

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin und
dem Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**NT-pro BNP und diastolische linksventrikuläre Funktion bei Patienten mit
Marfan Syndrom**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Petra Gehle
aus Hamburg

Datum der Promotion: 5.6.16

Meiner wundervollen Tochter

und meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis	Seite
Abstrakt (deutsch)	5
Abstract (englisch)	7
Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	9
1. Einleitung	
1.1. Das Marfan-Syndrom	
1.1.1. Überblick	10
1.1.2. Epidemiologie	10
1.1.3. Geschichtlicher Überblick	
1.1.3.1. Erstbeschreibung	11
1.1.3.2. Skelettveränderungen	12
1.1.3.3. Augenbeteiligung	13
1.1.3.4. Kardiovaskuläre Beteiligung	13
1.1.4. Vererbung und molekulargenetische Grundlagen	14
1.1.5. Diagnosestellung	15
1.2. N-terminales Brain natriuretisches Peptid	17
1.3. Diastolische Herzfunktion	20
2. Ziel der Arbeit	21
3. Patienten und Methoden	
3.1. Patientenkollektiv und Kontrollgruppe	22
3.2. Ausschlusskriterien	22
3.3. Die klinische Untersuchung	23

3.4. Echokardiographie	23
3.5. Bestimmung der NT-pro BNP-Spiegel	24
3.6. Statistische Analyse	25
4. Ergebnisse	
4.1. Demografische Faktoren des Patientenkollektivs	26
4.2. Echokardiographie und Laborparameter	30
4.3. Art der myokardialen Hypertrophie bei MFS	30
4.4. Univariate lineare Analyse	31
4.5. Multi-Parameter ANCOVA Analyse	34
5. Diskussion	36
5.1. Diastolische Funktionsstörung als Ausdruck einer Kardiomyopathie	36
5.2. Einfluss der Aortenerkrankung auf die diastolische Herzfunktion	37
5.3. Direkte hormonelle Reaktion auf die Pathophysiologie bei MFS	38
5.4. Einschränkungen und Fehlerquellen	39
5.5. Schlussfolgerungen	39
6. Literaturverzeichnis	40
Danksagung	49
Eidesstattliche Versicherung	50
Lebenslauf	51

Abstrakt (deutsch)

Subklinische diastolische Herzinsuffizienz bei Patienten mit präklinischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction (HFpEF) wurde bei Patienten mit Marfan-Syndrom (MFS) nachgewiesen. Es wurden die Auswirkungen der diastolischen Dysfunktion auf den NT-pro BNP-Spiegel bei Patienten mit Marfan Syndrom (MFS) untersucht.

Methoden: NT-pro BNP und die diastolische linksventrikuläre Funktion wurden bei 217 Patienten mit MFS (31 ± 16 Jahre, 110 f) und bei 339 Patienten, bei denen ein MFS nach der Genter Nosologie, Revision von 2010(1), ausgeschlossen wurde (30 ± 15 y, 154 f) untersucht. Echokardiographische Parameter der diastolischen Funktion und eines hypertrophen myokardialen Umbaus und NT-proBNP auf den NT-pro BNP-Spiegel wurden durch eine univariate Analyse und eine Multi-Parameter-Analyse der Kovarianz (MANCOVA) analysiert.

Ergebnisse: NT-pro BNP betrug $70,6 \pm 74,8$ pg / ml bei Patienten mit Marfan-Syndrom und $58,4 \pm 100,3$ pg / ml in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Es wurden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf enddiastolisches linksventrikuläres Volumen ($p < 0,001$) und Durchmesser ($p < 0,001$), sowie den Aortendurchmesser ($p < 0,001$) gefunden. Auch das Verhältnis der frühdiastolischen Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe (E), der frühen Relaxationsgeschwindigkeit im Gewebe-Doppler (e'), und dem Verhältnis von E/e' ($p < 0,001$) waren bei Patienten mit MFS deutlich höher als in der Kontrollgruppe, während e' ($p < 0,001$) und das Verhältnis von E zur Einstromgeschwindigkeit während der atrialen Kontraktion (A), E/A ($p = 0,012$), signifikant reduziert waren. Die Diagnose MFS und Geschlecht erwiesen sich als signifikante unabhängige Einflussfaktoren auf die NT-pro BNP-Werte in der

MANCOVA Analyse. Neben Alter und Geschlecht, blieben die Diagnose MFS, diastolische Funktion (e' und E/e'), der Z-Score der Aorta und die linksventrikuläre Größe als unabhängige Kovariaten mit signifikantem Haupteffekt auf NT-pro BNP bestehen.

Schlussfolgerung: Patienten mit MFS mit normaler Auswurfraction, weisen eine eingeschränkte linksventrikuläre diastolische Dysfunktion und höhere NT-pro BNP-Spiegel auf, die zum Teil durch den ebenfalls höheren Z-score der Aortendurchmesser erklärt werden können. Die Beurteilung der diastolischen Funktion und der NT-proBNP-Werte ermöglicht es, frühzeitig Anomalien aufzudecken, und dadurch die Überwachung und präventive Behandlung zur Vorbeugung von Komplikationen zu optimieren.

Abstract (english)

Aims: Subclinical diastolic dysfunction in patients with preclinical heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) has been demonstrated in patients with Marfan syndrome (MFS). The relationship between diastolic dysfunction and NT-proBNP levels in patients with MFS was investigated.

Methods and results: NT-proBNP and diastolic function were assessed in 217 patients with MFS (31±16 y, 110 f) and in 339 patients referred for suspected MFS in whom the diagnosis was ruled out according to the Ghent nosology (30±15 y, 154 f). Assessment of cardiovascular remodeling, diastolic function in echocardiography, and NT-proBNP was analysed with univariate analysis and multi-parameter analysis of covariance (MANCOVA). NT-proBNP was 70.6±74.8 pg/ml in patients with Marfan syndrome and 58.4±100.3 pg/ml in controls (p=0.002, Kolmogorov-Smirnov). There were significant intergroup differences regarding end-diastolic left ventricular volume (p<0.001), and aortic diameter (p<0.001). The ratio of early diastolic mitral flow velocity (E) to early relaxation velocity in tissue Doppler (e'), E/e' (p<0.001) was significantly higher in patients with Marfan syndrome than in controls, whereas e' (p<0.001) and the ratio of E to inflow velocity during atrial contraction (A), E/A (p=0.012) was significantly lower. Besides age and gender, diagnosis of MFS, diastolic function (e' and E/e'), Z-Score of aortic diameter, and left ventricular size were identified as significant independent parameters with impact on NT-proBNP levels.

Conclusions: MFS patients presenting with normal ejection fraction show disturbed diastolic function and higher NT-proBNP levels, which is partly explained by aortic Z-score. Assessment of diastolic function and NT-proBNP levels may therefore detect

early abnormalities and guide surveillance and prevention management of patients with
MFS.

Abkürzungsverzeichnis:

A	mitrale Einstromgeschwindigkeit während der atrialen Kontraktion
CRP	C-reaktives Protein
E	frühdiastolischen Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe
e‘	frühe Relaxationsgeschwindigkeit im Gewebe-Doppler
EF	Ejektionsfraktion, Auswurfraction
FS	Fractional shortening, Verkürzungsfraction
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction
LVEDD	linksventrikulär enddiastolischer Diameter
LVESD	linksventrikulär endsystolischer Diameter
MFS	Marfan-Syndrom
NT-pro BNP	N-terminales Propeptid des Brain (oder B-Typ) natriuretischen Peptids

1. Einleitung

1.1. Das Marfan-Syndrom

1.1.1. Überblick

Das Marfan-Syndrom (MFS) ist eine autosomal dominant vererbliche Erkrankung des Bindegewebes, die durch einen hohen Grad an klinischer Variabilität gekennzeichnet ist. Obwohl Komplikationen die Augen, die Lunge und das Skelett betreffen können, rührt die hohe Sterblichkeit der unbehandelten Patienten fast ausschließlich von kardiovaskulären Komplikationen her, hauptsächlich der Aortendissektion und Ruptur. Auch eine primäre Kardiomyopathie wurde als mögliche Manifestation beschrieben. Das MFS wird durch heterozygote Mutationen im *FBNI*-Gen verursacht, welches für das ubiquitär vorkommende Bindegewebsmolekül Fibrillin kodiert (2). Die Fibrilline sind wichtige Komponenten der Mikrofibrillen der extrazellulären Matrix. Mikrofibrillen regulieren die Aktivität des transformierenden Wachstumsfaktors β (TGF- β), der mit profibrotischen Prozessen zum Beispiel bei einer Herzinsuffizienz verbunden ist und am myokardialen Remodelingprozess beteiligt ist (3). Brain natriuretisches Peptid (BNP) steuert der TGF- β -regulierten Genexpression entgegen (4, 5).

1.1.2. Epidemiologie

Das Marfan-Syndrom wird nach neueren Schätzungen mit einer Häufigkeit von 1/ 3 000 bis 1/ 5 000(6) in der Bevölkerung beobachtet, wobei alle ethnischen Gruppen betroffen sein können(7). Die Krankheit ist unabhängig vom Geschlecht und geographischer

Präferenz(2). Heute ist bekannt, dass das Marfan Syndrom in etwa 25% sporadisch auftritt(8). Obwohl weiterhin noch keine ursächliche Therapie möglich ist, hat sich die Lebenserwartung in den letzten Jahren durch verbesserte Diagnostik, medizinische Behandlung und die vorbeugenden Operationen erheblich erhöht. So ist diese Lebenserwartung von circa 48 Jahren 1972(9) auf heute über 72 Jahre angestiegen (10, 11)

1.1.3. Geschichtlicher Überblick

1.1.3.1. Erstbeschreibung

Der Pariser Kinderarzt Antoine Bernard Jean Marfan (1858-1942) stellte 1896 seine fünfeinhalbjährige Patientin Gabrielle P. vor der Société Médicale des Hôpitaux de Paris vor, die ihm durch ihre langen, schmalen Gliedmaßen und spinnenartigen Finger mit Kontrakturen der Finger- und Kniegelenke aufgefallen war(12). Marfan nannte diesen Symptomenkomplex als Dolichostenomelie, die langen, aber durch die Kontrakturen nicht frei beweglichen Gliedmaßen berücksichtigend. Schon 16 Jahre vorher hatte Williams aus Cincinnati ein Geschwisterpaar beschrieben, die sehr groß waren, und wie auch ihr Vater dislozierte Augenlinsen und eine generalisierte Gelenküberbeweglichkeit hatten(13). Veränderungen der Augen oder des Herzens und der großen Gefäße waren Marfan damals nicht aufgefallen, daher gingen Beals und Hecht 1972 davon aus, dass die von Marfan beschriebene junge Patientin eher eine Kongenitale Kontrakturale Arachnodaktylie (Beals-Hecht-Syndrom) hatte, aber nicht das dennoch nach Antoine Marfan benannte vollständige Marfan-Syndrom, welches zusätzlich noch weitere skelettale Veränderungen, wie insbesondere eine Skoliose,

Augenveränderungen und die kardio-vaskulären Veränderungen beinhaltet(14). Diese Erkrankung stellt auch heute noch eine Herausforderung in der Differenzialdiagnose des Marfan-Syndroms dar. Charakteristische Merkmale sind die multiplen Beugekontrakturen, „Spinnenfingrigkeit“, eine ausgeprägte Skoliose und eine Ohrmuscheldeformität. Im Gegensatz zum Marfan-Syndrom existiert in der Regel keine zusätzliche Beteiligung des kardiovaskulären oder okulären Systems (14). Im Jahre 1902 wurde die nun elfeinhalbjährige Gabrielle ein weiteres Mal untersucht, nun diagnostizierten Méry und Babonneix eine auffallende Skoliose(15). Archard stellte eine Patientin mit einem ähnlichen klinischen Bild vor, bei der kennzeichnend die langen, schmalen Finger, zum Teil mit Kontrakturen, bezeichnet als „Spinnenfingrigkeit“ im Vordergrund stand. Er prägte international den Begriff der „Arachnodaktylie“(16). Dass bei Patienten mit diesem klinischen Bild eine Linsenverschiebung, ectopia lentis, auftreten kann, beschrieb erstmals Börger im Jahr 1914(17). 1931 entdeckte Weve die Vererbung der Erkrankung über einen autosomal dominanten Erbgang(18).

1.1.3.2. Skelettveränderungen

Die auffälligen skelettalen Merkmale führten zur Erstbeschreibung durch Marfan. Besonders beeinträchtigend ist die bei manchen Patienten sehr hochgradige Skoliose der Wirbelsäule. Auch bei Kindern sind schon die Knick-senk-Spreizfüße vorhanden, und müssen zum Teil durch Orthesen versorgt oder sogar operiert werden. Weiterhin werden als diagnosespezifische Manifestationen die Brustkorbveränderungen im Sinne eine pectus carinatum oder excavatum genannt, sowie die auffällig langen Gliedmaßen.

Durch die langen Beine, und manchmal verstärkt durch die seitliche Verkrümmung der Wirbelsäule, ist das Verhältnis des Oberkörpers zum Unterkörper erniedrigt. Die Relation der Armspanne zur Körpergröße ist aufgrund der überlangen Arme erhöht. Der Gaumen wird aufgrund seiner hohen und spitzbogigen Form als gotisch bezeichnet. Besonders die Ellenbogengelenke können Kontrakturen aufweisen (19-21).

1.1.3.3. Augenbeteiligung

Wie zuerst durch den Kinderarzt Börger erkannt, ist eine Ektopia lentis teil der klinischen Manifestation des MFS(17). Weiterhin wurden Astigmatismus und Amblyopie, Netzhautblutung und –ablösung, frühzeitige Kataraktentwicklung, Glaukom, Iridonesis, Microspherophakia, mittel- hochgradige Myopie bei verlängertem Augapfel, Megalokornea, abgeflachter Korneadurchmesser und Keratokonus beschrieben(22).

1.1.3.4. Kardiovaskuläre Beteiligung

Den genauen Umfang der kardiovaskulären Beteiligung beschrieb mit McKusick in seinem bahnbrechenden Artikel über die vererblichen Bindegewebserkrankungen, den er 1955 in einer der frühen Ausgaben von Circulation veröffentlichte (23). Er widmete dem Marfan-Syndrom auch ein ausführliches Kapitel in seinem Werk „Heritable disorders of connective tissue“ (24). Er beschrieb die Gefäßerkrankung mit Aneurysma und Dissektion der Aorta und Dilatation der Pulmonalarterie aufgrund der Veränderungen der Media der arteriellen Gefäßwände. Weiterhin zeigt die Aorten- und

erstmals die Mitralklappeninsuffizienz und begleitende kongenitale Herzfehler wie ein offener Ductus arteriosus und ein offenes Foramen ovale als auch Herzrhythmusstörungen auf. Hier finden auch Varizen als venöse Manifestation beim MFS erstmals Erwähnung.

Die pathologischen Veränderungen an der Aorta, in Zusammenhang mit den von Marfan beschriebenen Skelettveränderungen und einer Subluxation der linken Augenlinse nach unten sowie beginnendem Katarakt, demonstrierten erstmals Etter und Glover 1943 anhand eines Patienten, der im Alter von 21 Jahren auch klinische Zeichen der Herzinsuffizienz im Sinne einer New York Heart Association (NYHA)-Klasse III bot. Der linke Ventrikel wurde als beginnend dilatierend beschrieben, bei Vorhandensein einer höhergradigen Aortenklappeninsuffizienz, bei jedoch unauffälligem Thorax-Röntgenbild. Fünf Tage nach dieser ausführlichen Untersuchung verstarb der Patient plötzlich während er im Unterricht saß. Der Autopsiebefund erbrachte die Diagnose einer proximalen Aortenruptur in das Perikard bei bestehender, chronischer Typ-A Dissektion. Ein Schmerzereignis hatte der junge Mann sieben Monate zuvor erlitten, dem eine zwei Stunden anhaltende Bewusstlosigkeit nachfolgte, aus der er unverändert erwachte, seither jedoch unter den beschriebenen Herzbeschwerden mit der Aortenklappeninsuffizienz litt (25).

1.1.4. Vererbung und molekulargenetische Grundlagen

Bereits im Jahr 1931 beschrieb Weve den autosomal dominanten Erbgang(18). Durch die Linkage-Analyse konnte die Erkrankung von der Medizinstudentin Kainulainen

1990 auf dem Chromosom 15 lokalisiert werden(26). Schließlich wurde durch Dietz und Kollegen die erste Mutationen im Februar 1991 auf dem kurzen Arm des Chromosoms 15 als Hauptursache für das klassische Marfan-Syndrom entdeckt und die genaue Lokalisation 15q15-q21.3 bestätigt(27, 28). Seither wurden über 3000 verschiedene Mutationen, die für ein Marfan Syndrom ursächlich sein können, veröffentlicht (3077, <http://www.umd.be/FBN1/> am 9.01.15 eingesehen). Weitere Gene kamen hinzu(29), Überschneidungen zu familiären Aortenerkrankungen wurden deutlich(30).

1.1.5. Diagnosestellung

Die kardiologischen Veränderungen, schon 1955 erstmals von Victor McKusick umfassend zusammengetragen(23), wurden 1986 zur Erleichterung und Vereinheitlichung der Diagnosefindung sämtliche bis dahin bekannten klinischen Manifestation der Erkrankung im Rahmen eines internationalen Symposium in Berlin gesammelt. Es entstand mit der Berliner Nosologie(31) ein international einheitlicher Kriterienkatalog zur standardisierten Diagnosestellung des Marfan-Syndroms. Die Berliner Nosologie wurde weiterentwickelt und unter Einbeziehung genetischer Nachweisverfahren und genauerer Kriterien zur Diagnose 1996 wiederum von einem Expertengremium in Gent durch die auch heute noch weitgehend gültigen Gent Kriterien ersetzt (1, 32). Nach der letzten Überarbeitung dieses Kriterienkatalogs erfolgte im Jahre 2010 ebenfalls in Gent die letzte Aktualisierung dieser Gent Nosologie(1), die heute international als Goldstandard bei der Diagnosefindung des Marfan-Syndroms Anwendung findet. Noch immer wird die Diagnose klinisch gestellt,

doch zunehmend untermauert durch molekulargenetische Untersuchungsbefunde. Durch die personalisierte Medizin und Genomik gewinnt das Auffinden und die computerbasierte Beurteilung ihrer krankheitsbezogenen Bedeutung zunehmend an Gewicht (28, 29)

1.2. N-terminales Propeptid BNP

Brain natriuretic peptide (BNP) bildet zusammen mit atrialem natriuretischem Peptid, C-type natriuretic peptide und Urodilatin die Familie der natriuretischen Peptide(33).

BNP wird vornehmlich in Myozyten der Herzkammern gebildet und zu einem geringeren Anteil auch in Myozyten der Herzvorhöfe synthetisiert(34). Erstmals entdeckt wurde es im Gehirn von Schweinen(35). Durch Abspaltung einer Signalsequenz vom C-terminalen Ende entsteht zunächst pro BNP, das dann bei der Freisetzung aus den Herzmuskelzellen in ein N-terminales Peptid, das sogenannte N-terminale pro BNP (NT-pro BNP) und das C-terminale BNP gespalten wird. Das C-terminale BNP ist das biologisch aktive Peptid, wohingegen NT-pro BNP biologisch inaktiv ist(33). De Bold fand 1981 erstmals eine endokrine Verbindung zwischen Herz und Nieren, indem er Ratten ein Homogenisat aus atrialem Gewebe injizierte(36), und die natriuretische und diuretische Wirkung von BNP sah. Weiterhin wirkt es vasodilatierend und dem Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem entgegen, indem es die Renin- und Aldosteronsekretion vermindert(33). Kapoun et al. fanden an TGF- β stimulierten Fibroblasten eine direkt antagonisierende Wirkung von BNP auf die TGF- β regulierte Genexpression bei Fibrose, Transformation von Myofibroblasten, der Proliferation und Inflammation, die beim myokardialen Umbauprozess eine große Rolle spielen(4).

Die Freisetzung des Prohormons aus den Myozyten und damit verbundene Spaltung in das aktive BNP (C-terminales Ende) und das inaktive NT-pro BNP wird hauptsächlich durch eine Volumenbelastung der Ventrikel hervorgerufen (37, 38). Entsprechend findet

man im Blut erhöhte BNP- und NT-pro BNP-Konzentrationen bei Patienten mit Herzinsuffizienz sowie bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz. Aufgrund der längeren Halbwertszeit im Blut hat sich die Bestimmung des inaktiven NT-pro BNPs gegenüber BNP in der Klinik durchgesetzt.

NT-pro BNP korreliert mit Alter (39-43), Geschlecht (44) und negativ mit dem Body-Mass-Index (BMI) (45, 46) und kann verwendet werden, um mit guter Sensibilität eine systolische oder diastolische Herzinsuffizienz (HF) auszuschließen(47). NT-pro BNP Werte steigen bei erhöhter linksventrikulärer Wandspannung und bei linksventrikulärer Dilatation und/oder Druckerhöhung wie auch bei einer Volumenbelastung der übrigen Herzkammern. Es wurde zur Diagnose der diastolischen Herzfunktion (48, 49) und zur Einschätzung der manifesten Herzinsuffizienz(50, 51) empfohlen. Die klinische Relevanz der Messungen ist aufgrund der hohen intraindividuellen Streubreite jedoch umstritten(52), ein Zusammenhang zu kardialer Belastung auch zum Beispiel nach abdominalen Aorteneingriffen blieb jedoch klar erkennbar (38, 53). Daher wurde seine Bestimmung, die zur routinemäßigen Kontrolle kardiologischer Patienten schon in die ESC Leitlinien aufgenommen worden war (54), in der neuesten Fassung wieder etwas eingeschränkt (55). Es eignet es sich mit hoher Spezifität gut als Ausschlusskriterium: Normale NT-pro BNP oder BNP Werte schließen eine höhergradige kardiale Erkrankung aus(56, 57). Obwohl die quantitativen Normalwerte noch definiert werden müssen (8-10), wurde als Grenzwert bei akuter Beschwerdesymptomatik zum Ausschluss einer manifesten HF 300 pg/ml angegeben, im nicht-akuten Fall 125 pg/ml für NT-pro BNP, wobei die Aussagekraft im chronischen Verlauf als geringer eingeschätzt wird (58-60). Die Höhe der BNP- oder NT-pro BNP-Konzentration im Blut korreliert bei Patienten mit normaler

Nierenfunktion (61) mit dem Schweregrad und Prognose einer Herzinsuffizienz, dem Überleben und der körperlichen Belastbarkeit(50, 62).

1.3. Diastolische Herzfunktion

Die diastolische Herzfunktion wurde besonders in den letzten Jahren als relevante Größe einer eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit, einhergehend mit reduzierter Prognose erkannt(63).

Nach den Kriterien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie wird die diastolische Herzfunktion symptomloser Patienten anhand echokardiographischer Parameter bestimmt(55). Die Gewebedopplergeschwindigkeiten im septalen und lateralen Mitralanulus, linker Vorhofdiameters und der Einlussgeschwindigkeiten über der Mitralklappe werden als sensitive Parameter beschrieben(64). Eine Schwierigkeit besteht in der kurzen Zeitdauer, die dem Untersucher einer Routineechokardiographie im normalen Tagesablauf zur Verfügung steht. Daher sind die retrospektiv zu erhebenden echokardiographischen Parameter eingeschränkt, und zur Auswertung konnte zunächst ein minimaler Satz herangezogen werden.

Als mögliche Ursachen einer diastolischen Herzfunktion bei erhaltener systolischer Herzfunktion wurden arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, und Myokarditis beschrieben(65-67).

2. Ziel der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, Anzeichen einer diastolischen Herzinsuffizienz und NT-pro BNP-Spiegel bei ambulanten Patienten mit MFS und eine Kontrollgruppe mit einem ähnlichen Phänotyp, bei der ein MFS ausgeschlossen werden konnte, zu bewerten. Wir vermuten, dass eine subklinische diastolische Dysfunktion bei erhaltener systolischer Auswurfraction und erhöhte NT-pro BNP-Spiegel bei Patienten mit MFS vorhanden sind, und haben die Auswirkungen der diastolischen Dysfunktion auf NT-pro BNP-Spiegel bei diesen Patienten untersucht.

3. Patienten und Methoden

3.1. Patientenkollektiv und Kontrollgruppe

Die Studie ist eine monozentrische Kohorten-Studie von 864 aufeinander folgenden Patienten, die in unserem Marfan-Zentrum zwischen 1/2010 und 7/2015 gesehen wurden. Die Diagnose des Marfan-Syndroms wurde nach der 2010 überarbeiteten Fassung der Genter Nosology (1) einschließlich einer molekulargenetischen Analyse gestellt. Eine klinische Untersuchung nach den Genter Kriterien wurde bei allen Patienten durchgeführt. Alle Patienten wurden klinisch von derselben erfahrenen Ärztin gesehen und wurden routinemäßig in unserem spezialisierten multidisziplinären Marfan-Zentrum untersucht. Patienten, die die Kriterien der Genter MFS nicht erfüllten, wurden der Kontrollgruppe zugeordnet.

3.2. Ausschlusskriterien

Patienten, die sich jemals einer Herzoperation unterzogen hatten, bereits eine Aortendissektion erlitten hatten, oder bei denen eine mehr als leichte Klappeninsuffizienz vorlag, wurden ausgeschlossen. 17 Patienten, bei denen ein Loeys-Dietz-Syndrom diagnostiziert wurde, wurden gleichfalls ausgeschlossen (Abbildung 1). Die Studie erfüllt die Anforderungen unserer institutionellen Ethikkommission, ein eigener Ethikantrag war aufgrund des Studienprotokolls nicht erforderlich. Es wurden ausschließlich retrospektive Daten aus eigenen routinemäßig durchgeführten Untersuchungen erhoben.

3.3. Die klinische Untersuchung

Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Blutdruck, Herzfrequenz und Medikation wurden aufgezeichnet. Anamnese, körperliche Untersuchung, molekulargenetische Analysen, Labortests, orthopädische und augenärztliche Untersuchung und bildgebende Verfahren der Herz-Kreislauf-Therapie wurden nach den aktuellen Empfehlungen durchgeführt. Kreatinin, C-reaktives Protein und NT-pro BNP-Spiegel wurden als Teil der routinemäßigen Laboruntersuchungen bestimmt.

3.4. Echokardiographie

Bei allen Patienten wurden eine transthorakale Echokardiographie, eine Farbdoppler- und Farbgewebe-Doppler-Echokardiographie unter Verwendung des Vivid 7 Vingmed General Electric Ultraschall-Scanner (GE Vingmed Ultraschall Horton Norwegen) nach einem Standardprotokoll durchgeführt. Optimales parasternales und apikales Anloten war Voraussetzung. Für die linearen Messungen wurden eindimensionale M-Mode-Darstellungen direkt ventrikelwärts der Mitralsegel in der parasternalen langen Achse für mindestens 7 Schläge verwendet. Alle echokardiographischen Untersuchungen wurden ebenfalls von derselben erfahrenen Ärztin durchgeführt. Ein EKG wurde zum selben Zeitpunkt aufgezeichnet. Weiterhin wurden der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD), der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser (LVESD), die Wanddicken der Hinterwand (PWD) und des interventrikulären Septums (IVD) gemessen. Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (LVEDV),

Verkürzungsfraction (FS) und Auswurfraction (EF) wurden nach der Teichholz-Gleichung (68) berechnet, die relative Wanddicke (RWT) und die LV-Masse nach der Cube Formel abgeleitet, wie in den jüngsten Empfehlungen zu Kammerquantifizierung vorgeschlagen (69). Auch die LV-Geometrie nach den vorgenannten Empfehlungen definiert. Linksatrialer Durchmesser und maximaler Aortendurchmesser in der Ebene der Sinus valsalvae wurden ebenfalls in der M-Mode-Darstellung im parasternalen Längsschnitt gemessen. Die frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit (E) und die Flussgeschwindigkeit während der atrialen Kontraktion (A), sowie die frühe Relaxationsgeschwindigkeit im Gewebe-Doppler (e', als Mittelwert von septalem und lateralem e'), wurden aufgenommen, und die Relationen E/A und E/e' berechnet. Für den Aortendurchmesser wurden Z-Scores berechnet(70). Aorten- und/oder Mitralklappeninsuffizienz, ebenso wie das Vorhandensein eines Mitralklappenprolapses wurden gemäß den Empfehlungen für die Beurteilung der Klappenregurgitation gradiert(71) und aufgezeichnet.

3.5. Bestimmung der NT-pro BNP-Spiegel

Venöses Blut wurde nach Punktion einer peripheren Vene als Teil der klinischen Routine-Untersuchung in einer Ammonium-Heparin Monovette (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) gesammelt. Plasma wurde bei 4000 rpm (2700 g) bei 4 ° C abzentrifugiert. Die Proben wurden bei -80 ° C gelagert und unmittelbar vor der NT-pro BNP Bestimmung aufgetaut. Die Messungen wurden mit einem nicht-kompetitiven Sandwich-ECL-Immuntest (ECLIA) auf einer modularen Elecsys E 170-Plattform

(Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) durchgeführt.

3.6. Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse wurde SPSS® Statistics der Version 23.2, (IBM Corporation) verwendet. Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert (\pm Standardabweichung) angegeben, wenn sie normal verteilt sind, oder als Median (\pm Bereich) bei nicht normal verteilten Daten. Kategoriale Daten werden in Prozent angezeigt. Da die NT-pro BNP-Daten nicht normal verteilt waren und Ausreißer enthielten, wurden entsprechend nicht-parametrische Tests (Mann-Whitney U, / Kruskal Wallis) und logarithmische Transformation verwendet. Das Signifikanzniveau betrug 0,05. Eine univariate lineare Regression mit einzelnen Kovariaten wurde verwendet, um den Grad des Einflusses der einzelnen Variablen auf die Höhe der NT-pro BNP-Werte zu untersuchen. Alle signifikanten Variablen wurden als Kovariaten in einer multiplen kovariaten Varianzanalyse (MANCOVA) getestet.

4. Ergebnisse

4.1. Demographische Darstellung des Patientenkollektivs

Für diese Studie rekrutierten wir 863 Patienten, die sich in unserer Marfan-Ambulanz vorstellten. Da nach einer Operation oder Aortendissektion (72, 73) erhöhte NT-proBNP-Werte beschrieben wurden, haben wir die 238 Patienten ausgeschlossen, die sich zu irgend einem Zeitpunkt in der Vergangenheit einer Herz-oder Aortenoperation unterzogen hatten. Vier weitere, die eine Aortendissektion erlitten hatten, die konservativ behandelt wurde, sowie 17 Patienten mit der Diagnose eines Loeys-Dietz-Syndromes, ein Patient, bei dem eine definitive Diagnose nicht gestellt werden konnte, 13 Patienten mit einer höhergradigen Aorteninsuffizienz und 18 Patienten mit höhergradiger Mitralinsuffizienz, und schließlich 16 Patienten, bei denen die Daten unvollständig waren, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Wir untersuchten NT-proBNP-Werte und echokardiographische diastolische Funktionsparameter in 217 (110 weiblichen) Patienten mit MFS. Als Kontrollgruppe untersuchten wir 339 (154 weibliche) Patienten, die sich mit Verdacht auf MFS vorgestellt hatten, bei denen die Diagnose aber ausgeschlossen werden konnte. (Abbildung 1).

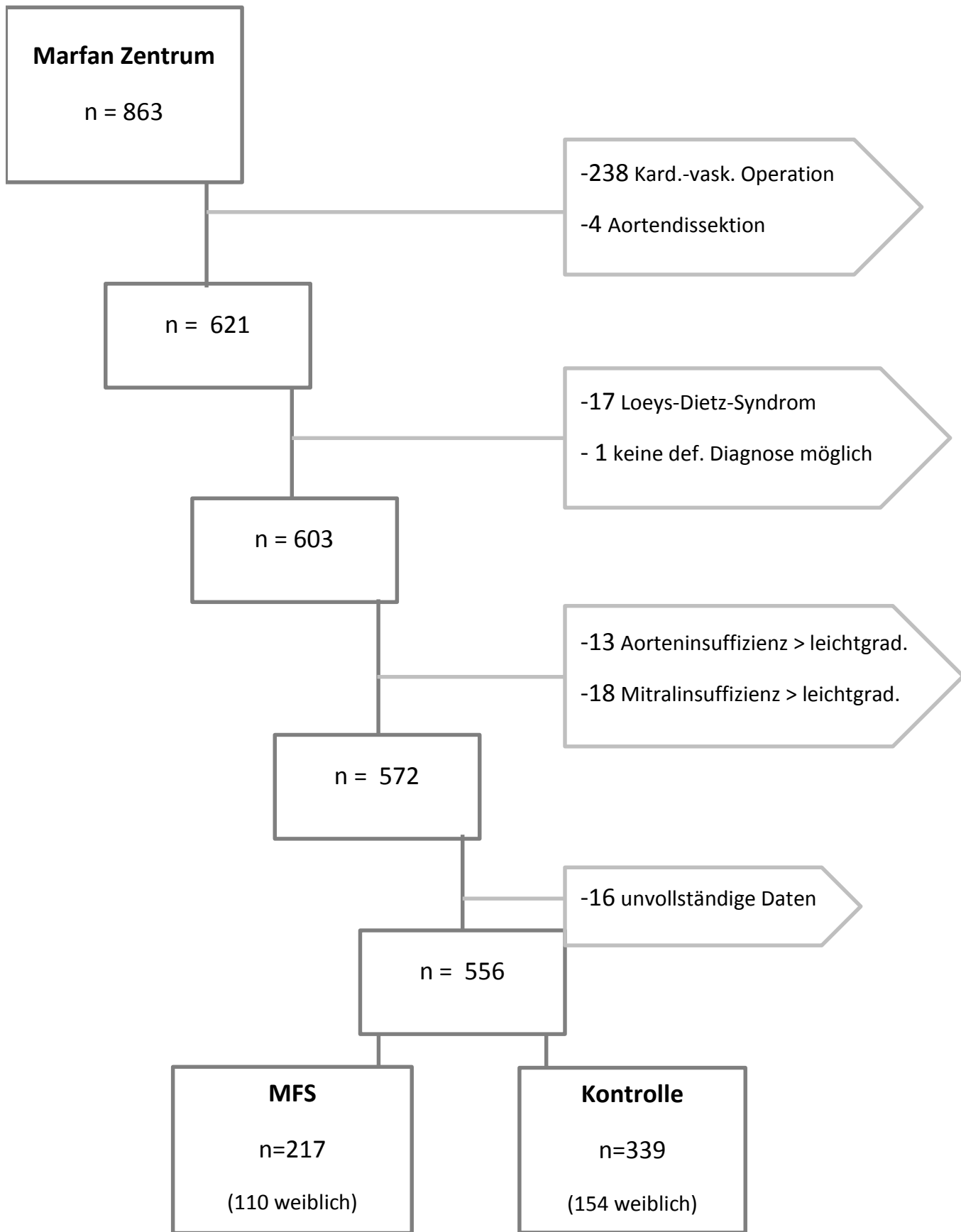


Abbildung 1: Flusschema der Ausschlusskriterien

Legende: Zwischen 1/2010 und 7/2015 analysierten wir 863 individuelle Patienten. 238 Patienten wurden ausgeschlossen, weil sie bereits eine Herz-oder Gefäßoperation erhalten hatten und vier weitere Patienten, weil sie eine Typ-B Aortendissektion erlitten hatten, die bisher konservativ behandelt worden war. Alle Patienten, die eine mehr als leichtgradige Aorten- oder Mitralinsuffizienz hatten, wurden ebenfalls ausgeschlossen, wie auch Patienten mit der Diagnose Loeys-Dietz-Syndrome. Bei siebzehn Patienten waren die Daten unvollständig. Von den übriggebliebenen 556 Patienten hatten 217 ein MFS, und 339 gehörten zur Kontrollgruppe.

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf Alter, Größe, BMI, Blutdruck und Herzfrequenz. Das Gewicht war bei Patienten mit MFS geringfügig, aber signifikant höher ($p = 0,023$).

In der Gruppe der Patienten mit MFS waren 20% Kinder, während es in der Kontrollgruppe 17% waren (ns) und mehr Männer präsentierten sich mit MFS (50% vs. 45% in der Kontrollgruppe). Beide Unterschiede waren in der Kreuztabellenanalyse nicht signifikant. In der MFS Gruppe wurden mehr Patienten medikamentös behandelt (50% vs. 26%, $p < 0,001$). Vor allem die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern (Sartane) (25% vs. 3%, $p < 0,001$) oder Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) -Hemmern (6% vs. 2%, $p < 0,001$) und Betablockern (16% vs. 5%, $p < 0,001$) war häufiger bei Patienten mit MFS. Behandlung mit Beta-Blockern ging in beiden Gruppen mit signifikant erhöhtem NT-proBNP ($p < 0,001$) einher. Mitralklappenprolaps (80% vs. 44%, $p < 0,001$), leichtgradige Mitralinsuffizienz (11% vs. 4%, $p < 0,001$) und leichtgradige Aorteninsuffizienz (20% vs. 7%, $p < 0,001$) waren bei Patienten mit MFS häufiger. (Tabelle 1).

Tabelle 1: Demographische Daten und Messwerte

	MFS	Kontrolle	Signifikanz
	Mittelwert, \pm SA	Mittelwert, \pm SA	p
Alter (J)	31.05 \pm 16.16	30.27 \pm 14.61	ns
HF (S/min)	71.40 \pm 11.85	72.86 \pm 13.46	ns
syst BD (mmHg)	125.08 \pm 22.50	122.96 \pm 17.98	ns
diastol BD (mmHg)	75.21 \pm 12.70	74.76 \pm 12.06	ns
MAD (mmHg)	91.90 \pm 14.21	90.33 \pm 12.72	ns
Größe (cm)	179.95 \pm 19.37	177.60 \pm 15.40	ns
Gewicht (cm)	71.32 \pm 22.46	67.23 \pm 17.33	0.023
BSA	1.89 \pm 0.38	1.83 \pm 0.28	0.036
BMI	21.46 \pm 4.8	21.17 \pm 4.54	ns
LVEDD (mm)	50.52 \pm 7.06	48.18 \pm 5.83	<0.001
LVESD (mm)	30.93 \pm 5.91	29.38 \pm 4.79	0.001
IVSd (mm)	10.45 \pm 2.67	10.00 \pm 2.35	0.015
PWd (mm)	9.12 \pm 2.23	8.92 \pm 2.01	ns
RWT	0.39 \pm 2.09	0.39 \pm 0.08	ns
FS (%)	38.44 \pm 7.16	38.83 \pm 6.79	ns
EF (%)	67.84 \pm 8.90	68.69 \pm 8.31	ns
EDV (ml)	124.70 \pm 40.94	111.28 \pm 30.38	<0.001
iEDV	66.10 \pm 16.94	60.49 \pm 12.72	<0.001
Aortendiameter (mm)	38.10 \pm 6.71	32.41 \pm 6.46	<0.001
Z-Score Aorta	1.99 \pm 2.14	1.1 \pm 1.51	<0.001
Linker Vorhof (mm)	32.35 \pm 7.15	31.83 \pm 6.18	ns
E	76.51 \pm 19.66	83.80 \pm 19.23	<0.001
A	57.13 \pm 16.42	55.94 \pm 15.26	ns
E/A ratio	1.43 \pm 0.48	1.59 \pm 0.52	<0.001
e' sept	10.71 \pm 2.95	13.16 \pm 3.19	<0.001
e' lat	12.37 \pm 4.1	15.99 \pm 4.21	<0.001
e'	11.54 \pm 3.3	14.58 \pm 3.38	<0.001
E/e' ratio	6.84 \pm 1.95	5.88 \pm 1.45	<0.001
NT-pro BNP	70.55 \pm 74.76	58.35 \pm 101.09	<0.002*
ln NT-pro BNP	3.78 \pm 1.02	3.5 \pm 1.05	0.001
Kreatinin	0.79 \pm 0.14	0.77 \pm 0.17	ns
CRP	0.22 \pm 0.33	0.2 \pm 0.31	ns
IVRTm	81.95 \pm 18.40	71.56 \pm 14.74	0.009

Legende: * Kolmogorov-Smirnov Test. Die Ergebnisse werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SA). BMI, Body Mass Index; BSA, Körperoberfläche; syst BD und dias BD, systolischer und diastolischer Blutdruck, MAD, mittlerer arterieller Blutdruck, LVEDD, LVESD, linksventrikulärer enddiastolischer und endsystolischer Durchmesser, FS, Verkürzungsfraktion; EF, Auswurf fraktion; EDV, enddiastolisches Volumen, EDVI, enddiastolischer Volumenindex; E, frühdiastolische Einflussgeschwindigkeit über der Mitralklappe; A, Einflussgeschwindigkeit während der Vorhofkontraktion; E/A ratio, Verhältnis zwischen E und A, e' sept, e' lat, e', septale, laterale und daraus gemittelte frühe Relaxationssgeschwindigkeit im Gewebedoppler; E/e', Verhältnis von E zu e'; NT-proBNP, N-terminales Prohormone des brain natriuretischen Peptids; Ln NT-proBNP, natürlicher Logarithmus von NT-proBNP; CRP, C-reaktives Protein; IVRTm, mittlere isovolumetrische Relaxationszeit.

4.2. Echokardiographie und Laborparameter

Ventrikeldimensionen, Wandstärke und Parameter der systolischen und diastolischen Funktion waren im Normbereich in beiden Gruppen. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der linksatrialen Größe, Verkürzungsfraktion (FS: $39 \pm 7\%$), Auswurffraktion (EF: $68 \pm 9\%$), und Einstromgeschwindigkeiten über der Mitralklappe (siehe Tabelle 1). Aortendurchmesser, Index der enddiastolischen linksventrikulären (LV) Volumina und Masse, endsystolische und enddiastolische Durchmesser sowie Septumdicke und das E/e'-Verhältnis ($p < 0,001$) waren bei Patienten mit MFS signifikant höher als bei den Kontrollen, e' ($p < 0,001$) und das E/A-Verhältnis ($p = 0,001$) waren signifikant reduziert. Aorten-Durchmesser und ihre Z-Scores ($p < 0,001$) waren - wie erwartet - bei MFS-Patienten größer. NT-proBNP betrug 71 ± 75 pg/ml bei Patienten mit MFS und 58 ± 100 pg/ml in der Kontrollgruppe ($p < 0,002$; Kolmogorov-Smirnov-Test) (Tabelle 1). CRP und Kreatinin-Spiegel unterschieden sich nicht signifikant.

4.3. Art der myokardialen Hypertrophie bei MFS

Es wurden mehr dilatierte (24% vs. 14%, $p < 0,001$) und hypertrophierte (35% vs. 18%, $p < 0,001$) linke Ventrikel bei Patienten mit MFS gesehen. Die Gruppen unterschieden sich bezüglich der Art des hypertrophen Umbaus nicht, es finden sich in beiden Gruppen etwa 30% exzentrischer Fälle. Systolisch eingeschränkte linksventrikuläre Funktion mit reduzierter Ejektionsfraktion wurde bei 21 Patienten mit MFS und 19 Kontrollen gefunden.

In binärer zweistufiger Clusteranalyse wurde ein größerer Aortendurchmesser (38 ± 6 mm gegenüber 32 ± 6 mm, $p < 0.001$) und eine vermehrt reduzierte frühe Relaxation in Gewebedoppler (e') ($11,5 \pm 3,3$ cm/s vs. $14,6 \pm 3,4$ cm/s, $p < 0.001$) erkannt, die sich als beste Klassifizierungsmerkmale zwischen MFS und Kontrollgruppe erwiesen.

4.4. Univariate lineare Analyse

Für die lineare Modellierung wurde eine logarithmische Transformation von NT-proBNP verwendet.

Alter ($p < 0,001$), Geschlecht ($p < 0,001$), Größe ($p < 0,001$), BSA ($p < 0,001$), CRP ($p = 0,001$), Zutreffen der Diagnose MFS ($p = 0,001$), A (S. $< 0,001$), E/A-Verhältnis ($p = 0,017$), E/ e' Verhältnis ($p < 0,001$), Gewebe-Doppler-Messungen des septalen e' ($p < 0,001$) und lateralen e' ($p = 0,014$) und der berechnete Mittelwert e' ($p = 0,001$), Vorhandesein einer leichtgradigen Aorteninsuffizienz ($p = 0,003$), oder einer leichtgradigen Mitralinsuffizienz ($p < 0,001$), eines Mitralklappenprolapses ($p < 0,028$), Aorten-Z-Score ($p = 0,002$), enddiastolischer Volumenindex (EDVI, $p = 0,032$), LV Hypertrophie ($p = 0,003$) und konzentrischer Typ einer Myokardhypertrophie ($p = 0,039$) waren signifikante, die LV linearen LV Durchmesser, die Verkürzungsfraction oder Auswurfraction sowie Kreatinin waren nicht signifikante Kovariaten oder Kofaktoren bei der Vorhersage von NT-proBNP durch univariate lineare Analyse (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Univariate lineare Analyse

	R ²	F	p
Diagnose MFS	0.025	13,83	<0.001
Alter	0.15	96.80	<0.001
Geschlecht	0.180	119.75	<0.001
MKP	0.021	11.62	0.001
HTN	0.016	8.47	0.004
Z-Score Aorta	0.018	10.11	0.002
LA	0.000	0.02	ns
EDVI	0.007	3.58	ns
E	0.000	0.14	ns
A	0.035	19.36	<0.001
E/A-Ratio	0.015	7.80	0.005
e' sept	0.042	20.18	<0.001
e' lat	0.029	13.84	<0.001
e'	0.040	19.24	<0.001
E/e'-Ratio	0.058	28.15	<0.001
leichtgradige AI	0.029	16.10	<0.001
leichtgradige MI	0.028	15.84	<0.001
CRP	0.023	9.61	0.002
BSA	0.009	4.95	0.027
BSA Frauen	0.005	1.14	ns
BSA Männer	0.025	5.37	0.021
BSA Kinder <18	0.160	22.47	<0.001
BMI	0.000	0.02	ns
BMI Kinder < 18	0.067	8.51	0.004
Größe	0.022	12.22	0.001
Größe Erwachsene	0.019	8.27	0.004
Größe Frauen	0.021	4.47	0.036
Größe Männer	0.038	8.11	0.005
Größe Kinder <18	0.16	22.34	<0.001
Gewicht Erwachsene	0.004	1.90	ns
Gewicht Kinder <18	0.15	20,25	<0.001
Betablocker	0.059	29.20	<0.001
Betablocker < 18	0.027	2.733	ns
Losartan	0.026	12.24	0.01
Losartan, Kinder	0.009	0.09	ns

Legende: MKP, Mitralklappenprolaps; HTN, Arterielle Hypertonie; Z-Score Aorta, normalisierte Aortendiameter, LA, Linker Vorhof; EDVI, Enddiastolischer Volumenindex; E, frühdiaastolische Einflussgeschwindigkeit über der Mitralklappe; A, späte Einflussgeschwindigkeit während der Vorhofkontraktion, und beider Verhältnis (E/A-ratio); e' sept, e' lat, Relaxationsgeschwindigkeit im Gewebedoppler, im septalen und lateralen Mitralanulus und ihr arrhythmisches Mittel (e'). E/e'-ratio, Verhältnis aus E und e'; AI, Aorteninsuffizienz, MI, Mitralinsuffizienz; CRP, C-reaktives Protein; BSA, Körperoberfläche, BMI, Body Mass Index; < 18, unter 18 Jahren.

Die paradoxerweise negative Korrelation der Größe mit NT-proBNP in der Gesamtstichprobe wird durch versteckte Auswirkungen von Geschlecht und den in die Studie eingeschlossenen Kindern erklärt, wie in Abbildung 2 gezeigt.

Abbildung 2:

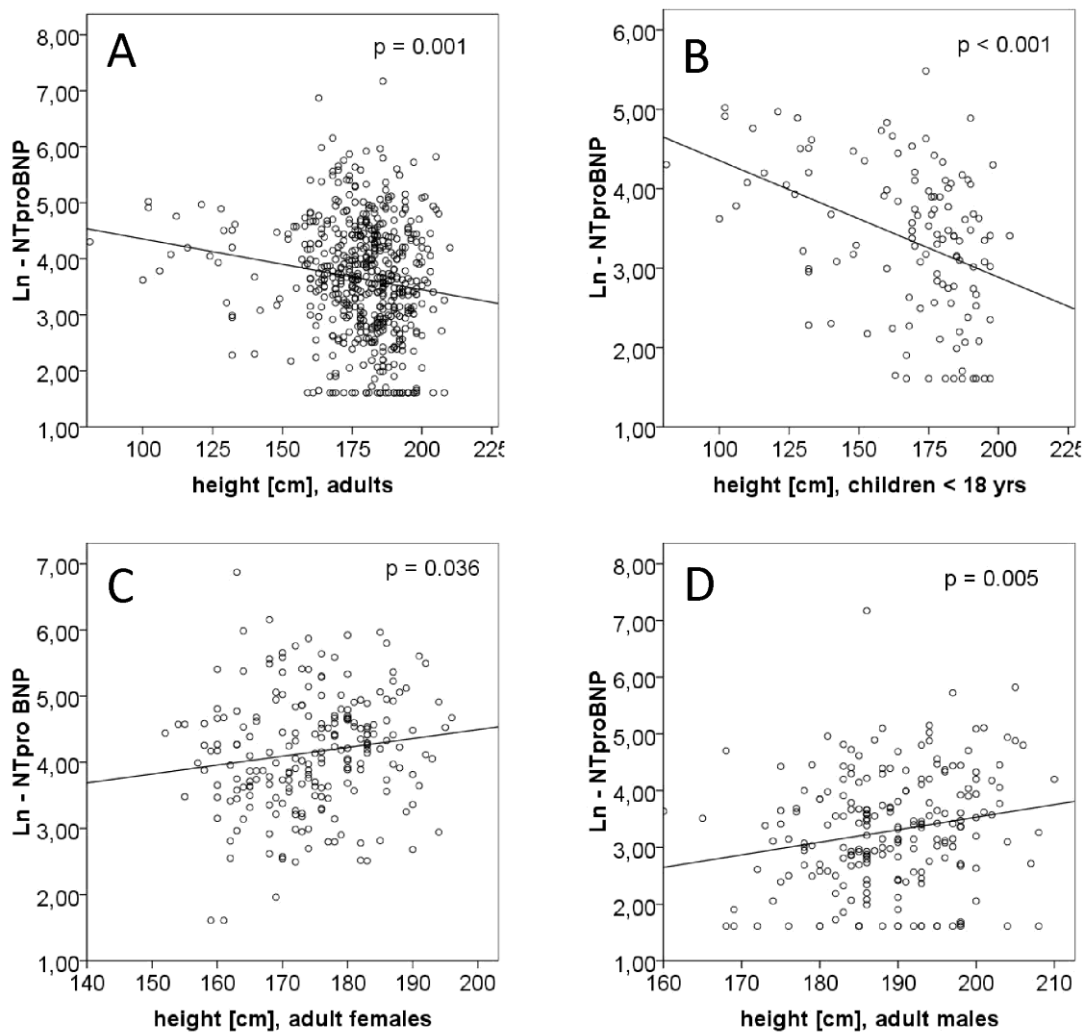


Abbildung 2: Regressionsanalyse der Körpergröße

Eine paradoxerweise negative Regressionskurve bezogen auf die Körpergröße in der Gesamtstichprobe (nicht abgebildet), wie auch bei allen Erwachsenen (A) kann durch die höheren NTproBNP-Werte bei jüngeren Kindern (B) und bei Frauen (C, D) erklärt werden, die kleiner sind als die Gruppe der Männer. Dieser Effekt antagonisiert die Tatsache, dass die als Gruppe größeren MFS Patienten an sich höhere NTproBNP-Werte haben.

4.5. Multi-Parameter ANCOVA-Analyse:

In einem ersten Schritt der univariaten linearen Analyse mit multiplen Parametern (MANCOVA), wurden für Geschlecht ($p < 0,001$), Alter ($p < 0,001$), Größe ($p = 0,001$), und die Diagnose MFS ($p = 0,001$) gefunden, dass sie signifikante Kovariaten und Kofaktoren von NT-proBNP waren (F-Wert-Modell 52, $R^2 = 0,27$). Die Diagnose MFS war ein signifikante Kofaktor für NT-proBNP, wie auch e' , welches als ein guter Indikator für die diastolische Funktion angesehen werden kann. MFS-Patienten hatten verglichen mit den Kontrollen signifikant niedrigere e' -Werte. Der Aorten-Z-Score war in der MFS-Gruppe signifikant größer. Daher waren e' oder Z-Score des Aortendurchmessers potenzielle Störfaktoren. Die Diagnose der MFS blieb jedoch ein erheblicher Kofaktor, selbst nachdem der Z-Score der Aorta in das Modell eingeführt worden war, was darauf hindeutet, dass der Z-Score der Aorta einen Einfluss auf NT-proBNP-Spiegel unabhängig von der Diagnose MFS hat. Schließlich haben wir im MANCOVA-Modell für demographische Parameter untersucht, welche Parameter die Auswirkungen der Diagnose MFS ($F = 10,05$) auf NT-proBNP erklären. Wir fanden, dass Parameter der diastolischen Herzfunktion wie, zum Beispiel, E/e' ($F = 10,92$) und e' ($F = 11,72$), EDVI ($F = 7,70$) und Aortendurchmesser ($F = 10,04$) signifikant blieben und die Diagnose MFS am besten ersetzen. Diese Analyse legt nahe, dass die Auswirkungen der Diagnose MFS auf NT-proBNP weitgehend durch gestörte diastolische Relaxation sowie durch die Aortendilatation und zum geringeren Teil von anderen Faktoren, wie konzentrischer Hypertrophie und Mitralinsuffizienz vermittelt wurden (siehe Abbildung 3).

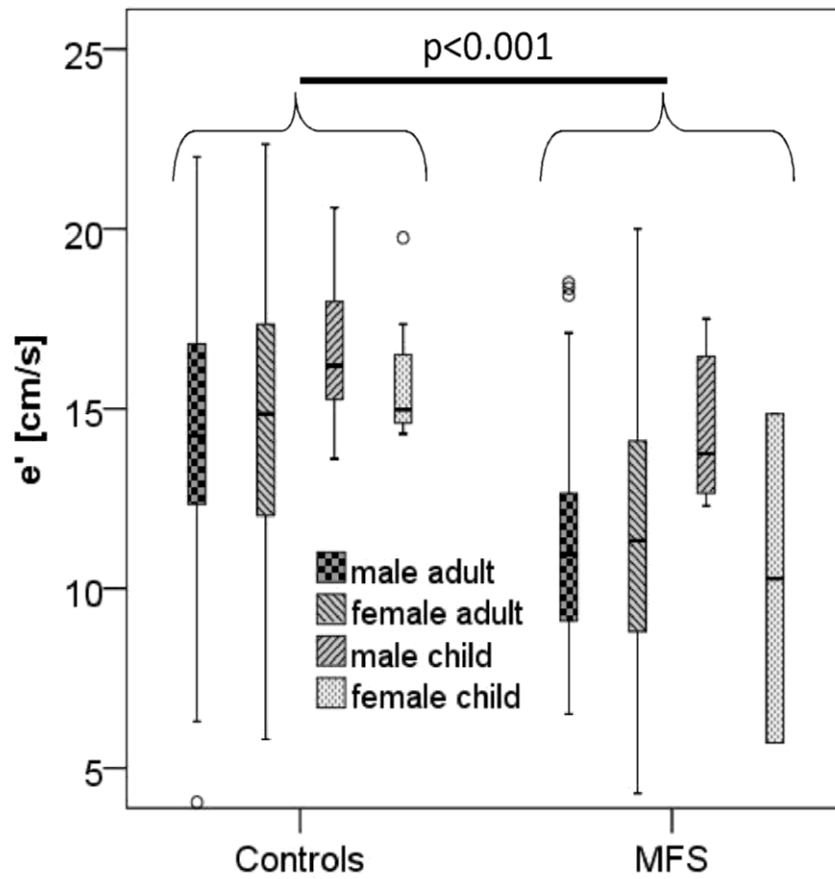


Abbildung 3:
 Box plot der frühen Relaxationszeit (e') im Gewebedoppler (gemittelt aus e' septal und e' lateral) für Kontrollpatienten und Patienten mit MFS bezogen auf Geschlecht und Alter, sowie Kinder unter 18 Jahren. Mittellinien: Median, Balken: 75% Konfidenzintervall (CI), Querstriche: 95% CI.

5. Diskussion

Dies ist die erste klinische Studie über NT-proBNP und diastolische Herzfunktion bei MFS. Eine subklinische Kardiomyopathie bei Patienten mit MFS wurde in mehreren klinischen Untersuchungen mit echokardiographischen Daten und Magnetresonanz-Daten (63, 74-77) belegt. Eine beeinträchtigte diastolische Dysfunktion bei MFS ist ebenfalls beschrieben worden (78, 79), aber NT-proBNP-Messungen wurden in diesem Zusammenhang bisher noch nicht veröffentlicht. In Übereinstimmung mit diesen Untersuchungen wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe eine gestörte diastolische linksventrikuläre Relaxation gesehen. Eine linksventrikuläre Dilatation und eine Hypertrophie, ohne Unterschiede in der Art des hypertrophen Umbaus und wie erwartet eine Aortendilatation wurden in der MFS Gruppe häufiger gesehen. Darüber hinaus wurden in dieser Studie deutlich höhere NT-proBNP-Spiegel bei Patienten mit MFS gesehen, im Vergleich zu Patienten mit ähnlichen Phänotyp, bei denen MFS ausgeschlossen worden war. Dies wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben. Die im Vergleich erhöhten NT-proBNP bei MFS im Gegensatz zu den Kontrollen konnten nicht durch die bekannten demographischen Kofaktoren und Kovariaten erklärt werden.

5.1. Diastolische Funktionsstörung als Ausdruck einer primären Kardiomyopathie

Der stärkste Prädiktor für die höheren NT-proBNP Werte bei Patienten mit MFS im Vergleich zur Kontrollgruppe waren Parameter der diastolischen Funktion, was darauf

hindeutet, dass sich eine primäre Kardiomyopathie bei MFS zunächst als diastolische Relaxationsstörung manifestiert.

Patienten mit Herzklappenstörungen mit linksventrikulärer Volumenbelastung wurden aus unserer Studie ausgeschlossen. Daher könnten unsere Ergebnisse auf eine primäre durch das MFS bedingte Kardiomyopathie hindeuten, die zu der gesehenen diastolischen Dysfunktion und Dilatation der Herzhöhlen und großen Gefäße mit daraus resultierendem Anstieg der NT-proBNP Spiegel führte.

5.2. Einfluss der Aortenerkrankung auf die diastolische Herzfunktion

Gemäß dem Laplace'schen Gesetz ($K=P*r/2*d$, des französischen Naturwissenschaftlers Pierre-Simon Marquis de Laplace, 1749-1827(80)), nach dem zur Berechnung der Wandspannung (K) der transmurale Druck (P, als Druckdifferenz zwischen intra-und extravasalem Raum) mit dem Gefäßradius (r) multipliziert und durch die doppelte Wanddicke (d) des Gefäßes geteilt wird, ist die Aortenwandspannung somit proportional zum Aortendurchmesser. Unsere Feststellung einer signifikanten und unabhängigen Korrelation der Z-Scores der Aorten-Durchmesser und der NT-proBNP Spiegel kann daher teilweise durch eine Fehlanpassung an die durch die vermehrte Steifigkeit der Aorta erhöhte Nachlast verursacht werden. Daher erscheint es wahrscheinlich, dass die Aortenwandpathologie beim MFS eine modulierende Rolle bei der Entwicklung der Kardiomyopathie bei Patienten mit MFS einnimmt. Eine höhere Steifigkeit der Aortenwand kann durch die verminderten elastischen Eigenschaften auch schon bei jungen Patienten mit MFS im

Vergleich zu einer Kontrollgruppe (81-83) zu einer erhöhten Nachlast mit den daraus resultierenden negativen Folgen für das Myokard des linken Ventrikels führen. Da bei den meisten Patienten mit MFS die Aorta zuerst in ihrem Anfangsteil dilatiert, ist bereits früh eine Einschränkung der Windkesselfunktion der herznahen Aorta in ihrer Funktion als Speicherorgan beim Druckausgleich zwischen Systole und Diastole anzunehmen.

5.2. Direkte hormonelle Reaktion auf die Pathophysiologie bei MFS

Fibrillin-1-Mangel aktiviert TGF- β Signalwege, was zu einer erhöhten Kollagen-Synthese und Matrix-Metalloproteinase-vermittelten Störung der elastischen Fasern in der Gefäßwand führt, wodurch auch die Steifigkeit der Aorta zunehmen und Vasoreaktivität abnehmen könnte (84). Erhöhte Konzentrationen von TGF- β wurden in aneurysmatischer Aortenwand von Patienten mit MFS (85) nachgewiesen. Daher wurde im Blut zirkulierendes TGF- β als prognostischer Biomarker in MFS vorgeschlagen(3, 86).

Die Behandlung mit Beta-Blockern ging mit signifikant erhöhten NT-proBNP in beiden Gruppen ($p < 0,001$) einher, wie auch von anderen Gruppen gesehen beschrieben worden war[4 (63, 87). Bei ausgeprägter Beeinträchtigung der Nierenfunktion wurden massiv erhöhte NT-proBNP-Spiegel(62, 79) gefunden. Kein Patient in unserer Studie hatte eine schwere Nierenfunktionsstörung. Blutkreatininspiegel wurden mit untersucht und waren zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

5.4. Einschränkungen und Fehlerquellen

Dies ist eine nicht-randomisierte retrospektive Studie mit einigen Einschränkungen. Daten über potenzielle klinische Korrelate der diastolischen Dysfunktion, wie Belastungsintoleranz, wurden nicht gesammelt und echokardiographische Evaluation wurde unter Verwendung einer minimalen Datensatzes ohne aufwändige echokardiographische Daten diastolischen und systolischen biventrikulären Funktion sowie linke und rechte Vorhofvolumina, Aorten-Compliance. Zirkulierende TGF- β und Matrixmetalloproteinasen wurden nicht gemessen.

5.5. Schlussfolgerungen

Dennoch hat unsere Studie zum ersten Mal gezeigt, dass zirkulierendes NT-proBNP bei Patienten mit MFS im Vergleich zu einer Kontrollgruppe erhöht war. Vermutlich ist diese Beobachtung auf das Vorhandensein einer subklinischen diastolischen Kardiomyopathie bei Patienten mit MFS zurückzuführen. Als Ursache käme einerseits der zugrunde liegende genetische Defekt bei MFS in Frage, andererseits wäre auch ein sekundärer Effekt denkbar, der durch die vermehrte Steifigkeit der Aorta erhöhte Nachlast, oder eine Kombination aus beiden Effekten. Weitere Studien sind nötig, um den Wert einer möglichen klinischen Rolle von NT-proBNP-Messungen zum Monitoring von Personen mit MFS zu definieren und eine bessere Charakterisierung der Prävalenz und klinischen Relevanz der diastolischen Dysfunktion in dieser Patientengruppe formulieren zu können.

6. Literaturverzeichnis:

1. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, Hilhorst-Hofstee Y, Jondeau G, Faivre L, Milewicz DM, Pyeritz RE, Sponseller PD, Wordsworth P, De Paepe AM. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *Journal of medical genetics*. 2010 Jul;47(7):476-85.
2. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet*. 2005 Dec 3;366(9501):1965-76.
3. Franken R, den Hartog AW, de Waard V, Engele L, Radonic T, Lutter R, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, Zwinderman AH, Groenink M, Mulder BJ. Circulating transforming growth factor-beta as a prognostic biomarker in Marfan syndrome. *International journal of cardiology*. 2013 Oct 3;168(3):2441-6.
4. Kapoun AM, Liang F, O'Young G, Damm DL, Quon D, White RT, Munson K, Lam A, Schreiner GF, Protter AA. B-type natriuretic peptide exerts broad functional opposition to transforming growth factor-beta in primary human cardiac fibroblasts: fibrosis, myofibroblast conversion, proliferation, and inflammation. *Circulation research*. 2004 Mar 5;94(4):453-61.
5. Azibani F, Fazal L, Chatziantoniou C, Samuel JL, Delcayre C. Aldosterone mediates cardiac fibrosis in the setting of hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2013 Aug;15(4):395-400.
6. Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of Marfan syndrome. *Circulation*. 2008 May 27;117(21):2802-13.
7. Gray JR, Bridges AB, West RR, McLeish L, Stuart AG, Dean JC, Porteous ME, Boxer M, Davies SJ. Life expectancy in British Marfan syndrome populations. *Clin Genet*. 1998 Aug;54(2):124-8.
8. Pyeritz RE. Marfan syndrome: 30 years of research equals 30 years of additional life expectancy. *Heart (British Cardiac Society)*. 2009 Mar;95(3):173-5.
9. Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *The New England journal of medicine*. 1972 Apr 13;286(15):804-8.
10. Gott VL, Greene PS, Alejo DE, Cameron DE, Naftel DC, Miller DC, Gillinov AM, Laschinger JC, Pyeritz RE. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *The New England journal of medicine*. 1999 Apr 29;340(17):1307-13.
11. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ, Boxer M, Devereux RB, Tsipouras P. Life expectancy in the Marfan syndrome. *The American journal of cardiology*. 1995 Jan 15;75(2):157-60.

12. Marfan AB. Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. . Bull Mem Soc Méd Hôp Paris. 1896 18.01.1896;13:220-6.
13. Williams E. Rare cases with practical remarks. Trans Am Ophthalmol Soc. 1873-1879;2:291-301.
14. Hecht F, Beals RK. "New" syndrome of congenital contractural arachnodactyly originally described by Marfan in 1896. Pediatrics. 1972 Apr;49(4):574-9.
15. Mery H, Babonneix, L. un cas de déformation congénitale des quatre membres: hyperchondrplasie. Bull Mém Soc Méd Hôp Paris. 1902;19:671.
16. Archard A. Arachnodaktylie. Bull Mém Soc Méd Hôp Paris. 1902;19:834.
17. Börger F. Über zwei Fälle von Arachnodaktyly. Zschr Kinderheilk. 1914;12:161-84.
18. Weve H. Über Arachnodaktylie (dystrophia mesodermalis congenita, typus Marfanis). Arch Augenheilkd. 1931;104:1-46.
19. Pyeritz RE. The Marfan syndrome. Am Fam Physician. 1986 Dec;34(6):83-94.
20. Pyeritz RE. The Marfan syndrome. Annu Rev Med. 2000;51:481-510.
21. von Kodolitsch Y, Rybczynski M, Detter C, Robinson PN. Diagnosis and management of Marfan syndrome. Future Cardiol. 2008 Jan;4(1):85-96.
22. Maumenee IH. The eye in the Marfan syndrome. Trans Am Ophthalmol Soc. 1981;79:684-733.
23. Mc KV. The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue. Circulation. 1955 Mar;11(3):321-42.
24. McKusick VA. Heritable disorders of connective tissue. III. The Marfan syndrome. J Chronic Dis. 1955 Dec;2(6):609-44.
25. Etter LEaG, L.P. Arachnodactyly complicated by dislocated lens and death from rupture of dissecting aneurysm of aorta JAMA. 1943;123:88-9.
26. Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A, Kaitila I, Peltonen L. Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. The New England journal of medicine. 1990 Oct 4;323(14):935-9.
27. Dietz HC, Pyeritz RE, Hall BD, Cadle RG, Hamosh A, Schwartz J, Meyers DA, Francomano CA. The Marfan syndrome locus: confirmation of assignment to chromosome 15 and identification of tightly linked markers at 15q15-q21.3. Genomics. 1991 Feb;9(2):355-61.

28. Robinson PN, Godfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrillopathies. *Journal of medical genetics*. 2000 Jan;37(1):9-25.
29. Milewicz DM, Regalado ES. Use of genetics for personalized management of heritable thoracic aortic disease: how do we get there? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Feb;149(2 Suppl):S3-5.
30. Pyeritz RE. Heritable thoracic aortic disorders. *Curr Opin Cardiol*. 2014 Jan;29(1):97-102.
31. Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, Hall JG, Hollister DW, Horton W, McKusick VA, et al. *International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue*, Berlin, 1986. *Am J Med Genet*. 1988 Mar;29(3):581-94.
32. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*. 1996 Apr 24;62(4):417-26.
33. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *The New England journal of medicine*. 1998 Jul 30;339(5):321-8.
34. Litton E, Ho KM. The use of pre-operative brain natriuretic peptides as a predictor of adverse outcomes after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Mar;41(3):525-34.
35. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988 Mar 3;332(6159):78-81.
36. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci*. 1981 Jan 5;28(1):89-94.
37. Tschope C, Kasner M, Westermann D, Walther T, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. Elevated NT-ProBNP levels in patients with increased left ventricular filling pressure during exercise despite preserved systolic function. *Journal of cardiac failure*. 2005 Jun;11(5 Suppl):S28-33.
38. Vetrugno L, Costa MG, Pompei L, Chiarandini P, Drigo D, Bassi F, Gonano N, Muzzi R, Della Rocca G. Prognostic power of pre- and postoperative B-type natriuretic peptide levels in patients undergoing abdominal aortic surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2012 Aug;26(4):637-42.
39. Hildebrandt P, Collinson PO, Doughty RN, Fuat A, Gaze DC, Gustafsson F, Januzzi J, Rosenberg J, Senior R, Richards M. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *European heart journal*. 2010 Aug;31(15):1881-9.

40. Koerbin G, Abhayaratna WP, Potter JM, Apostoloska S, Telford RD, Hickman PE. NTproBNP concentrations in healthy children. *Clinical biochemistry*. 2012 Oct;45(15):1158-60.
41. Fradley MG, Larson MG, Cheng S, McCabe E, Coglianese E, Shah RV, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. Reference limits for N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in healthy individuals (from the Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology*. 2011 Nov 1;108(9):1341-5.
42. Nevo I, Erlichman M, Algur N, Nir A. N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels in infants and children with acute non-cardiac diseases. *Isr Med Assoc J*. 2011 Jul;13(7):420-4.
43. Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L, Koch A, Falkenberg J, Mir TS. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatric cardiology*. 2009 Jan;30(1):3-8.
44. Luchner A, Behrens G, Stritzke J, Markus M, Stark K, Peters A, Meisinger C, Leitzmann M, Hense HW, Schunkert H, Heid IM. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *European journal of heart failure*. 2013 Aug;15(8):859-67.
45. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, Maisel AS. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *American heart journal*. 2006 May;151(5):999-1005.
46. Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 Jan 3;47(1):85-90.
47. Linssen GC, Bakker SJ, Voors AA, Gansevoort RT, Hillege HL, de Jong PE, van Veldhuisen DJ, Gans RO, de Zeeuw D. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *European heart journal*. 2010 Jan;31(1):120-7.
48. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation*. 2002 Feb 5;105(5):595-601.
49. McGrady M, Reid CM, Shiel L, Wolfe R, Boffa U, Liew D, Campbell DJ, Prior D, Krum H. N-terminal B-type natriuretic peptide and the association with left ventricular diastolic function in a population at high risk of incident heart failure: results of the SCREening Evaluation of the Evolution of New-Heart Failure Study (SCREEN-HF). *European journal of heart failure*. 2013 May;15(5):573-80.

50. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure: what's next? *Circulation*. 2002 May 21;105(20):2328-31.
51. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *European heart journal*. 2006 Feb;27(3):330-7.
52. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, Vuillomenet A, Jeker U, Dubach P, Beer H, Yoon SI, Suter T, Osterhues HH, Schieber MM, Hilti P, Schindler R, Brunner-La Rocca HP. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA*. 2009 Jan 28;301(4):383-92.
53. Rajagopalan S, Croal BL, Bachoo P, Hillis GS, Cuthbertson BH, Brittenden J. N-terminal pro B-type natriuretic peptide is an independent predictor of postoperative myocardial injury in patients undergoing major vascular surgery. *Journal of vascular surgery*. 2008 Oct;48(4):912-7.
54. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European journal of heart failure*. 2008 Oct;10(10):933-89.
55. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2012 Aug;14(8):803-69.
56. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European journal of heart failure*. 2008 Sep;10(9):824-39.

57. Richards AM. Brain natriuretic peptide-guided management of chronic heart failure: first do no harm. *European journal of heart failure*. 2013 Aug;15(8):832-4.
58. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng L, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Kremastinos D, Hartmann O, von Haehling S, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 May 11;55(19):2062-76.
59. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, Gardetto N, Garcia A, DeMaria A, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med*. 2001 Sep;111(4):274-9.
60. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2005 Jun;11(5 Suppl):S15-20.
61. Goei D, Schouten O, Boersma E, Welten GM, Dunkelgrun M, Lindemans J, van Gestel YR, Hoeks SE, Bax JJ, Poldermans D. Influence of renal function on the usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a prognostic cardiac risk marker in patients undergoing noncardiac vascular surgery. *The American journal of cardiology*. 2008 Jan 1;101(1):122-6.
62. Martin FL, McKie PM, Cataliotti A, Sangaralingham SJ, Korinek J, Huntley BK, Oehler EA, Harders GE, Ichiki T, Mangiafico S, Nath KA, Redfield MM, Chen HH, Burnett JC, Jr. Experimental mild renal insufficiency mediates early cardiac apoptosis, fibrosis, and diastolic dysfunction: a kidney-heart connection. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012 Jan 15;302(2):R292-9.
63. Edelmann F, Gelbrich G, Duvinage A, Stahrenberg R, Behrens A, Prettin C, Kraigher-Krainer E, Schmidt AG, Dungen HD, Kamke W, Tschope C, Herrmann-Lingen C, Halle M, Hasenfuss G, Wachter R, Pieske B. Differential interaction of clinical characteristics with key functional parameters in heart failure with preserved ejection fraction - results of the Aldo-DHF trial. *International journal of cardiology*. 2013 Nov 30;169(6):408-17.
64. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2007 Oct;28(20):2539-50.
65. Wachter R, Luers C, Kleta S, Griebel K, Herrmann-Lingen C, Binder L, Janicke N, Wetzel D, Kochen MM, Pieske B. Impact of diabetes on left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension. *European journal of heart failure*. 2007 May;9(5):469-76.

66. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Diez J, Solomon SD, Smiseth OA, Guazzi M, Lam CS, Maggioni AP, Tschope C, Metra M, Hummel SL, Edelmann F, Ambrosio G, Stewart Coats AJ, Filippatos GS, Gheorghiade M, Anker SD, Levy D, Pfeffer MA, Stough WG, Pieske BM. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *European heart journal*. 2014 Oct 21;35(40):2797-815.
67. Cavalcante JL, Marek J, Sheppard R, Starling RC, Mather PJ, Alexis JD, Narula J, McNamara DM, Gorcsan J, 3rd. Diastolic function improvement is associated with favourable outcomes in patients with acute non-ischaemic cardiomyopathy: insights from the multicentre IMAC-2 trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Nov 30.
68. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *The American journal of cardiology*. 1976 Jan;37(1):7-11.
69. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233-70.
70. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Aug;21(8):922-34.
71. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 Jul;14(7):611-44.
72. Sbarouni E, Georgiadou P, Marathias A, Geroulanos S, Kremastinos DT. D-dimer and BNP levels in acute aortic dissection. *International journal of cardiology*. 2007 Nov 15;122(2):170-2.
73. Scherptong RW, Vliegen HW, van der Wall EE, Hilhorst-Hofstee Y, Bax JJ, Scholte AJ, Delgado V. Biventricular performance in patients with marfan syndrome without significant valvular disease: comparison to normal subjects and longitudinal follow-up. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 Dec;24(12):1392-9 e1.
74. Alpendurada F, Wong J, Kiotsekoglou A, Banya W, Child A, Prasad SK, Pennell DJ, Mohiaddin RH. Evidence for Marfan cardiomyopathy. *European journal of heart failure*. 2010 Oct;12(10):1085-91.
75. De Backer JF, Devos D, Segers P, Matthys D, Francois K, Gillebert TC, De Paepe AM, De Sutter J. Primary impairment of left ventricular function in Marfan syndrome. *International journal of cardiology*. 2006 Oct 10;112(3):353-8.

76. Anquaco MJ, Vyas HV, Malik S, Holleman BN, Gossett JM, Sachdeva R. Early detection of cardiac dysfunction by strain and strain rate imaging in children and young adults with marfan syndrome. *J Ultrasound Med*. 2012 Oct;31(10):1609-16.
77. Kiotsekoglou A, Bajpai A, Bijmens BH, Kapetanakis V, Athanassopoulos G, Moggridge JC, Mullen MJ, Nassiri DK, Camm J, Sutherland GR, Child AH. 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(5):605-13.
78. Kiotsekoglou A, Moggridge JC, Bijmens BH, Kapetanakis V, Alpendurada F, Mullen MJ, Saha S, Nassiri DK, Camm J, Sutherland GR, Child AH. Biventricular and atrial diastolic function assessment using conventional echocardiography and tissue-Doppler imaging in adults with Marfan syndrome. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Dec;10(8):947-55.
79. Rybczynski M, Koschyk D, Karmeier A, Gessler N, Sheikhzadeh S, Bernhardt AM, Habermann CR, Treede H, Berger J, Robinson PN, Meinertz T, von Kodolitsch Y. Frequency of sleep apnea in adults with the Marfan syndrome. *The American journal of cardiology*. 2010 Jun 15;105(12):1836-41.
80. Basford JR. The Law of Laplace and its relevance to contemporary medicine and rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002 Aug;83(8):1165-70.
81. Baumgartner D, Baumgartner C, Matyas G, Steinmann B, Loffler-Ragg J, Schermer E, Schweigmann U, Baldissera I, Frischhut B, Hess J, Hammerer I. Diagnostic power of aortic elastic properties in young patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Apr;129(4):730-9.
82. Beller CJ, Gebhard MM, Karck M, Labrosse MR. Usefulness and limitations of computational models in aortic disease risk stratification. *Journal of vascular surgery*. 2010 Dec;52(6):1572-9.
83. Kiotsekoglou A, Saha SK, Moggridge JC, Kapetanakis V, Bijmens BH, Mullen MJ, Camm J, Sutherland GR, Wilkinson IB, Child AH. Effect of aortic stiffness on left ventricular long-axis systolic function in adults with Marfan syndrome. *Hellenic J Cardiol*. 2010 Nov-Dec;51(6):501-11.
84. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, Ramirez F, Sakai LY, Dietz HC. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet*. 2003 Mar;33(3):407-11.
85. Nataatmadja M, West J, West M. Overexpression of transforming growth factor-beta is associated with increased hyaluronan content and impairment of repair in Marfan syndrome aortic aneurysm. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I371-7.
86. Ahimastos AA, Aggarwal A, Savarirayan R, Dart AM, Kingwell BA. A role for plasma transforming growth factor-beta and matrix metalloproteinases in aortic aneurysm surveillance in Marfan syndrome? *Atherosclerosis*. 2010 Mar;209(1):211-4.

87. Taneja AK, Gaze D, Coats AJ, Dumitrascu D, Spinarova L, Collinson P, Roughton M, Flather MD. Effects of nebivolol on biomarkers in elderly patients with heart failure. *International journal of cardiology*. 2014 Aug 1;175(2):253-60.

Danksagung

Zum Abschluss bedanke ich mich recht herzlich bei Herrn Professor Dr. Peter Nicholas Robinson, der mit mir seit 2009 das Marfan Zentrum aufgebaut und seit sechs Jahren geführt hat, für die Überlassung des Themas. Ganz besonderer Dank gebührt Herrn Privatdozent Dr. Ernst Wellnhofer, der mich geduldig kritisch und konstruktiv betreut hat. Durch ihn habe ich nicht nur das medizinische Statistikprogramm anzuwenden und ein wenig verstehen gelernt, sondern auch meine echokardiographischen Fähigkeiten und Kenntnisse verbessern können. Herrn Professor Dr. Udo Flesch danke ich für die kritische Lektüre und die ermutigenden Worte und bei Astrid Benhennour für die unermüdliche Unterstützung in der Beschaffung so mancher neuerer und älterer Literaturstelle, und für die Unterstützung beim Umgang mit dem Literaturprogramm. Ein großer Dank gilt meinen Eltern, die mir immer ein starker Rückhalt waren und sind. Und ich bedanke mich in Liebe bei Klara, meiner lieben, klugen und mutigen Tochter, die schon so selbständig ist, und so oft auf mich verzichten musste, damit diese Arbeit fertiggestellt werden konnte.

Eidesstattliche Versicherung

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

„NT-pro BNP und diastolische linksventrikuläre Funktion bei Patienten mit Marfan Syndrom“

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) 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: 5.6.16

Unterschrift

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

