

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler des
Deutschen Herzzentrums München des Freistaats Bayern

**Veränderungen der Hämostase bei erwachsenen Patienten mit
Marfan-Syndrom**

Katharina Tjorven Isabel Kornhuber

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzende/-r: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfe/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Michael Hauser
2. Prof. Dr. Thomas Meitinger

Die Dissertation wurde am 29.11.2019 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.07.2020 angenommen.

1 Inhaltsverzeichnis

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 Inhaltsverzeichnis | 1 |
| 2 Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 3 Einleitung..... | 5 |
| 3.1 Marfan-Syndrom | 5 |
| 3.1.1 Geschichte | 5 |
| 3.1.2 Epidemiologie..... | 5 |
| 3.1.3 Genetik und Pathogenese..... | 6 |
| 3.1.4 Nosologie | 6 |
| 3.1.5 Klinik..... | 7 |
| 3.1.6 Prognose | 8 |
| 3.1.7 Konservative und operative Therapie | 9 |
| 3.2 Zusammenhang zwischen Hämostase und Aortendilatation..... | 11 |
| 3.2.1 Rheologie bei Patienten mit Marfan-Syndrom | 11 |
| 3.2.2 Einfluss der Rheologie auf die Hämostase | 12 |
| 3.2.3 Hämostaseparameter in thorakalen und abdominellen Aortenaneurysmen | 13 |
| 3.2.4 Einfluss der Hämostase auf die Pathogenese der Aortendilatation | 14 |
| 3.2.5 Fallberichte von Marfan-Patienten mit veränderter Hämostase | 15 |
| 3.3 Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit | 16 |
| 4 Material und Methoden..... | 17 |
| 4.1 Studiendesign und beteiligte Zentren | 17 |
| 4.2 Studienkollektiv | 18 |
| 4.2.1 Patienten | 18 |

1 Inhaltsverzeichnis

| | |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.2.2 Kontrollgruppe | 18 |
| 4.3 Einverständnis und Datenschutz | 18 |
| 4.4 Studienkonzept | 19 |
| 4.4.1 Datenerfassung | 19 |
| 4.4.2 Klinische Daten | 20 |
| 4.4.3 Bildgebung | 20 |
| 4.4.4 Labormethoden | 21 |
| 4.5 Qualitätsmanagement..... | 24 |
| 4.6 Statistische Auswertung | 25 |
| 5 Ergebnisse | 27 |
| 5.1 Deskriptive Analyse der Studiendaten..... | 27 |
| 5.1.1 Studienkollektiv: Patienten und Kontrollen..... | 27 |
| 5.1.2 Klinische Daten | 27 |
| 5.1.3 Bildgebung | 28 |
| 5.1.4 Operationen | 33 |
| 5.1.5 Fehlende Werte..... | 34 |
| 5.2 Laborwerte: Gruppenvergleich und Zusammenhang zu Aorten-Diametern | 34 |
| 5.2.1 Hämostaseparameter..... | 35 |
| 5.2.2 Kardiale Marker..... | 43 |
| 5.2.3 Blutbild | 45 |
| 5.2.4 Kreatinin | 45 |
| 5.2.5 Subgruppen Analyse..... | 47 |
| 5.3 Zusammenhang zwischen klinischen Daten und Aorten-Diametern | 50 |
| 5.3.1 Alter und Geschlecht..... | 50 |
| 5.3.2 Größe, Gewicht, Körperoberfläche | 50 |

1 Inhaltsverzeichnis

| | |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.4 Zusammenhang zwischen Herzklappenveränderungen und Aorten-Diametern..... | 51 |
| 6 Diskussion | 52 |
| 6.1 Diskussion der Ergebnisse | 53 |
| 6.1.1 Studienkollektiv | 53 |
| 6.1.2 Erworbenes von-Willebrand-Jürgens-Syndrom | 54 |
| 6.1.3 Gesteigerte Thrombinaktivierung und Fibrinolyse..... | 58 |
| 6.1.4 Hämophilie A..... | 59 |
| 6.1.5 Hämostase bei anderen familiären thorakalen Aortenaneurysmen | 59 |
| 6.1.6 Kardiale Marker | 60 |
| 6.2 Diskussion der Methodik und Studienlimitationen | 60 |
| 6.3 Zusammenfassung und Ausblick..... | 62 |
| 7 Zusammenfassung | 64 |
| 8 Literaturverzeichnis | 66 |
| 9 Abbildungsverzeichnis..... | 74 |
| 10 Tabellenverzeichnis..... | 76 |
| 11 Anhang | 77 |

2 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|------------------------------------------------|
| ACE | Angiotensin Converting Enzyme |
| ADP | Adenosindiphosphat |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| AT1 | Angiotensin |
| Bulbus MRT | Aortenbulbus gemessen in der Kardio-MRT |
| Bulbus UKG | Aortenbulbus gemessen in der Echokardiographie |
| Col/ADP | Collagen/Adenosindiphosphat |
| Col/Epi | Collagen/Epinephrin |
| DHM | Deutsches Herzzentrum München |
| EKG | Elektrokardiographie |
| GPIIb/IIIa | Glykoprotein IIb/IIIa |
| Hb | Hämoglobin |
| KOF | Körperoberfläche |
| MP | Multiplate |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| PFA | Plättchenfunktionsanalyser |
| PTT | Partielle Thromboplastinzeit |
| RR | Blutdruck |
| TGF- β | Transforming Growth Factor β |
| UKG | Echokardiographie |
| Z-Score UKG | Z-Score berechnet aus Echokardiographie-Daten |

3 Einleitung

3.1 Marfan-Syndrom

3.1.1 Geschichte

Im Jahr 1896 präsentierte Antoine Marfan der Société Médicale des Hôpitaux de Paris den Fall des fünf Jahre alten Mädchens Gabrielle P., bei dem er auffällig lange und schmale Gliedmaßen beobachtet hatte (Marfan, 1896). Er beschrieb dieses Phänomen als Dolichostenomelie oder als Arachnodaktylie. Auge und Herz der Patientin waren unauffällig (Marfan, 1938). Das Mädchen verstarb sehr früh an Tuberkulose. Heutzutage bestehen allerdings gewisse Zweifel daran, dass es sich um das Krankheitsbild handelte, das man jetzt als Marfan-Syndrom bezeichnet (Hecht und Beals, 1972).

Beim Marfan-Syndrom kommen Veränderungen der Aorta eine ganz zentrale Rolle zu. Die dabei typische Aortendilatation oder -ektasie wurde erstmals durch Baer et al. (1943) und die Aortendissektion durch Etter und Glover (1943) beschrieben. Murdoch et al. (1972) zeigten die Bedeutung der Aorta als wichtigsten, lebensbegrenzenden Faktor beim Marfan-Syndrom.

3.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz des Marfan-Syndroms wird mit 1 bis 5 pro 10.000 beschrieben (Jondeau, 2010). Die Prävalenz- und Inzidenzraten schwanken allerdings erheblich, da sie von vielen Variablen, u.a. den verschiedenen Nosologien, abhängig sind (Groth et al., 2015). Es gibt keine ethnologischen Unterschiede in der Verteilung und die Krankheit betrifft Frauen und Männer gleich häufig (von Kodolitsch et al., 1998).

3.1.3 Genetik und Pathogenese

Das Marfan-Syndrom ist eine Erkrankung mit autosomal-dominantem Erbgang. Beim klassischen Marfan-Syndrom, definiert nach der Genter Nosologie von 1996, sind die krankheitsverursachenden Mutationen bis zu 95% im *FBN1*-Gen auf Chromosom 15q21 lokalisiert. Patienten mit Marfan-ähnlichem Syndrom, MFS2, können Mutationen in den Genen für die Rezeptoren des Transforming Growth Factor Beta (*TGFBR1*- bzw. *TGFBR2*-Gen) aufweisen (Dietz et al., 1991a; Dietz et al., 1991b; Kainulainen et al., 1990).

Durch die Mutationen kommt es zu einer Fibrillinopathie mit qualitativen und/oder quantitativen Veränderungen des Glykoproteins Fibrillin-1 und Auswirkungen auf den ganzen Körper, insbesondere auf das Herz und die großen Gefäße. Derzeit sind in der Universal Mutation Database 1847 Mutationen und in der Human Gene Mutation Database 2359 Mutationen enthalten. Der klinische Phänotyp der Patienten ist durch variable Genmutationen sehr unterschiedlich, wobei einige Genotyp-Phänotyp Korrelationen bekannt sind (Faivre et al., 2007).

3.1.4 Nosologie

Um die Diagnosestellung eines Marfan-Syndroms zu erleichtern und zu sichern, wurde 1986 die sog. „Berliner Nosologie“ eingeführt, die 1996 von der Gent-Nosologie abgelöst wurde (De Paepe et al., 1996). Hier wurde erstmals auch die molekulare Analyse als Diagnosekriterium berücksichtigt. Loeys et al. (2010) revidierten die Gent-Nosologie und setzten den Fokus vermehrt auf Aorten- und Augenbeteiligung (Ectopia lentis) sowie die Gendiagnostik. Zudem kommt der Familienanamnese eine wichtige Bedeutung zu.

Nach der revidierten Nosologie reichen Aortenwurzelaneurysma bzw. -dissektion und Ectopia lentis aus, um die klinische Diagnose zu stellen. Von einer systemischen Beteiligung wird gesprochen, wenn ein definierter Score erreicht wird. Eine isolierte Aortenwurzelerweiterung bzw. -dissektion genügt in Kombination mit einer systemischen Beteiligung ebenfalls für die Diagnose eines Marfan-Syndroms (Abbildung 1).

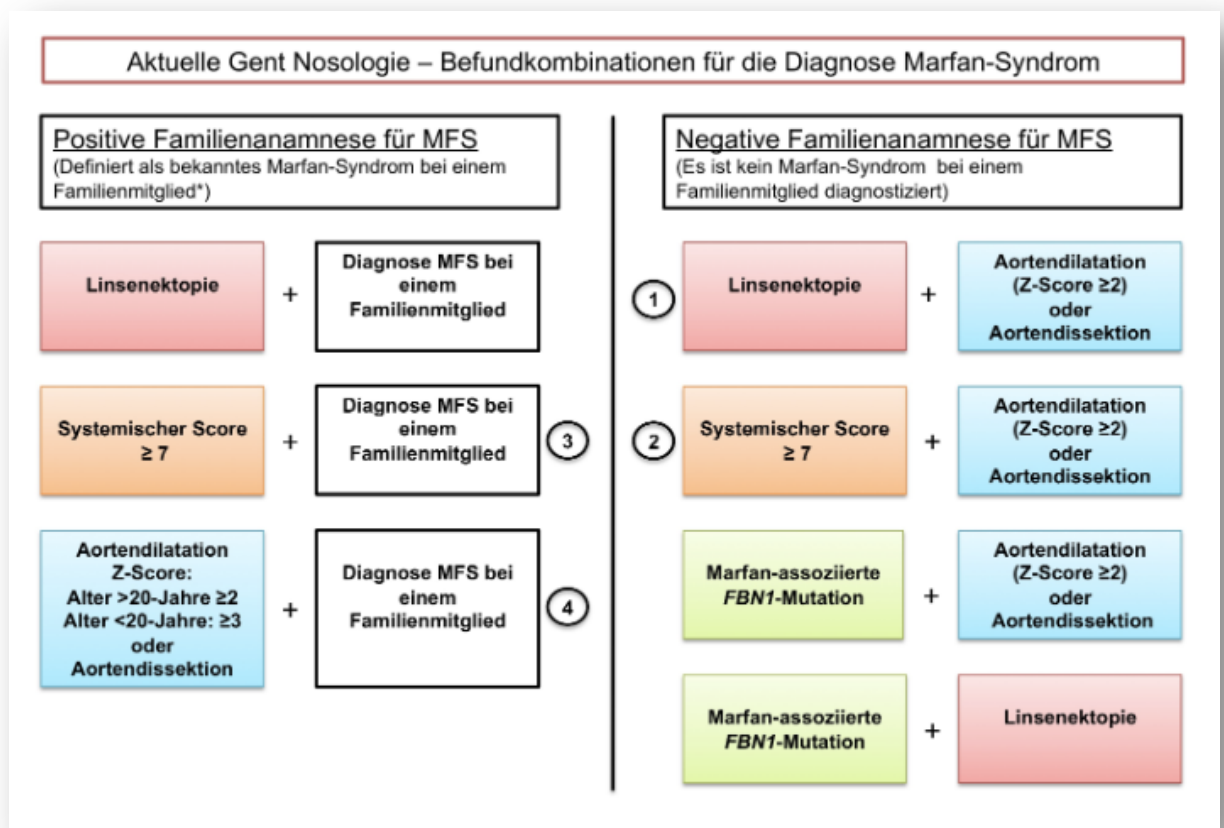


Abbildung 1: Befundkombinationen für die Diagnosestellung des Marfan-Syndroms nach der Gent Nosologie von 2010 (Loeys et al., 2010), Abbildung aus: Schmidt (2013)

3.1.5 Klinik

3.1.5.1 Herz- und Gefäßbeteiligung

Richtungsweisend für das Marfan-Syndrom ist die Erweiterung einzelner Abschnitte der Aorta, insbesondere des Aortenbulbus. Typischerweise kommt es erst im späteren Verlauf zur Dilatation der weiter distal gelegenen Aortenabschnitte. Ursache für die Ektasie ist die sog. zystische Medianekrose, welche durch den Verlust glatter Muskelfasern und elastischer Fasern in der Arterienwand charakterisiert ist (Rutz et al., 2013).

Der normale Durchmesser des Aortenbulbus beträgt bei Erwachsenen weniger als

37 mm, bzw. $1,9 \text{ cm/m}^2$ Körperoberfläche. Bei einem Durchmesser von 38–49 mm spricht man von Aortendilatation, bzw. -ektasie, ein Durchmesser über 50 mm ist als Aneurysma definiert (Roman et al., 1989). Gefährliche Komplikationen sind die Aortendissektion und -ruptur, welche mit zunehmender Aortenweite vermehrt auftreten (Kaemmerer et al., 2005; Rutz et al., 2013). Bei 60-jährigen Marfan-Patienten findet sich eine Aortenektasie in 96% der Fälle. Das Auftreten von Dissektionen und die Notwendigkeit chirurgischer Eingriffe steigt mit dem Alter und beträgt bei 60-Jährigen 74% (Detaint et al., 2010).

Auch die Pulmonalarterie kann beim Marfan-Syndrom ektatisch verändert sein. Dissektionen treten hier allerdings selten auf; vermutlich, weil es sich beim Lungenkreislauf um ein Niederdruck-System handelt (Kaemmerer et al., 2005).

Von allen Herzklappen ist beim Marfan-Syndrom die Mitralklappe am häufigsten betroffen, meist in Form eines Mitralklappenprolapses mit Insuffizienz unterschiedlichen Grades. Die Prävalenz des Mitralklappenprolapses beträgt bei 60-Jährigen 70% und die Prävalenz der Insuffizienz 60% (Rutz et al., 2013). Ebenso kann die Trikuspidal- und die Aortenklappe betroffen sein. Eine Aortenklappeninsuffizienz ist meist durch die Erweiterung des Aortenklappenannulus bedingt (Rutz et al., 2013).

Kongenitale Herzfehler (vor allem bikuspidale Aortenklappen), Kardiomyopathien, Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen können den Verlauf des Marfan-Syndroms komplizieren. Außerdem ist das Risiko einer Endokarditis erhöht (Rutz et al., 2013).

3.1.5.2 Extrakardiovaskuläre Manifestationen

Typische extrakardiovaskuläre Manifestationen des Marfan-Syndroms finden sich an Skelett, Augen, Dura, Haut und tieferliegendem Gewebe sowie der Lunge (Kaemmerer et al., 2005).

3.1.6 Prognose

Bei erwachsenen Marfan-Patienten ist die Haupttodesursache kardiovaskulär bedingt (Murdoch et al., 1972). Durch verbesserte Diagnostik und prophylaktische Maßnahmen, intensivierete Überwachung und Nachsorge sowie eine frühzeitige operative

Therapie konnte die Überlebensrate der Marfan-Patienten von 48 Jahren im Jahr 1972 auf 72 Jahre im Jahr 1993 verbessert werden (Silverman et al., 1995).

3.1.7 Konservative und operative Therapie

3.1.7.1 Konservative Therapie

Beta-Blocker gelten heutzutage als Standardtherapie für erwachsene Marfan-Patienten. Der Nutzen von Beta-Blockern bei Marfan-Patienten wurde erstmals 1994 in einer Studie gezeigt (Shores et al., 1994). Inzwischen geht man davon aus, dass Beta-Blocker das Risiko für das Auftreten und die Größenzunahme von Aortenaneurysmen und hieraus resultierenden Komplikationen reduzieren (Kaemmerer et al., 2005; Rutz et al., 2013). Der Wirkmechanismus ist nicht genau bekannt, wird aber vorwiegend auf die blutdrucksenkenden, negativ inotropen und chronotropen Effekte zurückgeführt, die eine Reduktion der Wandspannung der Aorta bewirken.

Das optimale Alter für den Behandlungsbeginn ist nicht eindeutig definiert; ein früher Behandlungsbeginn wird aber als positiv angesehen. Alle erwachsenen Marfan-Patienten werden gegenwärtig vorzugsweise mit einer Langzeit-Beta-Blocker-Therapie behandelt und die Dosis sollte so gewählt werden, dass die Herzfrequenz in Ruhe etwa 60/min und nach Belastung maximal 100/min beträgt (Kaemmerer et al., 2005). Bei Kontraindikationen werden alternativ vorzugsweise AT1-Rezeptor-antagonisten, ACE Inhibitoren, teils auch Ca²⁺-Kanal-Blocker eingesetzt (Kaemmerer et al., 2005; Rutz et al., 2013).

3.1.7.2 Operative Therapie

Die elektive operative Behandlung der Aortenerweiterung soll möglichst eine Aortendissektion oder -ruptur verhindern (Kaemmerer et al., 2005). Die Operationsindikationen sind gemäß aktuellen Leitlinien für Aortenerkrankungen ein Aortenbulbusdiameter über 50 mm, bzw. von 46-50 mm bei bestimmten zusätzlichen Parametern, wie beispielsweise positive Familienanamnese für eine Aortendissektion oder eine überproportional schnelle Größenzunahme des Bulbus (Abbildung 2).

Unterschieden werden aortenklappenerhaltende Techniken (David-Operation:

Reimplantations-Technik oder Yacoub-Operation: Remodeling-Technik) und die Bentall-Operation mit Implantation einer Gefäßprothese mit integrierter Aortenklappe (Bentall und De Bono, 1968). Isolierte Operationen der Aorten- oder Mitralklappe können notwendig sein. Bei der Mitralklappe sollte, wenn möglich, eine Mitralklappenplastik durchgeführt werden (Rutz et al., 2013).

| Empfehlungen für das Management von Patienten mit thorakalem Aortenaneurysma (TAA) | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|
| | Empf.-grad | Evidenz-grad |
| Ein chirurgischer Eingriff ist bei Patienten mit Marfan-Syndrom indiziert, wenn ein Aortenwurzelaneurysma ^a vorliegt und der Aortendurchmesser ≥ 50 mm beträgt. | I | C |
| Ein chirurgischer Eingriff sollte erwogen werden bei Patienten, die ein Aortenwurzelaneurysma haben mit einem maximalen Durchmesser der Aorta ascendens von: ≥ 45 mm für Patienten mit Marfan-Syndrom und Risikofaktoren ^b ≥ 50 mm für Patienten mit bikuspidaler Klappe mit Risikofaktoren ^{c,d} ≥ 55 mm für andere Patienten ohne Elastopathie ^{e,f} | IIa | C |
| Niedrigere Schwellenwerte für eine Intervention können erwogen werden je nach Körperoberfläche bei Patienten mit kleinen Körpermaßen oder im Falle einer schnellen Progression, einer Aortenklappeninsuffizienz, einer geplanten Schwangerschaft und nach Präferenz des Patienten. | IIb | C |

b: Risikofaktoren: Familienanamnese einer Aortendissektion und/oder Zunahme des Aortendurchmessers um >3 mm/Jahr (bei wiederholten Messungen mit demselben bildgebenden Verfahren, auf der gleichen Höhe der Aorta mit direktem Vergleich der Bilder nebeneinander und bestätigt durch eine andere Technik), schwere Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz oder Wunsch nach einer Schwangerschaft

Abbildung 2: Empfehlungen für das Management von Patienten mit thorakalem Aortenaneurysma, Abbildung aus: Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauf-Forschung (2014)

3.2 Zusammenhang zwischen Hämostase und Aortendilatation

Zum Thema Hämostase bei Marfan-Patienten liegen bisher nur wenige Studien vor. Es gibt einzelne Fall-Kontroll-Studien mit maximal 52 Patienten (Bridges et al., 1993; Touat et al., 2008) und mehrere Einzelfallstudien (Alarcon-Segovia et al., 1968; Humphries et al., 1991; Mamiya et al., 1988).

Im Folgenden werden einige Aspekte erörtert, die auf eine mögliche Veränderung der Hämostase bei Marfan-Patienten hinweisen und die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen zu diesem Thema aufzeigen. Die prognose- und therapieentscheidende Veränderung bei Marfan-Patienten betrifft häufig die Erweiterung des Aortenbulbus und der thorakalen Aorta und hat das Potential, Veränderung der Hämostase beim Marfan-Syndrom zu bewirken.

3.2.1 Rheologie bei Patienten mit Marfan-Syndrom

Die regelrechte Gefäßgeometrie in der gesunden Aorta bedingt einen laminaren Blutfluss mit homogener Schergeschwindigkeit (Touat et al., 2008). Dagegen kommt es in Bereichen mit Gefäßdilatation, welche an verschiedenen Lokalisationen auftreten und unterschiedlicher Ätiologie sein können, zu Veränderungen der rheologischen Eigenschaften, so auch beim Marfan-Syndrom.

Bei Marfan-Patienten durchgeführte MRT-Aufnahmen mit 4-D-Flussbildgebung zeigten eine veränderte Rheologie mit Verwirbelungen und verändertem Scherstress in der Aorta ascendens und descendens im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Lokale Verwirbelungen standen außerdem im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Erweiterung des Aortenbulbus sowie einem erhöhten Z-Score (Geiger et al., 2017; Geiger et al., 2012; Wang et al., 2016). Allerdings konnten auch unabhängig von einer Aortenektasie im MRT mit 4-D-Flussbildgebung signifikant veränderte Scherkräfte bei Marfan-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen gefunden werden (Geiger et al., 2013). Weitere klinische Manifestationen des Marfan-Syndroms, wie eine begleitende Aortenklappeninsuffizienz, führten im Rahmen der Regurgitation zu Flussturbulenzen (Bogren et al., 1995).

3.2.2 Einfluss der Rheologie auf die Hämostase

Hathcock (2006) beschrieb, wie Veränderungen der Rheologie mit der Hämostase zusammenhängen. Der Blutstrom ist für den An-, bzw. Abtransport von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten verantwortlich und kann diese verändern (Hathcock, 2006). Beispielsweise kommt es in Regionen peripher von Stenosen zur Akkumulation von Koagulationsfaktoren mit steigendem Risiko einer Enzymaktivierung (Beltrami und Jesty, 2001). In diesen Abschnitten treten außerdem vermehrt Zell-Zell-Interaktionen auf. Dabei können Interaktionen zwischen Erythrozyten und Thrombozyten zur Bildung von roten Thromben führen (Hathcock, 2006).

Relevant ist auch die Aktivierung von Thrombozyten durch eine veränderte Rheologie. Dabei induzieren bestimmte Schubspannungen die Sekretion von ADP, ATP und Serotonin und die anschließende Aggregation von Thrombozyten (Brown et al., 1975). Bei der durch Schubspannung vermittelten Aggregation und Adhäsion spielt die Interaktion des von-Willebrand-Faktors mit Glykoprotein-Rezeptoren auf den Thrombozyten eine große Rolle. Besonders unter hohen Scherraten trägt diese Verbindung und Interaktion auch zur Aktivierung der Thrombozyten bei (Hathcock, 2006). Zudem setzen Erythrozyten unter hohem Scherstress ADP frei und aktivieren so die Thrombozyten (Hathcock, 2006).

Veränderte Scherkräfte beeinflussen außerdem die Sekretion und Struktur des von-Willebrand-Faktors und des von-Willebrand-Faktor-Rezeptors. So wird zum Beispiel der von-Willebrand-Faktor leichter angreifbar durch Proteasen (Gogia und Neelamegham, 2015).

Ein Beispiel für den Zusammenhang zwischen Rheologie und Hämostase ist das Heyde-Syndrom, die Kombination einer erworbenen Aortenklappenstenose mit Angiodysplasien des Magen-Darm-Traktes. Bei diesem Krankheitsbild kommt es zu veränderten Scherkräften, die wiederum die Struktur des von-Willebrand-Faktors beeinflussen und zur erhöhten Anfälligkeit von Proteasen führen. Folglich kommt es zum qualitativen Defekt des von-Willebrand-Faktors und somit zur Beeinflussung der Hämostase (Horiuchi, 2018; Iijima et al., 2018; Vincentelli et al., 2003) (Abbildung 3). Vincentelli et al. (2003) zeigten, dass nach operativer Korrektur einer derartigen Aortenklappenstenose die verstärkte Blutungsneigung rückläufig war.

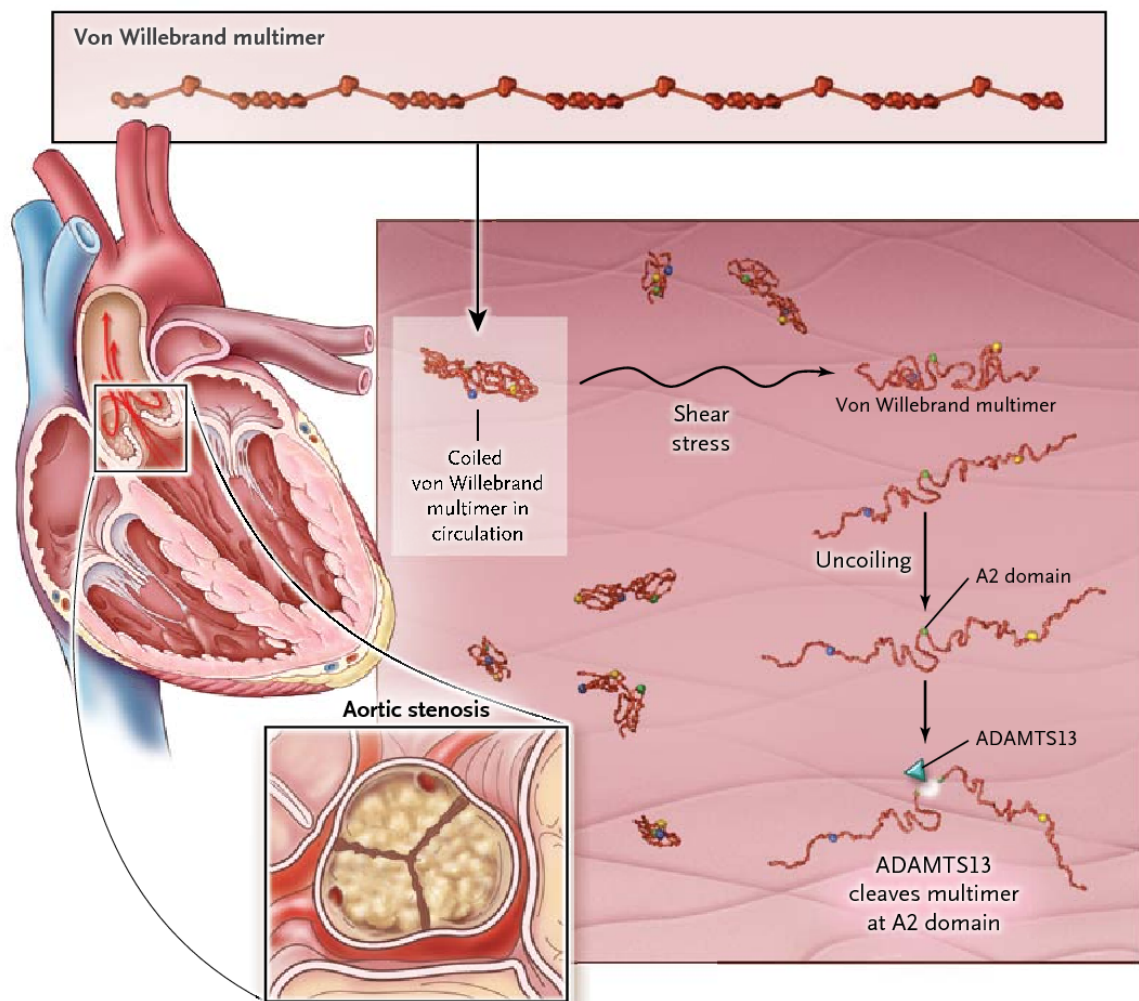


Abbildung 3: Pathomechanismus beim Heyde-Syndrom, Abbildung aus: Loscalzo (2012)

Zusammenfassend ist anzunehmen, dass ein Zusammenhang zwischen Rheologie und Hämostase existiert, welcher möglicherweise auch bei Marfan-Patienten mit Aortenektasie oder anderen Gefäßveränderungen zu finden ist.

3.2.3 Hämostaseparameter in thorakalen und abdominellen Aortenaneurysmen

Weitere Hinweise auf eine veränderte Hämostase bei Marfan-Patienten liefern verschiedene Studien, die den Zusammenhang zwischen Hämostaseparametern und thorakalen, bzw. abdominellen Aortenaneurysmen untersuchten. Es wurde gezeigt,

dass abdominelle Aortenaneurysmen mit Veränderungen der Hämostase, wie erhöhtem Fibrinumsatz, gesteigerter Fibrinolyse und Thrombinaktivierung assoziiert sind (Sidloff et al., 2014; Yuan et al., 2011). Die Marker korrelierten teilweise mit der Größenzunahme des Aneurysmas (Vele et al., 2016) und es wird angenommen, dass sie möglicherweise eine kausale Rolle in der Befund-Progression spielen (Touat et al., 2006). Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass Aneurysmen der abdominalen Aorta, im Gegensatz zu Aneurysmen der thorakalen Aorta, mit wandständigen Thromben assoziiert sind, welche ursächlich für die Hämostaseaktivierung sein können (Touat et al., 2008).

Jedoch konnten auch in thorakalen Aortenaneurysmen, welche für das Marfan-Syndrom von größerer Bedeutung sind, Veränderungen der Hämostase festgestellt werden. Touat et al. (2008) zeigten, dass in thorakalen Aortenaneurysmen mit einem Durchmesser von mehr als 45 mm Marker für Plättchenaktivierung und Thrombinaktivierung erhöht sind. Hierfür wurden in einer Studie Patienten mit Aortenektasie unterschiedlicher Ätiologie (Marfan-Syndrom, bikuspide Aortenklappen, degenerative Aortenklappenveränderungen) untersucht und bei allen drei Gruppen signifikant erhöhte Laborparameter für Plättchenaktivierung und Thrombinaktivierung im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. Außerdem korrelierten auch einige Marker mit der Größe des Aortenaneurysmas.

3.2.4 Einfluss der Hämostase auf die Pathogenese der Aortendilatation

Thrombin bzw. Prothrombin konnten in Gewebeproben thorakaler Aortenaneurysmen, unter anderem von Marfan-Patienten, mittels Immunhistologie und Western Blot nachgewiesen werden, nicht aber in Gewebeproben gesunder Aorten. Auch die Konzentration von Thrombin-Antithrombin Komplexen (TAT) war in den Gewebeproben der Aneurysmen höher im Vergleich zu denen gesunder Kontrollen (Touat et al., 2008). Die Serinprotease Thrombin führt zu gesteigerter Permeabilität im Endothel und somit zu endothelialer Dysfunktion. Es wird daher angenommen, dass sie eine kausale Rolle in der Pathogenese der Aneurysmen spielt (Birukova et al., 2004).

Weiterhin wurden auch Plasminogen, Plasmin und gewebespezifischer Plasminogen-

aktivator (t-PA), bzw. Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator (u-PA) vermehrt in Gewebeproben thorakaler Aortenaneurysmen von Marfan-Patienten und Aneurysmen anderer Ätiologie gefunden (Borges et al., 2010). Plasmin kann über verschiedene Wege, zum Beispiel über Induktion von Apoptose und Aktivierung von TGF- β und Matrix-Metalloproteasen, zu Zerstörung wichtiger Bestandteile der Gefäßwand führen. Somit kann auch Plasmin eine kausale Rolle in der Pathogenese der Aneurysmen zugeschrieben werden (Jondeau et al., 2011; Rabkin, 2015).

3.2.5 Fallberichte von Marfan-Patienten mit veränderter Hämostase

Es existieren Fallberichte über Patienten mit Marfan-Syndrom und Veränderungen der Hämostase. Dabei wurde vor allem auf pathologische postoperative Blutungen (Mamiya et al., 1988) und thrombembolische Ereignisse (Alarcon-Segovia et al., 1968; Humphries et al., 1991) hingewiesen. Da zum Erscheinungszeitpunkt dieser Berichte die diagnostischen Möglichkeiten teilweise noch limitiert waren und es sich nur um Einzelfalldarstellungen handelt, muss die Aussagekraft dieser Beobachtungen relativiert werden.

3.3 Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollen folgende Fragestellungen geklärt werden:

- Liegen Veränderungen der Hämostase bei Marfan-Patienten vor?
- Zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Veränderungen der Hämostaseparameter und dem Ausmaß einer Aortenbulbus-Erweiterung?
- Worauf sind die Veränderungen der Hämostaseparameter zurückzuführen?
- Ergeben sich für Marfan-Patienten therapeutische oder präventivmedizinische Konsequenzen?

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign und beteiligte Zentren

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie im Querschnittsdesign. Die Patienten, Kontrollpersonen und ein Großteil der Daten wurden prospektiv erfasst. Ein Teil der Daten (genetische Befunde, MRT-Befunde) wurde retrospektiv aus den Patientenakten ergänzt.

Die Rekrutierung der Marfan-Patienten erfolgte von Dezember 2012 bis Juli 2017 in der Ambulanz für Erwachsene mit Angeborenen Herzfehlern im Deutschen Herzzentrum München (DHM). Die Kontrollpersonen wurden von März bis Juni 2017 im Zentrum für Prävention und Sportmedizin im Klinikum Rechts der Isar, in der Ambulanz für Erwachsene mit Angeborenen Herzfehlern im DHM und in der Kinderkardiologischen Praxis von Prof. Dr. Hauser erfasst.

An der Studie haben sich folgende Klinik, Institutionen und Mitarbeiter maßgeblich beteiligt:

- Klinik für Angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie, Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München (Dir.: Prof. Dr. P. Ewert): Prof. Dr. Dr. H. Kaemmerer, Dr. H. Seidel, Dr. C. Pujol, Ärzte und Mitarbeiter der Ambulanz
- Praxis für Kinderkardiologie, München, Prof. Dr. Hauser
- Institut für Laboratoriumsmedizin, Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München (Dir.: Prof. Dr. S. Holdenrieder): Prof. Dr. S. Holdenrieder, Dr. S. Braun, Dr. F. Rösenthaller, Medizinisch-technische Assistenten
- Institut für Humangenetik, Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München (Dir.: Prof. Dr. T. Meitinger): Dr. H. Seidel
- Zentrum für Prävention und Sportmedizin, Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München (Dir.: Prof. Dr. M. Halle): PD Dr. A. Pressler

- Institut für Radiologie und Nuklearmedizin, Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München (Dir.: Dr. S. Martinoff): Dr. Dr. C. Meierhofer
- Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Technische Universität München (Dir.: Prof. Dr. K. Kuhn): Armin Ott

4.2 Studienkollektiv

4.2.1 Patienten

Einschlusskriterien der Patienten waren ein molekulargenetisch gesichertes Marfan-Syndrom, Alter ≥ 18 Jahren und eine vorliegende Einwilligung zur Studienteilnahme. Ausschlusskriterien waren entzündliche und maligne Erkrankungen, die Einnahme von Gerinnungshemmern, wie auch Aspirin, die Verweigerung der Zustimmung sowie eine fehlende kognitive Kompetenz der Studienteilnehmer. Einschlusszeitraum war zwischen Dezember 2012 und Juli 2017.

4.2.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe setzte sich zusammen aus subjektiv gesunden, einwilligungsfähigen Personen im Alter ≥ 18 Jahren, die zum kardiologischen Check-Up in das Zentrum für Prävention und Sportmedizin kamen, Kommilitonen, Mitarbeitern der oben genannten Institutionen und Freiwilligen. Ausschlusskriterien waren kardiovaskuläre Erkrankungen (inklusive bikuspiden Aortenklappen), entzündliche und maligne Erkrankungen, Gerinnungsstörungen und die Einnahme von Gerinnungshemmern.

4.3 Einverständnis und Datenschutz

Die Patienten und Kontrollpersonen wurden durch ein Gespräch und die Aushändigung eines Informationsbogens ausführlich über die Studie und die folgenden Untersuchungen aufgeklärt. Die Einwilligung der Patienten und Kontrollpersonen erfolgte schriftlich. Die Daten wurden pseudonymisiert weiterverarbeitet.

Die Studie wurde durch die zuständige Ethikkommission geprüft und positiv bewertet

(Projektnummer 5313/12) und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Bei der Erfassung und Verarbeitung der Daten wurden die jeweiligen Bundes- und Landesschutzgesetze beachtet.

4.4 Studienkonzept

4.4.1 Datenerfassung

Für die vorliegende Studie wurden folgende Daten erhoben: Laborbefunde, klinische Daten (Arztbriefe, Fragebögen etc.) sowie MRT- und Echokardiographie-Befunde des Herzens und der großen Gefäße.

Die Marfan-Patienten wurden im Rahmen ihrer, unabhängig von der Studie laufenden, Kontroll- oder Erstuntersuchungen in der Ambulanz für Erwachsene mit Angeborenen Herzfehler am DHM rekrutiert. Zusätzlich zur klinischen Untersuchung wurde den Patienten im Rahmen der Studie Blut abgenommen und dieses anschließend im Labor des DHM analysiert. Die klinischen Daten der Marfan-Patienten wurden retrospektiv mit Hilfe von Arztbriefen und weiteren Unterlagen aus den Patientenakten erfasst. Weiterhin wurden bei den Marfan-Patienten Echokardiographie- und/oder Kardio-MRT-Befunde ausgewertet, die entweder direkt am Tag der Blutabnahme im DHM gemacht wurden oder in zeitlicher Nähe zu der Blutabnahme stattfanden. Falls bei den Patienten schon eine Operation am Herzen und den großen Gefäßen erfolgt ist, wurden Echokardiographie- und Kardio-MRT-Befunde zum Zeitpunkt vor der Operation analysiert.

Das gesunde Kontrollkollektiv wurde entweder im Rahmen der Check-Up-Untersuchungen im Zentrum für Prävention und Sportmedizin im Klinikum Rechts der Isar oder in Form von individuellen, extra für die Studie vereinbarten Terminen prospektiv rekrutiert. Den Kontrollpersonen wurde im Rahmen der Untersuchung Blut abgenommen, daran anschließend erfolgte eine Echokardiographie. Klinische Daten wurden in Form eines teilstandardisierten Fragebogens erfasst.

4.4.2 Klinische Daten

Für die Erfassung der klinischen Daten der Marfan-Patienten wurden Arztbriefe, OP-Berichte und genetische sowie bildgebende Befunde ausgewertet. Herausgearbeitet wurden hierbei die genetische Mutation mit dem genauen genetischen Subtyp, die Einnahme von Gerinnungshemmern und die bisher erfolgten Operationen am Herzen und den großen Gefäßen, inklusive perioperativen Komplikationen. Die perioperativen Komplikationen wurden definiert als Notwendigkeit einer Bluttransfusion. Es wurde unterschieden zwischen Transfusions-Produktart und Zeitpunkt (während der Operation, während des Aufenthalts auf der Intensiv- oder Normalstation). Zudem wurden Kardio-MRT- und Echokardiographie-Untersuchungen, in zeitlicher Nähe zum Zeitpunkt der Blutabnahme oder, falls bereits eine Operation erfolgt war, zum Zeitpunkt vor der Operation, analysiert. Wichtig war weiterhin die Dokumentation von Größe, Gewicht und Blutdruck am Tag der jeweiligen bildgebenden Untersuchung. Mithilfe von Größe und Gewicht wurde über die DuBois-Formel die Körperoberfläche berechnet. Die aktuelle Medikamenteneinnahme der Patienten zum Zeitpunkt der Blutabnahme wurde prospektiv in Form eines teilstandardisierten Fragebogens schriftlich erfasst.

Die Daten der gesunden Kontrollpersonen wurden ebenfalls mithilfe eines Fragebogens erfasst. Hier wurde Größe, Gewicht und Blutdruck zum Zeitpunkt der Echokardiographie erfragt und die Körperoberfläche mittels DuBois-Formel berechnet. Weiterhin wurden Medikamenteneinnahme, Vorerkrankungen, Familienanamnese und Suchtverhalten (Drogen-, Alkohol- und Nikotinkonsum) vermerkt.

4.4.3 Bildgebung

Die Echokardiographie wurde unter Verwendung folgender Geräte-Typen und Schallköpfe aufgezeichnet: Philips Epiq 7G[®] und GE Vivid E9 4D[®] mit Sektorschallkopf. Die Untersuchung wurde von erfahrenen Ärzten und/oder geschultem, medizinischem Fachpersonal durchgeführt.

In der Echokardiographie wurden bei Patienten und gesunden Kontrollpersonen, soweit einsehbar, folgende Parameter herausgearbeitet: Durchmesser des Aortenbulbus, der Aorta ascendens, der Aorta descendens und der Aorta thoracalis.

Weiterhin wurden die Herzklappen auf Vorliegen pathologischer Veränderungen (u.a. Morphe, Insuffizienz, Stenose, Prolaps oder Verkalkung) untersucht. Auch bei den gesunden Kontrollpersonen wurde explizit überprüft, ob eine trikuspide oder bikuspidale Aortenklappe vorliegt.

Der Aortenbulbus und die Aorta ascendens wurden bevorzugt in der parasternal langen Achse aufgezeichnet, die Aorta thoracalis in der suprasternal langen Achse und die Aorta abdominalis im Oberbauchlängsschnitt. Morphe und Funktion der Aorten- und Pulmonalklappen wurden in der parasternal kurzen Achse untersucht, die Mitralklappe in der parasternal langen Achse und dem apikalen Vierkammerblick. Letzteres wurde auch zur Beurteilung der Trikuspidalklappe verwendet. Die Aufnahmen erfolgten im B-Mode während der Diastole. Der Durchmesser wurde jeweils „inner edge to inner edge“ ermittelt. Der Z-Score des Aortenbulbus wurde berechnet (Devereux et al., 2012).

Die Kardio-MRT-Untersuchungen der Marfan-Patienten erfolgten im DHM im Institut für Radiologie und Nuklearmedizin unter der Leitung von Dr. Dr. C. Meierhofer. Die Aufnahmen wurden mit einem 1,5 Tesla Scanner (MAGNETOM Avanto[®], Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) mittels EKG-getriggelter SSFP-Sequenz in der Diastole ohne Verwendung von Kontrastmittel erstellt. Die Patienten befanden sich während der Aufnahme in Rückenlage und in gehaltener Endexpiration.

Bei der Befundauswertung wurde lediglich der Durchmesser des Aortenbulbus herangezogen. Für die Ermittlung dieses Durchmessers wurden jeweils drei Werte, gemessen „inner edge to inner edge“, ermittelt und anschließend mit dem größten Durchmesser weitergearbeitet. Zur Klassifizierung einer Aortendissektion wurde die Stanford-Einteilung verwendet.

Bei allen Kontrollpersonen war die Echokardiographie unauffällig, sodass auf eine Kardio-MRT-Untersuchung verzichtet wurde.

4.4.4 Labormethoden

Bei den Marfan-Patienten und den Kontrollpersonen erfolgte eine Blutentnahme aus der Armvene mit jeweils einer Hirudin-, PFA-, Serum- und Heparin-Monovette sowie

jeweils zwei Citrat- und EDTA-Monovetten. Insgesamt wurde ca. 30 ml Blut entnommen. Das Blut wurde anschließend im Labor des DHM weiterverarbeitet.

Die untersuchten Parameter sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 1: Untersuchte Laborparameter mit Bestimmungsmethoden und Referenzbereich

| Laborparameter | Forschung | Referenzbereich | Einheit |
|---------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|--------------------|
| Thrombozyten | Widerstandsimpedanzmessung | 140–400 | 10 ⁹ /l |
| MP-ADP | Widerstandsimpedanzmessung, Multiplate | 500–1200 | AU*min |
| MP-ASPI | Widerstandsimpedanzmessung, Multiplate | 700–1300 | AU*min |
| MP-TRAP | Widerstandsimpedanzmessung, Multiplate | 840–1300 | AU*min |
| PFA-ADP | Plättchenfunktionsanalytik | 68–121 | sec |
| PFA-EPI | Plättchenfunktionsanalytik | 84–160 | sec |
| PTT | Koagulometrie | 24–40 | sec |
| D-Dimere | Turbidimetrie | –0,5 | mg/l |
| Fibrinogen | Koagulometrie | 180–350 | mg/dl |
| Prothrombinfragmente 1+2 | Enzyme-linked Immunosorbent Assay | 69–229 | pmol/l |
| Faktor-VIII-Aktivität | Koagulometrie | 70–150 | % |
| v.Willebrand-F.-Aktivität | Turbidimetrie | 50–160 | % |
| v.Willebrand-F.-Antigen | Turbidimetrie | 50–160 | % |
| NT-proBNP | Elektrolumineszenz | Alters- und geschlechtsabhängig | ng/l |

4 Material und Methoden

| Laborparameter | Forschung | Referenzbereich | Einheit |
|----------------|----------------------------|------------------------------|--------------------|
| CK | Aktivitätsmessung | m: -190 w: -170 | U/l |
| Hämatokrit | Widerstandsimpedanzmessung | m: 0,40–0,46 w: 0,36–0,43 | l/l |
| Hb | Widerstandsimpedanzmessung | m: 13–16,5 w: 11–14 | g/dl |
| Leukozyten | Widerstandsimpedanzmessung | 3,5–10 | 10 ⁹ /l |
| Retikulozyten | Widerstandsimpedanzmessung | 4–16 | /10000Ery |
| Kreatinin | Jaffe-Methode | m: 0,6–1,3 w: 0,6–1,2 | mg/dl |

Die Thrombozytenfunktion wurde zum einen mit dem Multiplate[®]-System gemessen. Durch Einsatz verschiedener Reagenzien werden unterschiedliche Rezeptoren auf den Thrombozyten stimuliert und daraufhin die Aggregation der Thrombozyten durch Vollblutimpedanzaggregometrie gemessen. Klassischerweise wird dieser Test zur Überwachung und Differenzierung einer Therapie mit Aggregationshemmern benutzt. Beim ADP-Test wird die Thrombozytenaggregation nach Stimulation des Adenosindiphosphat-Rezeptors mit ADP bestimmt und beim ASPI-Test nach Stimulation mit Arachidonsäure, welches durch die in den Thrombozyten enthaltenden Cyclooxygenase in den potenten Agonisten Thromboxan A₂ umgewandelt wird. Beim TRAP-Test werden die Thrombozyten durch Zugabe von Trap-6 aktiviert, welcher die Stimulation durch Thrombin imitiert. Dieser Test erfasst die Hemmung des GPIIb/IIIa-Rezeptors und dient als interne Qualitätskontrolle.

Zudem wurde die Thrombozytenfunktion mit der Plättchenfunktionsanalytik PFA-100[®] gemessen. Hier wird die Verschlusszeit eines Loches in einer Kollagenmembran gemessen, welche die Aggregations- und Adhäsionsfähigkeit der Thrombozyten widerspiegelt. Bei diesem Test werden die Thrombozyten hohen Scherkräften ausgesetzt. Zusätzlich zu den hohen Scherkräften und dem Kollagen werden die Thrombozyten durch zwei verschiedene Reagenzien aktiviert: Beim

PFA Col/Epi-Test durch das in der Kollagenmembran vorhandene Epinephrin und beim PFA Col/ADP-Test durch das in der Membran vorhandene ADP. Werte über 300 Sekunden wurden vom Labor dennoch mit dem Wert 300 Sekunden angegeben.

Die Messung der D-Dimere, der von-Willebrand-Faktor-Antigene und der -Aktivität wurde immunturbidimetrisch über eine Trübungszunahme bestimmt: Polystyriolpartikel, beladen mit bestimmten monoklonalen Antikörpern, aggregieren jeweils mit den zu bestimmenden Parametern und führen so zu Trübung der Proben.

Die Faktor-VIII-Aktivität wurde gemessen, indem das zu untersuchende Plasma mit einem Plasma mit Faktor-VIII Mangel vermischt wurde. In dieser Mischung wurde anschließend die partielle Thromboplastinzeit gemessen. Patientenplasma mit Faktor-VIII Mangel ist nicht in der Lage den Mangel des zugemischten Plasmas auszugleichen. Die Aktivität des Gerinnungsfaktors wurde in % der Norm angegeben.

Zur Messung von NT-proBNP wurde aus diesem und biotinylierten monoklonalen NT-proBNP-spezifischen Antikörpern und mit Ruthenium-Komplex markierten Antikörpern ein Sandwich-Komplex gebildet. Durch das Biotin wird der Komplex an eine Festphase gebunden, durch das Ruthenium kann nach Anlegen einer Spannung die Elektrochemilumineszenz-Emission induziert und gemessen werden.

4.5 Qualitätsmanagement

Die Daten wurden von verschiedenen Quellen (Fragebögen, Software des Labors, Stationsarbeitsplatz, Patientenakten) in eine vordefinierte Excel-Tabelle übernommen. Die Korrektheit der Datenübernahme wurde mit einer Überprüfung der Quelldaten bei 10% der Patienten und Kontrollen gesichert. Dabei wurden keine Abweichungen gefunden. Die Daten der Excel-Tabelle wurden in das Statistikprogramm SPSS® importiert.

4.6 Statistische Auswertung

Die statistische Bearbeitung und Auswertung wurden in Absprache mit dem Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München durchgeführt. Für die statistische Analyse wurde die Software IBM® SPSS® Statistics für Mac 2016, Version 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) verwendet. Kreis- und Balkendiagramme wurden mit Microsoft® PowerPoint® für Mac 2011, Version 14.7.3 (Seattle, WA) erstellt.

Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurden die einzelnen Parameter auf Normalverteilung überprüft.

Kontinuierliche, normalverteilte Daten wurden durch Mittelwert und Standardabweichung dargestellt; kontinuierliche, nicht normalverteilte Daten durch Median, Minimum und Maximum. Zum besseren Vergleich der einzelnen Parameter zwischen den beiden Gruppen wurde auch bei den nicht normalverteilten Daten der Mittelwert und die Standardabweichung vermerkt.

Um die Verteilung stetiger Merkmale zu visualisieren, wurden Boxplots verwendet. Hier können der Median, die 25. und die 75. Perzentile sowie die Spannweite abgelesen werden. Werte, die mit „o“ gekennzeichnet sind, sind Ausreißer, die betragsmäßig zwischen dem 1,5- und 3-fachen Interquartilsbereich vom oberen, bzw. unteren Quartil entfernt liegen. Extremwerte, die noch weiter entfernt liegen, werden mit „*“ gekennzeichnet.

Nominale Daten wurden durch relative und absolute Häufigkeiten beschrieben. Diese wurden durch Kreisdiagramme und Histogramme illustriert. Ordinale Parameter lagen in der Studie nicht vor.

Für den Vergleich stetiger Merkmale zwischen zwei unabhängigen Gruppen wurde für normalverteilte Daten der T-Test verwendet und für nicht normalverteilte Daten der Mann-Whitney-U-Test. Unterschiede zwischen nominalen Variablen zwischen zwei Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet.

Die einfaktorielle Varianzanalyse wurde verwendet, um die Mittelwerte zwischen mehreren unabhängigen Gruppen zu vergleichen, die durch eine nominale Variable definiert wurden. Bei positivem Levene-Test (Varianzenhomogenität) wurde auf den Welch-Test zurückgegriffen.

Um die Übereinstimmung zweier Variablen hinsichtlich Richtung und mittleren Niveaus zu messen, wurde der Intraclass Correlation Coefficient verwendet.

Nicht normalverteilte Daten wurden durch Bilden einer Rangfolge transformiert und daraufhin nochmals auf Vorliegen einer Normalverteilung überprüft.

Um den monotonen Zusammenhang zwischen zwei kontinuierlichen, nicht normalverteilten Daten zu untersuchen, wurde die Korrelation nach Spearman verwendet, für den linearen Zusammenhang zwischen zwei normalverteilten, kontinuierlichen Variablen die Pearson Korrelation. Die Korrelation war rein deskriptiv und nicht korrigiert für multiples Testen. Diese Zusammenhänge wurden durch Streudiagramme visualisiert.

Alle Tests wurden zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt.

5 Ergebnisse

5.1 Deskriptive Analyse der Studiendaten

5.1.1 Studienkollektiv: Patienten und Kontrollen

5.1.1.1 Eingeschlossene Probanden

Insgesamt wurden 78 Marfan-Patienten erfasst, von denen 51 in die Studie aufgenommen wurden. Von den aufgenommenen Marfan-Patienten waren 14 männlich und 37 weiblich. Das Durchschnittsalter lag bei 34,9 Jahren (Spannweite: 34,1 Jahre) (Tabelle 2).

Die Kontrollgruppe umfasste 50 gesunde Personen, 16 männliche und 34 weibliche, deren Durchschnittsalter bei 35,3 Jahren lag (Spannweite: 31,6 Jahre) (Tabelle 2).

Es lagen zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter ($P=0,846$) und Geschlecht ($P=0,617$) vor (Tabelle 2).

5.1.1.2 Ausgeschlossene Probanden

Von den insgesamt primär erfassten 78 Marfan-Patienten wurden 27 Patienten aus folgenden Gründen ausgeschlossen: 15 von ihnen nahmen Gerinnungshemmer ein, bei acht von ihnen war die klinische Diagnose Marfan-Syndrom nicht eindeutig genetisch gesichert, ein Patient war unter 18 Jahre alt und bei drei Patienten stand nicht genügend Datenmaterial zur Verfügung.

5.1.2 Klinische Daten

Größe ($P<0,001$), Gewicht ($P<0,05$) und KOF ($P<0,001$) zum Zeitpunkt der Echokardiographie unterschieden sich signifikant zwischen Marfan- und Kontrollgruppe. Die Marfan-Patienten waren, entsprechend dem klassischen Phänotyp des Marfan-Syndroms, größer und schwerer als die Kontrollpersonen.

5 Ergebnisse

Der systolische Blutdruck unterschied sich nicht signifikant, der diastolische Blutdruck ($P < 0,001$) aber signifikant zwischen den zwei Gruppen. Die Marfan-Patienten wiesen im Mittel einen niedrigeren diastolischen Blutdruck auf als die Kontrollen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Deskriptive Analyse der Marfan-Patienten und Kontrollen

| Parameter | Marfan (MW \pm SD) Median (Min–Max) | n | Kontrolle (MW \pm SD) Median (Min–Max) | n | P |
|----------------------|------------------------------------------|-----|---------------------------------------------|-----|------------------|
| Alter, Jahren | 34,9 \pm 8,95 34,3 (18,0–52,1) | 51 | 35,3 \pm 8,26 35,1 (22,8–54,4) | 50 | ns |
| Männlich, % | 27,5 | 51 | 31,0 | 50 | ns |
| Größe, cm | 182,8 \pm 11,3 181 (159,0–217,0) | 51 | 173,4 \pm 8,94 173,1 (156,0–195,4) | 50 | <0,001 |
| Gewicht, kg | 73,4 \pm 12,2 73,0 (39,0–103,7) | 51 | 68,5 \pm 11,6 67,0 (51,9–101,7) | 50 | <0,05 |
| KOF, m ² | 1,94 \pm 0,194 1,92 (1,40–2,43) | 51 | 1,82 \pm 0,182 1,81 (1,56–2,2) | 50 | <0,001 |
| RR systolisch, mmHg | 122,0 \pm 11,2 120,0 (101,0–160,0) | 50 | 117,4 \pm 14,1 118,5 (85,0–150,0) | 50 | ns |
| RR diastolisch, mmHg | 70,7 \pm 7,81 70,0 (55,0–92,0) | 50* | 76,1 \pm 8,06 75,5 (53,0–90,0) | 50* | <0,001 |

*Nicht normalverteilte Daten

5.1.3 Bildgebung

5.1.3.1 Echokardiographie

Die Marfan- und die Kontrollgruppe unterschieden sich in der Echokardiographie signifikant in der Größe des Z-Scores ($P < 0,001$), der Weite des Aortenbulbus ($P < 0,001$), der Weite der Aorta ascendens und der Weite der Aorta abdominalis. Die Werte wiesen bei den Marfan-Patienten jeweils größere Werte auf. Der Durchmesser der descendierenden Aorta thoracalis unterschied sich nicht signifikant (Tabelle 3,

Abbildung 4). Auch bei Betrachtung der minimalen und maximalen Weite des Aortenbulbus und des Z-Scores ließen sich deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen erkennen (Tabelle 3).

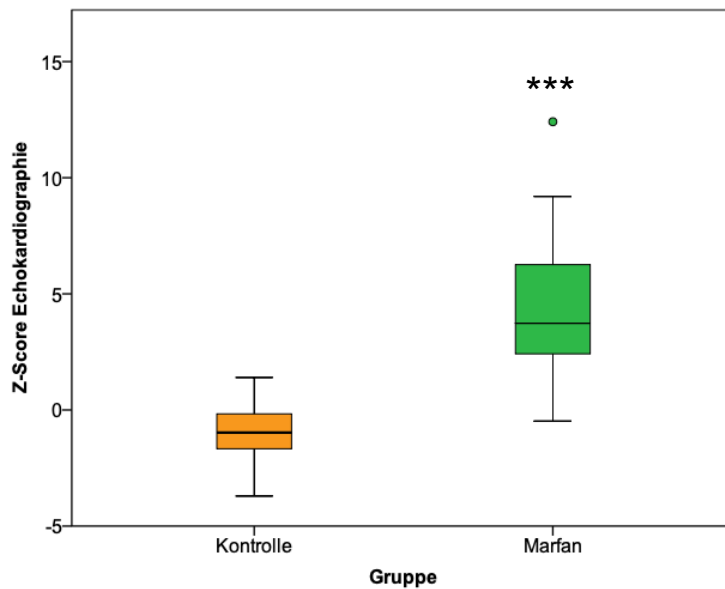
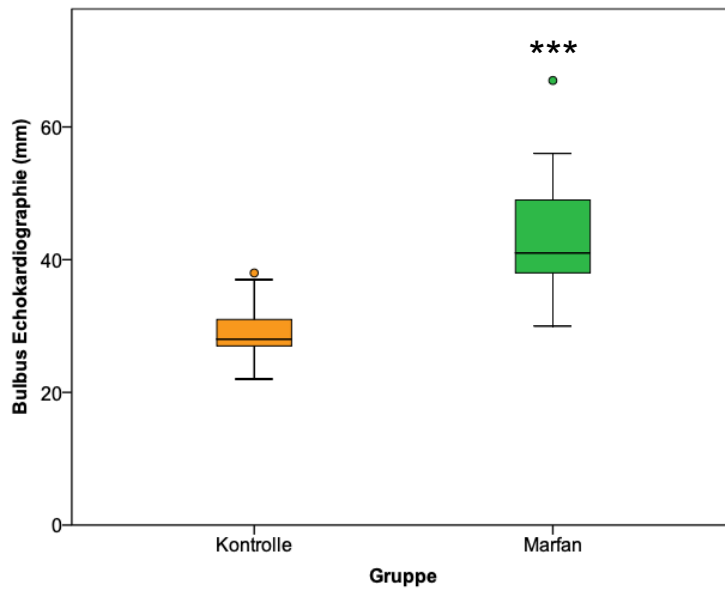


Abbildung 4: Durchmesser des Aortenbulbus und Größe des Z-Scores in der Echokardiographie bei Marfan-Patienten und Kontrollen

Tabelle 3: Echokardiographie bei Marfan-Patienten und Kontrollen

| Parameter | Marfan (MW \pm SD) Median (Min–Max) | n | Kontrolle (MW \pm SD) Median (Min–Max)* | n | P |
|-----------------------|------------------------------------------|-----|----------------------------------------------|-----|------------------|
| Z-Score | 4,36 \pm 2,77 3,73 (-0,48–12,41) | 51* | 0,948 \pm 1,09 -0,975 (-3,71–1,4) | 50 | <0,001 |
| Bulbus, mm | 43,0 \pm 7,72 41,0 (30,0–67,0) | 51* | 28,8 \pm 3,74 28,0 (22,0–38,0) | 50* | <0,001 |
| Aorta ascendens, mm | 32,4 \pm 8,12 30,0 (25,0–66,0) | 39* | 25,5 \pm 4,26 26,0 (17,0–37,0) | 47 | <0,001 |
| Aorta thoracalis, mm | 19,6 \pm 2,58 19,0 (14,0–24,0) | 17 | 18,3 \pm 5,11 17,5 (10,0–28,0) | 49 | ns |
| Aorta abdominalis, mm | 19,0 \pm 4,19 18,0 (14,0–34,0) | 26* | 15,8 \pm 3,0 15,1 (10,0–22,0) | 50 | <0,001 |

*Nicht normalverteilte Daten

Weiterhin wurden in der Echokardiographie die Herzklappen untersucht (Abbildung 5). Bei den Marfan-Patienten war am häufigsten die Mitralklappe pathologisch verändert (86,3%; n=44). In 56,9% (n=29) der Fälle trat hier gleichzeitig eine Insuffizienz und ein Prolaps auf, in 15,7% (n=8) der Fälle nur eine Insuffizienz und in 13,7% (n=7) der Fälle nur ein Prolaps.

In 78,4% (n=40) der Fälle war ein auffälliger Befund an der Trikuspidalklappe zu verifizieren, davon in 51% (n=26) eine Insuffizienz, in 23,5% (n=12) eine Insuffizienz und ein Prolaps und in 3,9% (n=2) nur ein Prolaps. Seltener wurden pathologische Veränderungen an der Aortenklappe (n=22, 43,1%) und der Pulmonalklappe (n=14, 27,5%) gesehen. Allgemein waren 58,8% (n=120) aller untersuchten Klappen (n=204) von einer Insuffizienz und/oder einem Prolaps betroffen. Lediglich zwei Marfan-Patienten hatten an keiner der vier Klappen eine Auffälligkeit.

Die Klappen der Personen in der Kontrollgruppe wiesen nur bei zwei Personen (1%) Auffälligkeiten in Form einer Aortenklappeninsuffizienz bzw. eines Mitralklappenprolapses auf.

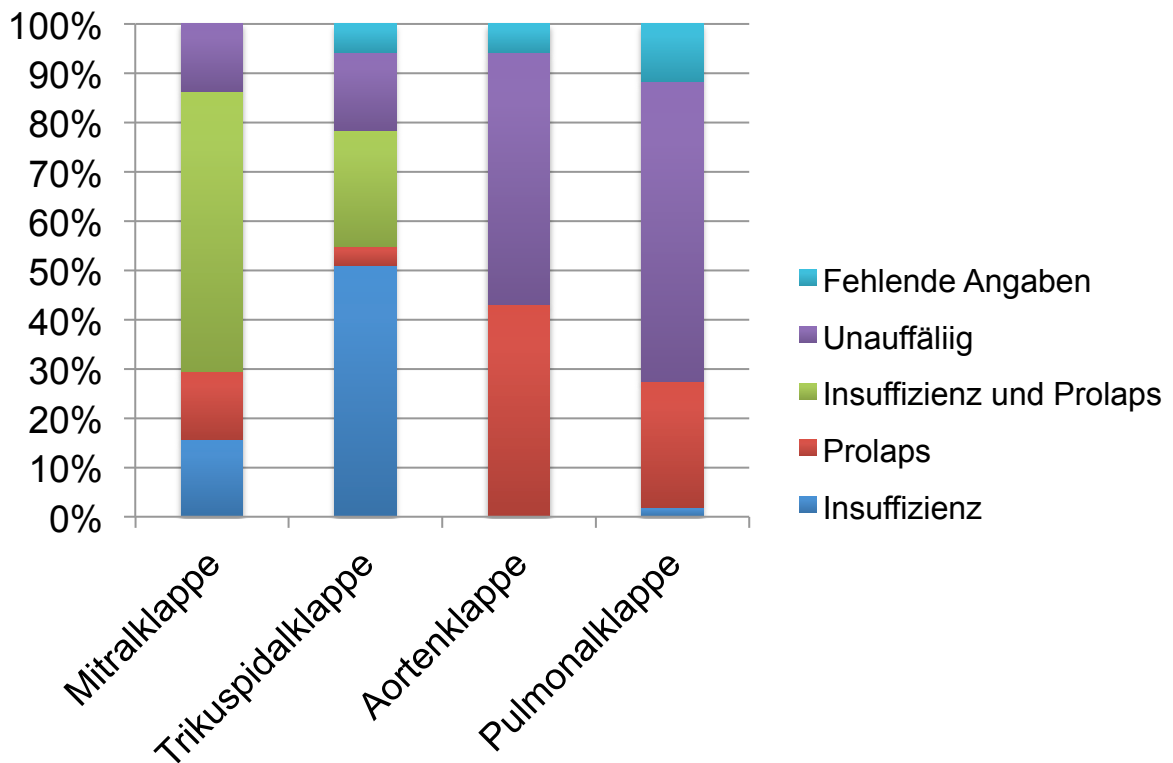


Abbildung 5: Herzklappen bei Marfan-Patienten

5.1.3.2 Kardio-MRT

Bei 39 der 51 rekrutierten Marfan-Patienten wurde zusätzlich zu der Echokardiographie eine Kardio-MRT-Untersuchung durchgeführt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Kardio-MRT bei Marfan-Patienten

| Parameter | Marfan (MW ± SD) Median (Min–Max) | n |
|------------|--------------------------------------|----|
| Bulbus, mm | 43,7 ± 7,04 43,0 (28,0–57,0) | 39 |

*Nicht normalverteilte Daten

Nur zwei Marfan-Patienten hatten eine chronische Aortendissektion Typ Stanford B,

kein Patient eine Aortendissektion Typ Stanford A. Da die Anzahl der Patienten mit einer Dissektion gering war, wurde dieser Parameter in der weiteren statistischen Auswertung vernachlässigt.

Bei der Kontrollgruppe wurde keine Kardio-MRT-Untersuchung durchgeführt.

5.1.3.3 Vergleich zwischen Echokardiographie und Kardio-MRT

Idealerweise erfolgten Kardio-MRT und Echokardiographie bei den Marfan-Patienten am selben Tag. Der Abstand zwischen den beiden Untersuchungen betrug im Median 0,7 Jahre (Mittelwert: 1,1 Jahre; Minimum: 0 Jahren, Maximum: 12 Jahre). Größe, Gewicht, KOF, systolischer und diastolischer Blutdruck wurden jeweils zum Zeitpunkt der Kardio-MRT und zum Zeitpunkt der Echokardiographie bestimmt. Für diese Parameter wurde das Zusammenhangsmaß der Ergebnisse, die Intra-Klassen-Korrelation, analysiert. Außerdem wurde das Zusammenhangsmaß für den Durchmesser des Aortenbulbus bestimmt (Tabelle 5).

Tabelle 5: Intra-Klassen-Korrelation

| Parameter | Intraklassen-Korrelationskoeffizient | 95%-Konfidenzintervall | |
|----------------|--------------------------------------|------------------------|------------|
| | | Untergrenze | Obergrenze |
| Bulbusweite | 0,927 | 0,866 | 0,961 |
| Größe | 0,980 | 0,962 | 0,989 |
| Gewicht | 0,971 | 0,945 | 0,985 |
| KOF | 0,831 | 0,702 | 0,907 |
| RR systolisch | 0,771 | 0,603 | 0,874 |
| RR diastolisch | 0,599 | 0,352 | 0,769 |

Alle Parameter wiesen ein hohes Zusammenhangsmaß auf (Intraklassen-Korrelationskoeffizient $\geq 0,599$). Wegen der hohen Übereinstimmung und zur Vereinfachung wurde daher im Folgenden nur mit den Parametern Größe, Gewicht,

KOF, RR (systolisch und diastolisch) gearbeitet, erhoben zum Zeitpunkt der Echokardiographie.

5.1.4 Operationen

Es wurden alle Operationen betrachtet, die mit der kardiovaskulären Ausprägung des Marfan-Syndroms zusammenhingen. Bei 16 (31%) der untersuchten 51 Marfan-Patienten wurden ein oder mehrere operative kardio-vaskuläre Eingriffe vorgenommen; insgesamt fanden 19 Operationen statt.

Am häufigsten wurde die Operationstechnik nach David oder Yacoub angewandt (63%; n=12), gefolgt von der Bentall-Operation (21%; n=4). Nur einmal erfolgten jeweils der Ersatz der Aorten-, bzw. Mitralklappe und die prothetische Versorgung des Aortenbogens mit der proximalen Aorta descendens (5,3%) (Abbildung 6).

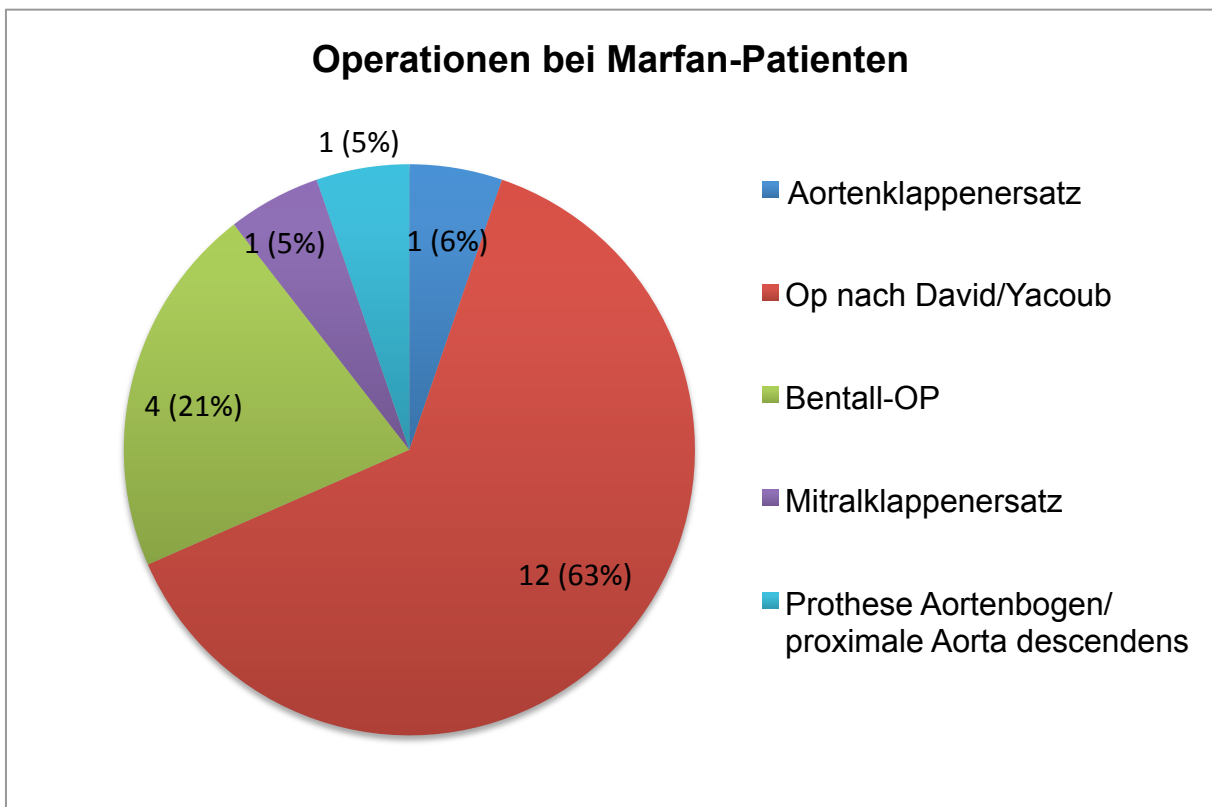


Abbildung 6: Operationen bei Marfan-Patienten

OP-Komplikationen, definiert als Notwendigkeit einer Transfusion, wurden aufgeteilt in die Produktart der Transfusion

- Autotransfusion, Erythrozytenkonzentrat, Eigenblut/plasma, Fremdblut /plasma
- Fresh Frozen Plasma
- Thrombozytenkonzentrat
- Kombinationen der drei Punkte

und in den Zeitpunkt der Transfusionsgabe

- Perioperativ
- Postoperativ auf der Intensivstation
- Postoperativ auf der Normalstation.

Bei jeder durchgeführten Operation war wenigstens eine der aufgeführten Transfusionen notwendig.

Der Abstand zwischen Operation und Blutentnahme betrug im Median 0,7 Jahre (Mittelwert: 1,1 Jahre; Minimum: 0 Jahre, Maximum: 12 Jahre).

5.1.5 Fehlende Werte

Bei den meisten Parametern fehlten nur einzelne Werte (maximal 5,9%; n=3). Ausnahmen betrafen die Durchmesser der Aorta ascendens mit 23,5% (n=12), der Aorta thoracalis mit 66,7% (n=34) und der Aorta abdominalis mit 49% (n=25) fehlenden Werten. Bei der Beurteilung der Marfan-Patienten bezüglich einer Aortendissektion fehlten 27,5% (n=14) der Werte und bei der Beurteilung der Pulmonalklappe 11,8% (n=6). Der Durchmesser des Aortenbulbus im Kardio-MRT der Marfan-Patienten wies 23,5% (n=11) und die Faktor-VIII-Aktivität 54,9% (n=28) fehlende Werte auf.

5.2 Laborwerte: Gruppenvergleich und Zusammenhang zu Aortendiametern

Auffallend war, dass durch Zusammenfassen der Marfan- und Kontrollgruppe mehr signifikante Korrelationen zwischen Laborparametern einerseits und Bulbusdurch-

messer, bzw. Z-Score andererseits auftraten, als bei der isolierten Untersuchung der einzelnen Gruppen. Das lag daran, dass bei allen Laborparametern, bei denen eine signifikant relevante Korrelation bei Zusammenfassen der Gruppen zu sehen war, auch ein signifikanter Mittelwertsunterschied zwischen den beiden Gruppen im T-Test vorlag. Daher wurde im Folgenden bei Betrachtung der Korrelation zwischen Laborparametern und Bulbusdurchmesser, bzw. Z-Score nur die Marfan-Gruppe isoliert betrachtet.

Der Abstand zwischen der MRT-Aufnahme und der Blutentnahme betrug im Median ein Jahr (Mittelwert: 1,8 Jahre; Minimum: 0 Jahren, Maximum: 12 Jahre). Der Median des Abstands zwischen der Echokardiographie-Aufnahme und der Blutabnahme betrug null Jahre (Mittelwert: 0,63 Jahre; Minimum: 0 Jahren, Maximum 13 Jahre).

5.2.1 Hämostaseparameter

5.2.1.1 Thrombozytenanzahl

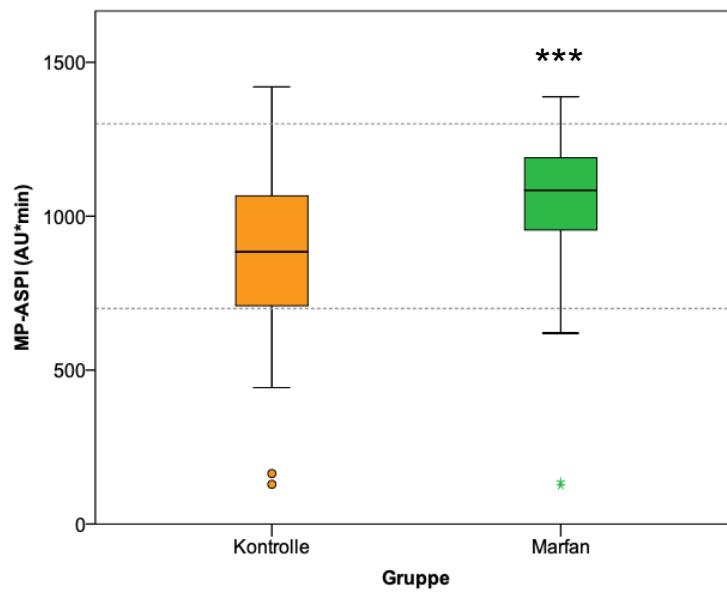
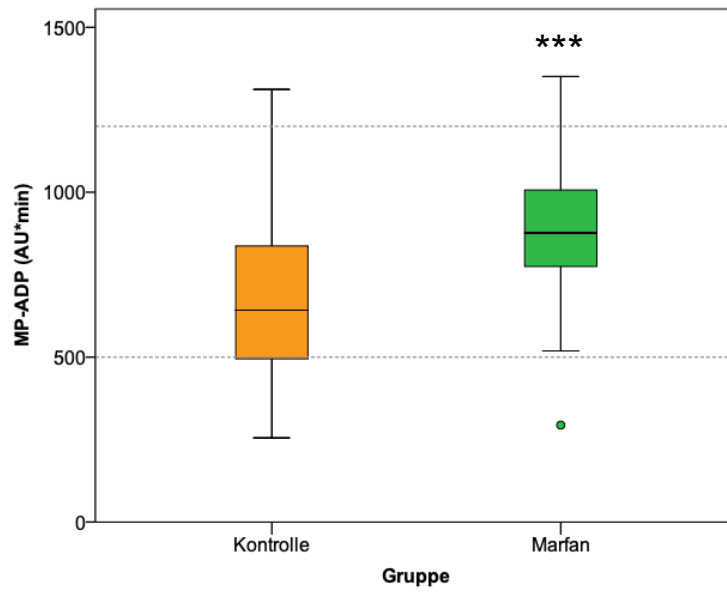
Bei den Marfan-Patienten lagen Einzel- und Mittelwert der Thrombozytenanzahl im Referenzbereich (Tabelle 6). Die Thrombozytenanzahl unterschied sich nicht signifikant zwischen Marfan-Patienten und Kontrollpersonen und die Werte korrelierten nicht mit dem Aortendurchmesser.

5.2.1.2 Thrombozytenfunktion: Multiplate-Test

Die Mittelwerte des MP-ADP-, des MP-ASPI- und des MP-TRAP-Tests lagen bei den Marfan-Patienten im angegebenen Referenzbereich (Tabelle 6). Bei den Marfan-Patienten lag nur einer der 48 MP-ADP Werte unter dem Referenzbereich und drei darüber. Beim MP-ASPI-Test lagen vier von 49 Werten unter dem Referenzbereich und sechs darüber, beim MP-TRAP-Test waren 23 von 49 über dem Referenzbereich.

Zwischen der Marfan- und der Kontrollgruppe bestanden für alle drei Tests signifikante Unterschiede ($P < 0,001$), wobei die Werte in der Marfan-Gruppe stets größer waren (Abbildung 7). Keiner der Werte wies eine Korrelation zum Aortendurchmesser auf.

5 Ergebnisse



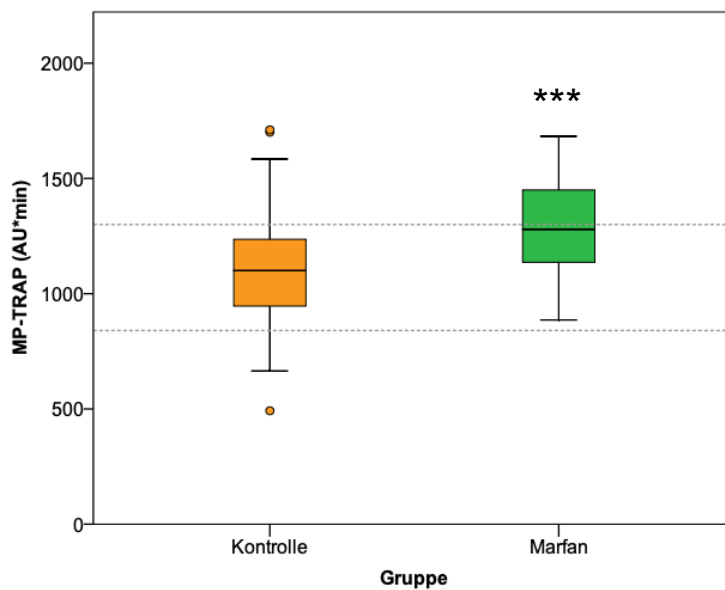


Abbildung 7: Multiplate-Test bei Marfan-Patienten und Kontrollen

5.2.1.3 Thrombozytenfunktion: PFA-100-Test

Beim PFA Col/ADP-Test lag der Mittelwert der Marfan-Patienten im Referenzbereich (Tabelle 6). Insgesamt lagen drei von 50 Werten bei den Marfan-Patienten unter dem vom Hersteller angegebenen Referenzbereich und neun darüber. Der Wert unterschied sich signifikant zwischen Marfan- und Kontrollgruppe ($P < 0,05$), wobei der Mittelwert der Marfangruppe größer war (Abbildung 8). PFA Col/ADP korrelierte positiv mit der Größe des Aortenbulbus im Herzecho ($r = 0,43$; $P < 0,01$) und dem darüber berechneten Z-Score ($r = 0,45$; $P < 0,01$) (Abbildung 9).

Beim PFA Col/Epi-Test lag der Mittelwert der Marfan-Patienten zwar über dem Referenzbereich, es ergab sich aber kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe (Tabelle 6). Bei den Marfan-Patienten lag einer der 50 PFA Col/Epi Werte unter und 22 über dem Referenzbereich.

5 Ergebnisse

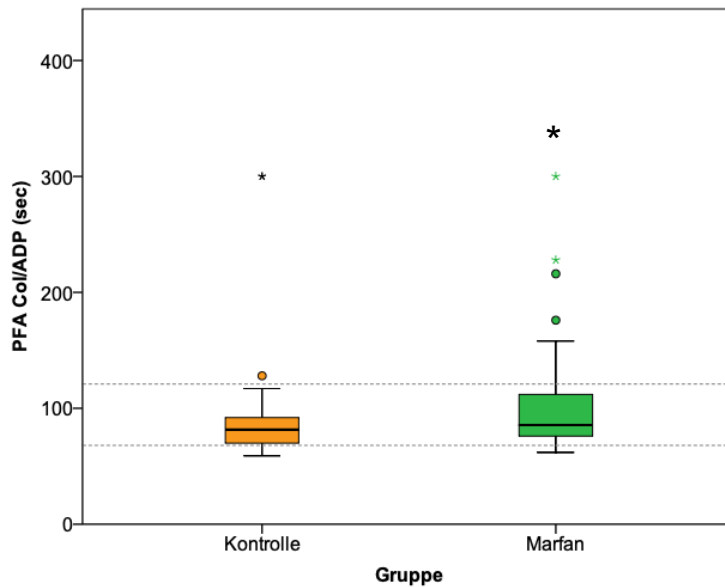


Abbildung 8: PFA-100-Test bei Marfan-Patienten und Kontrollen

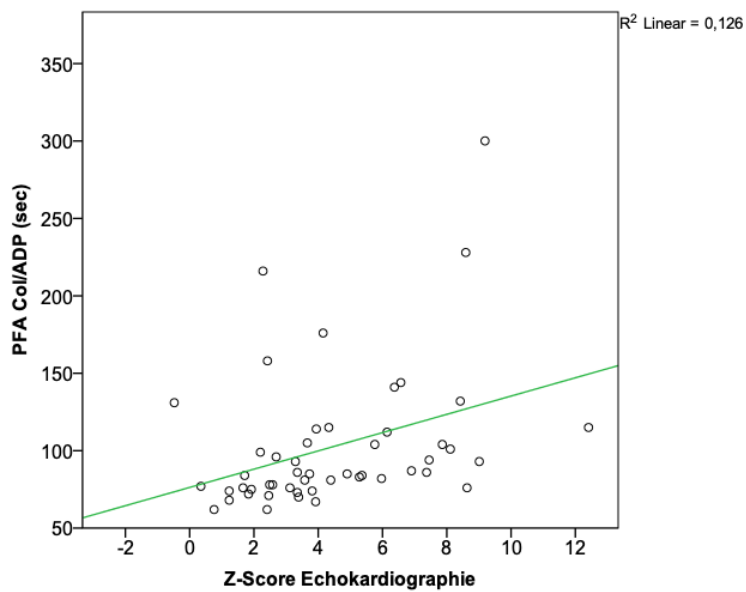


Abbildung 9: Korrelation zwischen PFA Col/ADP und dem Z-Score in der Echokardiographie bei Marfan-Patienten

5.2.1.4 Partielle Thromboplastinzeit

Der Mittelwert der partiellen Thromboplastinzeit lag bei den Marfan-Patienten im Referenzbereich (Tabelle 6). Zwei von 51 Patienten wiesen Werte unter und ein

Patient über dem Referenzbereich auf. Die partielle Thromboplastinzeit war bei den Marfan-Patienten signifikant größer als bei den Kontrollpersonen ($P < 0,05$) (Abbildung 10). Eine Korrelation zum Durchmesser der Aorta konnte nicht gefunden werden.

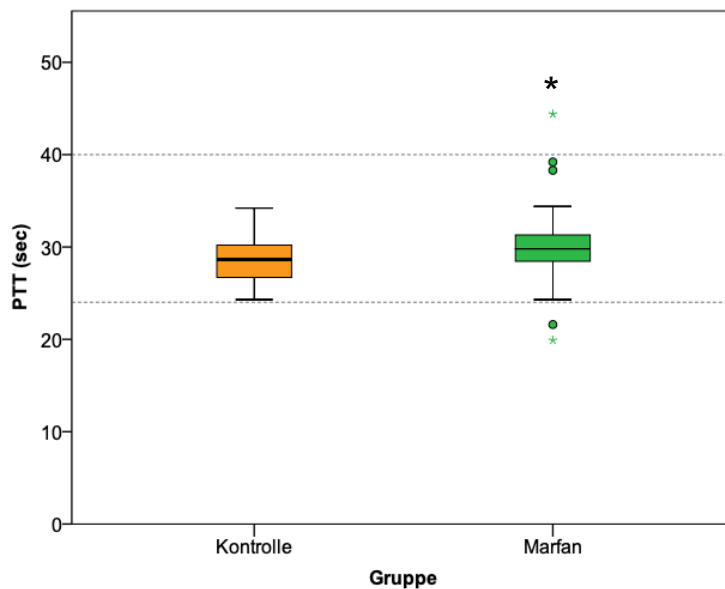


Abbildung 10: Partielle Thromboplastinzeit bei Marfan-Patienten und Kontrollen

5.2.1.5 Von-Willebrand-Faktor

Der Mittelwert der von-Willebrand-Faktor-Aktivität und der Mittelwert des -Antigens lagen innerhalb des Referenzbereichs (Tabelle 6). Bei der von-Willebrand-Faktor-Aktivität lagen 12 von 51 Werten unter dem Referenzbereich und einer darüber. Acht Patienten wiesen von-Willebrand-Faktor-Antigenwerte unter und zwei Patienten Werte über dem Referenzbereich auf.

Beide Parameter waren im Vergleich zum Kontrollkollektiv bei den Marfan-Patienten signifikant kleiner ($P < 0,05$) (Abbildung 11). Die Ratio von-Willebrand-Faktor-Aktivität/von-Willebrand-Faktor-Antigen unterschied sich nicht signifikant zwischen der Marfan- und der Kontrollgruppe.

5 Ergebnisse

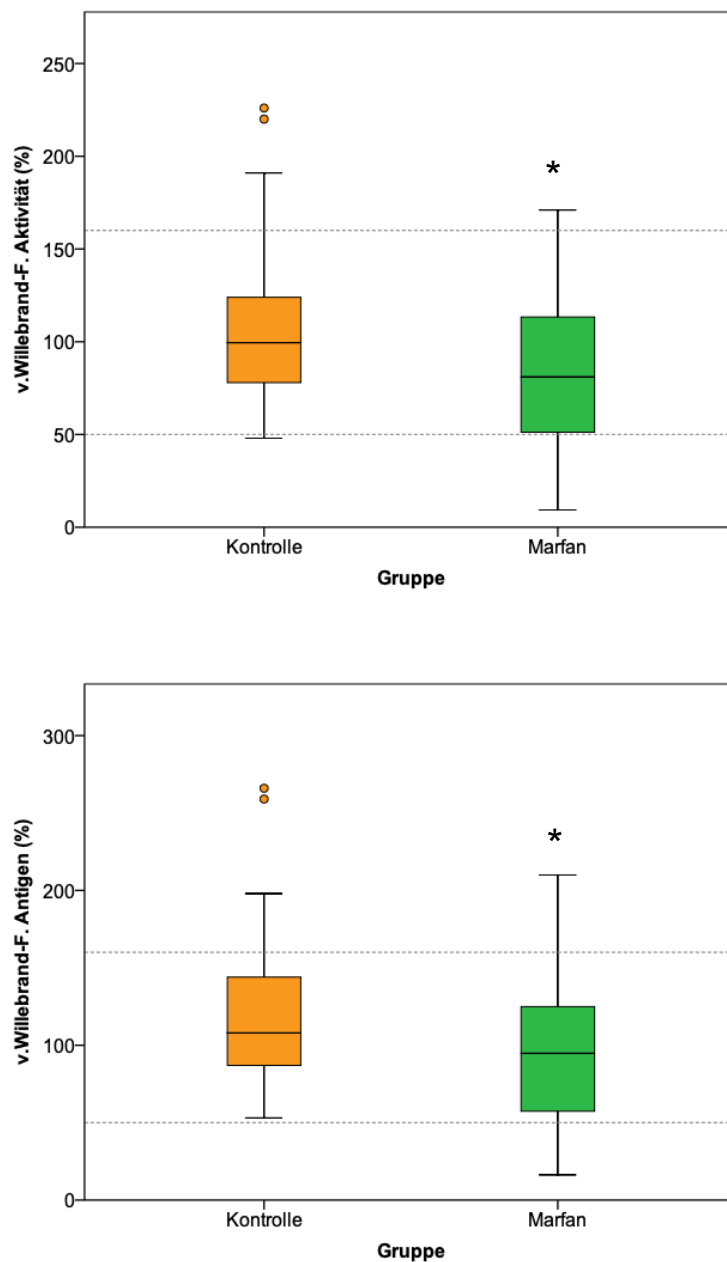


Abbildung 11: von-Willebrand-Faktor-Aktivität und von-Willebrand-Faktor-Antigen bei Marfan-Patienten und Kontrollen

5.2.1.6 Faktor-VIII-Aktivität

Der Mittelwert der Faktor-VIII-Aktivität lag bei den Marfan-Patienten innerhalb des Referenzbereichs, war aber signifikant kleiner als bei den Kontrollen ($P < 0,05$) (Tabelle 6, Abbildung 12). Bei den Marfan-Patienten lagen drei von 23 Werten unterhalb des Referenzbereichs und zwei darüber. Die Faktor-VIII-Aktivität korrelierte bei

5 Ergebnisse

den Marfan-Patienten signifikant mit dem Durchmesser des Aortenbulbus im Kardio-MRT

($r=-0,55$; $P<0,05$) (Abbildung 13).

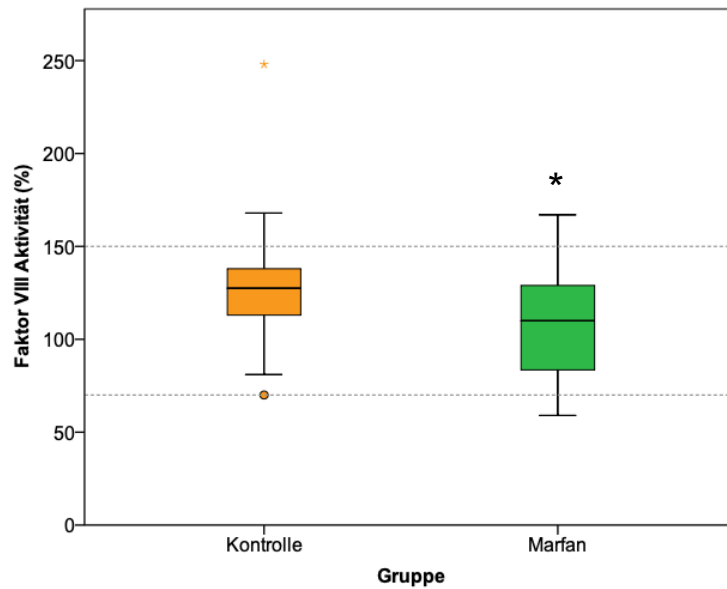


Abbildung 12: Faktor-VIII-Aktivität bei Marfan-Patienten und Kontrollen

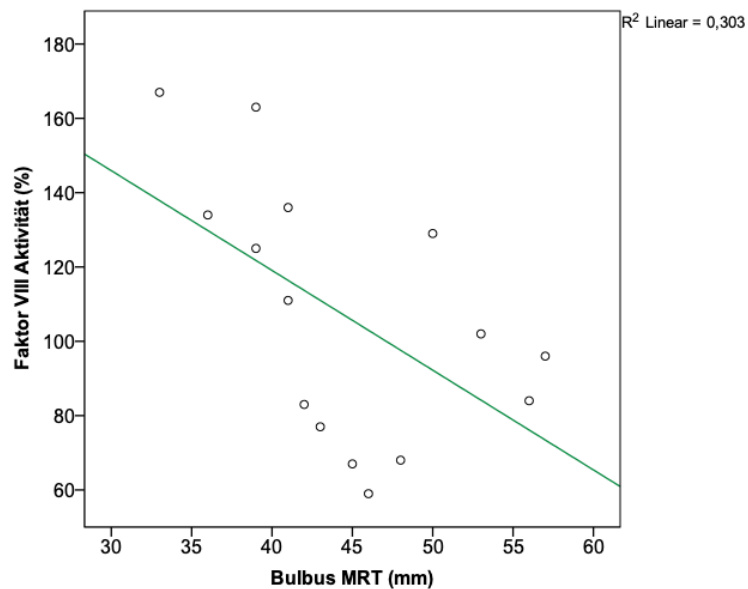


Abbildung 13: Korrelation zwischen Faktor-VIII-Aktivität und Durchmesser des Aortenbulbus in Kardio-MRT bei Marfan-Patienten

5.2.1.7 Prothrombinfragmente 1 und 2

Der Mittelwert der Prothrombinfragmente 1 und 2 lag bei den Marfan-Patienten und bei elf der ermittelten 51 Einzelwerte über dem Referenzbereich. Der Mittelwert unterschied sich nicht signifikant zwischen Marfan- und Kontrollgruppe (Tabelle 6).

5.2.1.8 Fibrinogen

Der Mittelwert von Fibrinogen lag bei den Marfan-Patienten im Referenzbereich und unterschied sich nicht signifikant vom Kontrollkollektiv (Tabelle 6). Einer von 51 Patienten wies Werte unter dem Referenzbereich auf, während die Werte bei zehn Patienten darüber lagen.

5.2.1.9 D-Dimere

Der Mittelwert der D-Dimere befand sich bei den Marfan-Patienten innerhalb des Referenzbereichs, war aber signifikant größer als in der Kontrollgruppe ($P < 0,01$) (Tabelle 6, Abbildung 14). Von 51 Marfan-Patienten hatten 13 Patienten Werte über dem Referenzbereich. Die D-Dimer-Werte korrelierten jeweils positiv mit dem Durchmesser des Aortenbulbus ($r = 0,28$; $P < 0,05$) und dem Z-Scores im Herzecho ($r = 0,29$; $P < 0,05$) (Abbildung 15).

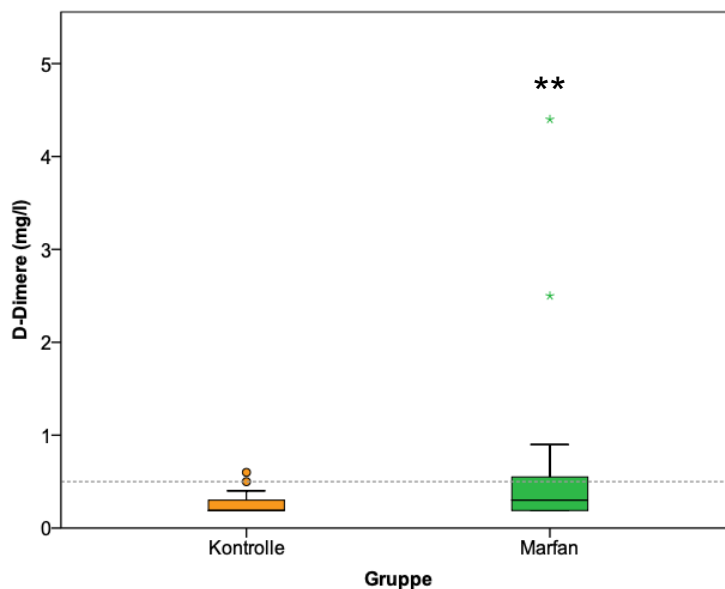


Abbildung 14: D-Dimere bei Marfan-Patienten und Kontrollen

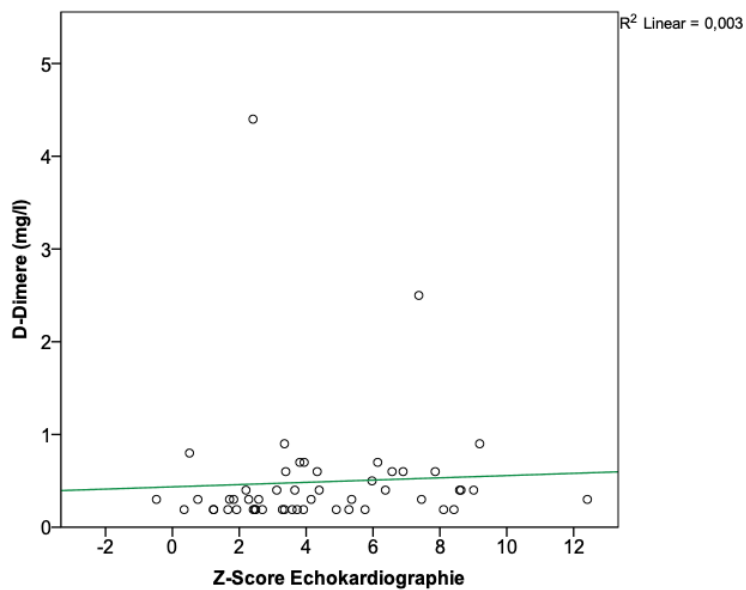


Abbildung 15: Korrelation zwischen D-Dimeren und dem Z-Score in der Echokardiographie bei Marfan-Patienten

5.2.2 Kardiale Marker

NT-proBNP wurde bei den Marfan-Patienten signifikant höher gemessen als bei den Kontrollen ($P < 0,001$) (Tabelle 6, Abbildung 16) und korrelierte bei den Marfan-Patienten mit dem Z-Score aus der Echokardiographie ($r = 0,31$; $P < 0,05$) (Abbildung 17).

Die Kreatinkinase wies keine signifikanten Unterschiede auf.

5 Ergebnisse

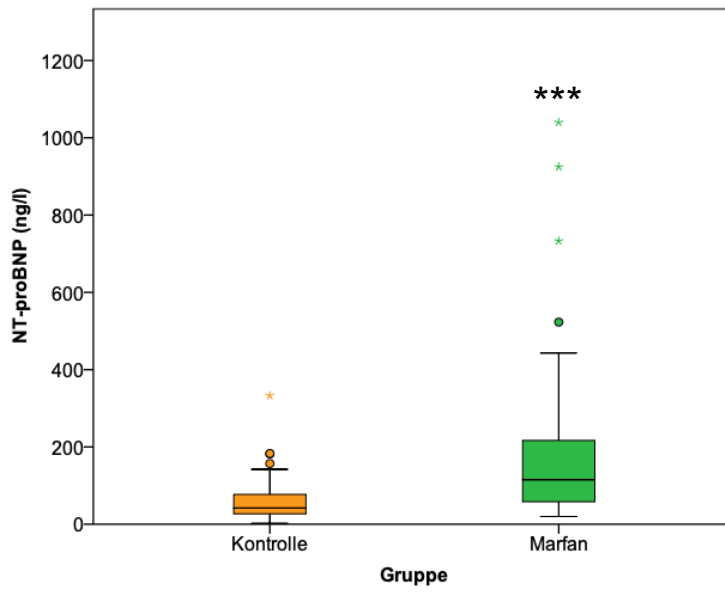


Abbildung 16: NT-proBNP bei Marfan-Patienten und Kontrollen

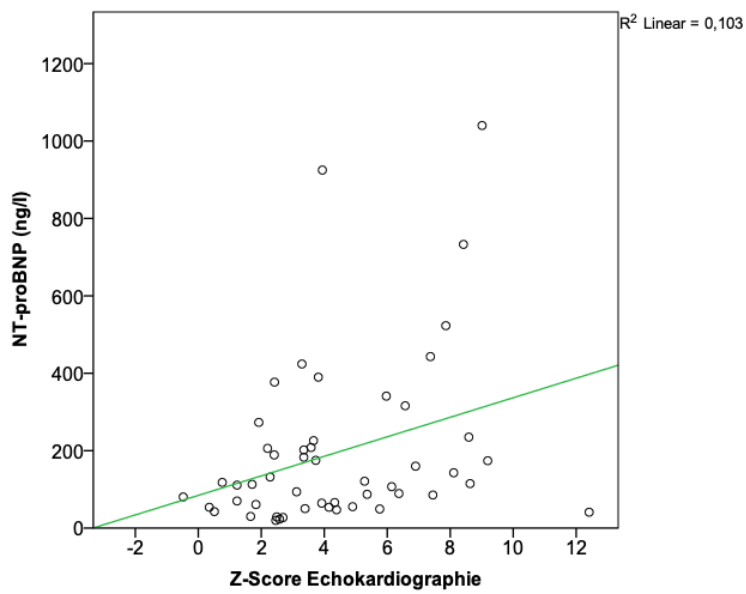


Abbildung 17: Korrelation zwischen NT-proBNP und dem Z-Score in der Echokardiographie bei Marfan-Patienten

5.2.3 Blutbild

Signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen Marfan- und Kontrollgruppe zeigte die absolute Retikulozytenzahl ($P < 0,001$), die Leukozytenzahl ($P < 0,001$) und der Hämatokrit ($P < 0,05$). Die Retikulozytenzahl lagen bei den Marfan-Patienten höher, die Leukozytenzahl und der Hämatokrit lagen niedriger. Hämoglobin unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant.

Die Mittelwerte aller Parameter lagen bei den Marfan-Patienten im Referenzbereich (Tabelle 6). Drei Marfan-Patienten wiesen erhöhte Retikulozytenwerte auf, drei erhöhte Leukozytenwerte, sieben einen erhöhten Hämatokrit und 16 einen erhöhten Hämoglobinwert. Bei zwei Marfan-Patienten war der Hämatokrit erniedrigt.

Der Durchmesser des Bulbus in der Echokardiographie korrelierte negativ mit der Retikulozytenzahl ($r = -0,28$; $P < 0,05$), positiv mit dem Hämatokrit ($r = 0,28$; $P < 0,05$) und dem Hämoglobin ($r = 0,28$; $P < 0,05$). Der Bulbus im Kardio-MRT korrelierte ebenfalls positiv mit dem Hämatokrit ($r = 0,373$; $P < 0,05$).

5.2.4 Kreatinin

Kreatinin war bei den Kontrollpersonen höher als bei den Marfan-Patienten ($P < 0,01$) (Tabelle 6). Der Parameter korrelierte mit der Größe des Aortenbulbus ($r = 0,35$; $P < 0,05$).

Tabelle 6: Laborparameter

| Parameter | Marfan (MW \pm SD) Median (Min–Max) | n | Kontrolle (MW \pm SD) Median (Min–Max) | n | P |
|-----------------------------------------|------------------------------------------|-----|---------------------------------------------|----|------------------|
| Thrombozytenanzahl und -funktion | | | | | |
| Thrombozyten, $10^9/l$ | 260,6 \pm 54,7 250,0 (178,0–387,0) | 51* | 264,4 \pm 76,4 260,0 (96,0–599,0) | 50 | ns |
| MP-ADP, AU*min | 878,4 \pm 201,7 876,5 (294,0–1351) | 48 | 660,4 \pm 243,6 642,5 (255,0–1312) | 50 | <0,001 |
| MP-ASPI, AU*min | 1033,5 \pm 262,4 | 49* | 866,2 \pm 263,0 | 49 | <0,001 |

5 Ergebnisse

| Parameter | Marfan (MW ± SD) Median (Min–Max) | n | Kontrolle (MW ± SD) Median (Min–Max) | n | P |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----|-----------------------------------------|-----|------------------|
| | 1084 (125,0–1388) | | 884,0 (129,0–1420) | | |
| MP-TRAP, AU*min | 1290,5 ± 205,3 1279 (886,0–1683) | 49 | 1098,9 ± 250,2 1100,5 (492,0–1711) | 50 | <0,001 |
| PFA-ADP, sec | 102,5 ± 45,5 85,5 (62,0–300,0) | 50* | 91,1 ± 46,2 81,5 (59,0–300,0) | 50* | <0,05 |
| PFA-EPI, sec | 177,12 ± 72,4 151,5 (74,0–300,0) | 50* | 153,6 ± 52,1 144,0 (93,0–300,0) | 49* | ns |
| Von-Willebrand-Faktor Parameter | | | | | |
| v.Willebrand-F.-Aktivität, % | 81,9 ± 41,8 81,0 (9,3–171,0) | 51 | 106,3 ± 41,5 99,5 (48,0–226,0) | 50* | <0,05 |
| v.Willebrand-F.-Antigen, % | 93,8 ± 43,9 94,8 (16,3–210,0) | 51 | 118,8 ± 47,8 108,0 (53,0–266,0) | 50* | <0,05 |
| v.Willebrand-F.-Aktivität/ v.Willebrand-F.-Antigen | 0,857 ± 0,17 0,897 (0,11–1,08) | 51* | 0,90 ± 0,099 0,889 (0,59–1,13) | 50 | ns |
| Faktor-VIII-Aktivität, % | 108,9 ± 29,6 110,0 (59,0–167,0) | 23 | 126,7 ± 28,4 127,5 (70,0–248,0) | 50 | <0,05 |
| PTT, sec | 30,0 ± 3,91 29,8 (19,9–44,4) | 51* | 28,7 ± 2,50 28,7 (24,3–34,2) | 50 | <0,05 |
| Fibrinolyse und Thrombinaktivierung | | | | | |
| D-Dimere, mg/l | 0,488 ± 0,665 0,3 (0,19–4,4) | 51* | 0,254 ± 0,099 0,19 (0,19–0,60) | 50* | <0,01 |
| Fibrinogen, mg/dl | 293,9 ± 72,0 278,0 (170,0–447,0) | 51* | 278,6 ± 44,0 278,0 (222,0–438,0) | 50 | ns |
| Prothrombinfragmente 1+2, pmol/l | 302,8 ± 588,9 162,5 (70,0–3921,2) | 51* | 165,2 ± 64,8 147,2 (68,0–346,1) | 50* | ns |
| Kardiale Marker | | | | | |
| NT-proBNP, ng/l | 194,6 ± 217,3 115,0 (20,0–1040) | 51* | 60,7 ± 59,1 42,0 (2,3–333,0) | 50 | <0,001 |
| CK, U/l | 104,3 ± 61,6 90,0 (28,0–442,0) | 51* | 152,2 ± 151,4 95,5 (42,0–744,0) | 50* | ns |
| Blutbild | | | | | |
| Hämatokrit, l/l | 41,4 ± 2,83 41,4 (34,5–46,5) | 50 | 42,8 ± 3,91 43,3 (34,8–52,7) | 50 | <0,05 |

5 Ergebnisse

| Parameter | Marfan (MW ± SD) Median (Min–Max) | n | Kontrolle (MW ± SD) Median (Min–Max) | n | P |
|--------------------------------|--------------------------------------|-----|-----------------------------------------|----|------------------|
| Hb, g/dl | 14,2 ± 1,15 14,15 (11,3–16,8) | 50 | 14,3 ± 1,41 14,4 (10,5–17,3) | 50 | ns |
| Leukozyten, 10 ⁹ /l | 7,20 ± 1,49 7,1 (4,62–10,8) | 50 | 6,06 ± 1,54 6,12 (2,68–9,66) | 50 | <0,001 |
| Retikulozyten, /10000Ery | 10,9 ± 3,54 11,0 (5,0–25,0) | 49* | 13,9 ± 3,48 14,0 (6,0–20,0) | 50 | <0,001 |
| Kreatinin, mg/dl | 0,789 ± 0,142 0,78 (0,49–1,18) | 51 | 0,879 ± 0,134 0,86 (0,57–1,24) | 50 | <0,01 |

*Nicht normalverteilte Daten

5.2.5 Subgruppen Analyse

5.2.5.1 Subgruppe 1

Acht Marfan-Patienten wiesen von-Willebrand-Faktor-Antigenwerte und zehn von-Willebrand-Faktor-Aktivitätswerte unterhalb des jeweiligen Minimalwerts der Kontrollgruppe auf. Bei acht von ihnen handelte es sich jeweils um denselben Patienten. Diese acht Marfan-Patienten bildeten Subgruppe 1.

Bei ihnen war die Ratio von-Willebrand-Faktor-Aktivität/von-Willebrand-Faktor-Antigen im Vergleich zum Kontrollkollektiv signifikant kleiner ($P < 0,001$) (Abbildung 18) und der Aortenbulbus wies Werte oberhalb des Mittelwertes und des Medians der Kontrollgruppe auf. Bei sieben dieser acht Patienten lag der echokardiographische Z-Score über dem Maximalwert der Kontrollgruppe (Abbildung 21). Sieben dieser Patienten hatten außerdem verlängerte Werte im PFA Col/Epi Test und fünf im PFA Col/ADP Test (Abbildung 19). Mit der Faktor-VIII-Aktivität konnte kein Zusammenhang gefunden werden.

5 Ergebnisse

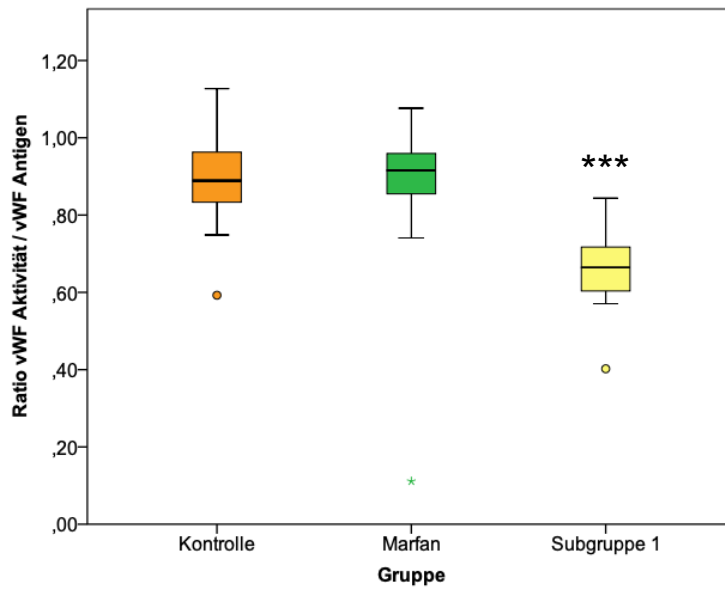


Abbildung 18: Ratio von-Willebrand-Faktor-Aktivität/von-Willebrand-Faktor-Antigen bei Marfan-Patienten, Subgruppe 1 und Kontrollen

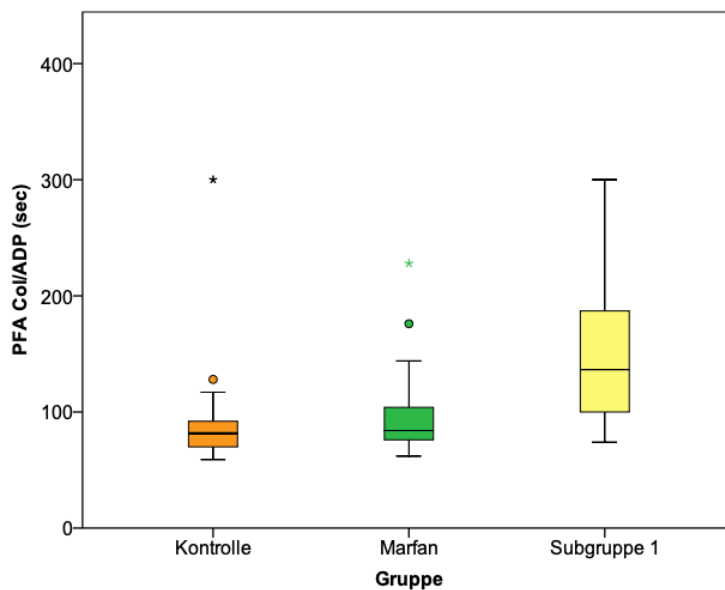


Abbildung 19: PFA-100-Test bei Marfan-Patienten, Subgruppe 1 und Kontrollen

5.2.5.2 Subgruppe 2

Acht Marfan-Patienten wiesen D-Dimer-Werte oberhalb des Maximalwerts der Kontrollgruppe auf. In dieser Subgruppe 2 war bei sieben Patienten der Aortenbulbus

5 Ergebnisse

und der dazugehörige Z-Score größer als der jeweilige Maximalwert der Kontrollgruppe (Abbildung 21). Sechs Patienten dieser Gruppe hatten außerdem erhöhte Werte der Prothrombinfragmente 1 und 2 (Abbildung 20). Die Patienten von Subgruppe 1 und Subgruppe 2 überschritten sich nicht.

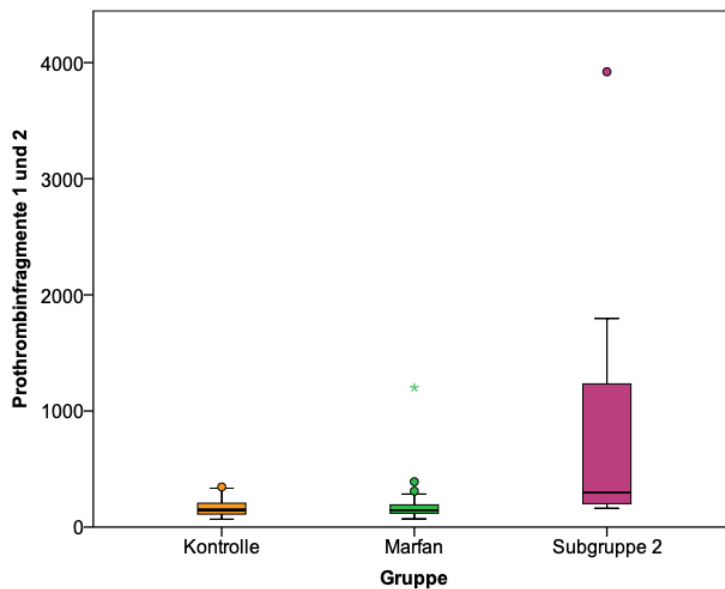


Abbildung 20: Prothrombinfragmente 1 und 2 bei Marfan-Patienten, Subgruppe 2 und Kontrollen

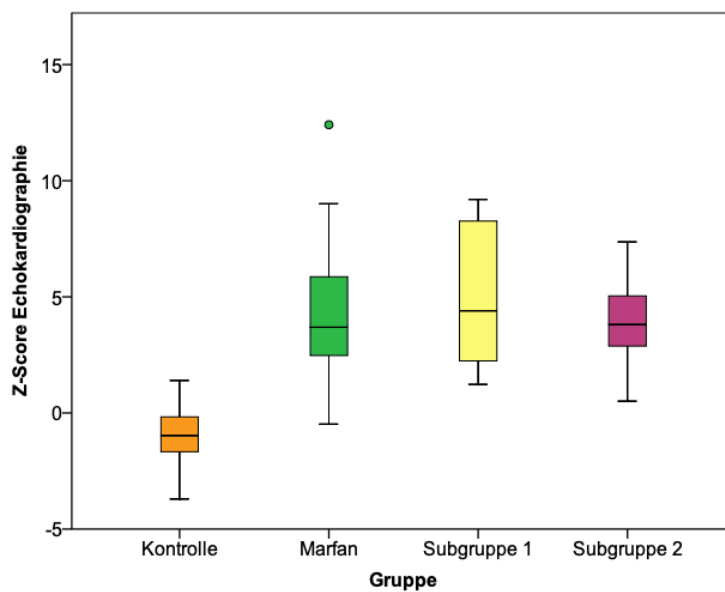


Abbildung 21: Größe des Z-Scores in der Echokardiographie bei Marfan-Patienten, Kontrollen, Subgruppe 1 und 2

5.3 Zusammenhang zwischen klinischen Daten und Aorten-Diametern

5.3.1 Alter und Geschlecht

Die Größe des Aortenbulbus korrelierte weder in der Echokardiographie, noch im Kardio-MRT mit dem Alter der Patienten. Bei beiden Werten bestand allerdings ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen (UKG: $P < 0,01$; MRT: $P < 0,05$) (Tabelle 7). Da die Berechnung des Z-Scores aus der Echokardiographie Alter und Geschlecht der Patienten berücksichtigt, bestand diesbezüglich kein Zusammenhang.

Tabelle 7: Geschlechtsspezifische Unterschiede der Aortenbulbus-Weite bei Marfan-Patienten

| Parameter | Männlich (MW \pm SD) | n | Weiblich (MW \pm SD) | n | P |
|----------------|------------------------|----|------------------------|----|-----------------|
| Bulbus UKG, mm | 47,9 \pm 7,98 | 14 | 41,1 \pm 6,85 | 37 | <0,01 |
| Bulbus MRT, mm | 47,6 \pm 5,15 | 11 | 42,2 \pm 7,18 | 28 | <0,05 |

5.3.2 Größe, Gewicht, Körperoberfläche

Der Durchmesser des Aortenbulbus in der Echokardiographie korrelierte signifikant mit der Größe ($r=0,33$; $P < 0,05$) und der Körperoberfläche ($r=0,28$; $P < 0,05$) der Marfan-Patienten, während mit dem Gewicht keine signifikante Korrelation bestand. Der Aortenbulbus aus der Kardio-MRT-Untersuchung korrelierte mit keinem Parameter signifikant. Da in die Berechnung des Z-Scores die Parameter Größe, Gewicht und Körperoberfläche mit einfließen, bestand hier kein signifikanter Zusammenhang.

5.4 Zusammenhang zwischen Herzklappenveränderungen und Aorten-Diametern

Die Größe des Aortenbulbus in der Echokardiographie und der dazugehörige Z-Score wiesen keinen Zusammenhang mit Veränderungen der Mitral-, Trikuspidal- und Pulmonalklappe auf.

Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Größe des Aortenbulbus in der Echokardiographie, bzw. dem dazugehörigen Z-Score mit Aortenklappenveränderungen nachgewiesen werden: bei Vorliegen einer Aortenklappeninsuffizienz war der Bulbus in der Echokardiographie signifikant größer ($P < 0,01$) und der dazugehörige Z-Score signifikant höher ($P < 0,01$). Außerdem waren beide Parameter umso größer, je höher der Grad der Klappeninsuffizienz war ($P < 0,01$).

Zwischen der Größe des Aortenbulbus in der Kardio-MRT-Untersuchung und dem Vorkommen pathologischer Herzklappenbefunde zeigte sich kein Zusammenhang.

6 Diskussion

Die vorliegende Studie liefert erstmals an einem vergleichsweise großen Patientenkollektiv Hinweise auf das Vorliegen einer Hämostasestörung beim Marfan-Syndrom im Sinne eines **erworbenen von-Willebrand-Jürgens-Syndroms** und/oder einer unspezifischen Gerinnungsaktivierung mit **gesteigerter Thrombinaktivierung und Fibrinolyse**.

Es wurden bei 51 Patienten mit molekulargenetisch gesichertem Marfan-Syndrom wichtige Hämostaseparameter untersucht und diese mit den Laborparametern von 50 Kontrollpersonen mit ähnlicher Alters- und Geschlechtsverteilung verglichen. Weiterhin wurden bei den Patienten und Kontrollen eine Echokardiographie und/oder Kardio-MRT-Untersuchung durchgeführt und diese Ergebnisse in Relation zu den Hämostaseparametern gestellt. Besonderes Interesse lag hier auf dem Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Hämostase und dem Ausmaß, der für das Marfan-Syndrom typischen Ektasie des Aortenbulbus.

Ziel der Studie war es, einerseits potentielle Hämostaseveränderungen beim Marfan-Syndrom zu erfassen, um gegebenenfalls gängige therapeutische und präventive Maßnahmen bei diesem Patientenkollektiv anpassen zu können. Dies ist von zentraler Bedeutung, da Marfan-Patienten, im Vergleich zur Normalbevölkerung, häufig an Herz, großen Gefäßen, Augen und Wirbelsäule operiert werden müssen. Mit dem hier neu erlangten Wissen können möglicherweise perioperative Blutungskomplikationen und -risiken vermindert werden.

Andererseits sollte im Rahmen dieser Studie bei Marfan-Patienten nach potentiellen Zusammenhängen zwischen Phänomenen der Blutgerinnung und dem Auftreten von Aortenektasien und -aneurysmen gesucht werden. Dies wäre insofern für die Erklärung der Pathogenese von Gefäßaneurysmen interessant, da Marfan-Patienten – im Gegensatz zu Patienten mit degenerativen Gefäßwandveränderungen – meist jünger sind und keine oder wenige arteriosklerotische oder entzündliche Gefäßwandveränderungen haben. Neue Erkenntnisse in diesem Bereich könnten für das Management von anderen Erkrankungen mit Gefäßwandveränderungen von Bedeutung sein.

6.1 Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie konnten Veränderungen der Hämostase bei einer großen Patientengruppe mit molekulargenetisch gesichertem Marfan-Syndrom nachgewiesen werden, sowie mit den Aortendiametern korreliert und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen werden. In der folgenden Diskussion der Ergebnisse sollen mögliche Erklärungen hierfür diskutiert werden. Besonders soll das Vorliegen eines **erworbenen von-Willebrand-Jürgens-Syndrom** überprüft werden und darüber hinaus eine potentielle unspezifische Gerinnungsaktivierung mit **gesteigerter Thrombinaktivierung und Fibrinolyse** detektiert werden.

6.1.1 Studienkollektiv

6.1.1.1 Vergleich von Marfan- und Kontrollgruppe

Die Patienten mit Marfan-Syndrom und die Kontrollgruppe unterschieden sich erwartungsgemäß hinsichtlich **Größe, Gewicht, Körperoberfläche und Echokardiographie-Parametern** signifikant. Die in die Studie aufgenommenen Marfan-Patienten repräsentierten also den klassischen Phänotyp des Marfan-Syndroms mit Aortenektasie und Klappenveränderungen.

Zwischen der Marfan- und der Kontrollgruppe fielen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der **Alters- und Geschlechtsverteilung** auf.

6.1.1.2 Kontrollgruppe

Bei den **Kontrollpersonen** lagen die Mittelwerte aller Laborparameter innerhalb der vom Labor des DHM vorgegebenen Referenzbereiche. Bei den für die Hämostase relevanten Parametern Thrombozyten, partielle Thromboplastinzeit, D-Dimere, Fibrinogen und Prothrombinfragmente 1+2 lagen 95% der Werte der Kontrollen innerhalb des Referenzbereichs. Bei den von-Willebrand-Faktor Parametern und der Faktor-VIII-Aktivität lagen jeweils mindestens 82% der Werte innerhalb des Referenzbereichs, bei den Multiplate-Tests mindestens 66% und bei den PFA-100-Tests jeweils mindestens 72%. Die untersuchte Kontrollgruppe eignete sich somit bezüglich der Laborparameter gut zum Vergleich mit den Marfan-Patienten.

6.1.2 Erworbenes von-Willebrand-Jürgens-Syndrom

6.1.2.1 Anzahl und Funktion der Thrombozyten

Gemäß der Laborergebnisse konnte eine durch eine Thrombozytopenie oder Thrombozytose verursachte Veränderung der Hämostase beim Marfan-Syndrom ausgeschlossen werden. Demgegenüber wurde allerdings eine **abnorme Thrombozytenfunktion** mit dem **Multiplate-System** und dem **PFA-100-Test** festgestellt.

Störfaktoren für beide Verfahren sind eine Thrombozytopenie, die ausgeschlossen wurde und die Einnahme von Gerinnungshemmern, welche ein Ausschlusskriterium bei der Probandenauswahl war.

Die mit dem **Multiplate-System** gemessenen Werte waren bei den Marfan-Patienten gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht. Erhöhte Werte im Multiplate-Test können auf eine Thrombozytopathie mit gesteigerter Thrombozyten-Aggregationsfähigkeit hinweisen.

Die Aussagekraft dieses Tests ist in der vorliegenden Untersuchung allerdings limitiert, da die Streuung der Werte bei den Marfan-Patienten und den Kontrollen sehr groß war und sich die Wertebereiche stark überschneiden. Die Werte der Kontrollgruppe wurden außerdem zu einem späteren Zeitpunkt gemessen, sodass neben der within-day- außerdem eine between-day-Impräzision der Methodik zu berücksichtigen ist. Zudem ist der typische Einsatzbereich des Multiplate-Tests die Kontrolle der Thrombozytenfunktion unter Einnahme von Medikamenten wie ASS oder Clopidogrel.

Der Mittelwert des **PFA COL/ADP-Test** war bei den Marfan-Patienten signifikant höher als bei der Kontrollgruppe, lag aber noch im Referenzbereich. Der **PFA COL/Epi-Test** wies zwischen Marfan-Patienten und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede auf. Es fiel jedoch auf, dass bei den Marfan-Patienten der Mittelwert sowie 22 Einzelwerte über dem Referenzbereich lagen. Alle Patienten mit verlängerter PFA Col/ADP wiesen auch eine verlängerte PFA Col/Epi auf.

Die erhöhten Werte im PFA-100-Test sprechen insgesamt für eine verminderte Fähigkeit der Thrombozyten zur Adhäsion und Aggregation. Der von-Willebrand-Faktor hat in diesem Testverfahren einen Einfluss (Fressinaud et al., 1998). Der von-

Willebrand-Faktor spielt insbesondere bei erhöhten Scherkräften, die in diesem Test imitiert wurden, für die Adhäsion der Thrombozyten an die Kollagenmembran eine entscheidende Rolle (Hathcock, 2006). Somit weist das vorliegende Ergebnis auf die erste mögliche Theorie hin: das Vorliegen eines **erworbenen von-Willebrand-Jürgens-Syndroms**. Zur Unterscheidung der verschiedenen Typen des von-Willebrand-Syndroms wurden im Folgenden weitere Laborparameter ausgewertet.

Auch hier muss die Reproduzierbarkeit und die klinische Relevanz des Tests allerdings hinterfragt werden. Die absoluten Werte des PFA-100-Tests der Kontrollgruppe und der Marfan-Patienten unterschieden sich nicht stark und die Wertebereiche überschritten sich.

6.1.2.2 Verschiedene Typen des von-Willebrand-Jürgens Syndrom

Zur Differenzierung der verschiedenen Typen des von-Willebrand-Syndroms wurden in der vorliegenden Studie als weitere Laborparameter das **von-Willebrand-Faktor-Antigen**, die **von-Willebrand-Faktor-Aktivität**, die **Faktor-VIII-Aktivität** und die **partielle Thromboplastinzeit** bestimmt.

Mit dem **von-Willebrand-Faktor-Antigen** können Aussagen über die Konzentration des von-Willebrand-Faktors gemacht werden, mit der **von-Willebrand-Faktor-Aktivität** Aussagen über dessen Funktionsfähigkeit. Beide Parameter waren bei den Marfan-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigt. Hier ist limitierend anzumerken, dass die Blutgruppe der einzelnen Patienten nicht bestimmt wurde. Bei Blutgruppe 0 liegt physiologisch eine erniedrigte Konzentration des von-Willebrand-Faktors vor (Deutsche Hämophiliegesellschaft, o.J.).

Bei der **Faktor-VIII-Aktivität** und der **partiellen Thromboplastinzeit (PTT)** lagen keine großen Auffälligkeiten vor.

In Zusammenschau der erhobenen Laborparameter konnte ein **von-Willebrand-Jürgens-Syndrom Typ 1** ausgeschlossen werden, da hier die von-Willebrand-Faktor-Aktivität, das von-Willebrand-Faktor-Antigen und die Faktor-VIII-Aktivität auf 40% vermindert wären und außerdem ein Faktor VIII Mangel bestehen würde (Fressinaud, 2009a). **Typ 2N** wurde ausgeschlossen, da sonst die Faktor-VIII-Aktivität auf Werte unter 25% verringert wäre (Deutsche Hämophiliegesellschaft,

o.J.), was ebenfalls nicht gegeben ist. Zur Differenzierung zwischen **Typ 2A, 2B und 2M** wären weitere Untersuchungen erforderlich, die in der vorliegenden Studie nicht erfolgten, zum Beispiel der Ristocetin-induzierte-Plättchen-Aggregationstest oder die Bestimmung der von-Willebrand-Faktor-Multimere. Auch **Typ 3** ist eher unwahrscheinlich, da hier die von-Willebrand-Faktorwerte nicht nachweisbar wären (Fressinaud, 2009c).

6.1.2.3 Erworbenes von-Willebrand-Jürgens Syndrom Typ 2A

Folgende Theorie unterstützt die Hypothese, dass bei den Marfan-Patienten ein **erworbenes von-Willebrand-Jürgens-Syndrom Typ 2A** vorliegt: Das von-Willebrand-Jürgens-Syndrom Typ 2A ist gekennzeichnet durch einen qualitativen Defekt des von-Willebrand-Faktors im Sinne einer gestörten Bildung der großen von-Willebrand-Faktor-Multimere und der daraus resultierenden, gestörten Interaktion zwischen dem von-Willebrand-Faktor und Thrombozyten (Fressinaud, 2009b).

Erhöhter Scherstress, beispielsweise durch eine Aortenektasie ausgelöst (Geiger et al., 2017; Hathcock, 2006), kann zu Konformationsänderung des von-Willebrand-Faktors und dadurch zu einer erhöhten Anfälligkeit für Proteasen (ADAMTS13) führen. Folge ist eine proteolytische Spaltung und verringerte Mengen der großen von-Willebrand-Faktor-Multimere (Dent et al., 1990; Gogia und Neelamegham, 2015; Horiuchi, 2018; Petricevic et al., 2018; Siedlecki et al., 1996; Tsai et al., 1994). Diese sind besonders für die Bindung an die Thrombozyten wichtig, weniger aber für die Bindung an Faktor VIII (Universitätsklinikum Ulm, 2017).

Vincentelli et al. (2003) untersuchten diese Vorgänge bei Patienten mit erworbener Aortenklappenstenose. Es wurde gezeigt, dass die hier veränderten Scherkräfte an der Aortenklappe zu erhöhten Werten im PFA-100-Test, verringerter Anzahl der von-Willebrand-Faktor-Multimere, verringerter Kollagen-Bindungs-Aktivität und erniedrigter Ratio von-Willebrand-Faktor-Aktivität/von-Willebrand-Faktor-Antigen führen. Die auffälligen Werte korrelierten mit dem Schweregrad der Stenose und somit mit den Scherkräften (Vincentelli et al., 2003). Die von-Willebrand-Faktor-Antigenwerte, die Faktor-VIII-Aktivität und die Thrombozytenanzahl waren normwertig (Vincentelli et al., 2003).

Weitere Studien zeigten vergleichbare Ergebnisse. So wurde eine verringerte Ratio

von-Willebrand-Faktor-Aktivität/von-Willebrand-Faktor-Antigen und verlängerte Werte im PFA Col/ADP Test bei Patienten mit erworbenem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom Typ 2A aufgezeigt (Boissier et al., 2014). Dieselben Ergebnisse wurden bei Patienten mit dysfunktionalem Aorten- oder Mitralklappenersatz im Vergleich zu Patienten mit funktionalem Klappenersatz gefunden, ebenso bei Patienten mit schwerer Regurgitation an der Aorten- bzw. Mitralklappe im Vergleich zu milder Regurgitation (Blackshear et al., 2016; Blackshear et al., 2014). Verschiedene Studien zeigten, dass sich eben diese Werte und teilweise auch erniedrigte von-Willebrand-Faktor-Aktivitäts und -Antigenwerte nach Operation einer Aortenklappenstenose normalisieren (Frank et al., 2017; Marggraf et al., 2014; Panzer et al., 2010).

Es wäre denkbar, dass es beim Marfan-Syndrom durch die Scherkräfte, die in der aufgeweiteten Aortenregion und an den veränderten Herzklappen entstehen, zu ähnlichen Vorgängen kommt. Die in der vorliegenden Studie rekrutierten Marfan-Patienten wiesen gegenüber der Kontrollgruppe einen vergrößerten Aortenbulbus auf. Zudem wurden bei fast jedem Marfan-Patienten Klappenveränderungen gefunden.

Die Laborparameter unterstützen diese Hypothese ebenfalls (Nichols et al., 2008; Stone et al., 2014). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten auffällige Werte im PFA-100-Test, erniedrigte von-Willebrand-Faktor-Antigen und -Aktivitätswerte, wobei die von-Willebrand-Faktor-Aktivität häufiger und dessen Mittelwert stärker erniedrigt war, als das von-Willebrand-Faktor-Antigen und dessen Mittelwert. Die Faktor-VIII-Aktivität war nur mäßig erniedrigt bis normwertig. Der PFA Col/ADP Wert korrelierte bei den Marfan-Patienten zudem positiv mit der Größe des Aortenbulbus in der Echokardiographie und dem dazugehörigen Z-Score. Die Faktor-VIII-Aktivität korrelierte negativ mit der Größe des Aortenbulbus im Kardio-MRT.

Die Betrachtung einer ausgewählten Patientenuntergruppe (**Subgruppe 1**), bestehend aus acht Marfan-Patienten mit von-Willebrand-Faktor-Antigen- und von-Willebrand-Faktor-Aktivitätswerten unterhalb des jeweiligen Minimalwerts der Kontrollgruppe, betonte diese Überlegungen. In dieser Patientensubgruppe liegt möglicherweise ein erworbenes von-Willebrand-Jürgens-Syndrom Typ 2A vor. Die Ergebnisse der erhobenen Laborparameter wiesen in diese Richtung. Um die Theorie zu bestätigen sind allerdings weitere Untersuchungen sinnvoll.

Bei Marfan-Patienten kommt es zu endothelialer Dysfunktion (Lomeli et al., 2018; Sellers et al., 2018; Soto et al., 2019). Möglicherweise können die erniedrigten von-Willebrand-Faktor-Antigenwerte auch dadurch erklärt werden, da der von-Willebrand-Faktor von Endothelzellen synthetisiert wird.

Dem widersprechend fanden Bridges et al. (1993) in einer Studie mit 15 Marfan-Patienten erhöhte Faktor-VIII-von-Willebrand-Faktor-Antigenwerte und erhöhtes Thrombomodulin im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv. Es wurde hier diskutiert, dass die verminderte Zugfestigkeit der Blutgefäße bei Marfan-Patienten zu Gefäßwandschäden führt, wodurch die Freisetzung von den genannten Parametern stimuliert wird.

6.1.3 Gesteigerte Thrombinaktivierung und Fibrinolyse

Die zweite Theorie beinhaltet das Vorliegen einer unspezifischen Gerinnungsaktivierung mit **gesteigerter Thrombinaktivierung und Fibrinolyse** beim Marfan-Syndrom.

Diverse Studien wiesen auf eine gesteigerte Thrombinaktivierung und Fibrinolyse bei Aortenaneurysmen und -ektasien hin. Abdominelle sowie thorakale Aortenaneurysmen waren mit erhöhten Spiegeln von D-Dimeren, Thrombin-Antithrombin-Komplexen und Fibrinogen assoziiert (Ihara et al., 2003; Kapetanios et al., 2018; Sidloff et al., 2014; Wallinder et al., 2009). Zu den Prothrombinfragmenten 1+2 waren die Aussagen widersprüchlich (Sidloff et al., 2014). Die D-Dimere korrelierten außerdem positiv mit der Größe des Aneurysmas (Sidloff et al., 2014; Vele et al., 2016; Wallinder et al., 2009).

Es gibt bisher wenige Studien zur Hämostase zu den für das Marfan-Syndrom typischen Aneurysmen oder Ektasien der thorakalen Aorta. Bei Marfan-Patienten mit thorakalen Aneurysmen über 45 mm Lumenweite wurden signifikant erhöhte Thrombinaktivierungsmarker (Tissue factor, Thrombin-Anti-Thrombinkomplexe, Endogenes Thrombin Potential) festgestellt (Touat et al., 2008). Außerdem wurden signifikant erhöhte Spiegel von D-Dimeren in thorakalen Aortenaneurysmen und eine positive Korrelation mit dem Ausmaß der Aortenweite gefunden (Ihara et al., 2003; Nomura et al., 2003).

Es muss berücksichtigt werden, dass Aortenaneurysmen, die in der thorakalen Aorta lokalisiert sind, im Gegensatz zu abdominalen Aortenaneurysmen, nicht durch die Bildung wandständiger Thromben gekennzeichnet sind, welche wiederum zur Gerinnungsaktivierung beitragen (Touat et al., 2008). Dies impliziert, dass hier also andere Mechanismen für die Gerinnungsaktivierung verantwortlich sein müssen.

In der vorliegenden Studie konnten die Aussagen bestätigt werden. **D-Dimere** wiesen einen signifikanten Unterschied zwischen Marfan- und Kontrollgruppe auf und die Werte korrelierten positiv mit dem Ausmaß der Aortenektasie bei den Marfan-Patienten. Die Auswertung der speziellen Patientenuntergruppe (**Subgruppe 2**), bestehend aus acht Marfan-Patienten mit D-Dimer-Werten oberhalb des Maximalwertes der Kontrollgruppe, unterstrich nochmals den Zusammenhang zwischen gesteigerter Fibrinolyse und der Größe des Aortenbulbus. Sechs Patienten aus der gebildeten Subgruppe wiesen zudem erhöhte Werte von **Prothrombinfragmenten 1+2** auf, allerdings hatten nur zwei erhöhte **Fibrinogenwerte**.

6.1.4 Hämophilie A

Die **partielle Thromboplastinzeit** bei den Marfan-Patienten unterschied sich signifikant von den Kontrollpersonen, Die absoluten Wertebereiche der beiden Gruppen überschritten sich aber und die Unterschiede waren klinisch nicht relevant. Eine verlängerte partielle Thromboplastinzeit kommt unter anderem bei **Hämophilie A** (Faktor VIII Mangel) und Hämophilie B (Faktor IX Mangel) vor. Allerdings zeigte auch die **Faktor-VIII-Aktivität** keine große Auffälligkeit und die untersuchten Marfan-Patienten mit erniedrigter Faktor-VIII-Aktivität wiesen keine auffällige partielle Thromboplastinzeit auf. In der vorliegenden Studie konnte eine Hämophilie A als Ursache für die Störungen der Hämostase folglich also ausgeschlossen werden.

6.1.5 Hämostase bei anderen familiären thorakalen Aortenaneurysmen

Weitere genetisch determinierte Erkrankungen, die zu thorakalen Aortenaneurysmen führen, sind das Ehlers-Danlos-Syndrom, das Loeys-Dietz-Syndrom und bikuspidale Aortenklappen. Bei Patienten mit Ehlers-Danlos-Syndrom wurde ebenfalls eine Thrombozytendysfunktion mittels PFA-100-Tests gefunden. Allerdings konnte bei

den Patienten ein von-Willebrand-Syndrom und ein Faktor-VIII-Mangel ausgeschlossen werden (Artoni et al., 2018; Busch et al., 2016). Über die Hämostase bei Patienten mit Loeys-Dietz-Syndrom existieren keine Studien.

Touat et al. (2008) untersuchten unter anderem Patienten mit bikuspiden Aortenklappen und thorakaler Aortendilatation und konnten dort eine erhöhte Fibrinolyse und Thrombinaktivierung nachweisen. Weiterhin wurde bei Patienten mit bikuspiden Aortenklappen durch Messung des mittleren Thrombozytenvolumen eine erhöhte Thrombozytenaktivierung sowie eine Korrelation zur Steife der Aortenwand festgestellt (Bilen et al., 2012).

6.1.6 Kardiale Marker

Der Mittelwert von **NT-proBNP** unterschied sich zwischen Marfan- und Kontrollgruppe signifikant und der Parameter zeigte einen Zusammenhang mit dem Ausmaß der Aortenbulbusweite.

In einer Studie mit Patienten mit Turner-Syndrom konnte ebenfalls eine positive Korrelation zwischen der Weite der Aorta und NT-proBNP nachgewiesen werden (Gutin et al., 2012). Gehle et al. (2016) wiesen erhöhte NT-proBNP Werte bei Marfan-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen nach und zeigten einen Zusammenhang zwischen den erhöhten NT-proBNP Spiegel und dem Durchmesser der Aorta sowie dem linksventrikulären Volumen auf. Generell sind erhöhte NT-proBNP Werte bei linksventrikulärer Dilatation und Funktionsstörung bekannt.

Möglicherweise kann die Messung von NT-proBNP, als kardialer Marker, zur Überwachung und Prävention der Aortendilatation bei Marfan-Patienten herangezogen werden.

6.2 Diskussion der Methodik und Studienlimitationen

Bei den gesunden Kontrollprobanden, die im Zentrum für Prävention und Sportmedizin erfasst wurden, handelte es sich um körperlich aktive Personen. Demgegenüber sind Marfan-Patienten wegen der multiplen Organbeteiligung generell limitiert und körperlich weniger aktiv. Möglicherweise hat körperliche Aktivität Einfluss auf

einen der hier untersuchten Parameter und stellt somit ein Selection-Bias dar.

Durch die retrospektive Datenerfassung kam es zu einigen Einschränkungen. Es war nicht möglich Echokardiographie- und Kardio-MRT-Untersuchungen standardmäßig vom gleichen Arzt und zum gleichen Zeitpunkt durchführen zu lassen. Zum Teil lagen die Daten auch nur unvollständig vor, insbesondere wenn die Patienten zeitweise in anderen Zentren betreut wurden. Auch waren die zeitlichen Abstände zwischen Blutabnahme und Echokardiographie bzw. Kardio-MRT nicht identisch, wurden aber möglichst klein gehalten.

Im Falle einer vorangegangenen Operation wurden bildgebende Daten vor der Operation analysiert. Diese standen dann nicht unbedingt im engen zeitlichen Zusammenhang mit der postoperativen Blutabnahme.

Darüber hinaus wurden bei den Kontrollpersonen keine Kardio-MRT-Untersuchungen gemacht. Hierfür bestand allerdings auch keine Indikation, da die Ultraschalluntersuchungen im Bulbusbereich in keinem Fall eine Aortenektasie oder ein Aortenaneurysma aufdeckten.

Der Vergleich der erhobenen Laborparameter mit den von den Herstellern angegebenen Referenzbereichen ist vorsichtig zu bewerten, da selbst bei den gesunden Kontrollpersonen eine Heterogenität vorlag und nicht durchgehend 95% der Werte innerhalb des Referenzbereiches lagen. Dem direkten Vergleich zwischen der Marfan- und der Kontrollgruppe kommt daher größere Bedeutung zu. Außerdem muss vor allem bei den manuell gemessenen Gerinnungsparametern, wie den Multiplate- und PFA-100-Tests, aber auch bei den von-Willebrand-Faktor Parametern und der Faktor-VIII-Aktivität die biologische, präanalytische und analytische Variabilität berücksichtigt werden. Die gesunden Kontrollpersonen wiesen bei diesen Parametern ebenfalls eine größere Abweichung von den vom Hersteller angegebenen Referenzbereichen auf.

Weiterhin ist die Korrelation rein deskriptiv und nicht korrigiert für multiples Testen.

6.3 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die untersuchten Laborparameter auf eine Veränderung der Hämostase beim Marfan-Syndrom hinweisen. Ursache hierfür könnte ein **erworbenes von-Willebrand-Jürgens-Syndrom** oder eine unspezifische Gerinnungsaktivierung mit **gesteigerter Thrombinaktivierung und Fibrinolyse** sein.

Zur Klärung beider Theorien wurde jeweils eine Subgruppe gebildet, wobei kein Patient gleichzeitig in beiden Subgruppen vertreten war. Das gibt einen Hinweis darauf, dass möglicherweise beide Theorien unabhängig voneinander beim Marfan-Syndrom zutreffen. Beide Theorien konnten mit dem Wandumbau in der Aorta in Zusammenhang gebracht werden.

Dabei ist allerdings nicht vollständig geklärt, ob die veränderte Hämostase in ektatischen Aortenabschnitten eine Folge der Gefäßerweiterung ist oder, ob die veränderte Hämostase auch eine kausale Rolle in der Entstehung und Progression von Aortenektasien und Aneurysmen spielen kann. Ersteres lässt sich durch den entstehenden Scherstress und den veränderten Fluss begründen. Eine durch die veränderte Hämostase verursachte Progression der Aortenektasie kann durch das Auftreten von Mikrothromben und einer erhöhten Anzahl von Metalloproteinasen in der Gefäßwand erklärt werden, die zur Ischämie und zur sogenannten zystischen Medianekrose mit konsekutiver Lumenvergrößerung im Aortenbereich führt (Jondeau et al., 2011; Rabkin, 2015; Seike et al., 2019; Tadros et al., 2009).

Wichtig ist zu erwähnen, dass bei Marfan-Patienten auch unabhängig von einer Aortenektasie veränderte Scherkräfte gefunden wurden (Geiger et al., 2013), was auf eine intrinsische Gerinnungsstörung hinweisen kann.

Operative Eingriffe sind bei Patienten mit Marfan-Syndrom häufiger notwendig. Bei diesen Eingriffen können Veränderungen der Hämostase perioperativ zu Komplikationen führen. Es wäre deshalb wichtig und interessant, die Forschung zu diesem Thema weiterzuführen, um den genauen Pathomechanismus der Hämostasestörung beim Marfan-Syndrom aufzuklären und um die verschiedenen, hier in der vorliegenden Studie diskutierten, Hypothesen voneinander abzugrenzen. Genauere Erkenntnisse zu diesem Thema wären für die betreuenden Ärzte auch schon in der

präventiven Betreuung von Marfan-Patienten wichtig. Die aktuelle klinische Relevanz der Befunde bedarf weiterer Klärung. Bis dahin sollten die Gerinnungsparameter bei Marfan-Patienten während einer Antikoagulationstherapie oder eines operativen Eingriffen sorgfältig überwacht werden.

Folgende Anregungen sollen gegeben werden: Aktuell liegen noch keine standardisierten, allgemein akzeptierten diagnostischen Kriterien für das erworbene von-Willebrand-Jürgens-Syndrom vor (Petricevic et al., 2018). Zur Differenzierung der einzelnen von-Willebrand-Jürgens-Syndrom Typen wäre die Messung weiterer Parameter sinnvoll, wie die von-Willebrand-Faktor-Multimere, die Ristocetin-induzierte-Plättchen-Aggregation. Für die genaue Beurteilung der von-Willebrand-Faktor-Konzentration wäre außerdem die Berücksichtigung der Blutgruppen wichtig. Eventuell könnte eine genetische Testung zum Ausschluss eines angeborenen von-Willebrand-Syndroms erfolgen. Hilfreich wäre außerdem die Erfassung der Blutungsanamnese der Patienten, zum Beispiel mithilfe eines Fragebogens.

Eine weitere Anregung wäre der Vergleich der Laborparameter vor und nach Operation bei ein und demselben Patienten, um beurteilen zu können, ob Veränderungen der Hämostase nach Korrektur eines Aortenaneurysmas und pathologischer Klappenveränderungen rückläufig sind. Dies wäre interessant, da somit dem Auftreten erworbener Gerinnungsveränderungen durch frühzeitige Korrektur von Herzklappen- oder Aortenveränderungen vorgebeugt werden könnte.

Zuletzt soll angemerkt werden, dass in dieser Studie vor allem der Zusammenhang zwischen der Weite des Aortenbulbus und veränderter Hämostase untersucht wurde. Allerdings spielen auch die, bei Marfan-Patienten auftretenden Klappenveränderungen eine entscheidende Rolle in der Entstehung von Scherkräften und veränderter Rheologie, die einen Einfluss auf die Veränderungen der Hämostase haben können. Dies wäre ein interessantes Thema für weitere Studien.

7 Zusammenfassung

Hintergrund: Das Blut- und Gerinnungssystem beim Marfan-Syndrom ist bisher nur unzureichend untersucht worden. Durch die Erweiterung des Aortenbulbus kann es bei Patienten mit Marfan-Syndrom zu Veränderungen der Hämostase kommen, da diese zu veränderten Flusseigenschaften des Blutflusses führt. Die vorliegende Studie soll helfen, Ursachen und Mechanismen von Hämostasestörungen bei Marfan-Patienten besser zu verstehen, um künftig noch bessere Behandlungen und Prophylaxemaßnahmen anbieten zu können.

Zielsetzung: Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob bei Marfan-Patienten gegenüber einem gesunden Kontrollkollektiv, Veränderungen der Hämostase vorliegen und ob diese Veränderungen im Zusammenhang mit der kardiovaskulären Ausprägung des Marfan-Syndroms (Hauptzielkriterien: Aortenektasie und Aortenaneurysma) stehen.

Methodik: Es wurden 51 Marfan-Patienten in der Ambulanz für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern rekrutiert. Zudem wurden 50 gesunde Kontrollpersonen mit vergleichbarer Alters- und Geschlechtsverteilung untersucht. Den Probanden wurde nach informierter Einwilligung Blut abgenommen und im Labor des Deutschen Herzzentrum Münchens auf spezielle Gerinnungsparameter untersucht. In Ergänzung der klinischen Daten erfolgten Echokardiographie- und/ oder Kardio-MRT-Untersuchungen.

Ergebnisse: Die Marfan-Patienten repräsentierten den klassischen Phänotyp des Marfan-Syndroms mit signifikant erhöhten Werten der Parameter Größe ($P < 0,001$), Gewicht ($P < 0,05$), Körperoberfläche ($P < 0,001$), Durchmesser des Aortenbulbus ($P < 0,001$) und weiterer Aortenabschnitte. Außerdem wiesen 96% aller Marfan-Patienten Herzklappenveränderungen auf.

Bezüglich des Gerinnungsstatus und ergänzender Laborparameter ergaben sich folgende Befunde:

- Die Thrombozytenanzahl der Patienten war unauffällig.
Eine veränderte Thrombozytenfunktion konnte durch signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen Marfan-Patienten und Kontrollen im

Multiplate-Test (MP-ADP: $P < 0,001$; MP-ASPI: $P < 0,001$; MP-TRAP: $P < 0,001$) und PFA-100-Test (PFA Col/ADP: $P < 0,05$; PFA Col/Epi: ns) nachgewiesen werden.

- Die partielle Thromboplastinzeit war bei den Patienten signifikant länger ($P < 0,05$).
- Die Faktor-VIII-Aktivität war signifikant vermindert ($P < 0,05$).
- Die von-Willebrand-Faktor-Aktivität und das -Antigen waren signifikant kleiner ($P < 0,05$).
- Die Prothrombinfragmente 1 und 2 und Fibrinogen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.
- Die D-Dimere waren bei den Patienten signifikant größer als bei den Kontrollen ($P < 0,01$).
- NT-proBNP lag signifikant höher ($P < 0,001$).
- Signifikante, positive Korrelationen bestanden zwischen Aortendurchmessern und D-Dimeren ($p < 0,05$), PFA Col/ADP ($P < 0,01$) und NT-proBNP ($p < 0,05$).
- Die Faktor-VIII-Aktivität korrelierte signifikant negativ mit dem Durchmesser des Aortenbulbus ($P < 0,05$).

Schlussfolgerung: Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass vielfach Veränderungen der Hämostase beim Marfan-Syndrom vorliegen und diese teilweise mit den Umbauten an der Aorta in Zusammenhang gebracht werden können. Das hier neu erlangte Wissen kann möglicherweise dazu beitragen, perioperative Komplikationen zu vermindern und die allgemeine Betreuung der Marfan-Patienten durch präventive Maßnahmen zu verbessern. Um den genauen Pathomechanismus und die aktuelle klinische Relevanz zu verstehen sind weitere Studien sinnvoll.

8 Literaturverzeichnis

- Alarcon-Segovia, D., Fierro, F. J., Villalobos, J. D., & Dies, F. (1968). Bilateral renal vein thrombosis and nephrotic syndrome in a patient with the Marfan syndrome. *Diseases of the Chest*, 54(2), 153-156.
- Artoni, A., Bassotti, A., Abbattista, M., Marinelli, B., Lecchi, A., Gianniello, F., Clerici, M., Bucciarelli, P., La Marca, S., Peyvandi, F., & Martinelli, I. (2018). Hemostatic abnormalities in patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 16(12), 2425-2431.
- Baer, R. W., Taussig, H. B., & Oppenheimer, E. H. (1943). Congenital aneurysmal dilatation of the aorta associated with arachnodactyly. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 72, 309-331.
- Beltrami, E., & Jesty, J. (2001). The role of membrane patch size and flow in regulating a proteolytic feedback threshold on a membrane: possible application in blood coagulation. *Mathematical Biosciences*, 172(1), 1-13.
- Bentall, H., & De Bono, A. (1968). A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax*, 23(4), 338-339.
- Bilen, E., Tanboga, I. H., Kurt, M., Kocak, U., Ayhan, H., Durmaz, T., & Bozkurt, E. (2012). Mean platelet volume is increased in patients with bicuspid aortic valve. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 18(4), 351-355.
- Birukova, A. A., Birukov, K. G., Smurova, K., Adyshev, D., Kaibuchi, K., Alieva, I., Garcia, J. G., & Verin, A. D. (2004). Novel role of microtubules in thrombin-induced endothelial barrier dysfunction. *FASEB Journal*, 18(15), 1879-1890.
- Blackshear, J. L., McRee, C. W., Safford, R. E., Pollak, P. M., Stark, M. E., Thomas, C. S., Rivera, C. E., Wysokinska, E. M., & Chen, D. (2016). von Willebrand Factor abnormalities and Heyde Syndrome in dysfunctional heart valve prostheses. *JAMA Cardiol*, 1(2), 198-204.
- Blackshear, J. L., Wysokinska, E. M., Safford, R. E., Thomas, C. S., Shapiro, B. P., Ung, S., Stark, M. E., Parikh, P., Johns, G. S., & Chen, D. (2014). Shear stress-associated acquired von Willebrand syndrome in patients with mitral regurgitation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 12(12), 1966-1974.
- Bogren, H. G., Mohiaddin, R. H., Yang, G. Z., Kilner, P. J., & Firmin, D. N. (1995). Magnetic resonance velocity vector mapping of blood flow in thoracic aortic aneurysms and grafts. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 110(3), 704-714.
- Boissier, E., Darnige, L., Dougados, J., Arlet, J. B., Dupeux, S., Geogin-Lavialle, S., Caron, C., Tapon-Brethaudiere, J., Pouchot, J., & Ranque, B. (2014). Acquired von Willebrand syndrome: a case series of nine patients and literature review. *Revue de Médecine Interne*, 35(3), 154-159.
- Borges, L. F., Gomez, D., Quintana, M., Touat, Z., Jondeau, G., Leclercq, A., Meilhac, O., Jandrot-Perrus, M., Gutierrez, P. S., Freymuller, E., Vranckx, R.,

- & Michel, J. B. (2010). Fibrinolytic activity is associated with presence of cystic medial degeneration in aneurysms of the ascending aorta. *Histopathology*, *57*(6), 917-932.
- Bridges, A. B., Gray, J. R., McLaren, M., Tamei, H., & Belch, J. J. F. (1993). Endothelial cell and platelet function in Marfan's Syndrome. *Endothelium*, *1*(3), 203-206.
- Brown, C. H., Leverett, L. B., Lewis, C. W., Alfrey, C. P., & Hellums, J. D. (1975). Morphological, biochemical, and functional changes in human platelets subjected to shear stress. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, *86*(3), 462-471.
- Busch, A., Hoffjan, S., Bergmann, F., Hartung, B., Jung, H., Hanel, D., Tzschach, A., Kadar, J., von Kodolitsch, Y., Germer, C. T., Trobisch, H., Strasser, E., & Wildenauer, R. (2016). Vascular type Ehlers-Danlos syndrome is associated with platelet dysfunction and low vitamin D serum concentration. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *11*(1), 111.
- De Paepe, A., Devereux, R. B., Dietz, H. C., Hennekam, R. C., & Pyeritz, R. E. (1996). Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, *62*(4), 417-426.
- Dent, J. A., Berkowitz, S. D., Ware, J., Kasper, C. K., & Ruggeri, Z. M. (1990). Identification of a cleavage site directing the immunochemical detection of molecular abnormalities in type IIA von Willebrand factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *87*(16), 6306-6310.
- Detaint, D., Faivre, L., Collod-Beroud, G., Child, A. H., Loeys, B. L., Binquet, C., Gautier, E., Arbustini, E., Mayer, K., Arslan-Kirchner, M., Stheneur, C., Halliday, D., Beroud, C., Bonithon-Kopp, C., Claustres, M., Plauchu, H., Robinson, P. N., Kiotsekoglou, A., De Backer, J., Ades, L., Francke, U., De Paepe, A., Boileau, C., & Jondeau, G. (2010). Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. *European Heart Journal*, *31*(18), 2223-2229.
- Deutsche Hämophiliegesellschaft, e. V. (o.J.). von-Willebrand-Syndrom, Diagnostik. [Webpage]. Retrieved from <https://www.dhg.de/informationen/blutungskrankheiten/von-willebrand-syndrom/diagnostik.html> on 10.05.2018.
- Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauf-Forschung, e. V. (2014). *ESC Pocket Guidelines Aortenerkrankungen*. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag GmbH.
- Devereux, R. B., de Simone, G., Arnett, D. K., Best, L. G., Boerwinkle, E., Howard, B. V., Kitzman, D., Lee, E. T., Mosley, T. H., Jr., Weder, A., & Roman, M. J. (2012). Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons ≥ 15 years of age. *American Journal of Cardiology*, *110*(8), 1189-1194.
- Dietz, H. C., Cutting, G. R., Pyeritz, R. E., Maslen, C. L., Sakai, L. Y., Corson, G. M., Puffenberger, E. G., Hamosh, A., Nanthakumar, E. J., & Curristin, S. M.

- (1991a). Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*, 352(6333), 337-339.
- Dietz, H. C., Pyeritz, R. E., Hall, B. D., Cadle, R. G., Hamosh, A., Schwartz, J., Meyers, D. A., & Francomano, C. A. (1991b). The Marfan syndrome locus: confirmation of assignment to chromosome 15 and identification of tightly linked markers at 15q15-q21.3. *Genomics*, 9(2), 355-361.
- Etter, L. E., & Glover, L. P. (1943). Arachnodactyly complicated by dislocated lens and death from rupture of dissecting aneurysm of aorta. *Journal of the American Medical Association*, 123(2), 88-89.
- Faivre, L., Collod-Beroud, G., Loeys, B. L., Child, A., Binqet, C., Gautier, E., Callewaert, B., Arbustini, E., Mayer, K., Arslan-Kirchner, M., Kiotsekoglou, A., Comeglio, P., Marziliano, N., Dietz, H. C., Halliday, D., Beroud, C., Bonithon-Kopp, C., Claustres, M., Muti, C., Plauchu, H., Robinson, P. N., Ades, L. C., Biggin, A., Benetts, B., Brett, M., Holman, K. J., De Backer, J., Coucke, P., Francke, U., De Paepe, A., Jondeau, G., & Boileau, C. (2007). 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. *American Journal of Human Genetics*, 81(3), 454-466.
- Frank, R. D., Lanzmich, R., Haager, P. K., & Budde, U. (2017). Severe aortic valve stenosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 23(3), 229-234.
- Fressinaud, E. (2009a). Von-Willebrand-Syndrom Typ 1. [Webpage]. Retrieved from [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=17611&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=von-willebrand-syndrom-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe=Von-Willebrand-Syndrom-Typ-1&title=Von-Willebrand-Syndrom-Typ-1&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=17611&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=von-willebrand-syndrom-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite(n)/Krankheitsgruppe=Von-Willebrand-Syndrom-Typ-1&title=Von-Willebrand-Syndrom-Typ-1&search=Disease_Search_Simple) on 10.05.2018.
- Fressinaud, E. (2009b). Von-Willebrand-Syndrom Typ 2. [Webpage]. Retrieved from http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=de&Expert=166081 on 10.05.2018.
- Fressinaud, E. (2009c). Von-Willebrand-Syndrom Typ 3. [Webpage]. Retrieved from [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=17617&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=von-willebrand-syndrom-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe=Von-Willebrand-Syndrom-Typ-3&title=Von-Willebrand-Syndrom-Typ-3&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=17617&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=von-willebrand-syndrom-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite(n)/Krankheitsgruppe=Von-Willebrand-Syndrom-Typ-3&title=Von-Willebrand-Syndrom-Typ-3&search=Disease_Search_Simple) on 10.05.2018.
- Fressinaud, E., Veyradier, A., Truchaud, F., Martin, I., Boyer-Neumann, C., Trossaert, M., & Meyer, D. (1998). Screening for von Willebrand disease with a new analyzer using high shear stress: a study of 60 cases. *Blood*, 91(4), 1325-1331.
- Gehle, P., Robinson, P. N., Heinzl, F., Edelmann, F., Yigitbasi, M., Berger, F., Falk, V., Pieske, B., & Wellnhofer, E. (2016). NT-proBNP and diastolic left ventricular function in patients with Marfan syndrome. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 12, 15-20.

- Geiger, J., Arnold, R., Herzer, L., Hirtler, D., Stankovic, Z., Russe, M., Langer, M., & Markl, M. (2013). Aortic wall shear stress in Marfan syndrome. *Magnetic Resonance in Medicine*, 70(4), 1137-1144.
- Geiger, J., Hirtler, D., Gottfried, K., Rahman, O., Bollache, E., Barker, A. J., Markl, M., & Stiller, B. (2017). Longitudinal evaluation of aortic hemodynamics in Marfan Syndrome: New insights from a 4D flow cardiovascular magnetic resonance multi-year follow-up study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 19(1), 33.
- Geiger, J., Markl, M., Herzer, L., Hirtler, D., Loeffelbein, F., Stiller, B., Langer, M., & Arnold, R. (2012). Aortic flow patterns in patients with Marfan syndrome assessed by flow-sensitive four-dimensional MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 35(3), 594-600.
- Gogia, S., & Neelamegham, S. (2015). Role of fluid shear stress in regulating VWF structure, function and related blood disorders. *Biorheology*, 52(5-6), 319-335.
- Groth, K. A., Hove, H., Kyhl, K., Folkestad, L., Gaustadnes, M., Vejlstrup, N., Stochholm, K., Ostergaard, J. R., Andersen, N. H., & Gravholt, C. H. (2015). Prevalence, incidence, and age at diagnosis in Marfan Syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10, 153.
- Gutin, L. S., Bakalov, V. K., Rosing, D. R., Arai, A. E., Gharib, A. M., & Bondy, C. A. (2012). N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and aortic diameters. *American Heart Journal*, 164(3), 419-424.
- Hathcock, J. J. (2006). Flow effects on coagulation and thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(8), 1729-1737.
- Hecht, F., & Beals, R. K. (1972). "New" syndrome of congenital contractural arachnodactyly originally described by Marfan in 1896. *Pediatrics*, 49(4), 574-579.
- Horiuchi, H. (2018). A hemostatic disorder caused by high shear stress: acquired von Willebrand syndrome. *Rinsho Ketsueki. Japanese Journal of Clinical Hematology*, 59(10), 2233-2237.
- Humphries, J. E., Stouffer, G. A., Kelly, T. E., & Rose, C. E., Jr. (1991). Hypercoagulability in a patient with Marfan syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 28(5), 349-351.
- Ihara, A., Kawamoto, T., Matsumoto, K., Kawamoto, J., Katayama, A., Yoshitatsu, M., Izutani, H., & Ihara, K. (2003). Relationship between hemostatic markers and circulating biochemical markers of collagen metabolism in patients with aortic aneurysm. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 33(4), 221-224.
- Iijima, M., Itoh, N., Murase, R., & Makino, Y. (2018). A surgical case of aortic stenosis with recurrent gastrointestinal bleeding: Heyde syndrome. *International Journal of Surgery Case Reports*, 53, 281-284.
- Jondeau, G. (2010). Marfan Syndrome. [Webpage]. Retrieved from https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=558 on 11.12.2018.

- Jondeau, G., Michel, J. B., & Boileau, C. (2011). The translational science of Marfan syndrome. *Heart*, 97(15), 1206-1214.
- Kaemmerer, H., Oechslin, E., Seidel, H., Neuhann, T., Neuhann, I. M., Mayer, H. M., & Hess, J. (2005). Marfan syndrome: what internists and pediatric or adult cardiologists need to know. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 3(5), 891-909.
- Kainulainen, K., Pulkkinen, L., Savolainen, A., Kaitila, I., & Peltonen, L. (1990). Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. *New England Journal of Medicine*, 323(14), 935-939.
- Kapetanios, D. M., Karkos, C. D., & Papazoglou, K. O. (2018). Changes in circulating markers of coagulation and fibrinolysis after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *International Angiology*, 37(6), 440-450.
- Loeys, B. L., Dietz, H. C., Braverman, A. C., Callewaert, B. L., De Backer, J., Devereux, R. B., Hilhorst-Hofstee, Y., Jondeau, G., Faivre, L., Milewicz, D. M., Pyeritz, R. E., Sponseller, P. D., Wordworth, P., & De Paepe, A. M. (2010). The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 47(7), 476-485.
- Lomeli, O., Perez-Torres, I., Marquez, R., Criales, S., Mejia, A. M., Chiney, C., Hernandez-Lemus, E., & Soto, M. E. (2018). The evaluation of flow-mediated vasodilation in the brachial artery correlates with endothelial dysfunction evaluated by nitric oxide synthase metabolites in Marfan syndrome patients. *Frontiers in Physiology*, 9, 965.
- Loscalzo, J. (2012). From clinical observation to mechanism-Heyde's syndrome. *New England Journal of Medicine*, 367(20), 1954-1956.
- Mamiya, S., Endo, Y., Miura, A. B., Kanazawa, T., Kuwayama, A., & Nishimura, S. (1988). Disseminated intravascular coagulation accompanying thoracic and abdominal aortic aneurysm; report of three cases. *Japanese Journal of Medicine*, 27(1), 91-95.
- Marfan, A. B. J. (1896). *Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement*. Paris: Impr. Maretheux.
- Marfan, A. B. J. (1938). La dolichosténomélie (dolichomélie arachnodactylie). *Annals of Medicine*, 44, 5-29.
- Marggraf, O., Schneppenheim, S., Daubmann, A., Budde, U., Seiffert, M., Reichensperner, H., Treede, H., Blankenberg, S., & Diemert, P. (2014). Correction of acquired von Willebrand syndrome by transcatheter aortic valve implantation. *Journal of Invasive Cardiology*, 26(12), 654-658.
- Murdoch, J. L., Walker, B. A., Halpern, B. L., Kuzma, J. W., & McKusick, V. A. (1972). Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *New England Journal of Medicine*, 286(15), 804-808.
- Nichols, W. L., Hultin, M. B., James, A. H., Manco-Johnson, M. J., Montgomery, R. R., Ortel, T. L., Rick, M. E., Sadler, J. E., Weinstein, M., & Yawn, B. P. (2008). von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management

- guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia*, 14(2), 171-232.
- Nomura, F., Ihara, A., Yoshitatsu, M., Tamura, K., Katayama, A., & Ihara, K. (2003). Relationship between coagulation cascade, cytokine, adhesion molecule and aortic aneurysm. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 23(6), 1034-1039.
- Panzer, S., Badr Eslam, R., Schneller, A., Kaider, A., Koren, D., Eichelberger, B., Rosenhek, R., Budde, U., & Lang, I. M. (2010). Loss of high-molecular-weight von Willebrand factor multimers mainly affects platelet aggregation in patients with aortic stenosis. *Thrombosis and Haemostasis*, 103(2), 408-414.
- Petricevic, M., Knezevic, J., Samoukovic, G., Bradaric, B., Safradin, I., Mestrovic, M., Papestiev, V., Hodalin, A., Madzar, T., Mihalj, M., Rotim, A., & Biocina, B. (2018). Diagnosis and Management of Acquired von Willebrand Disease in Heart Disease: A Review of the Literature. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, *In press*.
- Rabkin, S. W. (2015). Accentuating and opposing factors leading to development of thoracic aortic aneurysms not due to genetic or inherited conditions. *Front Cardiovasc Med*, 2, 21.
- Roman, M. J., Devereux, R. B., Kramer-Fox, R., & O'Loughlin, J. (1989). Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *American Journal of Cardiology*, 64(8), 507-512.
- Rutz, T., Seidel, H., Hauser, M., & Kaemmerer, H. (2013). Das Marfan-Syndrom als komplexe kardiovaskuläre Erkrankung. *Die Medizinische Welt–aus der Wissenschaft in die Praxis*, 64(2), 97-101.
- Schmidt, K. (2013). *Vergleich der Effekte von Betablockern und Sartanen auf den zentralen Pulsdruck und Augmentationsindex bei Patienten mit klassischem Marfan-Syndrom*. (Dissertation), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.
- Seike, Y., Minatoya, K., Matsuda, H., Ishibashi-Ueda, H., Morisaki, H., Morisaki, T., & Kobayashi, J. (2019). Histologic differences between the ascending and descending aortas in young adults with fibrillin-1 mutations. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *In press*.
- Sellers, S. L., Milad, N., Chan, R., Mielnik, M., Jermilova, U., Huang, P. L., de Crom, R., Hirota, J. A., Hogg, J. C., Sandor, G. G., Van Breemen, C., Esfandiarei, M., Seidman, M. A., & Bernatchez, P. (2018). Inhibition of Marfan syndrome aortic root dilation by Losartan: Role of Angiotensin II receptor type 1-independent activation of endothelial function. *American Journal of Pathology*, 188(3), 574-585.
- Shores, J., Berger, K. R., Murphy, E. A., & Pyeritz, R. E. (1994). Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *New England Journal of Medicine*, 330(19), 1335-1341.
- Sidloff, D. A., Stather, P. W., Choke, E., Bown, M. J., & Sayers, R. D. (2014). A systematic review and meta-analysis of the association between markers of hemostasis and abdominal aortic aneurysm presence and size. *Journal of Vascular Surgery*, 59(2), 528-535.

- Siedlecki, C. A., Lestini, B. J., Kottke-Marchant, K. K., Eppell, S. J., Wilson, D. L., & Marchant, R. E. (1996). Shear-dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor. *Blood*, *88*(8), 2939-2950.
- Silverman, D. I., Burton, K. J., Gray, J., Bosner, M. S., Kouchoukos, N. T., Roman, M. J., Boxer, M., Devereux, R. B., & Tsipouras, P. (1995). Life expectancy in the Marfan syndrome. *American Journal of Cardiology*, *75*(2), 157-160.
- Soto, M. E., Soria-Castro, E., Guarner-Lans, V., Martinez Guzman, A., Morales Marin, C. A., Martinez Zavala, K. S., & Perez-Torres, I. (2019). Preliminary analysis of the association of TRPV1 to the formation of Marfan syndrome aneurysms. *Histology and Histopathology*, *In press*.
- Stone, M. E., Mazzeffi, M., Derham, J., & Korshin, A. (2014). Current management of von Willebrand disease and von Willebrand syndrome. *Current Opinion in Anaesthesiology*, *27*(3), 353-358.
- Tadros, T. M., Klein, M. D., & Shapira, O. M. (2009). Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications. *Circulation*, *119*(6), 880-890.
- Touat, Z., Lepage, L., Ollivier, V., Nataf, P., Hvass, U., Labreuche, J., Jandrot-Perrus, M., Michel, J. B., & Jondeau, G. (2008). Dilation-dependent activation of platelets and prothrombin in human thoracic ascending aortic aneurysm. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *28*(5), 940-946.
- Touat, Z., Ollivier, V., Dai, J., Huisse, M. G., Bezeaud, A., Sebbag, U., Palombi, T., Rossignol, P., Meilhac, O., Guillin, M. C., & Michel, J. B. (2006). Renewal of mural thrombus releases plasma markers and is involved in aortic abdominal aneurysm evolution. *American Journal of Pathology*, *168*(3), 1022-1030.
- Tsai, H. M., Sussman, I. I., & Nagel, R. L. (1994). Shear stress enhances the proteolysis of von Willebrand factor in normal plasma. *Blood*, *83*(8), 2171-2179.
- Universitätsklinikum Ulm, N. N. (2017). von Willebrand-Faktor. [Webpage]. Retrieved from https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/09_Sonstige/Klinische-Chemie/Seiteninhalte/Seiteninhalte_V/von_Willebrand_Faktor.pdf on 10.05.2018.
- Vele, E., Kurtcehajic, A., Zerem, E., Maskovic, J., Alibegovic, E., & Hujdurovic, A. (2016). Plasma D-dimer as a predictor of the progression of abdominal aortic aneurysm. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *14*(11), 2298-2303.
- Vincentelli, A., Susen, S., Le Tourneau, T., Six, I., Fabre, O., Juthier, F., Bauters, A., Decoene, C., Goudemand, J., Prat, A., & Jude, B. (2003). Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *New England Journal of Medicine*, *349*(4), 343-349.
- von Kodolitsch, Y., Raghunath, M., & Nienaber, C. A. (1998). Marfan syndrome: prevalence and natural course of cardiovascular manifestations. *Zeitschrift für Kardiologie*, *87*(3), 150-160.
- Wallinder, J., Bergqvist, D., & Henriksson, A. E. (2009). Haemostatic markers in

- patients with abdominal aortic aneurysm and the impact of aneurysm size. *Thrombosis Research*, 124(4), 423-426.
- Wang, H. H., Chiu, H. H., Tseng, W. Y., & Peng, H. H. (2016). Does altered aortic flow in marfan syndrome relate to aortic root dilatation? *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 44(2), 500-508.
- Yuan, S. M., Shi, Y. H., Wang, J. J., Lu, F. Q., & Gao, S. (2011). Elevated plasma D-dimer and hypersensitive C-reactive protein levels may indicate aortic disorders. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, 26(4), 573-581.

9 Abbildungsverzeichnis

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Befundkombinationen für die Diagnosestellung des Marfan-Syndroms nach der Gent Nosologie von 2010 (Loeys et al., 2010), Abbildung aus: Schmidt (2013)..... | 7 |
| Abbildung 2: Empfehlungen für das Management von Patienten mit thorakalem Aortenaneurysma, Abbildung aus: Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauf-Forschung (2014)..... | 10 |
| Abbildung 3: Pathomechanismus beim Heyde-Syndrom, Abbildung aus: Loscalzo (2012)..... | 13 |
| Abbildung 4: Durchmesser des Aortenbulbus und Größe des Z-Scores in der Echokardiographie bei Marfan-Patienten und Kontrollen..... | 29 |
| Abbildung 5: Herzklappen bei Marfan-Patienten..... | 31 |
| Abbildung 6: Operationen bei Marfan-Patienten..... | 33 |
| Abbildung 7: Multiplate-Test bei Marfan-Patienten und Kontrollen..... | 37 |
| Abbildung 8: PFA-100-Test bei Marfan-Patienten und Kontrollen..... | 38 |
| Abbildung 9: Korrelation zwischen PFA Col/ADP und dem Z-Score in der Echokardiographie bei Marfan-Patienten..... | 38 |
| Abbildung 10: Partielle Thromboplastinzeit bei Marfan-Patienten und Kontrollen | 39 |
| Abbildung 11: von-Willebrand-Faktor-Aktivität und von-Willebrand-Faktor-Antigen bei Marfan-Patienten und Kontrollen..... | 40 |
| Abbildung 12: Faktor-VIII-Aktivität bei Marfan-Patienten und Kontrollen..... | 41 |
| Abbildung 13: Korrelation zwischen Faktor-VIII-Aktivität und Durchmesser des Aortenbulbus in Kardio-MRT bei Marfan-Patienten..... | 41 |
| Abbildung 14: D-Dimere bei Marfan-Patienten und Kontrollen..... | 42 |
| Abbildung 15: Korrelation zwischen D-Dimeren und dem Z-Score in der Echokardiographie bei Marfan-Patienten..... | 43 |
| Abbildung 16: NT-proBNP bei Marfan-Patienten und Kontrollen..... | 44 |
| Abbildung 17: Korrelation zwischen NT-proBNP und dem Z-Score in der Echokardiographie bei Marfan-Patienten..... | 44 |
| Abbildung 18: Ratio von-Willebrand-Faktor-Aktivität/von-Willebrand-Faktor-Antigen | |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| bei Marfan-Patienten, Subgruppe 1 und Kontrollen | 48 |
| Abbildung 19: PFA-100-Test bei Marfan-Patienten, Subgruppe 1 und Kontrollen | 48 |
| Abbildung 20: Prothrombinfragmente 1 und 2 bei Marfan-Patienten, Subgruppe 2 und Kontrollen | 49 |
| Abbildung 21: Größe des Z-Scores in der Echokardiographie bei Marfan-Patienten, Kontrollen, Subgruppe 1 und 2..... | 49 |

10 Tabellenverzeichnis

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: Untersuchte Laborparameter mit Bestimmungsmethoden und Referenzbereich | 22 |
| Tabelle 2: Deskriptive Analyse der Marfan-Patienten und Kontrollen | 28 |
| Tabelle 3: Echokardiographie bei Marfan-Patienten und Kontrollen | 30 |
| Tabelle 4: Kardio-MRT bei Marfan-Patienten | 31 |
| Tabelle 5: Intra-Klassen-Korrelation | 32 |
| Tabelle 6: Laborparameter | 45 |
| Tabelle 7: Geschlechtsspezifische Unterschiede der Aortenbulbus-Weite bei Marfan-Patienten | 50 |

11 Anhang

| | |
|------------------------------------------------------|----|
| A1 Frage-, Informations- und Einwilligungsbogen..... | 78 |
| A2 Vorveröffentlichung | 84 |
| A3 Danksagung..... | 85 |

A1 Frage-, Informations- und Einwilligungsbogen

A1.1 Fragebogen

MARFAN STUDIE

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Name | |
| Untersuchungsdatum | |
| Geschlecht | |
| Geburtsdatum | |
| Medikamente | |
| Größe | |
| Gewicht | |
| Blutdruck | |
| Vorerkrankungen (Operationen, Krankenhausaufenthalte, chron. Erkrankungen etc.) | |
| Rauchen, Drogen, Alkohol | |

A1.2 Informationsbogen

Patienteninformation

| |
|----------------------------------------------------------------------------|
| Hämatologisch-rheologische Aberrationen bei Bindegewebserkrankungen |
|----------------------------------------------------------------------------|

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an unserem medizinisch-wissenschaftlichen Forschungsprojekt "Gerinnungsstörungen bei Bindegewebs-erkrankungen" teilzunehmen. Dieses Projekt soll uns helfen, Veränderungen im Blutsystem und der Blutgerinnung bei Bindegewebserkrankungen genauer zu verstehen und in der Folge besser behandeln zu können.

Bevor Sie eine Entscheidung treffen, ist es wichtig, dass Sie mehr über das Projekt erfahren. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Lesen Sie deshalb den Informationsbrief bitte in Ruhe durch. Wenn Sie nach dem Lesen der Information noch Fragen haben, können Sie sich jederzeit an den zuständigen Arzt wenden.

Was ist der Zweck dieser Studie?

Angeborene Herzfehler, bzw. kardiovaskuläre Veränderungen, die mit einer Bindegewebs-erkrankungen einhergehen, führen bei den Betroffenen u.U. zu einer Vielzahl an Veränderungen im Blut- und Gerinnungssystem. Aufgrund dieser Veränderungen muss die Behandlung ggfs. speziell angepasst werden, um Risiken vorzubeugen. Dies wollen wir nun auch bei Patienten mit Bindegewebserkrankungen, z.B. **Marfan-Syndrom** überprüfen. Wir führen diese Studie durch, um die Ursachen und die Mechanismen der Blut- und Gerinnungsveränderungen bei diesen Patienten besser zu verstehen und künftig noch bessere Behandlungen anbieten zu können.

Veränderungen im Blut- und Gerinnungssystem können besser erkannt werden, wenn Patienten gesunden Personen gegenübergestellt werden. Dies nennt man Kontrollkollektiv.

Was wird von Ihnen erwartet?

Wenn Sie Ihre Zustimmung zur Teilnahme an diesem Projekt erteilen, werden wir eine erweiterte Laboranalyse auf Veränderungen im Blut- und Gerinnungssystem veranlassen. Mit Ihrer schriftlichen Einverständniserklärung (mit Angabe der Medikamente, die sie regelmäßig einnehmen und alle Medikamente, die Sie in den letzten 14 Tagen eingenommen haben) erteilen Sie uns die Zustimmung, dass wir Ihre Labordaten pseudonymisiert erfassen und auswerten dürfen.

Was sind die Vor- und Nachteile?

Sie haben durch die Teilnahme an der Studie keine Nachteile für Ihre medizinische Betreuung. Sie helfen uns jedoch krankhafte Prozesse bei Patienten mit

Bindegewebserkrankungen besser zu verstehen und die entsprechenden Therapien zu verbessern. Ihre Daten dienen der wissenschaftlichen Auswertung. Ihre Teilnahme erfolgt freiwillig und Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihre Einverständniserklärung schriftlich zurückziehen.

Was passiert, wenn die Studie beendet ist?

Im Rahmen der Studie werden die erhobenen Daten analysiert und am Ende der Datenauswertung wissenschaftlich präsentiert. Dabei werden keine persönlichen Daten von Ihnen verwendet. Erhobene Daten werden nur pseudonymisiert veröffentlicht.

Vertraulichkeit und Personalien

Sie werden in diese Studie nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Es gibt nur bestimmte Personen, die Ihre Daten einsehen werden, zum Beispiel die Mitarbeiter der Forschungsgruppe und die Mitglieder der Ethik-Kommission. Die Bestimmungen des Datenschutzes werden selbstverständlich eingehalten. Ferner bleibt die ärztliche Schweigepflicht selbstverständlich gewahrt.

Datenschutzrechtliche Information

Die Datenerhebung erfolgt zum Zweck des o.g. Studienziels. Die Speicherung und Verarbeitung aller Daten erfolgt unter strenger Einhaltung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen. Der zuständige Beauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit hat diesem Vorgehen zugestimmt. Die Auswertung und Veröffentlichung der Daten erfolgen pseudonymisiert, ohne Bezug zu Ihrer Person. Es wird sichergestellt, dass die persönlichen Angaben, die Rückschlüsse auf die jeweilige Person zulassen, von den medizinischen Angaben getrennt gespeichert werden und jeweils nur von Mitarbeitern mit entsprechender Zugangsberechtigung eingesehen werden können. Alle Mitarbeiter sind zur Verschwiegenheit verpflichtet.

Selbstverständlich ist die Teilnahme an dieser Datenerhebung freiwillig, Ihnen entstehen hierbei keinerlei Kosten. Sie können jederzeit, auch bei schon gegebener Einwilligung, ohne Angabe von Gründen ausscheiden. Wenn Sie sich gegen eine Teilnahme entscheiden, erwachsen Ihnen keinerlei Nachteile. Nach dem Ende des Projekts werden Ihre Daten maximal 15 Jahre gespeichert. Wir bitten Sie, hierfür Ihre Zustimmung zu geben.

Für die Datenverarbeitung verantwortlich ist der Studienleiter (Anschrift und Telefonnummer finden Sie am Ende dieses Informationsblattes).

Die Studie wurde durch die zuständige Ethikkommission ethisch geprüft und positiv bewertet.

Sollten Sie noch weitere Fragen haben, beantworten wir Ihnen diese gerne. Bitte wenden Sie sich hierfür an:

Prof. Dr. Dr. Harald Kaemmerer, Dr. Heide Seidel, Katharina Kornhuber
Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler, Deutsches Herzzentrum
München (DHM), Klinik an der TUM, Lazarettstr. 36, 80636 München
Tel.: +49-89-1218-3010; e-mail: kaemmerer@dhm.mhn.de;
heide.seidel@mri.tum.de; katharina.kornhuber@t-online.de

Wenn Sie das Vorangegangene gelesen haben, Ihnen der Inhalt klar ist und Sie uns mit Ihrer Teilnahme an dem Projekt unterstützen möchten, bitten wir Sie, uns auf beiliegender Einwilligungserklärung Ihr Einverständnis zu geben, dass wir alle Daten, die hierfür erhoben werden, speichern und verarbeiten dürfen.

Mit freundlichen Grüßen

| | |
|--------------------------------|--------------------------|
| Prof. Dr. Dr. Harald Kaemmerer | Prof. Dr. Michael Hauser |
| Dr. Heide Seidel | Katharina Kornhuber |

A1.3 Einwilligungsbogen

Patienteneinwilligung

| |
|----------------------------------------------------------------------------|
| Hämatologisch-rheologische Aberrationen bei Bindegewebserkrankungen |
|----------------------------------------------------------------------------|

Daten der Teilnehmerin/ des Teilnehmers

Name: _____

Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Ich habe die schriftliche Patienteninformation zu dem oben genannten Projekt erhalten, gelesen und verstanden und hatte ausreichend Gelegenheit, noch offenen Fragen dazu zu klären. Mir ist bekannt, dass die Teilnahme an der Datenerhebung freiwillig ist und dass meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückgezogen werden kann, ohne dass mir dadurch irgendwelche Nachteile entstehen.

Einwilligungserklärung zur Datenverarbeitung

Mir ist bewusst, dass einige Personen meine Daten einsehen werden. Diese Personen sind im Informationsbrief erwähnt worden. Ich stimme zu, dass meine Daten für die Zwecke, die im Informationsbrief beschrieben sind, verwendet werden dürfen. Ferner stimme ich zu, dass meine Daten nach dem Ende des Projekts maximal 15 Jahren gespeichert werden dürfen.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen des Projektes "Hämatologisch-rheologische Aberrationen bei Bindegewebserkrankungen" die Daten ohne Bezug zu meiner Person elektronisch gespeichert und gegebenenfalls in pseudonymisierter Form für Veröffentlichungen verwendet werden.

Unter den in der Patienteninformation genannten Voraussetzungen bin ich mit der Teilnahme an dem Projekt einverstanden und stimme hierfür der entsprechenden Verarbeitung der Daten von mir zu.

Ort, Datum

Unterschrift Patient/in

Ort, Datum

Unterschrift des aufklärenden Arztes

11 Anhang

Wir würden Sie bitten, alle Medikament, die Sie dauerhaft oder innerhalb der letzten 14 Tage eingenommen haben, hier zu notieren:

A2 Vorveröffentlichung

Kornhuber, K. T. I., Seidel, H., Pujol, C., Meierhofer, C., Röschenthaler, F., Pressler, A., Stöckl, A., Nagdyman, N., Neidenbach, R. C., Hundelshausen, P. v., Halle, M., Holdenrieder, S., Ewert, P., Kaemmerer, H., & Hauser, M. (2019). Hemostatic abnormalities in adult patients with Marfan syndrome. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. doi: 10.21037/cdt.2019.08.09

A3 Danksagung

Ich danke ausdrücklich Herrn Prof. Dr. med. P. Ewert, Direktor der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie, für die Möglichkeit, an dem von ihm geleiteten Zentrum eine Dissertation anzufertigen.

Besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. M. Hauser, der mir jederzeit mit Ratschlägen zur Seite stand und mich immer zuverlässig und vor allem positiv unterstützt hat. Mit seiner freundlichen, geduldigen und fachkundigen Art hat er mir das spannende Thema der angeborenen Herzfehler näher gebracht und mein Interesse geweckt.

Herrn Prof. Dr. Dr. med. H. Kaemmerer, Frau Dr. med. H. Seidel und Frau Dr. med. C. Pujol danke ich für die Formulierung dieses interessanten Themas. Bei Herrn Prof. Dr. Dr. H. Kaemmerer will ich mich außerdem herzlich für die kompetenten Ratschläge bedanken und dafür, dass ich in der Ambulanz für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern diese Studie durchführen konnte. Frau Dr. med. H. Seidel bin ich dankbar dafür, dass sie zuverlässig für mich da war und mich durch ihre Leidenschaft zum Marfan-Syndrom angesteckt hat und mir auf diesem Gebiet viel Wissen vermitteln konnte.

Besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. S. Holdenrieder, der mich bei den Laboranalysen unterstützt hat und mich mit seiner engagierten und motivierten Art fachkundig begleitet hat. Durch das Einbringen neuer Ideen hat er das Entstehen der Studie entscheidend vorangetrieben. Ebenso gebührt mein Dank Dr. med. S. Braun, seinem Vorgänger.

Weiterhin will ich mich bei Herrn Dr. Dr. med. C. Meierhofer bedanken, für die fachkundliche und freundliche Betreuung im Gebiet der Bildgebung.

Allen anderen Ambulanzärzten danke ich ausdrücklich für die Unterstützung bei meinen Blutabnahmen und dafür, jederzeit für Rückfragen offen zu sein. Allen beteiligten Schwestern danke ich für ihre tatkräftige Unterstützung und teilweise auch für die Teilnahme an meiner Studie.

Vielen Dank an Herrn PD Dr. med. A. Pressler, für die Möglichkeit, bei ihm gesunde Kontrollpersonen rekrutieren zu dürfen. Auch bei allen seinen Mitarbeitern möchte ich mich insbesondere für die Unterstützung und teilweise auch für die Teilnahme an meiner Studie bedanken.

Ganz herzlich danke ich auch allen Patienten und gesunden Kontrollprobanden, ohne deren Teilnahme diese Studie nicht möglich gewesen wäre und die sich freiwillig für alles bereit erklärt haben.

Vielen Dank allen meinen Freunden, die mich voller Geduld unterstützt haben. Ein ganz besonderes Dankeschön gilt meinen Eltern, die mich immer geduldig motiviert und aufgebaut haben.