 - 61,69
8-16 Jahre														
keine Mutation	78,22	71,7 - 84,73	76,14	66,37 - 85,99	81,25	74,26 - 88,23	69,32	57,18 - 81,44	88,07	77,63 - 98,49	79,55	69,71 - 89,37	75,00	64,18 - 85,81
FBN1	73,23	68,72 - 77,73	68,21	61,45 - 74,85	79,89	75,05 - 84,72	63,04	54,65 - 71,43	77,99	70,77 - 85,20	78,26	71,46 - 85,05	72,01	64,53 - 79,49
TGFbeta	85,42	63,81 - 107,01	75,00	42,63 - 107,96	87,50	64,31 - 110,68	87,50	47,26 - 127,73	93,75	59,15 - 128,34	87,50	54,9 - 120,09	81,25	45,38 - 117,11
Kontrolle	70,46	68,62 - 72,28	67,86	65,12 - 70,59	79,76	77,9 - 81,72	59,09	55,66 - 62,51	79,92	76,98 - 82,85	72,84	70,06 - 75,61	62,80	59,75 - 65,84

Tabelle 3: Vergleich „Mutation“, alle Altersklassen; dargestellt sind sowohl der Mittelwert (MW) als auch das 95% Konfidenzintervall (KI) des Total-Scores und aller Subscores. Es werden die Patienten ohne Mutation mit denen mit einer FBN1-Mutation, einer TGF- β -Mutation und der Kontrolle verglichen.

5.3 Aortenaneurysma

Mittels echokardiographischer Untersuchung und MRT wurden Aortenaneurysmata bei den Patienten nachgewiesen. Wie genau ein Aortenaneurysma in dieser Studie definiert wurde, kann im Kapitel 4.2 nachgelesen werden. Die HRQOL der Patienten, die an einem solchen Aortenaneurysma erkrankten, wurde mit der HRQOL derer verglichen, bei denen kein Aortenaneurysma nachgewiesen werden konnte und mit denen, die auf Grund eines Aortenaneurysmas an der Aorta operiert werden mussten. Ebenfalls wurde ein Vergleich der Gruppen mit der Kontrollgruppe durchgeführt.

5.3.1 Aortenaneurysma 4-7 Jahre:

In dieser Altersgruppe gab es keine Patienten, die bereits an der Aorta operiert worden waren. Jedoch konnte bei 5 der Patienten ein Aortenaneurysma festgestellt werden. 6 Patienten litten nicht an einem Aortenaneurysma und die Kontrollgruppe bestand aus 34 Kindern. Zwischen den Patienten mit einem Aortenaneurysma (79,17), denen ohne Nachweis eines Aortenaneurysmas (76,39) und der Kontrollgruppe (77) gab es keinen signifikanten Unterschied in der HRQOL (vgl. Abb.19).

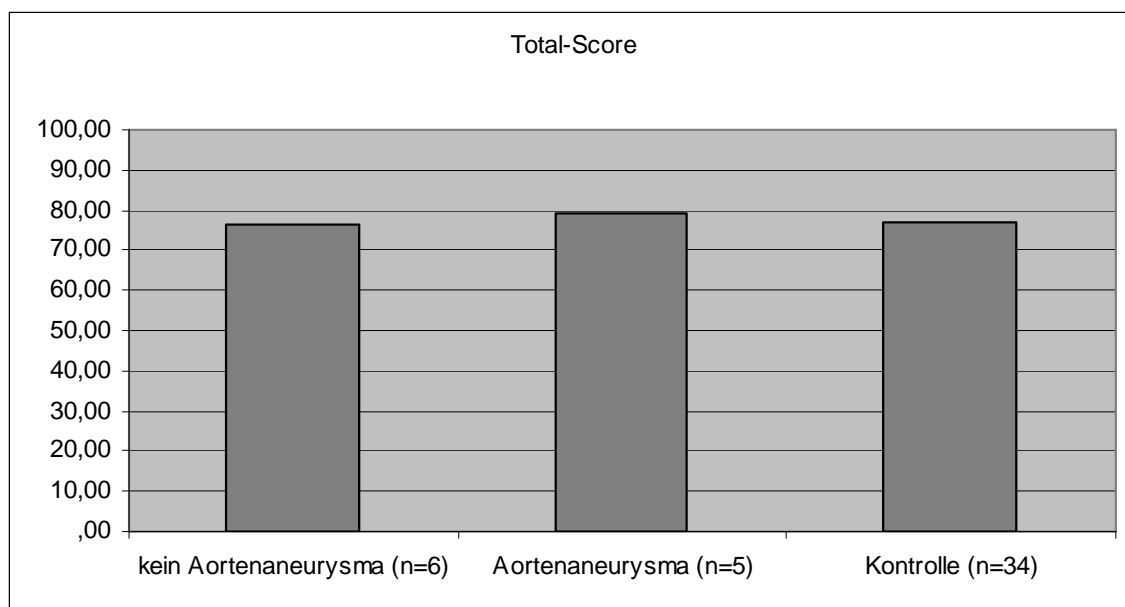


Abbildung 19: Vergleich „Aortenaneurysma“, 4-7 Jahre; dargestellt ist der Total-Score des KINDL-Fragebogens. Verglichen werden die Patienten mit einem nachgewiesenen Aortenaneurysma mit denen ohne ein Aortenaneurysma und der Kontrollgruppe.

5.3.2 Aortenaneurysma 8-16 Jahre:

In dieser Altersspanne gab es in dem Patientenkollektiv 3 Patienten, die bereits eine Operation an der Aorta hatten. Weitere 16 Patienten litten an einem Aortenaneurysma. Bei den anderen 16 Patienten konnte hingegen echokardiographisch und mittels MRT kein Aortenaneurysma diagnostiziert werden. Die Patienten mit Zustand nach Operation (78,13) zeigten tendenziell die höchste HRQOL, gefolgt von den Patienten ohne Aortenaneurysma (75,78) und denen mit Aortenaneurysma (73,96). Die niedrigste HRQOL zeigte die Kontrollgruppe (70,46). Jedoch konnte auch in diesem Vergleich kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (vgl. Abb.20).

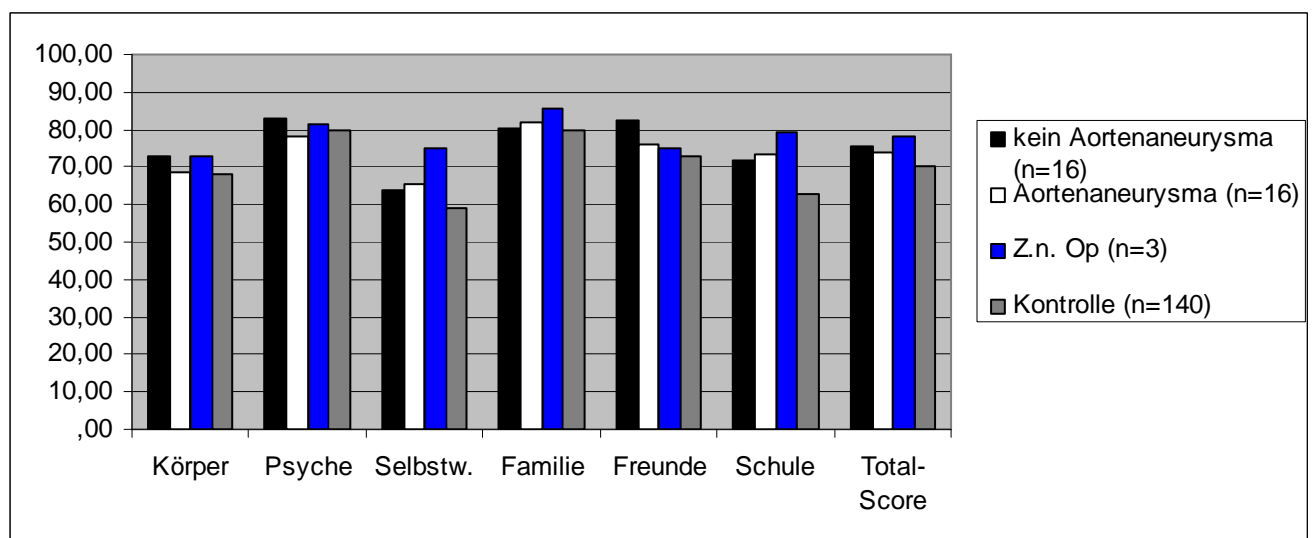


Abbildung 20: Vergleich „Aortenaneurysma“, 8-16 Jahre; dargestellt sind die Scores der sechs verschiedenen Dimensionen des Kindl-Fragebogens und der Total-Score. Verglichen werden die Kinder, die ein Aortenaneurysma aufweisen, mit denen, die kein Aortenaneurysma aufweisen und der Kontrollgruppe.

5.3.3 Aortenaneurysma 8-11 Jahre:

Teilt man die oben genannte Gruppe auf, konnte bei 3 Patienten ein Aortenaneurysma nachgewiesen werden. 5 Patienten aus diesem Kollektiv waren ohne ein beschriebenes Aortenaneurysma und die 3 Patienten mit der operierten Aorta fanden sich ebenfalls in dieser Altersgruppe wieder. Die Kontrollgruppe besteht aus 51 Kindern. Wie in dem letzten Vergleich gab es auch hier keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen (Patienten mit Zustand nach Operation = 78,12; Patienten ohne Aortenaneurysma=76,66; Patienten mit Aortenaneurysma = 70,13 und der Kontrollgruppe = 74,01) (vgl. Abb.21).

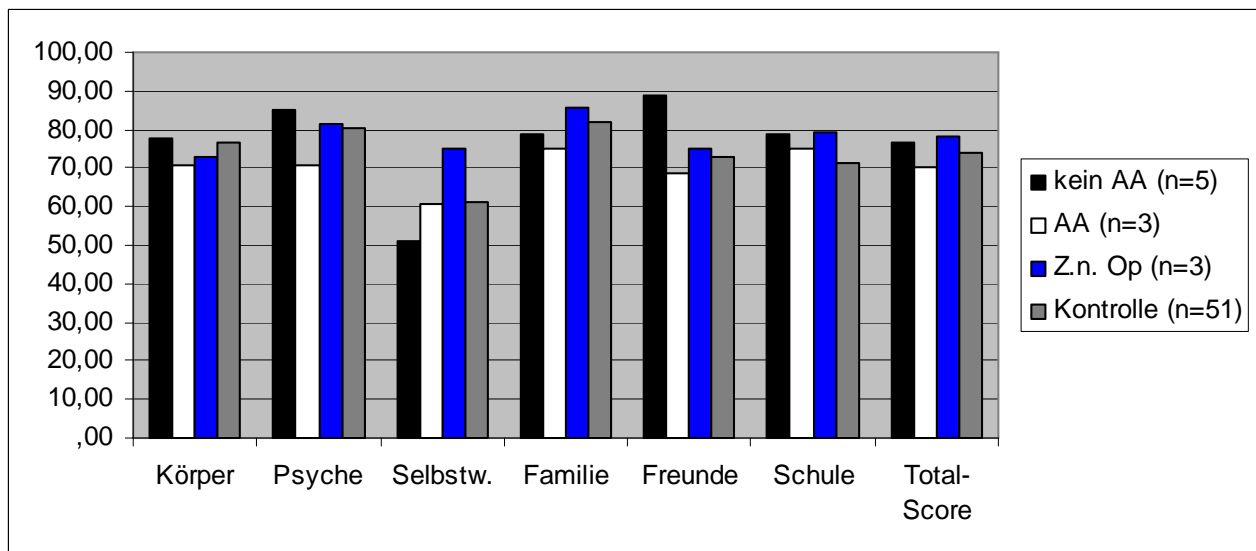


Abbildung 21: Vergleich „Aortenaneurysma“, 8-11 Jahre; dargestellt sind die Scores der sechs verschiedenen Dimensionen des Kindl-Fragebogens und der Total-Score. Verglichen werden die Kinder, die ein Aortenaneurysma aufweisen (AA), mit denen, die kein Aortenaneurysma aufweisen (kein AA) und der Kontrollgruppe.

5.3.4 Aortenaneurysma 12-16 Jahre:

13 Kinder aus der MFS-Sprechstunde litten an einem Aortenaneurysma, 12 Kinder hatten echokardiographisch nachgewiesen kein Aortenaneurysma. Die Kontrollgruppe bestand aus 89 Kindern. Kinder, die bereits an der Aorta operiert werden mussten, gab es in dieser Altersspanne nicht. Hierbei konnte zwar kein signifikanter Unterschied im Total-Score zwischen den verschiedenen Gruppen nachgewiesen werden, allerdings gab es eine signifikante Differenz in der Dimension „Schule“ zwischen der Patientengruppe, bei denen ein Aortenaneurysma nachgewiesen werden konnte (73,08) und der Kontrollgruppe (57,77). Beim Total-Score ergaben die Befragungen die folgenden Werte für die einzelnen Gruppen. Patienten mit Aortenaneurysma = 74,84; Patienten ohne Aortenaneurysma = 75,17; und die Kontrollgruppe = 68,39 (vgl. Abb.22).

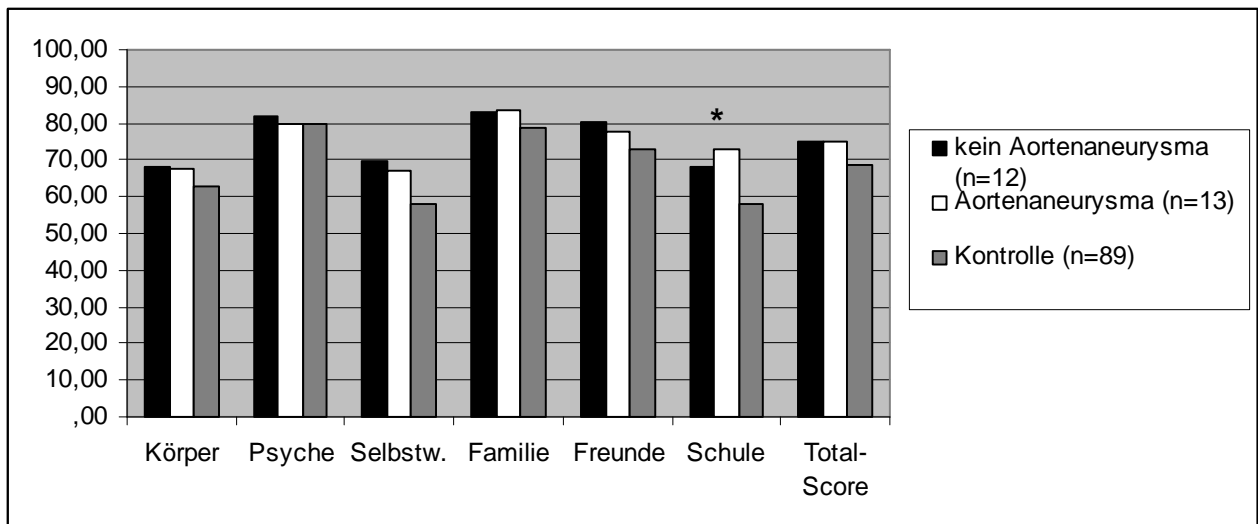


Abbildung 22: Vergleich „Aortenaneurysma“, 12-16 Jahre; dargestellt sind die Scores der sechs verschiedenen Dimensionen des Kindl-Fragebogens und der Total-Score. Verglichen werden die Kinder, die ein Aortenaneurysma aufweisen, mit denen, die kein Aortenaneurysma aufweisen und der Kontrollgruppe. * kennzeichnet ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$.

	Total-Score		Körper		Psyche		Selbstwert		Familie		Freunde		Schule	
	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI
4-7 Jahre														
kein AA	76,39 (8,60)	67,17 - 85,60												
AA	79,17 (11,02)	69,07 - 89,26												
Kontrolle	77,00 (11,55)	73,12 - 80,87												
8-11 Jahre														
kein AA	76,67 (8,6)	66,57 - 86,76	77,50 (64,42 - 90,57)	85,00 (72,37 - 97,62)	51,25 (31,85 - 70,64)	78,75 (63,2 - 94,29)	88,75 (73,4 - 104,09)	78,75 (66,07 - 91,42)						
AA	70,14 (16,35)	57,1 - 83,17	70,83 (53,95 - 87,71)	70,83 (54,53 - 87,13)	60,42 (35,37 - 85,45)	75,00 (54,93 - 95,06)	68,75 (48,93 - 88,56)	75,00 (58,64 - 91,35)						
Z.n.Op	78,12 (3,76)	65,09 - 91,15	72,92 (56,03 - 89,79)	81,25 (64,95 - 97,54)	75,00 (49,95 - 100,04)	85,42 (65,35 - 105,48)	75,00 (55,18 - 94,81)	79,17 (62,8 - 95,52)						
Kontrolle	74,02 (11,42)	70,85 - 77,18	76,72 (15,19) (72,62 - 80,80)	80,15 (14,70) (76,19 - 84,09)	61,27 (21,53) (55,2 - 67,34)	81,74 (19,58) (76,87 - 86,60)	72,75 (19,16) (67,94 - 77,55)	71,49 (12,94) (67,5 - 75,45)						
12-16 Jahre														
kein AA	75,17 (10,47)	69,16 - 81,18	68,23 (59,07 - 77,38)	81,77 (75,89 - 87,64)	69,79 (58,59 - 80,99)	82,81 (72,54 - 93,07)	80,21 (70,98 - 89,43)	68,23 (57,58 - 78,87)						
AA	74,84 (7,62)	69,06 - 80,61	67,79 (58,98 - 76,58)	79,81 (74,16 - 85,44)	66,83 (56,06 - 77,58)	83,65 (73,79 - 93,51)	77,88 (69,02 - 86,74)	73,08 (62,84 - 83,30)						
Kontrolle	68,39 (10,85)	66,17 - 70,60	62,78 (15,76) (59,41 - 66,14)	79,54 (10,70) (77,38 - 81,69)	57,81 (20,65) (53,64 - 61,96)	78,86 (18,29) (75,06 - 82,64)	72,89 (16,89) (69,46 - 76,31)	57,77 (19,12) (53,83 - 61,69)						
8-16 Jahre														
kein AA	75,78 (10,01)	70,34 - 81,21	73,05 (64,93 - 81,16)	82,81 (77,03 - 88,59)	64,06 (53,97 - 74,15)	80,47 (71,75 - 89,18)	82,42 (74,29 - 90,54)	71,88 (62,9 - 80,84)						
AA	73,96 (9,24)	68,52 - 79,39	68,36 (60,24 - 76,47)	78,13 (72,34 - 83,90)	65,63 (55,53 - 75,71)	82,03 (73,31 - 90,74)	76,17 (68,04 - 84,29)	73,44 (64,47 - 82,40)						
Z.n.Op	78,12 (3,76)	65,58 - 90,66	72,92 (54,17 - 91,66)	81,25 (67,89 - 94,60)	75,00 (51,69 - 98,30)	85,42 (65,28 - 105,54)	75,00 (56,23 - 93,76)	79,17 (58,45 - 99,87)						
Kontrolle	70,46 (11,35)	68,61 - 72,29	67,88 (16,44) (65,11 - 70,60)	79,76 (11,96) (77,8 - 81,71)	59,09 (20,87) (55,65 - 62,52)	79,92 (18,65) (76,95 - 82,87)	72,84 (17,52) (70,07 - 75,60)	62,80 (18,16) (59,75 - 65,84)						

Tabelle 4: Vergleich „Aortenaneurysma“, alle Altersklassen; dargestellt sind sowohl der Mittelwert (MW) als auch das 95% Konfidenzintervall (KI) des Total-Scores und aller Subscores. Es werden die Patienten ohne Aortenaneurysma (kein AA), die Patienten mit einem Aortenaneurysma (AA) und die Kontrollgruppe (Kontrolle) miteinander verglichen.

5.4 Linsenluxation

Die Linsenluxation (LL) stellt in der Ghenter-Nosologie ein Hauptkriterium des MFS dar. Aus diesem Grund wurden alle Patienten, bei denen ophthalmologisch eine Linsenluxation nachgewiesen werden konnte, mit denen verglichen, bei denen keine Linsenluxation nachgewiesen werden konnte. Ebenfalls wurde die Kontrollgruppe zu diesem Vergleich herangeführt.

5.4.1 Linsenluxation 4-7 Jahre:

In dieser Altersgruppe wiesen lediglich zwei Patienten eine Linsenluxation auf. Bei neun der Patienten konnte keine Linsenluxation nachgewiesen werden und die Kontrollgruppe bestand auch hier aus 34 Kindern. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen hinsichtlich der HRQOL festgestellt werden (keine Linsenluxation = 80,09; Patienten mit einer Linsenluxation = 66,67; Kontrollgruppe = 77) (vgl. Abb.23).

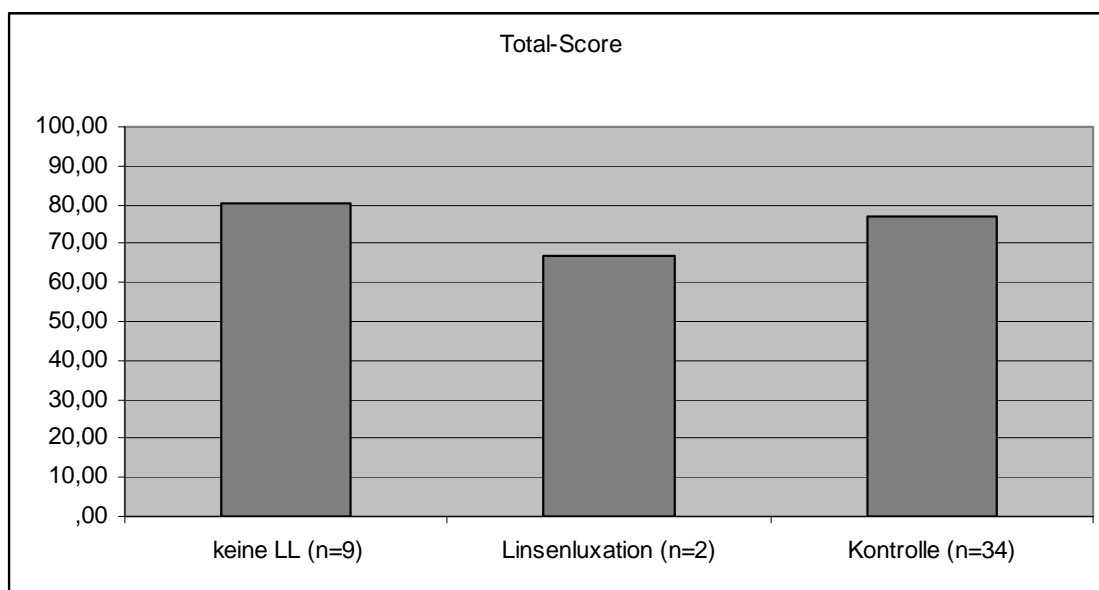


Abbildung 23: Vergleich „Linsenluxation“, 4-7 Jahre; dargestellt ist der Total-Score des KINDL-Fragebogens. Verglichen werden die Patienten, die keine Linsenluxation aufweisen, mit denen die eine Linsenluxation aufweisen und der Kontrollgruppe.

5.4.2 Linsenluxation 8-16 Jahre:

Bei 11 der Patienten wurde in deren Kindheit eine Linsenluxation festgestellt. Bei den anderen 24 Patienten konnte bei den regelmäßigen ophthalmologischen Untersuchungen keine Linsenluxation festgestellt werden. Die Kontrollgruppe in dieser Altersgruppe besteht weiterhin aus 140 Kindern und Jugendlichen. Die Patienten mit einer Linsenluxation zeigten

im Total-Score (81,63) eine signifikant bessere HRQOL als die Kontrollgruppe (70,46). Dieser Unterschied lies sich auch in den Dimensionen „Freunde“ (85,8; 72,84) und „Schule“ wieder finden (81,82; 62,8). Eine Differenz mit einem p-Wert nahe dem Signifikanzniveau ($p=0,052$) ergab der Vergleich des Total-Scores zwischen den Patienten mit einer Linsenluxation und denen ohne eine Linsenluxation (72,18). Die anderen Vergleiche ergaben keine signifikanten Ergebnisse (vgl. Abb.24).

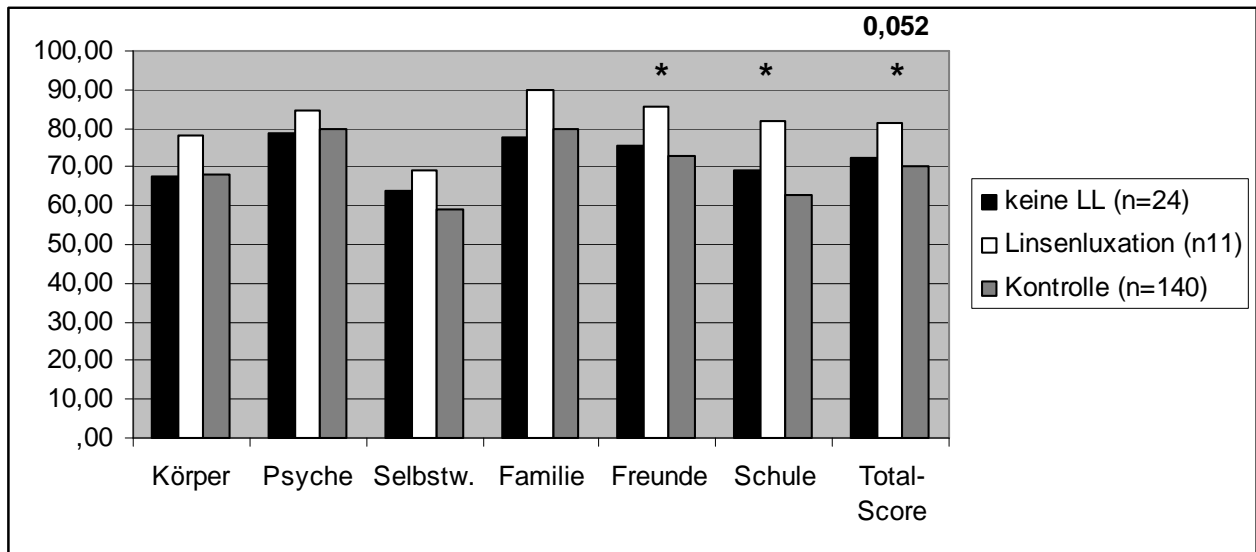


Abbildung 24: Vergleich „Linsenluxation“, 8-16 Jahre; dargestellt sind die Scores der sechs verschiedenen Dimensionen des Kindl-Fragebogens und der Total-Score. Verglichen werden die Kinder, die eine Linsenluxation aufweisen, mit denen, die keine aufweisen und der Kontrollgruppe. * kennzeichnet ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$. 0,052 kennzeichnet ein Ergebnis nahe dem genannten Signifikanzniveau.

5.4.3 Linsenluxation 8-11 Jahre:

Bei 5 dieser Kinder konnte eine Linsenluxation diagnostiziert werden, bei 6 Kindern nicht. Die Kontrollgruppe besteht aus 51 Kindern und Jugendlichen. Den höchsten Wert im Total-Score erreichten die Kinder mit einer Linsenluxation (79,79), gefolgt von den Kindern aus der Kontrollgruppe (74,02) und den Patienten ohne eine Linsenluxation (71,53). Jedoch ergab kein Vergleich in diesem Unterpunkt ein signifikantes Ergebnis (vgl. Abb.25).

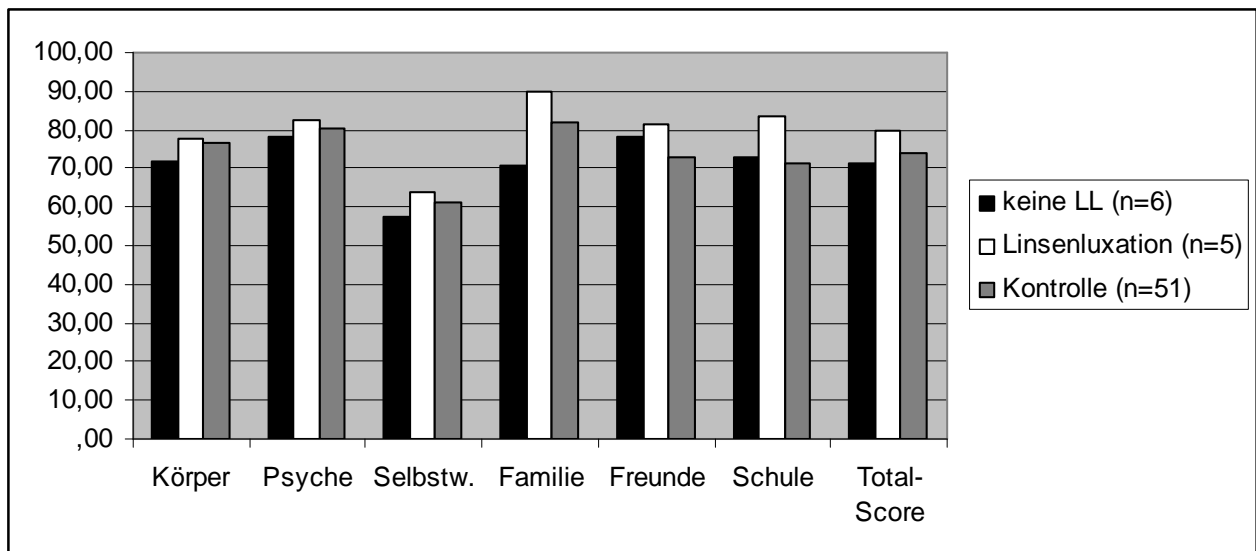


Abbildung 25: Vergleich „Linsenluxation“, 8-11 Jahre; dargestellt sind die Scores der sechs verschiedenen Dimensionen des Kindl-Fragebogens und der Total-Score. Verglichen werden die Kinder, die eine Linsenluxation aufweisen, mit denen, die keine aufweisen und der Kontrollgruppe.

5.4.4 Linsenluxation 12-16 Jahre:

In dieser Altersgruppe wiesen 7 Kinder eine Linsenluxation auf, bei 18 Kindern konnte hingegen keine Linsenluxation diagnostiziert werden. Wie in dem Vergleich der 8-16 Jahre alten Kinder konnte auch hier im Total-Score zwischen den Patienten mit einer Linsenluxation (81,7) und der Kontrollgruppe (68,39) ein signifikanter Unterschied berechnet werden. Dieser spiegelt sich ebenfalls in den Dimensionen „Freunde“ (89,29; 72,89) und „Schule“ (77,68; 57,77) wider. Alle anderen Vergleiche in diesem Unterpunkt zeigen keine signifikanten Unterschiede in der HRQOL dieser Gruppen an (vgl. Abb.26).

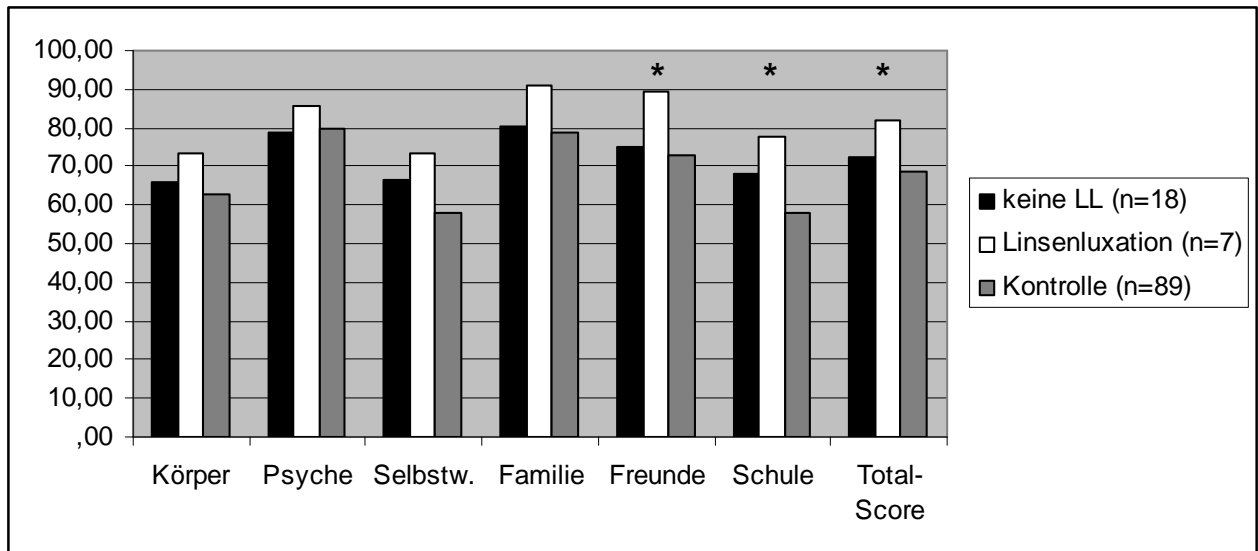


Abbildung 26: Vergleich „Linsenluxation“, 12-16 Jahre; dargestellt sind die Scores der sechs verschiedenen Dimensionen des Kindl-Fragebogens und der Total-Score. Verglichen werden die Kinder, die eine Linsenluxation aufweisen, mit denen, die keine aufweisen und der Kontrollgruppe. * kennzeichnet ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$.

	Total-Score		Körper		Psyche		Selbstwert		Familie		Freunde		Schule	
	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI
4-7 Jahre														
keine LL	80,09 (8,53)	72,76 - 87,41												
Linsenluxation	66,67 (0)	51,12 - 82,20												
Kontrolle	77,00 (11,55)	73,23 - 80,76												
8-11 Jahre														
keine LL	71,52 (11,48)	62,43 - 80,61	71,88	60,04 - 83,70	78,13	66,54 - 89,70	57,29	39,44 - 75,14	70,83	57,11 - 84,55	78,13	63,91 - 92,33	72,92	61,59 - 84,23
Linsenluxation	79,79 (5,64)	69,83 - 89,74	77,50	64,53 - 90,46	82,50	69,81 - 95,18	63,75	44,19 - 83,30	90,00	74,96 - 105,03	81,25	65,68 - 96,81	83,75	71,34 - 96,15
Kontrolle	74,02 (11,42)	70,9 - 77,13	76,72 (15,19)	72,65 - 80,77	80,15 (14,70)	76,17 - 84,12	61,27 (21,53)	55,15 - 67,39	81,74 (19,56)	77,03 - 86,44	72,75 (19,16)	67,87 - 77,62	71,49 (12,94)	67,6 - 75,37
12-16 Jahre														
keine LL	72,40 (8,01)	67,57 - 77,21	65,97	58,52 - 73,41	78,82	74,07 - 83,56	66,32	57,19 - 75,44	80,21	71,89 - 88,51	75,00	67,6 - 82,39	66,06	59,39 - 76,71
Linsenluxation	81,70 (7,93)	73,96 - 89,42	73,21	61,27 - 85,15	85,71	78,09 - 93,33	73,21	58,58 - 87,84	91,07	77,74 - 104,39	89,29	77,42 - 101,14	77,68	63,79 - 91,56
Kontrolle	68,39 (10,85)	66,21 - 70,56	62,78 (15,76)	59,43 - 66,12	79,54 (10,70)	77,4 - 81,67	57,81 (20,65)	53,65 - 61,95	78,86 (18,29)	75,1 - 82,61	72,89 (16,89)	69,52 - 76,25	57,77 (19,12)	53,84 - 61,68
8-16 Jahre														
keine LL	72,18 (8,73)	67,82 - 76,53	67,45	60,89 - 74,00	78,65	73,94 - 83,34	64,06	55,94 - 72,28	77,86	70,83 - 84,89	75,78	69,19 - 82,36	69,27	62,03 - 76,50
Linsenluxation	81,63 (6,67)	75,19 - 88,06	78,41	68,72 - 88,09	84,66	77,72 - 91,59	69,32	57,17 - 81,46	89,77	79,38 - 100,15	85,80	76,06 - 95,52	81,82	71,13 - 92,49
Kontrolle	70,46 (11,35)	68,64 - 72,26	67,86 (16,44)	65,14 - 70,57	79,76 (11,96)	77,81 - 81,70	59,09 (20,87)	55,65 - 62,51	79,92 (18,65)	76,99 - 82,83	72,84 (17,52)	70,09 - 75,58	62,80 (18,16)	59,79 - 65,80

Tabelle 5: Vergleich „Linsenluxation“, alle Altersklassen; dargestellt sind sowohl der Mittelwert (MW) als auch das 95% Konfidenzintervall (KI) des Total-Scores und aller Subscores. Verglichen werden die Patienten, die keine Linsenluxation (keine LL) aufweisen, mit denen, die eine Linsenluxation aufweisen und der Kontrollgruppe (Kontrolle).

5.5 Systemische Manifestation

Die systemische Manifestation wird anhand der Ghenter-Kriterien bestimmt. Welche Punkte dort überprüft und verrechnet werden, kann im Abschnitt 2.3 nachgelesen werden. Anhand dieser Daten wurde eine Gruppe aufgestellt, bei der eine systemische Manifestation anhand einer körperlichen Untersuchung nachgewiesen werden konnte und eine Gruppe, bei der dies nicht der Fall war. Ebenfalls fand ein Vergleich dieser Gruppen mit der Kontrollgruppe statt.

5.5.1 Systemische Manifestation 4-7 Jahre:

Zwei Patienten wiesen eine systemische Manifestation auf und neun der Patienten nicht. Die Kontrollgruppe bestand aus 34 Kindern. Die Total-Scores der einzelnen Gruppen lagen alle sehr dicht beieinander, so dass kein signifikanter Unterschied zu erkennen war (Patienten mit systemischer Beteiligung = 77,08; Patienten ohne systemische Beteiligung = 77,78 und die Kontrollgruppe = 77) (vgl. Abb. 27).

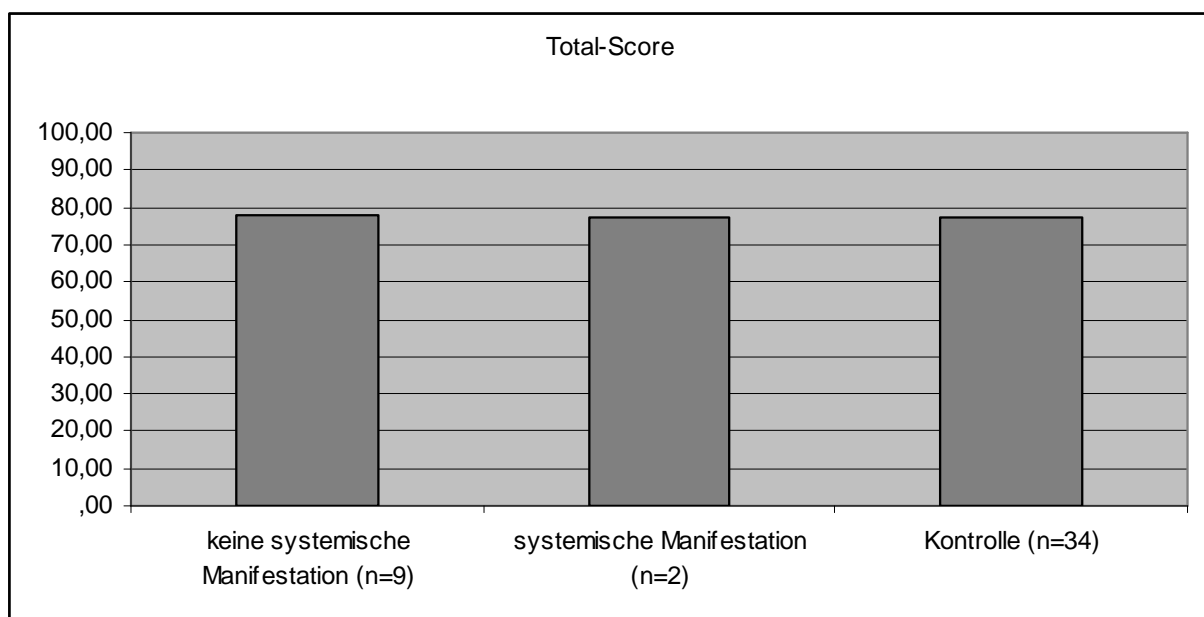


Abbildung 27: Vergleich „Systemische Manifestation“, 4-7 Jahre; dargestellt ist der Total-Score des KINDL-Fragebogens. Verglichen werden die Patienten, die eine systemische Manifestation aufweisen, mit denen, die keine systemische Manifestation aufweisen und der Kontrollgruppe.

5.5.2 Systemische Manifestation 8-16 Jahre:

20 Patienten dieser Altersspanne weisen eine systemische Manifestation auf, wohingegen bei 15 Patienten keine systemische Manifestation diagnostizierbar war. Die Kontrollgruppe besteht aus 140 Patienten. Auch hier liegen die HRQOL-Werte des Total-Scores der drei

Gruppen, Patienten mit systemischer Manifestation (73,96), Patienten ohne systemische Manifestation (76,74) und die Kontrollgruppe (62,80) sehr nahe beieinander. Es konnte kein signifikanter Unterschied errechnet werden (vgl. Abb.28).

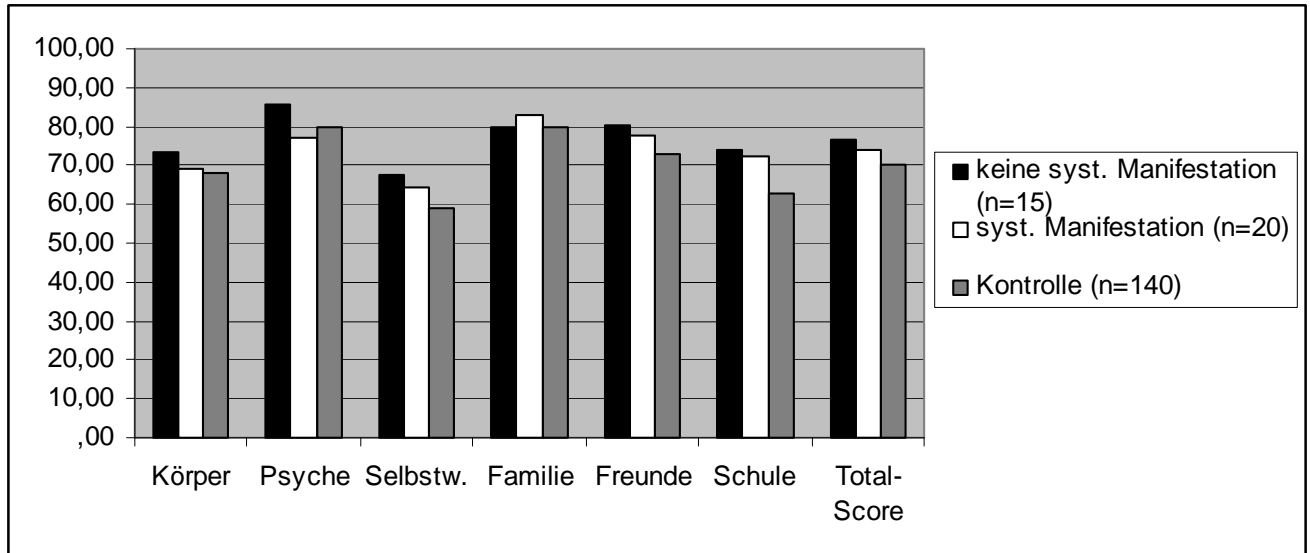


Abbildung 28: Vergleich „Systemische Manifestation, 8-16 Jahre; dargestellt sind die Scores der sechs verschiedenen Dimensionen des Kindl-Fragebogens und der Total-Score. Verglichen werden die Kinder, die eine systemische Manifestation aufweisen, mit denen, die keine systemische Manifestation aufweisen und der Kontrollgruppe.

5.5.3 Systemische Manifestation 8-11 Jahre:

Nachdem die obige Gruppe aufgeteilt wurde, können sechs Kinder in dieser Altersspanne mit einer systemischen Manifestation und fünf Kinder ohne eine systemische Manifestation registriert werden. 51 Kinder zählen zur Kontrollgruppe. Die Kinder ohne die systemische Manifestation (77,71) weisen die höchsten HRQOL-Werte in diesem Bereich auf. Danach kommt die Kontrollgruppe (74,02) und am Schluss die Patientengruppe, bei denen eine systemische Manifestation nachgewiesen werden konnte (73,26). Diese Differenzen sind jedoch nicht signifikant (vgl. Abb.29).

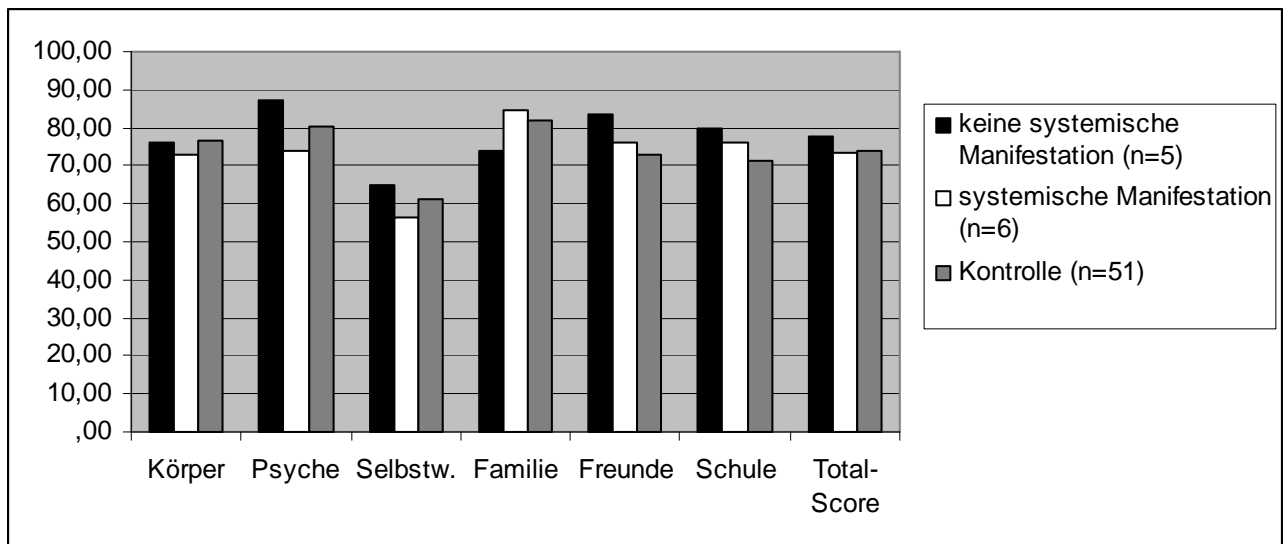


Abbildung 29: Vergleich „Systemische Manifestation, 8-11 Jahre; dargestellt sind die Scores der sechs verschiedenen Dimensionen des Kindl-Fragebogens und der Total-Score. Verglichen werden die Kinder, die eine systemische Manifestation aufweisen, mit denen, die keine systemische Manifestation aufweisen und der Kontrollgruppe.

5.5.4 Systemische Manifestation 12-16 Jahre:

15 Kinder gehörten dem Patientenkollektiv an, bei dem eine systemische Manifestation nachgewiesen werden konnte und zehn Kinder der Gruppe, bei denen keine systemische Manifestation nachgewiesen werden konnte. Die Kontrollgruppe bestand aus 89 Kindern.

Im Total Score konnte in diesem Vergleich kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Die Patienten mit einer systemischen Manifestation hatten eine berechnete HRQOL von 74,17 und diejenigen ohne eine HRQOL von 76,25. Die Kontrollgruppe wies eine HRQOL von 68,39 auf. Allerdings ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,05$) in der Dimension „Schule“ zwischen dem Patientenkollektiv mit einer systemischen Beteiligung und der Kontrollgruppe. Hierbei konnte ein HRQOL-Wert für die erste Gruppe von 70,42 und für die zweite Gruppe von 68,39 berechnet werden (vgl. Abb.30).

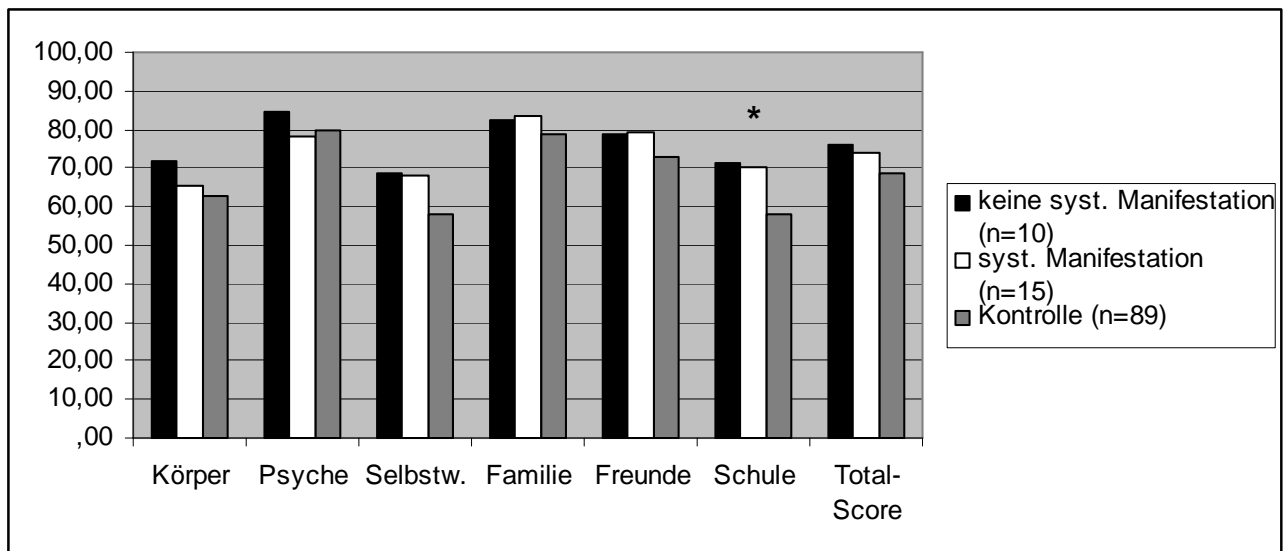


Abbildung 30: Vergleich „Systemische Manifestation, 12-16 Jahre; dargestellt sind die Scores der sechs verschiedenen Dimensionen des Kindl-Fragebogens und der Total-Score. Verglichen werden die Kinder, die eine systemische Manifestation aufweisen, mit denen, die keine systemische Manifestation aufweisen und der Kontrollgruppe. * kennzeichnet ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$.

	Total-Score		Körper		Psyche		Selbstwert		Familie		Freunde		Schule	
	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI	MW (SD)	95%KI
4-7 Jahre														
keine sys. Man.	77,78 (10,42)	70,23 - 85,31												
sys. Man.	77,08 (2,95)	61,09 - 93,07												
Kontrolle	77,00 (11,55)	73,12 - 80,87												
8-11 Jahre														
keine sys. Man.	77,71 (8,83)	67,66 - 87,75	76,25	63,25 - 89,24	87,50	75,05 - 99,94	65,00	45,47 - 84,52	73,75	58,4 - 89,09	83,75	68,24 - 99,25	80,00	67,44 - 92,55
sys. Man.	73,26 (11,02)	64,09 - 82,43	72,92	61,05 - 84,77	73,96	62,59 - 85,32	56,25	38,42 - 74,07	84,38	70,36 - 98,38	76,04	61,88 - 90,19	76,04	64,58 - 87,50
Kontrolle	74,02 (11,42)	70,87 - 77,16	76,72 (15,19)	72,64 - 80,78	80,15 (14,70)	76,24 - 84,04	61,27 (21,53)	55,16 - 67,38	81,74 (19,66)	76,93 - 86,54	72,75 (19,16)	67,89 - 77,60	71,49 (12,94)	67,55 - 75,41
12-16 Jahre														
keine sys. Man.	76,25 (11,14)	69,67 - 82,82	71,875 (14,21)	61,88 - 81,86	84,37 (8,46)	77,99 - 90,75	68,75 (14,13)	56,47 - 81,02	82,5 (16,87)	71,25 - 93,74	78,75 (15,92)	68,63 - 88,66	71,25 (20,67)	59,56 - 82,93
sys. Man.	74,17 (7,37)	68,79 - 79,53	65,42 (17,97)	57,26 - 73,57	78,33 (7,42)	73,12 - 83,54	67,92 (15,47)	57,89 - 77,93	83,75 (16,33)	74,56 - 92,93	79,17 (10,48)	70,91 - 87,42	70,42 (13,67)	60,87 - 79,95
Kontrolle	68,39 (10,85)	66,17 - 70,60	62,78 (15,73)	59,43 - 66,12	79,54 (10,70)	77,4 - 81,67	57,81 (20,65)	53,64 - 61,96	78,86 (18,29)	75,06 - 82,64	72,89 (16,89)	69,46 - 76,32	57,77 (19,12)	53,82 - 61,70
8-16 Jahre														
keine sys. Man.	76,73 (10,13)	71,14 - 82,32	73,33	64,97 - 81,69	85,42	79,52 - 91,31	67,50	57,09 - 77,90	79,58	70,61 - 88,55	80,42	72,02 - 88,81	74,17	64,92 - 83,40
sys. Man.	73,96 (8,49)	69,11 - 78,80	69,06	61,82 - 76,30	76,88	71,76 - 81,98	64,38	55,36 - 73,38	83,13	75,35 - 90,88	77,81	70,54 - 85,08	72,50	64,49 - 80,50
Kontrolle	70,46 (11,35)	68,61 - 72,29	67,86 (16,44)	65,12 - 70,59	79,76 (11,96)	77,83 - 81,69	59,09 (20,87)	55,65 - 62,51	79,92 (18,65)	76,96 - 82,86	72,84 (17,52)	70,07 - 75,60	62,80 (18,16)	59,76 - 65,83

Tabelle 6: Vergleich „Systemische Manifestation“, alle Altersklassen; dargestellt sind sowohl der Mittelwert (MW) als auch das 95% Konfidenzintervall (KI) des Total-Scores und aller Subscores. Verglichen werden die Patienten, die anhand der revidierten Ghenter-Nosologie keine systemische Manifestation (keine sys. Man.) aufweisen, mit denen, die eine systemische Manifestation (sys. Man.) aufweisen und der Kontrollgruppe (Kontrolle).

6. Diskussion

Dies ist die erste Studie, die die HRQOL von Kindern und Jugendlichen, die an dem hereditären MFS erkrankt sind, untersucht und in Beziehung zu verschiedenen Symptomen dieses Syndroms setzt. Paolo Fusar-Poli untersuchte, wie einige andere Arbeitsgruppen, zwar bereits die HRQOL von MFS-Patienten, die Patientenkollektive enthielten jedoch nie nur Kinder, sondern stets auch erwachsene Patienten [15]. Somit war die Aufgabe dieser Befragung die HRQOL der Kinder und Jugendlichen, die am MFS erkrankt sind zu erfassen und Zusammenhänge zwischen der Lebensqualität und den verschiedenen Merkmalen, wie zum Beispiel dem Aortenaneurysma, darzustellen.

Hierzu wurde der bereits psychometrisch getestete und vielfach angewendete revidierte KINDL-Fragebogen (2000), welcher von Ravens-Sieberer entworfen wurde, verwendet. Es wurde sich für dieses Messinstrument entschieden und nicht für ein anderes, wie zum Beispiel den SF-36, da er speziell für Kinder entwickelt wurde. Anhand der Prüfung durch das MAP wurde eine gute Validität und hohe Reliabilität für diesen Fragebogen festgestellt. Auch die Berechnung des Kronbach α (0,85) ergaben zufriedenstellende Ergebnisse, wodurch die Kriterien der internationalen Literatur erfüllt werden [60] (s.Kap.3.2.3).

Für die Schwerpunkte der Vergleiche wurde beschlossen, die Hauptmerkmale, die in der revidierten Form der Ghenter-Nosologie niedergeschrieben sind, zu verwenden. Somit ergaben sich die Schwerpunkte genetische Mutation, Aortenaneurysma, Linsenluxation und systemische Manifestation.

Für den Gruppenvergleich, in dem das Patientenkollektiv mit einer Stichprobe der Normalbevölkerung verglichen wird, wurden Kinder und Jugendliche aus öffentlichen Einrichtungen wie Kindergärten und Schulen befragt. Hierbei wird angenommen, dass die Kinder und Jugendlichen öffentlicher Einrichtungen eine Stichprobe der Normalbevölkerung dieses Alters darstellen und die einzelnen Kinder somit kaum oder gar keine persönlichen Erfahrungen mit einem Krankenhaus haben, oder gar selbst an einer chronischen Erkrankung leiden. Somit wurde eine solche Gruppe als geeignete Kontrollgruppe angesehen.

Das Patientenkollektiv setzt sich aus Patienten der Marfan-Sprechstunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf zusammen und umfasst alle Patienten im Alter von vier bis sechzehn Jahren, bei denen ein MFS diagnostiziert werden konnte. Da im Kindesalter noch nicht alle Merkmale des Syndroms voll ausgebildet sind und somit die Ghenter-Nosologie bei der Diagnose weiterhin Lücken aufweist [69], zählen zur Patientengruppe nicht nur die Kinder, die anhand der Ghenter-Nosologie ein MFS haben,

sondern auch die Patienten, bei denen mittels eines Bluttests ein genetischer Nachweis des MFS geliefert werden konnte. Dies war der Fall bei 32,61% der MFS-Patienten.

Insgesamt wurden 221 Kinder und Jugendliche in dieser Studie in einem Zeitraum von zwei Jahren befragt. 47 davon waren MFS-Patienten und 174 Kinder bildeten die Kontrollgruppe. Von den MFS-Patienten waren 39,13% weiblich und 60,87% männlich, wodurch sich ein Geschlechterverhältnis von 1,5:1 ergab. Im Allgemeinen ist jedoch kein unterschiedliches Geschlechterverhältnis beim MFS bekannt [15]. In der Kontrollgruppe waren 48,85% weiblich und 51,15 % männlich. Somit herrschte hier ein Geschlechterverhältnis von ungefähr 1:1. Alle Studienteilnehmer wurden in die verschiedenen Altersgruppen des KINDL-Fragebogens eingeteilt (4-7 Jahre; 8-11 Jahre; 12-16 Jahre), um die Validität und Reliabilität des Fragebogens beizubehalten und die Ergebnisse sowohl sinnvoll untereinander als auch mit anderen Studien vergleichbar zu machen. Da das MFS jedoch eine seltene Erkrankung ist und lediglich mit einer Prävalenz von 1:5000 [14] auftritt, war es schwer, genügend Patienten für diese Studie zu befragen. Um jedoch aussagekräftige Ergebnisse zu bekommen, wurde somit beschlossen, die Altersgruppen 8-11 Jahre und 12-16 Jahre zusammenzufügen, um den prozentualen Anteil der MFS-Patienten an allen Befragten in dieser Altersspanne zu erhöhen. Der Fragebogen der 4-7 Jahre alten Kinder unterschied sich hierbei zu sehr in seiner Struktur von den anderen, weshalb diese Altersgruppe nicht mit der zusammengeführten Gruppe (8-16 Jahre) konsolidierte. Der genaue Aufbau der Gruppen kann im Kapitel 4.1 nachgelesen werden.

Die Befragung fand bei allen Beteiligten in einer standardisierten Form statt. Zunächst musste eine Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten unterschrieben werden, bevor ein Fragebogen an die jeweilige Person ausgeteilt wurde. Für die Beantwortung der verschiedenen Items stand daraufhin immer eine Ansprechperson zur Verfügung, sollten irgendwelche Fragen aufkommen. Weiter fand die Befragung ohne Anwesenheit der Erziehungsberechtigten statt, wodurch eine mögliche Beeinflussung vermieden werden sollte. Die Patienten erhielten ihren Fragebogen im Regelfall vor der Sprechstunde, um eventuelle Wartezeiten gut zu nutzen und den Patienten nicht unnötig lange aufzuhalten. Somit war gesichert, dass eine rege Teilnahme an der Befragung stattfand. Nur einzelne Patienten verweigerten die Teilnahme. Dies fand meistens aus persönlichen Gründen statt und nicht aus Gründen der Unzufriedenheit mit dem Fragebogen oder anderen Kritikpunkten. Trotz der standardisierten Art, die Befragung durchzuführen, muss jedoch bedacht werden, dass die Befragung, vor allem der Kontrollgruppe, durch verschiedene Personen stattfand. Somit lässt sich eine Variation in der Durchführung nicht ausschließen.

In der MFS-Sprechstunde wurde die Befragung zum größten Teil von drei Personen durchgeführt, wodurch hier eine Kontinuität zu erwarten ist. Bei der Befragung der MFS-Patienten ist es kritisch zu sehen, dass die Befragung, wie bereits erwähnt, meistens vor der Sprechstunde stattfand. Hierbei wäre zu überlegen, ob eine Befragung nach der Sprechstunde vielleicht durch die Kenntnis der gewonnenen Ergebnisse anders ausgefallen wäre. Dies ist jedoch schwer zu beurteilen, da die Mitteilung der Ergebnisse sicherlich im ersten Moment, also direkt nach der Sprechstunde, eine stärkere Auswirkung auf den Patienten haben als zu einem späteren Moment, wo er die Ergebnisse bereits psychisch verarbeiten konnte. Somit wäre eine Befragung nach der Sprechstunde ebenfalls schwer zu analysieren gewesen.

Durch diesen Zeitpunkt der Befragung wurden zunächst alle Kinder und Jugendliche, die die Sprechstunde besuchten, befragt. Erst als die Ergebnisse der Untersuchungen vorhanden waren, konnten die Patienten der MFS-Gruppe zugeordnet werden. Die Befragungen der Patienten, bei denen kein MFS diagnostiziert werden konnte, wurden nicht mit in die Auswertung aufgenommen. Sie entsprachen weder den Kriterien des Patientenkollektivs, noch waren sie geeignet für die Kontrollgruppe, da bei ihnen davon ausgegangen werden musste, dass sie einen erhöhten Kontakt zum Krankenhaus haben, oder eventuell sogar an einer anderen Krankheit leiden. Denn es muss davon ausgegangen werden, dass eine Überweisung zur Spezialsprechstunde bei einem unauffälligen Kind nicht eingereicht werden würde.

Beim Gruppenvergleich, in welchem die Kontrollgruppe mit dem gesamten Patientenkollektiv verglichen wurde, konnte lediglich ein signifikanter Unterschied in den Altersgruppen 8-16 Jahre und 12-16 Jahre festgestellt werden. Hierbei zeigte sich, wie bei allen signifikanten Ergebnissen dieser Studie, dass bei dem Patientenkollektiv stets höhere HRQOL-Werte des Total-Scores berechnet wurden. Somit zeigen die MFS-Patienten in den jeweiligen Vergleichen immer eine höhere HRQOL als die Kontrollgruppe. Betrachtet man die Subscores dieser Vergleiche fällt auf, dass die Dimension „Schule“ immer betroffen ist und die Dimension „Selbstwert“ und „Freunde“ teilweise.

Eine erhöhte HRQOL bei Patienten mit einem chronischen Leiden wurde auch bei anderen Studien festgestellt. Hierzu zählt unter anderem die Studie von Essig et. al. „Health-Related Quality of Life in Long-Term Survivors of Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia“. In dieser Studie wurden Kinder mit einer akuten lymphatischen Leukämie anhand des SF-36, einem anderen Fragebogen zur Bewertung der HRQOL, zu ihrer gesundheitsbezogenen HRQOL befragt. Obwohl 20% der Kinder einen Rückfall erleiden und daraufhin mit einer intensivierten Therapie, welche eine Chemotherapie, eine Bestrahlung des

zentralen Nervensystems und eine eventuelle Stammzelltransplantation beinhaltet, behandelt werden müssen, zeigen diese Kinder in der Studie in allen Bereichen des Fragebogens eine ähnliche oder sogar bessere HRQOL als die Kinder der altersadaptierten Vergleichsgruppe. Dies betrifft sowohl die Bereiche der physikalischen Gesundheit als auch die Bereiche der psychischen Gesundheit [70]. Loup et. al. demonstrieren in ihrer Studie „Quality of life of grown-up congenital heart disease patients after congenital cardiac surgery“ ähnliche Ergebnisse. Auch diese Gruppe arbeitete mit dem SF-36 und befragte französische und deutsche Patienten, die wegen einer isolierten Transposition der großen Arterien (TGA), einer Fallot'schen Tetralogie (TOF) oder einem Ventrikelseptumdefekt (VSD) operiert werden mussten. Das Patientenkollektiv umfasst zwar bei einem mittleren Alter von 26 bereits erwachsene Patienten, jedoch sind dies kongenitale Herzkrankheiten, was bedeutet, dass diese Personen bereits seit der Geburt von diesen Herzfehlern betroffen sind. Bei der Ermittlung der HRQOL konnte ebenfalls bei diesen Patienten kein signifikanter Unterschied zu der gewählten Vergleichsgruppe beobachtet werden. Die Patienten wiesen auch hier ähnliche oder teilweise sogar bessere HRQOL-Werte auf als die gesunde Vergleichsgruppe [71].

Zur Begründung werden verschiedene Ansichten herangezogen. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Patienten mit einem chronischen Leiden sich vielleicht danach sehnen, so normal wie möglich zu sein und darum höhere Werte ankreuzen, bei denen sie denken, dass sie damit der Normalbevölkerung ihres Alters entsprechen [70]. Dies entspricht einer paradoxen Befriedigung, bei der die eigentlichen Probleme geleugnet werden und der Patient sich somit höher einschätzt, als es der Wahrheit entspricht [70]. Ein anderes Argument, welches genannt wird, ist, dass die Kinder einfach froh sind zu leben und durch die vielen bereits erfahrenen Situationen und Erlebnisse, alltägliche Situationen anders einschätzen als andere gleichaltrige Kinder [71]. Weiter muss bedacht werden, dass die HRQOL nicht nur von der Krankheit selber abhängig ist, sondern auch von vielen anderen Faktoren des Lebens, wie zum Beispiel, der Familie, Freunde, etc.. Stellen diese ein stabiles Umfeld dar und bieten dem Patienten viel Unterstützung, hebt dieses sicherlich auch die wahrgenommene HRQOL des Patienten an [71].

Bedingt durch die wiederholten Interventionen, welche die Kinder durchlaufen und die gehäuft erfahrene Pflege und Hilfe ist es möglich, dass die Kinder früher als Gleichaltrige so genannte „coping skills“ erwerben. Diese sind wichtig für die Entwicklung eines starken Kohärenzgefühls. Das Kohärenzgefühl entwickelt sich in der frühen Kindheit bis hin zum erwachsenen Alter und ist erst mit 30 Jahren befestigt [72]. Im Allgemeinen ist das Kohärenzgefühl eine subjektive Wahrnehmung, bei der das Individuum drei Dinge beurteilt.

Das Individuum muss das Gefühl haben, dass die Anforderungen, die sowohl von innen als auch von außen auf ihn einwirken, strukturiert, vorhersehbar und erklärbar sind. Sollte dies der Fall sein, muss das Individuum beurteilen, ob es genügend Ressourcen hat, um diesen Anforderungen gerecht zu werden. Der dritte Punkt fordert, dass die gestellten Anforderungen Herausforderungen sind, welche ein persönliches Engagement fordern. Sollte das Individuum diese Einschätzung durchführen und zu einem sicheren Gefühl gelangen, spricht man davon, dass es ein gutes Kohärenzgefühl ausgebildet hat [73]. Ein gutes Kohärenzgefühl auch „Sense of coherence“ (SOC) genannt, geht positiv mit der LQ einher. Dies wurde sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern in diversen Studien belegt [72].

Durch das frühe Erlernen der „coping skills“ haben die Kinder automatisch mehr Zeit, diese weiterzuentwickeln und zu verfeinern [72].

Bei den anderen Altersklassen konnte kein signifikanter Unterschied ermittelt werden. Jedoch muss sowohl bei den 4-7-jährigen als auch bei den 8-11-jährigen bedacht werden, dass hier jeweils nur elf Patienten befragt werden konnten. Es wäre interessant, diese Vergleiche erneut in einem größeren Rahmen untersuchen zu können, um eine geeignete Größe des Patientenkollektivs zu erreichen.

In diesem Zusammenhang, dass mehr Patienten benötigt werden, wäre es jedoch auch interessant zu erfahren, ob sich die Differenz bei der Dimension „Freunde“ in der Altersgruppe 8-16 Jahre dem Signifikanzniveau weiter annähern würde, wenn eine größere Teilnehmerzahl bestehen würde.

Auffällig ist jedoch vor allem, dass bei den 8-11-jährigen kein signifikanter Unterschied zu ermitteln war, obwohl bei der konsolidierten Gruppe 8-16 Jahre und 12-16 Jahre ein signifikanter Unterschied sichtbar war. Hierbei fällt jedoch beim genaueren Betrachten der einzelnen Werte auf, dass die Werte der MFS-Patienten sich kaum unterscheiden (8-11=75,28; 12-16=75). Jedoch weisen die 12-16-jährigen Schüler der Kontrollgruppe (68,39) eine geringere HRQOL auf als die 8-11-jährigen Schüler (74,02) dieser Gruppe, was den Unterschied, warum nur einer der Vergleiche signifikant ist, erklärt.

Dieses Absinken der HRQOL-Werte der Kontrollgruppe wurde ebenfalls in der KIGGS-Studie, welche von Ravens-Sieberer mit dem KINDL-Fragebogen durchgeführt wurde, beobachtet. In der genannten Studie trat dieses Phänomen vor allem in den Dimensionen „Schule“ und „Körper“ auf [60]. Diese Veränderungen könnten auf die „Sozialisation“ beziehungsweise „produktive Realitätsverarbeitung“ der Jugendlichen zurückzuführen sein. Diese Theorien besagen, dass ein Mensch verschiedene Entwicklungsaufgaben zu bewältigen hat. Diese entstehen aus den Veränderungen des Körpers selber, aber auch aus der eigenen

Psyche sowie der sozialen und physischen Umwelt. Somit gibt es in den verschiedenen Lebensabschnitten verschiedene Aufgaben, die bewältigt werden müssen [73]. Ein Kind muss in dieser Phase Bindungsverhalten und somit auch emotionales Vertrauen in die Umwelt erlernen und sowohl sprachliche Ausdrücke als auch Wahrnehmungs- und Bewegungsfähigkeiten erwerben. Ein Jugendlicher hingegen muss sich mit der raschen körperlichen Entwicklung und der damit einhergehenden Geschlechtsreife auseinandersetzen und diese akzeptieren. Ebenfalls muss er sich intensiv sowohl mit seiner schulischen als auch beruflichen Qualifikation auseinandersetzen. Somit gelangt er in seinem Leben an den Punkt, wo er die Eltern ablöst und selber Verantwortung für sich und andere, vielleicht sogar die eigene Familie, übernimmt [73]. Somit lässt sich sagen, dass ein Jugendlicher im Alltag sicherlich andere Probleme lösen muss und sich mit anderen Dingen auseinandersetzen muss als ein 12-jähriges Kind. Dass diese veränderten oder neuen Alltagsprobleme sich jedoch nicht negativ auf die HRQOL-Werte der Patienten auswirken, könnte demonstrieren, dass die Wahrnehmung und das Erleben von alltäglichen Situationen für die Patienten anders ist als für ein Kind der Normalbevölkerung. Dies würde auch dafür sprechen, dass die Patienten ein stärkeres Kohärenzgefühl entwickelt haben als die Jugendlichen der gleichaltrigen Kontrollgruppe.

Allgemein zeigt sich, dass die Dimension „Familie“ die höchsten Werte erreicht, dicht gefolgt von der Dimension „psychologisches Wohlergehen“. Dieses wurde sowohl in der Patientengruppe als auch in der Kontrollgruppe beobachtet. Die niedrigsten Werte sind in den Dimensionen „Selbstwert“ und „Körper“ bei der Patientengruppe und in den Dimensionen „Selbstwert“ und „Schule“ bei der Kontrollgruppe zu finden. Diese Ergebnisse der höchsten Werte und der niedrigsten Werte der Kontrollgruppe wurden auch von B. Neuner in dem Artikel „Sense of Coherence as a Predictor of Quality of Life in Adolescents With Congenital Heart Defects: A Register-Based 1-Year Follow-Up Study“ [72] und in der KIGGS-Studie von Ravens-Sieberer beschrieben [60].

In dem Unterpunkt „Mutation“ konnte lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten ohne Mutation in der Dimension „Schule“ festgestellt werden. Alle anderen Vergleiche bei diesem Schwerpunkt ergaben keine signifikanten Ergebnisse. In der Altersgruppe 4-7 konnte jedoch ebenfalls nur ein Patient ohne Mutation befragt werden. Alle anderen 10 Patienten wiesen eine Mutation auf. Somit ist keine Basis für einen sinnvollen Vergleich gegeben. Diese Problematik spiegelt sich jedoch auch in den anderen Altersgruppen wider. In der 8-16-jährigen Gruppe findet sich, genauso wie in der 12-16-jährigen Gruppe lediglich ein Patient mit einer TGF- β -Mutation. In der Gruppe der 8-11-

jährigen findet sich, wie in der jüngsten Gruppe, nur ein Patient ohne Mutation. Die Vergleiche mit diesen jeweiligen Gruppen sind somit schwer zu interpretieren und sollten durch weitere Studien, die eine größere Anzahl an Patienten involvieren kann, genauer untersucht werden. Auch hier weisen die Patienten tendenziell eine leicht höhere HRQOL auf als die Kontrollgruppe. Bei dieser Patientengruppe scheinen wiederum die Patienten ohne Mutation tendenziell eine bessere HRQOL zu haben. Diese Werte sind jedoch, wie bereits erwähnt, nicht signifikant und basieren auf einer geringen Fallzahl.

Bei dem Schwerpunkt „Aortenaneurysma“ konnte ein signifikanter Unterschied in der Altersgruppe 12-16 Jahre zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten, bei denen ein Aortenaneurysma nachgewiesen werden konnte, berechnet werden. Dieser Unterschied war jedoch nicht im Total-Score, sondern lediglich in der Dimension „Schule“ zu beobachten.

Das Phänomen, dass Kinder mit einem chronischen Leiden eine bessere Lebensqualität zeigen und bei den Messungen vor allem die Dimension „Schule“ und „Selbstwert“ positiv auffällt, tauchte in der bereits genannten Studie von B. Neuner et. al. gleichfalls auf [72]. In dem Artikel beschreibt die Arbeitsgruppe den Zusammenhang zwischen dem „Sense of Coherence“ (SOC), welcher ein Bestandteil der Salutogenese nach Antonovsky ist, mit der gesundheitsbezogenen HRQOL von Kindern mit einem angeborenen Herzfehler. Das Patientenkollektiv wurde aus dem nationalen Register für angeborene Herzfehler ausgewählt und bestand aus 770 14-17-jährigen Jugendlichen [72]. Untersucht wurde die HRQOL hierbei genauso wie in dieser Studie mit der revidierten Form des KINDL-Fragebogens von Ravens-Sieberer, womit ein direkter Vergleich möglich ist. Es wurden zwei Befragungen durchgeführt, eine direkt zu Beginn der Studie und eine nach 12 Monaten. Bei Beginn wurde bereits eine leicht höhere HRQOL in der Patientengruppe festgestellt als in der Vergleichsgruppe. Bei der Befragung nach einem Jahr hingegen stieg die HRQOL der Patienten signifikant im Total-Score an. Hierbei hoben sich die Dimensionen „Selbstwert“ und „Schule“ besonders hervor [72]. B. Neuner argumentiert, dass die Erhöhung des Total-Scores über das Jahr hinweg hauptsächlich durch die Erhöhungen dieser beiden Dimensionen zustande gekommen sei. Die Erhöhungen der beiden Dimensionen begründet er mit einem altersspezifischen Sozialisation-Phänomen [72]. Die Werte der Dimension „Schule“ wurden in dieser Studie nur geringfügig durch die krankheitsspezifischen Gegebenheiten, Verhaltensweisen oder soziale Faktoren abgemildert [72].

Weitergehend konnten in dieser Studie bei diesem Schwerpunkt drei Patienten beobachtet werden, welche bereits eine Operation am Herzen auf Grund des Aortenaneurysmas erfahren haben. Interessanterweise zeigen diese Patienten in der Tendenz die höchsten Werte der

HRQOL in diesem Unterpunkt auf. Jedoch gilt auch hier, dass dieser Vergleich nicht signifikant ist und auf einer geringen Fallzahl an Patienten basiert. Leider beruht die Untersuchung von Loup et. al. auf dem Messinstrument SF-36 [71] und ist somit nicht direkt mit unseren Werten vergleichbar. Somit wäre auch hier eine weitere Untersuchung wünschenswert.

In den anderen Altersgruppen konnte kein signifikanter Unterschied beobachtet werden. Jedoch gilt auch hier, dass die Fallzahlen sehr gering ausfielen. Obwohl in der Patientengruppe zwar bereits fast 50% ein Aortenaneurysma ausgebildet hatten, wird es jedoch schwierig sein, in der jüngsten Gruppe genügend auffällige Kinder zu befragen, da ein Aneurysma auf der Höhe des Sinus valsalvae bei MFS-Patienten im Durchschnitt erst mit 8,8 Jahren auftritt [69].

Als nächstes folgt der Bereich, in dem die Patienten mit einer Linsenluxation mit denen ohne Linsenluxation und der Kontrollgruppe verglichen wurden. Hierbei war in den Altersklassen 8-16 Jahre und 12-16 Jahre ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit einer Linsenluxation und der Kontrollgruppe ersichtlich. Wie bereits beim Gruppenvergleich erwähnt, zeigt sich auch diese Signifikanz wieder in den Dimensionen „Freunde“ und „Schule“. Einen P-Wert nahe dem Signifikanzniveau (0,052) erhielten wir bei dem Vergleich zwischen den Patienten ohne eine Linsenluxation und der Kontrollgruppe im Alter von 8-16 Jahren. Auch hier stellt sich dadurch wieder die Frage, ob hier durch eine erhöhte Teilnehmerzahl sich der P-Wert dem Signifikanzniveau weiter annähern würde. Ebenfalls stellt sich hier die gleiche Frage, wie in dem Gruppenvergleich, warum bei den 8-11-jährigen keine Signifikanz zu errechnen war, obwohl in der Altersgruppe 8-16 Jahre eine deutliche Signifikanz sichtbar war. Jedoch lässt sich auch hier beim genaueren Betrachten feststellen, dass dieser Unterschied vor allem durch die Kontrollgruppe verursacht wird. Die HRQOL-Werte der Patienten unterscheiden sich nur gering (8-11 Jahre = 79,79; 12-16 Jahre = 81,70). Die HRQOL-Werte der Kontrollgruppe hingegen zeigen eine größere Differenz auf (8-11 Jahre = 74,02; 12-16 Jahre = 68,39). Durch die Parallelität der auffälligen Ergebnisse ist hier sicherlich die gleiche Argumentation wie beim Gruppenvergleich heranzuführen. In den anderen Altersgruppen gab es in diesem Schwerpunkt kein signifikantes Ergebnis. Jedoch muss auch hier gerade wieder bei den 4-7-jährigen beachtet werden, dass die Fallzahl der Patienten mit einer Linsenluxation mit 2 Patienten nur sehr gering ausfiel. Somit ist auch dieser Vergleich schwer zu interpretieren.

Im letzten Vergleich wurde geprüft, ob eine systemische Manifestation, welche nach den Ghenter-Kriterien festgelegt wurde, die HRQOL der Patienten beeinflusst. Es konnte in

diesem Vergleich ein signifikantes Ergebnis festgestellt werden. Dies betraf die Patienten mit einer systemische Beteiligung und die Kontrollgruppe im Alter von 12-16 Jahren. Allerdings trat diese Signifikanz lediglich in der Dimension „Schule“ auf und nicht beim Total-Score. Alle anderen Ergebnisse bei diesen Vergleichen ergaben ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse, wobei auch hier wieder eine sehr geringe Fallzahl bei den 4-7 Jahre alten Kindern zu beobachten war. Lediglich zwei Kinder in dieser Altersspanne wiesen eine systemische Manifestation auf. Dieser Vergleich wird jedoch sicherlich auch mit einer größeren Anzahl an Patienten in diesem Alter schwer zu beurteilen bleiben, da sich viele Merkmale der systemischen Manifestation bei den Kinder erst im Laufe der Zeit entwickeln und in dieser Altersspanne häufig noch nicht stark genug ausgeprägt sind, um eine systemische Manifestation dokumentieren zu können [69]. So können im Durchschnitt mit 11,7 Jahren erst drei von acht skelettalen Merkmalen beobachtet werden [69].

Im Allgemeinen sind die Untersuchungen zu den hier genannten Schwerpunkten alle untersucherspezifisch und können somit auch gewisse Varianzen mit sich führen. Jedoch muss gesagt werden, dass die Patienten in einer der größten Sprechstunden Deutschlands für dieses Syndrom untersucht wurden. Somit lässt sich eine große Erfahrung und Messsicherheit bei den drei involvierten Ärzten voraussetzen.

7. Schlussfolgerung

Dies ist die erste Studie, welche die HRQOL von Kindern und Jugendlichen mit dem MFS untersucht. Kinder, die an diesem Syndrom leiden fallen häufig bereits phänotypisch auf [9]. Sie können an einer schmerzhaften Skoliose oder Duraektasie leiden [34; 76] oder ein Aortenaneurysma aufweisen, so dass regelmäßige ärztliche Kontrollen und eine mögliche Therapie erfolgen müssen [75]. Bisher gab es nur Studien die erwachsene Patienten zu ihrer HRQOL befragten [15]. Die Studie wurde anhand der revidierten Form des KINDL-Fragebogens durchgeführt, welcher in anderen Studien sowohl eine gute Validität als auch Reliabilität aufwies. Er erfüllt die Kriterien der internationalen Literatur [60].

Die Studie zeigt, dass MFS-Patienten eine genauso hohe oder sogar höhere Lebensqualität aufweisen, als Kinder und Jugendliche im selben Alter aus einer Normstichprobe. Beim Gruppenvergleich konnte dies vor allem bei den 8-16- und 12-16-jährigen festgestellt werden, wobei die Dimension „Schule“ stets und die Dimensionen „Selbstwert“ und „Freunde“ teilweise betroffen waren. Insgesamt zeigt die Dimension „Familie“ die höchsten Werte, gefolgt von der Dimension „psychologisches Wohlergehen“. Die niedrigsten Werte sind in den Dimensionen „Selbstwert“ und „Körper“ bei der Patientengruppe und in den Dimensionen „Selbstwert“ und „Schule“ bei der Kontrollgruppe zu finden. Diese Verteilung wurde ebenfalls von B. Neuner beschrieben [72].

Der Nachweis, dass eine bekannte Mutation zu einer veränderten HRQOL führt, konnte nicht erbracht werden. Bei einem nachgewiesenen Aortenaneurysma hingegen konnte in der Altersgruppe 12-16 Jahre in der Dimension „Schule“ bei den Patienten eine höhere HRQOL beobachtet werden. In diesem Unterpunkt zeigten die Patienten, bei denen bereits eine operative Intervention an der Aorta durchgeführt worden war, die höchsten Werte der HRQOL. In dem Unterpunkt „Linsluxation“ konnte in den Dimensionen „Freunde“ und „Schule“ eine bessere HRQOL bei den MFS-Patienten im Alter von 8-16 und 12-16 Jahren beobachtet werden. In der Dimension „Schule“ zeigten ebenfalls die Patienten im Alter von 12-16 Jahren mit einer systemischen Beteiligung eine bessere HRQOL.

Schlussfolgernd lässt sich somit feststellen, dass anhand des KINDL-Fragebogens in einzelnen Punkten und Dimensionen die von uns untersuchte Patientengruppe eine erhöhte HRQOL aufweist. Dies ist gegensätzlich zur beobachteten HRQOL von erwachsenen MFS-Patienten, welche in anderen Studien untersucht wurde.

Die Gründe für diese Beobachtungen können anhand der gewonnenen Daten nicht bestimmt werden. Hierzu gibt es verschiedene Erklärungsansätze, welche in der Diskussion erläutert

werden. Um diese Fragestellung jedoch genauer zu beantworten, sind weitere Untersuchungen notwendig.

Des Weiteren geben die Daten zwar einen repräsentativen, aber nur kleinen Einblick auf die HRQOL der Altersgruppen. Ein genaueres Ergebnis würde eine Ausweitung der Befragung deutschlandweit oder international erfordern. Diese könnten weitere Ergebnisse und Schlussfolgerungen liefern. Auch eine weitere Betrachtung des Zusammenhangs des SOC's nach Antonovsky und der HRQOL könnte weitere Einblicke in das komplexe Konstrukt der HRQOL der MFS-Patienten liefern.

Der Einfluss einer operativen oder medikamentösen medizinischen Intervention auf die HRQOL sollte in weiteren Studien mit größeren Teilnehmerzahlen beurteilt werden, um eine eventuelle Anpassung durchführen zu können.

8. Zusammenfassung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) ist ein Begriff, der in den letzten Jahren sowohl in der Wissenschaft als auch auf Bundesebene immer mehr an Bedeutung gewonnen hat [60]. Ravens-Sieberer hat 1994 das erste deutschsprachige Messinstrument zur Bewertung dieses subjektiv wahrgenommenen Konstrukts entwickelt [61]. Dieses Konstrukt besteht sowohl aus physischen als auch aus psychischen Parametern, welche subjektiv in einem Fragebogen von der befragten Person selbstständig beantwortet werden sollen [60]. 1998 revidierte Ravens-Sieberer ihren KINDL-Fragebogen und testete ihn im Jahre 2000 durch eine bundesweit durchgeführte Studie [61]. Anhand dieses Instrumentes wurde in dem Zeitraum 08.2011 bis 06.2013 in der Marfansyndrom-Sprechstunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf die HRQOL von jungen Marfansyndrom-Patienten im Alter von 4-16 Jahren untersucht. Zuvor fanden bereits Studien zur Beurteilung von erwachsenen Marfansyndrom-Patienten statt [15], jedoch gab es noch keine Studie, die die HRQOL der jungen Patienten beurteilt.

Das Marfansyndrom (MFS) ist eine hereditäre Multisystemerkrankung des Bindegewebes, welche sich auf viele Ebenen des Körpers auswirkt. Dieses sind zum einen skelettale, ophthalmologische oder zentralnervöse Merkmale [74]. Der jedoch an Therapie bedürftigste Aspekt dieser Erkrankung, welcher bei einer Nicht-Behandlung einen lebenslimitierenden Faktor darstellt, ist die Aortendissektion auf der Höhe des Sinus valsalvae [75]. Aus diesem Grund wurden in den regelmäßigen Visiten unserer Patienten ihre kardialen Funktionen und die Parameter der Aorta kontrolliert, um Veränderungen des Durchmessers entgegenwirken zu können. Dies geschieht durch eine medikamentöse Therapie oder aber durch eine operative Intervention [75]. Das MFS hat eine sehr variable Expressivität, wodurch die Merkmale unterschiedlich stark ausgeprägt sind [74].

Zur Beurteilung der HRQOL dieser Patienten wurden sie anhand des KINDL-Fragebogens befragt und die einzelnen Patienten wurden anhand ihrer Symptome miteinander und mit einer Kontrollgruppe, welche aus der Normalbevölkerung zusammengestellt wurde und somit als vergleichsweise gesund gilt, verglichen. Die Patientengruppe bestand aus 46 und die Kontrollgruppe aus 174 Kindern.

In dieser Studie zeigte dieses Patientenkollektiv, dass Patienten mit einem MFS eine ähnliche oder teilweise sogar bessere HRQOL aufweisen als Kinder und Jugendliche desselben Alters aus der Normalbevölkerung. Dies wurde vor allem in dem Gruppenvergleich und dem Vergleich „Linsluxation“ deutlich. Hier konnten in den Altersgruppen 8-16 Jahre und 12-16 Jahre signifikante Ergebnisse präsentiert werden. Ein Aortenaneurysma, eine systemische

Beteiligung oder eine Mutation ergaben im Total-Score, welcher die allgemeine HRQOL der Patienten wiedergibt, keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe.

Alle Ergebnisse konnten ebenfalls durch andere Studien gestützt werden. So wurde in einer Studie, welche ebenfalls mit dem KINDL-Fragebogen durchgeführt wurde, bei Kindern und Jugendlichen, die an einem kongenitalen Herzfehler litten, keine schlechtere HRQOL als in der Vergleichsgruppe, welche die Normalbevölkerung widerspiegeln sollte, festgestellt werden [72]. Auch hier fielen vor allem die Dimensionen „Schule“ und „Selbstwert“ auf. Begründet wurde dies durch B. Neuner durch die altersspezifische Sozialisation [72]. In zwei weiteren Studien, „Health-Related Quality of Life in Long-Term Survivors of Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia“ und „Quality of life of grown-up congenital heart disease patients after congenital cardiac surgery“, wurde belegt, dass Kinder und Jugendliche mit einem chronischen Leiden ähnliche oder sogar bessere HRQOL-Werte aufwiesen als Kinder im gleichen Alter aus der Normalbevölkerung. Jedoch wurden diese beiden Studien mit dem SF-36 Fragebogen durchgeführt und sind somit nicht direkt mit unseren Werten vergleichbar [70; 71]. Bei einer dieser beiden Studien wurden Kinder mit einem Rezidiv der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) zur ihrer HRQOL befragt [70]. In der anderen Studie wurde die HRQOL von jungen Erwachsenen befragt, welche an einem kongenitalen Herzfehler leiden und bereits eine Herzoperation, durch diesen bedingt, erfahren haben [71].

Jedoch lassen sich diese Ergebnisse aufgrund der Teilnehmerzahl und anderer Aspekte nur bedingt generalisieren. Eine bundesweite oder sogar bundesübergreifende Studie zur Untersuchung der HRQOL von MFS-Patienten wäre daher ratsam, um fundiertere und generalisiertere Aussagen treffen zu können.

9. Summary

The Health related Quality of Life (HRQOL) is a term which became more important over the years both in sciences and the federal level [60]. 1994 Ravens-Sieberer designed the first German-speaking instrument for evaluating this subjective describing construct of Life [61]. It consists of physical as well as psychical parameters which were answered autonomously by different, interviewed persons participating the survey [60]. In 1998 Ravens-Sieberer revised this type of questionnaire and proofed its reliability and variability by a nationwide survey in the year 2000 [61]. On the basis of this questionnaire the HRQOL of young patients with the Marfan-Syndrome (MFS) of the special MFS-Consultation of the university medical centre of Hamburg-Eppendorf were reviewed over the period of 08.2011 until 06.2013. The age-interval of the patients was four until sixteen years.

Different surveys of this type were initialized before, but only adults with the MFS were tested and no children [15].

The MFS is an hereditary multisystemical disease of the connective tissue which influences the body in many aspects. On the one hand the skeletal system and on the other hand the ophthalmological system and the central nervous system [74]. The life limiting aspect and therefore the most important system is the cardiovascular system because of the possibility of a dissection of the aorta near the Sinus valsalvae [75]. For that reason the patients had to visit our consultations regularly because we needed to control the cardial function as well as the notation of different aortic parameters. With a pharmacological or operative intervention the expansion of the aortic root can be limited. The MFS has a variable expressivity which is why the symptoms are formed differently [74].

The evaluation of the HRQOL of these patients was undertaken by means of the KINDL-questionnaire. With a view to the different characteristics of the MFS they were compared with each other as well as to another control group which includes children of the population. The group of patients consists of 46 children and the control group of 174 children of schools and kindergarten.

This survey showed that the young patients with a MFS have a similar or better HRQOL than other children in their age. These results especially appeared in comparison to the control group and in comparison to the patients with a lense dislocation and without this. There were significant results presented in the age groups 8-16 years and 12-16 years. In comparison to control group an aortic aneurysm, a systemical participation or a mutation didn't show any significant difference related to the total-score which presents the HRQOL of the patients in general.

All results of this survey be approved by results of other surveys concerning to HRQOL of children with chronic diseases.

B. Neuner demonstrated in a survey based on the KINDL-questionnaire that children with a congenital heart defects have a similar HRQOL than other children [72]. It was also conspicuous that the dimensions “school” and “self-esteem” were dominant in this survey. B. Neuner justified this phenomenon by the age-specific socialisation [72]. Two different surveys, „Health-Related Quality of Life in Long-Term Survivors of Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia” and „Quality of life of grown-up congenital heart disease patients after congenital cardiac surgery” demonstrated as well that children with a chronic disease have a similar or even a better HRQOL than children in the same age without this disease. Indeed these surveys were executed with the SF-36 questionnaire and not with KINDL so that a the direct comparison with this survey is difficulty [70; 71]. In one of these surveys children with an acute lymphoblastic leukaemia were interviewed [70]. In the other one there were young adults, who were already operated because of congenital heart disease [71].

The results of this survey are difficult to generalize because of the small number of patients and other aspects. A nationwide survey for examine the HRQOL of MFS-patients would be advisable for established statements.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AA	Aortenaneurysma
ADAMTSL	a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs like
ARVC	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
AT	Angiotensin
ATR	Angiotensinrezeptor
ALK5	TGF- β Rezeptor 1
ALL	akute lymphatische Leukämie
CAT-Screen	Computer-Assisted-Touch-Screen
CI	Cochlear Implantat
COL3A1	Kollagen Typ 3 alpha 1
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Dpt	Dioptrien
ECM	Extrazelluläre Matrix
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
ELS	Ectopia Lentis Syndrom
FBN	Fibrillin
GCVD	genetic cardiovascular disease /genetische Herzgefäßerkrankungen
HCM	hypertrophe Kardiomyopathie
HRQOL	Health related Quality of Life / gesundheitsbezogene Lebensqualität
kD	Kilodalton
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LL	Linsenluxation
LQ	Lebensqualität
LQTS	Long-QT-Syndrom
LTBP	Latent Transforming Growth Factor-beta Binding Protein
MAGP	Microfibril-assoziiertes-Glykoprotein
MAO	Monoamino Oxidase
MAP	Multitrait Analysis Program
MFS	Marfan-Syndrom

mRNA	mitochondriale Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
MVPS	Mitral Valve Prolaps Syndrom
MW	Mittelwert
nm	Nanometer
SF-36	short form 36 (Gesundheitsfragebogen)
SGS	Shprinzen-Goldberg-Syndrom
SOC	sense of coherence / Kohärenzgefühl
Sys. Man.	Systemische Manifestation
Tab.	Tabelle
TGA	Transposition der großen Arterien
TGFβ	Transforming Growth Factor beta
TGFBR2	TGF-β Rezeptor 2
TOF	Fallot'sche Tetralogie
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WMS	Weill-Marchesani-Syndrom

Literaturverzeichnis:

1. M. Radoschewski; Gesundheitsbezogene Lebensqualität-Konzepte und Maße-Entwicklungen und Stand im Überblick; Bundesgesundheitsbl.-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2000; 43: 165-189
2. H. Hölling, R. Schlack, A. Dippelhofer, B.-M. Kurth; Personale, familiäre und soziale Schutzfaktoren und gesundheitsbezogene Lebensqualität chronisch kranker Kinder und Jugendlicher; Bundesgesundheitsbl.-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2008; 51: 606-620
3. U. Ravens-Sieberer; Verfahren zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen-Ein Überblick; Bundesgesundheitsbl.-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2000; 43: 198-209
4. D.I. Silverman, MD; K.J. Burton, BS, J. Gray, MD, M.J. Roman, MD, M. Boxer, PhD, R.B. Devereux, MD, P. Tsipouras, MD; Life expectancy in the Marfan Syndrome; American Journal of Cardiology 1995, Vol. 75, Issue 2; 157-160
5. H.C. Dietz, MD; Marfan Syndrome Gene Reviews [Internet] Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2013, Initial Posting 2001; last update 2011
6. L. Rozendaal, M. Groenik, M.SJ Naeff, R.C.M Hennekam, A. AM Hart, E. E van der Wall, B. JM Mulder; Marfan Syndrome in children and adolescents: an adjusted nomogram for screening aortic root dilatation; Heart 1998; 79: 69-72
7. Shi-Min Yuan, Hua Jing; Marfan's Syndrome: an overview; Sao Paulo Med. J. 2010; 128 (6): 360-366
8. Pyeritz RE, Mc Kusick V: The Marfan syndrome: diagnosis and management, New Engl. J. Med. 1979; 300:772-777
9. Bart L Loeys et. al: The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome, J Med Genet 2010; 47:476-485
10. McKusick VA. The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue. Circulation 1955;11:321-42
11. Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, Hall JG, Hollister DW, Horton W, Mc Kusick VA, et al. : International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986, Am J Med Genet 1988; 29:581-94.
12. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, et al: Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet 1996; 62:417-426

13. Peter H. Byers: Determination of the molecular basis of Marfan syndrome: a growth industry: American Society for Clinical Investigation 2004; 114 (2):161-163
14. Faivre L, Collod-Beroud et al.: The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change? , Clin Genet 2011
15. Paolo-Fusar-Poli, M.D, Catherine Klersy, M.D., PH.D. Francesca Stramesi, M.D., Aliria Callegari, M.D., Eloisa Arbustini, M.D., PH.D., Pierluigi Politi, M.D.,PH.D.: Determinants of Quality of Life in Marfan syndrome, Psychosomatics 2008 (May-June); 49: 243-248
16. John CS Dean: Marfan syndrome: clinical diagnosis and management; European Journal of Human Genetics, 2007; 15, 724-733
17. Guoqing Lin, Kerstin Tiedemann, Tillmann Vollbrandt, Hannelore Peters, Boris Bätge, Jürgen Brinkmann, Dieter P. Reinhardt: Homo- and Heterotypic Fibrillin-1 and -2 Interactions Constitute the Basis for the Assembly of Microfibrils; The Journal of Biological Chemistry, 2002; 277
18. E.A. Putnam, H. Zhang, F. Ramirez, D.M. Milewicz: Fibrillin-2 (FBN2) mutations result in the Marfan-like disorder, congenital contractural arachnodactyly; Nature Genetics 1995; 11: 456-458
19. G.M. Corson, N.L. Charbonneau, D.R. Keene, L.Y. Sakai: Differential expression of fibrillin-3 adds to microfibril variety in human and avian, but not rodent, connective tissues; Genomics 2004; 83 (3): 461-472
20. Reinhardt D.P., Sasaki T., Dzamba B. J., Keene D.R., Chu M.L., Göhring W., Timpl R., Sakai L.Y.: Fibrillin-1 and fibulin-2 interact and are colocalized in some tissues; J. Biol. Chem. 1996 (Aug. 9); 271 (32): 19489-96
21. Isogai Z., Aspberg A., Keene D.R., Ono R.N., Reinhardt D.P., Sakai L.Y.: Versican interacts with fibrillin-1 and links extracellular microfibrils to other connective tissue networks; J. Biol. Chem. 2002 (Feb.8); 277 (6): 4565-72
22. Kielty C.M., Whittaker S.P., Shuttleworth C.A.: Fibrillin: evidence that chondroitin sulphate proteoglycans are components of microfibrils and associate with newly synthesised monomers; FEBS Lett. 1996 (May 20); 386 (2-3): 169-73
23. Qian R.Q., Glanville R.W.: Alignment of fibrillin molecules in elastic microfibrils is defined by transglutaminase-derived cross-links; Biochemistry 1997 (Dec. 16); 36 (50): 15841-7
24. Cay M. Kielty: Elastic fibres in health and disease; Expert Rev. Mol. Med. Vol.8, Issue 19, August 2006

25. M.J. Rock, S.A. Cain, L.J. Freeman, A. Morgan, K. Mellody, A. Merson, C.A. Shuttleworth, A.S. Weiss, C.M. Kielty: Molecular basis of Elastic Fiber Formation- Critical interactions and a tropoelastin-Fibrillin-1 cross-link; *J. Biol. Chem.* 2004; 279:23748-23758
26. Faury G.: Function-structure relationship of elastic arteries in evolution: from microfibrils to elastin and elastic fibres; *Pathol. Biol. (Paris)*, 2001 (May); 49 (4): 310-25
27. Li B., Daggett V.: Molecular basis for the extensibility of elastin; *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2002; 23 (5-6): 561-73
28. Mizuguchi T., Matsumoto N: Recent progress in genetics of Marfan syndrome and Marfan associated disorders; *J Hum Genet* 2007; 52:1-12
29. Heldin CH, Miyazoho K, Ten Dijke P.: TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through Smad proteins. *Nature* 1997 Dec 4; 390 (6659): 465-471
30. Kobayashi K, Yohote K, Fujimoto M, et al.: Targeted disruption of TGF-beta-Smad 3 signalling leads to enhanced neointimal hyperplasia with diminished matrix deposition in response to vascular injury. *Circ Res.* 2005 Apr 29; 96 (8):904-912. Epub 2005 Mar 24
31. Rodríguez-Vita J, Sánchez-López E, Esteban V, Rupérez M, Egido J, Ruíz-Ortega M.: Angiotensin II activates the Smad pathway in vascular smooth muscle cells by a transforming growth factor-beta-independent mechanism. *Circulation* 2005 May 17; 111 (19): 2509-2517. Epub 2005 May 9
32. Diana Litmanovich, Alexander A. Bankier, Luce Cantin, Vassilios Raptopoulos, Phillip M. Boiselle: CT and MRI in Diseases of the Aorta; *AJR* Oct. 2009; 193: 928-940
33. Michelle A. Mc Mahon, Christopher A. Squirrell: Multidetector CT of Aortic Dissection: A Pictorial Review; *RadioGraphics* 2010; 30: 445-460
34. Ali Al Kaissi, Elisabeth Zwettler, Rudolf Ganger, Simone Schreiner, Klaus Klaushofer, Franz Grill: Musculo-skeletal Abnormalities in Patients with Marfan Syndrome; *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord.* 2013; 6: 1-9
35. Lindsey J. M., Michelson J.D., Mac Williams B.A., Sponseller P.D., Miller N.H.: The foot in Marfan syndrome: clinical findings and weight distribution patterns; *J. Pediatr. Orthop.* 1998 (Nov.-Dec.); 18 (6): 755-9
36. Kim M Summers, Jennifer A West, Madely M Peterson, Denis Stark, James J McGill, Malcolm J West: Challenges in the diagnosis of Marfan syndrome; *MJA* 2006; 184: 627-631

37. Bernd F. Daeuble, Thierry Carrel, Tomasz Kujawski, Aurelia Schnyder, Pia Zurmuehle, Peter Vock, Suzanne E. Anderson: Alterations of the Thoracic Spine in Marfan's Syndrome; *AJR* 2006; 186: 1246-1251
38. P. A. Cistulli, MBBS, PhD, FCCP; H. Gotsopoulos, BDS; C.E. Sullivan, MBBS, PhD: Relationship between craniofacial abnormalities and sleep-disordered breathing in Marfan's syndrome; *CHEST* 2001; 120 (5): 1455-1460
39. B.L. Loeys, J.Chen, E.R. Neptune, D.P. Judge, M. Podowski, T. Holm, J. Meyers, C. C. Leitch, N. Katsanis, N. Sharifi, F.L. Xu, L.A. Myers, P.J. Spevak, D. E. Cameron, J. De Backer, J. Hellemans, Y. Chen, E. C. Davis, C.L. Webb, W. Kress, P. Coucke, D.B. Rifkin, A. M. De Paepe, H.C. Dietz: A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2; *Nat. Genet.* 2005; 37: 275-81
40. M. J. Roman, MD, R.B. Devereux, M.D., R. Kramer-Fox, MS, M.C. Spitzer, RDMS: Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary mitral valve prolapse and Marfan syndrome; *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 317-21
41. J. Desir, Y. Sznajer, F. Depasse, F. Roulez, M. Schrooyen, F. Meire, M. Albramowicz: LTBP2 null mutations in an autosomal recessive ocular syndrome with megalocornea, spherophakia, and secondary glaucoma; *Eur. J. Hum. Genet.* 2010 (July); 18 (7): 761-767
42. M. Pepin, M.S., U. Schwarze, M.D., A. Superti-Furga, M.D., P.H. Byers, M.D.: Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type; *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 673-80
43. L. Faivre, R. J. Gorlin, M.K. Wirtz, M. Godfrey, N. Dagonneau, J. R. Samples, M. Le Merrer, G. Collod-Beroud, C. Boileau, A. Munnich, V. Cormier-Daire; In frame fibrillin-1 gene deletion in autosomal dominant Weill-Marchesani syndrome; *J. Med. Genet.* 2003 (Jan.); 40 (1): 34-6
44. Sood S., Eldadah Z.A., Krause W.L., Mc Intosh I., Dietz H.C.: Mutation in fibrillin-1 and the Marfanoid-craniosynostosis (Shprintzen-Goldberg) syndrome; *Nat. Genet.* 1996 Feb.; 12 (2): 209-11
45. M.T. Greally, J.C. Carey, D.M. Milewicz, L.Hudgins, R.B. Goldberg, R.J. Shprintzen, A.J. Cousineau, W.L. Smith Jr., G.F. Judisch, J.W. Hanson: Shprintzen-Goldberg Syndrome: A Clinical Analysis; *American Journal of Medicine Genetics* 1998; 76: 202-212

46. Katarina Möberg, Sylvia de Nobele, Dan Devos, Els Goetghebeur, Patrick Segers, Bram Trachet, Chris Vervaet, Marjolijn Renard, Paul Coucke, Bart Loeys, Anne De Paepe, Julie De Backer: The Ghent Marfan Trial - A randomized, doubleblind placebo controlled trial with losartan in Marfan patients treated with β -blockers; *International Journal of Cardiology*; 157 (2012), 354-358
47. D. Detaint, P. Aegerter, F. Tubach, I. Hoffmann, H. Plauchu, Y. Dulac, L. O. Faivre, M. A. Delrue, P. Collignon, S. Odent, M. Tchitchinadze, C. Bouffard, F. Arnoult, M. Gautier, C. Boileau, G. Jondeau: Rationale and design of a randomized clinical trial (Marfan Sartan) of angiotensin II receptor blocker therapy versus placebo in individuals with Marfan syndrome; *Archives of Cardiovascular Disease* (2010), 103, 317-325
48. Jennifer Shores, M.D., Kenneth R. Berger, M.D., PH.D., Edmond A. Murphy, M.D., Sc.D., Reed Pyeritz, M.D., PH.D.: Progression of Aortic Dilatation and the benefit of long-term β -adrenergic blockade in Marfan's syndrome; *The New Engl. J. of Medicine*, 1994, Vol. 330, No.19
49. Peter Matt, Friedrich Eckstein: Novel pharmacological strategies to prevent aortic complications in Marfan syndrome (Review); *Journal of Geriatr. Cardiol.* 2011; 8: 254-257
50. Rote Liste 2011; 679 (B.2.2.1.3.)
51. Jason R. Cook, PhD, Harikiran Nistala, PhD, Francesco Ramirez, PhD: Drug-based therapies for vascular disease in Marfan syndrome: from mouse models to human patients; *Mt Sinai J. Med.* 2010; 77 (4): 366-373
52. A. Daughtery, M.W. Manning, L.A. Cassis: Antagonism of AT₂ receptors augments Angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysms and atherosclerosis; *British J. of Pharmacology* (2001) 134; 865-870
53. B. Ramkhelawon, J. Vilar, D. Rivas, B. Mees, R. de Crom, A. Tedugi, S. Lehoux: Shear Stress regulates Angiotensin type 1 Receptor Expression in Endothelial Cells; *Circ. Res.* 2009; 105: 869-875
54. Ronald D Cohn, Christel van Erp, Jennifer P Habashi, Arshia Soleimani, Erin C Klein, Matthew T Lisi, Matthew Gamradt, Colette Map Rhys, Thammy M Holm, Bart L Loeys, Francesco Ramirez, Daniel P Judge, Christopher W Ward, Harry D Dietz: Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF- β -induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states; *Nat Med.* 2007 Feb.; 13 (2): 204-210
55. S.Alvan, J.E. Polifka, J. M. Friedman: Angiotensin II Receptor Antagonist Treatment during Pregnancy; *Birth Defects Research (Part A)* 2005; 73:123-130

56. H.H. Clarice Yang, MSc, Jong Moo Kim, BSc, Elliott Chum, MD, Cornelius van Breemen, PhD, DvM, and Ada W. Y. Chung, PhD: Effectiveness of combination of losartan potassium and doxycycline versus single-drug treatments in the secondary prevention of thoracic aortic aneurysm in Marfan-syndrome; *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, August 2010, Volume 140, Number 2
57. P. Nataf, E. Lansac: Dilation of thoracic aorta: medical and surgical management; *Heart*. 2006 (Sept.); 92 (9): 1345-1352
58. V.L. Gott, M.D.; P.S. Greene, M.D.; D. E. Alejo, B. A.; D.E. Cameron, M.D.; D.C. Naftel, Ph.D.; C. Miller, M.D.; A. M. Gillinov, M. D.; J.C. Laschinger, M.D.; R.E. Pyeritz, M.D., Ph.D.: Replacement of the Aortic root in patients with Marfan's syndrome; *N. Engl. J. Med.* 1999 (Apr. 29); 340 (17): 1307-13
59. Liang-Wan Chen, MD; Xi-Jie Wu, MD; Lin Lu, MD; Gui-Can Zhang, MD; Guo-Feng Yang, MD; Zhao-Wei Yang, MD; Yi Dong, MD; Hua Cao, MD; Qiang Chen, MD: Total Arch Repair for Acute Type A Aortic Dissection with 2 modified techniques: open-single-branched stent graft placement and Reinforcement of the dissected Arch vessel stump with stent graft; *Circulation*. 2011; 123: 2536-2541
60. U. Ravens-Sieberer, U. Ellert, M. Erhart; *Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland*; *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2007, 50: 810-818
61. U. Ravens-Sieberer, M. Bullinger; *KINDL-R, Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen-Manual*; 2000
62. Betty Loy, AuD, CCC-A, Andrea D. Warner-Czyz, Ph.D., CCC, Liyue Tong, M.S., Emily A. Tobey, Ph.D., CCC-SLP, and Peter S. Roland, M.D.; *The children speak: An examination of the quality of life of pediatric cochlear implant users*; *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2010 Feb.; 142 (2): 247-253
63. Andrew J. Freeman, Eric A. Youngstrom, Erin Michalak, Rebecca Siegel, Oren I. Meyers, Robert L. Findling; *Quality of Life in Pediatric Bipolar Disorder*; *Pediatrics* 2009; 123; e446
64. Nicole M. Orzechowski, Dawn M. Davis, Thomas g. Mason III, Cynthia S. Crowson, Ann M. Reed: *Health-related quality of life in children and adolescents with juvenile localized scleroderma*; *Rheumatology* 2009; 48:670-672
65. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R., O'Lougulin J.; *Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults*; *Am J Cardiol* 1989 Sep 1; 64 (8): 507-12

66. M.G. Keane, MD; R.E. Pyeritz, MD, PhD: Medical Management of Marfan Syndrome; *Circulation*. 2008; 117: 2802-2813
67. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH; Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults; *J Pediatr*. 1978 Jul; 93 (1): 62-6
68. J. Maron et. al.: Recommendations for Physical Activity and Recreational Sports Participation for Young Patients with Genetic cardiovascular Diseases; *Circulation*. 2004; 109: 2807-2816
69. G. Müller, V. Stark, K. Steiner, J. Weil, Y.v. Kodolitsch, T. S. Mir; The Kid-Short Marfan Score (Kid-SMS) – an easy executable risk score for suspected paediatric patients with Marfan syndrome; *Acta Paediatrica* 2013, 102; pp.e84-e89
70. S. Essig, N. X. von der Weid, M. F. Strippoli, C. E. Rebholz, G. Michel, C. S. Rueegg, F. K. Niggli, C. E. Kuehni; Health-related quality of life in long-term survivors of relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia; *PLoS ONE* 7(5): e 38015
71. O. Loup, C.v. Weissenfluh, B. Gahl, M. Schwerzmann, T. Carrel, A. Kadner; Quality of Life of grown-up congenital heart disease patients after congenital cardiac surgery; *European Journal of Cardio-thoracic surgery*, 36 (2009); 105-111
72. B. Neuner, MD, MSE, M. A. Busch, MD, MPH, S. Singer, PhD, P. Moons, PhD, J. Wellmann, PhD, U. Bauer, MD, U. Nowak-Göttl, MD, H.-W. Hense, MD; Sense of Coherence as a Predictor of Quality of Life in Adolescents with congenital Heart Defects: A Register-Based 1-Year Follow-Up Study; *J. Dev. Behav. Pediatr.* (2011) 32: 316-327
73. K. Hurrelmann; Sozialisation; BELTZ, Bachelor/Master (2012), S. 25/58
74. K. Kainulainen, cand. Med., L. Pulkkinen, M. Sci., A. Savolainen, M.D., I. Kaitila, M.D., Ph. D., L. Petonen, M.D., Ph.D.; Location on Chromosome 15 of the Gene Defect causing Marfan syndrome; *N. Engl. Med.* 1990; 323: 935-939
75. P. Santavy; Multidisciplinary approach to a Marfan syndrome patient with emphasis on cardiovascular complications; *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013 Mar; 157 (1): 1-4
76. R.E. Pyeritz, E.K. Fishman, B.A. Bernhardt, S. S. Siegelmann; Dural Ectasia is a Common Feature of the Marfan Syndrome; *Am J Hum Genet* (1988) 43: 726-732

Lebenslauf:

Der Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

Danksagung:

Hiermit möchte ich allen Personen, die es mir ermöglicht haben und mich unterstützt haben meine Doktorarbeit zu schreiben, meinen Dank aussprechen.

Hierbei besonders erwähnen möchte ich meinen Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Mir, welcher mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und mir die Möglichkeit gegeben hat, mich mit dieser interessanten und spannenden Thematik näher auseinanderzusetzen.

Weiter gilt mein Dank meinem Betreuer Dr. med. Kristoffer Steiner, welcher mich ebenfalls viel unterstützte.

Ich konnte meine Arbeit nur mit Hilfe der Ärzte und der Schwestern der kinder-kardiologischen Ambulanz im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchführen, da diese die Patienten stets untersuchten und mir die Möglichkeit gaben, die Daten, die Dank ihrer Arbeit zusammengetragen werden konnten, zu nutzen. Hierfür möchte ich mich gerne sowohl bei den untersuchenden Ärzten Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Mir, Dr. med. Kristoffer Steiner, Frau Dr. med. Veronika Stark, Herrn Dr. med. Götz Müller, Frau Dr. med. Myriam Banhidai und Herrn Dr. med. Christian Thiel als auch bei den Schwestern und den medizinisch-technischen Assistentinnen für ihre unterstützende Arbeit bedanken.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Weil als ehemaligen Klinikdirektor, und Herrn PD Dr. Kozlik-Feldmann als aktuellen Klinikdirektor dafür, dass ich diese interessante Doktorarbeit in der Kinderkardiologie des Universitären Herzzentrums schreiben durfte.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Pinnschmidt, Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, bedanken, welcher mir bei der statistischen Auswertung der Daten geholfen hat.

Wichtig für meine Arbeit war auch die gute Zusammenarbeit mit Eike Rath, Lehrer der Max-Brauer-Schule in Hamburg, welcher mich bei der Datensammlung für die Kontrollgruppe sehr unterstützt hat.

Ebenfalls möchte ich allen anderen Helfern danken, welche mir die Möglichkeit gegeben haben, Kinder und Jugendliche in öffentlichen Einrichtungen befragen zu lassen.

Zum Schluss gilt ein besonderer Dank noch meiner Familie und all denen, die mich in meinem privaten Umfeld immer unterstützt haben und mir somit die Möglichkeit gegeben haben, diese Arbeit fertig zu stellen.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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: