

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg

Klinik für Kinderkardiologie

Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Rainer Kozlik-Feldmann

Promotion unter Prof. Dr.med. Thomas S. Mir

Untersuchungen zur medikamentösen Prophylaxe einer Aortendilatation bei Kindern mit Marfan-Syndrom unter Berücksichtigung der individuellen Dosierung

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Universität Hamburg

Vorgelegt von Katrin Rosa Doering
aus Hamburg

Hamburg, 2020

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
25.05.2021

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: **PD Dr. Philipp Deindl**

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: **Prof. Dr. Thomas Mir**

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
1. Fragestellung und Zielsetzung	7
2. Das Marfan-Syndrom	8
2.1. Genetik	8
2.2. Pathogenese	9
2.3. Klinik und therapeutische Konsequenzen	12
2.3.1. Herz-Kreislauf-System	12
2.3.2. Skelettsystem	19
2.3.3. Okularsystem	20
2.3.4. Dura mater	21
2.3.5. Pulmonales System	21
2.3.6. Haut/ Integument	22
2.4. Diagnosestellung	22
2.5. Differenzialdiagnostische Krankheitsbilder	26
2.6. Medikamentöse Therapie bei Marfan-Syndrom	29
2.6.1. Betablocker	29
2.6.2. Angiotensin Rezeptor Blocker	30
2.6.3. Weitere medikamentöse Ansatzpunkte	33
3. Patienten und Methoden	35
3.1. Ablauf der Marfan-Sprechstunde	35
3.2. Patientenkollektiv	38
3.3. Studiendesign	39
3.4. Ethische Aspekte	40
3.5. Auswertung und statistische Analyse	40
4. Ergebnisse	41
5. Diskussion	49
6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	56

Abkürzungsverzeichnis	58
Literaturverzeichnis	60
Danksagung	74
Lebenslauf	75
Eidesstattliche Versicherung	76

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1:	Schematische Darstellung eines Fibrillin-1 Moleküls (21)	S. 8
Abbildung 2:	Schematische Darstellung der extrazellulären Matrix bei Gesunden und Patienten mit MFS (21)	S. 10
Abbildung 3:	Einteilung der Aortendissektion nach DeBakey und Stanford (48)	S. 13
Abbildung 4:	Klappenerhaltendes OP Verfahren nach David (64)	S. 17
Abbildung 5:	Klappenerhaltendes OP Verfahren nach Yacoub (65)	S. 17
Abbildung 6:	Positives Daumenzeichen bei Patienten mit MFS (71)	S. 18
Abbildung 7:	Positives Handgelenkszeichen bei Patienten mit MFS (72)	S. 18
Abbildung 8:	Darstellung der Messpunkte im Verlauf der Aorta (131)	S. 35
Abbildung 9:	Normogramm zur Beurteilung des Sinus Valsalvae (SV) (132)	S. 36
Abbildung 10:	Z-Score zu Beginn und zum Ende der Therapie mit Betablockern	S. 45
Abbildung 11:	Z-Score zu Beginn und zum Ende der Therapie mit Angiotensin 1 Rezeptorblocker	S. 45
Abbildung 12:	Z-Score zu Beginn und zum Ende der Therapie mit Angiotensin 1 Rezeptorblocker in einer Dosierung von 0,5-1mg/kg KG	S. 46
Abbildung 13:	Z-Score zu Beginn und zum Ende der Therapie mit Angiotensin 1 Rezeptorblocker in einer Dosierung von 1-1,5mg/kg KG.	S. 46
Abbildung 14:	Z-Score zu Beginn und zum Ende der Therapie mit Angiotensin 1 Rezeptorblocker in einer Dosierung von >1,5 mg/kg KG	S. 47
Abbildung 15:	Entwicklung der Z-Scores unter AT1B Therapie in verschiedenen Dosierungen	S. 48
Tabelle 1:	Diagnosekriterien der Ghent Nosologie von 1996	S. 22

Tabelle 2:	Systemische Manifestation der Revidierten Ghent Nosologie 2010	S. 24
Tabelle 3:	Prävalenz der Symptome des Marfan-Syndroms	S. 40
Tabelle 4:	Medikamentöse Therapie bei Patienten mit MFS	S. 42
Tabelle 5:	Geschlechtsverteilung und Diagnosestellung des Marfan-Syndroms	S. 43
Tabelle 6:	Der Therapieerfolg von AT1B im Vergleich zu einer Therapie mit BB	S. 44

1. Fragestellung und Zielsetzung

Das Marfan-Syndrom (MFS) ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung des Bindegewebes, die typischerweise durch eine Mutation des Fibrilin-1 Gens (FBN1) entsteht (1). Es kommt folglich zu unterschiedlichen Organmanifestationen. Hierbei sind unter anderem das kardiovaskuläre System, Skelettsystem, Augen, Lunge und der Dura mater betroffen.

Eine Aortendilatation bzw.-dissektion sind Haupttodesursache des MFS. Unbehandelt liegt die Lebenserwartung bei 32 Jahren. Unter adäquater Therapie ist diese heutzutage annähernd normal (1, 2). Eine optimale medikamentöse Therapie ist daher unverzichtbar. Eine wichtige Rolle in der medikamentösen Therapie spielen Betablocker (BB) und Angiotensin 1 Rezeptorblocker (AT1B) (3).

Der Nutzen von BB wurde in verschiedenen Studien untersucht und ist seit ca. 50 Jahren der Goldstandard in der medikamentösen Therapie des MFS. Im Jahr 2006 zeigten AT1B, als TGF- β Antagonist, erstmals im Mausmodell eine dem BB überlegene Wirkung. Die folgenden klinischen Studien am Menschen konnten einen gleichwertigen Effekt der AT1B im Vergleich zu BB nachweisen, eine Überlegenheit wurde jedoch bisher nicht bestätigt (4). Verschiedene Optimierungsstrategien wie Zeitpunkt des Therapiebeginns und auch die Dosierung der Medikation sind denkbar (5).

Dosierungen von AT1B in pädiatrischen Patienten variieren stark. Welchen Einfluss dies auf den Behandlungserfolg hat ist bisher nicht untersucht. Ziel dieser Studie ist es, einen möglichen Behandlungsvorteil einer hoch dosierten AT1B Therapie gegenüber niedrig dosierten Therapien zu eruieren.

In dieser Studie wurden die Daten von 83 pädiatrischen Patienten, die im Rahmen der Marfan Sprechstunde der Kinderkardiologie des universitären Herz- und Gefäßzentrums am Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf (UKE) untersucht wurden, pro- und retrospektiv ausgewertet. Eingeschlossen wurden ausschließlich Kinder mit klinisch oder genetisch gesichertem MFS und medikamentöser Therapie mit AT1B oder BB. Der Erfolg der Therapie wurde anhand des Verlaufs des Diameters des Sinus Valsavae (SV) überprüft.

2. Das Marfan-Syndrom

Das MFS ist eine autosomal-dominant vererbte Bindegewebserkrankung (6). Die Prävalenz beträgt 2-3:10000 (1). Durch eine Mutation im FBN1 Gen kommt es zu einer Veränderung des Bindegewebes und damit zu einem vielseitigen klinischen Bild. Verschiedene Organsysteme wie Augen-, Skelett-, und vor allem das kardiovaskuläre System sind betroffen, wobei letzteres der wichtigste Faktor für eine verkürzte Lebenserwartung und Ansatzpunkt für eine medikamentöse und chirurgische Therapie ist (1, 7).

2.1. Genetik

Das MFS wird autosomal-dominant vererbt. Bisher wurden über 2000 Mutationen beschrieben. In wenigen Fällen konnte auch ein autosomal-rezessiver Erbgang nachgewiesen werden (8). Eine geschlechtliche Häufung sowie eine ethnische oder geographische Präferenz sind nicht bekannt (9). Das MFS zeigt eine hohe Variabilität des inter- und intrafamiliären Phänotyps (8). Das MFS entsteht in 25 % der Fälle durch Neumutationen, die restlichen 75 % werden durch einen Elternteil weitergegeben (10). Eine Steigerung des Mutationsrisikos durch erhöhtes paternales Alter wird angenommen (11). Bei der klassischen Form des Marfan-Syndroms Typ 1 (MFS1) kommt es zu einer Mutation im FBN1 Gen auf Chromosom 15q21.1 (12).

Das FBN1-Gen besteht aus 66 Exons und 2871 Aminosäuren (8, 12). Am häufigsten kommt es zu Missense-Mutationen. Des Weiteren werden frameshift, splice und nonsense-Mutationen nachgewiesen, in sehr seltenen Fällen auch eine komplette Deletion (13). Bei Mutationen im Exon 24-32 wurde vermehrt ein deutlich ausgeprägter kardiovaskulärer Phänotyp beschrieben. Auch die neonatale Form ist in diesem Bereich lokalisiert. Neben dem Genlokus scheint aber auch die Mutationsform eine Rolle zu spielen (7, 14). Das Marfan-Syndrom Typ 2 (MFS2) wird mit einer Mutation im Gen für den Transforming Growth Faktor β Rezeptor Typ 2 (TGFB2) und in seltenen Fällen auf dem Gen für den Transforming Growth Faktor β Rezeptor Typ 1 (TGFB1) assoziiert (12, 15). TGFB2 und TGFB1 sind an verschiedenen Signalwegen wie Apoptose und Wachstumsinhibition in der Zelle beteiligt (16).

2.2. Pathogenese

Das bei Patienten mit MFS betroffene FBN1 Gen kodiert für Fibrillin 1 (17). Fibrillin 1 ist ein Glykoprotein, welches von Fibroblasten synthetisiert wird. Zuerst entsteht Profibrillin, ein ~ 350kD Proprotein. Es wird zu einem 20kD großen Molekül proteolytisch gespalten bevor es in den Extrazellularraum sezerniert wird (18).

Insgesamt sind drei Typen des Fibrillin bekannt – Fibrillin-1, Fibrillin-2 und Fibrillin-3, welche untereinander hohe strukturelle Ähnlichkeit aufweisen. Fibrillin-2 und -3 kommen jedoch hauptsächlich im embryonalen Bindegewebe vor. Fibrillin-1 (FBN1) ist in allen Entwicklungsstufen ausgebildet (19). Sie unterscheiden sich in der Zusammensetzung ihrer Aminosäuren-Sequenzen (20).

FBN1 besteht aus mehreren 6-Cystein Epidermal Growth Factor (EGF)-like und calciumbindenden Epidermal-Growth-Faktor (cbEGF) Domänen sowie spezifische 8-Cystein Motiven (TB/8-Cys). Diese sind spezifisch für Fibrillin und latent Transforming Growth Faktor β (TGF- β) binding proteins. Die Cystein-Anteile des Moleküls machen es möglich Disulfid-Brücken auszubilden und geben dem Fibrillin so seine Struktur. Die calciumbindenden Anteile verleihen dem Fibrillin weitere Stabilität, wodurch das Molekül polymerisieren kann und vor Abbau geschützt wird (21).

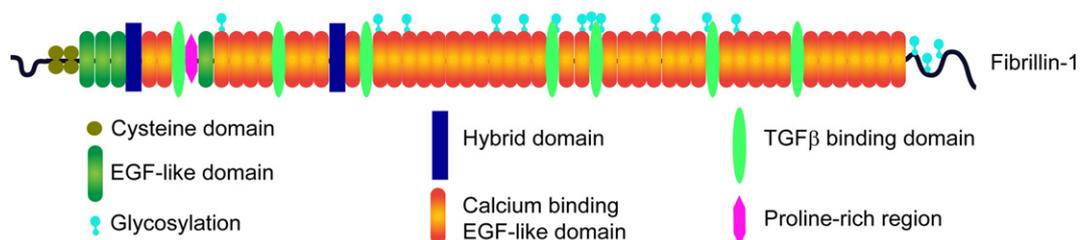


Abb. 1: Schematische Darstellung eines Fibrillin-1 Moleküls (22).

Fibrillin kommt als wichtiger Bestandteil der Mikrofibrillen im Bindegewebe vor (23, 24). Fibrillinreiche Mikrofibrillen haben einen Durchmesser von 10-12nm (20). In einem Abstand von 50 – 55 nm kommt es zu perlenartigen

Verdickungen (25). Die „Perlen“ bestehen aus Fibrillin, Microfibril-associated glycoproteins (MAGPs), sie sind über Disulfid-Brücken verbunden (26).

Mikrofibrillen spielen eine wesentliche Rolle bei der Regulation der elastischen Eigenschaften des Bindegewebes. Sie finden sich in elastischen Geweben wie der Aorta, Lunge, Haut und elastischem Knorpel. Sie sind auch in elastinfreiem Gewebe wie den Zonularfasern enthalten (23). Zu den Aufgaben der Mikrofibrillen gehören gewebespezifische architektonische Funktionen, wobei sie unter anderem als Gerüst für das Elastin dienen können (27).

Des Weiteren spielt Fibrillin eine Rolle bei der Regulierung von TGF β (28). TGF β wird in Form eines Large Latent Complex (LLC) in den Extrazellularraum gegeben. Die im Fibrillin vorkommenden latent Transforming Growth β Faktor binding Proteine (LTBPs) binden diese Komplexe (29, 30). In gebundener Form verbleibt TGF β inaktiviert. Durch das strukturell veränderte FBN1 können die LTBPs TGF β erschwert binden, wodurch vermehrt aktives TGF β im Extrazellularraum vorkommt (30, 31). TGF β stimuliert Entzündungen und Fibrosierung durch die Aktivierung der Matrix Metalloproteinasen (MMP)2 und 9 (32). Aktiviert bindet TGF β an die TGF β Rezeptoren I oder II der Zelloberfläche, es kommt zu einer Phosphorylierung der receptor-activated SMAD Proteins (R-SMAD), welche an SMAD4 binden und in den Nucleus einwandern und gemeinsam mit weiteren Transkriptionsfaktoren eine Gentranskription induzieren (33, 34).

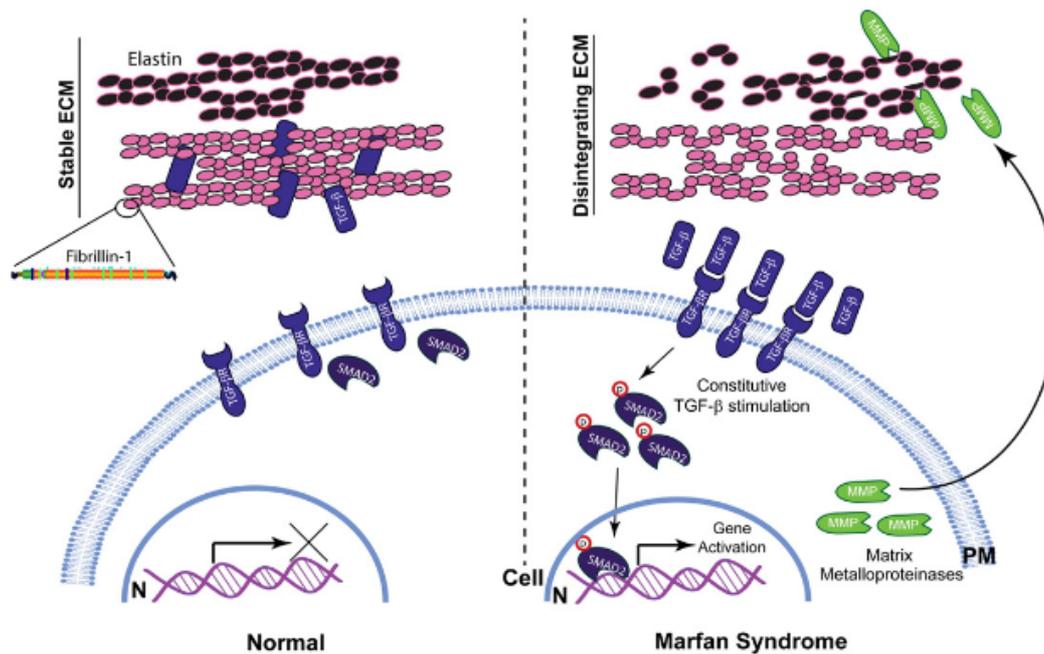


Abb. 2: Schematische Darstellung der extrazellulären Matrix bei Gesunden und im Vergleich Patienten mit MFS. Durch das fehlerhaften Fibrillin bei Patienten mit MFS wird TGFβ nicht reguliert, wodurch es zu einer Überaktivierung von Genen kommt (22).

Durch TGFβ induziert steigern Fibroblasten und glatte Muskelzellen der Gefäßwände so die Synthese von Bestandteilen der extrazellulären Matrix und Kollagen (17). Dadurch reguliert TGFβ die Proliferation und Differenzierung der Zellen, sowie die Kollagenproduktion, und spielt eine wichtige Rolle im kardialen Remodelling (30, 35, 36).

Im Elektronenmikroskop konnten Veränderung der Gefäßwände bei Patienten mit MFS nachgewiesen werden. Auffällig waren eine verdickte Basalmembran, verkleinerte glatte Muskelzellen, Veränderungen in der Kollagenstruktur und fortschreitende Fragmentierung der Extrazellulärenmatrix (32). Bei Mäusen war vor einer Dissektion ein erhöhter TGFβ Spiegel im Serum detektiert. Auch in einer Studie von Franken et al. konnte eine positive Korrelation zwischen erhöhten TGFβ Werten und Aortendilatationen festgestellt werden und zeigten sich als möglicher prädiktiver Wert (37).

2.3. Klinik und therapeutische Konsequenzen

2.3.1. Kardiovaskuläre System

Das kardiovaskuläre System ist bei mehr als 80 % der Marfan Patienten betroffen (21). Schon bei fast 60 % der Kinder mit MFS besteht eine Aortendilatation (38). Die Prävalenz nimmt mit steigendem Alter zu. So wurde bei Patienten über 60 Jahren eine Dilatation bei über 90 % beschrieben (39). Bleibt diese unbemerkt und unbehandelt, führt sie bei der Hälfte der Marfan Patienten zu einer tödlichen Aortenruptur oder -dissektion bis zum 40. Lebensjahr (40). Weitere Manifestationen sind ein Prolaps oder eine Insuffizienz der Mitral- oder Trikuspidalklappe (41). Da die kardialen Manifestationen ein wesentlicher Faktor in der Morbidität und Mortalität sind, liegt hier der größte Fokus in der Therapie (42).

Im Folgenden werde ich die einzelnen kardiovaskulären Manifestationen des MFS erläutern.

Aortendilatation

Prädilektionsstelle auftretender Aortenpathologien ist der Sinus valsalvae (SV). Eine Dilatation an dieser Stelle kann eine Aortendissektion bzw. -ruptur oder eine Dysfunktion der Aortenklappe verursachen (43). Auch im weiteren Verlauf der Aorta treten Dilatation bzw. Dissektion im Vergleich zum gesunden Normalkollektiv gehäuft auf.

Die Aorta und der Aortenbogen werden im Kindesalter anhand von Z-Scores hinsichtlich ihres Diameters und gegebenenfalls vorliegenden Erweiterungen bewertet. Im Wachstum ist eine Zunahme des aortalen Durchmessers von 1-2mm/Jahr normal (44). Die Aortenwand besteht aus der Intima, Media, und Adventitia. Die Media besteht aus Muskelzellen und elastischem Bindegewebe und gibt der Aorta somit die Möglichkeit, sich in der Systole zu erweitern und zu kontrahieren. Die Adventitia verleiht zusätzliche Stabilität (44). Durch fehlerhaftes Anlagern von Mikrofibrillen in der Media ist diese weniger resistent für hämodynamischen Stress, und es kann zum Aneurysma kommen, welches

wiederum zu einer Überdehnung oder Einriss der Media mit konsekutiver Aortendissektion führen kann (44).

Die Prävalenz einer Aortendilatation steigt mit dem Alter. Ein Auftreten ist jedoch in jedem Alter möglich, vereinzelt wurden interuterine Aortendilatationen beschrieben (45). Ebenso konnte Detaint et al. ein erhöhtes Risiko für Männer mit MFS in einer Studie nachweisen, der Durchmesser der Aortenwurzel bei männlichen Studienteilnehmern war durchschnittlich 5 mm größer (39).

Eine regelmäßige Überwachung der Aortenparameter ist unverzichtbar. Bei stabilem Aortendurchmesser ist eine jährliche kardiologische Kontrolle im Erwachsenenalter ausreichend, bei Krankheitsprogress kann eine intensivere Betreuung notwendig werden (46).

Aortendissektion

Eine Aortendissektion tritt vor allem als Komplikation der Aortendilatation auf, wobei Durchmesser von 50 bis 60 mm mit einem erhöhten Risiko einhergehen. Als weitere Prädiktoren werden eine positive Familienanamnese bezüglich Aortendissektionen oder plötzlichen Herztodes oder eine Zunahme des Aortendurchmessers von >5 % pro Jahr angesehen (47). Bei der Dissektion kommt es durch einen Einriss der Intima zu einer Aufspaltung der Media und dadurch zu der Formung eines zweiten Lumens. Die Einteilung der Aortendissektion erfolgt nach DeBakey oder Stanford. Die DeBakey Klassifikation unterscheidet Typ I mit Einriss der Aorta ascendens und Dissektion über den Bogen und variable Anteile der Aorta descendens, Typ II, welcher sich ausschließlich auf die Aorta ascendens begrenzt und Typ III, welcher die Aorta descendens betrifft. Die Stanford Klassifikation unterscheidet Typ A mit einem Beginn der Dissektion in der Aorta ascendens und Stanford B mit Beginn in der Aorta descendens (48).

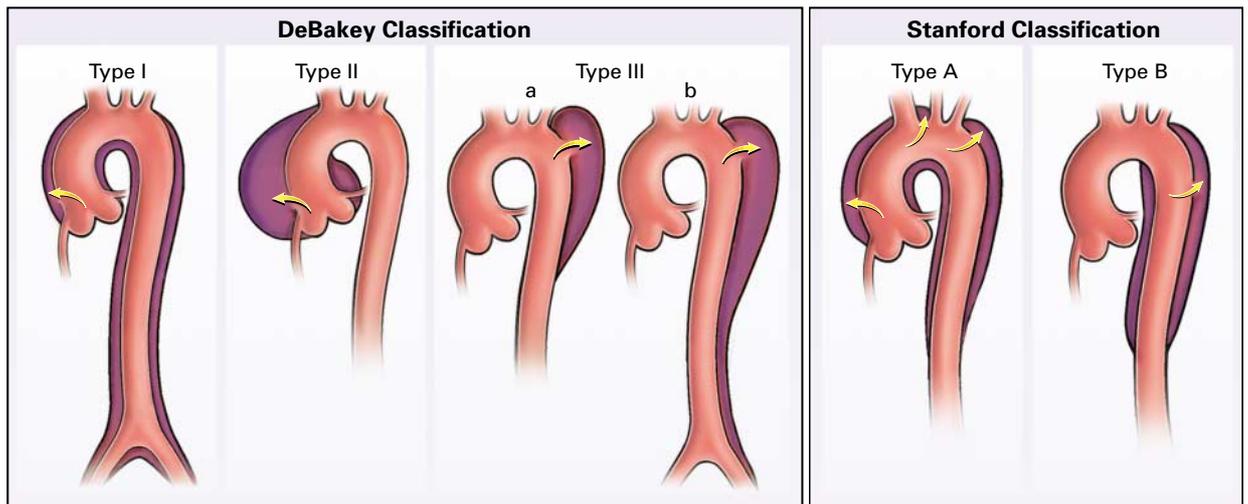


Abb. 3: Einteilung der Aortendissektion nach DeBakey und Stanford (48).

Durch die Dilatation im Bereich der Aortenwurzel treten bei Marfan Patienten deutlich vermehrt Dissektionen im Bereich der Aorta ascendens auf. Die abdominale Aorta kann ebenfalls betroffen sein. Dabei gilt besonders ein chirurgischer Ersatz im Bereich der Aorta ascendens als Risikofaktor für ein abdominales Aneurysma (42).

Klinisch präsentiert sich eine Aortendissektion häufig mit retrosternalen oder dorsalen stechenden Schmerzen. Bei einer Dissektion vom Stanford Typ A treten Pulsdefizite, neurologische Ausfälle und Synkopen auf. Bei einer Dissektion vom Typ B besteht klinisch eine Hypotension und abdominelle Schmerzen. Verschiedene Formen der Bildgebung, wie transthorakale Echokardiographie, Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT) sowie Echokardiogramme (EKGs) sichern die Diagnose (49).

Mitralklappe

Bei Patienten mit MFS manifestiert sich in 66 % ein Mitralklappenprolaps mit gehäuft auftretender konsekutiver Mitralklappeninsuffizienz (50). Der Mitralklappenprolaps (MVP) wird definiert durch das Durchschlagen eines oder beider Segel von >2 mm über den Klappenring. Weiter wird die klassische Form, bei der es zu einer Verdickung der Segel auf >5 mm kommt, von der nicht klassischen Form mit einer Segeldicke von <5 mm unterschieden. Die

klassische Form wird weiter in symmetrische und asymmetrische Verdickungen unterteilt. Die Einteilung spielt eine Rolle bei der Prognose, wobei die asymmetrische Verdickung mit mehr Komplikationen einhergeht. Des Weiteren stellt ein MVP ein erhöhtes Risiko für eine Mitralklappeninsuffizienz (mitral valve regurgitation, MVR), spontane Ruptur der Chordae tendinae, bakterielle Endokarditis und einen plötzlichen Herztod dar (51).

Ein MVP manifestiert sich bei über der Hälfte der Patienten mit MFS (50) und führt in der Regel deutlich früher zu einer Intervention als bei Patienten mit einem idiopathischen MVP (52). Klinisch kann ein MVP durch thorakale Schmerzen, Palpationen, Synkopen oder Hypotonie auffällig werden (53).

Die Überwachung der Mitralklappe erfolgt echokardiographisch (50).

Weitere Veränderungen am Herzen

Neben Aorten- und Mitralklappenpathologien werden weitere kardiovaskuläre Auffälligkeiten beschrieben. Patienten entwickeln gehäuft einen Trikuspidalklappenprolaps (TVP) oder einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (tricuspid valve regurgitation, TVR) sowie eine Aortenklappeninsuffizienz (aortic valve regurgitation, AVR). Eine bikuspidale Aortenklappe liegt vermehrt vor (54). Ein weiteres Symptom ist die Dilatation der Pulmonalarterie, eine Dissektion oder Ruptur der Pulmonalarterie ist allerdings selten (54). Ebenso treten vermehrt Kalzifikationen der Klappen auf (55).

Zudem bestehen EKG-Auffälligkeiten in bis zu 50 % der Kinder mit MFS (56). Zu diesen Veränderungen gehören verlängerte atrioventrikuläre Übergangszeiten, ein verlängertes QT-Intervall oder supra- und ventrikuläre Extrasystolen (57). Es treten auch schwerwiegendere Arrhythmien auf, welche die Mortalität schon im Kindesalter beeinflussen (56).

Auch die Kontraktilität des Myokards ist eingeschränkt. In Studien konnte eine systolische und diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels nachgewiesen werden (58).

Prävention und Therapie bei kardiovaskulären Manifestationen

Die Betreuung der Patienten mit MFS basiert auf einer engmaschigen klinischen Kontrolle mit regelmäßigen Echokardiographien und individueller Therapie je nach klinischer Manifestation.

Zur optimalen Behandlung stehen verschiedene medikamentöse und operative Therapieansätze zur Verfügung.

Konservative Therapie

Zu den konservativen Therapieansätzen gehört eine Änderung der Lebensgewohnheit. Dabei werden Sportarten wie Schwimmen, Joggen und Fahrradfahren empfohlen, zusätzlich sollte eine Stressreduktion nach Möglichkeit angestrebt werden. Kontaktsportarten, hohe isometrische Belastung und Sportarten mit einer Gefahr für ein Akzelerations- und Dezelerationstrauma sollten vermieden werden (2).

Im Fall eines vorliegenden Hypertonus, der die Progression von kardiovaskulären Manifestationen fördert, soll eine medikamentöse Therapie frühzeitig begonnen werden (59). Auf die Einzelheiten der medikamentösen Therapie wird im Verlauf eingegangen (Kapitel 2.6), da die medikamentöse Therapie ein primärer Bestandteil dieser Arbeit ist.

Invasive Therapie

Bei ausgeprägten oder schnell wachsenden Aortenaneurysmen sollte eine prophylaktische operative Therapie erfolgen. Bei Erwachsenen erfolgt eine operative Versorgung bei einem Aortendiameter von > 55 mm. Bei weiteren vorliegenden Risikofaktoren, wie einem Wachstum der Aortenwurzel >1 cm im Jahr, Beteiligung der Aorta ascendens oder mittel- bzw. hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz, stattgehabter Aortenoperation sowie positiver Familienanamnese bezüglich einer Aortendissektion/-ruptur besteht eine Operationsindikation bei einem Diameter von > 50 mm (60). Zudem sollte bei geplanter Schwangerschaft oder anderen großen Gefäßoperationen ein frühzeitige OP ab einem Diameter von 50 mm durchgeführt werden. Bei

Kindern ist eine Operationsindikation schwieriger zu stellen. Eine Empfehlung besteht ebenfalls bei einem Diameter von > 50 mm oder einem Wachstum von > 5 mm pro Jahr, aber auch die familiäre Anamnese bezüglich Dissektionen spielt eine Rolle. Eine Operation sollte, wenn möglich, erst ab dem Erreichen der Adoleszenz durchgeführt werden.

Es stehen verschiedene Operationsverfahren zur Verfügung.

Auch nach dem Ersatz der Aorta asc. kann es zu Dilatation des Aortenbogens oder der Aorta desc. kommen. In diesem Falle wird eine prophylaktische operative Intervention im Erwachsenenalter ab einem Aortendiameter $> 5,5$ - 6 cm oder einer Größenzunahme von $> 0,5$ cm pro Jahr empfohlen (61).

OP Verfahren nach Bentall (composite graft)

In dem OP Verfahren, welches erstmalig von Bentall und de Bono in 1968 beschrieben wurde, wird die Aorta asc. gemeinsam mit der Aortenklappe ersetzt. Zunächst wird die Aortenklappe exzidiert und die neue Klappe mit dem Aortenannulus vernäht. Die Koronarostien werden Mittels „Inclusions“-Technik in situ mit der Prothese anastomosiert oder im „Button“-Verfahren in die Prothese eingenäht. Anschließend wird die Prothese auf die benötigte Länge gekürzt und mit der Aorta in einer End-zu-End Anastomose vernäht (62).

Der Nachteil der mechanische Klappenprothese besteht in der lebenslang notwendigen Antikoagulation sowie dem erhöhten Risiko einer Endokarditis oder thromboembolischer Ereignisse (63).

Klappenerhaltende OP Verfahren

Bei Patienten mit MFS ist auch ein Aortenaneurysmen oder eine Dissektion möglich, ohne dass es zu einer anatomischen Beeinträchtigung der Aortenklappe kommt. In diesem Fall ist eine klappenerhaltende Operation nach David oder nach Yacoub möglich (64, 65). Das Operationsverfahren nach David wird derzeit bevorzugt.

David und Feindel beschrieben 1992 ein Operationsverfahren, in dem der betroffene Aortenabschnitt einige Millimeter über dem Klappenring exzidiert wird und durch eine Dacron Graft Prothese ersetzt wird, welche in den Klappenring eingenäht wird. Die Koronarien, welche zuvor in Button Technik aus der Aorta explantiert wurden, werden anschließend in die Prothese

eingenäht. Im Anschluss wird die Prothese mit der distalen Aorta anastomosiert (64).

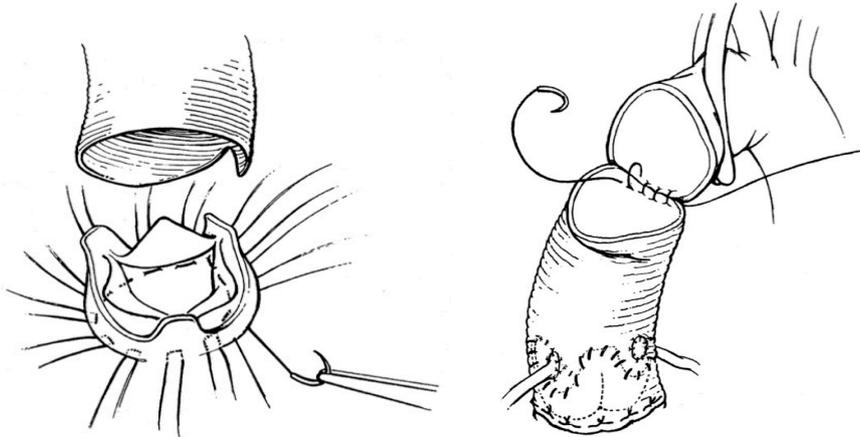


Abb. 4 Klappenerhaltendes OP Verfahren nach David (64).

Im Operationsverfahren nach Yacoub, beschrieben 1998, wird die Dacron graft Prothese dreizungig zugeschnitten und mit dem Klappenring vernäht. Durch dieses Verfahren kann die anatomische Form des Sinus Valsalvae nachgebildet werden (Remodelling), um das Risiko für hämodynamische Komplikationen zu senken. In den weiteren Schritten werden auch in diesem Verfahren die Koronarien mit der Prothese vernäht und eine End-zu-End Anastomose zwischen der Prothese und der distalen Aorta gebildet (65). Durch den Erhalt der nativen Aortenklappe kann auf eine lebenslange Antikoagulation verzichtet werden und auch das Endokarditisrisiko und das Risiko für thromboembolischen Ereignissen gesenkt werden (66).



Abb. 5: Klappenerhaltendes OP Verfahren nach Yacoub (65).

2.3.2. Skelettsystem

Skelettale Manifestationen finden sich häufig bei Patienten mit MFS. Durch die hohe Prävalenz bei Patienten mit anderen Bindegewebserkrankungen sowie in der gesunden Bevölkerung sind diese jedoch nicht sehr spezifisch (42). Häufig fallen Marfan Patienten durch ihre Größe auf, die im Erwachsenenalter bei durchschnittlich $191,3 \pm 9,0$ bei Männern und $175,4 \pm 8,2$ bei Frauen liegt (67). Durch ein erhöhtes Längenwachstum der Knochen kommt es zu einer vergrößerten Armspanne ($>1,05$) oder einer Arachnodaktylie. Das vermehrte Rippenwachstum verursacht eine Verlagerung des Sternums nach dorsal (Pectus excavatum) oder ventral (Pectus carinatum) (55). Ebenso weisen mehr als 50 % der Patienten eine Skoliose auf. Die Skoliose betrifft hauptsächlich den thorakolumbalen und thorakalen Bereich (68). Die unterschiedlichen Deformitäten im thorakalen Bereich können zu einer reduzierten Lungenfunktion führen (69).

Häufig zeigt sich eine Überbeweglichkeit der Gelenke, welche sich in Form eines Pes planovalgus manifestieren kann (70).

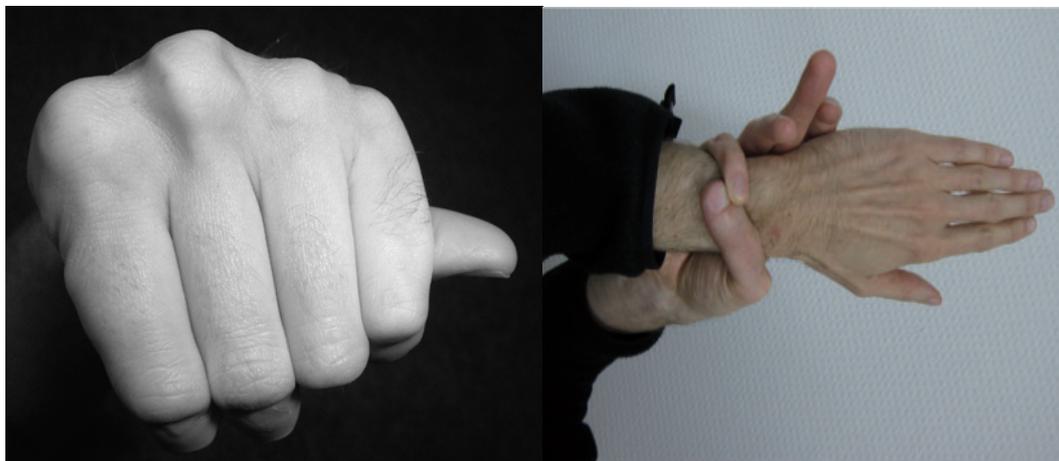


Abb. 6 und 7: positives Daumen- und Handgelenkszeichen bei Patienten mit MFS (71, 72).

Ein positives Handgelenks- und/oder Daumenzeichen kann einen weiteren Hinweis auf ein MFS geben (73). Im Ellenbogengelenk ist ein Streckdefizit möglich, welche ab einem Bewegungsausmaß von ≤ 170 diagnostische Beachtung findet (74).

Des Weiteren können Patienten kraniofaziale Auffälligkeiten zeigen. Beschrieben werden vor allem ein langes und schmales Gesicht (Dolichocephalie), hypoplastische Wangenknochen (Malarhypoplasie), eingesunkene Augäpfel (Enophthalmus) und eine laterale Lidachse. Es kommt vermehrt zum Überbiss (Retrognathie) und einem gotischen Gaumen mit einer engen Zahnstellung (21).

2.3.3. Okularsystem

Die wichtigsten okularen Manifestationen des MFS sind die Linsenluxation und die ausgeprägte Myopie.

Eine Linsenluxation tritt bei 37-87 % der Patienten auf (75). Sie ist ein Kardinalsymptom des MFS und kann mit Hilfe der Spaltlampe und vollständig dilatierten Pupillen detektiert werden (74, 75). In den meisten Fällen kommt es zu einer Luxation nach caudal und temporal, aber auch andere Formen sind möglich (74). Zusätzlich traten bei der Mehrzahl der Patienten eine bilaterale Linsenluxation auf (75). Da die Cystein-Bindungen eine wesentliche Rolle im Ziliarkörper spielen, kommt es bei einer Mutation im FBN1 Gen hier zu Störungen. Die Zonulafasern sind fehlerhaft und vermindert, wodurch eine inkomplette oder komplette Luxation der Linse möglich ist (76). Als Komplikation kann es bereits in jungen Jahren ein Glaukom oder ein Katarakt auftreten (21). Eine Myopie von > -3 Dioptrien (Dpt) wird bei einem Drittel der Patienten mit MFS beschrieben. Die Myopie zählt zu den sogenannten Nebenkriterien des MFS, da es kein spezifisches Symptom des MFS ist. Bei Marfan Patienten tritt sie jedoch in der Regel schon im frühen Kindesalter auf und zeichnet sich durch eine rasche Progression aus (76). Studien zeigten, dass die Augen der Marfan Patienten zudem eine erhöhte Bulbuslänge, eine abgeflachte Kornea, eine hypoplastische Iris und ein erhöhtes Risiko für Netzhauablösungen aufweisen. Bei all diesen Symptome besteht eine Korrelation mit einer Linsenluxation (76, 77). Es wird angenommen, dass das fehlerhafte Fibrillin zu dem verlängerten Bulbus und der abgeflachten Kornea führt, welches dann auch einen Einfluss auf die Entstehung der Linsenluxation hat (75).

In vielen Fällen können die visuellen Probleme mit Hilfe von Brillen oder Kontaktlinsen verbessert werden. Bei ausgeprägter Symptomatik kann eine Lentektomie oder Vitrektomie notwendig sein (78). Ein Aufschieben der Operation kann bei Kindern zur Ambylopie führen (75).

2.3.4. Dura mater

Eine weitere Manifestation des erkrankten Bindegewebes der Marfan Patienten ist die Duraektasie (DE). Sie definiert sich als eine Aussackung der äußeren Schicht der Meningen im Spinalkanal (79). Diese entsteht durch eine Pulsation des Liquors bei bestehendem geschwächtem Bindegewebe, wodurch es zur stetigen Erosion der Wirbelkörper kommt. Im Verlauf können Arachnoidalzysten und Menigozelen auftreten (80). Besonders die lumbosacralen Anteile der Wirbelsäule gelten als Prädikationsstelle (81). Eine DE kann durch Rückenschmerzen, Radikulopathien und Kopfschmerzen symptomatisch werden (82), bleibt aber zumeist ohne klinische Relevanz für betroffene Patienten.

Die Darstellung einer DE gelingt am besten mit Hilfe eines MRT oder CT (83). Die Diagnose erfolgt dann anhand von unterschiedlichen Diagnose Schemata. Abhängig von dieser Einteilung wird 32-95 % der Patienten mit MFS bei vorhandener FBN1 Mutation eine DE beschrieben (82). Laut einer Studie von Oosterhof et al. zeigt eine DE im Bereich L3 oder S1 eine Sensitivität von 95 % und eine Spezifität von 98 % (84). In einer Studie von Habermann et al., in welcher jüngere Patienten untersucht wurden, zeigen sich DE nur in den zwei untersten Segmenten. Dies spricht dafür, dass hydrostatischer Druck bei der Entwicklung von DE eine Rolle spielt (85).

2.3.5. Pulmonales System

Ungefähr 16 % der Patienten mit MFS leiden unter pulmonalen Symptomen (86). Die häufigste pulmonale Manifestation ist ein spontaner Pneumothorax. Die Prävalenz liegt bei elf Prozent (87). Betroffen sind vor allem junge Erwachsene mit einem zusätzlich erhöhten Risiko für Männer. Auch konnte eine erhöhte Korrelation von apikale Bullae und Pneumothoraces gezeigt werden. Inwieweit die Bullae auch die Ursache sind, ist nicht bewiesen (88).

Eine Versorgung durch Resektion der Bullae und die Indikation zur Pleurodese sind großzügig zu stellen, da es sonst vermehrt zu Rezidiven kommen kann (89).

Zu den weiteren möglichen Symptomen gehören angeborene Lobäranomalien, Bronchiektasien, die apikale Fibrose und das Emphysem (90). Im Rahmen der auftretenden Thoraxdeformitäten kann es zur restriktiven Ventilationsstörungen kommen.

2.3.6. Haut/ Integument

Die Haut der Patienten mit MFS kann Auffälligkeiten in Form von Striae atropicae zeigen. Im Gegenzug zu den typischen Prädiktionsstellen der gesunden Bevölkerung liegen die Striae atropicae bei ihnen vor allem in Bereichen, die unter vermehrtem Beugestress leiden, wie der Axilla, Armen, Hüften oder dem Rücken (21). Striae atropicae zeigen sich in bis zu zwei Drittel der Patienten (55).

Es kommt ebenso zu einem vermehrten Auftreten von angeborenen und erworbenen inguinalen Hernien mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs (55).

2.4. Diagnosestellung

Obwohl das MFS bereits 1896 erstmalig durch den französischen Kinderarzt Antoine-Bernard Marfan beschrieben wurde (91), ist es bis heute nicht möglich, die Diagnose der Erkrankung durch ein einzig bestehendes Symptom zu stellen. Vielmehr ist die Diagnose des MFS eine Kombination aus verschiedenen klinischen Kriterien und der humangenetischen Untersuchung (21). Im Jahr 1986 wurde erstmalig ein Kriterienkatalog zur Diagnosestellung des MFS entwickelt: Die Berlin Nosologie. Dabei wurden skelettale, okuläre, kardiovaskuläre, pulmonale und dermale Symptome, sowie das Vorkommen einer Mutation zur Diagnose herangezogen (92). Diese wurde über viele Jahre weiterentwickelt und endete 1996 in der Entwicklung der Ghent Nosologie von *De Paepe et al.* (93).

Ghent Nosologie

Das Ziel der Ghent Nosologie ist es, im Vergleich zur Berlin Nosologie, eine genauere Abgrenzung zwischen dem MFS und den MFS ähnlichen Erkrankungen wie dem Ehlers-Danlos Syndrom, aber auch der gesunden Normalbevölkerung zu ermöglichen. Auch der aktuelle Wissensstand hinsichtlich genetischer Veränderungen im FBN1-Gen wurde mit einbezogen. Es wird eine Einteilung in Haupt- und Nebenkriterien vorgenommen. Hauptkriterien bezeichnen dabei Symptome, die eine höhere Spezifität für das MFS haben, da sie seltener in anderen Erkrankungen oder der gesunden Allgemeinbevölkerung vorkommen (93). In der Tabelle 1 sind die einzelnen Kriterien aufgeführt.

Organsystem	Hauptkriterium	Nebenkriterium
Skelett	<i>vier der folgenden Komponenten ergeben ein Hauptkriterium</i> Daumen und Handgelenkszeichen Ellenbogenstreckdefizit <170° Trichterbrust mit Operationsindikation Kielbrust Skoliose >20° oder Wirbelgleiten Armspanne/Körperlänge >1,05 Protusio acetabulae Pes planus	faciale Auffälligkeiten (3/5) Dolichocephalie Malarhypoplasie laterale Lidachse Retrognathie Enophthalmus hoher gotischer Gaumen Gelenküberbeweglichkeit milde Trichterbrust
Auge	Ektopia lentis	flache Kornea Ziliar/Irishypoplasie verlängerte Bulbusachse
Lunge		Spontanpneumothorax Lungenemphysem apical

Haut		Striae atrophicae
Dura	lumbosacrale Duraektasie	
Herz/Kreislauf	Dilatation der Aorta asc. inklusive des Sinus Valsalvae mit oder Aortenklappeninsuffizienz Dissektion der Aorta asc.	Mitralklappenprolaps mit oder ohne Mitralklappeninsuffizienz A. pulmonalis Dilatation vor dem 40. Lebensjahr Dissektion/Dilatation der thorakalen oder abdominellen Aorta vor dem 50. Lebensjahr
Genetik	Positive Familienanamnese 1. Grades FBN1 Mutation Nachweis eines Halpotyps im Bereich des FBN1 Gen	

Tabelle 1: Diagnosekriterien der Ghent Nosologie von 1996 (93).

Für die Diagnosestellung fordert die Ghent Nosologie entweder mindestens ein Hauptkriterium in zwei Organsystemen und ein weiteres beteiligtes Organsystem, oder im Falle einer positiven Familienanamnese oder einer nachgewiesenen Mutation im FBN1 Gen, ein Hauptkriterium in einem Organsystem und die Beteiligung eines weiteren Organsystems (93).

Revidierte Ghent Nosologie

Im Jahr 2010 erfolgte eine erneute Revision der Diagnosekriterien der Ghent Nosologie durch *Loeys et al.* Die Revision erfolgte auf Grund von neuen klinischen Erkenntnissen. Das Ziel war es, die Diagnose zu verbessern. Genetische Analysen fanden eine größere Beachtung. Die Diagnose des MFS wird anhand von Kardinalsymptomen, der Aortenwurzeldilatation, der Linsenluxation und der systemischen Manifestation gestellt. Die letztgenannte systemische Manifestation des MFS wurde hierbei neu definiert, zudem wurden Symptome geringerer Spezifität aus den Diagnosekriterien gestrichen bzw. ihre Gewichtung reduziert. Die systemische Manifestation gibt ab 7/20 Punkten als positiv (Tabelle 2) (74).

Systemische Manifestation	Kriterium	Punkte
Skelettsystem	faciale Auffälligkeiten (3/5)	1
	Dolichocephalie	
	Malarhypoplasie	
	laterale Lidachse	
	Retrognathie	
	Enophthalmus	
	Daumen- und Handgelenkszeichen	3
	Daumen- oder Handgelenkszeichen	1
	Ellenbogenstreckdefizit	1
	Trichterbrust und Thoraxasymmetrie	1
	Kielbrust	2
	Skoliose	1
	Kyphose thorakolumbal	1
	Protusio acetabulae	2
Armspanne/Körperlänge >1,05	1	
Pes planus (isoliert)	1	
Rückfußdeformität	2	
Auge	Myopie >3 Dpt.	1
Lunge	Spontanpneumothorax	2
Haut	Striae atrophicae	1
Dura	Duraektasie lumbosacral	2
Herz	Mitralklappenprolaps	1

Tabelle 2: Systemische Manifestation der Revidierten Ghent Nosologie 2010 (74).

Nach der Revidierten Ghent Nosologie kann die Diagnose in Abhängigkeit der Familienanamnese gestellt werden:

Bei einer positiven Familienanamnese kann die Diagnose des MFS bei einer zusätzlich vorliegenden Linsenluxation oder Aortenwurzeldilatation (Z-Score >2) oder einer systemischen Manifestation gestellt werden (74).

Bei einer negativen Familienanamnese kann die Diagnose gestellt werden, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind: eine Linsenluxation, einer Aortenwurzeldilatation (Z-Score >2), eine systemische Manifestation oder eine FBN1 Mutation.

2.5. Differenzialdiagnostische Krankheitsbilder

Ehlers-Danlos-Syndrom

Das Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS) beschreibt eine Gruppe hereditärer Bindegewebserkrankungen. Dabei werden 13 Subtypen unterschieden, welche sich in ihren klinischen und genetischen Manifestationen unterscheiden (94). In der Differentialdiagnose des MFS ist insbesondere der vaskuläre Subtyp des EDS relevant. Hierbei kommt zu einer gestörten Biosynthese oder einer fehlerhaften Struktur von Kollagen Typ III. Daraus resultiert eine dünne Haut mit durchscheinender Venenzeichnung, eine Gelenküberbeweglichkeit der kleinen Gelenke und eine vermehrte Blutungsneigung (95). Zu den kardiovaskulären Manifestationen gehört ein MVP, Aortenaneurysmen und Aneurysmen mittlerer Gefäße. Die gefürchtetsten Komplikationen sind Gefäßrupturen oder Rupturen von Hohlorganen (54, 96).

Loeys-Dietz-Syndrom

Das Loeys-Dietz-Syndrom (LDS) wird hervorgerufen durch eine Mutation im TGFBR1 oder dem TGFBR2 Gen (15). Patienten fallen durch eine Symptom-Trias, bestehend aus Gefäßanomalien mit rasch wachsendem Aortenaneurysma, Hypertelorismus und einer gespaltenen Uvula oder einer Gaumenspalte auf. Eine Linsenluxation gehört nicht zu den Symptomen (31). Kardiale Manifestationen wie Dissektionen oder Rupturen treten häufig bereits früh auf auch im Vergleich zu Patienten mit MFS (91). Skeletale Manifestationen beinhalten eine Gelenküberbeweglichkeit, Thoraxdeformitäten und Arachnodaktylie. Kutane Manifestationen zeigen Ähnlichkeiten mit dem EDS. Dazu gehören dünne, durchscheinende Haut und eine Hämatomneigung (97). Trotz phänotypischer Ähnlichkeiten zum MFS werden die Kriterien nicht voll erfüllt (98).

MASS Phänotyp

Der MASS Phänotyp besteht aus MVP, milder Aortendilatation (Z-Score <2) sowie Manifestationen der Haut und des Skelettsystems. Eine Linsenluxation gehört nicht zu den typischen Manifestationen. Das Akronym setzt sich aus *mitral valve, aorta, skeleton und skin* (Mitralklappe, Aorta, Skelett, Haut) zusammen. Trotz Ähnlichkeiten zu dem klinischen Bild eines MFS werden nicht alle Diagnosekriterien der Ghent Nosologie oder revidierten Ghent Nosologie erfüllt (53, 99).

Mitral Valve Prolaps Syndrom

Zu den typischen Symptomen eines Mitral Valve Prolaps Syndrom (MVPS) gehören ein MVP und ein marfanoider Habitus mit Skoliose, Pectus excavatum und Arachnodaktylie. Nach den Diagnosekriterien der revidierten Ghent Nosologie bleibt der Systemische Score jedoch <5. Eine Linsenluxation oder ein Aortenaneurysma mit einem Z-Score >2 kommen nicht vor (53).

Congenital Contractural Arachnodactyly (Beals-Hecht-Syndrom)

Congenital Contractural Arachnodactyly (CCA) ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, in welcher das Fibrillin-2 Gen (FBN2) verändert ist. Patienten mit CCA fallen durch Arachnodaktylie, lange Extremitäten, kongenitale Kontrakturen und eine deformierte Ohrmuschel auf (100). Ophthalmologisch kann es zu blauen Skleren, axialer Myopie, Glaukom und Katarakt kommen. Eine Beteiligung der Aorta und eine Linsenluxation sind selten (101).

Ektopia Lentis Syndrom

Das Ektopia Lentis Syndrom (ELS) ist eine hereditäre Bindegewebserkrankung. Eine autosomal-dominant vererbte Mutation des FBN1 Gen bewirkt eine Instabilität der Zonularfasern mit resultierender Linsenluxation. Auch marfanoider skelettale Veränderungen sind möglich, schwerwiegende kardiale Manifestationen bleiben jedoch aus (102). Die Abgrenzung zu einem klinisch nicht vollständig ausgeprägten MFS kann schwierig sein, weshalb regelmäßige Kontrollen empfohlen sind (74).

Homocystinurie

Homocystinurie entsteht durch einen Defekt der Cystathionin-Synthetase, welcher zu erhöhtem Homocystein im Plasma und Urin führt. Klinisch zeigen sich eine Linsenluxation, Myopie, ein marfanoider Habitus, erhöhtes Vorkommen von thromboembolischen Ereignissen. Patienten weisen eine geistige Retardierung auf. Kardial kommt es zu einem MVP, ein Aortenaneurysma hingegen ist kein typisches Symptom (1, 103).

Familial thoracic aortic aneurysm/ dissections

Familial thoracic aortic aneurysm/ dissections (FTAAD – familiäres thorakales Aortenaneurysma/-Dissektion) ist eine vererbte Form des Aortenaneurysmas. Es kommt bei Patienten bereits in jungen Jahren zu einem Aortenaneurysma mit raschem Progress (104). Patienten mit FTAAD zeigen keine weiteren systemischen Manifestationen des MFS (1).

Familiärer Marfan Habitus

Beim familiären Marfan Habitus kommt es zu einem isolierten marfanoiden Habitus mit Großwuchs, Skoliose, Pes planus und Arachnodaktylie, ohne dass kardiale oder ophthalmologische Symptome auftreten. Patienten weisen ebenfalls eine FBN1 Gen Mutation auf (18).

Stickler Syndrom

Das Stickler Syndrom ist eine hereditäre Erkrankung des Bindegewebes. Zu den Symptomen gehören Innenohrschwerhörigkeit, Myopie, Netzhautablösung, Katarakt und Gelenküberbeweglichkeit (105).

Shprintzen-Goldberg-Syndrom

Shprintzen-Goldberg-Syndrom (SGS) ist eine Erkrankung des Bindegewebes, welche ebenfalls durch eine FBN1 Gen Mutation hervorgerufen wird. Patienten mit SGS präsentieren sich mit Kraniosynostosis, Thoraxdeformität, Skoliose, Arachnodaktylie, Pes planus sowie Gelenküberbeweglichkeit. Eine Aortenwurzeldilatation kommt nur bei wenigen Patienten vor (106).

2.6. Medikamentöse Therapie bei Marfan-Syndrom

Kardiale Risiken bestimmen im Wesentlichen die Mortalität von Patienten mit MFS. Unbehandelt haben Patienten mit MFS eine durchschnittliche Lebenserwartung von 32 Jahren. Durch eine optimale Versorgung kann diese auf über 60 Jahre gesteigert werden (2). Seit fast 50 Jahren sind Beta Blocker (BB) die Standardtherapie des MFS. Hierauf folgten Anfang der 2000er Jahre Angiotensin 1 Rezeptorblocker (AT1B), die inzwischen als alternative oder zusätzliche Medikamentenklasse in der Therapie eingesetzt werden.

Im Folgenden werden insbesondere diese beiden Medikamentenklassen in ihrer Wirkung und im klinischen Einsatz beim MFS im Detail erläutert.

2.6.1. Betablocker

Der erste BB, Propranolol, wurde in den sechziger Jahren von James Black entwickelt. Die Wirkung beruht auf einer kompetitiven Hemmung von Katecholaminen an β -adrenergen Rezeptoren (108). Verschiedene BB unterscheiden sich in einigen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften. Es werden unselektive BB von β_1 -selektiven Rezeptor-Blockern unterschieden.

Neben der Verminderung der Katecholaminreaktion senken BB den peripheren Gefäßwiderstand, den venösen Rückstrom und die Noradrenalinfreisetzung, Renin wird inhibiert (109). Am Herzen wirken sie negativ inotrop und chronotrop (110).

Auf Grund ihres Wirkspektrums finden BB Einsatz in verschiedenen, vor allem kardiovaskulären Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz ,aber auch bei Migräne, einem Phäochromozytom, essentiellen Tremor und portaler Hypertension (109).

Roller der Betablocker in der Therapie von Patienten mit MFS

Propranolol wurde bei Patienten mit MFS erstmals 1971 eingesetzt. Halpern et al. vermuteten die negativ inotrope Wirkung als wichtigsten Faktor für den

positiven Effekt (111). Eine Studie von Shores et al. konnte zeigen, dass Patienten mit MFS von einer Langzeitbehandlung mit BB profitieren. Unter BB Therapie wurde das Größenwachstum von Aortenaneurysmen verlangsamt, Herzinsuffizienz gebessert und kardiale Komplikationen wie Dissektion oder die Notwendigkeit eines operativen Eingriffes reduziert(112). Ladouceur et al. konnte nachweisen, dass auch Kinder von einer Behandlung mit BB profitieren. Es wurde eine Reduktion des Aortenwachstums um 0,2 mm/Jahr erreicht. Als weitere Ursachen für die positive Wirkung konnte man eine Verbesserung der Dehnbarkeit der Aorta sowie die Reduktion des Blutdruckes identifizieren (113). Jedoch zeigten Studien nicht bei allen Patienten mit MFS ein Ansprechen auf die Therapie mit BB (114).

Zusammenfassend reduzieren BB den hämodynamischen Stress und bieten somit einen symptomatischen Ansatz in der Therapie der Erkrankung. Gleichzeitig können sie aber nicht in die Pathogenese des MFS und insbesondere der Aortenwurzeldilatation angreifen (107). Limitierend in der Anwendung der Medikamentenklasse sind zudem die in einer Langzeittherapie mit BB auftretende Vielzahl von unerwünschten Nebenwirkungen, dazu gehören Bradyarrhythmien, erektile Dysfunktion, Stimmungsschwankungen und Bronchospasmen bei Patienten mit Asthma und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (110).

2.6.2. Angiotensin 1 Rezeptorblocker

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) beeinflusst die Regulation von Herz und Niere sowie Blutvolumen und Blutdruck (115).

Angiotensinogen wird in der Leber produziert und sezerniert. Im Blut wird es durch Renin, welches renal ausgeschüttet wird, zu Angiotensin I (Ang I) gespalten. Ang I wiederum wird durch Angiotensin Converting Enzyme (ACE), eine membrangebundene Metalloprotease vor allem der pulmonalen Endothelzellen, in das aktive Angiotensin II (Ang II) überführt (116).

Ang II wirkt auf die glatten Muskelzellen der Gefäße, die Reninausschüttung, die Ionenrückresorption und das zentral gesteuerte Trinkverhalten und nimmt darüber hinaus Einfluss auf den arteriellen Blutdruck (117). Auch bei weiteren

kardiovaskulären Erkrankungen wie Arteriosklerose, koronare Herzerkrankung und Herzinsuffizienz spielt Ang II eine Rolle (118).

Die Wirkung kann hauptsächlich über zwei verschiedene Rezeptoren, Ang II Type 1 (AT1) und Ang II Typ 2 (AT2), vermittelt werden, welche sich durch ihre pharmakologischen und biochemischen Eigenschaften unterscheiden. Der AT1 Rezeptor wird bei Erwachsenen in unterschiedlichen Geweben wie Gefäßen, Herz, Niere, Leber und Fettzellen exprimiert. Ang II bewirkt unter anderem eine Vasokonstriktion, Zellwachstum, oxidativen Stress und Entzündungen, es verursacht kardiale Hypertrophie und fördert die Aldosteronsekretion. Der AT2 Rezeptor findet sich vor allem in der Fetalperiode und bildet sich nach der Geburt in den meisten Geweben zurück. Zu finden ist er dann vornehmlich in der Nebenniere, Niere, Uterus, Ovarien, Herz und Gehirn (118). Der AT1 Rezeptor vermittelt eine Zellproliferation und Vasokonstriktion. Im Gegensatz dazu hemmt der AT2 Rezeptor die Proliferation und vermittelt eine Zelldifferenzierung, Vasodilatation und Diurese (119).

Der AT1 Rezeptor ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor. Neben Ang II reagiert der Rezeptor auf Autoantikörper und mechanischen Stress (120).

AT1B sind seit den 1990er Jahren in der Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen etabliert (121) und können selektiv den AT1 Rezeptoren blockieren (122). Dadurch kann Ang II nicht weiter an den AT1 Rezeptoren binden, der Signalweg ist somit blockiert, wodurch es nun zu einer vermehrten Bindung von Ang II an den AT2 Rezeptoren. Es wird davon ausgegangen, dass dieser Signalweg die kardioprotektive Wirkung erhöht und die Wirkung auf den Blutdruck unterstützt (118).

Rolle der Angiotensin 1 Rezeptorblocker in der Therapie von Patienten mit MFS

AT1B werden in der Therapie der arteriellen Hypertonie eingesetzt. Weiter wirken sie als Antagonisten für TGF β . Es wird angenommen, dass TGF β ein wichtiger Regulator in der Entwicklung von Aortenaneurysmen bei Patienten mit MFS ist.

In einer Studie von Habashi et al. konnte nachgewiesen werden, dass eine Erhöhung des TGF β -Spiegels bei der Pathogenese eines Aortenaneurysmas bei Mäusen eine wichtige Rolle spielt. Durch die Antagonisierung von TGF β , unter anderem durch AT1B, zeigten die Mäuse neben einer Reduktion des Aortenwachstums eine Normalisierung des Bindegewebes der aortalen Wand. Die zum Vergleich mit Propranolol behandelten Mäuse zeigten alleinig eine Reduktion des Aortenwachstums, das Bindegewebe blieb pathologisch (123). In der Therapie von Marfan Patienten wurden AT1B erstmalig in Kombination mit BB in einer Studie von Brooke et al. angewandt. Die Studienkohorte umfasste 18 Patienten mit MFS, welche über einen Zeitraum von 12 bis 47 Monaten beobachtet wurden. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Aortendilatation im Vergleich zur Monotherapie mit BB (124). Lacro et al. verglichen die Wirkung von Atenolol und Losartan. In der Studie wurden 608 Patienten mit einer Aortenwurzeldilatation mit einem Z-Score $>3,0$ im Alter von 6 Monaten bis 25 Jahren in einem Zeitraum von mehr als 3 Jahren untersucht. Es zeigte sich eine deutliche Reduktion des Z-Score in beiden Behandlungsgruppen, welche sich besonders bei jüngeren Patienten bemerkbar machte. Jedoch konnte kein signifikanter Unterschied der beiden Therapieansätze festgestellt werden (125). Weitere Studien unterstützen dieses Ergebnis (4, 107, 114). In einer Studie von Mueller et al. wurde erstmalig der Effekt von AT1B bisher unbehandelter pädiatrischer Patienten untersucht. Auch hier wurde ein gleichwertiger Nutzen der AT1B im Vergleich zu BB nachgewiesen (107).

Des Weiteren weisen Studien auf ein besseres Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu BB hin. Sie sind demnach eine mindestens gleichwertige Alternative zu einer BB Therapie (110).

Aktuelle Behandlungsempfehlungen sehen eine frühzeitige medikamentöse Intervention, bereits bei einer moderaten Aortendilatation, vor. AT1B nehmen dabei eine immer wichtigere Rolle als alternative Therapieoption zu den BB ein. Eine Therapie sollte individuell für jeden Patienten angepasst werden (107, 110).

2.6.3. Weitere medikamentöse Ansatzpunkte

Angiotensin-Konverting-Enzym-Hemmer

ACE-Hemmer greifen ebenfalls in das RAAS ein, indem sie die Bildung von Ang II verhindern und so ähnlich wie AT1B den TGF β Signalweg stören (115, 126).

Es konnte in Zellkulturen gezeigt werden, dass ACE-Hemmer die durch Ang II regulierte Apoptose von den glatten Muskelzellen der Gefäßwände inhibieren können. Dadurch könnten sie das Risiko für Aortendissektionen bei Patienten mit MFS reduzieren. Eine Studie von Yetman et al. zeigte eine verbesserte Dehnbarkeit der Aorta unter einer Behandlung mit Enalapril (127). Im klinischen Alltag spielen ACE-Hemmer in der Behandlung des MFS eine untergeordnete Rolle.

Calcium-Kanal-Blocker

Calcium-Kanal-Blocker (CCB) werden in der Behandlung von arterieller Hypertonie eingesetzt, sie blockieren den Calciumeinstrom in die Zelle aus dem Extrazellularraum. In der Behandlung von Patienten mit MFS werden sie eingesetzt, da sie neben der Regulation des Blutdruckes auch negativ inotrop wirken und so den hämodynamischen Stress auf die Wand der Aorta während der Systole senken sollen (128). CCB zeigten sich initial gleichwertig in der Therapie von Patienten mit MFS mit anderen Antihypertensiva in einer Studie von Rossi-Foukes et al. (129). In einer späteren Studie von Doyle et al. konnte dieser Effekt allerdings nicht bestätigt werden. Im Gegensatz dazu zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Aortendissektionen und die häufigere Notwendigkeit einer Operation als bei Patienten, die eine andere antihypertensive Therapie erhalten hatten (128). Somit wird auch diese Medikamentenklasse im klinischen Alltag des MFS selten eingesetzt.

Weitere medikamentöse Ansatzpunkte

In einer Studie von Giusti et al. wurden höhere Homocysteinlevel im Plasma bei Patienten mit MFS und starker kardiovaskulärer Beteiligung gemessen als bei Patienten mit nur mild ausgeprägter kardiovaskulärer Manifestation. Es wird angenommen, dass Homocystein mit FBN1 interagiert (130). Inwieweit dies in der Therapie des MFS genutzt werden kann, bedarf weiterer Studien.

3. Patienten und Methoden

3.1. Ablauf der Marfan-Sprechstunde

Seit 2008 findet eine spezialisierte Marfan-Sprechstunde in der kinder-kardiologischen Ambulanz des universitären Herz- und Gefäßzentrums am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) ein- bis zweimal pro Woche statt.

In regelmäßigen Abständen werden Patienten aus Hamburg und weiteren Teilen Deutschlands mit einem bekannten MFS oder dem Verdacht auf ein Solches untersucht. Der Ablauf ist standardisiert und wird im Folgenden erläutert.

Anamnese und körperliche Untersuchung

In der Vorbereitung werden die Größe und das Gewicht der Kinder erfasst, so kann die Körperoberfläche berechnet werden. Dies geschieht nach folgender Formel.

$$\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} = 0.024265 \times \text{Körpergröße [cm]}^{0.3964} \times \text{Körpergewicht [kg]}^{0.5378}$$

Im nächsten Schritt wird ein 12-Kanal-EKG abgeleitet und Patientendaten und Befunde des überweisenden Arztes gesichtet und evaluiert.

Es folgt eine ausführliche Anamneseerhebung. Bei neuvorstelligen Patienten wird eine Stammbaumanalyse vorgenommen und bei medikamentös behandelten Patienten auf unerwünschten Nebenwirkungen geachtet.

Die Untersuchung der Kinder erfolgt unter Berücksichtigung der Ghent Nosologie und revidierten Ghent Nosologie. Liegen Befunde von Orthopäden oder Ophthalmologen vor, werden diese miteinbezogen.

Kardiologische Untersuchung

Die körperliche Untersuchung beginnt mit der Auskultation. Anschließend wird das Herz mittels eines EPIQ 7 Diagnostic Ultrasound System (Philips) Ultraschallgerätes untersucht. Das Kind liegt hierfür auf dem Rücken oder in Linksseitenlage.

Durch 2D-, Doppler- und M-Mode Untersuchungen werden die Klappen und die Aorta genau dargestellt.

Bei der Untersuchung der Aorta steht der SV im Vordergrund. Die Atrioventrikulärenklappen werden hinsichtlich Mitral- und Trikuspidalprolaps und -insuffizienzen untersucht. Die Aortenklappe auf eventuelle bikuspidale Beschaffenheit und Insuffizienz. Der Durchmesser der Pulmonalklappe und Pulmonalarterie wird ausgemessen. Weitere Messpunkte der Aorta sind in Abbildung 8 aufgezeigt.

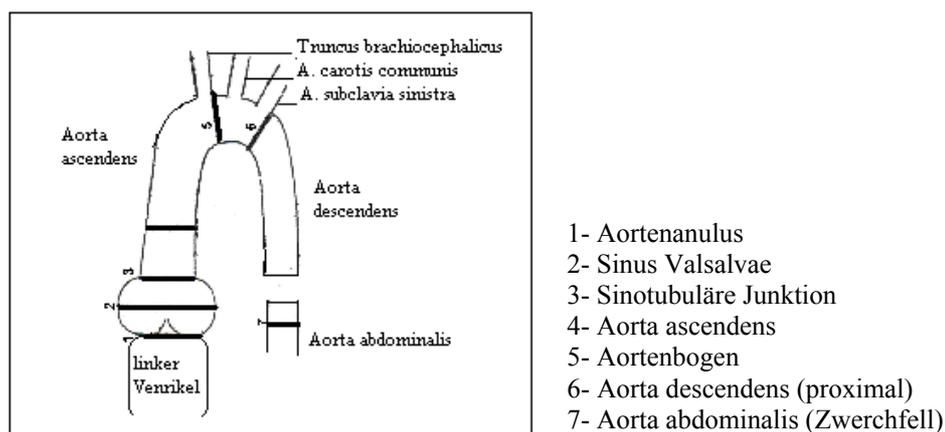


Abb 8: Darstellung der Messpunkte im Verlauf der Aorta (131).

Der Durchmesser des SV wird anschließend differenziert nach KOF in einem Normogramm nach Roman et al. aufgezeigt. So ist es möglich, den Durchmesser des SV im Verhältnis zum gesamten Wachstum des Kindes zu sehen sowie eine Dynamik zu erkennen und somit auch Therapieindikationen früh zu stellen.

In der kinderherzkardiologischen Marfan-Sprechstunde im UKE werden alle Messung nach der „leading edge to leading edge“-Messmethode am Anfang der Diastole durchgeführt.

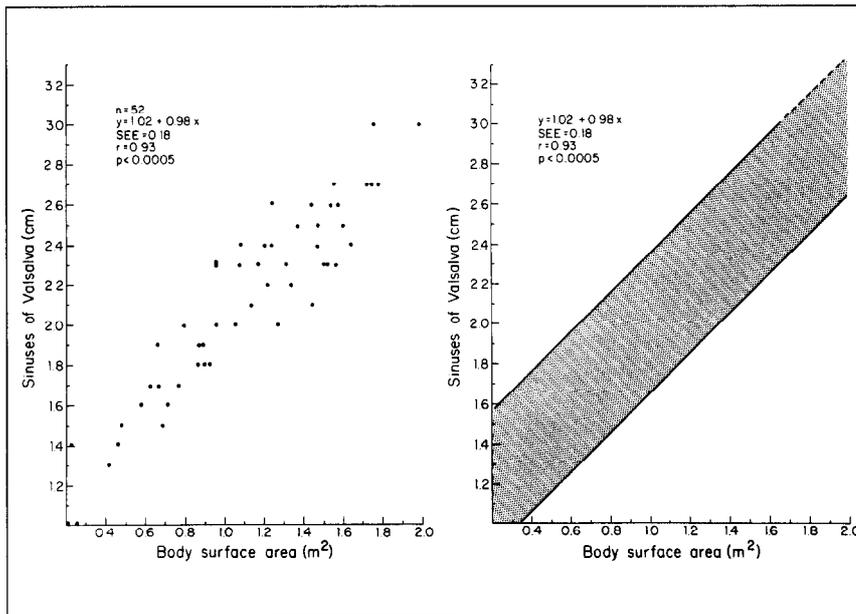


Abb. 9: Normogramm zur Beurteilung des Sinus Valsalvae (SV).

Links: SV im Verhältnis zur Körperoberfläche (KOF) bei gesunden Kindern;
 Rechts: 95 %-Konfidenzintervall vom SV im Verhältnis zur KOF bei gesunden Kindern (132).

Genetische Untersuchung

Bei klinischem Verdacht auf ein MFS wird eine Blutprobe für eine genetische Untersuchung entnommen. Dabei werden insbesondere die Gene FBN1, TGF β -Rezeptor1, TGF β -Rezeptor 2 und COL3A1 auf Mutationen untersucht. Zudem besteht die Möglichkeit ein Aortenpanel zu untersuchen, dabei werden die Gene ACTA3, BGN, CBS, COL3A1, FBN1, FBN2, LOX, MFAP5, MYH11, MYLK, NOTCH1, PRKG1, SKI, SMAD3, TGFB2, TGFB3, TGFBR1 und TGFBR2 untersucht. Des Weiteren wird ein kleines Blutbild, der Gerinnungsstatus und weitere Parameter wie Homocystein, Kreatinin, Transaminasen, Elektrolyte, CK, LDH und pro-BNP (Pro-Brain-Natriuretic-Peptide) analysiert. Die humangentische Untersuchung wird im UKE vorgenommen. In Einzelfällen wurde die genetische Untersuchung auch von der Medizinischen Hochschule Hannover durchgeführt.

Weiterführende Diagnostik

Den Patienten wird eine ophthalmologische und orthopädische Anbindung empfohlen, um Pathologien frühzeitig zu erkennen.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Da einige Bereiche der Aorta nicht in der echokardiographischen Untersuchung darzustellen oder nur schwer einsehbar sind, können diese Abschnitte zusätzlich im MRT beurteilt werden. Die gesamte Aorta wird hierfür in Nativ- und gegebenenfalls mit Kontrastmittelaufnahmen mit Gadolinium dargestellt. Ein weiterer Fokus wird auf Duraektasien gelegt, da diese zu den charakteristischen Manifestationen des MFS gehören und damit zur frühen Diagnosestellung beitragen können.

Die routinemäßige Durchführung mit adäquaten Ergebnissen kann allerdings erst bei einer guten Patienten-Compliance erfolgen.

Marfan-Sprechstunde für Erwachsene

Im UKE erfolgt eine enge Zusammenarbeit mit der Marfan-Ambulanz für Erwachsene. Kinder betroffener Eltern und Eltern betroffener Kinder können so schnell weitergeleitet und die Familien an einem gemeinsamen Zentrum betreut werden. Zudem kann die Transition von betroffenen Kindern in die Erwachsenenmedizin optimal unterstützt und überwacht werden (133). So wird eine kontinuierliche Patientenversorgung sichergestellt.

3.2. Patientenkollektiv

In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von 2000 bis 2018 im Rahmen der kinder-kardiologischen Marfan-Sprechstunde des UKE untersucht wurden, diagnostische Kriterien eines MFS an Hand der Ghent Nosologie von 1996 bzw. der revidierten Ghent Nosologie von 2010 erfüllten und eine Therapie mit AT1B erhielten. Die Daten wurden pro- und retrospektiv gesammelt und ausgewertet.

Bis 2010 erfolgte die Behandlung der Patienten gemäß der Studienlage mit BB. Aufgrund neuer Studienlagen gewannen AT1B ab 2010 zunehmend an Gewicht. In diesem Patientenkollektiv wurde überwiegend Valsartan mit einer maximalen Dosis von 2 mg pro Kilogramm Körpergewicht in zwei Einzeldosen verabreicht. Vereinzelt wurde auch Losartan einmal täglich verabreicht. Eine Dosierung erfolgte gewichtsadaptiert.

3.3. Studiendesign

Die Studie untersucht den dosisabhängigen Effekt von AT1B in der Therapie des MFS im Kindesalter. Dabei soll das Wachstum des SV unter medikamentöser Therapie in verschiedenen Dosisgruppen beurteilt und verglichen werden.

Vor Beginn der medikamentösen Therapie wurde der Ausgangswert des SV bei allen Patienten mittels Echokardiographie ermittelt. Ein Endpunkt wurde durch die Beendigung der Therapie oder den Wechsel in eine andere Behandlungsgruppe erreicht, spätestens aber im Juli 2018 mit Beendigung des Untersuchungszeitraumes. Der Endwert entspricht dem letzten gemessenen Durchmesser.

Die Patienten wurden abhängig von ihrer persönlichen Dosierung in drei Gruppen eingeteilt: Dosisgruppe 1 (DG1) erhielt 0,5 bis 1 mg AT1B pro kg Körpergewicht, Dosisgruppe 2 (DG2) erhielt 1 bis 1,5 mg AT1B pro kg Körpergewicht, Dosisgruppe 3 (DG3) erhielt mehr als 1,5 mg AT1B pro kg Körpergewicht.

Patienten mit einer BB Therapie wurden als Kontrollgruppe in die Studie miteingeschlossen. Auch hier wurde der Durchmesser vor der Therapie und im Verlauf beurteilt.

Durch zwischenzeitliche Dosissteigerungen im Untersuchungszeitraum ist es möglich, dass Patienten unterschiedlichen Dosisgruppen angehören. In diesem Fall wurden sie in den einzelnen Zeiträumen unabhängig für die jeweilige Dosisgruppe bewertet.

3.4. Ethische Aspekte

Die Durchführung dieser Studie wurde von der Ethikkommission Hamburg genehmigt.

3.5. Auswertung und statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe der Datenbank Filemaker Pro 11.0 archiviert. Für die statistischen Analysen sowie die Erstellung von Grafiken und Diagrammen wurden die Programme Microsoft Excel 365, Microsoft Word 365 und IBM Statistics SPSS 21.0 verwendet.

Im Folgenden werden alle quantitativen Daten als absolute Zahlen mit der relativen Häufigkeit in Prozent in runden Klammern (%) oder als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Minima und Maxima bei der Standardabweichung sind teilweise in runden Klammern mit angeführt.

Zeiträume werden, soweit nicht anders angegeben, in Monaten angeführt. Echokardiographisch ermittelte Werte sind in Millimetern (mm) angegeben.

Der SV und seine Entwicklung werden mit Hilfe des Z-Scores beurteilt. Der Z-Score gibt dabei an, in wie weit der SV Diameter vom Mittelwert abweicht, wobei sich der Mittelwert an einer gesunden Population errechnet.

In der Literatur sind unterschiedliche Berechnungsformeln zu finden, welche Alter, KOF und Geschlecht berücksichtigen. In dieser Studie wird der Z-Score nach einer Formel von Gautier et al. berechnet, welche speziell für pädiatrische Patienten ist (134).

Die Signifikanz wurde an Hand von T-Test bei gepaarten Stichproben überprüft. Statistische Signifikanz wird bei $p \leq 0,05$ angenommen.

4. Ergebnisse

Seit dem Jahr 2000 haben wir 433 Patienten (264 (61 %) männlich, 169 (39 %) weiblich) mit einem durchschnittlichen Erstvorstellungsalter von $11,2 \pm 5,7$ Jahren untersucht. Es erfüllten 150 Patienten die Kriterien eines MFS (80 (53,3 %) männlich, 70 (46,7 %) weiblich). Das durchschnittliche Alter dieser Patienten bei Erstvorstellung lag bei $9,5 \pm 6,8$ Jahren. Bei 37 Patienten erfolgte die Diagnose des MFS auf Grund von klinischen Auffälligkeiten ohne Nachweis einer typischen Genmutation, 39 Patienten zeigten eine genetische Mutation, 74 Patienten zeigten sowohl klinische Symptome des MFS als auch eine kausative Genmutation.

Bei 96 (64 %) Patienten zeigte sich eine Aortenwurzeldilatation, 104 (69,3 %) ein MVP und 103 (68,7 %) ein MVR. Eine Linsenluxation konnte bei 29 (19,3 %) Patienten nachgewiesen werden, eine Duraektasie bei 57 (38 %) Patienten. Eine systemische Manifestation war in 72 (48 %) der Patienten nachweisbar. Im Rahmen unserer Studie wurden nicht alle Manifestationen der revidierten Ghent Nosologie im Detail untersucht. Die analysierten Manifestationen werden in Tabelle 3 dargestellt.

KLINISCHE MANIFESTATIONEN

KARDIOVASKULÄRE MANIFESTATIONEN	
AORTENWURZELDILATATION	96/150 (64,0 %)
PULMONALARTERIENDILATATION	43/150 (28,7 %)
MITRALKLAPPENPROLAPS	104/150 (69,3 %)
MITRALKLAPPENINSUFFIZIENZ	103/150 (68,7 %)
TRIKUSPIDALKLAPPENPROLAPS	109/150 (72,7 %)
TRIKUSPIDALKLAPPENINSUFFIZIENZ	144/150 (96,0 %)
OKULÄRE MANIFESTATIONEN	
LINSENLUXATION	29/150 (19,3 %)
DURAEKTASIE	57/150 (38,0 %)
SYSTEMISCHE MANIFESTATION	
	72/150 (48,0 %)

Tabelle 3: Prävalenz der Symptome des Marfan-Syndroms. Eingeschlossen wurden 150 Patienten.

Insgesamt wurden 83 Marfan-Patienten medikamentös therapiert. 25 Patienten erhielten eine Therapie mit einem BB, bei 63 Patienten wurde eine Therapie mit AT1B durchgeführt (Tabelle 4). Bei sechs Patienten erfolgte eine Umstellung von BB zu AT1B, bei zwei Patienten eine Umstellung von AT1B auf BB. Die Umstellung von BB auf AT1B wurde bei unerwünschten Nebenwirkungen initiiert, die von AT1B auf BB erfolgte im Rahmen einer Schwangerschaft.

18 Patienten erhielten zeitweise eine Kombinationstherapie aus BB und AT1B, sie wurden für diesen Zeitraum aus dieser Studie ausgeschlossen. Acht dieser Patienten erhielten zuvor BB, drei eine AT1B Therapie, einer erhielt eine andere Therapie. Fünf Patienten, die eine Kombinationstherapie aus BB und AT1B erhalten haben, wurden im Verlauf auf eine Monotherapie mit AT1B umgestellt, eine Umstellung von einer Kombinationstherapie auf eine BB Monotherapie erfolgte nicht. Weitere sechs Patienten erhielten eine Kombinationstherapie, ohne eine Monotherapie zu einem anderen Zeitpunkt erhalten zu haben. Bei drei Patienten mit einer Kombinationstherapie erfolgte die Umstellung auf AT1B Monotherapie nach einem chirurgischen Ersatz der Aortenwurzel. Patienten mit einer Kombinationstherapie wurden für diesen Zeitraum nicht in die Studie eingeschlossen. Bei sechs Patienten wurde eine Therapie mit BB auf AT1B umgestellt, eine Umstellung von AT1B auf BB erfolgte bei zwei Patienten.

Durch Änderungen in der Therapie ist es möglich, dass Patienten in unterschiedlichen Zeiträumen für unterschiedliche Behandlungskohorten untersucht wurden.

Sieben (4,7 %) unserer Patienten benötigten im Verlauf eine chirurgische klappenerhaltende Operation nach David.

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

INSGESAMT	83/150 (55,3 %)
AT1B	63/150 (42,0 %)
BB	25/150 (16,7 %)
KOMBINATIONSTHERAPIE (BB +AT1B)	18/150 (12,0 %)

Tabelle 4: Medikamentöse Therapie bei Patienten mit MFS. Zusätzliche Aufteilung in die Kohorten Angiotensin 1 Blocker (AT1B), Betablocker (BB) und Patienten mit einer Kombinationstherapie aus BB und AT1B.

Patienten erhielten eine AT1B Therapie in unterschiedlichen Dosierungen. Zum Vergleich wurden die Patienten nach Dosierung in verschiedene Dosisgruppen eingeteilt.

Die Dosisgruppe 1 (DG1) erhielt 0,5 bis 1 mg AT1B pro Kilogramm Körpergewicht und besteht aus 32 Patienten (15 (46,9 %) männlich, 17 (53,1 %) weiblich). Das durchschnittliche Alter in dieser Gruppe lag bei Beginn der Therapie bei $11,4 \pm 4,4$ Jahren. Die Therapiedauer betrug durchschnittlich $26,5 \pm 18,1$ Monate. Bei vier Patienten wurde die Diagnose klinisch ohne vorhandene Genmutation anhand der Ghent Nosologie gestellt, fünf Patienten zeigten eine kausative Genmutation und 23 Patienten wiesen sowohl ausreichend klinische Manifestationen als auch eine kausative Genmutation auf (Tabelle 5).

Die Dosisgruppe 2 (DG2) erhielt 1 bis 1,5 mg AT1B pro Kilogramm Körpergewicht und besteht aus 48 Patienten (29 (60,4 %) männlich, 19 (39,6 %) weiblich). Das durchschnittliche Alter bei Beginn der Therapie lag bei $11,4 \pm 4,6$ Jahren. Die Therapiedauer betrug durchschnittlich $18,2 \pm 14,0$ Monate. Bei sieben Patienten wurde die Diagnose klinisch ohne vorhandene Genmutation anhand der Ghent Nosologie gestellt, sechs Patienten zeigten eine kausative Genmutation und 35 Patienten wiesen sowohl ausreichend klinische Manifestationen als auch eine kausative Genmutation auf (Tabelle 5).

In der Dosisgruppe 3 (DG3) wurden die Kinder mit mehr als 1,5 mg AT1B pro Kilogramm Körpergewicht behandelt. Die Gruppe enthält 33 Patienten (25 (75,8 %) männlich, 8 (24,2 %) weiblich). Das durchschnittliche Alter bei Beginn der Therapie lag bei $11,1 \pm 5,0$ Jahren. Die Therapiedauer betrug durchschnittlich $22,7 \pm 16,3$ Monate. Bei vier Patienten wurde die Diagnose klinisch ohne vorhandene Genmutation anhand der Ghent Nosologie gestellt, zwei Patienten zeigten eine kausative Genmutation und 27 Patienten wiesen sowohl ausreichend klinische Manifestationen als auch eine kausative Genmutation auf (Tabelle 5).

In der mit Betablockern therapierten Gruppe befanden sich 25 Patienten (12 (48 %) männlich, 13 (52 %) weiblich). Das durchschnittliche Alter bei Beginn der Therapie lag bei $10,8 \pm 5,8$ Jahren. Die Therapiedauer betrug durchschnittlich $51,0 \pm 54,2$ Monaten. Bei sieben Patienten wurde die Diagnose klinisch ohne vorhandene Genmutation anhand der Ghent Nosologie gestellt, ein Patient zeigte eine kausative Genmutation und 17 Patienten wiesen sowohl

ausreichend klinische Manifestationen als auch eine kausative Genmutation auf (Tabelle 5).

	BB	DG1	DG2	DG3
	N=25	N=32	N=48	N=33
GENDER				
MÄNNLICH	12	15	29	25
WEIBLICH	13	17	19	8
DIAGNOSE				
KLINIK	7	4	7	4
GENETIK	1	5	6	2
KLINIK UND GENETIK	17	23	35	27

Tabelle 5: Geschlechtsverteilung und Diagnosestellung des Marfan-Syndroms anhand der Klinik der Ghent Nosologie, Genetik oder klinischer Manifestation mit kausativer Genmutation bei Patienten unter Betablocker (BB) Therapie und in einzelnen Dosisgruppen unter AT1B Therapie (DG1 0,5-1mg/kg KG, DG2 1-1,5mg/kg KG, DG3 >1,5mg/kg KG).

Zu Beginn der Behandlung mit BB betrug der Z-Score des Sinus valsalvae $2,3 \pm 1,7$. Zu Beginn der Behandlung mit AT1B lag der Z-Score des Sinus valsalvae bei $1,8 \pm 1,0$. In der DG1 maß der Z-Score der Aortenwurzel zu Beginn der Behandlung $1,5 \pm 1,1$, in der DG2 $1,8 \pm 1,0$ und der DG3 $1,8 \pm 1,0$. Der Verlauf der Z-Scores des Sinus valsalvae in den einzelnen Therapiegruppen wird in den Abbildungen 10 bis 14 dargestellt. In allen Therapiegruppen kam es während des Behandlungszeitraumes zu einer Abnahme des Z-Scores der Aortenwurzel. Nach Ende des Behandlungszeitraumes betrug der Z-Score des Sinus valsalvae unter BB Medikation $1,9 \pm 1,7$ und unter AT1B Medikation $1,5 \pm 0,1$. In Der DG1 zeigte sich ein Z-Score von $1,2 \pm 1,5$, in der DG2 von $1,7 \pm 1,1$ und in der DG3 von $1,7 \pm 1,3$ (Tabelle 6). Der Z-Score des Sinus valsalvae ist in der Gruppe der BB und der AT1B signifikant gefallen (BB $p=0,008$ und AT1B gesamt $p=0,027$). Zwischen den unterschiedlichen Dosisgruppen bestand kein signifikanter Unterschied vor und nach der Therapie.

GRUPPE	THERAPIE- MONATE	Z-SCORE BEGINN	Z-SCORE ENDE	P (Z-SCORE)
BB	51,0 ± 54,2	2,3 ± 1,7	1,9 ± 1,7	p=0,008
AT1B GESAMT	21,9 ± 16,2	1,8 ± 1,0	1,5 ± 1,3	p=0,027
DG1	26,5 ± 18,1	1,5 ± 1,1	1,2 ± 1,5	p=0,114
DG2	18,2 ± 14,0	1,8 ± 1,0	1,7 ± 1,1	p=0,265
DG3	22,6 ± 16,3	1,8 ± 1,1	1,7 ± 1,3	p=0,308

Tabelle 6: Veränderungen des Z-Scores während der Behandlung. Behandlungszeitraum ist in Monaten angegeben, Z-Score zu Beginn und zum Ende der Therapie/des Untersuchungszeitraumes unter Behandlung mit BB, Angiotensin 1 Blocker (AT1B) gesamt und in einzelnen Dosisgruppen unter AT1B Therapie (DG1 0,5-1mg/kg KG, DG2 1-1,5mg/kg KG, DG3 >1,5mg/kg KG), der p Wert untersucht die Veränderung des Z-Scores über den Behandlungszeitraum.

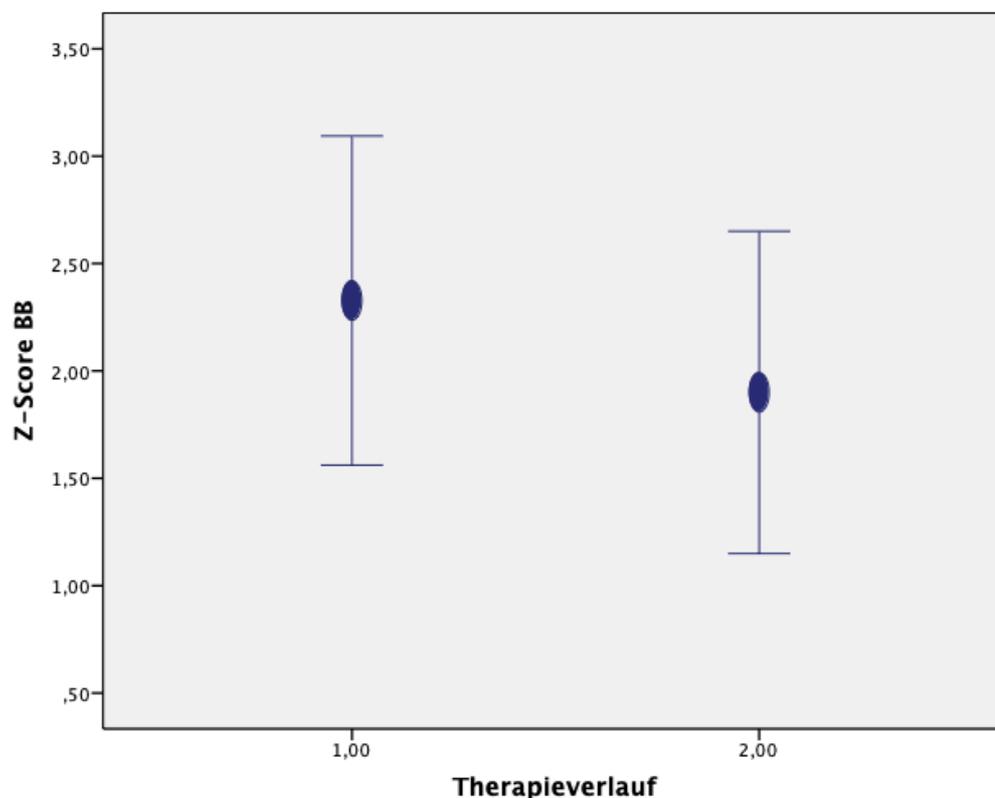


Abbildung 10: Z-Score zu Beginn und zum Ende der Therapie mit Betablockern (BB), p=0,008.

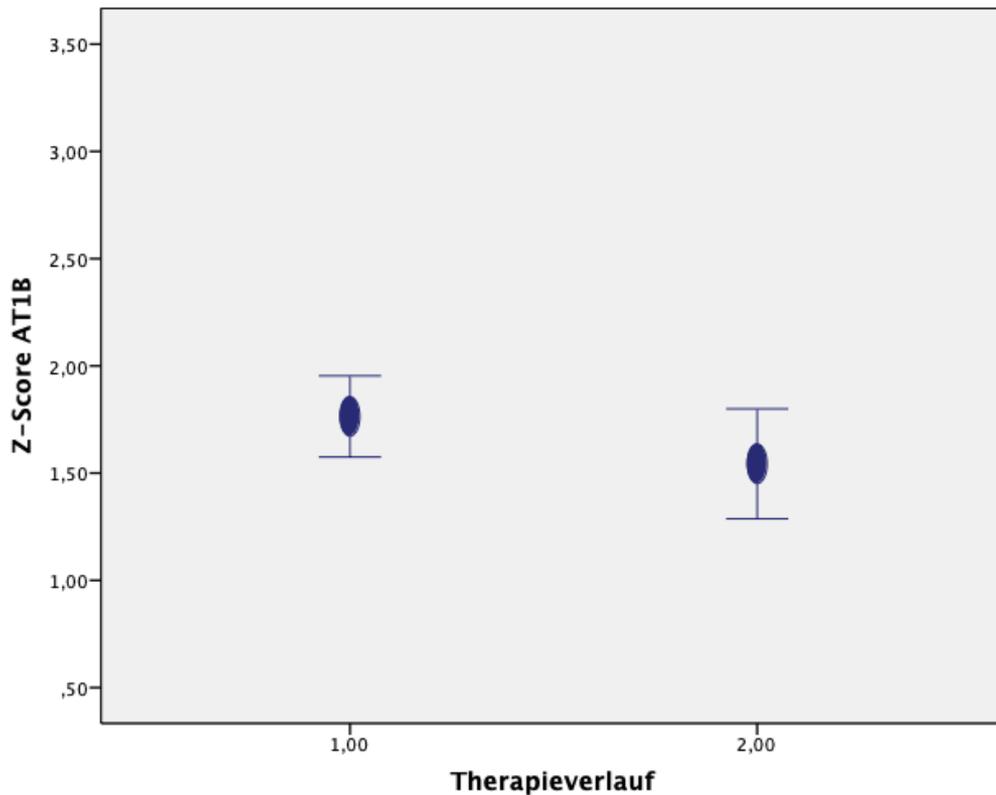


Abbildung 11: Z-Score zu Beginn und zum Ende der Therapie mit Angiotensin 1 Rezeptorblocker (AT1B), $p=0,027$.

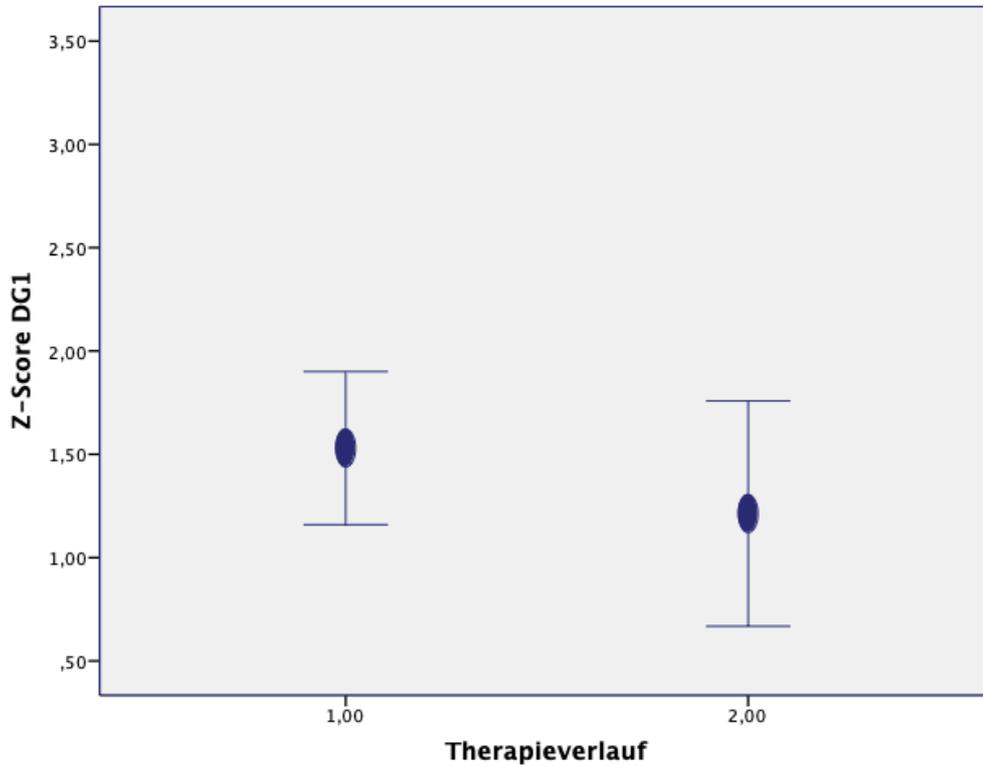


Abbildung 12: Z-Score zu Beginn und zum Ende der Therapie mit Angiotensin 1 Rezeptorblocker (AT1B) in einer Dosierung von 0,5-1mg/kg KG, $p=0,114$.

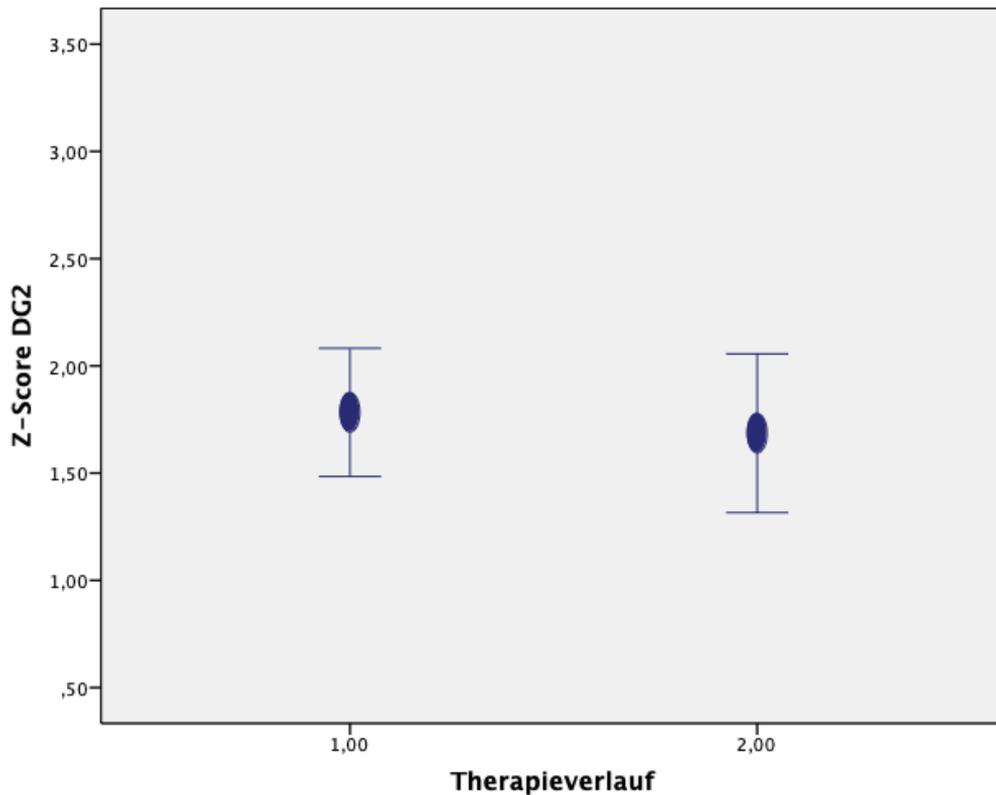


Abbildung 13: Z-Score zu Beginn und zum Ende der Therapie mit Angiotensin 1 Rezeptorblocker (AT1B) in einer Dosierung von 1-1,5mg/kg KG, $p=0,265$.

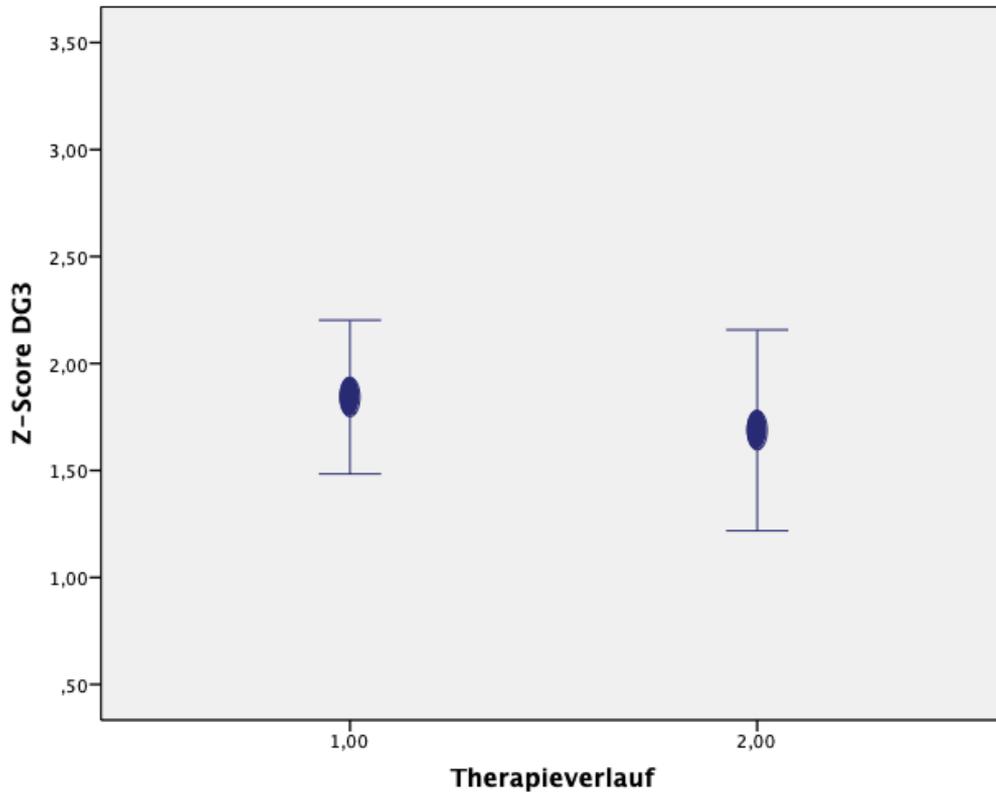


Abbildung 14: Z-Score zu Beginn und zum Ende der Therapie mit Angiotensin 1 Rezeptorblocker (AT1B) in einer Dosierung von >1,5 mg/kg KG, $p=0,308$.

Ein Vergleich der einzelnen Dosisgruppen zeigt keinen Einfluss der Medikamentendosis auf den Therapieerfolg ($R^2=0,006$) (Grafik 6). Die Therapie konnte nicht durch eine Erhöhung der Dosis optimiert werden.

Im Vergleich der Therapie von BB und AT1B zeigte sich kein statistisch relevanter Unterschied hinsichtlich Reduktion des Z-Scores des Sinus valsalvae ($p=0,869$). Somit wurde in unserem Patientenkollektiv keine Überlegenheit von Betablockern oder AT1B nachgewiesen. Beide Medikamente konnten die Aortenwurzeldilatation in unserem Patientenkollektiv effektiv therapieren.

Der Z-Scores zu Beginn der AT1B Therapie in den einzelnen Dosisgruppen zeigte keine statistisch relevanten Unterschiede (DG1/DG2 $p=0,992$, DG1/DG3 $p=0,96$, DG2/DG3 $p=0,95$) (Tabelle 6). Ein höherer Effekt höherer AT1B Dosen konnte damit nicht nachgewiesen werden.

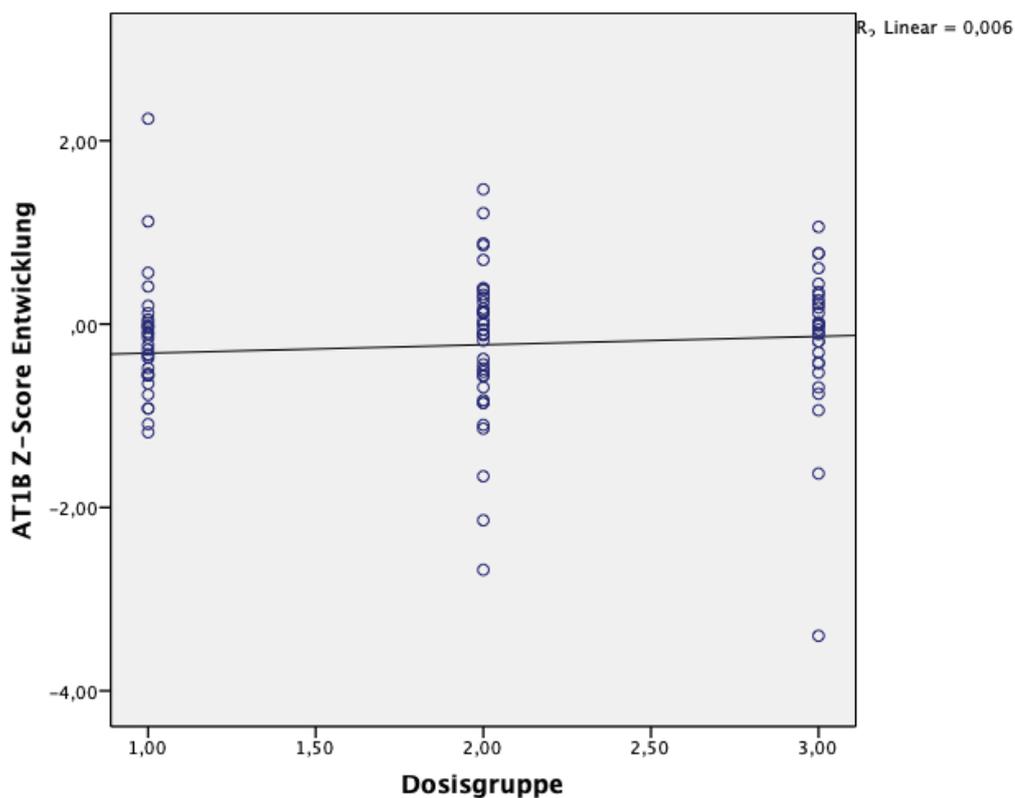


Abbildung 15: Entwicklung der Z-Scores unter AT1B Therapie in verschiedenen Dosierungen (DG1 0,5-1mg/kg KG, DG2 1-1,5mg/kg KG, DG3 >1,5mg/kg KG). Die Lineareregression ($R^2=0,006$) beschreibt den Einfluss der AT1B Dosis auf die Entwicklung des Z-Scores.

5. Diskussion

Kardiale Pathologien und hierbei insbesondere die Dilatation der Aorta mit der Gefahr der Dissektion oder Ruptur sind weiterhin entscheidend für die Morbidität und Mortalität des MFS. Um die Lebenserwartung der Patienten zu steigern, ist eine rechtzeitige und effektive Therapie deshalb essentiell. Ziel der vorliegenden Studie war es, den Therapieerfolg der AT1B im Kindesalter im Gesamten, im Vergleich zur BB Therapie und in verschiedenen Dosisstufen zu analysieren und dadurch die medikamentöse Therapie zu optimieren.

Betablocker galten lange Zeit als erste Wahl in der medikamentösen Therapie von Patienten mit MFS. Eine Studie von Shores et al. hatte gezeigt, dass es durch die Gabe von BB zu einer Verlangsamung des aortalen Wachstums kam und seltener kardiale Komplikationen in Form von Aortendissektionen auftraten (112). Die Behandlung mit BB führte zu einer Reduktion des hämodynamischen Stresses durch das Herabsetzen des Schlagvolumens und des peripheren Gefäßwiderstandes. In Studien zeigte sich durch eine Dosissteigerung eine stärkere Senkung des diastolischen Blutdruckes (110, 114). Einen direkten Einfluss auf die Pathogenese konnte mit Hilfe der BB jedoch nicht genommen werden.

Durch die dem MFS zu Grunde liegende Mutation im FBN1-Gen kommt es bei den Patienten zu einem fehlerhaften Aufbau von Fibrillin 1. Aktives TGF β kann nun nicht mehr ausreichend durch Fibrillin 1 gebunden und damit abgebaut werden. Durch das freie TGF β werden vermehrt Zell- und Kollagenproliferation vermittelt und es kommt zu strukturellen Veränderungen des Bindegewebes (135). Habashi et al. konnte im Mausmodell einen Zusammenhang zwischen erhöhtem TGF β Spiegel und der Entstehung eines Aortenwurzelaaneurysmas zeigen (123). Auch bei menschlichen Patienten mit MFS konnten erhöhte TGF β Spiegel im Plasma nachgewiesen werden, diese standen in Korrelation mit Aortenwurzeldilatationen und -dissektionen (136). Somit entstand die begründete Vermutung, dass mit der Therapie mit AT1B in die Pathogenese der Erkrankung eingegriffen wird und möglicherweise ein Meilenstein in der Therapie der Erkrankung vorliegt.

Auf Grund dieser Erkenntnis rückten AT1B in ihrer Wirkung als TGF β Antagonisten vermehrt in den Fokus der Therapie von Patienten mit MFS.

In unserer Studie haben wir retrospektiv die Veränderung des Z-Scores des Sinus valsalvae und damit des Diameters bei verschiedenen medikamentös therapierten Patienten mit MFS evaluiert. Bei allen Patienten kam es sowohl unter der Therapie mit Betablockern als auch mit AT1B zu einer Abnahme des Z-Scores der Aortenwurzel. Sowohl die BB als auch die AT1B Therapie zeigten ein signifikantes Therapieergebnis (BB $p=0,008$, AT1B $p=0,027$), ohne dass sich die Therapie mit AT1B als überlegen darstellte. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Optionen ließ sich nicht demonstrieren ($p=0,869$). Unsere Studienergebnisse sind damit kongruent mit der bisherigen Studienlage.

In der ursprünglichen Mausstudie nach Habishi et al. war Losartan erstmalig in der Behandlung von Mäusen mit Mutation im FBN1-Gen eingesetzt worden. Eine prophylaktische Monotherapie mit Losartan führte zu einer Verlangsamung des Wachstums der Aortenwurzel und einer Verbesserung der Bindegewebsstruktur. Eine Therapie mit BB zeigte zwar eine Verlangsamung der Aortendilatation, hatte jedoch keinen Einfluss auf die Struktur des Bindegewebes. Ein Vorteil einer AT1B Therapie ist auf einen Einfluss auf den TGF β Signalweg zurückzuführen (123, 137). Bei Patienten mit MFS wurden AT1B erstmalig in einer Studie von Brooke et al. eingesetzt. Es wurde die etablierte BB Therapie durch den Einsatz der AT1B ergänzt. Unter dieser Kombinationstherapie von AT1B und BB kam es zu einer deutlichen Verbesserung im Vergleich zu einer BB Monotherapie gemessen am Z-Score der Aortenwurzel und jährlichen Wachstum des SV (124). Eine weitere Studie von Groenink et al. konnte diese Ergebnisse bestätigen (138). Zusätzlich zeigte sich in der Studie von Groenink et al. zwar eine deutliche Reduktion Blutdrucks unter AT1B Therapie. Jedoch konnte keine direkte Korrelation zwischen der blutdrucksenkenden Wirkung der AT1B und dem Einfluss auf die Aortenwurzeldilatation gezeigt werden. Die positiven Studienergebnisse bezüglich der Wirkung von AT1B wurden mit dem zusätzlichen Einfluss der AT1B auf das freie TGF β und den TGF β Signalweg erklärt (138).

Im direkten Vergleich von AT1B und BB wurde in einer früheren Studie unserer Klinik von Mueller et al. der Therapieerfolg einer AT1B Monotherapie mit dem einer BB Monotherapie retrospektiv verglichen. Dort zeigte sich eine gleichwertige Wirkung der BB und AT1B auf die Aortenwurzelerweiterung. Eine

Überlegenheit einer Medikamentenklasse konnte nicht nachgewiesen werden(107). Ebenfalls dieser Fragestellung widmete sich eine große Multicenter Studie von Lacro et al. über einen Zeitraum von drei Jahren. Die Studie schloss dabei 608 Kinder und junge Erwachsene ein. Auch hier konnte die Wirksamkeit beider Medikamente nachgewiesen werden, ohne dass jedoch ein Vorteil der AT1B oder BB bestand (125, 139).

In unserer Studie führten wir, wie in den meisten vorhergegangenen Studien, die Kontrollen des SV mittels Echokardiographie durch. Eine Ausnahme bildet hier eine Studie von Forteza et al., diese führten Kontrollen des SV mittels MRT Untersuchungen durch. Auch hier zeigte sich eine AT1B Therapie als vergleichbare, aber nicht überlegene Behandlungsoption (114). In der randomisierten doppelblind, placebokontrollierten Studie von Mullen et al. zeigte sich bereits nach einem Jahr ein Einfluss auf den aortale Wachstum zugunsten der Interventionsgruppe (140). In einer weiteren placebokontrollierten Studie von Milleron et al. zeigt sich zwar eine blutdrucksenkende Wirkung von AT1B, in dieser Studie konnte jedoch keine signifikante Reduktion des aortalen Wachstums nachgewiesen werden. Die Patienten erhielten während des Untersuchungszeitraumes allerdings eine geringere Dosis als es bei den Mäusen in der Studie von Habashi et al. der Fall gewesen war (141).

Die aus den Mausmodellen erwartete Überlegenheit der AT1B Therapie konnte in bisherigen Studien nicht demonstriert werden. Dabei ist es möglich, dass der Behandlungserfolg von verschiedenen noch nicht untersuchten oder nicht ausreichend erforschten Faktoren beeinflusst wird. Wie groß der Einfluss im Einzelnen ist, müssen weitere Studien zeigen (5).

Ein möglicherweise wichtiger Faktor dabei ist der Einfluss der AT1B Dosierung auf den Therapieerfolg. Bei BB zeigte eine höher dosierte Therapie in Studien auch einen größeren Behandlungserfolg (112). Ziel unserer Studie war es zu untersuchen, ob die Dosierung der AT1B auch einen Einfluss auf das Behandlungsergebnis hat. Die Einteilung unser Studienkohorten erfolgte nach Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht, alle Behandlungsgruppen lagen dabei im therapeutischen Bereich. In allen Behandlungsgruppen zeigte sich eine Reduktion des Z-Scores. Sie sind somit wirkungsvoll und können als effektive Therapie eingesetzt werden, um kardialen Komplikationen bei

Patienten mit MFS vorzubeugen. Im direkten Vergleich der drei Dosisgruppen untereinander stellte sich keine der Gruppen als wirksamer in der Behandlung eines Aortenaneurysmas dar. Für die Einschätzung nutzten wir die Entwicklung des Z-Scores unter der Therapie. Dieser war in allen drei Therapiegruppen regredient allerdings wiesen wir keine Signifikanz zwischen den einzelnen Gruppen nach (DG1/DG2 $p=0,992$, DG1/DG3 $p=0,96$, DG2/DG3 $p=0,95$). Eine höher dosierte Therapie mit AT1B kann die Therapie laut unseren Daten damit nicht verbessern.

Es ist möglich, dass die Ergebnisse unserer Studie und die Vergleichbarkeit der einzelnen Behandlungsgruppen durch die unterschiedliche Länge der Untersuchungszeiträume beeinflusst wurden. Der Behandlungszeitraum der AT1B Therapie betrug in unserer Studie durchschnittlich weniger als 22 Monate, in den einzelnen DG war der Behandlungszeitraum ebenfalls variabel und lag zwischen 26 und 18 Monaten. Der Untersuchungszeitraum bei Patienten mit einer BB Therapie lag bei durchschnittlich 51 Monaten und war damit deutlich länger als der bei Patienten mit einer AT1B Therapie. Auch in den meisten anderen Studien zu dem Vergleich von BB und AT1B war der Untersuchungszeitraum auf 36 Monate begrenzt (114, 139). In einer Studie von Teixido-Tura et al. betrug der Behandlungszeitraum jedoch durchschnittlich 6.7 ± 1.5 Jahre. Auch hier konnte kein Unterschied zwischen einer AT1B Therapie und einer Therapie mit BB gezeigt werden (142). Dennoch ist es sinnvoll, weitere Studien mit längeren Untersuchungszeiträumen und insbesondere auch frühem Therapiebeginn im Kindesalter durchzuführen, um den langfristigen Nutzen von AT1B bei Patienten mit MFS besser bewerten zu können. Unter der Vorstellung des präventiven Ansatzes in der Pathogenese der Erkrankung, könnte der Beginn einer Therapie mit AT1B ab der Diagnose des MFS sinnvoll sein.

Weiter fällt in unserer Studie auf, dass Patienten, welche bei Therapiebeginn einen höheren Z-Score hatten, in der Regel auch eine Therapie mit höherer Dosis AT1B erhielten. Im direkten Vergleich war der Größenunterschied des Z-Scores allerdings nicht signifikant, der Einfluss auf unsere Studie sollte demnach vernachlässigbar sein.

Auch Patienten mit bisher nicht zufriedenstellenden Therapieergebnissen erhielten in der Regel eine Dosiserhöhung im Verlauf der Therapie. Daraus

ergibt sich, dass es besonders in der DG3 eine vermehrte Wahrscheinlichkeit für so genannte No/Low-Responder unter den Patienten gibt und damit Patienten, die insgesamt schlechter auf eine Therapie ansprechen.

Neben der Dosierung ist auch der Beginn einer Therapie ein möglicher wichtiger Einflussfaktor auf den Erfolg der medikamentösen Therapie. In der Studie von Habashi et al. erhielten Mäuse bereits pränatal Losartan (123). Dies ist bei Menschen natürlich nicht denkbar. Es ist jedoch möglich, dass Patienten bereits vor der Entstehung einer aortalen Dilatation von einer prophylaktischen Gabe von AT1B profitieren könnten. Zurzeit lautet die Therapieempfehlung bei Patienten mit MFS bei einer moderaten Aortenwurzeldilatation frühzeitig eine medikamentöse Behandlung einzuleiten, um Komplikationen vorzubeugen und einen möglichen Krankheitsprogress so lange wie möglich aufzuhalten (107, 113). Durch eine prophylaktische Gabe von AT1B bei Mäusen war es möglich, den TGF β Signalweg zu reduzieren. Damit konnte direkt in die Pathogenese eingegriffen werden und der Entstehung von Aneurysmen vorgebeugt werden. In wie weit eine frühzeitige Gabe von AT1B bei Menschen auch tatsächlich zu einer Erniedrigung des freien aktiven TGF β führt und das klinische Bild verbessert, ist noch nicht ausreichend erforscht. In diesem Falle wäre eine frühzeitige Gabe erstrebenswert. Gleichzeitig sollte aber auch immer das Ziel sein, Patienten, besonders in jungen Jahren, nicht unnötig einer medikamentösen Therapie und den damit eventuell verbundenen unerwünschten Nebenwirkungen auszusetzen. Um den optimalen Beginn für die Therapie zu finden, sind weitere Studien notwendig.

Ein weiterer Ansatzpunkt für die Optimierung der AT1B Therapie ist die Pharmakokinetik der Medikamente. Bei Mäusen ist eine kontinuierliche AT1 Rezeptorblockade durch die kontinuierliche Gabe von AT1B über osmotische Minipumpen oder einen Zusatz im Trinkwasser möglich (5, 123, 143). Wir haben bei den Patienten in unserer Studie jeweils eine Gabe morgens und abends angestrebt. In unserer Behandlung verwenden wir Valsartan, welches eine Halbwertszeit von 6 Stunden hat. Im Vergleich dazu liegt die Halbwertszeit von Losartan bei 2 Stunden (144). Trotz der Bemühungen um einen konstanten Medikamentenspiegel ist es möglich, dass eine durchgängige Inhibition des AT1 Rezeptors nicht erreicht wird. Neben der Halbwertszeit unterscheiden sich die verschiedenen AT1B in Hinsicht auf ihre Affinität zum AT1 Rezeptor, wobei

das in vielen Studien verwendete Losartan die niedrigste Affinität zeigt. Das in unserer Studie verwendete Valsartan zeigt eine höhere Affinität (144). Es ist jedoch möglich, dass eine Verbesserung der Therapie durch eine weitere Optimierung durch genauere Analyse der Pharmakokinetik erreicht werden kann.

Neben den unterschiedlichen Verabreichungsformen gibt es auch Wirkungsunterschiede der Medikamente bei Mäusen. Eine Studie von Moursi et al. über eine BB-Therapie bei Mäusen zeigte zwar eine signifikante Reduktion der Herzfrequenz, der systolische Blutdruck blieb bei den behandelten Mäusen jedoch unbeeinflusst (145). Bei Habashi et al. wurde die Dosierung der Medikamente anhand der Herzfrequenz und des Blutdruckes titriert. Bei den Mäusen sollte es sowohl unter der AT1B Therapie als auch unter der BB Therapie zu einer Reduktion der Herzfrequenz um 15-20 % und einer Reduktion des Blutdruckes um 10-20 % kommen (123). Die genauen hämodynamischen Daten liegen jedoch nicht vor, ein Vergleich beider Behandlungskohorten gibt es nicht. In Studien konnte der Blutdruck bei Mäusen durch eine AT1B Therapie signifikant gesenkt werden, BB zeigten weniger gute Ergebnisse (5). Es ist denkbar, dass bereits geringe Unterschiede des Blutdruckes über längere Zeiträume den Therapieerfolg beeinflussen. Die stärkere blutdrucksenkende Wirkung der AT1B bei Mäusen könnte ein Teil der Erklärung sein, warum die Therapie bei Mäusen erfolgreicher und dass bei Patienten mit MFS, die Therapie bisher nicht zu ähnlichen Erfolgen geführt hat. Ebenfalls wird der Therapieerfolg stark durch die Patientencompliance und damit verbunden häufig das Profil von unerwünschten Nebenwirkungen der verschiedenen Medikamente beeinflusst. In der Langzeitbehandlung mit BB werden in der Literatur vermehrt unerwünschte Nebenwirkungen wie Bronchospasmen und neurologische Auffälligkeiten beschrieben. Bei Kindern kamen vor allem Schlafstörungen und Aufmerksamkeitsdefizitstörungen dazu (146). Für die Behandlung mit AT1B bei Patienten mit MFS sind in der Literatur seltener Nebenwirkungen beschrieben. Aufgeführt werden dabei vor allem Schwindel, Synkopen, Angioödeme und Nierenfunktionsstörung (4). Diese traten hauptsächlich bei Patienten auf, die eine Kombinationstherapie aus BB und AT1B erhielten (138). In der Studie von Mullen et al. kam es bei den AT1B behandelten Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe nicht zu einem

vermehrten Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen (140). Bei unseren Patienten kam es sechs Mal zu einem Wechsel von BB auf AT1B, allerdings nur zwei Mal zu einem Wechsel von AT1B auf BB, dabei stand ein Wechsel im Zusammenhang mit der Schwangerschaft der Patientin. Bisherige Studien deuten auf eine bessere Verträglichkeit der AT1B gegenüber der BB hin. Bei der Wahl der medikamentösen Therapie ist die Verträglichkeit in Betracht zu ziehen, was die Patientencompliance und auch die Lebensqualität der Patienten mit MFS verbessern könnte. Dies könnte besonders bei pädiatrischen Patienten einen wichtigen Einfluss auf den Therapieerfolg nehmen. Ein genauerer Vergleich der Nebenwirkungsprofil beider Behandlungsoptionen und die daraus resultierende Compliance ist sinnvoll. Letztendlich konnte in unserer Studie eine effektive AT1B Therapie von Marfan-Patienten mit Aortenwurzeldilatation bestätigt werden. Die Therapie war auch in unserem pädiatrischen Kollektiv nicht effektiver als die BB Therapie. Eine Dosiserhöhung der AT1B konnte keine Verbesserung der Wirkung erreichen. Die Therapieoptimierung durch eine gezielte Auswahl der AT1B nach Rezeptoraffinität und ein früherer Therapiebeginn mit AT1B ist möglich und sollte in weiteren Studien untersucht werden. Auch lassen unsere Daten und weitere Studien eine bessere Patientencompliance unter eine AT1B vermuten, welches einen Vorteil für eine AT1B Therapie bedeuten kann. Dies Bedarf jedoch genauerer Untersuchungen.

6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Aortenaneurysmen und -dissektion sind die schwerwiegendsten Komplikationen für Patienten mit MFS und können die Lebenserwartung der Patienten deutlich einschränken. Deshalb ist ein entscheidender Aspekt der Patientenversorgung die Überwachung der kardialen Manifestationen und der prophylaktische und therapeutische Einsatz von Medikation zur Vermeidung von Komplikationen.

In unserer Studie konnte ein deutlicher Rückgang der Aortenwurzelerweiterung sowohl unter einer AT1B Therapie als auch unter einer BB Therapie gezeigt werden. Beide Therapieoptionen stellten sich für uns als wirkungsvoll dar. Dabei unterschied sich der Therapieerfolg im direkten Vergleich der beiden Medikamente nicht signifikant. Unter AT1B Therapie treten in unserer Kohorte seltener unerwünschten Nebenwirkungen auf. Auch in der Literatur sind unerwünschte Nebenwirkungen unter BB Therapie bei Patienten mit MFS deutlich häufiger beschrieben.

Unsere Annahme, dass eine höhere Medikationsdosis AT1B einen Therapievorteil bringt, konnten wir nicht bestätigen. Eine AT1B Medikation im therapeutischen Bereich zeigte in allen untersuchten Dosisgruppen eine vergleichbare effektive Wirkung.

Es ist möglich, dass eine Behandlung mit AT1B zu einer Reduzierung des TGF β Signalweges führt und damit in die Pathogenese der Erkrankung eingreifen könnte. Dies könnte eine präventive Gabe sinnvoll machen.

Eine gute Überwachung der Patienten, enge Kontrollen und eine frühzeitige medikamentöse Intervention sind weiterhin ausschlaggebend, um lebensbedrohliche Komplikationen zu verhindern und eventuell im Verlauf notwendige operative Eingriffe möglichst lange zu vermeiden.

Conclusion

Aortic aneurysm and dissection are the most feared complications for patients with Marfan Syndrome. They can lead to a significantly lower life expectancy. Therefore a good monitoring of the cardiac manifestation in addition to prophylactic and early therapeutic medical treatment can prevent life threatening complications.

Our study showed a significant reduction of aortic dilatation under AT1B therapy as well as under BB therapy. There has been no significant difference in comparison of both treatment options, however we did notice fewer side effects within the AT1B treatment group compared to the BB treatment group. Previous publications, which describe side effects in patients treated with BB, appear to be coherent with these findings.

Our aim was to evaluate if higher dosage of AT1B could increase the positive clinical outcome. Our study showed no benefit of a high dose treatment. All treatment groups within therapeutic range showed a comparable effect.

A reducing effect of AT1B on TGF β signaling may be possible and thus an intervention on the disease's pathogenesis. Patients would therefore benefit from prophylactic treatment.

As of today close monitoring with frequent follow ups and an early drug intervention are crucial to prevent complications and delay surgical intervention.

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin-Konverting-Enzym-Hemmer
AI	Aortenklappeninsuffizienz
Ang I	Angiotensin I
Ang II	Angiotensin II
Aorta asc.	Aorta ascendens
Aorta desc.	Aorta descendens
AT1	Angiotensin II Typ 1
AT2	Angiotensin II Typ 2
AT1B	Angiotensin 1 Rezeptorblocker
BB	Betablocker
cbEGF	Calcium bindenden Epidermal- Growth- Faktor-like
CCA	Congenital Contractural Arachnodactyly
CCB	Calcium-Kanal-Blocker
CT	Computertomographie
DE	Duraektasie
Dpt	Dioptrie
DG1	Dosisgruppe 1
DG2	Dosisgruppe 2
DG3	Dosisgruppe 3
EDS	Ehlers-Danlos-Syndrom
EKG	Echokardiogramm
ELS	Ektopia Lentis Syndrom
FBN1	Fibrillin-1
FBN2	Fibrillin-2 Gen
FTAAD	Familial thoracic aortic aneurysm/ dissections
KOF	Körperoberfläche
LLC	Large Latent Complexe
LDS	Loeys-Dietz-Syndrom
MAGPs	Microfibril-associated glycoproteins
MRT	Magnetresonanztomographie
MFS	Marfan-Syndrom

MFS1	Marfan-Syndrom Typ 1
MFS2	Marfan-Syndrom Typ 2
MVR	Mitral valve regurgitation (Mitralklappeninsuffizienz)
MVP	Mitral valve prolaps (Mitralklappenprolaps)
MVPS	Mitral Valve Prolaps Syndrom
RAAS	Renin-Aldosteron-Angiotensin System
R-SMAD	receptor-activated SMAD Proteins
SD	Standardabweichung
SGS	Shprintzen-Goldberg-Syndrom
SV	Sinus Valsalvae
TGF β	Transforming Growth Faktor β
TGFBR1	Transforming Growth Faktor β Rezeptor Typ 1
TGFBR2	Transforming Growth Faktor β Rezeptor Typ 2
TVP	Trikuspidalklappenprolaps
TVR	Tricuspid valve regurgitation (Trikuspidalklappeninsuffizienz)
UKE	Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf

Literaturverzeichnis

1. Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM. Marfan syndrome-diagnosis and management. *Current problems in cardiology*. 2008;33(1):7-39.
2. von Kodolitsch Y, Rybczynski M, Detter C, Robinson PN. Diagnosis and management of Marfan syndrome. *Future cardiology*. 2008;4(1):85-96.
3. Singh MN, Lacro RV. Recent Clinical Drug Trials Evidence in Marfan Syndrome and Clinical Implications. *The Canadian journal of cardiology*. 2016;32(1):66-77.
4. Gao L, Chen L, Fan L, Gao D, Liang Z, Wang R, et al. The effect of losartan on progressive aortic dilatation in patients with Marfan's syndrome: a meta-analysis of prospective randomized clinical trials. *International journal of cardiology*. 2016;217:190-4.
5. Mallat Z, Daugherty A. AT1 receptor antagonism to reduce aortic expansion in Marfan syndrome: lost in translation or in need of different interpretation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(2):e10-2.
6. Loeys B. The search for genotype/phenotype correlation in Marfan syndrome: to be or not to be? *Eur Heart J*. 2016.
7. Canadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. *Nature reviews Cardiology*. 2010;7(5):256-65.
8. Pepe G, Giusti B, Sticchi E, Abbate R, Gensini GF, Nistri S. Marfan syndrome: current perspectives. *The application of clinical genetics*. 2016;9:55-65.
9. Raghunath M, Nienaber C, von Kodolitsch Y. 100 Jahre Marfan-Syndrom- eine Bestandsaufnahme. *Deutsche Ärzteblatt*. 1997;94(13):821-30.
10. Dietz HC. Marfan Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
11. Rolf C, Nieschlag E. Reproductive functions, fertility and genetic risks of ageing men. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2001;109(2):68-74.

12. Arslan-Kirchner M, von Kodolitsch Y, Schmidtke J. The importance of genetic testing in the clinical management of patients with Marfan syndrome and related disorders. *Deutsches Arzteblatt international*. 2008;105(27):483-91.
13. Hilhorst-Hofstee Y, Hamel BC, Verheij JB, Rijlaarsdam ME, Mancini GM, Cobben JM, et al. The clinical spectrum of complete FBN1 allele deletions. *European journal of human genetics : EJHG*. 2011;19(3):247-52.
14. Faivre L, Collod-Beroud G, Callewaert B, Child A, Binquet C, Gautier E, et al. Clinical and mutation-type analysis from an international series of 198 probands with a pathogenic FBN1 exons 24-32 mutation. *European journal of human genetics : EJHG*. 2009;17(4):491-501.
15. Singh KK, Rommel K, Mishra A, Karck M, Haverich A, Schmidtke J, et al. TGFBR1 and TGFBR2 mutations in patients with features of Marfan syndrome and Loeys-Dietz syndrome. *Human mutation*. 2006;27(8):770-7.
16. Matyas G, Arnold E, Carrel T, Baumgartner D, Boileau C, Berger W, et al. Identification and in silico analyses of novel TGFBR1 and TGFBR2 mutations in Marfan syndrome-related disorders. *Human mutation*. 2006;27(8):760-9.
17. Williams A, Davies S, Stuart AG, Wilson DG, Fraser AG. Medical treatment of Marfan syndrome: a time for change. *Heart*. 2008;94(4):414-21.
18. Milewicz DM, Grossfield J, Cao SN, Kielty C, Covitz W, Jewett T. A mutation in FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the Marfan syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 1995;95(5):2373-8.
19. Robinson PN, Arteaga-Solis E, Baldock C, Collod-Beroud G, Booms P, De Paepe A, et al. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *Journal of medical genetics*. 2006;43(10):769-87.
20. Jensen SA, Handford PA. New insights into the structure, assembly and biological roles of 10-12 nm connective tissue microfibrils from fibrillin-1 studies. *The Biochemical journal*. 2016;473(7):827-38.
21. Cook JR, Ramirez F. Clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of the Marfan syndrome. *Advances in experimental medicine and biology*. 2014;802:77-94.

22. Ramachandra CJ, Mehta A, Guo KW, Wong P, Tan JL, Shim W. Molecular pathogenesis of Marfan syndrome. *Int J Cardiol.* 2015;187:585-91.
23. Kielty CM, Baldock C, Lee D, Rock MJ, Ashworth JL, Shuttleworth CA. Fibrillin: from microfibril assembly to biomechanical function. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2002;357(1418):207-17.
24. Baldock C, Koster AJ, Ziese U, Rock MJ, Sherratt MJ, Kadler KE, et al. The supramolecular organization of fibrillin-rich microfibrils. *J Cell Biol.* 2001;152(5):1045-56.
25. Cardy CM, Handford PA. Metal ion dependency of microfibrils supports a rod-like conformation for fibrillin-1 calcium-binding epidermal growth factor-like domains. *Journal of molecular biology.* 1998;276(5):855-60.
26. Jensen SA, Reinhardt DP, Gibson MA, Weiss AS. Protein interaction studies of MAGP-1 with tropoelastin and fibrillin-1. *The Journal of biological chemistry.* 2001;276(43):39661-6.
27. 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):279-91.
28. Judge DP, Dietz HC. Therapy of Marfan syndrome. *Annu Rev Med.* 2008;59:43-59.
29. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, et al. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet.* 2003;33(3):407-11.
30. Siegert AM, Serra-Peinado C, Gutierrez-Martinez E, Rodriguez-Pascual F, Fabregat I, Egea G. Altered TGF-beta endocytic trafficking contributes to the increased signaling in Marfan syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(2):554-62.
31. Takeda N, Yagi H, Hara H, Fujiwara T, Fujita D, Nawata K, et al. Pathophysiology and Management of Cardiovascular Manifestations in Marfan and Loeys-Dietz Syndromes. *Int Heart J.* 2016;57(3):271-7.
32. Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of Marfan syndrome. *Circulation.* 2008;117(21):2802-13.
33. Ramirez F, Caescu C, Wondimu E, Galatioto J. Marfan syndrome; A connective tissue disease at the crossroads of mechanotransduction, TGFbeta signaling and cell stemness. *Matrix Biol.* 2017.

34. Chaudhry SS, Cain SA, Morgan A, Dallas SL, Shuttleworth CA, Kielty CM. Fibrillin-1 regulates the bioavailability of TGFbeta1. *J Cell Biol.* 2007;176(3):355-67.
35. Holm TM, Habashi JP, Doyle JJ, Bedja D, Chen Y, van Erp C, et al. Noncanonical TGFbeta signaling contributes to aortic aneurysm progression in Marfan syndrome mice. *Science.* 2011;332(6027):358-61.
36. Huntgeburth M, Tiemann K, Shahverdyan R, Schluter KD, Schreckenberger R, Gross ML, et al. Transforming growth factor beta(1) oppositely regulates the hypertrophic and contractile response to beta-adrenergic stimulation in the heart. *PLoS One.* 2011;6(11):e26628.
37. Franken R, den Hartog AW, de Waard V, Engele L, Radonic T, Lutter R, et al. Circulating transforming growth factor-beta as a prognostic biomarker in Marfan syndrome. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2441-6.
38. Mueller GC, Stark V, Steiner K, von Kodolitsch Y, Rybczynski M, Weil J, et al. Impact of age and gender on cardiac pathology in children and adolescents with Marfan syndrome. *Pediatric cardiology.* 2013;34(4):991-8.
39. Detaint D, Faivre L, Collod-Beroud G, Child AH, Loeys BL, Binquet C, et al. Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. *European heart journal.* 2010;31(18):2223-9.
40. Cameron DE, Vricella LA. Valve-sparing aortic root replacement in Marfan syndrome. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery Pediatric cardiac surgery annual.* 2005:103-11.
41. Davari MH, Kazemi T, Alimirzaei H, Rezvani MR. Cardiovascular Manifestation of a Family with Marfan's Syndrome. *The journal of Tehran Heart Center.* 2011;6(1):37-40.
42. Cook JR, Carta L, Galatioto J, Ramirez F. Cardiovascular manifestations in Marfan syndrome and related diseases; multiple genes causing similar phenotypes. *Clinical genetics.* 2015;87(1):11-20.
43. Veldhoen S, Stark V, Mueller GC, Derlin T, Bley TA, Weil J, et al. Pediatric patients with Marfan syndrome: frequency of dural ectasia and its correlation with common cardiovascular manifestations. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin.* 2014;186(1):61-6.

44. Ekhomu O, Naheed ZJ. Aortic Involvement in Pediatric Marfan syndrome: A Review. *Pediatric cardiology*. 2015;36(5):887-95.
45. Sisk HE, Zahka KG, Pyeritz RE. The Marfan syndrome in early childhood: analysis of 15 patients diagnosed at less than 4 years of age. *The American journal of cardiology*. 1983;52(3):353-8.
46. Canadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 2: treatment and management of patients. *Nature reviews Cardiology*. 2010;7(5):266-76.
47. von Kodolitsch Y, Raghunath M, Nienaber CA. [Marfan syndrome: prevalence and natural course of cardiovascular manifestations]. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 1998;87(3):150-60.
48. Kouchoukos NT, Dougenis D. Surgery of the thoracic aorta. *The New England journal of medicine*. 1997;336(26):1876-88.
49. Gawinecka J, Schonrath F, von Eckardstein A. Acute aortic dissection: pathogenesis, risk factors and diagnosis. *Swiss medical weekly*. 2017;147:w14489.
50. De Backer J, Loeys B, Devos D, Dietz H, De Sutter J, De Paepe A. A critical analysis of minor cardiovascular criteria in the diagnostic evaluation of patients with Marfan syndrome. *Genet Med*. 2006;8(7):401-8.
51. Thacoor A. Mitral valve prolapse and Marfan syndrome. *Congenital heart disease*. 2017;12(4):430-4.
52. Bernhardt AM, Treede H, Detter C, Rybczynski M, Sheikhzadeh S, Wagner FM, et al. Results of modern mitral valve repair in patients with Marfan syndrome. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2014;62(1):35-41.
53. Rippe M, De Backer J, Kutsche K, Mosquera LM, Schuler H, Rybczynski M, et al. Mitral valve prolapse syndrome and MASS phenotype: Stability of aortic dilatation but progression of mitral valve prolapse. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2016;10:39-46.
54. 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. *Annals of cardiothoracic surgery*. 2017;6(6):582-94.

55. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* (London, England). 2005;366(9501):1965-76.
56. Stuart AG, Williams A. Marfan's syndrome and the heart. *Archives of disease in childhood*. 2007;92(4):351-6.
57. Savolainen A, Kupari M, Toivonen L, Kaitila I, Viitasalo M. Abnormal ambulatory electrocardiographic findings in patients with the Marfan syndrome. *Journal of internal medicine*. 1997;241(3):221-6.
58. De Backer JF, Devos D, Segers P, Matthys D, Francois K, Gillebert TC, et al. Primary impairment of left ventricular function in Marfan syndrome. *International journal of cardiology*. 2006;112(3):353-8.
59. Lazarevic AM, Nakatani S, Okita Y, Marinkovic J, Takeda Y, Hirooka K, et al. Determinants of rapid progression of aortic root dilatation and complications in Marfan syndrome. *International journal of cardiology*. 2006;106(2):177-82.
60. von Kodolitsch Y, Robinson PN. Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. *Heart* (British Cardiac Society). 2007;93(6):755-60.
61. Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation*. 2005;111(11):e150-7.
62. Kouchoukos NT, Wareing TH, Murphy SF, Perrillo JB. Sixteen-year experience with aortic root replacement. Results of 172 operations. *Ann Surg*. 1991;214(3):308-18; discussion 18-20.
63. Cameron DE, Alejo DE, Patel ND, Nwakanma LU, Weiss ES, Vricella LA, et al. Aortic root replacement in 372 Marfan patients: evolution of operative repair over 30 years. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(5):1344-9; discussion 9-50.
64. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;103(4):617-21; discussion 22.
65. Yacoub MH, Gehle P, Chandrasekaran V, Birks EJ, Child A, Radley-Smith R. Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115(5):1080-90.

66. de Oliveira NC, David TE, Ivanov J, Armstrong S, Eriksson MJ, Rakowski H, et al. Results of surgery for aortic root aneurysm in patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(4):789-96.
67. Erkula G, Jones KB, Sponseller PD, Dietz HC, Pyeritz RE. Growth and maturation in Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 2002;109(2):100-15.
68. Sponseller PD, Hobbs W, Riley LH, 3rd, Pyeritz RE. The thoracolumbar spine in Marfan syndrome. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77(6):867-76.
69. Streeten EA, Murphy EA, Pyeritz RE. Pulmonary function in the Marfan syndrome. *Chest.* 1987;91(3):408-12.
70. Al Kaissi A, Zwettler E, Ganger R, Schreiner S, Klaushofer K, Grill F. Musculo-skeletal abnormalities in patients with Marfan syndrome. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2013;6:1-9.
71. Sheikhzadeh S, Kusch ML, Rybczynski M, Kade C, Keyser B, Bernhardt AM, et al. A simple clinical model to estimate the probability of Marfan syndrome. *Qjm.* 2012;105(6):527-35.
72. Marfan-Syndrom : ein Ratgeber für Patienten, Angehörige und Betreuende ; mit 4 Tabellen. Darmstadt: Steinkopff; 2007.
73. Joseph KN, Kane HA, Milner RS, Steg NL, Williamson MB, Jr., Bowen JR. Orthopedic aspects of the Marfan phenotype. *Clin Orthop Relat Res.* 1992(277):251-61.
74. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *Journal of medical genetics.* 2010;47(7):476-85.
75. Drolsum L, Rand-Hendriksen S, Paus B, Geiran OR, Semb SO. Ocular findings in 87 adults with Ghent-1 verified Marfan syndrome. *Acta ophthalmologica.* 2015;93(1):46-53.
76. Latasiewicz M, Fontecilla C, Milla E, Sanchez A. Marfan syndrome: ocular findings and novel mutations-in pursuit of genotype-phenotype associations. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie.* 2016;51(2):113-8.
77. Konradsen TR, Zetterstrom C. A descriptive study of ocular characteristics in Marfan syndrome. *Acta ophthalmologica.* 2013;91(8):751-5.

78. Rabie HM, Malekifar P, Javadi MA, Roshandel D, Esfandiari H. Visual outcomes after lensectomy and iris claw artisan intraocular lens implantation in patients with Marfan syndrome. *International ophthalmology*. 2017;37(4):1025-30.
79. Sheikhzadeh S, Rybczynski M, Habermann CR, Bernhardt AM, Arslan-Kirchner M, Keyser B, et al. Dural ectasia in individuals with Marfan-like features but exclusion of mutations in the genes FBN1, TGFBR1 and TGFBR2. *Clinical genetics*. 2011;79(6):568-74.
80. Fattori R, Nienaber CA, Descovich B, Ambrosetto P, Reggiani LB, Pepe G, et al. Importance of dural ectasia in phenotypic assessment of Marfan's syndrome. *Lancet (London, England)*. 1999;354(9182):910-3.
81. Mesfin A, Ahn NU, Carrino JA, Sponseller PD. Ten-year clinical and imaging follow-up of dural ectasia in adults with Marfan syndrome. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*. 2013;13(1):62-7.
82. Sheikhzadeh S, Sondermann C, Rybczynski M, Habermann CR, Brockstaedt L, Keyser B, et al. Comprehensive analysis of dural ectasia in 150 patients with a causative FBN1 mutation. *Clinical genetics*. 2014;86(3):238-45.
83. Sheikhzadeh S, Brockstaedt L, Habermann CR, Sondermann C, Bannas P, Mir TS, et al. Dural ectasia in Loeys-Dietz syndrome: comprehensive study of 30 patients with a TGFBR1 or TGFBR2 mutation. *Clinical genetics*. 2014;86(6):545-51.
84. Oosterhof T, Groenink M, Hulsmans FJ, Mulder BJ, van der Wall EE, Smit R, et al. Quantitative assessment of dural ectasia as a marker for Marfan syndrome. *Radiology*. 2001;220(2):514-8.
85. Habermann CR, Weiss F, Schoder V, Cramer MC, Kemper J, Wittkugel O, et al. MR evaluation of dural ectasia in Marfan syndrome: reassessment of the established criteria in children, adolescents, and young adults. *Radiology*. 2005;234(2):535-41.
86. Hao W, Fang Y, Lai H, Shen Y, Wang H, Lin M, et al. Marfan syndrome with pneumothorax: case report and review of literatures. *Journal of thoracic disease*. 2017;9(12):E1100-e3.
87. Roman MJ, Devereux RB, Preiss LR, Asch FM, Eagle KA, Holmes KW, et al. Associations of Age and Sex With Marfan Phenotype: The National

- Heart, Lung, and Blood Institute GenTAC (Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions) Registry. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2017;10(3).
88. Karpman C, Aughenbaugh GL, Ryu JH. Pneumothorax and bullae in Marfan syndrome. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2011;82(3):219-24.
89. Hall JR, Pyeritz RE, Dudgeon DL, Haller JA, Jr. Pneumothorax in the Marfan syndrome: prevalence and therapy. *The Annals of thoracic surgery*. 1984;37(6):500-4.
90. Dyhdalo K, Farver C. Pulmonary histologic changes in Marfan syndrome: a case series and literature review. *American journal of clinical pathology*. 2011;136(6):857-63.
91. Verstraeten A, Alaerts M, Van Laer L, Loeys B. Marfan Syndrome and Related Disorders: 25 Years of Gene Discovery. *Human mutation*. 2016;37(6):524-31.
92. Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, et al. *International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue*, Berlin, 1986. *American journal of medical genetics*. 1988;29(3):581-94.
93. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *American journal of medical genetics*. 1996;62(4):417-26.
94. Artoni A, Bassotti A, Abbattista M, Marinelli B, Lecchi A, Gianniello F, et al. Hemostatic abnormalities in patients with Ehlers-Danlos syndrome. *J Thromb Haemost*. 2018.
95. Malfait F, De Paepe A. The Ehlers-Danlos Syndrome. In: Halper J, editor. *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014. p. 129-43.
96. Callewaert B, Malfait F, Loeys B, De Paepe A. Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(1):165-89.
97. Van Laer L, Dietz H, Loeys B. Loeys-Dietz Syndrome. In: Halper J, editor. *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014. p. 95-105.

98. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet.* 2005;37(3):275-81.
99. Bergman R, Nevet MJ, Gescheidt-Shoshany H, Pimienta AL, Reinstein E. Atrophic skin patches with abnormal elastic fibers as a presenting sign of the MASS phenotype associated with mutation in the fibrillin 1 gene. *JAMA Dermatol.* 2014;150(8):885-9.
100. Putnam EA, Zhang H, Ramirez F, Milewicz DM. Fibrillin-2 (FBN2) mutations result in the Marfan-like disorder, congenital contractural arachnodactyly. *Nat Genet.* 1995;11(4):456-8.
101. Gallego-Pinazo R, Lopez-Lizcano R, Millan JM, Arevalo JF, Mullor JL, Diaz-Llopis M. Beals-Hecht syndrome and choroidal neovascularization. *Clin Ophthalmol.* 2010;4:845-7.
102. Comeglio P, Evans AL, Brice G, Cooling RJ, Child AH. Identification of FBN1 gene mutations in patients with ectopia lentis and marfanoid habitus. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(12):1359-62.
103. Sacharow SJ, Picker JD, Levy HL. Homocystinuria Caused by Cystathionine Beta-Synthase Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
University of Washington, Seattle. *GeneReviews* is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
104. Albornoz G, Coady MA, Roberts M, Davies RR, Tranquilli M, Rizzo JA, et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections--incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(4):1400-5.
105. Hanson-Kahn A, Li B, Cohn DH, Nickerson DA, Bamshad MJ, Hudgins L. Autosomal recessive Stickler syndrome resulting from a COL9A3 mutation. *Am J Med Genet A.* 2018.
106. Yadav S, Rawal G. Shprintzen-Goldberg syndrome: a rare disorder. *Pan Afr Med J.* 2016;23:227.
107. Mueller GC, Stierle L, Stark V, Steiner K, von Kodolitsch Y, Weil J, 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):214-8.
108. Ogrodowczyk M, Dettlaff K, Jelinska A. Beta-Blockers: Current State of Knowledge and Perspectives. *Mini Rev Med Chem*. 2016;16(1):40-54.
109. Feuring M, Schmidt BM, Christ M, Wehling M. [Beta-blockers. Value in cardiovascular diseases]. *Internist (Berl)*. 1999;40(6):680-5.
110. Bin Mahmood SU, Velasquez CA, Zafar MA, Saeyeldin AA, Brownstein AJ, Ziganshin BA, et al. Medical management of aortic disease in Marfan syndrome. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(6):654-61.
111. Halpern BL, Char F, Murdoch JL, Horton WB, McKusick VA. A prospectus on the prevention of aortic rupture in the Marfan syndrome with data on survivorship without treatment. *Johns Hopkins Med J*. 1971;129(3):123-9.
112. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 1994;330(19):1335-41.
113. Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff JM, Edouard T, Dulac Y, Acar P, et al. Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 2007;99(3):406-9.
114. Forteza A, Evangelista A, Sanchez V, Teixido-Tura G, Sanz P, Gutierrez L, et al. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2016;37(12):978-85.
115. De Mello WC. Local Renin Angiotensin Aldosterone Systems and Cardiovascular Diseases. *Med Clin North Am*. 2017;101(1):117-27.
116. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*. 2006;86(3):747-803.
117. Hunyady L, Catt KJ, Clark AJ, Gaborik Z. Mechanisms and functions of AT(1) angiotensin receptor internalization. *Regul Pept*. 2000;91(1-3):29-44.
118. Lemarie CA, Schiffrin EL. The angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2010;11(1):19-31.

119. Carey RM, Wang ZQ, Siragy HM. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension*. 2000;35(1 Pt 2):155-63.
120. Akazawa H, Yasuda N, Komuro I. Mechanisms and functions of agonist-independent activation in the angiotensin II type 1 receptor. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;302(2):140-7.
121. Herder SD, Weber E, Winkemann A, Herder C, Morck H. Efficacy and safety of angiotensin II receptor type 1 antagonists in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(5):801-11.
122. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin*. 2014;32(1):21-32, vii.
123. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*. 2006;312(5770):117-21.
124. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC, 3rd. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2787-95.
125. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(22):2061-71.
126. Williams A, Kenny D, Wilson D, Fagenello G, Nelson M, Dunstan F, et al. Effects of atenolol, perindopril and verapamil on haemodynamic and vascular function in Marfan syndrome - a randomised, double-blind, crossover trial. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(8):891-9.
127. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilation in patients with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 2005;95(9):1125-7.
128. Doyle JJ, Doyle AJ, Wilson NK, Habashi JP, Bedja D, Whitworth RE, et al. A deleterious gene-by-environment interaction imposed by calcium channel blockers in Marfan syndrome. *Elife*. 2015;4.
129. Rossi-Foulkes R, Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Ehlers KH, O'Loughlin JE, et al. Phenotypic features and impact of beta blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 1999;83(9):1364-8.

130. Giusti B, Porciani MC, Brunelli T, Evangelisti L, Fedi S, Gensini GF, et al. Phenotypic variability of cardiovascular manifestations in Marfan Syndrome. Possible role of hyperhomocysteinemia and C677T MTHFR gene polymorphism. *Eur Heart J.* 2003;24(22):2038-45.
131. Stark V. Von der Anwendung der revidierten Ghent Nosologie zur Entwicklung eines neuen Score in der klinischen Diagnostik des Marfan-Syndrom bei pädiatrischen Patienten. 2012.
132. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *The American Journal of Cardiology.* 1989;64(8):507-12.
133. Stark VC, Doering K, von Kodolitsch Y, Kozlik-Feldmann R, Mueller GC, Olfe J, et al. The transition of pediatric Marfan patients to adult care: a challenge and its risks. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(6):698-704.
134. Gautier M, Detaint D, Fermanian C, Aegerter P, Delorme G, Arnoult F, et al. Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. *The American journal of cardiology.* 2010;105(6):888-94.
135. Perrucci GL, Rurali E, Gowran A, Pini A, Antona C, Chiesa R, et al. Vascular smooth muscle cells in Marfan syndrome aneurysm: the broken bricks in the aortic wall. *Cell Mol Life Sci.* 2016.
136. Franken R, den Hartog AW, Radonic T, Micha D, Maugeri A, van Dijk FS, et al. Beneficial Outcome of Losartan Therapy Depends on Type of FBN1 Mutation in Marfan Syndrome. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8(2):383-8.
137. Gelb BD. Marfan's syndrome and related disorders--more tightly connected than we thought. *N Engl J Med.* 2006;355(8):841-4.
138. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2013;34(45):3491-500.
139. Lacro RV, Dietz HC, Wruck LM, Bradley TJ, Colan SD, Devereux RB, et al. Rationale and design of a randomized clinical trial of beta-blocker therapy (atenolol) versus angiotensin II receptor blocker therapy (losartan) in individuals with Marfan syndrome. *Am Heart J.* 2007;154(4):624-31.

140. Mullen M, Jin XY, Child A, Stuart AG, Dodd M, Aragon-Martin JA, et al. Irbesartan in Marfan syndrome (AIMS): a double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet*. 2020;394(10216):2263-70.
141. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, Aegerter P, Detaint D, Delorme G, et al. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(32):2160-6.
142. Teixido-Tura G, Forteza A, Rodriguez-Palomares J, Gonzalez Mirelis J, Gutierrez L, Sanchez V, et al. Losartan Versus Atenolol for Prevention of Aortic Dilation in Patients With Marfan Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(14):1613-8.
143. Lu H, Balakrishnan A, Howatt DA, Wu C, Charnigo R, Liao G, et al. Comparative effects of different modes of renin angiotensin system inhibition on hypercholesterolaemia-induced atherosclerosis. *Br J Pharmacol*. 2012;165(6):2000-8.
144. Michel MC, Foster C, Brunner HR, Liu L. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Pharmacol Rev*. 2013;65(2):809-48.
145. Moursi MM, Beebe HG, Messina LM, Welling TH, Stanley JC. Inhibition of aortic aneurysm development in blotchy mice by beta adrenergic blockade independent of altered lysyl oxidase activity. *J Vasc Surg*. 1995;21(5):792-9; discussion 9-800.
146. Gersony DR, McClaughlin MA, Jin Z, Gersony WM. The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2007;114(3):303-8.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Thomas Mir für die Möglichkeit der Promotion in diesem faszinierenden Thema und für die konstruktive und geduldige Unterstützung.

Ebenso gilt mein Dank meiner Betreuerin Dr. med. Veronika Stark, die mir während des gesamten Entstehungsprozesses unterstützt hat und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand, für all die Korrekturen und all die Gedankenanstöße.

Ich danke allen Beteiligten der Marfan-Sprechstunde. Prof. Dr. med. Thomas Mir, Dr. Med. Veronika Stark und Dr. med. Jakob Olfe für kardiologischen Untersuchungen, den hilfsbereiten Schwestern der kinderkardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und vor allem den Patienten für die Teilnahme aber auch die vielen schönen Momente.

Zuletzt möchte ich mich allen bedanken die mich in meinem Alltag unterstützt haben und somit das Schreiben einer Dissertation ermöglicht haben. Allen voran meinen Eltern die jeder Zeit bereitwillig Korrektur gelesen haben und immer Worte der Motivation gefunden haben.

Vielen Dank.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

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.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'K. D...' followed by a long horizontal line.