

**VERGLEICH DER LANGZEITERGEBNISSE VON
PATIENTEN MIT UND OHNE MARFAN-SYNDROM
NACH CHIRURGISCHER VERSORGUNG VON
AORTENANEURYSMEN UND -DISSEKTIONEN**

von

Helmut Mair

Aus der Klinik für Herzchirurgie
am Klinikum Großhadern der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. B. Reichart

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik –

Klinikum Großhadern

der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. B. Reichart

**VERGLEICH DER LANGZEITERGEBNISSE VON PATIENTEN MIT
UND OHNE MARFAN-SYNDROM NACH CHIRURGISCHER
VERSORGUNG VON AORTENANEURYSMEN UND -
DISSEKTIONEN**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Helmut Mair

aus Moosburg an der Isar

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. med. S. Däbritz

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. B. med. Steckmeier

Dekan:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen

Prüfung:

24.06.2004

Meinen Eltern,
Anneliese und Christian Mair

1	EINLEITUNG:	7
1.1	Historische Entwicklung	7
1.2	Fragestellung und Studienziele:	13
2	GRUNDLAGEN:	15
2.1	Diagnostikkriterien des Marfan-Syndroms	15
2.2	Definitionen:	21
2.2.1	Der Aufbau der Aorta und der Aortenwand:	21
2.2.2	Die Aortendissektion:	23
2.2.2.1	Prädisponierende Faktoren und Pathogenese der Dissektion	26
2.2.2.2	Die "DeBakey Klassifikation" der Aortendissektion	27
2.2.2.3	Die "Stanford Klassifikation" der Aortendissektion	27
2.2.2.4	Typ A Dissektion	28
2.2.2.5	Typ B Dissektion	29
2.2.2.6	Akute und chronische Dissektion	30
2.2.3	Das thorakale Aortenaneurysma	31
2.2.3.1	Prädisponierende Faktoren und Pathogenese des thorakalen Aortenaneurysmas	32
2.2.4	Definitionen Frühletalität und Spätletalität	32
3	PATIENTEN UND METHODEN:	34
3.1	Patientenkollektiv	34
3.2	Präoperative Patientencharakteristika:	42
3.3	Operatives und postoperatives Management	46
3.4	Operative Verfahren	48
3.5	Statistik	53

4	ERGEBNISSE	55
4.1	Patientengruppen	55
4.2	Frühletalität	56
4.3	Spätletalität	60
4.4	Einfluß der Ätiologie auf das kumulative Überleben – Patienten der Gruppe A (Marfan-Syndrom) verglichen mit Patienten der Gruppe B	63
4.5	Einfluß der Operationsindikation auf das kumulative Überleben – Vergleich akute-, chronische Dissektion und Aneurysma	65
4.6	Einfluß des Operationsverfahrens auf das kumulative Überleben – Vergleich der Operation nach Bentall mit anderen Operationstechniken	67
4.7	Einfluß von Reoperationen auf das kumulative Überleben	69
5	DISKUSSION	75
5.1	Patientengruppen, Diagnostikkriterien (Gent und Berlin) und Differenzialdiagnosen	75
5.2	Frühletalität	79
5.3	Operationstechniken	81
5.4	Operationsindikation (Dissektion und Aneurysma), Reoperationen und Spätletalität	85
5.5	Medikamentöse Therapie – β -Blocker	89
6	SCHLUSSFOLGERUNG:	91
7	ZUSAMMENFASSUNG	92
8	LITERATURVERZEICHNIS	94
9	DANKSAGUNG	114
10	LEBENS LAUF	115

1 EINLEITUNG:

1.1 Historische Entwicklung

1896 stellte der Pariser Kinderarzt Antoine Marfan (1858 - 1942) der Société Médicale des Hôpitaux de Paris den Fall des 5 Jahre alten Mädchens, Gabrielle P., mit auffälligen skelettalen Veränderungen und Kontrakturen der Finger- und Kniegelenke vor (Marfan 1896). Das Kind hatte dysproportional lange Extremitäten, lange schmalgliedrige Finger und einen asthenischen Körperbau. Diese Befundskonstellation, die Marfan als Dolichostenomelie bezeichnete, ging in Lehrbücher unter dem Begriff "Marfan-Syndrom" ein.

In den letzten 100 Jahren wurde das Marfan-Syndrom intensiv untersucht und konnte dadurch genauer klassifiziert werden. Dabei wurden im Laufe des zwanzigsten Jahrhunderts die Beteiligung verschiedener Organsysteme beschrieben und als Manifestationen dem Marfan-Syndrom zugeordnet:

Méry und Babonneix diagnostizierten 1902 bei Gabrielle P. Skoliose. Achard beschrieb im gleichen Jahr die "Spinnenfingrigkeit" als wichtiges skelettales Merkmal. Diese Manifestation wurde unter dem Begriff Arachnodaktylie bekannt. 1914 veröffentlichte Börger zwei Fälle mit Ectopia lentis als oculare Beteiligung (Börger 1914). Weve wies 1931 als erster auf den autosomal dominanten Vererbungsmodus hin (Weve 1931). Heute ist bekannt, daß die Mendelschen Regeln nur in etwa 75% der Fälle zutreffen. Zu 25% tritt das Marfan-Syndrom sporadisch auf. Das Marfan-Syndrom wird mit einer relativ hohen Inzidenz von 1/ 10.000 bis 1/ 20.000 Neugeborenen in der Bevölkerung beobachtet, wobei alle ethnischen Gruppen betroffen sein können (Gray 1994). Die Krankheit ist unabhängig vom Geschlecht und geographischer Präferenz. Pyeritz aus Pittsburgh

berichtet, daß nach neueren Schätzungen das Marfan-Syndrom sogar mit einer Häufigkeit von 1/ 3 000 bis 1/ 5 000 auftritt und damit annähernd die Inzidenz der zystischen Fibrose oder Neurofibromatose I erreicht (Pyeritz 1996).

Schon vor 50 Jahren wurde einer der wichtigsten klinischen Zusammenhänge zwischen kardiovaskuläre Erkrankungen und dem Marfan-Syndrom festgestellt: Die mit hoher Morbidität und Mortalität belasteten pathologischen Veränderungen der Aorta, die Aortendissektion und –ruptur (Etter and Glover 1943) und das Aortenaneurysma (Baer 1943), traten als signifikant häufige Komplikationen bzw. Manifestationen bei Patienten mit Marfan-Syndrom auf.

McKusick (McKusick 1955) beschrieb 1955 das Marfan-Syndrom als autosomal vererbte Erkrankung des extrazellulären Bindegewebes und nahm es als Kapitel in seiner Nosology “The heritable disorders of the connective disorder” auf. 1956 beschrieb er einen wichtigen und richtungsweisenden Zusammenhang für die molekulare Grundlagenforschung des Marfan-Syndroms:

“What the suspensory ligament of the lens has in common with the media of the aorta is obscure. If known, the basic defect of this syndrome might be understood.” (McKusick 1956).

Es dauerte jedoch mehr als 30 Jahre bis eine der Arbeitsgruppen, die nun gezielt die molekularbiologischen Zusammenhänge des Marfan-Syndroms untersuchten, das Fibrillin als ein Protein der Microfibrillen und damit als Bestandteil der extrazellulären Bindegewebsmatrix entdeckte (Sakai 1986). Nach weiteren vier Jahren konnte eine abnorme Variante des Fibrillins als ursächlicher Proteindeфекt des Marfan-Syndroms erkannt

werden (Hollister 1990). Damit war der Weg zur molekularbiologischen Diagnostik des Syndroms geöffnet.

1986 wurde in Berlin von einer Expertenrunde die ersten Diagnostikkriterien für das Marfan-Syndrom in der "International nosology of heritable disorders of connective tissue", oder besser bekannt als die "Berliner Nosology 1986", zusammengefaßt (Beighton 1988). Dies war dringend notwendig geworden, da es bis zu diesem Zeitpunkt keine einheitlichen klinischen Diagnostikkriterien für das Marfan-Syndrom gab. Aufgrund dieser Nosology, bzw diesen „Berlin-Kriterien“, konnte nun endlich global genetische Forschung mit einheitlichen Patientenkollektiven durchgeführt werden.

In der Erstellung der Berliner Nosology wurde auch der pleiotropen Struktur der Erkrankung Rechnung getragen. Die Pleiotropie des Marfan-Syndroms zeigt sich darin, daß das klinische Spektrum der Erkrankung vom phänotypisch unauffälligen Patienten bis hin zur schwersten Ausprägung mit Beteiligung aller Organsysteme reichen kann. Dadurch ist die Abgrenzung zu phäno- oder genotypisch ähnlichen Erkrankungen deutlich erschwert.

Basierend auf den gesammelten Erkenntnissen der 80er Jahre begann eine gezielte und intensive Forschung nach den molekularbiologischen Grundlagen des Marfan-Syndroms. Der Durchbruch gelang 1989 der Arbeitsgruppe um L. Peltonen. Sie konnte nachweisen, daß der Gendefekt des Marfan-Syndroms auf dem Chromosom 15 lokalisiert ist (Kainulainen 1990). 1991 wurde durch H. Dietz erstmals ein Nukleotidwechsel (Punktmutation) auf dem Fibrillin-1 (FBN-1) Gen beschrieben (Dietz 1991a). Das FBN-1 Gen stellt einen Genlocus auf dem langen Arm des Chromosom 15 (15q15-q21.1) dar. Dieser Nukleotidwechsel hatte einen Aminosäureaustausch Prolin gegen Arginin auf dem Fibrillin-1 Protein zur Folge (Dietz 1991b).

Das FBN-1 Gen umfaßt etwa 110kd und ist mit 65 Exons hoch fragmentiert. Es codiert das Fibrillin 1-Protein, ein 350kD Glycoprotein (Sakai 1986) der extrazellulären Matrix. Dieses Protein bildet zusammen mit Elastin die elastischen Fasern des Bindegewebes (10nm Mikrofibrillen). Die Bindegewebsmatrix wird aus mindestens 19 verschiedenen Kollagenfasern gebildet. Obwohl das Fibrillin-1 Protein bereits gut definiert ist, ist die Zusammensetzung und Organisation der Proteine in der Bindegewebsmatrix nicht gänzlich geklärt. Eine Mutation im FBN-1 Gen führt zu quantitativ und qualitativ abnormen Mikrofibrillen (Hollister 1990).

Die molekularbiologischen Nachweisverfahren erlauben es nicht alle klinisch auffälligen (phänotypischen) Patienten nach dualem Muster, Marfan positiv oder negativ, zu untersuchen. Jedes einzelne Nukleotid des sehr hoch fragmentierten FBN-1 Genes kann mutieren. Dabei treten die Mutationen mit sehr unterschiedlich ausgeprägten Krankheitsbildern in Erscheinung. Die Bandbreite der Expressivität (Pleiotropie) schwankt von nahezu unauffälligem Habitus bis hin zum Vollbild des Marfan-Syndroms mit all seinen Komplikationen. Selbst die intrafamiliäre Variabilität kann erheblich sein. Mitte der 90er Jahre wurde es nötig die gesammelten Erkenntnisse weiter zu ordnen. So wurde 1995 die sogenannte „FBN1 gene mutations database“ (Collod 1996) eingeführt, um die verschiedenen Mutationen auf einer Datei zu erfassen. Bis 2002 wurden 337 verschiedene Mutationen dokumentiert (Robinson 2002). 1996 veröffentlichte Anne De Paepe die „Gent-Kriterien“ zur Diagnose des Marfan-Syndroms (De Paepe 1996). Sie bezieht die genetischen Nachweisverfahren in die Diagnostik mit ein und verschärft die Diagnostikkriterien.

Nicht jeder Nukleotidaustausch auf dem FBN-1 Gen ist automatisch eine Mutation, sondern kann ein natürlicher Polymorphismus des Wildtyps ohne krankheitswert sein. Collod-Bérour erweiterte daher die Database zur „UMD (Universal Mutation Database)-FBN1“ und zur „FBN1

Polymorphism Database“ (Collod-Bérout 2003). In der Datei befinden sich nun 559 Einträge (Stand: Januar 2003). 156 dieser Einträge wurden mehrfach berichtet und repräsentieren 56 mehrfach genannte bzw. aufgetretene Mutationen. Genetische Mutationen des FBN-1 Genes konnten nicht bei allen klinisch identifizierten Patienten mit Marfan-Syndrom gefunden werden. In den einzelnen Studien wird bei etwa 5% bis maximal 60% der Patienten ein genetischer Defekt lokalisiert (Rommel 2002).

Histopathologisch erscheint die Aortenwand stellenweise ausgedünnt und dilatiert. Cystische Medianekrosen (entspricht einer Fragmentierung, Auflockerung und Unordnung der elastischen Fasern) und eine exzessive Anhäufung von Hyaluron- und Proteoglycansäure wird beobachtet. Dies kann dann zu Aneurysmabildung, Einrissen der Aortenwand und sogar zur Ruptur der Aorta führen.

Unter den vielen klinischen Manifestationen des Marfan-Syndroms sind kardiovaskuläre Komplikationen, wie Aortendissektion, Aortendilatation und Aortenaneurysma, sowie Aortenklappeninsuffizienz oder Mitralklappenregurgitation die häufigsten Ursachen für eine reduzierte Lebenserwartung (Halpern 1971, Pyeritz 1979, Khan 2002). Die pathologischen Veränderungen des kardiovaskulären Systems entstehen durch die abnorme Struktur der elastischen Fasern der Gefäßwand und der anhaltenden Belastung im Hochdrucksystem. Dabei kommt es zu “Brüchen” in der Mediaschicht des Gefäßes und durch fortgeschrittene Degeneration zu aneurysmatischen Erweiterungen der Aorta. Prinzipiell kommt hier das “Gesetz von LaPlace” zu tragen, wonach die Wandspannung des Gefäßes (K) vom intraluminalen Druck (P), dem Gefäßradius (r) und der Wandstärke (d) abhängt. Die Wandspannung nimmt jedoch in der zunehmenden Ausbildung einer Aortendilatation bei gleich bleibendem intraluminalen Druck mit Zunahme des Radius und Abnahme der Wandstärke exponentiell und nicht linear zu (Mower 1993).

Gesetz nach LaPlace:

$$P = K * \frac{2d}{r}$$

Dieser "Circulus Vitiosus" endet ohne rechtzeitige Therapie in den beschriebenen lebensgefährlichen Gefäßkomplikationen, wie z.B. Aortendissektionen oder/ und Aortenrupturen. Sie treten bei bis zu 95% aller Erwachsenen mit einem Marfan-Syndrom auf (Coselli 1995). Die Lebenserwartung dieser Patienten ist ohne rechtzeitige chirurgische Intervention auf etwa 32 Jahren (Murdoch 1972) bzw. auf unter 40 Jahren limitiert (Murdoch 1972, Pyeritz 1993, Heinemann 1995a).

Die Entwicklung geeigneter Operationstechniken, durch die die pathologisch veränderten Aorta ersetzt wurde (Wheat 1964, Bentall 1968), und deren Modifikationen trug entscheidend zu einer Verbesserung der Lebenserwartung der betroffenen Patienten bei (Crawford 1983, Gott 1991, Silvermann 1995, Mingke 1998). Nach wie vor stellt jedoch die operative Therapie der thorakalen Aortenaneurysmen und -dissektionen eine große Herausforderung an die Chirurgen dar. Wird rechtzeitig, das heißt vor Überschreiten eines kritischen Aortendurchmessers von 5 bis 6 cm, bei dem hochgradig die Gefahr einer Aortendissektionen oder -ruptur besteht, ein Ersatz der Aorta durchgeführt, können viele Komplikationen vermieden und die Morbidität und Mortalität der Patienten gesenkt werden (Gott 1986, Crawford 1990, Gott 1991, Gott 1999).

1.2 Fragestellung und Studienziele:

Etwa 8.000 Menschen zwischen 15 und 50 Jahren sind in der Bundesrepublik am Marfan-Syndrom erkrankt (persönliche Mitteilung der Deutsche Marfangesellschaft e.V. 2002). Beim klassischen Marfan-Syndrom kommt es in 76% bis 90% zur Aortendilatation mit der Gefahr einer Dissektion (von Kodolitsch 1998, Yetman 2003). Bei erwachsenen Patienten mit Marfan-Syndrom ab dem dreißigsten Lebensjahr werden etwa 60% der Todesfälle durch Aortendissektionen oder Aortenrupturen verursacht (von Kodolitsch 1998). Mit diesen Krankheitsbildern wird daher ein Großteil der Patienten mit Marfan-Syndrom vorwiegend in herzchirurgischen Kliniken erfaßt, vor allem in Kliniken, die elektive und akute Aorten Chirurgie durchführen.

Die Herzchirurgische Klinik der Universität München gehört zu den Zentren, die in hohem Umfang und seit 30 Jahren die Chirurgie der thorakalen Aorta durchführt. Seit 1992 ist ein Schwerpunkt der klinischen und wissenschaftlichen Arbeit der Erforschung und Therapie des Marfan-Syndroms gewidmet.

Von 1975 bis 1995 wurden an unserer Klinik 331 Patienten mit Aortendissektionen oder Aortenaneurysmen kardiovaskular-chirurgisch versorgt und postoperativ weiter betreut. 1995 wurden 33 Patienten mit Marfan-Syndrom nach den Diagnostikkriterien der „Berliner Nosology 1986“ (Beighton 1988) aus dem Patientenkollektiv ermittelt. Da 1996 die Diagnostikkriterien („Gent-Kriterien“, De Paepe 1996) für das Marfan-Syndrom revidiert und verschärft wurden, sollte auch unser Marfan Patientenkollektiv überprüft werden.

Diese Untersuchung beschreibt die Langzeitergebnisse der Patienten nach operativer Versorgung eines Aneurysmas bzw. Dissektion der thorakalen Aorta. Die Ergebnisdarstellung konzentriert sich im Besonderen auf den Vergleich unserer Marfanpatienten mit einem Vergleichskollektiv, das eine andere Ätiologie als Grundlage zur operativen Indikationsstellung besaß. Es wurden die Früh- und Spätletalität, sowie das Langzeitüberleben nach Aortenersatz des Marfankollektives untersucht. In gleicher Weise wurden die restlichen Patienten des Kollektives ohne Marfan-Syndrom überprüft. Weiterhin sollten verschiedenen Einflußkriterien, vor allem das Auftreten von Aneurysma- und Dissektionsrezidiven und die Häufigkeit von Reoperationen analysiert werden. Der Einfluß der Operationsmethodik auf die postoperative Überlebensrate wurde ermittelt und in Bezug zu den beiden Gruppen gesetzt.

2 GRUNDLAGEN:

Nachdem in der Einleitung klinische und molekularbiologische Zusammenhänge des Marfan-Syndroms in seiner historischen Entwicklung dargestellt wurden, soll in diesem Abschnitt auf die Diagnostikkriterien des Marfan-Syndroms und den Definitionen der pathologisch veränderten Aorta eingegangen werden.

2.1 Diagnostikkriterien des Marfan-Syndroms

Die große Problematik in der Diagnostik des Marfan-Syndroms besteht darin, daß das Gesamtbild der Erkrankung in hoher Variabilität auftritt. Es ist daher nicht verwunderlich, daß die Erkrankung häufig erst bei notfallmäßiger Behandlung der Gefäßkatastrophen durch den Herzchirurgen erkannt wird. Zudem kann die komplexe Diagnostik nur in großen Zentren und von Spezialabteilungen vorgenommen werden.

Die Rekrutierung unserer Marfanpatienten gestaltete sich in ähnlicher Weise. Erst durch das Auftreten von meist symptomatischen Veränderungen der Aorta, wurden die Patienten zur Operation an unsere Herzchirurgische Klinik überwiesen. In Einzelfällen, meist bei sehr jungen Patienten, wurde zwar der Verdacht auf Marfan-Syndrom geäußert, die regelgerechte Diagnostik wurde allerdings ausschließlich postoperativ an unserer Klinik durchgeführt (siehe Tab. 1a und Tab. 1b). Dabei wurden bis 1996 zunächst die Diagnostikkriterien der Berliner Nosology von 1986 (Beighton 1988) angewendet:

Kardiovaskulär	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatation der Aorta ascendens* • Aortendissektion* • Mitralklappenregurgitation • Kalzifizierung des Mitralklappenanulus • Mitralklappenprolaps • Aneurysma der Aorta abdominalis • Dysrhythmien
Occular	<ul style="list-style-type: none"> • Ectopia lentis* • Abflachung der Cornea • Netzhautablösung • Hochgradige Myopie
Neurologisch	<ul style="list-style-type: none"> • Durale Ektasie* • Lernschwächen
Pulmonal,Haut/Integument	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumothorax • Striae • Hernien
Skelettal	<ul style="list-style-type: none"> • Brustwanddeformitäten • Dolichostenomelie (positives Steinberg- und/ oder Murdoch Zeichen)
Arachnodaktylie	<ul style="list-style-type: none"> • Wirbelsäulendeformitäten • Grosswuchs v.a. im Vergleich zu Verwandten ersten Grades • "Gotischer Gaumen" • Protrusio acetabuli • Überstreckbare Gelenke

Tab. 1a: Zusammenfassung der Diagnostikkriterien für das Marfan Syndrom nach der Berliner Nosology 1986. Die mit Stern (*) gekennzeichneten Manifestationen wurden als Hauptkriterien eingestuft.

In Abwesenheit eines eindeutig diagnostizierten Marfan-Syndroms eines Verwandten ersten Grades müssen eine skelettale Manifestation und mindestens zwei andere Organsysteme betroffen sein; wenigstens eines davon muß ein Hauptkriterium sein.

Ist bei mindestens einem Verwandten ersten Grades eindeutig ein Marfan-Syndrom diagnostiziert, müssen beim Patienten mindestens zwei Organsysteme betroffen sein, wobei wenigstens eines davon ein Hauptkriterium sein muß (diese Voraussetzung ist jedoch altersabhängig und auch abhängig vom Phänotyp der Familie).

Tab. 1b: Berliner Nosology, 1986 - Voraussetzungen für die Diagnose Marfan-Syndrom

1996 wurden die revidierten Diagnostikkriterien, „Gent-Kriterien“, des Marfan-Syndroms veröffentlicht (siehe Tab. 2a und Tab. 2b). Bedingt durch die Möglichkeit der genetischen Untersuchung, wurde festgestellt, daß die bisherigen Kriterien der Berliner Nosology von 1986 nicht exakt genug waren und zu falsch positiven Ergebnissen führten. Vor allem bei Neuauftreten eines Marfan-Syndroms bzw. bei Verwandten eines univokal betroffenen Patienten wurde die Diagnostik strenger. Skelettale Manifestationen wurden ebenfalls wesentlich kritischer bewertet:

Kardiovaskuläres System	
Hauptkriterium	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatation mit Einbeziehung der Sinus valsalvae • Dissektion der Aorta ascendens
Nebenkriterium	<ul style="list-style-type: none"> • Mitralklappenprolaps • Kalzifizierung des Mitralklappenannulus vor dem 40. Lebensjahr (LJ) • Dilatation der Arteria pulmonalis vor dem 40. LJ ohne Pulmonalstenosen als Ursache • Aneurysma oder Einriß der Aorta descend. oder –abdominalis vor dem 50. LJ
Occulares System	
Hauptkriterium	<ul style="list-style-type: none"> • Ectopia lentis
Nebenkriterium	<ul style="list-style-type: none"> • Abflachung der Cornea • Verlängerung der Achse des Augapfels • Hypoplastische Iris oder Ziliarmuskel
Neurologisches System	
Hauptkriterium	<ul style="list-style-type: none"> • Durale Ektasie
Nebenkriterium	keine
Pulmonales System	
Hauptkriterium	keine
Nebenkriterium	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumothorax • Apikale Emphysemlasen
Haut und Integument	
Hauptkriterium	keine
Nebenkriterium	<ul style="list-style-type: none"> • Striae (die nicht mit Gewichtsveränderungen oder Schwangerschaft etc. assoziiert sind) • Rezidive von Hernia inguinalis

Skelettales System	
<p>Hauptkriterium</p> <p><i>4 von den nebenstehenden Komponenten zusammen ergeben ein Hauptkriterium:</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pectus carinatum • Pectus excavatum mit OP-Indikation • Reduzierter Quotient von oberen zur unteren Körperhälfte oder Armspanne zur Körpergröße > 1.05 • positives Steinberg- oder Murdoch Zeichen • Skoliose >20° oder Spondylolisthesis • Ellenbogenstreckdefizit (<170°) • Pes planus • Protrusio acetabuli
<p>Nebenkriterium</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Milde Form des Pectus excavatum • Hypermotilität der Gelenke • Hoher („Gotischer“) Gaumen mit Zahnfehlstellungen • Dolichocephaly, Hypoplasie der Wangenknochen, Enophthalmus, Retrognathia, antimongoloide Lidstellung
Familienanamnese/ genetische Befunde	
<p>Hauptkriterium</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ein Verwandter ersten Grades erfüllt die diagnostischen Kriterien für das Marfan-Syndrom • Fibrillin-1-Mutation, von der bekannt ist, daß Marfansyndrom auslöst • Nachweis eines Haplotyps im Bereich des Fibrillin-1-Genes, der von einem Verwandten mit klinisch klarem Marfan-Syndrom vererbt wurde
<p>Nebenkriterium</p>	keine

Tab. 2a: Zusammenfassung der Diagnostikkriterien für das Marfan Syndrom nach der Gent-Nosologie von 1996.

Die Diagnose Marfan-Syndrom kann gestellt werden,

1. Wenn Hauptkriterien in zwei Organsystemen vorhanden sind und ein drittes Organsystem beteiligt ist; oder
2. Wenn eine FBN1-Mutation nachgewiesen wird, welche bei einem anderen Patienten mit einem eindeutigen Marfan-Syndrom assoziiert ist. Dann muß ein Hauptkriterium vorhanden und ein weiteres Organsystem beteiligt sein; oder
3. Wenn ein Verwandter des Betroffenen ein Marfan-Syndrom nach Punkt 1. aufweist, dann muß ein Hauptkriterium vorhanden und ein weiteres Organsystem beteiligt sein.

Tab. 2b: Bedingungen um die Diagnose Marfan-Syndrom nach Gent-Kriterien zu stellen

2.2 Definitionen:

2.2.1 Der Aufbau der Aorta und der Aortenwand:

Die Aorta ist das Stammgefäß des Körperkreislaufs (Abb. 1). Ihr Durchmesser beträgt beim gesunden Erwachsenen im thorakalen Bereich etwa 3.5 cm (2.2cm - 4.7cm; Aronberg 1984). Im Anschluß an die Aortenklappe entspringt die Aorta ascendens aus dem linken Ventrikel. Der Bulbus aortae, eine zwiebelförmige Verdickung der Aorta ascendens, schließt sich direkt der Aortenklappe an. Aus ihm entspringen die linke und rechte Koronararterie.

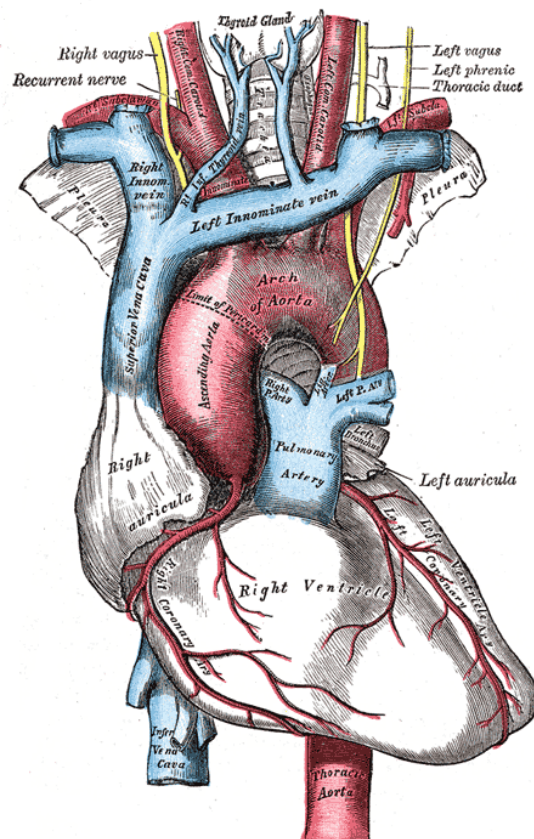


Abb. 1: Figur 505 aus Henry Gray's (1825–1861) Anatomy of the Human Body

Die Aorta ascendens geht in den Aortenbogen (Arcus aortae) über, aus dem die supraaortalen Äste abgehen. Nach einer Verengung (Isthmus aortae) setzt sich die Aorta in die Aorta descendens fort. Aus ihr entspringt unter anderem die für die Ernährung des Rückenmarks wichtige Adamkiewiczsche Arterie (Yamada 2000). Die Aorta descendens wird in die thorakale und abdominale Aorta eingeteilt.

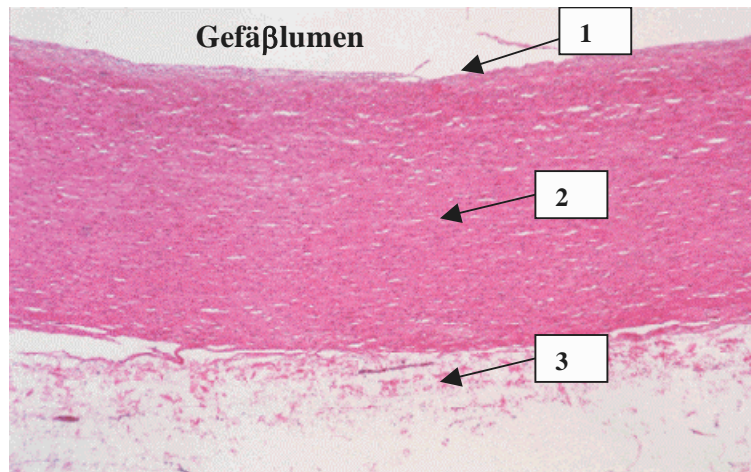


Abb. 2: Histologisches Präparat – Aufbau der Aortenwand, 1=Intima, 2=Media, 3=Adventitia

Die Dicke der Aortenwand beträgt beim gesunden Erwachsenen nur wenige Millimeter. Histologisch ist die Aorta in folgende Wandabschnitte eingeteilt (Abb. 2):

1. Tunica intima (Intima): Sie besteht aus einschichtigem Endothel und dem stratum subendotheliale (feines lockeres Bindegewebe mit gelegentlich glatten Muskelzellen) sowie der gefensterten membrana elastica interna (diese erscheint nur im fixierten Präparat wegen der Kontraktion gewellt).
2. Tunica media (Media): Sie besteht aus meist ringförmig angeordneten glatten Muskelzellen, dazwischen Elastin, Kollagen und Proteoglykane. Myozyten werden vom Gefäßlumen oder durch vasa vasorum ernährt.

3. Tunica externa (Adventitia): Diese Schicht enthält Bindegewebe mit elastischen Fasern und ist verbunden mit dem Bindegewebe der umgebenden Organe. Sie besitzt vasa vasorum und den plexus nervorum perivascularis.

2.2.2 Die Aortendissektion:

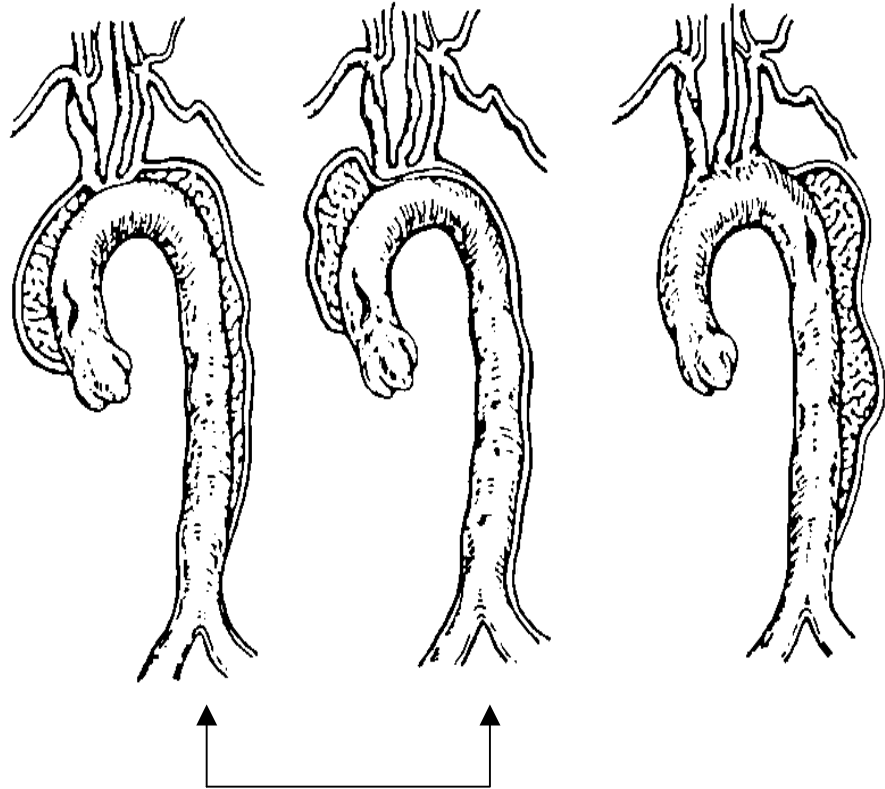
Eine Dissektion der Aorta tritt in etwa 5 – 30 Fällen pro 1.000.000 Einwohner pro Jahr (Khan 2002) bzw. 10 pro 100.000 Einwohner pro Jahr auf (Svensson 1992). Unter Aortendissektion versteht man die Zerschichtung der Gefäßwand bzw. Spaltbildung in der Media der Aorta, wodurch zwei Lumina entstehen. Die Dissektion kann in ihrer Ausdehnung lokal begrenzt sein oder sich orthograd oder rethrograd über die gesamte Aorta einschließlich deren abführenden Arterien ausbreiten. Den ursprünglichen Gefäßhohlraum bezeichnet man als "wahres Lumen", den neu entstandenen als "falsches Lumen". Die beiden Lumina können über einen sogenannten "Entry" und über einen "Reentry" kommunizieren. Als Entry bezeichnet man den am weitesten proximal gelegenen Einriß der Intima. Hier dringt in der Regel das Blut ins falsche Lumen ein. Unter Reentry versteht man den distalen Verbindungsort zwischen den beiden Lumina. Meistens bestehen zwischen den beiden Lumina nur ein Entry und ein Reentry. Es können aber auch mehrere Einrisse in der Gefäßwand bestehen (Kirklin 1993).

Die anatomische Ausbreitung wird in die DeBakey- (Abb. 3) oder in die Stanford Klassifikation Typ A und B eingeteilt (Erläuterung siehe Abschnitte 2.2.2.2 und 2.2.2.3). Es können die abführenden Arterien entweder aus dem falschen oder dem wahren Gefäßlumen entspringen. Kann zum Beispiel in der Angiographie bei Verdacht auf Aortendissektion die Arteria renalis nicht dargestellt werden und ist klinisch eine Insuffizienz der Niere (Oligurie oder Anurie) vorhanden, mündet sie mit hoher Wahrscheinlichkeit aus einem schlecht perfundiertem falschen Lumen.

DeBakey I

II

III



Stanford

Typ A

Typ B

Abb. 3: Die DeBakey Klassifikation I – III und Stanford Klassifikation Typ A und B

Charakteristisch für eine akute Aortendissektion ist der retrosternale Vernichtungsschmerz, der zwischen die Schulterblätter ausstrahlt und meist stärker ausgeprägt ist als der Angina pectoris-Schmerz bei Vorliegen eines akuten Herzinfarkts. Dieser Schmerz ist in unterschiedlicher Ausprägung in 75% bis 90% aller Fälle vorhanden (Hagan 2000, Sabik 2000) und tritt meistens abrupt auf. Bei fortschreitender Aortendissektion kann es im Rücken zum schrittweisen

Absteigen des Schmerzes, entsprechend den eingeeengten und verschlossenen Segmentarterien kommen. Die Ausbreitung der Dissektion läßt sich oft klinisch durch den Funktionsausfall von verschiedenen Organen abschätzen. Mit dieser Schmerzsymptomatik sind in der Regel hypertensive Krisen kombiniert. Abdominale Schmerzen werden in bis zu 30% berichtet (Khan 2002). Sind die Ostien der Viszeralarterien betroffen, kann es zu Verlegung der Gefäße kommen mit Symptomen eines Mesenterialinfarktes.

Die Aortenklappeninsuffizienz tritt in 30% bis 60% (Kirklin 1993, von Kodolitsch 1998, Mehta 2002) mit einer proximalen Dissektion auf. Die Koronararterien sind dabei in etwa zu 15% betroffen (Mehta 2002). Frische Infarktzeichen im EKG oder Erhöhung der Myokardenzyme werden in 6 – 10% der Fälle beobachtet. Obwohl die überwiegende Mehrzahl der Patienten eine Hypertension (70–80%) in der Anamnese aufweisen, präsentieren die Patienten schwere hypotone Krisen bis hin zum Schock (2–13%) in bis zu 30% der Fälle. Ein sehr charakteristisches Zeichen für das Auftreten einer Dissektion sind Pulsdefizite und/oder –differenzen und wird mit 15 - 38% angegeben (Hagan 2000, Bossone 2002, Khan 2002). In bis zu 25% kommt es zu akuten Ischämien der unteren Extremitäten; Leistenpulse können tastbar bleiben, die Extremität kann jedoch kritisch ischämisch werden.

Neurologische Komplikationen treten bei Dissektionen der Aorta in bis zu 30% der Fälle auf. Synkopen finden sich bis zu 20% und zu zerebralem Insult in bis zu 10% der Fälle (Kirklin 1993, Khan 2002, Mehta 2002) Dies kann von passageren Paresen über Paraplegien bis hin zum Hirntod führen. Plötzliche Heiserkeit der Stimme kann ebenfalls ein Zeichen einer Dissektion sein, da durch die Ausdehnung des Aortenbogens der Nervus recurrens betroffen sein kann. Ischämien des Spinalkanales können durch Kompression oder Abscheren der Interkostalgefäße, der Adamkiewicz-Arterie oder der radikulären thorakalen Arterien verursacht werden.

Bereits aus der Schilderung der Beschwerden kann häufig schon die Verdachtsdiagnose und die Lokalisation (Aortendissektion Typ A oder Typ B, siehe Abschnitt 2.2.2.3) gestellt werden (Hagan 2000). Im Zusammenhang mit thorakalen Schmerzen muß differenzialdiagnostisch immer an eine Aortendissektion gedacht werden (Bossone 2002). Zu einer klaren Verifizierung und zur weiteren Therapieplanung sind jedoch folgende diagnostische Maßnahmen nötig:

1. Die transösophagiale Echokardiographie (TEE)
2. Die thorakale und abdominale Computertomographie (CT)
3. Die digitale Subtraktionsangiographie der gesamten thorako-abdominalen Aorta und ihrer Äste
4. Gegebenfalls ergänzend die Kernspintomographie (NMR) zur weiteren Klärung
5. Die Koronarangiographie

2.2.2.1 Prädisponierende Faktoren und Pathogenese der Dissektion

Die Dissektion der Aorta entsteht meist auf der Grundlage einer pathologischen Veränderung der Media. Die Pathogenese ist sehr komplex. Eine Degeneration der Media prädispositioniert zur Dissektion, da die Kohäsionskräfte der einzelnen Aortenwandschichten abnehmen. Die pathologischen Veränderungen der Media können auf dem Boden cystischer Medianekrosen oder –Degenerationen, genetischer Faktoren (z.B. Marfan-Syndrom, familiären Formen der thorakalen Aneurysmen und Dissektionen oder Ehlers-Danlos Syndrom), Annuloektasien, bikuspider Anlage der Aortenklappe, inflammatorischer Veränderungen der Aorta und der Koarktation der Aorta entstehen (Kirklin 1993). Dezelerationstraumen der Aorta durch Unfall können ebenfalls zur Dissektion führen. Auch iatrogene Faktoren wie Kanülierung der Aorta während kardiovaskulärer

Operationen oder Katheterinterventionen während einer Angiographie sind in bis zu 5% für Dissektionen verantwortlich (Khan 2002). Die chronische Hypertonie ist mit fast 80% der häufigste prädisponierende Faktor für eine Dissektion (Hagan 2000, Khan 2002). Aortale Atherosklerose erhöht alleine gesehen nicht das Risiko für eine klassische Dissektion, jedoch können sich aus ihr atherosklerotische Ulcera und intramurale Hämatome der Aorta entwickeln, die wiederum zur Dissektion prädisponieren. Das Risiko einer Dissektion erhöht sich während einer Schwangerschaft, vor allem bei gleichzeitigem Auftreten eines Hypertonus. Männer sind im Verhältnis 2:1 bis 5:1 häufiger als Frauen betroffen an einer Dissektion zu erkranken.

2.2.2.2 Die “DeBakey Klassifikation” der Aortendissektion

Die “DeBakey Klassifikation” (DeBakey 1982) der Aortendissektion bezieht sich auf das betroffene Aortensegment. Bei Typ I Dissektion ist die gesamte Aorta von der Ascendens über Bogen bis zur Descendens betroffen. Die Typ II Dissektion bezieht sich nur auf die Aorta ascendens. Die Dissektion endet vor dem Truncus brachiocephalicus. Die Typ III Dissektion beginnt nach dem Abgang der Arteria subclavia sinistra. Ist nur die Arteria thoracica descendens betroffen spricht man von einer Dissektion Typ IIIa. Häufiger ist die Typ IIIb Dissektion. Sie schließt die Aorta abdominalis mit ein.

2.2.2.3 Die “Stanford Klassifikation” der Aortendissektion

Bei der “Stanford Klassifikation” der Aortendissektion erfolgt die Unterteilung in nur zwei Gruppen, in die Typ A- und Typ B-Dissektion (Daily 1970). Bei der Typ A beginnt die Dissektion in der Aorta ascendens. Sie kann sich jedoch auch über die gesamte Aorta ausdehnen. Sie entspricht den DeBakey Klassifikationen Typ I und II. Die Dissektion Typ B beginnt erst distal der Arteria subclavia sinistra. und entspricht der DeBakey Typ III Dissektion. Die Klassifikationen beziehen sich nicht auf die Lokalisation des Intimaeinrisses, sondern der Dissektionsausbreitung.

Die Diagnostik des Intimaeinrisses war bei der Ausarbeitung der Klassifikationen noch nicht möglich und ist auch mit der heutigen präoperativen Diagnostik oftmals noch schwierig.

Je nach Zentrum werden die DeBakey Klassifikation I – III oder die Stanford-Einteilung in Typ A und B verwendet. Beide Einteilungen sind unseres Erachtens nach gleichwertig. In der neueren Literatur scheint jedoch die Stanford Klassifikation immer häufiger angewandt zu werden. Es gibt Aortendissektionen, die sich nicht einwandfrei zuteilen lassen. Solche Formen sind allerdings selten (unter 5%). Typ A, respektive DeBakey I und II, ist mit etwas über 60% der häufigste Dissektionstyp der Aorta. Typ B, respektive DeBakey III, wird bei knapp 40% der Aortendissektionen beobachtet (Hagan 2000).

2.2.2.4 Typ A Dissektion

Die akute Dissektion der proximalen Aorta ist ein absoluter Notfall, der schnelle Diagnose und dringliche chirurgische Behandlung erfordert. Die Mortalitätsrate beträgt nach Auftreten der Symptome unbehandelt 1% - 3% pro Stunde, bis zu 25% in den ersten 24 Stunden. Wird nur medikamentös bzw. nicht therapiert sind 40% bzw. 70% in der ersten Woche und etwa 50% bzw. 80% nach 2 – 4 Wochen verstorben (Anagnostopoulos 1972, Hagan 2000, Khan 2002). Weniger als 10% überleben das erste Jahr nach Auftreten der Dissektion. Nach Anagnostopoulos überleben sogar nur 2% der nicht operierter Patienten die ersten zwei Monate nach Eintreten des Ereignisses, wobei die Haupttodesursache eine Ruptur ins Perikard mit konsekutiver Perikard-Tamponade darstellt. Mit chirurgischer Sanierung wird eine postoperative Mortalität von 10% in den ersten 24 Stunden, 13% nach 7 Tagen und weniger als 20% nach 4 Wochen beschrieben.

Selten werden klinisch völlig stumm verlaufende Aortendissektionen im chronischen Stadium entdeckt. Es ist darauf zu achten, daß der proximale

Intimaeinriß in jedem Fall erkannt (Penco 2000) und während der Operation verschlossen wird, bzw. durch den prothetischen Ersatz der Aorta ausgeschaltet wird. Kann der Entry nicht ausgeschaltet werden, besteht die Gefahr, daß sich die Dissektion weiter ausbreitet. Der Reentry liegt in der Regel so weit distal, daß er durch die Operation nicht miterfaßt wird. Dies ist aber auch nicht zwingend nötig. Meist wird die Dissektion operativ nicht komplett saniert, sondern nur die rupturgefährdeten Abschnitte. Dies ist in der Regel die thorakale Aorta und hier besonders die Aorta ascendens. Der Reentry kann dann eine weitere Organperfusion durch die aus dem falschen Lumen abführenden Gefäße ermöglichen.

Die freie Ruptur der Aorta wird selten überlebt. Im Bereich der Aorta ascendens führt sie meist schnell zum „plötzlichen Herztod“ durch Hämatorperikard mit Tamponade des Herzens. Extraperikardial kommt es zum hypovolämischen Schock nach Blutverlust in den Pleural- oder Peritonealraum. Der plötzliche Herztod kann aber auch durch Abscheren oder Verlegung der Koronargefäße mit der Folge eines ausgedehnten Myokardinfarktes hervorgerufen werden (Kirklin 1993). Bessere Überlebenschancen bestehen bei der gedeckten Perforation der Aorta. Nur eine unverzügliche Notoperation ist lebensrettend. In diesem Fall muß selbstverständlich auf eingehende Diagnostik, wie z.B. Angiographie verzichtet werden. Das Prinzip der chirurgischen Therapie ist der Ersatz der rupturgefährdeten Aorta ascendens. Eventuell muß auch ein Bogen- oder Teilbogenersatz erfolgen. Eine detaillierte Beschreibung der chirurgischen Technik folgt im Kapitel „Patienten und Methoden“ der Arbeit.

2.2.2.5 Typ B Dissektion

Die akute Dissektion der deszendierenden Aorta ist weniger bedrohlich als die Typ A Dissektion. Unkomplizierte Typ B Dissektionen werden medikamentös therapiert und besitzen eine 30-Tage-Mortalität von 10% (Hagan 2000, Suzuki 2003). Aus den Daten des „International Registry of

Acute Aortic Dissection (IRAD)“ konnte Hagan einen signifikanten Unterschied der Häufigkeit des Auftretens der Symptome zwischen der Typ B und Typ A Dissektion demonstrieren (Hagan 2000): So traten Rückenschmerzen (Typ B: 64% versus Typ A: 47%), abdominelle Beschwerden (Typ B: 43% versus Typ A: 22%) und Blutdruck >150mmHg bei Aufnahme (Typ B: 70% versus Typ A: 36%) bei der Typ B Dissektion häufiger auf, während Brustschmerz (Typ B: 63% versus Typ A: 79%), Synkopen (Typ B: 4% versus Typ A: 13%), Hypotonien (Typ B: 2% versus Typ A: 12%), Schock oder Tamponaden (Typ B: 2% versus Typ A: 13%), Aorteninsuffizienz (Typ B: 12% versus Typ A: 44%) und ein Pulsdefizit (Typ B: 9% versus Typ A: 19%) wesentlich seltener als bei der Typ A Dissektion auftraten. Die Patienten mit Typ B Dissektion waren im Durchschnitt älter (Typ B: 66 versus Typ A: 61 Jahre) und boten häufiger Atherosklerose (Typ B: 42% versus Typ A: 24%). Nichts desto trotz ist auch bei der Typ B Dissektion eine sorgfältige Diagnostik und Beobachtung notwendig. Behandlungsziel ist die Überführung in ein chronisches Stadium mit stabilen Aortenwandverhältnissen. Die Aortendissektion Typ B bedarf einer interdisziplinären Therapie mit Bettruhe, Blutdrucksenkung, Sedierung etc.. Notfallmäßige Operationsindikationen bestehen bei (drohender) Ruptur, Malperfusions-Symptomen oder fortschreitender Dilatation unter medikamentöser Therapie (Kirklin 1993, Heinemann 1994).

2.2.2.6 Akute und chronische Dissektion

Wird die Dissektion innerhalb der ersten zwei Wochen nach Auftreten der Symptome diagnostiziert, spricht man von einer akuten, danach von einer chronischen Dissektion. Diese Einteilung hat kaum Einfluß in differenzierte therapeutische Entscheidungen. Die Dringlichkeit ist dann meist als „elektiv bis dringlich“ eingestuft und nicht notfallmäßig wie bei der akuten Typ A Dissektion. Hat ein Patient die ersten zwei Wochen nach Eintreten der Dissektion überlebt, ist eine Prognose dennoch nicht sicher zu treffen und die Operation sollte baldmöglichst durchgeführt werden, da ein Fortschreiten der Dissektion nicht ausgeschlossen werden kann.

2.2.3 Das thorakale Aortenaneurysma

Unter Aneurysma der Aorta versteht man die permanente und irreversible Dilatation bzw. Aufweitung des Gefäßes, wobei der transversale Durchmesser um mindestens 50% gegenüber dem normalen Lumen zunimmt. Im Gegensatz dazu kann eine Dissektion einen normalen Gefäßdurchmesser aufweisen (Perko 1995). Die Inzidenz der thorakalen Aortenaneurysmen wird etwa mit 6 pro 100.000 Einwohner pro Jahr angegeben (Bickerstaff 1982). Am häufigsten sind sie dabei in der Aorta ascendens (51%) lokalisiert, gefolgt von der Aorta descendens mit etwa 38%. Im Aortenbogen finden sich 11% der Aneurysmen. Informationen über den natürlichen Krankheitsverlauf von Aortenaneurysmen sind nach wie vor sehr limitiert. Dies liegt hauptsächlich daran, daß die Aneurysmen zunächst asymptomatisch verlaufen und erst bei fortgeschrittener Ausdehnung zu Symptomen führen. Daher kann die Inzidenz der Erkrankung weit höher liegen (Svensjo 1996). Oft ist das Aortenaneurysma eine Zufallsdiagnose. Symptome treten vor allem durch Einengung der paraaortalen Strukturen auf: Dehnung des Nervus recurrens führt zu Heiserkeit, Stridor tritt durch Kompression der Trachea auf, Dysphagie durch Einengung des Ösophagus und Dyspnoe durch Kompression der Lunge. Häufig führt die Erweiterung der Aortenwurzel durch mangelnde Koaptation der Segel zu einer Aortenklappeninsuffizienz. Bei Einbeziehung des Aortenbogens kommt es oft zu Kiefer- oder Nackenschmerzen und wenn die Aorta descendens betroffen ist, berichten Patienten von linksseitigen (Pleura-) Schmerz. Natürlich kann es durch die erhöhte Wandspannung zu Aortendissektionen mit den entsprechenden Symptomen und Komplikationen kommen. Die Ruptur des Aneurysmas tritt aber als häufigste Komplikation (>50%) auf und hat eine sehr hohe Letalität (Bickerstaff 1982, Perko 1995).

Die fünf-Jahres Überlebensrate nach Diagnosestellung beträgt ohne chirurgische Intervention weniger als 40% (Perko 1995). Ab einer Dilatation des Aortenbulbus und der Aorta ascendens von mehr als 5 cm,

ist heute die Indikation zur prophylaktischen Operation gegeben, da oberhalb dieses Wertes die Inzidenz von Komplikationen wie Dissektion oder Ruptur deutlich ansteigen (Roberts 1982, Gott 1994). Dies gilt umso mehr für Patienten die eine hereditäre pathologische Schwächung der Aortenwand aufweisen, wie z.B. beim Marfan-Syndrom. Oberhalb von 5-6 cm nimmt die Geschwindigkeit des Aneurysmawachstums schneller zu und damit erhöht sich die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen stark (Perko 1995). Für Kinder liegen entsprechende Normogramme für den Aortendurchmesser vor (Roman 1989, Geva 1990). Seit die Aneurysmachirurgie eine standardisierte Therapieform darstellt, ist man in vielen Zentren mit der Indikationsstellung zur Chirurgie großzügiger geworden. So liegt die Frühletalität im Mittel bei 8-10%, selbst bei komplizierten Patienten und auch wenn der Aortenbogen in tiefer Hypothermie ersetzt werden muß (Gott 1986, Kouchoukos 1986, Crawford 1989, Crawford 1992, Laas 1992, Kouchoukos 1993, Gott 1995). Die fünf-Jahres Überlebensrate beträgt nach Operation des Aneurysmas im Mittel etwa 70-75%. Nach 10 Jahren leben noch 50-70% der Patienten. Die Indikation muß jedoch individuell unter Berücksichtigung der Morphologie, des zeitlichen Verlaufes und der möglichen Heredität gestellt werden. Die chirurgische Intervention bei thorakalen Aneurysmen wird im "Patienten und Methoden"-Teil genauer beschrieben.

2.2.3.1 Prädisponierende Faktoren und Pathogenese des thorakalen Aortenaneurysmas

Degenerative Aneurysmen im Zusammenhang mit Atherosklerose sind die häufigste Ursache für Aneurysmen (etwa 50%, Kirklin 1993), vor allem im Bereich der Aorta descendens. Die cystische Medianekrose bildet die häufigste pathologische Grundlage für Aneurysmen der Aorta ascendens (Kouchoukos 1997). Eine weitere große Gruppe stellen persistierende falsche Lumina nach Dissektionen mit entsprechender Wandschwäche der Aorta dar (Gesetz nach LaPlace) dar. Aneurysmen nach Traumen (10%) sind meist im proximalen Bereich der Aorta descendens zu finden. Die Annuloektasie, häufig beim Marfan-Syndrom beobachtet, kann ausgehend

vom Aortenbulbus die gesamte Aorta ascendens betreffen. Dieser Prozeß ist nicht selten bereits im Kindes- und Jugendalter festzustellen. In den Industrieländern spielt die Aortitis mittlerweile eine untergeordnete Rolle. Aneurysmatische Veränderungen treten regelmäßig distal von bicuspid angelegten Aortenklappen, Aortenklappenstenosen und bei Koarktation der Aorta auf.

Im Bereich von Anastomosen der Aorta nach operativen Eingriffen werden Aneurysmen ebenfalls häufig beschrieben. In dem Bereich können auch Pseudoaneurysmen auftreten, die im Gegensatz zum Aneurysma verum nicht alle Wandschichten der Aorta enthalten. Pseudoaneurysmen werden aber auch im Zusammenhang mit Traumen oder Infektionen der Aorta genannt. Männer sind häufiger als Frauen von der Entwicklung eines Aneurysmas betroffen. In der Population über dem 65. Lebensjahr werden ebenfalls wesentlich häufiger Aneurysmen diagnostiziert (Gillum 1995).

2.2.4 Definitionen Frühletalität und Spätletalität

Unter Frühletalität versteht man den tödlichen Ausgang eines operativen Eingriffes innerhalb eines Zeitraumes, beginnend am Tag des Eingriffes bis zum dreißigsten postoperativen Tag. Sollte ein Patient aufgrund postoperativer Komplikationen auch nach den 30 Tagen das Krankenhaus nicht verlassen haben und dann verstorben sein, wurde dieses Ereignis ebenfalls zur Frühletalität gezählt. Fast alle Faktoren, die die Rekonvaleszenz des Patienten während dieser postoperativen Phase beeinflussen, gehen unmittelbar auf die chirurgische Intervention zurück. Die Spätletalität schließt unmittelbar an den Zeitraum der Frühletalität an. Nach den ersten 30 Tagen sind meist andere Faktoren als das Operationstrauma für den Tod eines Patienten verantwortlich zu machen.

3 PATIENTEN UND METHODEN:

3.1 Patientenkollektiv

Von 1975 bis 1995 wurden 331 Patienten aufgrund Aneurysmen oder Dissektionen der thorakalen Aorta an der Herchirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern, Ludwig Maximilians Universität München, operativ behandelt. Die Operationsprotokolle und die Krankenakten sämtlicher Patienten wurden retrospektiv ausgewertet. Allen in diesem Zeitraum operierten Patienten wurde ein Erhebungsbogen postoperativ zugesandt. Bei nicht auffindbaren Patienten und bei bereits Verstorbenen wurden Verwandte, Hausärzte und Krankenversicherungen kontaktiert.

Aus diesem Patientengut wurden bis 1996 bei 33 Patienten ein Marfan-Syndrom nach der „Berliner Nosology 1986“ diagnostiziert. Alle Patienten mit Verdacht auf Marfan-Syndrom und deren Familien wurden untersucht, sofern dies möglich war bzw. das Einverständnis gegeben wurde. Ansonsten wurden die Patienten, deren Hausärzte und deren Verwandte in einem telefonischen Interview befragt. Seit 1992 wurden alle noch lebenden Patienten mit Marfan-Syndrom regelmäßig in der „Marfansprechstunde“ nachuntersucht. Dabei wurden die Patienten zur Identifizierung der Diagnostikkriterien zu den einzelnen Fachdisziplinen überwiesen. Dies betraf vor allem die Orthopädie, Ophtalmologie und Radiologie. Zur Klärung der Aneurysma- und Dissektionsausbreitung sowie zur Bestimmung des neurologischen Hauptkriteriums, der duralen Ektasie, wurden Spiral-Computertomographien und/oder Magnetresonanztomographien durchgeführt.

Ab 1997 kamen die revidierten „Gent-Kriterien“ von 1996 zur Diagnose des Marfan-Syndroms an unserer Klinik zur Anwendung. Lediglich 28

(85%) der 33 nach den Berliner Kriterien von 1986 als Marfan-Syndrom positiv eingestuften Patienten erfüllten die neuen Diagnostikkriterien. Bei 5 (15%) der Patienten, die nach der „Berliner Nosology 1986“ noch als Marfanpatienten galten, konnte keine eindeutige Zuordnung mehr erfolgen.

Bei einem Patienten wurde die Dissektion der Aorta descendens, nicht mehr als Hauptkriterium anerkannt, sondern lediglich als Nebenkriterium akzeptiert. Damit fehlte diesem Patienten eines von zwei notwendigen Hauptkriterien zur Diagnose. Bei einem anderen Patienten konnte der Verwandte ersten Grades nicht mehr als Marfanpatient eingestuft werden. Der Verwandte des Patienten bot zwar ein Pectus excavatum, dieses war jedoch in keinem Fall operationspflichtig. Er hatte damit keine skelettale Manifestation als Hauptkriterium mehr. Daher konnte auch bei unserem Patienten kein Marfan-Syndrom nach den Gent-Kriterien diagnostiziert werden, da er nur ein Hauptkriterium (Dissektion der Aorta ascendens) aber kein weiteres Organsystem als Hauptkriterium aufwies. Bei zwei weiteren Patienten mußte ebenfalls die Diagnose Marfan-Syndrom zurückgenommen werden, da auch bei ihnen die skelettale Manifestation als ein Hauptkriterium entfiel. Die Wirbelsäulendeformitäten, vor allem die Skoliose, und die Brustwandveränderungen konnten nach den revidierten „Gent-Kriterien“ bei beiden Patienten nicht als skelettale Hauptmanifestation eingestuft werden. Damit hatten sie neben der kardiovaskulären Hauptmanifestation kein weiteres Hauptkriterium.

In Tabelle 3 sind die Organmanifestationen der 28 Patienten, die nach den Gent-Kriterien am Marfan-Syndrom erkrankt sind, aufgeführt. Alle Patienten boten eine kardiovaskuläre Organmanifestation.

		n (%)
Kardiovaskulär	- Dilatation der Aorta ascendens*	8 (29)
	- Dissektion der Aorta ascendens*	18 (64)
	- Dissektion/Aneurysma der Aorta descendens	2 (7)
	- Kalzifizierung des Mitralklappenannulus vor dem 40. Lebensjahr (LJ)	4 (14)
	- Aneurysma Aorta abdominalis, zusätzlich - Mitralklappenprolaps	6 (21) 2 (7)
Occular	- Ectopia lentis*	4 (14)
	- Netzhautablösung	2 (7)
	- Hochgradige Myopie	6 (21)
Neurologisch	- Durale Ektasie*	5 (18)
Pulmonal	- Pneumothorax	3 (11)
	- Apikale Emphysemlasen	3 (14)
Haut/ Integument	- Striae	8 (29)
	- Hernien	3 (11)
Skelettal <i>(4 der nebenstehenden Komponenten zusammen ergeben ein Hauptkriterium)</i>	- Pectus carinatum	7 (25)
	- Pectus excavatum mit OP-Indikation	2 (7)
	- Reduzierter Quotient von oberen zur unteren Körperhälfte oder Armspanne zur Körpergröße > 1.05	9 (32)
	- positives Steinberg-, Murdoch Zeichen	11 (39)
	- Skoliose >20° oder Spondylolisthesis	8 (29)
	- Ellenbogenstreckdefizit (<170°)	5 (18)
	- Pes planus	7 (25)
	- Protrusio acetabuli	6 (21)

Skelettal - Nebenkriterien	- Milde Form des Pectus excavatum	4 (14)
	- Hypermotilität der Gelenke	16 (57)
	- Hoher („Gotischer“) Gaumen mit Zahnfehlstellungen	7 (25)
	- Dolichocephaly, Hypoplasie der Wangenknochen, Enophthalmus, Retrognathia, antimongoloide Lidstellung	7 (25)
Familienanamnese/ genetische Befunde	- Ein Verwandter ersten Grades erfüllt die diagnostischen Kriterien für das Marfan-Syndrom*	9 (32)
	- Nachweis eines Haplotyps im Bereich des Fibrillin-1-Genes, der von einem Verwandten mit klinisch klarem Marfan-Syndrom vererbt wurde*	1 (4)

Tab. 3: Diagnostik der Marfanpatienten nach den revidierten „Gent-Kriterien 1996“. In Klammern ist der prozentuale Anteil aufgeführt. Die mit Stern (*) gekennzeichneten Manifestationen wurden als Hauptkriterien eingestuft.

Die Stammbaumanalyse zeigte, daß bei 19 der 28 Patienten (68%) das Marfan-Syndrom sporadisch auftrat. Kein Angehöriger erfüllte die Gent-Diagnostikkriterien. In den Familien von 9 Patienten (32%) konnte mindestens ein Verwandter ebenfalls mit einem Marfan-Syndrom gefunden werden. Das Syndrom war hier also hereditär. Die Stammbäume der Patienten M.A. (hereditär, Abb. 4) und S.J. (sporadisch, Abb. 5 und Abb. 6) sind beispielhaft aufgeführt.

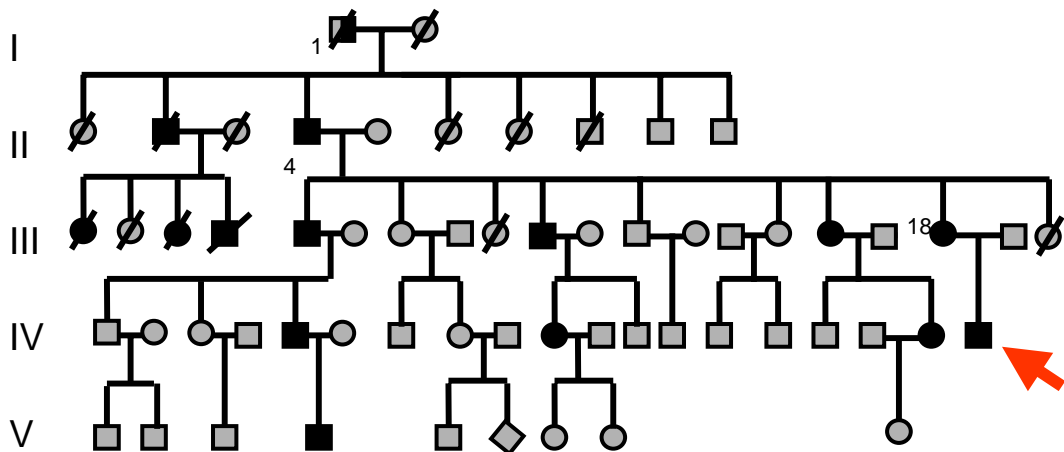


Abb. 4: Stammbaum des Patienten M.A. (■, roter Pfeil) mit hereditär aufgetretenem Marfan-Syndrom. Bei dem Patienten wurde mit 27 Jahren eine Bentallsche Operation bei Dissektion der Aorta ascendens vorgenommen. Bei den Angehörigen Nr. 18 der III. Generation (●, Mutter des Patienten) und Nr. 4 der II. Generation (■, Großvater des Patienten) wurde ebenfalls ein Marfan-Syndrom diagnostiziert. Bei dem verstorbenen Angehörigen Nr. 1 der I. Generation (☐) besteht Verdacht auf Marfan-Syndrom, es konnte aber nicht mehr zweifelsfrei nachgewiesen werden.

○ = Frau ohne Marfan-Syndrom, ● = Frau mit Marfan-Syndrom, ■ = Mann mit Marfan-Syndrom, ☐ = verstorbener Mann, ◇ = Ungeboren



Abb.5: Patienten S.J. (rechter Bildrand) mit seinen Geschwistern. Mit 34 Jahren wurde bei dem Patienten eine Bentallsche Operation bei Dissektion der Aorta ascendens durchgeführt.

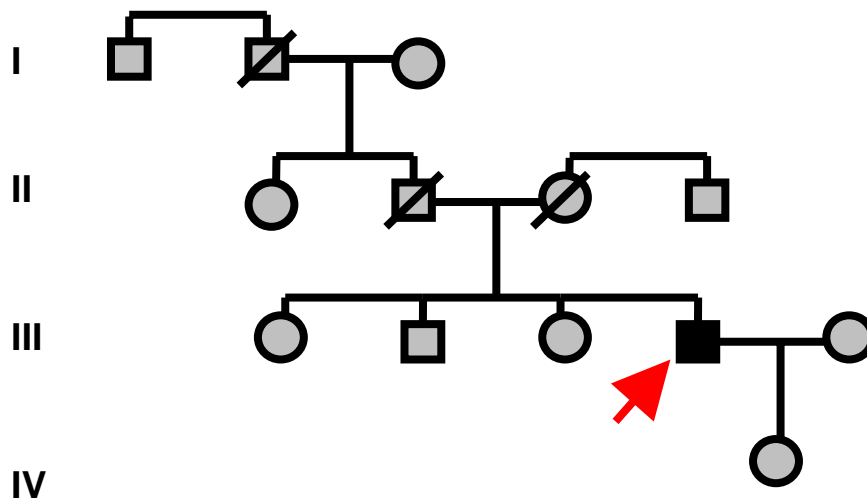


Abb. 6: Die Stammbaumanalyse des Patienten S.J. (roter Pfeil) zeigt keinen weiteren Angehörigen mit Marfan-Syndrom = sporadisch aufgetretenes Marfan-Syndrom

Die Patienten, bei denen ein Marfan-Syndrom nach den Gent-Kriterien diagnostiziert wurde, wurden in die Gruppe A (n=28) eingeteilt. Das heißt, die 5 Patienten, die die Gent-Kriterien nicht erfüllen wurden herausgenommen. Die nach den Berlin-Kriterien von 1986 erhobene Patientengruppe (n=33), wird nur in einigen Ergebnistabellen den Marfanpatienten nach den Gent-Kriterien (Gruppe A) gegenübergestellt. In diesen Fällen werden die Gruppen unmißverständlich benannt. Alle Patienten mit operativer Versorgung der thorakalen Aorta und anderer Ätiologie wurden als Vergleichskollektiv in der Gruppe B zusammengefaßt. Das Vergleichskollektiv (Gruppe B) umfaßte 298 Patienten. Hinsichtlich der ätiologischen Faktoren stellte dieses Kollektiv eine sehr heterogene Gruppe dar. Die Zuordnung nach ätiologischen Faktoren in der Gruppe B erfolgte hauptsächlich durch die histologische Diagnostik intraoperativ gewonnener Präparate. Dabei handelte es sich um eine pathologisch veränderte Aortenwand, die während des chirurgischen Eingriffs reseziert wurde. Das in Formalin konservierte Gewebestück wurde dann an unserem Institut für Pathologie am Klinikum Großhadern, Ludwig Maximilians Universität München, aufgearbeitet.

Abbildung 7 zeigt in einem Diagramm die histologisch gesicherten ätiologischen Faktoren der Patienten, die zu der Dissektion oder einem Aneurysma der Aorta führten. Angeführt wird die Gruppe B von der sogenannten cystischen Medianekrose (52%), die heute auch als familiäres thorakales Aortenaneurysma bezeichnet wird. Von großer Bedeutung ist auch die Arteriosklerose (36%). Die Mesoarteritis luica (1%) und andere Formen der Aortitis (1%), sowie Traumen (2%) sind zahlenmäßig von untergeordneter Bedeutung. An dritter Stelle der ätiologischen Faktoren folgt an unserer Klinik bereits das Marfan Syndrom (8%).

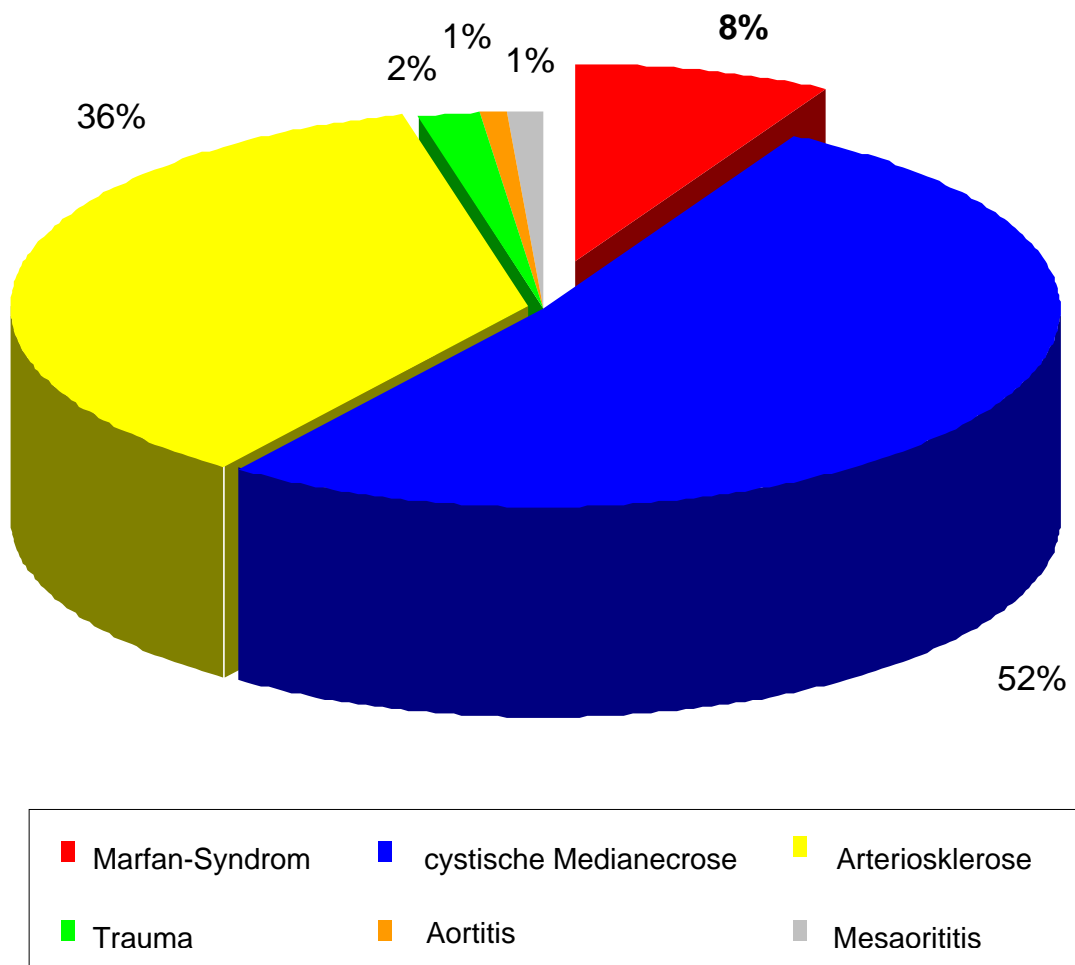


Abb. 7: Aufschlüsselung des Patientengutes nach ätiologischen Faktoren

3.2 Präoperative Patientencharakteristika:

Von den 28 diagnostizierten Marfanpatienten waren 20 Männer (71%) und 8 Frauen (29%). Es bestand hinsichtlich der Geschlechtsverteilung kein signifikanter Unterschied zur Gruppe B – 220 Männer (74%) und 78 weibliche Patienten (26%). Hingegen ist der Unterschied in der Altersverteilung der Patientengruppen signifikant: Das mittlere Alter zum Zeitpunkt des Ersteingriffes lag bei den Marfanpatienten mit $33,5 \pm 9,4$ Jahren (19 – 54 Jahre) signifikant unter dem der Vergleichsgruppe B mit 54 ± 13 Jahre (9 – 76 Jahre; $p < 0,001$) (Abb. 8).

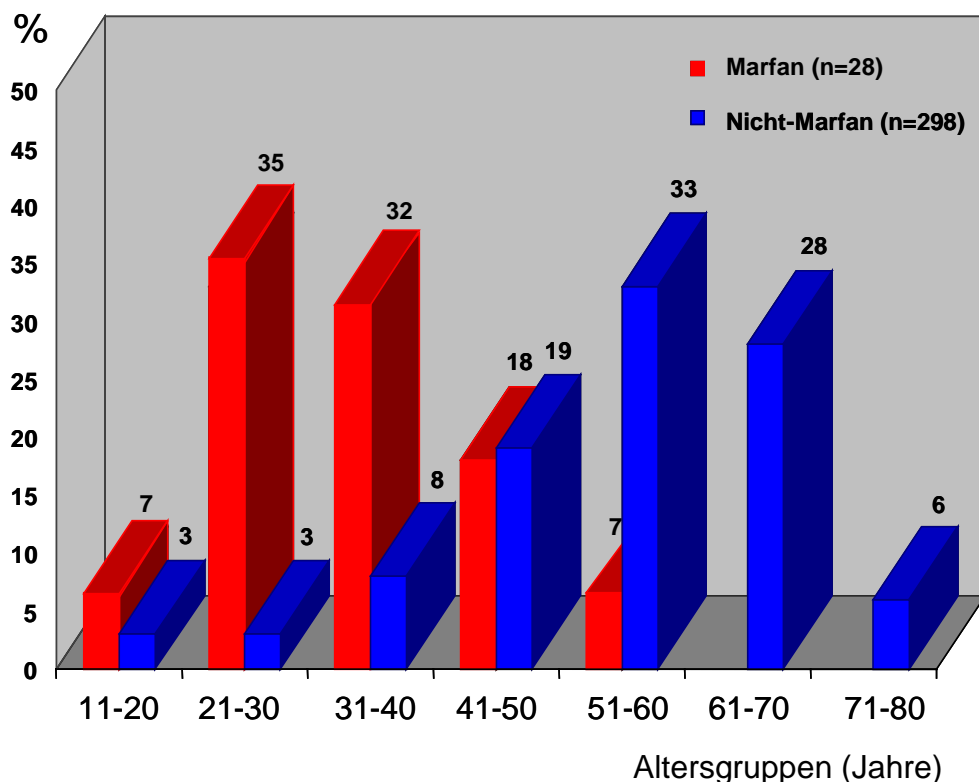


Abb. 8: Altersverteilung der Marfan- und „Nicht-Marfanpatienten“

Der präoperative Zustand der Patienten gemessen mit der New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation lag unmittelbar vor der Operation im Mittel bei $3,3 \pm 0,9$ in der Gruppe A (81% im NYHA Stadium III oder IV) und $3,1 \pm 0,9$ in der Gruppe B (71% im NYHA Stadium III oder IV). Den Patienten in der NYHA Klasse I wurde ein Elektiveingriff wegen drohender Aortenruptur angeboten (Gruppe A 3%, Gruppe B 1%; Abb. 9).

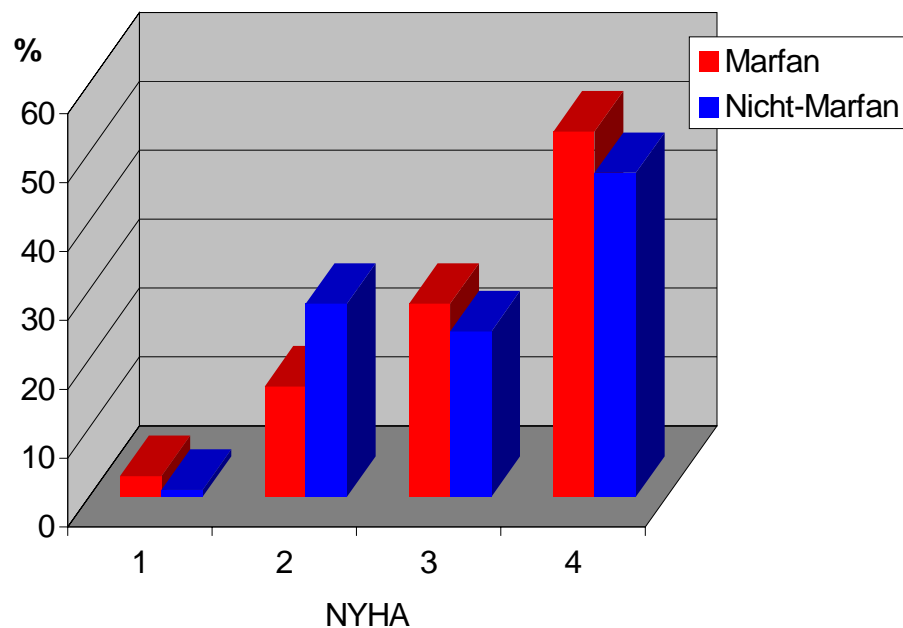


Abb. 9: präoperative NYHA-Klassifikation der Patienten

Achtzehn Marfanpatienten (64,3%) mußten wegen akuter (57,1%) oder chronischer (7,2%) Dissektionen operiert werden und 10 Patienten (35,7%) mit Marfan-Syndrom wegen Aortenaneurysma. Hinsichtlich der Operationsindikation (Aortendissektion bzw. -aneurysma) war im Vergleich zur Nicht-Marfangruppe (Gruppe B) keine signifikanten Unterschiede festzustellen (Tab. 4). 37,9% der Patienten aus Gruppe B wurden wegen akuter Dissektion, 12,8% wegen chronischer Dissektion und 49,3% wegen eines Aneurysma verum operiert.

	Gruppe A		Gruppe B	
	n	%	n	%
Akute Dissektion	16	57,1	113	37,9
DeBakey I	9		69	
DeBakey II	6		40	
DeBakey III	1		4	
Chronische Dissektion	2	7,2	38	12,8
DeBakey I	0		10	
DeBakey II	1		24	
DeBakey III	1		4	
Aneurysma	10	35,7	147	49,3
Gesamt	28	100	298	100

Tab. 4: Operationsindikationen

In der Gruppe A hatten nach der DeBakey Klassifikation 9 Patienten (32,1%) eine Typ I Dissektion. Die Typ II Dissektion wurde bei 7 Patienten (25%) nachgewiesen. Bei zwei Patienten (7,1%) wurde eine Typ III Dissektion festgestellt. Die Gruppe B bot auch hier keinen nennenswerten Unterschied in der Einteilung: 79 Patienten (26,5%) hatten eine Typ I, 64 Patienten (21,5%) eine Typ II und 8 Patienten (2,7%) eine Typ III Dissektion nach DeBakey. Zwei Patienten (7,1%) aus der Gruppe A boten zusätzlich eine Aortenruptur zum Zeitpunkt der Operation. Auch hier bestand kein signifikanter Unterschied zur Gruppe B (17 Patienten, 5,7%). Sowohl in Gruppe A (89,2%) als auch in Gruppe B (83,2%) war eine Dissektion oder ein Aneurysma der Aorta ascendens die häufigste

Indikation zur Operation. Es bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Befalls des Aortenbogens. In Gruppe A wiesen dies 5 Patienten (17,9%) und in Gruppe B 50 Patienten (16,8%) auf.

In der Gruppe A hatten 22 Patienten (78,6%) und in Gruppe B 162 Patienten (54,4%) zusätzlich eine mittelgradige bis hochgradige Aortenklappeninsuffizienz. Bei einem Marfanpatienten (3,6%) der Gruppe A und bei 27 Patienten aus Gruppe B (9,1%) mußten wegen einer gleichzeitig bestehenden koronaren Herzerkrankung in gleicher Sitzung eine koronare Bypassoperation durchgeführt werden. Zum Zeitpunkt der Erstoperation war sowohl bei zwei Patienten der Gruppe A als auch bei 2 Patienten aus der Gruppe B eine schwere Mitralklappeninsuffizienz präsent.

Der Durchmesser der Aorta wurde unmittelbar vor der Operation mit Hilfe der Echokardiographie oder der Angiographie bestimmt. In der Gruppe A war er im Mittel $7,3 \pm 1,8$ cm (5 bis 12 cm) und in Gruppe B im Mittel $6,9 \pm 2,1$ cm (3 bis 20 cm). Damit war zum Zeitpunkt der Operation die kritische Grenze von 6 cm Aortendurchmesser meistens überschritten.

3.3 Operatives und postoperatives Management

Zwei Marfanpatienten (7,2%) aus Gruppe A und 101 Patienten aus Gruppe B (33,9%) wurden elektiv operiert. 12 Patienten der Gruppe A (42,9%) und 62 (20,8%) der Gruppe B mußten dringlich operiert werden, während 14 Patienten der Gruppe A (57,1%) und 135 (45,3%) der Patienten sich einer Notoperation unterziehen mußten.

Während des 20-jährigen Beobachtungszeitraumes wurden drei verschiedene Myokardprotektionen intraoperativ eingesetzt (retrospektive Analyse): Zwischen 1975 und 1977 wurde ventrikuläres Fibrillieren induziert und moderate systemische Hypothermie von 26 - 28° Celsius durchgeführt. Nach 1978 wurde ventrikuläres Fibrillieren induziert und zusätzlich intermittierend kalte kristalloide Kardioplegielösung (Kirklin) instilliert. In letzter Zeit wurde Blutkardioplegie bei Herzinsuffizienz und/oder koronarer Herzerkrankung nach Abklemmen der Aorta ascendens als Myokardprotektion verabreicht. Zusätzlich wurde das Herz intraoperativ mit kalter Kochsalzlösung (4° Celsius) zur Myokardprotektion extern gekühlt. Aneurysmen bzw. Dissektionen, die sich auf die Aorta ascendens beschränkten, wurden am kardiopulmonalem Bypass, mit moderater Hypothermie von 26° - 28° Celsius operiert. Wenn die Aneurysmen bzw. Dissektionen den Aortenbogen mit einbezogen und damit ein Ausklemmen des Herzens vor den supraaortalen Ästen nicht möglich war, mußte in tiefer Hypothermie (18 - 20° Celsius) und Kreislaufstillstand operiert werden. Damit ist sowohl eine myokardiale als auch zerebrale Protektion gegeben. (Der Kopf des Patienten wird zusätzlich noch auf Eis gelagert.) Eine selektive Hirnperfusion erfolgte nicht.

Seit 1990 wurde vor allem bei schweren atherosklerotischen Veränderungen im Aortenlumen (Gefahr von zerebrale Embolien durch Abscheren von Aortenplaques während des Abklemmens), im Falle von

Typ I und II Dissektionen (bei Einbeziehung des Aortenbogens) oder bei Marfanpatienten die offene Technik in tiefer Hypothermie und Kreislaufstillstand bevorzugt. Damit ist das Querklemmen der Aorta mit möglicher Verletzung der Aortenwand nicht nötig.

Bei allen Patienten, bei denen zusätzlich zur Gefäßprothese ein Klappenersatz mit mechanischer Prothese nötig war (Technik nach Bentall oder Wheat), eine hochgradige Zunahme des linksatrialen Diameters oder schwere Arrhythmien bestanden wurde eine Antikoagulation mit Phenbrocoumon (Therapeutischer Bereich: INR 2,5 - 4,5) durchgeführt. Seit 1994 wurden alle Marfanpatienten mit β -Blocker eingestellt, um die Progression der Aortendilatation zu verlangsamen und damit verbundene Komplikationen zu reduzieren (Shores 1994, Rossiter 1995).

3.4 Operative Verfahren

Über den Beobachtungszeitraum wurden verschiedene operative Verfahren angewandt. In der Gruppe A wurden bei 25 Patienten (89,3%) eine Operation der Aorta ascendens als erster chirurgischer Eingriff durchgeführt. 17 Marfanpatienten (60,7%) erhielten ein „Composite-graft“ nach Bentall und De Bono (Abb. 10, Tab. 5).

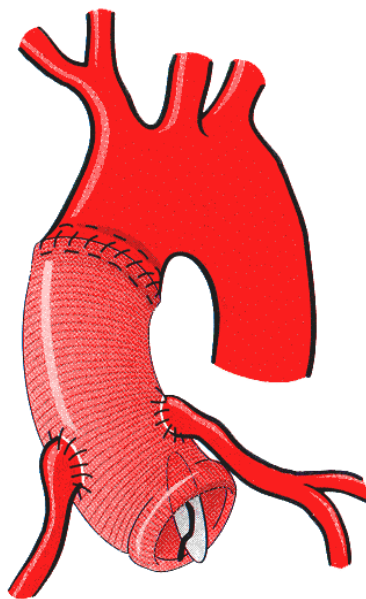


Abb. 10: Schemazeichnung der Technik nach Bentall

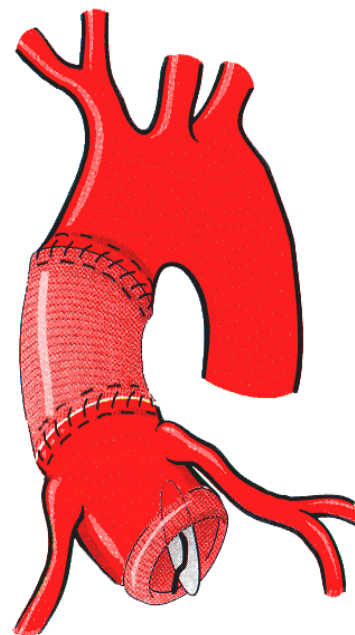


Abb. 11: Schemazeichnung der Technik nach Wheat

Die Herstellung des Composite-grafts, eine klappentragende Gefäßprothese, erfolgte während der Operation (Bentall 1968). Dabei wurde nach Ausmessen der Klappengröße eine Björk-Shiley oder eine Doppelflügelklappe in den Dacron-Graft eingenäht, bevor es als Composite-graft implantiert wurde. Seit 1995 werden an unserer Klinik auch die bereits industriell hergestellten Composite-grafts eingesetzt. Nach Fertigstellung der proximalen und distalen Aortengefäß-

Prothesenanastomosen werden die rechte und linke Koronarie in die Prothese reimplantiert.

Die Technik nach Wheat (Wheat 1964, Abb. 11, Tab. 5) wurde bei 7 Marfanpatienten (25%) während des Ersteingriffes eingesetzt. Bei diesem Verfahren wurde eine Gefäßprothese suprakoronar implantiert, nachdem ein Aortenklappenersatz supraannular durchgeführt worden war. Bei einem Patienten wurde eine Aortenklappenrekonstruktion mit Ersatz der Aorta ascendens vorgenommen (Abb. 12).

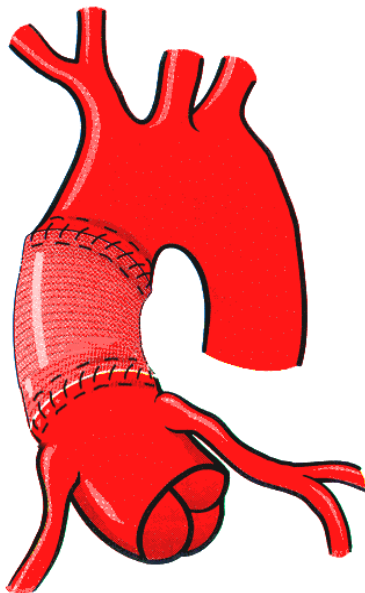


Abb. 12: Schemazeichnung für den Ersatz der Aorta ascendens

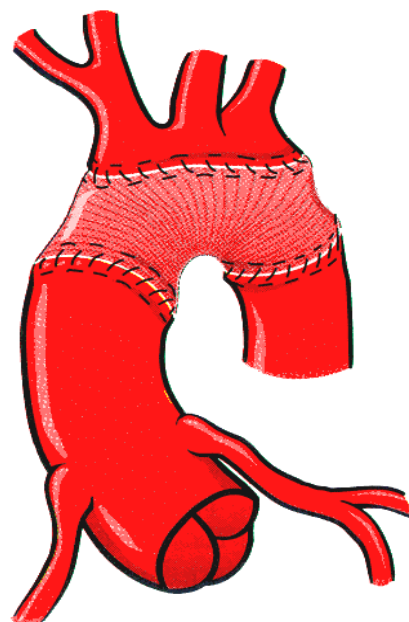


Abb. 13: Schemazeichnung für den Ersatz des Aortenbogens

Bei 5 Patienten (17,9%) der Gruppe A mußte in tiefer Hypothermie und Kreislaufstillstand der Aortenbogen mitersetzt werden (Abb. 13). Dabei wurde die Gefäßprothese von der Aorta ascendens bis über den Aortenbogen verlängert, mit der Aorta descendens anastomosiert und die supraaortalen Äste in die Prothese eingnäht. Bei 3 Marfanpatienten (10,7%) wurde mit einer Dacronprothese die Aorta descendens therapiert (Abb. 14).

Patienten der Gruppe B erhielten in 37,6% der Fälle (n = 112) eine Operation nach Wheat (Abb. 11). In 25,8% der Fälle (n = 77) wurde nur die Aorta ascendens mit einer Dacronprothese versorgt und in 16,4% der Fälle (n = 49) erfolgte eine Operation in der Technik nach Bentall.

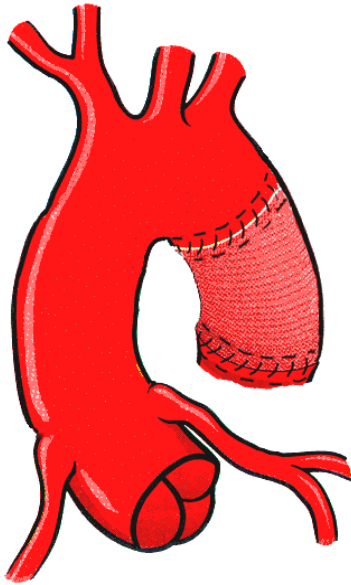


Abb. 14: Schemazeichnung für den Ersatz der Aorta descendens

In den siebziger Jahren wurde oftmals eine Aortenrekonstruktion nach Resektion des aneurysmatisch veränderten Aortengewebes vorgenommen. Dabei wurde entweder ein Dacron-Patch Interponat verwendet, oder falls möglich eine Direktnaht durchgeführt. Diese Technik wurde bei 23 Patienten aus Gruppe B, jedoch bei keinem Marfanpatienten der Gruppe A durchgeführt. Der Grund hierfür war das insgesamt sehr fragile Aortengewebe bei Marfanpatienten.

Um bei Aortendissektionen das falsche Lumen zu obliterieren und die Spannkraft der Aortenwand wieder zu verbessern wurde seit 1982 verschiedene Adhaesivverfahren durchgeführt (Bachet 1994): Zunächst wurde Fibrinkleber in die zerschichteten aortalen Lamina eingebracht. Dabei werden die dissezierten Wandschichten des der Gefäßprothese

nachgeschalteten Aortensegment rekonstruiert. Ab 1993 wurde Gelatine-Resorcin-Formalin-Gefäßkleber verwendet, der wesentlich schneller und fester die Wandschichten verband. Er festigte die aortalen Wandschichten und erleichtert so technisch deren Readaptation. Einen großen Vorteil brachte auch die Einführung kollagen- oder gelatinebeschichteter Gefäßprothesen Anfang der neunziger Jahre.

	Gruppe A		Gruppe B	
	n	%	n	%
Operation nach Bentall	17	60,7	49	16,4
Operation nach Wheat	7	25	112	37,6
Ersatz der A. ascendens mit Rekonstruktion der Aortenklappen	1	3,6	4	1,3
Ersatz der Aorta ascendens (isoliert)	0	0	77	25,8
Ersatz des Aortenbogens (isoliert)	0	0	7	2,4
Ersatz des Aortenbogens (zusätzlich)	5	--	43	--
Ersatz der Aorta descendens	3	10,7	24	8,1
Wrapping der Aorta	0	0	2	0,7
Rekonstruktion der Aorta	0	0	23	7,7

Tab. 5: Operationsmethoden des Ersteingriffs

Neunundzwanzig Patienten der Gruppe B (9,8%) und 3 Patienten der Gruppe A (10,7%) mußten sich einem zusätzlichen Eingriff unterziehen: Bei Gruppe B war dies hauptsächlich die koronare Bypassoperation (n = 27; 9,1%). Zwei weitere Patienten benötigten zusätzlich einen Mitralklappenersatz. Nur ein Patient in Gruppe A erhielt eine zusätzliche

Bypassoperation als erweiterten Eingriff und bei zwei Patienten wurde zusätzlich eine Mitralklappenoperation durchgeführt.

Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum betrug in der Marfangruppe (Gruppe A) $6,4 \pm 4,2$ Jahre (Zeitraum: 0 – 16,6 Jahre) und in der Vergleichsgruppe B $5,8 \pm 4,9$ Jahre (Zeitraum: 0 – 20,2 Jahre).

3.5 Statistik

Kontinuierliche Daten wurden mit dem Mann-Whitney *U*-Test erhoben. Bei kategorischen Daten wurde der χ^2 -Test angewandt. Die Analysen und Diagramme des Langzeitüberlebens und der Freiheit von Reoperationen und Redissektion wurden nach Kaplan-Meier (Kaplan 1953) kalkuliert bzw. erstellt (Kaplan 1953). Die Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Univarianzanalysen um Beziehungen zwischen Spätmortalität, generellem Überleben und prädiktiven Faktoren herzustellen wurden mit dem log-rank Test durchgeführt, Multivarianzanalysen unter Verwendung von Cox Regressionsanalysen wurden für die univariatsignifikanten ($p < 0.05$) Variablen durchgeführt. Die wichtigsten Variablen, die evaluiert wurden, sind nachstehend aufgeführt: Patientenalter, Geschlecht, NYHA-Klassifikation, Studiengruppen (Marfanpatienten versus Kontrollgruppe mit anderer Ätiologie), Zeitpunkt der Operation, Dissektionstyp (DeBakey I, II oder III, akute oder chronische Dissektion) oder Aneurysma, Dringlichkeit des Eingriffs, Herzbeutelamponade, Bypasszeit, Unterschiedliche Methoden der Myokardprotektion, Operationstechnik (vor allem Operation nach Bentall oder Wheat), Aortenklappeninsuffizienz, zusätzliche koronare Herzerkrankung.

Bei einem Wahrscheinlichkeitsfaktor $p < 0.05$ wurde der Wert signifikant erachtet. Statistische Analysen wurden mit SPSS statistischer Software für Windows 95 (Version 7.0, 1996) und STATISTICA (data analysis software system), StatSoft, Inc. (Version 6, 2003) durchgeführt.

Unter Frühletalität versteht man den tödlichen Ausgang eines operativen Eingriffes innerhalb eines Zeitraumes, beginnend am Tag des Eingriffes bis zum dreißigsten postoperativen Tag. Sollte ein Patient aufgrund postoperativer Komplikationen auch nach den 30 Tagen das Krankenhaus nicht verlassen haben und dann verstorben sein, wurde dieses Ereignis

ebenfalls zur Frühletalität gezählt. Fast alle Faktoren, die die Rekonvaleszenz des Patienten während dieser postoperativen Phase beeinflussen, gehen unmittelbar auf die chirurgische Intervention zurück.

4 ERGEBNISSE

4.1 Patientengruppen

Marfanpatienten nach Gent-Kriterien	Gruppe A	28 Patienten
Patienten, die nach Berlin-Kriterien als Marfanpatienten eingestuft wurden	-	33 Patienten
Patienten anderer Ätiologie	Gruppe B	298 Patienten

Tab. 6: Gruppeneinteilung der Patienten

Fünf (15%) Patienten, die noch nach den Berlin-Kriterien als Marfanpatienten galten, wurden nach den Gent-Kriterien nicht mehr dem Marfankollektiv zugeordnet (Tab. 6). Sie wurden aus unserem Patientengut entfernt.

4.2 Frühletalität

Fünf Marfanpatienten (17,9%) und 51 Patienten (17,1%) der Vergleichsgruppe B starben innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation der thorakalen Aorta (Tab. 7 und Tab. 8). Es war kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Frühletalität zwischen den beiden Gruppen A und B vorhanden.

Todesursache	Gruppe A		Gruppe B	
	n	%	n	%
Aneurysmaruptur	0		0	
Redissektion	1		2	
Herzinsuffizienz	0		20	
Multiorganversagen	2		7	
Herzinfarkt	0		5	
Blutungen	2		7	
Lungenembolien	0		2	
Infektion	0		3	
Zerebrale Embolien	0		5	
Gesamt	5/28	(17,9%)	51/298	(17,1%)

Tab. 7: Ursachen der Frühletalität

Zwei der Marfanpatienten (Tab. 7) starben noch im Operationssaal aufgrund nicht beherrschbarer Blutungen aus Nahtstellen des Operationsgebietes. Bei einem Patient aus Gruppe A, dessen Operationsindikation eine akute Aortendissektion war, trat am zweiten

postoperativen Tag eine Redissektion am distalen Prothesenende auf. Die Dissektion reichte bis in die Aorta abdominalis und verursachte eine Ischämie der Mesenterialorgane mit letaler Folge. Bei zwei Patienten der Gruppe A verursachte die Durchführung der Eingriffe in tiefer Hypothermie eine Ischämie der Mesenterialgefäße. Während der weiteren intensivmedizinischen Betreuung verstarben diese Patienten an Multiorganversagen am 4 und 7 postoperativen Tag.

In der Gruppe B (Tab. 7) verstarben 7 Patienten postoperativ im Multiorganversagen und zwei weitere Patienten an einer Redissektion distal des Implantates. Bei 7 Patienten konnten intraoperative Blutungen an den Anastomosen und dem paraaortalen Gewebe nicht gestillt werden. Die Patienten verstarben im Operationssaal. Bei zwei Patienten wurde postoperativ eine Lungenembolie als Todesursache diagnostiziert. Fünf Patienten verstarben an einem zerebralen Insult, der intraoperativ (4 Patienten) oder in der unmittelbaren postoperativen Phase (ein Patient) auftrat. 20 Patienten der Gruppe B boten postoperativ die Symptome schwerer Herzinsuffizienz und verstarben im "low output" Syndrom. Bei 5 der in der postoperativen Frühphase verstorbenen Patienten der Gruppe B wurde ein Myokardinfarkt als Todesursache festgestellt. Bei diesen Patienten bestand zusätzlich eine fortgeschrittene koronare Herzerkrankung. Hinsichtlich der Todesursachen der Frühletalität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen A und B gefunden werden.

In Tabelle 8 wird zunächst der Zusammenhang zwischen Frühletalität und den Diagnosen, Dissektion oder Aneurysma, für den Ersteingriff dargestellt. Die Frühletalität bei operativer Versorgung einer Aortendissektion (Gruppe A: 22,2%; Gruppe B: 26,5%) lag in beiden Gruppen signifikant höher als bei Operation eines Aortenaneurysmas (Gruppe A: 10%; Gruppe B: 7,5%; $p < 0,001$). Die Dissektion der Aorta als Diagnose beim Ersteingriff war auch beim kumulativen Überleben signifikant niedriger als bei Auftreten eines Aneurysmas zum Zeitpunkt des

Ersteingriffes ($p < 0,001$; Diag. 2). Ein signifikanter Unterschied der akuten und chronischen Dissektion als Ursache der Frühletalität bestand nicht, jedoch hatten Patienten mit akuter Dissektion tendenziell die schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit.

	Gruppe A		Gruppe B	
	n	%	n	%
Dissektion	4 /18	(22,2%)	40/ 151	(26,5%)
Akute Dissektion	3 /16	(18,8%)	33 /113	(29,2%)
Chronische Dissektion	1 /2	(50%)	7 /38	(18,4%)
Aneurysma	1 /10	(10%)	11 /147	(7,5%)
Gesamt	5 /28	(17,9%)	51 /298	(17,1%)

Tab. 8: Frühletalitäten, aufgeteilt nach Diagnosen zum Zeitpunkt der Erstoperation.

Folgende Faktoren hatten sowohl einen signifikanten Einfluß auf die Frühletalität als auch auf das kumulative Überleben, jedoch ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen A und B aufzuweisen: Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand (NYHA-Stadium III oder IV) zum Zeitpunkt der Operation sowie ältere Patienten hatten eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit ($p < 0.001$). Für Patienten mit ausgedehnten Befunden, vor allem wenn die Dissektion die gesamte Aorta betraf (DeBakey I), galt das gleiche ($p < 0.001$). Bei Ersatz des Aortenbogens war die Frühletalität ebenfalls signifikant erhöht ($p < 0.001$). Der Ersatz des Aortenbogens in tiefer Hypertermie führte zu einer signifikanten Erhöhung der Frühletalität ($p < 0.001$). Mit Zunahme der

extrakorporalen Zirkulation verschlechterte sich die Prognose ($p < 0.001$). Notfalloperation war ebenfalls ein unabhängiger Faktor erhöhter Frühletalität ($p < 0.001$). Gleiches galt für die Diagnose Herzbeutel-tamponade, Hämatothorax und Hämato-perikard ($p < 0.001$).

Folgende Faktoren hatten keinen Einfluß auf die Frühletalität: eine zusätzliche Bypassoperation oder andere Begleitoperationen, die Art der Myokardprotektion, das Geschlecht, die Diagnose Marfan-Syndrom, eine Aorteninsuffizienz oder Mitralklappeninsuffizienz.

Seit Beginn der Aneurysmachirurgie verbesserten sich die Operationsergebnisse. So sank die Frühletalität der Gruppe A im Beobachtungszeitraum von 19,9% im Zeitraum von 1980 - 1989 auf 9,7% ab 1990. In Gruppe B sank die Frühletalität von 29,4% im Zeitraum von 1975-1979, auf 16,9% im Zeitraum von 1980 bis 1989 und auf 15% ab 1990. Dies hatte jedoch keinen Einfluß auf den Vergleich der Frühletalität zwischen den Gruppen A und B.

4.3 Spätletalität

Die unmittelbare postoperative Phase (Frühletalität) überlebten aus der Gruppe A 23 Patienten (82,1%) und aus der Gruppe B 247 Patienten (82,9%). Im weiteren postoperativen Verlauf (Spätletalität) verstarben 6 Patienten der Gruppe A (26,1%) und 35 Patienten der Gruppe B (14,2%; Tab. 9 und Tab. 10).

In Gruppe A war die Spätletalität bei 4 von 23 Patienten (17,4%) durch Aneurysmaruptur (zwei Patienten) oder Redissektion (zwei Patienten) verursacht (Tab. 9). Die Gefäßkatastrophen traten 1,4 Jahre, 6,8 Jahre, 7,1 Jahre und 16,6 Jahren nach dem Ersteingriff auf. Ein Patient verstarb 8 Jahre postoperativ mit Symptomen einer schweren Herzinsuffizienz. Eine Autopsie zur näheren Klärung der Todesursache konnte nicht durchgeführt werden. Ein anderer Marfanpatient verstarb 14 Jahre nach Aorten Chirurgie an zerebralen Einblutungen ungeklärter Ursache. In Gruppe B (Tab. 9) waren nur bei 8 Patienten (3,2%) das erneute Auftreten von Aneurysmen oder Dissektionen der Aorta die Ursache für die Spätletalität. Davon wurden 5 Aneurysmarupturen und drei Redissektionen als Todesursache angegeben. Im Vergleich zur Gruppe A verstarben in Gruppe B signifikant weniger Patienten an Redissektionen und erneuten Aneurysmarupturen in der postoperativen Spätphase ($p < 0,01$). Die restlichen Todesursachen der Gruppe B sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

Todesursache	Gruppe A		Gruppe B	
	n	%	n	%
Aneurysmaruptur	2		5	
Redissektion	2		3	
Herzinsuffizienz	1		1	
Multiorganversagen	0		6	
Herzinfarkt	0		2	
Mesenterialinfarkt	0		1	
Infektion	0		3	
Zerebrale Embolien	1		3	
Karzinom	0		6	
Plötzlicher Herztod	0		5	
Gesamt	6/23	(26,1%)	35/247	(14,2%)

Tab. 9: Ursachen der Spätletalität

Bei 5 Patienten der Gruppe B wurde ein "plötzlicher Herztod" als Todesursache angegeben, ohne genauere Spezifikation. 12 Patienten der Gruppe B verstarben an "Nicht-kardiovaskulären Ursachen": die Diagnosen waren bei drei Patienten schwere pulmonale Infektionen, bei weiteren drei Patienten zerebrale Erkrankungen und bei 6 Patienten Karzinome mit tödlichem Ausgang.

	Gruppe A		Gruppe B	
	n	%	n	%
Dissektion	4 /14	(28,6%)	20 /111	(18,0%)
Akute Dissektion	4 /13	(30,8%)	16 /80	(20,0%)
Chronische Dissektion	0 /1	(0%)	4 /31	(12,9%)
Aortenaneurysma	2 /9	(22,2%)	15 /136	(11,0%)
Gesamt	6 /23	(26,1%)	35 /298	(14,2%)

Tab. 10: Spätletalität nach Diagnosen zum Zeitpunkt des Ersteingriffes aufgeteilt.

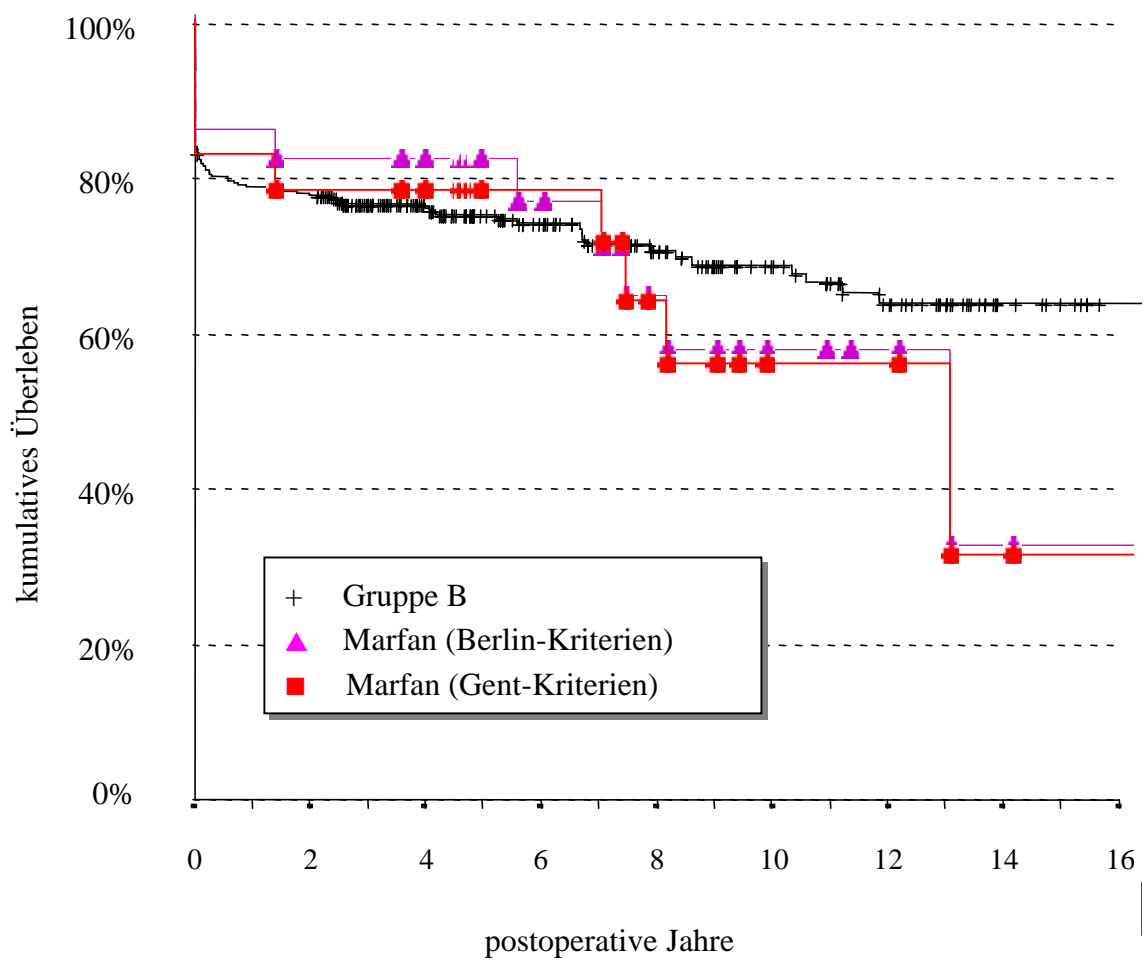
In Tabelle 10 wird der Zusammenhang zwischen Spätletalität und den Diagnosen, Dissektion oder Aneurysma, für den Ersteingriff dargestellt. Die Spätletalität bei operativer Versorgung einer Aortendissektion (Gruppe A: 28,6%; Gruppe B: 18%) lag in beiden Gruppen höher als bei Operation eines Aortenaneurysmas (Gruppe A: 22,2%; Gruppe B: 11%). Unabhängig von der Ätiologie der Erkrankung hatten Patienten mit einer Dissektion als Operationsindikation ein signifikant schlechteres Langzeitüberleben im Vergleich zu Patienten mit einem Aneurysma der Aorta (Diag. 1; $p < 0,001$).

Die Operationsmethode, Bentall Operation verglichen mit anderen Operationsverfahren, hatte sowohl einen signifikanten Einfluß auf die Spätletalität als auch auf das kumulative Überleben ($p < 0,001$; Diag. 3). Auch Reoperationen und Rezidive von Aneurysmen und Dissektionen hatten sowohl signifikanten Einfluß auf die Spätletalität als auch auf das kumulative Überleben ($p < 0,001$; Diag. 4).

4.4 Einfluß der Ätiologie auf das kumulative Überleben – Patienten der Gruppe A (Marfan-Syndrom) verglichen mit Patienten der Gruppe B

In Diagramm 1 sind die Überlebensraten getrennt für Gruppe A (Marfanpatienten) und der Gruppe B (Patienten anderer Ätiologie) dargestellt. Die beiden Marfangruppen, diagnostiziert nach Berlin- oder Gent-Kriterien, sind als eigene Kurve dargestellt. Die 3 Kurven beginnen bei einer vergleichbaren operativen Letalität (Frühletalität). Innerhalb der ersten 5 Jahre ist die Überlebensrate der Marfanpatienten im Mittel $82\pm 7\%$ und für Gruppe B $75\pm 3\%$. Für das kumulative Überleben spielt es keine Rolle, ob nach Gent- oder Berlin-Kriterien diagnostiziert wurde. Zum Zeitpunkt der Operation und in den ersten postoperativen Jahren liegt das kumulative Überleben der Marfanpatienten etwas besser.

Nach Kaplan und Maier errechnete sich eine 10-Jahres Überlebensrate von $57\pm 11\%$ für die Marfan-Patienten und $67\pm 3\%$ für Patienten der Gruppe B. Auch nach weiteren 5 (bzw. 8 Beobachtungsjahren fällt die Kurve der Gruppe B kaum ab ($62\pm 4\%$). Hingegen sind die Überlebensraten der Marfanpatienten nach 15 postoperativen Jahren wesentlich ungünstiger ($32\pm 16\%$). Dies obwohl diese Patienten zum Zeitpunkt der Operation durchwegs jünger waren (Abb. 8). Das kumulative Überleben für Marfanpatienten war im Langzeitverlauf wesentlich ungünstiger verglichen mit Gruppe B, jedoch konnte aufgrund der geringen Fallzahl der Marfanpatienten, deren Operation länger als 10 Jahre zurückliegt, keine Signifikanz erzielt werden. Die Diagnostikkriterien, Gent oder Berlin, hatten keinen signifikanten Einfluß auf das kumulative Überleben.

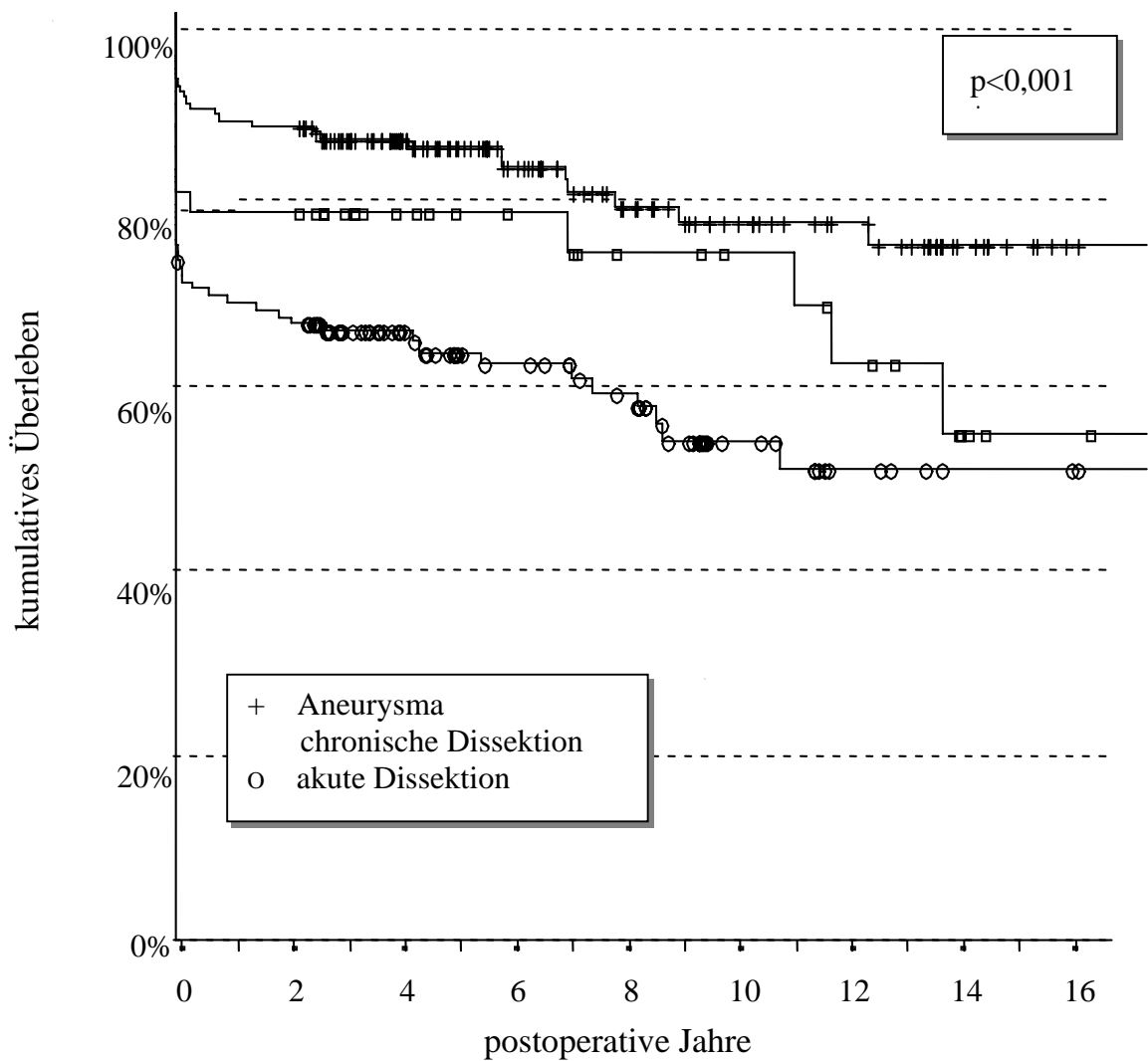


Diag. 1: Kumulatives Überleben (Darstellung nach Kaplan-Meier); Vergleich zwischen Gruppe B (+ = Patienten anderer Ätiologie) und Patienten mit Marfan-Syndrom (▲ = Patientendiagnostik nach Berlin-Kriterien 1986; ■ = Patientendiagnostik nach Gent-Kriterien 1996)

4.5 Einfluß der Operationsindikation auf das kumulative Überleben – Vergleich akute-, chronische Dissektion und Aneurysma

In Diagramm 2 wird der Einfluß von akuter und chronischer Dissektion und Aneurysma auf das kumulative Langzeitüberleben dargestellt. Insgesamt haben Patienten mit einer Dissektion als Operationsindikation (unabhängig ihrer Ätiologie) ein signifikant schlechteres Langzeitüberleben verglichen mit Patienten, die ein Aneurysma als Operationsindikation aufweisen ($p < 0,001$; Diag. 2).

Während die Überlebensrate nach 5 postoperativen Jahren bei Aneurysmapatienten noch 87% und bei Patienten mit chronischer Dissektion noch 78% beträgt, ist sie nach Ablauf dieses Zeitraumes bei Patienten mit einer akuten Dissektion nur 63%. Nach 10 postoperativen Jahren hat sich die Überlebensrate für Patienten mit chronischer Dissektion oder Aneurysma als Operationsindikation kaum verschlechtert: sie beträgt 77% nach Aneurysmaresektion und 74% nach operativer Versorgung einer chronischen Dissektion. Nach chirurgischer Therapie einer akuten Dissektion beträgt sie hingegen nur noch 53%. Fünfzehn Jahre nach chirurgischer Sanierung der pathologisch veränderten Aorta leben noch 73% der Patienten mit Aneurysma als Indikationsstellung, aber nur noch 55% der Patienten mit einer operativ versorgten chronischen Dissektion und 52% der Patienten nach Chirurgie der akuten Dissektion. Im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraumes ergaben sich hinsichtlich des Einflusses der Indikationsstellung auf das kumulative Überleben keine wesentlichen Veränderungen mehr.



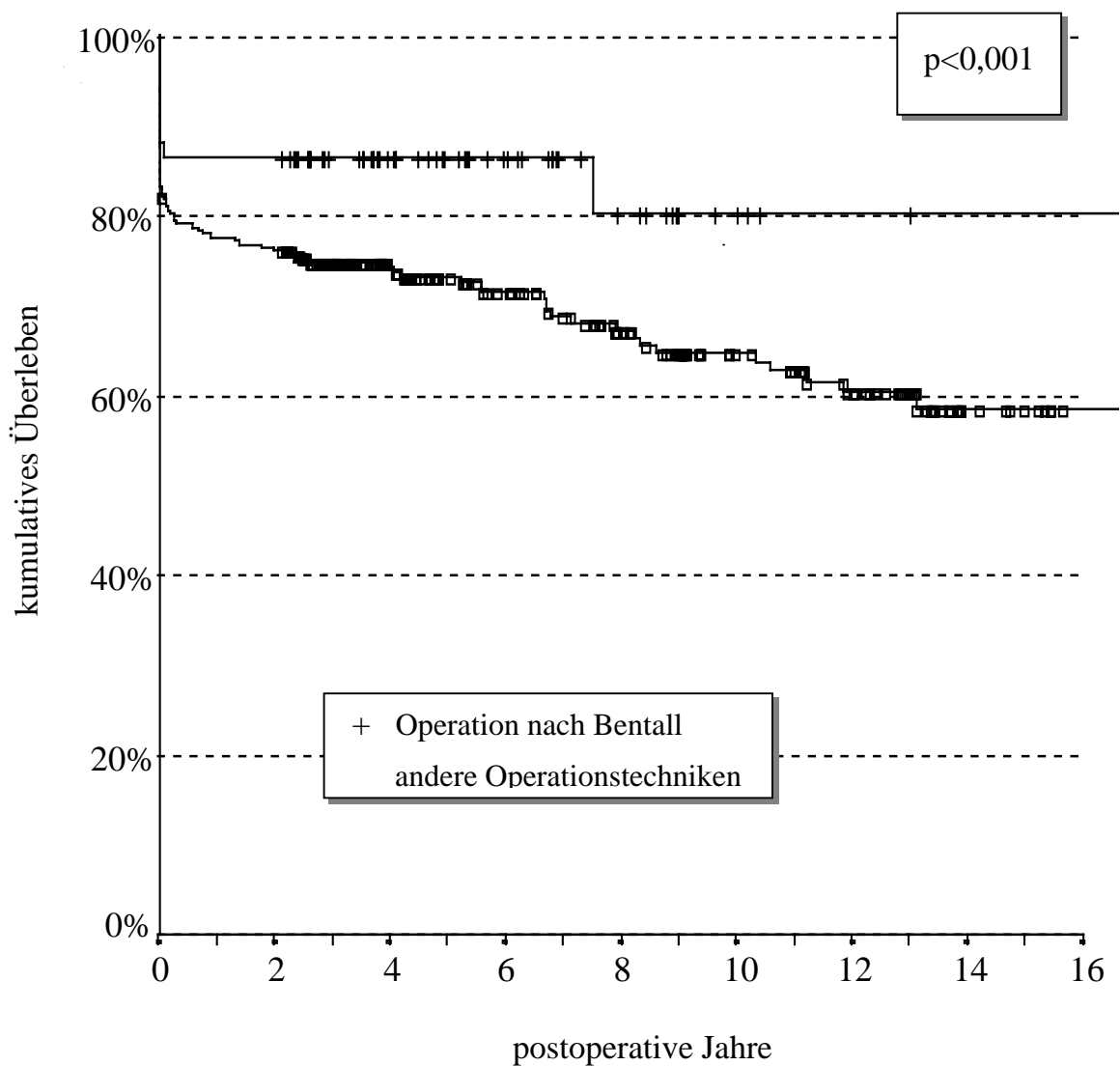
Diag. 2: Kumulatives Überleben nach Operationsindikation unterteilt, erstellt nach Kaplan-Meier: Vergleich von Patienten mit Aneurysma, chronischer und akuter Dissektion.

* Patienten mit akuter Dissektion hatten ein signifikant schlechteres kumulatives Überleben verglichen mit Patienten die ein Aneurysma als Operationsindikation boten ($p < 0.001$). Fünfzehn Jahre postoperativ hatten Patienten mit chronischer Dissektion als Operationsindikation ebenfalls ein signifikant schlechteres kumulatives Überleben verglichen mit Patienten die ein Aneurysma als Operationsindikation aufwiesen ($p < 0.001$).

4.6 Einfluß des Operationsverfahrens auf das kumulative Überleben – Vergleich der Operation nach Bentall mit anderen Operationstechniken

In Diagramm 3 wurden die verschiedenen operativen Vorgehensweisen bei thorakaler Aorten Chirurgie im Bezug auf das Langzeitüberleben gegenübergestellt. Dabei sollte vor allem das Verfahren nach Bentall, das eine vollkommene Resektion des pathologisch veränderten Nativgewebes im proximalen Segment der Aorta bedeutet gegen die Operationstechniken die noch Nativgewebe in diesem Segment belassen, gegenübergestellt werden. Gegen die Bentalltechnik steht hier in erster Linie die Operationsmethode nach Wheat und fast gleichbedeutend der alleinige prothetische Ersatz der Aorta ascendens. Patienten die sich erweiterten Eingriffen unterziehen mußten, wie z.B. zusätzlicher Bogenersatz, zusätzliche Bypassoperation oder zusätzlichen Mitralklappenersatz, wurden in diesem Vergleich nicht berücksichtigt, um den Einfluß dieser Faktoren zu eliminieren. Es konnte ein signifikant besseres kumulatives Überleben der Konduitoperation nach Bentall im Vergleich zu den anderen Operationstechniken ermittelt werden ($p < 0.001$).

Besteht in der postoperativen Frühphase kaum ein Unterschied zwischen den beiden Kurven (87% Bentalltechnik versus 82% andere Verfahren), so ist im 5. postoperativen Jahr die Überlebenschance für die Patienten, die in Bentalltechnik operiert wurden, im Vergleich zu den übrigen Verfahren schon deutlich besser (87% versus 72%). Ähnliche Verhältnisse bestehen nach 10 und 15 postoperativen Jahren: 80% versus 65% und 80% versus 58% für die Patienten nach Bentalltechnik versus Patienten mit anderen Operationsverfahren.



Diag. 3: Kumulatives Überleben nach Operationsverfahren: Vergleich der Operation nach Bentall mit anderen Operationstechniken

Es sei darauf hingewiesen, daß 3 von 7 Patienten mit Marfan-Syndrom, die nach der Wheat-Technik operiert wurden, wegen erneut aufgetretenem Sinus Valsalva Aneurysma reoperiert werden mußten.

Keiner der Patienten, deren Aorta durch eine Composite Prothese (nach Bentall) ersetzt wurde, benötigte eine Reoperation der proximalen Aorta ascendens. Jedoch erlitten 3 Marfanpatienten eine Redissektion distal der Prothese am proximalen Teil des Aortenbogens.

4.7 Einfluß von Reoperationen auf das kumulative Überleben

Rezidiertes Auftreten von Aneurysmen und Dissektionen sowie Reoperationen waren statistisch signifikante Ursachen für eine reduzierte Langzeitprognose ($p < 0.001$). Weiterhin wurde untersucht, welche der beiden Gruppen für Rezidive und Reoperationen gefährdeter war.

Ursachen für eine Reoperation	Reoperation		
	1	2.	3.
Redissektion	6	3	-
Aneurysmarezidiv	2	3	2
Aortenvitium	-	-	-
Mitralvitium	1	2	-
Stenose der distalen Anastomose	0	1	-
Koronare Herzerkrankung	-	-	-
Pericarditis constrictiva	1	-	-
Gesamt	10	9	2
	21 (75%)		

Tab. 10: Aortale und kardiale Ursachen, die in der Marfangruppe (Gruppe A) zu einer Reoperation (n = 21) führten

Tabelle 10 listet die verschiedenen Ursachen auf, die zu Reoperationen in der Gruppe A führten: Bei 10 (35,7%) der 28 Marfanpatienten wurden insgesamt 21 (75%) Reoperationen durchgeführt. 16 Reoperationen in

Gruppe A waren durch Rezidive bedingt. Davon waren 9 Redissektionen und 7 erneute Aneurysmen die Ursache. Sieben dieser 16 Patienten mußten sich einer Reoperation der Aorta ascendens unterziehen, davon mußte bei 4 Operationen zusätzlich der Aortenbogen mit ersetzt werden (Tab. 12). Bei einer Reoperation wurde nur der Aortenbogen ersetzt und bei den restlichen 8 Patienten wurde die Aorta descendens reoperiert.

Neun Marfanpatienten (32,1%) mußten sich mehreren Reoperationen unterziehen. Bei einem Patienten wurde innerhalb von 16 Jahren mit 4 Operationen die gesamte Aorta ersetzt. Ein Marfanpatient, dessen Aortenbogen 3 Jahre nach einem Aorta ascendens Ersatz reoperiert worden war, benötigte eine zweite Reoperation. Die Aorta descendens distal des Bogenersatzes dilatierte innerhalb von 6 Monaten aneurysmatisch von 4 auf 7,2 cm.

Bei den Patienten der Gruppe A wurden weitere Reoperationen durchgeführt wie nachfolgend beschrieben: Bei zwei Patienten war ein Mitralklappenersatz als erneute Operation nötig. Bei einem dieser beiden Patienten mußte zwei Monate später der Mitralklappenersatz wiederholt werden, da es zu einem Ausriß des Implantates und damit zu einem paravalvulärem Leck kam. Bei einem weiteren Patienten mit Marfan-Syndrom wurde postoperativ eine revisionsbedürftige Stenose an der distalen Anastomose des Aortenimplantates diagnostiziert und operativ korrigiert. Bei einem anderen Marfanpatienten mußte 5 Jahre nach der Primäroperation in Wheat-Technik eine Perikardektomie aufgrund einer Perikarditis constrictiva durchgeführt werden.

Tabelle 11 listet die verschiedenen Ursachen auf, die zu Reoperationen in der Gruppe B führten:

Ursachen für eine Reoperation	Reoperation		
	1	2.	3.
Redissektion	6	5	-
Aneurysmarezidiv	7	4	-
Aortenvitium	3	-	-
Mitralvitium	1	-	-
Dysfunktion der mechanischen Herzklappe	1	-	-
Infektion der Aortenprothese	1	-	-
Koronare Herzerkrankung	2	-	-
Pericarditis constrictiva	1	-	-
Gesamt	23	9	0
	32 (10,7%)		

Tab. 11: Aortale und kardiale Ursachen der Gruppe B, die zu einer Reoperation (n = 32) führten

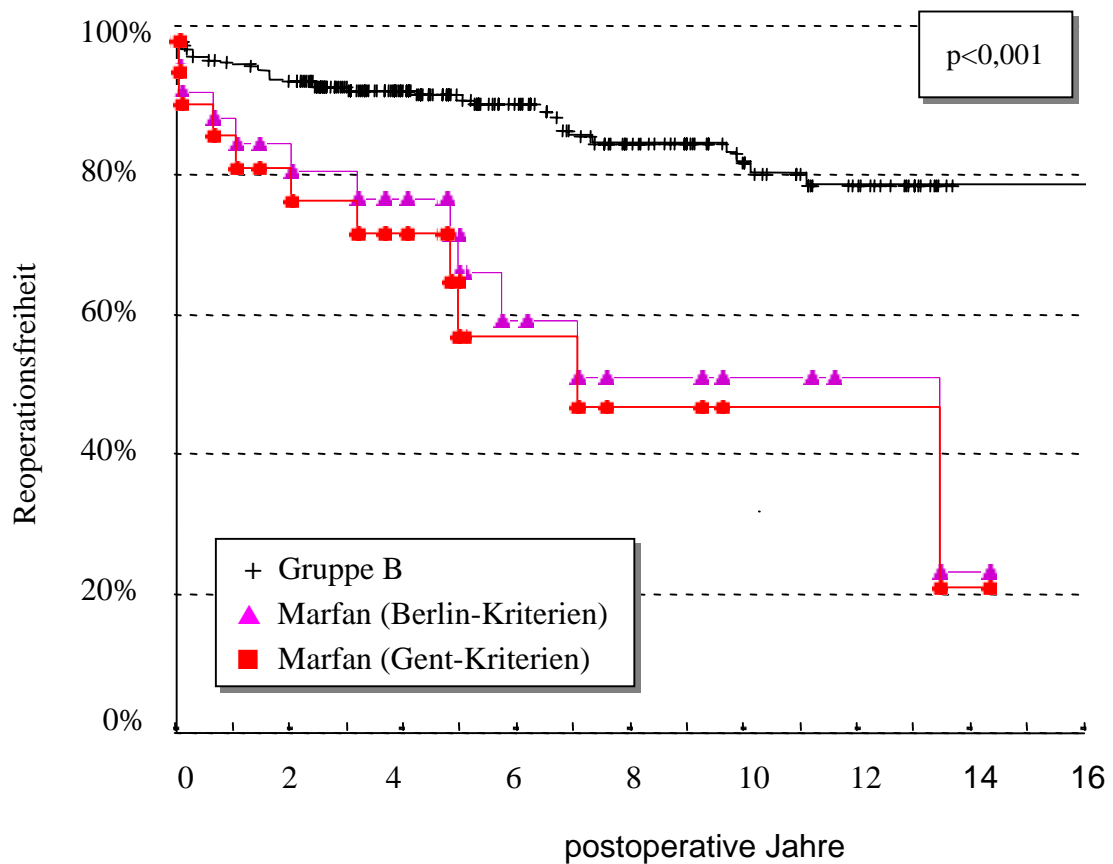
In Gruppe B mußten sich nur 23 Patienten (7,7%) und damit signifikant weniger Patienten im Vergleich zur Gruppe A (n=10; 35,7%) einer Reoperation unterziehen ($p<0.001$). Es mußten signifikant weniger Reoperationen in Gruppe B (32 Reoperationen; 10,7%) im Vergleich zur Gruppe A (21 Reoperationen; 75%) durchgeführt werden ($p<0.001$). Auch der Anteil von zweiten Reoperationen war in Gruppe A (9 Rereoperationen) signifikant höher als in der Gruppe B (ebenfalls 9 Rereoperationen; $p<0.001$). In Gruppe B erfolgte bei 13 Patienten (4,4%)

22 Reoperationen, die durch Rezidive bedingt waren, davon waren jeweils 11 Redissektionen und 11 erneute Aneurysmen die Ursache. In Gruppe A mußte signifikant häufiger wegen Redissektionen und Aneurysmarezidiven erneut operiert werden ($p < 0.001$). Ein Patient mußte wegen Mitralklappeninsuffizienz, drei Patienten wegen Aortenklappeninsuffizienz und zwei Patienten wegen Dysfunktion der künstlichen Aortenklappenprothese reoperiert werden. Weitere Indikationen waren Prothesenendokarditis ($n = 1$), koronare Herzerkrankung ($n = 2$) oder Perikarditis constrictiva ($n = 1$). Im Vergleich zur Gruppe A war bei keinem Patienten der Gruppe B die Indikation für eine 3. Reoperation gegeben.

Reoperation	Gruppe A		Gruppe B	
	n	%	n	%
Aorta ascendens (isoliert)	3		14	
Aorta ascendens mit Aortenbogen	4		2	
Aortenbogen (isoliert)	1		3	
Aorta descendens	8		4	
Aortenklappenersatz	0		5	
Mitralklappenersatz	3		1	
Distale Aortenprothese (Stenose)	1		0	
Perikardektomie	1		1	
Aortokoronare Bypassoperation	0		2	
Gesamt	21/28	75 %	32/298	10,7%

Tab. 12: Aorten- und andere kardiale Reoperationen der Gruppe A und B

In Diagramm 4 wird die Freiheit von Reoperationen in einem Diagramm nach Kaplan-Meier für Patienten mit Marfan-Syndrom und Patienten anderer Ätiologie dargestellt. Es sind im Diagramm die Marfanpatienten die nach den revidierten Gent-Kriterien von 1996 (n=28) zusammen mit den Marfanpatienten die nach den älteren Berlin Kriterien von 1986 (n=33) diagnostiziert wurden dargestellt.



Diag. 4: Freiheit von Reoperationen (Darstellung nach Kaplan-Meier); Vergleich zwischen Gruppe B (+ = Patienten anderer Ätiologie) und Patienten mit Marfan-Syndrom (▲ = Patientendiagnostik nach Berlin-Kriterien 1986; ■ = Patientendiagnostik nach Gent-Kriterien 1996)

Es wird verdeutlicht, daß sich Patienten der Gruppe B signifikant weniger häufig Reoperationen unterziehen müssen als Patienten mit Marfan-

Syndrom ($p < 0,001$), wobei es keine Rolle spielt, ob nach Gent- oder Berlin-Kriterien diagnostiziert wurde: Nach 5 Jahren waren in Gruppe B $91 \pm 2\%$ aller Patienten frei von Reoperationen. Bei den Marfanpatienten waren es zu diesem Zeitpunkt nur noch $64 \pm 13\%$. Selbst nach 10 Jahren benötigten $82 \pm 3\%$ der Patienten aus Gruppe B keine erneute Operation. Im Vergleich dazu fällt die Kurve der Marfanpatienten erheblich ab. Im 10. Jahr nach der Operation sind nur noch $48 \pm 14\%$ der Patienten ohne erneuten Eingriff. Noch gravierender gestaltet sich der Unterschied etwa 5 Jahre später. Bis zu diesem Zeitpunkt mußten sich nur 4 Patienten der Gruppe B einem erneuten Eingriff unterziehen. Dementsprechend sank die Kurve dieser Gruppe nur auf $79 \pm 4\%$ im 15. postoperativen Jahr. Bei den Marfanpatienten endet hier die Beobachtungszeit im 14. postoperativen Jahr. Die Kurve sinkt hier stark auf $22 \pm 18\%$ ab.

5 DISKUSSION

5.1 Patientengruppen, Diagnostikkriterien (Gent und Berlin) und Differenzialdiagnosen

Die Diagnostik Marfan-Syndrom wurde analog seiner historischen Entwicklung und damit verbundenen tiefergehenden Klärung immer exakter (Börger 1914, Etter 1943, Baer 1943, McKusick 1956). Die Berlin Nosology brachte zunächst die ersten strukturierten Diagnostikkriterien (Beighton 1988). Die Gent-Kriterien (De Paepe 1996) stellen eine Optimierung der diagnostischen Algorithmen dar, indem sie neben den klinischen Merkmalen und der Familienanamnese auch die molekulargenetischen Erkenntnisse der achtziger und neunziger Jahre einbeziehen (Sakai 1986, Hollister 1990, Kainulainen 1990, Dietz 1991 a und b). Auch in unserer Marfangruppe trugen wir dieser Entwicklung Rechnung. So überprüften wir noch einmal die 33 Marfanpatienten, die wir nach den Berlin-Kriterien diagnostizierten. Anhand der Gent-Kriterien konnten 5 (15%) Patienten nicht mehr sicher als Marfanpatienten eingestuft werden. Rose fand ähnliche Resultate (Rose 2000): 19% von 73 nach Berlin-Kriterien diagnostizierten Marfan Patienten erfüllten nicht die Gent-Kriterien. Jedoch scheinen die Gent-Kriterien im Kindes- und Jugendalter weniger tauglich als die Berlin-Kriterien zu sein (Knirsch 2003). Dies liegt nach Knirsch womöglich an der altersabhängigen Manifestation der Symptome. Es empfiehlt sich daher gerade Kinder und Jugendliche bei Verdacht auf Marfan-Syndrom kontinuierlich weiter zu beobachten.

Die genaue Diagnostik des Marfan-Syndroms ist nicht nur aus therapeutischen, sondern auch aus psychologischen und sozialen Gründen wichtig, da sie zu weitreichenden Konsequenzen führt. So werden bei Verdacht auf Marfan-Syndrom nicht nur ausgedehntere

Eingriffe, um sämtliches pathologisches Gewebe zu entfernen, durchgeführt und es erfolgt eine engere Anbindung der Marfanpatienten an die Klinik mit häufigeren Kontrollen, sondern es wird auch eine intensive Beratung der Patienten hinsichtlich der Gestaltung ihres Tagesablaufes, Berufslebens und Zukunftsplanung durchgeführt. Dies geschieht in Zusammenarbeit mit entsprechenden Fachdisziplinen, wie zum Beispiel humangenetischen Beratungsstellen und Psychologen. Gerade bei Frauen im gebärfähigen Alter hat die Diagnose Marfan-Syndrom erhebliche Konsequenzen. So verloren drei unserer Patientinnen mit Marfan-Syndrom, die schwanger waren, ihr Kind, wobei sie selbst durch eine Notoperation gerettet werden konnten. Die Beratung ist in diesem Bereich sehr schwierig und klare Richtlinien sind auch in der Literatur nicht zu finden. Die Empfehlungen gehen von engmaschiger Führung Schwangerer mit Verabreichung von Beta-Blockern zur Prävention von aneurysmatischer Ausweitung der Aorta und Dissektion, über Kaiserschnitt und medikamentöser Forcierung der Kindesentwicklung bei diagnostizierter Aortendilatation der Schwangeren, bis hin zur Empfehlung auf Nachwuchs wegen der Gefahren für Mutter und Kind zu verzichten (Pyeritz 1981, Elkayam 1995, Immer 2003, Rahman 2003). Es werden sogar Sterilisationen empfohlen. Wichtig in der Beratung ist jedoch, auf die Vererbbarkeit des Syndroms hinzuweisen.

Die Revision der Berlin-Kriterien 1996 sollte die Sensitivität der Marfan-Diagnostik erhöhen, denn gerade durch die Erkenntnisse im Bereich der Molekularbiologie sah man sich einer Reihe von Erkrankungen der extrazellulären Bindegewebmatrix und Mutationen des Fibrillin-Proteins gegenüber, die ebenfalls viele Symptome des Marfan-Syndroms (auch kardiovaskuläre) aufweisen und die Abgrenzung zum Marfan-Syndrom schwierig machen. Die phänotypische Heterogenität (De Paepe 1996) des Marfan-Syndroms verstärkt dies zusätzlich. Die revidierten Kriterien (Gent-Kriterien) von 1996 versuchen dem Rechnung zu tragen.

Eine mögliche Klassifizierung molekulargenetischer Differenzialdiagnosen des Marfan-Syndroms ist die Subsummierung in so genannte Fibrillinopathien: Die kongenitale kontraktuelle Arachnodaktylie (CCA) wurde erst vom Marfan-Syndrom abgegrenzt, als dessen Mutationen auf dem Fibrillin-2 Gen des Chromosom 5 entdeckt wurden (Tsipouras 1992). Zwar sind kardiovaskuläre Beteiligungen (meist Mitralklappenprolaps) eher selten, aber die Arachnodaktylie findet man auch beim Marfan-Syndrom. Kontrakturen der Finger und Skoliose kennzeichnen das Bild der CCA. Ein weiteres Kennzeichen der CCA sind Mißbildungen der Ohren. Das Acronym „MASS“ bezeichnet Individuen, die Fibrillin-1 Mutationen aufweisen, jedoch nur Mitralklappenprolaps, Myopie, leichte Skelettveränderungen oder Striae distensae zeigen. Eine aortale Beteiligung ist, wenn überhaupt vorhanden, nur geringfügig ausgeprägt (Glesby 1989). Weitere Fibrillinopathien die vom Marfan-Syndrom abzugrenzen sind, sind zum Beispiel das familiäre thorakale Aortenaneurysma, die familiäre Aortendissektion, die familiäre Ektopia lentis und der familiäre marfanoide Habitus (Pyeritz 1996).

Einige dieser Differenzialdiagnosen sind in der Bevölkerung ähnlich häufig verbreitet wie das Marfan-Syndrom und zeigen signifikante Überlappungen und Ähnlichkeiten im Phänotyp (Robinson 2002, Collod-Beroud 2003). Aus diesen Gründen wurden möglicherweise zu viele Patienten als „Marfan-positiv“ diagnostiziert (Pereira 1994, De Paepe 1996), bzw. einige der älteren Veröffentlichungen können eine Subsummierung dieser „Marfan-ähnlichen“ Erscheinungsbilder darstellen. Svensson beispielsweise beschrieb bei 38% seiner Marfan-Patienten jeweils nur zwei klinische Manifestationen (Svensson 1989), wodurch nach heutigen Erkenntnissen die Kriterien für Marfan-Syndrom nicht erfüllt sein dürften. In der Literatur fällt auf, daß ältere Arbeiten, die Patienten mit Aortendissektionen und Aortenaneurysmen beobachten, teilweise einen höheren Anteil an Marfanpatienten (15-19%) am Gesamtkollektiv beschreiben (Kouchoukos 1986, Crawford 1989, Bachet 1994) als jüngere Untersuchungen (Moon 2001, Bossone 2002), bei denen die Gent

Kriterien angewendet wurden. Hier ist der Anteil der Marfanpatienten meist geringer und liegt bei etwa 5-7%.

In unserer Untersuchung hatten die Diagnostikkriterien (Gent oder Berlin) keinen signifikanten Einfluß auf die Früh- oder Spätletalität. Auch auf die Freiheit von Reoperationen oder auf das kumulative Überleben hatten die Diagnostikkriterien keinen signifikanten Einfluß. Möglicherweise ist die Wertigkeit der Diagnostikkriterien bei kardiovaskulären Fragestellungen als primäre Endpunkte gering. Die fünf nach Gent-Kriterien exkludierten Patienten unseres primären Marfankollektives können zu einer Gruppe der Fibrillinopathien mit kardiovaskulärer Beteiligung gehören. Eine endgültige Klärung konnte nicht durchgeführt werden. Die meisten Fibrillinopathien führen jedoch zu einer hereditären Wandschwächung des Gewebes in unterschiedlicher Ausprägung. Damit besitzen sie eine erhöhte Inzidenz für kardiovaskuläre Komplikationen. Dies kann ebenfalls eine Ursache dafür sein, daß die Marfan-Diagnostikkriterien in unserer Untersuchung keinen signifikanten Einfluß besitzen.

5.2 Frühletalität

In dieser Studie stellt das Marfan-Syndrom keinen Risikofaktor bezüglich der Frühletalität nach operativer Versorgung der Aorta dar. Trotz der etwas höheren Inzidenz von Dissektionen der Aorta im marfankollektiv (Gruppe A: 64,5% versus Gruppe B: 50,7%), des tendenziell schlechteren NYHA-Status der Marfanpatienten (Gruppe A: 81% in NYHA III oder IV versus Gruppe B: 71%) und der häufigeren Notoperationen in der Marfangruppe (Gruppe A: 57,1% versus Gruppe B: 45,3%) war kein signifikanter Unterschied in der Frühletalität zwischen den beiden Gruppen zu finden. Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen bestätigen dies (Miller 1984, Smith 1994, Bachet 2000). Ein Grund hierfür liegt sicherlich darin, daß Marfanpatienten zum Zeitpunkt der Operation wesentlich jünger waren als Patienten mit anderer Ätiologie (Gruppe A: $33,5 \pm 9,4$ Jahre versus Gruppe B: 54 ± 13 Jahre). Damit war insgesamt der Gesundheitszustand der Marfanpatienten besser als der älterer Patienten aus der Gruppe B. 20 Patienten der Gruppe B verstarben an Folgen der Herzinsuffizienz und 4 durch Myokardinfarkt innerhalb der ersten 30 Tage. Egalisiert wird dieser Vorteil wahrscheinlich durch das höhere Operationsrisiko der Gruppe A, bedingt durch eine erhöhte Fragilität der pathologisch veränderten Aortenwand. Die höchste Frühletalität wiesen Patienten der Gruppe B mit akuter Dissektion auf. Die Patienten hatten durch ihr höheres Alter und damit reduzierten Organstatus eine schlechtere Chance den Akutverlauf der Dissektion und der rasch verlaufenden Pathophysiologie zu überstehen.

Die Fortschritte in der Kardiovaskularchirurgie haben das Risiko an kardiovaskulären Komplikationen zu versterben deutlich verringert (Gott 1991 und 1999, Silvermann 1995, Sabik 2000, David 2001). In den Dekaden unseres Beobachtungszeitraumes sank die Frühletalität im Marfan- und Nicht-Marfankollektiv ebenfalls deutlich. Dies ist natürlich in

erster Linie den verbesserten perioperativen Bedingungen und den verbesserten Operationstechniken zuzuschreiben. Mittlerweile sind Operationen der Aorta meist Routineeingriffe und große Vergleichsstudien (zum Beispiel das „IRAD Register“) zeigen auch die Überlegenheit der chirurgischen Therapie gegenüber medikamentöser Therapie. Dies trifft vor allem für die Aorta ascendens zu (Hagan 2000, Mehta 2002). Bei medikamentöser Therapie beobachtete Hagan 40% Letalität in der ersten Woche (Hagan 2000). Mit chirurgischer Therapie verstarben nur 13% in diesem postoperativen Zeitraum. Sowohl ein erhöhtes Vertrauen in die verbesserten chirurgischen Ergebnisse und eine bessere Aufklärung der zuweisenden Kollegen und auch der Patienten haben zur Früherkennung des Marfan-Syndrom geführt. Damit stehen diese Patienten in engmaschiger ärztlicher Kontrolle. Im Bedarfsfall erfolgt eine frühzeitige und rechtzeitige chirurgische Intervention die mit einer niedrigerer Frühletalität einhergeht im Vergleich zur Notoperation. Auch durch die Bildung von Selbsthilfe-Gruppen (zum Beispiel die Deutsche Marfangesellschaft e.V.) wird sicherlich einiges zur Verbesserung der Aufklärung und Betreuung beigetragen.

Eine der bemerkenswertesten Arbeiten auf dem Gebiet der operativen Versorgung von Marfanpatienten dürfte die Multicenter-Studie von Gott sein (Gott 1999): Von 1968 bis 1996 operierten 10 Zentren 675 Patienten mit Marfan-Syndrom, wobei nur Patienten mit operativer Versorgung der Aortenwurzel eingeschlossen wurden. 604 Patienten wurden mit der Bentall-Technik oder deren Modifikation operiert, 21 Patienten bekamen eine Homograftimplantation und 50 eine klappenerhaltende Operation. Die Frühletalität betrug nur 3.3%, je nach Dringlichkeit des Eingriffs zwischen 1.5-11.7%.

5.3 Operationstechniken

Eine Reihe von verschiedenen Operationstechniken wurde in der Behandlung der thorakalen Aorta eingeführt (Wheat 1964, Bentall 1968, Gott 1991, David 2001). Bislang waren dies an unserer Klinik hauptsächlich die Techniken nach Wheat und Bentall. Im Ergebnisteil konnte die Überlegenheit der Bentall-Technik gegenüber der Operation nach Wheat demonstriert werden (Diag. 3): Drei der 7 Marfanpatienten, bei denen ein Aortenklappenersatz und ein suprakoronarer Ersatz der Aorta ascendens in der Technik nach Wheat durchgeführt wurde, mußten aufgrund rezidivierender aneurysmatischer Dilatation der Aorta ascendens im Bereich des Sinus valsalva reoperiert werden. Dies demonstriert den klaren Nachteil der Wheat-Technik gegenüber der Bentall-Technik bei Marfanpatienten (Pasic 1992, Smith 1994, Moon 2001). Moon beschreibt unabhängig von der Ätiologie der Erkrankung mit der Technik nach Wheat sogar eine operative Mortalität von bis zu $50\pm 16\%$ für die Wheat-Technik und hingegen $20\pm 7\%$ operative Mortalität für die Bentall-Technik bei Patienten mit Typ A Dissektion (Moon 2001). Pasic (Pasic 1992) verglich verschiedene Operationstechniken bei Marfanpatienten mit Dissektion oder Aneurysma der Aorta ascendens und beschreibt den Ersatz der Aorta ascendens mit Composite-graft als „Operation der Wahl“ bei Marfan-syndrom: Die aktuarisierte Überleben betrug nach 5, 10 und 15 Jahren für Operationen nach Wheat oder klappenerhaltende Operationsformen 73%, 53% und 37% während sie für Composite-graft Implantationen 87%, 76% und 57% betrug.

Die Composite-Prothesenimplantation nach Bentall eliminiert das pathologisch veränderte Aortengewebe im proximalen Aortenbereich komplett. Auch Marsele et al zeigten, daß Marfanpatienten mit einer frühen Operation und radikalen Elimination von Nativgewebe unter Verwendung der klappentragenden Gefäßprothese bessere

Langzeitergebnisse aufweisen (Marsele 1989). Heute weiß man, daß gerade beim Marfan-Syndrom der proximale Anteil der Aorta bezüglich Aneurysmaausbildung und Dissektion besonders gefährdet ist. Gerade in diesem Segment beläßt die Technik nach Wheat Nativgewebe. Unseres Erachtens sollte die Technik nach Wheat beim Marfan-Syndrom nicht mehr angewendet werden.

Eine weitere Operationsmethode, die so genannte „Operation nach David“ (David 2001) und ihre Modifikationen, wird in den letzten Jahren immer häufiger bei Patienten mit Aneurysma oder Dissektion der Aorta ascendens angewendet. Dabei wird die native Aortenklappe erhalten, indem sie in eine Dacron-Prothese eingenäht wird. Die Prothese wird dann für ein „Remodelling“ des erweiterten Annulus der Aorta und zum Ersatz der Aorta ascendens verwendet. Die Koronararterien müssen in die Prothese reimplantiert werden. Jüngere Studien zeigen gute Langzeitergebnisse (Mingke 1998, David 2001). So beträgt das kumulative Überleben je nach Risikoprofil und Modifikation des Eingriffs nach fünf Jahren mehr als $68\pm 12\%$ und die Freiheit von Reoperationen mehr als $97\pm 4\%$ (David 2001). War nur die Aortenwurzel betroffen, so betrug das kumulative Überleben nach 5 Jahren $88\pm 4\%$. Das kumulative Überleben der Marfanpatienten (48 Patienten), die eine klappenerhaltende Operation in der Technik nach David bekamen, betrug sogar 100% (David 2001). Gott (Gott 2002) beschreibt bei 271 Marfanpatienten ein kumulatives Überleben von 89% 5 Jahre nach Composite-graft Implantation der Aorta ascendens. Viele Chirurgen halten die klappenerhaltenden Operationstechniken bei Marfanpatienten jedoch für gefährlich, da es bei einigen Modifikationen nach wie vor zu Dilatationen des Annulus kommen kann. Zudem zeigten histologische Studien von Fleischer et al. eine hochgradige strukturelle Veränderung der Aortenklappensegel bei Patienten mit Marfan-Syndrom (Fleischer 1997). Mit Immunfluoreszenz konnte die fragmentierte und aufgelockerte Struktur des Fibrillins in den Aortenklappensegeln der Marfanpatienten selbst bei makroskopisch normal erscheinenden Klappen nachgewiesen werden.

Damit beläßt man pathologisch verändertes Gewebe bei Anwendung der Operationstechnik nach David. Bei Marfanpatienten wird an unserer Klinik auf diese Operationstechniken ebenfalls verzichtet.

Die Bentall-Technik gestaltet sich wegen der Reanastomosierung der Koronarien in die Gefäßprothese etwas komplexer, jedoch besitzt auch diese Technik in erfahrenen Händen nur eine geringe Morbidität und Letalität (Gott 1995 und 1999, Heinemann 1995a, Svensson 2000). Bei Svensson (Svensson 2000) verstarb kein Patient innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ nach Composite-graft Implantation und nach 5 Jahren betrug das kumulative Überleben noch 88,4%. Sein Patientengut beinhaltete 37% Dissektionen. Bei präoperativ erhöhtem Risikoprofil kann die 30 Tagesletalität höher sein. Gott (Gott 1995) berichtet von bis zu 30%.

In unserem Patientenkollektiv wurden 17 Marfanpatienten mit der Bentall-Technik therapiert. Dabei kam es im proximalen Bereich der Aorta zu keinerlei Komplikationen. Drei dieser Patienten mit einer Operation nach Bentall, die eine Dissektion der DeBakey Klassifikation Typ I oder Typ II als Indikation des Ersteingriffes aufwiesen, boten eine erneute Dissektion unmittelbar distal der Gefäßprothese. Mögliche Ursache kann hier ein sekundärer Einriß der Intima, eines postoperativ persistierenden falschen Lumens oder dem fragilen Aortengewebe bei Marfanpatienten sein. Eine Möglichkeit dies zu verhindern, ist eine ausgedehntere Resektion des pathologischen Aortengewebes (Bachet 1994, Gott 1999, Moon 2001). Aktuell wird an unserer Klinik daher bei Patienten mit Marfan-Syndrom ebenfalls ein ausgedehnteres Vorgehen bevorzugt. Dabei wird meist sogar bei einer akuten Dissektion Stanford A die Operation in tiefer Hypothermie und Kreislaufstillstand durchgeführt, um in der „offenen Technik“ den Aortenbogen einzusehen und mit Sicherheit einen Intimaeinriß auszuschließen. Moon (Moon 2001) identifizierte das nicht-resezieren des Entry bei Typ A Dissektion als unabhängigen Risikofaktor für eine spätere Reoperation. Ein ausgedehnteres vorgehen mit

Teilbogenersatz in tiefer Hypothermie führte aber zu keiner erhöhten Letalität verglichen mit alleinigem Ascendensersatz. Jedoch mußten 50% der Reoperationen wegen Rezidiven von Dissektionen und Aneurysmen in den distalen Ascendens- oder Bogenbereich der Aorta durchgeführt werden. Auch Pugliese (Pugliese 1998) beschreibt signifikant weniger Reoperationen durch die „offene Technik“, die er ab 1990 einsetzte. Dadurch reduzierte er die Reoperationen von 24% auf 8,4%.

Häufig ist ein schrittweiser Ersatz mehrerer Aortenabschnitte bis zum totalen Aortenersatz, beginnend bei der Aortenklappe bis zu den Femoralgefäßen, erforderlich. Die so genannte "Elefant-trunk-Technik" bietet sich hier als besonders geeignet an, um nötige Folgeoperationen leichter durchführen zu können (Heinemann 1995b). Dabei wird bei der distalen Anastomose eines Aortenersatzes ein Prothesenüberstand in der nativen, erweiterten distalen Aorta belassen. Die nächste Prothese kann dann an diesen angeschlossen werden, ohne daß eine extensive und riskante Freipräparation der alten, stromaufwärts gelegenen Anastomose erfolgen muß.

Unseres Erachtens kann eine erneute Dissektion distal der Gefäßprothese (am proximalen Teil des Aortenbogens) durch das Ausklemmen der zu präparierenden Aorta ascendens verursacht werden. Dabei besteht ein hohes Risiko die hereditär pathologische Struktur der Aortenwand bei Marfanpatienten mit der Gefäßklemme nachhaltig zu schädigen und damit eine Prädelektionsstelle für eine erneute Dissektion zu setzen. Dies spricht als weiteres Argument für die Verwendung der "offenen Technik".

5.4 Operationsindikation (Dissektion und Aneurysma), Reoperationen und Spätletalität

Kardiovaskuläre Komplikationen wie Aortendissektion oder die Ruptur eines Aortenaneurysmas sind die häufigsten Ursachen der begrenzten Lebenserwartung bei Patienten mit Marfan-Syndrom (Halpern 1971, Murdoch 1972, Habbal 1992, Smith 1994, Yetman 2003). Bis zu 80% der Marfanpatienten verstarben ohne chirurgische Therapie an kardiovaskulären Komplikationen (Roberts 1982, Marsalese 1989, Svensson 1989, von Kodolitsch 1998). Die Lebenserwartung von Marfanpatienten ohne chirurgische Therapie reduzierte sich im Mittel auf ein Alter von bis zu 32 Jahren (Murdoch 1972, Svensson 1989, Crawford 1990, Pasic 1992, Heinemann 1995a).

Reoperationen und Rezidive von Aneurysmen und Dissektionen traten wesentlich häufiger in unserer Marfangruppe als im Vergleichskollektiv Gruppe B auf. Dies wurde in der Literatur bestätigt (Gott 1999, Bachet 2000, Moon 2001). Multiple Reoperationen in verschiedenen Abschnitten der Aorta sind charakteristisch für das Marfan-Syndrom und wurden schon von anderen Arbeitsgruppen beschrieben (Bachet 1994, Finkbohner 1995, Coselli 1995,). Mehrfache Redissektionen und Reoperationen traten in unserem Marfankollektiv wesentlich häufiger auf als in der Vergleichsgruppe B. Das erneute Auftreten von Redissektionen und Aneurysmen hatte in unserem Patientenkollektiv signifikante Auswirkungen auf die Spätletalität. Verschiedene Studien belegen, dass die Prognose nach chirurgischer Sanierung der Aorta für die Marfanpatienten durch die Anzahl der erneuten Aneurysmen und Redissektionen bedingt ist (Crawford 1983, Smith 1994, Gott 1999). Auch dies unterstreicht die Notwendigkeit einer ausgedehnteren Resektion von aortalem Nativgewebe beim Marfan-Syndrom, um die hohe Rate an Rezidiven und Reoperationen im verschiedenen Abschnitten der Aorta (vor allem distal der Prothese) und damit die Spätletalität der

Marfanpatienten zu senken (Svensson 1989, Crawford 1983 und 1990, Pasic 1992, Moon 2001).

Das Marfan-Syndrom prädisponiert zu Erkrankungen der Aorta. Dies ist mit einem höheren Risiko bereits in jungen Jahren zu versterben vergesellschaftet. Marfanpatienten, die wegen einer akuten Dissektion der Aorta operiert wurden, mußten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit reoperiert werden als Marfanpatienten, die ein Aortenaneurysma aufwiesen. Zudem hatten Patienten mit einer akuten Dissektion sowohl ein signifikant niedrigeres kumulatives Überleben als auch eine signifikant höhere Frühletalität. Die Multivarianzanalyse zeigte, dass eine Notfalloperation ein signifikanter Prediktor für kürzeres kumulatives Überleben war. Um die Langzeitprognose für diese Patienten zu verbessern, müssen unsere Anstrengungen das Ziel haben, die Inzidenz von Aortendissektionen und Redissektionen, die zu erneuten operativen Eingriffen führen, zu senken. Dies kann durch Erarbeitung genauer Kriterien hinsichtlich der Operationsindikation erfolgen.

Da Aortendissektionen bei erweitertem Aortendurchmesser vorkommen, scheint es sinnvoll die dilatierte Aorta so früh wie möglich zu ersetzen. Unsere Marfanpatienten boten einen Durchmesser von $7,3 \pm 1,8$ cm. Damit war der von Crawford und Kouchoukos empfohlene externe Durchmesser der Aorta ascendens von 5 cm als Indikation für einen elektiven chirurgischen Eingriff weit überschreiten (Crawford 1990, Kouchoukos 1997). Die John Hopkins Arbeitsgruppe schlug einen Durchmesser von 5.5-6 cm vor, bei dem die Aorta ascendens elektiv operativ ersetzt werden müsste (Gott 1986, Gott 1991). Dieser Wert resultierte aus Langzeitbeobachtungen bei Marfanpatienten, die sich aufgrund eines Aortenaneurysmas einem Ersatz der Aorta ascendens nach der Bentalltechnik unterziehen mußten. Coady et al. untersuchten 230 Patienten mit thorakalen Aneurysmen von 1985 bis 1996 und konnten demonstrieren, daß Patienten, deren Aneurysma einen Durchmesser von 6.0 bis 6.9 cm betrug, ein 8.8 mal höheres Rupturrisiko besaßen, als

Patienten mit einem Aneurysmadurchmesser von 4.0 bis 4.9 cm (Coady 1997). Sie schlugen daher einen Durchmesser von 5.5 cm vor, ab der prophylaktisch die Aorta ascendens ersetzt werden sollte. Diesen Durchmesser hatten all unsere Marfanpatienten überschritten und waren damit einem erhöhtem Rupturrisiko der Aorta ausgesetzt. In der Multicenter-Studie von Gott boten 46% der Patienten mit Aortendissektion einen Durchmesser von 6.5 cm oder weniger zum Zeitpunkt der Erstoperation (Gott 1999). Svensson geht von einem anderen Ansatz aus. Er empfiehlt eine chirurgische Intervention, wenn die Aorta den doppelten Durchmesser des gesunden distalen Abschnitt der Aorta überschreitet (Svensson 1989). Pyeritz hingegen zeigte, daß auch bei einer Aortendilatation kleiner als 5 cm Durchmesser Dissektionen auftreten können (Pyeritz 1993). Eines der größten und auch bedrohlichsten Probleme stellt nach wie vor eine rapide Entwicklung und Progression der aneurysmatischen Dilatation dar.

Ungeachtet der Fortschritte in der chirurgischen Versorgung von Aneurysmen der thorakalen Aorta ist bei Marfanpatienten im Vergleich zu Erkrankungen der Aorta anderer Ätiologie ein höheres Risiko an Redissektionen und des Wiederauftretens von Aneurysmen gegeben.

Da die Aortendilatation häufig zu Dissektionen führt, sind die Frühdiagnose und die rechtzeitige präventive chirurgische Intervention wichtige Ziele in der Behandlung von Patienten mit Marfan-Syndrom. Zur Zeit scheint die Zunahme der Aortenwurzeldilatation der beste Predictor zu sein (Lehmann 1995). Ziehen wir die sehr hohe Reoperationsrate unserer Marfanpatienten und die schnelle Progression der Aortendilatation in dieser Patientengruppe in Betracht, empfehlen wir eine ärztliche Nachuntersuchung der gesamten Aorta mindestens zwei mal pro Jahr. Die Vorgehensweise an unserer Klinik gestaltet sich aus den eigenen Beobachtungen und den Erfahrungen anderer Arbeitsgruppen (Heinemann 1995a, Gott 1999, Kahn 2002) zwar primär nach festen Regeln, ist aber auch individuell und situationsangepaßt. Dies bedeutet

engmaschigere Kontrollen bei überschreiten des Aortendurchmessers von 4 cm. Übersteigt der Aortendurchmesser 5 cm bzw. bei Auftreten einer höhergradigen Aortenklappeninsuffizienz, ist die baldige chirurgische Intervention angezeigt. Dies gilt auch bei asymptomatischen Patienten. Im Falle schneller Zunahme des Aortendurchmessers oder bei Symptomen empfehlen wir gerade Marfanpatienten schon zu frühzeitigem Eingriff unterhalb der 5 cm Grenze.

5.5 Medikamentöse Therapie – β -Blocker

An unserer Klinik wurden seit 1994 alle Marfanpatienten prophylaktisch mit β -Blocker therapiert, da einige Studien zeigen, daß β -Blocker die Progression der Aortendilatation verlangsamen (Salim 1994, Shores 1994, Rossiter 1995, Haouzi 1997). Die Theorie besagt, dass durch die negativ inotrope Wirkung der β -Blocker, die Druckerhöhungsgeschwindigkeit im linken Ventrikel verringert wird. Während der Systole wird die Spitzendruckbelastung in der Aorta, vorwiegend in der Aorta ascendens, gesenkt. Damit soll eine Verzögerung der Progredienz der Aortendilatation erreicht werden. Entscheidende Erfolge können dabei nur durch einen frühzeitigen Therapiebeginn erzielt werden. Der günstigste Zeitpunkt des Beginns ist vor der Zunahme der Aortendilatation oder bei erst gering ausgeprägter Aortendilatation. Bei vorbestehender Aortendilatation ist der Therapieerfolg fraglich (Haouzi 1997). Am besten ist daher schon der prophylaktische Einsatz der β -Blocker im jugendlichen Alter oder auch bei schwangeren Patientinnen, die ein erhöhtes Risiko der Aortendissektion besitzen (Shores 1994 und Rossiter 1995).

Die Literatur verhält sich kontrovers bezüglich des Erfolges von β -Blockern. In einer prospektiven Studie wurden 32 Marfanpatienten (mittleres Alter: 15 Jahre) zehn Jahre lang mit Propranolol therapiert (mittlere Dosierung 212 mg pro Tag). Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde eine geringere Zunahme der Aortendilatation, eine Abnahme von Aortendissektionen, weniger kardiovaskuläre Eingriffe, weniger Linksherzdekompensationen und eine geringere Mortalität beobachtet (Shores 1994). In einer weiteren Studie wurde retrospektiv an zwei Zentren insgesamt 100 Marfanpatienten (mittleres Alter bei Therapiebeginn: 12 Jahre), mit Atenolol oder teilweise auch mit Propranolol behandelt. Diesem Kollektiv wurden 13 Marfanpatienten ohne β -Blockerbehandlung gegenübergestellt. In der behandelten Gruppe war

im Vergleich zur Kontrollgruppe die jährliche Zunahme des Aortendurchmessers signifikant geringer (Salim 1994).

Im Gegensatz hierzu stehen zwei Studien von Hirata und Legget, die beide keinen Vorteil bezüglich einer verzögerten Progression der Aortendilatation unter β -Blocker zeigen konnten (Hirata 1991, Legget 1996). Eine weitere Untersuchung konnte auch keine Abnahme bezüglich der Häufigkeit von Reoperationen an der Aorta durch den postoperativen Einsatz von β -Blocker bei Marfanpatienten zwischen behandelter Gruppe und Kontrollgruppe herausarbeiten (Finkbohner 1995). Zieht man in Betracht, daß β -Blocker derzeit den einzigen medikamentösen Therapieansatz darstellen, die kardiovaskulären Komplikationen zu verhindern oder zumindest zu dezimieren, ist der Einsatz von β -Blockern zu befürworten.

6 SCHLUSSFOLGERUNG:

Thorakale gefäßchirurgische Interventionen bei Patienten mit Marfan-Syndrom sind mit einem hohen Risiko der Redissektion oder erneuter Aneurysmabildung der Aorta verbunden. Ist die Aorta ascendens betroffen, empfehlen wir den Ersatz der Aorta nach der Bentall-Technik und den großflächigeren Ersatz der distalen Aorta um die Häufigkeit der Reoperationen in diesem Bereich zu verringern. Aufgrund der vergleichsweise ungünstigen Langzeitprognose der Marfanpatienten, auch nach chirurgischer Intervention, empfehlen wir engmaschige klinische Beobachtungen der Betroffenen und ihrer Familien.

Der hohe technische Aufwand und die damit verbundenen enormen Kosten der molekularbiologischen Analyseverfahren des FBN-1 Genes haben die Routinediagnostik bisher verhindert. Vor diesem Hintergrund ist das Marfan-Syndrom nach wie vor eine klinische Diagnose. Zudem ist die Gentechnik nicht als beweisende Analyse, sondern als unterstützendes Hilfsmittel und zu verstehen.

Da eine kardiovaskuläre Komplikation der prognostisch ungünstigste Faktor ist und bei nahezu allen erwachsenen Patienten mit Marfan-Syndrom auftritt, ist neben der strengen Routinevorsorge zu einer elektiven Operation bei gegebener Indikation zu raten.

Ungeachtet der Ätiologie der pathologisch veränderten Aorta gilt nach wie vor das Zitat von Stanley u. Crawford 1984:

“... although the pathological processes which may be involved, the clinical manifestations ... and the nature of their course may vary, all aneurysms are serious, for they eventually produce disability or death ... if not treated.”

7 Zusammenfassung

Einleitung:

Aortenaneurysmen und Dissektionen stellen beim Marfan-Syndrom (MfS), einer autosomal dominant vererbten Bindegewebserkrankung, eine lebensbedrohliche Komplikation dar und sind die Hauptursache für eine reduzierte Lebenserwartung. Nur eine rechtzeitige Operation bietet dann eine Überlebenschance. Ziel der Arbeit war es, aus einem Patientenkollektiv nach chirurgischer Therapie der Aorta Patienten mit Marfan-Syndrom zu diagnostizieren und die Langzeitergebnisse mit Patienten, deren Erkrankung auf einer anderen Ätiologie basiert, zu vergleichen.

Patienten und Methoden:

Aus 331 Patienten, nach operativer Versorgung der thorakalen Aorta, wurden zunächst 33 (10,5%) MfS-Patienten nach den Berlin-Kriterien diagnostiziert. Nach den revidierten und strengeren Gent-Kriterien konnten nur noch 28 Patienten (8,5%; Gruppe A) als Marfanpatienten eingestuft werden. Gruppe A wurde hinsichtlich der operativen Ergebnisse mit den verbleibenden 298 Patienten (Kontrollgruppe B) verglichen. Die Marfanpatienten waren zum Zeitpunkt der Operation jünger als Gruppe B ($33,5 \pm 9,4$ versus $56 \pm 14,8$ Jahre; $p < 0.001$). Eine akute Dissektion trat in 57,1% in der Gruppe A und in 37,9% der Fälle in Gruppe B auf. In der Gruppe A wurde bei 60,7% die Aorta ascendens mit einer klappentragenden Gefäßprothese versorgt versus 16,4% in der Gruppe B. Der Aortenbogen und die Aorta descendens wurde in 28,6% bei den Marfanpatienten und in 24,9% bei Patienten ohne Marfan-Syndrom ersetzt.

Ergebnisse:

Innerhalb der 30-Tage Letalität verstarben 5 (17,9%) Patienten der Gruppe A und 51 (17,1%) Patienten der Gruppe B. Die Spätmortalität lag in der Gruppe A bei 26,1% (6 Patienten) und in der Gruppe B bei 14,2% (35 Patienten). Bei den Marfanpatienten war in 17,4% der Fälle (4 Patienten) und in der Gruppe B in 3,2% der Fälle (8 Patienten) eine Redissektion oder ein erneutes Aneurysma Ursache für die Spätmortalität ($P<0.01$). Das kumulative Überleben nach 5, 10 und 15 Jahren betrug für Gruppe A $82\pm 7\%$, $57\pm 11\%$ und $32\pm 16\%$ und für Gruppe B $75\pm 3\%$, $67\pm 3\%$ und $62\pm 4\%$. In der Gruppe A mußten sich 10 Patienten (35,7%) 21 Reoperationen unterziehen, davon 16 wegen Aortendissektion bzw. –aneurysma. Von 8 Patienten die in Gruppe A eine Operation nach Wheat erhielten mußten 3 wegen eines sinus valsalva Aneurysmas erneut operiert werden. Keiner der Patienten nach Bentallscher Operation mußte in diesem Segment reoperiert werden. In Gruppe B waren signifikant weniger Reoperationen im Vergleich zur Gruppe A durchzuführen (10,7% versus 66,7%; $P<0.001$). Die Diagnostikkriterien (Gent oder Berlin) hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss beim Vergleich der Marfanpatienten mit der Gruppe B.

Schlußfolgerung:

Thorakale gefäßchirurgische Intervention bei Patienten mit Marfan-Syndrom ist mit einem hohen Risiko der Redissektion oder erneuter Aneurysmabildung der Aorta verbunden. Ist die Aorta ascendens betroffen, empfehlen wir den Ersatz der Aorta mit einem klappentragenden Konduit und den großflächigeren Ersatz der distalen Aorta um die Häufigkeit der Reoperationen in diesem Bereich zu verringern. Aufgrund der vergleichsweise ungünstigen Langzeitprognose der Marfanpatienten, auch nach chirurgischer Intervention, empfehlen wir engmaschige klinische Beobachtungen der Betroffenen und ihrer Familien, gegebenenfalls genetische Analysen bei klinischem Verdacht.

8 Literaturverzeichnis

Anagostopoulos CE, Prabhakar MJ, Kittle CF
Aortic dissections and dissecting aneurysms.
Am J Cardiol. 1972;30: 263-273

Aronberg DJ, Glazer HS, Madsen K, Sagel SS
Normal thoracic aortic diameters by computed tomography.
J Comput Assist Tomogr. 1984;8:247-250

Bachet JE, Termignon JL, Dreyfus G, Goudot B, Martinelli L, Piquois A,
Brodaty D, Dubois C, Delentdecker P, Guilmet D.
Aortic dissection. Prevalence, cause, and results of late reoperations.
J Thorac Cardiovasc Surg. 1994 Aug;108(2):199-205; discussion 205-6.

Bachet J, Goudot B, Dreyfus G, Brodaty D, Dubois C, Delentdecker P,
Teimouri F, Guilmet D.
Surgery of acute type A dissection: what have we learned during the past
25 years?
Z Kardiol. 2000; 89 Suppl 7: 47-54

Baer RW, Taussig HB, Oppenheimer EH
Congenital aneurysmal dilatation of the aorta associated with
arachnodactyly.
Bull Johns Hopkins Hosp. 1943;72: 309-331

Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, Hall JG, Hollister DW, Horton W, McKusick DW, Opitz JW, Poepe P, Pyeritz RE, Rimoin DL, Silience D, Spranger JW, Thompson E, Tsipouras P, Viljoen D, Winship J, Young I

International nosology of heretable disorders of the connective tissue, Berlin, 1986

Am J Med Genet. 1988;29: 581-594

Bentall HH, de Bono A

A technic for complete replacement of the ascending aorta.

Thorax. 1968;23: 338-339

Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, Melton LJ, Van Peenen HJ, Cherry KJ, Joyce JW, Lie JT.

Thoracic aortic aneurysms: a population-based study.

Surgery. 1982;92(6):1103-8

Börger F

Über 2 Fälle von Arachnodaktylie.

Zschr Kinderheilk. 1914;12: 161-184

Bossone E, Rampoldi V, Nienaber CA, Trimarchi S, Ballotta A, Cooper JV, Smith DE, Eagle KA, Mehta RH; International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) Investigators.

Usefulness of pulse deficit to predict in-hospital complications and mortality in patients with acute type A aortic dissection.

Am J Cardiol. 2002 Apr 1;89(7):851-5.

Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, Mandapati D, Darr U, Kopf GS, Elefteriades JA.

What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms?

J Thorac Cardiovasc Surg. 1997 Mar; 113(3): 476-91.

Collod G, Beroud C, Soussi T, Junien C, Boileau C

Software and database for the analysis of mutations in the human FBN1 gene.

Nucleic Acids Res. 1996 Jan 1; 24(1): 137-140.

Collod-Beroud G, Le Bourdelles S, Ades L, Ala-Kokko L, Booms P, Boxer M, Child A, Comeglio P, De Paepe A, Hyland JC, Holman K, Kaitila I, Loeys B, Matyas G, Nuytinck L, Peltonen L, Rantamaki T, Robinson P, Steinmann B, Junien C, Beroud C, Boileau C.

Update of the UMD-FBN1 mutation database and creation of an FBN1 polymorphism database.

Hum Mutat. 2003 Sep;22(3):199-208.

Coselli JS, LeMaire SA, Buket S

Marfan syndrome: the variability and outcome of operative management.

J Vasc Surg 1995 Mar;21(3):432-443

Crawford ES

Marfan's syndrome: broad spectral surgical treatment cardiovascular manifestations.

Ann Surg. 1983;198: 487 - 505

Crawford ES, Svensson LG, Coselli JS, Safi HJ, and Hess KR
Surgical treatment of aneurysm and/or dissection of the ascending aorta,
transverse aortic arch, and ascending aorta and transverse aortic arch.
Factors influencing survival in 717 patients.
J Thorac Cardiovasc Surg. 1989;98:659-74

Crawford ES, Coselli JS, Svensson LG, Safi HJ, Hess KR
Diffuse aneurysmal disease (chronic aortic dissection, Marfan, and mega
aorta syndromes) and multiple aneurysm.
Ann Surg. 1990;211: 521 - 537

Crawford ES, Kirklin JW, Naftel DC, Svensson LG, Coselli JS, and Safi HJ
Surgery for acute dissection of ascending aorta: should the arch be
included?
J Thorac Cardiovasc Surg. 1992;104;46-59

Daily PO, Trueblood HW, Stinson EB, Wuerflein RD, Shumway NE
Management of acute aortic dissections.
Ann Thorac Surg. 1970;10: 237-247

David TE, Armstrong S, Ivanov J, Feindel CM, Omran A, Webb G.
Results of aortic valve-sparing operations.
J Thorac Cardiovasc Surg. 2001 Jul; 122(1): 39-46.

DeBakey ME, McCollum H, Crawford ES
Dissection and dissecting aneurysms of the aorta: twenty-years follow-up
of five hundred twenty-seven patients treated surgically.
Surgery. 1982;92: 1118

De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RCM, Pyeritz RE
Revised diagnostic criteria for the Marfan Syndrome.
Am J Med Genet. 1996 Apr 24;62(4):417-26.

Dietz HC, Pyeritz RE, Hall BD, Cadle RG, Hamosh A, Schwartz J, Meyers
DA, Francomano CA
The Marfan Syndrome locus: confirmation of assignment to chromosome
15 and identification of tightly linked markers at 15q15-q21.3.
Genomics. 1991a;9:355-361

Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CI, Sakai LY, Corson GM,
Puffenberger EG, Hamosh A, Nanthakumar EJ, Curristin SM, Stetten G,
Meyers DA, Francomano CA
Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the
fibrillin gene.
Nature. 1991b;352: 337-339

Elkayam U, Ostrzega E, Shotan A, Mehra A.
Cardiovascular problems in pregnant women with the Marfan syndrome.
Ann Intern Med. 1995 Jul 15;123(2):117-22.

Etter LE, Glover LP
Arachnodactyly complicated by dislocated lens and death from rupture of
dissecting aneurysm of the aorta.
JAMA. 1943;123: 88-89

Finkbohner R, Johnston D, Crawford ES, Coselli J, Milewicz DM.
Marfan syndrome. Long-term survival and complications after aortic
aneurysm repair.
Circulation. 1995 Feb 1; 91(3): 728-33.

Fleischer KJ, Nousari HC, Anhalt GJ, Stone CD, Laschinger JC.
Immunohistochemical abnormalities of fibrillin in cardiovascular tissues in
Marfan's syndrome.
Ann Thorac Surg. 1997 Apr; 63(4): 1012-7.

Geva T, Sanders SP, Diogenes MS, Rockenmacher S, Van Praagh R
Twodimensional Doppler echocardiographic and pathologic characteristics
of the infantile Marfan syndrome.
Am J Cardiol. 1990;65: 1230-1237

Gillum RF.
Epidemiology of aortic aneurysm in the United States.
J Clin Epidemiol. 1995 Nov;48(11):1289-98.

Glesby MJ, Pyeritz RE
Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of
connective tissue. A phenotypic continuum.
JAMA 1989 Jul 28;262(4):523-528

Gott VL, Pyeritz RE, Magovern GJ, Cameron DE, McKusick VA
Surgical Treatment of aneurysms of the ascending aorta in the Marfan
Syndrome.
N Engl J Med. 1986;314: 1070-4

Gott VL, Pyeritz RE, Cameron DE, Greene PS, McKusick VA
Composite graft repair of Marfan aneurysm of the ascending aorta: results
in 100 patients.

Ann Thorac Surg. 1991;52: 38-45

Gott VL, Cameron DE, Pyeritz RE, Greene PS, McKusick VA
Composite graft repair of Marfan aneurysm of the ascending aorta: results
in 150 patients.

J Card Surg. 1994;4: 482-489

Gott VL, Gillinov AM, Pyeritz RE, Cameron DE, Reitz BA, Greene PS,
Stone CD, Ferris RL, Alejo DE, McKusick VA
Aortic root replacement. Risk factor analysis of a seventeen-year
experience with 270 patients.

J Thorac Cardiovasc Surg 1995 Mar;109(3):536-544

Gott VL, Greene PS, Alejo DE, Cameron DE, Naftel DC, Miller DC, Gillinov
AM, Laschinger JC, Pyeritz RE.

Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome.

N Engl J Med. 1999 Apr 29;340(17):1307-13.

Gott VL, Cameron DE, Alejo DE, Greene PS, Shake JG, Caparrelli DJ,
Dietz HC.

Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience.

Ann Thorac Surg. 2002 Feb;73(2):438-43.

Gray JR, Bridges AB, Fead MW

Ascertainment and severity of Marfan syndrome in a Scottish population.

J Med Genet. 1994;31: 51-54

Habbal MHE

Cardiovascular manifestations of Marfan's syndrome in the young.

Am Heart J. 1992;123 (3): 153-157

Halpern PL, Char F, Murdoch JL, McKusick VA

Aprospectus on the prevention of aortic rupture in the Marfan syndrome with data on survivorship without treatment.

Hopkins Med J. 1971;129: 123-129

Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, Evangelista A, Fattori R, Suzuki T, Oh JK, Moore AG, Malouf JF, Pape LA, Gaca C, Sechtem U, Lenferink S, Deutsch HJ, Diedrichs H, Marcos y Robles J, Llovet A, Gilon D, Das SK, Armstrong WF, Deeb GM, Eagle KA.

The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease.

JAMA. 2000;283(7):897-903

Haouzi A, Berglund H, Pelikan PC, Maurer G, Siegel RJ.

Heterogeneous aortic response to acute beta-adrenergic blockade in Marfan syndrome.

Am Heart J. 1997 Jan;133(1):60-3.

Heinemann MK, Laas J, Jurmann MJ, Karck M, Borst HG
Surgery extended into the aortic arch in acute type A aortic dissection:
indications, techniques, results.
Circulation. 1991;84 (suppl III): 25-30

Heinemann MK, Buehner B, Schaefers HJ, Jurmann MJ, Laas J, Borst
HG.
Malperfusion of the thoracoabdominal vasculature in aortic dissection.
J Card Surg. 1994 Nov;9(6):748-55; discussion 755-7.

Heinemann MK
Marfan syndrome: The variability of operative management
In cardiovascular aspects of the Marfan syndrome/ R. Hetzer, P. Gehle, J.
Ennker (ed.)
Darmstadt: Steinkopff, 1995a

Heinemann MK, Buehner B, Jurmann MJ, Borst HG
Use of the "elephant trunk technique" in aortic surgery.
Ann Thorac Surg 1995b Jul;60(1):2-6; discussion 7

Hirata K, Triposkiadis F, Sparks E, Bowen J, Wooley CF, Boudoulas
H.
The Marfan syndrome: abnormal aortic elastic properties.
J Am Coll Cardiol. 1991 Jul;18(1):57-63.

Hollister DW, Godfrey M, Sakai LY, Pyeritz RE

Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan Syndrome.

N Engl J Med. 1990;323: 152-159

Immer FF, Bansi AG, Immer-Bansi AS, McDougall J, Zehr KJ, Schaff HV, Carrel TP.

Aortic dissection in pregnancy: analysis of risk factors and outcome.

Ann Thorac Surg. 2003 Jul;76(1):309-14

Khan IA, Nair CK.

Clinical, diagnostic, and management perspectives of aortic dissection.

Chest. 2002 Jul;122(1):311-28.

Kainulainen K, Pullkinen L, Savolainen A, Kaitila I, Peltonen L

Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan Syndrome.

N Engl J Med. 1990;323:935-939

Kaplan E, Meier P

Non parametric estimation from incomplete observations

J Am Stat Assoc. 1953;53: 457

Kirklin JW, Barratt-Boyes BG

Cardiac surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications

2nd ed. Churchill Livingstone Inc. (1993)

Knirsch W, Haas NA, Bauerle K, Uhlemann F.
[Difficulties in diagnosing Marfan's syndrome in childhood and
adolescence]

Klin Padiatr. 2003 Sep-Oct;215(5):262-7.

v. Kodolitsch Y, Rangunath M, Nienaber CA
Das Marfan-Syndrom: Prävalenz und natürlicher Verlauf der
kardiovaskulären Manifestation.

Z Kardiologie. 1998;87:150-160

Kouchoukos NT, Marshall WG Jr, Wedige-Stecher TA
Eleven-year experience with composite graft replacement of the ascending
aorta and aortic valve.

J Thorac Cardiovasc Surg. 1986;92:691-705

Kouchoukos NT, Rokkas CK.
Descending thoracic and thoracoabdominal aortic surgery for aneurysm or
dissection: how do we minimize the risk of spinal cord injury?

Semin Thorac Cardiovasc Surg. 1993;5(1):47-54

Kouchoukos NT, Dougenis D.

Surgery of the thoracic aorta.

N Engl J Med. 1997;336(26):1876-88

Laas J, Jurmann MJ, Heinemann MK, Borst HG

Advances in aortic arch surgery.

Ann Thorac Surg. 1992;53: 227-232

Legget ME, Unger TA, O'Sullivan CK, Zwink TR, Bennett RL, Byers PH, Otto CM.

Aortic root complications in Marfan's syndrome: identification of a lower risk group.

Heart. 1996 Apr;75(4):389-95.

Lehmann ED.

Cardiovascular screening in Marfan's syndrome.

Lancet. 1995 Jun 10;345(8963):1501-2.

Marsele DL, Moodie DS, Vacante M, Lytle BW, Gill CC, Sterba R,

Cosgrove DM, Passalacqua M, Goormastic M, Kovacs A

Marfan's Syndrome: natural history and long-term follow-up of cardiovascular involvement.

J Am Coll Cardiol. 1989;14:422-428

Marfan AB

Un cas de deformation congenitale des quatre membres plus prononcée aux extrémités caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement.

Bull Mem Soc Méd Hôp Paris. 1896;13:220

McKusick VA

The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome : A heritable disorder of connective tissue

Circulation. 1955;11: 321-342

McKusick VA
Heritable disorders of connective tissue
Saint Louis: C V Mosby (1956)

Mehta RH, Suzuki T, Hagan PG, Bossone E, Gilon D, Llovet A, Maroto LC, Cooper JV, Smith DE, Armstrong WF, Nienaber CA, Eagle KA; International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) Investigators
Predicting death in patients with acute type a aortic dissection.
Circulation. 2002;105(2):200-6

Miller DC, Mitchell RS, Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SW, Shumway NE.
Independent determinants of operative mortality for patients with aortic dissections.
Circulation. 1984 Sep;70(3 Pt 2):1153-64.

Mingke D, Dresler C, Pethig K, Heinemann M, Borst HG.
Surgical treatment of Marfan patients with aneurysms and dissection of the proximal aorta.
J Cardiovasc Surg (Torino). 1998 Feb;39(1):65-74.

Moon MR, Sundt TM 3rd, Pasque MK, Barner HB, Huddleston CB, Damiano RJ Jr, Gay WA Jr.
Does the extent of proximal or distal resection influence outcome for type A dissections?
Ann Thorac Surg. 2001 Apr;71(4):1244-9; discussion 1249-50.

Mower WR, Baraff LJ, Sneyd J.

Stress distributions in vascular aneurysms: factors affecting risk of aneurysm rupture.

J Surg Res. 1993 Aug;55(2):155-61.

Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma Jw, McKusick VA

Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome.

N Engl J Med. 1972;286: 804-808

Pasic M, Segesser L, Carrel T, Laske A, Bauer E, Turina M

Surgical treatment of cardiovascular complications in Marfan syndrome: a 27-year experience.

Eur J Cardio-thorac Surg. 1992;6: 149-155

Penco M, Paparoni S, Dagiante A, Fusilli C, Vitarelli A, De Remigis F,

Mazzola A, Di Luzio V, Gregorini R, D'Eusanio G.

Usefulness of transesophageal echocardiography in the assessment of aortic dissection.

Am J Cardiol. 2000 Aug 17;86(4A):53G-56G.

Perko MJ, Norgaard M, Herzog TM, Olsen PS, Schroeder TV, Pettersson G.

Unoperated aortic aneurysm: a survey of 170 patients.

Ann Thorac Surg. 1995;59(5):1204-9

Pereira L, Levrán O, Ramirez F, Lynch JR, Sykes B, Pyeritz RE, Dietz HC
A molecular approach to the stratification of cardiovascular risk in families
with Marfan's syndrome.

N Engl J Med 1994 Jul 21;331(3):148-153

Pyeritz RE, McKusick VA

The Marfan Syndrome: diagnosis and management.

N Engl J Med. 1979;300: 772-777

Pyeritz RE.

Maternal and fetal complications of pregnancy in the Marfan syndrome.

Am J Med. 1981 Nov;71(5):784-90.

Pyeritz RE.

Marfan Syndrome: current and future clinical and genetic management of
cardiovascular manifestations.

Sem Thorac Cardiovasc Surg. 1993;5: 11-16

Pyeritz RE

Disorders of fibrillins and microfibrillogenesis: Marfan syndrome, MASS
phenotype, contractural arachnodactyly and related disorders. In: Rimoin
DL, Conner JM, Pyeritz RE (eds). "Principles and Practice of Medical
Genetics", 3rd ed.

New York: Churchill Livingstone, 1996

Pugliese P, Pessotto R, Santini F, Montalbano G, Luciani GB, Mazzucco A.

Risk of late reoperations in patients with acute type A aortic dissection: impact of a more radical surgical approach. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998 May;13(5):576-80; discussion 580-1.

Rahman J, Rahman FZ, Rahman W, al-Suleiman SA, Rahman MS. Obstetric and gynecologic complications in women with Marfan syndrome. *J Reprod Med.* 2003 Sep;48(9):723-8.

Roberts WC, Honig HS

The spectrum of cardiovascular disease in the Marfan syndrome: a clinico morphologic study of 18 necropsy patients and comparison to 151 previously reported patients.

Am Heart J. 1982;104: 115-135

Robinson PN, Booms P, Katzke S, Ladewig M, Neumann L, Palz M, Pregla R, Tiecke F, Rosenberg T.

Mutations of FBN1 and genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome and related fibrillinopathies.

Hum Mutat. 2002 Sep;20(3):153-61.

Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J, Spitzer M, Robins J

Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults

Am J Cardiol. 1989;64:507-512

Rommel K, Karck M, Haverich A, Schmidtke J, Arslan-Kirchner M.
Mutation screening of the fibrillin-1 (FBN1) gene in 76 unrelated patients
with Marfan syndrome or Marfanoid features leads to the identification of
11 novel and three previously reported mutations.
Hum Mutat. 2002;20(5):406-7

Rose PS, Levy HP, Ahn NU, Sponseller PD, Magyari T, Davis J,
Francomano CA.
A comparison of the Berlin and Ghent nosologies and the influence of
dural ectasia in the diagnosis of Marfan syndrome.
Genet Med. 2000 Oct;2(5):278-82.

Rossiter BJ, Caskey CT.
Presymptomatic testing for genetic diseases of later life.
Pharmacoepidemiological considerations.
Drugs Aging. 1995 Aug;7(2):117-30.

Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, McCarthy PM, Loop FD, Cosgrove
DM.
Long-term effectiveness of operations for ascending aortic dissections.
J Thorac Cardiovasc Surg. 2000;119(5):946-62

Sakai LY, Keene DR, Engvall E
Fibrillin: A new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular
microfibrils.
J Cell Biol. 1986;103 (6): 2499-2509

Salim MA, Alpert BS, Ward JC, Pyeritz RE.
Effect of beta-adrenergic blockade on aortic root rate of dilation in the Marfan syndrome.

Am J Cardiol. 1994 Sep 15;74(6):629-33.

Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE.
Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome.

N Engl J Med. 1994 May 12;330(19):1335-41.

Silverman DI, Gray J, Roman MJ, Bridges A, Burton K, Boxer M, Devereux RB, Tsipouras P.

Family history of severe cardiovascular disease in Marfan syndrome is associated with increased aortic diameter and decreased survival.

J Am Coll Cardiol. 1995 Oct;26(4):1062-7.

Smith JA, Fann JI, Miller DC, Moore KA, DeAnda A Jr, Mitchell RS, Stinson EB, Oyer PE, Reitz BA, Shumway NE.

Surgical management of aortic dissection in patients with the Marfan syndrome.

Circulation. 1994 Nov; 90(5 Pt 2): II235-42.

Suzuki T, Mehta RH, Ince H, Nagai R, Sakomura Y, Weber F, Sumiyoshi T, Bossone E, Trimarchi S, Cooper JV, Smith DE, Isselbacher EM, Eagle KA, Nienaber CA; International Registry of Aortic Dissection.

Clinical profiles and outcomes of acute type B aortic dissection in the current era: lessons from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD).

Circulation. 2003;108 Suppl 1:II312-7

Svensjo S, Bengtsson H, Bergqvist D.

Thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm and dissection: an investigation based on autopsy.

Br J Surg. 1996;83(1):68-71

Svensson LG, Crawford ES, Coselli JS, Safi HJ, Hess KR.

Impact of cardiovascular operation on survival in the Marfan patient.

Circulation. 1989 Sep;80(3 Pt 1):I233-42.

Svensson LG, Crawford ES.

Aortic dissection and aortic aneurysm surgery: clinical observations, experimental investigations, and statistical analyses. Part II.

Curr Probl Surg. 1992;29(12):913-1057

Svensson LG, Longoria J, Kimmel WA, Nadolny E.

Management of aortic valve disease during aortic surgery.

Ann Thorac Surg. 2000 Mar;69(3):778-83; discussion 783-4.

Tsipouras P, Del Masreo R, Safarazi M, Lee B, Vitale E, Child AH, Godfrey M, Devereux RB, Hewett D, Steinemann B, Viljeon D, Sykes BC, Kilpatrick M, Ramirez F

Genetic linkage of the Marfan Syndrome, ectopia lentis, and congenital contractural arachnodactyly to the fibrillin genes on chromosomes 15 and 5.

N Engl J Med. 1992;326: 905-909

Weve H

Über Arachnodaktylie (dystrophia mesodermalis congenita, Typus Marfan).

Archiv Augenheilk. 1931;104: 1-46

Wheat MW Jr, Wilson JR, Bartley TD

Successful replacement of the entire ascending aorta and aortic valve.

JAMA. 1964;188: 717

Yamada N, Okita Y, Minatoya K, Tagusari O, Ando M, Takamiya M, Kitamura S.

Preoperative demonstration of the Adamkiewicz artery by magnetic resonance angiography in patients with descending or thoracoabdominal aortic aneurysms.

Eur J Cardiothorac Surg. 2000 Jul;18(1):104-11.

Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW.

Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: is aortic dissection the only cause of sudden death?

J Am Coll Cardiol. 2003 Jan 15;41(2):329-32.

9 Danksagungen

Zum Abschluss bedanke ich mich recht herzlich bei Herrn Professor Bruno Reichart, Direktor der Herzchirurgischen Klinik, für die Überlassung des Themas. Ein besonderer Dank gilt Frau Professor Sabine Däbritz für die Unterstützung und Betreuung dieser Arbeit.

Ein großer Dank gilt meinen Eltern, die mir einen starken Rückhalt gaben.

10 Lebenslauf

Geboren am 20.1.63 in Moosburg a.d. Isar

Adresse: Viktoriastr. 22, 80803 Munich, Germany

1969-1973 Grundschule Wartenberg

1973-1974 Hauptschule Wartenberg

1974-1983 Gymnasium Moosburg

1983-1984 Chemiestudium an der Technischen Universität
München

1984-1991 Medizinstudium an der Ludwig Maximilians Universität
München

1991-1992 House Officer am Princess Alexandra Hospital, Harlow,
England

1993-2003 Assistent an der Herzchirurgischen Klinik der Ludwig
Maximilians Universität München
(Direktor: Prof. Dr. Bruno Reichart)

2003-2004 Operationsausbildung "Beating Heart Surgery", Cardiale
Heelkunde Universitäre Ziekenhuis Leuven, Belgium
(Direktor: Prof. W. Daenen)