

Aus der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
am Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Morphologische und sekretorische Veränderungen des linken
Vorhofs beim Marfan-Syndrom

*Morphological and secretory alterations of the left atrium in
Marfan syndrome*

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lucas Philipp Ernst

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------------|
| ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS | VI |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | VII |
| 1 ABSTRACT – ENGLISCH..... | 1 |
| 2 ABSTRACT – DEUTSCH..... | 2 |
| 3 EINLEITUNG | 4 |
| 3.1 DAS MARFAN-SYNDROM..... | 4 |
| 3.1.1 Diagnosestellung / klinisches Bild..... | 4 |
| 3.1.2 Marfan-Kardiomyopathie | 8 |
| 3.1.3 Pathophysiologie des Marfan-Syndroms | 10 |
| 3.1.3.1 Das <i>FBNI</i> -Gen | 11 |
| 3.1.3.1.1 Fibrillin-1 als Strukturprotein der Extrazellulären Matrix | 14 |
| 3.1.3.1.2 Fibrillin-1 als Teil der TGF β -vermittelten Signalkaskaden / Regulationsmechanismen..... | 15 |
| 3.1.3.1.3 Fibrillin-1 als Teil der zellulären Mechanotransduktion..... | 16 |
| 3.1.4 Therapie des Marfan-Syndroms | 17 |
| 3.1.4.1 Medikamentöse Therapie | 18 |
| 3.1.4.1.1 Beta-Rezeptorblocker..... | 18 |
| 3.1.4.1.2 Losartan/Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB)..... | 18 |
| 3.1.4.2 Chirurgische Therapie | 20 |
| 3.1.4.3 Allgemeine Verhaltensempfehlungen beim MFS | 22 |
| 3.2 DER LINKE VORHOF..... | 22 |
| 4 DER LINKE VORHOF BEIM MFS – FRAGESTELLUNG..... | 25 |
| 5 STUDIENPOPULATION UND METHODEN..... | 27 |
| 5.1 ETHISCHE GRUNDLAGEN..... | 27 |
| 5.2 STUDIENPOPULATION | 27 |
| 5.3 DATENERHEBUNG..... | 29 |
| 5.3.1 Klinische Untersuchung..... | 30 |
| 5.3.2 Echokardiographie..... | 30 |
| 5.3.3 Labor..... | 34 |
| 5.3.4 Genetische Untersuchung | 34 |
| 5.4 DATENERFASSUNG | 34 |
| 5.4.1 Schweregrad-Einteilung der Mutationen..... | 35 |
| 5.5 STATISTISCHE DATENAUSWERTUNG | 35 |
| 6 ERGEBNISSE | 37 |
| 6.1 ÜBERBLICK ÜBER DIE STUDIENPOPULATION | 37 |
| 6.1.1 Medikation..... | 38 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 6.1.2 | Aortendurchmesser | 39 |
| 6.1.3 | Klappenvitien..... | 39 |
| 6.2 | OPERATIONEN AN DER AORTA..... | 40 |
| 6.3 | OPERATIONEN AN DER AORTA – WEITERE UNTERTEILUNG DER STUDIENGRUPPEN | 41 |
| 6.4 | LINKSVENTRIKULÄRE FUNKTION | 42 |
| 6.5 | RECHTSVENTRIKULÄRE FUNKTION | 44 |
| 6.6 | LINKER VORHOF..... | 44 |
| 6.7 | RECHTER VORHOF | 47 |
| 6.8 | NT-proBNP..... | 47 |
| 6.9 | MORPHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN DES LINKEN VORHOFES UND DES NT-proBNP IN ABHÄNGIGKEIT VOM LV-ENDDIASTOLISCHEM DRUCK..... | 48 |
| 6.9.1 | LA-Größe..... | 49 |
| 6.9.2 | NT-proBNP..... | 52 |
| 6.10 | GENOTYP-PHÄNOTYP KORRELATION | 53 |
| 6.10.1 | Korrelation Genotyp – klinische Parameter..... | 54 |
| 6.10.2 | Korrelation Genotyp – Aortenoperation | 56 |
| 6.11 | PRÄVALENZ VORHOFFLIMMERN..... | 56 |
| 7 | DISKUSSION | 56 |
| 8 | LIMITATIONEN..... | 63 |
| 9 | LITERATURVERZEICHNIS..... | 66 |
| 10 | EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG..... | 77 |
| 11 | ANTEILSERKLÄRUNG | 78 |
| 12 | LEBENS LAUF | 79 |
| 13 | PUBLIKATIONS LISTE | 80 |
| 14 | DANKSAGUNG..... | 81 |
| 15 | BESCHEINIGUNG DER AKKREDITIERTEN STATISTIKERIN | 82 |

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 3.1. Diagnoseschema für das MFS nach der revidierten Gent-Nosologie..... | 6 |
| Abbildung 3.2. Schematischer Aufbau der FBN-Gene. | 11 |
| Abbildung 3.3. Fibrillin-Mikrofibrillen im Elektronenmikroskop. | 14 |
| Abbildung 3.4. Der TGF β -Signalweg..... | 15 |
| Abbildung 3.5. Der Einfluss einer Losartan-Therapie auf die Aorta in Marfan-Mäusen..... | 19 |
| Abbildung 3.6. Anatomie des linken Vorhofs. | 23 |
| Abbildung 4.1. Fibrillin-Vorkommen in Herzgewebe von Mäusen. | 26 |
| Abbildung 5.1. Flussdiagramm zum Selektionsverfahren der Studienpopulation. | 29 |
| Abbildung 5.2. Parasternaler Langaschenschnitt..... | 31 |
| Abbildung 5.3. Apikales Schallfenster. | 33 |
| Abbildung 6.1. Häufigkeit und Art der Operationen an der Aorta. | 41 |
| Abbildung 6.2. RA-Fläche beim MFS verglichen mit der Kontrollgruppe. | 47 |
| Abbildung 6.3. NT-proBNP beim MFS..... | 48 |
| Abbildung 6.4. Fläche des LA in Abhängigkeit vom linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP)..... | 50 |
| Abbildung 6.5. LA-Flächen für die Bereiche normaler sowie erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Drücke (LVEDP)..... | 51 |
| Abbildung 6.6. Regressionsgeraden für die Vorhofgröße in Bezug auf E/e'. | 52 |
| Abbildung 6.7. NT-proBNP bei normalen und potenziell erhöhten linksventrikulärer enddiastolischer Drücke (LVEDP)..... | 53 |
| Abbildung 6.8. LA-Größe, E/e' und NT-proBNP nach Schweregrad der Mutation. | 55 |
| | |
| Tabelle 3.1. Systemischer Score nach der revidierten Gent-Nosologie..... | 8 |
| Tabelle 3.2. Modell zu Haploinsuffizienz und dominant-negativen Mutationen und deren Auswirkungen auf den Phänotyp..... | 13 |
| Tabelle 3.3. Empfehlungen zur Aorten Chirurgie beim MFS nach 2020 ESC Guidelines zum Management von kongenitalen Erkrankungen des Herzens bei Erwachsenen. | 21 |
| Tabelle 6.1. Deskriptive Darstellung der Studiengruppen. | 38 |
| Tabelle 6.2. Medikation: β -Blocker, ARB, ACE-Hemmer. | 38 |
| Tabelle 6.3. Vergleich der Aortendurchmesser zwischen den Studienpopulationen..... | 39 |
| Tabelle 6.4. Klappenvitien in den Studienpopulationen. | 40 |
| Tabelle 6.5. Deskriptive Darstellung der Studiengruppen II. | 42 |
| Tabelle 6.6. Linksventrikuläre Funktion beim MFS und der Kontrollgruppe. | 43 |
| Tabelle 6.7. Rechtsventrikuläre Funktionsparameter. | 44 |
| Tabelle 6.8. Vergleich der LA-Flächen vor und nach Korrektur für Kovariaten. | 45 |
| Tabelle 6.9. Parameterschätzungen des Gemischten Modells. | 46 |
| Tabelle 6.10. Gruppenvergleich anhand geschätzter Randmittel. | 46 |
| Tabelle 6.11. Verteilung der Mutationsarten beim Marfan-Syndrom. | 54 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------------------|---|
| AHA | <i>American Heart Association</i> |
| ANP | <i>atrial natriuretic peptide</i> |
| ARB | <i>AT1-Rezeptor-Blocker / Angiotensin-Rezeptor-Blocker</i> |
| ASE | <i>American Society of Echocardiography</i> |
| AT ₁ -Rezeptor | <i>Angiotensin-II-Rezeptors Typ 1</i> |
| BMI | <i>body mass index</i> |
| BNP | <i>b-type natriuretic peptide / brain natriuretic peptide</i> |
| DN | <i>Dominant-negativ</i> |
| DT | <i>deceleration time</i> |
| EACVI | <i>European Association of Cardiovascular Imaging</i> |
| EDV | <i>end-diastolic volume</i> |
| EF | <i>Ejektionsfraktion</i> |
| ESV | <i>end-systolic volume</i> |
| EZM | <i>Extrazellulärmarix</i> |
| FS | <i>fractional shortening</i> |
| HF | <i>Herzfrequenz</i> |
| HI | <i>Haploinsuffizienz</i> |
| IQR | <i>Interquartilsabstand</i> |
| IVRT | <i>isovolumetric relaxation time</i> |
| IVSd | <i>interventricular septum thickness at end-diastole</i> |
| IVSs | <i>interventricular septum thickness at end-systole</i> |
| LAA | <i>left atrial appendage - Vorhofohr</i> |
| LAD | <i>left atrial diameter</i> |
| LV | <i>linken Ventrikel</i> |
| LVEDP | <i>left ventricular enddiastolic pressure / linksventrikulärer enddiastolischer Druck</i> |
| LVIDd | <i>left ventricular internal dimension in diastole</i> |
| LVIDs | <i>left ventricular internal dimension at end-systole</i> |
| LVPWd | <i>left ventricular posterior wall thickness at end-diastole</i> |
| LVPWs | <i>left ventricular posterior wall thickness at end-systole</i> |
| M | <i>Mittelwert</i> |
| MAPSE | <i>mitral annulus plane systolic excursion</i> |
| Mdn | <i>Median</i> |
| MFS | <i>Marfan-Syndrom</i> |
| NT-proBNP | <i>N-terminales-proBNP, N-terminales-proBNP</i> |
| RA | <i>right atrium, rechter Vorhof</i> |
| RCT | <i>Randomized controlled trial</i> |
| RVIDd | <i>right ventricular internal dimension at end-diastole</i> |
| SD | <i>Standardabweichung</i> |
| sPAP | <i>systolic pulmonary arterial pressure</i> |
| TAPSE | <i>tricuspid annular plane systolic excursion</i> |
| TEE | <i>transösophageale Echokardiographie</i> |
| TGF β | <i>transforming-growth factor beta</i> |
| TTE | <i>transthorakale Echokardiographie</i> |
| VCI | <i>Vena cava inferior</i> |
| VHF | <i>Vorhofflimmern</i> |
| VSRR | <i>valve sparing root repair / klappenerhaltender Aortenwurzelersatz</i> |
| VUS | <i>Variante unklarer Signifikanz</i> |

1 Abstract – english

Background: Marfan-syndrome (MFS) is a systemic disorder characterized by *FBNI* mutation which leads to defective connective tissue component fibrillin-1 as well as TGF β dysregulation. Its major manifestations include alterations in vascular, skeletal and ocular system, but recent studies also found reduced systolic and diastolic left ventricular (LV) function which implicate a cardiac involvement (1). Besides the LV, the left atrium (LA) is essential for regular cardiac function, maladaptive changes (atrial remodeling) can promote the development of heart failure. Little is known about LA changes in MFS, despite both an extensive expression of fibrillin-1 in LA and an association between TGF β dysregulation and atrial fibrosis was shown (2, 3). Aim of the present study was therefore to assess LA function in MFS.

Methods: Echocardiographic, genetic, serological and clinical data of 307 patients with MFS and 147 controls examined between 2016 und 2020 were retrospectively analyzed. Patients with MFS were further subdivided in those who had undergone aortic surgery prior to observation period ($n = 96$) and those who had not ($n = 185$). An ANCOVA was used to compare LA size between groups after correction for covariates. Additionally, LA size was analyzed in relation to E/e' , a surrogate parameter for LV enddiastolic filling pressure (LVEDP). NT-proBNP was used as a marker of LA secretory function.

Results: Patients with MFS showed significant dilatation of the LA, even those with native aorta and when normal LVEDP ($E/e' \leq 8$) can be assumed. Besides diagnosis of MFS, significant predictors of LA size were age, body surface area, ejection fraction and E/e' . Furthermore, patients with MFS showed significantly increased levels of NT-proBNP compared to controls. Within Marfan-group, patients with a more severe *FBNI* mutation (resulting in haploinsufficiency) had significantly higher levels of NT-proBNP than those with a dominant-negative mutation. Atrial fibrillation (AF) was seen more frequently in Marfan group (5,5 % vs. 2,7 %, $p = 0,18$).

Conclusions: The presented results suggest a morphological and secretory dysfunction of the LA in patients with MFS. As the impairment of atrial function appeared even in patients without prior aortic operation and in conditions of normal LVEDP, it seems that these changes are due to an intrinsic atrial remodeling caused by the *FBNI* mutation.

2 Abstract – deutsch

Einleitung: Das Marfan-Syndrom (MFS) ist eine systemische Erkrankung, die durch eine Mutation im *FBNI*-Gen und eine daraus resultierende Fehlfunktion des Bindegewebsproteins Fibillin-1 sowie eine Dysregulation von TGF β charakterisiert ist. Zu den Hauptmanifestationen zählen Veränderungen am vaskulären, skelettalen sowie okulären System, jedoch konnten kürzlich erschienene Studien auch eine reduzierte systolische sowie diastolische links-ventrikuläre (LV) Funktion aufzeigen, was eine kardiale Beteiligung nahelegt (1). Neben dem LV ist der linke Vorhof (LA, left atrium) für eine reguläre Herzfunktion verantwortlich, maladaptive Veränderungen (atriales Remodeling) können die Entstehung einer Herzinsuffizienz begünstigen. Über Veränderungen am LA beim MFS ist bisher wenig bekannt, dabei konnte sowohl eine hohe Expression von Fibrillin-1 im LA als auch eine Assoziation zwischen TGF β -Dysregulation mit atrialer Fibrose nachgewiesen werden (2, 3). Ziel der vorliegenden Studie war daher die Erfassung der LA-Funktion beim MFS.

Methodik: Echokardiographische, genetische, serologische sowie klinische Befunde von 307 Patientinnen und Patienten mit MFS sowie 147 Kontrollen, die zwischen 2016 und 2020 untersucht worden waren, wurden retrospektiv ausgewertet. Für die Gruppe mit MFS wurden unterschieden, ob bereits vor dem Beobachtungszeitraum eine Operation an der Aorta stattgefunden hatte ($n = 96$) oder nicht ($n = 185$). Mittels einer ANCOVA wurden die LA-Größen der drei Gruppen miteinander verglichen, nachdem für Kovariaten kontrolliert wurde. Weiterhin wurde die LA-Größe im Verhältnis zu E/e' , der als Surrogatparameter für den LV enddiastolischen Füllungsdruck (LVEDP) verwendet wurde, gesetzt. Als Marker der sekretorischen Funktion des LA wurde NT-proBNP herangezogen.

Ergebnisse: Beim MFS zeigte sich eine signifikante Dilatation des LA, auch in der Gruppe ohne aortenchirurgische Operation sowie im Bereich von $E/e' \leq 8$, in dem normale LVEDP angenommen werden können. Neben der Diagnose „MFS“ waren die Körperoberfläche, das Alter, die Ejektionsfraktion sowie E/e' weitere signifikante Prädiktoren für die LA-Größe. Außerdem zeigten sich beim MFS gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöhte NT-proBNP-Spiegel. Patientinnen und Patienten mit MFS und einer schwereren *FBNI*-Mutation (Haploinsuffizienz) wiesen ein signifikant erhöhtes NT-proBNP gegenüber denjenigen mit einer dominant-negativen Mutation auf. Das Vorkommen von Vorhofflimmern (VHF) war in

der Gruppe mit MFS gegenüber der Kontrollgruppe tendenziell höher (5,5 % vs. 2,7 %, $p = 0,18$).

Zusammenfassung: Die vorliegenden Ergebnisse legen eine morphologische und sekretorische Dysfunktion des LA beim MFS nahe. Da die Veränderungen der atrialen Funktion auch bei Patientinnen und Patienten ohne stattgehabter Aortenoperation sowie bei normwertigen LVEDP auftraten, scheinen sie Ausdruck eines intrinsischen, durch den *FBNI*-Defekt ausgelösten, atrialen Remodelings zu sein.

3 Einleitung

3.1 Das Marfan-Syndrom

Das Marfan-Syndrom (MFS) ist eine genetische Erkrankung mit einer Prävalenz von 2 – 6,5 pro 100.000 Individuen (4, 5). Es ist charakterisiert durch einen Defekt des Bindegewebsproteins Fibrillin-1, woraus Manifestationen an verschiedenen Organsystemen resultieren. Am relevantesten, da potenziell lebensbedrohlich, ist eine progrediente Dilatation der Aorta, die sich vor allem am Aortenbulbus auf Höhe der Sinus Valsalvae zeigt (6). Damit gehört das MFS zum Kreis der genetischen Aortensyndrome, zu denen auch das Loeys-Dietz-Syndrom oder das vaskuläre Ehlers-Danlos-Syndrom zählen. Patientinnen und Patienten mit MFS zeigen darüber hinaus aber typischerweise auch skelettale sowie okuläre Veränderungen; neuere Studien ergaben Hinweise auf eine kardiale Beteiligung (7).

Pathophysiologisch scheint neben dem anzunehmenden Strukturdefekt eine Fibrillin-abhängige Störung des Signalwegs vom transforming-growth factor beta (TGF β) für die Ausprägung des Phänotyps verantwortlich zu sein. Erste daraus abgeleitete therapeutische Interventionsmöglichkeiten mit Angiotensin-Rezeptor-Blockern (z.B. Losartan) konnten bisher jedoch nicht über verschiedene Studien hinweg den erhofften Effekt zeigen (8-10).

3.1.1 Diagnosestellung / klinisches Bild

Die Diagnosestellung des MFS beruht seit der Erstbeschreibung vor allem auf der Erfassung klinischer Symptome, sodass sich über eine kurze Darstellung der historischen Entwicklungen ein differenzierter Blick auf das Krankheitsbild ergibt.

Im Jahr 1896 beschrieb Antoine Marfan ein Mädchen im Alter von fünfeinhalb Jahren, das v.a. durch seine langen und dünnen Extremitäten auffiel, sodass er selbst dieses Syndrom als „Dolichostenomelie“ bezeichnete (11). Darauf aufbauend wurde das Krankheitsbild durch einzelne weitere Beobachtungen erweitert bis McKusick 1955 eine erste umfassende Beschreibung des Krankheitsbildes lieferte (12). Er beschrieb bereits die zentralen Elemente, welche das MFS auch heute charakterisieren:

- skelettale Veränderungen, u.a. ein vermehrtes Längenwachstum der Knochen, das zu langen Extremitäten, Arachnodaktylie, Thoraxdeformitäten und charakteristischen Gesichtsmerkmalen wie Dolichocephalie und einem hohen Gaumen führt

- okuläre Veränderungen, v.a. die Linsenektopie (*Ectopia lentis*) sowie eine meist höhergradige Myopie
- kardiovaskuläre Veränderungen, v.a. eine progressive Dilatation der proximalen Aorta mit möglicher konsekutiver Aortenklappeninsuffizienz sowie eine Prädisposition für Aortendissektionen, woraus eine erhöhte Mortalität durch Aortenrupturen resultiert

Über die Jahre hat sich das Klassifikations- und Diagnoseschema jedoch immer wieder verändert, sodass aktuell davon auszugehen ist, dass bei dem von A. Marfan beschriebene Kind kein MFS, sondern eine andere genetische Erkrankung vorlag: durch die Kontrakturen an den Extremitäten ist anzunehmen, dass das Mädchen an einer durch einen Defekt des *FBN2*-Gens hervorgerufen kongenitalen kontrakturalen Arachnodaktylie litt (13).

Etwa drei Jahrzehnte nach McKusicks Beschreibungen des Krankheitsbildes entwickelte ein internationales Expertengremium, welches 1986 in Berlin zum „7th International Congress of Human Genetics“ zusammenkam, die „Berlin Nosologie“, in der neben anderen hereditären Bindegewebserkrankungen auch das MFS mit neuen diagnostischen Kriterien beschrieben wurde (14). Es wurde erstmals zwischen „Major manifestations“ - dazu zählten *Ectopia lentis*, Dilatation der Aorta ascendens, Aortendissektion und Duraektasie - sowie einer Reihe von „Minor manifestations“ - u.a. Myopie, Mitralklappenprolaps, Skoliose - unterschieden.

Diese erste Klassifikation vereinheitlichte die Diagnosestellung und bildetet damit die Grundlage für weitere Forschung, u.a. wurden weltweit verschiedene operative Korrekturmöglichkeiten der Aortenektasie entwickelt und es erfolgte ein reger Austausch auf internationalen Symposien (15). Nachteil der Berlin Nosologie war jedoch, dass viele der Minor-Kriterien unspezifisch waren und sich daher vor allem bei Familienangehörigen von Personen mit MFS die Diagnosekriterien leicht erfüllen ließen, auch wenn die Angehörigen – wie mittlerweile festgestellt werden konnte – die krankheitsauslösende Mutation nicht trugen (16). Daher wurde in Fortsetzung der Berlin Nosologie eine neue Klassifikation entwickelt, die in Analogie als „Gent Nosologie“ bezeichnet wurde (17). In dieser wurde zum einen die Diagnosestellung für Familienangehörige verschärft, zum anderen alters- und geschlechtsspezifische Grenzwerte - z.B. für den Aortendurchmesser - in die diagnostischen Kriterien implementiert. Skelettale Manifestationen wurden schwerer gewichtet, insgesamt wurden für sechs beim MFS betroffene Organsysteme (Skelett- & Kardiovaskuläres System, Augen, Lunge, Haut, Dura) Minor- und z.T. Major-Kriterien beschrieben; eine positive Familienanamnese oder eine identifizierte *FBN1*-Mutation bildeten ebenfalls ein Major-Kriterium.

Die Gent-Nosologie zeigte eine hohe Spezifität - für die meisten Personen, die die Diagnosekriterien erfüllten, ließ sich auch eine *FBNI*-Mutation zeigen (66-91 %) und das Problem der Überdiagnose durch die Berlin Nosologie schien gelöst zu sein (18-20).

Es zeigten sich jedoch erneut Weiterentwicklungspotentiale, eine Schwierigkeit war die teils umständliche Handhabung der Nosologie; so erforderte sie die Evaluation von 30 klinischen Merkmalen und die Interpretation war teils komplex (21).

Als Konsequenz wurde 2010 eine Revision der Gent Nosologie vorgenommen, wodurch der Fokus stärker auf die Hauptmanifestationen des MFS (Aortenwurzeldilatation/-dissektion und Ectopia lentis) sowie die molekulargenetische Testung gelegt wurde - wobei letztere explizit nicht obligat für die Diagnosestellung sein sollte (6). Die übrigen klinischen Merkmale wurden entweder aus den Diagnosekriterien entfernt oder als Teil eines „systemischen Scores“ umstrukturiert (Tabelle 3.1). In Verbindung mit der Evaluation der Familienanamnese bilden diese fünf Elemente die bis heute gültige Grundlage für die Diagnosestellung des MFS (Abbildung 3.1).

| | | |
|--|-----|--|
| I) Aortenwurzeldilatation/ -dissektion | UND | a) Ectopia lentis b) MFS-assoziierte <i>FBNI</i> -Mutation c) Systemischer Score ≥ 7 Punkte |
| II) Ectopia lentis | UND | MFS-assoziierte <i>FBNI</i> -Mutation |
| III) Positive Familienanamnese für MFS | UND | a) Aortenwurzeldilatation/ -dissektion b) Ectopia lentis c) Systemischer Score ≥ 7 Punkte |

Abbildung 3.1. Diagnoseschema für das MFS nach der revidierten Gent-Nosologie.

Nach (6). Die Diagnose ‚Marfan-Syndrom‘ kann über die Verbindung eines Hauptmerkmals (linke Seite, I-III) mit einem entsprechenden zweiten Kriterium (rechte Seite) gestellt werden, sofern Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden. Für das Vorliegen einer Aortenwurzeldilatation wird ein *Z*-score ≥ 2 vorausgesetzt, für Kriterien einer *FBNI*-Mutation siehe (6); Systemischer Score in Tabelle 3.1. MFS = Marfan-Syndrom. *Mit freundlicher Genehmigung der BMJ Publishing Group Ltd.*

Durch die vermehrte Gewichtung der Aortendilatation gewann in der revidierten Gent-Nosologie auch deren Einordnung anhand alters-, geschlechts- und körperoberflächenspezifischer Normwerte an Bedeutung. Eine Beschreibung über einen standardisierten (z-transformierten) Wert (Z-Score) sollte dazu die Interpretation erleichtern:

$$Z = \frac{X - \mu}{\sigma}$$

Dabei beschreibt X den gemessenen Aortendurchmesser, μ den Erwartungswert und σ die dazugehörige Standardabweichung. Die beiden letzteren lassen sich anhand größerer Studien zur Erfassung von Referenzwerten ermitteln, z.B. von Devereux und Kollegen (22). Danach ist:

$$\mu = 2,432 + (0,09 \times \text{Alter in Jahren}) + (0,461 \times \text{BSA}) - (0,267 \times \text{Geschlecht})$$

wobei gilt, dass männlich = 1 und weiblich = 2 und die ermittelte Standardabweichung $\sigma = 0,261$ ist. Ab einem Z-score von ≥ 2 liegt nach der revidierten Gent-Nosologie eine Aortendilatation vor, das entspricht einer Abweichung von ≥ 2 Standardabweichungen vom Mittelwert der Referenzpopulation.

Im Zuge der deutlich verbesserten Lebenserwartung durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen und operative Korrekturmöglichkeiten der Aortendilatation/-dissektion sind in den letzten Jahren weitere, z.T. seltene oder mit einem geringeren Krankheitswert assoziierte Aspekte des MFS in den Fokus geraten.

Einen Überblick dazu liefert die Übersichtsarbeit von Y. von Kodolitsch et al., darin werden u.a. Klappenvitien (v.a. bikuspid Aortenklappen, Mitralklappenprolaps), extra-aortale Gefäßerkrankungen, Lungenfunktionsstörungen, neurologische/psychiatrische Symptome (Migräne, Fatigue, chronischer Schmerz) und Gerinnungsstörungen aufgeführt (23). Ebenfalls dort genannt und für diese Arbeit von besonderer Relevanz ist die Marfan-Kardiomyopathie, sodass hier im Folgenden genauer darauf eingegangen wird.

Tabelle 3.1. Systemischer Score nach der revidierten Gent-Nosologie.

| Klinisches Merkmal | Punkte | Klinisches Merkmal - leichte Form | Punkte |
|--|----------------------------|--|--------|
| Handgelenks- UND Daumenzeichen | 3 | Handgelenks- ODER Daumenzeichen | 1 |
| Pectus carinatum (Kielbrust) | 2 | Pectus excavatum (Trichterbrust) oder Thoraxasymmetrie | 1 |
| Hinterfuß-Valgusdeformität | 2 | Pes planus (Plattfuß) | 1 |
| Pneumothorax | 2 | | |
| Duraektasie | 2 | | |
| Protrusio acetabuli | 2 | | |
| Reduziertes Verhältnis UE/OE UND erhöhtes Verhältnis Armspanne/Körperhöhe UND keine schwere Skoliose | 1 | | |
| Skoliose oder thorakolumbale Kyphose | 1 | | |
| Reduzierte Extension im Ellbogengelenk | 1 | | |
| Faziale Dysmorphie: Dolichocephalie, Enophthalmus, abfallende Lidachsen, Malarhypoplasie, Retrognathie | Wenn min. drei Merkmale: 1 | | |
| Striae atrophicae | 1 | | |
| Myopie > 3 Dioptrien | 1 | | |
| Mitralklappenprolaps | 1 | | |

Nach (6). Maximal 20 Punkte zu vergeben, bei ≥ 7 liegt eine systemische Beteiligung vor. UE = untere Extremität, OE = obere Extremität. Handgelenkszeichen: Positiv, wenn sich bei Umfassen des kontralateralen Handgelenks mit Digitus I und V diese berühren. Daumenzeichen: positiv, wenn bei Faustschluss mit Umfassen des Daumens durch die anderen Finger der Daumen aus der Faust herausragt. *Mit freundlicher Genehmigung der BMJ Publishing Group Ltd.*

3.1.2 Marfan-Kardiomyopathie

Über die Echokardiographie und die MRT konnte gezeigt werden, dass offenbar bei einem Teil der Patientinnen und Patienten mit MFS eine milde systolische sowie diastolische linksventrikuläre Herzinsuffizienz vorliegt, welche sich in Veränderungen dazu erfasster Funktionsparameter darstellt: Zum einen fanden sich im Vergleich zu Gesunden reduzierte end-systolische Volumina, eine reduzierte Ejektionsfraktion (EF) und ein reduziertes Fractional Shortening (FS) (24-26). Zum anderen konnte eine reduzierte isovolumetrische

Relaxationszeit (IVRT), ein abnormes Mitraleinstromprofil mit reduziertem E/A-Verhältnis sowie ein erhöhtes E/e' nachgewiesen werden (27, 28). Über die neuere Methodik der Deformationsanalyse zeigte sich weiterhin eine reduzierte strain sowie strain rate des linken Ventrikels (29-31).

Allerdings ist auch festzuhalten, dass diese Unterschiede in der Herzfunktion nicht in allen Arbeiten gezeigt werden konnten, teilweise ließ sich nur eine isoliert systolische oder isoliert diastolische oder aber keine Einschränkungen gegenüber Gesunden nachweisen (32).

In einer kürzlich veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeit von Demolder et al. wird ein Überblick über alle klinischen Studien zu dieser Frage gegeben und es werden Erklärungsansätze für die offenbarten Diskrepanzen dargelegt (1):

- (a) Es liegt keine einheitliche Definition für eine myokardiale Beteiligung/Marfan-Kardiomyopathie vor.
- (b) Wahrscheinlich ist nur eine Subgruppe derjenigen mit MFS von einer Marfan-Kardiomyopathie betroffen.
- (c) Bei den meisten betroffenen Patientinnen und Patienten liegt nur eine milde Einschränkung der Herzfunktion vor, die z.T. nur mit sensitiven Techniken (Speckle-Tracking, MRT) zu erfassen ist.

Zusätzliche Evidenz für das Vorliegen einer „Marfan-Kardiomyopathie“ liefert aber das Tiermodell: *FBNI*-mutierte Mäuse zeigten gegenüber dem Wildtyp eine linksventrikuläre systolische und diastolische Dysfunktion (33, 34). Weiterhin kommt es in vereinzelt Fällen beim MFS zu einer schweren Herzinsuffizienz, sodass die Notwendigkeit einer Herztransplantation besteht (35). Allerdings zeigen diese Personen häufig auch eine schwere vaskuläre Beteiligung, woraus sich eine zentrale Frage hinsichtlich der Ätiologie der Marfan-Kardiomyopathie ableiten lässt: Nach wie vor ist nicht abschließend geklärt, ob die kardialen Funktionseinschränkungen primär auf eine Myokarderkrankung zurückzuführen, d.h. intrinsisch bedingt sind, oder es durch eine verstärkte hämodynamische Belastung im Zuge der bekannten Veränderungen an der Aorta zu einer kardialen Dekompensation beim MFS kommt.

Eine hämodynamische Belastung beim MFS ergibt sich z.B. aus einer Aortenklappeninsuffizienz, welche häufig in Folge der Aortenwurzeldilatation auftritt und für eine vermehrte Volumenbelastung sorgt (36). Für einer vermehrten Druckbelastung kann eine verminderte Compliance (Elastizität) der Aorta sorgen, welche z.B. nach Implantation einer künstlichen Aortenprothese vorliegt, da diese eine hohe Steifigkeit aufweist und die Windkesselfunktion der Aorta nur noch eingeschränkt erfüllen kann. Aber auch die native

Aorta beim MFS scheint eine verminderte Elastizität aufzuweisen, da Messungen zur Pulswellengeschwindigkeit ergaben, dass diese im Vergleich zu Gesunden erhöht ist (37-39). Aber auch für eine primär intrinsische Genese gibt es Anhaltspunkte, so konnte bereits histologisch bestätigt werden, dass der Fibrillin-Defekt auch am Myokard zu einem Strukturdefekt der Extrazellulärmatrix (EZM) führt (33, 40). Weiterhin haben viele Studien, die Einschränkungen der Herzfunktion aufzeigen konnten, Personen mit Aortenklappeninsuffizienz nicht in die Auswertung eingeschlossen, sodass eine ursächliche Volumenbelastung unwahrscheinlich erscheint (25-27, 29).

In vitro zeigte eine Zellkulturstudie mit Kardiomyozyten, die einen pathogenen *FBNI*-Defekt tragen, eine stärkere Anfälligkeit für simulierten hämodynamischen Stress als die Kontrollkultur mit einem reparierten *FBNI*-Gen (40). Darüber hinaus wiesen die Kardiomyozyten aber auch ohne externen Stressor eine höhere Steifigkeit, geringe Kontraktionsamplitude und geringere beat-to-beat Variabilität auf, sodass weiterhin beide Theorien plausibel erscheinen. Zusammengefasst gibt es also deutliche Anhaltspunkte für eine kardiale Dysfunktion beim MFS. Ätiologisch ist sowohl eine primär intrinsische als auch eine sekundäre Genese aufgrund einer erhöhten hämodynamischen Belastung beim MFS möglich, auch ein Zusammenspiel beider Faktoren ist denkbar.

3.1.3 Pathophysiologie des Marfan-Syndroms

Über viele Jahre beschränkten sich die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dem MFS auf die Beschreibung klinischer Symptome, deren Ätiologie jedoch unklar war. McKusick fragte sich schon 1959 was die gemeinsame Grundlage für die Aortenektasie und Linsenektopie sein könnte und vermutete einen autosomal dominant vererbten – darauf ließen Stammbaumanalysen schließen - Defekt des Bindegewebes, respektive des Kollagens (41).

Einen Umschwung brachte 1986 die Entdeckung des Fibrillins als zentralem Bestandteil extrazellulärer Mikrofibrillen und dessen Nachweis sowohl in der Aorta als auch in den Zonulafasern der Linse (42). Und tatsächlich konnten Hollister et al. vier Jahre später in einer wegweisenden Arbeit nachweisen, dass beim MFS weniger Fibrillin vorhanden ist und leiteten damit eine Reihe wichtiger Erkenntnisse über die pathophysiologischen Grundlagen ein (43).

Striae cutis) und bei familiärer isolierter Ectopia lentis sind vereinzelt *FBNI*-Mutationen gezeigt worden (52-54). Für letztere gilt jedoch mit der revidierten Gent-Nosologie, dass sobald eine mit einem Aortenaneurysma assoziierte Mutation gefunden wird, auch die Diagnose MFS zu stellen sei; wodurch in vielen Fällen, in denen bisher von einer isolierten Ectopia lentis auszugehen war, eine Reklassifizierung erfolgen musste und daher auch generell in Frage gestellt werden kann, ob bei diesen Personen nicht auch ein MFS mit einem milden Phänotyp vorliegt (6, 55).

Interessanterweise scheint aber eine Mutation des *FBNI*-Gens auch ursächlich für ein Weill-Marchesani-Syndrom Typ II, Geleophysische Dysplasie Typ I oder Akromikrische Dysplasie zu sein, welche einen zum MFS „gegensätzlichen“ Phänotyp (Kleinwuchs, Brachydaktylie, Gelenksteifigkeit) zeigen (56). Auch das Stiff-Skin-Syndrom, charakterisiert u.a. durch kutane Indurationen und daraus resultierender Gelenksteifigkeit, ist mit Mutationen im *FBNI*-Gen assoziiert (57, 58).

Auf der anderen Seite lässt sich aber für ca. 10 % aller Patientinnen und Patienten mit MFS keine Mutation im *FBNI*-Gen finden, dieser Anteil ist jedoch in den letzten Jahren mit verbesserten genetischen Analysemethoden rückläufig (59).

Die Mutation beim MFS liegt (im Zuge des autosomal dominanten Erbgangs) in der Regel nur auf einem Allel vor – in einer großen Studie mit 2500 Probandinnen und Probanden, bei denen der Verdacht auf ein MFS gestellt wurde, fanden sich 1400 heterozygote Mutationen und nur vier (0.29 %) homozygote und fünf (0.36 %) compound heterozygote Fälle (60) – daraus folgt, dass neben dem mutierten Allel fast immer noch ein Wildtyp-Allel vorliegt.

Auf dieser Grundlage bildete sich die Annahme, dass je nach Art der Mutation ein dominant-negativer (DN) Effekt oder eine Haploinsuffizienz (HI) durch das mutierte Allel hervorgerufen wird (52, 61-63) (Tabelle 3.2). Eine HI liegt dann vor, wenn der genetische Defekt so schwerwiegend ist, dass durch das mutierte Allel kein Fibrillin gebildet und in die extrazelluläre Matrix eingebaut wird; entweder weil die Translation abgebrochen wird (z.B. durch ein frühzeitiges Stopcodon, das einen non-sense mediated mRNA decay auslöst) oder weil das gebildete Protein so instabil ist, dass es nach der Translation zur Degradation kommt (64, 65). Es wird also nur über das Wildtyp-Allel Fibrillin gebildet, welches quantitativ aber nicht ausreicht, um eine vollständige Funktion zu gewährleisten.

Bei einer Mutation mit einem DN Effekt ist der genetische Defekt weniger schwerwiegend, sodass noch Fibrillin gebildet wird, welches aber dysfunktional ist und das vom Wildtyp-Allel gebildete Fibrillin in seiner Funktion beeinträchtigt (66, 67).

Teilweise konnten Studien – interessanterweise genau entgegengesetzt der ursprünglichen Annahme - zeigen, dass HI-Mutationen mit einem schwereren Phänotyp assoziiert sind als DN-Mutationen (52, 61, 62, 68).

Tabelle 3.2. Modell zu Haploinsuffizienz und dominant-negativen Mutationen und deren Auswirkungen auf den Phänotyp.

| | Allel | Fibrillin-1 Monomere | Fibrillin-Mikrofibrillen | Phänotyp |
|-------------------|-------|----------------------|--------------------------|----------|
| Wildtyp | | | | |
| Dominant-negativ | | | | |
| Haploinsuffizienz | | | | |

Modifiziert nach (52). Wildtyp ohne *FBNI*-Mutation mit regulärer Ausbildung von Fibrillin-Mikrofibrillen und einem gesunden Phänotyp (schematisch dargestellt ist die Aorta ascendens sowie Aortenbogen). Dominant-negative Mutationen (heterozygot) führen zu einer veränderten Proteinstruktur des Fibrillin-1 mit dadurch eingeschränkter Funktionsfähigkeit der Mikrofibrillen und einem milden Phänotyp. Haploinsuffizienz Mutationen führen zu keiner Bildung von Fibrillin-1 über das mutierte, sondern nur durch das Wildtyp-Allel; die Mikrofibrillen zeigen deutlich reduzierte Funktionsfähigkeit und es resultiert ein schwerer Phänotyp. *Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.*

Jedoch sind in den letzten Jahren zunehmend auch andere Faktoren in den Fokus gerückt, die neben der die Krankheit auslösenden Mutation die klinische Manifestation beeinflussen (69). Dazu gehören weitere genetischen Faktoren wie eine mögliche Variabilität in der Expression des Wildtyp *FBNI*-Allels (70, 71); vor allem aber Prozesse auf Protein-Ebene, die durch das fehlerhaft gebildete Fibrillin-1 primär gestört werden, jedoch weiteren Einflüssen unterstehen.

3.1.3.1.1 Fibrillin-1 als Strukturprotein der Extrazellulären Matrix

Das vom *FBNI*-Gen codierte Fibrillin-1 ist ein 350kDa großes Glykoprotein und Bestandteil der EZM (42, 72). Es bildet Mikrofibrillen mit einem Durchmesser von 10-12nm, welche einzeln oder in Bündeln vorliegen (Abbildung 3.3) und spezifische Funktionen erfüllen: Sie grenzen funktionell diskrete Bereiche der EZM ab, übertragen mechanische Kräfte und können sowohl für Elastizität als auch Stabilität in Geweben sorgen (73): Fibrillin-Mikrofibrillen sind damit essentiell für den Aufbau elastischer Fasern z.B. in Blutgefäßen, der Lunge oder Haut, indem sie das Grundgerüst bilden, entlang dessen sich Elastin anlagert (51). Andererseits können Fibrillin-Mikrofibrillen aber auch unabhängig vom Elastin auftreten und steife Strukturen wie die Zonulafasern bilden - diese verbinden die Linse fest mit dem Ziliarkörper und ermöglichen damit die Akkommodation (42).

Infolge des nachgewiesenen Strukturdefekts extrazellulärer Stützfasern wurde daher beim MFS lange von einem „schwachen Bindegewebe“ (im Sinne einer verminderten mechanischen Belastbarkeit) ausgegangen, womit sich einige typische Symptome (Linsenluxation, Aortenwurzeldilatation) erklären ließen. Allerdings gab es auch Symptome, die nicht ohne weiteres auf einen Defekt Fibrillin-haltiger Fasern zurückzuführen waren (Arachnodaktylie, Hochwuchs (verstärktes Knochenwachstum), Pneumothoraces, myxomatöse Veränderungen der Klappensegel), sodass in den letzten Jahren die Rolle des Fibrillins als Bindungsort für den TGF β in den Fokus geraten ist (74, 75).



Abbildung 3.3. Fibrillin-Mikrofibrillen im Elektronenmikroskop.

Aus (54). A. Einzelne Fibrillin-Mikrofibrillen aus dem humanen Amnion. B. Mikrofibrillen-Bündel (*) in der dermoepidermalen Junctionszone der humanen Haut. C. Mikrofibrillen umgeben Elastin (e) in elastischen Fasern der humanen Haut. Maßstabsleiste = 200nm (A,C); 500nm (B). *Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.*

3.1.3.1.2 Fibrillin-1 als Teil der TGFβ-vermittelten Signalkaskaden / Regulationsmechanismen

Neben seiner Rolle als Strukturprotein erfüllt das Fibrillin-1 eine weitere Funktion, indem es die Bioverfügbarkeit von TGFβ reguliert (76, 77).

TGFβ wird in allen menschlichen Zellen exprimiert und spielt als Zytokin bei der Regulierung zellulärer Prozesse (z.B. Proliferation, Migration, Differenzierung und Apoptose) sowie physiologischer Prozesse (Embryonalentwicklung, Angiogenese und Wundheilung) eine wichtige Rolle (78, 79). Eine Störung des Signalwegs kann zu Autoimmunkrankheiten, Fibrose und malignen Erkrankungen führen bzw. ist mit diesen assoziiert (80).

Fibrillin-1 bindet über das Verbindungsproteine LTBP (latent TGF-binding protein, LTBP) das mit LAP (latency-associated protein) im Komplex vorliegende und damit inaktive TGFβ; bei entsprechenden Triggern (mechanisch oder biochemisch) sorgt es für dessen Freisetzung und ermöglicht die Bindung am zellulären Rezeptor, dem TGFBR1/2 (77, 81, 82). Die Rezeptorbindung führt über intrazelluläre Signalkaskaden zu einer veränderten Genexpression, u.a. wird die Bildung von Matrix-Metalloproteasen (MMP) hochreguliert, welche einen Umbau der EZM sowie eine weitere Freisetzung von TGFβ (positives Feedback) bewirken (Abbildung 3.4) (83).

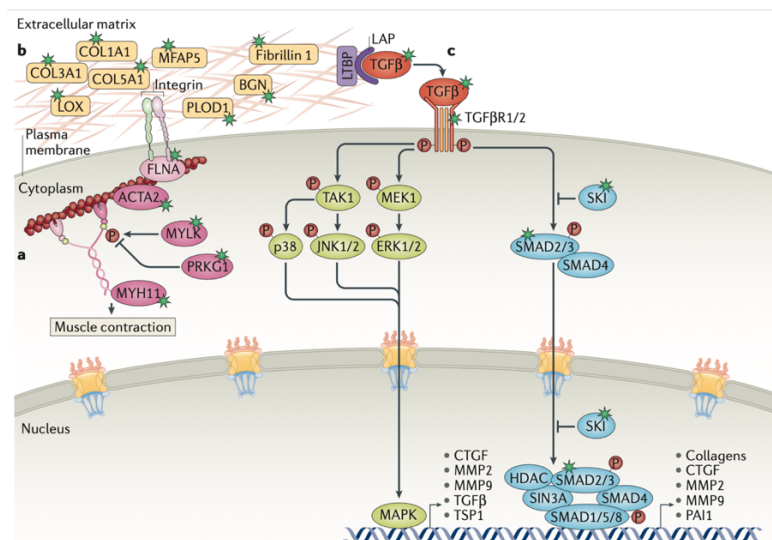


Abbildung 3.4. Der TGFβ-Signalweg.

Aus (84). Das inaktive, im Komplex mit LAP und über LTBP an Fibrillin-1 gebundenen TGFβ kann über biochemische oder mechanische Trigger freigesetzt werden. Nach Bindung am TGFβ-Rezeptor (TGFBR1/2) können der kanonische Signalweg über Phosphorylierung von SMAD-Proteinen (in Abb. blau) oder der nicht-kanonische Signalweg mit ERK-Proteinen (in Abb. grün) aktiviert werden. Beide Signalwege regulieren die Genexpression von EZM-modulierenden Faktoren (MMP, CTGF (connective tissue growth factor), Kollagen). *Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature.*

Der erste in vivo Nachweis eines Zusammenhangs von TGF β und dem MFS gelang 2003 Neptune et al., indem sie in Lungengewebe von *FBNI*-mutierten Mäusen erhöhte TGF β -Spiegel nachweisen konnten. Damit assoziiert war eine Störung der Alveolarreifung, welche sich durch neutralisierende TGF β -Antikörper verhindern ließ (74).

Kurz darauf ließ sich auch in der Aortenwand und im Skelettmuskel von Mäusen mit *FBNI*-Mutation sowie im Serum von Patientinnen und Patienten mit MFS eine erhöhte TGF β -Aktivität nachweisen, die sich durch neutralisierende Antikörper und interessanterweise auch durch den Angiotensin-Rezeptor-Blocker Losartan senken ließ; wodurch im Mausmodell u.a. die Bildung von Aortenaneurysmen verhindert werden konnte (85-87).

Entgegen der dadurch aufgestellten Theorie, ein TGF β -Überschuss sei für die morphologischen Veränderungen verantwortlich, konnte in verschiedenen Studien am Mausmodell aber auch gezeigt werden, dass eine Unterbrechung des TGF β -Signalwegs zu einem frühen Lebenszeitpunkt (z.B. über neutralisierende TGF β -Antikörper oder eine Inaktivierung des Rezeptors) die Bildung von Aortenaneurysmen beschleunigt – TGF β also womöglich auch eine protektive Rolle spielt (88-90).

Die Wirkung von TGF β scheint aber auch abhängig vom aktivierten Signalweg zu sein: Holm et al. konnten zeigen, dass bei *FBNI*-mutierten Mäusen sowohl der SMAD als auch der ERK-Signalwegs TGF β -abhängig aktiviert sind. Eine Unterbrechung des SMAD Signalwegs zeigte eine beschleunigte Bildung von Aortenaneurysmen, wohingegen eine Unterbrechung des ERK Signalwegs mit einer geringeren Zunahme des Aortenwurzeldurchmessers einherging (91).

Die Rolle des TGF β beim MFS ist also komplex und noch nicht abschließend geklärt. Durch den Fibrillin-Defekt kommt es zu einer Dysregulation, welche entscheidend zur Pathogenese beiträgt und womöglich auch Marfan-typische Veränderungen, die ursprünglich auf einen strukturellen Defekt der Fibrillin-Mikrofibrillen zurückgeführt wurden - wie z.B. die Dilatation der Aorta -, wohl zumindest zu einem Teil auch durch einen TGF β -vermitteltes Remodeling verursacht werden.

3.1.3.1.3 Fibrillin-1 als Teil der zellulären Mechanotransduktion

Die Kombination von Fibrillin-1 als Strukturprotein der EZM und Speicherort für inaktives TGF β führt zu einem weiteren pathophysiologischen Prozess, der beim MFS gestört ist: Die zelluläre Mechanotransduktion.

Fibrillin-1 als Strukturprotein der EZM überträgt mechanischer Kräfte auf die umliegenden Zellen – in der Aorta vor allem glatte Gefäßmuskelzellen, im Herzen Kardiomyozyten - und ermöglicht damit deren Kommunikation und Anpassung an die Umgebung: Über Integrine sind die Fibrillin-Mikrofibrillen der EZM mit den intrazellulären Aktin-Myosin-Filamenten verbunden (Abbildung 3.4), sodass den Zellen eine Erfassung des umgebenden mechanischen Zustands ermöglicht wird (Mechanosensing) und über Aktivierung intrazellulärer Signalkaskaden (v.a. RhoA und ERK 1/2) ein Umbau der EZM oder des Zytoskeletts eingeleitet werden kann (92, 93).

Ein Defekt dieses Mechanosensing könnte zu einer Missinterpretation des empfundenen Stresses führen, sodass es zu einem inadäquatem Remodeling und somit zur Ausbildung geschwächter Strukturen kommt (94). Dafür spräche, dass Mutationen in für das Aktin oder Myosin codierenden Genen (*ACTA2* bzw. *MHY11*, *MYLK*) ebenfalls zu familiären thorakalen Aortenaneurysmen führen. Das kardiovaskuläre System könnte primärer Manifestationsort der gestörten Mechanotransduktion sein, da es einer erhöhten mechanischen Belastung ausgesetzt ist: Vor allem an der proximalen Aorta kommt es durch den pulsatil schwankenden Blutdruck zu einem zirkumferentiellen Stress sowie durch den Ventilebenenmechanismus - also der Verschiebung der Ventilebene bei Kontraktion durch die am Diaphragma fixierte Herzspitze - zu einem zyklischen axialen Stress (95).

Im Marfan-Mausmodell ließ sich bereits in Kardiomyozyten eine Störung der Mechanotransduktion, welche mit der Entwicklung einer dilatativen Kardiomyopathie assoziiert war, nachweisen (96).

Das TGF β ist an die Mechanismen der Mechanotransduktion gekoppelt, da es Integrin-abhängig in Folge mechanischer Stimulation aus seiner Bindung an Fibrillin gelöst und somit aktiviert wird (82). Eine Störung des Mechanosensing könnte demnach zu einer Dysregulation des TGF β beitragen.

3.1.4 Therapie des Marfan-Syndroms

Die Therapie des MFS besteht aus zwei Säulen: Zum einen existieren medikamentöse Therapieansätze, welche präventiv eingesetzt werden und zum Ziel haben, eine weitere Dilatation der Aortenwurzel und das damit einhergehende Risiko einer Aortendissektion zu verhindern bzw. zu verlangsamen. Zum anderen haben sich verschiedene chirurgische Interventionen, welche sowohl in der akuten Situation einer Dissektion als auch präventiv bei einer fortgeschrittenen Aortendilatation durchgeführt werden können, etabliert.

3.1.4.1 Medikamentöse Therapie

Für die medikamentöse Behandlung beim MFS stehen zwei Medikamentengruppen zur Auswahl, welche isoliert oder miteinander kombiniert zum Einsatz kommen können. β -Blocker sind dabei bereits seit einigen Jahren etabliert, wohingegen die Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) erst seit kürzerem eine Therapieoption darstellen.

3.1.4.1.1 Beta-Rezeptorblocker

In einer 1994 von Shores et al. durchgeführten randomisierten Studie konnte gezeigt werden konnte, dass β -Blocker (Propranolol) sowohl die Wachstumsrate der Aortendilatation als auch das Auftreten klinischer Endpunkte (u.a. Aortendissektion, Aortenklappeninsuffizienz, Tod) reduzieren konnte (97). Vorteil der β -Blocker sei, so die zugrundeliegende Hypothese, dass sie neben einer Senkung des Blutdrucks über ihre negativ inotrope Wirkung auch die Änderungsrate des linksventrikulären und damit aortalen Drucks über die Zeit (dP/dt) reduzieren und damit eine größere aortenprotektive Wirkung zeigen als andere Antihypertensiva (98). Daraus entwickelte sich die erste medikamentöse Prophylaxe beim MFS, sodass in der revidierten Gent-Nosologie die Gabe ab einem Alter von 5 Jahren sowie auch bei bisher nicht aufgetretener Aortendilatation (< 4 cm) empfohlen wird, sofern keine Kontraindikationen vorliegen (6). Dabei soll eine Dosistitration mit dem Ziel einer Herzfrequenz (HF) < 100 /min nach einer submaximalen Belastung erfolgen. Auch die American Heart Association (AHA) empfiehlt beim MFS und dem Vorliegen eines Aortenaneurysmas die Gabe von β -Blockern (99).

Eine 2017 veröffentlichte systematische Meta-Analyse hatte sich das Ziel gesetzt, diese therapeutische Säule erneut zu evaluieren, allerdings ließ sich für das MFS neben der Studie von Shores et al. keine weitere als qualitativ ausreichend bewertete finden, sodass bei erhöhtem Risk of Bias auch dieser Studie die dringende Empfehlung zur zusätzlichen Durchführung hochwertiger randomisiert-kontrollierter Studien (RCT, randomized controlled trial) gegeben wird (100) – bisher liegen jedoch keine neueren Daten vor.

3.1.4.1.2 Losartan/Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB)

Eine initial als vielversprechend eingeschätzte therapeutische Zielstruktur ist der Angiotensin-II-Rezeptors Typ 1 (AT_1 -Rezeptor), da in Tiermodellstudien durch dessen Blockade neben einer antihypertensiven Wirkung eine konsekutiv verminderte Expression von TGF β gezeigt

worden war (101, 102). Habashi et al. konnten 2006 diese Erkenntnisse erstmals auf das MFS übertragen, indem sie an *FBN1*-mutierten Mäusen nachwiesen, dass der AT₁-Rezeptor-Blocker (ARB) Losartan gegenüber Placebo oder β -Blocker eine signifikante Besserung der Aortenwurzeldilatation erzielte (Abbildung 3.5) (85).

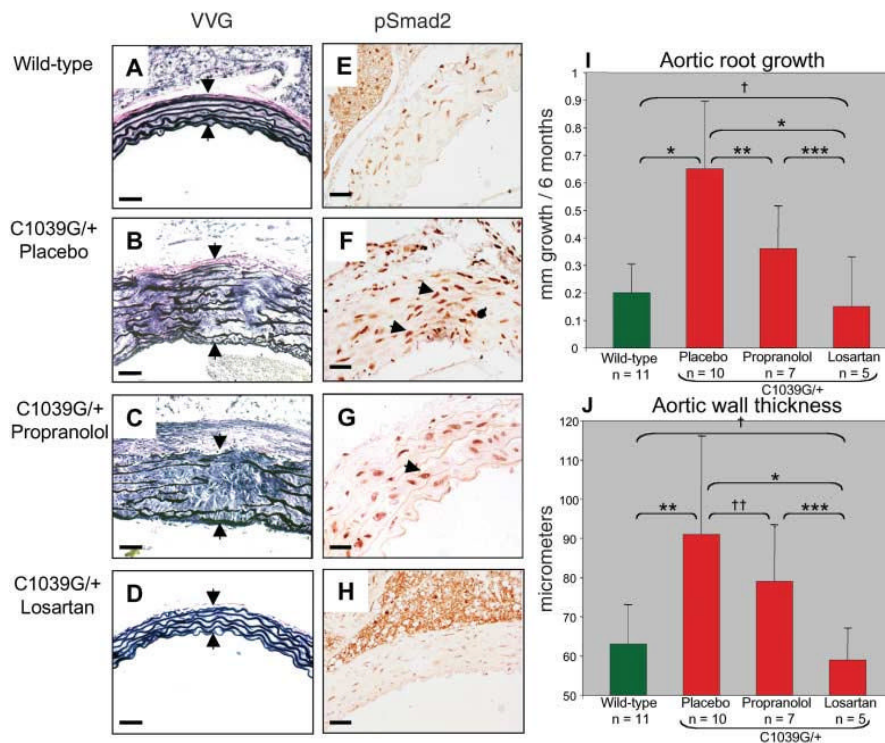


Abbildung 3.5. Der Einfluss einer Losartan-Therapie auf die Aorta in Marfan-Mäusen.

Aus (85). Die Effekte einer in der 7. Lebenswoche begonnene 6-monatigen Placebo-, β -Blocker- (Propranolol) und Losartan-Therapie in heterozygot *FBN1*-mutierten (1039 C>G) Mäusen wurden verglichen und den Wildtyp-Mäusen gegenübergestellt. Die Verhöfe von Gieson (VVG)-Färbung zeigte in der Losartan-Gruppe eine Normalisierung der elastischen Faserstruktur der Aortenwand auf das Niveau der Wildtyp-Mäuse (A-D). Weiterhin ließ sich mit Losartan eine signifikante Reduktion des Aortenwurzelwachstums sowie der Aortenwanddicke gegenüber der Placebo- und der β -Blockergruppe erreichen (I-J). Als zugrundeliegender Pathomechanismus wird eine verminderte Aktivierung von TGF β angenommen, da eine verminderte Expression von phosphoryliertem SMAD2 - einem Downstream-Effektor des TGF β -Signalwegs - nach Losartan-Gabe in einer immunhistochemischen Färbung gezeigt werden konnte (E-H). *Mit freundlicher Genehmigung der American Association for the advancement of science (AAAS).*

Diese Ergebnisse führten zur Durchführung mehrerer RCT, die die hohen Erwartungen jedoch nicht bestätigen konnten: Nachdem die erste große Studie (COMPARE-Trial, Groenink et al.) 2013 noch eine Reduktion des Aortenwurzelwachstums durch Losartan zeigen konnte, ließ sich der Effekt in anderen großen Studien nicht nachweisen (8-10, 103).

Auch drei Metaanalysen erbrachten diskordante Ergebnisse, ergaben jedoch Hinweise darauf, dass eine Kombination aus β -Blockern und ARB mit der geringsten Zunahme des Aortenwurzeldurchmessers sowie einem selteneren Auftreten klinischer Endpunkte assoziiert sei (104-106).

Mögliche Ursache für den fehlenden Erfolg der ARB-Therapie könnte sein, dass TGF β eine ambivalente Rolle in der Pathophysiologie spielt und zum Teil auch protektive Einflüsse gezeigt hat (s.a. Kapitel 3.1.3.1.2) (107). Ebenfalls möglich ist, dass ARB womöglich nur für einen Teil der Patientinnen und Patienten einen klaren Benefit hat: Eine Subgruppen-Analyse der COMPARE-Studie konnte zeigen, dass Losartan nur bei denjenigen mit einer HI-Mutation, nicht aber bei denen mit einer DN-Mutation zu einer signifikant reduzierten Zunahme der Aortendilatation führt (108).

Zusammengenommen ließen sich also die hohen Erwartungen nach den Erfolgen im Tiermodell leider nur sehr eingeschränkt erfüllen, sodass die aktuelle Leitlinie der *European Society of Cardiology* (ESC) zur Behandlung von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern ARB beim MFS nur als Alternative bei einer Intoleranz gegenüber β -Blockern empfiehlt; primäres Ziel soll die konsequente Einstellung des systolischen Blutdrucks < 130 mmHg sein (109).

3.1.4.2 Chirurgische Therapie

Die Aortenruptur sowie die akute Aortendissektion stellen lebensbedrohliche Komplikationen beim MFS dar. Neben der notfallchirurgischen Operation stellt der prophylaktische Aortenersatz jedoch mittlerweile eine etablierte Therapieoption dar, wodurch sich die Lebenserwartung stark verbessert hat (110).

Prinzipiell stehen zwei operative Techniken zur Verfügung: ein klappenerhaltender Aortenwurzeleratz (VSRR, valve sparing root repair) sowie die Implantation einer klappentragenden Gefäßprothese (composite graft / total aortic root replacement nach Bentall), welche postoperativ eine lebenslange Antikoagulation erfordert. Eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse von 20 retrospektiven Studien mit insgesamt 2156 Patientinnen und Patienten mit MFS zeigte eine geringere Krankenhausmortalität, ein verbessertes mittel- sowie langfristiges Überleben sowie eine selteneres Auftreten thromboembolischer Komplikationen und damit ein insgesamt deutlich verbessertes Outcome nach einer VSRR gegenüber einer klappentragenden Gefäßprothese (111).

Tabelle 3.3. Empfehlungen zur Aorten Chirurgie beim MFS nach 2020 ESC Guidelines zum Management von kongenitalen Erkrankungen des Herzens bei Erwachsenen.

| Empfehlung | Empfehlungsgrad | Evidenzklasse |
|---|-----------------|---------------|
| Indikation zur prophylaktischen aorten chirurgischen Intervention bei einem Durchmesser des Aortensinus ≥ 50 mm | I | C |
| Erwägung einer prophylaktischen aorten chirurgischen Intervention bei einem Durchmesser des Aortensinus ≥ 45 mm und dem Vorliegen von Risikofaktoren: | Ia | C |
| <ul style="list-style-type: none"> - familiäre Vorgeschichte einer Aortendissektion bei kleinem Aortenwurzeldurchmesser - Aortendissektion in persönlicher Vorgeschichte - progressive Aortenklappeninsuffizienz - unkontrollierte Hypertonie - schneller (> 3mm/Jahr) Anstieg des Aortendurchmesser - geplante Schwangerschaft | | |

Nach (109). Empfehlungsgrad: I: Durchführung ist indiziert, Grad Ia: Durchführung sollte erwogen werden. Evidenzklasse C: Konsens von Expertenmeinungen oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern. ESC = *European Society of Cardiology*.

Bei einer anatomisch normalen Aortenklappe und keiner oder nur einer geringgradigen Klappeninsuffizienz ist daher ein VSSR ab einem Aortenwurzeldurchmesser von 50mm bzw. 45mm (Tabelle 3.3) in der aktuellen ESC Guideline empfohlen; das Vorgehen nach David ist aufgrund des guten Langzeitergebnisses die präferierte Methode (109, 112). Die Implantation einer klappentragenden Gefäßprothese stellt jedoch nach wie vor eine Alternative dar, da sie mit einer geringeren Reinterventionsrate und damit besseren Haltbarkeit assoziiert ist (113).

Bei einer Typ B Dissektion nach Stanford, welche ca. 10 % aller Aortendissektionen beim MFS ausmacht, ist die Indikation zur Intervention großzügig zu stellen, absolute Kriterien sind das Auftreten von starken Schmerzen, akuter Organ- oder Extremitätenischämie oder einem Aortendurchmesser, der mehr als 55 mm misst oder eine schnelle Zunahme zeigt (6).

Eine Schwangerschaft ist mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Bei einem präkonzeptionellem Aortenwurzeldurchmesser > 40 mm sollte eine engmaschige Betreuung erfolgen, ab einem Diameter > 45 mm sollte vor der Schwangerschaft ein elektiver Aortenersatz in Erwägung gezogen (s. Tabelle 3.3) und eine Geburt per Sectio präferiert werden (114).

Prinzipiell wird der offen-chirurgische Eingriff beim MFS bevorzugt, Hybrid-Verfahren gewinnen jedoch zunehmend an Bedeutung (109).

3.1.4.3 Allgemeine Verhaltensempfehlungen beim MFS

Eine jährliche Vorstellung in einem spezialisierten Zentrum mit der Durchführung echokardiographischer und ophthalmologischer Kontrollen sowie bei Bedarf weiterführender Bildgebung (CT, MRT) ist für Patientinnen und Patienten mit MFS empfohlen. Darüber hinaus sollen Kontaktsportarten sowie Maximal- und vor allem isometrische Belastungen (Valsalva-Manöver) vermieden werden, ansonsten ist eine sportliche Betätigung jedoch möglich und wünschenswert (6, 109).

3.2 Der linke Vorhof

Der linke Vorhof (LA, left atrium) ist als eine der vier Herzkammern dem linken Ventrikel (LV) vorgelagert und diesem funktionell zugeordnet. Eine zunehmende Beachtung ergab sich jedoch u.a. durch Erkenntnisse der *Framingham Heart Study*, in der sich zeigte, dass das LA auch eine eigenständige Rolle einnimmt und Veränderungen eine klinische Relevanz haben. Eine Vergrößerung des linksatrialen Durchmessers stellte sich z.B. als isolierter Prädiktor für Schlaganfälle und Tod dar (115). Mittlerweile hat sich gezeigt, dass eine Dilatation des LA außerdem mit dem Auftreten von Vorhofflimmern (VHF), Herzinsuffizienz (sowohl diastolisch als auch systolisch) und einer erhöhten Mortalität nach Myokardinfarkt assoziiert ist und somit als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor anzusehen ist (116, 117).

Anatomisch ist das LA in vier Bereiche aufgeteilt: Korpus (bildet Mündung der Pulmonalvenen), Vestibulum (umgibt Mitralöffnung), interatriales Septum (grenzt rechten Vorhof ab) und Vorhofohr (auch: Auriculum oder left atrial appendage (LAA)) (Abbildung 3.6). Letzteres kann sehr variabel in Größe und Form sein und hat als Prädispositionsstelle für die Bildung von Thromben besondere klinische Relevanz (118, 119).

Die Hauptaufgabe des LA besteht darin, den LV in der Diastole mit Blut zu füllen. Um das zu erreichen, hat das LA drei Funktionen in dazu entsprechenden Phasen zu erfüllen (118):

- Reservoir-Funktion: Zwischenspeicherung des aus den Pulmonalvenen einströmenden Blutes während der Kontraktion und isovolumentrischen Relaxation des LV; ermöglicht durch eine hohe Compliance, die durch elastische Fasern gewährleistet wird
- Conduit-Funktion: passive Weiterleitung des Blutes in den LV in der Diastole nach Öffnung der Mitralklappe; ebenfalls gewährleistet durch atriale Compliance und damit einhergehende Rückstellkräfte

- Booster- oder Kontraktions-Funktion: aktive, enddiastolische Füllung des LV durch Kontraktion des Vorhofmyokards

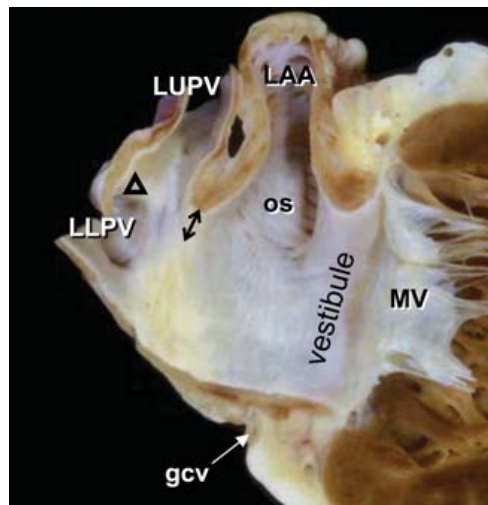


Abbildung 3.6. Anatomie des linken Vorhofs.

Aus (120). Herz im Sagittalschnitt mit Blick auf die laterale Wand des linken Vorhofs. LUPV = left upper pulmonary vein (Vena pulmonalis sinistra superior); LLPV = left lower pulmonary vein (Vena pulmonalis sinistra inferior); LAA = left atrial appendage (Vorhofohr) mit Mündung (os) in den Korpus; MV = mitral valve (Mitralklappe); gcv = great cardiac vein (Vena cardiaca magna). *Mit freundlicher Genehmigung von Oxford University Press.*

Es bestehen dabei direkte Interaktionen mit dem LV, so wird die Conduit-Funktion von der LV Relaxation beeinflusst und die Kontraktionsfunktion ist abhängig sowohl vom pulmonalvenösen Rückfluss (entspricht der atrialen Vorlast) als auch vom linksventrikulären enddiastolische Druck (LVEDP; entspricht der linksatrialen Nachlast) (121).

Dementsprechend können pathologische Veränderungen am LV oder an der Mitralklappe - welche funktionell ebenfalls eng verbunden ist - zu einer Belastung des LA führen. Dabei werden zwei Formen unterschieden: Eine Drucküberlastung (pressure overload) tritt bei einer Mitralklappenstenose oder erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken auf; eine Volumenüberlastung (volume overload) dagegen z.B. bei einer Mitralklappeninsuffizienz, einem Links-Rechts-Shunt oder anhaltenden Zuständen eines hohen Herzzeitvolumens (122).

Chronische Volumen- oder Druckbelastung äußern sich klinisch in einer LA-Dilatation, pathophysiologisch werden drei z.T. parallel ablaufende Prozesse angenommen (123):

- strukturelles Remodeling; charakterisiert durch interstitielle Fibrose und Dilatation
- funktionelles Remodeling; dargestellt durch Einschränkung der oben genannten Funktionen
- elektrisches Remodeling; führt zu Störungen der Erregungweiterleitung

Neben der Hauptfunktion, der Regulation der linksventrikulären Füllung, hat das LA aber auch eine sekretorische Funktion: Über die Freisetzung der natriuretischen Peptide ANP (*atrial natriuretic peptide*) und BNP (*b-type natriuretic peptide* / *brain natriuretic peptide*) trägt das LA zur Regulation des Blutdrucks sowie des Flüssigkeitshaushaltes bei.

Während beim ANP weitgehend Einigkeit über die atriale Herkunft besteht, gehen beim BNP allerdings einige Wissenschaftler davon aus, dass es zum Großteil von ventrikulären Myozyten freigesetzt wird (124, 125). Diese Annahmen beruhen vor allem auf den vielzitierten Arbeiten einer japanischen Forschungsgruppe aus den 1990er Jahren, die u.a. kathetergestützte Messungen der Serumkonzentrationen von BNP an verschiedenen Orten im menschlichen Herzen vornahm (126, 127). Andere Wissenschaftler gehen jedoch davon aus, dass auch ein Großteil des BNP aus dem LA, speziell aus dem Vorhofohr, stammt (128). Unter anderem wird sich dabei auf die immunzytochemische Lokalisierung von ANP und BNP vorwiegend in atrialer Sekretionsgranula berufen und es wird angenommen, dass die Genexpression der beiden natriuretischen Peptide im LV nach der Geburt herunterreguliert wird (129).

Unbestritten wiederum ist, dass die Freisetzung der beiden Peptide auf Dehnungsreize erfolgt und die Wirkung vor allem auf Natriurese und Diurese sowie die Senkung des Blutdrucks abzielt und damit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) entgegen steht (124). Dabei werden die intrazellulären Vorstufen PreproANP und PreproBNP zu Pro-Hormonen prozessiert, ehe sie in die N-terminalen Prohormone sowie die aktiven Hormone ANP und BNP proteolytisch gespalten und dann ins Blut sezerniert werden. Aufgrund der längeren Halbwertszeit hat sich eine Bestimmung des N-terminalen Spaltproduktes des BNP (NT-proBNP) etabliert, als Surrogatparameter für das ANP kann ebenfalls ein Spaltprodukt, das mid-regional proANP (MR-proANP), bestimmt werden (128). Diagnostischen Wert erlangt vor allem ersteres zur Einschätzung einer hämodynamischen kardialen Belastung und hilft damit bei der Beurteilung einer Herzinsuffizienz (130).

Neben der laborchemischen Erfassung der sekretorischen Funktion ist zur Beurteilung des LA aber vor allem die bildmorphologische Evaluation entscheidend. Diese kann über verschiedene Modalitäten erfolgen, am häufigsten angewendet wird aufgrund einfacher Durchführbarkeit und hoher Genauigkeit die Echokardiographie. Während die transösophageale Echokardiographie (TEE) am besten zum Ausschluss von Vorhofthromben geeignet ist, lässt sich über die transthorakale Echokardiographie (TTE) besser die räumliche Ausdehnung des LA erfassen, da durch dessen Nähe zum Ösophagus eine Einstellung der gesamten Kammer über die TEE schwierig ist (118).

Die *American Society of Echocardiography* (ASE) und die *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI) empfehlen in der aktuellen Leitlinie von 2015 zur Größenerfassung des LA die Bestimmung des Volumens über die Scheibchen-Summation-Methode aus dem apikalen vier- und zwei-Kammer Blick (mit anschließendem Bezug auf die Körperoberfläche) (131). Die planimetrische Erfassung der Fläche stellt eine Alternative dar, welche häufig im klinischen Alltag verwendet wird und wofür ebenfalls validierte Normwerte vorliegen (132).

Über Volumenmessungen zu verschiedenen Zeitpunkten des Herzzyklus (Vol_{preA} , Vol_{max} , Vol_{min}), Gewebedoppler sowie die Analyse des Transmitralen- sowie Pulmonalvenenflussprofils können weiterhin Aussagen über die spezifischen oben genannten Vorhoffunktionen getroffen werden (121). Vielversprechend in dieser Hinsicht sind auch Deformationsanalysen (strain und strain rate), erfasst über Gewebedoppler oder 2D bzw. 3D Speckle-Tracking, welche jedoch zum Teil kompliziert in der Anwendung sind und daher noch nicht routinemäßig durchgeführt werden. Gleiches gilt für die 3D Echokardiographie, welche eine sehr präzise räumliche Darstellung und Volumenbestimmung ermöglicht (118). Goldstandard zur Erfassung der LA-Fläche ist die kardiale MRT, allerdings wird sie aufgrund einer geringeren Verfügbarkeit und höherer Durchführungskosten ebenfalls nur selten durchgeführt. (121).

4 Der linke Vorhof beim MFS – Fragestellung

Da es in den letzten Jahren zunehmende Evidenz für linksventrikuläre Funktionseinschränkungen beim MFS gibt, wurde in der vorliegenden Arbeit der Frage nachgegangen, inwieweit es auch am LA zu Veränderungen kommt.

Hinweise für eine linksatriale Beteiligung erschließen sich u.a. aus der Arbeit von Steijns et al., die über Immunfluoreszenz-Färbungen an Mäusen zeigen konnten, dass Fibrillin-1 in den Vorhöfen deutlich höhere Konzentrationen aufweist als in den Ventrikeln (Abbildung 4.1) (2). Weiterhin konnten Nakajima et al. in einem transgenen Mausmodell, indem eine vermehrte TGF β -Expression induziert wurde, zeigen, dass es dabei erstaunlicherweise nur in den Vorhöfen, nicht aber in den Ventrikeln zu einer vermehrten Fibrose kommt (3).

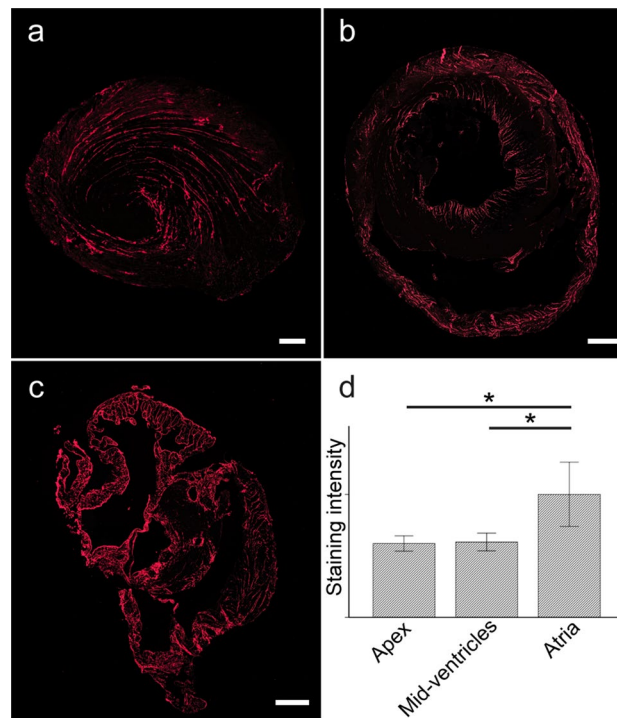


Abbildung 4.1. Fibrillin-Vorkommen in Herzgewebe von Mäusen.

Aus (2). Fluoreszenz-Färbung von Fibrillin-1 im Querschnitt von (a) Apex, (b) Ventrikel, (c) Atrium von 1 Monat alten Wildtyp(C57BL/6J)-Mäusen. (d) Intensität der Fluoreszenz-Färbung (Staining intensity) zeigte sich signifikant höher im Atrium im Vergleich zum Apex und Ventrikel in 18 Mäusen, unabhängig von Alter und Geschlecht (* $p < 0,001$). Mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature.

Die pathophysiologischen Vorgänge beim MFS – ein Defekt des Fibrillin-1 sowie eine Dysregulation von TGF β - könnten also speziell am LA zu dysfunktionalen Verhältnissen führen.

Zusätzlich liegt aber womöglich beim MFS eine erhöhte Belastungssituation für das LA durch Veränderungen am LV vor, vor allem die diastolische Dysfunktion des LV geht mit einem enddiastolischen Druckanstieg - und damit einer Erhöhung der linksatrialen Nachlast - einher, sodass sich daraus eine dauerhafte Belastungssituation für den LA ergibt (133).

Bisher gibt es nur wenig Studien, die die LA-Funktion beim MFS evaluiert haben, vereinzelt wurde in Studien zur LV-Funktion beim MFS auch das LA mitbeurteilt. Es zeigte sich, dass es auch dort zu Veränderungen und damit einhergehenden Funktionseinschränkungen kommt, die Ergebnisse sind jedoch zum Teil inkonsistent und beruhen auf kleinen Fallzahlen (28, 134).

Zusammengefasst ergeben sich aus den bisherigen Erkenntnissen die Annahmen, dass

- (i) beim MFS die *FBNI*-Mutation und der damit verbundene strukturelle Defekt der Fibrillin-Mikrofibrillen in der EZM sowie das gestörte TGF β -Signaling zu morphologischen und sekretorischen Veränderungen am LA führt.
- (ii) eine linksventrikuläre Dysfunktion beim MFS und der damit verbundene enddiastolische Druckanstieg eine Belastung für das LA darstellt.

Um dies zu überprüfen, wurde mit dieser Arbeit folgender Hypothese nachgegangen:

- Die sekretorische (NT-proBNP) und morphologische (LA-Größe) Antwort des LA auf erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke (E/e') unterscheidet sich zwischen Personen mit MFS und Gesunden.

5 Studienpopulation und Methoden

5.1 Ethische Grundlagen

Die Daten zu dieser Studie wurden im Rahmen des Berliner Aortenregisters (BeAR) mit Schwerpunkt Hereditäre Aortenerkrankungen erhoben und ausgewertet. Diese Registerstudie mit der Antragsnummer EA2/120/16 wurde durch ein Votum der Ethikkommission der Charité am 06.10.2016 bewilligt.

Eine explizite Zustimmung der Probandinnen und Probanden zu dieser anonymisierten retrospektiven Datenauswertung war nicht erforderlich und erfolgte nicht.

Die Satzung der Charité- Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis vom 29.03.2018 sowie die Deklaration von Helsinki zu den ethischen Grundsätzen medizinischer Forschung wurden beachtet (135, 136).

5.2 Studienpopulation

In Vorbereitung auf diese Arbeit haben drei Promovierende am Marfan-Zentrum, Michelle Janis, Karla Philipp sowie der Autor dieser Arbeit, eine Übersicht erstellt, welche die im Marfan-Zentrum vorstellig gewesenen Personen listet.

Darin wurden Stammdaten - wie Geburtsdatum, Größe und Gewicht - sowie Krankheitsbezogene Daten - wie Vorhandensein einer Mutation, systemischer Score nach der revidierten Gent-Nosologie und mit der Erkrankung assoziierter Operationen - erfasst.

Aus den in dieser Übersicht erfassten 1165 Personen wurde die Studienpopulation für die vorliegende Arbeit gebildet (Abbildung 5.1).

Zuerst wurden dazu alle Personen ausgeschlossen, bei denen anstelle des MFS eine andere genetische Aortenerkrankung, z.B. ein Ehlers-Danlos-Syndrom, ein Loeys-Dietz-Syndrom oder ein sonstiges thorakales Aortensyndrom, diagnostiziert wurde. Auch Personen, bei denen noch keine eindeutige Diagnose gestellt werden konnte, wurden aus dem Datensatz entfernt.

Dementsprechend verblieben Patientinnen und Patienten mit diagnostiziertem MFS sowie Personen, bei denen jegliche genetische Aortenerkrankung ausgeschlossen wurde, im Datensatz und bildeten die Grundlage für die Fall- sowie Kontrollgruppe dieser Arbeit.

Im nächsten Schritt der Datenauswahl folgte der Ausschluss aller Personen, welche letztmalig vor dem 23.02.2016 im Marfan-Zentrum vorstellig gewesen waren ($n = 387$). Grund hierfür ist die zu diesem Zeitpunkt erfolgte Angliederung des Marfan-Zentrums vom Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) an die Charité Campus Virchow Klinikum. In diesem Zusammenhang erfolgte ein Wechsel des Echokardiographie-Gerätes sowie eine Software-Umstellung, sodass zum Zwecke einer höheren Validität die Daten aus dem Deutschen Herzzentrum nicht herangezogen wurden.

Von den verbliebenen Personen wurden digital erfasste Arztbriefe sowie in Papierform gespeicherte Patientenakten gesichtet, um sicher zu stellen, dass die definierten Einschlusskriterien für die Fall- sowie Kontrollgruppe zweifelsfrei erfüllt waren. Dabei wurden vereinzelt Gruppenzuordnungen korrigiert. Wurden im Arztbrief bei der letztmaligen Vorstellung noch Differentialdiagnosen in Betracht gezogen, erfolgte ein Ausschluss dieser Personen.

Es wurde weiterhin überprüft, ob Rohdaten zur Echokardiographie abrufbar waren. Außerdem wurden alle genetischen Befunde gesichtet und das Ergebnis erfasst. In diesem Zusammenhang erfolgte der nachträgliche Einschluss einiger weiterer Studienteilnehmer, welche vorher nicht im Datensatz erfasst waren oder bei ersten Selektionen aus dem Datensatz entfernt worden waren.

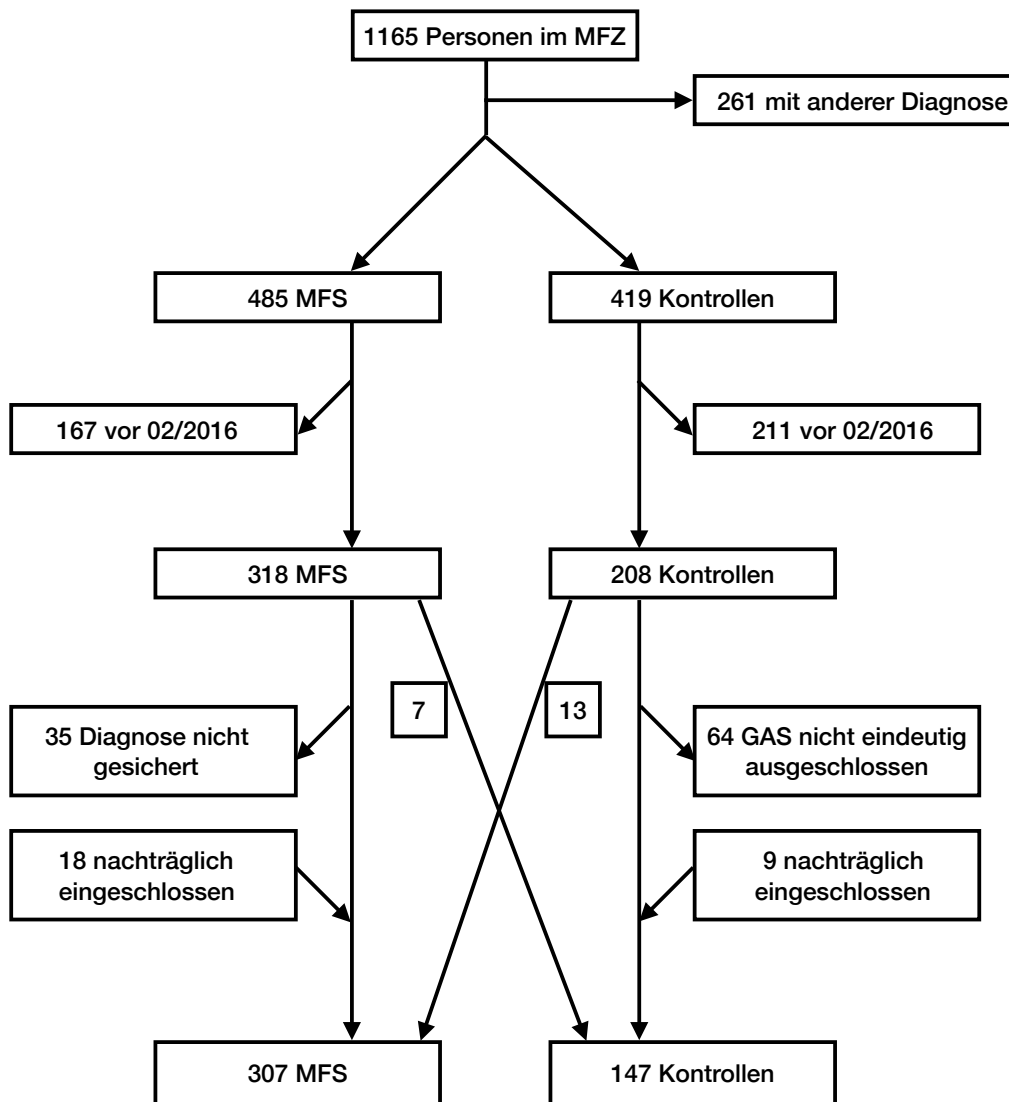


Abbildung 5.1. Flussdiagramm zum Selektionsverfahren der Studienpopulation.
 MFZ = Marfan-Zentrum Berlin, MFS = Marfan-Syndrom GAS = Genetische Aortensyndrome

5.3 Datenerhebung

Alle untersuchten Daten wurden im Zeitraum vom 23.02.2016 bis zum 15.06.2020 erhoben. Die klinische Untersuchung, Diagnosestellung sowie Echokardiographie wurde von derselben erfahrenen Untersucherin, Dr. Petra Gehle - Leiterin des Marfan-Zentrums Berlin - an der Charité Campus Virchow-Klinikum durchgeführt.

5.3.1 Klinische Untersuchung

Aus der klinischen Untersuchung sowie der Anamnese lagen folgende Befunde vor: systemischer Score gemäß der revidierten Gent-Nosologie, aktuelle Medikation sowie Daten zu erfolgten herzchirurgischen Operationen inklusive Indikation, Datum und Art des Eingriffs.

5.3.2 Echokardiographie

Die echokardiographischen Untersuchungen erfolgten mit dem EPIQ 7 Ultraschallgerät (GMDN 40761) von Philips (Philips Medical Systems DMC, Hamburg, Deutschland). Die Rohdaten wurden mit EchoPAC System (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) als DICOM-Datei gespeichert und von dort für die vorliegende Arbeit wieder abgerufen.

Parasternaler Langachsenschnitt

In der parasternalen langen Achse wurden im M-Mode relevante Durchmesser des linken Ventrikels ermittelt (Abbildung 5.2): Zum einen enddiastolisch vom rechten sowie linken Ventrikel (RVIDd und LVIDd), vom Septum (IVSd) sowie von der posterioren Wand (LVPWd); zum anderen endsystolisch vom linken Ventrikel (LVIDs), vom Septum (IVSs) sowie der posterioren Wand (LVPWs). Aus diesen Werten wurde nach der Teichholz-Formel das enddiastolische Volumen (EDV), das endsystolische Volumen (ESV), die fraktionelle Verkürzung (FS) sowie EF errechnet (137). Außerdem wurde das Verhältnis von Septum und posteriorer Wand (IVS/LVPW) gebildet und die Masse des linken Ventrikels (LV Masse) errechnet.

Weiterhin wurde durch Anschnitt der Aortenklappe der Durchmesser des linken Atriums (LAD) sowie der Aortenwurzel ermittelt.

Ebenfalls aus der parasternalen Achse wurden relevante Durchmesser der Aortenwurzel erfasst: Auf Höhe der Aortenklappe, des Aortenbulbus, des sinotubulären Übergangs sowie bei ausreichend guter Schallbarkeit der Aorta ascendens. Meist wurden mehrere Messungen hierzu durchgeführt. Im bewegten Bild wurde mit Farbdoppler noch auf das Vorliegen einer Aortenklappeninsuffizienz geprüft.

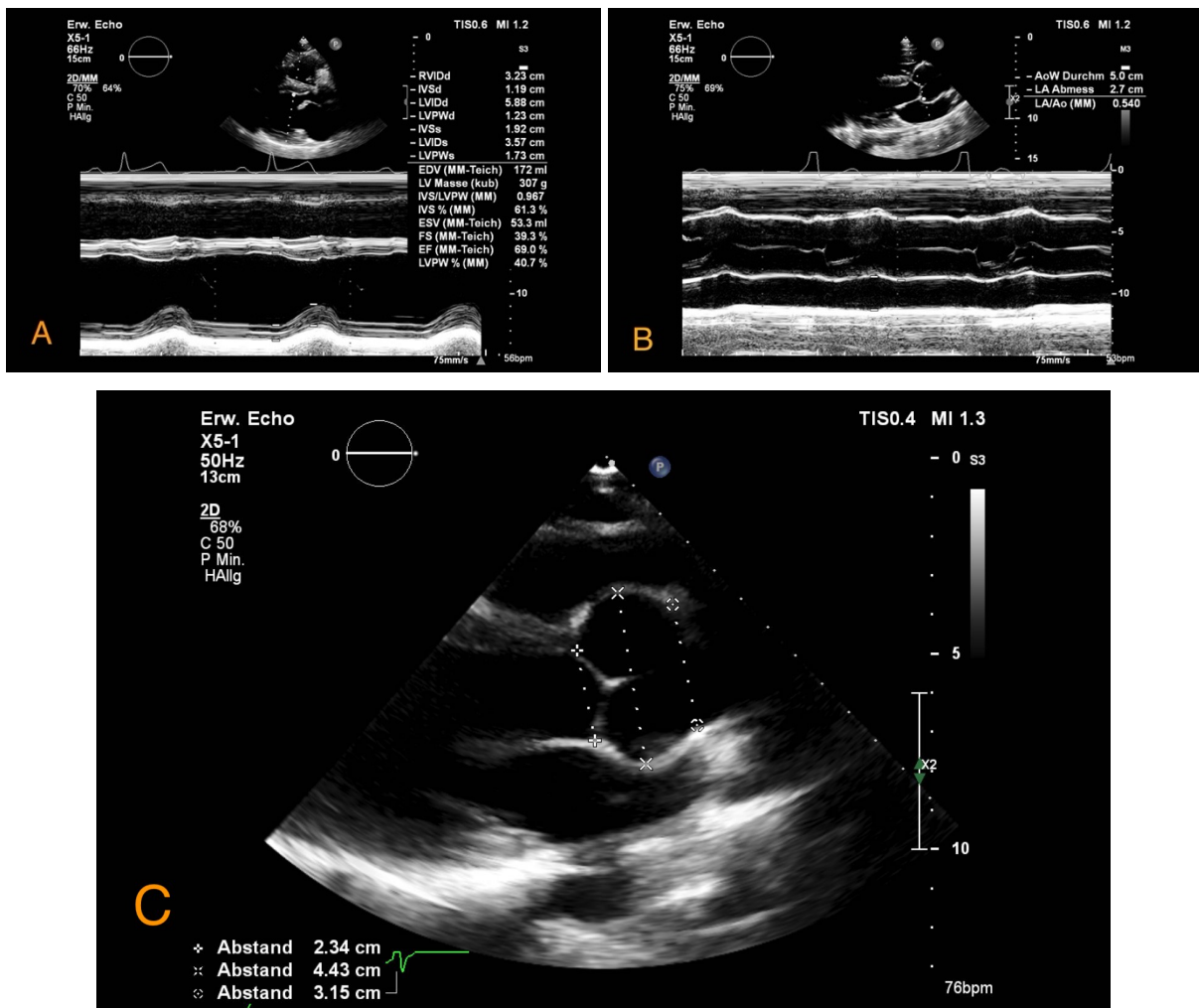


Abbildung 5.2. Parasternaler Langachschnitt.

A: Erfassung der ventrikulären Funktion über enddiastolische und endsystolische Durchmesser im M-Mode. B: Anschnitt der Aortenwurzel (AoW) und des dahinter liegenden linken Vorhofs (LA) im M-Mode. C: Darstellung der Aortenwurzel im B-Mode mit Durchmessern der Aortenwurzel auf Klappenringhöhe, des Aortenbulbus auf Höhe der Sinus Valsalvae sowie des sinotubulären Übergangs.

Parasternaler Kurzachsenschnitt

In der parasternalen kurzen Achse wurde die Mitralklappe eingestellt und das Vorliegen einer Insuffizienz, Stenose oder eines Prolapses geprüft.

Bei Anzeichen eines Pulmonalklappen-Vitiums wurde der gepulste Doppler (pw-Doppler) über die Klappenöffnungsfläche gelegt und das Flussprofil analysiert, woraus die maximale Flussgeschwindigkeit über der Pulmonalklappe ermittelt wurde.

Apikaler Vierkammerblick

Im apikalen Vierkammerblick wurde über den pw-Doppler das transmitrale Flussprofil erfasst. Maximale Flussgeschwindigkeiten der E- sowie der A-Welle wurden ermittelt. Außerdem wurde die Dezelerationszeit (DT) errechnet und das Verhältnis E/A gebildet.

In der Regel über eine zweite Einstellung wurden die isovolumetrische Relaxationzeit (IVRT) gemessen, hierzu wurden meist mehrere Herzzyklen herangezogen, um Messungenauigkeiten vorzubeugen.

Ebenfalls im apikalen Vierkammerblick wurden endsystolisch, kurz vor Öffnung der Atrioventrikularklappen, die maximale Länge sowie Breite des linken und rechten Vorhofs erfasst, planimetrisch wurden die Flächen berechnet (Abbildung 5.3). In einigen Fällen wurde zusätzlich über die monoplane Scheibchen-Summationsmethode das Volumen des LA ermittelt.

Durch Anlegen des M-Modus an die freie Wand des rechten Ventrikels wurde die apikobasale Verschiebung des Trikuspidalklappenannulus (TAPSE) ermittelt, analog wurde über das interventrikuläre Septum die Verschiebung des Mitralklappenannulus (MAPSE) erfasst.

Indem ein kontinuierlicher Doppler (cw-Doppler, continuous wave doppler) über die Trikuspidalklappe gelegt wurde, konnte die maximale Regurgitationsgeschwindigkeit erfasst werden, die eine Einschätzung der Klappenfunktion ermöglichte. Durch Anwendung der vereinfachten Bernoulli-Gleichung ($\hat{c}p = 4v^2$) konnte daraus der systolische pulmonalarterielle Druck (sPAP) abgeschätzt werden.

Über einen pw-Gewebedoppler wurden basolateral sowie basoseptal die maximalen Geschwindigkeiten (E'lat und E'med) ermittelt. Später wurden aus diesen beiden Werten das arithmetische Mittel gebildet (E').

Subcostal

Der Durchmesser der Vena cava inferior (VCI) wurde im subcostalen Schallfenster ermittelt.

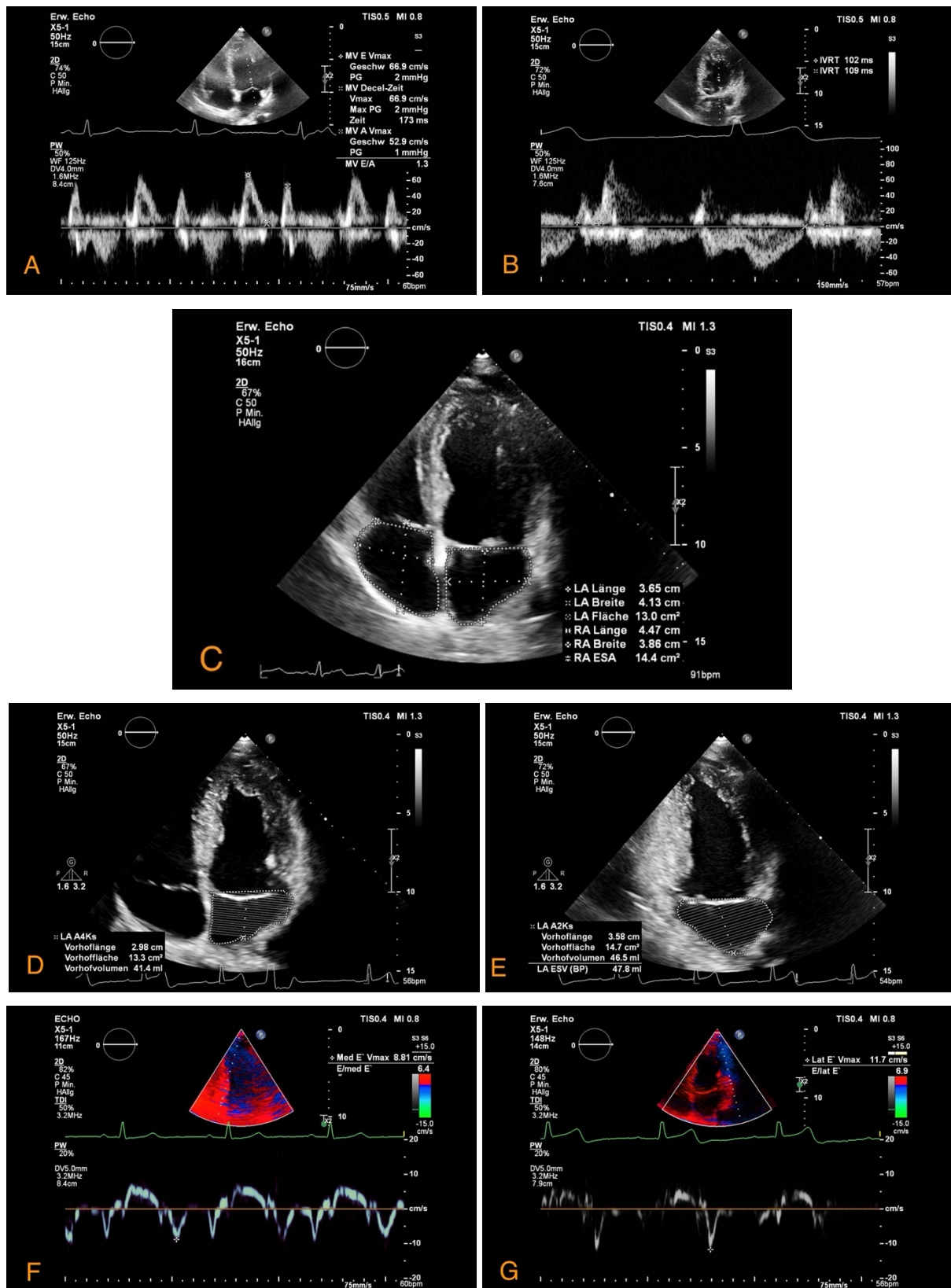


Abbildung 5.3. Apikales Schallfenster.

A: Mitraleinstromprofil mit Erfassen der E- und A-Welle sowie der Dezelerationszeit B: Transmitralfluss mit Erfassen der IVRT. C: Planimetrie des linken und rechten Vorhofs. D+E: Biplane Volumenbestimmung des linken Vorhofs über Scheibchen-Summationsmethode aus apikalem vier und zwei-Kammer-Blick. F+G: Gewebedoppler am basalen Septum sowie der lateralen Wand zur Erfassung der frühdiastolischen E'-Welle.

5.3.3 Labor

Routinemäßig wurde bei allen Personen unmittelbar vor der echokardiographischen Untersuchung eine Blutentnahme durchgeführt. Unter anderem wurden dabei die Serum-Konzentrationen von Kreatinin, CRP (C-reaktives Protein) sowie NT-proBNP ermittelt. Über die Kreatinin-Konzentrationen wurde nach der CKD-EPI-Formel die Glomeruläre Filtrations Rate (GFR) geschätzt (138).

5.3.4 Genetische Untersuchung

Bei allen Personen, bei denen ein nach klinischer sowie echokardiographischer Untersuchung bereits ein oder mehrere Kriterien der revidierten Gent-Nosologie erfüllt waren und somit ein höhergradiger Verdacht auf das Vorliegen eines MFS bestand, wurde - sofern vorher noch nicht erfolgt - eine genetische Untersuchung durchgeführt. Dazu wurde nach schriftlichem Einverständnis eine Blutprobe entnommen, die molekulargenetische Untersuchung erfolgte am Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik der Charité. Dort wurden nach Isolation der DNA-Probe nach Standardprotokoll die Gene angereichert (SureSelect XT, Agilent) und mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) sequenziert (paired-end, MiSeq, Illumina). Neben dem *FBNI*-Gen wurden dabei noch weitere mit anderen genetischen Aortensyndromen assoziierte Gene wie *ACTA2*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *MYLK* und *SMAD3* analysiert.

Auch bei Familienangehörigen von Personen mit diagnostiziertem MFS, bei denen eine Erkrankung klinisch nicht eindeutig ausgeschlossen werden konnte, wurde nach ausführlicher humangenetischer Beratung und Einwilligung eine genetische Untersuchung durchgeführt. In diesen Fällen wurde auf eine umfangreiche Sequenzierung verzichtet und nur der Genabschnitt untersucht, auf dem beim erkrankten Angehörigen eine Mutation identifiziert wurde. Dazu wurde der zu untersuchende Abschnitt (in der Regel ein Exon und die umliegenden Introns) mittels PCR aus genomischer DNA amplifiziert und anschließend sequenziert.

5.4 Datenerfassung

Die erhobenen Daten wurden retrospektiv vom Autor dieser Arbeit zusammengetragen. Dazu wurden die Rohdaten der Echokardiographischen Untersuchung gesichtet und in eine Datenbank übernommen. Lagen doppelte Messungen aus derselben Untersuchung vor, wurde

auf Bildqualität geprüft; sofern diese vergleichbar war, wurde der arithmetische Mittelwert gebildet und in die Datenbank übernommen. Die Einschätzung zu Klappenvitien wurde aus dem von der untersuchenden Ärztin erstellten Befund übernommen. Weiterhin wurde aus dem Krankenhausinformationssystem die zum Zeitpunkt der Untersuchung ermittelten Laborwerte erfasst. Alle im Beobachtungszeitraum erstellten Arztbriefe wurden gesichtet, daraus wurden Informationen zur Diagnose, Begleiterkrankungen, Medikation sowie die Ergebnisse der klinischen Untersuchung anonymisiert übernommen. Aus den Patientenakten wurden die Befunde der genetischen Untersuchung herausgesucht und die Ergebnisse in den Datensatz eingepflegt.

5.4.1 Schweregrad-Einteilung der Mutationen

Entsprechend der dargestellten Theorie zum molekulargenetischen Einfluss der *FBNI*-Mutation wurden diese in DN und HI unterteilt. Wie bereits in anderen Arbeiten angewandt, beruht die Klassifikation auf der Mutationsart (62, 134). Zu den DN-Mutationen zählen: (i) Missense-Mutationen, (ii) In-Frame Insertionen oder Deletionen. Als HI-Mutationen gelten dementsprechend (i) Non-sense Mutationen, (ii) Frameshift-Mutationen (Out-of-frame Insertion oder Deletion), (iii) Splicing-Mutationen (Intron-Mutationen die 1 bis 5 Basenpaare vom Exon entfernt liegen). Stumme Mutationen, bei denen es zwar zu einem Basentausch kommt, durch die Redundanz des genetischen Codes jedoch keine Veränderung der Aminosäure-Sequenz stattfindet, sowie Intron-Mutationen, welche weit (> 5 Basenpaare) vom Exon entfernt liegen, wurden als „Variante unklarer Signifikanz (VUS)“ klassifiziert.

5.5 Statistische Datenauswertung

Alle statistischen Auswertungen wurden mit SPSS® Statistics Version 27 (IBM® Cooperation, Armonk, NY, USA) vom Autor dieser Arbeit durchgeführt. Vor Beginn sowie im Verlauf der Auswertungen erfolgte eine statistische Beratung durch Dr. Alice Schneider vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité.

Quantitative Daten, die eine Normalverteilung aufweisen, wurden mit Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) deskriptiv dargestellt: Bei Abweichungen von der Normalverteilung wurde der Median (Mdn) sowie der Interquartilsabstand (IQR) mit dem Bereich von der 1.Quartile zur 4.Quartile angegeben.

Eine Normalverteilung der Daten wurde angenommen, wenn die Verteilung eine Schiefe mit einem Betrag von maximal 1 aufwies. Bei starken Abweichungen wurde geprüft, ob über Transformationsverfahren eine Normalverteilung erreicht werden konnte.

Qualitative Daten wurden mit absoluten sowie relativen Häufigkeiten beschrieben.

Zur Prüfung von Gruppenunterschieden auf statistische Signifikanz wurde bei Abweichungen von der Normalverteilung nicht-parametrische Verfahren durchgeführt. Für Vergleiche zwischen zwei Gruppen wurde ein Mann-Whitney-U-Test, bei drei oder mehr Gruppen ein Kruskal-Wallis-Test angewendet. Bei einem signifikanten Ergebnis des Kruskal-Wallis-Tests wurden über post-hoc Tests mit Bonferroni-Korrektur direkte Paarvergleiche durchgeführt.

Die graphische Darstellung von Unterschieden zwischen den Gruppen erfolgte in Boxplots, wobei die Höhe der Boxen dem IQR (1. bis 3. Quartil) entsprechen. Die Whisker zeigen die Spannweite vom minimalen bis zum maximalen Wert, wobei Ausreißer, die jenseits des 1,5-fachen IQR von der Box liegen, dort nicht einbezogen werden und separat als Kreis (°) dargestellt sind. Extreme Ausreißer, die jenseits des 3-fachen IQR liegen, werden mit einem Stern (*) gekennzeichnet.

Für die Fragestellung, inwieweit sich die LA-Flächen von Personen mit MFS mit Aortenoperation in der Vergangenheit, Personen mit MFS und nativer Aorta sowie der Kontrollpopulation voneinander unterscheiden, wurde eine ANCOVA angewendet. Zur Überprüfung der Homogenität der Regressionssteigungen wurden für alle Kovariaten Interaktionsterme mit der Gruppierungsvariable gebildet und deren Einfluss auf die abhängige Variable analysiert. Die Normalverteilung der Residuen wurde mittels Q-Q-Plot (Quantil-Quantil-Diagramm), die Varianzhomogenität (Homoskedastizität) mittels Levene-Test sowie visuell anhand Residuenplots geprüft. Bei den post-hoc Tests für die Gruppenvergleiche anhand der adjustierten Mittelwerte erfolgte eine Korrektur nach Bonferroni.

Als Sensitivitätsanalyse wurde ein lineares gemischtes Modell (random intercept) gerechnet. Level 1 sind die wiederholten Messungen der LA-Fläche im Beobachtungszeitraum geclustert im Patienten als Level 2. Kovariaten, für die kontrolliert wurde, wurden als feste Faktoren definiert. Bei den post-hoc Tests wurden nach Bonferroni korrigiert.

Für die Aufstellung linearer Regressionsbeziehungen wurden die Gauss-Markov-Annahmen geprüft; eine Pearson-Korrelation wurde durchgeführt, um die Stärke des Zusammenhangs zu berechnen.

Um die Abhängigkeit von zwei kategorialen Variablen zu prüfen wurde ein Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewandt, sofern die erwarteten minimalen Zelhäufigkeiten > 5 waren. Die Effektstärke wurde bei gegebener Signifikanz nach Cramers V berechnet. Bei $V = 0,1$

wurde ein kleiner Effekt, bei $V = 0,3$ ein mittlerer und bei $V = 0,5$ ein großer Effekt angenommen.

Für alle in diese Studie eingeschlossenen Personen wurde – sofern mehrere Visiten im Beobachtungszeitraum durchgeführt wurden – für jeden Parameter das arithmetische Mittel aller Messungen gebildet. Ausgenommen hiervon sind die Auswertungen durch das gemischte Modell, welches für die Verbundenheit der Messungen kontrolliert und alle Werte in die Berechnung einbezieht.

Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgesetzt. Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine explorative Datenanalyse handelt, erfolgte über die Gesamtheit der Tests keine Anpassung der Signifikanzniveaus auf multiples Testen.

6 Ergebnisse

6.1 Überblick über die Studienpopulation

Es wurden Daten von 454 Personen für die vorliegende Studie ausgewertet, davon wurde bei 307 ein MFS diagnostiziert; bei den 147 Probandinnen und Probanden der Kontrollgruppe wurde ein MFS oder eine andere genetische Aortenerkrankung ausgeschlossen.

Die Verteilungen der Geschlechterverhältnisse sowie der Anteil an Kindern ist in beiden Gruppen ähnlich, ebenso wie das Alter bei der ersten Untersuchung im Beobachtungszeitraum. Die Patientinnen und Patienten mit MFS sind im Median etwas größer und schwerer als die Kontrollen, hinsichtlich des BMI sind beide Gruppen jedoch vergleichbar (Tabelle 6.1).

Die erste in die Auswertung eingeschlossene Untersuchung fand am 23.02.2016 statt, die letzte am 15.06.2020. In diesem Zeitraum wurden bei den eingeschlossenen Personen mit MFS 758 und bei den Kontrollen 161 Echokardiographien durchgeführt und für diese Arbeit ausgewertet. Erstere waren in der Regel häufiger (bis zu 11-mal), die Kontrollen in der Regel nur einmal im Marfan-Zentrum vorstellig.

Tabelle 6.1. Deskriptive Darstellung der Studiengruppen. Mittelwert \pm SD bzw. Median (IQR) oder N (%).

| | MFS (<i>n</i> = 307) | Kontrollen (<i>n</i> = 147) |
|--------------------------|-----------------------|------------------------------|
| Frauen | 161 (52,4 %) | 70 (47,6 %) |
| Kinder | 60 (19,5 %) | 29 (19,7 %) |
| Alter (Jahre) | 35,4 \pm 17,7 | 35,0 \pm 17,8 |
| Größe (cm) | 185 (175-194) | 178 (170-186) |
| Gewicht (kg) | 74,7 \pm 25,2 | 68,7 \pm 18,5 |
| BMI (kg/m ²) | 22,2 \pm 5,4 | 21,7 \pm 5,0 |
| BSA (m ²) | 1,9 \pm 0,4 | 1,8 \pm 0,3 |
| HF (1/min) | 71 (12) | 76 (13) |

Alter bei Erstvorstellung im Beobachtungszeitraum, MFS = Marfan-Syndrom, BMI = body mass index, BSA= body surface area, HF = Herzfrequenz

6.1.1 Medikation

Der Anteil der Personen mit einer β -Blocker - bzw. einer ARB-Therapie lag in der MFS-Gruppe über dem in der Kontrollgruppe (Tabelle 6.2). 54 Patientinnen und Patienten mit MFS (17,6 %) und 109 (74,1 %) Kontrollen nahmen keine der in Tabelle 6.2 aufgeführten Medikamente ein.

Tabelle 6.2. Medikation: β -Blocker, ARB, ACE-Hemmer. N (%).

| | MFS | Kontrollen |
|--------------------|--------------|-------------|
| β -Blocker | 119 (38,8 %) | 18 (12,2 %) |
| ARB | 209 (68,1 %) | 25 (17 %) |
| <i>Losartan</i> | 171 | 19 |
| <i>Candesartan</i> | 17 | 4 |
| <i>Valsartan</i> | 21 | 2 |
| ACE-Hemmer | 26 (8,5 %) | 7 (4,8 %) |

MFS = Marfan-Syndrom, ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker, ACE = Angiotensin-converting enzyme.

6.1.2 Aortendurchmesser

Die Aortendiameter der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit MFS waren gegenüber denen der Kontrollgruppe deutlich vergrößert, am deutlichsten war der Unterschied am Aortenbulbus auf Höhe der Sinus Valsalvae. (Tabelle 6.3). An der Aorta ascendens waren die Aortendurchmesser der beiden Gruppen ähnlich.

Tabelle 6.3. Vergleich der Aortendurchmesser zwischen den Studienpopulationen.
Median (IQR), in [mm].

| Messpunkt | MFS | Kontrollen |
|-----------------|-------------------------|---------------------------|
| Anulus | 23,7 (21,8-25,6) | 22,1 (19,9-23,4) * |
| Bulbus | 38,6 (34,0-42,1) | 34,0 (31,7-38,7) * |
| ST-Übergang | 30,6 (27,9-33,8) | 28,8 (25,8-32,5) * |
| Aorta ascendens | 31,1 (28,5-34,3) | 30,7 (27,7-33,6) |

* $p < 0,001$; Mann-Whitney-U-Test. Anulus: Messpunkt auf Klappenringhöhe; Bulbus: Messpunkt auf Höhe der Sinus Valsalvae; ST-Übergang: Messpunkt auf Höhe des sinotubulären Übergangs. Alle Messungen echokardiographisch aus parasternalem Längsachsenschnitt. MFS = Marfan-Syndrom

6.1.3 Klappenvitien

In der MFS-Gruppe zeigte sich in der Echokardiographie häufiger ein Mitralvitium als in der Kontrollgruppe, allerdings handelte es sich meist nur um eine geringgradige Insuffizienz (Tabelle 6.4). An der Aortenklappe zeigte sich für beide Gruppen ein hoher, nahezu gleicher Anteil mit regulärer Klappenfunktion. Jedoch hatte zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits bei 26 (8,5 %) Personen mit MFS ein Eingriff an der Mitralklappe (Rekonstruktion oder Ersatz) und bei 34 (11,1 %) ein Eingriff an der Aortenklappe stattgefunden. In der Kontrollgruppe war der Anteil mit 3 (2 %) bzw. 2 (1,4 %) Eingriffen deutlich geringer.

Tabelle 6.4. Klappenvitien in den Studienpopulationen. N (%).

| | MFS (<i>n</i> = 307) | Kontrollen (<i>n</i> = 147) |
|-------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| Mitralklappe | | |
| Keine MI | 209 (68 %) | 134 (91 %) |
| Geringgradige MI | 82 (27 %) | 10 (7 %) |
| Mittelgradige MI | 16 (5 %) | 0 |
| Hochgradige MI | 0 | 2 (1 %) |
| Aortenklappe | | |
| Keine Insuffizienz/Stenose | 267 (87 %) | 130 (88 %) |
| Geringe AI | 36 (12 %) | 10 (7 %) |
| Mittelgradige AI | 4 (1 %) | 4 (3 %) |
| Schwere AI | 0 | 1 (1 %) |
| Geringe Stenose | 0 | 1 (1 %) |
| Mittelgradige Stenose | 0 | 1 (1 %) |
| Hochgradige Stenose | 0 | 0 |

MFS = Marfan-Syndrom, MI = Mitralklappeninsuffizienz, AI = Aortenklappeninsuffizienz

6.2 Operationen an der Aorta

Eine pathologische Dilatation sowie eine akute Dissektion der Aorta stellen häufige Befunde beim MFS dar, dementsprechend war in der MFS-Gruppe der Anteil mit einer Operation an der Aorta gegenüber der Kontrollgruppe erhöht (Abbildung 6.1).

Für diese Arbeit wurde anhand des Zeitpunktes der Operation unterschieden, ob diese innerhalb des beobachteten Zeitraums (23.03.2016 - 15.06.2020) stattfand oder davor. Patientinnen und Patienten mit einer Operation sowohl im als auch vor dem Beobachtungszeitraum wurden in der Gruppe ‚mit OP während Beobachtung‘ geführt.

Die meisten Operationen an der Aorta fanden vor dem beobachteten Zeitraum statt (*n* = 98), 26 Personen mit MFS und 2 Kontrollen hatten eine Operation innerhalb des Beobachtungszeitraums.

Für die aorten chirurgische Operation wurde weiter unterschieden, ob diese an der ‚proximalen Aorta‘ (Aorta ascendens und Aortenbogen) oder an der ‚distalen Aorta‘ (Aorta descendens) durchgeführt wurden. Bei wenigen Patientinnen und Patienten wurde in einem umfangreichen Eingriff beide Abschnitte operiert, entsprechend der beim MFS typischerweise

am Aortenbulbus auftretenden Aortendilatation war die proximale Aortenoperation der am häufigsten durchgeführte Eingriff.

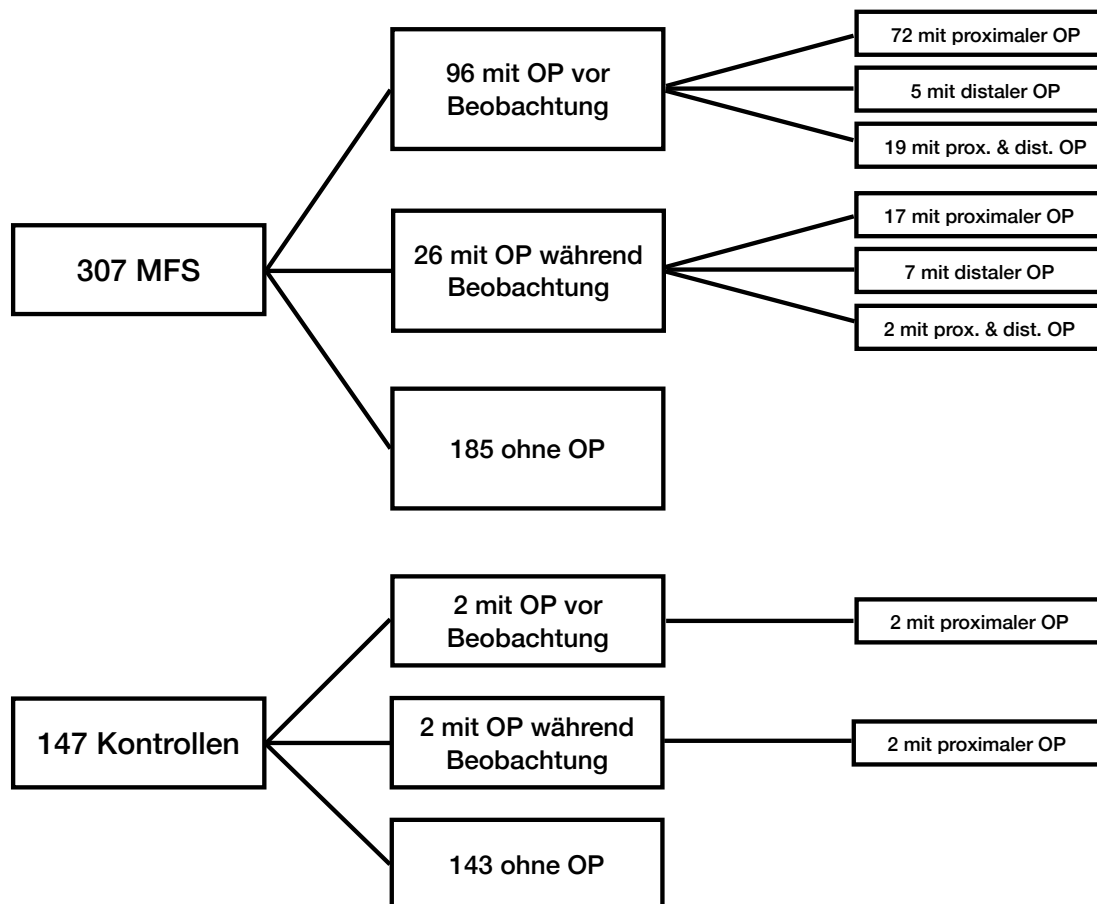


Abbildung 6.1. Häufigkeit und Art der Operationen an der Aorta.

Patientinnen und Patienten mit Operation vor sowie im Beobachtungszeitraum werden unter ‚mit OP während Beobachtung‘ geführt. Als proximal gelten Operationen der Aorta ascendens und des Arcus aortae, als distal die der Aorta descendens. MFS = Marfan-Syndrom

6.3 Operationen an der Aorta – Weitere Unterteilung der Studiengruppen

Um den Einfluss einer aortenchirurgischen Operation gesondert beurteilen zu können, wurde für einige Betrachtungen dieser Arbeit die MFS-Gruppe weiter unterteilt in eine Subgruppe mit und eine Subgruppe ohne einen solchen Eingriff. Alle Personen mit MFS und einer Aortenoperation während des Beobachtungszeitraums ($n = 26$) wurden dazu ausgeschlossen, sodass sichergestellt ist, dass die Operation vor der echokardiographischen Untersuchung stattgefunden hat. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurde in der Kontrollgruppe für diese Betrachtungen ebenfalls diejenigen mit Aortenoperation (sowohl vor als auch während des Beobachtungszeitraums, $n = 4$) ausgeschlossen.

Es ergeben sich daraus die drei Gruppen:

- (i) *MFS ohne OP*: Patientinnen und Patienten mit MFS ohne stattgehabte aortenchirurgische Operation, $n = 185$
- (ii) *MFS mit OP*: Patientinnen und Patienten mit MFS und aortenchirurgischer Operation in der Vorgeschichte, $n = 96$
- (iii) *Kontrollen*: Gesunden Probandinnen und Probanden ohne aortenchirurgische Operation, $n = 143$

Eine Übersicht zu den demographischen und biometrischen Verteilungen dieser drei Gruppen ist in Tabelle 6.5 dargestellt.

Tabelle 6.5. Deskriptive Darstellung der Studiengruppen II. Mittelwert \pm SD bzw. Median (IQR) oder N (%).

| | MFS mit OP ($n = 185$) | MFS ohne OP ($n = 96$) | Kontrollen ($n = 143$) |
|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Frauen | 105 (56,8 %) | 44 (45,8 %) | 69 (48,3 %) |
| Kinder | 54 (29,2 %) | 4 (4,2 %) | 29 (20,3 %) |
| Alter (Jahren) | $29,7 \pm 17,3$ | $45,6 \pm 14,3$ | $34,5 \pm 17,6$ |
| Größe (cm) | 182 (173-190) | 190 (176-196) | 178 (170-186) |
| Gewicht (kg) | $67,9 \pm 25,3$ | $85,6 \pm 21,4$ | $68,2 \pm 18,4$ |
| BMI (kg/m ²) | 20,1 (17,4-23,5) | 24,3 (20,8-27,1) | 20,4 (18,2-24,2) |
| BSA (m ²) | $1,8 \pm 0,4$ | $2,1 \pm 0,3$ | $1,8 \pm 0,3$ |
| HF (1/min) | 71 ± 12 | 70 ± 12 | 76 ± 13 |

Alter bei Erstvorstellung im Beobachtungszeitraum, MFS = Marfan-Syndrom, BMI = body mass index, BSA = body surface area, HF = Herzfrequenz

Aus Tabelle 6.5 ist zu entnehmen, dass medianes Alter, Größe sowie Gewicht der *MFS mit OP* über denen der anderen beiden Gruppen lagen. Dies wurde womöglich auch dadurch begünstigt, dass in dieser Gruppe nur wenige Kinder (< 18 Jahre) waren.

Die Gruppen der *MFS ohne OP* sowie der *Kontrollen* waren in ihrer Zusammensetzung vergleichbar, in ersterer war der Frauenanteil etwas höher.

6.4 Linksventrikuläre Funktion

Bei den Betrachtungen zur LV-Funktion wurden Personen mit relevanten (mehr als geringgradigen) Aortenklappen- oder Mitralklappenvitien ausgeschlossen, um die Ergebnisse nicht durch die anzunehmenden Effekte zu verzerren.

Im Gruppenvergleich zwischen *MFS ohne OP* und *Kontrollen* zeigten sich für viele Parameter zur systolischen und diastolischen Funktion ähnliche Werte (Tabelle 6.6). Allerdings war bei *MFS ohne OP* das E/e' , der Surrogatparameter für den LVEDP, gegenüber den *Kontrollen* leicht erhöht, ebenso war die LV-Masse leicht erhöht. Insgesamt waren die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen jedoch gering.

Tabelle 6.6. Linksventrikuläre Funktion beim MFS und der Kontrollgruppe.
Mittelwert \pm SD bzw. Median (IQR).

| | MFS ohne OP (n = 173) | MFS mit OP (n = 88) | Kontrollen (n = 135) |
|------------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------|
| Systolische Funktion | | | |
| iLVIDd (mm/m ²) | 27,7 (25,3-30,9) | 25,0 (22,6-28,5) | 26,9 (24,9-29,2) |
| iLVIDs (mm/m ²) | 16,9 (14,8-19,0) | 16,0 (13,8-19,2) | 16,3 (14,5-18,3) |
| iEDV (ml/m ²) | 67,0 (59,3-79,0) | 63,8 (54,5-87,6) | 63,3 (54,4-70,5) |
| iESV (ml/m ²) | 20,5 (16,6-25,3) | 21,3 (16,3-31,2) | 18,2 (14,7-22,8) |
| EF (%) | 69,9 (64,7-74,3) | 66,1 (58,1-71,7) | 70,4 (65,2-75,4) |
| Diastolische Funktion | | | |
| E (cm/s) | 78,7 \pm 18,0 | 75,4 \pm 24,7 | 77,9 \pm 18,0 |
| A (cm/s) | 53,4 (43,9-63,5) | 57,4 (47,2-69,8) | 51,9 (41,7-64,0) |
| E/A | 1,5 (1,1-1,9) | 1,3 (1,0-1,6) | 1,5 (1,1-2,0) |
| e' (cm/s) | 11,3 \pm 2,4 | 9,0 \pm 2,2 | 12,6 \pm 3,4 |
| IVRT (ms) | 83 (69-94) | 82 (70-100) | 75 (59-86) |
| DT (ms) | 176 \pm 34 | 181 \pm 54 | 167 \pm 45 |
| E/e' | 6,9 (6,0-8,0) | 7,7 (6,3-9,9) | 6,1 (5,0-7,5) |
| iIVSs (mm/m ²) | 7,5 (6,6-8,4) | 8,0 (7,0-8,9) | 7,3 (6,3-8,1) |
| iIVSd (mm/m ²) | 5,4 (4,6-6,3) | 5,7 (4,9-6,6) | 4,9 (4,4-5,6) |
| iPWd (mm/m ²) | 4,6 (4,1-5,3) | 4,8 (4,3-5,4) | 4,4 (4,0-4,9) |
| FS (%) | 40,1 \pm 6,2 | 35,8 \pm 8,9 | 40,1 \pm 6,5 |
| LV Masse (g) | 168 (124-209) | 233 (175-302) | 143 (113-184) |

Parameter mit i bezogen auf Körperoberfläche (BSA). iLVIDd = Linksventrikulärer Durchmesser enddiastolisch; iLVIDs = Linksventrikulärer Durchmesser endsystolisch; iEDV = enddiastolisches Volumen; iESV = endsystolisches Volumen; EF = Ejektionsfraktion nach Teichholz; E = maximale Flussgeschwindigkeit der frühen linksventrikulären Füllung; A = maximale Flussgeschwindigkeit der späten linksventrikulären Füllung; E' = Mittelwert der maximalen systolische Ventrikelbewegung von basal und lateral; IVRT = Isovolumetrische Relaxationszeit; DT = Dezelerationszeit der E-Welle; iIVSd = Septumdicke enddiastolisch; iIVSs = Septumdicke endsystolisch, iPWd = Dicke der posterioren Wand enddiastolisch; FS = fraktionale Verkürzungsfraction; LV = linker Ventrikel.

Etwas anders verhielt es sich bei den *MFS mit OP*, diese zeigten gegenüber den anderen beiden Gruppen eine leicht reduzierte EF. Auch das E/e' sowie die LV Masse war sowohl gegenüber den *Kontrollen* als auch den *MFS ohne OP* weiter erhöht, sodass hier geringe Unterschiede in der systolischen sowie diastolischen Funktion bestanden. Jedoch lagen die Messwerte für alle Gruppen noch innerhalb der Normbereiche (139).

6.5 Rechtsventrikuläre Funktion

Für die *MFS ohne OP* zeigten sich ähnliche Werte für die RV-Funktionsparameter wie für die Kontrollgruppe. Dahingegen war bei den *MFS mit OP* die TAPSE gegenüber den anderen beiden Gruppen deutlich vermindert, woraus sich ein Anhalt für eine eingeschränkte RV-Funktion ableiten lässt. (Tabelle 6.7).

Tabelle 6.7. Rechtsventrikuläre Funktionsparameter. Median (IQR).

| | <i>n</i> | MFS ohne OP | <i>n</i> | MFS mit OP | <i>n</i> | Kontrollen |
|-----------------------------|----------|------------------|----------|------------------|----------|------------------|
| iRVIDd (mm/m ²) | 178 | 13,7 (11,8-16,2) | 90 | 14,1 (11,8-15,6) | 140 | 13,4 (11,2-15,3) |
| TAPSE (mm) | 144 | 23,5 (20,0-26,7) | 76 | 17,4 (14,6-20,0) | 79 | 24,0 (20,4-26,9) |

iRVIDd = auf Körperoberfläche bezogener enddiastolischer Durchmesser; TAPSE = apikobasale Trikuspidalanulusverschiebung

6.6 Linker Vorhof

In der Routine-Echokardiografie am Marfan-Zentrum wurde im Beobachtungszeitraum die Größe des LA meist über die im Vierkammerblick planimetrisch bestimmte Fläche erfasst, sodass dafür im Vergleich zu den Volumenmessungen deutlich mehr Messwerte vorlagen und dementsprechend in der vorliegenden Studie die Beurteilung der Vorhofgröße über diesen Parameter erfolgte. Alle Fälle mit mehr als einer geringgradigen Mitralklappeninsuffizienz wurden für die folgenden Betrachtungen ausgeschlossen.

Für den Gruppenvergleich wurde eine (univariate) zweifaktorielle Varianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt und für folgende Kovariaten kontrolliert: Geschlecht, BSA, EF, E/e', Alter (bei Erstuntersuchung im Beobachtungszeitraum).

Bei der Prüfung der Durchführungsvoraussetzungen für die ANCOVA fiel auf, dass die Homogenität der Regressionssteigungen gegeben war, jedoch nur eingeschränkt eine Normalverteilung der Residuen sowie Varianzhomogenität (Homoskedastizität) vorlag.

Unadjustierte Mittelwerte zeigten die größten LA-Flächen in der Gruppe der *MFS mit OP* gefolgt von den *MFS ohne OP* und den *Kontrollen*. Nachdem für die Einflüsse der Kovariaten bereinigt wurde, blieb diese Rangfolge bestehen (Tabelle 6.8).

Die adjustierten LA-Flächen der *MFS mit OP* verringerten sich im Vergleich zu den Rohdaten, wohingegen die der anderen beiden Gruppen etwas größer wurden, sodass sich insgesamt die Differenzen verkleinerten.

Bis auf das Geschlecht hatten alle Kovariaten, für die kontrolliert wurde, dabei einen signifikanten Einfluss auf die LA-Größe.

Post-hoc Tests nach Bonferroni-Korrektur ergaben, dass sich die adjustierten Mittelwerte sowohl von den *MFS ohne OP* als auch den *MFS mit OP* gegenüber den *Kontrollen* signifikant unterschieden (M_{Diff} 1,8 cm²; $p < 0,05$ und M_{Diff} 2,9 cm²; $p < 0,01$). Der Unterschied zwischen den Gruppen der *MFS mit OP* und der *MFS ohne OP* war dagegen nicht signifikant (M_{Diff} 1,1 cm²; $p = 0,8$).

Tabelle 6.8. Vergleich der LA-Flächen vor und nach Korrektur für Kovariaten.

| | <i>n</i> | unadjustiert | | adjustiert | |
|-------------|----------|--------------|-----------|------------|-----------|
| | | <i>M</i> | <i>SD</i> | <i>M</i> | <i>SE</i> |
| Kontrollen | 114 | 14,7 | 4,2 | 15,7 | 0,5 |
| MFS ohne OP | 147 | 16,8 | 5,8 | 17,5 | 0,5 |
| MFS mit OP | 82 | 21,4 | 8,5 | 18,6 | 0,6 |

Abhängige Variable: LA-Fläche (in cm²). Adjustierung für E/e[‘], Ejektionsfraktion, Körperoberfläche, Alter, Geschlecht. MFS = Marfan-Syndrom, LA = linker Vorhof.

Da bei der ANCOVA die Annahmen der Varianzhomogenität sowie der Normalverteilung der Residuen nur eingeschränkt gegeben war, wurde zur Sensitivitätsanalyse ein gemischtes Modell mit random intercept an die Berechnungen angeschlossen. Analog wurde die LA-Größe zwischen den Gruppen der *MFS mit OP*, der *MFS ohne OP* sowie der *Kontrollen* verglichen und für die festen Effekte von Alter, Geschlecht, BSA sowie EF und E/e[‘] kontrolliert.

Anders als für die ANOVA wurde für die Parameter nicht für jede Person der Mittelwert aller im Beobachtungszeitraum erhobenen Werte gebildet, da das gemischte Modell für die aus Mehrfachmessungen entstehende Verbundenheit der Messungen kontrolliert. Daraus resultiert, dass auch eine Aussage über den zeitlichen Verlauf der LA-Größe im Untersuchungszeitraum getroffen werden kann.

Die Parameterschätzungen des gemischten Modells lieferten vergleichbare Ergebnisse wie die ANCOVA: Es zeigten sich signifikanter Unterschiede in der LA-Größe zwischen den drei Gruppen und signifikante Prädiktoren waren E/e[‘], BSA, Alter sowie EF. Eine signifikante Veränderung der LA-Größe über die Zeit (in dem beobachteten Zeitraum) konnte nicht festgestellt werden (Tabelle 6.9).

Tabelle 6.9. Parameterschätzungen des Gemischten Modells.

| | Schätzer <i>b</i> | 95% KI | <i>p</i> |
|-----------------------|-------------------|--------------|----------|
| Konstanter Term | 3,13 | -1,7; 7,9 | 0,20 |
| Zeit (Monate) | -0,02 | -0,05; 0,01 | 0,10 |
| BSA (m ²) | 6,12 | 4,26; 7,98 | < 0,001 |
| Geschlecht | 0,03 | -1,12; 1,18 | 0,96 |
| E/e' | 0,30 | 0,14; 0,46 | < 0,001 |
| EF (%) | -0,05 | -0,10; -0,01 | < 0,05 |
| Alter (Jahre) | 0,06 | 0,02; 0,10 | < 0,01 |
| Gruppe: Kontrollen | 0 | . | . |
| Gruppe: MFS ohne OP | 2,13 | 0,84; 3,41 | < 0,01 |
| Gruppe: MFS mit OP | 2,99 | 1,45; 4,53 | < 0,001 |

Abhängige Variable: Linksatriale Fläche. Zeit in Monaten ab erster Untersuchung, BSA = body surface area, Referenz bei Geschlecht: weiblich, E/e' als Surrogatparameter für den linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP), EF = Ejektionsfraktion, Alter bei erster Untersuchung im Beobachtungszeitraum. MFS = Marfan-Syndrom

Der Gruppenvergleich nach Adjustierung für die festen Effekte ergab, dass sowohl die *MFS mit OP* als auch die *MFS ohne OP* größere LA-Flächen zeigten als die *Kontrollen*. Der Unterschied zwischen *MFS mit OP* und *MFS ohne OP* war dagegen nicht signifikant, sodass insgesamt die Ergebnisse der ANCOVA durch das gemischte Modell bestätigt wurden (Tabelle 6.10).

Tabelle 6.10. Gruppenvergleich anhand geschätzter Randmittel.

| Gruppe | Mittelwert | 95%- KI | |
|-------------|------------|------------|-------------|
| Kontrollen | 15,5 | 14,4; 16,5 |] *] ** |
| MFS ohne OP | 17,6 | 16,8; 18,4 | |
| MFS mit OP | 18,4 | 17,3; 19,6 | |

Abhängige Variable: LA-Fläche in [cm²]. Die adjustierten Mittelwerte wurden anhand folgender Werte berechnet: Zeit = 9,80; Geschlecht = 1,45; Body surface area [m²] = 1,91; E/e' = 7,53; Ejektionsfraktion [%] = 68,30; Alter = 36,06. **p* < 0,05 ***p* < 0,001; Korrektur nach Bonferroni. MFS = Marfan-Syndrom.

6.7 Rechter Vorhof

Bei den Betrachtungen zum RA (right atrium; rechter Vorhof) wurden nur Erwachsene (> 18 Jahre) herangezogen, da hier nicht für die BSA kontrolliert wurde.

Die medianen Flächen waren mit 13,8 cm² bei den *MFS ohne OP* ($n = 82$) und 14,2 cm² bei den *Kontrollen* ($n = 54$) ähnlich (Abbildung 6.2). *MFS mit OP* ($n = 63$) zeigten mit einer medianen RA-Fläche von 16,7 cm² jedoch eine signifikante Dilatation im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen.

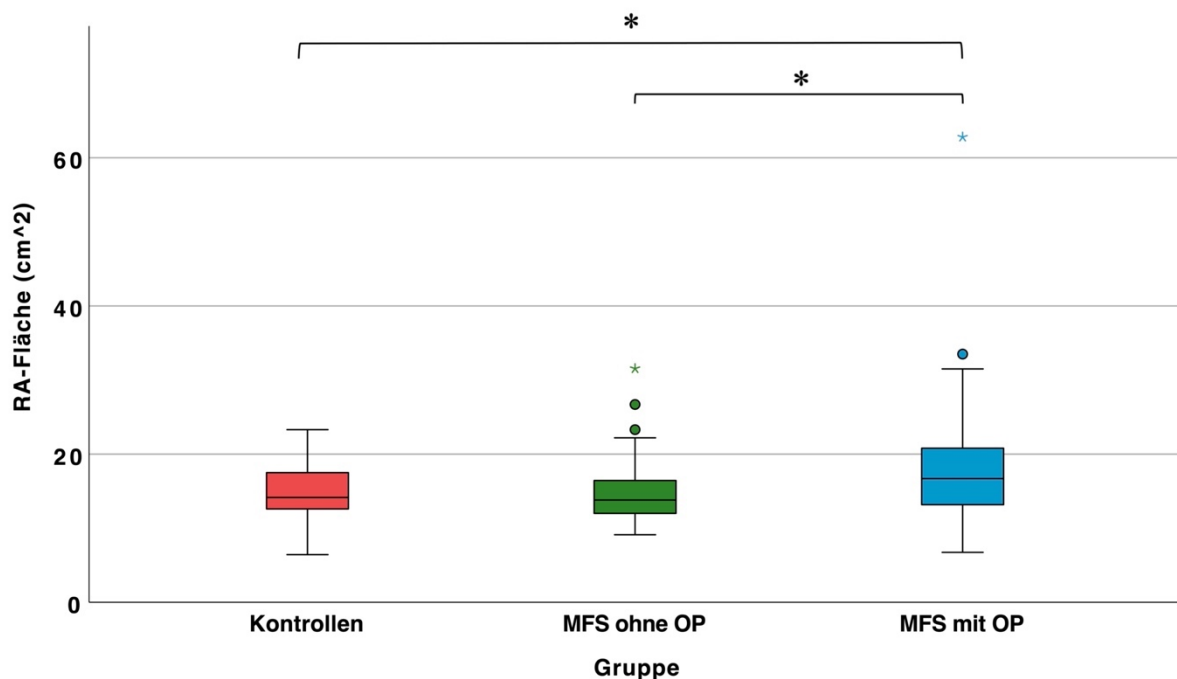


Abbildung 6.2. RA-Fläche beim MFS verglichen mit der Kontrollgruppe.

* $p < 0,05$; Kruskal-Wallis und post-hoc Tests nach Bonferroni-Korrektur. RA = rechter Vorhof, MFS = Marfan-Syndrom

6.8 NT-proBNP

Für den Vergleich des sezernierten und im peripheren Blut bestimmten NT-proBNP zwischen den drei Gruppen wurden nur Personen ohne signifikante Aorten- oder Mitralklappenvitien betrachtet. Es zeigte sich, dass das NT-proBNP in allen Gruppen eine logarithmische Verteilung aufwies, über die entsprechende log-Transformation konnte eine Normalverteilung erreicht werden.

Zur besseren klinischen Einordnung anhand der absoluten Messwerte wurden dennoch nicht-parametrische Testverfahren angewendet und für die graphische Darstellung eine log-Transformation der y-Achse durchgeführt.

Der Kruskal-Wallis-Test zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen und die post-hoc Paarvergleiche ergaben, dass die *MFS mit OP* ($n = 85$) gegenüber den *MFS ohne OP* ($n = 157$) und den *Kontrollen* ($n = 119$) signifikant höhere NT-proBNP-Spiegel aufwiesen [221 ng/l (IQR 104-476) vs. 59 ng/l (IQR 32-106) vs. 37 ng/l (IQR 22 vs. 83); $p < 0,001$]. Interessanterweise war aber auch in der Gruppe der *MFS ohne OP* das NT-proBNP signifikant höher als in der Kontrollgruppe (Abbildung 6.3).

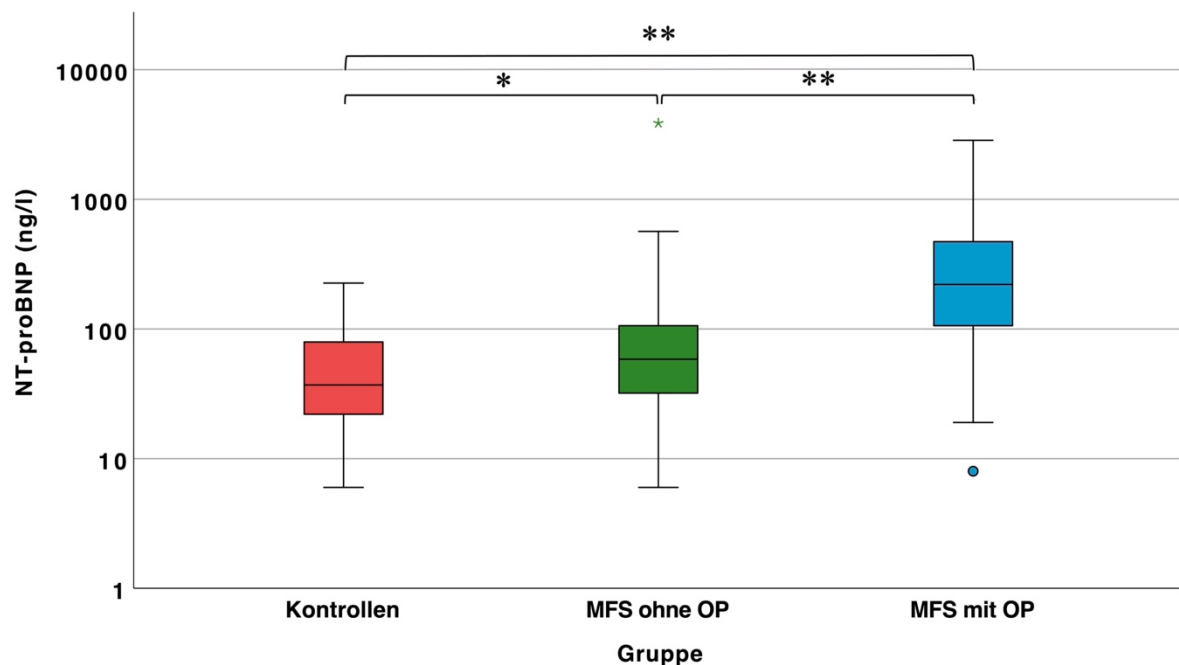


Abbildung 6.3. NT-proBNP beim MFS.

* $p < 0,05$ ** $p < 0,001$; Kruskal-Wallis und post-hoc Tests nach Bonferroni-Korrektur. MFS = Marfan-Syndrom.

6.9 Morphologische Veränderungen des linken Vorhofs und des NT-proBNP in Abhängigkeit vom LV-enddiastolischem Druck

Um einen Eindruck über mögliche hämodynamische Ursachen der linksatrialen Dilatation sowie der Erhöhung des NT-proBNP bei Patientinnen und Patienten mit MFS gegenüber der Kontrollgruppe zu gewinnen, wurden beide in Relation zu E/e' , einem Surrogatparameter für den LVEDP gesetzt.

Der LVEDP ist zentral zur Beschreibung der diastolischen LV-Funktion, da er bei einer gestörten LV-Relaxation ansteigt und auch darüber hinaus Aussagen über die linksventrikuläre Vorlast und damit auch über die linksatriale Nachlast ermöglicht (140, 141). In der Literatur wird in diesem Zusammenhang häufig der Begriff linksventrikulärer Füllungsdruck (left ventricular filling pressure, LVFP) gebraucht, dieser ist jedoch unpräzise, da darunter neben dem LVEDP auch der mittlere linksventrikuläre diastolische Druck, der mittlere linksatriale Druck (left atrial pressure, LAP), der Lungenkapillaren-Verschlussdruck (mean capillary wedge pressure, PCWP) verstanden werden (142, 143).

Eine invasive Messung des LVEDP ist möglich, jedoch aufwendig und mit entsprechenden Risiken assoziiert, sodass sich E/e' als echokardiographisch ermittelbarer Surrogatparameter etabliert hat: In verschiedenen Studien konnte eine mittlere bis hohe Korrelation der beiden ermittelten Parameter dargestellt werden (144-146). Damit wird E/e' in der aktuellen Leitlinie der ASE/EACVI zur Beurteilung der diastolischen Herzfunktion eine zentrale Bedeutung zuteil. (143). Im Zuge weiterer Betrachtungen hat sich gezeigt, dass sich durch eine semiquantitative Verwendung von E/e' die Aussagekraft erhöhen lässt. Es existieren dabei verschiedenen cut-off Werte, die ASE/EACVI empfehlen die Interpretation, dass bei einem $E/e' \leq 8$ von normalen LVEDP, bei $E/e' 8-14$ von potenziell erhöhten und bei $E/e' > 14$ von erhöhtem LVEDP ausgegangen werden kann (143).

Daran orientiert sich auch die Einteilung für diese Arbeit, da im vorliegenden Patientenkollektiv normale LVEDP angenommen werden konnten, wurde aufgrund der geringen Fallzahl die Bereiche der potenziell erhöhten LVEDP sowie der erhöhten LVEDP zusammengefasst und ab einem $E/e' > 8$ von erhöhten LVEDP ausgegangen. Dadurch reduziert sich zwar die Spezifität dieser Gruppe, die Sensitivität wird jedoch erhöht.

6.9.1 LA-Größe

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre) wurden ausgeschlossen, da hier, anders als bei der ANCOVA sowie im gemischten Modell, nicht für die BSA kontrolliert wurde. Außerdem wurden alle Fälle mit einer mittleren oder schweren Mitralsuffizienz erneut nicht in den folgenden Berechnungen berücksichtigt.

Abbildung 6.4 zeigt ein Streudiagramm, in dem die LA-Fläche in Abhängigkeit vom LVEDP für die Gruppen der *MFS mit OP*, *MFS ohne OP* sowie der *Kontrollen* dargestellt ist.

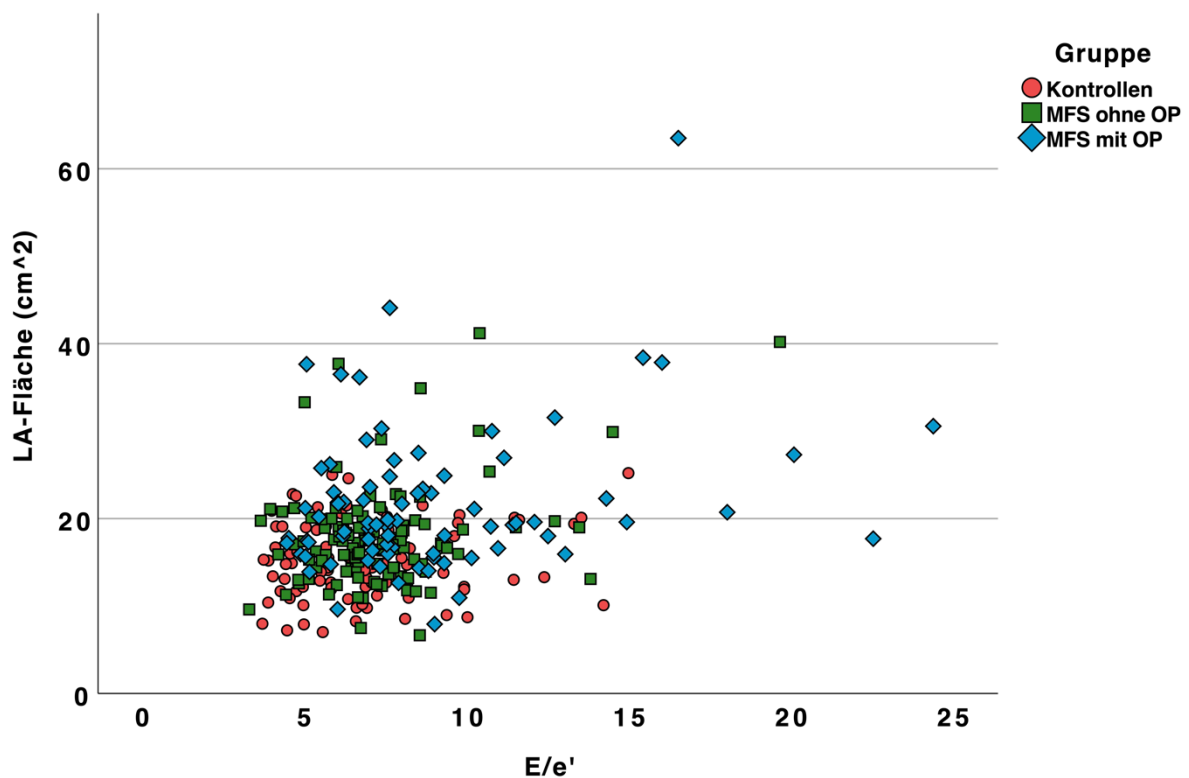


Abbildung 6.4. Fläche des LA in Abhängigkeit vom linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP).

E/e' als Surrogatparameter für den LVEDP. MFS = Marfan-Syndrom. LA = linker Vorhof.

In der Kontrollgruppe (rot) wiesen nur wenige Personen Vorhofgrößen außerhalb des Normbereiches ($> 20 \text{ cm}^2$) auf. Dagegen zeigten einige der Patientinnen und Patienten mit MFS eine LA Dilatation, auch bereits bei einem niedrigen E/e', bei dem nicht von einem erhöhter LVEDP auszugehen ist.

Um dies zu quantifizieren, wurden die Flächen des LA für die drei Gruppen in den Bereichen normaler ($E/e' \leq 8$) und potenziell erhöhter ($E/e' > 8$) LVEDP genauer betrachtet. Es wurde jeweils getestet, ob sich die drei Gruppen hinsichtlich ihrer LA-Größe unterschieden und geprüft, ob sich eine lineare Regressionsbeziehung aufstellen lässt. Dahinter steht die Hypothese, dass bei einem normwertigen LVEDP dessen Einfluss auf die LA-Größe gering ist, sich jedoch bei erhöhten LVEDP ein verstärkter Zusammenhang zwischen den beiden ergibt, da ein Anstieg des LVEDP im Rahmen einer LV diastolischen Dysfunktion eine weitere LA-Dilatation bedingt.

Für den Bereich $E/e' \leq 8$ bestanden signifikante Unterschiede in den LA-Flächen zwischen allen drei Gruppen (Abbildung 6.5). Die Gruppe der *MFS mit OP* ($n = 45$) wies mit einer medianen Fläche von $19,3 \text{ cm}^2$ die größten LA auf, aber auch in der Gruppe der *MFS ohne OP* ($n = 83$) war die LA-Fläche mit $17,1 \text{ cm}^2$ signifikant größer als die der *Kontrollen* ($n = 68$) mit $14,9 \text{ cm}^2$.

Eine lineare Regressionsbeziehung war für keine der drei Gruppen signifikant ($p > 0,05$), es konnte also kein linearer Zusammenhang zwischen LA-Größe und E/e' für diesen Bereich gezeigt werden.

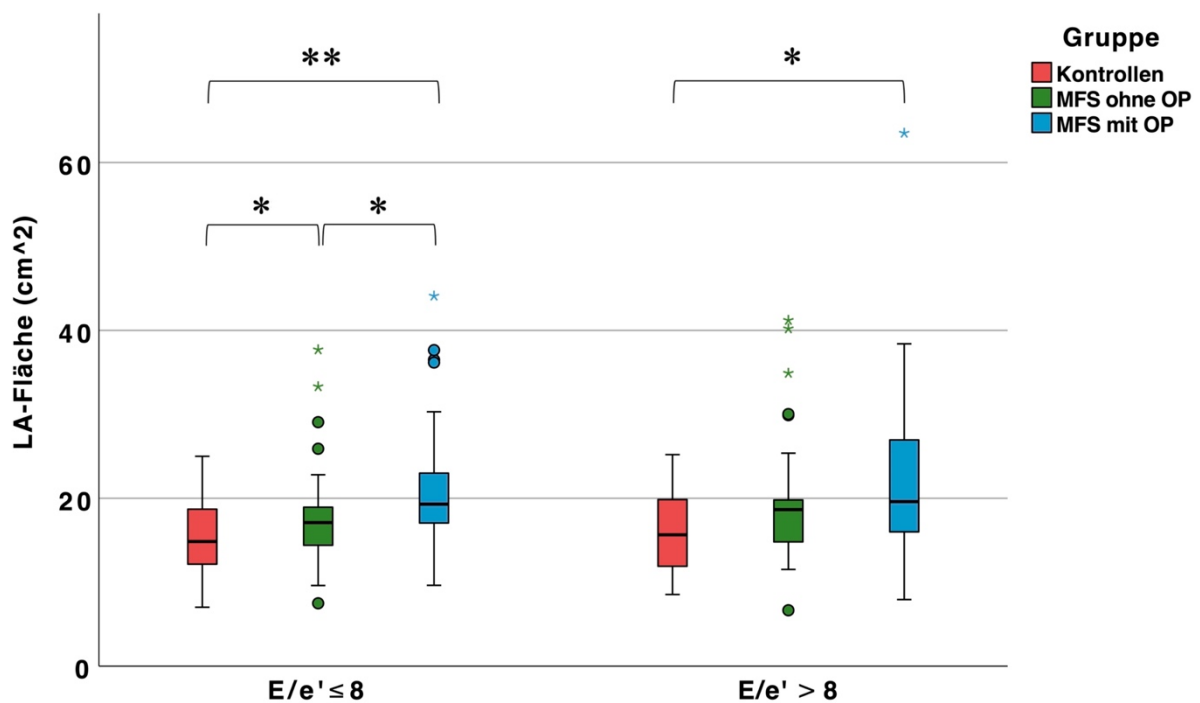


Abbildung 6.5. LA-Flächen für die Bereiche normaler sowie erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Drücke (LVEDP).

E/e' als Surrogatparameter für den LVEDP., * $p < 0,05$ ** $p < 0,001$; Kruskal-Wallis und post-hoc Tests nach Bonferroni-Korrektur. MFS = Marfan-Syndrom, LA = linker Vorhof.

Im Bereich $E/e' > 8$ ergab sich wie in Abbildung 6.5 dargestellt ein signifikanter Unterschied zwischen den LA-Flächen der *MFS mit OP* ($n = 34$) und der *Kontrollen* ($n = 22$) ($19,6 \text{ cm}^2$ vs. $15,7 \text{ cm}^2$).

Weiterhin zeigte sich ein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen E/e' und der LA-Fläche bei den *MFS mit OP* sowie *MFS ohne OP*, nicht aber für die *Kontrollen*

(Abbildung 6.6). Das Modell hat mit einem $R^2 = 0,26$ ($p < 0,01$) für die Gruppen *MFS ohne OP* und $R^2 = 0,16$ ($p < 0,05$) für *MFS mit OP* eine mittlere Anpassungsgüte.

Auch wenn der Zusammenhang für die Kontrollgruppe nicht signifikant war, ließ sich anhand der Steigungen der Regressionsgeraden tendenziell bei Patientinnen und Patienten mit MFS bei einem Anstieg des LVEDP eine stärkere Zunahme der LA-Größe erkennen als in der Kontrollgruppe. Einschränkend ist jedoch anzumerken, dass für die *MFS mit OP* sowie *MFS ohne OP* nur eingeschränkt eine Normalverteilung der Residuen vorlag und damit die entsprechende Gauss-Markov-Annahme nur bedingt erfüllt war.

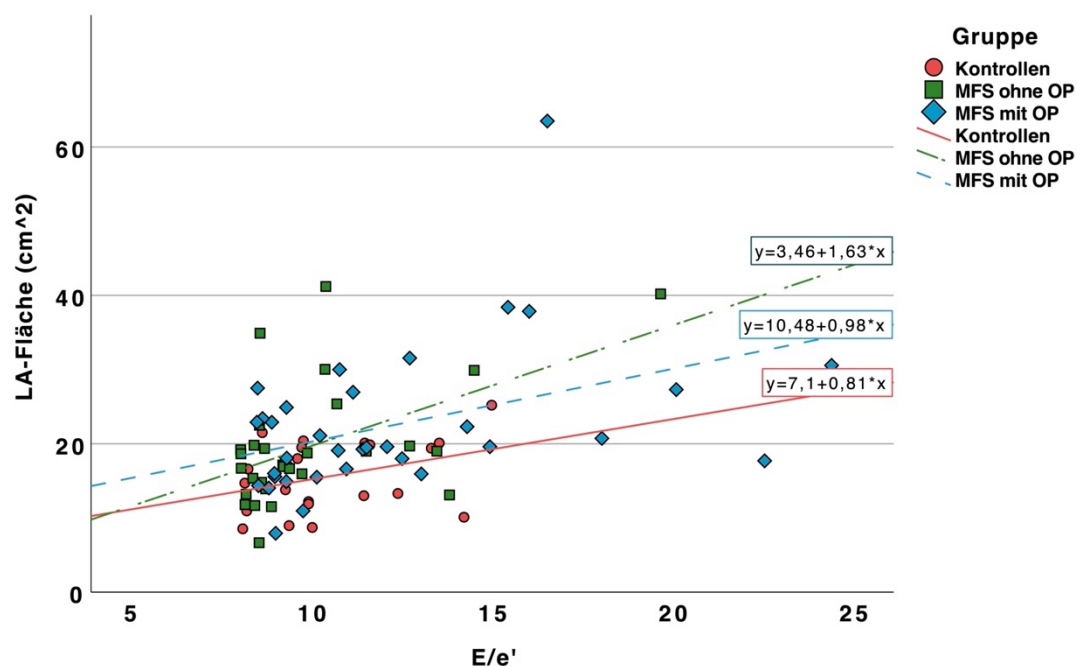


Abbildung 6.6. Regressionsgeraden für die Vorhofgröße in Bezug auf E/e'.

Einschluss aller Wertepaare mit einem $E/e' > 8$. E/e' als Surrogatparameter für den linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP). LA = Linker Vorhof. MFS = Marfan-Syndrom.

6.9.2 NT-proBNP

Analog zur LA-Größe wurde das NT-proBNP für die Gruppen *MFS mit OP*, *MFS ohne OP* und die *Kontrollen* in Abhängigkeit von E/e' betrachtet, Personen mit einer mehr als geringgradigen Insuffizienz oder Stenose an Mitralklappe und/oder Aortenklappe wurden nicht in die Auswertung eingeschlossen.

Sowohl für den Bereich von $E/e' \leq 8$ als auch $E/e' > 8$ zeigte sich, dass die *MFS mit OP* ein signifikant erhöhtes NT-proBNP gegenüber den anderen beiden Gruppen aufwies (Abbildung 6.7). Bei einem $E/e' \leq 8$ lag das mediane NT-proBNP für *MFS mit OP* ($n = 48$) bei 154 ng/l und damit deutlich über dem der *MFS ohne OP* ($n = 111$) und dem der *Kontrollen* ($n = 85$) (51 ng/l bzw. 37 ng/l). Bei einem $E/e' > 8$ war die Differenz noch etwas größer (351 ng/l vs. 94 ng/l vs. 46 ng/l).

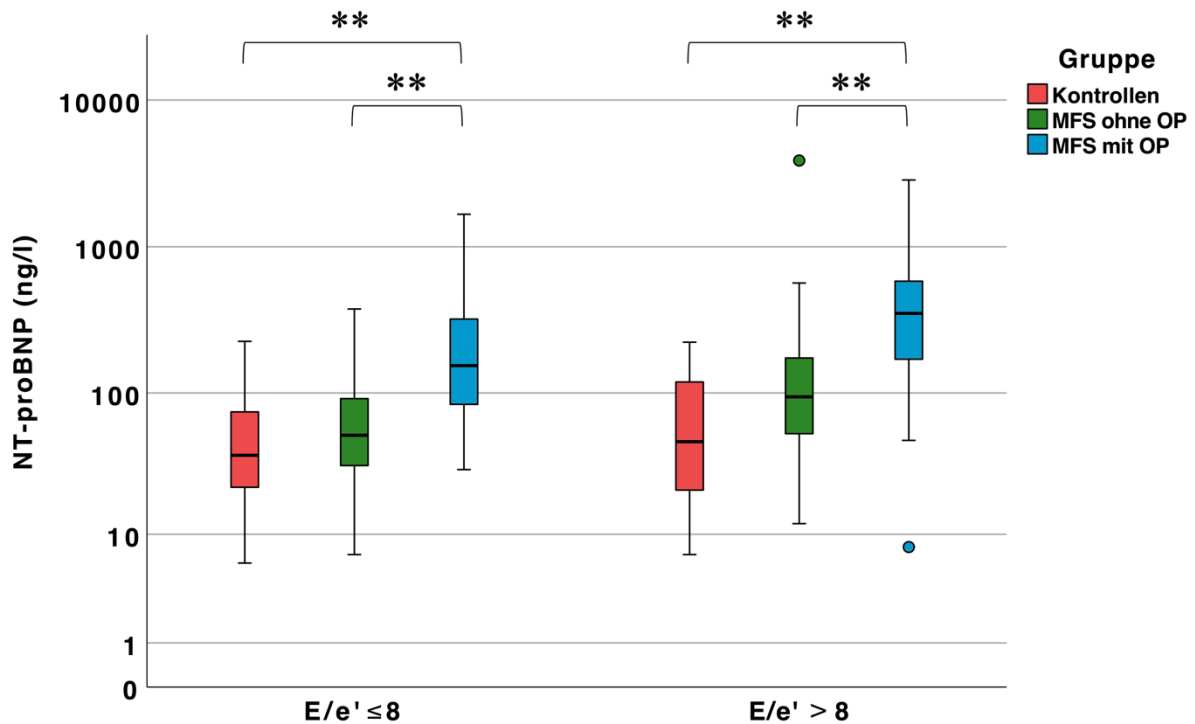


Abbildung 6.7. NT-proBNP bei normalen und potenziell erhöhten linksventrikulärer enddiastolischer Drücke (LVEDP).

E/e' als Surrogatparameter für den LVEDP. ** $p < 0,001$; Kruskal-Wallis und post-hoc Tests nach Bonferroni-Korrektur. MFS = Marfan-Syndrom.

6.10 Genotyp-Phänotyp Korrelation

Von den 307 in diese Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit MFS konnte bei 279 (90,9 %) eine FBN1-Mutation nachgewiesen werden (Tabelle 6.11). Am häufigsten (46,9 %) wurde als am ehesten die Krankheit auslösend ein einfacher Aminosäuren-Tausch (Missense-Mutation) beschrieben.

Tabelle 6.11. Verteilung der Mutationsarten beim Marfan-Syndrom. N (%).

| Mutationsart | MFS ($n = 307$) |
|--------------------------------|-------------------|
| Kein Mutationsbefund vorhanden | 15 (4,9 %) |
| Keine Mutation gefunden | 13 (4,2 %) |
| Synonyme Mutation | 10 (3,3 %) |
| Missense-Mutation | 144 (46,9 %) |
| Non-sense-Mutation | 46 (15,0 %) |
| Splicing-Mutation | 27 (8,8 %) |
| Frameshift-Mutation | 42 (13,7 %) |
| In-Frame Deletion/Insertion | 7 (2,3 %) |
| Intron-Mutation | 3 (1,0 %) |

MFS = Marfan-Syndrom

6.10.1 Korrelation Genotyp – klinische Parameter

Es wurde geprüft, ob sich Genotyp-Phänotyp-Korrelationen zwischen der Mutationsart und der LA-Fläche, E/e⁴ oder dem NT-proBNP-Spiegel aufstellen ließen. Eine visuelle Betrachtung der Boxplots für die drei Werte, aufgetragen über die Mutationsarten, ließ keinen Zusammenhang erkennen. Kruskal-Wallis-Tests zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen für das NT-proBNP, jedoch nicht für die LA-Fläche oder E/e⁴. In den für das NT-proBNP anschließend durchgeführten und nach Bonferroni korrigierten post-hoc Tests war allerdings kein direkter Paarvergleich signifikant.

Wie in Kapitel 5.4.1 dargestellt, wurden die *FBNI*-Mutationen außerdem anhand der Mutationsart in verschiedene Schweregrade (DN, HI, VUS) eingeteilt.

Dabei zeigte sich, dass das mediane NT-proBNP der Individuen mit HI-Mutationen ($n = 111$) mit 123 ng/l signifikant über dem derjenigen mit DN-Mutationen ($n = 139$; 77 ng/l; $p < 0,05$) lag. Verglichen mit dem NT-proBNP derjenigen mit einer VUS ($n = 11$; 58 ng/l) war der Unterschied zwar in absoluten Werten größer, aufgrund einer anderen Verteilung und der kleinen Gruppengröße jedoch nicht signifikant ($p = 0,08$).

Diese Unterschiede ließen sich für die LA-Fläche oder E/e⁴ nicht erkennen, hier lagen die medianen Werte für die verschiedenen Mutationsgruppen auf einem ähnlichen Niveau (Abbildung 6.8).

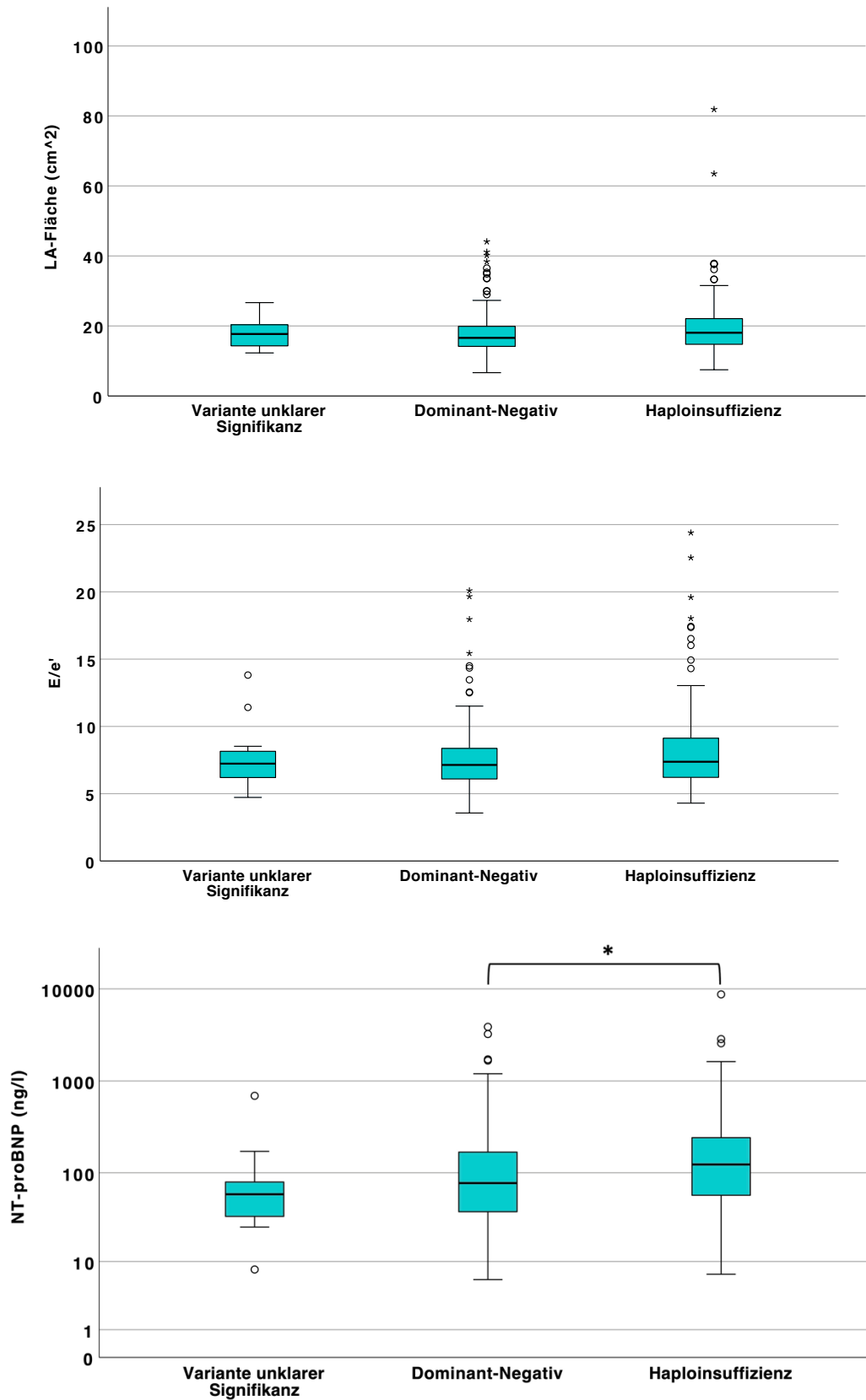


Abbildung 6.8. LA-Größe, E/e' und NT-proBNP nach Schweregrad der Mutation.

Varianten unklarer Signifikanz: stumme Mutationen, Intron-Mutation; Dominant-negative Mutationen: Missense Mutation, In-frame Deletion/Insertion; Haploinsuffizienz-Mutation: Non-sense Mutation, Frameshift-Mutation, Splice-Site Mutation. * $p < 0,05$ Kruskal-Wallis-Test und post-hoc nach Bonferroni-Korrektur. LA = linker Vorhof.

6.10.2 Korrelation Genotyp – Aortenoperation

Um weitere Effekt des Genotyps auf den klinischen Phänotyp zu evaluieren, wurde getestet, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Mutation und dem Vorhandensein einer Operation an der Aorta gab.

Es zeigte sich, dass 52,2 % der Patientinnen und Patienten mit einer HI-Mutation an der Aorta operiert worden waren und damit der Anteil signifikant größer war als bei denen mit einer VUS oder einer DN-Mutation (38,5 % und 32,5 %, $p < 0,01$; Pearson-Chi-Quadrat). Die nach Cramers V berechnete Effektstärke ergab, dass der gezeigte Zusammenhang gering bis mittelgradig war ($V = 0,19$, $p < 0,01$).

6.11 Prävalenz Vorhofflimmern

Eine Gegenüberstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten von VHF in beiden Studienpopulationen zeigte, dass bei 17 (5,5 %) Individuen mit MFS und bei 4 (2,7 %) Personen aus der Kontrollgruppe ein VHF diagnostiziert wurde. Dieser Unterschied war nicht signifikant (Pearson-Chi-Quadrat-Test, $p = 0,181$)

7 Diskussion

Die vorliegende Studie legt in einem großen Patientenkollektiv erstmals dar, dass das LA beim MFS unabhängig vom echokardiographisch geschätzten LV-Füllungsdruck vergrößert ist. Außerdem konnte bestätigt werden, dass das NT-proBNP als sekretorischer Funktionsmarker beim MFS erhöht ist. Diese Veränderungen zeigten sich zum einen auch ohne vorangegangene aortenchirurgische Intervention, zum anderen lagen sie aber bei Patientinnen und Patienten mit Operation jeweils verstärkt vor.

Damit liefert diese Arbeit bei bisher unterschiedlichen Studienergebnisse zur systolischen und diastolischen LV-Funktion nicht nur einen weiteren Beitrag hinsichtlich der Frage, inwieweit es beim MFS auch zu einer kardialen Dysfunktion kommt, sondern sie ermöglicht eine differenzierte Betrachtung der begleitenden Umstände und ermöglicht Annahmen über die zugrundeliegenden Ursachen. Dass die vorliegenden Ergebnisse anstelle einer LV-Dysfunktion vor allem Einschränkungen am LA zeigen, liegt dabei im Einklang mit neueren grundlagenwissenschaftlichen Erkenntnissen.

Für Patientinnen und Patienten mit MFS wäre das insofern bedeutend, als dass eine LA-Dilatation bekanntermaßen ein Risikofaktor für Schlaganfall, Herzinsuffizienz sowie eine erhöhte Mortalität nach Herzinfarkt ist (116, 117).

Bisher existieren nur wenige Arbeiten, welche mögliche Veränderungen des LA beim MFS untersucht haben. Außerdem wurden in anderen Studien zur kardialen Funktion beim MFS Individuen mit einer aortenchirurgischen Operation meist ausgeschlossen. Im Gegensatz dazu wurde für die vorliegende Arbeit ergänzend eine Gruppe aus Personen mit MFS, bei denen ein Aortenwurzelersatz durchgeführt worden war, gebildet und diese mit den anderen Gruppen verglichen. Im Folgenden werden jedoch zuerst die Unterschiede zwischen *MFS ohne OP* und *Kontrollen* diskutiert, auf den Einfluss der Operation wird in einem späteren Abschnitt eingegangen.

Kiotsekoglu et al. konnten in einer echokardiographischen Studie mit Volumenmessungen zu verschiedenen Zeitpunkten des Herzzyklus zeigen, dass Personen mit MFS ($n = 72$) gegenüber Kontrollen eine atriale Dysfunktion im Sinne einer gestörten Reservoir-, Conduit- sowie Kontraktionsfunktion aufwiesen (28). Kontroverserweise war beim MFS in ihrer Studie die LA-Größe jedoch gegenüber den Kontrollen vermindert (LA-Vol_{max}/BSA 18,5 ml/m² vs. 23,9 ml/m²; $p < 0,001$).

Ebenfalls eine LA-Dilatation, wenn auch nicht signifikant, konnten dagegen Abd El Rahman et al. feststellen, nachdem sie über die 3D Speckle-Tracking Echokardiographie die Herzfunktion von 45 Personen mit MFS und 40 Kontrollen verglichen hatten (LA-Vol_{max}/BSA 25,84 ml/m² vs. 22,0 ml/m²; $p = 0,32$) (134). Weiterhin zeigte sich beim MFS eine verminderte Reservoir-, jedoch unbeeinträchtigte Kontraktionsfunktion.

In der vorliegenden Arbeit war es aufgrund des retrospektiven Charakters der Datenauswertung nicht möglich, spezifische Aussagen zur Reservoir-, Conduit- und Kontraktionsfunktion des LA zu treffen. Allerdings ist die endsystolische LA-Größe ein sensitiver Marker für atriales Remodeling und erlaubt somit eine suffiziente morphologische Einschätzung (147). Weiterhin zeigt die LA-Größe die größte Relevanz hinsichtlich klinischer Endpunkte; in einer Studie mit über 50.000 Probandinnen und Probanden und einem mittleren follow-up Intervall von über 5 Jahren war der LA-Durchmesser signifikanter Prädiktor der Gesamtmortalität (148).

Dementsprechend bedeutend ist, dass sich beim MFS in dieser Arbeit unabhängig davon, ob bereits ein operativer Aortenwurzelersatz durchgeführt worden war, eine signifikante Dilatation gegenüber der Kontrollpopulation zeigte. Diese Dilatation zeigte sich nicht nur

anhand der absolut gemessenen Flächen, sondern auch nachdem über zwei statistische Modelle für den Einfluss verschiedener Faktoren kontrolliert wurde.

Signifikante Einflussfaktoren auf die LA-Größe waren die BSA, das Alter und die EF, diese Erkenntnisse wurden bereits in anderen Arbeiten diskutiert und sind weithin anerkannt (149). Bei einem erhöhtem LVEDP ist das LA einer erhöhten Nachlast ausgesetzt, die zu einem atrialen Remodeling führen kann. Übereinstimmend war der LVEDP – erfasst über den Surrogatparameter E/e' – ebenfalls ein signifikanter Prädiktor für die Vorhofgröße.

Vor dem Hintergrund des großen Patientenkollektivs sowie der Menge an ausgewerteten Echokardiographien liefert diese Arbeit damit einen starken Anhalt für das Vorhandensein einer LA-Dilatation beim MFS.

Um die Ursache dessen weiter zu evaluieren, wurde die LA-Größe für die Bereiche normaler und erhöhter LVEDP getrennt ausgewertet. Interessanterweise zeigte sich, dass auch schon bei normwertigen LVEDP ($E/e' \leq 8$) das LA beim MFS gegenüber der Kontrollgruppe signifikant vergrößert war. Da für diese Betrachtungen alle Personen mit einer Mitralinsuffizienz ausgeschlossen wurden, ist auch nicht von einer Volumenbelastung als Ursache für die LA-Dilatation auszugehen. Weiterhin zeigte sich die LA-Dilatation auch in der Gruppe derjenigen ohne stattgehabte Aortenoperation, sodass in der Zusammenschau dieser drei Faktoren kein kardialer Stressor identifiziert werden konnte.

Die erhobenen Daten suggerieren damit, dass es zu einer primären Schädigung des LA beim MFS kommt. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit Arbeiten zur linksventrikulären Funktionseinschränkung am Herzen, die ebenfalls eine nicht hämodynamisch-bedingte Dysfunktion zeigen konnten, unter anderem die von De Backer sowie von De Witte (25, 26).

Überraschenderweise ließen sich die in anderen Arbeiten dargestellten Veränderungen am LV beim MFS jedoch nicht in der vorliegenden Arbeit widerspiegeln, zumindest nicht zwischen *MFS ohne OP* und der Kontrollgruppe. Dies kann womöglich darauf zurückgeführt werden, dass die Veränderungen auch in anderen Arbeiten meist gering waren und z.T. nur durch spezifischere Funktionsdiagnostik erfasst werden konnten (29, 30). Zum anderen ließen sich aber auch in anderen Arbeiten z.T. keine Einschränkungen der LV-Funktion darstellen, sodass die Bedeutung dieser Veränderungen noch nicht abschließend geklärt ist (s.a. Kapitel 3.1.2)

Umso bedeutender ist, dass in der vorliegenden Arbeit auch mit der TTE die gezeigten Veränderungen am LA ohne offenbar signifikante Veränderungen am LV– die womöglich erstere erklären könnten – darstellen ließen.

Eine intrinsische Schädigung des LA ist mit den bisherigen Erkenntnissen zur Pathophysiologie des MFS vereinbar. Das entscheidend an der Ausprägung des klinischen

Erscheinungsbild beteiligte Fibrillin-1 ließ sich im Mausmodell in atrialen Zellen nachweisen, sogar zu einem deutlich höheren Anteil als in den Ventrikeln (2). Dadurch könnten sich am LA womöglich stärker als am LV die durch den Fibrillin-Defekt hervorgerufenen Schädigungen - eine verminderte strukturelle Integrität, eine Dysfunktion des TGF β -Signalwegs sowie eine Störung des zellulären Mechanotransduktion – manifestieren und für ein strukturelles Remodeling sorgen.

In der vorliegenden Arbeit fanden sich darüber hinaus Hinweise, dass die atriale Myopathie zu einer veränderten Reaktion auf hämodynamische Belastungen führen könnte. Bei Betrachtung der LA-Flächen in Abhängigkeit vom LVEDP (E/e') zeigte ein Regressionsmodell für den Bereich von $E/e' > 8$, dass die Vorhofgröße beim MFS mit weiterer Zunahme des E/e' tendenziell stärker anstieg als bei der Kontrollgruppe. Zwar sind diese Ergebnisse vorsichtig zu bewerten, da die Fallzahlen für diesen Bereich klein, das Regressionsmodell für die Kontrollgruppe nicht signifikant, und die Regressionskoeffizienten eher gering waren, ein Anhalt auf eine erhöhte Suszeptibilität gegenüber einer mechanischen Belastung lässt sich daraus jedoch ableiten.

In einer Zellkulturstudie mit *FBNI*-mutierten Kardiomyozyten konnten Aalders et al. bereits demonstrieren, dass diese stärker auf einen simulierten chronischen Stress reagierten als die Zellkultur, in der der genetische Defekt über CRISPR-Cas9 repariert worden war (40). Eine Gabe des Sympathomimetikums Isoproterenol über 7 Tage führte bei den „Marfan“-Kardiomyozyten zu einer signifikanten Abnahme des immunhistochemischen Signals von Troponin T im Herzen (cTNT), wohingegen in der Kontrollpopulation kein Unterschied beobachtet wurde.

Die intrinsische atriale Myopathie könnte daher also zu einer LA-Dilatation führen, die schon ohne äußere Stressoren auftritt, bei Belastung aber in einem stärkeren Maße zunimmt als bei Gesunden.

Da eine LA-Dilatation ein Risikofaktor für das Auftreten von VHF ist, wurde untersucht, ob sich Unterschiede hinsichtlich dieses klinischen Endpunkts in der vorliegenden Studie ergaben. Zwar zeigte VHF in der MFS-Gruppe eine tendenziell höhere Prävalenz als in der Kontrollgruppe (5,5 % vs. 2,7 %), jedoch war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,18$).

Allerdings ist festzuhalten, dass in der Allgemeinbevölkerung die Prävalenz von VHF mit ca. 1 % angegeben wird und diese im Vergleich dazu in der vorliegenden Arbeit beim MFS deutlich erhöht ist (150). Auch aus anderen Arbeiten ergeben sich Hinweise auf ein gehäuftes Auftreten von supraventrikulären Arrhythmien wie VHF beim MFS, wobei ein klarer Nachweis bisher nicht erbracht werden konnte (23, 151). Dafür konnten Verheule et al.,

nachdem sie im Mausmodell bereits herausgefunden hatten, dass ein TGF β -Überschuss zu einer atrialen, nicht aber ventrikulären Fibrose führt, in einer weiteren Arbeit zeigen, dass diese Tiere gegenüber dem Wildtyp eine erhöhte Anfälligkeit für VHF aufwiesen (152).

Für ventrikuläre Arrhythmien ließ sich bereits darstellen, dass diese vermehrt beim MFS auftreten und neben der Aortendissektion eine relevante Todesursache sind (23, 153, 154).

Interessanterweise konnte in der vorliegenden Arbeit neben den dargestellten Veränderungen des LA beim MFS keine analogen Veränderungen am RA beobachtet werden.

Ein signifikanter Größenunterschied zwischen *MFS ohne OP* gegenüber der Kontrollpopulation zeigte sich nicht, allein die *MFS mit OP* wiesen signifikant größere RA-Flächen gegenüber den anderen beiden Gruppen auf, entsprechende Gruppenunterschiede konnten hier auch für RV-Funktionsparameter beobachtet werden. In anderen Arbeiten zur kardialen Funktion beim MFS ist das RA nur selten miterfasst. Kiotsekoglu et al. konnten ähnlich zum LA ein beim MFS verkleinertes Volumen sowie eine eingeschränkte Reservoir-, Conduit-, und Kontraktionsfunktion des RA feststellen und gingen daher von einer biatrialen Beteiligung aus (28). Dafür spricht auch, dass Steijens et al. in ihrer Immunostaining-Studie zum Vorkommen von Fibrillin-1 keine signifikanten Unterschiede zwischen linkem und rechtem Vorhof identifizieren konnten (2).

Womöglich existiert also beim MFS auch eine RA-Dilatation, die in der vorliegenden Arbeit jedoch zumindest für *MFS ohne OP* nicht dargestellt werden konnte. Womöglich müsste auch hier für verschiedene Einflüsse kontrolliert werden, da der Fokus der echokardiographischen Untersuchung aber auf dem LV und LA lag und dies eine retrospektive Datenauswertung ist, war dies in der vorliegenden Arbeit nicht möglich.

Dagegen zeigte sich am LA neben den morphologischen Veränderungen aber auch eine veränderte sekretorische Funktion: Personen mit MFS wiesen gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöhte NT-proBNP-Spiegel auf.

Ein erhöhtes NT-proBNP beim MFS konnte erstmals in einer vorangegangenen Arbeit am Marfan-Zentrum Berlin von Gehle et al. gezeigt werden, dieser Anstieg war auch nicht durch demographische Kofaktoren bzw. Kovariaten zu erklären (27). Eine kleinere prospektive Studie bestätigte dieses Ergebnis (155). Auch beim Ulrich-Turner-Syndrom, welches ebenfalls mit einer Aortenwurzeldilatation assoziiert ist, zeigte sich ein erhöhtes NT-proBNP sowie außerdem eine positive Korrelation mit dem Durchmesser der Aorta ascendens (156).

Da das NT-proBNP als Reaktion auf erhöhte Druck- oder Volumenbelastung freigesetzt wird,

wurden in der vorliegenden Arbeit analog zu den Betrachtungen zur LA-Größe die Spiegel von NT-proBNP für die Bereiche normaler ($E/e' \leq 8$) und potenziell erhöhter LVEDP ($E/e' > 8$) ausgewertet. Auch wenn *MFS ohne OP* für beide Bereiche ein tendenziell höheres NT-proBNP aufwies als die Kontrollgruppe, so war dieses vor allem in der Gruppe der *MFS mit OP* signifikant erhöht.

Aus diesen Erkenntnissen leitet sich die Frage ab, welchen Einfluss eine Operation an der Aorta auf die Herzfunktion beim MFS mittel- oder langfristig hat.

Neben den erhöhten NT-proBNP-Spiegeln zeigte auch bei den Betrachtungen zum LA die Gruppe der *MFS mit OP* einen schwereren Phänotyp: Die LA-Fläche war gegenüber den *MFS ohne OP* tendenziell vergrößert, bei normwertigen LVEDP war der Unterschied signifikant. Bei erhöhten LVEDP war ein Anstieg von E/e' darüber hinaus mit einer stärkeren LA-Dilatation assoziiert als bei den anderen beiden Gruppen. Auch in Hinblick auf die LV und RV-Funktion wiesen die *MFS mit OP* Einschränkungen auf, dies bestätigt die Erkenntnisse einer kleineren prospektiven Studie von Muiño-Mosquera et al. (155).

Eine aorten chirurgische Operation scheint also eine Belastung für das LA darzustellen, die auch postoperativ zu einer veränderten morphologischen und sekretorischen Funktion des LA führt. Die Rolle der *FBNI*-Mutation und der damit zusammenhängenden Veränderungen kann jedoch insofern nicht eindeutig beurteilt werden, als dass in der Kontrollgruppe der vorliegenden Arbeit nur Personen ohne aorten chirurgische Operation eingeschlossen waren und sich womöglich auch eine LA-Dilatation und ein NT-proBNP Anstieg nach Aortenwurzelersatz bei Individuen mit *FBNI*-Wildtyp zeigen würde. Dies ist jedoch ein seltener Eingriff, zum aktuellen Zeitpunkt ließ sich keine Arbeit finden, die diese Veränderungen untersucht hat.

Dagegen wurde beim MFS die Bedeutung einer Aortenoperation für die Herzfunktion durch Hetzer et al. bereits in einer retrospektiven Datenauswertung herausgestellt. Die Autoren zeigten, dass die Prävalenz einer Marfan-Kardiomyopathie nach dem Eingriff anstieg und vermuteten daraufhin eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Stress beim MFS (157).

Dazu passt, dass in der vorliegenden Arbeit sowohl die *MFS mit OP* als auch die *MFS ohne OP* bei einem Anstieg des LVEDP eine tendenziell stärkere LA-Dilatation zeigten als die *Kontrollen*. Womöglich ist der Eingriff an der Aorta aber auch Ausdruck eines schweren Phänotyps, welcher unabhängig von der Intervention mit einer erhöhten NT-proBNP Sekretion und verstärkten LA-Dilatation assoziiert ist. Dafür würde sprechen, dass *MFS mit OP* auch eine RA-Dilatation sowie Veränderungen von RV-Funktionsparametern zeigten, ein

Zusammenhang mit einer Intervention an der Aorta ist zwar möglich, erscheint jedoch weniger wahrscheinlich.

Demnach ergeben sich zusammengefasst drei Theorien, die die Unterschiede der *MFS mit OP* gegenüber den anderen Gruppen erklären könnten:

1. Die aortenchirurgische Operation stellt eine starke Belastung dar, die auch postoperativ zu Veränderungen am LA führt.
2. Das LA beim MFS reagiert verstärkt auf die mit der aortenchirurgischen Operation assoziierte Belastung
3. Der Eingriff an der Aorta ist Ausdruck eines schweren Phänotyps des MFS, sodass neben der verstärkten Aortendilatation, die den Eingriff notwendig gemacht hat, auch eine stärkere LA-Dilatation vorliegt.

Um weiterhin Zusammenhänge zwischen Genotyp und Phänotyp zu analysieren, wurden die Mutationen im *FBNI*-Gen nach der Art der Mutation in HI- bzw. DN-Mutationen und damit in verschiedene Schweregrade eingeteilt.

In der vorliegenden Arbeit zeigten Individuen mit einer HI-Mutation signifikant höherer NT-proBNP Spiegel und wurden häufiger an der Aorta operiert. Allerdings ließen sich diese Erkenntnisse nicht auf andere Parameter wie die LA-Größe oder E/e' übertragen.

Andere Arbeiten haben das Modell der HI und DN-Mutation bereits ebenfalls angewandt, Abd El Rahman et al. konnten zeigen, dass eine HI-Mutation mit signifikant reduzierter LV-EF, global circumferential strain sowie global area strain assoziiert war. Jedoch war auch in ihrer Arbeit dieser Zusammenhang für andere Parameter wie die LA Pump- oder Reservoirfunktion nicht zu erkennen (134).

Franken et al. haben versucht, die Einteilung in HI und DN zu präzisieren, indem sie diese nicht nur anhand des Mutationstyps getroffen haben, sondern mithilfe eines Software-tools den Effekt der einzelnen Mutationen haben vorhersagen lassen. Dahinter steht die theoretische Überlegung, dass eine Missense-Mutation an einer kritischen Stelle ebenfalls zu einem kompletten Funktionsverlust des *FBNI*-Gens führen kann. Dadurch konnten sie einerseits eine Assoziation zwischen HI-Mutationen und einem größeren Aortendurchmesser sowie einem beschleunigten Aortenwurzelswachstum, andererseits jedoch auch ein verbessertes Ansprechen auf eine Losartan-Therapie zeigen (61, 108).

Die bisher größte multizentrische Studie ($n = 1013$) mit dem Ziel, Zusammenhänge zwischen Genotyp und Phänotyp zu identifizieren, konnte zwar ebenfalls vereinzelt Zusammenhänge zwischen bestimmten Mutationsarten (Missense Mutation in einer Cystein-Domäne,

frühzeitiges Stopp-Codon, Mutation in Exon 24-32) und einem schwereren Phänotyp zeigen, kommt jedoch abschließend zu dem Schluss, dass individuelle Prognosen auf Grundlage der *FBNI*-Mutation nach wie vor nicht möglich seien (158).

Das zeigt sich auch daran, dass selbst innerhalb einer Familie, also bei Angehörigen mit der gleichen *FBNI*-Mutation, unterschiedlich schwere Ausprägungen des MFS zu beobachten sind (159).

Womöglich greift das in dieser Arbeit angewandte Modell der DN-/HI-Mutationen daher zu kurz, um belastbare Zusammenhänge darzustellen. Trotz zusätzlicher Kenntnisse über die Relevanz einzelner *FBNI*-Domänen hat sich bisher jedoch auch kein anderes Modell gefunden, welches präzise Vorhersagen ermöglicht.

Es ist folglich möglich, dass der Phänotyp nicht nur von der *FBNI*-Mutation und dem Strukturdefekt des Fibrillins abhängt, sondern die Prozesse der TGF β -Dysregulation oder der gestörten Mechanotransduktion, welche wiederum von weiteren Faktoren beeinflusst werden, ebenfalls eine große Rolle spielen. Auch epigenetische Veränderungen, die nicht in den Mutationsanalysen erfasst werden, könnten für die Varianz der Phänotypen bei gleicher oder ähnlicher Mutation verantwortlich sein.

Es bleibt daher trotz großer Bemühungen schwierig, von der *FBNI*-Mutation Rückschlüsse auf den Phänotyp zu ziehen, die inkohärenten Ergebnisse dieser Arbeit spiegeln die Erkenntnisse anderer Autorinnen und Autoren wider (160).

8 Limitationen

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollten mit der vorliegenden Arbeit einhergehende Limitationen berücksichtigt werden.

Prinzipiell ist durch den retrospektiven Studiencharakter eine Verzerrung der Ergebnisse durch unvollständige Daten oder nicht erfasste Confounder nicht auszuschließen. Durch den konsequenten Einschluss aller Patientinnen und Patienten mit MFS, die im Beobachtungszeitraum zur Untersuchung im Marfan-Zentrum Berlin waren, wurde versucht einem Selektionsbias entgegenzuwirken. Bei der Kontrollgruppe ist denkbar, dass - auch wenn keine genetische Aortenerkrankung diagnostiziert wurde - eine gewisse Pathologie vorliegt, die zur Vorstellung im Marfan-Zentrum geführt hat. Es ist jedoch anzunehmen, dass die gezeigten Erkenntnisse hierdurch eher abgeschwächt wurden und der Vergleich mit einer gesunden Kontrollpopulation womöglich zur Offenlegung größerer Unterschiede führen würde. Einschränkend ist jedoch aufzuführen, dass durch den genetischen Defekt als

Grundlage des MFS häufig Erkrankte, die miteinander verwandt sind, sowie deren gesunde Angehörige in diese Studie eingeschlossen wurden, sodass in dem Datensatz eine gewisse Verbundenheit der Messwerte, für die statistisch nicht kontrolliert wurde, anzunehmen ist. Ebenso wurde zwar die Einnahme relevanter Wirkstoffe (β -Blocker, ARB) erfasst, jedoch nicht die Dauer (zum Teil schon vor Studienbeginn) sowie die Dosierung, sodass - auch bedingt durch das retrospektive Studiendesign – für womöglich daraus resultierenden Einflüsse nicht kontrollieren werden konnte. Sardana et al. konnten beispielsweise zeigen, dass eine β -Blocker-Einnahme bei Patientinnen und Patienten mit Bluthochdruck mit einer reduzierten Reservoir-, Conduit- und Kontraktionsfunktion des LA assoziiert war (161).

Prospektive Studien, die diese Schwächen aufgreifen und entsprechende Maßnahmen dagegen ergreifen, sind daher wünschenswert.

Neben dem Studiendesign gibt es auch Limitationen in Hinblick auf die erhobenen Daten. Am relevantesten für die Studienergebnisse ist, dass durch die monoplane Erfassung der Fläche des LA eine nicht optimale Abbildung der wahren Größe gewährleistet ist. Zwar ist eine Vergleichbarkeit zwischen den beiden Gruppen dadurch nicht beeinträchtigt, da für alle Studienteilnehmer (Fälle sowie Kontrollen) die Größe nach der gleichen Methode von derselben erfahrenen Untersucherin bestimmt wurden, dennoch sind mit dieser Methode verbundene Messfehler nicht auszuschließen.

Eine weitere Limitation besteht in der Beschreibung des LVEDP über E/e' . Zwar ist ein großer Vorteil dieses Surrogatparameters seine leichte Erfassbarkeit über die nicht invasive und unkompliziert durchzuführende Echokardiographie, dennoch bestehen Vorbehalte gegenüber der Genauigkeit: In einzelnen Studien ließ sich zwar eine teils hohe Korrelation zeigen, jedoch konnten andere Arbeiten diese Resultate nicht bestätigen, sodass eine Meta-Analyse von Sharifov et al. zu dem Ergebnis kommt, dass nur eine niedrige bis mittlere Korrelation ($r \approx 0.5$) zwischen dem echokardiographisch erfassten Surrogatparameter E/e' und dem LVEDP besteht (145, 162)

In einzelnen Arbeiten wies E/e' dagegen eine höhere Korrelation mit anderen invasiv gemessenen Parametern, die zur Beschreibung des LV-Füllungsdrucks dienen, auf: Ommen et al. konnten beispielsweise eine gute Korrelation von dem mittleren LV diastolischen Druck (M-LVDP) und E/e' zeigen (163). Die meisten Arbeiten bestehen aber über den Zusammenhang zwischen E/e' und dem LVEDP, sodass dazu die validesten Daten vorliegen (162).

Um die Aussagekraft von E/e' zu erhöhen besteht die Empfehlung zur semiquantitativen Verwendung von E/e' , an der sich auch in dieser Arbeit orientiert sich wurde (143). Zum einen wurde der Grenzwert von $E/e' \leq 8$ für normwertig LVEDP übernommen, sodass in diesem Bereich von einer hohen Aussagekraft ausgegangen werden kann. Zum anderen wurde in der vorliegenden Arbeit aber nicht weiter unterschieden zwischen einem Übergangsbereich und einem Bereich eindeutig erhöhter LV-Drücke (von der ASE wird ein E/e' von 14 als Grenzwert empfohlen), sondern beides als Bereich potenziell erhöhter LV Drücke zusammengefasst (143). Dadurch ist die Spezifität und damit Aussagekraft dieser Gruppe etwas reduziert. Die aufgestellten Regressionsbeziehung zwischen E/e' und LA-Größe sind vor diesem Hintergrund zurückhaltend zu werten. Weiterhin ist nach den Auswertungen von Sharifov et al. auch die semiquantitative Verwendung von E/e' ungenau (162).

Um diesen methodischen Schwächen zu begegnen, wäre eine invasive Messung des LVEDP zwar möglich, jedoch ergeben sich dabei relevante mit der Intervention assoziierte Risiken. Eventuell ergeben sich zukünftig validere nicht-invasive Methoden zur Abschätzung des LVEDP, die über die Speckle-Tracking Echokardiographie ermittelte linksatriale strain zeigte sich beispielsweise bei Cameli et al. dem E/e' überlegen in der Abschätzung des LVEDP (146). Eine in weiteren Studien genauere Abklärung der in dieser Arbeit aufzeigten Hinweise auf eine beim MFS verminderte Stressresilienz wäre in jedem Fall wünschenswert.

In Hinblick auf die in dieser Studie analysierte sekretorische Antwort des LA ist hier noch einmal auf die diesbezüglichen Diskrepanzen hinsichtlich des Ursprungs des NT-proBNP hinzuweisen. Zwar nehmen auch anderer Autorinnen und Autoren an, dass die Sekretion vor allem aus atrialen Myozyten erfolgt, eine Bestimmung des ANP bzw. des MR-proANP würde jedoch für eine größere Gewissheit sorgen (128).

Abschließend bleibt unter Berücksichtigung der genannten Limitationen festzuhalten, dass diese Arbeit die Grundlage zur Generierung weiterer Hypothesen bildet und auch wenn die Ergebnisse an einem großen Patientenkollektiv erhoben wurden und im Einklang mit grundlagenwissenschaftlichen Erkenntnissen liegen, prospektive Studien mit exakten Größenbestimmungen des LA nötig sind, um die gezeigten Ergebnisse zu bestätigen.

Weiterhin ist eine präzise Erfassung von mit einer LA-Dilatation assoziierten Endpunkten nötig, um die klinische Relevanz dieser Erkenntnisse besser einordnen zu können.

9 Literaturverzeichnis

1. Demolder A, von Kodolitsch Y, Muiño-Mosquera L, De Backer J. Myocardial Function, Heart Failure and Arrhythmia in Marfan Syndrome: A Systematic Literature Review. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(10):751.
2. Steijns F, van Hengel J, Sips P, De Backer J, Renard M. A heart for fibrillin: spatial arrangement in adult wild-type murine myocardial tissue. *Histochem Cell Biol*. 2018;150(3):271-80.
3. Nakajima H, Nakajima HO, Salcher O, Dittì AS, Dembowski K, Jing S, Field LJ. Atrial but not ventricular fibrosis in mice expressing a mutant transforming growth factor-beta(1) transgene in the heart. *Circ Res*. 2000;86(5):571-9.
4. Groth KA, Hove H, Kyhl K, Folkestad L, Gaustadnes M, Vejlstrup N, Stochholm K, Østergaard JR, Andersen NH, Gravholt CH. Prevalence, incidence, and age at diagnosis in Marfan Syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*. 2015;10:153.
5. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9501):1965-76.
6. 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. *J Med Genet*. 2010;47(7):476-85.
7. Pepe G, Giusti B, Sticchi E, Abbate R, Gensini GF, Nistri S. Marfan syndrome: current perspectives. *Appl Clin Genet*. 2016;9:55-65.
8. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, Spijkerboer AM, Marquering HA, Zwinderman AH, Mulder BJ. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3491-500.
9. Forteza A, Evangelista A, Sánchez V, Teixidó-Turà G, Sanz P, Gutiérrez L, Gracia T, Centeno J, Rodríguez-Palomares J, Rupilanchas JJ, Cortina J, Ferreira-González I, García-Dorado D. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2016;37(12):978-85.
10. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, Aegerter P, Detaint D, Delorme G, Attias D, Tubach F, Dupuis-Girod S, Plauchu H, Barthelet M, Sassolas F, Pangaud N, Naudion S, Thomas-Chabaneix J, Dulac Y, Edouard T, Wolf JE, Faivre L, Odent S, Basquin A, Habib G, Collignon P, Boileau C, Jondeau G. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(32):2160-6.
11. 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. 1896;13(Bd. 13):220-6.
12. McKusick VA. Heritable disorders of connective tissue: III. The marfan syndrome. *Journal of Chronic Diseases*. 1955;2(6):609-44.
13. Jessurun CAC, Bom DAM, Franken R. An update on the pathophysiology, treatment and genetics of Marfan syndrome. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2016;4(6):605-12.
14. 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;29(3):581-94.
15. Hetzer R, Gehle P, Ennker Jr, editors. *Cardiovascular Aspects of Marfan Syndrome*. Steinkopff; 1995.
16. Pereira L, Levran O, Ramirez F, Lynch JR, Sykes B, Pyeritz RE, Dietz HC. A Molecular Approach to the Stratification of Cardiovascular Risk in Families with Marfan's Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(3):148-53.

17. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 1996;62(4):417-26.
18. Rose PS, Levy HP, Ahn NU, Sponseller PD, Magyari T, Davis J, Francomano CA. A comparison of the Berlin and Ghent nosologies and the influence of dural ectasia in the diagnosis of Marfan syndrome. *Genet Med.* 2000;2(5):278-82.
19. Loeys B, Nuytinck L, Delvaux I, De Bie S, De Paepe A. Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome. *Arch Intern Med.* 2001;161(20):2447-54.
20. Loeys B, De Backer J, Van Acker P, Wettinck K, Pals G, Nuytinck L, Coucke P, De Paepe A. Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome. *Hum Mutat.* 2004;24(2):140-6.
21. Dean JC. Marfan syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2007;15(7):724-33.
22. Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, Best LG, Boerwinkle E, Howard BV, Kitzman D, Lee ET, Mosley TH, Jr., Weder A, Roman MJ. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons ≥ 15 years of age. *Am J Cardiol.* 2012;110(8):1189-94.
23. von Kodolitsch Y, Demolder A, Girdauskas E, Kaemmerer H, Kornhuber K, Muino Mosquera L, Morris S, Neptune E, Pyeritz R, Rand-Hendriksen S, Rahman A, Riise N, Robert L, Staufenbiel I, Szocs K, Vanem TT, Linke SJ, Vogler M, Yetman A, De Backer J. Features of Marfan syndrome not listed in the Ghent nosology - the dark side of the disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2019;17(12):883-915.
24. Winther S, Williams LK, Keir M, Connelly KA, Bradley TJ, Rakowski H, Crean AM. Cardiovascular Magnetic Resonance Provides Evidence of Abnormal Myocardial Strain and Primary Cardiomyopathy in Marfan syndrome. *J Comput Assist Tomogr.* 2019;43(3):410-5.
25. de Witte P, Aalberts JJ, Radonic T, Timmermans J, Scholte AJ, Zwinderman AH, Mulder BJ, Groenink M, van den Berg MP. Intrinsic biventricular dysfunction in Marfan syndrome. *Heart.* 2011;97(24):2063-8.
26. De Backer JF, Devos D, Segers P, Matthys D, François K, Gillebert TC, De Paepe AM, De Sutter J. Primary impairment of left ventricular function in Marfan syndrome. *Int J Cardiol.* 2006;112(3):353-8.
27. Gehle P, Robinson PN, Heinzl F, Edelmann F, Yigitbasi M, Berger F, Falk V, Pieske B, Wellnhofer E. NT-proBNP and diastolic left ventricular function in patients with Marfan syndrome. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2016;12:15-20.
28. 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;10(8):947-55.
29. 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;24(12):1392-9.
30. Kiotsekoglou A, Saha S, Moggridge JC, Kapetanakis V, Govindan M, Alpendurada F, Mullen MJ, Nassiri DK, Camm J, Sutherland GR, Bijmens BH, Child A. Impaired biventricular deformation in Marfan syndrome: a strain and strain rate study in adult unoperated patients. *Echocardiography.* 2011;28(4):416-30.
31. Angtuaco 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;31(10):1609-16.

32. Porciani MC, Giurlani L, Chelucci A, Pepe G, Giusti B, Brunelli T, Attanasio M, Martinucci P, Fattori R, Abbatea R, Gensini GF. Diastolic subclinical primary alterations in marfan syndrome and marfan-related disorders. *Clinical Cardiology*. 2002;25(9):416-20.
33. Campens L, Renard M, Trachet B, Segers P, Muino Mosquera L, De Sutter J, Sakai L, De Paepe A, De Backer J. Intrinsic cardiomyopathy in Marfan syndrome: results from in-vivo and ex-vivo studies of the Fbn1C1039G/+ model and longitudinal findings in humans. *Pediatr Res*. 2015;78(3):256-63.
34. Lee L, Cui JZ, Cua M, Esfandiarei M, Sheng X, Chui WA, Xu MH, Sarunic MV, Beg MF, van Breemen C, Sandor GG, Tibbits GF. Aortic and Cardiac Structure and Function Using High-Resolution Echocardiography and Optical Coherence Tomography in a Mouse Model of Marfan Syndrome. *PLoS One*. 2016;11(11):e0164778.
35. Knosalla C, Weng YG, Hammerschmidt R, Pasic M, Schmitt-Knosalla I, Grauhan O, Dandel M, Lehmkuhl HB, Hetzer R. Orthotopic heart transplantation in patients with Marfan syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(5):1691-5.
36. Isekame Y, Gati S, Aragon-Martin JA, Bastiaenen R, Kondapally Seshasai SR, Child A. Cardiovascular Management of Adults with Marfan Syndrome. *Eur Cardiol*. 2016;11(2):102-10.
37. Salvi P, Grillo A, Marelli S, Gao L, Salvi L, Viecca M, Di Blasio AM, Carretta R, Pini A, Parati G. Aortic dilatation in Marfan syndrome: role of arterial stiffness and fibrillin-1 variants. *Journal of Hypertension*. 2018;36(1):77-84.
38. 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;51(6):501-11.
39. Westenberg JJ, Scholte AJ, Vaskova Z, van der Geest RJ, Groenink M, Labadie G, van den Boogaard PJ, Radonic T, Hilhorst-Hofstee Y, Mulder BJ, Kroft LJ, Reiber JH, de Roos A. Age-related and regional changes of aortic stiffness in the Marfan syndrome: assessment with velocity-encoded MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34(3):526-31.
40. Aalders J, Leger L, Van der Meeren L, Van den Vreken N, Skirtach AG, Sinha S, De Backer J, van Hengel J. Effects of fibrillin mutations on the behavior of heart muscle cells in Marfan syndrome. *Sci Rep*. 2020;10(1):16756.
41. McKusick VA. Hereditary disorders of connective tissue. *Bull N Y Acad Med*. 1959;35(3):143-56.
42. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol*. 1986;103(6 Pt 1):2499-509.
43. Hollister DW, Godfrey M, Sakai LY, Pyeritz RE. Immunohistologic Abnormalities of the Microfibrillar-Fiber System in the Marfan Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1990;323(3):152-9.
44. Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A, Kaitila I, Peltonen L. Location on Chromosome 15 of the Gene Defect Causing Marfan Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1990;323(14):935-9.
45. Magenis RE, Maslen CL, Smith L, Allen L, Sakai LY. Localization of the fibrillin (FBN) gene to chromosome 15, band q21.1. *Genomics*. 1991;11(2):346-51.
46. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, Puffenberger EG, Hamosh A, Nanthakumar EJ, Curristin SM, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*. 1991;352(6333):337-9.
47. Zhang H, Apfelroth SD, Hu W, Davis EC, Sanguineti C, Bonadio J, Mecham RP, Ramirez F. Structure and expression of fibrillin-2, a novel microfibrillar component preferentially located in elastic matrices. *J Cell Biol*. 1994;124(5):855-63.

48. Nagase T, Nakayama M, Nakajima D, Kikuno R, Ohara O. Prediction of the Coding Sequences of Unidentified Human Genes. XX. The Complete Sequences of 100 New cDNA Clones from Brain Which Code for Large Proteins in vitro. *DNA Research*. 2001;8(2):85-95.
49. Lee B, Godfrey M, Vitale E, Hori H, Mattei M-G, Sarfarazi M, Tsipouras P, Ramirez F, Hollister DW. Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes. *Nature*. 1991;352(6333):330-4.
50. Sabatier L, Miosge N, Hubmacher D, Lin G, Davis EC, Reinhardt DP. Fibrillin-3 expression in human development. *Matrix Biol*. 2011;30(1):43-52.
51. Godwin ARF, Singh M, Lockhart-Cairns MP, Alanazi YF, Cain SA, Baldock C. The role of fibrillin and microfibril binding proteins in elastin and elastic fibre assembly. *Matrix Biol*. 2019;84:17-30.
52. Dietz HC, McIntosh I, Sakai LY, Corson GM, Chalberg SC, Pyeritz RE, Francomano CA. Four Novel FBN1 Mutations: Significance for Mutant Transcript Level and EGF-like Domain Calcium Binding in the Pathogenesis of Marfan Syndrome. *Genomics*. 1993;17(2):468-75.
53. Yang Y, Zhou Y-l, Yao T-t, Pan H, Gu P, Wang Z-y. Novel p.G1344E mutation in FBN1 is associated with ectopia lentis. *British Journal of Ophthalmology*. 2021;105(3):341-7.
54. Sakai LY, Keene DR, Renard M, De Backer J. FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene*. 2016;591(1):279-91.
55. Chandra A, Patel D, Aragon-Martin JA, Pinard A, Collod-Bérout G, Comeglio P, Boileau C, Faivre L, Charteris D, Child AH, Arno G. The revised ghent nosology; reclassifying isolated ectopia lentis. *Clin Genet*. 2015;87(3):284-7.
56. Sakai LY, Keene DR. Fibrillin protein pleiotropy: Acromelic dysplasias. *Matrix Biol*. 2019;80:6-13.
57. Loeys BL, Gerber EE, Riegert-Johnson D, Iqbal S, Whiteman P, McConnell V, Chillakuri CR, Macaya D, Coucke PJ, De Paepe A, Judge DP, Wigley F, Davis EC, Mardon HJ, Handford P, Keene DR, Sakai LY, Dietz HC. Mutations in fibrillin-1 cause congenital scleroderma: stiff skin syndrome. *Sci Transl Med*. 2010;2(23):23ra020.
58. Faivre L, Gorlin RJ, Wirtz MK, Godfrey M, Dagoneau N, Samples JR, Le Merrer M, Collod-Beroud G, Boileau C, Munnich A, Cormier-Daire V. In frame fibrillin-1 gene deletion in autosomal dominant Weill-Marchesani syndrome. *J Med Genet*. 2003;40(1):34-6.
59. Gillis E, Kempers M, Salemink S, Timmermans J, Cheriex EC, Bekkers SCAM, Fransen E, De Die-Smulders CEM, Loeys BL, Laer LV. An FBN1 Deep Intronic Mutation in a Familial Case of Marfan Syndrome: An Explanation for Genetically Unsolved Cases? *Human Mutation*. 2014;35(5):571-4.
60. Arnaud P, Hanna N, Aubart M, Leheup B, Dupuis-Girod S, Naudion S, Lacombe D, Milleron O, Odent S, Faivre L, Bal L, Edouard T, Collod-Beroud G, Langeois M, Spentchian M, Gouya L, Jondeau G, Boileau C. Homozygous and compound heterozygous mutations in the FBN1 gene: unexpected findings in molecular diagnosis of Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2017;54(2):100-3.
61. Franken R, Teixido-Tura G, Brion M, Forteza A, Rodriguez-Palomares J, Gutierrez L, Garcia Dorado D, Pals G, Mulder BJ, Evangelista A. Relationship between fibrillin-1 genotype and severity of cardiovascular involvement in Marfan syndrome. *Heart*. 2017;103(22):1795-9.
62. Takeda N, Inuzuka R, Maemura S, Morita H, Nawata K, Fujita D, Taniguchi Y, Yamauchi H, Yagi H, Kato M, Nishimura H, Hirata Y, Ikeda Y, Kumagai H, Amiya E, Hara H, Fujiwara T, Akazawa H, Suzuki JI, Imai Y, Nagai R, Takamoto S, Hirata Y, Ono M, Komuro I. Impact of Pathogenic FBN1 Variant Types on the Progression of Aortic Disease in Patients With Marfan Syndrome. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(6):e002058.
63. Stengl R, Bors A, Ágg B, Pólos M, Matyas G, Molnár MJ, Fekete B, Csabán D, Andrikovics H, Merkely B, Radovits T, Szabolcs Z, Benke K. Optimising the mutation

- screening strategy in Marfan syndrome and identifying genotypes with more severe aortic involvement. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):290.
64. Judge DP, Biery NJ, Keene DR, Geubtner J, Myers L, Huso DL, Sakai LY, Dietz HC. Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome. *J Clin Invest.* 2004;114(2):172-81.
65. Mátyás G, Alonso S, Patrignani A, Marti M, Arnold E, Magyar I, Henggeler C, Carrel T, Steinmann B, Berger W. Large genomic fibrillin-1 (FBN1) gene deletions provide evidence for true haploinsufficiency in Marfan syndrome. *Hum Genet.* 2007;122(1):23-32.
66. Herskowitz I. Functional inactivation of genes by dominant negative mutations. *Nature.* 1987;329(6136):219-22.
67. Whiteman P, Handford PA. Defective secretion of recombinant fragments of fibrillin-1: implications of protein misfolding for the pathogenesis of Marfan syndrome and related disorders. *Hum Mol Genet.* 2003;12(7):727-37.
68. Xu S, Li L, Fu Y, Wang X, Sun H, Wang J, Han L, Wu Z, Liu Y, Zhu J, Sun L, Lan F, He Y, Zhang H. Increased frequency of FBN1 frameshift and nonsense mutations in Marfan syndrome patients with aortic dissection. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(1):e1041.
69. Aubart M, Gazal S, Arnaud P, Benarroch L, Gross MS, Buratti J, Boland A, Meyer V, Zouali H, Hanna N, Milleron O, Stheneur C, Bourgeron T, Desguerre I, Jacob MP, Gouya L, Génin E, Deleuze JF, Jondeau G, Boileau C. Association of modifiers and other genetic factors explain Marfan syndrome clinical variability. *Eur J Hum Genet.* 2018;26(12):1759-72.
70. Aubart M, Gross M-S, Hanna N, Zabot M-T, Sznajder M, Detaint D, Gouya L, Jondeau G, Boileau C, Stheneur C. The clinical presentation of Marfan syndrome is modulated by expression of wild-type FBN1 allele. *Human Molecular Genetics.* 2015;24(10):2764-70.
71. Hutchinson S, Furger A, Halliday D, Judge DP, Jefferson A, Dietz HC, Firth H, Handford PA. Allelic variation in normal human FBN1 expression in a family with Marfan syndrome: a potential modifier of phenotype? *Hum Mol Genet.* 2003;12(18):2269-76.
72. Hubmacher D, Reinhardt DP. Microfibrils and Fibrillin. In: Mecham RP, editor. *The Extracellular Matrix: an Overview.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 233-65.
73. Ramirez F, Caescu C, Wondimu E, Galatioto J. Marfan syndrome; A connective tissue disease at the crossroads of mechanotransduction, TGF β signaling and cell stemness. *Matrix Biol.* 2018;71-72:82-9.
74. 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;33(3):407-11.
75. Pyeritz RE. Etiology and pathogenesis of the Marfan syndrome: current understanding. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6(6):595-8.
76. Taipale J, Miyazono K, Heldin CH, Keski-Oja J. Latent transforming growth factor-beta 1 associates to fibroblast extracellular matrix via latent TGF-beta binding protein. *J Cell Biol.* 1994;124(1-2):171-81.
77. Isogai Z, Ono RN, Ushiro S, Keene DR, Chen Y, Mazzieri R, Charbonneau NL, Reinhardt DP, Rifkin DB, Sakai LY. Latent transforming growth factor beta-binding protein 1 interacts with fibrillin and is a microfibril-associated protein. *J Biol Chem.* 2003;278(4):2750-7.
78. Vander Ark A, Cao J, Li X. TGF- β receptors: In and beyond TGF- β signaling. *Cellular Signalling.* 2018;52:112-20.
79. Gordon KJ, Blobel GC. Role of transforming growth factor- β superfamily signaling pathways in human disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 2008;1782(4):197-228.

80. Prud'homme GJ. Pathobiology of transforming growth factor β in cancer, fibrosis and immunologic disease, and therapeutic considerations. *Laboratory Investigation*. 2007;87(11):1077-91.
81. Takeda N, Hara H, Fujiwara T, Kanaya T, Maemura S, Komuro I. TGF- β Signaling-Related Genes and Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):2125.
82. Shi M, Zhu J, Wang R, Chen X, Mi L, Walz T, Springer TA. Latent TGF- β structure and activation. *Nature*. 2011;474(7351):343-9.
83. Schiller M, Javelaud D, Mauviel A. TGF-beta-induced SMAD signaling and gene regulation: consequences for extracellular matrix remodeling and wound healing. *J Dermatol Sci*. 2004;35(2):83-92.
84. Verstraeten A, Luyckx I, Loeys B. Aetiology and management of hereditary aortopathy. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;14(4):197-208.
85. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, Myers L, Klein EC, Liu G, Calvi C, Podowski M, Neptune ER, Halushka MK, Bedja D, Gabrielson K, Rifkin DB, Carta L, Ramirez F, Huso DL, Dietz HC. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*. 2006;312(5770):117-21.
86. Cohn RD, van Erp C, Habashi JP, Soleimani AA, Klein EC, Lisi MT, Gamradt M, ap Rhys CM, Holm TM, Loeys BL, Ramirez F, Judge DP, Ward CW, Dietz HC. Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF-beta-induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. *Nat Med*. 2007;13(2):204-10.
87. Matt P, Schoenhoff F, Habashi J, Holm T, Erp CV, Loch D, Carlson OD, Griswold BF, Fu Q, Backer JD, Loeys B, Huso DL, McDonnell NB, Eyk JEV, Dietz HC. Circulating Transforming Growth Factor-beta in Marfan Syndrome. *Circulation*. 2009;120(6):526-32.
88. Li W, Li Q, Jiao Y, Qin L, Ali R, Zhou J, Ferruzzi J, Kim RW, Geirsson A, Dietz HC, Offermanns S, Humphrey JD, Tellides G. Tgfbr2 disruption in postnatal smooth muscle impairs aortic wall homeostasis. *J Clin Invest*. 2014;124(2):755-67.
89. Cook JR, Clayton NP, Carta L, Galatioto J, Chiu E, Smaldone S, Nelson CA, Cheng SH, Wentworth BM, Ramirez F. Dimorphic effects of transforming growth factor-beta signaling during aortic aneurysm progression in mice suggest a combinatorial therapy for Marfan syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(4):911-7.
90. Lindsay ME, Schepers D, Bolar NA, Doyle JJ, Gallo E, Fert-Bober J, Kempers MJ, Fishman EK, Chen Y, Myers L, Bjeda D, Oswald G, Elias AF, Levy HP, Anderlid BM, Yang MH, Bongers EM, Timmermans J, Braverman AC, Canham N, Mortier GR, Brunner HG, Byers PH, Van Eyk J, Van Laer L, Dietz HC, Loeys BL. Loss-of-function mutations in TGFB2 cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm. *Nat Genet*. 2012;44(8):922-7.
91. Holm TM, Habashi JP, Doyle JJ, Bedja D, Chen Y, van Erp C, Lindsay ME, Kim D, Schoenhoff F, Cohn RD, Loeys BL, Thomas CJ, Patnaik S, Maragan JJ, Judge DP, Dietz HC. Noncanonical TGF β Signaling Contributes to Aortic Aneurysm Progression in Marfan Syndrome Mice. *Science*. 2011;332(6027):358.
92. Lacolley P, Regnault V, Nicoletti A, Li Z, Michel JB. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. *Cardiovasc Res*. 2012;95(2):194-204.
93. Sun Z, Guo SS, Fässler R. Integrin-mediated mechanotransduction. *Journal of Cell Biology*. 2016;215(4):445-56.
94. Humphrey JD, Milewicz DM, Tellides G, Schwartz MA. Cell biology. Dysfunctional mechanosensing in aneurysms. *Science*. 2014;344(6183):477-9.
95. Humphrey JD, Schwartz MA, Tellides G, Milewicz DM. Role of mechanotransduction in vascular biology: focus on thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circ Res*. 2015;116(8):1448-61.

96. Cook JR, Carta L, Bénard L, Chemaly ER, Chiu E, Rao SK, Hampton TG, Yurchenco P, Costa KD, Hajjar RJ, Ramirez F. Abnormal muscle mechanosignaling triggers cardiomyopathy in mice with Marfan syndrome. *J Clin Invest.* 2014;124(3):1329-39.
97. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of Aortic Dilatation and the Benefit of Long-Term β -Adrenergic Blockade in Marfan's Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 1994;330(19):1335-41.
98. Halpern BL, Char F, Murdoch JL, Horton WB, McKusick VA. A prospectus on the prevention of aortic rupture in the Marfan syndrome with data on survivorship without treatment. *Johns Hopkins Med J.* 1971;129(3):123-9.
99. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kouchoukos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease. *Circulation.* 2010;121(13):e266-e369.
100. Koo HK, Lawrence KA, Musini VM. Beta-blockers for preventing aortic dissection in Marfan syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):Cd011103.
101. Lim D-S, Lutucuta S, Bachireddy P, Youker K, Evans A, Entman M, Roberts R, Marian AJ. Angiotensin II Blockade Reverses Myocardial Fibrosis in a Transgenic Mouse Model of Human Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2001;103(6):789-91.
102. Lavoie P, Robitaille G, Agharazii M, Ledbetter S, Lebel M, Larivière R. Neutralization of transforming growth factor- β attenuates hypertension and prevents renal injury in uremic rats. *Journal of Hypertension.* 2005;23(10):1895-903.
103. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, Pearson GD, Selamet Tierney ES, Levine JC, Atz AM, Benson DW, Braverman AC, Chen S, De Backer J, Gelb BD, Grossfeld PD, Klein GL, Lai WW, Liou A, Loeyls BL, Markham LW, Olson AK, Paridon SM, Pemberton VL, Pierpont ME, Pyeritz RE, Radojewski E, Roman MJ, Sharkey AM, Stylianou MP, Wechsler SB, Young LT, Mahony L. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(22):2061-71.
104. Gao L, Chen L, Fan L, Gao D, Liang Z, Wang R, Lu W. The effect of losartan on progressive aortic dilatation in patients with Marfan's syndrome: a meta-analysis of prospective randomized clinical trials. *International Journal of Cardiology.* 2016;217:190-4.
105. Kang YN, Chi SC, Wu MH, Chiu HH. The effects of losartan versus beta-blockers on cardiovascular protection in marfan syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc.* 2020;119(1 Pt 1):182-90.
106. Al-Abcha A, Saleh Y, Mujer M, Boumegouas M, Herzallah K, Charles L, Elkhatib L, Abdelkarim O, Kehdi M, Abela GS. Meta-analysis Examining the Usefulness of Angiotensin Receptor blockers for the Prevention of Aortic Root Dilation in Patients With the Marfan Syndrome. *Am J Cardiol.* 2020;128:101-6.
107. Hofmann Bowman MA, Eagle KA, Milewicz DM. Update on Clinical Trials of Losartan With and Without beta-Blockers to Block Aneurysm Growth in Patients With Marfan Syndrome: A Review. *JAMA Cardiol.* 2019;4(7):702-7.
108. Franken R, Den Hartog AW, Radonic T, Micha D, Maugeri A, Van Dijk FS, Meijers-Heijboer HE, Timmermans J, Scholte AJ, Van Den Berg MP, Groenink M, Mulder BJM, Zwinderman AH, De Waard V, Pals G. Beneficial Outcome of Losartan Therapy Depends on Type of FBN1 Mutation in Marfan Syndrome. *Circulation: Cardiovascular Genetics.* 2015;8(2):383-8.
109. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller G-P, lung B, Kluijn J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K, Group ESD. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease: The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by:

Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *European Heart Journal*. 2020;42(6):563-645.

110. Pyeritz RE. Marfan syndrome: 30 years of research equals 30 years of additional life expectancy. *Heart*. 2009;95(3):173.

111. Burgstaller JM, Held U, Mosbahi S, Stak D, Steurer J, Eckstein F, Berdajs DA. A systemic review and meta-analysis: long-term results of the Bentall versus the David procedure in patients with Marfan syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;54(3):411-9.

112. David TE, Feindel CM, David CM, Manlhiot C. A quarter of a century of experience with aortic valve-sparing operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(3):872-9; discussion 9-80.

113. Benedetto U, Melina G, Takkenberg JJ, Roscitano A, Angeloni E, Sinatra R. Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2011;97(12):955-8.

114. Radke RM, Baumgartner H. Diagnosis and treatment of Marfan syndrome: an update. *Heart*. 2014;100(17):1382.

115. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995;92(4):835-41.

116. Leung DY, Chi C, Allman C, Boyd A, Ng AC, Kadappu KK, Leung M, Thomas L. Prognostic implications of left atrial volume index in patients in sinus rhythm. *Am J Cardiol*. 2010;105(11):1635-9.

117. Wierzbowska-Drabik K, Krzemińska-Pakula M, Drozd J, Plewka M, Trzos E, Kurpesa M, Rechciński T, Różga A, Płońska-Gościniak E, Kasprzak JD. Enlarged left atrium is a simple and strong predictor of poor prognosis in patients after myocardial infarction. *Echocardiography*. 2008;25(1):27-35.

118. Kebed KY, Addetia K, Lang RM. Importance of the Left Atrium: More Than a Bystander? *Heart Fail Clin*. 2019;15(2):191-204.

119. Ciuk S, Janas P, Klimek-Piotrowska W. Clinical anatomy of human heart atria and interatrial septum - anatomical basis for interventional cardiologists and electrocardiologists. Part 2: left atrium. *Kardiol Pol*. 2018;76(3):510-9.

120. Ho SY, McCarthy KP, Faletra FF. Anatomy of the left atrium for interventional echocardiography. *European Journal of Echocardiography*. 2011;12(10):i11-i5.

121. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(6):493-505.

122. Leung DY, Boyd A, Ng AA, Chi C, Thomas L. Echocardiographic evaluation of left atrial size and function: Current understanding, pathophysiologic correlates, and prognostic implications. *American Heart Journal*. 2008;156(6):1056-64.

123. Thomas L, Abhayaratna WP. Left Atrial Reverse Remodeling: Mechanisms, Evaluation, and Clinical Significance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(1):65-77.

124. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol*. 2009(191):341-66.

125. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*. 2019;111:18-25.

126. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*. 1994;90(1):195-203.

127. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in

- humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest*. 1991;87(4):1402-12.
128. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, De Bold MK, De Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(11):698-717.
129. Ramos H, de Bold AJ. Gene expression, processing, and secretion of natriuretic peptides: physiologic and diagnostic implications. *Heart Fail Clin*. 2006;2(3):255-68.
130. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F, Lainscak M, Filippatos G, Seferovic PM, Meijers WC, Bayes-Genis A, Mueller T, Richards M, Januzzi JL, Jr. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-31.
131. 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
132. Kou S, Caballero L, Dulgheru R, Voilliot D, De Sousa C, Kacharava G, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Gomez De Diego JJ, Hagendorff A, Henri C, Hristova K, Lopez T, Magne J, De La Morena G, Popescu BA, Penicka M, Ozyigit T, Rodrigo Carbonero JD, Salustri A, Van De Veire N, Von Bardeleben RS, Vinereanu D, Voigt JU, Zamorano JL, Donal E, Lang RM, Badano LP, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(6):680-90.
133. Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1206-7.
134. Abd El Rahman M, Haase D, Rentzsch A, Olchvary J, Schafers HJ, Henn W, Wagenpfeil S, Abdul-Khaliq H. Left ventricular systolic dysfunction in asymptomatic Marfan syndrome patients is related to the severity of gene mutation: insights from the novel three dimensional speckle tracking echocardiography. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124112.
135. Neufassung der Satzung der Charité–Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis [press release]. https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/portal/charite/presse/publikationen/amtl-mitteilungsblatt/2016/AMB_208.pdf: Charité - Universitätsmedizin Berlin, 29.03.2018.
136. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*. 2013;310(20):2191-4.
137. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *The American Journal of Cardiology*. 1976;37(1):7-11.
138. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, Ckd EPI. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
139. Hagendorff A, Fehske W, Flachskampf FA, Helfen A, Kreidel F, Kruck S, La Rosée K, Tiemann K, Voigt J-U, von Bardeleben RS, Zahn R, Knebel F. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Der Kardiologe*. 2020;14(5):396-431.
140. Sidebotham D, Doughty R. Heart Failure. In: Sidebotham D, McKee A, Gillham M, Levy JH, editors. *Cardiothoracic Critical Care*. Philadelphia: Butterworth-Heinemann; 2007. p. 278-92.

141. Reddy YNV, Nishimura RA. Hemodynamics for the structural interventionalist. In: Rihal CS, Raphael CE, editors. *Handbook of Structural Heart Interventions*. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 43-56.e1.
142. Peverill RE. “Left ventricular filling pressure(s)” — Ambiguous and misleading terminology, best abandoned. *International Journal of Cardiology*. 2015;191:110-3.
143. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277-314.
144. Dokainish H, Nguyen J, Sengupta R, Pillai M, Alam M, Bobek J, Lakkis N. New, Simple Echocardiographic Indexes for the Estimation of Filling Pressure in Patients with Cardiac Disease and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Echocardiography*. 2010;27(8):946-53.
145. Previtali M, Chieffo E, Ferrario M, Klersy C. Is mitral E/E' ratio a reliable predictor of left ventricular diastolic pressures in patients without heart failure? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(7):588-95.
146. Cameli M, Sparla S, Losito M, Righini FM, Menci D, Lisi M, D'Ascenzi F, Focardi M, Favilli R, Pierli C, Fineschi M, Mondillo S. Correlation of Left Atrial Strain and Doppler Measurements with Invasive Measurement of Left Ventricular End-Diastolic Pressure in Patients Stratified for Different Values of Ejection Fraction. *Echocardiography*. 2016;33(3):398-405.
147. Qiu D, Peng L, Ghista DN, Wong KKL. Left Atrial Remodeling Mechanisms Associated with Atrial Fibrillation. *Cardiovascular Engineering and Technology*. 2021;12(3):361-72.
148. Bouzas-Mosquera A, Broullón FJ, Álvarez-García N, Méndez E, Peteiro J, Gándara-Sambade T, Prada O, Mosquera VX, Castro-Beiras A. Left atrial size and risk for all-cause mortality and ischemic stroke. *Canadian Medical Association Journal*. 2011;183(10):E657-E64.
149. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, Tsang TSM. Left Atrial Size: Physiologic Determinants and Clinical Applications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(12):2357-63.
150. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim Y-H, McAnulty JH, Zheng Z-J, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJL. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.
151. Savolainen A, Kupari M, Toivonen L, Kaitila I, Viitasalo M. Abnormal ambulatory electrocardiographic findings in patients with the Marfan syndrome. *J Intern Med*. 1997;241(3):221-6.
152. Verheule S, Sato T, Everett Tt, Engle SK, Otten D, Rubart-von der Lohe M, Nakajima HO, Nakajima H, Field LJ, Olgin JE. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. *Circ Res*. 2004;94(11):1458-65.
153. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: is aortic dissection the only cause of sudden death? *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(2):329-32.
154. Aydin A, Adsay BA, Sheikhzadeh S, Keyser B, Rybczynski M, Sondermann C, Detter C, Steven D, Robinson PN, Berger J, Schmidtke J, Blankenberg S, Willems S, Von Kodolitsch Y, Hoffmann BA. Observational Cohort Study of Ventricular Arrhythmia in Adults with Marfan Syndrome Caused by FBN1 Mutations. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e81281.

-
155. Muino-Mosquera L, De Wilde H, Devos D, Babin D, Jordaens L, Demolder A, De Groot K, De Wolf D, De Backer J. Myocardial disease and ventricular arrhythmia in Marfan syndrome: a prospective study. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):300.
156. Gutin LS, Bakalov VK, Rosing DR, Arai AE, Gharib AM, Bondy CA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and aortic diameters. *Am Heart J.* 2012;164(3):419-24.
157. Hetzer R, Siegel G, Delmo Walter EM. Cardiomyopathy in Marfan syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(2):561-7; discussion 7-8.
158. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, Child A, Binquet C, Gautier E, Callewaert B, Arbustini E, Mayer K, Arslan-Kirchner M, Kiotsekoglou A, Comeglio P, Marziliano N, Dietz HC, Halliday D, Beroud C, Bonithon-Kopp C, Claustres M, Muti C, Plauchu H, Robinson PN, Adès LC, Biggin A, Benetts B, Brett M, Holman KJ, De Backer J, Coucke P, Francke U, De Paepe A, Jondeau G, Boileau C. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet.* 2007;81(3):454-66.
159. De Backer J, Loeys B, Leroy B, Coucke P, Dietz H, De Paepe A. Utility of molecular analyses in the exploration of extreme intrafamilial variability in the Marfan syndrome. *Clinical Genetics.* 2007;72(3):188-98.
160. Loeys B. The search for genotype/phenotype correlation in Marfan syndrome: to be or not to be? *Eur Heart J.* 2016;37(43):3291-3.
161. Sardana M, Syed AA, Hashmath Z, Phan TS, Koppula MR, Kewan U, Ahmed Z, Chandamuri R, Varakantam S, Shah E, Gorz R, Akers SR, Chirinos JA. Beta-Blocker Use Is Associated With Impaired Left Atrial Function in Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(2).
162. Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, Denney TS, Gupta H. Diagnostic Accuracy of Tissue Doppler Index E/e' for Evaluating Left Ventricular Filling Pressure and Diastolic Dysfunction/Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association.* 2016;5(1).
163. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures. *Circulation.* 2000;102(15):1788-94.

10 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Lucas Ernst, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Morphologische und sekretorische Veränderungen des linken Vorhofs beim Marfan-Syndrom / Morphological and secretory alterations of the left atrium in Marfan syndrome“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; <http://icmje.org>) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte. Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

11 Anteilsklärung

ESC congress 2021 ePoster Präsentation:

Ernst L, Zhang K, Pieske-Kraigher E, Pieske B, Heinzl FR, Gehle P. Morphological and secretory dysfunction of the left atrium in Marfan syndrome. European Heart Journal, Volume 42, Issue Supplement_1, October 2021, ehab724.1863

Beitrag im Einzelnen:

- Zusammenstellen der Daten
- Statistische Auswertung
- Erstellung des ePosters
- Posterpräsentation

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

12 Lebenslauf

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

13 Publikationsliste

Poster-Präsentation

ESC Kongress 2021:

L Ernst, K Zhang, E Pieske-Kraigher, B Pieske, F R Heinzel, P Gehle, Morphological and secretory dysfunction of left atrium in Marfan syndrome, European Heart Journal, Volume 42, Issue Supplement_1, October 2021, ehab724.1863.

Auszeichnung als „Congress commitee choice“

Publikationen

1. Körper S, Weiss M, Zickler D, Wiesmann T, Zacharowski K, Corman VM, Grüner B, **Ernst L**, Spieth P, Lepper PM, Bentz M, Zinn S, Paul G, Kalbhenn J, Dollinger MM, Rosenberger P, Kirschning T, Thiele T, Appl T, Mayer B, Schmidt M, Drosten C, Wulf H, Kruse JM, Jungwirth B, Seifried E, Schrezenmeier H; CAPSID Clinical Trial Group. Results of the CAPSID randomized trial for high-dose convalescent plasma in patients with severe COVID-19. J Clin Invest. 2021 Oct 15;131(20):e152264.
2. Catar R, Moll G, Kamhieh-Milz J, Luecht C, Chen L, Zhao H, **Ernst L**, Willy K, Girndt M, Fiedler R, Witowski J, Morawietz H, Ringdén O, Dragun D, Eckardt KU, Schindler R, Zickler D. Expanded Hemodialysis Therapy Ameliorates Uremia-Induced Systemic Microinflammation and Endothelial Dysfunction by Modulating VEGF, TNF- α and AP-1 Signaling. Front Immunol. 2021 Nov 11;12:774052.
3. Körper S, Grüner B, Zickler D, Wiesmann T, Wuchter P, Blasczyk R, Zacharowski K, Spieth P, Tonn T, Rosenberger P, Paul G, Pilch J, Schwäble J, Bakchoul T, Thiele T, Knoerlein J, Dollinger MM, Krebs J, Bentz M, Corman VM, Kilalic D, Schmidtke-Schrezenmeier G, Lepper PM, **Ernst L**, Wulf H, Ulrich A, Weiss M, Kruse J, Burkhardt T, Müller R, Klüter H, Schmidt M, Jahrsdörfer B, Lotfi R, Rojewski M, Appl T, Mayer B, Schnecko P, Seifried E, Schrezenmeier H. One-year follow-up of the CAPSID randomized trial for high-dose convalescent plasma in severe COVID-19 patients. J Clin Invest. 2022 Nov 3:e163657.
4. Körper S, Schrezenmeier EV, Rincon-Arevalo H, Grüner B, Zickler D, Weiss M, Wiesmann T, Zacharowski K, Kalbhenn J, Bentz M, Dollinger MM, Paul G, Lepper PM, **Ernst L**, Wulf H, Zinn S, Appl T, Jahrsdörfer B, Rojewski M, Lotfi R, Dörner T, Jungwirth B, Seifried E, Fürst D, Schrezenmeier H. Cytokine levels associated with favorable clinical outcome in the CAPSID randomized trial of convalescent plasma in patients with severe COVID-19. Front Immunol. 2022 Oct 6;13:1008438.

14 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. Frank Heinzl für die Überlassung des Themas und insbesondere für die Unterstützung in den schwierigen Phasen dieser Arbeit, in denen richtungsweisende Entscheidungen zu treffen waren.

Weiterhin danke ich meiner Betreuerin Dr. Petra Gehle für die Bereitstellung der Daten sowie den engen und fürsorglichen Austausch. Dr. Kun Zhang danke ich für die fachliche Unterstützung. Besonders möchte ich auch Alice Schneider für die wiederholten und stets geduldigen Beratungen bei Fragen zur statistischen Auswertung danken.

Außerdem danken möchte ich meinen Eltern Fedor und Katrin für den stetigen und bedingungslosen Rückhalt, der die Erstellung dieser Arbeit überhaupt erst ermöglicht hat.

Sara Amend möchte ich danken für die Geduld und die emotionale Unterstützung, die mir die Kraft und die Ausdauer gegeben hat, diese Arbeit zu Ende zu führen.

15 Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Ernst, Lucas Philipp
Emailadresse: lucas.ernst@charite.de
Matrikelnummer: 221890
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Frank Heinkel
Promotionsinstitution / Klinik: CC11 Medizinische Klinik m.S.
Kardiologie CVK

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Lucas Philipp Ernst innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 17.01.2020, Termin 2: 16.07.2020, Termin 3: 25.11.2020
- Termin 4: 19.07.2021
- Termin 5: 31.01.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Explorative Studie
- Lage- und Streuungsmaße je nach Skalenniveau und Verteilung der Variable
- Abhängigkeiten der Daten ist zu berücksichtigen

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 7.2.2022

Name des Beraters/der Beraterin: Alice Schneider

CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN
Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin
Besucheranschrift: Reinhardtstr. 58 | D-10117 Berlin

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

