

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Stellenwert der Herz-MRT in der Diagnostik und  
Verlaufskontrolle bei Patienten mit Marfan-Syndrom und  
kardiovaskulärer Beteiligung**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ehssan Ghadamgahi

aus Berlin

Datum der Promotion: 14.02.2014

*Meiner wundervollen Familie.*

---

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>Abstrakt (deutsch)</b> .....	<b>4</b>
<b>Abstract (englisch)</b> .....	<b>6</b>
<b>Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen</b> .....	<b>8</b>
<b>I EINLEITUNG</b> .....	<b>10</b>
<b>1. Das Marfan-Syndrom</b> .....	<b>10</b>
1.1 Historischer Überblick.....	10
1.2 Vererbung und molekulargenetische Grundlagen.....	11
1.3 Klinik und therapeutische Aspekte.....	13
1.3.1 Kardiovaskuläres System.....	13
1.3.2 Skelettales System.....	14
1.3.3 Okuläres System.....	15
1.3.4 Therapie.....	15
1.4 Diagnostik.....	16
<b>2. Bildgebende Verfahren</b> .....	<b>18</b>
2.1 Echokardiographie.....	19
2.2 Magnetresonanztomographie.....	19
2.3 Computertomographie.....	20
<b>II FRAGESTELLUNGEN UND ZIELE DER ARBEIT</b> .....	<b>22</b>
<b>III PATIENTEN UND METHODEN</b> .....	<b>23</b>
<b>1. Patienten und Untersuchungen</b> .....	<b>23</b>
<b>2. Echokardiographische Untersuchungen</b> .....	<b>24</b>
2.1 Erhebung der Aortendiameter.....	24
2.2 Linksventrikuläre Diameter, Volumina und systolische Funktion.....	25

---

<b>3. MRT-Untersuchungen und Datenanalyse</b> .....	<b>25</b>
3.1 MR-Angiographie.....	26
3.2 Kardio-MRT.....	27
3.2.1 Akquisitionsprotokoll.....	27
3.2.2 Linksventrikuläre Volumina und systolische Funktion.....	28
<b>4. Referenzwerte</b> .....	<b>30</b>
<b>5. Statistische Methoden</b> .....	<b>30</b>
<b>IV ERGEBNISSE</b> .....	<b>31</b>
<b>1. Patientenkollektiv</b> .....	<b>31</b>
<b>2. Gegenüberstellung und direkter Vergleich der Aortendiameter</b> .....	<b>32</b>
2.1 Ergebnisse der Referenzwertrecherche.....	32
2.2 Vergleich der Diametermessung des Bulbus aortae.....	33
2.3 Vergleich der Diametermessung der proximalen Aorta ascendens.....	36
2.4 Vergleich der Diametermessung des Aortenbogens.....	39
2.5 Zusammenfassung.....	42
<b>3. Gegenüberstellung und Vergleich der linksventrikulären Dimensionen, Volumina und der systolischen Funktion</b> .....	<b>43</b>
3.1 Ergebnisse der Referenzwertrecherche.....	43
3.2 Gegenüberstellung und Vergleich der linksventrikulären M-Mode-Dimensionen und MR-Volumina.....	44
3.3 Vergleich der linksventrikulären M-Mode-Volumina und MR-Volumina.....	47
3.4 Vergleich der linksventrikulären systolischen Funktion.....	50
3.5 Zusammenfassung.....	53
<b>V DISKUSSION</b> .....	<b>54</b>

---

<b>1. Gegenüberstellung und Eins-zu-Eins-Vergleich der thorakalen Aortendiameter bei Patienten mit Marfan-Syndrom und kardiovaskulärer Beteiligung: Transthorakale B-Mode-Echokardiographie versus Kontrastmittel-gestützte 3D-MR-Angiographie.....</b>	<b>54</b>
<b>2. Gegenüberstellung und Eins-zu-Eins-Vergleich der linksventrikulären Dimensionen, Volumina und systolischen Funktion aus der transthorakalen M-Mode-Echokardiographie mit den linksventrikulären Volumina und der systolischen Funktion aus der Kardio-MRT.....</b>	<b>61</b>
<b>3. Einschränkungen und Fehlerquellen.....</b>	<b>67</b>
<b>4. Schlussfolgerung.....</b>	<b>68</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>69</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>80</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>81</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>82</b>

## Abstrakt (deutsch)

**HINTERGRUND:** Beim Marfan-Syndrom handelt es sich um eine hereditäre Bindegewebserkrankung mit autosomal dominantem Vererbungsmechanismus und einer Prävalenz von 1-3 von 10 000 Individuen. Durch Mutationen im Fibrillin-1-Gen kommt es zur Bildung defekter Mikrofibrillen und konsekutiv zu Fehlbildungen der elastischen Fasern des Bindegewebes. Potenziell lebensgefährliche Aortendilatationen und –dissektionen sowie ventrikuläre Dysfunktionen zählen zu den typischen Pathologien. In der klinischen Routine gehören die transthorakale Echokardiographie und die kardiovaskuläre MRT zu den am häufigsten angewendeten bildgebenden Verfahren in diesem Patientenkollektiv. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die beiden Untersuchungstechniken direkt miteinander zu vergleichen und den Grad ihrer Übereinstimmung zu eruieren. Außerdem wurde dabei das Gesamtpotential der kardiovaskulären MRT bei Patienten mit Marfan-Syndrom evaluiert.

**PATIENTEN UND METHODEN:** Insgesamt wurden 37 Patienten ( $20,4 \pm 10,0$  Jahre zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung) mit nach Gent-Kriterien erwiesenem Marfan-Syndrom in der retrospektiven Studie eingeschlossen. Gemessen wurden die Aortendurchmesser in Höhe des Bulbus ( $n = 57$  Untersuchungspaare), der proximalen Aorta ascendens ( $n = 38$ ) und des Aortenbogens ( $n = 36$ ) mittels 2D-Echokardiographie und Kontrastmittel-gestützter 3D-MR-Angiographie. Mittels M-Mode-Echokardiographie wurden die linksventrikulären Dimensionen LVEDD/LVESD, die entsprechenden Volumina (Teichholz-Formel) sowie die Ejektionsfraktion bestimmt. Zur Herzbeurteilung wurden in der MRT SSFP-Sequenzen angefertigt. Bestimmt wurden die linksventrikulären MR-Volumina LVEDV/LVESV sowie die Ejektionsfraktion. Für das LVEDV sowie LVESV ergaben sich 52 und für die Ejektionsfraktion 44 vergleichende Untersuchungspaare. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Korrelationsanalyse nach Pearson, t-Test und der Bland-Altman-Analyse.

**ERGEBNISSE:** Die Diametermessungen der Aorta zeigten durchweg deutliche bis exzellente Korrelationen ( $r = 0,78$  bis  $0,93$ ; alle  $p < 0,01$ ) und nicht signifikante Mittelwertdifferenzen ( $-0,66$  mm bis  $0,05$  mm; alle  $p > 0,05$ ) mit schmalen Grenzen der Übereinstimmung in der Bland-Altman-Analyse. Beim direkten Vergleich der linksventrikulären Volumina und Ejektionsfraktion zeigten die Ultraschallmessungen gegenüber der Kardio-MRT eine signifikante Unterschätzung des LVEDV (MWd =  $45,35$  ml;  $p < 0,01$ ) und des LVESV (MWd =  $20,73$  ml;  $p < 0,01$ ) sowie eine Überschätzung der Ejektionsfraktion (MWd =  $-5,91\%$ ;  $p < 0,01$ ) mit allseits breiten Grenzen der Übereinstimmung. Während sich mittelstarke bis starke

Korrelationen für LVEDV und LVESV ergaben ( $r = 0,73$  und  $0,65$ ;  $p < 0,01$ ), so war diese nur schwach bis mäßig für die EF ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,01$ ).

**SCHLUSSFOLGERUNG:** Die vorliegende Studie zeigt, dass es bei ausreichend guten Untersuchungsbedingungen zu einer hervorragenden Übereinstimmung zwischen den Aortendiameter-Messungen der Kontrastmittel-gestützten 3D-MR-Angiographie sowie transthorakalen B-Mode-Echokardiographie kommt und die Ergebnisse zwischen den Modalitäten scheinbar austauschbar sind. Im Gegensatz dazu zeigte sich ein nur ungenügender Übereinstimmungsgrad zwischen den linksventrikulären Volumina und der Ejektionsfraktion aus M-Mode-Echokardiographie und Kardio-MRT, der einen Austausch der Ergebnisse in diesem Kollektiv zwischen den Methoden scheinbar nicht zulässt. Mit der Kardio-MRT und der Kontrastmittel-gestützten 3D-MR-Angiographie ergibt sich die Möglichkeit in nur einem einzigen Untersuchungsgang, typische kardiovaskuläre Veränderungen des Marfan-Syndroms zuverlässig und reproduzierbar zu detektieren. Darüber hinaus können frühzeitig Pathologien aufgedeckt werden, die der Echokardiographie entgehen können.

## Abstract (englisch)

**BACKGROUND:** The Marfan syndrome is an autosomal dominantly inherited disorder of connective tissue with a prevalence of 1-3 per 10 000 individuals. Mutations in the fibrillin-1 gene lead to the development of dysfunctional microfibrils and as a consequence to malformations of the elastic fibers that are part of the connective tissue. Potentially life-threatening aortic dilatation and dissection as well as ventricular dysfunctions belong to the typical pathologies. In that patient group transthoracic echocardiography and cardiovascular MRI are the most commonly used imaging modalities in clinical routine. Aim of the present study was to directly compare these two techniques and to assess the degree of their agreement. Furthermore, the overall potential of cardiovascular MRI in patients with Marfan syndrome was evaluated.

**PATIENTS AND METHODS:** Altogether 37 patients ( $20,4 \pm 10,0$  years at the time of the first examination) with Marfan syndrome according to the Ghent criteria were included in the retrospective study. Aortic diameters were measured at the aortic bulbus ( $n = 57$  paired examinations), the proximal ascending aorta ( $n = 38$ ) and the aortic arch ( $n = 36$ ) using 2D-echocardiography and contrast-enhanced magnetic resonance angiography. Employing M-Mode echocardiography, the left ventricular dimensions LVEDD/LVESD, the corresponding volumes (Teichholz formula) as well as the ejection fraction were determined. For cardiac evaluation in the MRI SSFP sequences were used. Left ventricular MR-volumes LVEDV/LVESV and the ejection fraction were determined. 52 paired examinations could be generated for the LVEDV as well as the LVESV and 42 for the left ventricular ejection fraction. For statistical evaluation Pearson's correlation, paired t-test and Bland-Altman analysis were performed.

**RESULTS:** Measurements of the aortic diameters showed consistently distinct to excellent correlations ( $r = 0,78$  to  $0,93$ ; all  $p < 0,01$ ) and non-significant mean differences ( $-0,66$  mm to  $0,05$  mm; all  $p > 0,05$ ) with narrow limits of agreement in the Bland-Altman analysis. Direct comparison of left ventricular volumes und ejection fraction revealed a significant underestimation of the LVEDV (mean difference =  $45,35$  ml;  $p < 0,01$ ) as well as the LVESV (mean difference =  $20,73$  ml;  $p < 0,01$ ) and an overestimation of the ejection fraction (mean difference =  $-5,91\%$ ;  $p < 0,01$ ) on echocardiography compared to cardiac-MRI with wide limits of agreement. While moderate to distinct correlations resulted for LVEDV and LVESV ( $r = 0,73$  and  $0,65$ ;  $p < 0,01$ ), only a weak to moderate one could be determined for the ejection fraction ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,01$ ).



**CONCLUSION:** Satisfactory examination conditions provided, the present study shows that there is an excellent agreement between the aortic diameter measurements of contrast-enhanced 3D-MR angiography and transthoracic B-Mode echocardiography and that the results of these two modalities seem to be interchangeable. In contrast to that, there was only an insufficient degree of agreement between left ventricular volumes and the ejection fraction measured by M-Mode echocardiography and cardiac MRI, which suggests that the results of the two techniques are not interchangeable in that patient group. Cardiac MRI and contrast-enhanced 3D-MR angiography offer the possibility to reliably and reproducibly detect typical cardiovascular changes in Marfan syndrome in only one single examination. Moreover, certain pathologies can be exposed at an early stage which could still remain undiscovered by echocardiography.

---

## Abkürzungsverzeichnis:

AV	Atrioventrikulär
BSA	Body surface area
BZW	Beziehungsweise
CT	Computertomographie
ECHO	Echokardiographie
EF	Ejektionsfraktion
FBN1-Gen	Fibrillin-1-Gen
FOV	Field of view
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LVEDD	Enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels
LVESD	Endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MAX	Maximum
MIN	Minimum
MIP	Maximum intensity projection
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
MWd	Mittelwertdifferenz
N.S.	Nicht signifikant
O.G.	Oben genannten
PROX	Proximal

RVEDD	Enddiastolischer Durchmesser des rechten Ventrikels
RVEDV	Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
SD	Standardabweichung
SSFP	Steady state free precession
SV	Schlagvolumen
TAB	Tabelle
TE	Time to echo
TGF- $\beta$	Transforming-growth-factor-beta
TOE	Transösophageale Echokardiographie
TR	Time to repeat
V	Volumen

---

# I Einleitung

## 1. Das Marfan-Syndrom

### 1.1 Historischer Überblick

Erstmalig im Jahre 1896 wurde das Marfan-Syndrom von dem aus Paris stammenden Pädiater Antoine Bernard-Jean Marfan (1858-1942) beschrieben. Bei seiner Patientin handelte es sich um die 5½-jährige Gabrielle P., die durch ihr markantes Äußeres auffiel und aufgrund dessen der Société Médicale des Hôpitaux de Paris vorgestellt wurde. Besonders ins Auge fielen ihre langen und schmalen Extremitäten, ihre spinnenartigen Finger („pattes d’araignée“) sowie Kontrakturen im Bereich ihrer Fingergelenke. Marfan benannte dieses Erscheinungsbild zunächst als Dolichostenomelie. Abnormalitäten im kardiovaskulären oder okulären System wurden zu dem Zeitpunkt noch nicht vermerkt [1].

In der Tat stellten Beals und Hecht im Jahre 1972 fest, dass es sich bei der von Marfan beschriebenen Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht um das klassische Marfan-Syndrom handelte, sondern um die Kongenitale Kontrakturale Arachnodaktylie (Beals-Hecht-Syndrom) [2]. Diese Erkrankung stellt auch heute noch eine herausfordernde Differenzialdiagnose dar. Charakteristische Merkmale sind multiple Beugekontrakturen, Spinnenfinger, eine ausgeprägte Kyphoskoliose und Ohrmuscheldeformitäten. Im Gegensatz zum Marfan-Syndrom existiert in der Regel keine zusätzliche Beteiligung des kardiovaskulären oder okulären Systems [3].

Trotz intensiver Forschung zur Entstehungsursache und der klinischen Ausprägung, gestaltete sich die Entschlüsselung des Marfan-Syndroms seit der Erstbeschreibung im Jahr 1896 bis zum heutigen Kenntnisstand als ein sehr langwieriger und komplizierter Prozess, der nur etappenweise voranschritt und bis dato nicht vollständig abgeschlossen ist.

Im Jahre 1902 diagnostizierten Méry und Babonneix bei der nun mittlerweile 11½-jährigen Gabrielle P. eine auffallende Skoliose. In etwa zeitgleich beschrieb Achard bei einer weiteren Patientin mit ähnlicher Klinik die „Spinnenfingrigkeit“ als wichtige skelettale Manifestation dieser Erkrankung und führte den Begriff „Arachnodaktylie“ ein [4]. Zwölf Jahre später stellte Börger die okuläre Beteiligung in Form einer Ektopia lentis fest [5]. Die mit dem Marfan-Syndrom im Zusammenhang stehenden pathologischen Veränderungen der Aorta im Sinne eines Aortenaneurysmas [6], einer Aortendissektion und/oder Aortenruptur [7] wurden 1943 dokumentiert. Den genauen Umfang der kardiovaskulären Beteiligung beschrieb McKusick im

Jahre 1955 und bezeichnete das Marfan-Syndrom als eine vererbte Erkrankung des extrazellulären Bindegewebes [8]. Er widmete ihr ein ausführliches Kapitel in seinem Werk „Heritable disorder of connective tissue“ [1].

Schon 1931 beschrieb Weve die hereditäre Genese in Form von einem autosomal-dominanten Erbgang, ohne jedoch die genaue Lokalisation des defekten Gens zu kennen [9]. 1990 wurde das Chromosom 15 als Ort des Gendefektes lokalisiert [10] und ein Jahr später schließlich Mutationen im Fibrillin-1-Gen (FBN-1-Gen) auf Chromosom 15q15-21.1 als Hauptursache für das klassische Marfan-Syndrom entdeckt [11].

Zur Erleichterung und Vereinheitlichung der Diagnosefindung wurden 1986 sämtliche bis dato bekannten Informationen zur klinischen Manifestation und der Pathogenese der Erkrankung im Rahmen eines internationalen Symposiums in Berlin zusammengetragen. Es entstand die Berliner Nosologie, ein international geltender, einheitlicher Kriterienkatalog zur standardisierten Diagnostik des Marfan-Syndroms [12]. Unter Einbeziehung genetischer Nachweisverfahren und genaueren Kriterien zur Diagnosestellung wurde die Berliner Nosologie 1996 überarbeitet und durch die auch heute noch geltenden Gent-Kriterien ersetzt [13]. Die letzte Überarbeitung und Aktualisierung des Kriterienkataloges erfolgte im Jahre 2010.

Auch wenn derzeit noch keine ursächliche Therapie existiert, hat sich die Lebenserwartung in den letzten Jahren durch verbesserte Diagnostik und Behandlung erheblich erhöht. So ist diese im Median von ca. 48 Jahren bis 1972 auf heute über 72 Jahre angestiegen [14, 15].

## 1.2 Vererbung und molekulargenetische Grundlagen

Trotz Schwankungen in der Literatur bezüglich der exakten Angabe zur Häufigkeit des Marfan-Syndroms, liegt nach neueren Erkenntnissen die Prävalenz in der europäischen und nordamerikanischen Bevölkerung bei 1-3/10 000 Individuen. Es gibt keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Erkrankung und dem Geschlecht, der Rasse oder der ethnischen Herkunft [16]. Die Vererbung erfolgt autosomal dominant. Dies bedeutet, dass die Mutation eines betroffenen Elternteils mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an die Nachkommenschaft weitergegeben werden kann. Die phänotypische Ausprägung des Krankheitsbildes zeigt keinerlei Regelmäßigkeit und kann sogar innerhalb einer Familie erheblich variieren. Derzeit geht man in etwa 70% der Fälle von einem familiären Auftreten und in etwa 30% von sporadischen Neumutationen aus [17].

Auf molekulargenetischer Ebene liegen dem klassischen Marfan-Syndrom Mutationen im Fibrillin-1-Gen zugrunde, welches auf Chromosom 15q15-21.1 lokalisiert ist [10, 11], mit 110 Kilobasen eine überdurchschnittliche Größe aufweist und mit insgesamt 65 Exons eine hohe Fragmentierung zeigt. Dieses Gen kodiert das Fibrillin-1, ein cysteinreiches Glykoprotein der extrazellulären Matrix. Es bildet den Hauptbestandteil der 10-12 nm großen Mikrofibrillen, welche zusammen mit dem Elastin die elastischen Fasern des Bindegewebes bilden. Sie finden sich vor allem in der Aortenwand, in den Augen (Zonulafasern), im Periost und hyalinen Knorpel sowie in der Haut. Mutationen im Fibrillin-1-Gen führen zu quantitativen und qualitativen Fehlbildungen der elastischen Fasern und konsekutiv zu Beeinträchtigungen im Aufbau des betroffenen Gewebes [18]. Histologisch kann dies am Beispiel der Tunica media der Aortenwand illustriert werden: Bedingt durch Mutationen im FBN1-Gen kommt es hier zur Fragmentation und Desorganisation der elastischen Fasern. Dieses auch als zystische Mediadegeneration bezeichnete Erscheinungsbild stellt einen wichtigen histologischen Marker in der Diagnostik des Marfan-Syndroms dar [19].

Neuere Studien zeigen, dass FBN1-Gen-Mutationen sekundär auch zu Störungen im Transforming-growth-factor-beta(TGF- $\beta$ )-Stoffwechsel führen können. Hervorgerufen wird dies durch eine verminderte Bindung von TGF- $\beta$  an Fibrillin [20]. TGF- $\beta$  ist ein Zytokin, welches an der Steuerung von Zellproliferation, Zellteilung und Gewebsorganisation beteiligt ist. Eine erhöhte Konzentration von freiem TGF- $\beta$  in Muskelzellen bewirkt eine Inhibition der Myoblasten und führt so zu einer verminderten Bildung von Muskelzellen [21]. Ersatzweise entsteht defektes Bindegewebe.

Am Beispiel der Aorta führt die Gesamtheit der oben beschriebenen Veränderungen zur Beeinträchtigung ihrer elastischen Eigenschaften. Im Vergleich zu gesunden Individuen weist sie eine verminderte Dehnfähigkeit auf, ist starrer und zur Ausbildung von Aneurysmen, Dissektionen und/oder Rupturen prädisponiert [22].

Bis heute konnten über 500 verschiedene Mutationen des FBN1-Gens identifiziert werden, jedoch ohne die Möglichkeit von einer spezifischen Mutation auf den entsprechenden Phänotyp schließen zu können [23, 24]. Sogar innerhalb einer Familie, deren Mitglieder eine identische FBN1-Mutation aufweisen, kann eine erhebliche Variabilität bezüglich der klinischen Merkmalsausprägung und dem Alter der Erstmanifestation vorherrschen [19].

## 1.3 Klinik und therapeutische Aspekte

Passend zum Vorkommen des Fibrillin-1, liegen die klinischen Manifestationen des Marfan-Syndroms vor allem im Bereich des kardiovaskulären, skelettalen und okulären Systems.

### 1.3.1 Kardiovaskuläres System

Kardiovaskuläre Manifestationen stellen die mit Abstand wichtigsten Veränderungen dar, da diese als die Hauptursache für die hohe Morbidität und Mortalität unbehandelter Marfan-Patienten anzusehen sind [15]. Bei erwachsenen Patienten mit klassischem Marfan-Syndrom kommt es in 76% der Fälle zu einer Aortendilatation mit der Gefahr einer sich daraus entwickelnden letalen Aortendissektion oder Ruptur, in 26% zu einer Aortenklappeninsuffizienz, in 62% zu einem Mitralklappenprolaps und in 29% zu einer Mitralklappeninsuffizienz [25]. Bevorzugt tritt die Dilatation in der Aortenwurzel in Höhe des Bulbus auf. Hier sind die defekten elastischen Bindegewebsfasern der Aortenwand nicht in der Lage den hohen physikalischen Kräften, hervorgerufen durch die Kontraktionen des linken Ventrikels, standzuhalten. Eine akute Dissektion ereignet sich häufig im Bereich einer Aortenwurzel- beziehungsweise (bzw.) Aorta ascendens-Aneurysmas [25] und entspricht meist einem Typ A nach der Stanford-Klassifikation, was einen chirurgischen Notfall darstellt. Patienten mit Risikofaktoren, die eine Aortendissektion begünstigen, bedürfen nicht selten einer prophylaktischen chirurgischen Therapie und/oder zumindest einer erhöhten ärztlichen Aufmerksamkeit. Risikofaktoren sind: 1. Aortendurchmesser  $> 5$  cm, 2. fortschreitende Dilatation der Aorta, die über die Aortenwurzel hinausreicht, 3. rapide Progression der Dilatation (mehr als 5% pro Jahr oder mehr als 5 mm pro Jahr bei Erwachsenen) und 4. eine bekannte Aortendissektion in der Familienanamnese [19]. Prinzipiell können sich bei Marfan-Patienten Aneurysmen, Dissektionen und/oder Rupturen in jedem Abschnitt der Aorta ereignen, auch ohne die beschriebenen Risikofaktoren oder weiterer Auffälligkeiten. Etwa 50% der Patienten entwickeln eine Aortendissektion bei einem Durchmesser  $< 6,5$  cm und weitere 15% bei  $< 5$  cm [68].

Das pathologisch veränderte Bindegewebe kann zu einer Prolabierung der Mitralklappe führen, welche sich bei mindestens 25 bis 30% der Marfan-Patienten in eine progressive Mitralklappeninsuffizienz fortsetzt [17]. Patienten mit Mitralklappenprolaps weisen neben den hämodynamischen Veränderungen zum Teil auch vital bedrohliche Herzrhythmusstörungen in Form von Vorhofflimmern, ventrikulären Extrasystolen und ventrikulären Tachykardien auf [17].

In mehreren Studien konnte überdies gezeigt werden, dass Marfan-Patienten verglichen mit Kontrollgruppen eine eingeschränkte linksventrikuläre Kontraktilität aufweisen, mit einer signifikanten Reduktion der Ejektionsfraktion (EF) sowie Erhöhung der linksventrikulären Durchmesser (LVEDD, LVESD) und Volumina (LVEDV, LVESV). Ermittelt wurden diese Daten unter anderem anhand von Ergebnissen echokardiographischer und magnetresonanztomographischer Untersuchungen. Ob die ventrikuläre Funktionseinschränkung als Folge einer bereits bestehenden Herzklappeninsuffizienz bzw. Aortenerweiterung oder als davon unabhängige kardiale Manifestation im Rahmen des Marfan-Syndroms zu werten ist, wird kontrovers diskutiert und ist Gegenstand der aktuellen medizinischen Forschung [19, 44, 45, 46, 47, 48].

Das frühzeitige Erkennen von kardiovaskulären Veränderungen mittels klinischer Untersuchung und adäquater Bildgebung stellt den Grundpfeiler für eine effektive Therapie dar. In den letzten 30 Jahren haben Früherkennung und prophylaktische konservative/chirurgische Therapie zu einem erheblichen Anstieg der Lebenserwartung bei Marfan-Patienten geführt [26].

### 1.3.2 Skelettales System

Skelettale Manifestationen gehören zu den frühesten sichtbaren Zeichen des Marfan-Syndroms und können leicht durch eine vollständige orthopädische Untersuchung diagnostiziert werden. Zu den markanten Veränderungen zählen unter anderem der Hochwuchs, die langen und schmalen Extremitäten (Dolichostenomelie), die Spinnenfinger (Arachnodaktylie), ein langer und schmaler Kopf, die überstreckbaren Gelenke und die Gelenkkontrakturen. Von diagnostischer Relevanz ist ein reduzierter Quotient vom oberen zum unteren Körpersegment und ein Quotient von  $> 1,05$  von Armspanne zu Körpergröße. Weiterhin wird das positive Daumen- und/oder Handgelenkszeichen getestet: Übertagt der in den Handteller eingeschlagene Daumen bei geschlossener Faust den ulnaren Handrand, spricht man von einem positiven Steinberg-Zeichen. Beim Handgelenkszeichen ist der Patient in der Lage, das Handgelenk der Gegenseite mit dem Daumen und kleinen Finger so zu umfassen, dass sich die beiden Finger überlappen (positives Murdoch-Zeichen). Weitere orthopädische Veränderungen beim Marfan-Syndrom sind die Skoliose, die Kiel- oder Trichterbrust, ein Knick-Senk-Fuß, eine eingeschränkte Beweglichkeit der Hüftgelenke bedingt durch eine zu tiefe Gelenkpfanne (Protrusio acetabuli) sowie Subluxationen und Luxationen verschiedener Gelenke. Spontane atlanto-axiale Subluxationen können neben den kardiovaskulären Komplikationen eine weitere Ursache für den plötzlichen Tod bei Marfan-Patienten darstellen [27].



### 1.3.3 Okuläres System

In etwa 30% aller Marfan-Patienten wird die Erkrankung vom Augenarzt entdeckt [17]. Die Linsendislokation ist die einzige okuläre Veränderung, die als Hauptkriterium in der Diagnostik gewertet wird. Sie ist bei 60% der Patienten anzutreffen [19]. Das abnorme Fibrillin-1 führt in den Zonulafasern der Augen zu einer Schwächung des Aufhängeapparats. Es kommt zu einer Dislokation der Linse meist nach craniolateral, die mittels ophthalmologischer Spaltlampenuntersuchung diagnostiziert wird. Wahrnehmungen von Doppelbildern oder ein erhöhtes Blendungsempfinden können klinisch auf eine Dislokation hindeuten. Weitere okuläre Veränderungen sind Strabismus, Myopie, bläuliche Skleren, vergrößerte Hornhaut sowie Anomalien des Kammerwinkels, der Iris oder des Ziliarkörpers. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 9% liegt das Risiko einer Netzhautablösung deutlich über dem der Normalbevölkerung (0,01%) [28].

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Veränderungen zeigen Marfan-Patienten häufig auch eine Beteiligung der Haut, der Lunge und des Nervensystems. Auch diese Manifestationen haben im Rahmen der Diagnosefindung ihren jeweiligen Stellenwert.

### 1.3.4 Therapie

Bis heute existiert keine kausale Therapie des Marfan-Syndroms. Idealerweise sollten Marfan-Patienten von einem interdisziplinären Team bestehend aus Kardiologen, Kardiochirurgen, Ophthalmologen, Orthopäden, Radiologen und Humangenetikern betreut und behandelt werden.

Bei fehlenden Kontraindikationen werden prinzipiell jedem Patienten  $\beta$ -Blocker verabreicht um die hämodynamischen Belastungen der Aortenwand zu reduzieren [30] und die kardiale Leistung zu optimieren. Die Gabe von  $\beta$ -Blockern kann zu einer signifikanten Verbesserung der aortalen Flexibilität sowie Verlangsamung der Aortendilatation im zeitlichen Verlauf führen [19]. Der Status der Aorta, insbesondere ihr Durchmesser an festgelegten Landmarken, muss in genau festgelegten zeitlichen Abständen mittels geeigneter bildgebender Verfahren kontrolliert werden [31] um therapeutisch adäquat auf Veränderungen reagieren zu können. Ein chirurgischer Eingriff, z.B. in Form eines proximalen Aortenersatzes, wird nach aktuellen Leitlinien empfohlen, wenn der maximale Durchmesser der thorakalen Aorta mehr als 5 cm beträgt, der Durchmesser bei Erwachsenen mehr als 5 mm bzw. 5% pro Jahr zunimmt oder eine rasche Progredienz der Klappeninsuffizienz eintritt [23, 32, 63, 68, 75].

---

Nach Abschluss des Wachstums kann im Falle einer Linsenluxation der operative Einsatz einer künstlichen Linse erfolgen [31]. Eine augenärztliche Untersuchung sollte auch bei fehlenden Beschwerden aus prophylaktischen Gründen einmal im Jahr erfolgen.

Die skelettalen Manifestationen, wie zum Beispiel die Skoliose oder die thorakalen Deformitäten, können je nach Schweregrad entweder konservativ oder operativ behandelt werden. Auch die Physiotherapie kann Beschwerden lindern und die Lebensqualität verbessern.

## 1.4 Diagnostik

Die auch heute noch diffizile Diagnostik des Marfan-Syndroms begründet sich hauptsächlich auf der hohen Variabilität der klinischen Merkmalsausprägung sowie auf der phänotypischen Ähnlichkeit mit anderen genetischen Erkrankungen. Differenzialdiagnostisch auszuschließen sind in erster Linie das MASS-Syndrom (Akronym für Myopie, Mitralklappenprolaps, geringe Aortenerweiterung, Striae und Skelettbeteiligung), die Homozystinurie, das Klinefelter-Syndrom, die kongenitale kontraktuelle Form der Arachnodaktylie, der isolierte Mitralklappenprolaps, die isolierte anulo-aortale Ektasie und spezifische Formen des Ehlers-Danlos-Syndroms [17, 19].

Grundvoraussetzung für eine korrekte Diagnostik ist eine detaillierte Anamnese, die nicht nur den Patienten, sondern auch Informationen zu allen Familienmitgliedern und Verwandten einbezieht, die bereits an der Erkrankung leiden oder plötzlich und unerwartet verstorben sind. Für die optimale klinische Untersuchung und Diagnosefindung ist eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit obligatorisch. Im Jahre 1996 wurde die Berlin-Nosologie [12] durch die Gent-Nosologie [13] ersetzt (Tab. 1). Die Anzahl an falsch positiv diagnostizierten Patienten konnte so erheblich reduziert werden. Da viele Merkmale des Marfan-Syndroms altersabhängig sind, gestaltet sich die Diagnosefindung bei Kindern als besonders schwierig [29].

**Tabelle 1: Kriterien der 1996 festgelegten Gent-Nosologie [13]**

<b>Hauptkriterium</b>	<b>Nebenkriterium</b>	<b>Organbeteiligung</b>
<b>Skelett</b>		
(Vier der aufgelisteten Manifestationen ergeben eine Hauptkriterium)		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pectus carinatum</li> <li>• Pectus excavatum (Chirurgie erforderlich)</li> <li>• Oberkörper und Unterkörper Ration &gt;0,85 oder Armspann zu Größenwachstum Ratio &gt;1,05</li> <li>• Positives Handgelenks- und Daumenzeichen</li> <li>• Skoliose &gt;20<sup>0</sup> oder Spondylolisthese</li> <li>• Extension des Ellenbogens &lt; 170<sup>0</sup></li> <li>• Mediale Platzierung des medialen Malleolus (Pes planus)</li> <li>• Protrusio acetabuli</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pectus excavatum (keine Chirurgie erforderlich)</li> <li>• Gelenkhypermobilität</li> <li>• Gotischer Gaumen mit Zahnveränderung</li> <li>• Faziale Veränderungen ≥ 2 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolichocephalie</li> <li>- Hypoplasie der Wangen-knochen</li> <li>- Enophthalmus</li> <li>- Retrognathie</li> <li>- Abfallende Lidachsen</li> </ul> </li> </ul>	Zwei Punkte aus der Liste der Hauptkriterien oder ein Punkt aus der Liste der Hauptkriterien und zwei Nebenkriterien
<b>Augen</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linsenektopie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flache Kornea</li> <li>• Axiale Länge des Glaskörpers &gt; 23,5 mm</li> <li>• Hypoplastische Iris oder hypoplastischer Ziliarmuskel mit verminderter Miosis</li> </ul>	Ein Hauptkriterium oder zwei Nebenkriterien
<b>Herz-Kreislauf-System</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatation der ascendierenden Aorta mit oder ohne aortale Regurgitation, die mindestens den Sinus valsalva betrifft</li> <li>• Dissektion der ascendierenden Aorta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitralklappenprolaps mit oder ohne Regurgitation</li> <li>• Dilatation der Pulmonalarterie &lt;40 J., ohne valvuläre oder periphere Pulmonalstenose oder sonstige offensichtliche Ursache &lt;40 J.</li> <li>• Kalzifikation der Annulus mitralis &lt;40 J.</li> <li>• Dilatation oder Dissektion der descendierenden thorakalen oder abdominalen Aorta ≥50 J.</li> </ul>	Ein Hauptkriterium oder ein Nebenkriterium
<b>Lunge</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spontanpneumothorax</li> <li>• Röntgen: apikale Bullae in der Lunge</li> </ul>	Ein Nebenkriterium
<b>Haut und Integument</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Striae distensae nicht assoziiert mit Gewichtsveränderungen, Schwangerschaft oder Druckläsionen</li> <li>• Rekurrente Hernien oder Narbenhernien</li> </ul>	Ein Nebenkriterium
<b>Dura</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lumbosakrale Duraektasie</li> </ul>		Ein Hauptkriterium
<b>Familienanamnese und Genetik</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwandter ersten Grades mit Marfan-Syndrom</li> <li>• Pathogene FBN1-Mutation</li> <li>• Haplotyp assoziiert mit FBN1-Lokus und Marfan-Syndrom in der Familie</li> </ul>		Ein Hauptkriterium

---

Nach den Kriterien der Gent-Nosologie von 1996 kann die Diagnose „Marfan-Syndrom“ gestellt werden, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind [13]:

- Bei fehlendem Nachweis einer FBN1-Mutation und negativer Familienanamnese müssen in mindestens zwei verschiedenen Organsystemen jeweils ein Hauptkriterium und die Beteiligung eines dritten Organsystems vorliegen.
- Bei Patienten mit molekulargenetischem Nachweis einer für das Marfan-Syndrom spezifischen Mutation oder positiver Familienanamnese müssen zusätzlich ein Hauptkriterium in einem Organsystem sowie die Beteiligung eines zweiten Organsystems vorliegen.

Die Gent-Nosologie wurde zuletzt im Jahre 2010 von einem internationalen Expertengremium überarbeitet und als „revidierte Gent-Nosologie“ veröffentlicht [49]. Unter anderem legen die überarbeiteten Kriterien mehr Gewicht auf die kardiovaskulären Manifestationen und die Linsenektopie als die kardinalen Merkmale der Erkrankung. Ein neues Punktesystem ordnet weniger spezifischen Merkmalen einen exakten numerischen Wert zu, so dass diese im Evaluierungsprozess regelrecht gewichtet werden. Sämtliche Patienten der vorliegenden Studie wurden vor dem Jahre 2010 untersucht und somit noch nach den Kriterien von 1996 klassifiziert.

## **2. Bildgebende Verfahren**

Das klinische Management des Marfan-Syndroms fokussiert vor allem die Prävention einer unerwarteten akuten Aortendissektion, welche meist mit verheerenden Folgen für die betroffenen Patienten assoziiert ist. Auch therapierrelevante ventrikuläre Dysfunktionen spielen eine nicht unerhebliche Rolle. Dementsprechend wichtig ist die regelmäßige Kontrolle des Herz-Gefäß-Status. Kardiovaskuläre Veränderungen können heute größtenteils radiologisch nicht-invasiv mittels geeigneter bildgebender Verfahren detektiert werden. Eine zuverlässige, reproduzierbare und möglichst untersucherunabhängige Bildgebung wird benötigt, um Risikopatienten zu selektieren und prophylaktische Maßnahmen durchführen zu können. Von den nicht-invasiven Verfahren stellen heute die Echokardiographie (Echo), Magnetresonanztomographie und Computertomographie (CT) diagnostische Optionen dar [63].

## 2.1 Echokardiographie

In der nicht-invasiven Diagnostik und Verlaufskontrolle von kongenitalen Herz-Gefäß-Erkrankungen gehört die transthorakale Echokardiographie aufgrund ihrer breiten Verfügbarkeit, Kosteneffizienz und Sicherheit zu den Standarduntersuchungen und ist integraler Bestandteil der klinischen Routine. Die am häufigsten angewendeten Verfahren sind die lineare M-Mode- und zweidimensionale B-Mode-Technik. Einen erfahrenen Untersucher sowie ausreichend gute Schallbedingungen vorausgesetzt, beruht die Stärke der Echokardiographie auf der Möglichkeit, ohne den Gebrauch ionisierender Strahlung, neben Dimension-, Massen- und Volumenbestimmung auch die Funktion beider Ventrikel, der Herzklappen und den Status vor allem der proximalen thorakalen Aorta ascendens bei Erwachsenen und Kindern zu beurteilen. Während sich der linke Ventrikel aufgrund seiner Form und Lage meist gut beurteilen lässt, so gestaltet sich dies beim rechten Ventrikel häufig als schwierig [123]. Grund hierfür ist die retrosternale Lage sowie die komplexe Ventrikelgeometrie, welche einfache geometrische Modelle zur Volumenbestimmung nicht zulässt [124]. Die unmittelbare Abhängigkeit der Untersuchungsergebnisse vom „Können“ und der „Geschicklichkeit“ des Klinikers und die Tatsache, dass geometrische Annahmen Teil der Ventrikelanalyse sind, eröffnen Raum für eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit. Dies gilt vor allem bei Patienten mit schlechten Schallbedingungen und krankheitsbedingten ventrikulären Formveränderungen, wie Dilatationen und Asymmetrien.

## 2.2 Magnetresonanztomographie

Die Kontrastmittel(KM)-gestützte dreidimensionale MR-Angiographie ermöglicht in nur einem Untersuchungsgang eine komplette Beurteilung der gesamten thorakalen und abdominalen Aorta inklusive ihrer Gefäßabgänge. Neben allgemeinen anatomischen Informationen können Pathologien, wie zum Beispiel Dilatationen, Aneurysmen oder Dissektionen, zuverlässig nachgewiesen werden.

In der kardialen Bildgebung konnte die MRT bereits unter Beweis stellen, dass sie durch ihre Präzision und Reproduzierbarkeit ein geeignetes Verfahren zur biventrikulären Messung von Volumen, Funktion und Masse darstellt [93, 94, 95, 96, 97, 101]. Durch die kompletten dreidimensionalen Datensätze werden geometrische Annahmen bezüglich der Ventrikelform für die Kalkulationen nicht benötigt. Sie ist nicht limitiert durch akustische Fenster und wie die

Echokardiographie frei von ionisierender Strahlung. Die hohe räumliche Auflösung und der exzellente Kontrast zwischen fließendem Blut und Myokard ermöglichen eine akkurate und einfache Definition von endokardialen und epikardialen Konturen. Im Gegensatz zur Echokardiographie ist eine Analyse des rechten Ventrikels problemlos möglich, da die Messungen nicht durch die komplexe Form und Lage limitiert werden [93]. Die derzeit am häufigsten verwendeten Pulssequenzen sind die Gradienten-Echo (GE)- und die neueren Steady state free precession (SSFP)-Sequenzen, wobei letztere aufgrund der verbesserten Kontrastverhältnisse immer mehr zur ersten Wahl für die ventrikuläre Funktionsanalyse avancieren [93].

Die Kombination aus langen Akquisitionszeiten, die Notwendigkeit zum mehrmaligen Atemanhalt während der Untersuchung und die zeitkonsumierenden Bildauswertungen sind Limitationen der kardiovaskulären MRT und schränken die Eignung insbesondere bei instabilen Patienten und in akuten Notfallsituationen ein. Dennoch stellt sie eine hervorragende Alternative für Routineuntersuchungen bei vital stabilen Marfan-Patienten dar, bei denen der Zeitfaktor nur eine untergeordnete Rolle einnimmt.

## 2.3 Computertomographie

Technische Fortschritte in der letzten Dekade haben zu einer signifikanten Verbesserung der zeitlichen und räumlichen Auflösung sowie einer Reduktion der Strahlenexposition in der kardiovaskulären Computertomographie geführt [101].

Mit Hilfe der Kontrastmittel-gestützten CT-Angiographie können schnell und zuverlässig innerhalb weniger Minuten und somit auch im akuten „Notfall-Setting“ die gesamte Aorta inklusive ihrer Abgänge und der periaortalen Strukturen beurteilt werden. Durch den Fortschritt der EKG-Triggerung können Bewegungsartefakte, die Dissektionen vortäuschen, stark reduziert werden. Bei der Frage nach einer akuten Aortendissektion wurde dem Spiral-CT eine Sensitivität von bis zu 100% und eine Spezifität von 92 bis 100% zugeschrieben [92].

Die kardiale CT ermöglicht neben der Bestimmung des Ausmaßes einer KHK auch qualitative und quantitative Messungen der linksventrikulären Funktion durch die Akquirierung mehrphasiger Datensätze. Analog zur Kardio-MRT können Volumenmessungen unabhängig von geometrischen Extrapolationen durchgeführt werden. Hinsichtlich der ventrikulären Funktionsanalyse konnten gute Übereinstimmungen mit der Kardio-MRT gefunden werden

[125]. Dennoch ist zu betonen, dass die Computertomographie bei den vorwiegend sehr jungen Marfan-Patienten eine untergeordnete Rolle einnimmt. Aufgrund der für diese Untersuchung zwingend erforderlichen und vergleichsweise hohen Exposition mit ionisierenden Strahlen, ist diese Modalität in erster Linie für den akuten Notfall und nicht für die lebenslangen Verlaufskontrollen geeignet.

## II Fragestellungen und Ziele der Arbeit

Kardiovaskuläre Manifestationen nehmen die zentrale Stellung im Rahmen des Marfan-Syndroms ein, da sie die Hauptursache der hohen Morbidität und Mortalität dieses Patientenkollektivs darstellen.

Während sich die Magnetresonanztomographie in den letzten Jahren immer mehr zum „Goldstandard“ [93, 94, 95, 96, 97] in der nicht-invasiven kardiovaskulären Bildgebung entwickelt hat, so ist es nach wie vor die Echokardiographie, die in der klinischen Routine überwiegend zum Einsatz kommt. Empfehlungen für eine ergänzende magnetresonanztomographische Untersuchung zum Zeitpunkt der Erstvorstellung und im weiteren Verlauf gibt es in der Literatur bereits [91]. Die praktische Umsetzung in der klinischen Routine ist jedoch europaweit noch ungenügend [81]. Ziel der vorliegenden Studie war es, die beiden beim Marfan-Syndrom am häufigsten angewendeten bildgebenden Verfahren anhand gängiger Parameter direkt miteinander zu vergleichen und dabei das Potential der Magnetresonanztomographie in diesem Patientenkollektiv zu evaluieren. Folgenden Gesichtspunkten und Fragestellungen wurde nachgegangen:

**1. Gegenüberstellung und Eins-zu-Eins-Vergleich thorakaler Aortendiameter bei Patienten mit Marfan-Syndrom und kardiovaskulärer Beteiligung: Transthorakale B-Mode-Echokardiographie versus Kontrastmittel-gestützte 3D-MR-Angiographie.**

**2. Gegenüberstellung und Eins-zu-Eins-Vergleich der linksventrikulären Dimensionen, Volumina und systolischen Funktion aus der transthorakalen M-Mode-Echokardiographie mit den linksventrikulären Volumina und der systolischen Funktion aus der Kardio-MRT.**

Wie gut korrelieren die Ergebnisse der beiden Untersuchungsmodalitäten miteinander und wie hoch ist der Grad ihrer Übereinstimmung? Gibt es signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Messungen, die eine direkte Übertragung der Ergebnisse des einen Verfahrens auf das andere nicht zulassen? Weiterhin wurde geprüft, ob es speziell im Falle des Marfan-Syndroms Gründe gibt, die für eine obligatorische MRT-Untersuchung im Rahmen der Initialdiagnostik und im weiteren Verlauf der Erkrankung sprechen.

Ein direkter Vergleich dieser beiden Untersuchungsmodalitäten bezüglich der oben aufgeführten Parameter ist bei Patienten mit Marfan-Syndrom, nach dem Wissen des Verfassers der vorliegenden Arbeit, in der Literatur nur im Ansatz bzw. in dieser Form noch nicht erfolgt.



## III Patienten und Methoden

### 1. Patienten und Untersuchungen

Grundlage der vorliegenden Studie stellte die Auswertung der Akten von insgesamt 51 Patienten mit nach Gent-Kriterien erwiesenem Marfan-Syndrom dar, die sich zwischen den Jahren 1996 und 2008 im Deutschen Herzzentrum Berlin zur Diagnostik, Therapie und/oder Verlaufskontrolle ihrer Erkrankung vorstellten. Des Weiteren wurden sämtliche MRT-Untersuchungen, die in dieser Zeit von ihnen im Campus Virchow der Charité Universitätsmedizin Berlin angefertigt worden sind, aus den Archiven hervorgeholt und erneut nach einheitlichem Standard digital analysiert.

Ein- und Ausschlusskriterien wurden vorher definiert, sodass sich die anfängliche Patientenzahl von 51 auf 37 reduzierte. Zu den Einschlusskriterien gehörten ein nach der Gent-Nosologie nachgewiesenes Marfan-Syndrom, die Vollständigkeit der klinischen Untersuchungen, die Einhaltung eines Zeitraumes von maximal 30 Tagen zwischen klinischer/echokardiografischer und magnetresonanztomographischer Untersuchung. Ausgeschlossen wurden Patienten bei denen aufgrund von Kontraindikationen (z.B. Klaustrophobie, Metallprothesen) keine MRT-Untersuchung durchgeführt werden konnte, Patienten mit kardialen Voroperationen sowie Patienten, bei denen das oben genannte (o.g.) Zeitintervall zwischen MRT und Echokardiographie überschritten wurde.

Die relevanten Patientendaten sowie die Ergebnisse der Echokardiographie wurden aus den Arztbriefen der Krankenakten entnommen und für jeden einzelnen Untersuchungszeitpunkt in eine gemeinsame Excel-Tabelle eingetragen. Die Ergebnisse der später durchgeführten Analyse der MRT-Untersuchungen wurden in der gleichen Tabelle ergänzt. Unter Verwendung der Formel nach Dubois wurde für jeden Untersuchungszeitpunkt die Körperoberfläche des jeweiligen Patienten berechnet:  $\text{Body surface area (BSA)} = 0,007184 \times \text{Körpergröße [cm]}^{0,725} \times \text{Körpergewicht [kg]}^{0,425}$  [33]. Die erhobenen Parameter konnten so zur besseren interindividuellen Vergleichbarkeit zusätzlich auf die Körperoberfläche bezogen angegeben werden.

Unter Einbeziehung der Mehrfachuntersuchungen im Rahmen von Verlaufskontrollen ergaben sich für die 37 eingeschlossenen Patienten insgesamt 69 vergleichende echokardiographische und magnetresonanztomographische Untersuchungspaare. Da einzelne Parameter nicht immer

kontinuierlich in jeder Echo- oder MRT-Untersuchung erhoben worden sind, variiert die Anzahl der Untersuchungspaare für jeden Parameter.

Die retrospektive klinische Studie wurde von der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Charité Universitätsmedizin Berlin geprüft und genehmigt.

## **2. Echokardiographische Untersuchungen**

Die Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchungen wurden den Patientenakten entnommen; alle Echokardiographien wurden von erfahrenen Kinderkardiologen durchgeführt. In transthorakaler Technik wurden von jedem Patienten M- und B-Mode-Aufnahmen angefertigt. Die Bestimmung der Aorten- und Ventrikeldiameter erfolgte nach der „Leading-edge-Methode“, bei der von der Vorderkante eines Echos bis zur Vorderkante der anderen Echolinie gemessen wird [126]. Um optimale Schallwinkel zu erhalten, wurden die Patienten in die links-laterale Decubitus-Position gelagert. Zur Spreizung der Rippen wurde der linke Arm angehoben.

### **2.1 Erhebung der Aortendiameter**

Die thorakale Aorta kann prinzipiell in vier Segmente unterteilt werden: 1. Aortenwurzel, 2. Aorta ascendens, 3. Aortenbogen und 4. Aorta descendens. In B-Mode-Technik erfolgte die Ausmessung der Aortenwurzel und der proximalen Aorta ascendens in der parasternalen langen Achse sowie des Aortenbogens von suprasternal nach den Empfehlungen der American Society of Echocardiography [39, 50]. Die genauen Messpunkte waren:

1. Aortenwurzel (in Höhe des Bulbus aortae),
2. Proximale Aorta ascendens (Ort des größten Durchmessers),
3. Aortenbogen (zwischen Abgang des Truncus brachiocephalicus und der linken Arteria carotis communis).

Gemessen wurden die Durchmesser in der Enddiastole.

## 2.2 Linksventrikuläre Diameter, Volumina und systolische Funktion

Die linksventrikulären Durchmesser wurden mittels zweidimensional gestützter M-Mode-Technik in der parasternalen langen Achse gemäß den Empfehlungen der American Society of Echocardiography akquiriert [39]. Die Standardmessungen beinhalteten den enddiastolischen und endsystolischen Durchmesser des linken Ventrikels (LVEDD und LVESD), den enddiastolischen Durchmesser des rechten Ventrikels (RVEDD), den enddiastolischen Durchmesser des Ventrikelseptums (IVSD), den enddiastolischen Durchmesser der linksventrikulären posterioren Wand (LVPWD) und den endsystolischen Durchmesser des linken Vorhofes (LAD). In demselben Untersuchungsgang wurde schließlich noch die Ejektionsfraktion (EF) des linken Ventrikels ermittelt. Folgende Parameter wurden für den Vergleich und die Gegenüberstellung mit der Kardio-MRT in die Studie aufgenommen:

1. LVEDD,
2. LVESD,
3. EF.

Unter Verwendung der Teichholz-Formel [39] wurden zusätzlich das linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Volumen berechnet (LVEDV und LVESV) und aufgenommen:

$$V \text{ (ml)} = [7 / (2,4 + LVED)] \times (LVED)^3$$

Die Abkürzung LVED in der o.g. Formel entspricht jeweils dem enddiastolischen bzw. endsystolischen Durchmesser.

## 3. MRT-Untersuchungen und Datenanalyse

Sämtliche MRT-Untersuchungen der eingeschlossenen Patienten wurden mittels einer geeigneten Software digital analysiert. Die Bildauswertungen erfolgten an der View Forum-Workstation mit dem Cardiac Analysis Software Paket (Release 3.2, Philips Healthcare, Best, The Netherlands). Alle Messungen wurden geblindet in Unkenntnis der echokardiographischen Ergebnisse fachärztlich durchgeführt. Jeder Parameter wurde  $\geq 2$ -mal vermessen und schließlich der Mittelwert notiert.

Untersucht wurden die Patienten an einem 1,5 Tesla Gyroscan ACS-NT Power-Track 6000 (Phillips Healthcare, Best, The Netherlands) ohne Narkose in Rückenlage unter Verwendung einer Vier Elemente-„phased array“-Oberflächenspule.

### 3.1 MR-Angiographie

Zur Beurteilung der Gefäßmorphologie der thorakalen Aorta wurde eine Kontrastmittel-gestützte 3D-MR-Angiographie in parasagittaler Schnittführung mit anschließender 3D-MIP-Rekonstruktion in Atemanhaltetechnik durchgeführt. Als MR-Kontrastmittel wurden Gadolinium-DTPA (Magnevist; Bayer Healthcare, Leverkusen/Berlin) und in den neueren Untersuchungen Gadobutrol (Gadovist; Bayer Healthcare, Leverkusen/Berlin) verwendet, welche körperrgewichtsadaptiert (0,1 mmol/ kg Körpergewicht) verabreicht wurden.

Das Sequenzdesign basiert auf einer dreidimensionalen Gradienten-Echo-Sequenz (3D-Gradientenecho-(GRE)-Sequenz), welche durch eine starke T1-Gewichtung gekennzeichnet ist (TE: 1,3 ms, TR: 3,6 ms, Flipwinkel: 35°, Matrixgröße: 368 x 368, Schichtdicke: 4 mm). Eine zusätzliche EKG-Triggerung wird bei der Kontrastmittel-gestützten MR-Angiographie nicht benötigt. Das Bild zeigt eine Mischung aus systolischem und diastolischem Zustand des Gefäßes.

Elementar für ein gutes Ergebnis der angiographischen Untersuchung ist die exakte zeitliche Abstimmung zwischen dem Erscheinen des Kontrastmittels im Zielgefäß (Aorta thoracalis) und der Datenakquisition. Die Bestimmung der Zeitverzögerung zwischen Kontrastmittelinjektion und dem Start der Messung erfolgte mit Hilfe der Testbolus-Methode [38], bei der ein kleines Kontrastmittelvolumen (Testdosis, 1 bis 2 ml) der eigentlichen Messung vorgeschaltet wird. Um atemabhängige Beeinträchtigungen zu vermeiden wurden sämtliche Messungen (Testbolus-, Nativ- und Kontrastmittelserie) in gleicher Atemphase in Atemstillstand angefertigt.

Die Aortenwurzel, die Aorta ascendens und der Aortenbogen wurden in parasagittaler Ebene in den exakt gleichen Höhen wie in der Echokardiographie analysiert und vermessen (Abb. 1).



**Abbildung 1: Beispiel KM-gestützte 3D-MR-Angiographie einer 17-jährigen Marfan-Patientin in parasagittaler Schnittführung mit schematischer Einzeichnung der Messebenen in Höhe des Bulbus aorta (1), der prox. Aorta ascendens (2) und des Aortenbogens (3).**

## 3.2 Kardio-MRT

### 3.2.1 Akquisitionsprotokoll

Zur Herzbeurteilung wurden SSFP-Sequenzen in Atemanhaltetechnik und retrospektivem EKG-Gating angefertigt. Für die funktionelle Herzbeurteilung spielen SSFP-Sequenzen derzeit eine wichtige Rolle, da sie einen sehr guten Kontrast zwischen Myokard und Blut sowie eine sehr gute zeitliche Auflösung bieten [51]. Zunächst erfolgte eine transversale Schichtung des kompletten Thorax von cranial (obere Thoraxapertur) nach caudal (bis zur Zwerchfellebene). Mit Hilfe der transversalen Sequenzen sowie der langen Achse (2-Kammerblick) wurden

Kurzachsenschnitte als SSFP-Sequenzen parallel zur Atrioventrikular(AV)-Klappenebene angefertigt [TE: kürzeste (durchschnittlich 1,5 ms), TR: kürzeste (durchschnittlich 3,0 ms), Flipwinkel:  $65^\circ$ , Matrixgröße: 128 x 256, Schichtdicke: 6-8 mm, kein Gap]. Die Anzahl der Schichten bei diesem Datensatz richtet sich nach der Herzgröße. Außerdem erfolgte eine gewichtsadaptierte Anpassung der Schichtdicke: Bei Patienten mit einem Gewicht von unter 20 kg wurde eine Dicke von 6, bei 20 bis 35 kg von 7 und bei einem Gewicht von mehr als 35 kg eine Schichtdicke von 8 mm verwendet. Abschließend wurde auf Grundlage der Kurzachsenschnitte der 4-Kammerblick erstellt.

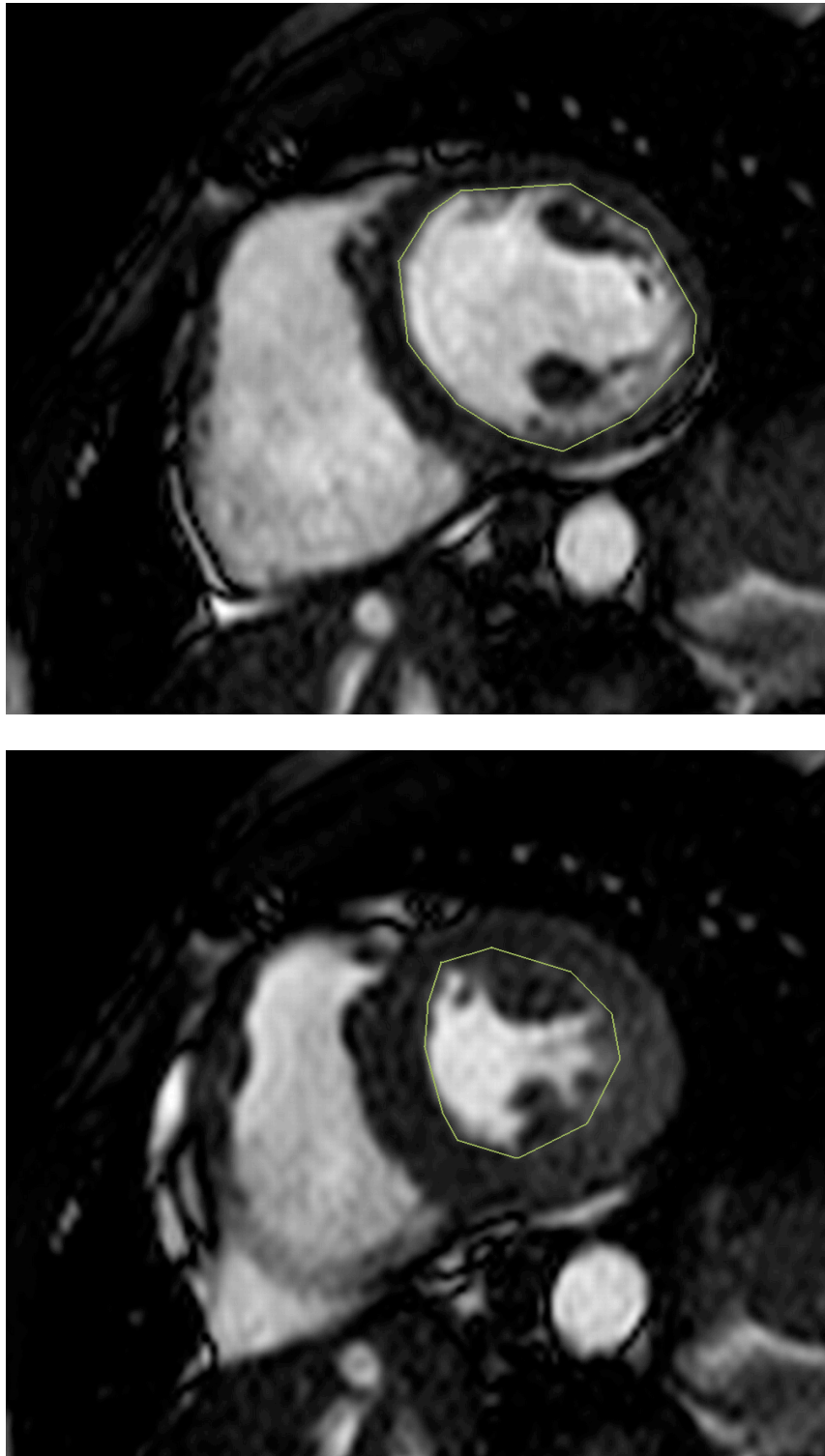
Die Volumenmessungen wurden anhand der Kurzachsenschnitte durchgeführt.

### 3.2.2 Linksventrikuläre Volumina und systolische Funktion

Für den linken Ventrikel wurden das enddiastolische und endsystolische Volumen (LVEDV und LVESV), das Schlagvolumen (SV) und die Ejektionsfraktion (EF) bestimmt.

Unter Anwendung der „Scheibchen-Summations-Methode“ [34, 35] wurden die linksventrikulären Volumina ermittelt. Bei dieser Methode werden durch den linken Ventrikel in der Endsystole (minimales Volumen) und in der Enddiastole (maximales Volumen) mehrere Untersuchungsschichten gelegt (Abb. 2). Mit Hilfe der oben genannten semiautomatischen Analysesoftware wurden die Endokardkonturen für jede einzelne Schicht markiert. Diese einzelnen Schichten ergeben in ihrer Summe das jeweilige enddiastolische und endsystolische Gesamtvolumen der zu untersuchenden Herzkammer. Definitionsgemäß wurden das Kammerseptum dem linken Ventrikel und die Papillarmuskeln dem Ventrikellumen zugerechnet [117]. Je nach klinischer Relevanz können die gleichen Messungen auch für den rechten Ventrikel vorgenommen werden.

Durch Subtraktion des endsystolischen vom enddiastolischen Volumen errechnet sich das linksventrikuläre Schlagvolumen:  $SV = LVEDV - LVESV$ . Die Ejektionsfraktion entspricht dem prozentualen Anteil des Schlagvolumens am enddiastolischen Volumen und wurde mit der Formel  $EF = 100 \times SV / LVEDV$  berechnet.



**Abbildung 2: Beispiel Ventrikelvolumetrie. Kurzachsenanschnitte mit schematisch eingezeichneten endokardialen Grenzen (grün) in der Enddiastole (oben) und Endsystole (unten). Die Papillarmuskeln wurden dem Ventrikellumen zugerechnet.**

## 4. Referenzwerte

Um die akquirierten magnetresonanztomographischen sowie echokardiographischen Parameter der untersuchten Marfan-Patienten korrekt in erhöht, erniedrigt oder normwertig einordnen zu können, erfolgte eine ausführliche Literaturrecherche nach aktuellen Normwerten in PubMed sowie in einschlägigen Fachbüchern der Kardio-MRT und Echokardiographie. Für jeden Parameter wurden absolute sowie auf die Körperoberfläche normierte alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte ermittelt.

## 5. Statistische Methoden

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte unter Verwendung von MedCalc 12.5.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgien).

Metrische Variablen wurden als Mittelwerte mit ihren dazugehörigen Standardabweichungen, kategoriale Variablen in Form von absoluten Zahlen und in Prozent angegeben. Zur Auswertung metrischer Variablen wurde zunächst der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung durchgeführt.

Für den Vergleich zwischen den Parametern und zur Prüfung der Übereinstimmung beider Untersuchungsmodalitäten wurden folgende Analysen durchgeführt:

1. Korrelationsanalyse nach Pearson mit Bestimmung des Korrelationskoeffizienten und Erstellung der dazugehörigen Streudiagramme,
2. Bland-Altman-Analyse mit dazugehörigen Diagrammen,
3. Zweiseitiger gepaarter t-Test für den Mittelwertvergleich.

Eine einheitliche Richtlinie zur Bewertung des Korrelationskoeffizienten gibt es in der Literatur nicht. Die Übergänge sind meist fließend, und eine Wertung sollte stets unter Berücksichtigung der Streudiagramme und des Sachbezuges erfolgen. In der vorliegenden Studie wurde ein Koeffizient  $r > 0,8$  als hoher bis perfekter,  $0,5 - 0,8$  als deutlicher und  $0,2 - 0,5$  als schwacher bis mäßiger linearer Zusammenhang gewertet [52].

Alle Variablen, die einen p-Wert  $< 0,05$  aufwiesen, das heißt eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $< 0,5\%$  hatten, wurden konsensgemäß als statistisch signifikant gewertet.

Die graphische Darstellung erfolgte anhand von Kreis-, Balken- und Streudiagrammen ebenfalls unter Verwendung von MedCalc 12.5.0 und Microsoft Office Power Point 2007.



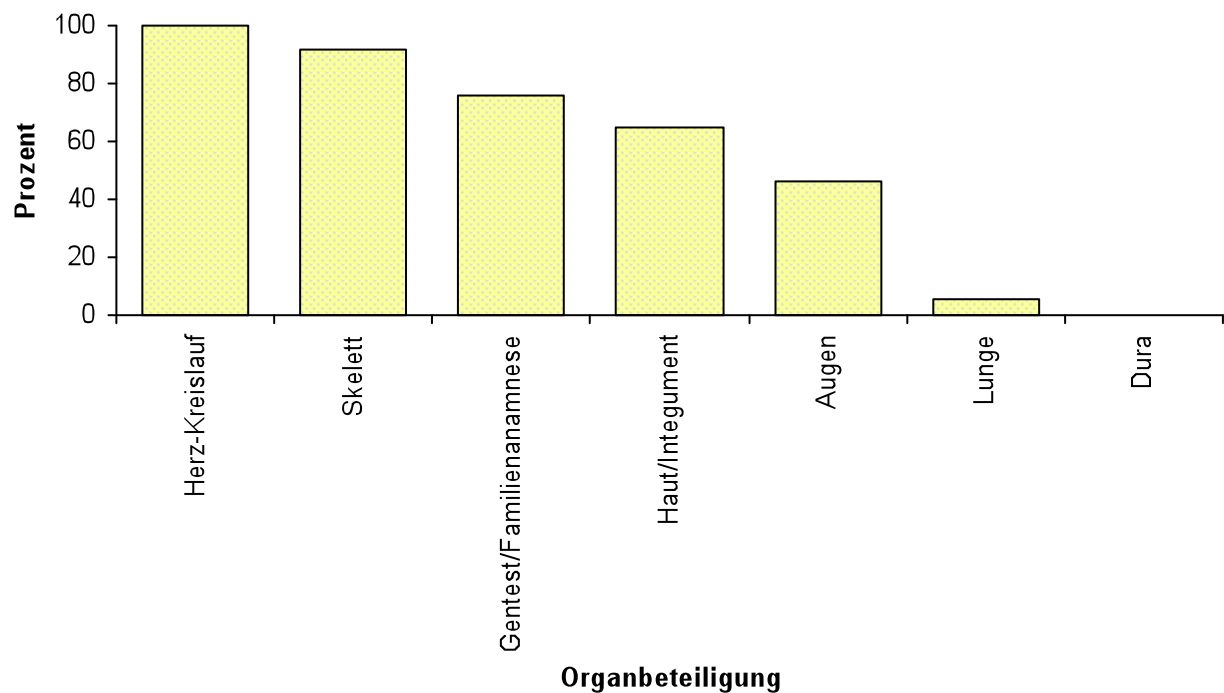
## IV Ergebnisse

### 1. Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden 37 Patienten, darunter 23 Männer (62,2 %) und 14 Frauen (37,8 %). Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung betrug  $20,4 \pm 10,0$  Jahre mit einer Spanne von 6 – 45 Jahren.

Auch nach retrospektiver Berücksichtigung der überarbeiteten Kriterien von 2010 konnte bei allen 37 Patienten ein nach der Gent-Nosologie gesichertes Marfan-Syndrom nachgewiesen werden.

Alle Patienten (100,0%) zeigten eine Beteiligung des Herz-Kreislauf-Systems. Das Skelett-System war bei 34 Patienten (91,9%) betroffen. Ein positiver Gentest und/oder eine positive Familienanamnese lagen bei 28 Patienten (75,7%) vor. Eine Manifestation an der Haut/Integument fand sich bei 24 Patienten (64,9%). Eine Beteiligung der Augen konnte bei 17 Patienten (45,9%) nachgewiesen werden. Bei 2 Patienten (5,4%) wurde die Lunge in Mitleidenschaft gezogen. Bei keinem der 37 Patienten wurde eine Duraektasie diagnostiziert (Abb. 3).



**Abbildung 3: Organmanifestationen nach der Gent-Nosologie von 1996 in Prozent**

## 2. Gegenüberstellung und direkter Vergleich der Aortendiameter

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Gegenüberstellung und des Vergleiches der echokardiographisch und magnetresonanztomographisch akquirierten Diameter der thorakalen Aorta dargelegt.

### 2.1 Ergebnisse der Referenzwertrecherche

Die Ergebnisse der Normwertrecherche der Aortendiameter (MRT und Echokardiographie) für Erwachsene in Höhe des Bulbus aortae, der proximalen Aorta ascendens sowie des Aortenbogens finden sich, soweit in der Literatur vorhanden, in absoluten Werten sowie normiert auf die Körperoberfläche in Tab. 2. Da sich für Kinder differente Referenzwerte für jede Altersgruppe ergeben, werden diese an dieser Stelle nicht gesondert angeführt. Entsprechende Werte für Kinder und Jugendliche wurden aus Mohiaddin und Kaiser et al. entnommen [55, 57].

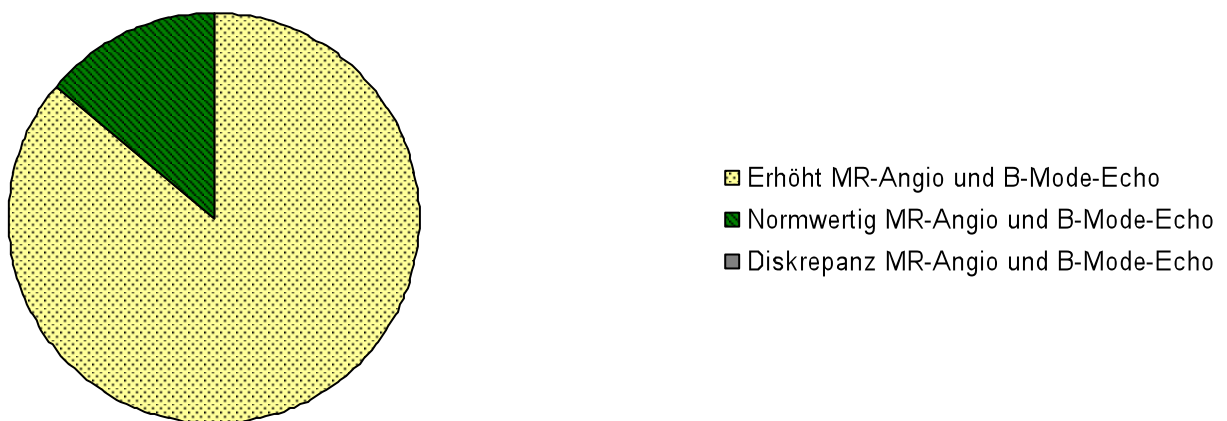
**Tabelle 2: Referenzwerte der Aortendiameter für Erwachsene in MRT und Echokardiographie**

	Frauen	Männer	Quelle
<b>Aortenwurzel</b> (Bulbus aortae)	< 37 mm < 22 mm/m <sup>2</sup>	< 41 mm < 22 mm/m <sup>2</sup>	[53, 54]
<b>Aorta ascendens</b> (proximaler Anteil)	< 32 mm < 20 mm/m <sup>2</sup>	< 35 mm < 18 mm/m <sup>2</sup>	[53, 54, 55]
<b>Aortenbogen</b> (zwischen Truncus und linker A. carotis communis)	< 32 mm	< 35 mm	[55, 56]

## 2.2 Vergleich der Diametermessung des Bulbus aortae

Insgesamt 57 Untersuchungspaare ergaben sich für die Diametermessungen in Höhe des Bulbus aortae. Das mittlere Alter der Patienten betrug  $22,2 \pm 11,3$  Jahre.

Übereinstimmend wurden 8 (14,0%) der 57 Untersuchungen in der Echokardiographie und Magnetresonanztomographie als normwertig eingestuft, während 49 (86,0%) als erhöht befundet wurden. Für keine Messung konnte eine Diskrepanz hinsichtlich der Kategorisierung normwertig/erhöht zwischen den Untersuchungsmodalitäten festgestellt werden (Abb. 4).



**Abbildung 4: Vergleich der Diametermessung in Höhe des Bulbus aortae: MR-Angiographie und B-Mode-Echokardiographie**

Die erhobenen Mittelwerte in beiden Modalitäten zeigt Tab. 3. Der gepaarte t-Test ergibt mit einem p-Wert  $> 0,05$  ein nicht signifikantes Ergebnis für die Mittelwertdifferenz (MWd). Somit ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den akquirierten Mittelwerten aus Echokardiographie und MR-Angiographie.

**Tabelle 3: Mittelwertvergleich der Diameter in Höhe des Bulbus aortae in mm**

	MW	SD	MIN	MAX	MWd	t-Test
<b>Bulbus aortae</b>					0,05	<b>0,87</b>
<b>MR-Angiographie</b>	42,89	6,42	30,00	55,00		
<b>B-Mode-Echokardiographie</b>	42,84	6,44	31,00	57,00		

Den Grad der Übereinstimmung der Messungen zeigen die Korrelationsanalyse nach Pearson und die Bland-Altman-Analyse:

Mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,93$  und einem p-Wert von  $< 0,01$  ergibt sich ein sehr starker, signifikanter linearer Zusammenhang (Abb. 5).

Die Bland-Altman-Analyse zeigt eine MWd von  $0,05 \text{ mm} \pm 2,42 \text{ SD}$  (Grenzen der Übereinstimmung:  $- 4,68 \text{ mm}$  bis  $+ 4,79 \text{ mm}$ ) und eine absolute Differenz zwischen beiden Methoden von durchschnittlich  $< 5 \text{ mm}$  (Abb. 6).

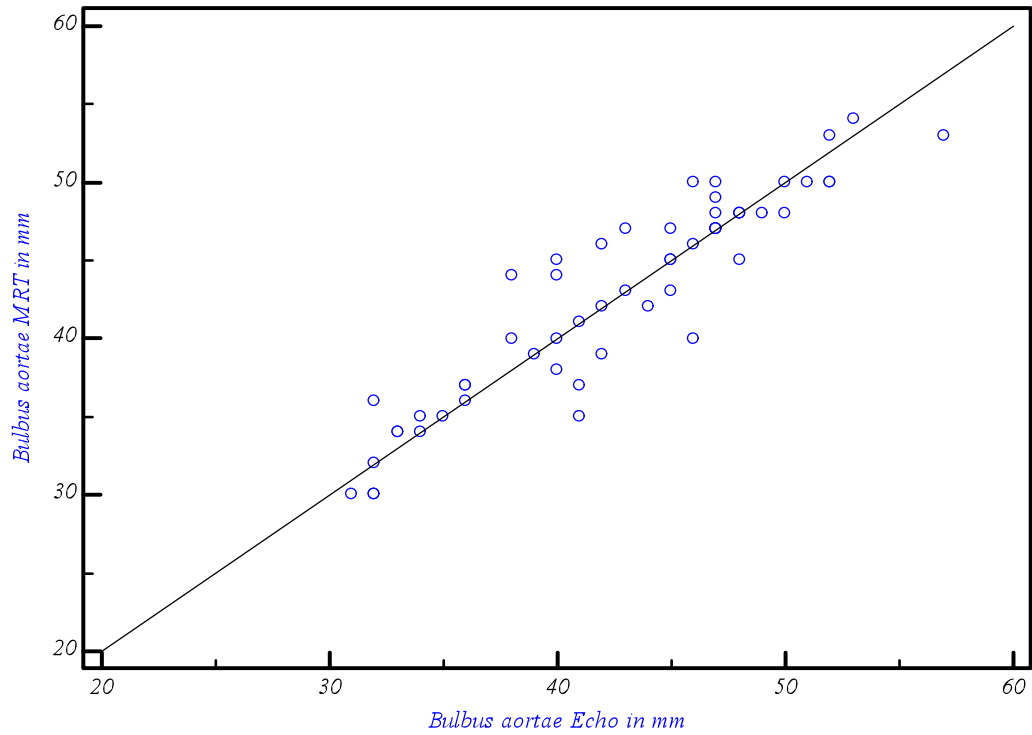


Abbildung 5: Streudiagramm zur Korrelation nach Pearson - Bulbus aortae

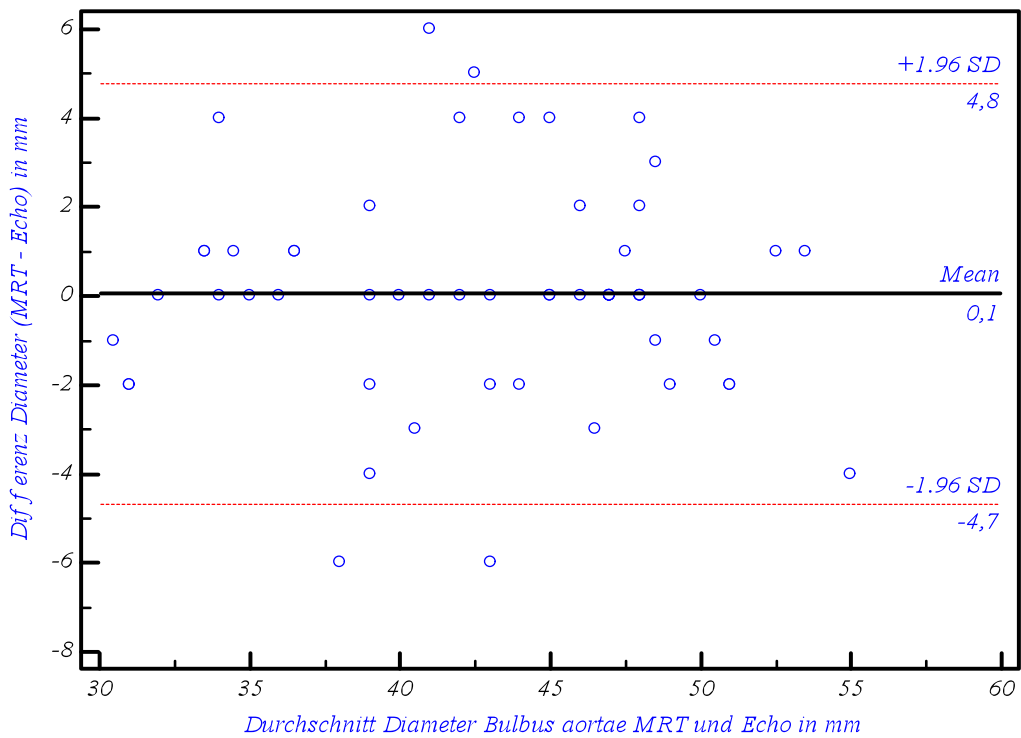
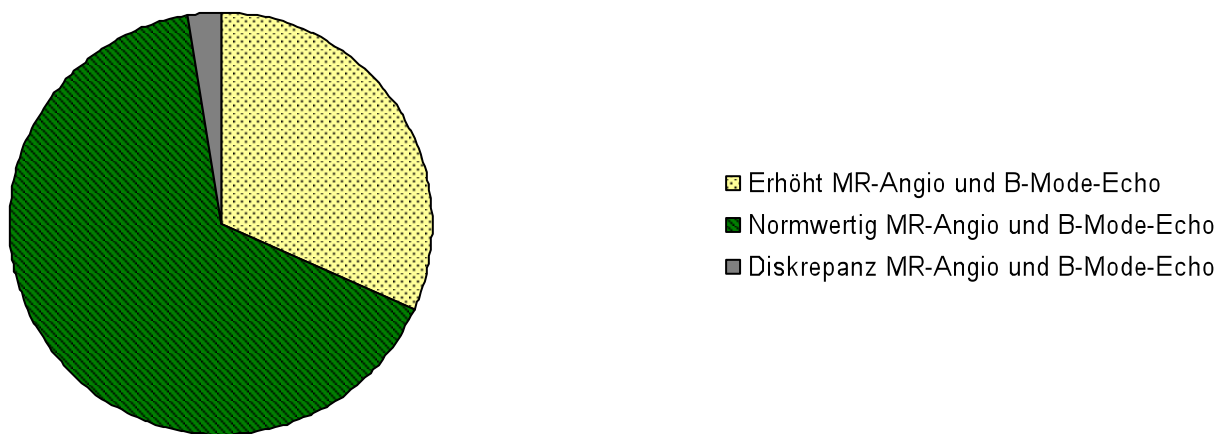


Abbildung 6: Streudiagramm zur Bland-Altman-Analyse - Bulbus aortae

### 2.3 Vergleich der Diametermessung der proximalen Aorta ascendens

Für die vergleichenden Messungen in Höhe der proximalen Aorta ascendens ergaben sich 38 Untersuchungspaare. Das mittlere Alter der Patienten belief sich auf  $23,1 \pm 11,5$  Jahre.

In beiden Untersuchungsmodalitäten wurden übereinstimmend 12 (31,6%) Diameter als erhöht und 25 (65,8%) als regelrecht gewertet. Eine Diskrepanz zwischen der Einteilung in erhöht oder normwertig gab es in einem (2,6%) Untersuchungspaar, bei dem echokardiographisch erhöhte Werte bestimmt wurden (Abb. 7).



**Abbildung 7: Vergleich der Diametermessung in Höhe der proximalen Aorta ascendens: MR-Angiographie und B-Mode-Echokardiographie**

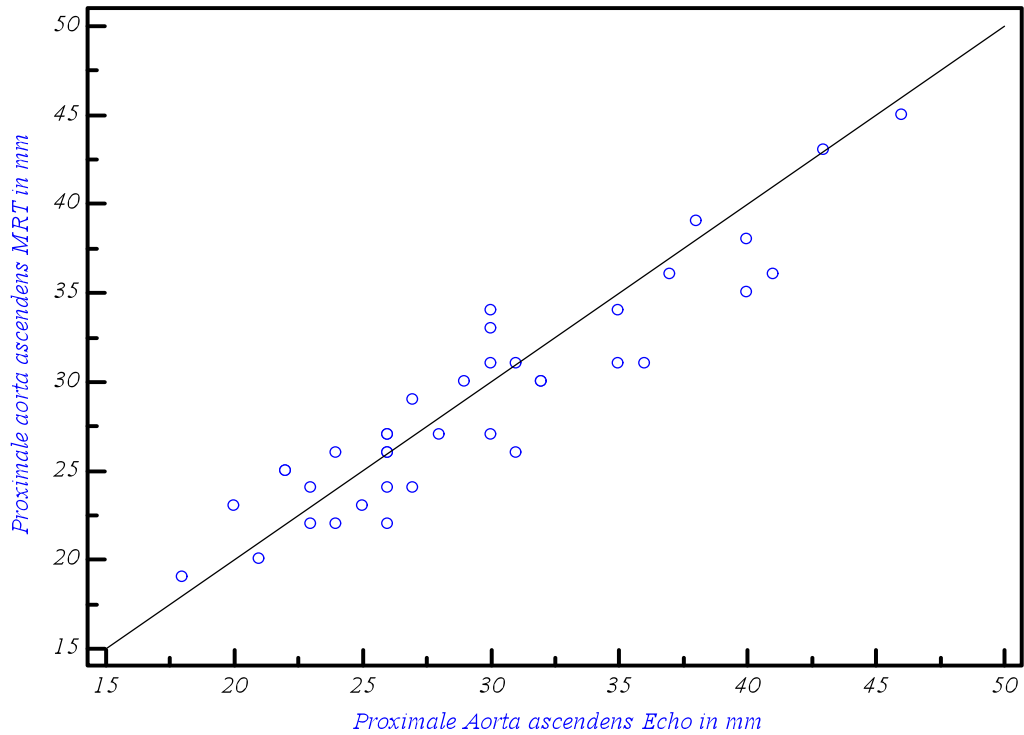
Der Mittelwertvergleich ergibt mit einem p-Wert  $> 0,05$  für die MWd ein nicht signifikantes Ergebnis. Somit errechnet sich analog zum Vergleich in Höhe des Bulbus aortae kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Modalitäten (Tab. 4).

**Tabelle 4: Mittelwertvergleich der Diameter in Höhe der prox. Aorta ascendens in mm**

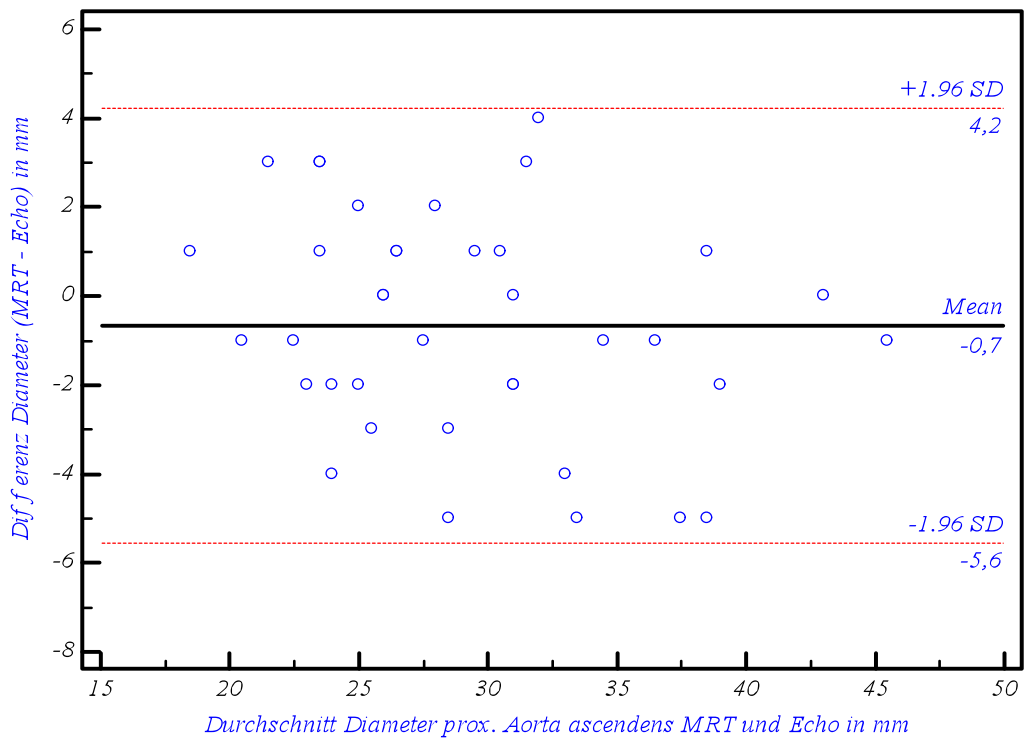
	MW	SD	MIN	MAX	MWd	t-Test
<b>Proximale Aorta ascendens</b>						
					-0,66	<b>0,11</b>
<b>MR-Angiographie</b>	28,97	6,18	19,00	45,00		
<b>B-Mode-Echokardiographie</b>	29,63	6,81	18,00	46,00		

Mit einem Korrelationskoeffizienten  $r = 0,93$  und einem p-Wert  $< 0,01$  errechnet sich eine signifikante, starke lineare Korrelation zwischen beiden Verfahren (Abb. 8).

Eine gute Übereinstimmung spiegeln auch die Ergebnisse der Bland-Altman-Analyse wider mit einer MWd von  $-0,66 \text{ mm} \pm 2,5 \text{ SD}$  (Grenzen der Übereinstimmung:  $-5,55$  bis  $+4,23 \text{ mm}$ ). Die absolute Differenz zwischen den Messungen beträgt durchschnittlich  $< 5 \text{ mm}$  (Abb. 9).



**Abbildung 8: Streudiagramm zur Korrelation nach Pearson – prox. Aorta ascendens**



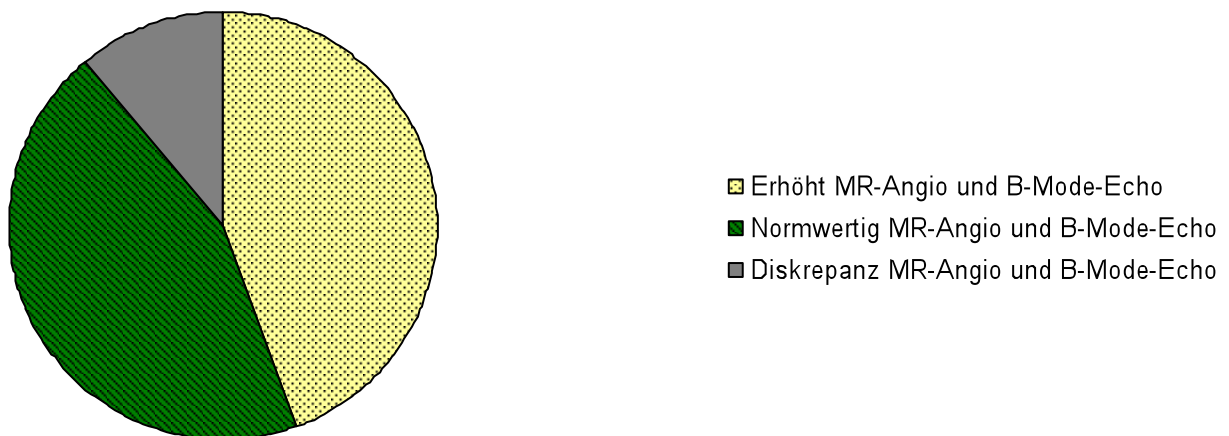
**Abbildung 9: Streudiagramm zur Bland-Altman-Analyse – prox. Aorta ascendens**



## 2.4 Vergleich der Diametermessung des Aortenbogens

Für den Vergleich in Höhe des Aortenbogens konnten 36 echokardiographische und magnetresonanztomographische Messungen erhoben werden. Das mittlere Patientenalter betrug  $22,1 \pm 12,1$  Jahre.

In beiden Modalitäten wurden 16 (44,5%) Untersuchungspaare als erhöht und weitere 16 (44,5%) als regelrecht klassifiziert. Diskrepanzen zeigten sich bei 4 (11,1%) Untersuchungen: 3 der Diameter, die im Echo als erhöht befundet wurden, zeigten in der MR-Angio normgerechte Werte. Im Gegensatz dazu wurde eine Diametermessung in der MRT als erhöht gewertet, die in der Echokardiographie unauffällig war (Abb. 10).



**Abbildung 10: Vergleich der Diametermessung in Höhe des Aortenbogens: MR-Angiographie und B-Mode-Echokardiographie**

Der t-Test ergibt mit einem p-Wert  $> 0,05$  ein nicht signifikantes Ergebnis bezüglich des Vergleiches der Mittelwerte, womit folglich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen diesen besteht (Tab. 5).

**Tabelle 5: Mittelwertvergleich der Diameter in Höhe des Aortenbogens in mm**

	MW	SD	MIN	MAX	MWd	t-Test
<b>Aortenbogen</b>					-0,56	<b>0,15</b>
<b>MR-Angiographie</b>	20,75	3,26	13,00	30,00		
<b>B-Mode-Echokardiographie</b>	21,31	3,58	13,00	30,00		

Eine deutliche, positive lineare Korrelation zwischen beiden Verfahren ergibt sich bei einem  $r = 0,78$  und einem  $p < 0,01$  (Abb. 11).

Gute Übereinstimmung zeigt die Bland-Altman-Analyse mit einer MWd von  $-0,56 \text{ mm} \pm 2,27$  SD (Grenzen der Übereinstimmung:  $-5,01$  bis  $+3,90$ ) und einer absoluten Differenz zwischen den Modalitäten von stets  $< 5 \text{ mm}$  (Abb. 12).

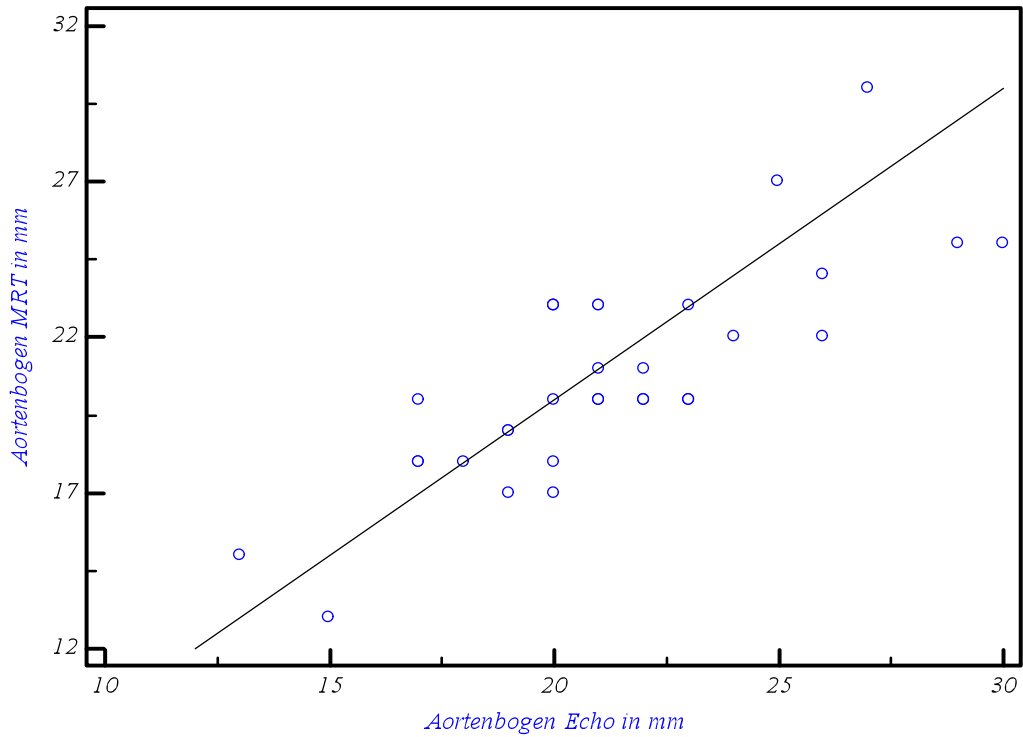


Abbildung 11: Streudiagramm zur Korrelation nach Pearson – Aortenbogen

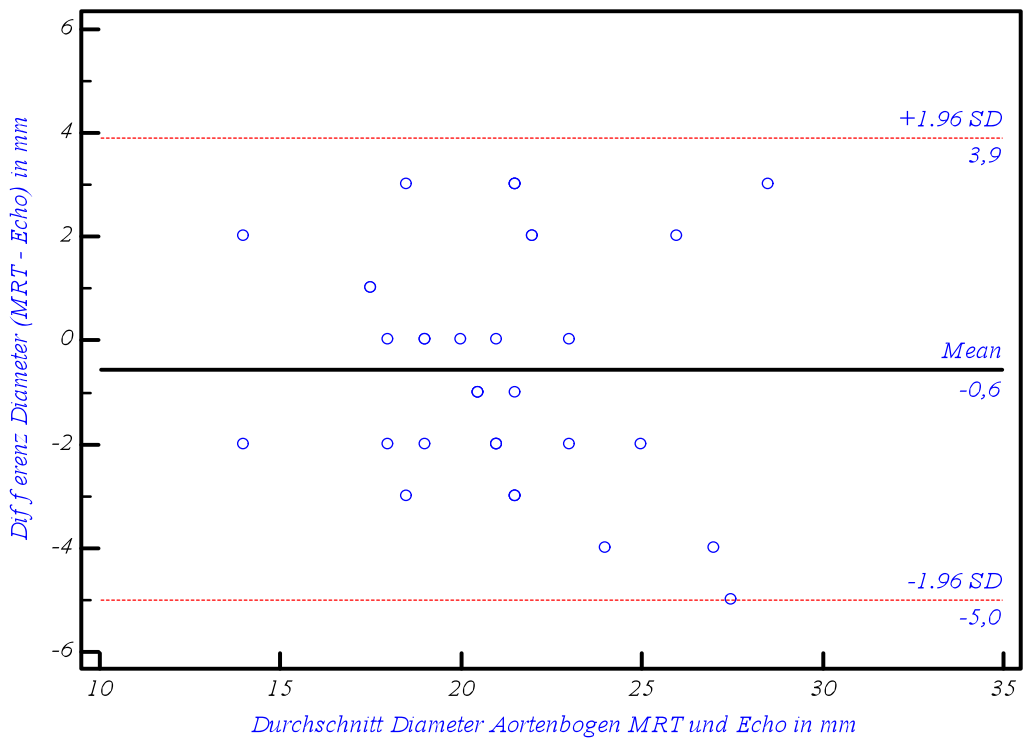


Abbildung 12: Streudiagramm zur Bland-Altman-Analyse – Aortenbogen

## 2.5 Zusammenfassung

Tabelle 6 veranschaulicht in einem zusammenfassenden Überblick die Ergebnisse der oben aufgeführten Diametermessungen der thorakalen Aorta.

**Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse der Aortendiametermessung: MR-Angiographie versus B-Mode-Echokardiographie**

	<b>Bulbus aortae</b>	<b>Prox. Aorta ascendens</b>	<b>Aortenbogen</b>
<b>Untersuchungspaare (n = Anzahl)</b>	57	38	36
<b>Diskrepante Messungen (n = Anzahl)</b>	0 (0%)	1 (2,6%)	4 (11,1%)
<b>Mittelwertdifferenz (MWd = Bias) in mm</b>	0,05	-0,66	-0,56
<b>Grenzen der Übereinstimmung in mm</b>	-4,68 bis 4,79	-5,55 bis 4,23	-5,01 bis 3,90
<b>Standardabweichung der MWd in mm</b>	2,42	2,51	2,27
<b>p-Wert (t-Test)</b>	<b>0,87 (n.s.)</b>	<b>0,11 (n.s.)</b>	<b>0,15 (n.s.)</b>
<b>Pearson-Korrelation (r)</b>	0,93	0,93	0,78

In Zusammenschau der Ergebnisse ergibt sich insgesamt eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den beiden Untersuchungsmodalitäten, wobei der höchste Grad der Übereinstimmung in Höhe des Bulbus aortae zu verzeichnen ist. Die Mittelwerte unterscheiden sich in keiner der drei Messebenen signifikant. Eine sehr gute Korrelation zeigt sich in Höhe des Bulbus aortae und der proximalen Aorta ascendens, ist in Höhe des Aortenbogens etwas abnehmend, bleibt jedoch auf hohem Niveau. Ähnlich verhält es sich mit der Anzahl an diskrepanten Messungen zwischen beiden Verfahren, die mit größer werdendem Abstand zur Aortenwurzel zunimmt.

### 3. Gegenüberstellung und Vergleich der linksventrikulären Dimensionen, Volumina und der systolischen Funktion

#### 3.1 Ergebnisse der Referenzwertrecherche

Die Ergebnisse der Normwertrecherche für die erhobenen linksventrikulären Diameter der Echokardiographie und Volumina der Magnetresonanztomographie sowie für die Ejektionsfraktion beider Modalitäten finden sich für Erwachsene in absoluten Werten und, soweit vorhanden, auf die Körperoberfläche bezogen in der Tab. 7. Analog zu den Referenzwerten der Aorta existieren für Kinder altersgruppenspezifische Normwerte, die nicht gesondert tabellarisch aufgeführt werden (Referenzwerte für Kinder und Jugendliche aus Kampmann et al., Lorenz et al., Robbers-Visser et al. und Sarikouch et al. [43, 58, 59, 60]).

**Tabelle 7: Referenzwerte der linksventrikulären Parameter für Erwachsene in MRT (Sequenztyp SSFP) und Echokardiographie (M-Mode)**

	Frauen	Männer	Quellen
<b>MRT</b>			
LVEDV	96 – 174 ml 56 – 99 ml/m <sup>2</sup>	102 – 235 ml 53 – 112 ml/m <sup>2</sup>	[42, 43, 61]
LVESV	27 – 71 ml 14 – 40 ml/m <sup>2</sup>	29 – 93 ml 15 – 45 ml/m <sup>2</sup>	[42, 43, 61]
EF in %	> 53	> 54	[42, 43, 61]
<b>Echokardiographie</b>			
LVEDD	39 – 53 mm 24 – 32 mm/m <sup>2</sup>	42 – 59 mm 22 – 31 mm/m <sup>2</sup>	[39]
LVESD	< 38 mm	< 42 mm	[62]
EF in %	> 53	> 54	[39, 42, 43, 61]

### 3.2 Gegenüberstellung und Vergleich der linksventrikulären M-Mode-Dimensionen und MR-Volumina

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Gegenüberstellung der linksventrikulären Dimensionen aus der M-Mode-Echokardiographie (LVEDD, LVESD) und der entsprechenden linksventrikulären Volumina aus der Kardio-MRT (LVEDV, LVESV) dargelegt.

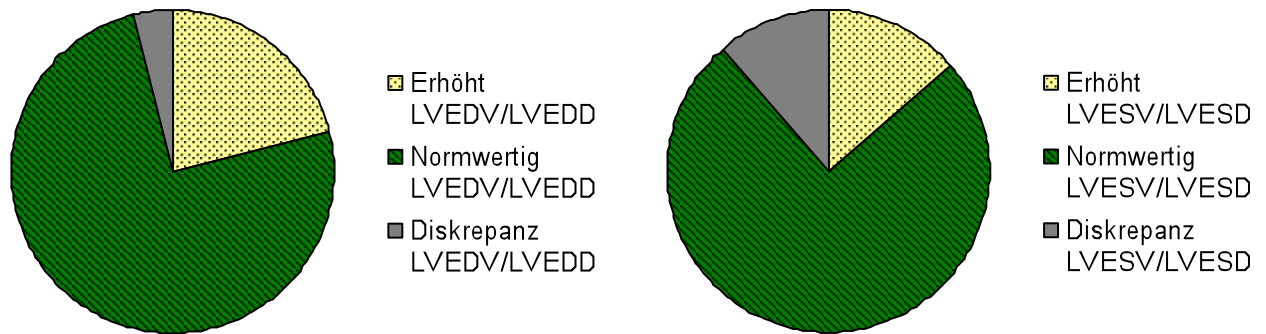
Insgesamt 52 Untersuchungspaare ergaben sich für die Gegenüberstellung LVEDD-LVEDV und LVESD-LVESV. Das mittlere Alter der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt betrug  $23,7 \pm 11,0$  Jahre.

LVEDV versus LVEDD (Abb. 13):

Hinsichtlich der Kategorisierung in normwertig und erhöht ergab die Gegenüberstellung der enddiastolischen Parameter beider Modalitäten eine Übereinstimmung in 50 (96,2%) Untersuchungen: 11 (21,2%) Untersuchungspaare wurden übereinstimmend als erhöht gewertet während 39 (75,0%) sich unauffällig zeigten. Diskrepante Klassifizierungen fanden sich bei 2 (3,8%) Gegenüberstellungen, die in der MRT erhöhte Volumina (LVEDV) aufwiesen, während die korrespondierenden echokardiographischen Durchmesser (LVEDD) regelrechte Werte erbrachten.

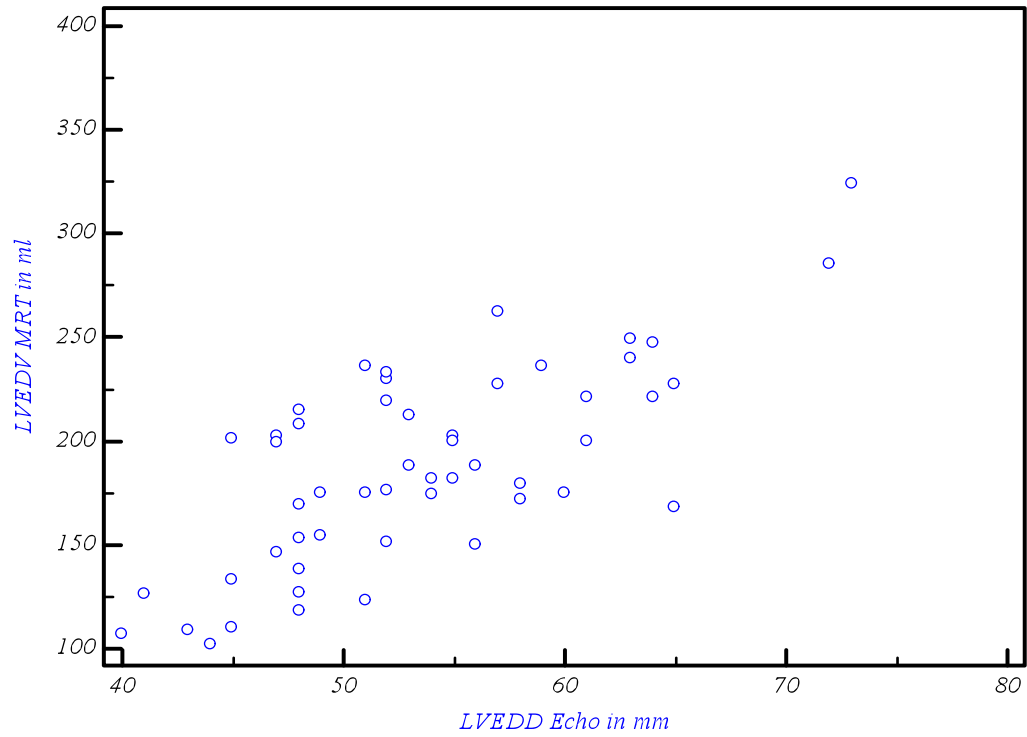
LVESV versus LVESD (Abb. 13):

Die Gegenüberstellung der endsystolischen Parameter ergab gleichsinnige Ergebnisse in 46 (88,5%) der Messungen: 7 (13,5%) Untersuchungspaare wurden in beiden Modalitäten als erhöht befundet, während 39 (75,0%) keine Auffälligkeiten erbrachten. Diskrepanzen zeigten sich in 6 (11,5%) Untersuchungen: 4 echokardiographisch unauffällige endsystolische Diameter wiesen magnetresonanztomographisch erhöhte endsystolische Volumina auf, während umgekehrt 2 erhöhte Diameter regelrechte Volumina in der MRT erzielten.

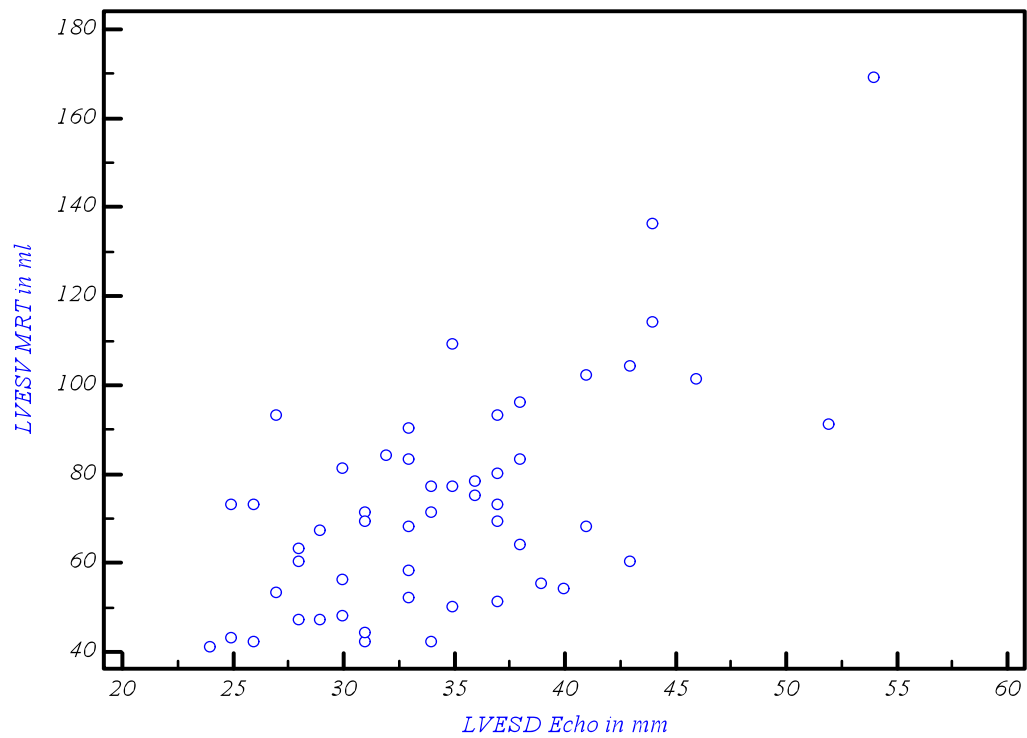


**Abbildung: 13 Gegenüberstellung und Vergleich LVEDV/LVESV versus LVEDD/LVESD**

Die Korrelationsanalyse nach Pearson ergibt für LVEDV versus LVEDD einen Koeffizienten  $r = 0,73$  und für LVESV versus LVESD einen Koeffizienten  $r = 0,65$ , womit sich folglich für beide Vergleiche eine deutliche positive Korrelation zeigt. Die Korrelation ist mit  $p < 0,01$  hochsignifikant (Abb. 14 und 15).



**Abbildung 14: Streudiagramm zur Korrelation nach Pearson – LVEDV versus LVEDD**



**Abbildung 15: Streudiagramm zur Korrelation nach Pearson – LVESV versus LVESD**



### 3.3 Vergleich der linksventrikulären M-Mode-Volumina und MR-Volumina

Im Folgenden wurden in einem weiterführenden Schritt die mathematisch errechneten linksventrikulären M-Mode-Volumina direkt mit den gemessenen MR-Volumina verglichen.

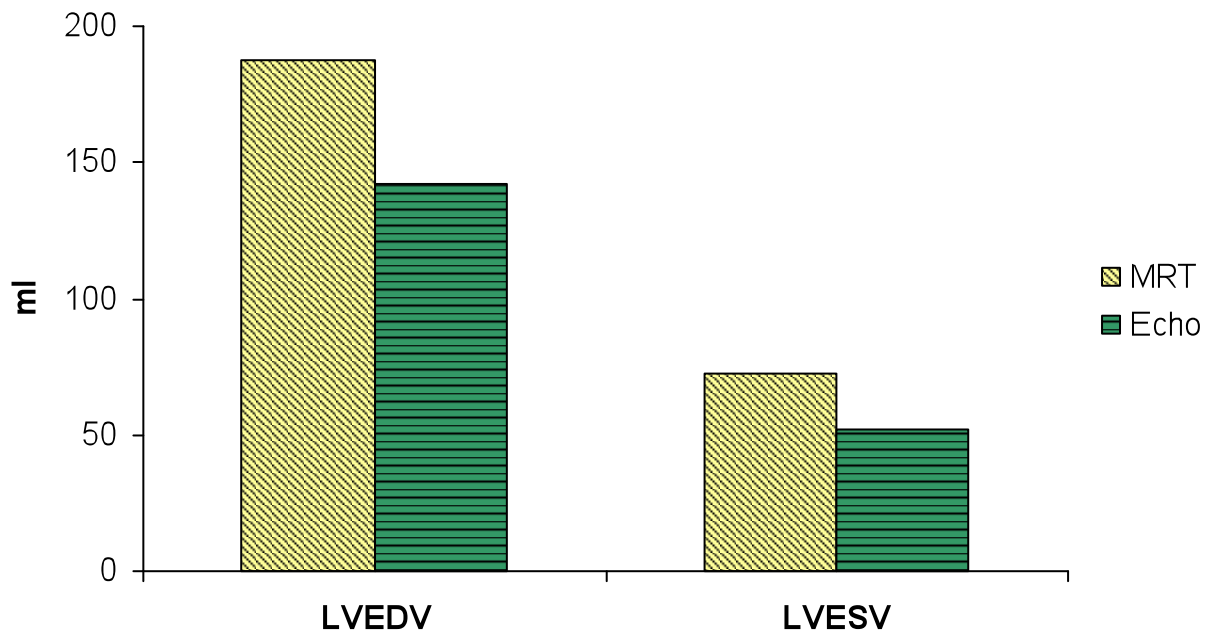
Der t-Test ergibt sowohl für den Vergleich des LVEDV als auch des LVESV einen p-Wert  $< 0,01$  für die Differenz der Mittelwerte. Dementsprechend unterscheiden sich die eruierten Mittelwerte beider Untersuchungsmodalitäten signifikant (Tab. 8, 9 und Abb. 16).

**Tabelle 8: Mittelwertvergleich: LVEDV-Echokardiographie und LVEDV-MRT in ml**

	MW	SD	MIN	MAX	MWd	t-Test
<b>LVEDV</b>						
					45,35	$< 0,01$
<b>MRT</b>	187,42	48,10	102,00	324,00		
<b>Echokardiographie</b>	142,08	46,84	70,00	281,00		

**Tabelle 9: Mittelwertvergleich: LVESV-Echokardiographie und LVESV-MRT in ml**

	MW	SD	MIN	MAX	MWd	t-Test
<b>LVESV</b>						
					20,73	$< 0,01$
<b>MRT</b>	72,88	25,25	41,00	169,00		
<b>Echokardiographie</b>	52,15	25,23	20,00	141,00		



**Abbildung 16: Direkter Vergleich der Mittelwerte LVEDV und LVESV aus MRT und Echokardiographie in ml**

Da die echokardiographischen Volumina anhand der zuvor ermittelten Diameter mittels Teichholz-Formel berechnet wurden, ergeben sich sinngemäß identische Korrelationskoeffizienten wie in Kapitel 3.2 und damit bei einem  $r = 0,73$  (LVEDV) sowie  $r = 0,65$  (LVESV) ein deutlicher linearer Zusammenhang.

Bezüglich des Vergleiches der LVEDV zeigt die Bland-Altman-Analyse eine MWd von  $45,35 \text{ ml} \pm 35,29 \text{ SD}$  (Grenzen der Übereinstimmung:  $-23,84$  bis  $+114,53 \text{ ml}$ ). Die maximale absolute Differenz zwischen den Modalitäten liegt durchschnittlich unter  $70 \text{ ml}$  (Abb. 17).

Für den Vergleich der LVESV errechnet sich eine MWd von  $20,73 \text{ ml} \pm 20,47 \text{ SD}$  (Grenzen der Übereinstimmung:  $-19,39$  bis  $+60,85 \text{ ml}$ ). Die absolute Differenz zwischen beiden Methoden liegt im Durchschnitt unter  $41 \text{ ml}$  (Abb. 18).

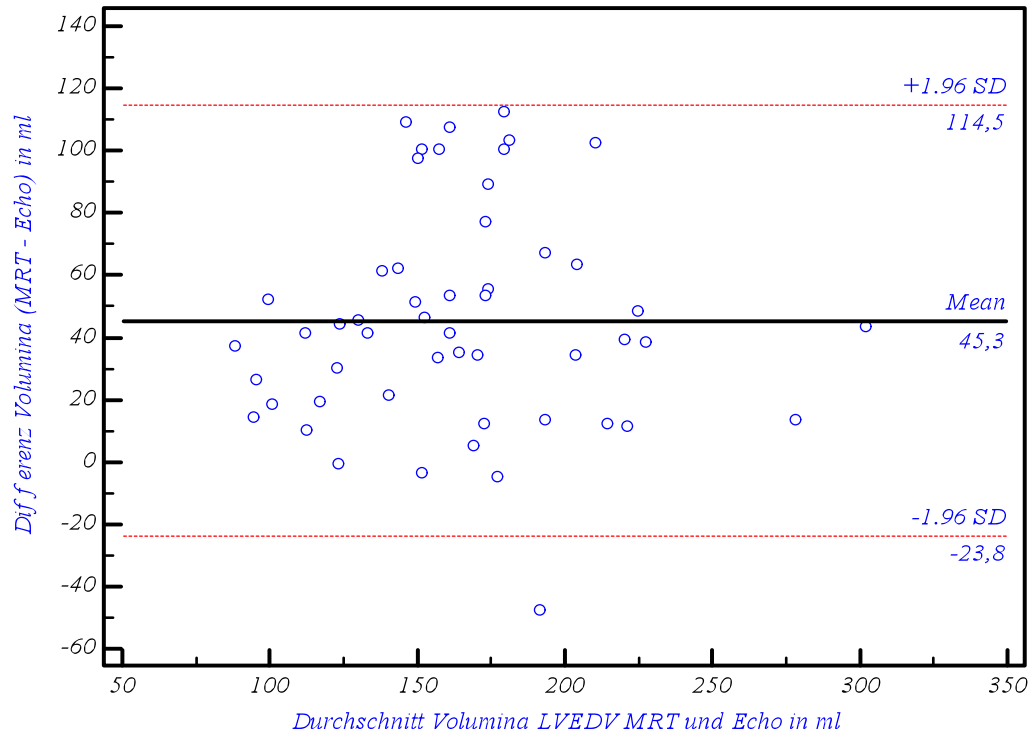


Abbildung 17: Streudiagramm zur Bland-Altman-Analyse – LVEDV MRT und Echo

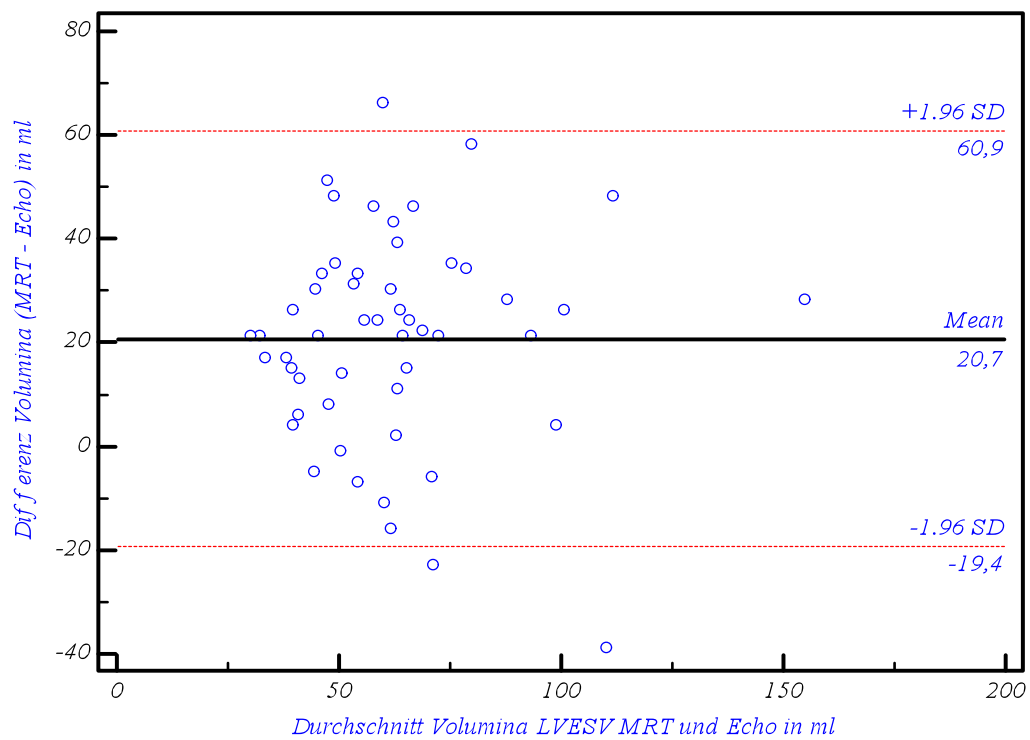
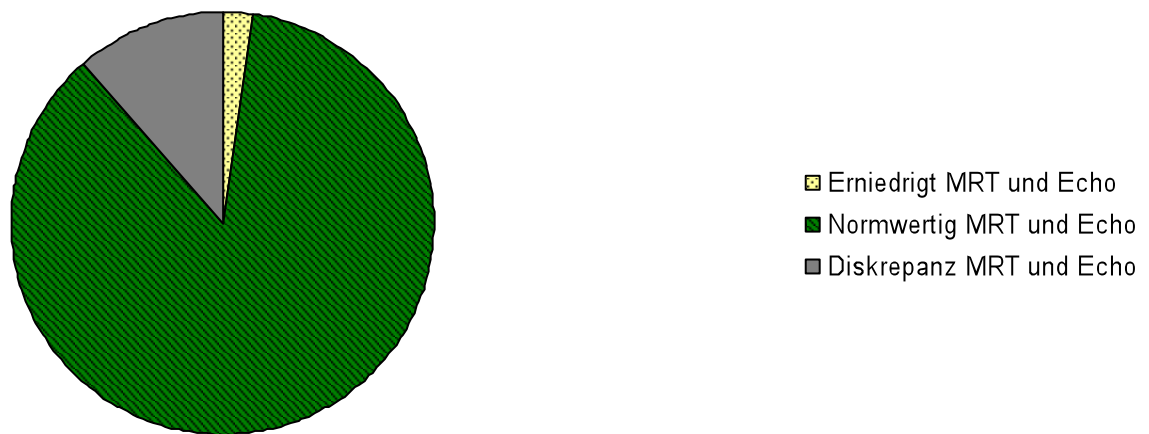


Abbildung 18: Streudiagramm zur Bland-Altman-Analyse – LVESV MRT und Echo

### 3.4 Vergleich der linksventrikulären systolischen Funktion

Für den Vergleich der linksventrikulären Ejektionsfraktion ergaben sich 44 Untersuchungspaare. Das mittlere Alter der Patienten betrug  $24,3 \pm 11,2$  Jahre.

Insgesamt wurden in beiden Modalitäten übereinstimmend 38 (86,4%) Messungen als regelrecht gewertet und eine (2,3%) Untersuchung als erniedrigt. Diskrepanzen ergaben sich bei 5 (11,3%) Messungen, die in der MRT als erniedrigt gewertet wurden, während sie in der Echokardiographie keine Auffälligkeiten zeigten (Abb. 19).

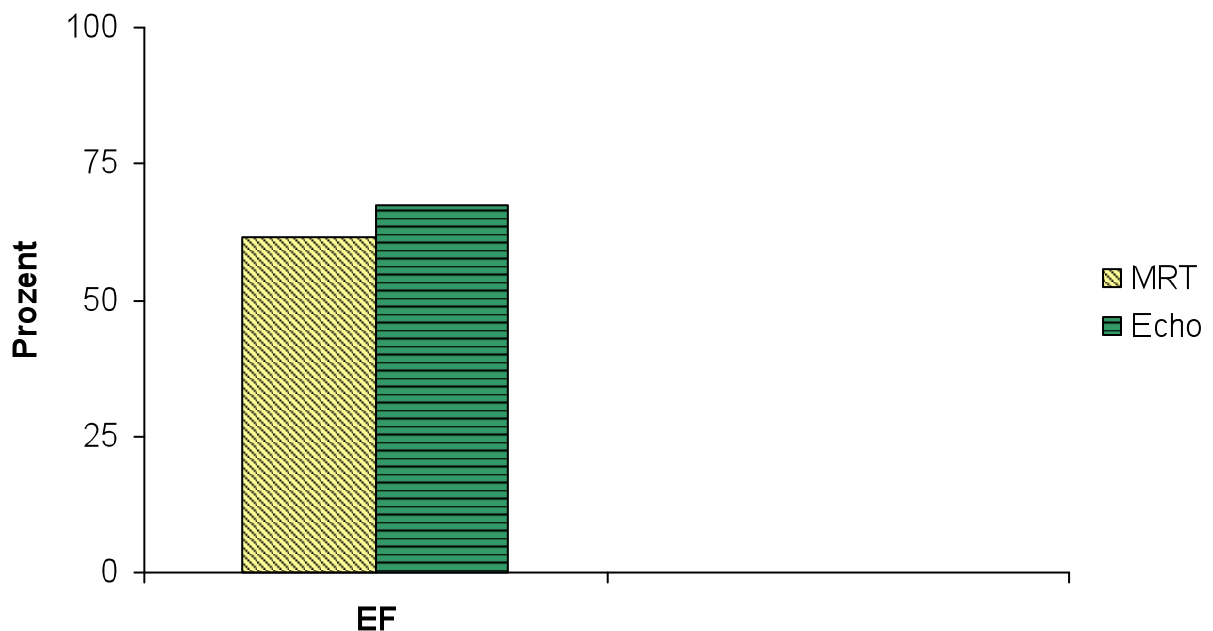


**Abbildung.: 19 Vergleich der Ejektionsfraktion zwischen MRT und Echokardiographie**

Der t-Test ergibt mit einem p-Wert  $< 0,01$  ein signifikantes Ergebnis für die Mittelwertdifferenz. Somit unterscheiden sich die erhobenen Mittelwerte der beiden Modalitäten signifikant (Tab. 10 und Abb. 20).

**Tabelle 10: Mittelwertvergleich der Ejektionsfraktion zwischen MRT und Echokardiographie in Prozent**

	MW	SD	MIN	MAX	MWd	t-Test
<b>Ejektionsfraktion</b>						
					-5,91	< 0,01
<b>MRT</b>	61,64	6,67	45,00	75,00		
<b>Echokardiographie</b>	67,55	8,71	50,00	88,00		



**Abbildung 20: Direkter Vergleich der Mittelwerte der Ejektionsfraktion (EF) aus MRT und Echokardiographie in Prozent**

Das Ergebnis der Korrelationsanalyse ergibt mit einem  $r = 0,47$  und einem  $p < 0,01$  einen signifikanten, jedoch nur schwachen bis mäßigen linearen Zusammenhang (Abb. 21).

Die Bland-Altman-Analyse zeigt eine MWd von  $-5,91\% \pm 8,13$  SD (Grenzen der Übereinstimmung:  $-21,75$  bis  $+9,93$ ). Die absolute Differenz zwischen den Methoden liegt durchschnittlich unter 16% (Abb. 22).

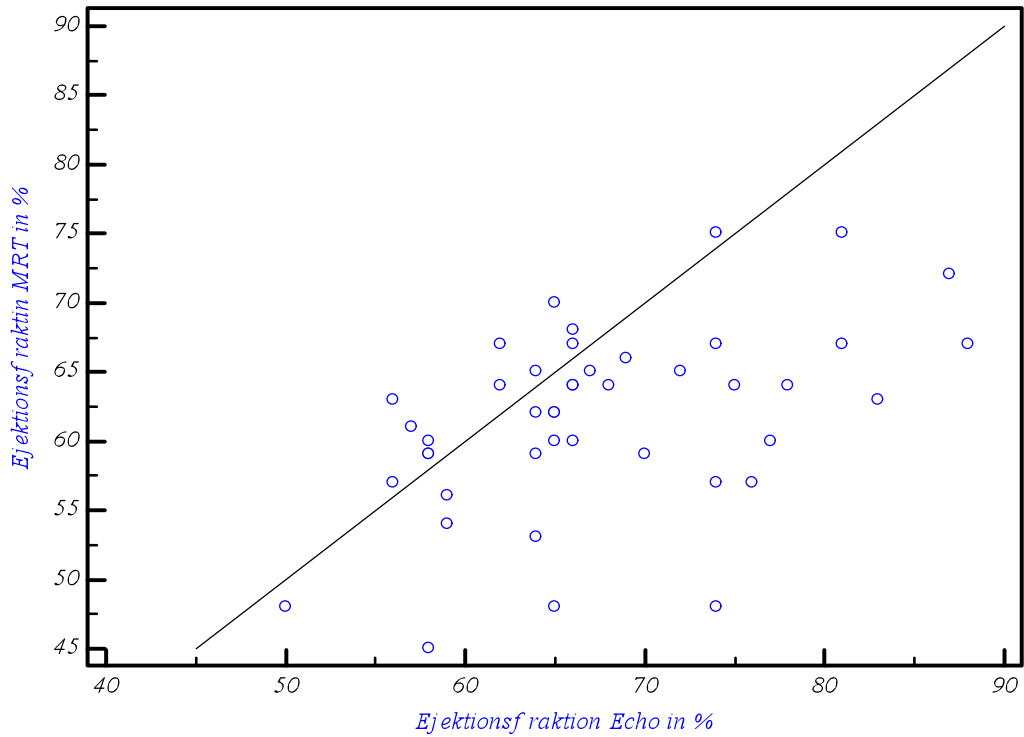


Abbildung 21: Streudiagramm zur Korrelation nach Pearson – Ejektionsfraktion

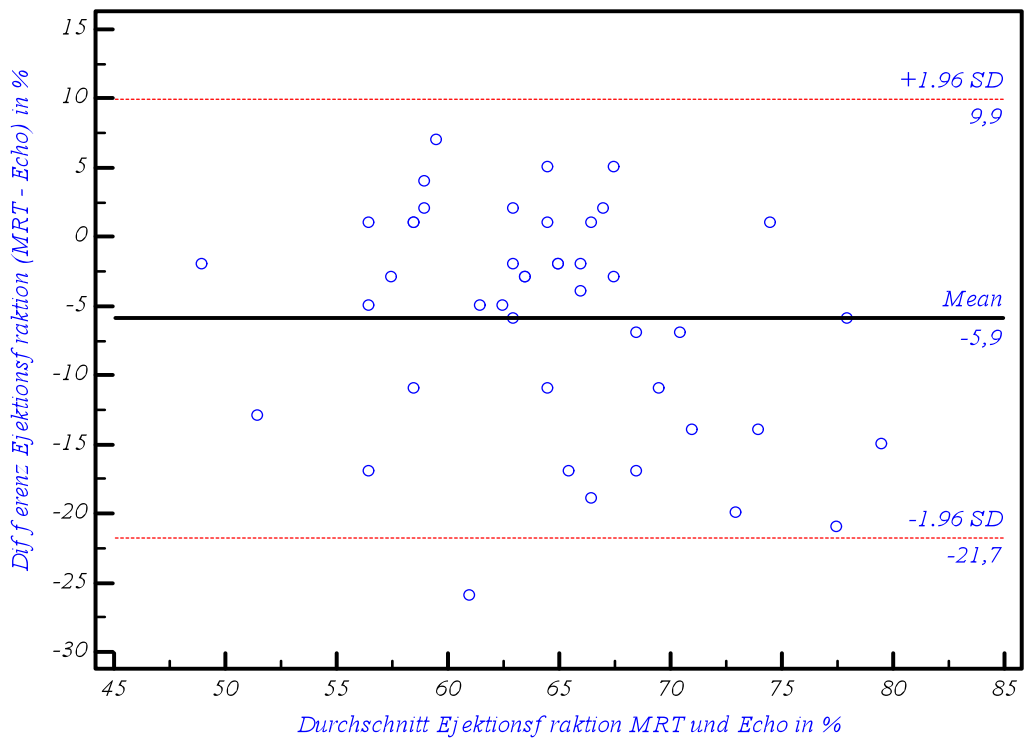


Abbildung 22: Streudiagramm zur Bland-Altman-Analyse – Ejektionsfraktion

### 3.5 Zusammenfassung

**Tabelle 11: Gegenüberstellung der linksventrikulären MR-Volumina und M-Mode-Diameter**

	<b>LVEDV/LVEDD</b>	<b>LVESV/LVESD</b>	<b>EF</b>
<b>Untersuchungspaare (n = Anzahl)</b>	52	52	44
<b>Diskrepante Messungen (Angabe in Anzahl und %)</b>	2 (3,8%)	6 (11,5%)	5 (11,4%)
<b>Pearson-Korrelation (r)</b>	0,73	0,65	0,47

**Tabelle 12: Vergleich der linksventrikulären Volumina und systolischen Funktion: MRT versus Echokardiographie**

	<b>LVEDV</b>	<b>LVESV</b>	<b>EF</b>
<b>Mittelwertdifferenz (MWd = Bias)</b>	45,35 ml	20,73 ml	-5,91 %
<b>Grenzen der Übereinstimmung in ml</b>	-23,84 bis 114,53	-19,39 bis 60,85	-21,75 bis 9,93
<b>Standardabweichung der MWd in ml</b>	35,29	20,47	8,13
<b>p-Wert (t-Test)</b>	<b>&lt; 0,01</b>	<b>&lt; 0,01</b>	<b>&lt; 0,01</b>
<b>Pearson-Korrelation (r)</b>	siehe Tab. 11	siehe Tab. 11	siehe Tab. 11

Während LVEDV/LVEDD und LVESV/LVESD eine mittelstarke bis starke Korrelation aufweisen, so ist diese für die EF beider Modalitäten nur schwach bis mäßig ausgeprägt. Die absolute Anzahl an diskrepanten Messungen ist für LVEDV/LVEDD am niedrigsten, wohingegen sie für LVESV/LVESD am höchsten ist.

Die Mittelwerte der MR-Volumina liegen deutlich über denen der Echokardiographie, während umgekehrt die ermittelte MR-Ejektionsfraktion signifikant niedriger als die Echo-EF ist.

## V Diskussion

### **1. Gegenüberstellung und Eins-zu-Eins-Vergleich der thorakalen Aortendiameter bei Patienten mit Marfan-Syndrom und kardiovaskulärer Beteiligung: Transthorakale B-Mode-Echokardiographie versus Kontrastmittel-gestützte 3D-MR-Angiographie**

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv die Aortendiametermessungen in Höhe des Bulbus aortae, der proximalen Aorta ascendens und des Aortenbogens aus der Kontrastmittel-gestützten dreidimensionalen MR-Angiographie den Ergebnissen der klinisch routinemäßig durchgeführten zweidimensionalen B-Mode-Echokardiographie systematisch gegenübergestellt und mit diesen direkt verglichen.

Für die drei oben aufgeführten Messpunkte konnten sehr gute Übereinstimmungen sowie gute bis exzellente Korrelationen zwischen den beiden Untersuchungsverfahren eruiert werden. Die echokardiographisch erhobenen Aortendiameter unterschieden sich im vorliegenden Patientenkollektiv im Mittel nicht signifikant von denen der MR-Angiographie. Die Grenzen der Übereinstimmung (Tab. 6) zeigen, dass für jeden Messpunkt 95% aller Unterschiede zwischen Echokardiographie und MRT unter  $\pm 5$  mm liegen. Faktoren, wie unterschiedliche Untersucher, Intra- und Interuntersuchervariabilität, unterschiedliche Echokardiographiegeräte und Schallköpfe sowie die differierenden Messtechniken, gehören zu den möglichen Gründen für die geringen Differenzen zwischen den Methoden [64, 65]. Ein weiterer wichtiger Faktor findet sich direkt bei der eigentlichen Bildakquisition: Während die Messungen in der transthorakalen Echokardiographie anhand von Bildern einer ganz bestimmten Phase des Herzzyklus erfolgen (z.B. in der Enddiastole), handelt es sich in der MR-Angiographie um Messungen an statischen Bildern, die in mehreren Herzzyklen akquiriert werden und eine Summation aus allen Kontraktionsphasen darstellen.

In Zusammenschau aller Einzelergebnisse ergaben sich die geringsten Unterschiede zwischen Echokardiographie- und MRT-Messungen in Höhe des Bulbus aortae. Der Vergleich erbrachte neben einer guten Übereinstimmung in der Bland-Altman-Analyse eine exzellente Korrelation sowie keine Differenzen hinsichtlich der Einteilung der ermittelten Diameter in erhöht oder normwertig (Tab. 6). Die große klinische Relevanz einer akkuraten Diametermessung in Höhe des Aortenbulbus bei Marfan-Patienten spiegelt sich auch in den revidierten Gent-Kriterien aus



dem Jahre 2010 wider, in denen eine Aortenwurzelbeteiligung als Hauptkriterium noch stärker als zuvor gewichtet wird und konsekutiv eine Schlüsselrolle für die Evaluierung einer kardiovaskulären Beteiligung einnimmt [67]. Kohortenstudien konnten zeigen, dass ca. 60% der Patienten mit Marfan-Syndrom ab einem mittleren Alter von 35 Jahren eine Dilatation ihrer Aortenwurzel aufweisen [90]. In aktuellen Leitlinien wird der Hauptfokus im Rahmen der kardiovaskulären Diagnostik des Marfan-Syndroms auf die exakte Diametermessung in Höhe des Bulbus aortae gelegt, da dieser Durchmesser bis dato ausschlaggebend für die Entscheidung zum prophylaktischen Aortenwurzelersatz ist [68, 71, 72]. In der klinischen Routine wird der Bulbus-Durchmesser nach wie vor überwiegend echokardiographisch in der parasternalen langen Achse nach den Empfehlungen der European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) und der American Society of Echocardiography (ASE) ermittelt [53, 56, 73]. Ein frühzeitiger elektiv-chirurgischer Aortenwurzelersatz bei gefährdeten Patienten führt zu einer signifikanten Risikoreduktion bezüglich der Ausbildung einer Aortendissektion und damit zu einer deutlichen Senkung der Morbidität und Mortalität [68, 69, 70, 71].

In der prospektiven Studie von Bannas et al. [74] wurden bei 51 Patienten mit Verdacht auf Marfan-Syndrom unter anderem die gemessenen Diameter aus der 3D-MR-Angiographie mit den Diametern aus der transthorakalen B-Mode-Echokardiographie verglichen. In Höhe des Bulbus aortae ergaben sich bei einer nicht signifikanten MWD von 1,5 mm (95% KI: -5,4 mm bis 8,5 mm) und einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,85$  eine gute Übereinstimmung sowie ein sehr starker linearer Zusammenhang zwischen beiden Untersuchungsmodalitäten. Im Gegensatz dazu ergaben sich für die Messungen in Höhe der Aortenklappenebene sowie im sinutubulären Übergang signifikante Mittelwertdifferenzen sowie deutlich geringere Korrelationen mit  $r = 0,47$  für die Klappenebene und  $r = 0,59$  für den sinutubulären Übergang. Die Autoren erklärten die geringeren Übereinstimmungen mit den nicht immer ganz identischen Aufnahmeebenen bei den Messungen in diesen Bereichen [74].

In einer weiteren Studie verglichen Tsai et al. [76] die echokardiographischen und MR-angiographischen Messungen der Aortenwurzel und der proximalen Aorta ascendens von Patienten mit kongenitaler bikuspiden Aortenklappe miteinander. Die bikuspiden Aortenklappe gehört zu den häufigsten kongenitalen kardialen Abnormalitäten und hat eine Inzidenz von 1 bis 2% in der erwachsenen Bevölkerung. Ein gehäuftes Auftreten konnte auch bei Marfanpatienten nachgewiesen werden [77]. Patienten mit bikuspiden Aortenklappe zeigen spezifische histologische Veränderungen in der Aortenwand, die denen des Marfan-Syndroms zum großen Teil gleichen. Zu den Veränderungen gehören die zystische Medianekrose, eine erhöhte

Apoptose, der Verlust von elastischen Fasern und eine gestörte Struktur und Anordnung der glatten Muskelzellen. Betroffene Patienten haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Aneurysmas der Aortenwurzel und der Aorta ascendens sowie ein fünf- bis neunfach erhöhtes Risiko für eine Aortendissektion im Vergleich zur Normalbevölkerung [78]. Die Ergebnisse der Studie von Tsai et al. zeigen, analog zu der vorliegenden Studie, sowohl für den Aortenbulbus (n = 38 Patienten) als auch für die proximale Aorta ascendens (n = 40 Patienten) keine signifikanten Unterschiede zwischen den gemessenen Diametern beider Untersuchungsmodalitäten. Darüber hinaus ergaben sich im Gegensatz zu der oben genannten Untersuchung von Bannas et al. auch keine signifikanten Unterschiede in Höhe des sinutubulären Überganges (n = 18 Patienten).

Madan et al. [89] analysierten in ihrer retrospektiven Studie den Grad der Übereinstimmung zwischen den Diametermessungen der Kontrastmittel-gestützten MR-Angiographie und der transthorakalen B-Mode-Echokardiographie bei Neugeborenen und Kindern < 3 Jahre mit kongenitalen Herzerkrankungen. Gemessen wurden unter anderem die Diameter der Aorta ascendens (n = 29 Untersuchungen) und des distalen Aortenbogens (n = 23 Untersuchungen). Bei einer nicht signifikanten MWd von -0,3 mm (95% KI: -2,8 mm bis 2,2 mm) und einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,95$  in Höhe der Aorta ascendens bzw. einer MWd von -0,4 mm (95% KI: -2,7 mm bis 2,0 mm) und  $r = 0,85$  für den Aortenbogen, ergaben sich sehr gute Übereinstimmungen und exzellente Korrelationen.

Im vorangegangenen Abschnitt wurde deutlich, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit denen anderer Publikationen übereinstimmen und sich bei ausreichend guten Ultraschallbedingungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messungen der beiden Modalitäten ergeben. Dennoch zeigt sich die Tendenz, dass trotz durchgehend guter Übereinstimmungen in der Bland-Altman-Analyse, der Grad der Korrelation mit zunehmendem Abstand vom Bulbus aortae abnimmt und die Zahl der diskrepanten Messungen steigt (Tab. 6). Dieser Trend wird auch in der Studie von Wong et al. [79] bestätigt, bei der sich 38 Nicht-Marfan-Patienten zur Evaluierung ihrer thorakalen Aorta vorstellten. Während sich für den maximalen Diameter der Aorta ascendens (n = 38 Patienten) eine sehr gute Übereinstimmung [MWd = 0,5 mm (95% KI:  $\pm 5,2$  mm)] und eine exzellente Korrelation ( $r = 0,88$ ) zeigten, so ergab sich eine recht hohe Diskrepanz [MWd = 2,3 mm (95% KI:  $\pm 11,2$  mm)] in Höhe des Aortenbogens (n = 15 Patienten). Hauptgrund für diese Beobachtung und zugleich limitierender Faktor ist die häufig nur eingeschränkte Visualisierung des Aortenbogens in der suprasternalen langen Achse der transthorakalen Echokardiographie. Darüber hinaus lässt sich die gesamte

thorakale Aorta descendens in aller Regel nur ungenügend darstellen [56]. Insbesondere bei Marfan-Patienten mit skelettalen Manifestationen in Form von Thoraxdeformitäten stellt die Einstellung suffizienter Schallfenster eine Herausforderung dar und ist in vielen Fällen nicht in ausreichendem Maße realisierbar. Eine Möglichkeit dieser Problematik echokardiographisch zu entgegnen, ergibt sich mit der transösophagealen Echokardiographie (TOE). Die topographische Lagebeziehung des Ösophagus zur thorakalen Aorta ermöglicht in den meisten Fällen hervorragende Schallfenster und machen die TOE aus diesem Grunde zur echokardiographischen Methode der Wahl für die Ausmessungen des Aortenbogens und der thorakalen Aorta descendens [56]. Demgegenüber steht die Invasivität dieses Verfahrens, die von den häufig sehr jungen Marfan-Patienten nicht toleriert wird und sich als großer Nachteil herausstellt. In diesem Kollektiv wird von der TOE hauptsächlich bei klinischem Verdacht auf eine akute Aortendissektion gebrauch gemacht. Einen erfahrenen Untersucher vorausgesetzt, erbringt sie für diese Fragestellung eine etwa vergleichbare Sensitivität und Spezifität wie die MRT und CT [92].

Hinsichtlich der Aortenevaluierung wird in der klinischen Routine, wie weiter oben bereits beschrieben, nach wie vor der Hauptfokus auf die proximalen Anteile der thorakalen Aorta, mit Schwerpunkt auf die Aortenwurzel, gelegt. Tatsache ist jedoch, dass es sich beim Marfan-Syndrom um eine systemische Erkrankung handelt und prinzipiell jedes Gefäß pathologisch verändert sein kann, in dem elastische Fasern einen wichtigen strukturellen Bestandteil der Wand darstellen. Trotz quantitativer Abnahme von proximal nach distal, finden sich elastische Fasern in der gesamten thorakalen und abdominalen Aorta [80]. Nicht zuletzt durch die verbesserten therapeutischen Optionen und der damit einhergehenden Verlängerung der Lebenserwartung, gewinnen die Veränderungen der Aorta jenseits der Wurzel mehr und mehr an Bedeutung.

Anhand von 189 Patienten mit Marfan-Syndrom aus ganz Europa ohne vorherige Aortendissektion und/oder operativen Aortenwurzelersatz, untersuchten Engelfriet et al. [81] dilatative Veränderungen der Aorta distal der Wurzel im Verlauf von im Median 5.4 Jahren. Von den 189 Patienten erlitten 45 Patienten insgesamt 46 aortale Ereignisse (Aortendissektion und/oder elektive Aorten Chirurgie). Bei etwa einem Drittel dieser Patienten (n = 14) lag der betroffene Gefäßabschnitt distal der Aortenwurzel in der thorakalen und/oder abdominalen Aorta. Unabhängig vom Status der Aortenwurzel zeigten Patienten mit erhöhten Durchmessern der distalen Aorta auch ein insgesamt erhöhtes Risiko für aortale Ereignisse, sowohl in der proximalen als auch in der distalen Aorta. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass nach operativem Ersatz der Aortenwurzel eine Dilatation der distalen Aorta signifikant häufiger

vorkam als zuvor und dass die Rate an aortalen Ereignissen bei zuvor elektiv operierten Patienten doppelt so hoch war wie im Vergleich zu Patienten ohne vorherigen Eingriff. Engelfriet et al. [81] erklärten dies zum einen damit, dass sich Patienten, die bereits einen Aortenwurzelersatz erhalten haben, in einem fortgeschritteneren Krankheitsstadium befinden und zum anderen mit der Möglichkeit, dass mit dem Aortenwurzelersatz hämodynamische Veränderungen eintreten, die einen unmittelbaren Einfluss auf die weiter distal gelegenen Aortenanteile nehmen.

Einen Schritt weiter gingen Mariucci et al. [65], die an einem Kollektiv von 64 Patienten mit Marfan-Syndrom (mittleres Patientenalter:  $35 \pm 13$  Jahre) zwischen den Jahren 2006 und 2011 neben der gesamten thorakalen und abdominalen Aorta auch sämtliche von ihr abgehenden Gefäße und die beiden Iliakalarterien 3D-MR-angiographisch ausgemessen haben. Echokardiographisch wurden zudem die Durchmesser des Aortenbulbus und der Aorta ascendens bestimmt. Etwa ein Drittel der Patienten (34%) zeigten eine Dilatation der thorakalen Aorta descendens und ein weiteres Drittel (31%) sogar eine Erweiterung der aortalen Gefäßabgänge. Analog zu der Arbeit von Engelfriet et al. [81] waren Patienten, bei denen eine chirurgische Intervention der Aorta ascendens bereits erfolgt war, häufiger betroffen als nicht operierte Patienten. Auch Mariucci et al. [65] unterstrichen in ihrer Studie, dass eine vaskuläre Beteiligung über die Aortenwurzel hinaus sowie von aortalen Gefäßabgängen bei Marfan-Patienten nicht unüblich ist. Meijboom et al. [82] konnten zudem zeigen, dass die Mehrheit der Marfan-Patienten magnetresonanztomographisch asymmetrische Dilatationen der Aortenwurzel aufweist, mit differierenden Diametern in unterschiedlichen Ebenen. Bei ausschließlicher Durchführung von echokardiographischen Untersuchungen in den Standardebenen könnte dieses Phänomen und konsekutiv auch der therapierelevante maximale Aortenwurzeldurchmesser unentdeckt bleiben und unter anderem ein Grund für die häufig unerwarteten Aortenwurzeldissektionen sein [82].

Zusammenfassend kommen Engelfried und Mariucci et al. [65, 81] zu der Schlussfolgerung, dass eine genaue und regelmäßige Evaluierung der gesamten Aorta und ihrer Abgänge einen essentiellen Bestandteil für das optimale Management von Patienten mit Marfan-Syndrom darstellen sollte.

Die MR-angiographischen Untersuchungen in dieser Studie erforderten die Durchführung vorgegebener Atemkommandos und somit die aktive Kooperation der Patienten. Es erfolgte die intravenöse Applikation von Magnevist und in neuerer Zeit Gadovist, auf Gadolinium basierende Kontrastmittel, welche nebenwirkungsarm sind und generell eine ausgesprochen gute

Verträglichkeit aufweisen. Auch wenn nur sehr selten, so wird seit wenigen Jahren die hochdosierte Gabe von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln mit der Entwicklung einer Nephrogenen Systemischen Fibrose (NSF) bei Patienten mit einer bereits vorbestehenden schweren Niereninsuffizienz in Verbindung gebracht [83, 84, 85]. Entsprechenden Risikopersonen sollte kein Kontrastmittel zugeführt werden. Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion und solche, die nicht in der Lage sind, die geforderten Atemkommandos auszuführen, können dennoch einer MR-angiographischen Untersuchung unterzogen werden. Aktuelle Studien konnten belegen, dass eine native MR-Angiographie unter Verwendung von 3D-SSFP-Sequenzen in freier Atmung eine mindestens gleichwertige Bildqualität und diagnostische Aussagekraft für die Beurteilung der thorakalen Aorta erbringt, wie die Kontrastmittel-gestützte MR-Angiographie [74, 86, 87]. Die Bildakquisition der SSFP-Sequenzen erfolgt EKG-getriggert in der Enddiastole. Bei Kleinkindern sowie Personen mit einer generell erhöhten Herzrate zeigen sich jedoch häufig, aufgrund der deutlich verkürzten Diastolendauer, limitierte, zum Teil sogar diagnostisch nicht ausreichende Bildqualitäten, so dass ein prinzipieller Umstieg auf die nicht-Kontrastmittel-gestützte MR-Angiographie umstritten bzw. noch nicht möglich ist [88, 89].

Am allerwichtigsten bei der Diameterbestimmung der Aorta ist neben der Genauigkeit auch die möglichst exakte Reproduzierbarkeit der Messungen. Marfan-Patienten unterliegen lebenslangen Verlaufskontrollen, wobei technisch bedingte und somit nicht reale Variationen innerhalb der Messungen im Einzelfall zu verheerenden klinischen Konsequenzen führen können. Die Kontrastmittel-gestützte 3D-MR-Angiographie zeichnet sich durch fehlende Strahlenbelastung, reproduzierbare Messungen, sehr hohe räumliche und zeitliche Auflösung sowie geringere Untersucherabhängigkeit im Vergleich zur Echokardiographie aus. Sie erweist sich als eine exzellente nicht-invasive Methode und ermöglicht in nur einem einzigen Untersuchungsgang eine gleichermaßen korrekte wie umfassende Beurteilung der gesamten thorakalen und abdominalen Aorta inklusive ihrer Abgänge [81, 65]. Somit können neben der ohnehin gefährdeten proximalen Aortenanteile auch andere klinisch relevante Gefäßabschnitte detektiert werden, die ein Risiko für potentielle Komplikationen bei Patienten mit Marfan-Syndrom darstellen.

Hinsichtlich der in dieser Studie untersuchten Messpunkte lässt sich zusammenfassend sagen, dass es, bei ausreichend guten Schallbedingungen, eine hervorragende Übereinstimmung zwischen den Messungen der B-Mode-Echokardiographie und der MR-Angiographie gibt. Die sehr guten Korrelationen sowie die Ergebnisse der t-Tests und der Bland-Altman-Analysen

deuten darauf hin, dass in diesem Rahmen eine Übertragung der Ergebnisse zwischen beiden Modalitäten möglich ist.

## **2. Gegenüberstellung und Eins-zu-Eins-Vergleich der linksventrikulären Dimensionen, Volumina und systolischen Funktion aus der transthorakalen M-Mode-Echokardiographie mit den linksventrikulären Volumina und der systolischen Funktion aus der Kardio-MRT**

Im zweiten Teil der Arbeit wurden analog zu den Aortenparametern im vorangegangenen Abschnitt nun die linksventrikulären Diameter, Volumina und die systolische Funktion aus der 2D-gestützten M-Mode-Echokardiographie (Teichholz-Methode) den entsprechenden Volumina und der systolischen Funktion aus der Herz-MRT gegenübergestellt und mit diesen direkt verglichen. Nach dem Wissen des Autors der vorliegenden Dissertation ist dies die erste Studie, die einen direkten Vergleich der beiden Untersuchungsmodalitäten bezüglich der oben aufgeführten Parameter in einem Kollektiv mit Marfan-Syndrom durchgeführt hat.

Trotz der allgemeinen Anerkennung der Kardio-MRT als den so genannten „Goldstandard“ für die präzise Bestimmung der ventrikulären Volumina, Funktion und Masse [93, 94, 95, 96, 97], findet nach wie vor die Echokardiographie nicht zuletzt auf Grund ihrer jahrelangen Validierung, weiten Verbreitung und Verfügbarkeit, Sicherheit sowie der hohen ökonomischen Effizienz, die häufigste Anwendung in der klinischen Routine [39, 98]. Die transthorakale Echokardiographie ist integraler Bestandteil der meisten Empfehlungen zur akkuraten Bildgebung beim Marfan-Syndrom [99]. Die Entscheidung für ein bestimmtes bildgebendes Verfahren basiert häufig auch auf der lokalen Verfügbarkeit. Deshalb ist es für die lebenslangen Verlaufskontrollen der Marfan-Patienten, bei denen Arzt- und Klinikwechsel sowie Wechsel zwischen den Untersuchungsmodalitäten nicht unüblich sind, von unmittelbarer Relevanz zu wissen, inwiefern die beiden hauptsächlich angewendeten Untersuchungsverfahren in ihren linksventrikulären Messungen übereinstimmen und inwieweit die Ergebnisse der einen Modalität auf die andere übertragen werden können.

In einem ersten Schritt wurden die linksventrikulären Diameter aus der M-Mode-Echokardiographie den entsprechenden linksventrikulären Volumina aus der Kardio-MRT gegenübergestellt. Diese Gegenüberstellung erbrachte zunächst für beide Parameter-Paare (LVESV/LVESD und LVEDV/LVEDD) eine deutliche Korrelation sowie gute Übereinstimmungen in der kategorialen Einteilung der gemessenen Werte in erhöht oder normwertig bezogen auf die alters- und geschlechtsspezifischen Normwerte der jeweiligen Untersuchungsmodalität (Tab. 11). Von jeweils 52 Untersuchungspaaren wurde für

LVESV/LVESD in 88,5% und für LVEDV/LVEDD sogar in 96,2% der Fälle eine gleichsinnige Kategorisierung in beiden Modalitäten erzielt.

Im zweiten Schritt erfolgte nach Berechnung der echokardiographischen Volumina der direkte Vergleich mit den Volumina und der systolischen Funktion aus der Kardio-MRT. Insgesamt ist der Übereinstimmungsgrad sowohl für das LVESV und LVEDV als auch für die EF bei allseits signifikanten Ergebnissen im t-Test, hoher Bias (MWd) sowie breiten Konfidenzintervallen (Grenzen der Übereinstimmung) als gering anzusehen. Darüber hinaus ergab sich für die EF trotz guter Ergebnisse in der kategorialen Einteilung (88,6% Übereinstimmung) eine nur mäßiggradige Korrelation. Betrachtet man die magnetresonanztomographischen Messungen als Referenz, so zeigt die Echokardiographie im Durchschnitt eine signifikante Unterschätzung der linksventrikulären Volumina und eine Überschätzung der EF (Tabelle 12).

Analog zur vorliegenden Arbeit verglichen Prakken et al. [102] prospektiv die Ergebnisse der linksventrikulären Analyse aus der M-Mode-Echokardiographie mit der Kardio-MRT an 181 gesunden Individuen, von denen 122 Ausdauersportler und 59 nicht-athletische Kontrollprobanden waren. Trotz deutlicher Korrelationen ( $r = 0,7$  für LVESV und  $0,8$  für LVEDV) wurden die linksventrikulären Volumina echokardiographisch signifikant unterschätzt (MWd =  $64 \text{ ml} \pm 23 \text{ ml}$  für LVESV und  $93 \text{ ml} \pm 32 \text{ ml}$  für LVEDV). Giakoumis et al. [103] verglichen in ihrer prospektiven Studie unter anderem die gleichen Parameter anhand derselben Modalitäten an 135 Patienten mit homozygoter Thalassämie. Auch wenn etwas geringer als in der vorliegenden und in der oben genannten Studie von Prakken et al. [102], so lagen die M-Mode-Volumina trotz deutlich positiver Korrelationen ( $r = 0,81$  für LVESV und LVEDV) unter denen, die mittels Kardio-MRT ermittelt wurden, wobei die MWd des LVEDV signifikant (MWd =  $11,22 \text{ ml} \pm 26,03 \text{ ml}$ ;  $p = < 0,01$ ) und die des LVESV (MWd =  $2,80 \text{ ml} \pm 12,41 \text{ ml}$ ;  $p = 0,05$ ) im Trend kleiner war.

Hinsichtlich der mittels Teichholz-Formel eruierten Ejektionsfraktion differieren die Ergebnisse von Giakoumis et al. [103] mit denen der vorliegenden Studie: Insgesamt zeigte sich eine stärkere positive Korrelation ( $r = 0,59$ ) sowie ein höherer Übereinstimmungsgrad in der Bland-Altman-Analyse mit einer nicht signifikanten MWd von  $0,59\% \pm 6,60\%$  ( $p = 0,37$ ) und geringeren Grenzen der Übereinstimmung  $-12,3\%$  bis  $13,5\%$  [103]. Die Autoren folgerten, dass die M-Mode-Messungen bei normaler Herzwandmotilität für den täglichen Gebrauch zuverlässige Schätzungen der realen Ejektionsfraktion liefern und beide Methoden diesbezüglich austauschbar sind [103]. Bellenger et al. [104] wiederum verglichen prospektiv unter anderem die Ejektionsfraktionen aus der M-Mode-Echokardiographie mit der Kardio-MRT bei 52



Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und stellten signifikante Unterschiede zwischen den eruierten Mittelwerten fest. Im Gegensatz zu Giakoumis et al. [103] folgerten sie, dass die Messungen der beiden Modalitäten nicht austauschbar sind [104]. Interessante Ergebnisse erbrachte die Studie von Torres [105], bei der die Ejektionsfraktionen beider Verfahren in 100 erwachsenen Patienten mit stabilen Herzkreislauferkrankungen verglichen wurden. Während sich eine deutliche Korrelation ( $r = 0,57$ ) für Patienten mit regulärer EF ergab ( $n = 58$ ; EF:  $\geq 50\%$ ), so nahm diese bei Patienten mit moderater ( $n = 17$ ; EF: 35-49%) und schwerer ( $n = 25$ ; EF:  $< 35\%$ ) linksventrikulärer Dysfunktion deutlich ab ( $r = 0,28$  bzw.  $0,24$ ).

Die vorstellbaren Gründe für die systemische Unterschätzung der linksventrikulären Volumina in der M-Mode-Echokardiographie und für die Diskrepanzen hinsichtlich der EF sind vielfältig. Zunächst muss an dieser Stelle betont werden, dass die in dieser Studie angewendete Teichholz-Formel zur Berechnung der linksventrikulären M-Mode-Volumina und der EF, in der klinischen Routine auf Grund der Zeiteffizienz und Praktikabilität zwar zum Teil noch Anwendung findet, jedoch nicht mehr zum neuesten technisch-medizinischen Stand gerechnet wird [39, 94, 103, 104]. Limitationen der M-Mode-Echokardiographie sind die Schallfenster- und Untersucherabhängigkeit sowie die Notwendigkeit für geometrische Extrapolationen, deren Ungenauigkeit bei dilatierten Ventrikeln durch die veränderten Längen-Breiten-Verhältnisse zunimmt [104]. Außerdem ist die Annahme, dass ein einzelnes Segment repräsentativ für den gesamten linken Ventrikel ist, insbesondere bei Patienten mit Bewegungsabnormalitäten der Herzwand problematisch [106]. Im Trend wird der abnehmende Übereinstimmungsgrad beider Modalitäten bei zunehmender linksventrikulärer Dysfunktion auch in der vorliegenden sowie in den oben aufgeführten Studien deutlich. Während sich bei gesunden Probanden gute Korrelationen und bessere Übereinstimmungen zeigen, so nehmen diese zum Teil sehr deutlich mit Zunahme der ventrikulären Dysfunktion ab. Im vorliegenden Kollektiv mit Marfan-Syndrom, in dem einige Patienten linksventrikuläre Dilatationen aufwiesen, ist der Übereinstimmungsgrad entsprechend geringer.

Die zweidimensionale B-Mode-Echokardiographie unter Verwendung der modifizierten Simpson-Regel ist derzeit die empfohlene echokardiographische Methode der Wahl zur Definition der linksventrikulären Volumina und Funktion [39]. Hierbei werden im 4- und 2-Kammerblick die Endokardkonturen manuell in der Endsystole und Enddiastole umfahren und planimetriert. Aus diesen Datensätzen werden dann die Volumina und Ejektionsfraktion berechnet. Prinzipiell wird diese Methode verglichen mit der M-Mode-Methode als das akkuratere Verfahren angesehen [104]. Diverse Studien belegen jedoch, dass es auch bei

Anwendung der Simpson-Methode im direkten Vergleich zur Kardio-MRT zu einer signifikanten Unterschätzung der linksventrikulären Volumina und Ejektionsfraktion kommt [94, 98, 107, 108, 109]. Die zweidimensionale Echokardiographie überwindet zwar einige Defizite der M-Mode-Technik, benötigt jedoch zwingend eine gute Visualisierung der Endokardgrenzen, ist nach wie vor schallfenster-/untersucherabhängig und basiert weiterhin auf geometrischen Annahmen für die ventrikuläre Volumen-/Funktionskalkulation. Außerdem können die Dimensionen durch schräge Anschnitte des Ventrikels, insbesondere des Apex, falsch eingeschätzt werden. Dieses Phänomen wird auch als „foreshortening“ bezeichnet [39]. Diese relativen Nachteile im Vergleich zur Kardio-MRT sind mit hoher Wahrscheinlichkeit Faktoren, die zu den beobachteten Diskrepanzen beitragen.

Die genaue Messung der linksventrikulären Parameter nimmt nicht nur bei Marfan-Patienten, sondern auch unabhängig von der Ätiologie, eine zentrale Stellung im Rahmen kardiovaskulärer Verlaufskontrollen ein. Der Schweregrad der linksventrikulären Dysfunktion kann einen unmittelbaren Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten haben sowie ausschlaggebend für die Prognose und das weiterführende therapeutische Management sein [98, 99, 100, 101]. Dass es bei Marfan-Patienten im Verlauf der Erkrankung zu einer Beeinträchtigung der ventrikulären Funktion kommt, wurde bereits durch viele Studien belegt und gilt als gesichert [99]. Ob diese Dysfunktion jedoch konsekutive Folge der aortalen und/oder Herzklappen-Veränderungen ist oder es sich um eine von diesen Veränderungen unabhängige primäre ventrikuläre Manifestation der Erkrankung im Sinne einer Marfan-assoziierten Kardiomyopathie handelt, ist noch nicht abschließend geklärt. Die Tatsache, dass das bei Marfan-Patienten pathologisch veränderte Fibrillin-1 ein Bestandteil der extrazellulären myokardialen Matrix ist und es zusätzlich zu einer gestörten Bindung des TGF- $\beta$  an Fibrillin kommt, legt die Vermutung einer primären ventrikulären Beteiligung nahe (siehe Einleitung, 1.2 Vererbung und molekulargenetische Grundlagen). In der Tat konnten mehrere echokardiographische und magnetresonanztomographische Studien, auch wenn zum Teil mit widersprüchlichen Ergebnissen, Hinweise für eine primäre links- und auch rechtsventrikuläre Beteiligung liefern [44, 45, 46, 47, 48, 110, 111, 112, 113]. Mittels MRT können zudem nachweislich auch sehr milde Veränderungen detektiert werden [99, 112].

Die kardiale Magnetresonanztomographie ist genau wie die Echokardiographie frei von ionisierender Strahlung, nicht-invasiv und zuverlässig. Beide Modalitäten haben das Potential therapierelevante kardiale Veränderungen bei Marfan-Patienten zu detektieren. Im direkten Vergleich ist die Echokardiographie kostengünstiger, schneller und ubiquitär Verfügbar sowie

auch in Notfallsituationen, z.B. am Krankenbett, einsetzbar. Die Kardio-MRT hingegen unterliegt aber keiner Limitation durch eingeschränkte akustische Fenster und ist vollständig frei von geometrischen Extrapolationen. Sowohl bei normalen als auch in dilatierten Herzen hat sie sich aufgrund der hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung als akkurat und reproduzierbar gezeigt und ist nicht zuletzt aus diesen Gründen der derzeitige Goldstandard für die ventrikuläre Volumen- und Funktionsanalyse [104, 114, 115, 116]. Demgegenüber steht die auch heute noch häufig eingeschränkte Verfügbarkeit, der hohe zeitliche Aufwand sowie die limitierte Anwendbarkeit bei instabilen Patienten, die nicht in der Lage sind, die geforderten Atemkommandos auszuführen. Patienten mit nicht MRT-kompatiblen Herzschrittmachern sowie implantierten ferromagnetischen Materialien können ebenfalls keiner MRT-Untersuchung unterzogen werden.

Mit der transthorakalen 3D-Echokardiographie bietet sich eine weitere, viel versprechende und zukunftsweisende Untersuchungsmodalität. Sie ist ähnlich wie die Kardio-MRT frei von geometrischen Annahmen und in der Lage vollständige Volumina zu erfassen, was sich insbesondere als vorteilhaft in deformierten Ventrikeln erweist [118, 119, 120]. Es konnte gezeigt werden, dass die Messungen linksventrikulärer Parameter denen der M-Mode- und 2D-Echokardiographie überlegen sind [94]. Im direkten Vergleich zur Kardio-MRT demonstrierte sie sehr gute Übereinstimmungen und eine geringe Test-Retest-Variabilität [122, 123]. Es ist zu berücksichtigen, dass diese Technik Zeit und Kosten zu den Standard-Methoden addiert und sie trotz zunehmender Verfügbarkeit noch nicht überall in der klinischen Routine integriert ist. Größere Studien, welche die Kardio-MRT und 3D-Echokardiographie bei Patienten mit Marfan-Syndrom vergleichen, gibt es noch nicht und bleiben abzuwarten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verdeutlichen, dass es trotz guter Korrelationen und kategorialer Übereinstimmungen zwischen den M-Mode-Dimensionen und den MR-Volumina, eine nur ungenügende Übereinstimmung zwischen den letztlich errechneten linksventrikulären Volumina und der Funktion beider Modalitäten gibt. Die echokardiographisch signifikante Unterschätzung der Volumina und Überschätzung der Ejektionsfraktion sowie die breiten Grenzen der Übereinstimmung weisen darauf hin, dass eine direkte Übertragung der Ergebnisse zwischen den Modalitäten nicht möglich ist. Aus diesem Grunde muss die Interpretation der eruierten Parameter bei Marfan-Patienten stets unter Berücksichtigung der verwendeten Modalität erfolgen. Des Weiteren scheint die angewendete Teichholz-Formel nur unzureichende Schätzungen der linksventrikulären Volumina und Funktion in diesem Patientenkollektiv zu

liefern. Der vermutete Grund hierfür ist die beim Marfan-Syndrom nicht unübliche ventrikuläre Beeinträchtigung, die zur Ungenauigkeit dieses Verfahrens beiträgt.

### **3. Einschränkungen und Fehlerquellen**

Bedingt durch den retrospektiven Charakter der vorliegenden Arbeit ergeben sich erkenntnistheoretische Nachteile, da überwiegend mit in der Vergangenheit generierten Daten gearbeitet wurde. Aus diesem Grunde lassen sich mit Hilfe retrospektiver Studien Hypothesen erstellen, ohne diese jedoch in letzter Konsequenz beweisen zu können. Fehlerhafte Daten lassen sich im Nachhinein nur schwer nachvollziehen und können der eigentlichen Auswertung entgehen.

Variabilität kann sowohl während der eigentlichen Datenakquisition, als auch der Datenanalyse auftreten. Da es sich bei den echokardiographischen Messungen um Erstuntersuchungen und Verlaufskontrollen in einem Zeitraum von insgesamt 12 Jahren handelte, muss eine gewisse Bias aufgrund wechselnder Ultraschallgeräte und Untersucher im Laufe der Zeit für die Ergebnisinterpretation berücksichtigt werden. Allerdings kann diese durch den hohen Untersuchungsstandard und die exzellente Expertise der Mitarbeiter des Deutschen Herzzentrums Berlin als gering angesehen werden. Jede Patientenakte wurde durch den Autor der vorliegenden Arbeit nach den gleichen Kriterien analysiert, so dass Auswertungsfehler minimiert werden konnten. Da sämtliche MRT-Untersuchungen durch die selbe Person erneut reevaluiert und volumetriert wurden, konnte auch hier eine deutliche Reduktion der untersucherabhängigen Bias erzielt werden. Eine weitere Limitation ergibt sich durch das Intervall von bis zu 30 Tage zwischen den jeweiligen echokardiographischen und magnetresonanztomographischen Untersuchungen. Nichtsimultane Messungen generieren stets einen gewissen Grad an Varianz durch mögliche Differenzen der hämodynamischen Verhältnisse am jeweiligen Untersuchungstag.

Die Anzahl der in dieser Studie verglichenen Untersuchungspaare ist relativ gering, bewegt sich jedoch im gleichen Rahmen, wie viele der in dieser Arbeit zitierten Studien und war ausreichend groß, um statistische Signifikanzen zu eruieren.

#### 4. Schlussfolgerung

Bezüglich der in dieser Studie gemessenen thorakalen Aortendiameter konnte eine hervorragende Übereinstimmung zwischen den Messungen der Kontrastmittel-gestützten 3D-MR-angiographie und der transthorakalen B-Mode-Echokardiographie gezeigt werden. Diese Ergebnisse legen nahe, dass bei ausreichend guten Untersuchungs- und Schallbedingungen die Ergebnisse beider Modalitäten untereinander austauschbar sind.

Im Gegensatz dazu, zeigte sich trotz guter Korrelationen und kategorialer Übereinstimmungen zwischen den M-Mode-Dimensionen und den MR-Volumina, eine nur ungenügende Übereinstimmung der letztlich errechneten linksventrikulären Volumina und Ejektionsfraktion der M-Mode-Echokardiographie verglichen mit den Ergebnissen aus der Kardio-MRT. Eine Übertragung der Ergebnisse zwischen den Modalitäten scheint somit bei Marfan-Patienten nicht möglich zu sein.

Im Rahmen der lebenslangen Verlaufskontrollen haben diese Erkenntnisse eine unmittelbare klinische Relevanz. Bei einem nicht unüblichen Wechsel zwischen den beiden Modalitäten tragen sie dazu bei, die Ergebnisse im richtigen Kontext zu interpretieren, um letztlich die richtigen Therapienentscheidungen treffen zu können.

Mit der Kardio-MRT und der Kontrastmittel-gestützten 3D-MR-Angiographie ergibt sich die Möglichkeit in nur einem einzigen Untersuchungsgang, nicht-invasiv und ohne Gebrauch ionisierender Strahlung, typische kardiovaskuläre Veränderungen des Marfan-Syndroms zuverlässig und reproduzierbar zu detektieren. Darüber hinaus können frühzeitig Pathologien aufgedeckt werden, die der echokardiographischen Untersuchung entgehen können. Insbesondere letzteres und die Überlegenheit der Kardio-MRT in der Ventrikelanalyse verdeutlichen die Notwendigkeit einer umfassenden kardiovaskulären MRT-Untersuchung bei Marfan-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und zusätzlich in regelmäßigen zeitlichen Abständen im Verlauf.

---

## Literaturverzeichnis

1. McKusick VA. The Marfan syndrome. In: Heritable disorders of connective tissue. 4<sup>th</sup> ed. Saint Louis, USA: The C.V. Mosby Company, 1972: 61-223.
2. Hecht F, Beals RK. "New" syndrome of congenital contractural arachnodactyly originally described by Marfan in 1896. *Pediatrics* 1972 Apr; 49: 574-579.
3. Tuncbilek E, Alanay Y. Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome). *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Jun 1; 1: 20.
4. Achard EC. Arachnodaktyly. *Bull Soc Med* 1902; 19: 834-840.
5. Börger F. Über zwei Fälle von Arachnodaktyly. *Zschr. Kinderheilk.* 1914; 12: 161-184.
6. Baer RW, Taussig HB, Oppenheimer EH. Congenital aneurysmal dilatation of the aorta associated with arachnodactyly. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1943; 72: 309-331.
7. Etter LE, Glover LP. Arachnodactyly complicated by dislocated lens and death from rupture of dissecting aneurysm of the aorta. *J.A.M.A.* 1943; 123: 88-89.
8. McKusick VA. The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: A heritable disorder of connective tissue. *Circulation* 1955; 11: 321-342.
9. Weve HJM. Über Arachnodaktylie (Dystrophia mesodermalis congenita, Typus Marfan). *Archiv für Augenheilkunde.* Wiesbaden 1931; 104: 1-46.
10. Kainulainen K, Pullkinen L, Savolainen A, Kaitila I, Pelton L. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan Syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323: 935-939.
11. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991 Jun; 352: 339-339.
12. Beighton P, De Paepe A, Danks D, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 1988; 29: 581-594.
13. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RCM, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62: 417-426.

- 
14. Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma J, McKusick VA. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1972; 286: 804-808.
  
  15. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, et al. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1995; 75: 157-160.
  
  16. Pyeritz RE, Dietz HC. Marfan Syndrome and other microfibrillar disorders. In: Royce PM, Steinmann B, eds. *Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic and Medical Aspects*. Wiley-Liss, New-York 2002: 585-626.
  
  17. Carrel T, Schnyder A, Zurmühle P, et al. Das Marfan-Syndrom. *Schweiz Med Forum* 2003; 46: 1096-1107.
  
  18. Hollister DW, Godfrey M, Sakai LY, Pyeritz RE. Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan Syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323: 152-159.
  
  19. Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM. Marfan Syndrome - Diagnosis and Management. *Curr Probl Cardiol* 2008; 33: 7-39.
  
  20. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, et al. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003; 33: 407-411.
  
  21. Cohn RD, van Erp C, Habashi JP, et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF- $\beta$ -induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. *Nat Med* 2007; 13: 204-210.
  
  22. Baumgartner C, Matyas G, Steinmann B, et al. A bioinformatics framework for genotype-phenotype correlation in humans with Marfan syndrome caused by FBN1 gene mutations. *J Biomed Inform* 2006; 39: 171-183.
  
  23. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1965-1976.
  
  24. Robinson P, Arteaga-Solis E, Baldock C, et al. The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet* 2006; 43: 769-787.
  
  25. Von Kodolitsch Y, Raghunath M, Nienaber CA. Das Marfan-Syndrom: Prävalenz und natürlicher Verlauf der kardiovaskulären Manifestationen. *Z Kardiol* 1998; 87: 150-160.
  
  26. Cameron DE, Vricella LA. Valve-sparing aortic root replacement in Marfan syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2005: 103-111.



- 
27. MacKenzie JM, Rankin R. Sudden death due to atlantoaxial subluxation in Marfan syndrome. *Am J Forensic Med Pathol* 2003; 24: 369-370.
  28. Koch HR, Kulus S. Veränderungen im vorderen Augenabschnitt. In: *Marfan Hilfe (Deutschland) e.V.: Marfan-Syndrom*. Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2007; 1. Aufl.: 57-76.
  29. Dean JC. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 724-733.
  30. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of longterm beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330: 1335-1341.
  31. Ades L. Guidelines for the diagnosis and management of Marfan syndrome. *Heart Lung Circ* 2007; 16: 28-30.
  32. Gott VL, Greene PS, Alejo DE, et al. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340: 1307-1313.
  33. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 1989; 5: 303-311.
  34. Gutberlet M, Abdul-Khaliq H, Grothoff M, et al. Evaluation of left ventricular volumes in patients with congenital heart disease and abnormal left ventricular geometry. Comparison of MRI and Transthoracic 3-Dimensional Echocardiography. *Fortschr Röntgenstr*, 2003; 175: 942-951.
  35. Sandstede J, Fischbach R, Gutberlet M. *Radiologische Diagnostik des Herzens - Ein Leitfadens für die Praxis*. Bremen 2004: 44-45.
  36. Bardeen CR. Tables for aid in the determination of the relative size of the heart by means of the Roentgen ray. *American journal of Roentgenology*, NY 1917: 604-610.
  37. Lotz J. Flussmessungen in der kardialen MRT. *Radiologe* 2007; 47: 333-341.
  38. Gaa J, Lehmann KJ, Georgi M. *MR-Angiographie und Elektronenstrahl-CT-Angiographie*. Georg Thieme Verlag, 2000.
  39. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography* 2006; 7: 79-108.

- 
40. Lauer MS, Larson MG, Levy D. Gender-specific reference M-mode values in adults: population-derived values with consideration of the impact of height. *J Am Coll Cardiol* 1995 Oct; 26: 1039-1046.
41. Foale RA, Nihoyannopoulos P, McKenna W, et al. Echocardiographic measurement of the adult right ventricle. *Br Heart J* 1986; 56: 33-44.
42. Alfakih K, Plein S, Thiele H, Jones T, Ridgway JP, Sivananthan MU. Normal human left and right ventricular dimensions for MRI as assessed by turbo gradient echo and steady-state free precession imaging sequences. *J Magn Reson Imaging* 2003 Mar; 17: 323-329.
43. Sarikouch S, Peters B, Gutberlet M, et al. Sex-Specific Pediatric Percentiles for Ventricular Size and Mass as Reference Values for Cardiac MRI: Assessment by Steady-State Free-Precession and Phase-Contrast MRI Flow. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 65-76.
44. De Backer JF, Devos D, Segers P, et al. Primary impairment of left ventricular function in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2006 Oct 10; 112: 353-358.
45. Kiotsekoglou A, Bajpai A, Bijmens BH, et al. Early impairment of left ventricular long-axis systolic function demonstrated by reduced atrioventricular plane displacement in patients with Marfan syndrome. *Eur J Echocardiogr*. 2008 Sep; 9: 605-613.
46. Meijboom LJ, Timmermans J, van Tintelen JP, et al. Evaluation of left ventricular dimensions and function in Marfan's syndrome without significant valvular regurgitation. *Am J Cardiol*. 2005 Mar 15; 95: 795-797.
47. Das BB, Taylor AL, Yetman AT. Left ventricular diastolic dysfunction in children and young adults with Marfan syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2006 Mar-Apr; 27: 256-258.
48. Chatrath R, Beauchesne LM, Connolly HM, Michels VV, Driscoll DJ. Left ventricular function in the Marfan syndrome without significant valvular regurgitation. *Am J Cardiol*. 2003 Apr 1; 91: 914-916.
49. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010 Jul; 47: 476-485.
50. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the pediatric measurements writing group of the American society of echocardiography pediatric and congenital heart disease council. *J Am Soc Echocardiogr* 2010 May; 23: 465-495.

- 
51. Schär M, Kozerke S, Fischer SE, Boesiger P. Cardiac SSFP imaging at 3 Tesla. *Magn Reson Med*. 2004; 51: 799-806.
52. <http://www.medi-stat.de/statistik-lexikon-medizin-pearson-korrelation.html> (Abfragedatum: 14. Februar 2013).
53. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*. 1989 Sep 1; 64: 507-512.
54. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, et al. Diagnosis and management of aortic dissection. Task Force on Aortic Dissection, European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001 Sep; 22: 1642-1681.
55. Mohiaddin RH, Schoser K, Amanuma M, Burman ED, Longmore DB. MR Imaging of Age-Related Dimensional Changes of Thoracic Aorta. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1990; 14: 748-752.
56. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *European Journal of Echocardiography* 2010; 11: 645-658.
57. Kaiser T, Kellenberger CJ, Albisetti M, Bergsträsser E, Valsangiacomo Buechel ER. Normal values for aortic diameters in children and adolescents - assessment in vivo by contrast-enhanced CMR-angiography. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008 Dec 5; 10: 56.
58. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, et al. Normal values of M-mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart* 2000 Jun; 83: 667-672.
59. Lorenz CH. The Range of Normal Values of Cardiovascular Structures in Infants, Children, and Adolescents Measured by Magnetic Resonance Imaging. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 37-46.
60. Robbers-Visser D, Boersma E, Helbing WA. Normal Biventricular Function, Volumes and Mass in Children Aged 8 to 17 Years. *J Magn reson Imaging* 2009; 29: 552-559.
61. Lotz J, Kivelitz D, Fischbach R, Beer M, Miller S. Empfehlungen für den Einsatz der Computertomografie und Magnetresonanztomografie in der Herzdiagnostik. Teil 2 – Magnetresonanztomografie. *Fortschr Röntgenstr* 2009; 181: 800-814.
62. Devereux RB. Echocardiography: State of the Art – 1984. *Cardiology* 1984; 71: 118-135.

- 
63. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease. *Circulation* 2010 Apr 6; 121: 266-369.
64. Pietro DA, Voelkel AG, Ray BJ, et al. Reproducibility of echocardiography. A study evaluating the variability of serial echocardiographic measurements. *Chest* 1981; 79: 29-32.
65. Mariucci EM, Lovato L, Rosati M, Palena LM, Bonvicini M, Fattori R. Dilation of peripheral vessels in Marfan syndrome: Importance of thoracoabdominal MR angiography. *Int J Cardiol* 2012 Sep 3: Epub ahead of print.
66. Paelinck BP, Van Herck PL, Rodrigus I, et al. Comparison of magnetic resonance imaging of aortic valve stenosis and aortic root to multimodality imaging for selection of transcatheter aortic valve implantation candidates. *Am J Cardiol* 2011 Jul 1; 108: 92-98.
67. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 476-485.
68. Gott VL, Greene PS, Alejo DE, et al. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340: 1307-1313.
69. Gott VL, Cameron DE, Alejo DE, et al. Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 438-443.
70. Finkbohner R, Johnston D, Crawford ES, et al. Marfan syndrome: long-term survival and complication after aortic aneurysm repair. *Circulation* 1995; 91: 728-733.
71. Groenink M, Lohuis TAJ, Tijssen JPG, et al. Survival and complication free survival in Marfan's syndrome: implications of current guidelines. *Heart* 1999; 82: 499-504.
72. Legget ME, Unger TA, O'Sullivan CK, et al. Aortic root complications in Marfan's syndrome: identification of a lower risk group. *Heart* 1996; 75: 389-395.
73. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The Committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-1083.

- 
74. Bannas P, Groth M, Rybczynski M, et al. Assessment of aortic root dimensions in patients with suspected Marfan syndrome: intraindividual comparison of contrast-enhanced and non-contrast magnetic resonance angiography with echocardiography. *Int J Cardiol* 2013 Jul 15; 167: 190-196.
75. Pearson GD, Devereux R, Loeys B, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on research in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation* 2008; 118: 785-791.
76. Tsai SF, Trivedi M, Daniels CJ. Comparing imaging modalities for screening aortic complications in patients with bicuspid aortic valve. *Congenit Heart Dis*. 2012 Jul-Aug; 7: 372-377.
77. Nistri S, Porciani MC, Attanasio M, Abbate R, Gensini GF, Pepe G. Association of Marfan syndrome and bicuspid aortic valve: frequency and outcome. *Int J Cardiol*. 2012 Mar 8; 155: 324-325.
78. Lewin MB, Otto CM. The bicuspid aortic valve: adverse outcomes from infancy to old age. *Circulation* 2005; 111: 832-834.
79. Wong K, Edwards C, Armstrong G, et al. Assessment of thoracic aortic dilation: Is echocardiography as good as magnetic resonance imaging? *Heart, Lung and Circulation* 2008; 17: 12.
80. Halloran BG, Davis VA, McManus BM, et al. Localization of aortic disease is associated with intrinsic differences in aortic structure. *J Surg Res* 1995; 59: 17-22.
81. Engelfriet PM, Boersma E, Tijssen JGP, Bouma BJ, Mulder BJM. Beyond the root: dilatation of the distal aorta in Marfan's syndrome. *Heart* 2006; 92: 1238-1243.
82. Meijboom LJ, Groenink M, van der Wall EE, Romkes H, Stoker J, Mulder BJ. Aortic root asymmetry in marfan patients; evaluation by magnetic resonance imaging and comparison with standard echocardiography. *Int J Card Imaging* 2000 Jun; 16: 161-168.
83. Kanal E, Broome DR, Martin DR, Thomsen HS. Response to the FDA's May 23, 2007, nephrogenic systemic fibrosis update. *Radiology* 2008; 246: 11-14.
84. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Heaf JG, Thomsen HS. Case-control study of gadodiamide-related nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3174-3178.

- 
85. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007; 243: 148-157.
86. Krishnam MS, Tomasian A, Malik S, Desphande V, Laub G, Ruehm SG. Image quality and diagnostic accuracy of unenhanced SSFP MR angiography compared with conventional contrast-enhanced MR angiography for the assessment of thoracic aortic diseases. *Eur Radiol* 2010; 20: 1311-1320.
87. Pasqua AD, Barcudi S, Leonardi B, et al. Comparison of contrast and noncontrast magnetic resonance angiography for quantitative analysis of thoracic arteries in young patients with congenital heart defects. *Ann Pediatr Cardiol* 2010; 4: 36-40.
88. Sorensen TS, Korperich H, Greil GF, et al. Operator-independent isotropic three-dimensional magnetic resonance imaging for morphology in congenital heart disease: a validation study. *Circulation* 2004; 110: 163-169.
89. Madan N, Yau JL, Srivastava S, Nielsen JC. Comparison Between Proximal Thoracic Vascular Measurements Obtained by Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Angiography and by Transthoracic Echocardiography in Infants and Children With Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol* 2013 Mar; 34: 492-497.
90. Alpendurada F, Mohiaddin R. 1039 Prevalence of cardiovascular manifestations in patients with Marfan syndrome: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008; 10: A164.
91. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010; 31: 2915-2957.
92. Shiga T, Wajima Z, Apfel CC, Inoue T, Ohe Y. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography, helical computed tomography, and magnetic resonance imaging for suspected thoracic aortic dissection: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1350-1356.
93. Alfakih K, Reid S, Jones T, Sivananthan M. Assessment of ventricular function and mass by cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2004; 14: 1813-1822.
94. Lu X, Xie M, Tomberlin D, et al. How accurately, reproducibly, and efficiently can we measure left ventricular indices using M-mode, 2-dimensional, and 3-dimensional echocardiography in children? *Am Heart J* 2008; 155: 946-953.

- 
95. Samyn MM. A review of the complementary information available with cardiac magnetic resonance imaging and multi-slice computed tomography (CT) during the study of congenital heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004; 20: 569-578.
96. Boxt LM. Magnetic resonance and computed tomographic evaluation of congenital heart disease. *J Magn Reson Imaging* 2004; 19: 827-847.
97. Pignatelli RH, McMahon CJ, Chung T, et al. Role of echocardiography versus MRI for the diagnosis of congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18: 357-365.
98. Greupner J, Zimmermann E, Grohmann A, et al. Head-to-head comparison of left ventricular function assessment with 64-row computed tomography, biplane left cineventriculography, and both 2- and 3-dimensional transthoracic echocardiography: comparison with magnetic resonance imaging as the reference standard. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 22; 59: 1897-1907.
99. Dormand H, Mohiaddin RH. Cardiovascular Magnetic Resonance in Marfan syndrome. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2013; 15: 33.
100. De Backer J. The expanding cardiovascular phenotype of Marfan syndrome. *Eur J Echocardiogr*. 2009; 10: 213-215.
101. Chandra S, Skali H, Blankenstein R. Novel techniques for assessment of left ventricular systolic function. *Heart fail Rev* 2011; 16: 327-337.
102. Prakken NHJ, Teske AJ, Cramer MJ, et al. Head-to-head Comparison Between Echocardiography and Cardiac MRI in the Evaluation of the Athlete's Heart. *Br J Sports Med*. 2012; 46: 348-354.
103. Giakoumis A, Berdoukas V, Gotsis E, Aessopos A. Comparison of echocardiographic (US) volumetry with cardiac magnetic resonance (CMR) imaging in transfusion dependent thalassemia major (TM). *Cardiovascular Ultrasound* 2007; 5: 24.
104. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. Are they interchangeable? *European Heart Journal* 2000; 21: 1387-1396.
105. Torres MCD. Estimation of global left ventricular function: a comparison between echocardiography and cardiac magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2010; 12: 178.

- 
106. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37: 7-11.
107. Hoffmann R, von Bardeleben S, ten Cate F, et al. Assessment of systolic left ventricular function: a multi-centre comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography. *European Heart Journal* 2005; 26: 607-616.
108. Li C, Lossnitzer D, Katus H, Buss SJ. Comparison of left ventricular volumes and ejection fraction by monoplane cineventriculography, unenhanced echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012; 28: 1003-1010.
109. Gardner BI, Bingham SE, Allen MR, Blatter DD, Anderson JL. Cardiac magnetic resonance versus transthoracic echocardiography for the assessment of cardiac volumes and regional function after myocardial infarction: an intrasubject comparison using simultaneous intrasubject recordings. *Cardiovascular Ultrasound* 2009; 7: 38.
110. Kiotsekoglou A, Sutherland GR, Moggridge JC, et al. The unravelling of primary myocardial impairment in Marfan syndrome by modern echocardiography. *Heart* 2009; 95: 1561-1566.
111. Rybczynski M, Koschyk DH, Aydin MA, et al. Tissue Doppler imaging identifies myocardial dysfunction in adults with Marfan syndrome. *Clin Cardiol* 2007; 30: 19-24.
112. Alpendurada F, Wong J, Kiotsekoglou A, et al. Evidence for Marfan cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 1085-1091.
113. De Witte P, Aalberts JJJ, Radonic T, et al. Intrinsic biventricular dysfunction in Marfan syndrome. *Heart* 2011; 97: 2063-2068.
114. Semelka RC, Tomei E, Wagner S, et al. Interstudy reproducibility of dimensional and functional measurements between cine magnetic resonance imaging studies in the morphologically abnormal left ventricle. *Am Heart J* 1990; 119: 1367-1373.
115. Bellenger NG, Francis JM, Davies LC, Pennell DJ. Reproducibility of fast acquisition CMR sequences for left ventricular function in patients. *J Cardiovasc Magn Reson* 1999; 1: 81.
116. Herrogods M, De Paep G, Bijmens B, et al. Determination of left ventricular volume by two-dimensional echocardiography: comparison with magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 1994; 15: 1070-1073.



- 
117. Lotz J, Miller S, Sandstede J. Kardio-MRT. *Radiologie up2date* 2001; 1: 21-45.
118. Jenkins C, Bricknell K, Chan J, Hanekom L, Marwick TH. Comparison of two- and three-dimensional echocardiography with sequential magnetic resonance imaging for evaluating left ventricular volume and ejection fraction over time in patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007; 99: 300-306.
119. Jenkins C, Bricknell K, Hanekom L, Marwick TH. Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 878-886.
120. Marsan NA, Westenberg JJ, Roes SD, et al. Three-dimensional echocardiography for the preoperative assessment of patients with left ventricular aneurysm. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 113-121.
121. Kuhl HP, Schreckenberg M, Rulands D, et al. Highresolution transthoracic real-time three-dimensional echocardiography: quantitation of cardiac volumes and function using semi-automatic border detection and comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2083-2090.
122. Mor-Avi V, Jenkins C, Kuhl HP, et al. Real-time 3-dimensional echocardiographic quantification of left ventricular volumes: multicenter study for validation with magnetic resonance imaging and investigation of sources of error. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 413-423.
123. Strohm O, Heinemann S, Kleinertz K, Sechtem U. Aktueller Stand der kardiovaskulären MRT und CT. *Herz* 2004; 29: 223-228.
124. Helbing WA, Bosch HG, Maliopaard C, et al. Comparison of echocardiographic methods with magnetic resonance imaging for assessment of right ventricular function in children. *Am J Cardiol* 1995; 76: 589-594.
125. Yamamuro M, Tadamura E, Kubo S, et al. Cardiac functional analysis with multi-detector row CT and segmental reconstruction algorithm: comparison with echocardiography, SPECT, and MR imaging. *Radiology* 2005; 234: 381-390.
126. Feigenbaum H, Armstrong W, Ryan T. *Feigenbaum's echocardiography*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, USA: Lea and Febiger, a Waverly Company, 2005: 123-124.

## **Danksagung**

Mein Dank gilt allen, die diese Promotion ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Rainer Röttgen, meinem Doktorvater, für die Übernahme der Dissertation, für seine ausnahmslos humane sowie zuverlässige Betreuung und Unterstützung während der gesamten Entstehungszeit dieser Arbeit.

Ferner möchte ich mich bei Frau Dr. med. Diane Renz für die Themenvergabe, ihre Betreuung und die große Unterstützung bei der Datenanalyse und statistischen Auswertung bedanken.

Ich bedanke mich sehr bei Professor Dr. med. Bernd Hamm, dem Direktor der Klinik für Strahlenheilkunde, für das Ermöglichen der Studie.

Herzlich bedanke ich mich bei Professor Dr. med. Roland Hetzer und Professor Dr. med. Felix Berger aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin sowie bei dem Team der kinder-kardiologischen Ambulanz für die Bereitstellung der Patientenakten.

Ich danke meinen Eltern und meiner Schwester für ihr bedingungsloses Verständnis, ihren Rückhalt sowie ihre unendliche Liebe und Unterstützung weit über Studium und Promotion hinaus.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Ehssan Ghadamgahi, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

### **„Stellenwert der Herz-MRT in der Diagnostik und Verlaufskontrolle bei Patienten mit Marfan-Syndrom und kardiovaskulärer Beteiligung“**

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum:

Unterschrift:

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

