

# **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie

Klinikdirektor: Prof. Dr. Kozlik-Feldmann

Promotion unter: Prof. Dr. Thomas Mir

## **Prophylaktische und therapeutische Wirkung der Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-1-Antagonisten auf Pathologien der Mitralklappe bei pädiatrischen Patienten mit Marfan-Syndrom.**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von

Jannis Pesch

aus Duisburg

Hamburg 2020

**Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:**

30. September 2020

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:**

Prof. Dr. med. Thomas Mir

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:**

Prof. Dr. med. Ulrich Wenzel

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:**

Prof. Dr. med. Rainer H. Böger

# Inhaltsverzeichnis

1 Fragestellung und Zielsetzung.....	4
2 Das Marfan-Syndrom .....	6
2.1 Pathogenese .....	7
2.2 Genetik.....	9
2.3 Diagnostik des Marfan-Syndroms .....	10
2.4 Differentialdiagnosen des Marfan-Syndroms.....	11
2.4.1 Loeys-Dietz-Syndrom .....	11
2.4.2 Ehlers-Danlos-Syndrom .....	12
2.4.3 Homocystinurie .....	12
2.4.4 MASS-Syndrom .....	12
3 Der Mitralklappenprolaps.....	13
4 Medikamentöse Therapie .....	15
4.1 Therapie mit Betablockern .....	15
4.2 Experimentelle Therapie mit AT-II-Rezeptor Typ-1 Antagonisten .....	16
5 Material und Methoden .....	19
5.1 Patientenkollektiv .....	19
5.2 Ablauf der Marfansprechstunde .....	19
5.2.1 Anamnese .....	19
5.2.2 Körperliche Untersuchung.....	20
5.2.3 Kardiologische Untersuchung: .....	22
5.2.4 Molekulare Genanalyse .....	22
5.3 Kardiologische Untersuchungsmethoden .....	22
5.3.1 Untersuchung der Aorta.....	23
5.3.2 Untersuchung und Quantifizierung des Mitralklappenprolapses .....	25
5.4 Auswertung und statistische Analyse .....	26
6 Ergebnisse.....	27
7 Diskussion .....	31
8 Zusammenfassung .....	36
9 Abstract.....	38
10 Lebenslauf .....	39
Literaturverzeichnis .....	40
Abbildungsverzeichnis .....	48
Tabellenverzeichnis .....	48
Danksagung .....	49
Eidesstattliche Versicherung .....	50

# 1 Fragestellung und Zielsetzung

Das Marfan-Syndrom (MFS) ist eine autosomal-dominant vererbte Bindegewebserkrankung, die insbesondere durch ihre kardiovaskulären Pathologien Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten bestimmt. Im Vordergrund der klinischen und wissenschaftlichen Arbeit stand und steht die aneurysmatische Erweiterung der ascendierenden Aorta. Diese ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert.

Ursprünglich erfolgte die Therapie des Marfan-Syndroms mit Aortenaneurysmata mit Betablockern unter der hämodynamischen Vorstellung, die Wandscherkräfte auf die ascendierende Aorta zu minimieren<sup>1</sup>. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-1-Antagonisten (ARB, Sartane) ebenfalls effektiv ist<sup>2-4</sup>. Im Maus-Modell konnte in den Jahren 2003 und 2004 gezeigt werden, dass die beim Marfan-Syndrom vorliegende Fibrillin-1-Defizienz in der extrazellulären Matrix zu einer Aktivierung von transforming growth factor-Beta (TGF-Beta) führt. Dies wird pathophysiologisch für viele der phänotypischen Erscheinungen des Marfan-Syndroms inklusive der kardialen Veränderungen verantwortlich gemacht. Durch Hemmung von TGF-Beta konnte im Maus-Modell die progressive Erweiterung der Aortenwurzel gehemmt werden<sup>5,6</sup>. Durch Gabe von AT1-Blockern (Losartan), welche bekannt für ihre TGF-Beta hemmenden Wirkungen sind, konnte die Erweiterung der Aorta vermindert bzw. verhindert werden<sup>7</sup>. Aufgrund dieser tierexperimentellen Daten hielt die Therapie mit Sartanen Einzug in klinische Studien, die ebenfalls positive Effekte auf die Progression der Aortenwurzeldilatation zeigten<sup>2-4</sup>. Bisherige Therapieeffekte der Sartane wurden nur für die Hemmung der Größenzunahme der Aorta gezeigt.

Die Indikation zum Beginn einer medikamentösen Therapie mit Sartanen bei Marfan-Patienten ist deshalb aktuell vornehmlich abhängig von einer Dilatation der Aorta. Diese entwickelt sich häufig erst über Jahre, sodass im Kindesalter oft noch keine medikamentöse Therapie indiziert ist bzw. unklar ist, wann genau diese begonnen werden soll.

Der oben beschriebene pathophysiologische Mechanismus der TGF-Beta Hemmung von Sartanen lässt eine präventive Wirkung der Therapie erhoffen. Unter der Vorstellung, eine Fibrillin-1-Defizienz in der extrazellulären Matrix primär zu hemmen, könnte das

Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt werden. Im Maus-Modell konnte bereits ein Zusammenhang von TGF-Beta und der Entstehung eines Mitralklappenprolapses gezeigt werden <sup>6</sup>. Die Mitralklappenpathologie bei Marfan-Patienten ist häufig bereits frühzeitig ausgeprägt und teilweise die erste klinische Manifestation des Krankheitsbilds <sup>8,9</sup>. Dies ist ca. 40x so häufig wie in einem gesunden Vergleichskollektiv <sup>10</sup>. Sollte sich zeigen, dass Sartane einen positiven Effekt auf die Mitralklappenpathologie haben, könnte die Indikation zu einer Therapie frühzeitiger gestellt werden.

Ein zweiter Aspekt, der die Mitralklappenpathologie in den Fokus der Forschung stellt, ist der Langzeitverlauf von Marfan-Patienten. Seitdem die Früherkennung von Marfan-Patienten besser gelingt und es erfolgreiche Operationsverfahren zu Rekonstruktion oder Ersatz der ascendierenden Aorta gibt, hat sich die Lebenserwartung von Marfan-Patienten deutlich verbessert <sup>11,12</sup>. Durch die höhere Lebenserwartung der Patienten werden in Zukunft auch mehr Marfan-Patienten Einschränkungen durch die langfristig bestehende und zunehmende Mitralklappenpathologie erfahren. Détaint et al. konnten zeigen, dass die Prävalenz des Mitralklappenprolapses bei Marfan-Patienten von 43% im Alter von 30 Jahren auf 77% im Alter von 60 Jahren ansteigt. Die Prävalenz der Mitralklappeninsuffizienz steigt gleichzeitig von 24% auf 61% <sup>13</sup>. Um Operationen an der Mitralklappe und Klappenersatz zu verzögern oder zu verhindern, wäre eine erfolgreiche medikamentöse Therapie auch langfristig hilfreich.

Bisher hat keine Studie einen potentiellen Effekt von Sartanen in vivo auf die im Rahmen des Marfan-Syndroms auftretende Mitralklappenpathologie untersucht.

Ziel dieser Studie soll sein, den positiven Effekt einer Behandlung mit ARB auf die Mitralklappenpathologie in Form einer Abnahme des Ausmaßes des Mitralklappenprolapses bei pädiatrischen Marfan-Patienten mit Hilfe der transthorakalen Echokardiographie im Verlauf darzustellen.

## 2 Das Marfan-Syndrom

Das Marfan-Syndrom ist eine variabel ausgeprägte systemische Bindegewebserkrankung, die durch eine autosomal-dominant vererbte Mutation im Fibrillin-1-Gen (FBN1) verursacht wird<sup>14-16</sup>. Die Prävalenz der Erkrankung wird mit mindestens 1:5000 ohne Bevorzugung eines Geschlechts angegeben<sup>17</sup>.

Da es sich um eine systemische Bindegewebserkrankung handelt, können verschiedene Organsysteme wie Lunge, Muskeln, Skelett, Integument und Dura in verschiedener Ausprägung betroffen sein. Insbesondere die kardiovaskulären Pathologien, wie Aortendissektion, Aortenruptur und Mitralklappeninsuffizienz, bestimmen die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten<sup>18</sup>.

Die Prävalenz des Mitralklappenprolapses wird in der adulten Normalbevölkerung mit 2,4%<sup>19</sup> und bei Teenagern mit 0,7%<sup>10</sup> angegeben.

Bereits im Kindesalter zeigen sich bei Marfan-Patienten gehäuft Mitralklappenpathologien wie der Mitralklappenprolaps, der zu Mitralklappeninsuffizienz führen kann: 31% der pädiatrischen Marfan-Patienten (46 Jungen;  $9.0 \pm 5.7$  Jahre) wiesen in der Studie von Müller et al. 2013 einen Mitralklappenprolaps auf. Dies ist ca. 40x so häufig wie in einem gesunden Vergleichskollektiv<sup>10</sup>. Im Vergleich weisen 40% der adulten Patienten mit Marfan-Syndrom einen Mitralklappenprolaps auf. Eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz findet sich bei 12%<sup>20</sup> der adulten Patienten. Die durchschnittliche Lebenserwartung unbehandelter Patienten beträgt  $32 \pm 16$  Jahre<sup>21</sup> und konnte bis 1998 mittels klinischer, chirurgischer und medikamentöser Intervention auf  $45 \pm 17$  Jahre<sup>22</sup> gesteigert werden. Heutzutage nähern sich Marfan-Patienten sukzessive einer normalen Lebenserwartung an, wenn Verhaltensweisen wie Verzicht auf exzessives körperliches Training, medikamentöse Behandlung und regelmäßige kardiologische Verlaufsuntersuchungen für elektive chirurgische Eingriffe eingehalten werden<sup>23</sup>.

## 2.1 Pathogenese

Das Marfan-Syndrom wird durch Mutationen im FBN1-Gen verursacht, welches für das Glykoprotein Fibrillin-1 kodiert. Dieses Glykoprotein ist Hauptbestandteil von 10-12nm großen Mikrofibrillen, die individuell als Mikrofibrillen-Bündel oder in elastischen Fasern als peripherer Mikrofibrillenmantel um Elastin vorliegen <sup>24</sup>.

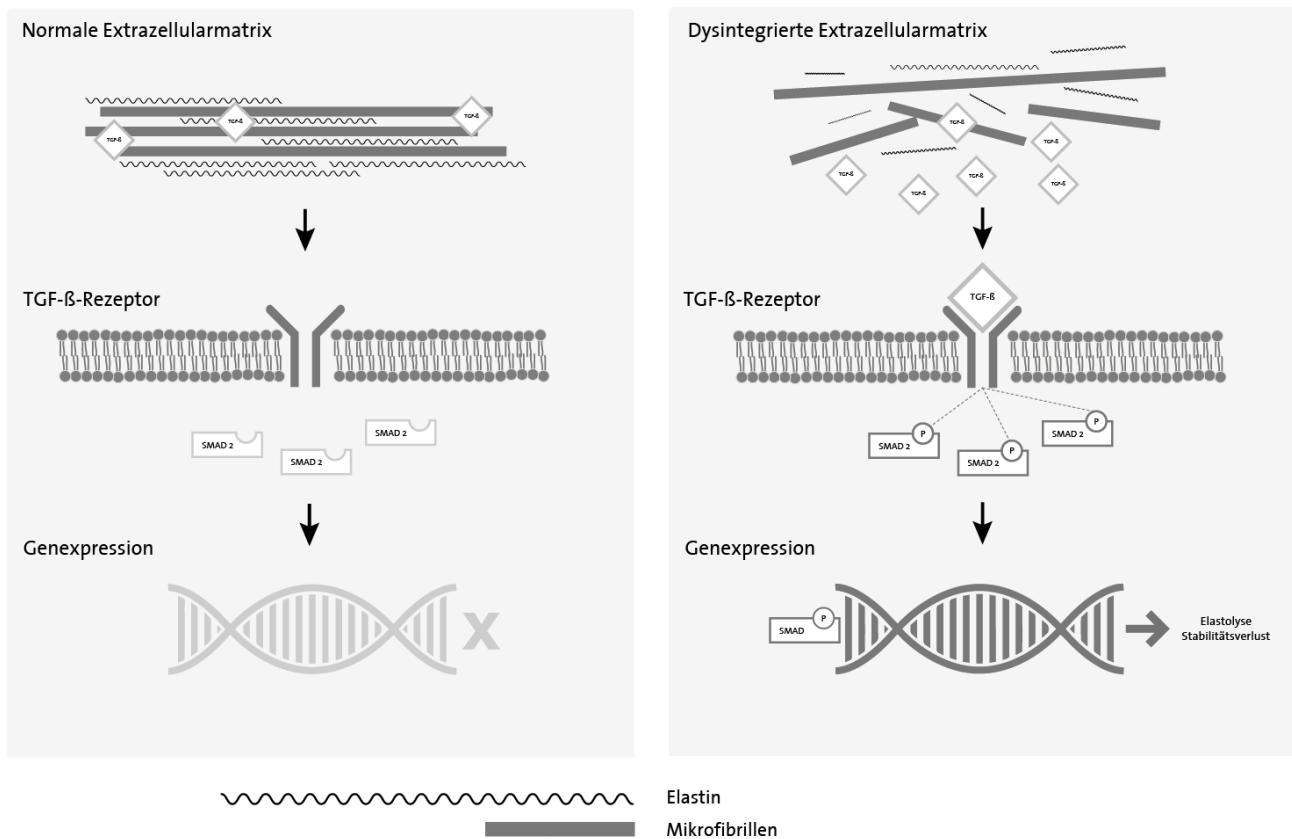


Abbildung 1 Schematische Darstellung des TGF-β Signalwegs nach Sakai, Keene, Renard, & De Backer, 2016 (Eigene Darstellung)

Sie kommen in den meisten Organsystemen vor und sind reichlich in kardiovaskulären, okulären und skelettalen Geweben vorhanden <sup>25</sup>. Dort übernehmen Mikrofibrillen zum einen gewebsspezifische „Gerüstfunktionen“ <sup>14</sup> und sind zum anderen essentiell für die Integrität und die Homöostase von elastischen Fasern in der Extrazellulärmatrix <sup>26</sup>. Mittels Immunfluoreszenz konnten Hollister et al. zeigen, dass Marfan-Patienten in der Dermis im Vergleich zu einer gesunden Vergleichsgruppe eine geringere Anfärbbarkeit von Mikrofibrillen aufwiesen. Folge dieser Fibrillin-Defizienz ist der von Hirata et al., 1991 beschriebene erhöhte Steifheitsindex der Aorta, welcher mit einem erhöhten Risiko

für Aortendilatation, Aortendissektion und Aortenruptur einhergeht, sowie ein veränderter Klappenapparat des Herzens durch Fragmentation Elastin-assoziiierter Mikrofibrillen<sup>28</sup>.

Mikrofibrillen fungieren zusätzlich als Regulator für die Bioverfügbarkeit und Aktivität von Wachstumsfaktoren, wie des *Transforming growth factor-β* (TGF-β)<sup>29</sup>. Dieser zählt zu einer der größten bekannten Familien von peptidalen Wachstumsfaktoren, welche entscheidend zur Bildung und Erhalt von zellulären Funktionen in Geweben beitragen<sup>30,31</sup>.

Es wird angenommen, dass es durch Mikrofibrillen in der Extrazellulärmatrix zu einer Sequestrierung von TGF-β kommt, wodurch eine Regulation des TGF-β-Signalweges stattfindet, die einen stabilisierenden Effekt auf die Integrität der Extrazellulärmatrix hat. Bei Fibrillin-Defizienz entfällt dieser Mechanismus und es kommt durch erhöhte Konzentration an freien TGF-β zu einer Dysintegration und Destabilisierung der Extrazellulärmatrix und somit zu einer verminderten Funktionsfähigkeit<sup>32</sup>.

Die aktuelle Studienlage legt nahe, dass eine TGF-β-Dysregulation im Mausmodell und bei Menschen eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Marfan-Syndroms spielt<sup>33-36</sup>. Ng et al. zeigten 2004 einen direkten Zusammenhang zwischen übermäßiger TGF-β-Aktivität bei FBN1-defizienten Mäusen und dem Auftreten von Mitralklappenpathologien, inklusive des Mitralklappenprolapses. Gleichzeitig konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass eine Revision dieser Pathologie durch einen TGF-β-Antagonismus mittels Losartan möglich ist.



## 2.2 Genetik

Das Marfan-Syndrom weist einen autosomal-dominanten Erbgang mit nahezu vollständiger Penetranz auf<sup>9</sup>. In 25% der Fälle ist es die Folge von de-novo Mutationen<sup>37</sup>. Ein Großteil der Mutationen sind Missense Mutationen<sup>38</sup>. Es besteht weder Bevorzugung einer Ethnizität noch eines Geschlechts. Murdoch et al zeigten, dass ein höheres väterliches Alter bei der Konzeption die Auftretenswahrscheinlichkeit für das Marfan-Syndrom erhöht<sup>39</sup>. 1991 gelang die Lokalisierung der für das Marfan-Syndrom verantwortlichen Mutation auf dem Chromosom 15q15-q21.3. Seit der Identifizierung des mutierten FBN1-Gens sind heute 3077 Mutationen im FBN1-Gen bekannt<sup>40</sup>, Datenbankupdate: 28/08/14).

Die große phänotypische Variabilität beim Marfan-Syndrom ist seit jeher Gegenstand der Forschung. Eine mit 1013 Probanden durchgeführte Studie von Faivre beschrieb 2007 den Zusammenhang unterschiedlicher klinischer Manifestationen zu bestimmten Mutationen im FBN1-Gen. Besonders FBN1-Mutationen in den Exons 24-32 führen zu klinisch ausgeprägten Bildern des Marfan-Syndroms, welches mit höherer Wahrscheinlichkeit kardiovaskuläre Komplikationen wie die Dilatation des Sinus valsalvae und Mitralklappenpathologien und eine geringere Lebenserwartung aufweist<sup>41</sup>. Von besonderer Bedeutung bei der Krankheitsentstehung scheinen zwei genetische Mechanismen zu sein, deren Folge eine eingeschränkte Zahl an funktionsfähigem Fibrillin-1 in der Extrazellulärmatrix ist: Dominant negative (DN) Mutationen führen durch Synthese von mutierten, in ihrer Funktion eingeschränkten Proteinen durch Wechselwirkung mit den Genprodukten des gesunden Allels zu einer Fibrillin-Defizienz<sup>42</sup>. DN-Mutationen sind assoziiert mit besonders schweren pädiatrischen Ausprägungen des Marfan-Syndroms sowie dem vermehrten Auftreten von Linsenluxationen<sup>43</sup>.

Haploinsuffiziente (HI) Mutationen beschreiben den Umstand, dass eine funktionierende Genkopie für die Aufrechterhaltung der Genfunktion nicht ausreicht<sup>42</sup>. Dieser Mechanismus führt ebenfalls zum Fehlen von funktionsfähigem Fibrillin-1 in der Extrazellulärmatrix und wird mit schweren, das skelettale System betreffenden Ausprägungen in Verbindung gebracht<sup>43,44</sup>. Interessanterweise zeigte Lorscheidan bei HI-Mutation ein deutlich besseres Ansprechen hinsichtlich der Reduktion der Dilatationsrate der Aorta als bei DN-Mutationen<sup>45</sup>.

## 2.3 Diagnostik des Marfan-Syndroms

Bis 2010 erfolgte die Diagnose des Marfan-Syndroms anhand der Gent-Nosologie, welche klinische Auffälligkeiten verschiedener Organsystem in Haupt- und Nebenkriterien einteilte und Familienanamnese sowie erstmals Genetik berücksichtigte. Dadurch konnte bei Verdacht in 95% der Fälle ein Marfan-Syndrom bestätigt werden. Allerdings zeigten sich auch Schwachstellen bei der Anwendung. Insbesondere pädiatrische Patienten mit Marfan-Syndrom, bei denen die klinische Ausprägung im jungen Alter häufig erst gering vorhanden ist, wurden nicht erfasst. Dieser Umstand sowie das wachsende Spektrum an Differentialdiagnosen und die große Variabilität der klinischen Ausprägung des Marfan-Syndroms führten 2010 zur Implementation der revidierten Gent-Nosologie, die bis heute bei der Diagnostik des Marfan-Syndroms angewendet wird <sup>46</sup>. Die revidierte Gent-Nosologie legt einen stärkeren Fokus auf die Kardinalsymptome wie Aortenwurzeldilatation und Ektopia lentis. Sind beide Kriterien positiv, kann auch bei negativer Familienanamnese die Diagnose Marfan-Syndrom gestellt werden. Findet sich nur eines dieser Kriterien, ist bei zusätzlicher positiver Familienanamnese, nachgewiesener FBN1-Mutation oder einer nachgewiesenen systemischen Beteiligung (Punktzahl  $\geq 7$ ) die Diagnosestellung möglich. Der Mitralklappenprolaps spielt in der aktuellen Diagnostik trotz der hohen Prävalenz lediglich eine kleine Rolle bei der Beurteilung der systemischen Manifestation des Marfan-Syndroms.

### Merkmalkombinationen eines diagnostisch gesicherten Marfan-Syndroms

Aortenwurzeldilatation und Ektopia lentis

Aortenwurzeldilatation und pathogene Mutation in FBN1

Aortenwurzeldilatation und systemische Manifestation mit  $\geq 7$  Punkten

Ektopia lentis und mit Aortenwurzeldilatation assoziierte FBN1-Mutation

gesicherte Familienanamnese für Marfan-Syndrom und Aortenwurzeldilatation oder

Ektopia lentis

oder systemische Punktzahl  $\geq 7$

gesicherte Familienanamnese und Nachweis der pathogenen familiären FBN1-Mutation

Tabelle 1 Merkmalkombinationen eines diagnostisch gesicherten Marfan-Syndroms (Schaaf & Zschocke, 2018)

## 2.4 Differentialdiagnosen des Marfan-Syndroms

Zahlreiche Erkrankungen können klinische Ähnlichkeit mit dem Marfan-Syndrom aufweisen und müssen daher differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden. Wichtige Differentialdiagnosen sind im Folgenden benannt. Bei all den genannten Erkrankungen spielt der Mitralklappenprolaps eine eher untergeordnete Rolle bzw. ist unterschiedlich stark ausgeprägt und in der Diagnostik nicht beachtet: Während die Prävalenz des Mitralklappenprolaps mit 25%-75% bei Marfan-Patienten angegeben wird<sup>47</sup>, weisen die Patienten mit Loeys-Dietz- und Ehlers-Danlos-Syndrom nur eine geringe Häufung des Mitralklappenprolaps auf<sup>48</sup>. Attias et al. zeigten 2009, dass die für das Marfan-Syndrom pathognomonische Mutation im FBN1-Gen deutlich häufiger zu einem Mitralklappenprolaps führt als eine Mutation im für das Loeys-Dietz-Syndrom typische TGFBR2-Gen.

Des Weiteren spielt in der Pathophysiologie dieser Erkrankungen der TGF-Beta-Signalweg keine Rolle, sodass eine Wirkung von Sartanen auf den Mitralklappenprolaps nicht zu erwarten ist.

### 2.4.1 Loeys-Dietz-Syndrom

Das Loeys-Dietz-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Bindegewebserkrankung. Das nach seinen Erstbeschreibern im Jahre 2005 benannte Syndrom wird durch Mutationen im TGF- $\beta$ -Rezeptor 1 und 2 ausgelöst und führt unter anderem zu Aortenaneurysmen und Aortentortuosität, Hypertelorismus, gespaltener Uvula und Gaumenspalten. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Loeys-Dietz-Syndrom in zwei Subtypen eingeteilt, je nach klinischer Ausprägung. 2014 erfolgte die Klassifizierung in 6 Subtypen, denen jeweils Missense-Mutationen verschiedener Gene zugrunde liegen. Wie auch beim Marfan-Syndrom führen diese Mutationen zu erhöhter TGF- $\beta$ -Aktivität. Die Gefäßpathologien sind beim Loeys-Dietz-Syndrom im Vergleich zum Marfan-Syndrom schwerer ausgeprägt. Während es phänotypisch Überschneidungen beider Syndrome gibt, zeigt das Loeys-Dietz-Syndrom keine Linsenektopie, welche als pathognomonisch für das Marfan-Syndrom gilt. Die Diagnostik erfolgt unter Berücksichtigung der Gefäßpathologie, skelettaler Auffälligkeiten und durch molekulargenetische Mutationsanalyse der Gene TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGFB2 und TGFB3<sup>50-52</sup>.

## 2.4.2 Ehlers-Danlos-Syndrom

Zum Ehlers-Danlos-Syndrom wird eine klinisch wie genetisch heterogene Gruppe von Bindegewebserkrankungen gezählt. Pathognomonisch ist die angeborene Hyperelastizität der Haut. Häufig finden sich eine Überbeweglichkeit der Gelenke und, je nach Subtyp, pathologische Gefäßveränderungen. Die Inzidenz der Erkrankung liegt bei 1:5000. Verschiedene Vererbungsmuster können Ursache für das Ehlers-Danlos-Syndrom sein. Während die bis 2018 bekannten 18 verschiedenen Formen des Ehlers-Danlos-Syndroms früher durchnummeriert wurden, erfolgt nach der aktuellen Villefranche-Nosologie die Unterteilung in 6 Subtypen. Dem klassischen Ehlers-Danlos-Syndrom liegt eine autosomal-dominante Vererbung in den Genen COL5A1, COL5A2 und seltener COL1A1 zugrunde. Dadurch kommt es zu verminderter Sekretion von Kollagen V in die Extrazellulärmatrix, was neben Hyperelastizität der Haut und Gelenke auch zu Muskelhypotonie und Erweiterung der Aortenwurzel führen kann <sup>51-53</sup>.

## 2.4.3 Homocystinurie

Die Homocystinurie ist eine angeborene Störung des Methioninstoffwechsels, die durch eine erhöhte Homocystein-Konzentration im Blut und eine erhöhte Ausscheidung des Disulfids Homocystin im Urin verursacht wird. Die häufigste Ursache ist die erbliche Cystathionin- $\beta$ -Synthase-Defizienz. Unbehandelt tritt eine mentale Retardierung ein. Zusätzlich können Patienten einen marfanoiden Habitus, Ectopia lentis und vaskuläre Ereignisse wie Thrombosen aufweisen, weshalb die Abgrenzung zum Marfan-Syndrom erforderlich ist. Mit der Gabe von Pyridoxin, Folsäure und Vitamin B12 in Kombination mit diätischen Maßnahmen kann das Risiko, ein vaskuläres Ereignis zu erleiden, gesenkt werden <sup>54,55</sup>.

## 2.4.4 MASS-Syndrom

Die Bezeichnung MASS-Syndrom ist ein Akronym aus Mitralklappenprolaps, Aortendilatation ( $z$ -score  $>2$ ), Skelett- und Hautbeteiligung (Skin) ohne Ectopia lentis. Als Ursache sind Mutationen im FBN1-Gen beschrieben <sup>56</sup>.

### 3 Der Mitralklappenprolaps

Der Mitralklappenprolaps zählt zu den häufigsten Klappenpathologien in den Industrienationen und ist Hauptursache für chirurgische Interventionen an (?) der Mitralklappe<sup>57</sup>. Seine Prävalenz in der Normalbevölkerung beträgt ca. 2,4%<sup>19</sup>. Frühere Annahmen eines planaren Mitralklappenrings führten zu falsch-hohen Prävalenzangaben von 5% - 15%, gelegentlich wurde die Prävalenz noch höher angegeben<sup>58</sup>. Diese Annahmen erwiesen sich als falsch und mittels 3D-Echokardiographie konnte der Mitralklappenring anatomisch als sattelförmig beschrieben werden<sup>59-61</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass die auf die Mitralklappe wirkende mechanische Belastung durch diese Anatomie reduziert wird und die Haltbarkeit von Annuloplastierungen, die eine Sattelform aufwiesen höher war als die von planaren Präparaten<sup>62,63</sup>.

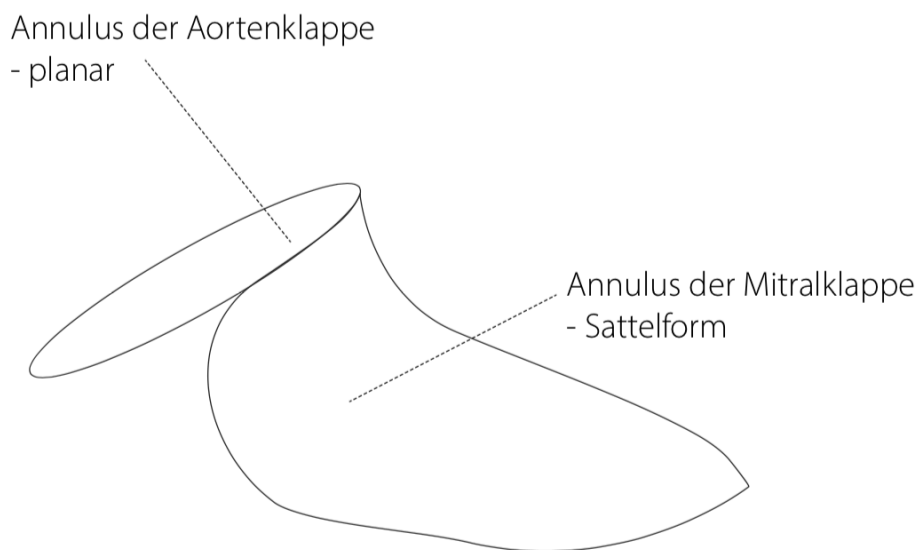


Abbildung 2 Aorten- und Mitralklappenannulus nach Jolley et al. 2008 (Eigene Darstellung)

Man unterteilt den Mitralklappenprolaps in eine primäre „nicht syndromatische“ und eine sekundäre „syndromatische“ Form, welche unter anderem beim Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos- und Loeys-Dietz-Syndrom und bei der Osteogenesis imperfecta auftritt<sup>64</sup>. Der erworbene Mitralklappenprolaps kann Folge von Endokarditis oder rheumatischen, ischämischen und traumatischen Ursachen sein<sup>65</sup>.

Die primäre und sekundäre Form des Mitralklappenprolapses sind klassifiziert durch eine myxomatöse Degeneration der Mitralklappe mit verdickten Mitralsegeln und verdickter Spongiosa sowie verlängerten und verdünnten Chordae tendinae <sup>64</sup>.

Ein weiteres Charakteristikum des Mitralklappenprolapses beim Marfan-Syndrom ist die Dilatation des Mitralklappenrings <sup>66,67</sup>. Diese zeigte sich ebenfalls in einer aktuellen Studie bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Marfan-Syndrom <sup>61</sup>.

## 4 Medikamentöse Therapie

Seit der Entdeckung des Marfan-Syndroms hat sich das Verständnis der zugrundeliegenden Pathogenese stark verändert. Frühere Modelle postulierten mechanischen Wandscherkräfte als Ursache für die kardiovaskulären Folgen der Marfan-Erkrankung. Neben diesen hämodynamischen Einflüssen werden zunehmend histologische Veränderungen unter Mitwirkung des TGF- $\beta$ -Signalweges beschrieben, die bei der Pathogenese der Erkrankung von Bedeutung sind. Ein aktuelles Modell von Keane und Pyeritz fasst diese Erkenntnisse in Form eines Teufelskreises zusammen. Durch hämodynamischen Stress kommt es zur Freisetzung endothelialer Wachstumsfaktoren, Second-Messenger sowie TGF- $\beta$ , welche ihrerseits die für das Marfan-Syndrom typischen histologischen Veränderungen bewirken. Die Autoren beschreiben, dass dieser Teufelskreis durch gezielte medikamentöse Intervention durchbrochen werden könne, um das Outcome von Marfan-Patienten zu verbessern <sup>78</sup>.

Keane and Pyeritz    Medical Management of Marfan Syndrome    2807

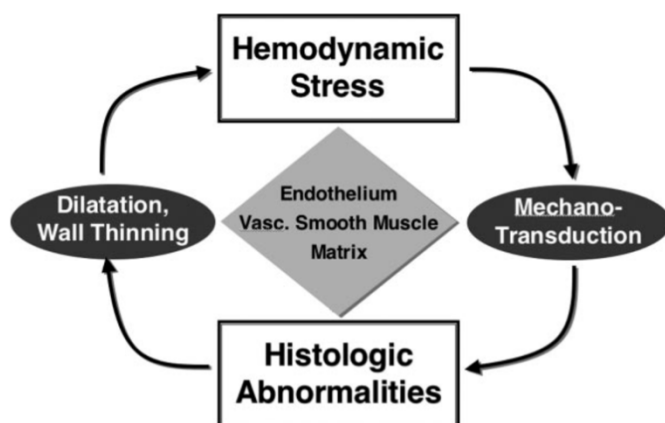


Figure 5. Interactions between combined hemodynamic stressors and underlying histologic abnormalities result in a spiral of progressive degeneration and dilatation of aortic tissue.

Abbildung 3 Teufelskreis aus hämodyn. Stress und veränderter Histologie (Keane and Pyeritz, 2008).

### 4.1 Therapie mit Betablockern

In Tiermodellen, zunächst an Truthähnen <sup>68</sup> und später an Mäusen <sup>69</sup>, konnte die Wirksamkeit von Betablockern bei der Prävention von Aortenrupturen durch ihre blutdrucksenkende Wirkung gezeigt werden. 1971 begann in der Therapie des Marfan-Syndroms beim Menschen die Verwendung von Betablockern in Form von Propranolol

<sup>70</sup>. In einer Langzeitstudie konnte 1994 die Effektivität der prophylaktischen Gabe des Betablockers Propanolol hinsichtlich der Dilatationsrate der Aortenwurzel gezeigt werden<sup>71</sup>. Seit der Veröffentlichung dieser Studie stellen Betablocker den Goldstandard in der medikamentösen Therapie des Marfan-Syndroms dar <sup>72,73</sup>.

## 4.2 Experimentelle Therapie mit AT-II-Rezeptor-Typ-1-Antagonisten

Nachdem Dietz et al. mit Mausmodellen die Rolle von TGF- $\beta$  bei der Pathogenese klinischer Manifestationen des Marfan-Syndroms hervorheben konnten <sup>74</sup>, beschrieben 2005 Lavoie et al. einen Zusammenhang der Singalwege von TGF- $\beta$  und Angiotensin-II <sup>75</sup>. Es zeigte sich, dass der Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-1-Antagonist Lorsartan im Mausmodell bei chronischer Niereninsuffizienz eine Überexpression von TGF- $\beta$  hemmt und folgenden Nierenschäden vorbeugt. Ein Jahr später zeigte ein Modell bei Mäusen mit Marfan-Syndrom, dass Lorsartan durch seinen TGF- $\beta$ -Antagonismus unter anderem das Auftreten von Aortenaneurysmen verhindern konnte <sup>7</sup>.

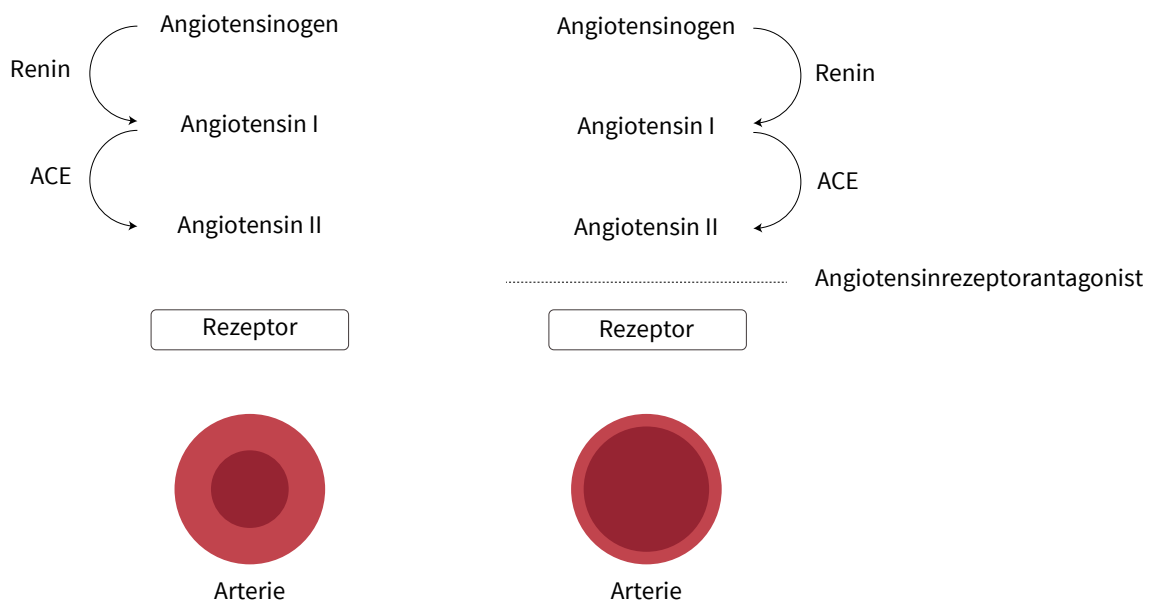


Abbildung 4 Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-1-Antagonisten auf glatte Muskulatur von Blutgefäßen (Eigene Darstellung)



In verschiedenen Studien konnte bei pädiatrischen Marfan-Patienten eine signifikante Verlangsamung der Zunahme des Wachstums der Aortenwurzel durch Sartane gezeigt werden <sup>4,76</sup>. 2013 beschrieben Groenink et al. in einer multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Studie bei erwachsenen Marfan-Patienten eine Abnahme der Dilatations-Rate der Aortenwurzel durch Lorsartan <sup>77</sup>.

Ng et al. unterstrichen 2004 erstmals die Rolle einer dysregulierten TGF- $\beta$ -Synthese bei der Pathogenese des Mitralklappenprolapses beim Marfan-Syndrom. Als Folge einer Zunahme der Zellproliferation einerseits und verminderter Apoptose andererseits verändert sich die zelluläre Architektur der Mitralklappe <sup>6</sup>. Vermittelt werden diese Effekte über den Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-1, dessen Regulation zumindest anteilig durch TGF- $\beta$  beeinflusst wird. Im Vergleich bewirkt die Stimulation des Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-2 eine Zunahme von Apoptose und eine Abnahme der Zellproliferation – Faktoren, die der Entstehung eines Mitralklappenprolapses entgegenwirken. Die Effektivität von Sartanen bei Mitralpathologien begründen Keane und Pyeritz durch diese selektive Blockade proliferativer Effekte, während gleichzeitig protektive Effekte, vermittelt durch den Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-2 nicht beeinflusst werden <sup>78</sup>.

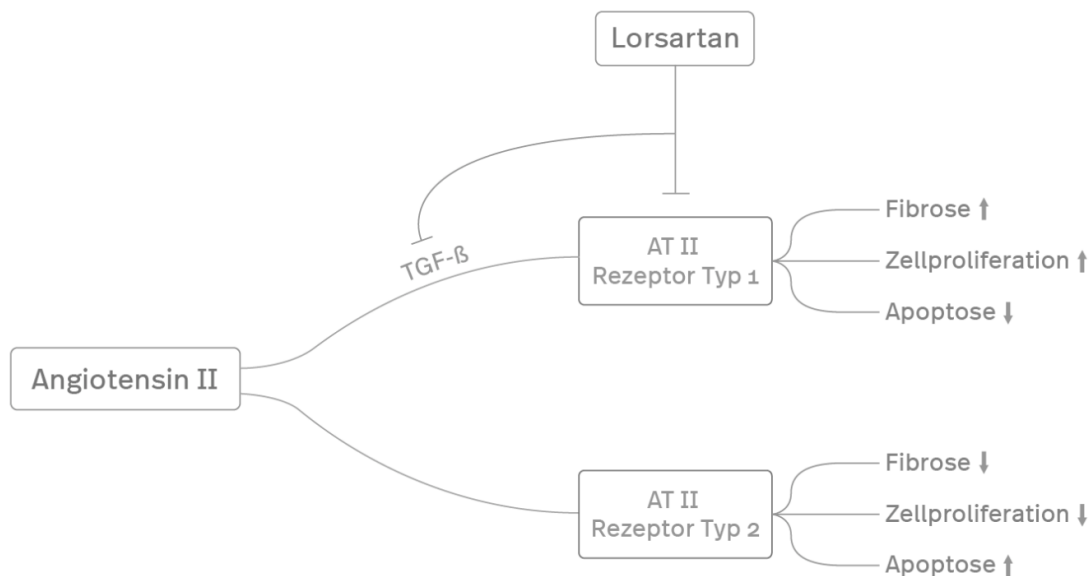


Abbildung 5 Schematische Darstellung des selektiven Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-1-Antagonismus durch Lorsartan  
(Eigene Darstellung)

# Hypothese und Zielsetzung

„Auch die Mitralklappenpathologien des Marfan-Syndroms sind relevant durch Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-1-Antagonisten beeinflussbar“

Bisher hat keine Studie den therapeutischen Effekt von Sartanen in vivo auf die im Rahmen des Marfan-Syndroms auftretende Mitralklappenpathologie untersucht.

Ziel dieser Studie soll es sein, den positiven Effekt einer Behandlung mit ARB auf die Mitralklappenpathologie, in Form einer Abnahme des Ausmaßes des Mitralklappenprolapses, bei pädiatrischen Marfan-Patienten mit Hilfe der transthorakalen Echokardiographie im Verlauf darzustellen.

# 5 Material und Methoden

## 5.1 Patientenkollektiv

Für diese Studie führten wir eine retrospektive Analyse durch. Patienten mit klinisch oder genetisch gesichertem Marfan-Syndrom, nachgewiesenem Mitralklappenprolaps und oraler Einnahme von Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-1-Antagonisten wurden in die Studiengruppe aufgenommen. Die Kontrollgruppe setzte sich zusammen aus Patienten mit Marfan-Syndrom und Mitralklappenprolaps ohne medikamentöse Intervention. Alle eingeschlossenen Patienten mussten mindestens 2 Verlaufsuntersuchungen in der transthorakalen Echokardiographie aufweisen.

## 5.2 Ablauf der Marfansprechstunde

In der pädiatrischen Marfan-Sprechstunde der kinderkardiologischen Ambulanz des Universitären Herzzentrums im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf werden Patienten mit dem Verdacht auf eine Marfan-Erkrankung diagnostiziert und betreut. Nach Diagnose des Marfan-Syndroms anhand des klinischen Bildes oder von genetischen Untersuchungen werden die Patienten an die Sprechstunde angebunden. In regelmäßigen Wiedervorstellungen erfolgt die Verlaufsdiagnostik und gegebenenfalls die Anpassung einer medikamentösen Therapie.

### 5.2.1 Anamnese

Bei Erstvorstellung erfolgt zunächst eine ausführliche Anamnese. Diese beinhaltet die Abklärung, weshalb sich der Patient an die Sprechstunde wendet: Gründe sind hier in der Regel Überweisungen durch niedergelassene Ärzte oder eine positive Familienanamnese. Durch gezieltes Nachfragen nach ungeklärten Todesursachen bei Verwandten, Hochwuchs, Auftreten von Leistenbrüchen etc. erhärtet sich der Verdacht auf eine Erkrankung. Werden bereits Medikamente eingenommen, wird die Verträglichkeit und die Einnahmetreue ermittelt. Da es sich beim Marfan-Syndrom um ein autosomal-dominantes Krankheitsbild handelt, wird eine Stammbaumanalyse angefertigt.

## 5.2.2 Körperliche Untersuchung

Bei jeder Vorstellung werden das aktuelle Gewicht, die Körpergröße und die Körperoberfläche erhoben. Zudem erfolgt unter Berücksichtigung der revidierten Gen-Nosologie eine körperliche Untersuchung der Patienten (*s. Tabelle 2*). Dabei werden die verschiedenen Organsysteme, wie z.B. das muskuloskelettale System, das Auge und die Haut auf Manifestationen eines Marfan-Syndroms untersucht. Im Anschluss an die körperliche Untersuchung erfolgt die kardiologische Untersuchung.

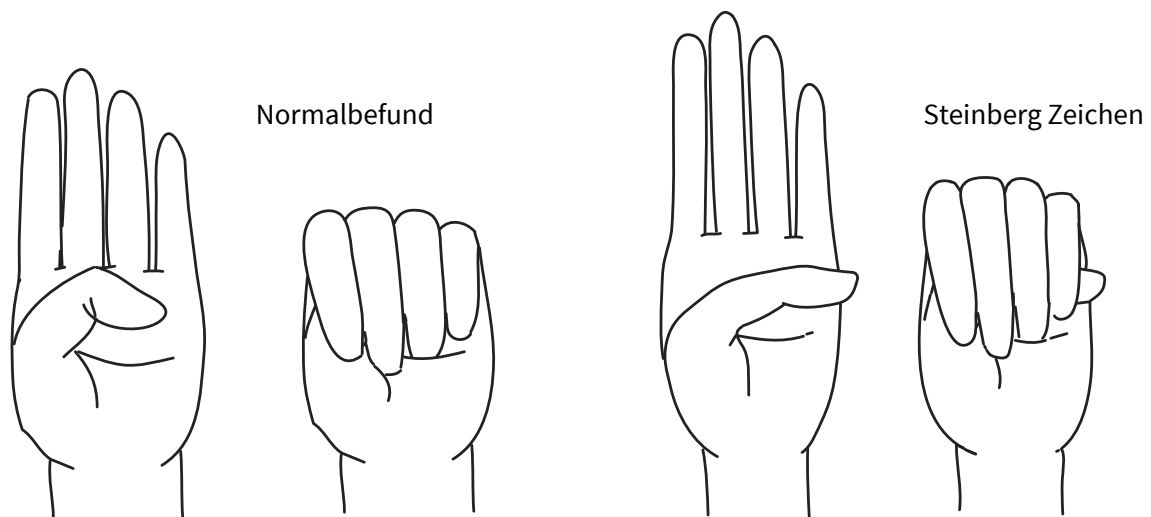


Abbildung 6 Normalbefund und Steinberg Zeichen/Daumenzeichen (© Wikimedia Commons User:Goopsmirk / CC-BY-SA-4.0, [https://en.wikipedia.org/wiki/Marfan\\_syndrome#/media/File:Marfan\\_thumb\\_sign.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/Marfan_syndrome#/media/File:Marfan_thumb_sign.svg), 16 Juli 2019)

Betroffenes System	Kriterium	Punkte
Skelettsystem	3/5 faciale Auffälligkeiten:	1
	Dolichocephalie	
	Malarhypoplasie	
	Lidachse lateral	
	Rethrognathie	
	Enophthalmus	
	Daumenzeichen Handgelenkzeichen	1
	Daumen <b>und</b> Handgelenkszeichen	3
	Ellenbogenstreckdefizit	1
	Trichterbrust	1
	Thoraxasymmetrie	
	Kielbrust	2
	Skoliose	1
	Kyphose thorakolumbar.	
	Protusio acetabulae	2
	Armspanne/Körperlänge >1,05m	1
Plattfuß	1	
Rückfußdeformität	2	
Auge	Myopia > 3dpt	1
Lunge	Spontanpneumothorax	2
Haut	Striae atrophicae	1
Dura	Duraektasie lumbosacral	2
Herz	Mitralklappenprolaps	1

Tabelle 2 Revidierte Gent-Nosologie

### **5.2.3 Kardiologische Untersuchung:**

Zunächst werden die Patienten mittels Auskultation auf pathologische Herz- und Strömungsgeräusche hin untersucht. Im Anschluss erfolgt die Ableitung eines 12-Kanal-EKGs. Nach einem standardisierten Schema erfolgt die kardiologische Untersuchung mittels transthorakaler 2D-Echokardiographie zur Beurteilung des kardiovaskulären Systems. Aorta und Herzklappen werden an definierten Messpunkten auf Pathologien untersucht und die erhaltenen Messwerte in einer Tabelle zum Vergleich mit früheren Messungen festgehalten. Neben der Beurteilung der Dilatation der Aortenwurzel u.a. auf Höhe des Sinus valsalvae wird besonderes Augenmerk auf Klappenpathologien, wie den Mitralklappenprolaps gelegt.

### **5.2.4 Molekulare Genanalyse**

Besteht der klinische Verdacht auf ein Marfan-Syndrom, wird eine Blutentnahme zur gendiagnostischen Untersuchung veranlasst. Das Einverständnis für eine molekulare Genanalyse wird bei beiden Eltern bzw. dem Patienten eingeholt. Die Gensequenzierung der Gene FBN1, TGFBR1 und TGFBR2 erfolgt im Institut für Humangenetik des UKE.

## **5.3 Kardiologische Untersuchungsmethoden**

Ein Großteil der kardiologischen Untersuchung erfolgt mittels 2D-Echokardiographie, M-Mode und farbkodierter Doppler-Echokardiographie eines Vivid 7 ultrasonographic unit (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway). Die Patienten werden in Rücken- oder Linksseitenlage in der parasternalen, langen und kurzen Achse sowie im apikalen 4- und 2-Kammerblick untersucht. Gefäßdurchmesser, Herzmuskelfunktion und der Klappenapparat werden so echokardiografisch beurteilt. Zusätzlich erfolgt bei ausgewählten Patienten in Abhängigkeit von der Ausprägung der Aortenwurzeldilatation eine erweiterte Diagnostik mittels Magnetresonanztomografie in der Kinder-Radiologie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

### 5.3.1 Untersuchung der Aorta

An festgelegten Messpunkten (Abbildung 7) erfolgt die Darstellung und Vermessung der Aorta. Die Aortendurchmesser werden mittels „Leading-Edge-Methode“, durch Messen der senkrechten Verbindung der Vorderkante der anterioren Aortenwand bis zur Vorderkante der posterioren Aortenwand, bestimmt. In einem für jeden Patienten erstellten Patientenbogen werden die Diameter zur Verlaufsbeurteilung aufgetragen.

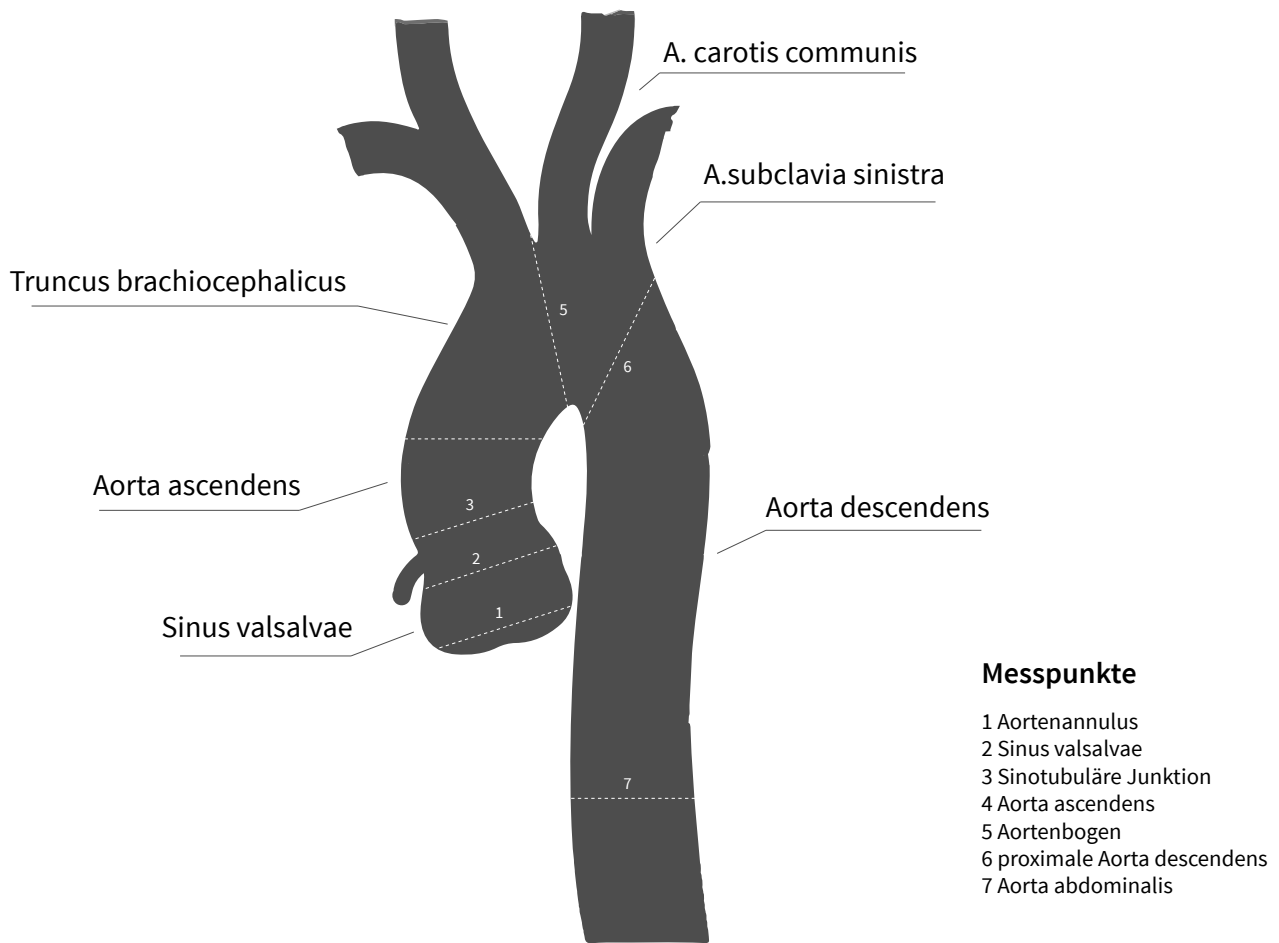


Abbildung 7 Verschiedene Messpunkte bei der transthorakalen Echokardiographie (Eigene Darstellung)

Der Durchmesser des Sinus valsalvae wird nach Roman et al. in einem Nomogramm gegen die Körperoberfläche des Patienten aufgetragen und im Verlauf dargestellt. Die Körperoberfläche berechnet sich nach folgender Gleichung [DuBois DuBois EF]:

$$\text{KOF} = 0,007184 \times \text{Größe [cm]}^{0,725} \times \text{Gewicht [kg]}^{0,425}$$

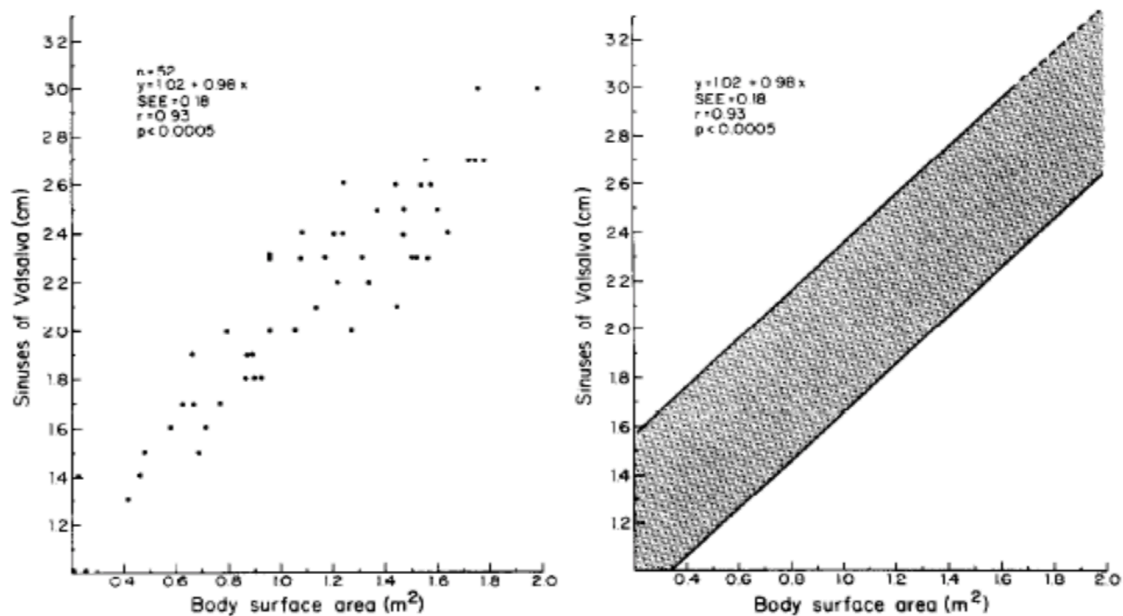


Abbildung 8 Nomogramm nach Roman et al.: Verhältnis von Körperoberfläche zu Aortenwurzeldurchmesser in Zentimeter

Die Messung der systolischen linksventrikulären Ejektionsfraktion erfolgt im M-Mode (Abbildung 9). Anschließend werden die Größe der Herzhöhlen sowie die Wanddicke des linken und rechten Herzens bestimmt.

Die Herzklappen werden hinsichtlich Bikuspidität der Aortenklappe, Suffizienz, Stenosierung und Vorhandensein eines Prolapses von Aorten-, Pulmonal-, Trikuspidal- und Mitralklappe beurteilt. Die jeweiligen Ergebnisse werden anschließend im Untersuchungsbogen festgehalten.



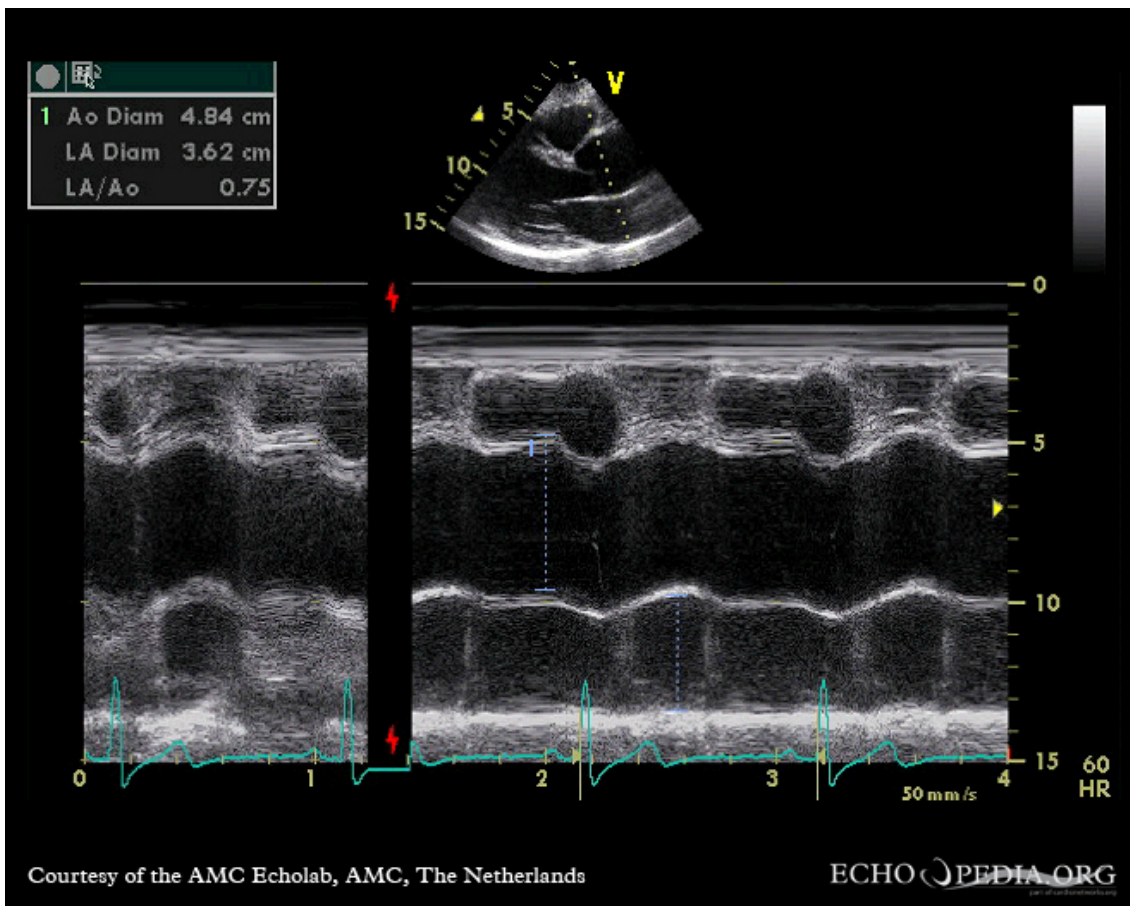


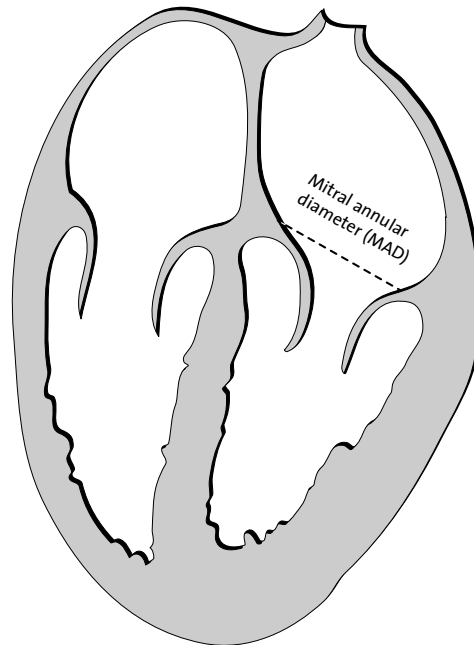
Abbildung 9 M-Mode Messung der Aortenwurzel (AMC Echolab)

### 5.3.2 Untersuchung und Quantifizierung des Mitralklappenprolapses

Die Diagnose eines Mitralklappenprolapses erfolgt zunächst in der transthorakalen Echokardiographie. Es wurde festgelegt, dass ein Mitralklappenprolaps dann vorliegt, wenn ein oder beide Mitralklappensegel in der parasternal langen Achse während der Endsystole über 2 Millimeter (mm) ab Mitralannulusebene in den linken Vorhof prolabieren. Aufgrund von Fehleranfälligkeiten bei der Ausmessung des Mitralklappenprolapses in mm erfolgte die endsystolische Bestimmung des Durchmessers des mitralen Mitralklappenannulus (MAD) in mm im 4-Kammer-Blick und der parasternal langen Achse als Surrogatparameter.

Der mitrale Klappenannulus, definiert durch eine Gerade ausgehend vom inferolateralen Mitralannulus zum aortomitralen Übergang, wurde in der Endsystole echokardiografisch bestimmt und in Millimeter angegeben. Mithilfe dieser Werte und der jeweils zum Untersuchungszeitpunkt erhobenen Körperoberfläche wurden unter Verwendung eines Rechentools der Internetseite [parameterz.blogspot.com](http://parameterz.blogspot.com)

(<http://parameterz.blogspot.com/2008/09/mitral-valve-z-score-table.html>) z-scores des MAD zu jeweils zwei Zeitpunkten ( $t_0, t_1$ ) ermittelt.



*Abbildung 10 MAD-Bestimmung im apikalen Vierkammerblick (Eigene Darstellung)*

## 5.4 Auswertung und statistische Analyse

Die statistische Auswertung und die aus diesen Daten erstellten Diagramme und Darstellungen erfolgten mit den Programmen Microsoft Word (Version 16.16), Microsoft Excel (Version 16.16.1) sowie Graphpad Prism (Version 7). Die anonymisierte Datenverwaltung der Marfan-Sprechstunde erfolgte mit dem Programm Filemaker Pro (Version 11.0.3). Mittels Graphpad Prism (Version 7) wurde ein zweizeitiger T-Test durchgeführt und die Ergebnisse auf Signifikanz überprüft, welche bei einem p-Wert von  $p \leq 0,05$  bestand. Für die erhobenen Echokardiographie-Werte wurden z-scores anhand eines Online-Rechners der Internetseite [parameterz.blogspot.com](http://parameterz.blogspot.com) erstellt. Die dazu benötigte Körperoberfläche wurde nach der Dubois-Dubois-Formel ermittelt.

## 6 Ergebnisse

Seit 2008 untersuchten wir 381 Patienten ( $11,4 \pm 5,5$  Jahre) mit dem Verdacht auf ein Marfan-Syndrom. Bei 139 Patienten wurde der Verdacht bestätigt und die Diagnose gestellt. Aus dieser Patientengruppe zeigten 43 Patienten (30,9%) eine Mitralklappeninsuffizienz. 61 Patienten wiesen einen Mitralklappenprolaps auf, was einer Prävalenz von 43,8% entspricht.

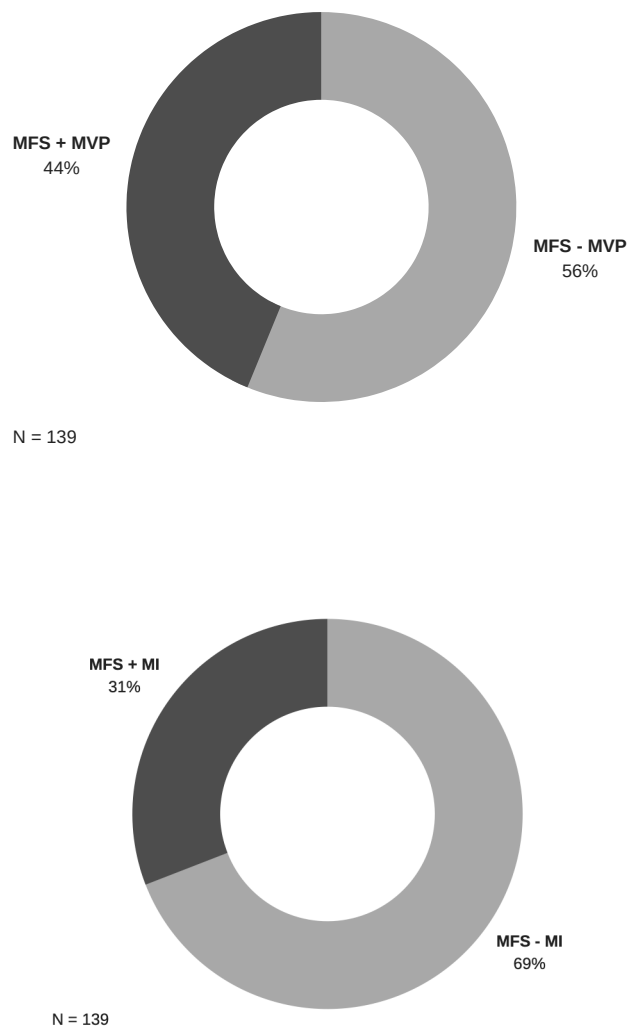


Abbildung 11 Verteilung von Mitralthatologien im Patientenkollektiv der Marfan Sprechstunde

20 Patienten aus dieser Kohorte wurden untersucht. Die nicht medizierte Kontrollgruppe bestand aus 12 Patienten (8,2 ±4,75 Jahre, darunter 3 Mädchen). Der Follow-Up-Zeitraum der echokardiografischen Untersuchungen betrug 2,36 Jahre (±1,93 Jahre). 8 Patienten (12,15 ±3,61 Jahre, darunter 4 Mädchen) erhielten orales Valsartan und wurden über einen Follow-Up-Zeitraum von 3,1 (±2,08) Jahren echokardiografisch untersucht.

<b>Demographic and mitral valve data before therapy initiation or first visit (<i>t</i><sub>0</sub>) and at last follow up (<i>t</i><sub>1</sub>)</b>						
<b>Demographic data</b>	<b>ARB GROUP n=8 (4 female)</b>			<b>CONTROL GROUP n= 12 (3 female)</b>		
Age at treatment initiation resp. first visit	12,15 (± 3,61)			8,96 (± 4,46)		
Follow up period in years	3,10 (± 2,08)			2,36 (± 1,93)		
<b>Mitral valve pathology</b>	<b>to</b>	<b>t1</b>	<b>p value</b>	<b>to</b>	<b>t1</b>	<b>p value</b>
z-score of mitral annular diameter	2,59	2,21	0,0336	2,23	2,04	0,5121

\*ARB, angiotensin II receptor blocker

Tabelle 3 Demografische Daten und z-scores der Mitralklappenpathologie vor (*t*<sub>0</sub>) und nach (*t*<sub>1</sub>) Follow-Up

Primärdaten z-score Sartane

Primärdaten z-score Kontrollen

<u>ARB to</u>	<u>ARB t1</u>	<u>Control to</u>	<u>Control t1</u>
3,64	2,44	3,19	1,75
2,44	2,19	2,5	0,89
2,34	2,02	1,61	1,93
2,86	2,16	2,19	2,81
2,64	2,51	1,24	1
0,59	0,27	2,75	1,9
3,25	3,43	1,93	1,89
2,99	2,67	2,94	3,84
		1,36	1,63
		1,5	2,66
		2,96	1,49
		2,58	2,73

Tabelle 4 Primärdaten

Mitral Anular Diameter (MAD) im Follow-Up (to, t1)

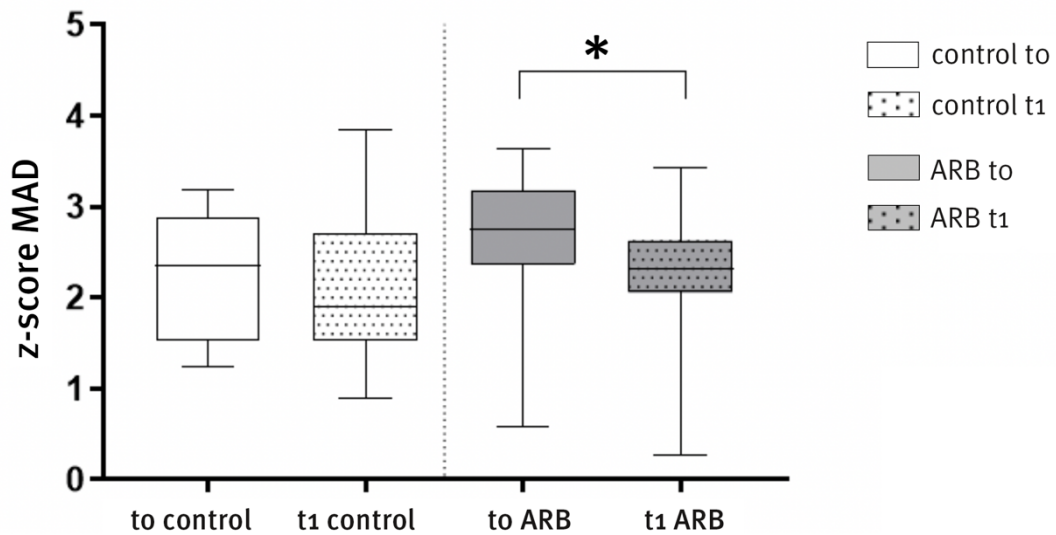


Tabelle 5 z-scores der Kontroll- und Valsartan-Gruppe vor (t0) und nach Therapiebeginn (t1)

Während des Follow-Up-Zeitraums zeigte sich der echokardiografisch ermittelte z-score des Durchmessers des Mitralklappenrings bei Marfan-Patienten ohne Medikation nicht signifikant verändert: Zum Zeitpunkt t0 lag der z-score der Kontrollgruppe im Mittel bei 2,23 und betrug nach dem Follow-Up-Zeitraum von 2,36 Jahren ( $\pm 1,93$  Jahre) zum Zeitpunkt t1 2,04. Der p-Wert lag bei 0,5121.

In der Studiengruppe mit Medikamenteneinnahme konnte gezeigt werden, dass unter Valsartantherapie eine signifikante (p-Wert=0,0336) Reduktion der Größe des Mitralklappenannulus zu beobachten ist: Zu Beginn der medikamentösen Therapie am Zeitpunkt t0 wiesen diese Patienten einen MAD-z-score von 2,59 auf. Nach dem Follow-Up-Zeitraum von 3,1 Jahren ( $\pm 2,08$  Jahre) fiel er auf t1=2,21.

## 7 Diskussion

Das Marfan-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Bindegewebserkrankung, zu deren kardiovaskulären Manifestationen u.a. die Aortendilatation und der Mitralklappenprolaps zählen. Während die Aortendilatation Gegenstand umfangreicher Forschung ist, weist der beim Marfan-Syndrom häufig schon frühzeitig auftretende Mitralklappenprolaps eine unzureichende Studienlage auf. Häufig tritt dieser als erstes Symptom des Marfan-Syndroms bei Kindern in Erscheinung und kann folglich bei der Entscheidung präventiver Therapieoptionen wie der medikamentösen Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor Typ-1 Antagonisten von Bedeutung sein <sup>8,79</sup>.

Die Entdeckung der Rolle des TGF- $\beta$  Signalwegs bei der Pathogenese des Marfan-Syndroms hat das Verständnis des Krankheitsbildes grundlegend verändert. Frühere Annahmen, wie das Shear-Stress-Modell als alleinige Ursache für die klinischen Symptome, konnten so ergänzt werden und es entstanden neue Zielstrukturen für medikamentöse Therapien.

Mit der Verwendung von Sartanen steht neben der Therapie mit Betablockern mittlerweile ein weiterer medikamentöser Ansatz in der Therapie des Marfan-Syndroms zur Verfügung, dessen Wirksamkeit der von Betablockern gleichkommt und darüber hinaus der beim Marfan-Syndrom vorhandenen TGF- $\beta$ -Dysregulation entgegenwirkt. Nach wie vor bereitet das Marfan-Syndrom durch seine phänotypische Variabilität besonders im Kindesalter Schwierigkeiten bei der Erfassung von betroffenen Kindern. Daher ist die Kenntnis solcher Symptome wichtig, die bereits im jungen Alter gehäuft auftreten. Dazu zählt unter anderem der Mitralklappenprolaps.

Bei erwachsenen Patienten mit Marfan-Syndrom bestimmt die Aortendilatation die Morbidität und Mortalität und erfährt daher engmaschige Überwachung in der ambulanten Betreuung. Kinder mit Marfan-Syndrom weisen die Dilatation der Aorta in jungem Alter häufig nicht oder nur gering ausgeprägt auf. Dies kann die Diagnosestellung erschweren und verzögern. Hier zeigt sich der Mitralklappenprolaps, der in verschiedenen Studien bereits bei fast der Hälfte der pädiatrischen Marfan-Patienten nachweisbar ist, häufig als erstes klinisches Symptom der Erkrankung <sup>8,79</sup>. Gleichzeitig kann der Mitralklappenprolaps und die damit assoziierte Mitralklappeninsuffizienz Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei Kindern mit Marfan-Syndrom sein <sup>61</sup>.

Aus diesem Grund ist es wichtig, die Genese des Mitralklappenprolapses beim Marfan-Syndrom zu verstehen und therapeutische Ansätze zu generieren, um einen Progress der Mitralklappenpathologie bereits in jungen Jahren zu verhindern.

Der erste Schritt hierfür erfolgte durch Ng, die einen veränderten TGF- $\beta$ -Signalweg bei der Mitralklappenpathologie beim Marfan-Syndrom im Mausmodell nachwies und dessen Antagonisierung mittels TGF- $\beta$ -Antikörpern zu Prävention und Rückbildung der Veränderungen führen konnte. Zudem konnte in dieser Studie explizit die Rolle von TGF- $\beta$  als physiologischer Regulator der Mitralklappenpathologie herausgestellt werden <sup>6</sup>. Ein weiteres Mausmodell, durchgeführt von Habashi und Kollegen 2006, zeigte ähnliche Effekte, dieses Mal hinsichtlich der Aortenpathologie. In dieser Studie konnte der präventive Effekt zum einen durch einen TGF- $\beta$  neutralisierenden Antikörper, als auch durch Lorsartan gezeigt werden. Das präventive Potential, was sich aus diesen Ergebnissen ableitet, führt dazu, dass verschiedene Autoren einen frühzeitigen medikamentösen Therapiebeginn als für den Krankheitsprogress günstig betrachten <sup>7,50,80–82</sup>.

Han et al zeigten 2008 im Rahmen der Definition diagnostischer Kriterien für die Evaluation des Mitralklappenprolapses im kardialen MRT, dass der Mitralklappenannulus bei Marfan-Patienten mit Mitralklappenprolaps vergrößert ist <sup>66</sup>. Vergleichbare Ergebnisse präsentierten Jolley et al 2018 bei einer pädiatrischen Kohorte mit Marfan-Syndrom <sup>61</sup>. Aufgrund dieser Ergebnisse und weil die direkte echokardiografische Bestimmung des Mitralklappenprolapses in Millimeter häufig ungenaue Messungen ergab, entschlossen wir uns, den Mitralklappenprolaps anhand des Progresses der Dilatation des Mitralklappenannulus endsystolisch gemessen im 4-Kammerblick zu quantifizieren. Aus den erhobenen Messungen wurden aufgrund der unterschiedlichen Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten zur Vergleichbarkeit z-scores des Mitralklappenannulus ermittelt.

Es muss festgehalten werden, dass es sich beim Mitralklappenannulus um einen Surrogatparameter handelt und er daher nicht den tatsächlichen Mitralklappenprolaps in Millimeter abbildet. Es besteht also theoretisch die Möglichkeit, dass andere Effekte wie eine linksventrikuläre Funktionsverbesserung mit Abnahme des linksventrikulären Volumens die Ergebnisse beeinflussen. Dieser Effekt konnte aufgrund von nicht vorliegenden Daten hierzu nicht ausgeschlossen werden.



Einschränkend ist zu sagen, dass die Messung des Mitralklappenannulus genau definiert sein muss. Sie ist in verschiedenen Achsen in der Echokardiographie möglich und je nach Untersuchungsbedingungen, Bildqualität und Anschnitt ergeben sich in unterschiedlichen Untersuchungsebenen Abweichungen in den Messwerten. Dennoch eignet sich der MAD aufgrund seiner einfachen Darstellung und Messung als guter Verlaufsparemeter, der sich vor allem bei pädiatrischen Marfan-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe vergrößert zeigt <sup>61</sup>.

In dieser Studie zeigte sich über den Follow-Up-Zeitraum von 3,1 Jahren ( $\pm 2,08$  Jahre) eine signifikante ( $p=0,0336$ ) Reduktion der Diameterzunahme des Mitralklappenannulus unter Valsartantherapie im Vergleich zur nichtmedizierten Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse liefern den Hinweis, dass die von Groenik et al. 2013 unter Sartantherapie beobachtete Abnahme der Dilatationsrate der Aortenwurzel durch die zusätzliche Abnahme der Dilatationsrate des Mitralklappenannulus ergänzt werden könnte. Der hier beobachtete positive Effekt der TGF- $\beta$ -Antagonisierung bestätigt die 2004 von Ng et al. gezeigte Rolle von TGF- $\beta$  als Regulator der Mitralklappenpathologie.

Ein weiterer Punkt ist die Wahl der Medikation zwischen Betablockern und Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-1-Antagonisten. Eine pädiatrische Studie von Brooke et al. zeigte eine überlegene Wirksamkeit von Sartanen im Vergleich zu Betablockern hinsichtlich der Aortendilatation <sup>2</sup>. Dennoch konnten Lacro et al. in ihrem Vergleich der beiden Medikamentenklassen in einer über 600 Probanden im Alter von 6 Monaten bis 25 Jahren umfassenden Studie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der günstigen Wirkung auf die Aortenpathologie nachweisen. Allerdings merken die Autoren hier an, dass sie im Vergleich zu anderen Studien höher dosierte Konzentrationen von Betablockern verwendeten und diese im Gegensatz zu Sartanen nicht in der Lage waren, reversibel auf eine bereits bestehende Aortendilatation einzuwirken <sup>80</sup>. In unserer Studie fand zwar kein Vergleich dieser Medikamentenklassen statt, allerdings konnten wir den Wirknachweis von Sartanen im Vergleich zur nichtmedizierten Kontrollgruppe zeigen sowie das zusätzlich günstige Wirkungsprofil auf die Mitralklappenpathologie.

Die genaue Wirkung der Sartane auf zellulärer oder Rezeptorebene auf den TGF-Beta-Mechanismus konnte bisher nicht herausgefunden werden. Es wird vermutet, dass es ein direkt über den Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-1 vermittelter und nicht wie bei der  $\beta$ -Blockade ein hämodynamischer Effekt ist <sup>83</sup>.

Die Prävalenz des Mitralklappenprolapses wird in der adulten Normalbevölkerung mit 2,4%<sup>19</sup> und bei Teenagern mit 0,7%<sup>10</sup> angegeben. Die Untersuchung des Kollektivs der Marfan-Sprechstunde des Universitären Herzzentrums in Hamburg ergab eine Prävalenz des Mitralklappenprolapses von 43,8% bei Kindern mit Marfan-Syndrom. Dies ist ca. 40 x so häufig wie in einem gesunden Vergleichskollektiv<sup>10</sup>. Diese Ergebnisse decken sich mit der aktuellen Studienlage zur Prävalenz des Mitralklappenprolapses bei Marfan-Patienten<sup>8,20,41</sup>. 43 Patienten (30,9%) der Marfan-Sprechstunde wiesen eine Mitralklappeninsuffizienz unterschiedlichen Grades auf. Sie ist assoziiert mit dem Mitralklappenprolaps und u.a. Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei Kindern mit Marfan-Syndrom<sup>61</sup>. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Prävention von Mitralklappenpathologien durch TGF- $\beta$ -Antagonisierung und die von verschiedenen Autoren erwähnten Vorteile eines frühen medikamentösen Therapiebeginns<sup>7,50,80–82</sup>.

Die Studiengruppe weist mit 20 Patienten eine geringe Größe auf. Dies liegt zum einen darin begründet, dass es sich beim Marfan-Syndrom um ein seltenes Krankheitsbild handelt. Des Weiteren mussten alle in die Studie eingeschlossenen Patienten gleichzeitig die Bedingungen eines gesicherten Marfan-Syndroms, eines gesicherten Mitralklappenprolapses, einer ausreichenden und auswertbaren Bildgebung zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten und entweder einer Medikation mit Valsartan oder keiner Medikation aufweisen. Teilweise konnten Patienten aufgrund von nicht auswertbarem Bildmaterial bzw. auswärtig durchgeführten Untersuchungen nicht in der Studie berücksichtigt werden. Auch Kombinationen in der Medikation von Sartanen und Betablockern sowie chirurgische Interventionen waren ein Ausschlusskriterium. Weiterhin limitierend waren uneinheitliche Untersuchungszeitpunkte der Verlaufsuntersuchungen, sodass sich die Zeit zwischen den Messungen der Mitralklappenpathologie unter den Patienten unterscheidet.

Der bei Beginn der Studie geplante Vergleich der echokardiografischen Befunde mit kardialen magnetresonanztomografischen Bildern war nicht möglich, da nicht alle Patienten mit echokardiografischen Daten auch MRT-Untersuchungen erhielten. Bei solchen, die zusätzliche MRT-Daten aufwiesen und die Aortenwurzel dargestellt wurde, waren teilweise jene Bildsequenzen, die zur Beurteilung des Mitralklappenannulus nötig sind nicht vorhanden.

Da die Lebenserwartung von Patienten mit Marfan-Syndrom in den letzten Jahrzehnten deutlich gesteigert wurde, müssen die Patienten auch länger mit den klinischen Manifestationen leben. Nicht nur die Aortendilatation bestimmt dann Berufswahl, empfohlene Sportarten und Lebensgewohnheiten, sondern auch der Mitralklappenprolaps mit seinen Folgen. Die Erkenntnisse aus den oben genannten Medikamentenstudien in Kombination mit den Ergebnissen dieser Studie lassen eine frühe Intervention möglich und günstig erscheinen und könnten dazu führen, einen präventiven und im günstigsten Fall reversiblen Ansatz für die beim Marfan-Syndrom typischen Pathologien aufzuzeigen.

Diese Studie liefert weitere Hinweise darauf, dass die Antagonisierung des TGF- $\beta$ -Signalweges durch Sartane bereits im Kindesalter günstige Effekte hinsichtlich der kardialen Pathologie bei Patienten mit Marfan-Syndrom besitzt. Sie zeigt das präventive Potential von Sartanen und die Vorteile eines frühen Therapiebeginns bei Kindern mit Marfan-Syndrom.

Die diversen Limitationen dieser Studie, teilweise bedingt durch das retrospektive Studiendesign, mangelnde Bildgebung und Kohortengröße werden bereits durch zwei weitere Studien unseres Instituts behandelt. So begann Mitte 2018 eine vergleichbare Studie mit prospektivem Studiendesign, in der explizit bei der Bildgebung in der Echokardiographie und der kardialen MRT die Mitralklappenpathologie beurteilt wird und einheitliche Untersuchungszeitpunkte der Verlaufsuntersuchungen eingehalten werden können. Eine weitere Studie „TIGER for Kids“ ermittelt erstmals die TGF- $\beta$ -Serumkonzentration von Kindern mit Marfan-Syndrom und soll den weiteren Zusammenhang dieses Signalwegs mit der klinischen Ausprägung aufzeigen.

Mithilfe dieser Studien werden neue Erkenntnisse zur Wirkungsweise und Effektivität einer Therapie mit Angiotensin -II-Rezeptor-Typ I-Antagonisten gewonnen, was zu einer Optimierung der medikamentösen Therapie bei pädiatrischen Marfan-Patienten führen kann.

## 8 Zusammenfassung

Das Marfan-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Bindegewebserkrankung, zu deren kardiovaskulären Manifestationen die Aortendilatation und der Mitralklappenprolaps zählen. Letzterer kann zu Mitralinsuffizienz führen, welche Hauptursache der Morbidität und Mortalität pädiatrischer Marfan-Patienten ist <sup>61,82</sup>. Während die Aortendilatation Gegenstand umfangreicher Forschung ist, weist der beim Marfan-Syndrom häufig auftretende Mitralklappenprolaps eine unzureichende bis keine Studienlage auf. In den letzten Jahren konnte unter anderem durch Maus-Modelle der Einfluss der FBN1-Mutation auf den TGF- $\beta$ -Signalweg als pathophysiologische Ursache für viele klinische Manifestationen identifiziert werden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass ein TGF- $\beta$ -Antagonismus mittels AT-II-Rezeptor-Typ-1-Antagonisten (ARB, Sartane) positive Effekte auf die Aorten- und Mitralklappenpathologie hat.

Eingeschlossen in diese Studie wurden Patienten des 381 Kinder fassenden Patientenkollektivs ( $11.4 \pm 5.5$  Jahre) der Marfan-Sprechstunde des UHZ, von denen 43,8% einen Mitralklappenprolaps aufweisen. Die nicht medizierte Kontrollgruppe bestand aus 12 Patienten ( $8,2 \pm 4,75$  Jahre, darunter 3 Mädchen) und wurde über einen Follow-Up-Zeitraum von 2,36 Jahren ( $\pm 1,93$  Jahre) untersucht. 8 Patienten ( $12,15 \pm 3,61$  Jahre, darunter 4 Mädchen) erhielten orales Valsartan und wurden über einen Follow-Up-Zeitraum von 3,1 ( $\pm 2,08$ ) Jahren untersucht. Die Bildgebung erfolgte mittels transthorakaler Echokardiographie. Aufgrund häufig vorkommender Messungenauigkeiten bei der Quantifizierung des Mitralklappensegels in der transthorakalen Echokardiographie wurde der Durchmesser des Mitralklappenrings als Surrogatparameter für das Ausmaß eines Mitralklappenprolaps bestimmt. Der Mitralklappenannulus (MAD), definiert durch eine Gerade ausgehend vom inferolateralen Mitralannulus zum aortomitralen Übergang, wurde endsystolisch in Millimeter gemessen und die z-Scores des MAD zu jeweils zwei Zeitpunkten ( $t_0, t_1$ ) ermittelt.

Ziel dieser Studie war es, den Effekt einer Behandlung mit ARB auf die Mitralklappenpathologie in Form des Mitralklappenprolapses bei pädiatrischen Marfan-Patienten darzustellen.

Diese Studie untersucht erstmals die Effekte einer Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-1-Antagonisten auf die Mitralklappenpathologie in Form des Mitralklappenprolapses bei pädiatrischen Marfan-Patienten. Es konnte gezeigt werden,

dass die Dilatation des Mitralklappenrings bei Patienten mit Valsartan-Therapie im Vergleich zu einer nichtmedizierten Kontrollgruppe signifikant reduziert werden konnte (p-Wert=0,0336).

Diese Ergebnisse bieten erste Hinweise für einen präventiven Effekt von Angiotensin-II-Rezeptor-Typ-1 Antagonisten auf die Mitralklappenpathologie bei Kindern mit Marfan-Syndrom und unterstützen die Theorie einer TGF-Beta vermittelten Pathophysiologie. Sie stellen die Wichtigkeit einer frühzeitigen medikamentösen Therapie heraus und bieten das Vorhandensein eines Mitralklappenprolapses neben der Aortendilatation als ein mögliches Kriterium für den Beginn einer oralen Valsartan-Therapie im Kindesalter an.

Aufgrund der limitierten Patientenzahl, können nur eingeschränkt Aussagen über die generelle Wirksamkeit der oralen Valsartantherapie getroffen werden.

## 9 Abstract

Marfan Syndrome is an autosomal-dominant genetic disorder of the connective tissue. Complications involve cardiovascular complications like aortic dilatation and mitral valve prolapse. The latter may lead to mitral regurgitation being one of the main causes of morbidity and mortality in children with Marfan Syndrome<sup>61,82</sup>. While aortic dilatation has been studied extensively, less light has been shed upon mitral valve prolapse. In recent years and with the help of mouse models, abnormal signaling of the TGF- $\beta$  pathway caused by mutation of FBN1-Gene had been identified as cause for the numerous different manifestations that show in Marfan Syndrome. Further antagonism of Angiotensin 1 was shown to be effective in preventing aortic- and mitral valve disease. In this study 381 pediatric patients suspected with Marfan Syndrome ( $11.4 \pm 5.5$  years) of which 43,8% had mitral valve prolapse were included. The control group consisted of 12 patients ( $8,2 \pm 4,75$  years, 3 female, 9 male). Follow up duration for the control group was 2,36 ( $\pm 1,93$  years). 8 patients treated with oral Valsartan were examined over a follow up period of 3,1 ( $\pm 2,08$ ) years.

Mitral valve prolapse was evaluated and followed up by transthoracic echocardiography. Due to measuring inaccuracies in 2- and 4-chamber views as well as parasternal-long-axis view Mitral Annular Diameter (MAD) was chosen as a surrogate parameter for mitral valve prolapse. Effect of treatment was measured by comparison of z scores of MAD before and after treatment initiation. For the first time this study shows the effects of Angiotensin 1 on mitral valve prolapse in children with Marfan Syndrome.

Our results show that Marfan patients in the Valsartan group presented a significant reduction in dilation of Mitral Annular Diameter compared to the control-group (p value= 0,0336).

These findings indicate a preventive effect of Angiotensin 1 antagonism in children with Marfan syndrome and mitral valve pathology. The results support the hypothesis of over-expression of TGF- $\beta$  as a factor in pathophysiology in the disease and underline the importance of early medical treatment. These results also show that prevalence of mitral valve prolapse - beside aortic dilation - can be a possible factor when deciding to begin oral Valsartan therapy in children with Marfan Syndrome.

Due to low patient numbers only limited conclusions can be drawn regarding overall-effectiveness of oral Valsartan therapy.

## **10 Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

## Literaturverzeichnis

1. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of Aortic Dilatation and the Benefit of Long-Term  $\beta$ -Adrenergic Blockade in Marfan's Syndrome. *N Engl J Med*. 1994;330(19):1335-1341. doi:10.1056/NEJM199405123301902
2. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC. Angiotensin II Blockade and Aortic-Root Dilation in Marfan's Syndrome. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2787-2795. doi:10.1056/NEJMoa0706585
3. Chiu H-H, Wu M-H, Wang J-K, et al. Losartan Added to  $\beta$ -Blockade Therapy for Aortic Root Dilation in Marfan Syndrome: A Randomized, Open-Label Pilot Study. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(3):271-276. doi:10.1016/J.MAYOCP.2012.11.005
4. Mueller GC, Stierle L, Stark V, et al. Retrospective analysis of the effect of angiotensin II receptor blocker versus  $\beta$ -blocker on aortic root growth in paediatric patients with Marfan syndrome. *Heart*. 2014;100(3):214-218. doi:10.1136/heartjnl-2013-304946
5. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, et al. letter Dysregulation of TGF-  $\beta$  activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet*. 2003;33(march):407-411. doi:10.1038/ng1116
6. Ng CM, Cheng A, Myers LA, et al. TGF- $\beta$ -dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(11):1586-1592. doi:10.1172/JCI200422715
7. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al. Losartan, an AT1 Antagonist, Prevents Aortic Aneurysm in a Mouse Model of Marfan Syndrome. *Science (80- )*. 2006;312(5770):117 LP - 121. <http://science.sciencemag.org/content/312/5770/117.abstract>.
8. Mueller GC, Stark V, Steiner K, et al. Impact of Age and Gender on Cardiac Pathology in Children and Adolescents With Marfan Syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(4):991-998. doi:10.1007/s00246-012-0593-0
9. Pyeritz RE. The Marfan Syndrome. *Annu Rev Med*. 2000;51(1):481-510. doi:10.1146/annurev.med.51.1.481
10. Sattur S, Bates S, Movahed MR. Prevalence of mitral valve prolapse and associated valvular regurgitations in healthy teenagers undergoing screening echocardiography. *Exp Clin Cardiol*. 2010.



11. David TE, David CM, Manlhiot C, Colman J, Crean AM, Bradley T. Outcomes of Aortic Valve-Sparing Operations in Marfan Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(13):1445-1453. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.041
12. Price J, Magruder JT, Young A, et al. Long-term outcomes of aortic root operations for Marfan syndrome: A comparison of Bentall versus aortic valve-sparing procedures Read at the 95th Annual Meeting of the American Association for Thoracic Surgery, Seattle, Washington, April 25-29, 2015. In: *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* ; 2016. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.10.068
13. Détaint D, Faivre L, Collod-Beroud G, et al. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. *Eur Heart J.* 2010;31(18):2223-2229. doi:10.1093/eurheartj/ehq258
14. Sakai LY, Keene DR, Renard M, De Backer J. FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene.* 2016. doi:10.1016/j.gene.2016.07.033
15. Singh KK, Rommel K, Mishra A, et al. TGFBR1 and TGFBR2 mutations in patients with features of Marfan syndrome and Loeys-Dietz syndrome. *Hum Mutat.* 2006;27(8):770-777. doi:10.1002/humu.20354
16. Mizuguchi T, Collod- Beroud G, Akiyama T, Abifadel M, Harada N, Morisaki T A, D, Varret M, Claustres M, Morisaki H, Ihara M, Kinoshita A, Yoshiura K, Junien C, Kajii T, Jondeau G, Ohta T, Kishino T, Furukawa Y, Nakamura Y, Niikawa N, Boileau C MN. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet.* 2004;36(8):855- 60. 2004.
17. von Kodolitsch Y, Robinson PN. Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. *Heart.* 2007;93(6):755-760. doi:10.1136/hrt.2006.098798
18. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet (London, England).* 2005;366(9501):1965-1976. doi:10.1016/S0140-6736(05)67789-6
19. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse. *N Engl J Med.* 1999. doi:10.1056/NEJM199907013410101
20. Rybczynski M, Mir TS, Sheikhzadeh S, et al. Frequency and Age-Related Course of Mitral Valve Dysfunction in the Marfan Syndrome. *Am J Cardiol.* 2010;106(7):1048-1053. doi:10.1016/j.amjcard.2010.05.038
21. Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA. Life

- Expectancy and Causes of Death in the Marfan Syndrome. *N Engl J Med.* 1972;286(15):804-808. doi:10.1056/NEJM197204132861502
22. Gray JR, Bridges AB, West RR, et al. Life expectancy in British Marfan syndrome populations. *Clin Genet.* 2008;54(2):124-128. doi:10.1111/j.1399-0004.1998.tb03714.x
  23. Temples HS, Rogers CR, Willoughby D, Holaday B. Marfan Syndrome (MFS): Visual Diagnosis and Early Identification. *J Pediatr Heal Care.* 2017. doi:10.1016/j.pedhc.2017.05.002
  24. Sakai LY, Keene DR, Renard M, De Backer J. FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene.* 2016;591(1):279-291. doi:10.1016/J.GENE.2016.07.033
  25. Hubmacher D, Reinhardt DP. Microfibrils and Fibrillin BT - The Extracellular Matrix: an Overview. In: Mecham RP, ed. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011:233-265. doi:10.1007/978-3-642-16555-9\_7
  26. Wagenseil JE, Mecham RP. New insights into elastic fiber assembly. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev.* 2008;81(4):229-240. doi:10.1002/bdrc.20111
  27. Hirata K, Triposkiadis F, Sparks E, Bowen J, Wooley CF, Boudoulas H. The marfan syndrome: Abnormal aortic elastic properties. *J Am Coll Cardiol.* 1991. doi:10.1016/S0735-1097(10)80218-9
  28. Fleischer KJ, Nousari HC, Anhalt GJ, Stone CD, Laschinger JC. Immunohistochemical Abnormalities of Fibrillin in Cardiovascular Tissues in Marfan's Syndrome. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(4):1012-1017. doi:https://doi.org/10.1016/S0003-4975(97)00061-1
  29. Kumra H, Reinhardt DP. Fibrillins. *Methods Cell Biol.* 2018;143:223-246. doi:10.1016/BS.MCB.2017.08.013
  30. Takeda N, Hara H, Fujiwara T, Kanaya T, Maemura S, Komuro I. TGF- $\beta$  signaling-related genes and thoracic aortic aneurysms and dissections. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7). doi:10.3390/ijms19072125
  31. Zhang YE. Mechanistic insight into contextual TGF- $\beta$  signaling. *Curr Opin Cell Biol.* 2018;51:1-7. doi:10.1016/j.ceb.2017.10.001
  32. Ramachandra CJA, Mehta A, Wei K, et al. Molecular pathogenesis of Marfan syndrome. 2015. doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.423
  33. Franken R, Den Hartog AW, De Waard V, et al. Circulating transforming growth

- factor- $\beta$  as a prognostic biomarker in Marfan syndrome. *Int J Cardiol.* 2013.  
doi:10.1016/j.ijcard.2013.03.033
34. Holm TM, Habashi JP, Doyle JJ, et al. Noncanonical TGF $\beta$  signaling contributes to aortic aneurysm progression in marfan syndrome mice. *Science (80- )*. 2011.  
doi:10.1126/science.1192149
  35. Matt P, Schoenhoff F, Habashi J, et al. Circulating transforming growth factor- $\beta$  in marfan syndrome. *Circulation.* 2009.  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.841981
  36. Kaartinen V, Warburton D. Fibrillin controls TGF-  $\beta$  activation. *Nat Genet.* 2003;33:331-332.
  37. Collod-Bérout G, Lackmy-Port-Lys M, Jondeau G, et al. Demonstration of the Recurrence of Marfan-like Skeletal and Cardiovascular Manifestations Due to Germline Mosaicism for an FBN1 Mutation. *Am J Hum Genet.* 1999.  
doi:10.1086/302545
  38. Robinson PN, Arteaga-Solis E, Baldock C, et al. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet.* 2006;43(10):769 LP - 787.  
<http://jmg.bmj.com/content/43/10/769.abstract>.
  39. MURDOCH JL, WALKER BA, McKUSICK VA. Parental age effects on the occurrence of new mutations for the Marfan syndrome. *Ann Hum Genet.* 1972;35(3):331-336. doi:10.1111/j.1469-1809.1957.tb01406.x
  40. Collod-Beroud, G., Le Bourdelles, S., Ades, L., Ala-Kokko, L., Booms, P., Boxer, M., Child, A., Comeglio, P., De Paepe, A., Hyland, J.C., Holman, K., Kaitila, I., Loeys, B., Matyas, G., Nuytinck, L., Peltonen, L., Rantamaki, T., Robinson, P., Steinmann, B 199-208. Update of the UMD-FBN1 mutation database and creation of an FBN1 polymorphism database. *Hum Mutat.* 2003;(22):199-208.
  41. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, et al. Effect of Mutation Type and Location on Clinical Outcome in 1,013 Probands with Marfan Syndrome or Related Phenotypes and FBN1 Mutations: An International Study. *Am J Hum Genet.* 2007. doi:10.1086/520125
  42. Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E, Zerres K. *Taschenlehrbuch Humangenetik.*; 2011.
  43. Dietz HC. Potential Phenotype–Genotype Correlation in Marfan Syndrome. *Am Hear Assoc Inc.* 2015.

44. Judge DP, Sakai LY, Dietz HC. Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(2):172-181. doi:10.1172/JCI20641
45. Franken R, den Hartog AW, Radonic T, et al. Beneficial Outcome of Losartan Therapy Depends on Type of *FBN1* Mutation in Marfan Syndrome. CLINICAL PERSPECTIVE. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(2):383-388. doi:10.1161/CIRCGENETICS.114.000950
46. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(7):476 LP - 485. <http://jmg.bmj.com/content/47/7/476.abstract>.
47. Taub CC, Stoler JM, Perez-Sanz T, et al. Mitral Valve Prolapse in Marfan Syndrome: An Old Topic Revisited. *Echocardiography*. 2009;26(4):357-364. doi:10.1111/j.1540-8175.2008.00825.x
48. Dolan AL, Mishra MB, Chambers JB, Grahame R. Clinical and echocardiographic survey of the Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Rheumatol*. 1997;36(4):459-462. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9159540>. Accessed October 8, 2018.
49. Attias D, Stheneur C, Roy C, et al. Comparison of Clinical Presentations and Outcomes Between Patients With TGFBR2 and FBN1 Mutations in Marfan Syndrome and Related Disorders. *Circulation*. 2009;120(25):2541-2549. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887042
50. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet*. 2005;37:275. <http://dx.doi.org/10.1038/ng1511>.
51. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm Syndromes Caused by Mutations in the TGF- $\beta$  Receptor. *N Engl J Med*. 2006;355(8):788-798. doi:10.1056/NEJMoa055695
52. Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, Alaerts M, Van Laer L, Loeys BL. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(6):582-594. doi:10.21037/acs.2017.11.03
53. Malfait F. Vascular aspects of the Ehlers-Danlos Syndromes. *Matrix Biol*. 2018. doi:<https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.04.013>

54. Yap S. Classical homocystinuria: vascular risk and its prevention. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26(2-3):259-265.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12889665>. Accessed September 27, 2018.
55. Reulecke B, Denecke J. Diagnostik und Therapie der Homocystinurie. *Kinder- und Jugendmedizin*. 2009;09(05):289-293. doi:10.1055/s-0038-1628930
56. Schaaf CP, Zschocke J. Basiswissen Humangenetik. 2018.
57. Freed LA, Benjamin EJ, Levy D, et al. Mitral valve prolapse in the general population: The benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2002. doi:10.1016/S0735-1097(02)02161-7
58. Parwani P, Avierinos J-F, Levine RA, Delling FN. Mitral Valve Prolapse: Multimodality Imaging and Genetic Insights. 2017.  
doi:10.1016/j.pcad.2017.10.007
59. Levine RA, Triulzi MO, Harrigan P, Weyman AE. The relationship of mitral annular shape to the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation*. 1987;75(4):756-767. doi:10.1161/01.CIR.75.4.756
60. Levine RA, Handschumacher MD, Sanfilippo AJ, et al. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation*. 1989;80(3):589-598.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2766511>. Accessed October 21, 2018.
61. Jolley MA, Hammer PE, Ghelani SJ, et al. Three-Dimensional Mitral Valve Morphology in Children and Young Adults With Marfan Syndrome. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018.
62. Jimenez JH, Liou SW, Padala M, et al. A saddle-shaped annulus reduces systolic strain on the central region of the mitral valve anterior leaflet. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.08.037
63. Jensen MO, Jensen H, Levine RA, et al. Saddle-shaped mitral valve annuloplasty rings improve leaflet coaptation geometry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011.  
doi:10.1016/j.jtcvs.2011.01.022
64. Delling FN, Vasan RS. Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: New insights into disease progression, genetics, and molecular basis. *Circulation*. 2014. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006702
65. Guy TS, Hill AC. Mitral Valve Prolapse. *Annu Rev Med*. 2012;63(1):277-292.  
doi:10.1146/annurev-med-022811-091602
66. Han Y, Peters DC, Salton CJ, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance

- Characterization of Mitral Valve Prolapse. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(3):294-303. doi:10.1016/j.jcmg.2008.01.013
67. Perazzolo Marra M, Basso C, De Lazzari M, et al. Morphofunctional Abnormalities of Mitral Annulus and Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8):e005030. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005030
  68. Simpson CF, Boucek RJ, Noble NL. Similarity of aortic pathology in Marfan's syndrome, copper deficiency in chicks and B-aminopropionitrile toxicity in Turkeys. *Exp Mol Pathol*. 1980;32(1):81-90. doi:10.1016/0014-4800(80)90045-3
  69. Brophy C, Tilson JE, Tilson MD. Propranolol delays the formation of aneurysms in the male blotchy mouse. *J Surg Res*. 1988;44(6):687-689. doi:10.1016/0022-4804(88)90101-1
  70. Halpern BL CFMJHWMV. A prospectus on the prevention of aortic rupture in the Marfan syndrome with data on survivorship without treatment. - PubMed - NCBI. 1971:129(3)-123-129. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5113220>. Accessed October 19, 2019.
  71. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 1994;330(19):1335-1341. doi:10.1056/NEJM199405123301902
  72. Pepe G, Giusti B, Sticchi E, Abbate R, Gensini GF, Nistri S. Marfan syndrome: Current perspectives. *Appl Clin Genet*. 2016;9:55-65. doi:10.2147/TACG.S96233
  73. G. KM, E. PR. Medical Management of Marfan Syndrome. *Circulation*. 2008;117(21):2802-2813. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.693523
  74. Dietz HC, Loeys B, Carta L, Ramirez F. Recent progress towards a molecular understanding of Marfan syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2005;139C(1):4-9. doi:10.1002/ajmg.c.30068
  75. Lavoie P, Robitaille G, Agharazii M, Ledbetter S, Lebel M, Lariviere R. Neutralization of transforming growth factor-beta attenuates hypertension and prevents renal injury in uremic rats. *J Hypertens*. 2005;23(10):1895-1903.
  76. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, et al. *Angiotensin II Blockade and Aortic-Root Dilation in Marfan's Syndrome*. Vol 358.; 2008. [www.nejm.org](http://www.nejm.org).
  77. Groenink M, Den Hartog AW, Franken R, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: A randomized controlled trial.

- Eur Heart J*. 2013. doi:10.1093/eurheartj/eh334
78. Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of marfan syndrome. *Circulation*. 2008. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.693523
79. Pini R, Roman MJ, KramerFox R, Devereux RB. Mitral valve dimensions and motion in Marfan patients with and without mitral valve prolapse. Comparison to primary mitral valve prolapse and normal subjects. *Circulation*. 1989;80(4):91524. doi:10.1161/01.CIR.80.4.915
80. Lacro R V, Dietz HC, Sleeper LA, et al. Atenolol versus Losartan in Children and Young Adults with Marfan's Syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(22):2061-2071. doi:10.1056/NEJMoa1404731
81. Matt P, Habashi J, Carrel T, Cameron DE, Van Eyk JE, Dietz HC. Recent advances in understanding Marfan syndrome: Should we now treat surgical patients with losartan? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(2):389-394. doi:https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.08.047
82. Ng CM, Judge DP, Dietz HC, et al. TGF-b b-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome TGF- $\beta$ -dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(11). doi:10.1172/JCI22715
83. Pyeritz RE. Etiology and pathogenesis of the Marfan syndrome: current understanding. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017. doi:10.21037/acs.2017.10.04

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung des TGF- $\beta$ Pathways nach Sakai, Keene, Renard, & De Backer, 2016.....	7
Abbildung 2 Aorten- und Mitralklappenannulus nach Jolley et al. 2008.....	13
Abbildung 3 Teufelskreis aus hämodyn. Stress und veränderter Histologie (Keane and Pyeritz, 2008).....	15
Abbildung 4 Wirkung von Angiotensin 2 Rezeptor Typ 1 Antagonisten auf glatte Muskulatur von Blutgefäßen .....	16
Abbildung 5 Schematische Darstellung des selektiven Angiotensin 2 Rezeptor Typ 1 Antagonismus durch Lorsartan.....	17
Abbildung 6 Normalbefund und Steinberg Zeichen/Daumenzeichen.....	20
Abbildung 7 Verschiedene Messpunkte bei der transthorakalen Echokardiografie.....	23
Abbildung 8 Nomogramm nach Roman et al.: Verhältnis von Körperoberfläche zu Aortenwurzeldurchmesser in Zentimeter .....	24
Abbildung 9 M-Mode Messung der Aortenwurzel (AMC Echolab) .....	25
Abbildung 10 MAD-Bestimmung im apikalen Vierkammerblick .....	26

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Merkmalkombinationen eines diagnostisch gesicherten Marfan-Syndroms (Schaaf & Zschocke, 2018) .....	10
Tabelle 2 Revidierte Gent-Nosologie .....	21
Tabelle 3 Demografische Daten und z-scores der Mitralklappenpathologie vor (t0) und nach (t1) Follow up.....	28
Tabelle 4 Primärdaten.....	29
Tabelle 5 z-scores der Kontroll- und ARB-Gruppe vor (t0) und nach Therapiebeginn (t1).....	29



## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Thomas Mir, für die Überlassung dieses Promotionsthemas sowie für die Unterstützung, die Rückmeldung und den Rat während der Erstellung dieser Dissertation. Besonders dankbar bin ich für die vielen Eindrücke und Erkenntnisse, die ich während der Erstellung der Dissertation in der Marfan-Sprechstunde sammeln konnte und die diese Promotion möglich gemacht haben.

Außerdem möchte ich mich besonders bei meinem Betreuer Dr. Jakob Olfe bedanken, der mich ungemein bei der Auswertung der echokardiografischen Daten und beim Verfassen der Dissertation unterstützt hat und mir bei Fragen jeglicher Art stets prompt und beratend zur Seite stand.

Ferner bedanke ich mich bei Dr. Enver Tahir, der mich sehr bei der Datenauswertung von MRT-Sequenzen von Patienten aus unserer Marfan-Sprechstunde unterstützt hat. Mein Dank gilt außerdem den Dr. Veronika Stark und Dr. Friederike Seggewies für die tatkräftige Unterstützung bei den Untersuchungen der Marfan-Sprechstunde. Ebenso bedanken möchte ich mich bei Claudia Schlesner, die mich in großem Ausmaß bei der Datenanalyse unterstützt hat.

Des Weiteren gilt mein Dank all jenen, die im Rahmen der Marfan-Sprechstunde mitgewirkt haben. Hierbei danke ich den hilfsbereiten und unterstützenden Schwestern in der kinder-kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Hamburg. Ich danke Herrn Prof. Dr. Kozlik-Feldmann dafür, dass ich die Möglichkeit hatte, in der Kinderkardiologie des Universitären Herzzentrums zu promovieren.

Zuletzt bedanke ich mich bei den Personen, die mich tagtäglich unterstützen und begleiten. Ohne sie wäre das Verfassen einer solchen Dissertation nicht möglich gewesen. Ich danke insbesondere meinen Eltern und meiner restlichen Familie für ihre Geduld, ihr Interesse, ihre Ausdauer und ihr Verständnis während des Schreibens dieser Arbeit.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....