



Marfan-Syndrom und hereditäre Aortopathien

Autoren: Thomas S. Mir (Hamburg), Christiane Pees (Wien), Yskert von Kodolitsch (Hamburg), Walter Knirsch (Zürich), Michael Huntgeburth (München), Peter Murin (Berlin)

Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e. V. am 9.04.2025

1. Geltungsbereich:

Hereditäre Aortopathien im Kindes- und Jugendalter am Bsp. des Marfan-Syndroms. Diese Leitlinie fokussiert auf die kardiovaskulären Manifestationen des Marfan-Syndroms. Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Aortopathie bei bikuspidaler Aortenklappe wird auf die Leitlinie „Aortenerkrankungen“ der DGK/ESC, Kapitel 7.2 „Aortenerkrankungen bei bikuspidaler Aortenklappe“, verwiesen. Primär stenotische Läsionen an der thorakalen und abdominellen Aorta werden in dieser Leitlinie nicht behandelt.

2. Methodik

Die Konsensfindung in der Leitlinienkommission erfolgte nach eingehender Literaturrecherche in einem zweistufigen Delphi-Verfahren:

1. schriftlich per E-Mail Umlauf
 2. mündliche Konsentierung im nominalen Gruppenprozess.
- Handlungsempfehlungen wurden soweit möglich in vier Empfehlungsgrade eingeteilt (Tab. 1).

Formulierung	Empfehlungsgrad	Farbliche arkierung
Soll	Starke Empfehlung	Grün
Sollte	Empfehlung	Gelb
Kann erwogen werden	Empfehlung offen	Grau
Soll nicht / sollte nicht	Nicht empfohlen	Rot

Tabelle 1: Beschreibung der Empfehlungsgrade

Wir möchten darauf hinweisen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form im Text explizit als geschlechtsunabhängig verstanden werden soll. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird daher auf die zusätzliche Formulierung der weiblichen Form verzichtet.

2.1 Abkürzungsverzeichnis

AAD	=	Akute Aortendissektion
AAS	=	Akutes Aortensyndrom
ACE-I	=	Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren
ACGS	=	Association for Clinical Genomic Science
ACMG	=	American College of Medical Genetics
ARB	=	Angiotensinrezeptorblockern
ADHS	=	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
ASD	=	Vorhofseptumdefekt
BAS	=	Ballonatrioseptostomie
BAV	=	Bikuspide Aortenklappe
BB	=	Betablocker
cbEGF	=	Calcium binding Endothelial-Growth-Factor
CoA	=	Aortenisthmusstenose
CSF	=	Spontanes cerebro-spinales Liquor-Leck
CTA	=	Computertomographische Angiographie
DEGUM	=	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGPK	=	Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie
DGTHG	=	Deutsche Gesellschaft für Thorax-/Herz-/Gefäßchirurgie
DN	=	Dominant Negativ
EKG	=	Elektrokardiographie
EMA	=	Europäischen Arzneimittelagentur
EMAH	=	Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern
FBN1	=	Fibrillin 1
FDA	=	Food and Drug Administration
HI	=	Haploinsuffizienz
HPOT	=	Human Phenotyp Ontology Terms
HTAD	=	Hereditäre Thorakale Aortenerkrankung
IMH	=	Intramurale Hämorrhagie
IVC	=	Untere Hohlvene
IVS	=	Intaktes Ventrikelseptum
LDS	=	Loeys Dietz Syndrom
LLC	=	Large Latend Komplex
LTBP	=	Latent-Tissue-Growth-Factor- β Bindungs-Proteine
LV	=	Linker Ventrikel
MLPA	=	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
MFS	=	Marfan Syndrom
MI	=	Mitralklappeninsuffizienz
MKP	=	Mitralklappenprolaps
MRA	=	Magnetresonanztomographie
MRT	=	Magnetresonanztomographie

nsHTAD	=	nicht syndromale Hereditäre Thorakale Aortenerkrankung
OBS	=	Oberbauchsonographie
OP	=	Operation
PA	=	Pulmonalarterie(n)
PAU	=	Penetrierendes Aortenulkus
PDA	=	Persistierender Ductus Arteriosus Botalli
PI	=	Pulmonalklappeninsuffizienz
PA-IVS	=	Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum
PKE	=	Pulmonalklappenersatz
TEE	=	Transösophagealen Echokardiographie
TGF- β	=	Latent-Tissue-Growth-Factor- β
TI	=	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TKP	=	Trikuspidalklappenprolaps
TTE	=	Transthorakale Echokardiographie
TV	=	Trikuspidalklappe
VSD	=	Ventrikelseptumdefekt
VUS	=	Variante Unklarer Signifikanz
WES	=	Whole Exom Sequenzierung
WGS	=	Whole Genom Sequenzierung
vEDS	=	vaskuläres Ehlers Danlos Syndrom
z-Score	=	z-Wert: Maß für die Abweichung einer individuell gemessenen Größe vom in der gleichen Population bestimmten

Inhaltsverzeichnis

1. Geltungsbereich

2. Methodik

3. Definition, Klassifikation und klinische Befunde

3.1 Definition

3.2 Herz-Kreislauf-System

3.3 Skelettsystem

3.4 Auge

3.5 Andere Organbeteiligungen

3.6 Altersabhängigkeit

3.7 Differentialdiagnosen

3.8 Klinische Diagnosestellung (Genter Nosologie, Kid-Short Marfan Score)

4. Genetische Grundlagen des Marfan Syndroms

4.1 Das FBN1 Gen

4.2 Genotyp-Phänotyp Korrelationen

4.3 Genetische Untersuchungen

4.4 Interpretation des genetischen Untersuchungsergebnisses

4.5 Familienscreening

4.6 Veranlassung und Ablauf der genetischen Untersuchung

5. Kardiale Bildgebung (und Duraektasie)

5.1 Zielsetzung

5.2 Fragestellungen

5.3 Modalitäten der elektiven Bildgebung

5.4 Echokardiographische Techniken von Durchmessern

5.5 Standardmessungen und Referenzwerte

5.6 Qualitative Bewertung der bildgebenden Untersuchung

5.7 Veränderungen der Dura

5.8 Empfehlungen zur Basisdiagnostik

5.9 Bildgebende Diagnostik des akuten Aortensyndroms

6. Konservative Therapie der kardiovaskulären Manifestationen

6.1 Grundsätze, Ziele und Strategien der Behandlung

6.2 Medikamentöse Therapie bzw. Prophylaxe

6.3 Medikamente mit erhöhtem Risikoprofil bei Aortopathien

7. Operative Therapie der kardiovaskulären Manifestationen

7.1 Definition

7.2 Akutes Aortensyndrom

7.3 Prophylaktischer Ersatz

7.4 Operationsverfahren

8. Bewegung, Freizeit- und Leistungssport bei Kindern mit Marfan Syndrom

8.1 Auswirkungen von Sport auf das Herz-Kreislauf-System

8.2 Empfehlungen für die Teilnahme am Sport

9. Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern

9.1 Transition

9.2 Medikamentöse Therapie

9.3 Operative Therapie

9.4 Familienplanung und Schwangerschaft

9.5 Weitere relevante Beratungs- und Behandlungsaspekte

9.6 Nachsorge/Verlaufskontrollen bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern

10. Literatur

Anhang

3. Definition, Klassifikation und klinische Befunde

3.1 Definition

Hereditäre Aortopathien sind überwiegend genetisch bedingte Erkrankungen der Aorta, die mit einer Anfälligkeit für Aneurysmen und Dissektionen der Hauptschlagader einhergehen. Ein Aneurysma ist eine lokale Ausbuchtung oder Aussackung eines Blutgefäßes, die aufgrund einer Schwachstelle der Gefäßwand, z.B. durch eine Bindegewebserkrankung verursacht, entsteht. Die Aortendissektion ist definiert als eine Unterbrechung der Tunica media (mittlere Schicht der Blutgefäße), die durch eine intramurale Blutung ausgelöst wird (*Siehe auch Kapitel 5, Bildgebung*). Dies führt zu einer Trennung der Aortenwandschichten mit anschließender Entstehung eines wahren und eines falschen Gefäßlumens mit oder ohne Kommunikation.

Aortenaneurysmen haben eine relevante Mortalität, da nur bei bis zu 5% aller Aneurysmen vor der plötzlichen Dissektion eine Symptomatik besteht und sie somit häufig lange Zeit unerkant bleiben können.

Bei älteren Patienten ist die Atherosklerose die häufigste Ursache für ein Aneurysma der Aorta, bei jüngeren Patienten stehen hereditäre Bindegewebserkrankungen sowie nicht-syndromale familiäre Aortenaneurysmen und Anlagestörungen der Aortenklappe, wie z.B. die bikuspidale Aortenklappe, im Vordergrund. Bei Patienten mit einem Aortenaneurysma aufgrund einer vererbten Erkrankung (Marfan-Syndrom, Loeys-Dietz-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom) können in bis zu 25 % der Fälle auch intrakranielle Aneurysmen auftreten. Ziel jeder Behandlung ist, das Risiko eines Risses der Gefäßwand (Ruptur) zu minimieren.

Aufgrund der Seltenheit und der zahlreichen Differentialdiagnosen unter den hereditären Aortopathien können keine evidenzbasierten Empfehlungen erfolgen. Diese Leitlinie behandelt das Thema hereditäre Aortopathien, die Empfehlungen beziehen sich jedoch hauptsächlich auf das klassische Marfan-Syndrom als bei weitem häufigste Entität und erfolgen auf der Basis eines Expertenkonsens.

Das Marfan-Syndrom (MFS) ist eine genetisch determinierte (*FBN 1* Variante) Systemerkrankung der Feinstruktur des Bindegewebes (Mikrofibrillen) mit Beteiligung verschiedener Organsysteme. Dabei sind die klinischen Symptome des MFS in ihrem Vorkommen und ihrer Ausprägung sehr variabel und entwickeln sich im Kindesalter altersabhängig.

Daraus resultiert ein breites klinisches Spektrum der Manifestation des MFS vom milden oligosymptomatischen Phänotyp, bei dem nur Auffälligkeiten in wenigen Organsystemen vorhanden sind, bis hin zur rasch progredienten neonatalen Verlaufsform im Sinne einer schweren Multisystemerkrankung.

Aufgrund des ubiquitären Vorkommens des Bindegewebes im menschlichen Körper kommt es zu klinisch manifesten Pathologien mit vermehrter Instabilität an folgenden Organsystemen:

- *Herz-Kreislauf-System*
- *Auge*
- *Skelettsystem (einschließlich der Muskeln und Bänder)*
- *Lunge*
- *Haut*
- *Dura*

Kernaussage 1 Definition

- Die Beteiligung der Organsysteme unterliegt im Kindesalter einer altersabhängigen Ausprägung und entwickelt sich bis zu den angegebenen Prozentangaben für die Erwachsenenpopulation.

3.2 Herz-Kreislauf-System

Tabelle 1: Altersabhängige Häufigkeit kardialer Befunde beim MFS

Kardiale Befunde	Häufigkeit	
	<u>im Kindesalter</u>	<u>im Erwachsenenalter</u>
Aortenwurzelerweiterung	ca. 46%	>80%
Aortendissektion/-ruptur	Einzelfälle	<25%
Mitralklappenprolaps	ca. 26%	>50%
Trikuspidalklappenprolaps	ca. 14%	<25%
Pulmonalarteriendilatation	ca. 10%	ca. 50%

Die häufigsten kardialen Befunde im Kindesalter sind die **Aortenwurzelerweiterung** bzw. das **Aneurysma der Aorta ascendens** (46%), der **Mitralklappenprolaps** (26%) bzw. seltener ein **Trikuspidalklappenprolaps** (14%), beides mit oder ohne zusätzlich bestehende Klappeninsuffizienz. Während im Erwachsenenalter für die Aortenwurzelerweiterung ein z-score ≥ 2.0 definiert wird, wird im Kindesalter bis zum jungen Erwachsenenalter (< 20 Jahre) ein höherer z-score (Pettersen et al) ≥ 3.0 verwendet. Diese Befunde treten im Durchschnitt im mittleren bis späteren Grundschulalter auf (9-11 Jahre) ohne geschlechtsspezifische Unterschiede aufzuweisen. Während bei Erwachsenen mit MFS die **Aortendissektion** eine gefürchtete Komplikation mit einer hohen Mortalität (50%) ist - insbesondere bei unerkannten und unbehandelten Patienten bis zum 40. Lebensjahr - ist dies im Kindesalter eine Rarität.

Als weitere kardiale Pathologien können eine sekundäre **Aortenklappeninsuffizienz** durch Erweiterung des Aortenklappenannulus, Kalziumablagerungen (im Mitralklappenannulus) und eine **Pulmonalarteriendilatation** ohne Pulmonalstenose auftreten, letztere hat einen diagnostischen Nutzen im Kindesalter bei oligosymptomatischen Fällen.

Außerdem kann nicht selten eine vermutlich primäre **Kardiomyopathie** bei Patienten mit MFS auftreten, die sich in aller Regel als messbar inhomogene Kontraktion darstellt.

3.3 Skelettsystem

Tabelle 2: Altersabhängige Häufigkeit von Skelettbefunden beim MFS

Skelettbefunde	Häufigkeit	
	<u>im Kindesalter</u>	<u>im Erwachsenenalter</u>
Überstreckbarkeit der Gelenke	nicht bekannt	>50%
Dolichostenomelie	nicht bekannt	>50%
Kiel- / Trichterbrust	nicht bekannt	ca. 50%
Skoliose bzw. Kyphose	nicht bekannt	ca. 60%

Bei Kindern mit MFS wird ein überschießendes Knochenwachstum der langen Knochen (Extremitäten / Finger) beschrieben, welches die Entwicklung der Knochenmanifestation erklären kann. Dies kann bei langgliedrigen Fingern zur **Spinnenfingrigkeit** (Arachnodaktylie) sowie zu **schmalen Fingern** («Madonnenfinger») führen. Das überschießende Knochenwachstum führt dabei auch zu einem dysproportionierten Wachstum mit präferentiellem Wachstum der langen Röhrenknochen der Extremitäten und Finger bzw. Zehen im Verhältnis zum Rumpf (**Dolichostenomelie**), im Bereich des überschießenden Rippenwachstums zu Deformitäten des Sternums nach innen (**Trichterbrust**) oder nach außen (**Kielbrust**) und zur **Skoliose** der Wirbelsäule ($>20^\circ$). Die skelettalen Befunde können sich bereits bei kleinen Kindern entwickeln und verstärken sich mit dem Wachstum. Die Dolichostenomelie bedingt ein **Armspanne-zu-Körperlänge Verhältnis von > 1.05** (bei Erwachsenen, bei Kindern nicht publiziert) bzw. ein Verhältnis von oberer zu unterer Körperlänge von < 0.85 (bei Erwachsenen, bei Kindern bis 5 Jahre < 1 , 6 bis 7 Jahre < 0.95 , 8 bis 9 Jahre < 0.9 , ab 10 Jahren < 0.85).

Durch die Kombination aus überschießendem Knochenwachstum und Überstreckbarkeit der Gelenke entstehen charakteristische klinische Zeichen wie das **Murdoch Handgelenkzeichen** (deutliches Überlappen des Daumens und des Kleinfingers beim Umgreifen des kontralateralen Handgelenkes) und **Steinberg Daumenzeichen** (der Daumen überragt beim Einklappen bzw. beim Faustschluss um das letzte Daumenglied die ulnare Handkante, Abb.1).

Abbildung 1: Murdoch Handgelenkszeichen (links) und Steinberg Daumenzeichen (rechts)



Aus: Netter FH (1992) Farbatlanten der Medizin, Band 7: Bewegungsapparat I, Thieme, Stuttgart, S. 232.

Aus: Chang X-C (2006) Diagnose und Behandlung des Marfan-Syndroms im 3. Jahrtausend, Inaugural-Dissertation, Universität Freiburg, S. 12.

Paradoxerweise kann im Einzelfall auch eine **verminderte Gelenkbeweglichkeit im Bereich des Ellenbogengelenks** und der Finger vorliegen sowie ein **pes cavus** (hohes Fussgewölbe). Häufiger besteht bei Patienten mit MFS jedoch ein **pes planus** (flaches Fussgewölbe, Plattfüsse) mit Innenrotation im Sprunggelenk (**Rück-/Hinterfussdeformität**) mit in Folge auftretenden Schmerzen beim Gehen, Ermüdbarkeit der Beine und Muskelkrämpfen.

Im Bereich des Hüftgelenks kann das Acetabulum pelvis / die Hüftpfanne sehr vertieft sein (**Coxa profunda**) und zur **protrusio acetabuli** führen mit **Impingement**, einer Einklemmung von Sehnen oder Muskeln in einem Gelenk und entsprechender Schmerzsymptomatik sowie funktionellen Einschränkungen im Langzeitverlauf durch Entwicklung einer **Coxarthrose**.

Als kraniofaziale Zeichen bestehen eine senkrechte Überentwicklung des Kopfes (**Dolichocephalie/Langschädel**) mit langem und schmalem Gesicht mit tiefliegenden Augen (**Enophthalmus**), **nach unten abfallenden Augenlidfalten**, einer **Jochbeinhypoplasie, Mikro-/Retrognathie**, sowie einem **hohen engen (gotischen) Gaumen** mit konsekutiver **Zahnfehlstellung**.

3.4 Auge

Tabelle 3: Altersabhängige Häufigkeit von ophthalmologischen Befunden beim MFS

	Häufigkeit	
	<u>im Kindesalter</u>	<u>im Erwachsenenalter</u>
Ectopia lentis	ca. 20%	ca. 60%
Myopie	nicht bekannt	>50%
Netzhautablösung	nicht bekannt	<25%
Glaukom	nicht bekannt	ca. 30%
Frühzeitiger Katarakt	nicht bekannt	<25%

Die **Linsenektopie** ist einer der häufigsten Befunde beim MFS und kann bereits im frühen Kindesalter vorliegen und sich im Laufe des Lebens verstärken. Sie ist durch eine Lockerung des Halteapparats der Linsen bedingt. Eine **Myopie** (Kurzsichtigkeit) ist häufig und schreitet im Kindesalter rasch voran. Der Augapfel bei Patienten ist häufig verlängert, die Hornhaut häufig abgeflacht und vergrößert (Megalokornea). Es kann ein Keratokonus auftreten. Die Skleren imponieren oft blau, bei Kopfbewegung kann es zum Irisschlottern (Iridodonesis) kommen.

Als Komplikationen der Augenbeteiligung bei MFS bestehen ein erhöhtes Risiko für eine Netzhautablösung, ein Glaukom und einen frühzeitigen Katarakt.

3.5 Andere Organbeteiligungen

Dura: Die Erweiterung des Durasacks im lumbosakralen Segment (Duraektasie) kann zur Knochenerosion und Nerveneinengung führen. Dies kann mit lumbosakralen Rückenschmerzen, genitalen und rektalen Schmerzen, muskulärer Schwäche und Taubheitsgefühl im Oberschenkel bis unterhalb des Knies, einhergehen. Der Austritt von Liquorflüssigkeit kann im Einzelfall zum lageabhängigen Abfall des Liquordrucks und zu Kopfschmerzen führen. Im Rückenmark finden sich gehäuft meningeale Zysten (Tarlov-Zysten).

Haut: Die trotz adäquater körperlicher Aktivität und Kalorienaufnahme beobachtete schwach entwickelte Muskulatur führt zur Muskelhypotrophie. Es treten häufig eine typisch samtartige Haut mit Neigung zu striae distensae (Dehnungsstreifen) an verschiedenen atypischen Stellen, sowie ein Leistenbruch auf. Außerdem besteht die Neigung zu atlantoaxialer oder zervikookzipitaler Instabilität. Dadurch besteht unter

anderem eine erhöhte Anfälligkeit für eine schmerzbedingte Schonhaltung des Nackens (Grisel-Syndrom).

Lunge: Im Bereich der Lunge, insbesondere im Oberlappen, können sich Bullae entwickeln, die das Risiko eines Spontanpneumothorax erhöhen. Die totalen und residuellen Lungenvolumina können erhöht sein, es besteht dabei eine verminderte Sauerstoffaufnahmekapazität.

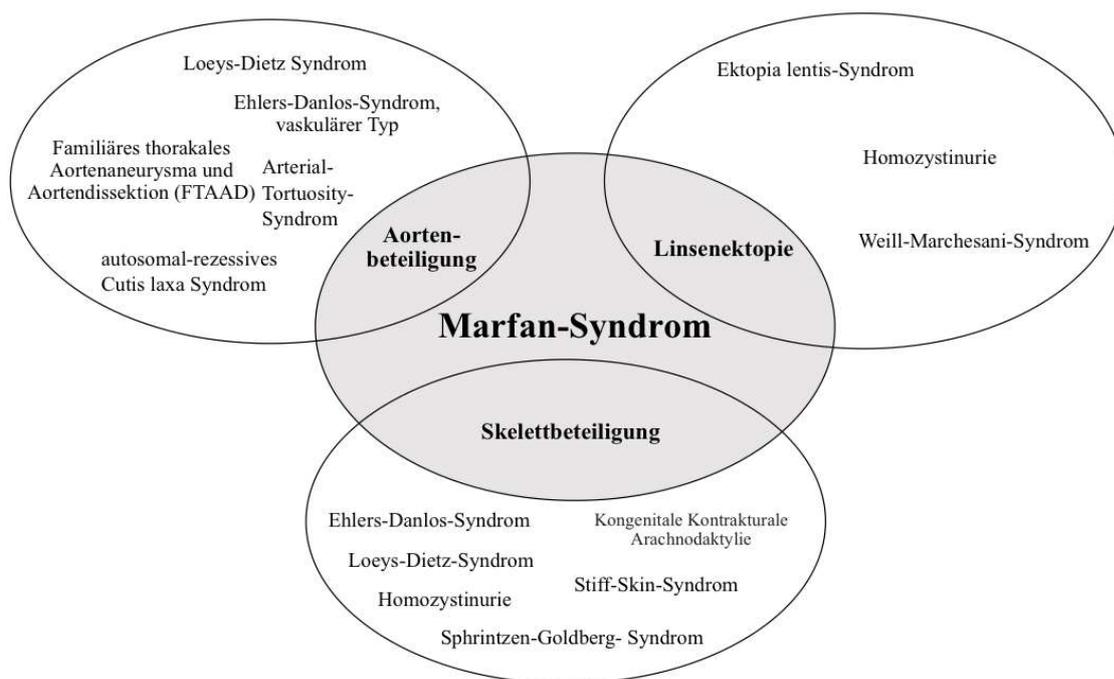
Allgemein ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität bis ins junge Erwachsenenalter auch im Vergleich zu Nicht-Betroffenen gut.

3.6 Altersabhängigkeit:

Da sich die Symptome des MFS altersabhängig entwickeln, ist die Diagnosestellung nach der Genter Nosologie im Kindesalter erschwert. Ebenso sind bei pädiatrischen Fällen kardiale Dekompensation, schwere Klappendysfunktion und Aortendissektion und damit der kardiochirurgische Therapiebedarf selten. Viele Symptome werden im frühen Kindesalter nicht erkannt bzw. entwickeln sich erst später im Verlauf des Lebens. Umgekehrt können in schweren Fällen bereits im Neugeborenenalter die Symptome ausgeprägt sein.

3.7 Differentialdiagnosen

Abbildung 2: Differentialdiagnosen des MFS (adaptiert an Hoffjan S, 2012.). Die klinischen Überlappungen beim MFS sind hier schematisch dargestellt.



Vom MFS werden genetisch verwandte Erkrankungen mit Variationen im *FBN1* –Gen unterschieden:

- **Familiäre Linsenektopie**

- **MASS Phänotyp** (Mitral valve prolapse, Myopia, borderline and non-progressive aortic enlargement, and non specific skin and skeletal findings)

- **Marfan lipodystrophy syndrome**

Weiter abzugrenzen sind:

- **Loeys-Dietz-Syndrom (LDS)** mit klinischer Überschneidung bei skelettalen und kardiovaskulären Zeichen, aber ohne Linsenektopie. Aortenwurzelerweiterung und -dissektion sind häufiger und manifestieren sich bereits frühzeitig im Kindesalter.

- **Shprintzen-Goldberg-Syndrom** mit ebenfalls deutlicher klinischer Überschneidung jedoch milderem kardiovaskulärem Verlauf mit häufiger Entwicklungsverzögerung.

- andere Bindegewebserkrankungen wie **heritable thoracic aortic disease (HTAD)**, **Meester-Loeys-Syndrom**, **Homozystinurie Stickler Syndrom**, **klassisches und vaskuläres Ehlers-Danlos Syndrom (vEDS)**, **klassische kongenitale kontrakturale Arachnodaktylie** (bei Auffälligkeiten der Ohrmuschel), **Fragiles X Syndrom** und **PLOD1-related kyphoscoliotic Ehlers-Danlos Syndrom**.

3.8 Klinische Diagnosestellung

Genter Nosologie

Die Diagnose des MFS wird gemäß der im Jahr 2010 revidierten Genter-Nosologie (Synonym: Gent Nosologie) gestellt. Sie umfasst die Aortenwurzelerweiterung/Aortendissektion, die Linsenverschiebung (Linsen-(sub-)luxation, Ectopia lentis), die systemische Beteiligung gemäß Systemscore, die Familienanamnese, und pathogene Varianten.

Hierbei liegt ein MFS dann vor, wenn eine der sieben in Tabelle 4 und 5 aufgeführten Bedingungen erfüllt sind. Dabei stellt der Systemscore in Tabelle 5 eine Zusammenstellung assoziierter Befunde dar.

Tabelle 4: Diagnosestellung des MFS nach revidierter Genter-Nosologie (modifiziert nach Loeys B, 2010)

Es muss eine der folgenden sieben Bedingungen vorliegen (1-4 ohne Vorliegen einer positiven Familienanamnese, 5-7 mit Vorliegen einer positiven Familienanamnese).

Diagnostische Kriterien **ohne positive Familienanamnese:**

1. Aortenwurzelerweiterung (z-score ≥ 2 bei Personen über 20 Jahren, z-score ≥ 3 bei Personen unter 20 Jahren) oder Aortendissektion und Linsenverschiebung
2. Aortenwurzelerweiterung (z-score ≥ 2 bei Personen über 20 Jahren, z-score ≥ 3 bei Personen unter 20 Jahren) oder Aortendissektion und FBN1-Mutation
3. Aortenwurzelerweiterung (z-score ≥ 2 bei Personen über 20 Jahren, z-score ≥ 3 bei Personen unter 20 Jahren) oder Aortendissektion und Systemscore ≥ 7 Punkte *
4. Linsenverschiebung und krankheitsauslösende FBN1-Mutation mit Aortenwurzelerweiterung (z-score ≥ 2 bei Personen über 20 Jahren, z-score ≥ 3 bei Personen unter 20 Jahren) oder Aortendissektion

Mit positiver Familienanamnese (ein Verwandter ersten Grades erfüllt die oben angeführten Kriterien):

5. Linsenverschiebung und ein weiteres Familienmitglied erfüllt die oben angeführten Kriterien
6. Systemscore ≥ 7 Punkte und ein weiteres Familienmitglied erfüllt die oben angeführten Kriterien *
7. Aortenwurzelerweiterung (z-score ≥ 2 bei Personen über 20 Jahren, z-score ≥ 3 bei Personen unter 20 Jahren) oder Aortendissektion und ein weiteres Familienmitglied erfüllt mit oben angeführten Kriterien *

* Differenzialdiagnosen wie Homocystinurie, Shprintzen-Goldberg-Syndrom (SGS), Loeys-Dietz-Syndrom (LDS), Aneurysma-Osteoarthrose-Syndrom (AOS), vaskuläre Form des Ehlers-Danlos-Syndroms (EDS Typ IV) sollten ausgeschlossen werden. Dazu sind entsprechende biochemische Untersuchungen und/oder molekulargenetische Untersuchungen der Gene, SKI, TGFBR1, TGFBR2, TGFB2, TGFB3, SMAD3 und COL3A1 (nicht abschließend) indiziert.

Tabelle 5: **Systemscore** zur Diagnosestellung des MFS nach revidierter Genter-Nosologie (modifiziert nach Loeys B, 2010)

Handgelenk- <u>und</u> Daumenzeichen positiv	(3 Punkte)
Handgelenk- <u>oder</u> Daumenzeichen positiv	(1 Punkt)
Trichterbrust oder asymmetrischer Brustkorb	(1 Punkt)
Kielbrust	(2 Punkte)
Hinterfuß-Deformation (Knickfuß)	(2 Punkte)
Pes planus	(1 Punkt)
Pneumothorax	(2 Punkte)
Erweiterung der Hirnhaut im Bereich der Lendenwirbel (Dura-Ektasie)	(2 Punkte)
Vorwölbung der Hüftpfanne (Protrusio acetabuli)	(2 Punkte)
Armspannweite größer als Körperlänge <u>und</u> herabgesetztes Verhältnis von Oberlänge zu Unterlänge ohne schwere Skoliose	(1 Punkt)
Skoliose oder Kyphose	(1 Punkt)
Streckdefizit der Ellenbogen	(1 Punkt)
<u>Mindestens 3 von 5 möglichen Gesichtsmerkmalen</u> (1 Punkt):	
• schmaler, langer Schädel	
• nach unten abgeschrägte Lidachse	
• eingefallene Augen	
• Unterkiefer-Rücklage	
• Unterentwicklung der Wangenknochen	(1 Punkt)
Hautstreifen (Striae)	(1 Punkt)
Kurzsichtigkeit (Myopie) > 3 Dioptrien	(1 Punkt)
Mitralklappenprolaps	(1 Punkt)
=> Die entsprechende Punktezahl wird für jeweils vorhandene Merkmale vergeben. Der „Score“ wird als positiv bewertet, falls 7 oder mehr Punkte vergeben werden.	

Kid-Short Marfan Score (Kid-SMS)

Der Kid-SMS gibt das relative Risiko für die Existenz eines MFS im Kindes- und Jugendalter an.

1. Bei Koexistenz einer Aortenwurzelerweiterung und Linsenluxation besteht eine **sehr hohe Wahrscheinlichkeit** für das Vorliegen eines MFS.
2. Ein MFS ist **wahrscheinlich** bei der **Kombination einer Aortenwurzelerweiterung mit** entweder einem **Mitral- bzw. Trikuspidalklappenprolaps** oder einer **Pulmonalarteriendilatation** oder mindestens **drei skelettalen Manifestationen** (nach Genter Nosologie)
3. Ein MFS ist **wahrscheinlich** bei Vorliegen einer **Linsenektopie mit Mitral- bzw. Trikuspidalklappenprolaps** oder mit **Pulmonalarteriendilatation ohne Aortenwurzelerweiterung**.

In beiden o.g. Konstellationen sollte **zeitnah** eine vollständige Untersuchung aller Symptome und klinischer Befunde gemäß der revidierten Genter Nosologie durch ein Marfan-Zentrum, mit ggf. genetischer Analytik, durchgeführt werden.

4. Ein **moderates Risiko** besteht, wenn ausschließlich eine positive Familienanamnese oder eine Aortenwurzelerweiterung vorliegen.

Auch in diesem Fall ist natürlich eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluss oder der Verifizierung des MFS indiziert.

Der Vorteil dieses zusätzlichen diagnostischen Werkzeugs liegt in der einfachen und schnellen Risikostratifizierung bei Kindern und Jugendlichen, die unter dem Verdacht auf das Vorliegen eines MFS zu einem Kinderkardiologen überwiesen wurden.

Tabelle 6. **Kid-Short Marfan Score** (nach Stark et al, 2015)

Klinische Manifestation	Diagnose
Aortenwurzelerweiterung + Linsenektopie	Marfan-Syndrom
Aortenwurzelerweiterung + MK-Prolaps + TK-Prolaps oder Aortenwurzelerweiterung + PA Dilatation oder Aortenwurzelerweiterung + Skelettbeteiligung (mindestens 3 Befunde) oder Linsenektopie + MK-Prolaps + TK-Prolaps oder Linsenektopie + PA Dilatation	Marfan-Syndrom wahrscheinlich => Abklärung Marfan-Zentrum
Positive Familienanamnese Aortenwurzelerweiterung	Marfan-Syndrom möglich => Abklärung Marfan-Zentrum

Empfehlung: KID SMS (Kinder-Short Marfan Score)

Bei Kombination einer Aortenwurzelerweiterung

- 5. mit einem Mitral- und/oder einem Trikuspidalklappenprolaps oder
- 6. mit einer Pulmonalarteriendilatation oder
- 7. mit mindestens drei skelettalen Manifestationen

soll dringlich eine Vorstellung in einem Marfan-Zentrum erfolgen, da wahrscheinlich ein MFS vorliegt.

Bei Vorliegen einer positiven Familienanamnese oder einer isolierten Aortenwurzelerweiterung besteht ein moderates Risiko für das Vorliegen eines MFS und es soll **elektiv** eine Vorstellung in einem Marfan-Zentrum erfolgen.

4. Genetische Grundlagen des Marfan Syndroms

4.1 Das *FBN1* Gen

Die Ursache des MFS sind pathogene Varianten im Fibrillin-1 Gen (*FBN1*) auf Chromosom 15q21.1. Diese Veränderungen können autosomal dominant vererbt werden (ca. 67 % aller MFS-Fälle) oder de novo entstehen (ca. 33 % aller MFS-Fälle). Die Penetranz der Erkrankung ist 100 %, die Erkrankung aber progredient, sodass die jeweiligen Symptome erst mit fortgeschrittenem Alter auftreten können, oder häufiger bzw. stärker werden. Art und Lokalisation der Veränderungen im *FBN1* Gen sind zumeist individuell in den jeweiligen betroffenen Familien, es existieren aber auch Varianten, die bereits häufiger beschrieben wurden.

Alle bekannten Arten von Varianten können das MFS auslösen:

- *Missense Varianten*
- *Nonsense Varianten*
- *Splice Varianten (inframe and out of frame)*
- *kleine Duplikationen und Deletionen*
- *große Deletionen (bis hin zur Deletion eines ganzen Allels)*

4.2 Genotyp-Phänotyp Korrelationen

Die Genotyp-Phänotyp Korrelation ist bisher nur unzureichend geklärt, insbesondere bestehen auch bei Personen mit identer pathogener *FBN1* Variante, wie z.B. innerhalb einer Familie, sehr häufig deutliche Unterschiede in Art, Ausprägung und Verlauf der Erkrankung (Expressivität). Die bei erwachsenen Patienten beobachteten gravierenden Genotyp-Phänotyp Unterschiede der zwei Hauptgruppen (dominant negativ versus Haploinsuffizienz - siehe Anhang) konnten im Kindesalter nicht so akzentuiert und auch nicht als die Behandlung beeinflussend beobachtet werden. Im Kindesalter gibt es aber einzelne Ansätze einer möglichen Korrelation:

- *Missense Varianten in den Exons 24-32 können ein neonatales MFS oder eine schwere (infantile) Verlaufsform hervorrufen*
- *Varianten in den Exons 1-21 erzeugen häufiger schwere Augenbeteiligungen mit sehr frühzeitigen Linsenluxationen mit z.T. auch nur schwächer ausgeprägter kardialer Beteiligungen*

- *Linsenluxationen finden sich ebenfalls gehäuft bei Patienten mit Missense Varianten, bei denen die Aminosäure Cystein verloren geht*
- *Varianten in TGF- β Domänen zeigen häufiger schwerere Skelettbeteiligungen*
- *Splice Varianten führen z.T. zu einer schwereren Verlaufsform*
- *Deletionen eines gesamten Allels führen z.T. zu weniger gravierenden Verlaufsformen*

4.3 Genetische Untersuchung

Zur genetischen Verifizierung einer klinisch vermuteten Marfan Erkrankung ist die Untersuchung des *FBN1* Gens zu empfehlen.

Der Nachweis einer pathogenen Veränderung (Variante) im *FBN1* Gen stellt aber alleine keine Diagnose des MFS dar, entspricht aber neben der Linsenluxation, der Aortenwurzelerweiterung, sowie der Familienanamnese einem Hauptkriterium. *FBN1* Varianten können auch andere Erkrankungen hervorrufen

- *Isolierte Ectopia lentis (OMIM 129600)*
- *MASS-Phänotyp (OMIM 604308)*
- *Marfan Lipodystrophie Syndrom (OMIM 616914)*
- *Shprintzen-Goldberg-Syndrom (OMIM 182212)*
- *Weill-Marchesani-Syndrom Typ 2 (OMIM 608328)*
- *Akromikrische Dysplasie (OMIM 102370)*
- *Geleophysische Dysplasie Typ 2 (OMIM 614185)*
- *Stiff-Skin-Syndrom (OMIM 184900)*

Auch zeigt das Marfan Syndrom klinisch sehr große Überlappungen mit anderen Bindegewebserkrankungen z.T. aufgrund der Aneurysmata, z.T. der Linsenverlagerung oder aber auch aufgrund der überlappenden skelettalen Symptome, welche durch die genetische Analyse unterschieden werden können:

- *Loeys Dietz Syndrom (TGFB1/2, SMAD3, TGFB2, TGFB3)*
- *Vaskuläres Ehlers Danlos Syndrom (EDS) (COL3A1)*
- *Meester-Loeys Syndrom (BGN)*
- *weitere EDS Untertypen wie z.B. Hypermobilitätstyp (Genetik noch unbekannt), Kyphoskoliotischer Typ (PLOD1, FKBP14), Spondylodysplastischer Typ (B4GALT7/6, SLC39A13)*
- *Arterial Tortuosity Syndrom (SLC2A10)*

- *Autosomal rezessives Cutis laxa Syndrom 1b (ARCL) (EFEMP2)*
- *Weil-Marchesani-Syndrom (ADAMTS10, FBN1)*
- *kongenitale kontrakturale Arachnodaktylie (Beals Syndrom) (FBN2)*
- *Nicht-syndromale thorakale Aortenaneurysma Erkrankung (ACTA2, MYH11, MYLK, PRKG1, LOX, MFAP5, FOXE3, MAT2A, NOTCH1,...)*

Somit sollten immer möglichst alle Gene, die klinisch zur Ausprägung des Patienten passen, im Rahmen einer Panel Untersuchung untersucht werden. Die Zusammenstellung der jeweiligen Gene einer Panel Untersuchung ist jedoch je nach Genetik Labor unterschiedlich, so dass sich jeder Zuweiser hiervon vorher ein Bild machen sollte, um sicher zu gehen, dass die für ihn möglichen Differentialdiagnosen mit abgedeckt werden. Die Unterscheidung der Diagnose MFS von den genannten Differentialdiagnosen ist insbesondere auch im Hinblick auf die zum Teil sehr unterschiedlichen Therapieoptionen und auch Komorbiditäten, sowie z.T. auch die unterschiedlichen Prognosen extrem wichtig. Aus diesem Grund ist eine genetische Untersuchung zur Abklärung/Unterscheidung dieser Bindegewebserkrankung empfohlen.

Die genetische Untersuchung mittels der **(W)ES Analyse ((Whole) Exom Sequenzierung)** bietet sich heutzutage aufgrund der doch meist kosteneffektiveren Durchführung mit einer breiteren Aussage bei ggf. noch nicht ganz eindeutiger Klinik an. Hierbei ist die Angabe der festgestellten Phänotyp-Merkmale zur besseren Spezifizierung der Untersuchung (HPO = Human Phänotyp Ontology Terms) notwendig. Bei der **Trio-Exom-Analyse** werden neben dem Patienten auch die beiden Eltern in die Analyse mit einbezogen und somit eine Exom-weite Segregationsanalyse durchgeführt. Die so erhaltenen Segregationsinformationen zu jeder Variante erlauben, diese zusätzlich zu filtern und damit zielgerichteter auszuwerten.

Bei sehr sicherer Klinik ist aber entweder eine Einzelgenanalyse oder die Multi-Genpanel Untersuchung mit höherer Sequenzierungstiefe jeder Base ggf. aussagekräftiger, da sie auch niedrig-gradige Mosaik erkennen kann (Bachmann N. et al. 2023). Bei einem negativen Befund der ES Analyse ist auch an die Möglichkeit einer größeren Deletion zu denken, die weitere Untersuchungsschritte, wie z.B. einen MLPA Test (multiplex ligation-dependent probe amplification), nach sich ziehen würde. Ebenfalls sind in sehr seltenen Fällen auch eine autosomal rezessive Vererbung beim MFS beschrieben worden. Die Möglichkeit von tiefen intronischen Varianten, die mittels der Exom-Sequenzierung nicht erfasst werden, stellen weitere Ursachen eines

negativen Testergebnisses dar, so dass ggf. eine Whole Genom Sequenzierung (WGS) hilfreich sein kann.

4.4 Interpretation des genetischen Untersuchungsergebnisses

Bei einer genetischen Untersuchung kann eine Veränderung in einem Gen in 5 Unterklassen nach ACMG (American College of Medical Genetics) und ACGS (Association for Clinical Genomic Science) eingeteilt werden:

- *Benigne Variante (Klasse 1)*
- *Wahrscheinlich benigne Variante (Klasse 2)*
- *Variante unklarer Signifikanz (Klasse 3)*
- *Wahrscheinlich pathogene Variante (Klasse 4)*
- *Pathogene Variante (Klasse 5)*

Der Nachweis einer (wahrscheinlich) pathogenen Veränderung im *FBN1* Gen (Klasse 4/5) ist ein Hauptkriterium der revidierten Gent Nosologie (Loeys B et al. 2010). **Dies bedeutet aber auch, dass eine positive Genanalyse alleine per se noch keine Diagnose des MFS erlaubt.** Es muss mindestens ein weiteres Hauptkriterium, wie z. B. eine Linsenluxation, oder eine signifikante Aorta ascendens Erweiterung (bei Kindern bis 20 Jahren mind. ein Z-Score von ≥ 3) \pm ein Systemscore ≥ 7 , oder eine positive Familienanamnese vorliegen. Die Diagnose MFS kann demnach auch ohne Nachweis einer pathogenen *FBN1* Variante nach Gent Nosologie klinisch gesichert werden, eine Gendiagnostik ist aber z.B. zur weiteren Abklärung von Familienangehörigen (Segregationsanalyse) und der Einschätzung eines möglichen Wiederholungsrisikos indiziert.

Kernaussagen Genetik beim MFS

- Die genetische Untersuchung kann nur die klinische Diagnosestellung nach Gent Nosologie unterstützen, ein positiver Genbefund alleine stellt keine Diagnose dar.
- Einzelne Unterpunkte des Systemscores allein (wie z.B. marfanoider Habitus/Facies, Hyperelastizität) stellen keine Indikation für eine genetische Untersuchung dar.
- Bei klinisch nach Gent Nosologie gesichertem MFS schließt ein negativer Genbefund die Diagnose nicht aus.
- *FBN1* Varianten sind nicht pathognomonisch für das MFS, sondern kommen auch bei anderen Erkrankungen vor.

- Eine Variante unklarer Signifikanz (VUS) stellt keinen positiven Genbefund dar.
- Aufgrund der hohen Genotyp-Phänotyp Variabilität kann auch intrafamiliär keine Aussage über den Verlauf der Erkrankung bei Menschen mit identischer genetischer Variante gemacht werden.

Die Signifikanz einer Variante wird entweder durch den Nachweis einer bekannten, die Erkrankung auslösende Variante (bereits bei einem anderen Patienten sicher nachgewiesen = Klasse 5) oder aber Nachweis einer Veränderung, die auch bei anderen gesunden Probanden zu finden ist (Klasse 1) eruiert. Ebenso kann durch gezielte Computersimulationen dem untersuchenden Genetiker die Wahrscheinlichkeit einer krankheitsverursachenden Veränderung dieser Variante berechnet (wahrscheinlich pathogen, wahrscheinlich benigne = Klasse 4 bzw. Klasse 2) werden.

Sollten all diese Testungen keine sichere Einordnung zulassen, wird die Signifikanz als unklar definiert (VUS = Klasse 3). Es wird eine Reevaluierung der unklaren Sequenzvariante in 2-3 Jahren empfohlen, um anhand der dann aktuellen Datenlage eine Neueinschätzung der Variante vorzunehmen.

Sollte eine unklare Sequenzvariante im *FBN1* Gen nachgewiesen werden (Klasse 3 = VUS), für die aufgrund der derzeitig zur Verfügung stehenden Daten keine eindeutige Klassifizierung als pathogen (krankheitsverursachend) bzw. benigne möglich ist, ist die Interpretation der Variante in Zusammenschau mit den klinischen Befunden entscheidend. Zur weiteren Einschätzung der Pathogenität der Variante kann eine Segregationsanalyse der Familie hilfreich sein, dies kann auch direkt mit der gemeinsamen Untersuchung der Genetik des Probanden UND seiner Eltern als Trio-ES erfolgen.

Ggf. kann auch zur weiteren Auswertung der Auswirkung der genetischen Variante eine Hautbiopsie zur Anlage einer Fibroblastenkultur mit Untersuchung einer möglichen pathologischen Veränderung auf Proteinebene erfolgen. Prinzipiell kann somit aber auch nach unauffälliger genetischer Analyse eine genetische (Mit)-Ursache nicht völlig ausgeschlossen werden. Theoretisch kann eine Veränderung in einem Gen vorliegen, das bisher nicht mit der geschilderten Symptomatik assoziiert wurde, bzw. eine Veränderung in Bereichen liegen, die mit den aktuellen Methoden bisher noch nicht erfasst werden können. **Eine negative Genanalyse schließt also ein MFS nicht aus.**

4.5 Familienscreening

Bei Nachweis einer pathogenen *FBN1* Variante ist eine humangenetische Beratung und die gezielte Untersuchung Verwandter ersten Grades (Familienscreening = Segregationsanalyse) empfohlen. Hierbei sollten jeweils die Eltern sowie bei erwachsenen Patienten ggf. die Kinder der Indexperson auf die in der Familie nachgewiesene Variante gezielt untersucht werden. Sollte die Untersuchung Verwandter ersten Grades nicht möglich sein, können sich auch weitere Familienmitglieder zur humangenetischen Beratung und Segregationsanalyse vorstellen.

Empfehlung Gendiagnostik beim Marfan Syndrom	
➤ Bei positiver Familienanamnese und bekannter genetischer Variante soll Verwandten ersten Grades ebenfalls eine genetische Untersuchung auf diese Variante angeboten werden.	
➤ Bei Vorliegen einer Aortendilatation ± einem Systemscore ≥ 7 oder einer Linsenluxation oder einer positiven Familienanamnese sollte eine genetische Untersuchung mittels Panel Untersuchung oder ES zur Diagnosesicherung durchgeführt werden.	
➤ Eine genetische Untersuchung mittels Panel Untersuchung oder ES zum Ausschluss überlappender Syndrome sollte bei starken Hinweisen auf eine verwandte Bindegewebserkrankung durchgeführt werden.	

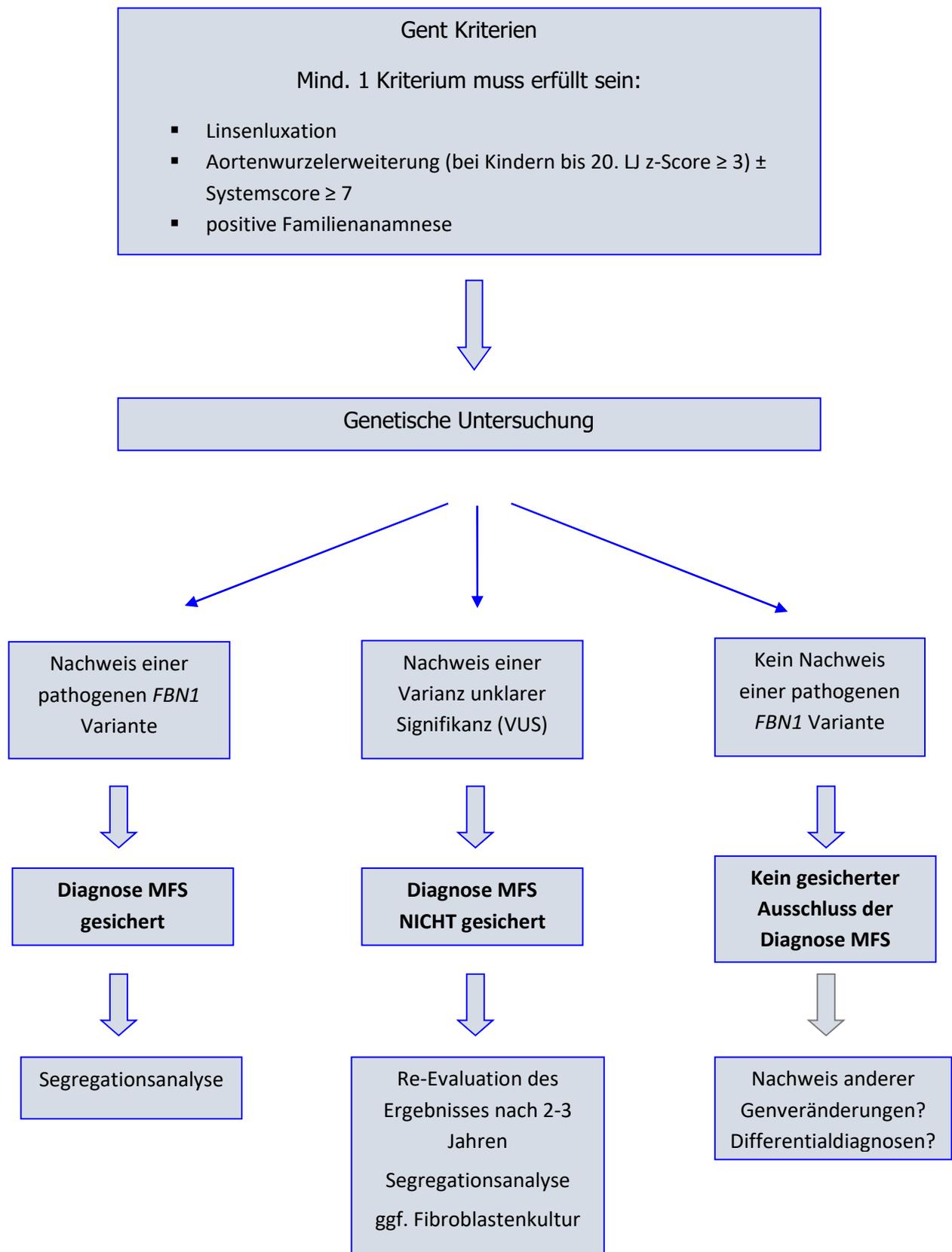
4.6 Veranlassung und Ablauf der genetischen Untersuchung

Im Alltag stellt sich oft die Frage der notwendigen Qualifikation, um die oben angesprochenen genetischen Untersuchungen initiieren zu dürfen. Grundsätzlich ist die Überweisung des Patienten und seiner Verwandten an ein Humangenetisches Institut immer möglich. Ein Arzt mit Qualifikation auf dem Gebiet der zu untersuchenden Erkrankung (in diesem Fall z.B. Pädiater und Kinderkardiologe) darf aber grundsätzlich bei einem Patienten mit klinisch deutlichen Symptomen dieser Erkrankung nach Einwilligung des Patienten bzw. der Erziehungsberechtigten die Untersuchung initiieren (hierfür ist meist die Blutabnahme von 2-5 ml EDTA Blut notwendig). Eine besondere Qualifikation für die fachgebundene genetische Beratung

ist hierbei nicht notwendig, aber natürlich wünschenswert. Die gleichzeitige Mit-Untersuchung der Eltern bei einem Indexpatienten im Kindes- und Jugendalter (Trio-Sequenzierung) kann hierbei ebenfalls vom Pädiater mit durchgeführt werden. Genetische Leistungen (sowohl Beratung, als auch Laboruntersuchungen) sind hierbei Standardleistungen der gesetzlichen Krankenkassen (Bachmann N. et al. 2023). Therapeutische Maßnahmen obliegen bei Kindern und Jugendlichen (Transition 17-21 Jahre) der Verantwortung eines Arztes für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunktbezeichnung Kinder- und Jugendkardiologie.

Empfehlung – Durchführung der Diagnostik und Therapie	
➤ Die Koordination und Durchführung der Diagnostik soll durch einen Arzt/Ärztin für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunktbezeichnung Kinder- und Jugendkardiologie erfolgen.	
➤ Diese/r Arzt/Ärztin indiziert abhängig von der klinischen Befundkonstellation ggf. auch genetische Untersuchungen bei Indexpatienten und deren Eltern oder überweist hierzu an einen Facharzt/ärztin für Humangenetik.	
➤ Prädiktiv-genetische Untersuchungen und Beratungen bei einem Menschen <i>ohne</i> klinische Symptome sollen jedoch nur von Fachärzten für Humangenetik oder Ärzten mit Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt-, oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen initiiert werden.	
➤ Die operative Behandlung soll altersunabhängig durch eine Herzchirurgin oder einen Herzchirurgen mit dem Zertifikat „Chirurgie angeborener Herzfehler“ an einem Kinderherzzentrum bzw. einem zertifizierten Zentrum für Erwachsene mit angeborenen Herzerkrankungen erfolgen.	
➤ Die pränatale Diagnostik und Beratung sollte durch eine/n DEGUM II/III qualifizierten Pränatalmediziner/in in Kooperation mit einem/r Kinderkardiologin/en erfolgen.	

Abbildung 3: Algorithmus zur genetischen Untersuchung



Anhang

Aufbau des Fibrillin-1 Proteins

Das gebildete Protein Fibrillin-1 enthält 3 sehr spezifische Module:

7 TGF- β Bindungs-

2 Hybrid- und

47 EGF-like (43 hiervon Kalzium bindende) Domänen

Hierbei sind die ersten 2 genannten Module einzigartig in nur zwei Proteinarten, nämlich den Fibrillinen und den latent-Tissue-Growth-Factor- β (TGF- β) Bindungs-Proteinen (LTBP) zu finden. Alle 3 Module beinhalten sehr spezifisch angeordnete Cystein Disulfidbrücken, deren Veränderung durch missense Varianten signifikante Veränderungen im Proteinaufbau erzeugen. Des Weiteren enthalten die cbEGF (Calcium binding Endothelial-Growth-Factor) Module essentielle Kalzium-Bindungsstellen (cb), welche zusätzlich für die Protektion des Proteins vor Protolyse notwendig sind und auch eine sehr wichtige Rolle in der intermolekularen Interaktion spielen. Die Homologie der Proteine Fibrillin und TGF- β bildet zudem die Grundlage der kovalenten Bindung von LTBP an Fibrillin-1 und hierdurch Bildung des large latent Komplexes (LLC), welcher im Normalfall TGF- β inaktiviert hält, bzw. aufgrund der strukturellen Veränderung des Fibrillins bei Varianten im *FBN1* Gen im Rahmen des Marfan Syndroms TGF- β vermehrt freigesetzt wird.

Varianten im Proteinaufbau bzw. Veränderungen der Affinitäten des Proteins zu weiteren Proteinen im Aufbau des Mikrofibrillen Gerüsts und zu TGF- β führen zum Teil zu weitläufigen Beeinflussungen des umgebenden Gewebes (dominant negativ - DN). Aber auch die Haploinsuffizienz (HI) von Fibrillin, also das mindestens 50%ige Fehlen des Endproduktes Fibrillin-1 durch fehlenden Aufbau oder frühzeitigen Abbau (nonsense mediated decay) von Fibrillin können das Vollbild des Marfan Syndroms erzeugen.

5. Kardiale Bildgebung

5.1 Zielsetzung

Messungen der Durchmesser der Aorta im Rahmen der elektiven Diagnostik haben drei Ziele: **Erstens**, die Diagnose einer Dilatation als diagnostisches Kriterium und zur Beurteilung des Risikos einer Ruptur oder Dissektion. **Zweitens**, die Diagnose einer pathologischen Wachstumsdynamik der Aorta. **Drittens**, die Beurteilung der Indikation für einen elektiven Aortenwurzelersatz.

5.2 Fragestellungen

Eine bildgebende Diagnostik ist im Rahmen einer elektiven Untersuchung indiziert, um die Diagnose einer genetisch bedingten Aortenerkrankung zu bestätigen oder auszuschließen, sowie zur Verlaufskontrolle bei unsicheren Diagnosen oder bei gesicherter Diagnose eines MFS oder anderer genetisch bedingter Aortenerkrankung. Die kardiovaskuläre Bildgebung ermöglicht die Abklärung folgender Fragen:

- Vorliegen und Verlaufsdynamik von Dilatationen oder Aneurysmen der thorakalen und abdominellen Aorta sowie des Hauptstamms der Pulmonalarterie,
- Vorliegen und Verlaufsdynamik von Tortuositäten, Aneurysmen oder spontanen Dissektionen in den mittelgroßen Arterien im Bereich des Gehirns, Halses, Thorax, Bauchs, und der Extremitäten,
- Vorliegen und Verlaufsdynamik von myokardialer oder valvulärer Dysfunktion, sowie einer Dilatation der Vorhöfe oder Herzkammern,
- Vorliegen und Verlaufsdynamik kardiovaskulärer Fehlbildungen, wie ein Mitralklappenprolaps (MKP), Trikuspidalklappenprolaps (TKP), eine bikuspidale Aortenklappe (BAV), Aortenisthmusstenose (CoA), eines persistierenden Ductus Botalli (PDA), oder von Vorhof (ASD)- oder Ventrikelseptumdefekten (VSD).

Eine bildgebende Untersuchung der Dura dient der Frage nach Vorliegen oder Ausschluss einer Duraektasie, die ein diagnostisches Kriterium für das MFS darstellt

[1]. Bei entsprechenden Symptomen kann auch eine Untersuchung auf das Vorhandensein von Durazysten, Liquor-Lecks oder Meningozelen von Bedeutung sein (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Fragestellungen der elektiven Untersuchung

Anatomische Struktur	Wichtigste Fragestellungen
Thorakale und abdominelle Aorta, proximale Pulmonalarterie	Dilatation Aneurysma
Mittelgroße Arterien	Tortuosität Aneurysma Spontane Dissektion
Kardiale Strukturen	Systolische und diastolische Pumpfunktion Durchmesser der Vorhöfe oder Herzkammern Funktion der Herzklappen
Kardiovaskuläre Fehlbildungen	Mitralklappenprolaps (MKP) Trikuspidalklappenprolaps (TKP) Bikuspide Aortenklappe (BAV) Aortenisthmusstenose (CoA) Offener Ductus Botalli (PDA) Vorhofseptumdefekt (ASD) Ventrikelseptumdefekt (VSD)
Lumbo-sakrale Dura	Duraektasie Durazysten Spontanes cerebro-spinales Liquor-Leck (CSF) Meningozele

Empfehlung zur elektiven bildgebenden Diagnostik

- Die kardiovaskuläre Bildgebung im Rahmen der elektiven Diagnostik einer genetisch bedingten Aortenerkrankung soll
 1. die Darstellung der thorakalen und abdominellen Aorta
 2. der proximalen Pulmonalarterie
 3. der mittelgroßen Arterien
 4. der kardialen Strukturen
 5. die Suche nach assoziierten kardiovaskulären Fehlbildungen
 6. die Untersuchung der lumbo-sakralen Dura, umfassen.

5.3 Modalitäten der elektiven Bildgebung

Zur Abklärung diagnostischer Fragestellungen stehen als ultraschallgestützte Verfahren die transthorakale Echokardiographie (TTE) und die Oberbauchsonographie (OBS) zur Verfügung. Als kontrastmittelgestützte, tomographische Verfahren kommen die Magnetresonanztomographie (MRA), und die computertomographische Angiographie (CTA) zum Einsatz. Fast alle elektiven Fragestellungen lassen sich mittels ultraschallgestützter Verfahren beantworten. Fragen nach dem Vorliegen von Pathologien der Hirnarterien oder anderer mittelgroßer Arterien, sowie der Dura, lassen sich mit Hilfe tomographischer Verfahren klären. Bei elektiven Fragestellungen ist hierzu die MRA die Schichtbildgebung der Wahl. Wenn es klinisch vertretbar ist, sollte die Untersuchung erst ab einem Alter durchgeführt werden, in dem das Kind die Untersuchung ohne Sedierung bewältigen kann. Eine CTA hat eine optimale räumliche Auflösung. Da Kinder durch ionisierende Strahlen aber ein besonders hohes Risiko für Tumoren haben, ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich. Eine Domäne der CTA ist die Notfalldiagnostik bei Verdacht auf das Vorliegen eines akuten Aortensyndroms. Der Einsatz einer transösophagealen Echokardiographie (TEE) ist hierbei als diagnostische Alternative zu erwägen.

Empfehlung zur Wahl der bildgebenden Diagnostik

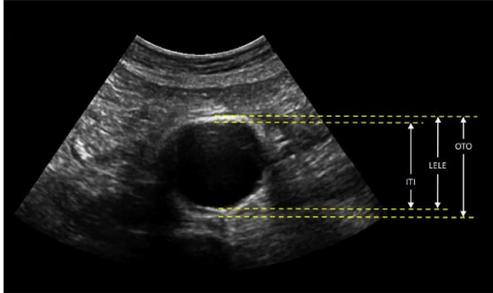
- | | |
|---|--|
| <p>➤ Die elektive Diagnostik der kardialen Funktion und Strukturen, der thorakalen und abdominalen Aorta und der proximalen Pulmonalarterie soll durch die transthorakale Echokardiographie und die abdominale Sonographie erfolgen</p> | |
| <p>➤ Die elektive Diagnostik der kardialen Funktion und Strukturen, der thorakalen und abdominalen Aorta und der proximalen Pulmonalarterie soll durch die Magnetresonanztomographie erfolgen, wenn sich relevante diagnostischen Fragestellungen nicht durch die transthorakale Echokardiographie oder die abdominale Sonographie beantworten lassen</p> | |
| <p>➤ Die elektive Diagnostik der mittelgroßen Arterien (insbesondere der Hirnarterien) und der lumbo-sakralen Dura soll durch die Magnetresonanztomographie erfolgen.</p> | |

5.4 Echokardiografische Techniken zur Messung von Durchmessern

Um eine Vergleichbarkeit von Ultraschallmessungen des Aortendurchmessers zu gewährleisten, sollten standardisierte Messmethoden angewendet werden. Die Messungen sollten in zweidimensionaler Darstellung erfolgen, und entweder in der Mitte der Systole oder am Ende der Diastole durchgeführt werden. Es ist wichtig, dass die Positionierung des Mess-Cursors in Bezug auf die Innen- oder Außenkanten der Aorta einheitlich erfolgt. Grundsätzlich können drei verschiedene Methoden zur Positionierung des Mess-Cursors genutzt werden.

Abbildung 4: Platzierung des Mess-Cursors

Platzierung des Cursors für die Messung des Aortendurchmessers. ITI = Innenkante zu Innenkante, LELE = Vorderkante zu Vorderkante, OTO = Außenkante zu Außenkante nach Darstellung der ESVS [2]



Die Durchmesser der thorakalen Aorta sollen in allen Standard-Ebenen gemessen werden, wobei die Positionierung des Schallkopfs und die Wahl der Schallebenen für jeden Abschnitt den internationalen Standards entsprechend erfolgt (Tabelle 7, Abbildungen 4.1-4.3).

Tabelle 7. Echokardiographische Messebenen der Aorta

Schallebene	Abschnitt der Aorta	Abbildung
Parasternale Langachse	Aortenwurzel	4.1
	Aufsteigende Aorta	4.3
Parasternale Kurzachse	Pulmonalarterie	4.2
Suprasternale Langachse	Aortenbogen	4.3
Subkostale Langachse	Absteigende Aorta thorakal, zwerchfellnah	4.3

Abbildung 4.1 Parasternale Langachse

Darstellung der Standardmessebene der Aortenwurzel und Aorta ascendens nach Lopez et al. Die Messungen erfolgen in der zweidimensionalen Darstellung in der parasternalen Lang-Achsenansicht an den folgenden vier Messebenen: (1) Aortenklappen-"Anulus" an den unteren Aufhängepunkten der Klappensegel; (2) maximaler Durchmesser innerhalb der Sinus Valsalva; (3) sinotubulärer Übergang am Übergang vom Sinus zur tubulären Aorta; (4) aufsteigende Aorta auf Höhe der rechten Pulmonalarterie (RPA). Messebenen senkrecht zur proximalen Aortenachse; AO, Aorta; LA, linker Vorhof; LV, linker Ventrikel [3]. Standard lange Achse proximale Aorta inklusive Bild nach Lopez et al: (4) Aorta ascendens auf Höhe der RPA.

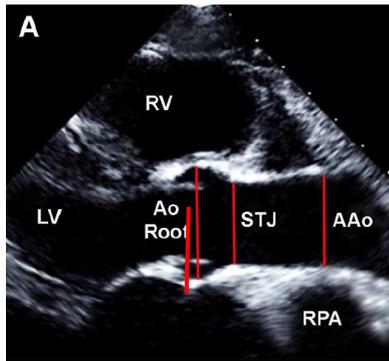


Abbildung 4.2 Parasternale Kurzachse

Darstellung der Standardmessebene der proximalen Pulmonalarterie nach Lopez et al. Durchmesser der Hauptpulmonalarterie (MPA) und der proximalen Pulmonalarterienäste in einer parasternalen Kurzachsenansicht. Ao, Aorta; LPA, linke Pulmonalarterie; RPA, rechte Pulmonalarterie; RV, rechter Ventrikel.

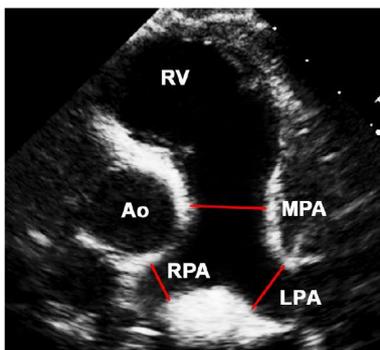
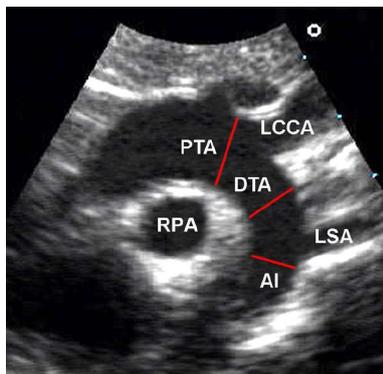


Abbildung 4.3 Suprasternale Langachse

Darstellung der Standardmessebene des Aortenbogens und Aorta descendens nach Lopez et al. Durchmesser des (1) transversen Bogens (PTA) zwischen RCCA und LCCA, des (2) distalen Querbogens (DTA) zwischen LCCA und RSA, und (3) des Aortenisthmus (AI) distal der LSA, all in der suprasternalen Langachsen Ansicht. LCCA, linke gemeinsame Halsschlagader; LSA, linke Subclavia Arterie; RCCA, rechte gemeinsame Karotisarterie; RPA, rechte Pulmonalarterie.



Die Messung in der subkostalen Langachse zur Darstellung der Aorta abdominalis erfolgt gemäß Lopez et al. in der kurzen Achse. Die Normwerte für diesen Aortenabschnitt bei Kindern sind jedoch ausschließlich in der langen Achse verfügbar. Aus diesem Grund wird im Kindesalter die Darstellung in der langen Achse gewählt.

Empfehlung	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Um eine Vergleichbarkeit von Ultraschallmessungen des Aortendurchmessers zu gewährleisten, sollen standardisierte Messmethoden angewendet werden. 	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Die Messungen der Aortendurchmesser müssen in zweidimensionaler Darstellung erfolgen. 	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Die Position des Mess-Cursors in Bezug auf die Innen- oder Außenkanten der Aortenwand muss bei allen Messungen einheitlich sein. Die Position des Mess-Cursors ist im Befundbericht zu dokumentieren. 	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Der Zeitpunkt der Messungen im Herzzyklus ist im Befundbericht zu dokumentieren. Der Messzeitpunkt ist für alle Messungen einheitlich entweder in der Mitte der Systole oder am Ende der Diastole zu wählen. 	

5.5 Standardmessungen und Referenzwerte

Die Diagnose einer Dilatation oder eines Aneurysmas erfordert die Verfügbarkeit von Grenzwerten für normale Durchmesser der Aorta. Um die gemessenen Durchmesser auf Normwerte in der gesunden kindlichen Bevölkerung beziehen zu können, werden alters- und körperoberflächenabhängige Nomogramme zur Berechnung von z-Scores verwendet. Üblicherweise erfolgt die Normierung unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Körperoberfläche. Als obere Grenze eines normalen Durchmessers gilt entweder das 95. Perzentil oder ein z-Score von 2, was einem Perzentil von 97,7 entspricht. Die Nomogramme, die 1989 von Roman et al erstellt wurden, waren in der klinischen Praxis weit verbreitet. Allerdings handelte es sich um eine Stichprobe von

nur 52 Kindern in dieser Altersgruppe, und die Anwendung dieser Normwerte führte zu einer Reihe inkongruenter Beurteilungen. Heute sind aktuelle Nomogramme verfügbar.

Da es keinen internationalen Konsens über eine Messmethode gibt, können generell alle in Tab. 8 aufgeführten Nomogramme eingesetzt werden. Dabei muss sichergestellt werden, dass die echokardiographischen Untersuchungs- und Messmethoden der aktuellen Messung mit den Referenzmessungen übereinstimmen und Angaben zur verwendeten Messmethode sowie zu den Messwerten gemacht werden. Die Referenzwerte von Pettersen et al. werden hier zur Anwendung empfohlen, da sie Normwerte, Nomogramme und Berechnungsgleichungen für den z-Score aller erforderlichen Standardmessungen der thorakalen Aorta bereithalten und in Deutschland bereits weitverbreitet sind.

Tabelle 8: Echokardiographische Referenzwerte von Durchmessern der Aorta bei Kindern

Reference	Methodik	Population	
Colan et al. (Sluysmans et al.)	2D-TTE Inner to inner edge, systole BSA method: Haycock	n= 496 (1d-20yr) Gesunde Probanden	2005
Lopez et al. (Boston method)	2D-TTE Inner to inner edge, systole BSA method: Haycock	n=3215 (1d-18yr) Gesunde Probanden	2006
Pettersen et al. (Detroit method)	M-mode and 2D-2D-TTE Inner to inner edge, systole	n=780 Kinder Gesunde Probanden	2008
Gautier et al.	2D-TTE Leading to leading edge; diastole BSA method: Dubois and Dubois	n=353 (2yr-18yr) Gesunde Probanden	2010
Campens et al.	2D-TTE Leading to leading edge; diastole BSA method: Dubois and Dubois	n=849 total Kinder: n=80 (1yr-15yr)	2014
Cantinotti et al.	2D-TTE Maximum systolic dimension BSA method: Haycock	n=1151 (1d-18yr) Gesunde Probanden (Italien)	2017

Echokardiographische Referenzwerte der Aorta

Die Diagnose einer Dilatation oder eines Aneurysmas erfordert die Verfügbarkeit von Grenzwerten für normale Durchmesser der Aorta. Um die gemessenen Durchmesser auf Normwerte in der gesunden kindlichen Bevölkerung beziehen zu können, werden alters- und körperoberflächenabhängige Nomogramme oder Gleichungen zur Berechnung von z-Scores verwendet. Üblicherweise erfolgt die Normierung unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Körperoberfläche. Als obere Grenze eines normalen Durchmessers gilt entweder das 95. Perzentil oder ein z-Score von 2, was einem Perzentil von 97,7 entspricht.

Empfehlung zu echokardiographischen Referenzwerten der Aorta	
<ul style="list-style-type: none">➤ Als Referenzwerte für normale Aortendurchmesser sollten die Daten von Petterson et al. verwendet werden, da diese Normwerte, Nomogramme und Berechnungsgleichungen für den z-Score aller erforderlichen Standardmessungen der thorakalen Aorta enthalten	
<ul style="list-style-type: none">➤ Für den Vergleich mit den Referenzwerten nach Petterson et al. müssen die Messungen der Aorta zum Zeitpunkt der mittleren Systole mit der Cursorposition von Innenkante zu Innenkante der Aorta erfolgen	

5.6 Qualitative Bewertung der bildgebenden Untersuchung

Große Arterien

Die Messung des Durchmessers der Aorta und proximalen Pulmonalarterie mittels Echokardiografie und ihre Einordnung im Vergleich zu normalen Referenzwerten sind notwendig, um zwischen einem normalen Befund, einer Dilatation und einem Aneurysma zu unterscheiden. Diese Unterscheidung ist von Bedeutung, da eine Erweiterung im Vergleich zum Normalbefund auf eine Aortenerkrankung hinweist, während ein Aneurysma in der Regel einen Befund darstellt, der eine chirurgische oder interventionelle Behandlung erfordert. Eine Dilatation tritt auf, wenn der Durchmesser das 95. oder 97,7. Perzentil (2 z-Scores) des normalen Durchmessers überschreitet,

aber noch nicht die Kriterien für ein Aneurysma erfüllt sind. In Bezug auf die Bauchorta wurde ein Durchmesser von $\geq 25\%$ des erwarteten normalen mittleren Durchmessers als Kriterium für das Vorhandensein einer "Dilatation" vorgeschlagen (Tabelle 9).

Ein „Aneurysma“ ist seit 1991 unabhängig von der betroffenen Arterie definiert als eine $\geq 50\%$ Erweiterung gegenüber dem mittleren normalen Durchmesser des Gefäßes [8]. Da jedoch teilweise ein hohes Rupturrisiko unterhalb dieser Grenzwerte besteht, wurden die Definitionen von "Aneurysma" in einigen Gefäßregionen entsprechend angepasst. Bei Erwachsenen dienen absolute Messwerte des Gefäßdurchmessers in der proximalen Aorta, der Bauchorta und der proximalen Pulmonalarterie als diagnostische Kriterien für ein Aneurysma. Wenn bei Kindern und Jugendlichen die gleichen absoluten Gefäßdurchmesser gemessen werden, die bei Erwachsenen ein Aneurysma definieren, liegt bei ihnen ebenfalls ein "Aneurysma" vor (Tabelle 9).

Tabelle 9: Dilatation und Aneurysma der großen Arterien in der Echokardiographie

Gefäß	Dilatation	Aneurysma
Aortenwurzel	Kinder: ≥ 2 z-Score; Erwachsene: 4,0 bis 4,4 cm.	Kinder: $\geq 50\%$ Erweiterung gegenüber dem mittleren normalen Durchmesser; Erwachsene: $\geq 4,5$ cm.
Aortenbogen, absteigende thorakale Aorta	Kinder: ≥ 2 z-Score; Erwachsene: 25% Erweiterung gegenüber dem mittleren normalen Durchmesser.	Kinder und Erwachsene: 50% Erweiterung gegenüber dem mittleren normalen Durchmesser.
Bauchorta	Kinder und Erwachsene: $\geq 25\%$ Erweiterung gegenüber dem mittleren normalen Durchmesser.	Kinder: $\geq 50\%$ Erweiterung gegenüber dem mittleren normalen Durchmesser; Erwachsene: $\geq 3,0$ cm.
Hauptstamm der Pulmonalarterie	Kinder: ≥ 2 z-Score; Erwachsene: $\geq 2,6$ cm.	Kinder: $\geq 50\%$ Erweiterung gegenüber dem mittleren normalen Durchmesser; Erwachsene: $\geq 4,0$ cm .

Ein ergänzender Hinweis zur Messung von Durchmessern der Aorta: Für die Beurteilung der Indikation zum elektiven Aortenersatz werden meistens die absoluten Messwerte der Durchmesser herangezogen, da Empfehlungen zum elektiven Aortenersatz nur für absolute Messwerte vorliegen. Entscheidend sind dabei nicht die Durchmesser, die in den Standardebenen gemessen werden, sondern die maximalen Durchmesser im jeweiligen Aortensegment.

Empfehlung zur qualitativen Beurteilung echokardiographischer Messwerte von Aorta und proximaler Pulmonalarterie

- Echokardiographische Referenzwerte sollen auf der Grundlage international anerkannter Definitionen, verwendet werden, um den Durchmesser der Aorta und der proximalen Pulmonalarterie qualitativ als normal, dilatiert (>95 Perzentile) oder aneurysmatisch (>50% gegenüber mittleren normalen Diameter) zu bewerten.

Mittelgroße Arterien

Beim LDS und insbesondere beim vEDS treten vaskuläre Veränderungen an den Arterien des Gehirns, Halses, Thorax, Bauchs und den Extremitäten auf. Typische Pathologien umfassen Gefäßtortuositäten, wahre Aneurysmen und spontane arterielle Dissektionen. Spontane Dissektionen treten in den Halsarterien, den Koronararterien und in der viszeralen Gefäßregion auf. Beim MFS scheint die Prävalenz von Hirnarterienaneurysmen im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht erhöht zu sein. In anderen Gefäßregionen sind Tortuositäten, echte Aneurysmen und spontane arterielle Dissektionen mittelgroßer Arterien aber ebenfalls häufiger als in der Normalbevölkerung. Gefäßtortuositäten können rein evaluativ diagnostiziert werden. Außerdem werden verschiedene diagnostische Indizes verwendet, für die jedoch eine tomographische Bildgebung erforderlich ist. Arterielle Aneurysmen können bei Kindern und Erwachsenen als $\geq 50\%$ Erweiterung gegenüber dem mittleren normalen Durchmesser diagnostiziert werden. Für dieses Verfahren sind Referenzwerte erforderlich, die jedoch bei Kindern nur für bestimmte Altersgruppen und Gefäßregionen verfügbar sind. Deshalb kann alternativ auch der Durchmesser des

betroffenen Gefäßes des untersuchten Kindes im benachbarten, nicht aneurysmatisch veränderten Abschnittes als Referenzgefäß genutzt werden.

Empfehlung zur qualitativen Beurteilung mittelgroßer Arterien

- Die bildgebende Diagnostik der mittelgroßen Arterien mittels Ultraschall und Magnetresonanztomographie soll bei hereditären thorakalen Aortenerkrankungen abklären können, ob Gefäßstortuositäten, echte Aneurysmen und/oder spontane arterielle Dissektionen vorliegen.

Kardiale Strukturen

Die elektive Diagnostik kardialer Strukturen beinhaltet die standardisierte morphologische und funktionelle echokardiographische Evaluation der vier Herzklappen, der Herzkammern und des Myokards. Wichtige Aspekte umfassen die systolische und diastolische LV- und RV-Funktion, die Dicke der kardialen Wände und Kammerdurchmesser, sowie die Funktion aller vier Herzklappen, wobei Klappeninsuffizienzen am wahrscheinlichsten sind.

Empfehlung zur Echokardiographie kardialer Strukturen

- Die standardisierte morphologische und funktionelle Beurteilung der vier Herzklappen, der Ventrikel und des Myokards muss Bestandteil der elektiven echokardiographischen Untersuchung sein, da diese Strukturen von genetischen Aortopathien mitbetroffen sein können.

Kardiovaskuläre Fehlbildungen

Im Bereich der genetisch bedingten Aortopathien haben einige kardiovaskuläre Fehlbildungen besondere Bedeutung. Der Mitralklappenprolaps (MKP) dient als diagnostisches Kriterium für das MFS und kann Ausgangspunkt für valvuläre

Dysfunktion, Endokarditis und plötzlichen Herztod sein. Die bikuspidal angelegte Aortenklappe (BAV) und die Aorten-Coarktation (CoA) sind einerseits Differenzialursachen einer Aortopathie. Andererseits können sie Kommanifestationen einiger Varianten krankheitsbedingender Gene aus dem Spektrum der genetischen Aortenerkrankungen sein. Dann haben sie prognostische Relevanz. Ähnliches trifft auch auf einen persistierenden Ductus arteriosus (PDA) und kardiale Septumdefekte zu (Tabelle 10).

Tabelle 10: Echokardiographische Kriterien kardiovaskuläre Fehlbildungen

Pathologie	Assoziationen mit Genvarianten oder Syndromen ^a	Diagnostische Kriterien, Klassifikationen, echokardiographische Standards der Untersuchung
Mitralklappenprolaps (MKP)	<i>TGFBR1</i> : 23% <i>TGFBR2</i> : 27% <i>COL3A1</i> : 10,5%	Echokardiographische Kriterien nach Freed
Bikuspidale Aortenklappe (BAV)	<i>TGFBR1</i> : 1,7% <i>TGFBR2</i> : 4,2% <i>ACTA2</i> : 3% <i>FLNA</i> : 9,4% Turner-Syndrom: 14–34%	Nomenklatur und echokardiographische Evaluation nach internationalem Standard]
Aortenisthmusstenose (CoA)	Turner Syndrom: 7–14%	Klassifikation und Standards der echokardiographischen Evaluation
Persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA)	<i>TGFBR1</i> : 1,7% <i>TGFBR2</i> : 9,4% <i>ACTA2</i> : 10%	Klassifikation und echokardiographische Standards der Diagnose

	<i>FLNA</i> : 34%	
	<i>MYH11</i> : häufig	
Vorhofseptumdefekte (ASD)	<i>TGFBR1</i> : 2,3% <i>TGFBR2</i> : 4,2% <i>FLNA</i> : 29% ^b	Standards der echokardiographischen Evaluation
Ventrikelseptumdefekte (VSD)	<i>TGFBR1</i> : 1,1% <i>TGFBR2</i> : 2,3% <i>ACTA2</i> <i>FLNA</i> : 29% ^b	Klassifikation und Standards der echokardiographischen Evaluation

^a Es handelt sich um typische Beispiele ohne Anspruch auf Vollständigkeit oder zweifelsfrei etablierte Evidenz

^b ASD und VSD wurden zusammen gezählt

5.7 Veränderungen der Dura

Zum kernspintomographischen Nachweis oder Ausschluss einer Duraektasie stehen die Kriterien nach Ahn, Oosterhof, Habermann, Lundby und Daniels zur Verfügung. Keine der Studien hat einen Validierungsstandard zur Diagnose der Duraektasie verwendet. Daher lässt sich keine diagnostische Überlegenheit eines dieser Kriterien feststellen, sodass alle Kriterien in der klinischen Praxis verwendet werden können. In Deutschland haben sich die Kriterien nach Habermann bewährt und finden breite Anwendung. Wichtig ist, dass die Beurteilung für das Vorliegen einer Duraektasie unter Verwendung und Nennung des verwendeten Kriteriums erfolgt. Die Untersuchung der Dura ist relevant, da sie ein diagnostisches Kriterium für das MFS darstellt und ein genereller Marker für die Weichheit des Gewebes ist. Das gilt für das MFS, das LDS, sowie auch für Bindegewebserkrankungen ohne Erfüllung der Marfan-Kriterien. Außerdem kann die Duraektasie Ursache relevanter klinischer Komplikationen sein (Tabelle 11).

Tabelle 11: Fragestellungen zur MRT-basierten Untersuchung des Durasacks

Fragestellung	Diagnostische Kriterien?
Lumbosakrale Duraektasie	Ahn, Oosterhof, Habermann, Lundby, Daniels
Schwergrade der Duraektasie	Grade 0 bis 3 nach Fattori

5.8 Empfehlungen zur Basisdiagnostik

Elektive Bildgebung zur Diagnoseklärung und Verlaufsdagnostik

Die Auswahl der elektiven bildgebenden Diagnostik richtet sich nach der Frage, ob die Diagnostik zur Diagnoseklärung oder zur Verlaufsdagnostik erfolgt. Mit Diagnoseklärung bezeichnen wir die Diagnostik bei der initialen Abklärung bei Patienten mit dem V.a. eine HTAD-Diagnose. Hierbei werden die Organmanifestationen erfasst, die nosologische Kriterien für die Diagnose einer HTAD darstellen. Beispielsweise kann zur Diagnose eines Marfan-Syndroms eine Kernspintomographie zur Abklärung einer Duraektasie oder eine Röntgenaufnahme des Beckens zur Abklärung einer Acetabulumprotrusion erforderlich sein. Zusätzlich sollte aber auch das kardiovaskuläre Risiko des Patienten im Zusammenhang mit einer möglichen HTAD-Diagnose ermittelt werden. Die Verlaufsdagnostik dient der Verlaufsbeobachtung von Patienten mit gesicherter HTAD-Diagnose. Die Verlaufsdagnostik beurteilt die Entwicklung des kardiovaskulären Risikos und leitet daraus ggf. therapeutische Konsequenzen ab. Das kardiovaskuläre Risiko kann für verschiedene Organsysteme in Abhängigkeit von einer spezifischen HTAD-Diagnose unterschiedlich sein. Beispielsweise sind Aneurysmen der Hirnarterien beim LDS und

beim vEDS häufiger als in der Normalbevölkerung, nicht jedoch beim MFS. Daher ist eine MRA zur Verlaufsdiagnostik beim LDS und beim vEDS indiziert, nicht jedoch beim MFS. Liegt eine hereditäre thorakale Aortenaneurysmaerkrankung vor, ohne dass eine krankheitsverursachende Genvariante bekannt ist oder die klinischen Kriterien einer spezifischen HTAD-Erkrankung erfüllt sind, handelt es sich um eine „nicht abschließend spezifizierte HTAD-Diagnose“. Zusätzlich zur kardiovaskulären Risikoabschätzung sollte bei diesen Patienten in geeigneten Zeitabständen eine Diagnostik zur endgültigen Klärung der HTAD-Diagnose angestrebt werden (Tabelle 12).

Tabelle 12: Bildgebung zur Diagnoseklärung und Verlaufskontrolle

	Diagnoseklärung ^a	Verlaufskontrolle ^b
Große Arterien (Kapitel 51., Tabelle 5.1)	Alle HTAD	Alle HTAD
Mittelgroße Arterien (Kapitel 5.2)		
<ul style="list-style-type: none"> Hirn 	LDS, vEDS, ggf nicht-syndromale HTAD	LDS, vEDS, ggf nicht-syndrome HTAD
<ul style="list-style-type: none"> Hals, Thorax, Bauch 	Alle HTAD ^d	Bei Vorliegen eines Aneurysmas, oder bei LDS oder vEDS
<ul style="list-style-type: none"> Extremitäten 	vEDS	vEDS
Kardiale Strukturen/Funktionen (Kapitel 5.3)	Alle HTAD	Alle HTAD
Kardiovaskuläre Fehlbildungen (Kapitel 5.4, Tabelle 5.4)	Alle HTAD	Bei Vorliegen einer kardiovaskulären Fehlbildung, die nicht korrigiert wurde
Lumbosakrale Dura (Kapitel 5.5, Tabelle 5.5)	Alle HTAD	Bei Duraektasie Fattori Grad III oder bei neu auftretenden Symptomen

Alle HTAD umfassen Patienten **mit gesicherter HTAD-Diagnose oder mit nicht abschließend spezifizierter HTAD-Diagnose**; HTAD, hereditäre thorakale Aortenerkrankung, LDS, Loeys-Dietz-Syndrom, vEDS, vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom.

^a **Diagnoseklärung bezeichnet die Diagnostik bei Vorstellung von Patienten im Rahmen der Klärung einer HTAD-Diagnose.**

^b **Verlaufskontrolle bezeichnet die Diagnostik zur Verlaufsbeobachtung bei einem Patienten mit gesicherter HTAD-Diagnose oder mit nicht abschließend spezifizierter HTAD-Diagnose.**

Häufigkeit der bildgebenden Verlaufskontrollen

Die transthorakale Echokardiographie der kardialen Strukturen und Funktionen sowie der großen Arterien wird bei allen HTAD-Erkrankungen in mindestens jährlichen Abständen durchgeführt. Nach Diagnoseklärung eines HTAD oder nach einem chirurgischen Eingriff am Herzen oder an der Aorta sollte eine erste Verlaufsuntersuchung nach 3 Monaten erfolgen. Bei Stabilität der Befunde kann eine Verlaufsuntersuchung nach 6 Monaten, und dann nach einem Jahr erfolgen. Das Vorliegen von Risikoindikatoren spricht für die Beibehaltung engerer Untersuchungsintervalle (Tabelle 13, Abbildung 5).

Die abdominelle Ultraschalluntersuchung der abdominalen Aorta und der mittelgroßen Arterien folgt dem gleichen Protokoll, wie die transthorakale Echokardiographie. Bei Patienten mit MFS kann bei fehlender Dilatation der abdominalen Aorta und fehlenden Aneurysmen der mittelgroßen Arterien auf 2- bis 3-jährige Untersuchungsintervalle umgestiegen werden. Das Vorliegen eines LDS oder eines vEDS, oder von Risikoindikatoren spricht für die Beibehaltung von mindestens jährlichen Untersuchungsintervallen (Tabelle 8, Abbildung 5).

Tabelle 13 Risikoindikatoren bei der Terminierung von Verlaufsuntersuchungen

Risikoindikatoren
<ul style="list-style-type: none">• Aortendurchmesser knapp unterhalb der Indikation zur Aortenersatzoperation• Dynamik bei Trikuspidalklappenprolaps bzw. Mitralklappenprolaps• Familienanamnese mit früher Aortendissektion ^a• Rasche Größenzunahme der Aortendurchmesser ^b• Dilatation von Aortensinus und aufsteigender Aorta• Ausgeprägte Tortuosität der Vertebralarterien• Ausgeprägter systemischer Phänotyp

^a Aortendissektion in der Familienanamnese, insbesondere bei Auftreten im Alter < 50 Jahre oder bei relativ kleinem Aortendurchmesser [9]. ^b Ein absolutes Wachstum $\geq 0,5$ cm in 1 Jahr [54], oder ein abrupter Sprung der Zentile des Aortendurchmessers nach oben (Abbildung 7.2).

Abbildung 5: Häufigkeit der bildgebenden Verlaufskontrollen

Untersuchung	Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	Jährlich	2 - 3-jährlich	Kriterien für verkürzte Intervalle
Perkutane Ultraschalldiagnostik					
TTE von Herz und großen Arterien	■				Risikoindikatoren (Tabelle 7.1)
Ultraschall der abdominellen Aorta	■				LDS, vEDS, Risikoindikatoren (Tabelle 7.1)
Magnetresonanztangiographie (MRA)					
MRA der thorako-abdominellen Aorta		■			LDS, vEDS, Risikoindikatoren (Tabelle 7.1)
MRA zum Screening auf Aneurysmen der mittelgroßen Arterien				■	LDS, vEDS

LDS, Loeys-Dietz-Syndrom; TTE, transthorakale Echokardiographie; vEDS, vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom

Die Abbildung 5 zeigt die seriellen echokardiographischen Messungen des Durchmessers des Sinus valsalvae bei einem Kind mit MFS im Nomogramm von Pettersen et al. Die ersten 6 Messungen lagen außerhalb des oberen Konfidenzintervalls für die Normalbevölkerung, aber konstant im Bereich zwischen 2 und 3 z-Scores. Bei der 7. Messung weicht der Wert aus diesem z-Score-Bereich nach oben ab und liegt nun deutlich über 3 z-Scores. Diese abrupte Änderung der z-Scores nach oben deutet auf ein erhöhtes Risiko für eine Aortenkomplikation hin. Engere Untersuchungsintervalle und ein prophylaktischer Ersatz der Aortenwurzel sollten erwogen werden

Eine bildgebende Darstellung der thorako-abdominellen Aorta im Rahmen der Diagnoseklärung und Verlaufsdagnostik ist vor allem dann erforderlich, wenn sich die Aorta mittels perkutaner Ultraschalldiagnostik nicht oder nur unvollständig darstellen lässt. Ist dies der Fall, sollte nach Diagnoseklärung eines HTAD oder nach einem chirurgischen Eingriff am Herzen oder an der Aorta eine erste Verlaufsuntersuchung nach 6 Monaten erfolgen. Bei Stabilität der Befunde kann eine Verlaufsuntersuchung nach 1 Jahr, und dann in 2 bis 3-jährigen Intervallen erfolgen. Das Vorliegen eines LDS, eines vEDS, oder von Risikoindikatoren spricht für die Einhaltung engerer Untersuchungsintervalle (Tabelle 13, Abbildung 5).

Eine Magnetresonanztangiographie zum Screening auf Aneurysmen der mittelgroßen Arterien ist insbesondere bei LDS und vEDS indiziert. Hierbei müssen insbesondere auch die Hirnarterien mit dargestellt werden. Sollte sich kein Hinweis auf ein Aneurysma ergeben, so scheint eine Wiederholung der Untersuchung in beispielsweise 5 Jahren ggf. als sinnvoll (Abbildung 5).

5.9 Bildgebende Diagnostik des akuten Aortensyndroms

Das akute Aortensyndrom (AAS) ist die typische akute Komplikation einer HTAD-bedingten Aortopathie. Das AAS kann durch Ruptur der Aorta, akute Aortenklappeninsuffizienz und durch Mangel durchblutung von Herz, Gehirn, Rückenmark, Extremitäten, Darm oder Nieren zu letalen Komplikationen führen. Das AAS ist durch eine akut aufgetretene Pathologie der mittleren Wandschicht der Aorta definiert. Diese Pathologie manifestiert sich in drei klassischen Varianten: Die akute Aortendissektion (AAD), die intramurale Hämorrhagie (IMH) und das penetrierende Aortenulkus (PAU). Das PAU entwickelt sich meist in einer verkalkten Aorta, so dass ein PAU im Kindesalter selten ist.

Modalitäten der Bildgebung bei Verdacht aus AAS

Die Mortalität des AAS ist mit 1 bis 2 % pro Stunde sehr hoch. Bei klinischem Verdacht wird deshalb unverzüglich eine bildgebende Diagnostik durchgeführt. Die CTA ist hierzu die diagnostische Methode der ersten Wahl. Gründe hierfür sind u.a. die sehr hohe Sensitivität und Spezifität für die Diagnose eines AAS, die flächendeckende Verfügbarkeit, die kurze Untersuchungsdauer und die Beantwortbarkeit nahezu aller diagnostisch relevanten Fragen einschließlich der Indikation und Technik zur Reparatur der Aorta. Die CTA erfolgt EKG-getriggert. Zur verbesserten Erkennung einer IMH wird zunächst eine kontrastfreie Bildserie angefertigt, anschließend erfolgt die Gabe von Kontrastmittel. Die Aorta wird im gesamten Verlauf von thorakal bis abdominell in die Aortenbifurkation dargestellt.

Die Echokardiographie in der Kombination aus TTE und TEE ist die Methode der zweiten Wahl bei Verdacht auf AAS. Insbesondere bei einer Kontraindikation gegen die Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln oder bei hämodynamischer Instabilität des Patienten kann die TTE/TEE zur Diagnostik einer AAS anstelle der CTA verwendet werden. Als Methode der dritten Wahl steht die MRA zur Verfügung. Eingeschränkte Verfügbarkeit, hohe Anforderungen an die radiologische Expertise, lange Aufnahmezeiten und erschwerten Zugang zum Patienten während der Untersuchung schränken den Nutzen der MRA insbesondere bei instabilen Patienten ein. Bei stabilen

Patienten mit Kontraindikationen für jodhaltige Kontrastmittel ist die MRA eine sinnvolle diagnostische Methode zum Nachweis oder Ausschluss eines AAS.

Empfehlung zur Wahl der bildgebenden Diagnostik	
➤ Die Notfalldiagnostik zur Abklärung auf das Vorliegen eines akuten Aortensyndroms muss mittels computertomographischer Angiographie erfolgen.	
➤ Die transösophageale Echokardiographie und die MR-Angiographie können als Alternative zur CT-Angiographie in der Notfalldiagnostik zur Abklärung eines akuten Aortensyndroms eingesetzt werden.	

Diagnostische Kriterien des AAS

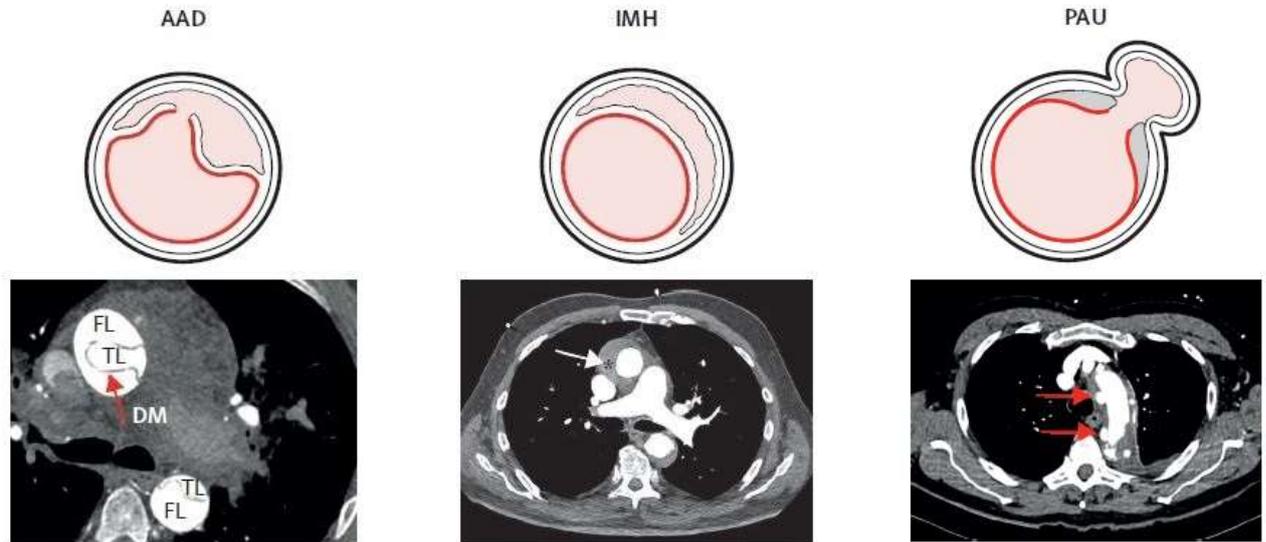
Das AAS tritt in etwa 80% der Fälle als klassische Aortendissektion auf. Die IMH findet sich in ca. 20% der AAS. Das PAU ist im Kindesalter selten. Bei allen drei Varianten des AAS treten jedoch akut lebensbedrohlichen Komplikationen auf. Bei der Beurteilung von Bildern bei Verdacht auf AAS muss das angefertigte Bildmaterial deshalb auf das Vorliegen aller drei Varianten des AAS geprüft werden (Abbildung 5).

Eine AAD entsteht, wenn die Intima der Aortenwand einreißt, Blut in die mittlere Wandschicht eindringt und die Aortenwand in Längsrichtung in zwei Flusskanäle teilt. Dabei entsteht eine Dissektionslamelle, die das wahre Lumen von einem neu gebildeten falschen Lumen trennt. Der Nachweis einer Dissektionslamelle, die ein wahres von einem falschen Lumen trennt, gilt als diagnostisches Kriterium für die AAD.

Eine IMH ist eine Blutung in die mittlere Wandschicht der Aorta. Die IMH entsteht entweder durch eine Ruptur der Vasa vasorum oder durch kleine Risse in der Intima, die in der Standardbildgebung nicht nachweisbar ist. Als diagnostisches Kriterium der IMH gilt der Nachweis einer zirkulären oder halbmondförmigen Verdickung der Aortenwand von > 5 mm. Gleichzeitig muss das Vorliegen einer Dissektionslamelle oder eines durchströmten falschen Lumens ausgeschlossen sein.

Ein PAU beginnt mit einer Ulzeration eines atherosklerotischen Plaques, der zu einem fokalen Riss in der Aortenintima führt, wodurch Blut in die mediale Schicht eindringen

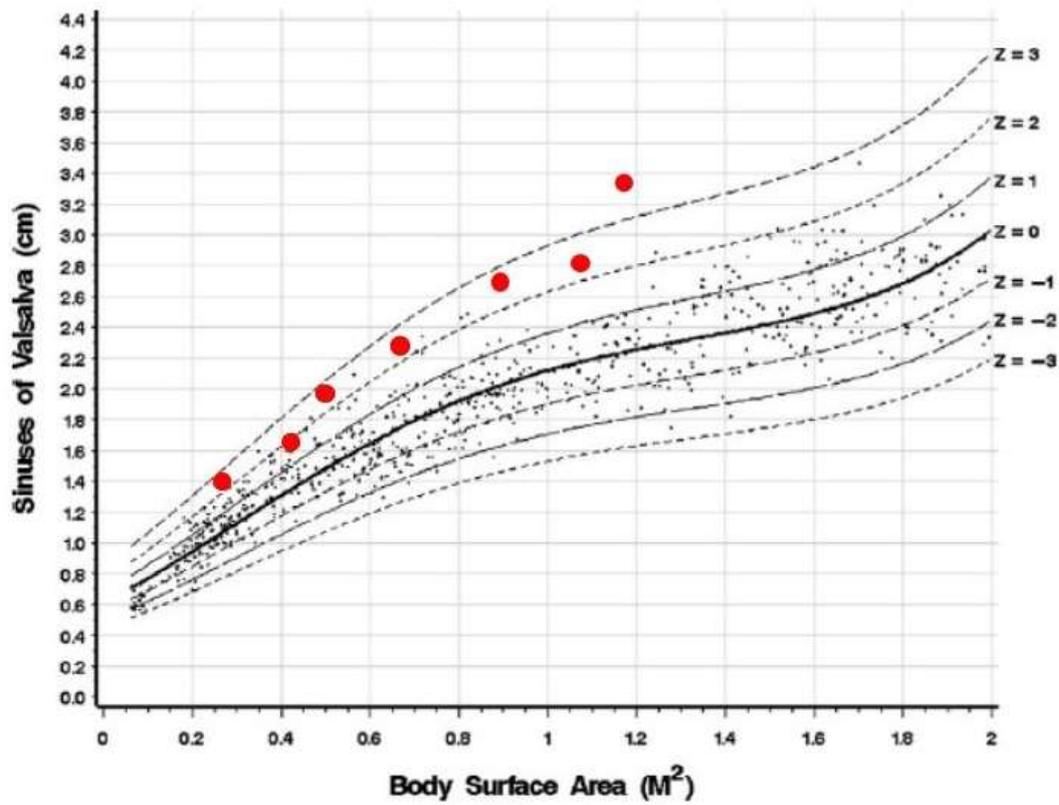
kann und im akuten Stadium zu einer IMH unterschiedlicher Größe führt [61] [9]. Dies tritt bei Kindern ohne verkalkte Aortenwand nur sehr selten auf.



Legende zu Abbildung 6: Die drei wichtigsten Pathologien, die ein akutes Aortensyndrom im Kindes- und Jugendlichenalter verursachen: AAD (links) mit einer Intimarruptur und der dissezierenden Membran (roter Pfeil), die das native Aortenlumen in einer TL und FL trennt. IMH (Mitte) in der aufsteigenden Aorta (Sternchen) ohne sichtbare Läsion der inneren Aortenschicht. PAU (rechts) in der absteigenden Aorta mit einer transmuralen Läsion und einem lokalisiertem subadventitialem Hämatom (rote Pfeile). Für alle drei akuten Aortensyndrome wird ein entsprechendes CT-Bild gezeigt. AAD=akute Aortendissektion. IMH=intramurales Hämatom. PAU=penetrierendes atherosklerotisches Ulkus. DM=Dissektionsmembran. TL=echtes Lumen. FL=falsches Lumen. Grafik modifiziert nach Carrel, T., et al. "Acute aortic dissection." The Lancet 2023

ANHANG

Abbildung 7: Sprunghafter Wechsel der Zentile als Kriterium für erhöhtes Risiko einer möglichen Aortenkomplikation



6. Konservative Therapie der kardiovaskulären Manifestationen

6.1 Grundsätze, Ziele und Strategien der Behandlung

Es ist gut belegt, dass die Mehrheit der unbehandelten Betroffenen mit MFS bzw. genetischen Aortopathien - spätestens im frühen Erwachsenenalter - lebensbedrohliche akute Dissektionen oder Rupturen der Aorta entwickeln. In den letzten ca. fünfzig Jahren hat der medizinische Fortschritt dazu geführt, dass sich die Lebenserwartung - die heute fast mit der der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist - durch regelmäßige Überwachung, prophylaktische medikamentöse Behandlung und rechtzeitig durchgeführte chirurgische Intervention, deutlich verbessert hat. Es besteht aber weiterhin die Notwendigkeit, die Pathogenese dieser Erkrankungen besser zu verstehen, um Ansatzpunkte bzw. das ideale Timing für eine präventive Behandlung zu finden. Auch wenn unbestritten ist, dass der Aufbau und die Regenerationsfähigkeit der Arterienwand die biomechanischen Eigenschaften verändern und für die erhöhte Fragilität verantwortlich sind, gibt es keine zuverlässigen Biomarker oder klinischen Score zur Vorhersage von aortalen Ereignissen, insbesondere nicht im Kindesalter. Der beste Prädiktor ist nach wie vor die Verlaufsbeobachtung der Dilatation der Aorta. **Daher zielt die Behandlung weitgehend darauf ab, das Wachstum der Aortenwurzel zu verlangsamen.**

6.2 Medikamentöse Therapie bzw. Prophylaxe

Betablocker werden zu diesem Zweck sowohl in der Pädiatrie als auch bei Erwachsenen seit Jahrzehnten erfolgreich eingesetzt. Die am häufigsten untersuchten Betablocker (BB) sind - auch historisch betrachtet - Atenolol und Propranolol, aber zuletzt auch Bisoprolol und Metoprolol. Ihr dosisabhängiger negativer Inotropismus und Chronotropismus vermindern mechanisch die Belastung der veränderten Arterienwand und sollen so ein Fortschreiten der Krankheit verhindern. Der tatsächliche Nutzen von BB auf das Aortenwachstum, sowie auf klinische Endpunkte wie Aortendissektion und Sterblichkeit ist - insbesondere im Kindesalter - immer noch nicht durch solide Belege gestützt. Mehrere Beobachtungsstudien und nur eine klinische Studie haben die Wirksamkeit der chronischen Anwendung von BB bei pädiatrischen Patienten mit MFS untersucht. Die Wirkung wurde aber immer wieder

durch kleine, z.T. auch kontrollierte Studien untermauert und gilt heutzutage als unbestritten.

Zuletzt hat sich die Forschung auf Wirkstoffe konzentriert, die den natürlichen Verlauf durch Beeinflussung des Signalwegs von TGF- β mit dessen Auswirkung auf die erkrankte Aorta positiv verändern könnten. Insbesondere der Einsatz von **Angiotensinrezeptorblockern (ARB)**, vor allem Losartan, hat sich weitgehend durchgesetzt. Die modernen ARB, Irbesartan und Valsartan wurden ebenfalls in mehreren Studien getestet. ARB dämpfen die Aktivität des transformierenden Wachstumsfaktors beta (TGF- β), was zu einer Verringerung der Degeneration der extrazellulären Matrix in der Gefäßwand führt und haben darüber hinaus eine blutdrucksenkende Wirkung. Losartan war in Tierstudien sehr erfolgreich bei der Verhinderung von Aortenerkrankungen, hat aber beim Menschen eine geringere Wirkung gezeigt, was zuletzt mit Unterdosierung und mangelnder gastrointestinaler Aufnahme, insbesondere bei Säuglingen und Kindern, erklärt wurde. Mehrere Arbeitsgruppen haben die Wirkung von ARB beim Menschen im Vergleich zu oder zusätzlich zu BB untersucht und dabei unterschiedliche Ergebnisse erhalten. Eine kürzlich durchgeführte Meta-Analyse, in die die Daten von über 1400 Patienten (Kinder und Erwachsene) eingeflossen sind, zeigte einen positiven Effekt der ARB-Therapie auf die Verringerung des z-score der Aortenwurzel, ähnlich wie bei den BBs, sowie einer synergistischen Wirkung. Der entscheidende Unterschied zwischen beiden Substanzgruppen ist jedoch die Verträglichkeit. In mehreren großen Untersuchungen wurde von Abbruchquoten bis zu 20% bei BB berichtet, während die ARB-Therapie, bei ähnlich guter Effektivität, in der Regel gut toleriert wird und es kaum zu Therapieabbrüchen kommt.

Demnach scheinen also beide Medikamentenklassen das Wachstum der Aortenwurzel wirksam und vergleichbar zu verlangsamen. Eine Kombinationstherapie scheint auch bei Kindern wirksamer zu sein als die reine Monotherapie. Die Leitlinien der AHA für erwachsene MFS Patienten (2022) empfehlen daher die Verwendung von entweder BB oder ARB oder einer Kombination aus beiden in jeweils maximal verträglicher Dosierung (Tabelle 14). In den europäischen Leitlinien für erwachsene Patienten wird die Verwendung von BB empfohlen und ARB als alternative Behandlung in Betracht gezogen. Es gibt praktisch keine Belege dafür, dass **Angiotensin-Converting-**

Enzym-Inhibitoren (ACE-I) die Aortendilatation wirksam verlangsamen. Sie können bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen BB und/oder ARB kontraindiziert sind, da ein Bluthochdruck auch bei MFS Patienten aggressiv behandelt werden muss. Dieser ist aber, insbesondere in jungen Jahren, äußerst selten und oft iatrogen bedingt.

Der **Zeitpunkt für den Beginn der Behandlung** ist sehr umstritten, wobei einige Studien eine bessere Wirkung zeigen, wenn die Therapie in einem jüngeren Alter begonnen oder über einen längeren Zeitraum verabreicht wird. Diese Schlussfolgerungen wurden jedoch aus Studien mit Kindern gezogen, die bereits eine Aortenwurzelerweiterung hatten. Ob die gleichen Ergebnisse auch für Kinder ohne Aortenwurzelerweiterung gelten, ist weiterhin unklar.

Kernaussage 1 Medikamentöse Therapie

- Die derzeitige Evidenz spricht für die Einleitung einer prophylaktischen Therapie bei Kindern, wenn eine Aortendilatation vorhanden ist.
- Der zusätzliche Nutzen eines Behandlungsbeginns vor Auftreten der Dilatation ist noch unklar.

Unter Abwägung der Vor- und Nachteile einer frühen Behandlung bei Kindern mit MFS empfiehlt es sich, eine medikamentöse Therapie zu beginnen, wenn die Aorta einen z-score von annähernd 2 oder mehr erreicht. Auch wenn einige Studien einen Hinweis auf einen Nutzen eines früheren Therapiebeginns ergeben haben, gilt keine dieser Erkenntnisse für Kinder ohne Aortenwurzelerweiterung. Da die Aortenwurzeldilatation bei MFS keine 100%ige Penetranz aufweist, würde es folglich zu einer unnötigen lebenslangen Behandlung von etwa 20 % der Patienten mit MFS führen. Eine medikamentöse Behandlung kann bei Patienten mit gesicherter Diagnose und normaler Aortengröße als Progressions-Prophylaxe der Dilatation in Betracht gezogen werden, insbesondere unter bestimmten Umständen, die auf einen aggressiveren vaskulären Phänotyp hindeuten (Familienanamnese mit Dissektionen in der Vorgeschichte oder Aortenereignisse bei kleinem Durchmesser, arterielle Tortuosität, plötzliche Zunahme der Aortengröße). Besonderes Augenmerk sollte auf (relative) Kontraindikationen für die Behandlung gelegt werden: z. B. Asthma, Hyperinsulinismus oder erhöhte Glukosespiegel und die gleichzeitige Verwendung von BB oder ARB bei Mädchen im Teenageralter ohne Empfängnisverhütung oder Säuglingen unter einem

Jahr. Eine angemessene Überwachung potenzieller Nebenwirkungen (d. h. regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion und der Elektrolyte während der Einnahme von ARB) sollte durchgeführt werden. Es gibt Hinweise darauf, dass eine Kombinationstherapie die Wachstumsrate der Aorta weiter reduziert, aber es wurde kein eindeutiger Schwellenwert für die sinnvolle Hinzunahme eines zweiten Wirkstoffs ermittelt. Dies wird in der Regel verschrieben, wenn zumindest eine mäßige Dilatation (Aortenwurzel ≥ 40 mm oder z-score ≥ 5) oder ein schnelles Fortschreiten des Aortenwachstums ($> 0,5$ cm/Jahr) vorliegt. Hier liegen Überschneidungen zur Empfehlung bezüglich der zeitlichen Festlegung einer chirurgischen Intervention vor (siehe unten). Die Literaturübersicht legt nahe, dass darauf geachtet werden sollte, die Medikamentendosis so hoch wie möglich zu titrieren, um die gewünschte Wirkung der Verlangsamung der Dilatation zu erzielen. Die Wirkung kann anhand der hämodynamischen Reaktion titriert werden, z. B. durch Senkung der Ausgangsherzfrequenz, oder des Blutdrucks bei beiden, wie von einigen Autoren vorgeschlagen.

Tabelle 1: Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung bei pädiatrischen Patienten mit MFS/LDS/vEDS oder HTAD. Für die sehr seltenen DD werden in dieser LL keine Empfehlungen ausgesprochen, da hier stets die individuelle Konstellation in einer multidisziplinären Fallkonferenz bewertet werden muss

Empfehlung	
Medikamentöse Therapie bei Marfan-Syndrom	
➤ Bei pädiatrischen Patienten mit gesicherter Diagnose eines MFS/LDS/vEDS sowie HTAD und Dilatation der Aortenwurzel z-score ≥ 2 soll eine medikamentöse Behandlung mit ARB begonnen und im Verlauf auf die maximal tolerierte Dosis gesteigert werden.	
➤ Bei pädiatrischen Patienten mit gesicherter Diagnose eines MFS/LDS/vEDS sowie HTAD und Dilatation der Aortenwurzel z-score ≥ 2 soll bei Kontraindikationen gegen eine medikamentöse Behandlung mit ARB eine Therapie mit BB begonnen und im Verlauf auf die maximal tolerierte Dosis gesteigert werden.	
➤ Bei pädiatrischen Patienten mit Dilatation der Aortenwurzel z-score ≥ 2 ohne gesicherte Diagnose einer hereditären Aortopathie sollte eine medikamentöse Behandlung mit ARB erwogen werden.	

➤ Bei pädiatrischen Patienten mit gesicherter Diagnose eines MFS/LDS/vEDS sowie HTAD ohne Dilatation der Aortenwurzel z-score ≥ 2 kann eine prophylaktische medikamentöse Therapie erwogen werden, wenn weitere Risikofaktoren für eine Aortendissektion vorliegen (aggressiver vaskulärer Typ).	
➤ Eine Kombinationstherapie aus ARB und BB soll für den Fall einer dynamischen Progression des Aortenwurzeldurchmessers (ca. 0.5cm/Jahr) - oder wenn der Diameter des Aortenbulbus 40mm bzw. der z-score 4 übersteigt - durchgeführt werden.	
➤ Eine Calcium Kanalblocker-Dauertherapie zur Aortenprotektion soll vermieden werden.	
➤ ACE-I sollten zur Aortenprotektion nicht eingesetzt werden.	

Tabelle 14: Dosisempfehlungen der oralen medikamentösen Therapie bei Kindern

Betablocker		empfohlene Tageshöchstdosis
Atenolol	1-4 mg/kg/d	100 mg
Bisoprolol	0.1-0,4 mg/kg/d	10 mg
Metoprolol	1-2 mg/kg/d	400 mg
Propranolol	0.75-3 mg/kg/d	120 mg
Angiotensin Rezeptor Blocker		
Irbesartan	1-2 mg/kg/d	150 mg $\leq 50\text{Kg}$ 300 mg $> 50\text{Kg}$
Losartan	1-2 mg/kg/d	50 mg $\leq 50\text{Kg}$ 100 mg $> 50\text{Kg}$ 150 mg $> 75\text{Kg}$
Valsartan	1-4 mg/kg/d	80 mg $\leq 35\text{Kg}$ 160 mg ab 35kg 320 mg $\geq 80\text{Kg}$

6.3 Medikamente mit erhöhtem Risikoprofil bei Aortopathien

Psychopharmaka zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung und verwandter Erkrankungen

Patienten mit MFS zeigen eine normale intellektuelle und grobmotorische Entwicklung. Können aber häufig neuropsychologische Defizite, einschließlich Lernschwäche und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) aufweisen. Da ADHS eine der wichtigsten Determinanten für eine verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und jungen Erwachsenen ist, spielt die potentielle medikamentöse Behandlung des ADHS zunehmend auch bei MFS eine große Rolle. Zu den von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zur Behandlung von ADHS zugelassenen Medikamenten gehören Stimulanzien wie Amphetamin und Methylphenidat und nicht-stimulierende Medikamente wie Atomoxetin und Clonidin. Es hat sich gezeigt, dass die Stimulanzien und auch Atomoxetin die Herzfrequenz im Durchschnitt um mind. 3-5 Schläge/min, den systolischen Blutdruck um 3-5 mmHg und den diastolischen Blutdruck mindestens um 2-10 mmHg erhöhen. Diese Medikamente haben auch die Eigenschaft, die ventrikuläre Repolarisation zu verzögern. Clonidin wirkt dosisabhängig zusätzlich noch blutdrucksenkend. Über die Behandlung von ADHS bei Kindern mit MFS sollte daher im Einzelfall entschieden werden, wobei immer der Nutzen der ADHS-Symptomkontrolle gegen die möglichen Schäden an der Aorta abgewogen werden muss. Im Allgemeinen werden nicht-stimulierende Medikamente bevorzugt, sind aber in der Regel weniger wirksam. Stimulanzien müssen mit Vorsicht und unter strenger Kontrolle der Herzfrequenz und des Blutdrucks eingesetzt werden. Wird ein Bluthochdruck festgestellt, sollte die Einnahme von Stimulanzien eingestellt werden.

Behandlung mit Fluorchinolon-Antibiotika

Mehrere große Beobachtungsstudien und über 70 Fälle im Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System veranlassten die FDA zu der Empfehlung, Fluorchinolone bei erwachsenen Patienten mit potentielltem Risiko für ein Aortenaneurysma nur zu verschreiben, wenn es keine anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Man spricht von einer Verdopplung des Risikos für

Aortenaneurysmen und Dissektionen für erwachsene Patienten. Da aber viele der Studien methodische Mängel aufwiesen und auch Studien mit widersprüchlichen Aussagen publiziert wurden, ist die Empfehlungslage für pädiatrische Patienten noch unklar und Fluorchinolone sollten daher nur bis zur endgültigen Klärung des potentiellen Risikos und nur mit strenger Indikationsstellung verwendet werden.

Weitere Medikamente können mit dem Risiko behaftet sein, zur Entstehung chronischer Aortenaneurysmata beizutragen oder bei vorbestehender Aortenerkrankung eine akute Dissektion auszulösen. Obwohl sich die Empfehlungen dazu ausschließlich auf erwachsene Marfan-Patienten und die Datenlage z.T. nur auf Tierversuche beziehen, sollen diese Medikamente in dieser Leitlinie zumindest Erwähnung finden:

Medikation mit dem Risiko zur Entstehung von Aortenaneurysmata

- Glukokortikoide

- Immunsuppressive Medikamente (Methotrexat, Azathioprin, Cyclosporin, Adalimumab, Infliximab und Omalizumab)

- Kalziumkanalblocker (Dauertherapie)

- Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF)-Inhibitoren (z.B. Bevacizumab, Sorafenib und Sunitinib)

- Zytostatika und Chemotherapeutika

7. Operative Therapie

7.1 Definition

Aortendilatation bzw. Aortenaneurysmata sind Erweiterungen des Aortendurchmesser über der altersentsprechenden Norm. In der Literatur werden Aortendurchmesser von 40-44 mm (für Erwachsene) überwiegend als Aortendilatation bezeichnet. Als Aortenaneurysma bezeichnet man in der Regel Aortendurchmesser ≥ 45 mm.

7.2 Akutes Aortensyndrom

Als Aortendissektion wird ein Einriss der Intima der Aortenwand, i.d.R. eines Aortenaneurysmas bezeichnet. Eine akute Aortendissektion ist die häufigste Form des AAS bei Erwachsenen. Die Inzidenz wird auf 5 bis 30 Fälle pro Million Einwohner pro Jahr geschätzt, Männer sind häufiger betroffen. Obwohl der Altersgipfel bei der Normalbevölkerung zwischen 50 und 70 Jahren liegt, präsentieren sich Patienten mit MFS, BAV, LDS und vEDS bereits im jüngeren Alter. Die Indikation für eine chirurgische Intervention variiert im Detail in Abhängigkeit von der genauen Ursache und Krankheitsbild wie folgt:

OP-Indikation - Erwachsene (ausgewachsene Patienten)

Prophylaktischer Ersatz der Aortenwurzel und der Aorta ascendens:

Sporadisches (nicht-hereditäres, degeneratives) Aortenaneurysma

Bei Patienten mit einem Aneurysma der Aortenwurzel und/oder der Aorta ascendens mit Symptomen, die dem Aneurysma zuzuschreiben sind, ist eine Operation des Aneurysmas indiziert. Bei asymptomatischen Patienten mit sporadisch auftretendem Aortenwurzelaneurysma sollte eine Operation (i.d.R. Ersatz der Aorta) durchgeführt werden, wenn der Aortendurchmesser ≥ 55 mm (bzw. $> 27,5$ mm/m²) beträgt. Bei selektierten Patienten wird die Indikation auf ≥ 50 mm gesenkt (Zunahme des Aortendurchmessers ≥ 3 -5 mm/Jahr).

Marfan-Syndrom

Liegt ein MFS vor, wird ein Ersatz der Aortenwurzel bzw. der Aorta ascendens bereits bei einem Durchmesser von ≥ 50 mm empfohlen. Bei zusätzlichen Risikofaktoren für Aortendissektion, wie Schwangerschaft oder eine dynamische Progression erscheint eine Operation schon bei Durchmessern von ≥ 45 mm als sinnvoll.

Bikuspide Aortenklappe/Aortopathie

Beim Vorliegen einer BAV, wird die OP-Indikation bereits ab einem Durchmesser von ≥ 55 mm bzw. ≥ 50 mm bei zusätzlichen Risikofaktoren gesehen (Zunahme des Aortendurchmessers ≥ 3 mm/Jahr). Bei einer notwendigen Operation an der Aortenklappe erscheint schon ab ≥ 45 mm ein zeitgleicher Ersatz der Aortenwurzel und/oder Aorta ascendens sinnvoll.

Loeys-Dietz-Syndrom

Die Indikation zum prophylaktischen Ersatz der Aortenwurzel und/oder der Aorta ascendens wird in einer Gesamtschau der spezifischen genetischen Variante, der Aortendurchmesser, der Dynamik der Zunahme der Durchmesser, sowie der Risikofaktoren gestellt. Bei pathogenen genetischen Varianten mit hohem Risiko einer Dissektion soll eine Operation ab ≥ 45 mm erwogen werden.

Andere hereditäre bzw. genetisch-bedingte Aortopathien

Hier können derzeit keine ausreichend validierten Cut-off-Werte für eine präventive Operation festgelegt werden. Grundsätzlich wird eine OP-Indikation bei einem Durchmesser von ≥ 50 mm gesehen, bzw. ≥ 45 mm bei zusätzlichen Risikofaktoren, oder geplanter Intervention an der Aortenklappe. Eine Anpassung an die individuelle Risiko-Konstellation des Patienten wird empfohlen. Bei Patienten, die signifikant kleiner oder größer als der Durchschnitt sind, erscheint eine Hinzunahme der indexierten Werte bei der Indikationsstellung hilfreich zu sein (z.B. z-score der Aortenwurzelndurchmesser mit Bezug auf BSA, oder Körpergröße, Aortic size index).

Eine aggressive Therapie kann bei positiver Familienanamnese einer frühen Aortendissektion, sowie bei einer geplanten Schwangerschaft indiziert sein.

7.3 Prophylaktischer Ersatz des Aortenbogens, Aorta descendens, Aorta abdominalis

Bei Patienten mit MFS und akzeptablem OP-Risiko und/oder langer Lebenserwartung erscheint eine chirurgische Resektion eines primären (nicht-dissezierten) Aneurysmas des Aortenbogens, der Aorta descendens oder der Aorta abdominalis ab einem Durchmesser von ≥ 50 mm sinnvoll. Auch hier sollen Risikofaktoren wie das Alter, positive Familienanamnese, Zunahme des Aortendurchmessers und perioperatives Risiko abgewogen werden. Aufgrund von limitiertem Informationsstand zum erhöhten Risiko von Aortendissektion bei Patienten mit LDS sind aussagekräftige Grenzwerte zur elektiven Operation an nicht-voroperiertem Bereichen des Aortenbogens und der thorako-abdominellen Aorta nur in einem multidisziplinären Team zu treffen. Ebenfalls kann hier eine aggressive Therapie bei positiver Familienanamnese einer frühen Aortendissektion, Größenzunahme sowie bei einer geplanten Schwangerschaft indiziert sein.

Mitralklappenchirurgie

Das Vorliegen eines MKP wird bei 40-90% der Patienten mit MFS angegeben. Gegenwärtige Studien berichten über ca. 20%-igen Anteil von Patienten, die im Rahmen von einem Eingriff an der Aortenwurzel eine simultane Mitralklappenchirurgie bekommen haben. Der Eingriff an der Mitralklappe wurde überwiegend bei einer Mitralklappeninsuffizienz (MI) ≥ 2 Grades indiziert. Die kurz- und Langzeitergebnisse in Bezug auf das Überleben und die Freiheit von Re-Intervention an der Mitralklappe waren vergleichbar mit Ergebnissen von Mitralklappeninterventionen bei anderen Mitralklappenerkrankungen. Insbesondere Patienten mit einer MI ≥ 2 Grades scheinen von einer simultanen Mitralklappenrekonstruktion zu profitieren. Ob eine prophylaktische Mitralklappenintervention bei einer MI < 2 Grades simultan zu einem Aortenwurzeleingriff sinnvoll ist, ist derzeit unklar. Die isolierte Mitralklappenrekonstruktion oder der Ersatz sind bei schwerer, symptomatischer MI mit progressiver links-ventrikulärer Dilatation oder systolischer Dysfunktion indiziert.

OP-Indikation - Kinder (Patienten im Wachstum)

Prophylaktischer Ersatz der Aortenwurzel und der Aorta ascendens

Für Kinder existieren hinsichtlich der OP-Indikation keine genauen Durchmesserangaben. Hilfsweise kann man sich an der oberen Normgrenze für den Aortenwurzeldurchmesser orientieren (Aortendilatation: z-score ≥ 2). Zusätzlich muss auch eine übermäßige Progredienz des Aortendurchmessers berücksichtigt werden.

Empfehlung: OP Indikation

Bei Kindern unter 12 Jahren sollen als Indikation das Erreichen der Kriterien für Erwachsene, schnelle Zunahme des Durchmessers oder progressive Aorteninsuffizienz gewertet werden.

Sporadisches (nicht-hereditäres) Aortenaneurysma: Eine Aortenersatz-OP ist indiziert bei einer Aortenwurzel- und/oder Aorta ascendens-Dilatation (≥ 55 mm, bzw. $> 27,5$ mm/m²) unabhängig vom Grad der Aortenklappeninsuffizienz.

Marfan-Syndrom: Ein Ersatz der Aortenwurzel bzw. der Aorta ascendens wird bereits bei einem Aortendurchmesser von ≥ 50 mm empfohlen.

Marfan-Syndrom: Bei zusätzlichen Risikofaktoren* für eine Aortendissektion sollte eine Operation schon bei Durchmessern von ≥ 45 mm erwogen werden.

Bikuspide Aortenklappe: Eine OP-Indikation wird ab einem Durchmesser von ≥ 55 mm bzw. ≥ 50 mm bei zusätzlichen Risikofaktoren* gesehen.

Loeys-Dietz-Syndrom: Die Indikation zum prophylaktischen Ersatz soll in einer Gesamtschau der spezifischen genetischen Variante, des Aortendurchmessers, sowie der Dynamik der Zunahme der Durchmesser gestellt werden.

Andere hereditäre bzw. genetisch-bedingte Aortopathien: Die OP-Indikation wird bei einem Aortendurchmesser von ≥ 50 mm gestellt. Bei zusätzlichen Risikofaktoren* und/ oder geplanter Intervention an der Aortenklappe wird die Indikation bei einem Durchmesser von ≥ 45 mm gesehen. Eine Anpassung an die individuelle Risiko-Konstellation des Patienten wird empfohlen.

Risikofaktoren: *Dynamische Zunahme des Aortendurchmessers ≥ 3 mm/Jahr, Schwangerschaft, positive Familienanamnese für Dissektion, genetische Konstellationen.

Kernaussage OP Indikation

- Bei Kindern mit Marfan-Syndrom gibt es keine genauen Indikationsgrenzen für einen prophylaktischen Aortenersatz. Eine Anpassung der absoluten Durchmesser an die Körpermaße erscheint sinnvoll. Bei pädiatrischen Patienten die signifikant kleiner oder größer als der Durchschnitt sind, erscheint eine Hinzunahme der indexierten Werte bei der Indikationsstellung hilfreich.
- Eine operative Versorgung ist bei Auftreten von klinischen Symptomen und/oder einer progredienten Aorteninsuffizienz indiziert.
- Eine Zunahme der Aortendilatation (Sinus Valsalva aortae und/oder Aorta ascendens) von $\geq 0,3$ cm / Jahr bei ausgewachsenen Patienten bedeutet bei hereditären bzw. genetisch-bedingten Aortopathien eine Indikation für eine Operation.

7.4 Operationsverfahren

Ersatz der Aortenwurzel bzw. der Aorta ascendens:

Bei einer Kombination aus dilatierter Aortenwurzel und intakter Aortenklappenfunktion ist das Ziel der operativen Maßnahmen die klappenerhaltende Rekonstruktion/Ersatz der Aortenwurzel (Operation nach David) bzw. Ersatz der dilatierten Anteile der Aorta. Bei bikuspidaler dysfunktionaler Aortenklappe, oder einer dysplastischen Aortenklappe mit Insuffizienz oder Stenose, wird ein Klappenersatz unabdingbar. Hierzu stehen grundsätzlich verschiedene Formen des Klappenersatzes (mechanische Klappe, Bioprothese, Homograft) zur Verfügung. In der Regel wird bei einem Aortenannulus der Erwachsenengröße ein mechanischer Aortenwurzelerersatz bevorzugt.

Verfügbare chirurgische Techniken:

Ersatz der Aorta ascendens

Klappenerhalte Rekonstruktion der Aortenwurzel - (David, Yacoub)

Mechanischer Aortenwurzelerersatz

Biologischer Aortenwurzelerersatz

Ersatz der Aorta ascendens

In seltenen Fällen von isolierter Aorta ascendens-Dilatation/Aneurysma kann ein suprakoronärer Ascendensersatz durchgeführt werden. Dabei wird die erkrankte Aorta

direkt oberhalb der Kommissuren (Sino-tubulärer Übergang) durchtrennt und reseziert. Eine passende Rohrprothese (i.d.R. Kollagen-imprägniertes Polyester) wird als Interponat eingesetzt.

Klappenerhaltende Rekonstruktion der Aortenwurzel – (David-, Yacoub-Operation)

Bei einer normalen Klappenanatomie und Funktion wird eine klappenerhaltende Rekonstruktion mit Ersatz des dilatierten Bereichs der Aorta angestrebt. Wenn eine Aorteninsuffizienz durch eine Dilatation der Aortenwurzel und/oder der Aorta ascendens bedingt ist, kann bei günstiger Anatomie die Klappe durch eine Rekonstruktion der Aortenwurzel erfolgreich behandelt werden.

Bei der David-Operation wird die dilatierte Aortenwand entlang der Kommissuren und Aufhängung der Klappentaschen an den Annulus reseziert. Die Koronarostien werden herausgelöst und mobilisiert. Eine passende Kunststoff-Rohrprothese wird dann von außen über die Aortenwurzel gestülpt und mit subannulären Nähten verankert. Damit wird die Dimension und Geometrie der gesamten Aortenwurzel fixiert. Die Aortenklappe und die Koronarostien werden von innen in die Prothese reimplantiert. Die Erfolgsquote scheint bei trikuspiden Klappen am höchsten zu sein, aber auch bei Patienten mit bikuspiden Aortenklappen können mit dieser Methode zufriedenstellende Ergebnisse erreicht werden. Bei der Yacoub-Operation wird die Aortenwand oberhalb der Kommissuren und der Aufhängung der Taschen ersetzt ohne den Annulus zu fixieren. Sekundäre Aorteninsuffizienz und/oder Dilatation des Aortenannulus kann bei dieser Methode zu Re-Operationen führen. Laut der Empfehlung der 2022 ACC/AHA-Guidelines soll bei Patienten mit MFS, LDS, vEDS wenn möglich eine Exzision der Sinus of Valsalva in Kombination mit der Reimplanationstechnik (David-Operation) erfolgen. Als Alternative soll ein mechanischer Aortenwurzelerersatz durchgeführt werden.

Die klappenerhaltenden Techniken setzen eine ausreichende Größe des Aortenannulus bzw. der Aorta ascendens voraus und kommen idealerweise nach Abschluss der körperlichen Entwicklung zum Einsatz. Es sind aber auch Operationen bei Kindern beschrieben worden. In der Regel ist der Durchmesser der zu implantierbaren Aortenprothese ausschlaggebend. Realistisch und sinnvoll ist Einsatz von Prothesen ab 22-24 mm, d.h. etwa ab einem Aorten-Annulus-Diameter von ca. 20 mm, d.h. einem

Alter ab ca. 12 Jahren (BSA ca. 1,3 m²), oder bei einem extrem dilatierten Annulus bei kleineren Kindern.

Mechanischer Aortenwurzelersatz

Der mechanische Klappenersatz bietet den Vorteil, dass die Lebensdauer der Klappe im Idealfall zeitlich nicht limitiert ist. Der Nachteil ist die Notwendigkeit der dauerhaften oralen Antikoagulation mit Vitamin-K Antagonisten, was insbesondere für Kinder als suboptimal angesehen werden muss, da aufgrund ihrer körperlichen Aktivität eher mit traumatischen Blutungskomplikationen gerechnet werden muss. Im Falle einer späteren Schwangerschaft (EMAH-Patientinnen) bedeuten mechanische Klappen und Antikoagulation ein erhöhtes Risiko. Für das Kindesalter ist darüber hinaus zu bedenken, dass die Klappen im Idealfall erst dann implantiert werden, wenn die anatomischen Verhältnisse am linksventrikulären Ausflusstrakt die Implantation einer permanenten Klappenprothese von ausreichender Größe nach Abschluss der körperlichen Entwicklung erlauben. Bei erheblich dilatierter Aortenwurzel wird ein kompletter Ersatz der Aortenwurzel mit einer für Erwachsene geeigneten klappentragenden Rohrprothese erforderlich.

Sonstige Operationstechniken

Andere Techniken von Aortenklappen- und/oder Aortenwurzelersatz wie z. B. Ross-Operation, oder Ersatz durch eine biologische Prothese (inkl. Homografts) spielen bei MFS und hereditären Aortopathie nur eine untergeordnete Rolle.

Personalized external aortic root support (PEARS)

Diese Technik umfasst eine Ummantelung der Aortenwurzel mit einer an die eigene Aorta angepassten makroporösen netzartigen Replika aus Polymergewebe. Der Vorteil dieser Technik soll in der niedrigeren Invasivität und ggf. Vermeidung vom Einsatz der Herzlungenmaschine liegen. Bisher wurden vielversprechende frühe Ergebnisse berichtet. Aufgrund limitierter Daten zu Langzeitergebnissen können momentan keine Empfehlungen ausgesprochen werden.

8. Bewegung, Freizeit- und Leistungssport bei Kindern mit MFS

8.1 Auswirkungen von Sport auf das Herz-Kreislauf-System

Volleyball, Basketball, Reiten, Kampfsport und Gewichtheben sind Beispiele für Sportarten, die durch plötzliche Dezelleration, maximale isometrische Belastung und Valsalvae-Maneuver zu einer Häufung von Todesfällen bei prominenten Spitzensportlern und Extremsportlern geführt haben. Bei einer erkrankten Aorta kann der mit sportlicher Betätigung verbundene Anstieg des Blutdrucks und folglich der Gefäßwandbelastung langfristig zu einer erhöhten Rate an Aortendilatationen und damit zu einem erhöhten Risiko einer Ruptur der Aorta, insbesondere während - aber auch direkt nach der sportlichen Aktivität - führen. Insbesondere hochintensives Training führt zu einem schlechteren Outcome bzw. zu einem deutlichen aortalen Risiko bei dieser Patientengruppe.

Die o.g. Überlegungen waren in der Vergangenheit ausschlaggebend für die strenge Empfehlung, anstrengende sportliche Aktivitäten, die zu Blutdruckschwankungen führen können, bei Patienten mit MFS zu vermeiden. Dies führte aber dazu, dass die Betroffenen komplett auf Sport verzichtet haben und dadurch unnötige gesundheitliche und psychosoziale Nachteile in Kauf nehmen mussten.

Heutzutage sind die positiven Effekte von moderaten Ausdauersport auf Blutdruck, Fettstoffwechsel, Glukosestoffwechsel, körperliche Belastbarkeit und psychisches Wohlbefinden bekannt. Eine isotonische körperliche Aktivität ist natürlich mit einer Erhöhung des Herzzeitvolumens verbunden, welche durch einen Anstieg der Herzfrequenz und des Schlagvolumens, sowie einer Verringerung des peripheren Widerstands mit einem moderaten Anstieg des systemischen Blutdrucks verursacht wird. Im Gegensatz dazu ist eine isometrische körperliche Betätigung mit einem deutlichen Anstieg des diastolischen und systolischen Blutdrucks verbunden. Die Auswirkungen von Sport auf die Aortenwand können je nach Art und Intensität der Aktivität variieren. Die meisten Sportarten kombinieren isotonische und isometrische Komponenten, was zu einer neuen Differenzierung der Sportarten in Geschicklichkeits-, Kraft-, Misch- und Ausdauersportarten mit unterschiedlichen Schwerpunkten auf isometrischen/isotonischen Übungen geführt hat.

Die Häufigkeit und Art kann je nach Intensität und Umfang des Trainings in Elite, Wettkampf- oder Freizeitsport eingeteilt werden. In der Regel trainieren Spitzensportler ≥ 12 h/Woche, Leistungssportler ≥ 8 h/Woche. Weniger als 4 h/Woche gelten als Freizeitsport.

Bei gesunden Personen sind die belastungsbedingte Aortendilatation und -ruptur sehr selten. Die überwiegende Mehrheit der Fälle von Aortendissektion, über die während einer sportlichen Betätigung berichtet wird, betrifft Erwachsene, die Gewichte stemmen. Die Literatur zur Auswirkung von Bewegung auf die Aortendilatation und Ruptur bei Patienten mit MFS ist begrenzt. Aktuell vorliegende Studien an erwachsenen MFS-Patienten mit einem maximalen Aortendurchmesser von 45 mm zeigten, dass ein personalisiertes Heimtrainingsprogramm mit Ausdauer- und begrenztem Krafttraining sicher ist.

Empfehlung Sportliche Aktivität bei Patienten mit Marfan Syndrom

Intensive isometrische Übungen, wie Heben schwerer Gewichte oder Aktivitäten, die ein Valsalvae-Manöver erfordern, sind zu vermeiden.

Stoßbelastungen mit starken Dezellerationen (z.B. Kollisionssportarten) und Aktivitäten mit starken Beschleunigungen (z.B. Sprints) sind zu vermeiden.

Patienten mit thorakalen oder abdominellen Aortendilatationen, deren Blutdruck kontrolliert ist, können 30-60 Minuten/Tag leichte bis mittelschwere aerobe Aktivität durchführen.

Bei nicht dynamischen thorakalen oder abdominellen Aneurysmata dürfen im Alltag Gehen, langsam Joggen oder Radfahren durchgeführt werden.

Alle Kinder und Jugendlichen mit Marfan-Syndrom ohne thorakale und/oder abdominelle Aneurysmata können Freizeitsport betreiben

Kinder und Jugendliche mit Marfan Syndrom ohne thorakale und/oder abdominelle Aortendilatation können niedrigen und moderaten statischen bzw. gering dynamischen Leistungssport betreiben.

8.2 Empfehlungen für die Teilnahme am Sport

Es gibt nur wenige Studien, die sich mit der sportlichen Betätigung von Kindern mit MFS befassen, und es gibt keine aktualisierten Empfehlungen für Kinder, ebenso wie es keine Empfehlungen zur sportlichen Aktivität bei pädiatrischen Patienten mit LDS/vEDS oder HTAD gibt. Daher können für diese seltenen Differentialdiagnosen in dieser LL keine Empfehlungen ausgesprochen werden. Vielmehr sollte hier die individuelle Konstellation in einer multidisziplinären Konstellation bewertet werden. Folglich basieren diese Empfehlungen auf Richtlinien für die sportliche Betätigung von Erwachsenen mit MFS, die an die Physiologie von Kindern angepasst wurden.

Empfehlung Sport:	Leitlinie Aortopathien
Grundsätzlich soll auch für Patienten mit Marfan-Syndrom in Anlehnung an die Bewegungsempfehlung der WHO eine leichte bis mittelschwere aerobe Aktivität von täglich 60 Minuten für Kinder und Jugendliche bzw. mindestens 150-300 Minuten pro Woche für Erwachsene empfohlen werden.	Green
Die Art, Häufigkeit und Intensität der Sportart sowie der Schweregrad der Aortenerkrankung sollen grundsätzlich berücksichtigt werden.	Green
Bei Kindern ≤ 10 Jahren können zunächst alle Freizeitsportarten ohne Einschränkung in Betracht gezogen werden.	Grey
Die Möglichkeit einer Einschränkung einer Sportart mit zunehmendem Alter soll frühzeitig mit den Patienten und den Eltern besprochen werden.	Green
Sport auf Wettkampfniveau sollte bis auf wenige Ausnahmen nicht empfohlen werden.	Red
Kinder über 10 Jahre dürfen keinen Kraftsport durchführen.	Red
Bei Kindern > 10 Jahren und einem Aortenwurzel-z-Score ≥ 3 oder ≥ 40 mm Durchmesser der Aortenwurzel, können Geschicklichkeits-, Misch- oder Ausdauersportarten auf moderatem Niveau durchgeführt werden (definiert als die Fähigkeit, sich gleichzeitig zu unterhalten).	Grey
Kinder > 10 Jahren mit einem Aortenwurzel-z-Score < 3 können Geschicklichkeits-, Misch- oder Ausdauersportarten durchführen.	Grey

Abbildung 8: Handout für Patienten für die (nicht-wettbewerbsorientiert) Sport- und Bewegungsaktivitäten für Kinder und Jugendliche mit Marfan-Syndrom (stark vereinfacht und übersetzt nach Maron et al, 2004, Journal American Heart Association)

<u>hohe Belastung</u>	<u>mittlere Belastung</u>	<u>geringe Belastung</u>
Fußball 🟡	Wandern 🟢	Kegeln 🟢
Basketball 🟡	Laufband 🟢	Golf 🟢
Squash 🟡	feststehendes Fahrrad 🟢	Schlittschuhfahren/Inlinern 🟢
Ski (Langlauf+ Abfahrt) 🟡	Tennis (Doppel) 🟢	Schnorcheln 🟢
Tennis (Einzel) 🟡	Basketball/Softball 🟡	Walking/Spazieren 🟢
Rugby 🟡	Motorrad fahren 🟡	Reiten 🟡
	Jogging 🟡	Tauchen 🟠
Icehockey 🟠	Segeln 🟡	Krafttraining (mit Geräten) 🟠
Klettersport 🟠	Schwimmen (Bahnen) 🟡	erlaubt 🟢
Windsurfing 🟠	Surfing 🟠	Einzelfallentscheidung 🟡
Bodybuilding 🟠	Krafttraining (ohne Geräte) 🟠	nicht empfohlen 🟠

Abbildung 9: Handout für Patienten für die (nicht-wettbewerbsorientiert) Sport- und Bewegungsaktivitäten für Kinder und Jugendliche mit Marfan-Syndrom (nach Muiño-Mosquera L et al 2024, EHJ)

TYPE OF SPORT AND INTENSITY				FREQUENCY	
	Skill	Power	Mixed	Endurance	
LOW					 Elite athletes ≥10h/week
	Golf (buggy)	Shot putting (recreational)	Soccer (adapted)	Jogging	
	Golf (18 holes walking)	Discus (recreational)	Basketball (adapted)	Long distance walking	
	Table tennis (double)	Alpine skiing (recreational)	Handball (adapted)	Swimming (recreational)	
MEDIUM	Table tennis (single)	Short distance running	Volleyball	Speed walking	 Competitive athletes 6-10h/week
	Shooting	Shot putting	Tennis (double)	Mid/long distance running	
	Curling	Discus	Ice-Hockey	Style dancing	
	Bowling	Alpine skiing	Hockey	Cycling (road)	
HIGH	Sailing	Judo/karate	Rugby	Mid/long distance swimming	 Recreational athletes 4-5h/week
	Yachting	Weight lifting	Fencing	Long distance skating	
	Equestrian	Wrestling	Tennis (single)	Pentathlon	
		Boxing	Waterpolo	Rowing	
		Soccer (competitive)	Basketball (competitive)	Canoeing	 Leisure activity <4h/week
		Handball (competitive)	Handball (competitive)	X-country skiing	
				Biathlon	
				Triathlon	

■ Low Intensity
 ■ Medium Intensity
 ■ High Intensity

9. Erwachsene mit angeborenen Aortopathien/ Marfan-Syndrom

9.1 Transition

Wesentlicher Aspekt zur Sicherstellung der adäquaten Langzeitversorgung ist ein strukturierter, flächendeckender und patientenorientierter Transitionsprozess von der Adoleszenz ins Erwachsenenalter, also aus der kinder-kardiologisch geführten Betreuung in die Erwachsenen-kardiologie. Daher sollten Patienten an entsprechend erfahrene EMAH-Zentren/ Marfan-Zentren (ASV-Zentren) angebunden werden, die eine multidisziplinäre Versorgung ermöglichen. Dabei soll die Transition rechtzeitig und persönlich von der Kinderkardiologie mit der Erwachsenen-kardiologie (EMAH-/ Marfan-Zentrum) unter Darlegung aller relevanten Information erfolgen. Die Beratung sollte, neben der federführend verantwortlichen Eltern, insbesondere die betroffenen Patienten selbst adressieren, um das eigene Verständnis über die Erkrankung und die Adhärenz für die Langzeit-Beratung zu gewährleisten.

Entscheidende Aspekte der Langzeitbetreuung mit Angaben von Indikationsstellungen zur elektiven Aortenersatzoperation, Familienplanung und Schwangerschaft werden nachfolgend aufgeführt. Weitere relevante Aspekte im Erwachsenenalter sind im Anhang enthalten.

Empfehlung Transition/EMAH:

Sicherstellung der adäquaten Transition/ Weiterversorgung im Erwachsenenalter

Die Sicherstellung einer adäquaten Transition zu einer spezialisierten Versorgung im Erwachsenenalter (durch spezialisierte EMAH-Kardiologen oder spezialisierte Zentren für hereditäre Aortopathien) obliegt der Kinderkardiologie.

Beratungsaspekte mit Relevanz für das Adoleszenten- und Erwachsenenalter sollen frühzeitig und wiederholt erfolgen. Aspekte der Transition bedürfen der Beratung der (bislang) federführend verantwortlichen Eltern und der betroffenen Patienten.

9.2 Empfehlungen zur Bildgebung der Aorta

Empfehlung Transition/EMAH:

Sicherstellung der adäquaten Transition/ Weiterversorgung im Erwachsenenalter

Die Bildgebung der Aorta mittels TTE und wenn erforderlich auch einer Schnittbildgebung sollte vor dem Wechsel der kardiologischen Betreuung aktualisiert und bewertet werden.

Die Patienten sollten seitens der Kinderkardiologie auf die lebenslang und in regelmäßigen Abständen notwendigen Kontrolluntersuchungen mittels TTE und Schnittbildgebung (CT oder MRT) hingewiesen werden.

Spezielle Aspekte der kardiologischen Betreuung nach Transition:

Transthorakale Echokardiographie

Empfehlung Transition/EMAH:

Vergleichbarkeit der in der Kinderkardiologie und Erwachsenenherzkardiologie erhobenen echokardiographischen Aortendiameter

Im Gegensatz zu der Vermessung der Aorta im Kindesalter sollte die Diameterbestimmung der thorakalen Aortensegmente im Erwachsenenalter **enddiastolisch** nach der **leading-edge Methode** (Messung von der echogenen Außenseite der anterioren Wand zu der echogenen, posterioren Wandschicht der Aorta) erfolgen.

Zur besseren Vergleichbarkeit der im Rahmen der kinderherzkardiologischen erhobenen Aortendiameter sollte die o.g. Messmethode zusätzlich zu der in der Kinderherzkardiologie üblichen Vermessung des Aortenbulbus (systolisch, inner- innerer Diameter) erfolgen.

Schnittbildgebung (CT/ MRT)

Empfehlung Bildgebung EMAH

In der Verlaufskontrolle sollte das MRT aufgrund der Verringerung der kumulativen Strahlenexposition und der Verfügbarkeit in den EMAH-/Marfan-Zentren als primäre Schnittbildgebungsuntersuchung durchgeführt werden

Zeitpunkt und Frequenz der Bildgebung beim MFS

Nachfolgend werden die Empfehlungen zur Bildgebung bei Aortopathien/ MFS im Erwachsenenalter, unterteilt nach Erstdiagnose, Verlaufsbeobachtung sowie nach operativem Aortenersatz, aufgeführt. Es gelten im Wesentlichen die gleichen Empfehlungen wie im Kindes- und Jugendalter, jedoch sind die Bedenken gegenüber einer Tomographie im Erwachsenenalter hinsichtlich der einzelnen Untersuchung aber auch seriell geringer (Compliance). Eine kumulative Strahlendosis muss perspektivisch beachtet werden.

Bildgebung bei dem LDS und vEDS

Aufgrund der erhöhten Prävalenz und Dissektionsneigung in zerebralen und weiter distal gelegenen Aortensegmenten werden jährliche MRT-Untersuchungen der intrakraniellen und peripheren Gefäße empfohlen.

Die Empfehlungen zur Bildgebung entsprechen im Wesentlichen denen des Kindes-/Jugendalters (siehe Kapitel Bildgebung und Anhang).

9.3 Behandlungsoptionen

Die Behandlungskonzepte bei Aortopathien im Erwachsenenalter unterscheiden sich nicht wesentlich von denen des Kindes- und Jugendalters, weisen aber altersbedingte Aspekte auf. Diese umfassen folgende Maßnahmen:

Senkung der Wandspannung zur Vermeidung des Progresses einer Aortenerweiterung, durch:

1. Anpassung der Lebensführung (z. B. moderate Belastungen).
Dies umfasst sportliche Aktivitäten aber insbesondere auch berufliche Belastungen. Dieser Aspekt der geeigneten Berufswahl sollte bereits im Jugendalter angesprochen werden. In der Versorgung von Erwachsenen mit Aortopathien/ MFS stellt dies einen wesentlichen Beratungsaspekt dar. Es können Beratungen/ Atteste zur Umschulung erforderlich werden.
2. Vermeidung überproportionaler Blutdruckanstiege unter sportlicher und beruflicher Belastung.
3. Eine Belastungsuntersuchung (Ergometrie, Spiroergometrie) sollte nicht bis zu der maximalen Ausbelastung erfolgen, sondern bei einem systolischen Blutdruck von maximal 160 mmHg abgebrochen werden (bei Ersteinstellung und befundadaptiert zur Verlaufskontrolle im Verlauf).
4. Medikamentöse Progressprophylaxe (siehe Medikation) mit dem Fokus auf eine sich im Erwachsenenalter einstellende arterielle Hypertonie oder Vermeidung von Risikofaktoren für eine Blutdrucksteigerung. Ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) soll diagnostiziert und behandelt werden (nächtliche CPAP-Beatmung).
5. Elektiver operativer Aortenersatz.
6. Regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen beim EMAH-Kardiologen und zusätzlich im Marfan- bzw. EMAH-Zentrum.
7. Familienscreening: mittels phänotypischer Beurteilung der Syndrom-Kriterien, TTE zur Erfassung weiterer Familienangehörigen mit Aortenerweiterung, genetische Testung.
8. Schulung der Patienten z.B. durch Patientenseminare, Selbsthilfgruppen.

9.3.1 Medikamentöse Therapie

Medikation beim MFS ohne erfolgte Aortenersatzoperation:

Die medikamentöse Behandlung hat bei Erwachsenen mit Aortopathie/MFS einen hohen Stellenwert zur Reduktion des Blutdruckes und damit der aortalen Wandspannung. Sie erfolgt primärprophylaktisch zur Verzögerung eines Progresses der Aortenerweiterung, mit dem Ziel, den Zeitpunkt einer notwendigen elektiven Aortenersatz-OP zu verzögern und als Sekundärprophylaxe nach einem erfolgten elektivem Aortenersatz oder nach Aortenkomplikationen (chronischer

Aortendissektion). Letztlich kann medikamentös eine Progression oder Aortenkomplikation nicht vermieden werden.

Empfehlung Transition/EMAH:

Medikation

Die Behandlung bzw. Prophylaxe sollte mit einem BB durchgeführt werden.

Die Behandlung bzw. Prophylaxe mit einem AT1-Antagonisten (angiotensin II receptor blocker, ARB) wurde als gleichwertig zu einer BB-Medikation untersucht und sollte als eine Alternative erwogen werden.

Bei relevanter Erweiterung der Aorta kann eine Kombinationstherapie aus BB und ARB erwogen werden.

Für den Einsatz der ACE-Hemmer, die ansonsten in der Erstlinientherapie der arteriellen Hypertonie bei Erwachsenen verwendet werden, liegen nur wenige Daten vor. Eine vorherig publizierte randomisierte Studie wurde zurückgezogen. Die Datenlage ist somit zu gering, um den Einsatz der ACE-Hemmer bei Aortopathien empfehlen zu können, bei Unverträglichkeit von Sartanen kann dies aber erwogen werden. Bei gesicherter Diagnose eines MFS ohne vorherige Aortenersatzoperation wird folgender medikamentöser Behandlungsalgorithmus empfohlen:

Keine Erweiterung der Aorta

- Medikamentöse Progressprophylaxe mit einem BB oder ARB erwägen, auch bei normalen Blutdruckwerten (jedoch keine Hypotonie)
- Bei bestehender arterieller Hypertonie Mono- (BB) oder Kombinationstherapie (BB + ARB)
- Unter Berücksichtigung der individuellen Risikokonstellation (Familienanamnese mit Dissektion, zugrundeliegende Bindegewebserkrankung)

Stabile Aortenerweiterung

- Initial Monotherapie mit einem BB (effektive Dosis mit Herzfrequenzsenkung) *oder* einem AT1-Antagonisten

Schwere oder progrediente Aortenerweiterung

- Kombinationstherapie mit einem BB und AT1-Antagonisten

Medikation bei Marfan-Patienten nach Aortenersatzoperation:

Empfehlung Transition/EMAH:

Medikation nach Aortenersatzoperation

Auch nach einer Aortenersatzoperation soll eine Medikation zur Verzögerung einer Progression der Aortenerweiterung und Aortendissektion fortgeführt werden, nach oben erwähnten Kriterien als Mono- oder Kombinationstherapie.

Manifeste arterielle Hypertonie bei Aortopathien/ MFS

Empfehlung Transition/EMAH:

Medikation bei arterieller Hypertonie

Bei manifester arterieller Hypertonie sollte eine Kombinationstherapie aus BB plus ARB und ggf. mit einem Diuretikum für eine effektive Blutdrucksenkung erfolgen.

Sekundäre Hypertonieursachen sollen entsprechend ausgeschlossen und ggf. behandelt werden.

Spezifische Empfehlung bei anderen Aortopathien

Bei dem vEDS kann der Einsatz des BB Celiprolol erwogen werden, für den in einer Studie ein protektiver Effekt gegen Aortenkomplikationen gezeigt wurde.

Empfehlung Transition/EMAH:

Medikamente, die bei genetischen Aortopathien mit Dissektionsrisiko vermieden werden sollten

Der Einsatz von Kalziumantagonisten soll vermieden werden.

Fluorchinolone sollen vermieden werden.

9.3.2 Operative Therapie

Bei Erwachsenen mit Aortopathien bestehen die gleichen Empfehlungen wie in Kapitel 7.2 *Operative Therapie der kardiovaskulären Manifestationen: Erwachsene*, aufgeführt.

Das besondere Augenmerk liegt in der Prävalenz der Risikofaktoren, die einen früheren, elektiven Aortenklappenersatz bedingen. Diese sind nachfolgend aufgeführt.

Empfehlung :

Leitlinie Aortopathien



Indikation zur operativen Therapie (bei erwachsenen Patienten)

MFS: Ein Ersatz der Aortenwurzel bzw. der Aorta ascendens wird bei einem Durchmesser von ≥ 50 mm empfohlen.

MFS: Bei zusätzlichen Risikofaktoren* für Aortendissektion erscheint eine Operation schon bei Durchmessern von ≥ 45 mm sinnvoll, sofern dies an spezialisierten Zentren erfolgt.

Risikofaktoren:

- Familienanamnese einer Aortendissektion
- Rasche Wachstumsrate (> 3 mm/Jahr)
- Diffuse Aortenwurzel- und Aorta ascendens Dilatation
- Ausgeprägte Tortuosität der Vertebralarterien

MFS: Bei Patienten mit MFS und einem Aortendurchmesser, der sich den Grenzwerten zum elektiven operativen Aortenersatz annähert und bei denen eine Klappen-erhaltende Operation möglich erscheint und die ein sehr niedriges

Operationsrisiko aufweisen, kann bereits früher ein operativer Ersatz des Aortenbulbus und der Aorta ascendens erwogen werden.

MFS: Bei Aneurysmen des Aortenbogens, der Aorta descendens oder der Aorta abdominalis sollte ein Ersatz des betroffenen Segmentes bei einem Durchmesser ≥ 50 mm erwogen werden.

LDS: Bei Patienten mit LDS und einer Aortendilatation sollte der Grenzwert zum operativen Ersatz des Aortebulbus und der Aorta ascendens anhand der spezifischen Genvariante, des Aortendurchmessers, der Progressrate, der klinischen Merkmale, Familienanamnese, Patientenalter und Geschlecht festgelegt werden.

TGFBR1, TGFBR2 (ohne Hochrisikomerkmale): ≥ 45 mm

SMAD3, TGFB2: ≥ 45 mm

TGFB3: ≥ 50 mm

TGFBR1, TGFBR2 (mit Hochrisikomerkmalen): ≥ 40 mm

Hochrisikomerkmale: spezifische Genvarianten, Frauen mit *TGFBR2* und kleiner Körpergröße; ausgeprägte klinische Merkmale (Craniosynostosis, cleft palate, Hypertelorismus, Bifid uvula, ausgeprägter arterieller Tortuosität, aufgeweitete Narben, transluzierende Haut); Familienanamnese für Aortendissektion (insbesondere in jungem Alter oder verhältnismäßig kleiner Aorta) und Wachstumsrate > 3 mm/ Jahr.

Bei asymptomatischen nsHTAD Patienten mit Aneurysma des Aortenbulbus oder Aorta ascendens ohne die Kenntnis über den Diameter zum Zeitpunkt einer erlittenen Aortendissektion von Familienangehörigen und die keine aufwiesen, wird eine elektive Aortenersatz-OP ab einem Diameter von ≥ 50 mm empfohlen. Hochrisikomerkmale: Familienanamnese für Aortendissektion < 50 mm, plötzlichen Herztod < 50 Jahre, Progressrate der Aortenerweiterung ≥ 5 mm / 1 Jahr, oder ≥ 3 mm/ Jahr in 2 aufeinanderfolgenden Jahren)

Genetische nsHTAD: Bei asymptomatischen nsHTAD Patienten soll eine Entscheidung zum elektiven Aortenersatz gestellt werden, basierend auf dem Diameter zum Zeitpunkt einer erlittenen Aortendissektion von Familienangehörigen

Bei Patienten mit nsHTAD mit einem Aortendiameter von ≥ 45 mm und Hochrisikomerkmale, oder die aus anderen Gründen eine kardiale OP benötigen, kann ein Aortenersatz durchgeführt werden.

Weitere chirurgische Aspekte im Erwachsenenalter

Im Laufe der Zeit können Erweiterungen der Aorta auch in anderen, weiter distalen Segmenten oder Typ-B Dissektionen ohne und nach erfolgter Aortenersatz-Operation des Aortenbulbus und/ oder der Aorta ascendens auftreten. Dies gilt es zu beachten, mittels der Nachsorgeuntersuchungen zu detektieren und patientenindividuell zu behandeln. Die diagnostischen Untersuchungsmethoden und Frequenz müssen entsprechend individuell angepasst werden.

Dissektionen in anderen, mehr distalen Aortensegmenten (z. B. Typ B Dissektionen) sind im Rahmen der Schwangerschaft aber auch nach Entbindung ohne aber auch nach erfolgter Aortenersatz-OP des Aortenbulbus oder der Aorta ascendens möglich und treten mit zunehmendem Alter vermehrt auf.

Zudem kann eine MI basierend auf einem MKP progredient sein und im Laufe des Erwachsenenalters relevant und damit behandlungspflichtig werden (z. B. Volumenbelastung LA/ LV). Eine genaue Beurteilung des zugrundeliegenden Mechanismus und der Rekonstruierbarkeit einer MI erfolgt mittels 3D-TEE.

9.4 Familienplanung und Schwangerschaft

Ein wichtiger Aspekt bei Adoleszenten und Erwachsenen mit Aortopathien/MFS betrifft den Wunsch nach einer Familienplanung und Schwangerschaft und damit verbundene Beratungsaspekte. Dies trifft für männliche sowie weibliche Aortopathie-Patienten gleichwohl zu. Bei männlichen Patienten stellt sich die führende Frage nach dem Wiederholungsrisiko einer genetisch bedingten Aortopathie, bei weiblichen Patienten treten daneben noch die Aspekte der Schwangerschaft und dem damit verbundenen maternalen Risiko in den Vordergrund.

Empfehlung Transition/EMAH:

Familienplanung und Schwangerschaft

Eine entsprechende Beratung soll bereits bei Jugendlichen erfolgen. Die Patientinnen und Patienten sollen aktiv auf diese Thematik angesprochen werden. Die Inhalte der Beratung sollen dokumentiert und im Rahmen der Transition kommuniziert werden.

Wesentliche Aspekte, die seitens der Kinderkardiologie vor der Transition beachtet/ mit den Patienten besprochen werden sollen:

- Aktives Ansprechen der relevanten Aspekte zu Familienplanung und Schwangerschaft ab dem Zeugungs-/ Gebärfähigen-Alters
- Aufklärung zu den verschiedenen Kontrazeptionsmöglichkeiten
- Hinweis auf mögliche embryotoxische Effekte der Medikation
- Hinweis auf Wiederholungsrisiko, Notwendigkeit der genetischen Beratung
- Erhöhtes Risiko bei Patientinnen während der Schwangerschaft und insbesondere nach der Entbindung

Beratung zur Familienplanung bei männlichen Aortopathie-Patienten

Das Wiederholungsrisiko einer genetisch-bedingten Aortopathie ergibt sich aus dem genetischen Befund und dem damit bedingten Vererbungsmodus.

Kernaussagen: Behandlungsoptionen von genetischen Aortopathien

- Es bestehen verschiedene Behandlungsoptionen. Diese umfassen:
 - Lebensstiländerung
 - medikamentöse Therapie
 - operative Behandlungsoptionen
- Eine Medikation zur Progressprophylaxe wird bei einer Aortenerweiterung aber auch nach Aortenersatz-Operation empfohlen.
- Die Medikation sollte je nach Risikokonstellation mit einer Mono- (aus BB) oder Kombinationstherapie (aus BB und ARB) erfolgen.
- Die Indikation zum elektiven operativen Aortenersatz wird je nach Grunderkrankung, der Aortenweite, dem Vorliegen eines Progresses und einer Risikokonstellation für Aortendissektion gestellt.

Beratung zur Familienplanung und Schwangerschaft bei Aortopathie-Patientinnen

Bei Patientinnen besteht sowohl das Wiederholungsrisiko als auch das maternale Risiko (und damit verbunden auch fetal) durch eine Aortenkomplikation.

Empfehlung Transition/EMAH:

Beratung zur Familienplanung und Schwangerschaft

Vor einer Schwangerschaft soll eine Risikostratifizierung und ggf. Indikationsstellung für eine elektive Aortenersatzoperation erfolgen.

Auf die potenziell embryotoxische Wirkung der prophylaktischen Medikation soll ebenso hingewiesen werden wie auf eine effektive, individuell abgewogene Kontrazeption.

Andere Medikamente weisen ein vertretbares Risikoprofil auf und können nach aktueller Einschätzung fortgeführt werden (z. B. der Betablocker Metoprolol).

Das Risikoprofil der individuell verordneten Medikamente sollte mit den Patienten kommuniziert werden (Fachinformation, www.embryotox.de).

Eine umfangreiche individuelle Beratung ist obligat.

Die Beratung und Betreuung von Patientinnen vor, während und nach der Schwangerschaft soll multidisziplinär erfolgen („Pregnancy Heart Team“).

Der Entbindungsmodus soll individuell festgelegt werden.

Es soll darauf hingewiesen werden, dass ein erhöhtes Risiko für eine Aortendissektion auch noch 12 Wochen nach Entbindung vorhanden ist.

Kernaussagen: Familienplanung und Schwangerschaft

- Es werden frühzeitige und wiederholte Beratungen zur Verhütung, Familienplanung und Schwangerschaft ab dem Zeugungs-/ Gebärfähigen-Alter seitens der Kinderkardiologie empfohlen.
- Die Indikationsstellung zum operativen Aortenersatz erfolgt individuell, an die Grunderkrankung, Aortenweite, Progress der Aortenweite und Risikokonstellation angepasst.
- Patientinnen sollten im Rahmen der Aufklärung über Familienplanung über das Wiederholungsrisiko, Kontrazeptionsoptionen sowie über maternale (und fetale) Risiken der Schwangerschaft, Entbindung und postpartalen Phase aufgeklärt werden (Beachtung des Risikos einer Aortenkomplikation während, aber auch nach Entbindung).
- Auf die Beachtung der Kontraindikationen für Medikationen aufgrund eines embryotoxischen Risikos soll frühzeitig und wiederholt hingewiesen werden (ggf. Absetzen oder Umstellung der entsprechenden Medikation vor Konzeption).

Empfehlungen zum Aortenersatz vor Schwangerschaft

Die Entscheidungsfindung zum operativen Aortenersatz ist vor einer geplanten Schwangerschaft komplex und bedarf der Einbeziehung und individuellen Abwägung mannigfaltiger Faktoren wie zugrundeliegende Ursache der Aortopathie, dem absoluten Aortendiameter, dem Progress und der Dynamik einer Aortenerweiterung, dem Vorliegen von Risikofaktoren für eine Aortendissektion (familiäre Anamnese für Aortendissektion, relevante Klappenvitien) und schließlich dem Patientenwunsch nach ausführlicher Aufklärung. Letztendlich ist die Festlegung des OP-Zeitpunktes eine multidisziplinäre Expertenentscheidung an entsprechend erfahrenen Zentren.

Dissektionen in anderen, mehr distal gelegenen Aortensegmenten (z. B. Typ B Dissektionen) sind im Rahmen der Schwangerschaft aber auch nach Entbindung ohne aber auch nach erfolgter Aortenersatz-OP des Aortenbulbus oder der Aorta ascendens möglich.

Empfehlungen zum operativen Aortenersatz bei genetischen Aortopathien vor einer Schwangerschaft:

Empfehlung:	Leitlinie Aortopathien
Indikation zum operativen Aortenersatz bei Schwangerschaftswunsch (vor Schwangerschaft)	
<p><u>MFS</u>: Ein Ersatz der Aortenwurzel bzw. der Aorta ascendens wird bei einem Durchmesser von ≥ 45 mm empfohlen.</p>	
<p><u>MFS</u>: Bei Aortendiametern zwischen 40-45 mm kann eine elektive Aortenersatz-OP erwogen werden, insbesondere bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine Aortendissektion (z. B. rascher Progress der Aortenweite von ≥ 3 mm/ Jahr, arterielle Hypertonie oder Familienanamnese für Aortendissektion)</p>	
<p><u>LDS</u>: Bei Patienten mit LDS mit pathogener Mutation in <i>TGFB2</i> oder <i>TGFB3</i> und einem Aortendiameter ≥ 45 mm ist eine elektive Aortenersatz-OP sinnvoll.</p>	
<p>Bei Patienten mit LDS mit pathogener Mutation in <i>TGFBR1</i>, <i>TGFBR2</i> oder <i>SMAD3</i> und einem Aortendiameter ≥ 40 mm kann elektiv ein Aortenersatz erfolgen.</p>	
<p><u>nsTAD</u>: Bei Patienten mit nsTAD und einem Aortendiameter von ≥ 45 mm soll ein elektiver Aortenersatz empfohlen werden.</p>	
<p><u>nsTAD</u>: Wenn der Aortendiameter zwischen 40 und 44 mm liegt, kann ein operativer Aortenersatz erwogen werden, abhängig von der Gendiagnose, Familienanamnese und Progressrate der Aortenerweiterung.</p>	

ANHANG

Weitere Beratungs- und Behandlungsaspekte bei Erwachsenen mit Aortopathien

Komorbiditäten

Altersabhängige Komorbiditäten wie eine arterielle Hypertonie, die bei MFS das Risiko für Aortenkomplikationen erhöht, müssen aufgedeckt werden. Aufgrund der mit fortschreitendem Alter zunehmenden Prävalenz einer arteriellen Hypertonie werden regelmäßige, mindestens jährliche Langzeit-Blutdruckmessungen und Blutdruck-Selbstmessungen mittels geeigneter Blutdruckmessgeräte (bevorzugt Oberarmmanschetten) empfohlen.

Spektrum der Manifestationen bei Erwachsenen mit MFS

Das MFS wird nicht nur als Aorten-, sondern als eine Systemerkrankung angesehen, welche ein breites Spektrum wie Kiefergelenks-, Zahn-, Herz-, Gefäß-, und Lungenerkrankungen, schlafbezogene Atmungsstörungen, neurologische

Komplikationen, Beteiligung von Bauch-, und Urogenitalorganen, sowie von Knochen, Skelettmuskulatur, und der Haut umfasst. Da diese heterogen und altersabhängig vorliegen können, müssen diese Manifestationen und daraus resultierenden Probleme patientenindividuell beachtet werden.

Führend bedarf es der Beachtung MFS-spezifischer orthopädischer Kontrollen und Behandlungen (z. B. Skoliose). Dies entspricht im Wesentlichen den Empfehlungen im Kindes- und Jugendalter, muss aber unter Berücksichtigung von altersabhängigen Veränderungen und orthopädischen Komorbiditäten aber auch unter beruflichen und sportlichen Belastungen erfolgen.

Kontrollen MFS-spezifischer ophthalmologischer Aspekte (z. B. Linsenschlottern, Ectopia Lentis, Netzhautproblemen, Augeninnendruck).

Beachtung altersabhängiger Probleme mit vermehrter Inzidenz bei MFS, wie dem Schlafapnoe-Syndrom (OSAS). Initiierung eines entsprechenden OSAS-Screenings, Wiederholung im Verlauf. Falls sich ein auffälliger Befund im OSAS-Screening zeigt, wird eine Abklärung in einem Schlaflabor empfohlen (zumeist an pneumologischen Kliniken angeschlossen).

Weitere spezielle Beratungsaspekte im Erwachsenenalter

Zudem sind spezielle Beratungsaspekte im Laufe des Erwachsenenalters zu beachten. Diese umfassen Beratungen zu:

- beruflichem Werdegang unter Berücksichtigung MFS-spezifischer Aspekte
- sozialrechtlichen Aspekten: Grad der Erwerbsminderung, Versicherungen, etc.
- psychologischen Aspekten: Posttraumatische Belastungsstörungen, Depressionen

Weiterführende Informationen zur Transition

Notwendigkeit, Versorgungsstruktur und wesentliche Aspekte der Transition

Als wesentlicher Aspekt zur Sicherstellung der adäquaten Langzeitversorgung gilt ein strukturierter, flächendeckender und patientenorientierter Transitionsprozess von der Adoleszenz ins Erwachsenenalter, also aus der kinderkardiologisch geführten Betreuung in die Erwachsenenkardiologie. Da das Spektrum der hereditären Aortopathien/ MFS, aber auch weiterer, genetisch-bedingter Aortopathien wie dem LDS, dem vEDS und den nicht-hereditären familiär-gehäuften thorakalen Aortenaneurysma- und Dissektionssyndromen, in die Spezialisierung der EMAH-Kardiologie fällt, die Versorgung komplex ist und spezialisierte Kenntnisse und Beachtung multipler Beratungsaspekte erfordert, sollten Patienten an entsprechend erfahrene EMAH-Zentren/ Marfan-Zentren (ASV-Zentren) angebunden werden, die eine multidisziplinäre Versorgung ermöglichen. Dies soll die lebenslange spezialisierte Versorgung von allen Patienten mit vermuteter oder bestätigter Aortopathie sicherstellen. Neben der Transition der kardiologischen Versorgung sollte ein adäquater Übergang von der allgemeinen pädiatrischen zur hausärztlichen Versorgung sichergestellt werden.

Relevante Aspekte für eine adäquate Transition

Die Transition sollte rechtzeitig und persönlich von der Kinderkardiologie mit der Erwachsenenkardiologie (EMAH-/ Marfan-Zentrum) unter Darlegung aller relevanten Information erfolgen. Dabei sollte die Beratung, neben der federführend verantwortlichen Eltern, insbesondere die betroffenen Patienten selbst adressieren, um das eigene Verständnis über die Erkrankung und die Adhärenz für die Langzeit-Beratung zu gewährleisten. Die wesentlichen Aspekte sollten umfassen:

Planung der Transition

- Schulung der Patienten unabhängig von den Eltern
- Hinweis zur Notwendigkeit einer lebenslangen Nachsorge
- Hinweis auf die im Rahmen der Langzeit Betreuung durchzuführenden Untersuchungen
- Hinweis auf zukünftig notwendig werdende Operation, Darlegung der Grenzwerte für elektive Aortenersatz-Operation im Erwachsenenalter
- Medikamentöse Therapie im Erwachsenenalter
- Familienplanung und Schwangerschaft
- Beratung zu körperlichen Belastungen und Berufswahl

Organisation/ Terminierung der Weiterbetreuung

Eine erste Kontrolluntersuchung im nachfolgend betreuenden EMAH-/ Marfan-Zentrum sollte rechtzeitig terminiert werden. Idealerweise liegen bereits vorab die Untersuchungsberichte (mit Diagnose, Verlauf und führenden Problemen, sowie noch ungeklärten Aspekten), relevanten Befunde, Dokumentation der Bildgebung (TTE, CT, MRT) zur Vorabdurchsicht vor. Entscheidende Aspekte der Langzeitbetreuung (Bildgebung, Behandlungsoptionen (medikamentös und operativ)) mit Angaben von Indikationsstellungen zur elektiven Aortenersatzoperation, Familienplanung und Schwangerschaft und weiterer relevanter Aspekte im Erwachsenenalter werden nachfolgend aufgeführt. Für weitere Informationen wird auf die relevanten Leitlinien der Fachgesellschaften verwiesen (ESC-Leitlinie zu Aortenerkrankungen aus 2014, ESC-Leitlinie zu EMAH (inklusive Aortopathien/MFS) aus 2021, Empfehlungen zur genetischen Testung bei angeborenen Herzfehlern der ESC EMAH-Arbeitsgruppe, ESC-Leitlinie zu Schwangerschaften bei kardiovaskulären Erkrankungen aus 2018, AHA Leitlinie zu Aortenerkrankungen aus 2022) und an die EMAH-/Marfan-Zentren