

**Diagnostische Schwierigkeiten
bei Patienten
mit
Marfan-Syndrom**

Judith Sterr

Aus der Kinderklinik und Poliklinik
der Technischen Universität München

**Diagnostische Schwierigkeiten
bei Patienten
mit
Marfan-Syndrom**

von
Judith Sterr

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

Vorsitzender: Univ-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ-Prof. Dr. B. Pontz

2. Priv.-Doz. Dr. P. J. K. Freisinger

Die Dissertation wurde am 06.08.2007 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät Medizin am 19.11.2008 angenommen.

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Literaturübersicht	2
2.1	Das Marfan-Syndrom	2
2.1.1	Definition	2
2.1.2	Historischer Überblick	2
2.1.3	Manifestationen des Marfan-Syndroms und deren Management/ Therapie	
2.1.3.1	Skelettsystem	3
2.1.3.2	Auge	6
2.1.3.3	Kardiovaskuläres System	8
2.1.3.4	Haut und Integument	15
2.1.3.5	Dura	16
2.1.3.6	Lungen	16
2.1.3.7	Intelligenz – kortikale Funktion	18
2.1.3.8	Lebenserwartung	19
2.1.4	Ätiologie und Pathogenese	20
2.1.4.1	Der Gendefekt im Marfan-Syndrom	20
2.1.4.2	Genotyp-Phänotyp-Beziehung	24
2.1.4.3	Problemfelder beim Marfan-Syndrom	25
2.1.5	Problematik der Diagnostik	27
2.1.5.1	Berliner-Nosologie	27
2.1.5.2	Genter-Nosologie	30
2.1.5.3	Diagnosefahrplan	34
2.2	Differentialdiagnose	35
2.2.1	Homocystinurie	36
2.2.2	Ehlers-Danlos-Syndrom	38
2.2.3	Stickler-Syndrom	39
2.2.4	Kongenitale kontraktuelle Arachnodaktylie	39
2.2.5	MASS-Syndrom	40
2.2.6	Familiäres Mitralklappenprolaps-Syndrom	41
2.2.7	Familiäres thorakales Aortenaneurysma und Familiäre Aortendissektion	41
2.2.8	Familiäre Ectopia lentis	42

3	Patienten und Methoden	44
3.1	Patientenkollektiv	44
3.2	Zusammenfassung der Befunde anhand eines Fragebogens	44
4	Ergebnisse	47
4.1	Manifestationen der untersuchten Patienten	47
4.2	Ergebnisse der Patientengruppe 1	51
4.3	Ergebnisse der Patientengruppe 2	56
4.4	Ergebnisse der Patientengruppe 3	60
4.5	Untersuchungsergebnisse der Manifestationen von fünf Mitgliedern einer Familie	63
5	Diskussion	66
5.1	Patientengruppe 1	66
5.2	Patientengruppe 2	69
5.3	Patientengruppe 3	73
6	Zusammenfassung	76
7	Literaturverzeichnis	78

1 Einleitung

Das Marfan-Syndrom ist eine vor zirka 100 Jahren zum ersten Mal beschriebene Erkrankung des Bindegewebes. Eine Mutation im Fibrillin-1-Gen führt zu einem gestörten Aufbau der Mikrofibrillen elastischer Fasern und einer daraus resultierenden Bindegewebsschwäche.

Die Erkrankung tritt unabhängig von Geschlecht, sowie ohne ethnische und geographische Präferenz auf (26, 90).

Bei dem Krankheitsbild zeigt sich eine hohe Variabilität der Ausprägung der einzelnen Merkmale innerhalb der betroffenen Organsysteme. Das phänotypische Spektrum reicht vom unauffälligen Habitus, hinter dem sich dennoch die Gefahr der Aortendissektion verbergen kann, bis zur fast ausnahmslos letal verlaufenden neonatalen Variante. Dazwischen liegt der klassische Lehrbuchpatient mit Arachnodaktylie und Dolichostenomelie, dem typischen marfanoiden Habitus.

Neben den klassischen Manifestationen im Skelettsystem, kardiovaskulären System und an den Augen können andere Organsysteme betroffen sein, z. B. Haut, Lungen oder ZNS. Unter Umständen sind diese Manifestationen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung am klinisch auffälligsten. So findet man in 40% der Fälle keine Ectopia lentis, die oft als sehr typisch für das Marfan-Syndrom angesehen wird; umgekehrt kann man eine Linsendislokation mit nur milder kardiovaskulärer Beteiligung finden (26, 66, 90).

Die Diagnosestellung erfolgt in der Regel klinisch nach den Kriterien der Genter Nosologie. Im Kindesalter ist dies jedoch manchmal sehr problematisch, da neben der phänotypischen Heterogenität zahlreiche Manifestationen altersabhängig sind. So manifestiert sich ein Teil der Symptome erst im Jugend- bzw. jungen Erwachsenenalter (84).

Eine frühzeitige Diagnosestellung des Marfan-Syndroms bleibt dennoch sehr wichtig, da nur durch eine konsequente Betreuung der betroffenen Personen Komplikationen im Spontanverlauf der Erkrankung frühzeitig erfasst werden können (84, 90).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, eine literarische Übersicht zu Manifestation, Diagnostik und Therapie des Marfan-Syndroms zu geben und anhand der Auswertung von Patientendaten die Schwierigkeit der Diagnosestellung bei dieser Erkrankung aufzuzeigen.

2 Das Marfan-Syndrom

2.1 Literaturübersicht

2.1.1 Definition des Marfan-Syndroms

Das Marfan-Syndrom (MFS, syn. Achard-Marfan-Syndrom) ist eine autosomal-dominant vererbte, generalisierte Bindegewebserkrankung mit variabler Expressivität, die sich klinisch an zahlreichen Organsystemen wie dem Skelettsystem, den Augen, der Haut, der lumbosakralen Dura und dem Herz-Kreislaufsystem manifestieren kann (26).

Der zugrunde liegende molekulargenetische Defekt ist bedingt durch eine Mutation im Fibrillin-1-Gen (FBN1-Gen) auf Chromosom 15q21. Die Mutation führt zu einem gestörten Aufbau des Fibrillins, einem Glykoprotein, das wesentlich an der Struktur der Mikrofibrillen elastischer Fasern beteiligt ist (17, 93).

Die Häufigkeit wird mit 1:10000 (26, 36) angegeben, laut neueren Schätzungen sogar 1:3000 bis 1:5000 (90). Die Erkrankung tritt familiär (ca. 75% der Erkrankungen) oder sporadisch durch Neumutationen auf (36);

2.1.2 Historischer Überblick

Das Marfan-Syndrom wurde erstmals im Jahre 1896 von dem Pariser Pädiater Antoine-Bernard Marfan beschrieben. Marfan berichtete über das fünf Jahre alte Mädchen Gabrielle P., welches überdurchschnittlich lange, schlanke Beine, Arme und Finger - *pattes d'araignée*, sogenannte Spinnenfinger hatte. Sie wies Kontrakturen an Ellbogen, Knien und mehreren Fingern und Zehen auf, des Weiteren einen sehr lang gezogenen, schmalen Gesichtsschädel sowie einen großen, ebenfalls sehr schlanken Körperbau. Augen, Herz und Intellekt waren unauffällig. Röntgenologisch zeigte sich eine Kyphoskoliose im Thorakolumbarbereich, verdachtsweise auch eine vordere Thoraxverformung (64).

Auch eine spätere Untersuchung im Alter von elfeinhalb Jahren ergab keine Hinweise auf mögliche Manifestationen an Augen oder kardiovaskulärem System.

Sie verstarb als Jugendliche, wobei als Todesursache Lungentuberkulose vermutet wurde. Ob Gabrielle wirklich am Marfan-Syndrom erkrankt war oder lediglich einen marfanoiden Habitus hatte, konnte nie geklärt werden (65, 76).

Im Laufe der Zeit beobachtete man, dass neben dem Skelett auch andere Gewebearten bei dieser Krankheit mitbetroffen sein können und z. B. zu Linsenektopie (9), Mitralklappenprolaps (11, 88) oder duraler Ektasie (85) führen können.

Marfan vermutete bereits, dass die Krankheit autosomal-dominant vererbt wird, da beide Geschlechter in etwa gleich häufig bzw. mehrere Generationen einer Familie betroffen waren (64, 65).

1943 wurde zum ersten Mal eine Beteiligung der Aorta in Form einer Aortenektasie beschrieben (4, 24), etwa 10 Jahre später weitere kardiovaskuläre Manifestationen und deren Folgen von MCKUSICK (68). Die Mitbeteiligung der Aorta wurde 1972 als wichtigstes Kriterium für die Einschätzung der Lebenserwartung der Patienten angesehen (72).

Obwohl MCKUSICK bereits 1956 einen Bindegewebsdefekt und somit Auswirkungen sowohl auf die Tunica media der Aorta als auch auf die Zonulafasern des Auges vermutete (67), dauerte es dennoch fast 40 Jahre, bis der Gendefekt erstmals von DIETZ et al. beschrieben wurde (17): das klassische Marfan-Syndrom wird durch eine Mutation im FBN1-Gen verursacht, das für das Glykoprotein Fibrillin codiert.

Zwischen 1980 und 1990 wurden große Erfolge in der Therapie des Marfan-Syndroms erzielt. So konnte z.B. durch den Einsatz von β -Blockern das Auftreten bzw. die Ausprägung der Aortendilatationen bzw. -dissektionen gesenkt werden, wodurch die Lebenserwartung vieler prophylaktisch behandelter Patienten heute annähernd normal ist (103, 104).

2.1.3 Manifestationen des Marfan-Syndroms und deren Management/ Therapie

2.1.3.1 Skelettsystem

Der sog. „marfanoide Habitus“ entsteht durch verstärktes Längenwachstum der Röhrenknochen. Es kommt zu Arachnodaktylie (Spinnenfingrigkeit), Dolichostenomelie (Langschmalgliedrigkeit) mit sehr schlanken und im Vergleich zum Rumpf disproportionierten Gliedern, zu Thoraxdeformation und Hochwuchs. Der Kopf ist meist sehr lang und schmal mit prominenten Orbitabögen, hypoplastischen Wangenknochen und tief liegenden Augen. Der Gesichtsausdruck wirkt älter und ernst.

Die Patienten weisen oft einen sehr hohen, sog. gotischen Gaumen auf. Weitere Skelettveränderungen sind eingeschränkte Ellbogenstreckung $<170^\circ$, Knickplattfüsse, gehäufte Distorsionen, habituelle Luxationen, skoliotische Veränderungen der Wirbelsäule sowie überstreckbare Gelenke (5, 26, 84).

Etwa 60% der Patienten mit Marfan-Syndrom weisen eine meist asymmetrische Trichterbrust (Pectus excavatum) auf. Sie verursacht in den ersten Lebensjahren selten medizinische Probleme, ist jedoch häufig aus kosmetischen Gründen belastend für die betroffenen Kinder und deren Eltern (84).

In mehreren Studien wird über eine Beeinträchtigung von Herz- und Lungenfunktion bzw. eine Besserung nach Korrektur des Pectus excavatum-Defektes berichtet (6, 7, 13).

In schweren Fällen sollte eine Operation (ein- oder doppelseitige Korrektur der Thoraxdeformität mit zusätzlicher Osteosynthesestabilisierung) bis zu einem Alter von vier bis sechs Jahren hinausgezögert werden, um ein erneutes Auftreten des Defekts zu vermeiden (84); einige Autoren empfehlen, den Eingriff erst nach Abschluß des Körperwachstums durchzuführen (3, 102). Abgesehen von der möglichen Verbesserung der respiratorischen Funktion, wird durch die Korrektur der Zugang zu Herz und Aorta bei eventuell später notwendigen Operationen wesentlich vereinfacht (86).

Eine Kombination von Pectus excavatum-Korrektur und kardiovaskulärem Eingriff ist prinzipiell möglich, wird aber auf Grund der längerer Operationsdauer und der Gefahr einer durch die Antikoagulation bedingten massiven Blutung nur in wenigen Fällen durchgeführt (3).

Für Kinder der Altersgruppe drei bis elf Jahre raten die Autoren NUSS et al. (75) zu einer minimal-invasiven Operationstechnik, die eine Langzeiterfolgsrate von 86,6% aufweist. Weitere Vorteile sind kürzere Operationsdauer, minimaler Blutverlust und schnelle Rekonvaleszenz .

Die Korrektur der Hühnerbrust (Pectus carinatum) beim Marfan-Syndrom erfolgt gewöhnlich aus kosmetischen Gründen (84).

Skoliotische Veränderungen der Wirbelsäule kommen bei ungefähr 40 - 60% der Patienten mit Marfan-Syndrom vor (51). Beide Geschlechter sind in etwa gleich häufig betroffen. Ähnlich wie bei der idiopathischen Skoliose kann es zu chronischen Rückenschmerzen, in schweren Fällen zu einer restriktiver Lungenerkrankung bzw. zu einem Cor pulmonale kommen (92, 107).

Die Veränderungen können an allen Wirbelsäulenabschnitten auftreten, meist sind jedoch Brustwirbelsäule und Lendenwirbelsäule betroffen. Ähnlich wie bei der idiopathischen Skoliose tritt im Bereich der Brustwirbelsäule eine rechtskonvexe, im Bereich der Lendenwirbelsäule eine linkskonvexe Skoliose auf (107).

Die meisten behandlungsbedürftigen Skoliosen entstehen im Kindes- und Jugendalter.

Während des Wachstumsschubs in der Pubertät machen sie in der Regel eine sowohl klinisch als auch radiologisch sichtbare, rasch progrediente Verschlechterung durch. Hauptsächlich davon betroffen sind Patienten, die bereits im Kindes- oder Jugendalter einen Skoliosewinkel $>20^\circ$ aufweisen.

Bei sehr früh auftretenden und/oder besonders ausgeprägten Formen sind Kinder bereits im Alter von drei, vier Jahren mit Korsett zu versorgen oder benötigen sogar operative Maßnahmen (107).

Milde Formen von Kyphose als auch Skoliose können mit einem Stützkorsett versorgt werden (empfohlen für einen Fehlstellungswinkel von bis zu $15 - 20^\circ$); ab 40° sollte eine operative Stabilisierung durchgeführt werden. Skoliosen mit Winkeln $>45^\circ$ stellen wegen der Gefahr der restriktiven Lungenerkrankung, ebenso wie neurologischer Ausfallserscheinungen bzw. starker Schmerzen eine strenge Indikation dar (45, 92).

Skoliotische Veränderungen werden in etwa 40-65% der Fälle von Spondylolisthesis begleitet, meist auf Höhe L4-L5. Durch die allg. Bänderschwäche sowie die schwach ausgeprägte Skelettmuskulatur begünstigt, erhöht dies das Risiko einer Cauda equina-Einklemmung (111).

Durch die steigende Lebenserwartung von Marfan-Patienten gewinnen skoliotische Wirbelsäulenveränderungen immer mehr an Bedeutung.

Ohne genauere Daten zur Prävalenz wird in einigen Fällen über Veränderungen der Halswirbelsäule berichtet. Neben Instabilität zeigen sich bei Patienten mit MFS häufiger atlantoaxiale Überbeweglichkeit sowie basilare Impression. In den meisten Fällen sind diese Manifestationen klinisch unauffällig (45).

Eine weitere Manifestation, die mit steigendem Alter der Patienten an Bedeutung zunehmen wird, ist die verminderte Knochendichte. So besteht für am Marfan-Syndrom erkrankte Frauen ein bedeutend höheres Risiko für Knochenbrüchigkeit bzw. spätere osteoporotische Schenkelhalsfrakturen (35, 55).

Ein weiteres, oft zufällig entdecktes Merkmal ist die Acetabulum-Protrusion.

Die Protrusion verläuft progredient, ist aber vor allem bei Kindern meist asymptomatisch. Dennoch können bereits milde Formen zu Bewegungseinschränkung (hauptsächlich Abduktion) der Hüfte führen und sind prädisponierend für die Entwicklung degenerativer Arthritiden.

Wie bei den meisten Manifestationen am Skelettsystem ist auch hier die genaue Pathogenese ungeklärt (34, 57).

Selten, jedoch häufiger als bei Gesunden, findet sich bei Marfan-Patienten eine angeborene Hüftdysplasie (109).

Die Beweglichkeit der großen Gelenke variiert sehr stark beim Marfan-Syndrom: angefangen bei der kongenitalen, meist den Ellbogen betreffende Kontraktur, bis hin zu stark überstreckbaren bzw. überdehnbaren Gelenken.

Es stand bereits zur Diskussion, besonders ausgeprägte Fälle als eigenständiges sog. „marfanoides hypermobiles Syndrom“ abzugrenzen.

Die Überstreckbarkeit der Gelenke prädisponiert ebenso wie die Acetabulum-Protrusion zu degenerativer Arthritis. Dies kann mit zunehmendem Alter der Patienten zu Problemen führen. (34, 84).

Die meisten Kinder und Jugendlichen liegen unter der 50. Perzentile für Körpergewicht.

In besonders schweren Fällen kann dies durch Probleme beim Füttern der Kinder oder durch kardiale Kachexie bedingt sein, meist jedoch durch verringerte Skelettmuskelmasse (84).

2.1.3.2 Auge

Ungefähr 60% der am Marfan-Syndrom erkrankten Patienten weisen eine Ectopia lentis auf. Hierbei kann es sich um eine Dislokation der Linse mit Subluxation bis hin zur vollständigen Luxation der Linse handeln, die meist in Verbindung mit gedehnten, aber intakten Zonulafasern auftritt. Die Linsengröße ist in der Regel normal. In etwa 77% der Fälle disloziert die Linse nach oben, meistens sind beide Augen betroffen. Bei ungefähr 10% zeigt sich eine leichte Progression. Die Dislokation ist oft erst nach Verabreichung von Mydriatika sichtbar (2, 66).

Eine Ectopia lentis tritt oft in Verbindung von Iridodonesis (Irisschlottern) auf. Die Pupillen sind eng und manchmal schlecht dilatierbar. Manche Patienten weisen eine Iristransluminenz auf (Hypoplasie des Irisstromas und des M. dilatator pupillae) (26, 66).

In der Altersgruppe der Vier- bis Sechsjährigen findet man prozentual die meisten Linsendislokationen. Zur Therapie stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung: angefangen bei Miotica zur Pupillenkontraktion, über eine Kombination von Kontaktlinsen und Brille bis hin zur Linsenextraktion und Einsetzung einer Linsenprothese (66, 84).

Marfan-Patienten, vor allem solche mit Linsendislokation, entwickeln häufiger eine Katarakt als Gesunde. Katarakt wiederum erhöht das Risiko einer Netzhautablösung.

Die Bulbuslänge beim MFS ist deutlich erhöht, wodurch ein starker Druck auf die Retina ausgeübt wird. Dies kann das Auftreten einer Netzhautablösung begünstigen, ebenso wie vorausgegangene intraokulare Operationen, positive Familienanamnese sowie Linsendislokation (66).

Es gibt keinen Anhaltspunkt dafür, dass sportliche Betätigung bei Kindern mit Ectopia lentis zu einer Progression führen würde. Kontaktsportarten wie z. B. Boxen sind dagegen wegen der Gefahr einer Netzhautablösung (66,84) nicht empfehlenswert.

Je früher mögliche Manifestationen am Auge erkannt und behandelt werden, umso besser sind die Chancen, die Entwicklung der Sehschärfe zu fördern und die einer Amblyopie zu verhindern. Durch das gestörte afferente visuelle Input an kortikale Zentren, was z.B. durch Ectopia lentis verursacht werden kann, steigt die Prävalenz von Strabismus (etwa 19%, vor allem Exotropie). Dieser kann unbehandelt zu Amblyopie führen (49, 66).

Die Keratometrie zur Messung des Hornhautdurchmessers am Auge bzw. der Hornhautkrümmung ist eine sehr hilfreiche Methode, Aussagen zu Diagnose, Pathogenese und Management zu machen.

Die Cornea ist bei den meisten Patienten abgeflacht, jedoch nicht dünner als bei Gesunden. Der Abflachungsgrad zeigt eine enge Korrelation zum Auftreten von Ectopia lentis, ein Zusammenhang mit dem Schweregrad eines Astigmatismus ist nicht gegeben (66).

2.1.3.3 Kardiovaskuläres System

Die kardiovaskulären Veränderungen in Form von Überdehnung und sukzessiver Degeneration der elastischen Klappen- und Gefäßstrukturen betreffen in erster Linie die Mitralklappen- und Aortenklappen. In nur etwa 40-60% der Fälle werden diese Manifestationen klinisch auffällig, wohingegen in 80-95% echokardiographisch Veränderungen festgestellt werden können (82, 88, 105).

Der Mitralklappenprolaps ist Folge einer Überdehnbarkeit der Chordae tendineae sowie einer myxoiden Degeneration des Corpus fibrosum. Häufig resultieren daraus Klappeninsuffizienz und eine hämodynamische Belastung des linken Herzens.

Einige Autoren sehen den Mitralklappenprolaps in Verbindung mit oder ohne Insuffizienz als Hauptgrund für die kardiovaskuläre Symptomatik des Marfan-Syndroms bei Kindern (71, 105):

In einer Studie von PHORNPHTKUL et al. mit 36 Patienten unter 16 Jahren ist die Mitralklappeninsuffizienz mit 47 % die häufigste kardiologische Auffälligkeit (79).

Pyritz und Wappel haben bei 166 Patienten unter 22 Jahren in 52% auskultatorisch, in 68% echokardiographisch Hinweise auf einen Mitralklappenprolaps festgestellt. 115 der 166 Patienten wurden über einen Zeitraum von vier bis zu sechs Jahren weiter betreut, um Daten über die Progression des Prolaps zu gewinnen.

Zeichen für Progression waren unter anderem:

auskultatorisch: neu auftretender systolischer Klick, lauter werdendes systolisches Geräusch, Zeichen einer Herzinsuffizienz nicht bedingt durch eine Aorteninsuffizienz, echokardiographisch: Vergrößerung des linken Vorhofs sowie neu auftretende Mitralklappeninsuffizienz.

Fast die Hälfte der Patienten wies ein Kriterium auf, etwa ein Viertel zeigte sowohl auskultatorisch als auch echokardiographisch Symptome einer Progression. Weibliche Patienten waren häufiger und schwerer betroffen (88).

In einer weiteren Studie von GEVA et al. (27) zeigte sich in 33% der Fälle eine Progression des Mitralklappenprolaps bis hin zur Mitralklappeninsuffizienz.

Bei einer ungewöhnlich hohen Anzahl von Patienten kommt es zur Verkalkung des Klappenringes. Mitralklappeninsuffizienz kann frühzeitig zu pulmonalem Bluthochdruck, Herzinsuffizienz und Herzversagen führen (84, 105).

Die Prävalenz des Mitralklappenprolaps steigt mit zunehmendem Alter. Er tritt häufiger bei Frauen auf. Die Ursache hierfür ist ungeklärt (88, 105).

Oft kommt es in Verbindung mit einem Mitralklappenprolaps zu supraventrikulären oder ventrikulären Herzrhythmusstörungen.

Reizleitungsstörungen treten relativ häufig beim Marfan-Syndrom auf, wobei oft kein Zusammenhang mit Klappeninsuffizienz, Elektrolytentgleisung oder eventuellen Herzoperationen besteht. Einige Patienten haben eine Leitungsverzögerung oder aber aberrante Leitungsbahnen.

Es gibt keine für das Marfan-Syndrom typische EKG-Veränderungen (84).

Methode der Wahl zur Beurteilung der Morphologie und Funktion der Mitralklappe ist die Echokardiographie.

Der Mitralklappenprolaps zeigt sich folgendermaßen im zweidimensionalen Bild: in der parasternalen langen Achse treten die Anteile der Mitralklappe systolisch über eine durch den Klappenansatz verlaufende Linie in den linken Vorhof über (8).

Zur operativen Therapie des Mitralklappenprolaps wird ein Mitralklappenersatz mit einer mechanischen Klappenprothese durchgeführt. Eine weitere, neuere Technik ist die Mitralklappenrekonstruktion mit kombinierter Ringraffung und Segelplastik (44).

Der gleiche Mechanismus wie bei der Mitralklappe kann auch zu Manifestationen an der Trikuspidalklappe führen. Diese sind meist milder und stellen nur selten eine Indikation zur operativen Rekonstruktion dar (84). Eine Erweiterung der Arteria pulmonalis kann man ebenfalls beobachten (21). Dissektionen oder Rupturen kommen auf Grund des niedrigeren Druckes im kleinen Kreislauf nicht vor. Eine chirurgische Therapie der Dilatation oder einer Pulmonalklappeninsuffizienz ist in der Regel nicht erforderlich (21, 84). In Einzelfällen kann es zu Aneurysmen der Koronararterien kommen (84).

Schwer betroffene Patienten neigen zu sowohl Mitralklappen- als auch Aortenwurzelbeteiligung, wohingegen Patienten mit milderer Manifestationsform meist nur Auffälligkeiten an der Mitralklappe zeigen (71, 105).

In der Literatur wird die Häufigkeit der Aortenektasie mit etwa 60-90% angegeben (87, 112).

In einer Studie von KOTTHOF et al. wiesen 84% der untersuchten Patienten (Durchschnittsalter 9,4 Jahre) eine Aortenektasie auf. Hauptsächlich betroffen waren die Sinus valsalvae (56).

Die Autoren betonen die Begrenzung der degenerativen Veränderung auf die Sinus valsalvae im Gegensatz zu Befunden bei Erwachsenen, die meist eine generalisierte Erweiterung aufweisen. Die isolierte Sinuserweiterung könnte somit eine Frühform der Aortenektasie darstellen.

Die pathologische, sog. zwiebelartige Erweiterung ist primär auf die Sinus valsalvae begrenzt, kann jedoch auf die Aorta ascendens übergreifen. Die Aortenklappe, Aortenbogen sowie Aorta descendens sind primär nicht betroffen. Histopathologisch wird die Dilatation auf eine Degeneration der Media zurückgeführt. Es entwickelt sich eine Aorteninsuffizienz, auskultatorisch ist ein diastolisches Decrescendo-Geräusch unmittelbar nach dem 2. Herzton hörbar. Bei einem Durchmesser von >60 mm tritt bei Erwachsenen in fast allen Fällen eine Insuffizienz der Aortenklappe auf, wohingegen Werte >40 mm selten zur Insuffizienz führen. Im Verlauf der Erkrankung entwickeln sich Aortenaneurysmen, die in einer tödlichen Aortenruptur enden können (8, 84).

HAHN zeigt in einer retrospektiven Studie einen Zusammenhang zwischen Aortendilatation, den daraus resultierenden Komplikationen und der Prävalenz bikuspidaler Aortenklappen auf. Männer sind davon meist häufiger betroffen (37).

In einer Studie von GORE hatten 9 von 32 Patienten unter 40 Jahren (28%), die eine Aortendissektion erlitten hatten, eine bikuspidale Aortenklappe (33).

Die Dilatation der Aortenwurzel wird als die häufigste kardiovaskuläre Auffälligkeit angesehen, die in den meisten Fällen erst im Erwachsenenalter auftritt. Mehrere Studien zeigen, dass es auch bereits bei Kindern oder Neugeborenen (manchmal bereits in utero) zur Dilatation kommen kann (71, 105).

Daraus lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen: der relativ geringe hämodynamische Druck im Fetalkreislauf reicht aus für eine irreversible Schädigung der Aortenwand, wobei die Aortendilatation proximal beginnt. Die Therapie der Aortendilatation bzw. deren Prophylaxe sollte möglichst früh beginnen (84).

Die schwerwiegendste Komplikation der Aortendilatation ist die Ausbildung eines Aneurysma dissecans. Risikofaktoren sind neben dem zunehmenden Alter und hohen systolischen

Blutdruckwerten familiäre Aortendissektion und Aortendilatation von >55-60 mm (96). Schwangere Patientinnen ab einem Aortendurchmesser über 40 mm zu Beginn der Schwangerschaft haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko, vor allem während des letzten Trimenons, bei der Geburt und während der ersten beiden Monate post partum. Bei einem geringeren Aortendurchmesser treten in der Regel keine Komplikationen auf (59).

Die Verabreichung von β -Blockern während der Schwangerschaft bzw. die Durchführung einer Sectio zur Geburt sollte stets als individuelle Entscheidung nach genauer Abwägung der Vorteile und Risiken erfolgen (84).

LEGGET et al. haben eine Studie mit 89 Patienten mit Marfan-Syndrom (Alter 1-54 Jahre) durchgeführt, um Aussagen zum Risikoprofil der betroffenen Patienten zu gewinnen.

Laut den Autoren kommt es häufiger zu Komplikationen in Fällen mit initial bereits starker Aortenwurzeldilatation bzw. schnell zunehmender Progredienz.

Wie oben bereits aufgeführt, stellen Aortendurchmesser ab 55 mm ein erhöhtes Risikoprofil für ein Aneurysma dissecans dar und sind aus diesem Grund eine Indikation für den prophylaktisch durchgeführten Aortenwurzelersatz.

In der Patientengruppe von LEGGET et al. entwickelten jedoch eine beträchtliche Anzahl von Patienten Komplikationen, deren Aortendurchmesser noch unter den Werten für den prophylaktisch durchgeführten Aortenwurzelersatz lag. So erlitten z. B. vier Patienten eine Aortendissektion bei einem Durchmesser von nur 38 - 46 mm (59).

Nach der Stanford-Klassifikation unterteilt man Dissektionen in eine Dissektion Typ A und Typ B. Beim Typ A bildet sich ein Doppellumen im Bereich der Aorta ascendens, beim Typ B beginnt die Dissektion distal der Arteria subclavia; die Aorta ascendens ist nicht betroffen.

Die Aortendissektion beim Marfan-Syndrom beginnt meist in der Aorta ascendens. Es kommt zum Intimaeinriss mit intramuraler Einblutung in die Tunica media mit Bildung eines zweiten, falschen Aortenlumens (59).

Die Dissektion kann sich antegrad bis zur Femoralisgabel ausbreiten. Retrograde Dissektionen sind eher selten, jedoch sehr gefürchtet, wegen der lebensbedrohlichen Gefahr einer Verlegung der Koronararterien oder Entwicklung einer Herztamponade.

Viele Patienten berichten bei einem akutem Ereignis über klassische Symptome wie zerreißende, schneidende, retrosternale bzw. in den Rücken ausstrahlende Thoraxschmerzen, jedoch kann eine Aortendissektion auch klinisch stumm verlaufen (84).

Die meisten Dissektionen treten bei hoher physischer oder aber auch psychischer Belastung auf. Derartige Situationen führen zu einer verstärkten Ausschüttung von Katecholaminen. Dies steigert die Inotropie des Herzens, das in der Systole in die Aorta ausgeworfene Blut

wirkt mit erhöhter Kraft auf die Aortenwand ein. So entwickelten einige Leistungssportler mit Marfan-Syndrom während der Sportausübung Aortenkomplikationen mit Todesfolge. Am Marfan-Syndrom erkrankten Patienten wird daher geraten, keinen Hochleistungssport mit Spitzen-Druckbelastung zu betreiben. Erlaubt und empfehlenswert hingegen ist Ausdauersport (44, 90).

Eine akute Aortendissektion hat unbehandelt eine Letalität von über 50%, wobei circa 80% der Patienten innerhalb von zwei Wochen an einer Aortenruptur versterben (44, 84).

Die Prognose der Aortendilatation ist abhängig von diversen Umständen und ist sehr schwer festzusetzen. So hat ein Kind mit nur mäßig dilatierter Aortenwurzel ein niedrigeres Risiko als ein junger Erwachsener mit einem Aortendurchmesser von 53 mm. Abgesehen von regelmäßigen Kontrollen wird der Befund des Kindes zunächst keine weiteren Folgen haben, wohingegen dem älteren Patienten wegen der erhöhten Gefahr einer Aortendissektion dringend zu einem elektiven Aortenersatz und der Vermeidung von extremer körperlicher Anstrengung geraten werden wird.

Allgemein gilt, dass es bei Patienten mit stark ausgeprägter oder rasch fortschreitender Form früher und häufiger zu Aortenwurzelaneurysmata kommt als bei mildereren Formen (59, 84).

Methode der Wahl für eine zuverlässige Beurteilung der Aortenwurzel sowie der Morphologie und Funktion der Aortenklappe ist die Echokardiographie. ROMAN et al. empfehlen auf Grund der höheren Sensitivität die zweidimensionale Echokardiographie anstelle der M-Mode-Messung (eindimensionale Ultraschallmessung in Abhängigkeit zur Zeit) (94).

Zur Vermeidung falsch-positiver Diagnosen sollten die morphologischen Kriterien aus der langen parasternalen Achse gewonnen werden.

Die echokardiographischen Befunde der Aortenwurzel werden von Körperoberfläche und Alter, nicht jedoch vom Blutdruck des Patienten beeinflusst. ROMAN et al. empfehlen, die Berechnung des Aortendurchmessers bei Kindern in Relation zur Körperoberfläche zu setzen. Bei Erwachsenen mit erhöhtem Körpergewicht kann diese Berechnung unter Umständen verfälschte Werte ergeben.

Der Normbereich für den Aortenwurzeldurchmesser liegt bei 20-38 mm (8, 94).

Die wichtigsten Messpunkte für die Diagnose einer Aortenwurzeldilatation sind: Anulus fibrosus, Sinus valvae, unmittelbarer Übergang von Aortenbulbus in Aorta ascendens sowie proximale Aorta ascendens (94).

Der Nachweis einer Aortendissektion im zweidimensionalen transthorakalen Echo ist wesentlich abhängig von den Schallbedingungen (8).

Bei entsprechendem Verdacht ist die Durchführung einer Kernspintomographie oder Computertomographie indiziert. Diese beiden Verfahren ermöglichen eine exakte Vermessung des Aortendurchmessers und somit eine untersucherunabhängige, objektive Verlaufsbeurteilung.

Vorteil der Computertomographie sind die relativ niedrigen Kosten, Nachteil die notwendige Kontrastmittelapplikation. Die Kernspintomographie kann ohne Kontrastmittel durchgeführt werden, dem stehen jedoch begrenzte Verfügbarkeit und verhältnismäßig hohe Kosten gegenüber (44).

Im Jahre 1971 äußerten HALPERN et al. die Vermutung, dass eine Therapie mit β -Blockern das Risiko einer Aortendissektion beim Marfan-Syndrom senken könnte: negative Inotropie und negative Chronotropie senken das Herzzeitvolumen, der Aortendruck sinkt (39).

Mehrere Studien haben diesen Wirkmechanismus für Propranolol und Atenolol bei Patienten mit Marfan-Syndrom bestätigt.

SHORES et al. führten dazu eine prospektive Studie mit 70 adoleszenten bzw. erwachsenen Patienten mit milder bis mäßiger Aortenwurzeldilatation durch. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von durchschnittlich zehn Jahren betreut. Alle sechs bis zwölf Monate wurde eine klinische und echokardiographische Untersuchung durchgeführt.

32 Patienten erhielten den β -Blocker Propranolol. Die Tagesgesamtdosis lag bei 212 plus/minus 68 mg. Das Medikament wurde in vier Einzeldosen oral eingenommen. Die Kontrollgruppe erhielt keine Therapie.

Sowohl die Geschwindigkeit der echokardiographisch ermittelten Aortendilatation, die Häufigkeit von Aorteninsuffizienz und -dissektion, Linksherzdekompensation als auch der kardiochirurgischen Eingriffe und Todesfälle waren bei der mit Propranolol behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich erniedrigt.

Bei etwa einem Drittel der Patienten kam es zu unerwünschten Nebenwirkungen, in einem Fall wurde die optimale Dosis nicht toleriert (103).

Die Studien von SALIM et al. (101) und ROSSI-FOULKES et al. (98) haben den therapeutischen Effekt von β -Blockern ebenfalls bestätigt: die Autoren SALIM et al. empfehlen vor allem bei Kindern, die Therapie mit β -Blockern so früh als möglich zu beginnen, wenn tolerierbar in der höchsten zulässigen Dosierung. Die Zunahme des Aortenwurzeldurchmesser kann dadurch verlangsamt werden (101).

Bei Unverträglichkeit von β -Blockern bzw. bestehenden Kontraindikationen wie Asthma bronchiale, schwerem Diabetes mellitus oder AV-Block raten die Autoren ROSSI-FOULKES et al. zu einer Verabreichung von Calcium-Antagonisten, z. B. Verapamil (98).

In den Studien von LEGGET et al. (59) und HAOUZI et al. (41) dagegen wurde kein günstiger Effekt im Sinne einer verzögerten Aortendilatation sowie einer Verhinderung des Auftretens von Komplikationen festgestellt.

Manche Autoren äußerten die Vermutung, dass der Wirkmechanismus von β -Blockern unter anderem stark vom initial bestehenden Aortendurchmesser abhängig sei. So würden Patienten z. B. mit milder bis mäßiger Dilatation besser auf die medikamentöse Therapie ansprechen als solche mit sehr weit fortgeschrittenen Formen (59, 95, 103).

Im Allgemeinen wird allen Patienten mit Marfan-Syndrom zu einer Therapie mit β -Blockern geraten. Die Therapie sollte einschleichend begonnen werden. Bei optimaler Dosierung sollte ein Ruhepuls von 60 Schläge/Minute erreicht werden. Nach schwerer körperlicher Anstrengung sollte der Puls nicht schneller als 100 Schläge/Minute sein (59, 84).

Ein Durchmesser von fünf Zentimeter oder mehr im Aortenbulbus stellt in der Regel eine Indikation für eine prophylaktische Operation dar. Oberhalb dieses Wertes steigt die Inzidenz von Dissektion und/oder Ruptur deutlich an. Wann letztlich eine Operation indiziert ist, muss immer jeweils individuell abgewogen werden. Dabei sind vor allem die Familienanamnese und der zeitliche Verlauf der Aortendilatation zu berücksichtigen (44, 84).

Bei der herkömmlichen Standardtherapie wird ein Ersatz der Aortenwurzel zusammen mit der Aortenklappe und dem aufsteigenden Teil der Aorta durchgeführt. Dazu stehen sogenannte „Composite-Prothesen“ (kombinierte Klappen-Gefäßprothesen) zur Verfügung. Wegen des mechanischen Klappenventils benötigen die Patienten eine lebenslange Antikoagulation.

Eine weitere Therapiemöglichkeit ist ein klappenerhaltendes Operationsverfahren, bei dem das pathologische Aortengewebe im Sinne einer Aortenwurzelskelettierung entfernt wird. Eine am Anulus fibrosus verankerte Gefäßprothese bei erhaltener Aortenklappe fixiert den Durchmesser des Klappenringes und verhindert so dessen Dilatation. Vor allem für sehr junge Patienten ist diese Operation eine sinnvolle Alternative zum herkömmlichen Operationsverfahren, da hier auf eine Antikoagulation verzichtet werden kann (44).

Die akute Aortendissektion, vor allem Typ A, ist immer eine Indikation zur notfallmäßigen Operation, da sie ohne Therapie eine sehr hohe Letalität aufweist. Der dissezierte oder

rupturgefährdete Aortenteil wird in der Regel mit der Aortenklappe entfernt und durch eine kombinierte Aorta ascendens- und Aortenklappenprothese ersetzt.

Die Dissektion Typ B wird notfallmäßig bei drohender Ruptur, klinisch auffällig werdender Malperfusion der aortalen Äste sowie zunehmender Dilatation unter antihypertensiver Therapie operativ versorgt (44).

Patienten mit Marfan-Syndrom wird eine Endokarditisprophylaxe besonders bei Zahn- und Zahnfleischbehandlungen und invasiven Untersuchungen, die zur Ausschwemmung von Bakterien in die Blutbahn führen können, empfohlen. Bei Patienten mit Composite-Prothesen wird zur parenteralen Verabreichung der Antibiotika geraten (22, 84).

2.1.3.4 Haut und Integument

An der Haut manifestiert sich das Marfan-Syndrom oft in Form von Striae atrophicae. Es handelt sich dabei um Dehnungstreifen, die nicht durch starke Gewichtsschwankungen wie z.B. während einer Schwangerschaft oder durch anderweitige, ständige mechanische Belastung verursacht werden. Ungefähr zwei Drittel der Patienten weisen Striae atrophicae auf. Die häufigsten Manifestationsorte sind Schultern, Brust, Bauch, Lumbarebereich, Gesäß und Oberschenkel. In den meisten Fällen treten sie während der Pubertät auf, es können jedoch auch bereits jüngere Kinder davon betroffen sein (5, 26, 84).

Histopathologisch stellen sich Striae atrophicae beim MFS, ebenso wie Dehnungstreifen bei Gesunden als eine Fragmentierung der elastischen Fasern dar. Während es jedoch bei Gesunden bei einer übermäßigen Dehnung der Fasern z.B. während einer Schwangerschaft oder bei Adipositas vermehrt zur Fragmentierung kommt, neigen die elastischen Fasern beim MFS bereits bei der täglichen, normalen Belastung zu verstärkter Brüchigkeit (34).

Betroffene mit Marfan-Syndrom haben häufig eine samtartig weiche Haut mit spärlichem subkutanen Fettgewebe. Sie neigen zu rezidivierenden Leistenhernien sowie Inzisionshernien (5, 26). In Einzelfallberichten werden Hernien an eher untypischen Stellen, wie z.B. Zwerchfellhernien beschrieben (77).

2.1.3.5 Dura

Eine weitere Manifestation des Krankheitsbildes ist die durale Ektasie. Darunter versteht man eine Vergrößerung des Canalis vertebralis, hauptsächlich im Lumbo-Sakralbereich (106).

Bei etwa zwei Drittel der Patienten führt der vom Liquor cerebrospinalis ausgeübte Druck zu einer Dehnung der Dura mater. Es kommt zu einem sog. remodeling bzw. einer Erosion der Wirbelkörper, der Vertebralkanal wird aufgeweitet. Arachnoidale Zysten oder Meningozelen können entstehen. In sehr seltenen Fällen kann es zu einer Vergrößerung der liquorgefüllten Räume im Gehirn kommen. Dies ist vor allem für die Cisterna cerebromedullaris zwischen Kleinhirn und verlängertem Mark beschrieben (84, 85).

Die durale Ektasie verläuft bei den meisten Patienten klinisch stumm. Die häufigsten Symptome sind in die Beine ausstrahlende Schmerzen, verursacht durch eine Nervenkompression bzw. Schmerzen im Bereich des Beckens. Letztere sind meist ausgelöst durch eine Meningozele, welche jedoch bei weiblichen Patienten klinisch schwer von einer ovariellen Zyste zu unterscheiden ist (85).

PYERITZ et al. weisen auf eventuelle Schwierigkeiten bei der Durchführung einer Spinalanästhesie bei Patienten mit MFS hin. So könnte es unter Umständen zu einer verstärkten Verdünnung oder aber auch Konzentrierung des intrathekal verabreichten Medikaments kommen. Bei eventuell notwendigen Operationen der Lendenwirbelsäule auf Grund einer Skoliose oder einer Spondylolisthese sollten Operateure auf das Vorhandensein einer durale Ektasie oder arachnoidaler Zysten gefasst sein (85).

2.1.3.6 Lungen

Die häufigste Manifestation am respiratorischen System beim Marfan-Syndrom ist das Auftreten eines spontanen Pneumothorax, der in den meisten Fällen durch Platzen einer subpleural gelegenen Emphyseblase verursacht wird. In einer retrospektiven Studie von HALL et al. kam es bei 11 von 249 Patienten (4,4%) zu einem spontanen, meist bilateral auftretenden Pneumothorax. Männer waren häufiger, jedoch nicht schwerer betroffen als Frauen (38).

Als Therapie werden das Legen einer Pleurasaugdrainage oder eine operative Sanierung empfohlen. HALL et al. weisen auf das erhöhte Rezidivrisiko vor allem bei solchen Patienten hin, die nach der Wiederentfaltung der Lunge blasige Veränderungen aufweisen. Die Autoren

empfehlen, den Pneumothorax primär mit einer Pleurasaugdrainage zu versorgen. Sollte radiologisch verändertes, blasiges Lungengewebe bzw. persistierendes Ausströmen von Luft nachweisbar sein, raten die Autoren zu einer operativen Resektion der Emphyseblase in Kombination mit einer Pleurodese (38).

Den Patienten, die bereits einen Pneumothorax erlitten haben, wird geraten, Kontaktsportarten sowie Tauchsport zu vermeiden. Bei Flugreisen ohne Druckausgleichbedingungen wird ebenfalls zu Vorsicht geraten. Marfan-Patienten ebenso wie andere im Haushalt lebende Personen sollten nicht rauchen (38, 84). Bei Patienten mit MFS ist es möglicherweise ratsam, eine Gripeschutzimpfung durchzuführen.

In Anbetracht der zum Teil schweren pulmonalen Symptomatik könnte es für den behandelnden Arzt sehr hilfreich sein, wenn betroffene Patienten einen Notfallausweis mit sich führen würden.

In Einzelfallberichten wurden das Auftreten von Bronchiektasen und die Entwicklung obstruktiver Veränderungen hauptsächlich während des Schlafens beschrieben (14).

Messungen der Lungenfunktion bei Patienten mit Marfan-Syndrom können im Vergleich zu Gesunden erhebliche Abweichungen aufweisen. In der Regel ergeben sich die gemessenen Lungenvolumina unter Einbeziehung von Grösse, Alter und Geschlecht. Da Patienten mit Marfan-Syndrom im Vergleich zum Rumpf oft sehr lange Extremitäten haben, kann es zu fälschlicherweise erniedrigten Messwerten kommen.

STREETEN et al. empfehlen daher, Messungen der Lungenfunktion bei Patienten mit Marfan-Syndrom unter Einbeziehungen der Grösse im Sitzen durchzuführen, wodurch in den meisten Fällen genauere Messergebnisse ermittelt werden können.

Bei Patienten mit schwer ausgeprägter Trichterbrust oder schwerer Skoliose kann es zu erniedrigten Werten von Vitalkapazität oder Residualvolumen kommen (110).

2.1.3.7 Intelligenz - kortikale Funktion

Patienten mit Marfan-Syndrom weisen in der Regel durchschnittliche intellektuelle und motorische Fähigkeiten auf.

In einer Studie von HOFMAN et al. mit 30 am Marfan-Syndrom erkrankten Schulkindern im Alter von fünf bis achtzehn Jahren wurde im Durchschnitt ein Intelligenzquotient von 109,3 ermittelt. Alle Patienten konnten spätestens im Alter von zwei Jahren laufen (46).

Bei 50% der Patienten wurden neuropsychologische Auffälligkeiten festgestellt: so hatten 13% der Kinder eine Lernschwäche, 17% hatten eine Aufmerksamkeitsdefizitstörung in Kombination mit oder ohne Hypermobilität, 10% wiesen eine neurologische Entwicklungsverzögerung auf. Jungen waren häufiger betroffen als Mädchen.

In der Gesamtbevölkerung haben diese Erkrankungen eine Prävalenz von jeweils 5-8%. Die Autoren vermeiden jedoch, auf Grund der geringen Fallzahl sowie den unsicheren Zahlen in der Literatur, allgemeine Schlussfolgerungen zur Prävalenz der Erkrankungen aus diesen Ergebnissen zu ziehen.

In 30% der Fälle wurde bei der Durchführung psychometrischer Tests zur Erfassung von Intelligenzfaktoren eine Diskrepanz zwischen Verbal- und Handlungsteil festgestellt. Da in der Gesamtbevölkerung eine derartige Diskrepanz bei nur ungefähr 10% vorkommt, sprechen die Autoren hier von einer signifikanten Erhöhung. Die Autoren weisen auf einen Zusammenhang mit dem Auftreten von überstreckbaren Gelenken hin, da für einige der durchgeführten Tests eine gewisse Feinmotorik bzw. Geschicklichkeit benötigt wird. Patienten mit überstreckbaren Gelenken könnten somit bei der Durchführung der Aufgaben gewisse Schwierigkeiten haben. HOFMAN et al. schließen auch einen Zusammenhang mit der Einnahme von lipophilen β -Blockern nicht aus, welche die Bluthirnschranke passieren und sich im Gehirn anreichern können (46). Einen weiteren Grund für das etwas schlechtere Abschneiden der Marfan-Patienten bei der Durchführung einiger Aufgaben könnte laut LANNON et al. bei manchen Patienten die eingeschränkte Sehschärfe darstellen (58).

Die Autoren empfehlen, bei Kindern mit Marfan-Syndrom auf Konzentrations- und Lernschwierigkeiten sowie auf Probleme bedingt durch eine Hypermobilität des Handgelenks zu achten. Zum Bearbeiten von Prüfungen sollte den Betroffenen möglicherweise mehr Zeit zur Verfügung gestellt werden. Bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom mit oder ohne Hyperaktivität sollte die Verabreichung von zentral stimulierenden Medikamenten wegen der möglichen unerwünschten Wirkungen im kardiovaskulären System sehr sorgsam abgewägt werden (46, 58).

2.1.3.8 Lebenserwartung

Im Jahre 1972 wurde von MURDOCH et al. eine Studie über die Lebenserwartung und Todesursachen bei Patienten mit Marfan-Syndrom durchgeführt: 72 von 257 in die Studie miteinbezogene Patienten sind im Durchschnitt im Alter von 32 Jahren verstorben. Bei 56 der Todesfälle konnte eine Todesursache festgestellt werden. 52 der verstorbenen Patienten sind auf Grund ihrer kardiovaskulären Manifestationen verstorben, wobei diese in 80% auf eine Aortendilatation und den daraus resultierenden Komplikationen zurückzuführen sind. Weitere kardiovaskulären Todesursachen waren Herzinsuffizienz, Herzinfarkt sowie Endokarditis (72).

23 Jahre später führten SILVERMAN et al. erneut eine Studie durch, um Aussagen über die Auswirkungen von medikamentöser und chirurgischer Therapie auf die Lebenserwartung bei Patienten mit Marfan-Syndrom zu ermitteln (104).

74 von 417 Patienten verstarben im Alter von durchschnittlich 41 Jahren. Die durchschnittliche Lebenserwartung lag 1972 bei 48 Jahren (72), 1995 bereits bei 72 Jahren. Operativ versorgte Patienten hatten eine Zehn-Jahre-Überlebensrate von 70%. Patienten, bei denen nach 1980 eine Operation durchgeführt wurde, wiesen eine deutlich erhöhte Überlebensrate auf als solche, die in früheren Jahren operiert wurden (104).

Zusammenfassend gilt, dass die Lebenserwartung von Patienten mit Marfan-Syndrom seit 1972 um mehr als 25% gestiegen ist. Gründe hierfür sind ein allgemeiner Anstieg der Lebenserwartung sowie bessere medikamentöse (β -Blocker) und chirurgische Behandlungsmöglichkeiten.

Darüber hinaus werden heute auch mildere Ausprägungsformen des Marfan-Syndroms als früher in das Patientenkollektiv miteinbezogen. Dies schlägt sich in einer höheren durchschnittlichen Lebenserwartung nieder (104).

2.1.4 Ätiologie und Pathogenese

2.1.4.1 Der Gendefekt im Marfan-Syndrom

Im Jahre 1986 wurde Fibrillin als Hauptbestandteil von Mikrofibrillen identifiziert. Mikrofibrillen sind obligater Bestandteil elastischer Fasern (100).

Immunhistochemische Untersuchungen mit Fibrillin-Antikörpern bei Patienten mit Marfan-Syndrom zeigten Veränderungen an den Mikrofibrillen in der extrazellulären Matrix dieser Patienten auf (47).

Obwohl bereits ein Zusammenhang zwischen dem Fibrillin-1-Gen und dem Marfanlokus auf dem langen Arm von Chromosom 15q15-21 vermutet wurde, gelang erst im Jahre 1991 der Nachweis einer neu aufgetretenen Punktmutation im Fibrillin-1-Gen bei zwei nicht miteinander verwandten Personen mit Marfan-Syndrom (17).

Das Fibrillin-1-Gen ist in etwa 200 Kilobasen groß. Es besteht aus 65 Exons, die für 57 Proteinmodule mit im Durchschnitt jeweils 50 Aminosäuren kodieren.

Fibrillin-1 ist ein cysteinreiches Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ungefähr 350 kDa (100). Bei der Synthese von Fibrillin entsteht zuerst Profibrillin. Profibrillin-1 besteht aus einem Signalpeptid und fünf verschiedenen Domänen (A-E). 47 Proteinmodule sind dem epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) sehr ähnlich. Die meisten davon können Kalzium binden. Sobald Profibrillin aus der Zelle ausgeschleust ist und sich im extrazellulären Raum befindet, wird es in Fibrillin umgewandelt. Diese Umwandlung ist kalziumabhängig (40, 78).

Patienten mit Marfan-Syndrom weisen eine Vielzahl von Störungen bei der Synthese von Fibrillin auf. So kann es zu verminderter Synthese, verlangsamter Sekretion oder verringerter Ablagerung in der extrazellulären Matrix kommen (93).

Eng verwandt mit Fibrillin-1 ist das Fibrillin-2-Gen auf Chromosom 5. Sowohl Struktur als auch Anzahl und Anordnung der Module sind zum größten Teil identisch. In den Domänen B und D von Fibrillin-1 und Fibrillin-2 findet man z.B. in bis zu 80% eine Übereinstimmung in der Anordnung der Aminosäuren. Unterschiede zeigen sich in der Expression und der Funktion der beiden Gene. So wird Fibrillin-2 in der Regel vor einer Gewebedifferenzierung

exprimiert, wohingegen die Expression von Fibrillin-1 später stattfindet. Die Anwesenheit von Fibrillin-2 wird als ausschlaggebend für die frühe Entwicklung elastischer Fasern angesehen. Fibrillin-1 dagegen ist verantwortlich für die strukturelle Funktion von Mikrofibrillen (97, 117).

Fibrillin-2 kommt hauptsächlich in elastischen Geweben wie z.B. in elastischem Knorpel, in der Tunica media der Aorta und entlang des Bronchialbaums vor (93, 117).

In einer Studie mit 170 Patienten haben COLLOD et al. einen möglicherweise zweiten Marfan-Lokus nachgewiesen. Die betroffenen Patienten weisen nur Manifestationen im Skelett- und kardiovaskulären System auf, haben jedoch keine Beteiligung der Augen. Nicht alle Patienten erfüllen die Kriterien der Berliner Nosologie. Die Autoren sprechen hier von einem nicht vollständigen Marfan-Syndrom und fassen die Manifestationen als Marfan-ähnlichen Phänotyp zusammen (15).

Das zweite eventuell für das Marfan-Syndrom verantwortliche Gen liegt auf Chromosom 3p24.2-p25. Laut COLLOD et al. könnte das Vorhandensein eines weiteren Gens die extrem ausgeprägte klinische Variabilität des Marfan-Syndroms erklären (15).

ROBINSON und GODFREY halten das Auftreten einer genetischen Heterogenität beim klassischen Marfan-Syndrom für sehr unwahrscheinlich. Bei nicht klassischen, sog. Marfan-ähnlichen Phänotypen schließen die Autoren jedoch das Vorhandensein von Mutationen in anderen Genen nicht aus (93).

Elastische Fasern sind komplexe Strukturen, die zum Hauptteil aus Elastin und 10-12 nm langen Mikrofibrillen bestehen. Elektronenmikroskopisch kann man bei der Zusammensetzung einer elastischen Faser zwischen zwei morphologisch unterschiedlichen Komponenten unterscheiden. Elastische Fasern bestehen aus einem amorphen, aus Elastin bestehenden Zentrum und peripher angeordneten Mikrofibrillen. Bei der Bildung der elastischen Faser erscheint die mikrofibrilläre Komponente zuerst (93).

Morphologisch identische Mikrofibrillen in Verbindung mit Elastin kommen in einer Vielzahl von Geweben vor, wie z.B. in der Haut, Lunge, Niere, in Blutgefäßen, sowie in Knorpel und Sehnen. Elastinfreie Mikrofibrillen findet man in unmittelbarer Nähe von Basalmembranen, in der papillären Dermis oder in den Zonulafasern der Augenlinse (100).

Während man über die Rolle von Elastin in Geweben mit erhöhter Elastizität genau Bescheid weiß, ist die Funktion der Mikrofibrillen noch nicht vollständig geklärt. Man vermutet, dass Mikrofibrillen strukturelle Aufgaben für Bildung und Anordnung von elastischen Fasern

erfüllen (93). Mikrofibrillen an sich sind dehnbar und könnten somit bei Dehnung von Gewebe eine Reduzierung der auf die elastischen Fasern einwirkenden Kräfte bewirken (52, 60). Möglicherweise sind sie auch für den strukturellen Aufbau von elastinfreien Geweben wie den Zonulafasern der Augenlinse verantwortlich (115).

Neben Fibrillin-1 und -2 konnten eine Reihe anderer Proteine als Bestandteile von Mikrofibrillen identifiziert werden.

MAPG1, microfibril associated glycoprotein 1, ist ein 31 kDa großes Glykoprotein, das aus zwei Domänen besteht. MAPG1 ist über Disulphidbrückenbildung kovalent mit den Mikrofibrillen verbunden (28). Das Protein scheint verantwortlich zu sein für die Organisation der Tropoelastinmonomere in der extrazellulären Matrix (12).

Bei Untersuchungen zur Immunfluoreszenz von dermalen Mikrofibrillen bei Patienten mit Marfan-Syndrom konnten Genprodukte von sowohl FBN1 als auch MAPG1 nachgewiesen werden. Wurden Antikörper entweder gegen Fibrillin-1 oder MAPG1 verwendet, wurde eine verminderte Immunfärbung festgestellt. Nach Interpretation der Autoren könnten somit Mutationen im MAPG1-Gen für das Marfan-Syndrom verantwortlich gemacht werden. Berichte über Mutationen im MAPG1-Gen gibt es bisher aber noch nicht (93).

MAPG2, microfibrill associated glycoprotein 2, ist ein 25 kDa großes Glykoprotein, das ebenfalls über Disulphidbrücken kovalent mit den Mikrofibrillen verbunden ist (29). MAPG1 und MAPG2 sind sich in ihrem Aufbau sehr ähnlich (42).

Ein weiterer wesentlicher Bestandteil von Mikrofibrillen ist MFAP1, microfibril-associated protein 1 (48). Es handelt sich hierbei um ein 58 kDa großes Glykoprotein, dessen Genort, identisch der Region für FBN1, auf Chromosom 15q15-q21 lokalisiert werden konnte. Somit könnten Mutationen im MFAP1-Gen ebenfalls zur Manifestation des Marfan-Syndroms führen. Obwohl umfassenden Mutationsanalysen bisher keine Mutationen in diesem Gen bei Patienten mit Marfan-Syndrom nachweisen konnten, könnte das MFAP1-Gen einen Locus für versteckte Mutationen darstellen (61).

Als weitere Bestandteile von Mikrofibrillen wurden MFAP2 (microfibril-associated protein 2), MFAP3 (microfibril-associated protein 3) (1), MFAP4 (microfibril-associated protein 4) (54) sowie AAAP, aortic aneurysm antigenic proteins (116), identifiziert.

Im Fibrillin-1-Gen sind keine sog. hot spots bekannt. Mit wenigen Ausnahmen sind alle bisher bekannten Mutationen nur ein Mal aufgetreten, was eine sehr hohe Mutationsrate in diesem Gen vermuten lässt. Von 1988 bis 2000 wurden 137 Mutationen in der internationalen

eine Missense-Mutation hat, hängt davon ab, an welcher Stelle innerhalb der DNA-Sequenz die Punktmutation auftritt und welche Aminosäure ersetzt wird. Zu 53% sind davon EGF-Module betroffen. Die EGF-Module weisen kalziumbindende Domänen auf. Da der Entzug von Kalzium durch Inkubation in EDTA zu einer reversiblen Desintegration der mikrofibrillären Struktur führt, vermutet man, dass Fibrillinmoleküle durch die Bindung von Kalzium insgesamt rigider und gegenüber einem proteolytischen Abbau stabiler werden.

Relativ häufig mit 13% treten sog. „exon skipping mutations“ auf. Meist sind Splicing-Regionen davon betroffen. Selten kommt es zu Nonsense-Mutationen, die zu einer Verschiebung des Leserasters und somit zu einer gestörten Synthese des Genproduktes führen können (18, 20).

Circa 75% der Erkrankungen am Marfan-Syndrom sind familiär, 25% der Fälle stellen Neumutationen dar. In einer Studie von MURDOCH et al. mit 249 am Marfan-Syndrom erkrankten Patienten entdeckte man 23 sporadische Fälle. Die Autoren vermuten, dass das Alter des Vaters eine wichtige Rolle beim Auftreten von neuen Mutationen spielt. So lag das väterliche Alter bei den 23 sporadischen Fällen im Durchschnitt bei 36,6 Jahren und war somit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um 6,76 Jahre erhöht (73).

2.1.2.4 Genotyp-Phänotyp-Beziehung

Klare Genotyp-Phänotyp-Beziehungen bei Patienten mit Marfan-Syndrom sind nicht vorhanden. Wegen der hohen intrafamiliären Variabilität dieser Erkrankung vermutet man, dass neben Umwelteinflüssen auch epigenetische Faktoren den Schweregrad der Erkrankung beeinflussen (93).

Das neonatale Marfan-Syndrom (nMFS) stellt den schwersten Ausprägungsgrad der Erkrankung dar. Es ist charakterisiert durch eine Reihe von Symptomen, die beim klassischen Marfan-Syndrom seltener vorkommen. Die Diagnose des neonatalen Marfan-Syndroms wird in der Regel bereits kurz nach der Geburt oder in den ersten Lebenswochen gestellt. Typische Symptome sind faltige Haut, Lungenemphysem, Mitral- oder Trikuspidalklappeninsuffizienz oder Herzinsuffizienz. Die betroffenen Patienten versterben meist innerhalb des ersten Lebensjahres. Häufigste Todesursache bei Kindern mit neonatalem Marfan-Syndrom ist eine dekompenzierte Herzinsuffizienz verursacht durch Mitral- oder Trikuspidalinsuffizienz. Beim

klassischen Marfan-Syndrom dagegen kommt es meist durch die Progression einer Aortendilatation zu letalen Komplikationen wie Aortendissektion oder -ruptur (84, 93).

Bei Patienten mit neonatalem Marfan-Syndrom treten Mutationen gehäuft in den Exons 24-27 und 31-32 auf (10, 32). Es konnten sowohl Missense-Mutationen, Deletionsmutationen sowie Exon-Skipping-Mutationen identifiziert werden. Letztere werden mit einem schwereren Ausprägungsgrad in Verbindung gebracht (62).

Mutationsanalysen in Familien mit unterschiedlichen Ausprägungsgraden/Phänotypen erlauben keine allgemeinen Aussagen über einen Zusammenhang zwischen Fibrillinpathogenese und Ausprägungsgrad. In der Regel hat jeder Marfan-Patient seine eigene Mutation und man kann nicht voraussagen, welche Mutation welchen Phänotyp verursacht (16, 93).

2.1.2.5 Problemfelder beim Marfan-Syndrom

Die wichtigsten Fragen, die für ein besseres, zukünftiges Verständnis des Marfan-Syndroms weitere Forschung benötigen, sind in folgender Übersicht von PYERITZ R.E. aufgelistet (84).

Allgemein:

Gibt es neben FBN1 weitere Loci, die für das Marfan-Syndrom verantwortlich gemacht werden können?

Welche Loci neben FBN1 führen zu Familiärem Aortenaneurysma oder MASS-Phänotyp?

Welche Loci beeinflussen die Expression von Mutationen in FBN1 und FBN2 und führen so zu intrafamiliärer Variabilität?

Skelettsystem:

Wie häufig führen überstreckbare Gelenke zu degenerativer Arthritis?

Hat der Fibrillindefekt Auswirkungen auf das Knochenwachstum?

Hat der Fibrillindefekt Auswirkungen auf die Gelenkkontrakturen?

Welche ist die beste Therapie, um die Progression einer Skoliose zu verhindern?

Auge:

Warum neigen Patienten mit Marfan-Syndrom zu einer Kataraktentwicklung? Mit welcher Prävalenz kommt es zu einer Katarakt? Kann die Entwicklung einer Katarakt durch frühzeitige Therapie verhindert werden?

Kardiovaskuläres System:

Kann man frühzeitig zwischen Patienten, die auf eine Therapie mit β -Blockern ansprechen und solchen, die keine Wirkung zeigen, unterscheiden?

Gibt es medikamentöse Alternativen zu β -Blockern?

Kann die idiopathische Herzinsuffizienz in einen Zusammenhang mit dem Defekt der Mikrofibrillen gebracht werden?

Lungen:

Kann ein Defekt von Mikrofibrillen zu Veränderungen der Lungenfunktion führen? Haben diese Veränderungen klinische Konsequenzen?

Nervensystem:

Ist das Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom mit oder ohne Hyperaktivität eine Manifestation der FBN1-Mutation?

Mit welcher Prävalenz kommt es zum Auftreten einer duralen Ektasie? Was sind die genauen Ursachen? Gibt es effektive Therapiemöglichkeiten?

Fettgewebe:

Welche Rolle spielen Mikrofibrillen bei Entwicklung und Homöostase von Fettgewebe?

Skelettmuskel:

Welche Rolle spielen Mikrofibrillen bei der Entwicklung und Homöostase von Skelettmuskel?

2.1.5 Problematik der Diagnostik

Das Marfan-Syndrom stellt eine oftmals schwer zu diagnostizierende Erkrankung dar.

Die Erwartungen, die man in die Miteinbeziehung von Mutationsanalysen des Fibrillin-1-Gens in die Diagnostik stellte, wurden mittlerweile deutlich relativiert. Der enorme technische Aufwand sowie die hohen Kosten der molekulargenetischen Analyse haben bisher eine Routinediagnostik verhindert (90, 91).

Das Marfan-Syndrom weist eine hohe klinische Variabilität auf. So findet man neben dem klassischen Lehrbuchpatienten mit typisch marfanoidem Habitus, Ectopia lentis und Aortenwurzeldilatation Fälle mit nur milder Ausprägungsform ebenso wie Fälle mit sehr schwerer Beteiligung.

Viele Manifestationen des Marfan-Syndroms kommen auch isoliert in der Allgemeinbevölkerung vor oder überlappen sich phänotypisch mit anderen Erkrankungen.

Fast alle Merkmale beim Marfan-Syndrom entwickeln sich altersabhängig. So ist eine sichere Diagnose bei Kindern manchmal sehr schwierig, wenn diese nur einige wenige Symptome der Erkrankung aufweisen. Die Diagnosestellung wird zudem erschwert, wenn eine Neumutation vorliegt und das möglicherweise betroffene Kind das erste Familienmitglied darstellt. Oft kann eine Aussage erst nach einiger Zeit getroffen werden und unter Umständen sind wiederholte Untersuchungen über Jahre hinweg erforderlich (84, 90).

2.1.5.1 Berliner Nosologie

Im Jahre 1986 wurde während des siebten internationalen humangentischen Kongresses in Berlin die sogenannte Berliner Nosologie verfasst. Dabei handelt es sich um eine Auflistung der Manifestationen, die laut den Autoren für eine sichere Diagnosestellung des Marfan-Syndroms und anderen vererbaren Bindegewebserkrankungen vorhanden sein müssen.

Die Autoren unterteilen die Merkmale beim Marfan-Syndrom in sogenannte Haupt- und Nebenkriterien (5).

Die Manifestationen, die laut Berliner Nosologie für die Diagnose des Marfan-Syndroms ausschlaggebend sind, werden im Folgenden aufgelistet.

Berliner Nosologie

➤ Skelettsystem:

• *Nebenkriterien:*

- **Veränderungen der vorderen Thoraxwand in Form von asymmetrischer Trichter- oder Hühnerbrust**
- **Dolichostenomelie**
- **Arachnodaktylie**
- **Wirbelsäulenveränderungen in Form von Skoliose, Brustwirbelsäulenlordose oder verminderte Brustwirbelsäulenkyphose**
- **Großwuchs, vor allem im Vergleich zu unauffälligen Verwandten ersten Grades**
- **hoher gotischer Gaumen und enge Zahnverhältnisse**
- **Protrusio acetabuli**
- **Veränderungen der Gelenkbeweglichkeit in Form von angeborenen Kontrakturen oder überstreckbaren Gelenken**

➤ Okuläres System:

• *Hauptkriterien:*

- **Ectopia lentis**

• *Nebenkriterien:*

- **abnorm flache Kornea**
- **Verlängerung der Bulbusachse**
- **Netzhautablösung**
- **Myopie**

➤ Kardiovaskuläres System:

• *Hauptkriterien:*

- **Dilatation der Aorta ascendens**
- **Dissektion der Aorta**

• *Nebenkriterien:*

- **Mitralinsuffizienz bedingt durch einen Mitralklappenprolaps**

- Verkalkung des Mitralklappenringes
- Mitralklappenprolaps
- Bauchortenaneurysma
- Rhythmusstörungen
- Endokarditis

➤ Lungen:

• **Nebenkriterien:**

- spontaner Pneumothorax
- apikale Emphysemlasen

➤ Haut und Integument:

• **Nebenkriterien:**

- Dehnungsstreifen
- Leistenhernien
- andere Hernien wie Nabel-, Diaphragma- oder Inzisionshernien

➤ Zentrales Nervensystem:

• **Hauptkriterien:**

- durale Ektasie

• **Nebenkriterien:**

- lumbosakrale Meningozele
- vergrößerte Cisterna magna
- Lernschwierigkeiten
- Hyperaktivität mit oder ohne Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom

Die Diagnose Marfan-Syndrom kann gestellt werden,

- wenn in Abwesenheit eines am Marfan-Syndrom erkrankten Verwandten ersten Grades eine Beteiligung von Skelettsystem sowie mindestens zwei anderen Organsystemen vorliegt. Das Vorhandensein mindestens eines Hauptkriteriums ist notwendig.

Oder

- wenn in Anwesenheit von mindestens eines am Marfan-Syndrom erkrankten Verwandten

ersten Grades mindestens zwei Organsysteme beteiligt sind. In Abhängigkeit des familiären Phänotyps sollte mindestens ein Hauptkriterium vorhanden sein (5).

Als häufigste Differentialdiagnosen nennen die Autoren (5):

- Homocystinurie
- Familiäres oder singulär vorkommendes Mitralklappenprolaps-Syndrom
- Familiäre oder singulär vorkommende Aortenwurzelektasie
- Kongenitale kontraktuelle Arachnodaktylie
- Stickler-Syndrom

2.1.5.2 Genter Nosologie

Im Jahre 1996 wurden die diagnostischen Kriterien für das Marfan-Syndrom der Berliner Nosologie von DE PAEPE et al. überarbeitet. Um die Spezifität zu erhöhen und die Rate der falsch positiven Patienten abzusenken, haben die Autoren eine neue und bewusst strikere Nosologie erarbeitet.

Die wichtigsten Unterschiede der sogenannten Genter Nosologie zur Berliner Nosologie sind folgende:

- In Abwesenheit eines am Marfan-Syndrom erkrankten Verwandten werden strengere Anforderungen gestellt.
- Auf eine genaue Unterscheidung zwischen einer deutlich ausgeprägten Beteiligung eines Organsystems im Sinne von Hauptkriterien und einer Organbeteiligung im Sinne von Nebenkriterien wird besonders Wert gelegt.
- Um von einer Organbeteiligung im Sinne von Nebenkriterien sprechen zu können, müssen teilweise mehrere Nebenkriterien oder Haupt- und Nebenkriterium zusammen erfüllt werden.
- Eine Beteiligung des Skelettsystems im Sinne eines Hauptkriteriums kann nur dann diagnostiziert werden, wenn mindestens vier von acht typischen Manifestationen vorhanden sind. Eine Organbeteiligung liegt nur dann vor, wenn zwei Hauptkriterien oder ein Haupt- und zwei Nebenkriterien vorhanden sind.
- Molekulargenetische Analysen werden in die Diagnose miteinbezogen.
- Solche Kriterien, die für die Diagnose anderer Erkrankungen mit teilweise überlappendem Phänotyp wichtig sind, wurden von der Diagnose des Marfan-Syndroms abgegrenzt (76).

Genter Nosologie

➤ Skelettsystem

• *Hauptkriterien:*

- **Hühnerbrust**
- **operationspflichtige Trichterbrust**
- **herabgesetztes Verhältnis von Oberlänge zu Unterlänge (unter 0,85) bzw. Verhältnis der Armspanne zu Körpergröße größer als 1,05**
- **positives Handgelenk- und Daumenzeichen**
- **Skoliose >20° bzw. Spondylolisthesis**
- **eingeschränkte Extension des Ellbogens (<170°)**
- **Pes planus durch mediale Dislokation des medialen Malleolus**
- **Protrusio acetabuli (röntgenologisch nachgewiesen)**

• *Nebenkriterien:*

- **milde Trichterbrust**
- **überbewegliche Gelenke**
- **hoher gotischer Gaumen mit Zahnfehlstellung durch beengte Raumverhältnisse**
- **Veränderungen des Gesichtsschädels wie Dolichocephalie**
- **Wangenknochenhypoplasie, Enophthalmus, Retrognathie**

Bei Vorhandensein von mindestens vier der acht genannten Hauptkriterien spricht man von einem Hauptkriterium im Skelettsystem.

Um auf eine Beteiligung des Skelettsystems schließen zu dürfen, müssen entweder zwei Hauptkriterien oder ein Hauptkriterium zusammen mit zwei Nebenkriterien vorhanden sein.

➤ Okuläres System

• *Hauptkriterien:*

- **Ectopia lentis**

• *Nebenkriterien:*

- **abnormal flache Kornea (Nachweis durch Keratometrie)**

- Verlängerung der axialen Bulbuslänge (sonographisch gemessen)
- hypoplastische Iris bzw. hypoplastischer Musculus ciliaris mit eingeschränkter Fähigkeit zur Miosis

Für eine Beteiligung des okulären Systems müssen mindestens zwei der genannten Nebenkriterien vorhanden sein.

➤ **Kardiovaskuläres System**

• **Hauptkriterien:**

- Dilatation der Aorta ascendens, inklusive der Sinus valsalvae, mit oder ohne Aorteninsuffizienz
- Dissektion der Aorta ascendens

• **Nebenkriterien:**

- Mitralklappenprolaps mit oder ohne Mitralklappeninsuffizienz
- Dilatation der Arteria pulmonalis vor dem 40. Lebensjahr ohne gleichzeitige Pulmonalklappenstenose oder erhöhtem pulmonalen Widerstand
- Verkalkung des Anulus mitralis vor dem 40. Lebensjahr
- Dilatation oder Dissektion der Aorta thoracica oder abdominalis vor dem 50. Lebensjahr

➤ **Lungen**

• **Hauptkriterien:**

- Keine

• **Nebenkriterien:**

- spontan auftretender Pneumothorax
- apikale Emphysemlasen (röntgenologisch nachgewiesen)

➤ **Haut und Integument**

• **Hauptkriterien:**

- Keine

• **Nebenkriterien:**

- Striae atrophicae, nicht verursacht durch starke Gewichtsschwankungen, Schwangerschaft oder anderweitige ständige mechanische Belastung

- **rezidivierende Hernien oder Inzisionshernien**

- Dura
- **Hauptkriterien:**
 - **Lumbosakrale durale Ektasie, nachgewiesen durch CT oder MRT**
- **Nebenkriterien:**
 - **keine**

- Genetik und Familienanamnese
- **Hauptkriterien:**
 - **Ein Verwandter ersten Grades erfüllt unabhängig von der Indexperson die diagnostischen MFS-Kriterien.**
 - **Nachweis einer FBN1-Mutation, die als ursächlich für das vorliegende Marfan-Syndrom angesehen werden kann**
 - **Nachweis eines in der Familie des Patienten an das Marfan-Syndrom gekoppelten Haplotyps**
- **Nebenkriterien:**
 - **keine**

Nach der Genter Nosologie kann die Diagnose Marfan-Syndrom gestellt werden,

- wenn in Abwesenheit einer positiven Familienanamnese Hauptkriterien in mindestens zwei Organsystemen vorhanden sind und ein drittes Organsystem beteiligt ist.

Oder

- wenn eine FBN1-Mutation nachgewiesen wird, welche bei einem anderen Patienten mit einem eindeutigen Marfan-Syndrom assoziiert ist, und mindestens ein Hauptkriterium und die Beteiligung eines weiteren Organsystems vorliegen.

Oder

- wenn in Anwesenheit einer positiven Familienanamnese mindestens ein Hauptkriterium und die Beteiligung eines weiteren Organsystems vorhanden sind (76).

In einer prospektiven Studie haben KNIRSCH et al. die erhobenen Befunde von Marfan-Patienten nach den Kriterien der Genter Nosologie und nach den Kriterien der Berliner Nosologie ausgewertet. 34,6% der Patienten erfüllten formal die Kriterien der Genter Nosologie, während bei 65,4% lediglich der Verdacht auf ein Marfan-Syndrom bestand. Nach den Kriterien der Berliner Nosologie hatten 53,8% der Patienten sicher ein Marfan-Syndrom, bei nur 46,2% ergab sich der Verdacht. Die hohe Zahl positiver Fälle, die sich nach den Kriterien der Berliner Nosologie ergab, führen die Autoren hauptsächlich darauf zurück, dass keiner der Patienten nach den Kriterien der Genter Nosologie das Skelettsystem als Hauptkriterium aufweisen konnte. Laut Berliner Nosologie dagegen reicht für die Beteiligung des Skelettsystem das Vorhandensein lediglich eines Symptoms aus (53). Die Autoren der Genter Nosologie haben bewusst eine striktere Nosologie angestrebt, um die Spezifität zu erhöhen bzw. die Rate der falsch positiven Patienten abzusenken.

Für das Kindesalter scheint diese Verschärfung zwar zu einer Zunahme der Spezifität, jedoch auch zu einer Abnahme der Sensitivität geführt zu haben (53, 76).

2.1.3.5 Diagnosefahrplan

Obwohl die Erstbeschreibung des Marfan-Syndroms durch den Pariser Pädiater Antoine-Bernard Marfan nun bereits mehr als ein Jahrhundert zurückliegt, gestaltet sich die klinische Diagnosestellung in Einzelfällen unverändert schwierig.

Der molekulargenetische Nachweis von Mutationen im Fibrillin-1-Gen ist zwar prinzipiell möglich, steht aber nicht zu einer Routinediagnostik zur Verfügung. Die Sensitivität liegt bei nur 30-40% und steigt lediglich bei klinisch eindeutigen Fällen auf 60-70% an (17, 53).

Die Diagnose des Marfan-Syndroms ist und bleibt primär eine klinische Diagnose.

Die phänotypische Ausprägung in den beteiligten Organsystemen Skelett, Herz, Gefäße, Augen, Lungen und Dura ist äußerst heterogen. Darüber hinaus sind viele Manifestationen des Marfan-Syndroms altersabhängig. Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation einer Reihe für das Marfan-Syndrom typischer Symptome, wie z.B. das Auftreten einer Skoliose oder von Striae atrophicae, liegt in der Zeit der Pubertät (84).

Gewisse Manifestationen können jedoch auch bereits bei Kindern klinisch auffallen. So findet man bei Vier- bis Sechsjährigen prozentual die meisten Linsendislokationen (66).

Des Weiteren können bereits Kinder eine Dilatation der Aorta aufweisen. Oft ist die Dilatation bei Kindern auf die Aortenwurzel beschränkt, im Gegensatz zu Erwachsenen, welche meist eine generalisierte Erweiterung aufweisen (56).

Die Autoren der Genter Nosologie raten, bei der Diagnosestellung des Marfan-Syndroms im Kindes- und Jugendalter einen Rückgriff auf die Berliner Nosologie lediglich als Hilfsmittel anzusehen (76). Empfehlenswert dagegen wäre die Entwicklung eines altersabhängigen Algorithmus, der die durchschnittliche Manifestation der Symptome in den entsprechenden Organsystemen berücksichtigt. Hierzu sind jedoch entsprechend große Fallzahlen nötig, die nur in multizentrischen Studien erreicht werden können (53).

Im Allgemeinen sollte im Rahmen einer interdisziplinären Marfan-Sprechstunde eine Komplettierung der Diagnostik erfolgen, die neben einer allgemeinpädiatrischen und kinder-kardiologischen Untersuchung eine differenzierte augenärztliche und orthopädische Untersuchung miteinschließt (53). In unklaren Fällen sollte mittels bildgebender Verfahren nach weiteren Symptomen wie Protrusio acetabuli oder lumbosakraler duraler Ektasie gesucht werden.

Unabhängig von den beschriebenen Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung des Marfan-Syndroms im Kinder- und Jugendalter sollte auch bei denjenigen Patienten, bei denen lediglich der Verdacht auf ein Marfan-Syndrom besteht, eine konsequente Weiterbetreuung erfolgen. Denn nur durch regelmäßige Kontrollen kann gewährleistet werden, dass Komplikationen im Spontanverlauf der Erkrankung frühzeitig erfasst und adäquat behandelt werden können (53, 90).

2.2 Differentialdiagnose

Die Diagnose des Marfan-Syndroms ist oftmals aus mehreren Gründen sehr schwierig. Der Nachweis einer FBN1-Mutation gelingt nicht immer und stellt somit kein sicheres Ausschlußkriterium dar. Viele Symptome treten auch bei anderen Bindegewebserkrankungen bzw. bei gesunden Menschen auf. Der Ausprägungsgrad vieler Manifestationen variiert sehr

stark, mit fast „gesunden“ Patienten einerseits und schwer ausgeprägtem Marfan-Syndrom andererseits.

Oft stellt sich nicht die Frage, ob ein Patient vom Marfan-Syndrom oder einer anderen Bindegewebserkrankung betroffen ist, sondern vielmehr, ob überhaupt eine Erkrankung vorliegt (84).

2.2.1 Homocystinurie

Eine wichtige Differentialdiagnose des Marfan-Syndroms ist die Homocystinurie, eine autosomal-rezessive Stoffwechselstörung. Nach dem vorliegenden Enzymdefekt unterscheidet man Homocystinurie Typ I und Typ II. Homocystinurie Typ I wird durch einen Mangel an Cystathionbetasynthetase verursacht. Es kommt zu erhöhten Konzentrationen der Aminosäure Homocystein in Blut und Urin. Der Homocystinurie vom Typ II liegt ein Mangel an 5,10-Methylenetetrahydrofolat-Reduktase zugrunde. Dies führt zu einem Methioninmangel (26).

Lange Zeit wurden das Marfan-Syndrom und die Homocystinurie wegen ihrer sehr ähnlichen Manifestationen als eine Erkrankung angesehen. Patienten mit Homocystinurie weisen wie Marfan-Patienten marfanoide Langgliedrigkeit, skoliotische Veränderungen der Wirbelsäule, Thoraxverformungen sowie Linsendislokationen auf. Im Unterschied zum Marfan-Syndrom kann es hier jedoch auch zu schwerer psychomotorischer und geistiger Retardierung sowie zu Störungen der Trombozytenaggregation kommen. Aortendilatation bzw. -dissektion und überbewegliche Gelenke kommen dagegen bei der Homocystinurie nicht vor. Ein weiterer Unterschied zum Marfan-Syndrom ist der autosomal-rezessive Erbgang (26, 84).

Die Sicherung der Diagnose erfordert den Nachweis der gesteigerten Ausscheidung von Homocystein im Urin mittels eines Natrium-Nitroprussid-Tests. Dieser Test ist allerdings nicht spezifisch. Bei positiver Reaktion ist deshalb eine quantitative Analyse der Aminosäuren im Blutplasma erforderlich. Werden im Urin erhöhte Konzentrationen von Homocystein nachgewiesen, kann in der Regel ein Marfan-Syndrom ausgeschlossen werden (26, 84).

Im folgendem werden die Symptome des Marfan-Syndroms mit denen der Homocystinurie miteinander verglichen (26, 84).

○ Myopie	X	X
○ Glaukom		X
○ Katarakt	X	
○ Opticusatrophie		
○ hypoplastische Iris bzw. hypoplastischer Musculus ciliaris	X	
➤ Lungen:	X	
○ spontaner Pneumothorax		
○ apikale Emphysemblasen	X	
➤ Haut und Integument:	X	X
○ Striae atrophicae		
○ Hernien	X	
➤ Zentrales Nervensystem:		X
○ lumbosakrale durale Ektasie		X
○ verzögerte geistige Entwicklung		X
○ Psychosen		X
○ Krämpfe		
○ extrapyramidale Symptome		X
➤ Andere Organe:		X
○ Fettleber		
○ Myopathie		

Wird bei einer Person mit unauffälliger Familienanamnese der Verdacht auf das Vorliegen eines Marfan-Syndroms geäußert, sollte ein Screening-Test zum Ausschluß einer Homocystinurie durchgeführt werden (26, 84).

2.2.2 Ehlers-Danlos-Syndrom

Das Ehlers-Danlos-Syndrom ist eine Bezeichnung für eine Gruppe von Krankheitsbildern, die auf einer hereditären Störung von Struktur und Funktion des Bindegewebes beruhen und sich nach biochemischen, genetischen und klinischen Kriterien in elf verschiedene Typen aufgliedern. Der Erbgang ist bei den meisten Typen autosomal-dominant, bei einigen autosomal-rezessiv oder X-chromosomal rezessiv.

Die Charakteristika des Ehlers-Danlos-Syndrom sind eine Hyperelastizität der Haut, erhöhte Vulnerabilität und Wundheilungsstörungen der Haut sowie Überstreckbarkeit der Gelenke mit

Luxationsneigung. Es kann zu Augenanomalien wie Linsenektopie, Myopie, blauen Skleren oder der Neigung zu Netzhautblutungen kommen sowie zu Aneurysma dissecans und Arterienrupturen.

Besteht der Verdacht auf ein Ehlers-Danlos-Syndrom, wird die Diagnose in der Regel durch den biochemischen Nachweis spezifischer Enzymdefekte gestellt (26, 84).

2.2.3 Stickler-Syndrom

Das Stickler-Syndrom ist eine autosomal-dominante, progressiv verlaufende Arthro-Ophthalmopathie, die zu ähnlichen Symptomen führen kann wie das Marfan-Syndrom. Dazu gehören unter anderem Myopie, Netzhautablösung, Katarakt, Mitralklappenprolaps sowie Skoliose und Gelenküberbeweglichkeit. Manche Betroffene weisen einen marfanoiden Habitus mit langen, schlanken Extremitäten und flachem Mittelgesicht auf. Im Gegensatz zum Marfan-Syndrom kann es beim Stickler-Syndrom zu Gaumenspalte, Hörstörung bzw. Taubheit kommen.

Beim Vorliegen einer positiven Familienanamnese von Gaumenspalte oder Taubheit in Kombination mit oben genannten Manifestationen kann die Diagnose des Stickler-Syndroms in der Regel relativ sicher gestellt werden (84).

2.2.4 Kongenitale kontrakturale Arachnodaktylie

Die kongenitale kontrakturale Arachnodaktylie (CCA), auch Beals-Hecht-Syndrom genannt, ist eine Erkrankung, die phänotypisch ebenfalls lange Zeit mit dem Marfan-Syndrom verwechselt worden ist. Erst durch Nachweis einer Mutation im FBN2-Gen auf Chromosom 5 gelang eine sichere Unterscheidung der beiden Erkrankungen (80).

Patienten mit CCA weisen häufig dysplastische äußere Ohren auf. Sie neigen zu Arachnodaktylie sowie Kontrakturen der Finger-, Ellbogen- und Kniegelenke. Manche Patienten entwickeln eine Skoliose. Im Unterschied zum Marfan-Syndrom entwickeln Patienten mit CCA keine Ectopia lentis. Zu einer Beteiligung des kardiovaskulären Systems kommt es nur in wenigen Fällen. In einigen Familien mit CCA finden sich jedoch auch kardiovaskuläre Auffälligkeiten in Form eines Mitralklappenprolaps mit Mitralinsuffizienz (113).

Bei Patienten mit Arachnodaktylie und kongenitalen Kontrakturen sollte bei neu auftretenden Manifestationen im kardiovaskulären System, wie z.B. einer beginnenden Aortenwurzeldilatation stets an das Vorliegen eines Marfan-Syndroms gedacht werden (84).

2.2.5 MASS-Syndrom

Viele Patienten, bei denen der Verdacht auf das Vorliegen eines Marfan-Syndroms geäußert wird, erfüllen die diagnostischen Kriterien nicht, da sie z.B. weder eine Ectopia lentis noch eine Aortendilatation oder -dissektion aufweisen. Manche dieser Patienten können anhand ihrer Symptome jedoch dem MASS-Syndrom zugeordnet werden (84).

Das Akronym MASS steht für eine Beteiligung von Mitralklappe, Aorta, Haut (Skin) und Skelettsystem in Form folgender Symptome: Mitralklappenprolaps, geringe Aortenerweiterung, Striae atrophicae und Skelettauffälligkeiten im Sinne eines Nebenkriteriums der Genter Nosologie. Des Weiteren kann es zu einer Myopie kommen.

Um die Diagnose stellen zu können, müssen mindestens zwei dieser Merkmale vorhanden sein, ohne dabei die Kriterien für das Marfan-Syndrom zu erfüllen (31).

Bei einigen Patienten mit MASS-Syndrom konnte eine Mutation im FBN1-Gen nachgewiesen werden. Ob weitere Mutationen in anderen Genen ebenfalls für das MASS-Syndrom verantwortlich gemacht werden können, ist noch ungeklärt (70).

Das Marfan-Syndrom und das MASS-Syndrom können innerhalb einer Familie vorkommen. Es ist sehr wichtig, die beiden Erkrankungen genau voneinander zu unterscheiden. Vor allem sollte vermieden werden, fälschlicherweise ein Marfan-Syndrom zu diagnostizieren, da dies für den Patienten im Hinblick auf Therapie und Management durchaus zu Nachteilen führen könnte (84).

Das MASS-Syndrom wird als klar abgrenzbare Störung eher selten vorkommen. Viele Manifestationen des Marfan-Syndroms treten altersabhängig auf. Bestätigt sich der Verdacht auf das Vorliegen eines Marfan-Syndroms nicht, und wird die Diagnose eines MASS-Syndroms gestellt, sollten dennoch regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden.

Neben dem Mitralklappenprolaps sollte auch der Aortendurchmesser regelmäßig echokardiographisch kontrolliert werden, um frühzeitig Hinweise für eine Progression oder einer drohenden Dissektion zu erhalten. Desweiteren sollten eine Endokarditisprophylaxe durchgeführt werden (84).

2.2.6 Familiäres Mitralklappenprolaps-Syndrom

Das familiäre Mitralklappenprolaps-Syndrom, auch Barlow-Syndrom genannt, ist eine autosomal-dominante Erkrankung, bei der es während der Systole zu einer pathologischen ballonartigen Vorwölbung der Mitralklappensegel oder einzelner Segelanteile in den linken Vorhof kommt. Der fibröse Klappenhalteapparat ist überdehnt. Es kann zu Mitralklappeninsuffizienz kommen. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (94).

Manche Personen, bei denen der Verdacht auf ein Marfan-Syndrom gestellt wird, weisen lediglich einen Mitralklappenprolaps mit verdickten Klappensegel auf, jedoch keine Beteiligung von anderen Organsystemen wie Skelettsystem, Augen oder Haut. Beim Vorhandensein einer positiven Familienanamnese kann hier die Diagnose eines familiären Mitralklappenprolaps gestellt werden. Es wird empfohlen, regelmäßige echokardiographische Kontrollen der Mitralklappe durchzuführen (84).

2.2.7 Familiäres thorakales Aortenaneurysma und Familiäre Aortendissektion

Bei Personen, die nicht am Marfan-Syndrom erkrankt sind, kann es ebenfalls sowohl zu einer Dilatation als auch zu einer Dissektion der Aortenwurzel bzw. Aorta ascendens kommen. Man vermutet, dass diesen Fällen ein autosomal-dominanter Erbgang zugrunde liegt, da oftmals mehrere Familienmitglieder erkrankt sind. Kommt es ohne das Vorhandensein einer Dilatation zu einer Aortendissektion, spricht man von familiärer Aortendissektion (74).

Sowohl das familiäre Aortenaneurysma, als auch die familiäre Aortendissektion sind sehr schwierig zu identifizieren. Das Erkrankungsalter variiert sehr stark, ebenso wie Penetranz der Erkrankungen (69). In einigen Fällen konnten Mutationen im FBN1-Gen nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang mit dem Locus auf Chromosom 3p24.2-p25 wurde bisher nicht nachgewiesen (25, 69).

Bei Patienten, die neben einem Aortenaneurysma keine weiteren Manifestationen des Marfan-Syndroms aufweisen, kann möglicherweise die Differentialdiagnose familiäres thorakales Aortenaneurysma gestellt werden. Wenn auch die Diagnosestellung in manchen Fällen unsicher ist, sollten bei diesen Patienten unbedingt strenge, regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden, um Komplikationen im Verlauf der Erkrankung rechtzeitig zu erkennen und zu verhindern (83).

2.2.8 Familiäre Ectopia lentis

Die meisten Fällen, in denen es unabhängig von einer Erkrankung am Marfan-Syndrom zu einer Ectopia lentis kommt, sind auf traumatische Verletzungen am Auge zurückzuführen (84).

Eine autosomal-dominante Form der Linsendislokation, die in manchen Fällen ohne weitere Symptome auftritt, manchmal jedoch von einem Mitralklappenprolaps und milder Skelettbeteiligung begleitet sein kann, wurde auf dem FBN1-Gen lokalisiert (23, 50).

Sämtliche Differentialdiagnosen und dem Marfan-Syndrom ähnliche Erkrankungen werden im Folgenden in Anlehnung an PYERITZ R.E. zusammengefasst (84).

Differentialdiagnosen des Marfan-Syndroms

➤ *Differentialdiagnosen zu den Manifestationen am Skelettsystem*

- **Kongenitale kontraktuelle Arachnodaktylie**
- **Homocystinurie**
- **Ehlers-Danlos-Syndrom**
- **Shprintzen-Goldberg-Syndrom**
- **Trisomie 8**
- **Klinefelter-Syndrom**
- **Familiärer Hochwuchs**

➤ *Differentialdiagnosen zu den Manifestationen an den Augen*

- **Ehlers-Danlos-Syndrom, Typ IV**
- **Stickler-Syndrom**
- **Weill-Marchesani-Syndrom**
- **Autosomal-dominant vererbte Ectopia lentis**
- **Autosomal-rezessiv vererbte Ectopia lentis**

➤ *Differentialdiagnosen zu den Manifestationen im kardiovaskulären System*

- **Familiäres Mitralklappenprolaps-Syndrom**
- **Familiäres thorakales Aortenaneurysma**
- **Familiäre Aortendissektion**
- **MASS-Syndrom**
- **Syphilis, Stadium 3**
- **Ankylisierende Spondylitis**
- **Rezidivierende Polychondritis**
- **Reiter-Syndrom**

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv besteht aus 32 Patienten, die im Rahmen einer ambulanten Sprechstunde für angeborene Bindegewebserkrankungen der Kinderklinik Schwabing in Kooperation mit dem Deutschen Herzzentrum bzw. der Orthopädie zwischen 1994 und 2004 bei Prof. Dr. B. Pontz vorstellig wurden. Die Patienten wurden mit der Fragestellung vorgestellt, ob der Verdacht auf ein Marfan-Syndrom bestätigt bzw. ausgeschlossen werden kann.

Die folgenden Auswertungen wurden aus Unterlagen gewonnen, die bei der Befunderhebung verfasst wurden.

Im Allgemeinen erfolgte die diagnostische Einschätzung anhand folgender Schritte:

Es wurde eine eingehende körperliche Untersuchung durchgeführt sowie eine möglichst genaue Familien- und Eigenanamnese erhoben. Ferner erfolgte eine kardiovaskuläre Evaluierung mittels Echokardiographie.

Molekulargenetische Untersuchungen wurden auf Grund der sehr hohen Kosten bedingt durch die Größe des Fibrillin-1-Gens nicht durchgeführt. Untersuchungen zur Lungenfunktion sowie zum Nachweis einer lumbosakralen duralen Ektasie im Rahmen der Sprechstunde liegen bis auf wenige Fälle ebenfalls nicht vor.

3.2 Zusammenfassung der Befunde anhand eines Fragebogens

Für die Zusammenfassung der erhobenen Befunde wurde ein Fragebogen in Anlehnung an die Genter Nosologie verfasst. Die vorhandenen Symptome wurden in Haupt- und Nebenkriterien unterteilt.

Fragebogen	
Patient:	Alter bei Befunderhebung:
<p>➤ Skelettsystem</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Diagnostische Hauptkriterien:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ operationspflichtige Trichterbrust ○ Verhältnis Armspanne zu Körpergröße oder Verhältnis Oberlänge zu Unterlänge ○ pos. Daumen- oder Handgelenkszeichen ○ Skoliose >20° oder Spondylolisthesis ○ eingeschränkte Extension des Ellbogens (<170°) ○ Pes planus durch mediale Dislokation des medialen Malleolus ○ Protrusio acetabuli <p>➤ Okuläres System</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Diagnostische Hauptkriterien:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ectopia lentis <p>Kardiovaskuläres System</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Diagnostische Hauptkriterien:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dilatation der Aorta ascendens, inkl. der Sinus valsalvae, mit oder ohne Aortenklappeninsuffizienz ○ Dissektion der Aorta ascendens 	<p>Alter bei Befunderhebung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Diagnostische Nebenkriterien:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ milde Trichterbrust ○ hoher (gotischer) Gaumen mit Zahnfehlstellung durch beengte Raumverhältnisse ○ Veränderungen des Gesichtschädels wie Dolichocephalie, Enophthalmus, Wangenknochenhypoplasie, Retrognathie • <i>Diagnostische Nebenkriterien:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ abnorm flache Cornea ○ Verlängerung der Bulbusachse ○ hypoplastische Iris oder hypoplastischer Ziliarmuskel mit eingeschränkter Miosis • <i>Diagnostische Nebenkriterien:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mitralklappenprolaps mit oder ohne Mitralinsuffizienz ○ Dilatation der Arteria pulmonalis vor dem 40. Lebensjahr ohne Pulmonalstenose oder erhöhten pulmonalen Widerstand

<p>Lungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Diagnostische Hauptkriterien:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ keine <p>Haut und Integument</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Diagnostische Hauptkriterien:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ keine <p>Dura</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Diagnostische Hauptkriterien:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ lumbosakrale durale Ektasie <p>Genetische Befunde/ Familienanamnese</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Diagnostische Hauptkriterien:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Verwandter ersten Grades erfüllt unabhängig von der Indexperson die diagnostischen MFS-Kriterien ○ Nachweis einer FBN1-Mutation, die als ursächlich für das vorliegende MFS angesehen werden kann ○ Nachweis eines Haplotyps im Bereich von FBN1 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Verkalkung des Anulus mitralis vor dem 40. Lebensjahr ○ Dilatation oder Dissektion der Aorta thoracica oder abdominalis vor dem 50. Lebensjahr <ul style="list-style-type: none"> • <i>Diagnostische Nebenkriterien:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ spontaner Pneumothorax ○ apikale Emphyseblasen <ul style="list-style-type: none"> • <i>Diagnostische Nebenkriterien:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Striae atrophicae ○ rezidivierende Hernien oder Inzisionshernien <ul style="list-style-type: none"> • <i>Diagnostische Nebenkriterien:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ keine <ul style="list-style-type: none"> • <i>Diagnostische Nebenkriterien:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ keine
---	---

4 Ergebnisse

Nach der Erhebung und Auswertung aller Daten umfaßte das untersuchte Patientenkollektiv 32 Patienten im Alter von vier bis 38 Jahren. Das mittlere Alter liegt bei 18,03 Jahren (9,73 Stabw).

4.1 Manifestationen der untersuchten Patienten

Die Manifestationen der einzelnen Patienten wurden mittels eines in Anlehnung an die Genter Nosologie verfassten Fragebogens in Haupt- und Nebenkriterien unterteilt.

Je nach Anzahl der Symptome wurden die Patienten in drei Gruppen aufgeteilt.

Bei Gruppe 1 ist nach der Genter Nosologie eine sichere Diagnosestellung möglich. Es sind mindestens ein Haupt- und ein Nebenkriterium bei positiver Familienanamnese bzw. mindestens zwei Haupt- und ein Nebenkriterium bei negativer Familienanamnese vorhanden. Die Patienten, die Gruppe 2 zugeordnet wurden, erfüllen die Kriterien der Genter Nosologie nicht vollständig. Auf Grund der zum Teil sehr zahlreichen und deutlich ausgeprägten Symptome liegt der Verdacht auf ein Marfan-Syndrom aber dennoch sehr nahe. Wurden mindestens ein Haupt- und ein Nebenkriterium festgestellt, wurden die Patienten dieser Gruppe zugeteilt.

Gruppe 3 wurden die Patienten zugeordnet, welche nur einzelne, für das Marfan-Syndrom typische Merkmale aufweisen. Das Vorliegen eines Marfan-Syndroms kann bei diesen Patienten jedoch ebenfalls nicht vollständig ausgeschlossen werden. Es besteht somit auch hier ein gewisser Verdacht. Bei den Patienten wurden jedoch nur jeweils ein Hauptkriterium bzw. bis zu drei Nebenkriterien festgestellt. Im Gegensatz zu den Patienten von Gruppe 2 sind bei keinen Patienten sowohl Haupt- als auch Nebenkriterium vorhanden. Der Verdacht bei den Patienten dieser Gruppe ist somit geringer anzusehen als bei den Patienten von Gruppe 2, bei denen zum Teil deutlich mehr Manifestationen vorhanden sind.

Bei der Erhebung der Fragebögen wurde in alphabetischer Reihenfolge der Patienten vorgegangen. Anschließend wurden die Patienten je nach Anzahl der Symptome den jeweiligen Gruppen zugeordnet. Innerhalb der Gruppen wurden die Patienten nach Anzahl der Manifestationen in absteigender Folge geordnet. So steht Patient 17 mit drei Haupt- und zwei Nebenkriterien an erster und Patient 30 mit je zwei Haupt- und Nebenkriterien an letzter Stelle der Gruppe 1.

Die Beteiligung der einzelnen Organsysteme im Sinne eines Haupt- oder Nebenkriteriums bzw. die jeweiligen Manifestationen werden in den folgenden Tabellen aufgelistet.

Tabelle 1: Manifestationen in den einzelnen Organsystemen in Gruppe 1

Patient	Alter bei Befunderhebung in Jahren	Skelettsystem		kardiovask. System		okuläres System		Dura	Haut u. Integument		Lunge	pos. FA/Genetik	Summe HK n=	Summe NK n=
		HK n=	K n	HK n=	NK n=	HK n=	NK n=		HK n=	NK n=				
17	9	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	3	1	
5	6	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	3	1	
6	4	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	3	1	
19	33	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	3	1	
31	28	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	3	1	
7	9	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	2	2	
10	33	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	2	2	
12	26	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	2	2	
14	25	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	2	2	
18	7	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	2	2	
30	24	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	2	2	

HK=Hauptkriterium, NK=Nebenkriterium

Tabelle 2: Manifestationen in den einzelnen Organsystemen in Gruppe 2

Patient	Alter bei Befunderhebung in Jahren	Skelettsystem		kardiovask. System		okuläres System		Dura	Haut u. Integument		Lunge	pos. FA/ Genetik	Summe HK n=	Summe NK n=
		HK n=	NK n=	HK n=	NK n=	HK n=	NK n=		NK n=	NK n=				
24	38	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1
32	27	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	1
2	12	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	2	0
4	9	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	2	0
27	17	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	3
21	8	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2
26	4	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	2
29	14	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	2
3	11	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1
13	3	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
15	27	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
20	11	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1

HK=Hauptkriterium, NK=Nebenkriterium

Tabelle 3: Manifestationen in den einzelnen Organsystemen in Gruppe 3

Patient	Alter bei Befunderhebung in Jahren	Skelettsystem		kardiovask. System		okuläres System		Dura	Haut u. Integument		Lunge	pos. FA/ Genetik	Summe HK n=	Summe NK n=
		HK n=	NK n=	HK n=	NK n=	HK n=	NK n=		NK n=	NK n=				
9	17	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
23	21	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
25	17	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	3
1	28	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
8	16	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
22	19	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
11	24	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
16	11	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
28	23	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1

HK=Hauptkriterium, NK=Nebenkriterium

Tabelle 4: Diagnostizierte Symptome in Gruppe 1

Patient	HK Skelett-system	NK Skelett-system	Dilatation der Aorta asc.	Dissektion der Aorta asc.	Mitral-klappen-prolaps	Ectopia lentis	durale Ektasie	Striae bzw. Hernien	Pneumo-thorax	pos. FA/ Genetik
17			X		X	X	X	X		
5			X		X	X				X
6			X		X	X				X
19			X		X	X	X			
31	X		X		X					X
7		X	X		X	X				
10		X	X		X	X				
12		X	X		X					X
14					X	X		X		X
18			X		X	X		X		
30		X	X		X					X

X=vorhanden

Tabelle 5: Diagnostizierte Symptome in Gruppe 2

Patient	HK Skelett-system	NK Skelett-system	Dilatation der Aorta asc.	Dissektion der Aorta asc.	Mitral-klappen-prolaps	Ectopia lentis	durale Ektasie	Striae bzw. Hernien	Pneumo-thorax	pos. FA/ Genetik
24			X		X	X				
32	X		X		X					
2						X				X
4						X				X
27		X	X		X				X	
21		X	X		X					
26			X		X			X		
29			X		X				X	
3					X					X
13			X		X					
15				X	X					
20					X	X				

X=vorhanden

Tabelle 6: Diagnostizierte Symptome in Gruppe 3

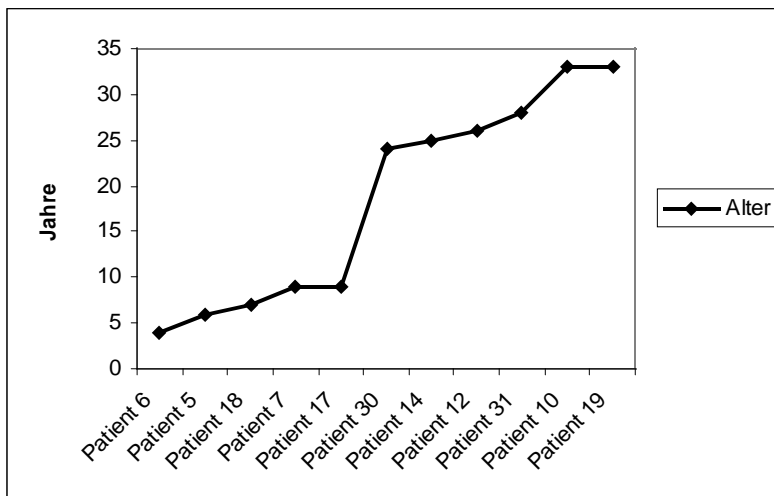
Patient	HK Skelett-system	NK Skelett-system	Dilatation der Aorta asc.	Dissektion der Aorta asc.	Mitral-klappen-prolaps	Ectopia lentis	durale Ektasie	Striae bzw. Hernien	Pneumo-thorax	pos. FA/ Genetik
9						X				
23				X						
25		X			X			X		
1		X			X					
8		X			X					
22		X			X					
11					X					
16					X					
28					X					

X=vorhanden

4.2 Ergebnisse der Patientengruppe 1

Die Patientengruppe, bei der eine sichere Diagnose gestellt werden konnte, besteht aus elf Patienten. Bei fünf der Patienten handelt es sich um Kinder zwischen vier und neun Jahren. Die sechs erwachsenen Patienten sind zwischen 24 und 33 Jahre alt. Das mittlere Alter liegt bei 18,5 (11,5 Stabw). Die Patientengruppe besteht aus sechs weiblichen und fünf männlichen Patienten.

Abb.2: Altersverteilung der Patienten



Das am häufigsten betroffene Organsystem ist das Herz-/Gefäßsystem. Bei allen Patienten (100%) ist eine Beteiligung des kardiovaskulären Systems im Sinnen eines Nebenkriteriums vorhanden. Zehn der elf Fälle (91%) weisen Hauptkriterien in diesem Organsystem auf.

Acht Patienten (72,7%) zeigen eine Linsendislokation und somit eine Beteiligung des okulären Systems im Sinne eines Hauptkriteriums. Bei keinem der Patienten wurde eine Organbeteiligung der Augen festgestellt.

Lediglich bei einem Patienten (9%) ist eine Beteiligung des Skelettsystems als Hauptkriterium vorhanden. Im Sinne einer Organbeteiligung ist das Skelettsystem in vier Fällen (36,4%) betroffen.

Bei zwei Patienten (18,2%) konnte durch Computertomographie das Vorliegen einer lumbosakralen duralen Ektasie nachgewiesen werden. Allerdings wurden nicht bei allen Patienten CT- oder MRT-Untersuchungen zum Nachweiß einer duralen Ektasie durchgeführt, so dass die Anzahl der betroffenen Patienten unter Umständen fälschlicherweise zu niedrig sein dürfte.

Drei Patienten (27,3%) weisen in Form von Striae atrophicae oder rezidivierenden Hernien eine Beteiligung von Haut und Integument auf.

Eine pulmonale Beteiligung liegt bei keinem Patienten vor.

Bei fünf Patienten (45,5%) liegt eine positive Familienanamnese, bei einem Patienten (9.1%) ein genanalytischer Mutationsnachweis vor.

Das Patientenkollektiv weist im Durchschnitt 2,5 Hauptkriterien (0.5 Stabw) und 1,5 Nebenkriterien (0,6 Stabw) auf.

Abb.3: Verteilung von Haupt- und Nebenkriterien in den einzelnen Organsystemen

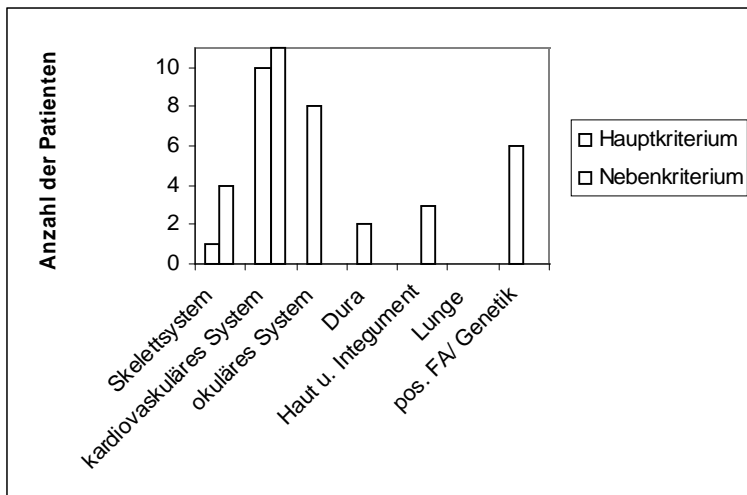
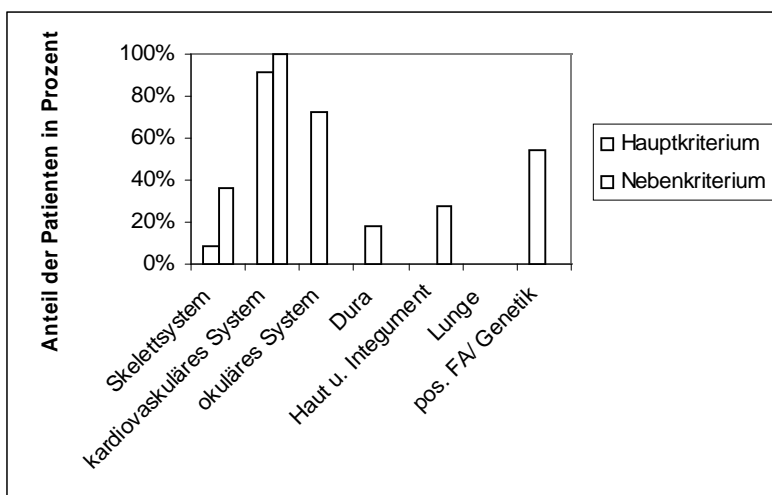
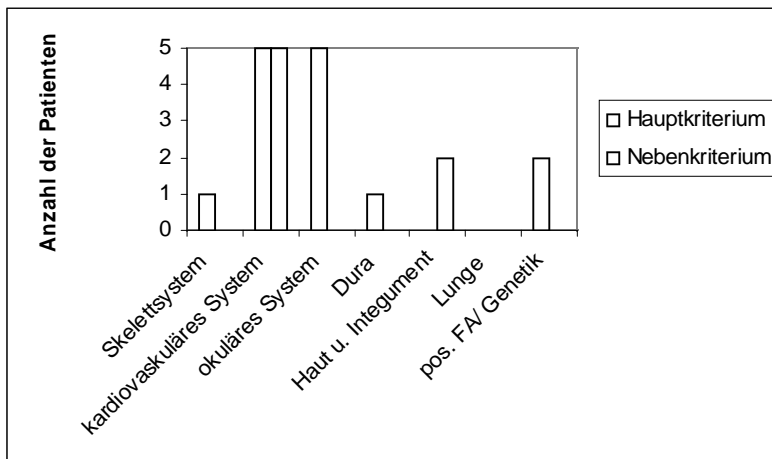


Abb.4: Prozentuale Häufigkeit von Haupt- und Nebenkriterien in den einzelnen Organsystemen



Die Befunde der Kinder und der erwachsenen Patienten werden im Folgenden getrennt voneinander beschrieben.

Abb.5: Verteilung von Haupt- und Nebenkriterien in den einzelnen Organsystemen bei den Kindern der Gruppe 1



Alle Kinder weisen Manifestationen im kardiovaskulären System auf. In allen fünf Fällen sind Haupt- und Nebenkriterien in Form einer Dilatation der Aorta ascendens bzw. eines Mitralklappenprolaps vorhanden.

Eine Beteiligung des okulären Systems mit Ectopia lentis liegt ebenfalls bei allen Kindern vor.

Bei Patient 17 konnte computertomographisch eine lumbosakrale durale Ektasie nachgewiesen werden. Des Weiteren weist der Patient mehrere Striae atrophicae an Schultern, Thorax und Oberschenkel auf.

Bei den Patienten 5 und 6 liegen neben den Manifestationen im kardiovaskulären und okulären System positive Familienanamnesen vor.

Patient 7 weist zu den oben genannten Symptomen zusätzlich eine Organbeteiligung des Skelettsystems in Form von positivem Daumenzeichen, milder Trichterbrust sowie hohem, gotischen Gaumen auf.

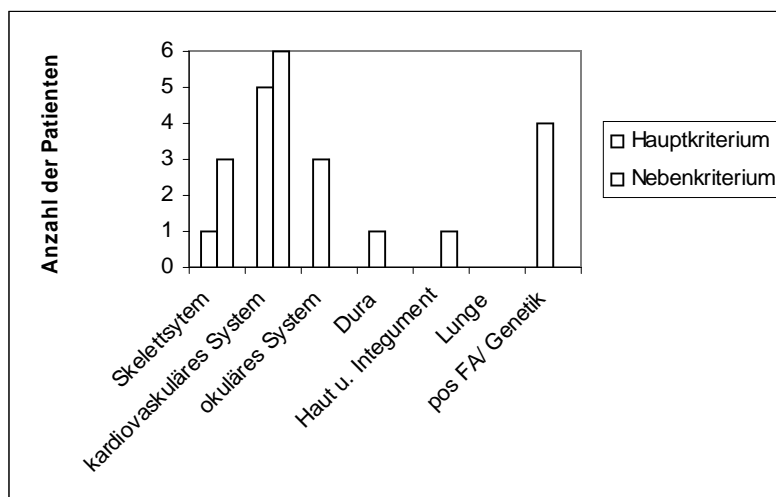
Bei Patient 18 sind neben kardiovaskulärem und okulärem System durch das Auftreten von Striae atrophicae im Hüftbereich auch Haut und Integument betroffen.

Tabelle 7: Diagnostizierte Manifestationen bei den Kindern der Gruppe 1

Patient	17	5	6	7	18
HK Skelettsystem					
NK Skelettsystem				X	
Dilatation der Aorta asc.	X	X	X	X	X
Dissektion der Aorta asc.					
Mitralklappenprolaps	X	X	X	X	X
Ectopia lentis	X	X	X	X	X
durale Ektasie	X				
Striae bzw. Hernien	X				X
Pneumothorax					
pos. FA/ Genetik		X	X		

X=vorhanden

Abb.6: Verteilung von Haupt- und Nebenkriterien in den einzelnen Organsystemen bei den erwachsenen Patienten der Gruppe 1



Patient 19 weist neben Haupt- und Nebenkriterien im kardiovaskulären System in Form einer Dilatation der Aorta ascendens bzw. eines Mitralklappenprolaps zusätzlich eine Ectopia lentis sowie eine lumbosakrale durale Ektasie auf.

Bei Patient 31 sind neben Aortendilatation und Mitralklappenprolaps eine positive Familienanamnese sowie Hauptkriterien im Skelettsystem vorhanden. Dabei handelt es sich um eine hochgradige Trichterbrust, ein deutlich vergrößertes Verhältnis von Armspanne zu Körpergröße, positives Daumen- und Handgelenkszeichen und eine schwere Skoliose.

Patient 10 zeigt neben Aortendilatation, Mitralklappenprolaps und Ectopia lentis eine Organbeteiligung des Skelettsystems in Form eines vergrößerten Verhältnisses von Armspanne zu Körpergröße, eines positiven Daumenzeichens, überbeweglicher Gelenke sowie eines hohen, gotischen Gaumens.

Bei Patient 12 ist neben Aortendilatation, Mitralklappenprolaps und positiver Familienanamnese ebenfalls eine Organbeteiligung des Skelettsystems vorhanden. Es wurden positive Daumen- und Handgelenkszeichen sowie überbewegliche Gelenke festgestellt.

Bei Patient 14 liegt nur ein Mitralklappenprolaps im kardiovaskulären System vor. Des Weiteren sind Ectopia lentis und Striae atrophicae an Brust, Unterbauch, Oberschenkel und Knien vorhanden. Bei diesem Patienten konnte eine Punktmutation im FBN1-Gen nachgewiesen werden, welche als ursächlich für das vorliegende Marfan-Syndrom angesehen wird.

Patient 30 zeigt neben einer Aortendilatation und eines Mitralklappenprolaps eine positive Familienanamnese sowie eine Organbeteiligung des Skelettsystems in Form eines positiven Daumenzeichens, einer milden Trichterbrust, überbeweglicher Gelenke und eines hohen, gotischen Gaumens.

Tabelle 8: Diagnostizierte Manifestationen bei den erwachsenen Patienten der Gruppe 1

Patient	19	31	10	12	14	30
HK Skelettsystem		X				
NK Skelettsystem			X	X		X
Dilatation der Aorta asc.	X	X	X	X		X
Dissektion der Aorta asc.						
Mitralklappenprolaps	X	X	X	X	X	X
Ectopia lentis	X		X		X	
durale Ektasie	X					
Striae bzw. Hernien					X	
Pneumothorax						
pos. FA/ Genetik		X		X	X	X

X=vorhanden

4.3 Ergebnisse der Patientengruppe 2

Konnten trotz Vorliegen diverser Symptome, die ein Marfan-Syndrom vermuten lassen, die Kriterien der Genter Nosologie nicht erfüllt werden, wurden diese Patienten zu einer Gruppe zusammengefasst, bei der ein begründeter Verdacht auf das Vorliegen eines Marfan-Syndroms besteht. Es handelt sich um acht Kinder im Alter zwischen drei und vierzehn, einen siebzehnjährigen Jugendlichen sowie um drei erwachsene Patienten im Alter zwischen 27 und 38 Jahren. Das mittlere Alter liegt bei 15 Jahren (10,5 Stabw). Die Patientengruppe besteht aus fünf weiblichen und sieben männlichen Patienten.

Die Patienten weisen ein Hauptkriterium mit mindestens einem Nebenkriterium oder zwei Hauptkriterien ohne Nebenkriterium auf.

Im Durchschnitt sind 1,3 Haupt- (0,5 Stabw) und 1,3 Nebenkriterien (0,9 Stabw) vorhanden.

Abb.7: Altersverteilung der Patienten

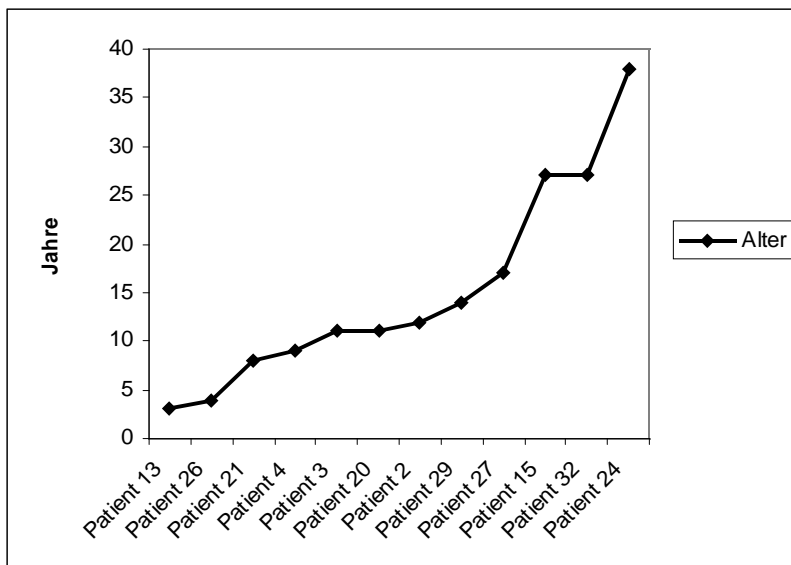
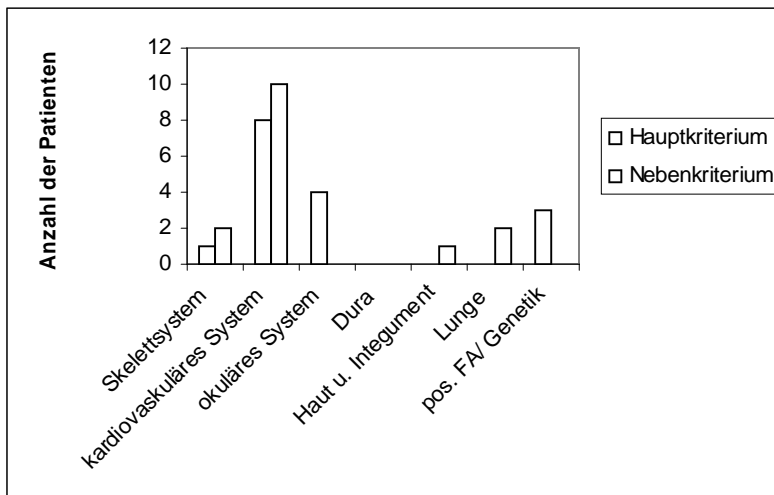
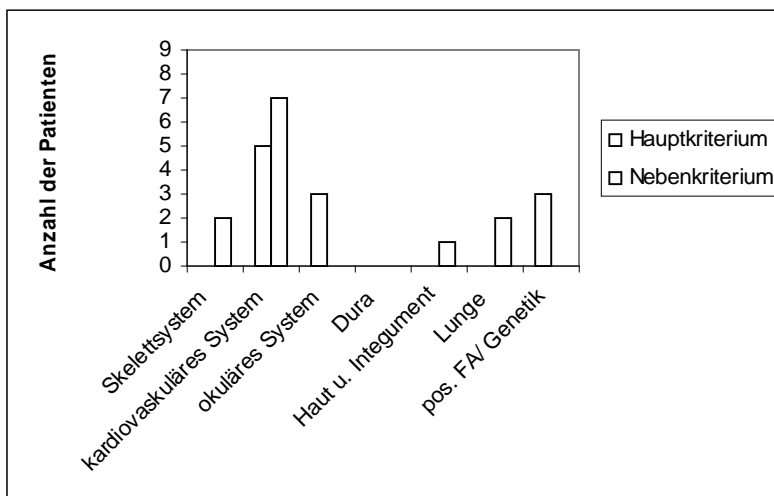


Abb.8: Verteilung von Haupt- und Nebenkriterien in den einzelnen Organsystemen



Die Befunde der Kinder bzw. Jugendlichen werden im Folgenden getrennt von den Manifestationen der erwachsenen Patienten beschrieben.

Abb.9: Verteilung von Haupt- und Nebenkriterien in den einzelnen Organsystemen bei den Kindern und Jugendlichen der Gruppe 2



Die Patienten 2 und 4 weisen neben einer positiven Familienanamnese nur eine Ectopia lentis auf.

Bei Patient 27 liegt neben einer Dilatation der Aorta ascendens und eines Mitralklappenprolaps eine Organbeteiligung des pulmonalen Systems in Form von spontanen Pneumothoraces vor. Eine Organbeteiligung des Skelettsystem mit positivem Daumenzeichen, einer mit Korsett versorgten Skoliose, Trichterbrust, überbeweglichen Gelenken sowie hohem, gotischen Gaumen ist ebenfalls vorhanden .

Bei Patient 21 wurde neben Aortendilatation und Mitralklappenprolaps eine Beteiligung des Skelettsystems in Form eines positiven Handgelenkszeichen, überbeweglicher Gelenke sowie eines hohen, gotischen Gaumens festgestellt.

Patient 26 zeigt neben einer kardiovaskulären Beteiligung in Form einer Dilatation der Aorta ascendens und eines Mitralklappenprolaps Manifestationen an Haut und Integument mit Hiatus- und Leistenhernien.

Bei Patient 29 ist es neben einer Aortendilatation und eines Mitralklappenprolaps zum Auftreten von Spontanpneumothoraces gekommen.

Patient 3 zeigt neben einer positiven Familienanamnese lediglich einen Mitralklappenprolaps.

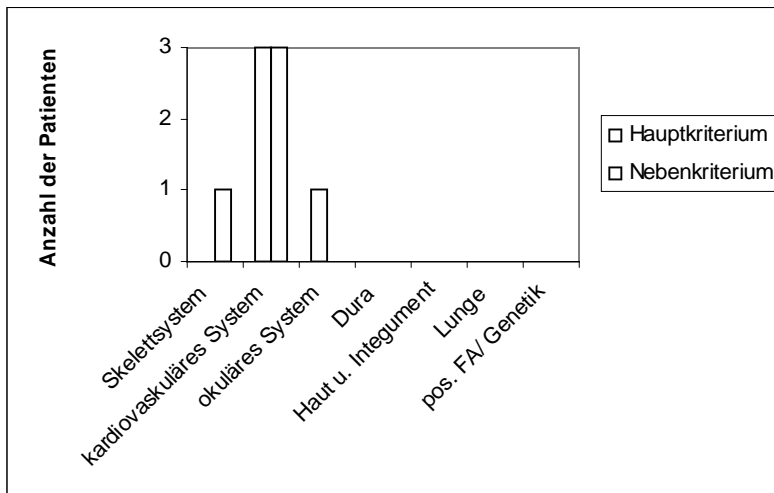
Bei Patient 20 ist ein Mitralklappenprolaps in Verbindung mit einer Linsendislokation vorhanden.

Tabelle 9: Diagnostizierte Manifestationen bei den Kindern und Jugendlichen der Gruppe 2

Patient	2	4	27	21	26	29	3	13	20
HK Skelettsystem									
NK Skelettsystem			X	X					
Dilatation der Aorta asc.			X	X	X	X		X	
Dissektion der Aorta asc.									
Mitralklappenprolaps			X	X	X	X	X	X	X
Ectopia lentis	X	X							X
durale Ektasie									
Striae bzw. Hernien					X				
Pneumothorax			X			X			
pos. FA/ Genetik	X	X					X		

X=vorhanden

Abb.10: Verteilung von Haupt- und Nebenkriterien in den einzelnen Organsystemen bei den erwachsenen Patienten der Gruppe 2



Bei Patient 24 ist neben Haupt- und Nebenkriterium im kardiovaskulären System in Form einer Dilatation der Aorta ascendens und eines Mitralklappenprolaps eine Linsendislokation vorhanden.

Patient 32 weist neben Aortendilatation und Mitralklappenprolaps eine Organbeteiligung des Skelettsystems auf. Der Patient zeigt ein positives Handgelenkszeichen, überbewegliche Gelenke sowie einen hohen, gotischen Gaumen.

Bei Patient 27 ist neben einem Mitralklappenprolaps zum Auftreten einer Dissektion der Aorta ascendens gekommen. Weitere Manifestationen liegen nicht vor.

Tabelle 10: Diagnostizierte Manifestationen bei den erwachsenen Patienten der Gruppe 2

Patient	24	32	15
HK Skelettsystem			
NK Skelettsystem		X	
Dilatation der Aorta asc.	X	X	
Dissektion der Aorta asc.			X
Mitralklappenprolaps	X	X	X
Ectopia lentis	X		
durale Ektasie			
Striae bzw. Hernien			
Pneumothorax			
pos. FA/ Genetik			

X=vorhanden

4.4 Ergebnisse der Patientengruppe 3

Bei neun der untersuchten Patienten sind lediglich einzelne, für das Marfan-Syndrom typische Manifestationen vorhanden, die zwar in Richtung Marfan-Syndrom weisen, doch nur einen sehr vagen Verdacht darstellen. Die betroffenen Patienten weisen nur jeweils ein Haupt- oder ein bis zwei Nebenkriterien auf.

Es handelt sich um ein Kind im Alter von elf Jahren, drei Jugendliche zwischen 16 und 17 Jahren sowie um fünf erwachsene Patienten im Alter zwischen 19 und 28 Jahren. Das mittlere Alter liegt bei 19,6 Jahren (5,1 Stabw). Die Gruppe besteht aus drei weiblichen und fünf männlichen Patienten.

Im Durchschnitt liegen in dieser Gruppe 0,2 Hauptkriterien (0,4 Stabw) und 1,3 Nebenkriterien (1 Stabw) vor.

Abb.11: Altersverteilung der Patienten

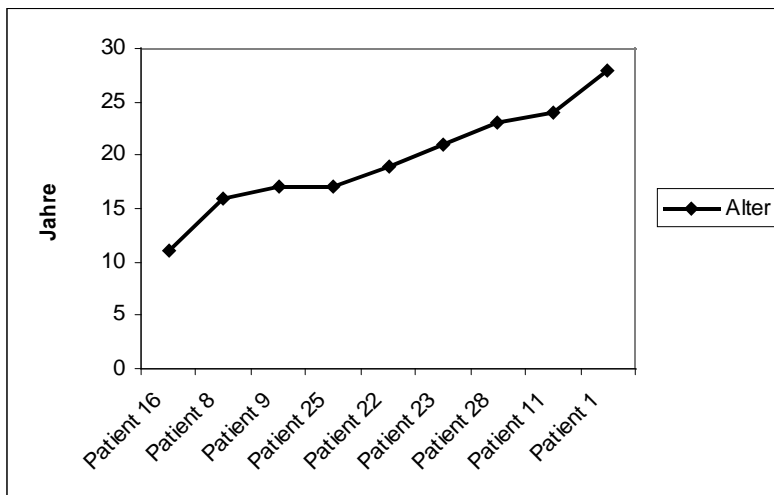
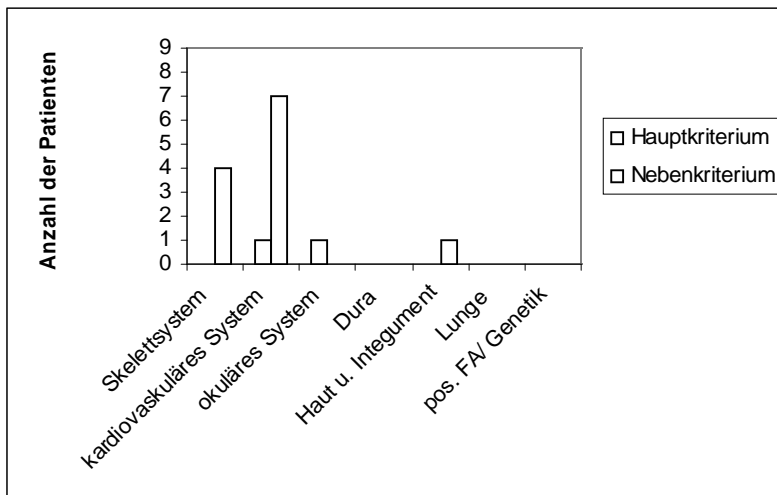
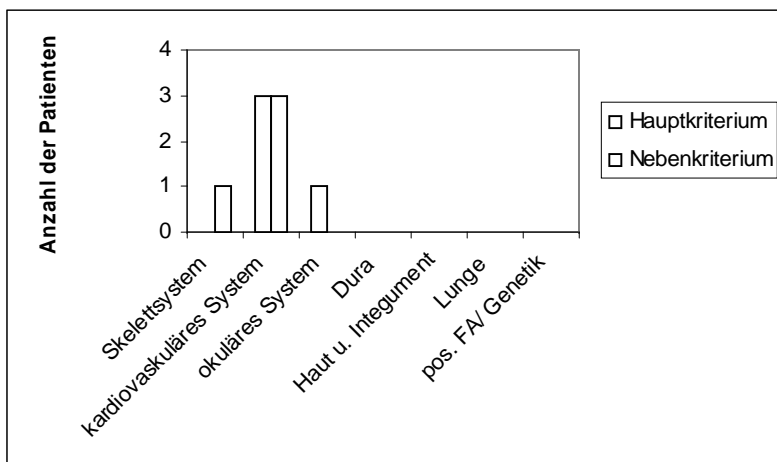


Abb.12: Verteilung von Haupt- und Nebenkriterien in den einzelnen Organsystemen



Die Befunde der Kinder und Jugendlichen werden im Folgenden getrennt von denen der erwachsenen Patienten beschrieben.

Abb.13: Verteilung von Haupt- und Nebenkriterien in den einzelnen Organsystemen bei den Kindern und Jugendlichen der Gruppe 3



Patient 9 weist lediglich eine Ectopia lentis auf.

Bei Patient 25 ist neben einem Mitralklappenprolaps eine Organbeteiligung des Skelettsystems vorhanden. Es zeigt sich ein vergrößertes Verhältnis von Armspanne zu Körpergröße, ein positives Daumenzeichen, eine Skoliose im Bereich der Brustwirbelsäule sowie eine Trichterbrust. Ferner liegen Striae atrophicae am Rücken vor.

Bei Patient 8 wurden ebenfalls ein Mitralklappenprolaps sowie eine Organbeteiligung des Skelettsystems festgestellt. Dabei handelt es sich um ein vergrößertes Verhältnis von

Armspanne zu Körpergröße, eine Skoliose im Thorakolumbarbereich, eine milde Trichterbrust sowie um überbewegliche Gelenke.

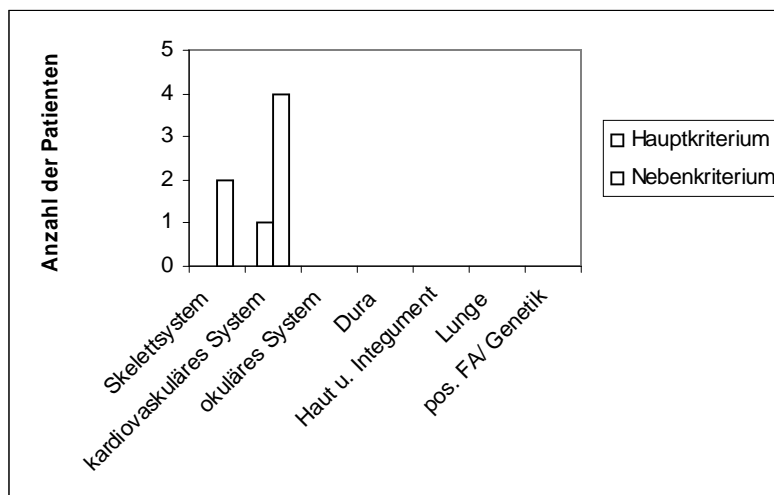
Patient 16 weist lediglich einen Mitralklappenprolaps auf.

Tabelle 11: Diagnostizierte Manifestationen bei den Kindern und Jugendlichen der Gruppe 3

Patient	9	25	8	16
HK Skelettsystem				
NK Skelettsystem		X	X	
Dilatation der Aorta asc.				
Dissektion der Aorta asc.				
Mitralklappenprolaps		X	X	X
Ectopia lentis	X			
durale Ektasie				
Striae bzw. Hernien		X		
Pneumothorax				
pos. FA/ Genetik				

X=vorhanden

Abb.14: Verteilung von Haupt- und Nebenkriterien in den einzelnen Organsystemen bei den erwachsenen Patienten der Gruppe 3



Patient 23 weist eine Aortendissektion auf. Weitere Symptome sind nicht vorhanden.

Bei Patient 1 liegt neben einem Mitralklappenprolaps eine Organbeteiligung des Skelettsystems vor. Der Patient zeigt ein positives Handgelenkszeichen, eine mäßige Skoliose, milde Trichterbrust sowie überbewegliche Gelenke.

Patient 22 zeigt ebenfalls einen Mitralklappenprolaps in Verbindung mit einer Organbeteiligung des Skelettsystems. Es wurde ein vergrößertes Verhältnis von Armspanne zu Körpergröße, überstreckbare Gelenke sowie ein hoher, gotischer Gaumen festgestellt.

Bei den Patienten 11 und 28 ist infolge eines Mitralklappenprolaps lediglich das kardiovaskuläre System betroffen.

Tabelle 12: Diagnostizierte Manifestationen bei den erwachsenen Patienten der Gruppe 3

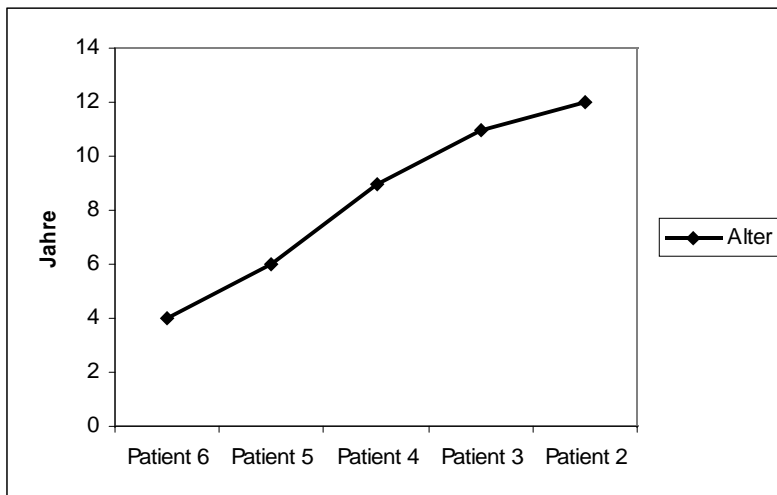
Patient	23	1	22	11	28
HK Skelettsystem					
NK Skelettsystem		X	X		
Dilatation der Aorta asc.					
Dissektion der Aorta asc.	X				
Mitralklappenprolaps		X	X	X	X
Ectopia lentis					
durale Ektasie					
Striae bzw. Hernien					
Pneumothorax					
pos. FA/ Genetik					

X=vorhanden

4.5 Untersuchungsergebnisse der Manifestationen von fünf Mitgliedern einer Familie

Bei fünf der untersuchten Personen handelt es sich um Geschwister, deren Mutter am Marfan-Syndrom erkrankt ist. Die Patienten sind zwischen vier und zwölf Jahren alt. Es handelt sich um drei Mädchen sowie zwei Jungen. Die vorhandenen Manifestationen variieren deutlich. Zwei Kinder erfüllen formal die Kriterien der Genter Nosologie, während bei drei nur der Verdacht auf ein Marfan-Syndrom besteht.

Abb.15: Altersverteilung der Geschwister



Die Kinder, bei denen die Diagnose sicher gestellt werden konnte (Pat.5, Pat.6), sind vier und sechs Jahre alt. Beide Kinder weisen neben einer positiven Familienanamnese Haupt- und Nebenkriterien im kardiovaskulären System in Form einer Aortenwurzdilatation bzw. eines Mitralklappenprolaps auf. Bei dem sechsjährigen Kind zeigt sich zusätzlich eine Mitralinsuffizienz.

Bei beiden Kindern liegt eine Ectopia lentis vor.

Manifestationen im Skelettsystem sind ebenfalls vorhanden, reichen aber laut Genter Nosologie nicht für eine Beteiligung des Skelettsystems aus. Beide Kinder haben überstreckbare Gelenke (hauptsächlich Fingergelenke) sowie einen hohen gotischen Gaumen. Insgesamt liegen drei Hauptkriterien vor, außerdem ein Nebenkriterium, das aber in einem Organsystem auftritt, das bereits ein Hauptkriterium aufweist. Laut Genter Nosologie wirkt sich dieses Nebenkriterium nicht auf die Diagnosestellung aus.

Die Kinder, welche die Kriterien für ein Marfan-Syndrom nicht erfüllen, sind neun, elf und zwölf Jahre alt.

Das neun Jahre alte Kind (Pat.4) weist eine Ectopia lentis auf. Im Gegensatz zu den jüngeren Geschwistern liegt keine Beteiligung des kardiovaskulären Systems vor. Veränderungen im Skelettsystem sind ebenfalls nicht vorhanden.

Dieses Kind zeigt neben einer positiven Familienanamnese nur ein weiteres Hauptkriterium, womit die Kriterien der Genter Nosologie nicht erfüllt sind und keine sichere Diagnose gestellt werden kann.

Bei dem elfjährigen Kind (Pat.3) konnte ein Mitralklappenprolaps ohne Mitralinsuffizienz und somit ein Nebenkriterium im kardiovaskulären System festgestellt werden. Des Weiteren

sind überbewegliche Gelenke sowie ein hoher, gotischer Gaumen vorhanden. Diese Manifestationen sind allerdings, ebenso wie bei den jüngeren Geschwistern, für eine Beteiligung des Skelettsystems im Sinne eines Nebenkriteriums nicht ausreichend. Eine Beteiligung des okulären Systems liegt nicht vor. Somit weist dieses Kind neben einer positiven Familienanamnese nur ein Nebenkriterium auf.

Das älteste Kind (Pat.2) zeigt lediglich eine Ectopia lentis. Kardiovaskuläre Veränderungen sind nicht vorhanden. Der Aortenwurzeldurchmesser liegt zum Untersuchungszeitpunkt im oberen Normbereich. Die Manifestationen im Skelettsystem sind wie bei den anderen Geschwistern nur sehr milde ausgeprägt. Somit sind bei diesem Kind nur zwei Hauptkriterien vorhanden.

Tabelle 13: Diagnostizierte Manifestationen bei fünf Geschwistern mit positiver Familienanamnese

Patient	5	6	2	4	3
HK Skelettsystem					
NK Skelettsystem					
Dilatation der Aorta asc.	X	X			
Dissektion der Aorta asc.					
Mitralklappenprolaps	X	X			X
Ectopia lentis	X	X	X	X	
durale Ektasie					
Striae bzw. Hernien					
Pneumothorax					
pos. FA/ Genetik	X	X	X	X	X

X=vorhanden

5 Diskussion

Ein Marfan-Syndrom zu diagnostizieren ist klinisch schwierig, selbst unter Zuhilfenahme der Kriterien der Genter Nosologie. In einem eigenen Patientenkollektiv wurden die Patienten daher in drei Gruppen unterteilt.

Bei elf Patienten konnte anhand der vorliegenden Manifestationen eine klinisch sichere Diagnose gestellt werden. Zwölf der untersuchten Patienten erfüllten die Kriterien der Genter Nosologie nicht vollständig, so dass lediglich von einem dringenden Verdacht gesprochen werden konnte.

Neun Patienten wiesen nur einzelne, für das Marfan-Syndrom typische Merkmale auf, ohne dass eine Diagnosestellung möglich war bzw. ein begründeter Verdacht vorlag.

Eine neonatale Form des Marfan-Syndroms lag in keinem Fall vor.

5.1 Patientengruppe 1

Die Patientengruppe, bei der eine sichere Diagnosestellung möglich war, bestand aus fünf Kindern unter zehn Jahren sowie sechs Erwachsenen zwischen 25 und 33 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 18,5 Jahren.

Da sich viele Symptome des Marfan-Syndroms erst in der Pubertät manifestieren und alle Kinder unter zehn Jahre alt waren, bei denen anhand der vorhandenen Symptome sicher ein Marfan-Syndrom diagnostiziert werden konnte, kann in diesen Fällen von deutlich ausgeprägten Formen der Erkrankung gesprochen werden.

Bei allen Kindern dieser Gruppe waren eine Aortenwurzeldilatation sowie ein Mitralklappenprolaps vorhanden. Während es laut Literaturangaben meist bereits im Kindesalter zum Auftreten eines Mitralklappenprolaps kommt, sind in der Regel häufig erst Erwachsene von einer Dilatation der Aortenwurzel betroffen. In schweren Fällen sind jedoch auch bereits bei Kindern dilatative Veränderungen vorhanden (71, 79, 105).

Alle Kinder wiesen eine Ectopia lentis auf. Dies stimmt mit Angaben in der Literatur überein, wonach Linsendislokationen vermehrt im Kindesalter auftreten. Hauptsächlich davon betroffen ist die Altersgruppe der Vier- bis Sechsjährigen (66).

Eine Beteiligung des Skelettsystems im Sinne eines Nebenkriteriums lag nur bei einem Kind (Pat.7) vor. Die anderen Kinder zeigten nur einzelne, teilweise sehr mild ausgeprägte Symptome, die aber nach der Genter Nosologie nicht bei der Diagnosestellung gewertet werden

können. Laut Genter Nosologie liegt eine Organbeteiligung des Skelettsystems nur dann vor, wenn mindestens zwei Hauptkriterien oder ein Haupt- und zwei Nebenkriterien vorhanden sind (76). Eine mögliche Ursache der geringen Skelettsystembeteiligung könnte sein, dass viele Manifestationen altersabhängig sind, wie z.B. das Auftreten und die Progredienz einer Skoliose. Da alle untersuchten Kinder unter zehn Jahre alt waren, ist durchaus zu erwarten, dass sich Symptome mit zunehmendem Alter deutlicher manifestieren bzw. zusätzlich neue Symptome auftreten.

Das gleiche traf auch für Manifestationen an der Haut zu, die sich bei etwa zwei Drittel der Patienten zeigen und häufig erst während der Pubertät auftreten (5, 26, 84). Zwei der Kinder (Pat.17, Pat.18) wiesen Striae atrophicae auf. Da die Kinder erst neun bzw. sieben Jahre alt waren, könnte die frühe und ausgeprägte Beteiligung der Haut auf eine deutliche Bindegewebsschwäche bzw. einen schweren Verlauf der Erkrankung hindeuten.

Die Lungen waren bei keinem der Kinder betroffen. Da es in relativ wenig Fällen des Marfan-Syndroms zu einem Pneumothorax kommt, kann dieses Ergebnis als mit der Literatur übereinstimmend angesehen werden. Das Auftreten von Pneumothoraces wird mit etwa 5% angegeben (38).

Eine lumbosakrale durale Ektasie lag in einem Fall vor (Pat.17). Aus Kostengründen wurden nicht bei allen Patienten eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie durchgeführt, so dass die geringe Beteiligung der Dura unter Umständen fälschlicherweise zu niedrig sein dürfte.

Zwei Kinder wiesen eine positive Familienanamnese auf (Pat.5, Pat.6). Es handelte sich hierbei um Geschwister, deren Mutter am Marfan-Syndrom erkrankt ist. Drei weitere Geschwister (Pat.2, Pat.3, Pat.4) waren laut Genter Nosologie nicht am Marfan-Syndrom erkrankt. Eine genaue Besprechung der Manifestationen innerhalb dieser Familie erfolgt im folgenden Kapitel 5.2.

Die erwachsenen Patienten mit sicherer Diagnosestellung zeigten bis auf eine Ausnahme ebenfalls Haupt- und Nebenkriterien im kardiovaskulären System, die sich in einer Dilatation der Aortenwurzel bzw. einem Mitralklappenprolaps äußerten.

Eine Beteiligung des Skelettsystems im Sinne eines Hauptkriteriums war bei einem Patienten (Pat.31) vorhanden. Eine deutlich ausgeprägte Trichterbrust bzw. Skoliose lag entgegen Literaturangaben nur in einem Fall (Pat.31) vor (84).

Die geringe Beteiligung des Skelettsystems im Sinne eines Hauptkriteriums bei den erwachsenen Patienten ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass nach den Kriterien der Genter

Nosologie mindestens vier von acht Hauptkriterien erfüllt sein müssen, um die Manifestationen bei der Diagnosestellung als Hauptkriterium zu werten (76).

Drei der erwachsenen Patienten (Pat.10, Pat.12, Pat.30) wiesen zwei oder drei Hauptkriterien zusammen mit Symptomen aus der Gruppe der Nebenkriterien auf. In diesen Fällen kann das Skelettsystem als Nebenkriterium gewertet werden.

Bei einem der sechs erwachsenen Patienten (Pat.14) lagen Striae atrophicae vor. Die Beteiligung von Haut und Integument liegt somit unter den Literaturangaben, wonach ungefähr zwei Drittel der Patienten mit Marfan-Syndrom Dehnungsstreifen entwickeln (5, 84).

Ein Patient (Pat.19) wies eine durale Ektasie auf. Nach den Angaben in der Literatur vermutet man, dass bei ungefähr zwei Drittel der Patienten eine lumbosakrale durale Ektasie vorhanden ist (84, 85).

Zum Auftreten von Pneumothoraces ist es bei keinem Patienten gekommen. Da es sich um ein kleines Patientenkollektiv handelt, kann dieses Ergebnis durchaus mit den Literaturangaben übereinstimmen, wonach es in nur etwa 5% der Fälle zum Auftreten eines Pneumothorax kommt (38).

Drei der erwachsenen Patienten (Pat.12, Pat.30, Pat.31) wiesen eine positive Familienanamnese auf. Bei einem Patienten (Pat.14) lag eine Mutationsanalyse mit dem Nachweis einer Punktmutation im FBN1-Gen vor. Molekulargenetische Untersuchungen wurden im Rahmen der Sprechstunde auf Grund der hohen Kosten bedingt durch die Größe des Fibrillin-1-Gens nicht durchgeführt.

Insgesamt lag in 45,5% der Fälle mit sicherer Diagnosestellung eine positive Familienanamnese vor. Dies liegt deutlich unter den Angaben in der Literatur, wonach ca. 75% der Erkrankungen am Marfan-Syndrom familiär vorkommen (36, 84).

Procedere bei sicherer Diagnosestellung

1. interdisziplinäre Betreuung der betroffenen Patienten
 - augenärztliche Untersuchung
 - orthopädische Untersuchung
 - allgemeinpädiatrische und kinderardiographische Untersuchungen in etwa Einjahresabständen
2. je nach Ausprägungsgrad der einzelnen Symptome Therapie einleiten:
 - bei Vorliegen einer Aortendilatation Verabreichung von β -Blockern
 - bei ausgeprägter Skoliose Versorgung mit Korsett

etc.

3. Patienten über die Erkrankung aufklären, über mögliche Komplikation bzw. richtiges Verhalten (keine Kontaktsportarten, nicht tauchen, etc.)
4. Patienten mit einem Notfallausweis ausstatten

5.2 Patientengruppe 2

Bei dieser Gruppe (n=12) war anhand der vorhandenen Symptome keine sichere Diagnose möglich. Es konnte lediglich der dringende Verdacht auf ein Marfan-Syndrom geäußert werden. Es handelte sich um acht Kinder im Alter zwischen drei und vierzehn Jahren, einen Jugendlichen mit 17 Jahren sowie drei erwachsene Patienten im Alter zwischen 27 und 38 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 15,1 Jahren. Gruppe 2 bestand aus deutlich mehr Kindern als Gruppe 1.

Ein Teil der Merkmale des Marfan-Syndroms manifestiert sich erst mit zunehmendem Alter. Es könnte somit ein Zusammenhang bestehen zwischen dem niedrigerem Alter der Patienten dieser Gruppe und dem Nichterfüllen der Kriterien der Genter Nosologie. Da es sich um zum Teil sehr junge Patienten handelt, ist es durchaus möglich, dass es mit zunehmendem Alter zu einer deutlicheren Ausprägung der Erkrankung kommt.

Die vorhandenen Manifestationen reichen von Hauptkriterien in zwei unterschiedlichen Organsystemen zusammen mit einem Nebenkriterium in einem bereits von einem Hauptkriterium betroffenen Organsystem bis hin zu einem Hauptkriterium in Verbindung mit einem Nebenkriterium.

Bei drei Geschwistern (Pat.2, Pat.3, Pat.4) konnte das sichere Vorliegen eines Marfan-Syndroms trotz positiver Familienanamnese nicht bestätigt werden, da bei zwei dieser Patienten lediglich eine Ectopia lentis und bei einem nur ein Mitralklappenprolaps vorhanden waren. Nach der Genter Nosologie müssen bei positiver Familienanamnese ein Hauptkriterium in einem Organsystem und die Beteiligung eines weiteren im Sinne eines Nebenkriteriums vorliegen. Alle drei Patienten wiesen eine milde Beteiligung des Skelettsystems wie z.B. überstreckbare Gelenke oder angedeutet hohen, gotischen Gaumen auf, was aber laut Genter Nosologie bei der Diagnosestellung nicht gewertet werden kann (76). Bei

zwei weiteren, deutlich jüngeren Geschwistern (Pat.5, Pat.6) konnte anhand der Merkmale sicher ein Marfan-Syndrom diagnostiziert werden (Kapitel 5.1).

Da die drei Geschwister im Vergleich zu denen mit sicherer Diagnosestellung deutlich älter waren, könnte es sich um mildere Verlaufsformen der Erkrankung handeln. Möglicherweise manifestieren sich weitere Symptome erst mit zunehmendem Alter. Obwohl keine Mutationsanalyse durchgeführt wurde, ist es als wahrscheinlich anzusehen, dass auf Grund der positiven Familienanamnese alle fünf Geschister die gleiche Mutation aufweisen. Warum es zu derartigen Unterschieden des Schweregrads bei der Erkrankung kommt, ist ungeklärt.

Bei drei Kindern (Pat.21, Pat.26, Pat.29) lagen neben Hauptkriterium im kardiovaskulären System je ein Nebenkriterium sowohl im kardiovaskulären als auch in einem weiteren Organsystem vor. Ebenso wie oben handelte es sich hier unter Umständen um milde Formen des Marfan-Syndroms. Da die Patienten sehr jung waren (vier, acht und vierzehn Jahre), kann es auch in diesen Fällen bei Eintritt der Pubertät oder später zu deutlicheren Manifestationen in einzelnen Organsystemen wie z.B. dem Skelettsystem oder an Haut und Integument kommen.

Ein 17-jähriger Jugendlicher (Pat.27) mit typisch marfanoidem Habitus wies ein Hauptkriterium zusammen mit einer Beteiligung in drei Organsystemen auf. Im Herzkreislaufsystem wurde eine Dilatation der Aorta ascendens sowie ein Mitralklappenprolaps diagnostiziert. Der Patient entwickelte mehrere spontane Pneumothoraces. Weiter lag eine Organbeteiligung des Skelettsystems vor in Form von positivem Daumenzeichen, einer mit Korsett versorgten Skoliose, einer Trichterbrust, überstreckbaren Gelenken sowie eines hohen gotischen Gaumens.

Im Vergleich zu den jüngeren Patienten von Gruppe 2 wurden bei dem 17-jährigen Patienten mehr Symptome festgestellt. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass viele Manifestationen altersabhängig sind und manchmal erst in der Pubertät oder dem frühen Erwachsenenalter klinisch auffällig werden. Die Versorgung der Skoliose mit einem Korsett ist möglicherweise auf eine Progredienz der Skoliose während der Pubertät zurückzuführen, da es während des Wachstumsschubes in dieser Zeit häufig zu einer Verschlechterung kommt (84, 107).

Im Falle dieses Patienten wird die Schwierigkeit bei der klinischen Diagnosestellung des Marfan-Syndroms sehr deutlich. Würde man hier die Kriterien der Berliner Nosologie anwenden, könnte man sicher ein Marfan-Syndrom diagnostizieren. Laut der strikteren Genter Nosologie werden die Kriterien aber nicht erfüllt, obwohl der Patient Symptome in drei

verschiedenen Organsystemen aufweist. Möglicherweise sollte eine Revision der Genter Nosologie in Erwägung gezogen werden, welche die Altersabhängigkeit vieler Symptome berücksichtigt.

Bei zwei weiteren Kindern der Gruppe 2 wurden jeweils nur ein Haupt- und ein Nebenkriterium festgestellt. Bei einem Patienten (Pat.13) handelte es sich hierbei um eine Aortendilatation in Verbindung mit einem Mitralklappenprolaps. Der Patient zeigte eine sehr milde Beteiligung des Skelettsystems in Form von überbeweglichen Gelenken und einer leichten Skoliose, die aber laut Genter Nosologie nicht gewertet werden kann (76). Da es sich bei dem Patienten um ein dreijähriges Kind handelte, sind möglicherweise viele Symptome noch nicht vorhanden.

Bei dem zweiten Patienten (Pat.20) lag neben einem Mitralklappenprolaps eine Ectopia lentis vor. Es handelte sich um ein elfjähriges Kind, das ebenfalls milde skelettale Symptome aufwies. Obwohl diese Veränderungen laut Genter Nosologie nicht gewertet werden können, verstärken sie jedoch den Verdacht auf das Vorliegen eines Marfan-Syndroms.

In beiden Fällen könnte es sich um milde Verlaufsformen des Marfan-Syndroms handeln, welche sich unter Umständen im Laufe der Zeit deutlicher manifestieren können.

Bei den erwachsenen Patienten der Gruppe 2 lagen bei einem Patienten (Pat.24) Haupt- und Nebenkriterien im kardiovaskulären sowie ein Hauptkriterium im okulären System vor. Laut Genter Nosologie müssen Hauptkriterien in zwei Organsystemen sowie die Beteiligung eines dritten vorhanden sein, um sicher ein Marfan-Syndrom diagnostizieren zu können (76). Da der Patient Haupt- und Nebenkriterium im selben Organsystem aufwies, konnte hier keine sichere Diagnose gestellt werden, sondern lediglich der Verdacht auf ein Marfan-Syndrom geäußert werden.

Bei einem Patienten (Pat.32) wurde neben einer Aortendilatation und eines Mitralklappenprolaps eine Organbeteiligung des Skelettsystems diagnostiziert. Der Patient zeigte einen typisch marfanoiden Habitus mit vergrößertem Verhältnis von Armspanne zu Körpergröße, positivem Handgelenkszeichen, überbeweglichen Gelenken sowie einem hohen gotischen Gaumen. Weiter lagen eine mäßige Retrognathie und eine milde Skoliose vor. Die vorhandenen Manifestationen reichen ebenfalls nicht für eine sichere Diagnose aus.

Möglicherweise handelt es sich bei den vorliegenden Krankheitsbildern um sehr milde Ausprägungsformen des Marfan-Syndroms, bei denen nur zwei Organsysteme betroffen sind.

Eine erwachsene Patientin (Pat.15) der Gruppe 2 entwickelte während einer Schwangerschaft (30. SSW) im Alter von 26 Jahren eine Dissektion der Aorta ascendens. An weiteren Symptomen lag bei der Patientin nur ein Mitralklappenprolaps vor. Da bei dieser Patientin nur Manifestationen im kardiovaskulären System vorhanden waren und eine positive Familienanamnese in Bezug auf eine Aortendissektion bestand, könnte das vorliegende Krankheitsbild dem familiären thorakalen Aortenaneurysma zugeordnet werden.

Wie bei den untersuchten Patienten dieser Gruppe sehr deutlich zu sehen ist, besteht beim Patienten mit Marfan-Syndrom eine erhebliche phänotypische Streubreite. Viele Patienten, bei denen ein Verdacht geäußert wird, erfüllen die Kriterien der Genter Nosologie nicht vollständig. Dennoch sind oft relativ viele und für das Marfan-Syndrom sehr typische Symptome vorhanden.

Die Autoren der Genter Nosologie haben durch Einführung von strikteren Kriterien versucht, die Spezifität zu erhöhen und die Rate der falsch positiven Patienten abzusenken. Die Zahl der Diagnosen wird nach den neuen Kriterien vermutlich abnehmen. Zunehmen werden dagegen die Fälle, die z.B. durch eine Konstellation von positiver Familienanamnese, Aortendilatation bzw. -dissektion und unklarer Beteiligung eines weiteren Organsystems diagnostisches Kopfzerbrechen bereiten. Erfüllt ein Patient die Kriterien nicht vollständig, sollte bedacht werden, dass manche Manifestationen erst mit zunehmenden Alter prägnant werden können (53, 76). Die Patienten der Gruppe 2 waren im Durchschnitt 2,4 Jahre jünger als die Patienten, bei denen eine sichere Diagnosestellung möglich war. Dieser Altersunterschied könnte unter anderem für die weniger zahlreichen und milden Symptome verantwortlich sein.

Procedere bei Verdacht auf Vorliegen eines Marfan-Syndroms:

1. augenärztliche und orthopädische Untersuchung
2. mittels bildgebender Verfahren nach weiteren Symptomen wie Protrusio acetabuli oder lumbosakraler duraler Ektasie suchen
3. jährliche allgemeinpädiatrische und kinderkardiographische Untersuchungen
4. je nach Ausprägungsgrad der einzelnen Symptome Notwendigkeit einer Therapie abwägen, wie z.B. die Verabreichung von β -Blockern bei Vorliegen einer Aortendilatation
5. Patienten über mögliche Komplikation der Erkrankung aufklären

5.3 Patientengruppe 3

Wurden bei der Untersuchung der Patienten nur wenige einzelne Symptome festgestellt, die zwar häufig beim Marfan-Syndrom vorhanden sind, aber für eine Diagnosestellung bzw. für die Verdachtsäußerung als nicht ausreichend angesehen wurden, wurden die Patienten der Gruppe 3 zugeteilt. Es handelte sich dabei um diejenigen Patienten, die nur ein Hauptkriterium bzw. ein bis drei Nebenkriterien ohne gleichzeitiges Vorliegen von Hauptkriterien aufwiesen.

Die Patientengruppe bestand aus einem Kind, drei Jugendlichen sowie fünf Erwachsenen. Die Zahl der Kinder war deutlich niedriger als in den Gruppen 1 und 2. Das mittlere Alter lag bei 19,6 Jahren und war im Vergleich zur der Gruppe mit sicherer Diagnosestellung um 1,1 Jahre leicht erhöht.

Bei einem Patienten der Gruppe 3 (Pat.9) lag lediglich eine Ectopia lentis vor. Der Patient hatte, abgesehen von leicht überbeweglichen Fingergelenken, keine weiteren Manifestationen. Da es sich bei dem Patienten um einen bereits 17 Jahre alten Jugendlichen handelte, ist es als unwahrscheinlich anzusehen, dass der Patient noch weitere Symptome entwickelt. Unter Umständen könnte der Patient natürlich eine sehr milde Form des Marfan-Syndroms aufweisen, es könnte sich in diesem Fall aber auch um eine familiäre Ectopia lentis handeln.

Ein weiterer Patient (Pat. 25) wies Nebenkriterien in Skelett- und kardiovaskulärem System sowie Haut und Integument auf. Anhand der vorliegenden Symptome wie Mitralklappenprolaps, Striae atrophicae und Veränderungen im Skelettsystem im Sinne eines Nebenkriteriums konnte die Diagnose Marfan-Syndrom nicht sicher gestellt werden. Es sollte jedoch das Vorliegen der Differentialdiagnose MASS-Syndrom in Erwägung gezogen werden. Beim MASS-Syndrom kann es zum Auftreten folgender Symptome kommen: Myopie, Mitralklappenprolaps, geringe Aortenerweiterung, Striae atrophicae sowie Skelettauffälligkeiten im Sinne eines Nebenkriteriums der Genter Nosologie (31, 84). Da für eine Diagnosestellung mindestens zwei dieser Merkmale vorhanden sein müssen, könnte bei diesem Patienten ein MASS-Syndrom vorliegen.

Ähnlich verhält es sich bei einem weiteren Patienten (Pat.8), bei dem ein Mitralklappenprolaps sowie eine Beteiligung des Skelettsystems im Sinne eines Nebenkriteriums festgestellt wurden. Die vorhandenen Manifestationen reichten nicht aus für eine sichere Diagnose-

stellung, sie wiesen lediglich in die Richtung Marfan-Syndrom. Zur Aussagekraft der Auffälligkeiten am Skelettsystem muss bedacht werden, dass einige Manifestationen des Skelettsystems, wie z.B. überbewegliche Gelenke oder eine milde Trichterbrust in der Allgemeinbevölkerung auch ohne Krankheitswert vorkommen können. Bei diesem Patienten sollten ebenfalls die Differentialdiagnosen MASS-Syndrom oder familiäres Mitralklappenprolaps-Syndrom in Erwägung gezogen werden (31, 84, 95).

Bei dem elfjährigen Kind (Pat.16) waren Veränderungen im kardiovaskulären System in Form eines Mitralklappenprolaps vorhanden. Da der Patient keine weiteren Merkmale aufwies, ist hier wiederum an das Vorliegen eines familiären Mitralklappenprolaps-Syndroms zu denken. Auch wenn bei diesem Patienten keine sichere Diagnosestellung möglich war, kann das Vorliegen eines Marfan-Syndroms natürlich nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Bei den erwachsenen Patienten der Gruppe 3 zeigte ein Patient (Pat.23) ein Hauptkriterium im kardiovaskulären System in Form einer Dissektion der Aorta ascendens. Da keine weiteren, für das Marfan-Syndrom typischen Merkmale vorhanden waren und über eine positive Familienanamnese für thorakale Aortenaneurysmata berichtet wurde, handelt es sich bei diesem Patienten möglicherweise um ein familiäres thorakales Aortenaneurysma bzw. eine familiäre Aortendissektion.

Zwei Patienten (Pat.1, Pat.22) wiesen einen Mitralklappenprolaps sowie eine Organbeteiligung des Skelettsystems im Sinne eines Nebenkriteriums auf. Auch hier sollte bedacht werden, dass viele der für das Marfan-Syndrom typischen Veränderungen am Skelettsystem bei vielen Menschen ohne Krankheitswert vorkommen. Bei den beiden Patienten handelt es sich möglicherweise ein MASS-Syndrom bzw. eine familiäre Form des Mitralklappenprolaps (31, 95).

Bei zwei Patienten (Pat.11, Pat.28) lag nur eine Beteiligung des kardiovaskulären Systems in Form eines Mitralklappenprolaps vor. Da keine weiteren Auffälligkeiten festgestellt wurden, könnte es sich in diesen Fällen um das familiäre Mitralklappenprolaps-Syndrom handeln.

Bei den meisten Patienten dieser Gruppe sollte auf Grund der vorhandenen Symptome an das Vorliegen von Krankheiten gedacht werden, die dem Marfan-Syndrom sehr ähnlich sein können. Es handelt sich hierbei um das MASS-Syndrom, dem familiären Mitralklappenprolaps-Syndrom, der familiären Aortendilatation bzw. -dissektion sowie der familiären Ectopia lentis. Eine genaue Abgrenzung ist allerdings schwierig, da sich viele der Erkrankungen, die als Differentialdiagnose in Betracht kommen, phänotypisch sehr stark mit dem Marfan-Syndrom überlappen. Dazu kommt, dass typische Merkmale des Marfan-Syndroms in der Allgemeinbevölkerung auch ohne Krankheitswert vorkommen, wie z.B. eine milde Trichter- oder Hühnerbrust oder überstreckbare Gelenke.

Die wichtigsten Differentialdiagnosen des Marfan-Syndroms

- Homocystinurie
- Formenkreis des Ehlers-Danlos-Syndroms
- Stickler-Syndrom
- Kongenitale kontraktuelle Arachnodaktylie
- MASS-Syndrom
- Familiäres Mitralklappenprolaps-Syndrom
- Familiäres thorakales Aortenaneurysma und Familiäre Aortendissektion
- Familiäre Ectopia lentis

6 Zusammenfassung

Die Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung des Marfan-Syndroms wurden anhand der Befundauswertung von 32 Patienten dargestellt. Nur bei 11 Patienten (34,4%) war auf Grund der vorhandenen Symptome eine sichere Diagnose möglich. Bei 12 Patienten (37,5%) bestand der dringende Verdacht auf ein Marfan-Syndrom. Bei neun Patienten (28,1%) waren nur einzelne Symptome vorhanden, so dass es als unwahrscheinlich angesehen wird, dass es sich in diesen Fällen um ein Marfan-Syndrom handelte.

Wegen des großen technischen Aufwandes, bedingt durch die Größe des Fibrillin-1-Gens und den daraus resultierenden hohen Kosten steht ein molekulargenetischer Nachweis von Mutationen im Fibrillin-1-Gen nicht zu einer Routinediagnostik zur Verfügung. Die Diagnose des Marfan-Syndroms ist und bleibt eine klinische.

Die phänotypische Ausprägung der einzelnen Merkmale variiert sehr stark und überlappt sich häufig mit anderen, dem Marfan-Syndrom ähnlichen Erkrankungen.

Oft ist nach den Kriterien der Genter Nosologie keine sichere Diagnosestellung möglich. Eine Abgrenzung zu den Erkrankungen, die als Differentialdiagnosen in Betracht kommen, ist ebenfalls häufig sehr schwierig.

Alle Patienten, bei denen ein Verdacht auf ein Marfan-Syndrom geäußert wird, sollten im Rahmen einer interdisziplinären Marfan-Sprechstunde neben einer allgemeinärztlichen, allgemeinpädiatrischen und kinderechokardiographischen Untersuchung eine augenärztliche sowie orthopädische Untersuchung erhalten. In unklaren Fällen sollten mittels bildgebender Verfahren nach weiteren Symptomen wie Protrusio acetabuli oder lumbosakrale durale Ektasie gesucht werden.

Erfüllt ein Patient anhand der festgestellten Manifestationen die Kriterien der Genter Nosologie formal nicht, sollte dennoch eine konsequente Weiterbetreuung erfolgen.

Am wichtigsten dabei ist die Überwachung des Aortendurchmessers in ihrem gesamten Verlauf, die mit Echokardiographie oder idealerweise mittels Magnetresonanztomographie oder CT-Diagnostik durchgeführt wird. Bei auffälligen kardialen Befunden sollten diese Kontrollen in etwa Einjahresabständen erfolgen.

Da sich viele Merkmale altersabhängig manifestieren können, sind unter Umständen über Jahre hinweg regelmäßige Untersuchungen erforderlich. Denn nur regelmäßige Kontrollen gewährleisten, dass Komplikationen im Spontanverlauf der Erkrankung frühzeitig erfasst und adäquat behandelt werden können.

Am Marfan-Syndrom Erkrankten sollte geraten werden, einen Notfallausweis bei sich zu tragen. Dadurch könnte es behandelnden Ärzten wesentlich erleichtert werden, bei Notfällen, wie z.B. beim Auftreten eines spontanen Pneumothorax, sofort eine adäquate Therapie einzuleiten.

7 Literaturverzeichnis

1. ABRAMS W.R., MA R.I., KUCICH U., BASHIR M.M., DECKER S., TSIPOURAS P., MCPHERSON J.D., WASMUTH J.J., ROSENBLOOM J.: Molecular cloning of the microfibrillar protein MFAP3 and assignment of the gene to human chromosome 5q32-q33.2.
Genomics. 26 (1995), 47-54
2. ALCORN D.M., MAUMENEE I.H.: The natural history of lens dislocation in children with the Marfan syndrome.
Am. J. Hum. Genet. 45 (1981): A38
3. ARN P.H., SCHERER L.R., HALLER J.A. JR., PYERITZ R.E.: Outcome of pectus excavatum in patients with Marfan syndrome and in the general population.
J. Pediatr. 115 (1989), 954-958
4. BAER R.W., TAUSSIG H.B., OPPENHEIMER E.H.: Congenital aneurysmal dilatation of the aorta associated with arachnodactyly.
Bull. Johns. Hopkins Hosp. 72 (1943), 309-331
5. BEIGHTON P., DE PAEPE A., DANKS D., FINIDORI G., GEDDE-DAHL T., GOODMAN R., HALL J.G., HOLLISTER D.W., HORTON W., MCKUSICK V.A., OPITZ J.M., POPE F.M., PYERITZ R.E., RIMOIN D.L., SILLENCE D., SPRANGER J.W., THOMPSON E., TSIPOURAS P., VILJOEN D., WINSHIP I., YOUNG I.: International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986.
Am. J. Med. Genet. 62 (1988), 417-426
6. BEISER G.D., EPSTEIN S.E., STAMPFER M., GOLDSTEIN R.E., NOLAND S.P., LEVITSKY S.: Impairment of cardiac function in patients with pectus excavatum, with improvement after operative correction.
N. Engl. J. Med. 287 (1972), 257-272

7. BLICKMAN J.G., ROSEN P.R., WELCH K.L., PAPANICOLAOU N., TREVES S.T.: Pectus excavatum in children: pulmonary scintigraphy before and after corrective surgery.
Radiology. 156 (1985), 781-782
8. BÖHMEKE TH.: Checkliste Echokardiographie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 3.Auflage, 2001
9. BÖRGER F.: Über zwei Fälle von Arachnodaktylie.
Zschr. Kinderheilk. 12 (1914), 161-184
10. BOOMS P., CISLER J., MATHEWS K.R., GODFREY M., TIECKE F., KAUFMAN U.C., VETTER U., HAGEMEIERS C., ROBINSON P.N.: Novel exon skipping mutation in the fibrillin-1 gene: two „hot spots“ for the neonatal Marfan syndrome.
Clin. Genet. 55 (1999), 110-117
11. BROWN OR., DE MOTTS H., KLOSTER FE., ROBERTS A., MENASHE V.D., BEALS RK.: Aortic root dilatation and mitral valve prolaps in Marfan`s syndrome: An echocardiographic study.
Circ. 11 (1975), 52, 651-657
12. BROWN-AUGSBURGER P., BROEKELMANN T., ROSENBLOOM J., MECHAM R.P.: Functional domains on elastin and microfibril-associated glycoprotein involved in elastic fibre assembly.
Biochem. J. 318 (1996), 149-155
13. CAHILL J.L., LEES G.M., ROBERTSON H.T.: A summary of preoperative and postoperative cardiorespiratory performance in patients undergoing pectus excavatum carinatum repair.
J. Pediatr. Surg. 19 (1984), 430-433
14. CISTULLI P.A., SULLIVAN C.E.: Sleepdisorderd breathing in Marfan`s syndrome.
Am. Rev. Resp. Dis. 147 (1993), 645-648

15. COLLOD G., BABRON M.C., JONDEAU G., COULON M., WEISSENBACH J., DUBOURG O., BOURDARIAS J.-P., BONAÏTI-PELLIÉ C., JUNIEN C., BOILEAU C.: A second locus for Marfan syndrome maps to chromosome 3p24.2-p25.
Nat. Genet. 8 (1994), 264-268
16. COLLOD-BEROUD G., BEROUD C., ADES L., BLACK C., BOXER M., BROCK D.J., HOLMAN K.J., DE PAEPE A., FRANCKE U., GRAU U., HAYWARD C., KLEIN H.G., LIN W., NUYTINCK L., PELTONEN L., ALVAREZ PEREZ A.B., PANTAMAKI T., JUNIEN C., BOILEAU C.: Marfan database (third edition): new mutations and new routines for the software.
Nucleic. Acids. Res. 29 (1998), 229-3.
17. 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. et al.: Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gen.
Nature. 325 (1991), 337-339
18. DIETZ H.C., KENDZIOR R.J. JR.: Maintenance of an open reading frame as an additional level of scrutiny during splice site selection.
Nat. Genet. 8 (1994), 183-188
19. DIETZ H.C., PYERITZ R.E.: Mutations in the human gene for fibrillin-1 (FBN1) in the Marfan syndrome and related disorders.
Hum. Mol. Genet. 4 (1995), 1799-1809
20. DIETZ H.C., VALLE D., FRANCOMANO C.A., KENDZIOR R.J.JR., PYERITZ R.E., CUTTING G.R.: The skipping of constitutive exons in vivo induced by nonsense mutations.
Science. 259 (1993), 680-683

21. DISLER L.J., MANGA P., BARLOW J.B.: Pulmonary arterial aneurysms in Marfan`s syndrome.
Int. J. Cardiol. 21 (1988), 79-81

22. DURACK D.T.: Prevention of infective endocarditis.
N. Engl. J. Med. 332 (1995), 38-44

23. EDWARDS M.J., CHALLINOR C.J., COLLEY P.W., ROBERTS J.,
PARTINGTON M.W., HOLLWAY G.E., KOZMAN H.M., MULLEY J.C.: Clinical
and linkage study of a large family with simple ectopia lentis linked to FBN1.
Am. J. Med. Genet. 53 (1994), 65-71

24. ETTER LE., GLOVER LP.: Arachnodactyly complicated by dislocated lens and
death from rupture of dissecting aneurysm of aorta.
JAMA. 123 (1943), 88-89

25. FRANCKE U., BERG M.A., TYAN K., COSELLI J.S., MARKELLO T.,
BIDDINGER A.: A Gly1127Ser mutation in an EGF-like domain of the fibrillin-1
gene is a risk factor for ascending aortic aneurysm and dissection.
Am. J. Hum. Genet. 56 (1995), 1287-1296

26. GEROK W.: Krankheiten durch Störungen des Protein- und
Aminosäurenstoffwechsels. In: „Die Innere Medizin“, Gerok W., Huber Chr.,
Meinertz Th. (Hrsg) Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York, 2000, S.1121-1129

27. GEVA T., SANDERS S.P., DIOGENES M.S., ROCKENMACHER S., PRAAGH R.
VAN.: Two-dimensional and Doppler echocardiographic and pathologic
characteristics of the infantile Marfan syndrome.
Am. J. Cardiol. 65 (1990), 1230-1237

28. GIBSON M.A., KUMARATILAKE J.S., CLEARY E.G.: The protein components
of the 12-nanometer microfibrils of elastic and nonelastic tissue.
J. Biol. Chem. 264 (1989), 4590-4598

29. GIBSON M.A., HATZINIKOLAS G., KUMARATILAKE J.S., SANDBERG L.B., NICHOLL J.K., SUTHERLAND G.R., CLEARY E.G.: Further characterization of proteins associated with elastic fiber microfibrils including the molecular cloning of MAPG-2 (MA25).
J. Biol. Chem. 271 (1996), 1096-1103
30. GIBSON M.A., SANDBERG L.B., GROSSO L.E., CLEARY E.G.: Complementary DNA cloning establishes microfibril-associated glycoprotein (MAPG) to be a discrete component of the elastin-associated microfibrils.
J. Biol. Chem. 266 (1991), 7596-7601
31. GLESBY M.J., PYERITZ R.E.: Association of mitral valve prolaps and systemic abnormalities of connective tissue: a phenotypic continuum.
JAMA. 262 (1989), 523-528
32. GODFREY M., RAGHUNATH M., CISLER J., BEVINS C.L., DEPAEPE A., DIROCCO M., GREGORITCH J., IMAIZUMI K., KAPLAN P., KUROKI Y.: Abnormal morphology of fibrillin microfibrils in fibroblast cultures from patients with neonatal Marfan syndrome.
Am. J. Pathol. 146 (1995), 1414-1421
33. GORE I.: Dissecting aneurysms of the aorta in person under forty years of age.
Arch. Pathol. 55 (1953), 1-13
34. GRAHAM R., PYERITZ R.E.: Marfan syndrome: joint and skin manifestations are prevalent and correlated.
Br. J. Rheumatol. 34 (1995), 126-131
35. GRAY J.R., BRIDGES A.B., MOLE P.A., PRINGLE T., BOXER M., PATERSON C.R.: Osteoporosis and the Marfan syndrome.
Postgrad. Med. J. 69 (1993), 373-375

36. GRAY J.R.: Ascertainment and severity of Marfan syndrome in a Scottish population.
J. Med. Genet. 31 (1994), 51-54
37. HAHN R.T.: Association of aortic dilatation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves.
J. Americ. Coll. Cardiol. 19 (1992), 283-288
38. HALL J.R., PYERITZ R.E., DUDGEON D.L., HALLER J.A. JR.: Pneumothorax in the Marfan syndrome: prevalence and therapy.
Ann. Thorac. Surg. 37 (1984), 500-504
39. HALPERN B.L., CHAR F., MURDOCH J.L., HORTON W.B., MCKUSICK V.A.: A prospectus on the prevention of aortic rupture in the Marfan syndrome with data on survivorship without treatment.
Johns Hopkins Med. J. 129 (1971), 123-129
40. HANDFORD P.A., MAYHEW M., BARON M., WINSHIP P.R., CAMPBELL I.D., BROWNLEE G.G.: Key residues involved in calcium-binding motifs in EGF-like domains.
Nature. 351 (1991), 164-167
41. HAOUZI A., BERGLUND H., PELIKAN P.C.D., MAURER G., SIEGEL R.J.: Heterogenous aortic response to acute β -adrenergic blockade in Marfan syndrome.
Am. Heart J. 133 (1997), 60-63
42. HATZINIKOLAS G., GIBSON M.A.: The exon structure of the human MAGP-2 gene. Similarity with the MAGP-1 gene is confined to two exons encoding a cysteine-rich region. J. Biol. Chem. 273 (1998), 29309-29314
43. HAYWARD G., PORTEOUS M.E., BROCK D.J.: Mutation screening of all 65 exons of the fibrillin-1 gene in 60 patients with Marfan syndrome: report of 12 novel mutations. Hum. Mutat. 10 (1997), 280-289.

44. HEINEMANN M., BORST G.: Kardiovaskuläre Erkrankungen des Marfan-Syndroms: Möglichkeiten der chirurgischen Behandlung.
Dt. Ärztebl. 93 (1996), A-1182-1189
45. HOBBS W.R., SPONSELLER P.D., WEISS A.-P., PYERITZ R.E.: The cervical spine in Marfan syndrome.
Spine. 22 (1997), 983-989
46. HOFMAN K.J., BERNHARDT B.A., PYERITZ R.E.: Marfan syndrome: neuropsychological aspects.
Am. J. Med. Genet. 31 (1988), 331-338
47. HOLLISTER D.W., GODFREY M., SAKAI L.Y., PYERITZ R.E.: Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan syndrome.
N. Engl. J. Med. 323 (1990), 152-159
48. HERRIGAN S.K., RICH C.B., STREETEN B.W., LI Z.Y., FOSTER J.A.: Characterization of an associated microfibril protein through recombinant DNA techniques.
J. Biol. Chem. 267 (1992), 10087-10095
49. IZQUIERDO N.J., TRABOULSI E.I., ENGER C., MAUMENEE I.H.: Strabismus in the Marfan syndrome.
Am. J. Ophthalmol. 117 (1994), 632-635
50. KAINULAINEN K., KARTTUNEN L., PUHAKKA L., SAKAI L., PELTONEN L.: Mutations in the fibrillin gene responsible for dominant ectopia lentis and neonatal Marfan syndrome.
Nat. Genet. 6 (1994), 64-69

51. KEECH M.K., WENDT V.E., READ R.C., BISTUE A.R., BIANCHI F.A.: Family studies of the Marfan syndrome.
J. Chron. Dis. 19 (1966), 57-83
52. KEENE D.R., MADDOX B.K., KUO H.J., SAKAI L.Y., GLANVILLE R.W.:
Extraction of extendable beaded structures and their identification as fibrillin-containing extracellular matrix microfibrils.
J. Histochem. Cytochem. 39 (1991), 441-449
53. KNIRSCH W., HAAS N.A., BÄUERLE K., UHLEMANN F.: Diagnostische Schwierigkeiten bei Patienten mit Marfan-Syndrom im Kindes- und Jugendalter
Klin. Pädiatr. 215 (2003), 262-267
54. KOBAYASHI R., TASHIMA Y., MASUDA H., SHOZAWA T., NUMATA Y., MIYAUCHI K., HAYAKAWA T.: Isolation and characterization of a new 36-kDa microfibril-associated glycoprotein from porcine aorta.
J. Biol. Chem. 264 (1989), 17437-17444
55. KOHLMEIER L., GASNER C., MARCUS R.: Bone mineral status of women with Marfan syndrome.
Am. J. Med. 95 (1993), 568-572
56. KOTTHOFF S., KOCH H.G., MARQUARDT T.H., KECECIOGLU D., VOGT J.:
Kardiovaskuläre Probleme bei Kindern und Jugendlichen mit Marfan-Syndrom.
Monatsschrift Kinderheilkunde. 145 (1997), 1307-1311
57. KUHLMAN J.E., SCOTT W.W., FISHMAN E.K., PYERITZ R.E., SIEGELMAN S.S.: Acetabular protrusion in the Marfan syndrome.
Radiology. 164 (1987), 415-417
58. LANNOO E., DE PAEPE A., LEROY B., THIERY E.: Neuropsychological aspects of Marfan syndrome.
Clin. Genet. 49 (1996), 65-69

59. LEGGET M.E., UNGER T.A., O`SULLIVAN C.K., ZWINK T.R., BENNETT R.L., BYERS P.H., OTTO C.M.: Aortic root complications in Marfan`s syndrome: identification of a lower risk group.
Heart. 75 (1996), 389-395
60. LILLIE M.A., DAVID G.J., GOSLINE J.M.: Mechanical role of elastin-associated microfibrils in pig aortic elastic tissue.
Connect. Tissue Res. 37 (1998), 121-141
61. LIU W., FARACO J., QIAN C., FRANCKE U.: The gene for microfibril-associated protein-1 (MFAP1) is located several megabases centromeric to FBN1 and is not mutated in Marfan syndrome.
Hum. Genet. 99 (1997), 578-584
62. LIU W., QIAN C., COMEAU K., BRENN T., FURTHMAYR H., FRANCKE U.: Mutant fibrillin-1 monomers lacking EGF-like domains disrupt microfibril assembly and cause severe Marfan syndrome.
Hum. Mol. Genet. 5 (1996), 1581-1587
63. MCKEON F.: Dissecting aneurysm of the coronary artery.
Br. Heart J. 22 (1969), 434-436
64. MARFAN A.B.: Un cas de déformation congénitale des quatre membres plus prononcée aux extrémités caractérisée par l`allongement des os avec un certain degré d`amincissement.
Bull. Mém. Soc. Med. Hop. Paris (Ser.3). 13 (1896), 220-226
65. MARFAN A.B.: La dolichosténomélie (dolichomélie, arachnodactylie).
Ann. Méd. 44 (1938), 5-29
66. MAUMENEE I.H.: The eye in the Marfan Syndrome.
Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 79 (1989), 684-733

67. MCKUSICK V.A.: Heritable disorders of connective tissue.
St. Louis: Mosby, 1956, S. 68-71
68. MCKUSICK V.A.: The cardiovascular aspects of Marfan`s syndrome: A heritable disorder of connective tissue.
Circ. 11 (1955), 321-341
69. MILEWICZ D.M., MICHAEL K., FISHER N., BRENN T., LIU W., AOYAMA T., GASNER C., MILLER D.C., FUTHMAYR H.: Fibrillin-1 (FBN1) mutations in patients with thoracic aortic aneurysms.
Circ. 94 (1998), 2708-2796
70. MONTGOMERY R.A., GERAGHTY M.T., BULL E., GELB B.D., JOHNSON M., MCINTOSH I., FRANCOMANO C.A., DIETZ H.C.: Multiple molecular mechanisms underlying subdiagnostic variants of Marfan syndrome.
Am. J. Hum. Genet. 63 (1998), 1703-1711
71. MORSE R.P., ROCKENMACHER S., PYERITZ R.E., SANDERS S.P., BIEBER F.R., LIN A., MACLEON P., HALL B.: Diagnosis and management of infantile Marfan syndrome.
Pediatrics 86 (1990), 888-895
72. MURDOCH J.L., WALKER A., HALPERN B.L., KUZMA J.W., MCKUSICK V.A.: Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome.
N. Engl. J. Med. 286 (1972), 804-808
73. MURDOCH J.L., WALKER A., MCKUSICK V.: Parenteral age effects on the occurrence of new mutations for the Marfan syndrome.
Ann. Hum. Genet. 35 (1972), 331-336

74. NICOD P., BLOOR C., GODFREY M., HOLLISTER D., PYERITZ R.E., DITTRICH H., POLIKAR R., PETERSON K.L.: Familial aortic dissecting aneurysm.
J. Am. Coll. Cardiol. 13 (1989), 811-819
75. NUSS D., KELLY R.D., CROUTORU D.P., KATZ M.E.: A 10-year review of a minimally invasive technique for the correction of pectus excavatum.
J. Pediatr. Surg. 33 (1998), 545-552
76. DE PAEPE A., DEVEREUX R. B., DIETZ H.C., HENNEKAMM R.C.M., PYERITZ R.E.: Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome
Am. J. Med. Genet. 62 (1996), 417-426
77. PARIDA S.K., KRISS V.M., HALL B.D.: Hiatus/paraesophageal hernias in neonatal Marfan syndrome.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 104 (1997), 210-216
78. PEREIRA L., D'ALESSIO M., RAMIREZ F., LYNCH J.R., SYKES B., PANGILINAN T., BONADIO J.: Genomic organization of the sequence coding for fibrillin, the defective gene product in Marfan syndrome.
Hum. Mol. Genet. 2 (1993), 1762
79. PHORNPHTUKUL C., ROSENTHAL A., NADAS A.S.: Cardiac manifestation of Marfan syndrome in infancy and childhood.
Circ. 47 (1973), 587-595
80. PUTNAM E.A., ZHANG H., RAMIREZ F., MILEWICZ D.M.: Fibrillin-2 (FBN2) mutations result in the Marfan-like disorder, congenital contractural arachnodactyly.
Nat. Genet. 11 (1995), 456-458
81. PYERITZ R.E.: The Marfan Syndrome.
In: "Connective Tissue and its Heritable Disorders", Royce P., Steinmann B: (Hrsg.)
Wiley-Liss, New York, 1993

82. PYERITZ R.E.: The Marfan syndrome in early childhood: features, natural history and differential diagnosis.
Prog. Pediatr. Cardiol. 5 (1996), 151-157
83. PYERITZ R.E.: Marfan syndrome and other disorders of fibrillin.
In: "Principles and Practice of Medical Genetics", Rimoin D.L., Connor J.M., Pyeritz R.E. (Hrsg.)
Churchill Livingstone, New York, 3.Auflage, 1997
84. PYERITZ R.E.: The Marfan syndrome.
Ann. Rev. Med. 51 (2000), 481-510
85. PYERITZ R.E., FISHMAN E.K., BERNHARDT B.A., SIEGELMANN S.S.: Dural ectasia is a common feature of the Marfan syndrome.
Am. J. Hum. Genet. 43 (1988), 726-732
86. PYERITZ R.E., GOTT V.L., HALLER J.A.: Surgical repair of the Marfan aorta: technique, indications and complications.
Johns Hopkins Med. J. 151 (1982), 71-82
87. PYERITZ R.E., MCKUSICK V.A.: The Marfan syndrome: diagnosis and management. N. Engl. J. Med. 300 (1979), 773-776
88. PYERITZ R.E., WAPPEL MA.: Mitral valve dysfunction in the Marfan syndrome. Clinical and echocardiographic study of prevalence and natural history.
Am. J. Med. 74 (1983), 797-807
89. RAGHUNATH M., BACHI T., MEULI M., ALTERMATT S., GOBET R., BRUCKNER-TRUDERMAN L., STEINMANN B.: Fibrillin and elastin expression in skin regenerating from cultured keratinocyte autografts: morphogenesis of microfibrils begins at the dermo-epidermal junction and precedes elastic fiber formation.
J. Invest. Dermatol. 106 (1996), 1090-1095

90. RAGHUNATH M., NIENABER, C., VON KONDOLITSCH, Y.: 100 Jahre Marfan-Syndrom - eine Bestandaufnahme.
Deut. Ärzteblatt. 94 (1997), A-821-930, Heft 13
91. RAMIREZ F.: Fibrillin mutations and related phenotypes.
Curr. Opinon. Genet. Dev. 6 (1996), 309-315
92. ROBINS P.R., MOE J.H., WINTER R.B.: Scoliosis in Marfan`s syndrome: its characteristics and results of treatment in 35 patients.
J. Bone Joint Surg. 57A (1975), 358-368
93. ROBINSON P.N., GODFREY M.: The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrillopathies.
J. Med. Genet. 37 (2000), 9-25
94. ROMAN M.J., DEVEREUX R.B., KRAMER-FOX R., O`LOUGHLIN J.: Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults.
Am. J. Cardiol. 71 (1989), 608-610
95. ROMAN M.J., DEVEREUX R.B., KRAMER-FOX R., SPITZER M.C.: Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary mitral valve prolapse and Marfan syndrome.
Am. J. Cardiol. 63 (1989), 317-321
96. ROMAN M.J., FACC M.D.: Prognostic significance of the pattern of aortic root dilatation in the Marfan syndrome.
J. Americ. Coll. Cardiol. 22 (1993), 1470-1476
97. RONGISH G.J., DRAKE C.J., ARGRAVES W.S., LITTLE C.D.: Identification of the developmental marker, JB3-antigen, as fibrillin-2 and its de novo organization into embryonic microfibrinous arrays.
Dev. Dyn. 212 (1998), 461-471

98. ROSSI-FOULKES R., ROMAN M.J., ROSEN S.E., KRAMER-FOX R., EHLERS K.H., O'LOUGHIN J.E., DAVIS J.G., DEVEREUX R.B.: Phenotypic features and impact of beta-blocker or calcium antagonist therapy on aortic lumen size in the Marfan syndrome.
Am. J. Cardiol. 83 (1999), 1364-1368
99. SAKAI L.Y., KEENE D.R., ENGVALL E.: Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is An component of extracellular microfibrils.
J. Cell. Biol. 103 (1986), 2499-2509
100. SAKAI L.Y., KEENE D.R., GLANVILLE R.W., BACHINGER H.P.: Purification and partial characterization of fibrillin, a cystein-rich structural component of connective tissue microfibrils.
J. Biol. Chem. 226 (1991), 14763-14770
101. SALIM M.A., ALPERT B.S., WARD J.C., PYERITZ R.E.: Effect of beta-adrenergic blockade in the Marfan syndrome.
Am. J. Cardiol. 74 (1994), 629-633
102. SCHERER L.R., ARN P.H., DRESSEL D., PYERITZ R.E., HALLER J.A. JR.: Surgical management of children and young adults with Marfan syndrome and pectus excavatum.
J. Pediatr. Surg. 23 (1988), 1169-1172
103. SHORES J., BERGER K.R., MURPHY E.A., PYERITZ R.E.: Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term β -adrenergic blockade in Marfan's syndrome.
N. Engl. J. Med. 330 (1994), 1335-1341
104. SILVERMAN D.I., BURTON K.J., GRAY J., BOSNER M.S., KOUCHOUKOS N.T., ROMAN M.J., BOXER M., DEVEREUX R.B. TSIPOURAS P.: Life expectancy in the Marfan syndrome.
Am. J. Cardiol. 75 (1995), 157-160

105. SISK H.E., ZAHKA K.G., PYERITZ R.E.: The Marfan syndrome in early childhood: analysis of 15 patients diagnosed at less than 4 years of age.
Am. J. Cardiol. 52 (1983), 353-358
106. SMITH M.D.: Large sacral dural defect in Marfan syndrome.
J. Bone Joint Surg. 75A (1993), 1067-1070
107. SPONSELLER P.D., HOBBS W., RILWY L.H., PYERITZ R.E.: The thoracolumbar spine in Marfan syndrome.
J. Bone Joint Surg. 77A (1995), 867-876
108. SPONSELLER P.D., HOBBS W., WEISS A.-P., PYERITZ R.E.: Infantile scoliosis in Marfan syndrome.
Spine. 22 (1997), 509-516
109. SPONSELLER P.D., TOMEK I.M., PYERITZ R.E.: Developmental dysplasia of the hip in the Marfan syndrome.
Br. J. Pediatr. Orthop. 6 (1997), 255-259
110. STREETEN E.A., MURPHY E.A., PYERITZ R.E.: Pulmonary function in the Marfan syndrome.
Chest. 19 (1987), 408-412
111. TAYLOR L.J.: Severe spondylolisthesis and scoliosis in association with Marfan`s syndrome: case report and review of the literature.
Clin. Orthop. 221 (1987), 207-211
112. VETTER U., MEYERHOFER R., LANG D., BERNUTH G. VON, RANKE M.B., CHMALTZ A.A.: The Marfan syndrome: analysis of growth and cardiovascular manifestations.
Eur. J. Pediatr. 149 (1990), 452-455

113. VILJOEN D.: Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome).
J. Med. Genet. 31 (1994), 640-643
114. WALKER B.A., BEIGHTON PH., MURDOCH JL.: The marfanoid hypermobility syndrome.
Ann. Int. Med. 71 (1969), 349-352
115. WHEATLEY H.M., TRABOULSI E.I., FLOWERS B.E., MAUMENEE I.H., AZAR D., PYERITZ R.E., WHITTUM-HUDSON J.A.: Immunohistochemical localization of fibrillin in human ocular tissue. Relevance to the Marfan syndrome.
Arch. Ophthalmol. 113 (1995), 103- 109
116. XIA S., OZSVATH K.J., HIROSE H., TILSON M.D.: Partial amino acid sequence of a novel 40-kDa human aortic protein, with vitronectin-like, fibrinogen-like, and calcium binding domains: aortic aneurysm-associated protein-40 (AAAP-40) (human MAPG-3. proposed).
Biochem. Biophys. Res. Commun. 219 (1996), 36-39
117. ZHANG H., HU W., RAMIREZ F.: Developmental expression of fibrillin genes suggests heterogeneity of extracellular microfibrils.
J. Cell. Biol. 129 (1995), 1165-1176

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. B. Pontz für die Bereitstellung des interessanten Themas sowie die fortwährende und freundliche Unterstützung bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit.

Vielen herzlichen Dank an meine Schwester Dr. Kathrin Kamenica für ihre große Hilfe beim Verfassen der Arbeit, für ihre Tipps und Ratschläge bei Fragen und Problemen.

Ganz besonders herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Werner Kempinger für seine allzeit freundliche Hilfe und Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Schließlich möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen lieben Eltern für ihr Verständnis und ihre große Unterstützung bedanken.