

A felszálló aorta megbetegedései Marfan-szindrómában
- molekuláris biológiai háttér és szívsebészeti
megoldások

Doktori értekezés

Dr. Benke Kálmán

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Szabolcs Zoltán, Ph.D., egyetemi tanár
Dr. Radovits Tamás, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Szijártó Attila, D.Sc., egyetemi docens
Dr. Gasz Balázs, Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Darvas Katalin, Ph.D., professor emerita
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Gál Anikó, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Székely László, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest

2017

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	4
1. Bevezetés	5
1.1 Marfan-szindróma	6
1.1.2 Tünetek és klinikai diagnosztika	6
1.2 A Marfan-szindróma genetikai és molekuláris háttere.....	12
1.2.1 Fibrillin-1 mutáció.....	12
1.2.2 A TGF- β intracelluláris jelátviteli útvonalai	18
1.3 Kardiovaszkuláris érintettség Marfan-szindrómában.....	22
1.3.1 Az aortopáthia molekuláris háttere.....	22
1.3.1.1 A TGF- β és a mátrix metalloproteináz rendszer szerepe	22
1.3.1.2 A Marfan kardiomiopátia háttere	23
1.3.1.3 Az aorta disszekció prediktorai, a folsav metabolizmus szerepe	24
1.3.2 Az aorta patológiai elváltozásai.....	27
1.3.3 Diagnosztika	32
1.3.4 Sebészi megoldás.....	37
1.4 A Marfan-szindróma gyógyszeres terápiája	43
1.3.5 Életmódbeli korlátozások, terhesség	47
1.3.6 Szívsebészeti betegkövetés.....	48
2. Célkitűzések	49
3. Módszerek	50
3.1 Vizsgált populáció, betegcsoportok kialakítása	50
3.2 DNS izolálás, gén-polimorfizmus vizsgálat	54

3.3 SNP pontszám meghatározása.....	54
3.4 Homocisztein, folsav és B12 vitamin meghatározás.....	54
3.5 Az aortafal és billentyű szövettani vizsgálata.....	55
3.6 Aortagyök rekonstrukciós műtétek hosszútávú kimenetelének vizsgálata.....	55
3.7 Statisztikai analízis.....	57
4. Eredmények.....	58
4.1 A Marfan-szindrómával kapcsolatos kutatások eredményei hazánkban.....	58
4.1.1 A konziliáriusi hálózat kiépítése.....	58
4.1.2 Marfan Regiszter.....	58
4.1.3 Marfan Biobank.....	59
4.2 Plazma homocisztein, folsav, B12 vitamin szintek és SNP pontszám.....	61
4.3 A folsav metabolizmus enzimeinek polimorfizmusai.....	66
4.4 Egyváltozós és többváltozós logisztikus regressziós analízis.....	66
4.6 Marfan-szindrómások aortafalának szövettana.....	70
5. Megbeszélés.....	71
6. Következtetések.....	78
7. Összefoglalás.....	79
8. Summary.....	80
9. Irodalomjegyzék.....	81
10. Saját publikációk jegyzéke.....	102
10.1 Disszertációhoz kapcsolódó publikációk.....	102
10.2 Egyéb publikációk.....	103
11. Köszönetnyilvánítás.....	106

Rövidítések jegyzéke

AAA: Abdominal Aortic Aneurysm	MMP: Matrix Metalloproteinase
ACE: Angiotensin-Converting Enzyme	MRI: Magnetic Resonance Imaging
ARB: Angiotensin II Receptor Blocker	MTHFR: Metylenetetraidrofolát Reduktáz
ASHR: Arm Span – Height Ratio	MTR: Metionin Szintáz
ATF: Aktiváló Transzkripciós Faktó	MTRR: Metionin Szintáz Reduktáz
AVOOMP: Aortai Válvó Operatív Eredmények Marfan Betegben	MVPS: Mitralis Válvó Prolaps Szindróm
BAV: Bicuspidalis Aortai Válvó	NT-proBNP: N-terminális pro B-típusú natriuretikus peptid
CCB: Kalciumcsatorna Blokkoló	PEARS: Personalizált Külső Aortai Gyökér Támogatás
CONCOR: Congenitalis Corvitia	PWV: Pulzus Hullám Sebesség
CT: Számított Tomográfia	SLC: Kis Latens Komplex
DCM: Dilatált Kardiomyopátia	SNP: Single Nukleotid Polimorfizmus
DN: domináns negatív	TAA: Thoracicus Aortai Aneurysm
ECM: Extracelluláris Matri	Tak1: TGF- β kapcsolódó Kináz
EGF: Epidermális Növekedési Faktó	TEE: Transoesophagealis Echokardiográfia
ELS: Ectopia Lentis Szindróm	TGF-β: Transzformáló Növekedési Faktó β
ESC: Európai Kardiológiai Társaság	TGFBR1,2: Transzformáló Növekedési Faktó β Receptor 1, 2
EVAR: Endovaszkuláris Aneurysm Javítás	TIMP: Szöveti Inhibitor Metalloproteináz
FBN1: fibrillin-1 fehérjéjé kódoló gén	TRR: Teljes Gyökér Cseré
FTAA: Familiáris Thoracicus Aortai Aneurysm	TTE: Transthoracicus Echokardiográfia
HI: Haplo-Insufficiencia	USLS: Felső Szegmens – Alsó Szegmens arány
JNK: Jun N-terminális kapcsolódó Kináz	VSRR: Válvó Sínnyeljes Gyökér Cseré
LAP: Latens Kapcsolódó Protein	
LDS: Loeys-Dietz Szindróm	
LLC: Large Latens Komplex	
LTBP: Latens TGF- β Kapcsolódó Protein	
MAPK: Mitogén Kapcsolódó Protein Kináz	
MASS: Mitralis Válvó, Aorta, Bőr és Szelet	
MMA: Magyar Marfan Alapítvány	

1. Bevezetés

Antoin-Bernard Marfan francia gyermekgyógyász 1896-ban napvilágot látott, egy öt éves, hosszú vétagokkal, ízületi eltérésekkel és kyphoscoliosissal rendelkező lányról szóló leírása volt az első esetismertetése a későbbiekben róla elnevezett kórképnek, a Marfan-szindrómának. Néhány évtizeddel később, 1955-ben Victor McKusick amerikai kutató volt az, aki a Marfan-szindrómát besorolta az általa megalkotott új fogalom, a kötőszöveti betegség fogalma alá (Mc 1955). Mindazonáltal, a Marfan-tünetegyüttes genetikai hátterének megismerése a huszadik század végéig húzódtott, és azóta is számos új ismeretanyag született ezen komplex, autoszomális domináns úton öröklődő kötőszöveti betegségről.

Bár egy rendkívül sokféle megjelenési formával bíró szindrómáról van szó, azonban az életet veszélyeztető illetve a várható élettartamot leginkább befolyásoló eltérések a szív- és érrendszerhez kapcsolódnak. Az aorta disszekció akár már huszonéves korban kialakulhat az aortafal genetikailag meggyengült szerkezete miatt. Ugyanakkor az is elmondható, hogy az utóbbi évtizedek kutatásainak köszönhetően a betegek várható életkora megduplázódott, melynek hátterében elsősorban a fegyelmezett kardiológiai nyomonkövetés és a gyógyszeres kezelés fejlődése, továbbá a szükség esetén elvégzett elektív aortagyök rekonstrukció áll. Ezzel ellentétben, a szindrómában szenvedőknél gyakrabban jelentkező A-típusú aorta disszekció mortalitása csekély módon változott a fejlett képalkotó eljárások és sebészi technikák ellenére (Chiappini et al. 2005). A nemzetközi szakirodalomban is több esetben kiemelkedően fontos feladatként határozzák meg a megsemmisítő aorta disszekció megbízható prediktorainak azonosítását, tekintettel arra, hogy ezen érkatasztrófa ellen elsősorban prevencióval lehet védekezni. Habár az aorta disszekciónak számos rizikófaktora ismert, jelenleg kevés olyan megbízható biomarker áll rendelkezésünkre, amely könnyen vizsgálható a mindennapi klinikai gyakorlatban, ugyanakkor erős prediktor. A nemzetközi irányelvek az aortadimenzióhoz igazítják a profilaktikus műtéti beavatkozások indikációját (Vahanian et al. 2012). Azonban Marfan-szindrómában szenvedő betegek esetében az aortagyök-átmérő gyenge prediktornak bizonyult az aorta disszekció előrejelzésére.

1.1 Marfan-szindróma

1.1.2 Tünetek és klinikai diagnosztika

A Marfan-szindróma egyszerre akár több szervrendszert is érintő genetikai kötőszöveti betegség, melynek kifejeződése különböző mértékű lehet. Jelen fejezetben ismertetni kívánom a testi tüneteket a diagnosztikai kritériumrendszer bemutatásán keresztül, mivel a genetikai diagnosztika még ma is nehezen elérhető Magyarországon.

1986-ban került sor a Berlin nozológia megalkotására a szindróma diagnózisának és kutatásának elősegítését megcélózva (Beighton et al. 1988), amely a kötőszöveti betegségeket egészében tárgyalta. A későbbi kutatások során világossá vált, hogy többféle genetikai kórkép is okozhat hasonló marfanoid fenotípust, továbbá az azonos genotípus eltérő manifesztációkat eredményezhet. Minthogy a különböző mutációkkal kapcsolatos ismeretanyag folyamatosan bővült, elengedhetetlennek mutatkozott egy újabb kritériumrendszer létrehozása. Ennek eredményeképpen 1996-ban megalkották az első Ghent nozológiát Belgiumban, ahol a szervrendszeri érintettséget major és minor kritériumokra bontották. Rövidesen mindkét kritériumrendszer elavulttá vált, ugyanis a huszadik század végén ugrásszerűen megnőtt a Marfan-szindrómával kapcsolatos felfedezések száma.

A napjainkban elfogadott diagnosztikus algoritmust a revideált Ghent nozológia határozza meg (Loeys et al. 2010), mely két részre osztható. Egyrészt a már korábról is ismert diagnosztikus kritériumokra, másrészt pedig a szisztémás érintettséget jelző pontrendszerre. A régebbi és az új Ghent nozológiát az *1. táblázat*ban hasonlítom össze, melyben láthatóak a különbségek a két kritériumrendszer között.

1. táblázat

A régi és az új Ghent nozológia a Marfan-szindróma diagnózisának felállításában

Sz	M	Major kritériumok		Minor kritériumok		
		Csontrendszer	2 maj VAGY 1 maj és 2 min	Több mint 4 egy idejű fennállása	pectus carinatum	pectus excavatum műtéti indikáció nélkül
pectus excavatum műtéti indikációval	ízületi hipermobilitás					
csökkent USLS arány VAGY ASHR >1,05	magasan ívelt, gótikus szájpad összezsúfolt fogakkal					
csukló és hüvelykujj tünet	Facialis abnormalitás				dolichocephalia	
scoliosis > 20° VAGY spondylolisthesis					malaris hypoplasia	
könyök csökkent feszíthetősége					enophthalmus	
malleolus medialis pes planust eredményezve					retrognathia	
protusio acetabuli (bármely fokú)					lefele lejtő fissura palpebralis	
			abnormálisan lapos cornea			
Szem	2 min	ectopia lentis		szemgolyók megnövekedett axiális átmérője iris hypoplasia vagy ciliáris izom hypoplasia következtében csökkent miosis		
Szív és erek	1 min/maj	aorta ascendens tágulat		mitrális prolapsus		
		aorta ascendens disszekció		arteria pulmonalis tágulat mitrális annulus kalcifikáció B típusú aorta disszekció 50 éves kór alatt		
Tüdő	1 min			spontán pneumothorax apicalis tüdő blebek, bullák		
Bőr	1 min			striae atrophicae		
				visszatérő vagy vágásoknál jelentkező hernia		
	1 maj	Lumbosacralis duralis ectasia				
P	Szisztémás érintettség (>7 pont)		Lehetséges diagnosztikai kimenetel			
3	VAGY	csukló ÉS hüvelykujj tünet				
1		csukló VAGY hüvelykujj tünet				
2	VAGY	Pectus carinatum		I	Aorta érintettség	ÉS
1		Pectus excavatum VAGY mellkasi deformitás			Ectopia lentis	
2	VAGY	Sarak deformitás		II	Aorta érintettség	ÉS
1		Pes planus			FBN1 mutáció	
2	Pneumothorax		III	Aorta érintettség	ÉS	
2	Duralis ectasia			Szisztémás érintettség		
2	Protusio acetabuli		IV	Aorta érintettség	ÉS	
1	USLS↓ ÉS ASHR↑ ÉS nincs scoliosis			Családi előzmény		
1	Scoliosis VAGY thoracolumbalis kyphosis		V	Ectopia lentis	ÉS	
1	Csökkent könyök feszíthetőség			FBN1 mutáció		
1	Facialis abnormalitás (lásd fent)		VI	Ectopia lentis	ÉS	
1	Striae atrophicae			Családi előzmény		
1	Myopia > 3 dioptria		VII	Szisztémás érintettség	ÉS	
1	Mitrális prolapsus			Családi előzmény		

Sz: szervrendszer; M: manifesztáció maj: major; min: minor; USLS: felső- és alsó szegmens aránya; ASHR: karfeszítvolság-magasság aránya; P: szisztémás pontszám; FBN1: a fibrillin-1-et kódoló gén

A Marfan-szindrómához kapcsolódó legtöbb kóros eltérés magyarázható a kötőszövet strukturális zavarával. A szisztémás érintettség legszembetűnőbb jegyei okozzák az úgynevezett marfanoid küllemet: a tünetegyüttesben szenvedők magasak, vékonyak, karjuk fesztávolsága nagyobb, mint a testmagasságuk, gyakran mellkas és gerinc deformitásuk is van.

A családi anamnézis pozitivitása estén a Marfan-szindróma fennáll, amennyiben aortaérintettség vagy lencse ficam vagy szisztémás pontszám ≥ 7 igazolható.

Az **aorta érintettsége** Marfan-szindrómában az aortagyök disszekcióját vagy dilatációját jelenti. Ezen klinikai entitásokat a patogenetikai háttérükkel együtt részletesen taglalom a későbbi fejezetben. Röviden a főütőér érintettsége előrehaladott felszálló aorta dilatációt (Z -score ≥ 2 , melyről a diagnosztika fejezetben tárgyalunk részletesen) illetve az aorta disszekciót foglalja magában.

Az **ectopia lentis** kimutatása réslámpa használatával, a pupilla maximális dilatációját követően történhet. A szemlencse Marfan-szindrómában leggyakrabban felfelé és temporális irányban diszlokálódik. A tünetegyüttes diagnózisának felállításakor szemészeti kontrollvizsgálat is szükséges.

Szisztémás érintettség kapcsán pontokkal jellemzi a nozológia a tünetek súlyosságát. Az így kapott szisztémás pontszám az alábbiakból tevődik össze:

- Csukló ÉS hüvelykujj tünet együttes fennállása – **3 pont**
- Csukló VAGY hüvelykujj tünet – **1 pont**

A hüvelykujj tünet akkor pozitív, ha a beteg addukált (tenyér felé közelített) hüvelykujjának disztális phalanxa teljes egészében túlnyúlik a tenyér ulnaris (kisujj felőli) szélén. A csuklótünet akkor áll fenn, ha a hüvelykujj ujjbegye a kisujj körmét teljesen befedi az ellenoldali csukló körülfogásakor (*1. ábra*).



1. ábra

A Marfan-szindróma kéztünetei

(a) arachnodactylia (b) csukló tünet (c) hüvelykujj tünet
Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika anyaga

- Pectus carinatum – **2 pont**
- Pectus excavatum, vagy a mellkas aszimmetriája – **1 pont**

Tyúkmell, illetve a susztermell fontos mellkasi manifesztációja a Marfan-szindrómának.

- A sarok valgus-állása – **2 pont**
- Pes planus (lúdtalp) – **1 pont**

A sarok valgus-állása, mely kombinálódhat az előláb abdukciójával, s a lábfej köztes szakaszának süllyedésével, előlről és hátulról történő megtekintés alapján különíthető el az enyhébb, közönséges lúdtalptól.

- Spontán pneumothorax – **2 pont**
- Duralis ectasia – **2 pont**

A lumbosacralis duralis ectasia (a kemény agyhártya tágulata az ágyékcsigolyák és/vagy a keresztcsont magasságában, mely gyakran az utóbbi csontok erózióját okozza) szenzitív, ám kevésbé specifikus jegye a Marfan-szindrómának, ezért nem kezelhető az aorta érintettséggel vagy az ectopia lentis-szel egyenrangú kritériumként. Ennek oka, hogy a duraszák tágulatát egyaránt leírták Loeys-Dietz szindrómában, illetve IV. típusú (vaszkuláris) Ehlers-Danlos szindrómában.

▪ **Protrusio acetabuli – 2 pont**

A csípőízület ízületi vágása, vagyis az acetabulum túl mély és súlyosabb esetben beboltosul a medence üregébe.

▪ **Csökkent felső szegmens - alsó szegmens arány (upper segment/lower segment ratio, USLS) ÉS fokozott karfeszítésvonal – testmagasság arány (arm span/height ratio, ASHR) ÉS súlyos scoliosis hiánya – 1 pont**

Az alsó szegmens a symphysis pubica tetejének (megközelítőleg a szeméremdomb magasságában) távolsága a földtől, míg a felső szegmens a testmagasság és az alsó szegmens különbségeként számítható. Normál fehérbőrű populációban az USLS érték nagyobb, mint 0,85; míg egészséges feketéknél ez az arány mindig 0,78 felett marad. Felnőtteknél az 1,05-nél nagyobb karfeszítésvonal-testmagasság arány képezi a fenti kritérium másik alappillérét. Ezen paraméterek azonban nem értelmezhetők súlyos scoliosis vagy kyphosis esetén.

▪ **Scoliosis vagy thoracolumbalis kyphosis – 1 pont**

A scoliosis megállapítható, ha előre hajlaskor a jobb és a bal mellkasfél bordái között legalább 1,5 cm-es vertikális eltérés figyelhető meg, vagy ha az ún. Cobb-szög (vagyis a gerincoszlop saját coronalis tengelyében történő elhajlása) meghaladja a 20°-ot.

▪ **A könyök csökkent feszíthetősége – 1 pont**

A könyök feszíthetősége csökkent, ha az alkar és a felkar tengelye által bezárt szög teljes extensio mellett sem haladja meg a 170°-ot.

▪ **A szindróma megnyilvánulásai az arcon – 1 pont, amennyiben 3 teljesül egyszerre az alábbi 5 közül:**

- dolichocephalia – hosszúfejűség
- enophthalmus – a szemgolyó besüllyedése a szemüregbe
- lefelé lejtő fissura palpebralis
- malaris hypoplasia – a középarc fejletlensége
- retrognathia – hátrébb álló állkapocs

▪ **Striae atrophicae – 1 pont**

A striae atrophicae (bőr striák) akkor vehető figyelembe, ha az nem hozható összefüggésbe jelentős testsúlyváltozással vagy terhességgel, továbbá szokatlan helyen jelentkezik (vagyis nem csak a hát közepét, a lumbalis tájékot, a felkart, a hónaljat vagy a combot érintik).

▪ **3 dioptriát meghaladó myopia – 1 pont**

Marfan-szindrómában a myopia igen gyakori, s általában igen korán jelentkezik, meglehetősen gyors progressziót mutat, továbbá vizsgálata a mindennapos szemészeti rutin részét képezi, ám specificitása igen alacsony.

▪ **A mitrális billentyű prolapsusa – 1 pont**

A mitrális prolapsus echocardiographiás vizsgálat során diagnosztizálható, jellemző a mitrális billentyű egyik vagy mindkét vitorlájának a mitrális annulus síkján túl történő szisztolés kiboltosulása. Ez legjobban a parasternalis hossz tengelyi vagy az apikális hossz tengelyi háromüregű vagy kétüregű felvételeken figyelhető meg.

Minden testi tünet megléte esetén maximálisan 20 pont szereshető, továbbá a szisztémás érintettség akkor mondható ki, ha a vizsgált egyén szisztémás pontszáma legalább 7.

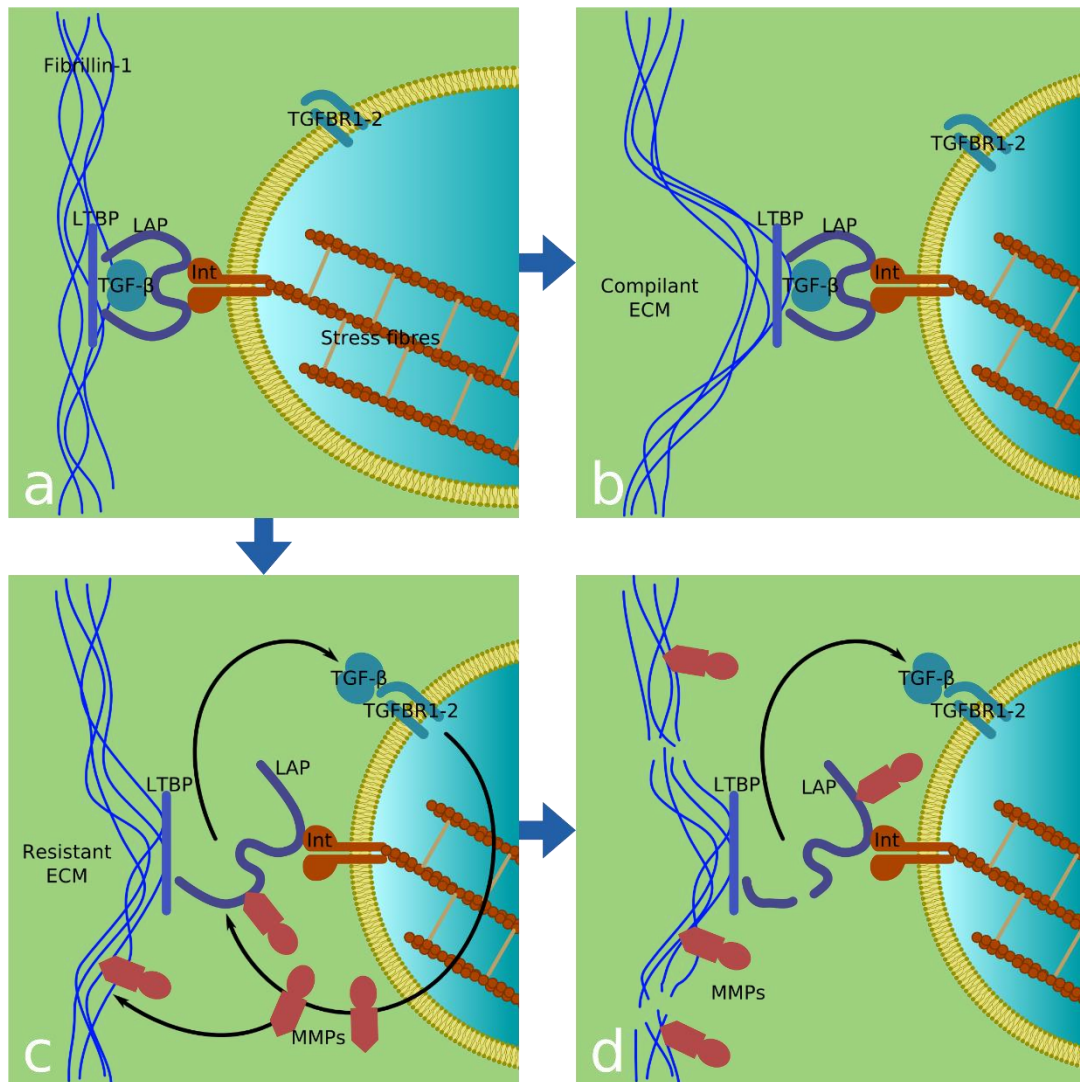
Családi előzmény hiányában a Marfan-szindróma fennáll, amennyiben bizonyított az aorta érintettsége, és ehhez ectopia lentis vagy FBN1 mutáció vagy szisztémás pontszám ≥ 7 adódik. (Az FBN1 a fibrillin-1-et kódoló gén, amelynek mutációja szerepet játszik a Marfan-szindróma kialakulásában, melyről a következő fejezetben szólnunk részletesen.) Ha azonban nem áll fenn a betegnél aorta érintettség (Z-score < 2), akkor ectopia lentis és az úgynevezett aortopátia asszociált FBN1 mutáció egyidejű megléte szintén igazolja a Marfan-szindrómát. Ez egy olyan konkrét FBN1 mutáció, amelyről ismert, hogy aortaérintettségben szenvedő Marfan-szindrómások hordozzák, vagyis bizonyított annak összefüggése az aortopátiával.

Elmondható tehát hogy a Marfan-szindróma diagnózisának felállítása szempontjából a családi előzmény pozitivitása illetve az aorta érintettsége a két kritikus faktor.

1.2 A Marfan-szindróma genetikai és molekuláris háttere

1.2.1 Fibrillin-1 mutáció

A Marfan-szindróma fenotípusos jegyeiért felelős FBN1 gén mutációját *Harry Dietz és kollégái* identifikálták 1991-ben, valamint a betegség prevalenciáját 1:5000-re becsülték (Dietz et al. 1991). Az említett gén kétszázezernél is több bázispár hosszúságú, viszonylag nagyméretű kódoló szakasszal illetve 66 exonnal rendelkezik a 15-ös kromoszóma hosszú karján (15q21.1) (Pereira et al. 1993). A fehérjetermék a fibrillin-1, amely 2781 aminosavból áll (350 kDa), és az extracelluláris mátrix fontos építőeleme. A látens transzformáló növekedési faktor β (latent transforming growth factor binding protein, LTBP)(Biery et al. 1999) fehérjék fontos szerepet játszanak a transzformáló növekedési faktor β (TGF- β) megkötésében és szekvesztrációjában. A fibrillin-1 képes mikrofibrillumokká polimerizálódni, amelyek az extracelluláris mátrix (ECM) részeként egyéb ECM komponensekkel állnak kapcsolatban, köztük integrinokkal, fibronektinokkal, fibulinokkal, továbbá az oldhatatlan elasztin- és fibrillinhálózattal, illetve TGF- β kötőfehérjékkel, mint az LTBP. A proteolízisre rendkívül érzékeny fibrillin-1 a mikrofibrillumok részeként kapcsolatban áll a keresztkötött elasztinhálózattal, amely így az elasztikus rostok létrejöttét eredményezi és ezzel felelős a szövetek rugalmasságának biztosításáért (Handford et al. 2000), különösen a ciklikusan nyúló (feszülő) és visszaugró ('recoil') szövetekben, mint a szívizom és az aortafal (2. ábra). Az aortafalnak ez a ciklikus változás egyben a legfőbb funkcióját adja (szélkazán funkció) (Rosenbloom et al. 1993). Emellett a fibrillin-1 illetve az elasztikus rostok megtalálhatóak a bőr, a tüdő, a porcok, az ízületi szalagok, az izmok, a cornea és a zonulae ciliares szöveiben, mely a Marfan-szindróma szisztémás manifesztációit magyarázza (Jondeau et al. 2011). A mutált FBN1 gén hibás vagy kevés fibrillin-1 fehérjét eredményez, ezzel sérül az elasztikus hálózat architektúrája és következményesen az ECM integritása (Ramachandra et al. 2015), amely felelős a fentebb bemutatott fenotípusos jegyekért. Az ubikviter hibás mikrofibrilláris hálózat miatt az említett szervek, szervrendszerek károsodást szenvednek.



2. ábra

TGF- β integrin-dependens aktivációja az aortafali nyírófeszültség hatására

A-B: Ez a kép mutatja a fiziológias TGF- β -integrin kapcsolatot, tehát a rugalmas ECM együtt mozog az aortafali nyírófeszültség hatására. C-D: Az aberráns fibrillin-1 rigidde teszi az ECM-et, így az aorta kezdeti szakaszán legnagyobb nyírófeszültség kiszakítja a

TGF- β -át komplexéből, mely felszabadulva a szérumban kötődik a receptorához (TGFBR1-2). Így intracelluláris útvonalakon keresztül serkenti a különböző mátrix-metalloproteinázok expresszióját, mely enzimek felelősek az aortafal destrukciójáért.

(Benke et. al Cardiology Journal 2013)

Ugyan a Marfan-szindróma monogénes öröklődésű betegség, mégis a FBN1 génnek napjainkban már közel 3000 különféle mutációja került leírásra (Ramachandra

et al. 2015), mely egy rendkívül heterogén betegségecsoportot eredményez. Régóta kérdésként merül fel, hogy miként okozhat egy mutációt elszenvedett gén ilyen széles klinikai spektrummal jellemezhető manifesztációkat. Ezzel kapcsolatban több hipotézis is létezik, melyek magukban foglalják a FBN1 gén mutációjának molekuláris következményeit, tehát összekapcsolják a genotípust a fenotípussal. Az alábbiakban ezeket az elméleteket taglalom.

A **haplo-insufficiencia (HI)** esetén a mutált FBN1 allél funkcionális expressziója (tehát a génnek megfelelő fehérjetermék megjelenése) elmarad, azaz hibás a transzkripció vagy transláció, illetve előfordulhat, hogy a keletkező fehérje gyorsan elbomlik a szerkezeti instabilitás miatt. Emiatt a másik, ép (vad típusú) FBN1 allélról bár átíródik a normális fibrillin-1, azonban ez elégtelen mennyiségű ahhoz, hogy ellássa a mindenkori fehérjefunkciót. Haplo-insufficienciát eredményezhetnek a korai stop-kodonok illetve a leolvasási keret eltolódása ('frameshift', egy vagy több nukleotid inzerciója vagy delécioja eredményeképpen) (Schrijver et al. 2002, Hilhorst-Hofstee et al. 2011). A hipotézis elméleti háttérét alátámasztja az, hogy a C1039G heterozigóta FBN1 mutáció miatti Marfan-szindrómás egerekbe exogén vad típusú (ép) FBN1 allélt juttatva a rágcsálók mentesültek a tünetegyüttes vaszkuláris manifesztációtól (Judge et al. 2004). Haplo-insufficienciát okozó mutációk esetében a fenotípus illetve a klinikai megjelenés viszonylag homogén, mivel nincs jelen abnormális proteintermék, mindössze mennyiségi csökkenés áll fenn.

Domináns negatív (DN) hatás esetén a mutált FBN1 allél expresszálódik ugyan, azonban a keletkezett stabil fibrillin-1 szerkezete aberrált, emiatt funkcióképtelen. Bár a vad típusú FBN1 allélről ép fibrillin-1 expresszálódik, ez a normális fehérje a másik, hibás allélról átíródott aberrált fibrillinnel együtt véletlenszerű összetételben polimerizálódik és az így kialakult mikrofibrillum funkciója és szerkezete elégtelen lesz. Azaz az ép fibrillin-1 jelenléte ellenére a hibás fibrillin-1 fehérje negatív hatása dominál, szemléletesen az utóbbi „megmérgezi” az előbbit ('poisoning effect'). Domináns negatív hatás alakulhat ki missense mutációk (amely során egy kodon kicserélődése egy másik aminosavat eredményez) és exon-skipping (exon-átugrást eredményező) mutációk révén (Liu et al. 2001), (Schrijver et al. 1999). Tehát egyetlen abnormális fibrillin-1 molekula megléte az egész mikrofibrillumban elegendő a polimer teljes makroszerkezetének módosításához. Ezt alátámasztja *Hollister és*

munkacsoportjának tanulmánya, amely során Marfan-szindrómások bőrmetszeteit vizsgálták immunhisztokémiai módszerrel és a vártnál (mivel csak az egyik allél mutált, ezért a normál szint 50%-a a várt érték) jóval kevesebb fibrillin-1 molekulát mutattak ki a kontrollokhöz képest (Hollister et al. 1990). Tekintve, hogy domináns negatív effektust okozó mutációk aberrált fibrillint eredményeznek, és ez a károsodott fehérje random kombinációkban párosul az ép proteinnel, a fenotípus illetve klinikai megjelenés széles spektruma lehetséges.

Az, hogy a genetikai mutációanalízis fontos-e a klinikai gyakorlat szempontjából, még kérdéses. Növekszik azon vizsgálatok száma, melyek arra vonatkoznak, hogy van-e a betegség lefolyása illetve a kezelési stratégia szempontjából értelme az FBN1 mutáció pontos típusát meghatározni. Korábban a kutatók a domináns negatív hatást okozó FBN1 mutációkra fektették a hangsúlyt, amelyek Marfan-szindrómát eredményeznek (Hollister et al. 1990, Dietz et al. 1993). Újabban egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak a haplo-insufficiencia típusú mutációknak, amelyek jelen vannak a tünetegyüttesben szenvedők jelentős hányadában (Schrijver et al. 2002, Hilhorst-Hofstee et al. 2011), ami a betegek körülbelül harmadát, kétötödét jelenti. Az FBN1 mutációk típusait vizsgálták **klinikai kimenetel** szempontjából és figyelemreméltó összefüggéseket találtak a kutatók. A haplo-insufficiencia már a fentebb említett egérkísérletből (Judge et al. 2004) adódó eredmények konklúziója, hogy a mikrofibrilláris hálózat hibás kialakulásának legfőbb determinánsa a csökkent fibrillin-1 mennyiség (tehát a HI), és csak kevésbé okoz súlyos ECM eltéréseket a megfelelő mennyiségű aberrált fibrillin-1 jelenléte (vagyis a DN hatás). Ezt alátámasztja egy korábbi kutatás is, amely során a fibrillin-1 alacsonyabb szintje (azaz HI) szoros összefüggést mutatott a rövidebb eseménymentes túléléssel és a súlyosabb szív- és érrendszeri komplikációk kialakulásával (Aoyama et al. 1995). Egy 2015-ben publikált tanulmány ezt a gondolatot tovább bontva bizonyította, hogy HI betegekben a vad típusú (ép) allél expressziójának mértéke fordítottan korrelált az aortagyök átmérőjével (Aubart et al. 2015), ezzel végérvényesen alátámasztva a fibrillin-1 csökkent mennyiségének, vagyis a haplo-insufficiens FBN1 mutációnak a kedvezőtlen kardiovaszkuláris hatását. Azonban ezen említett kutatások egyike sem vizsgálta a mutációk HI és DN alapú kategorizálásának a mortalitásra illetve az aorta disszekció kialakulására gyakorolt hatását. Ezt célozta meg *Franken és kutatócsoportja*,

eredményeiket 2016 januárjának végén publikálták a *European Heart Journal* szakfolyóiratban (Franken et al. 2016). Tanulmányuk során 570 Marfan-szindrómást vizsgáltak a CONCOR (Congenital Corvitia) holland veleszületett szívbetegségek regiszteréből. Leírták, hogy a HI típusú FBN1 mutációval bíró páciensek esetében szignifikánsan magasabb volt az aorta-komplikációk előfordulása a DN hatással szemben. Eszerint a HI mutáció emelkedett kardiovaszkuláris rizikót jelent, azonban annak megválaszolása, hogy mi ennek a pontos háttere, még várat magára. Emellett, ugyanez a munkacsoport 2015-ben (*Franken és munkatársai*) meglepő eredményeket közölt a mutáció típusának és a **gyógyszeres kezelés** eredményességének kapcsolatáról. A vizsgálat során losartan (egy angiotenzin receptor blokkoló, ARB) hatását vizsgálták HI és DN mutációval rendelkező betegekben. Összességében, a losartan szignifikánsan csökkentette a Marfan-szindrómás betegek vérnyomását, azonban ez a vérnyomáscsökkentő hatás csak a DN betegek esetében volt megfigyelhető (Franken et al. 2015). Továbbá, a losartan az aortagyök dilatáció progresszióját is lassította a Marfan-szindrómásokban, mindazonáltal ez a HI páciensek körében bizonyult kimagaslóan szignifikánsnak, a DN betegek esetében nem volt számottevő (Groenink et al. 2013). A losartan sokkal kedvezőbb hatásának oka HI esetében még nem tisztázott, valószínűsíthetően HI betegek aortafalában magasabb lehet a lokális angiotenzin II szint a DN páciensekéhez képest (amely összefügg a TGF- β jelátvitellel), így az ARB losartan farmakológiai hatásmechanizmusának megfelelően effektívebb lehet a lokális aneurizma kialakulása megelőzésében. Számottevő különbség továbbá, hogy a testi manifesztációk közül a pectus carinatum, a duralis ectasia továbbá az atrófiás striák sokkal gyakrabban fordultak elő HI mutációkban szenvedők esetében a DN csoporthoz viszonyítva (Groenink et al. 2013).

Ezen kutatási eredmények rámutatnak arra, hogy az FBN1 mutáció klasszifikációja HI és DN típusokban nélkülözhetetlen a rizikóstratifikáció (klinikai kimenetel) és a gyógyszeres kezelés hatékonyságának megállapítása céljából Marfan-szindrómás betegek esetében.

Bizonyos tanulmányok további mutációs alcsoportokat határoztak meg, aszerint, hogy milyen lokalizációban mutálódik az FBN1 gén. Összefüggést mutattak ki a kalciumkötő EGF-szerű továbbá a LTBP-szerű domének mutációi és a mitrális billentyű betegségei illetve kamrai arrythmiák kialakulása között (Aydin et al. 2013, Kuhne et

al. 2013). A cisztein szubsztitúciók vagy inzerciók esetén nagyobb eséllyel fordult elő ectopia lentis, míg a korai terminációk súlyos vázrendszeri és bőr anomáliákkal jártak (Faivre et al. 2007, Detaint et al. 2010). Amennyiben az FBN1 gén 24-32 exonjának valamelyikét éri mutáció, az úgynevezett neonatális Marfan-szindróma klinikai képe alakul ki, ami egyben a tünetegyüttes fenotípusos spektrumának legsúlyosabb végletét képviseli (Booms et al. 1999, Revencu et al. 2004). Erre a kórállapotra jellemzőek a súlyos csontvázrendszeri, idegrendszeri és pulmonális léziók, azonban a második életévben ezen csecsemőknél a vezető halálok az atrioventrikuláris billentyűk kritikus insufficienciájának talaján kialakuló pangásos szívelégtelenség (Geva et al. 1990, Morse et al. 1990). A neonatális Marfan-szindrómában gyakori az intrauterin halálozás is.

Meg kell említeni, hogy az FBN1 mutációja nemcsak a Marfan-szindróma genetikai háttere, hanem ezen kívül számos más betegség hátterében állhat (Loeys et al. 2010). Ilyen a MASS (mitral valve, aorta, skin and skeletal) fenotípus, amely a Marfan-szindrómához hasonlóan valamennyi szervrendszert érintő autoszómális domináns módon öröklődő kötőszöveti betegség. A MASS szindróma igazolható, amennyiben az aorta átmérő Z-score <2 és a beteg szisztémás pontszáma ≥ 5 (legalább egy vázrendszeri eltéréssel) továbbá az ectopia lentis hiányzik. Tehát ezen tünetegyüttesben az aortagyök átmérője a normális felső határában van, nem jellemző a progresszív dilatáció és a disszekció magasabb rizikója. Előfordulhat, hogy a kezdetben MASS fenotípusnak diagnosztizált betegséget reklasszifikálni kell Marfan-szindrómának, az idővel megkezdődő aortagyök-tágulás miatt. Fontos továbbá elkülöníteni a mitrális prolapsus szindrómát (MVPS), amely definíció szerint kimondható, amennyiben igazolt a mitrális prolapsus és az aorta átmérő Z-score <2 (tehát nincs szignifikáns aortagyök dilatáció) és a szisztémás pontszám <5 ectopia lentis hiányában. A harmadik, Marfan-szindrómától elkülönítendő fenotípus az ectopia lentis szindróma (ELS), amely során az ectopia lentis mellett lehet szisztémás érintettség (≥ 7) és az egyén FBN1 mutációja nem aortopátia asszociált. További betegségek, amelyekben FBN1 mutáció áll fenn: a familiáris thoracalis aorta aneurizma (FTAA), a Shprintzen-Goldberg szindróma és a Weill-Marchesani szindróma (Benke et al. 2013, Ramachandra et al. 2015). Ezen betegségek csak egyes szervrendszereket érintenek, de a szisztémás manifesztációk hiányoznak. A differenciáldiagnózisról készült táblázat alább kerül taglalásra (2. táblázat).

1.2.2 A TGF- β intracelluláris jelátviteli útvonalai

Marfan-szindrómában a fibrillin-1 hibás szerkezete a tünetegyüttes *alapvető* tényezője. Ugyanakkor a betegségben megfigyelhető a TGF- β jelátvitel abnormalitása is, mint a patomechanizmus *dinamikus* komponense. Kutatócsoportunk 2013-ban jelentette meg összefoglaló közleményét (Benke et al. 2013), melyben részletesen taglalta a TGF- β jelátvitelt és annak kórélettani szerepét Marfan-szindrómában.

A TGF- β egy érést és sejtnövekedést befolyásoló parakrin mediátor, melynek hatása koncentrációfüggő. Alapvetően kétféle formában fordul elő: kötött, inaktív (látens); szabad, aktív.

Neptune és munkatársai 2003-ban publikálták jelentős tanulmányukat a *Nature Genetics* szakfolyóiratban, mely során fényt derítettek az ok-okozati összefüggésre a TGF- β jelátvitel módosulása és a klinikai manifesztációk között Marfan-szindrómában (Neptune et al. 2003). A vizsgálatban a Marfanos egerekben kialakuló emphysemát tanulmányozták és kiderült, hogy TGF- β elleni neutralizáló antitestekkel csökkenthető a tüdőkárosodás és csökken az apoptózis a pneumocyták körében. Ezen eredmények tükrében terelődött a kutatók figyelme a TGF- β jelátvitelre. Továbbá a hipotézist alátámasztotta *Mizuguchi és kutatócsoportja* azzal, hogy az úgynevezett 2-es típusú Marfan-szindrómában (MFS2, ekkor még tévesen így nevezték) szenvedő páciensekben azonosította a mutált gént, a TGFBR2-t, amely a TGF- β 2-es típusú receptorát kódolja (Mizuguchi et al. 2004). A gént kiütve (már nem szopó) egerekben kimutatható volt a felgyorsult thoracalis aorta aneurizma képződés és a következményesen kialakuló gyakori aorta disszekció (Li et al. 2014). Így tehát megszületett a magyarázata annak, hogy Loeys-Dietz szindrómában (LDS) szenvedő betegek körében - akiknél a TGF- β 1-es vagy 2-es típusú receptora mutált - miért alakul ki sokkal súlyosabb kardiovaszkuláris eltérés Marfan-szindrómásokhoz képest, annak ellenére, hogy sok hasonlóságot mutat a két kötőszöveti betegség. Érdekes ellentét, hogy míg Marfan-szindrómában feltételezhető egy megnövekedett TGF- β jelátviteli aktivitás (hiszen emelkedett a hormon szintje), addig Loeys-Dietz szindrómában a parakrin mediátor aberrált receptorai gyengítik a szignáltranszdukciót. Mindazonáltal, a két kötőszöveti

tünetegyüttes szív- és érrendszeri manifesztációi leginkább csak időbeli lefolyásukban különböznek.

Mindemellett a TGF- β szintje szorosán korrelál a mitrális billentyűk myxomatosus elváltozásaival (prolapsus) Marfan-szindrómás egerekben, továbbá TGF- β neutralizáló antitestek ellensúlyozták a valvuláris betegség kialakulását (Ng et al. 2004).

Marfan-szindrómás egerekben *Habashi és munkatársai* leírták a TGF- β szintje és az aorta aneurizma kialakulása közötti összefüggést (amely később humán páciensekben is igazolást nyert (Franken et al. 2013)), továbbá alátámasztották, hogy a főütőér tágulását meg lehet előzni és vissza lehet fordítani mind TGF- β neutralizáló antitestekkel, mind losartannal (Habashi et al. 2006). Ezen felfedezés megalapozta a soron következő évtized nagy klinikai tanulmányait, melyekben a losartan hatását vizsgálták Marfan-szindrómás emberekben. Ma már e gyógyszercsoport alkalmazása a klinikai gyakorlatban is széleskörűen elterjedt Marfan-szindrómásokban, habár markánsabb hatása nem igazolódott. Továbbá kutatócsoportunk is igazolta a TGF- β növekedett szintjét aorta disszekción átesett Marfan-szindrómás betegek szérum mintáiban (Agg et al. 2014).

A TGF- β jelátvitel komplexitása miatt több helyen is változhat az intracelluláris útvonal. A TGF- β pro-TGF- β formájában képződik, majd dimerizálódik a simaizomsejten belül, amely dimerhez kapcsolódik a LAP (latency associated protein), kialakítva az SLC-t (small latent complex). Az SLC ezt követően kapcsolódik a LTBP-hez (latent TGF- β binding proteint) így létrehozva az LLC-t (large latent complex). Ezen komplex extracellulárisan az LTBP révén kötődik a fibrillin-1-ből álló mikrofibrillumokhoz komplementaritás alapján és a TGF- β ezzel inaktív, látens formában szekvesztrálódik a mikrofibrilláris hálózatban. Amikor szöveti sérülés alakul ki vagy proteolitikus hatás lép fel, a mediátor felszabadul és kapcsolódhat receptoraihoz a simaizomsejteken és a fibroblastokon (Jondeau et al. 2011). Marfan-szindrómában azonban a hormon kiszabadulása és felszaporodása részben a sérült vagy csökkent mennyiségű fibrillin-1 miatt következik be, hiszen így nem alakulhat ki komplementaritáson alapuló kapcsolat a TGF- β -t magában foglaló LLC-vel, így a szekvesztráció elmarad.

A TGF- β szignalizáció **kanonikus (R-Smad dependens)** útja során a dimerizált parakrin mediátor kötődése a 2-es típusú receptorához (TGFB2) kiváltja annak heteromerizációját az 1-es típusú párjával (TGFB1). Ezt követően a TGFB2 transzfoszforilálja a TGFB1-et, amely pedig a TGF- β receptor specifikus Smad fehérjéket (R-Smad: Smad2 és Smad3) foszforilálva aktiválja azokat. Ezen fehérjék heteromert képezhetnek az úgynevezett közös Smad fehérjével (co-Smad: Smad4) és ilyen formában transzlokálódnak a sejtmagba. A co-Smad - R-Smad komplex kapcsolódik az örökítőanyag (DNS) bizonyos szakaszaihoz többnyire egyéb DNS kötőfehérjék (koaktivátorok, korepresszorok) közreműködésével (például P300), ezzel transzkripció aktivitás növekedést vagy csökkenést vált ki bizonyos géneken. Ennek a jel pályának sejttípustól függően tumoros állapotokban rendkívül fontos szerepe van, ahogy egyéb patológiás folyamatokban is, így kutatások központi tárgyát képezi a szignalizáció blokkolásának lehetősége (Akhurst et al. 2012).

A TGF- β jelátvitel **non-kanonikus (R-Smad independens)** formája során az aktivált TGF- β receptor komplex más jelátviteli molekulákon keresztül továbbítja a jelet. Ilyen a jun N-terminal associated (JNK) és p38 fehérje, melyeket a Tak1 (TGF- β associated kinase) és a MAPK (mitogen associated kinase) aktiválnak intracellulárisan. A JNK tovább aktiválja a c-JUN és c-FOS fehérjéket, melyek szintén transzkripció faktorok. A p38 a sejtmagban az activating transcriptional factor (ATF) elnevezésű transzkripció faktort aktiválja (Akhurst et al. 2012). Ezen útvonal terápiás blokkolása hatékony módjának tűnik a Marfan-szindróma kardiovaszkuláris manifesztációinak megelőzésére.

A P-Smad2 (vagyis a foszforilált és ezzel aktivált Smad2) gyakoribb jelenlétéről számolt be két korábban már említett kísérlet Marfan-szindrómás egerekben mitrális prolapsus (Ng et al. 2004) és aorta aneurizma (Habashi et al. 2006) esetében, továbbá a P-Smad2 szintjét effektíven csökkentette a TGF- β antagonizmus mindkét esetben. Hasonlóak voltak az eredmények a tüdő és a vázizom eltérések esetében is (Cohn et al. 2007), így felmerül a hipotézis, hogy a Marfan-szindróma legfőbb patológiás motívuma a felerősödött TGF- β jelátvitel következtében kialakuló különféle szöveti anomália, és csak kevésbé hangsúlyos a gyengült ECM-et eredményező aberrált vagy csökkent mennyiségű fibrillin-1 szerepe a betegség patofiziológiájának szempontjából. A TGF- β /Smad2 jelátvitel deregulációja a thoracalis aorta aneurizmával járó Shprintzen-

Goldberg szindrómában is jelen van (Doyle et al. 2012), tehát nem specifikus a Marfan-szindrómára. *Gomez és munkacsoportja* kimutatta, hogy az érfali P-Smad2-pozitív simaizomsejt (de nem fibroblast) sejtmagok számának növekedése figyelhető meg a thoracalis aorta tunica mediajában nem Marfan-szindrómás etiológiájú, degeneratív főütőér betegség továbbá bicuspidalis aorta billentyűk esetében (Gomez et al. 2009). A munkacsoport további kutatásai során azt találta, hogy a P-Smad2 szintjének emelkedése specifikus az érfali simaizomsejtekre, és nem jellemző a fibroblastokra, annak ellenére, hogy teoretikusan az aorta azonos részéről származó bármely sejtípust hasonló nagyságú TGF- β stimuláció ér. Valamint a Smad2 útvonal deregulációja örökölhető, hiszen epigenetikai háttere is van. Az említett kutatók mindezen eredményeket sejt kultúrán prezentálták. A kutatócsoport szerint az emelkedett P-Smad2 szint TGF- β -független módon alakul ki, és a Smad2 promotérének epigenetikai módosulása áll a háttérben, ami viszont örökölhető (Gomez et al. 2011). Más vizsgálataik során kiderítették, hogy az epigenetikai módosulás kiterjed a p53 tumorszuppresszor fehérjére és a hiszton acetil-transzferázra is. Emiatt p53 dependens Smad2 aktiváció figyelhető meg aorta aneurizmák simaizomsejtjeiben, szemben a normális Myc-függő gátlással (Gomez et al. 2013). Figyelemreméltó, hogy mutált TGFBR2 talaján kialakult mellkasi aorta aneurizmák esetében szintén magasabbnak bizonyult a P-Smad2 szintje, annak ellenére, hogy a mutált receptor következtében gyengül a TGF- β jelátvitel (Mizuguchi et al. 2004, Loeys et al. 2006).

Összegezve a fentieket, kijelenthető, hogy a P-Smad2 szintje aorta aneurizmák falában található simaizomsejtben emelkedett a főütőér betegségének etiológiájától függetlenül és ennek pontos kapcsolata a TGF- β aktivációval egyelőre feltáratlan. Ez valószínűleg az aorta dilatációja által kiváltott kompenzatorikus folyamat is lehet (Jondeau et al. 2011). Mindemellett a TGF- β jelátvitel központi szerepe Marfan-szindrómában kétségtelen, hiszen fény derült arra, hogy a keringő TGF- β szint erősen korrelál az aortagyök átmérővel és annak tágulási dinamikájával. A magas TGF- β szinttel rendelkező Marfan-szindrómások 6,5-szer nagyobb eséllyel szenvedtek aorta disszekciót vagy estek át profilaktikus aortagyök műtéten (Franken et al. 2013). Kutatócsoportunk egy korábbi kutatásban szintén szoros összefüggést talált a keringő TGF- β szint és az aorta disszekció között (Agg et al. 2014).

1.3 Kardiovaszkuláris érintettség Marfan-szindrómában

A Marfan-szindrómában szenvedők esetében a halál illetve az aorta komplikációk legerősebb prediktora az aortagyök-átmérő és az akut kardiovaszkuláris esemény (aorta disszekció, hirtelen szívhalál) pozitív családi előzménye (Judge et al. 2005). Így, bár a Marfan-szindróma egy szisztémás betegség, a vezető morbiditási és mortalitási faktor a szív- és érrendszeri érintettség (Pyeritz 2000), melynek különböző formái ismertek. A szindróma kialakulásáért felelős mutált fibrillin-1 az extracelluláris mátrix felépítésén túl szabályozza a TGF- β biológiai elérhetőségét is (Ramirez et al. 2007), melyet több experimentális tanulmány alátámasztott Marfanos egereken, hogy az aortabetegség kialakulásának fő hajtóereje a megnövekedett TGF- β aktiváció (Pereira et al. 1999, Carta et al. 2006, Habashi et al. 2006).

1.3.1 Az aortopáthia molekuláris háttere

1.3.1.1 A TGF- β és a mátrix metalloproteináz rendszer szerepe

Marfan-szindrómásokban a szív- és érrendszeri manifesztációk leggyakoribb helye a főütőér. Az aorta falának extracelluláris mátrixa, ahogy azt fentebb említettük, kiemelkedő szerepet játszik az ér szélkazan-funkciójának betöltésében, hiszen az elasztin és a kollagén rostok stabilizálása a fő funkciója. Az *elasztin* adja az érfal rugalmasságát, és egyben az aortatágulás elleni legfőbb rezisztenciát képezi, aorta aneurizma során számottevően felbomlik. Ezzel szemben a *kollagén* biztosítja a legfőbb rezisztenciát az érfali ruptúrával szemben, és ezen esetekben - továbbá disszekció során - szerkezete károsodik (Jondeau et al. 2011). Marfan-szindrómásokban a kezdeti fokozatosan progrediáló főütőér tágulás hátterében az elasztin károsodása állhat (hiszen ez a rosthálózat primeren érintett az aberráns vagy kevés fibrillin-1 fehérje miatt), amelyhez a későbbiekben társul a kollagén ártalom a következményes aorta disszekcióval illetve ruptúrával. Emiatt központi kérdés, hogy melyek azok a proteázok, amelyek lényeges szerepet játszanak a Marfan-szindrómások aortafalának gyengítésében.

Mellkasi aorta aneurizma kialakulásában esszenciálisak a mátrix metalloproteinázok (MMP-k) (Barbour et al. 2007). Marfan-szindrómások ascendens aorta tágulatában és aorta billentyűiben az MMP-2 és MMP-9 szövetspecifikus eloszlást mutat az elasztikus rostok degradációjával együtt (Segura et al. 1998). Ez nem csupán egy okozat, hanem az aorta ascendens emelkedett MMP-2/9 szintje összefüggésben áll az aorta aneurizma és a vazomotor diszfunkció kialakulásával (Chung et al. 2007). Ezek magyarázatát *Bunton és munkatársai* írták le Marfanos egerekben, mely szerint az aberráns mikrofibrilláris hálózat (az abnormális fibrillin-1 következtében) a sejtkapcsolatok csökkenését eredményezi, ezzel az érfali simaizomsejtek rendellenes morfológiát vesznek fel és megváltozik génexpressziós profiljuk (Bunton et al. 2001). Ezen módosult génkifejeződés következtében csökken az elasztin termelődés, míg az MMP-9 szintje emelkedik (amely enzim központi szerepe ismert az 'elasztolízisben'). A kézirat alátámasztja, hogy az érfali simaizomsejtek fenotípusos változása megelőzi az ECM fokozott bontását (Marfan-szindrómás egerekben). Mindebben az emelkedett szöveti TGF- β szintnek is központi szerepe van, hiszen ez a parakrin mediátor számos MMP-t aktivál egyidejűleg. Figyelemre méltó, hogy a doxycyclin (egy tetracyclinek közé tartozó antibiotikum), nem specifikus MMP-2/9 inhibitor lévén, megelőzte a mellkasi aorta aneurizma kialakulását Marfanos egerekben az elasztikus rostok bomlásának csökkentésével illetve a TGF- β jelátvitel gyengítésével, továbbá javította a vazomotor funkciót is. Mindezt sokkal hatásosabban tette, mint a béta-blokkoló atenolol (Chung et al. 2008a). Amikor a doxycyclint losartannal kombinálták Marfan-szindrómás egerekben, szignifikánsan nőtt az állatok túlélése, miközben a TGF- β jelátvitel mind kanonikus, mind non-kanonikus komponense gyengült, amely felveti, hogy az MMP-2 indirekten erősíti ezen szignáltranszdukciós útvonalakat (Xiong et al. 2012).

1.3.1.2 A Marfan kardiomiopátia háttere

Marfan-szindrómásokban a dilatatív kardiomiopátia (DCM) előfordulásáról egyre több publikáció jelenik meg (Savolainen et al. 1994, Yetman et al. 2003, De Backer et al. 2006, de Witte et al. 2011). Kezdetben a Marfan-szindrómásokra jellemző bal kamrai diszfunkciót következményesnek gondolták a tünetegyüttesre jellemző billentyű-elégtelenség eredményeként. Azonban világossá vált, hogy mitrális prolapsus és thoracalis aorta aneurizma hiányában is kialakul a bal kamrai eltérés Marfanos

betegben, ezzel bizonyítva egy genetikai szívizom-érintettség fennállását (Alpendurada et al. 2010). Már 1998-ban leírták az MMP/TIMP (mátrix metalloproteinázok és azok inhibitorai) rendszer deregulációjának szerepét DCM-ben (Thomas et al. 1998). Emellett Marfan-szindrómás betegekben a DCM kialakulásának egy másik determinánsa a TGF- β jelátvitel zavara (Pauschinger et al. 1999). Továbbá az MMP-9 proteolitikus hatása kiterjed a miozin nehézláncra, tehát nem csak szövetközi degradációt stimulál, hanem a kontraktilitást meghatározó szarkomert is bontja (Rouet-Benzineb et al. 1999). Így a Marfan-szindrómában megfigyelhető DCM az aorta disszekció mellett szintén egy fontos mortalitási faktor, hiszen a tünetegyüttesben szenvedők körében emiatt magasabb a hirtelen szívhalál incidenciája (Yetman et al. 2003), amely kórképnek a független rizikófaktora az NT-proBNP (N-terminális pro B-típusú natriuretikus peptid, amely egyúttal a szívelégtelenség egyik biomarkere) Marfan-szindrómásokban (Hoffmann et al. 2013).

1.3.1.3 Az aorta disszekció prediktorai, a folsav metabolizmus szerepe

A Marfan-szindrómás betegeknel gyakran előforduló A-típusú aorta disszekció több független prediktorát írták már le, mint azt már korábban ismertettük. Az egyik ilyen az életkor, amelynek előrehaladtával egyre magasabb a disszekció kialakulásának lehetősége (Trimarchi et al. 2010). Hasonlóan független rizikófaktor az aortagyök átmérője és az aorta disztenzibilitása Marfan-szindrómásokban (Nollen et al. 2004).

Előzőleg említettük, hogy a Marfan-szindrómások várható átlagéletkora az utóbbi évtizedben kiugróan megnőtt, köszönhetően az aortagyök szoros megfigyelésének továbbá a profilaktikus műtéti megoldások rohamos fejlődésének és optimalizálásának, illetve a betegek és az orvosok egyre hatékonyabb tájékoztatásának. Azonban ez idő alatt az A-típusú aorta disszekció mortalitása alig javult, bizonyítva hogy ez az egyik legmeghatározóbb elhalálozást okozó klinikai manifesztáció Marfan-szindrómásokban. *Paepe és munkatársai* 2007-ben publikálták eredményeiket a *Circulation* folyóiratban (Pape et al. 2007). Tanulmányuk során 591 A-típusú aorta disszekcióban szenvedő beteget vizsgáltak, köztük Marfan-szindrómásokat is. Kisebb aortagyök átmérők (<55 mm) esetében a magasvérnyomás betegség anamnézise, a sugárzó hastáji fájdalom és a növekvő életkor voltak független rizikófaktora az aorta disszekció kialakulásának. Publikációjukban ismertették, hogy Marfan-szindrómások

esetében a növekvő aortagyök átmérő 14-szeresére növeli a disszekció kialakulásának lehetőségét. A kutatócsoport élesen kritizálta az akkoriban hatályos szakmai irányelveket, melyek az aorta ascendens 55 millimétert elérő, vagy azt meghaladó átmérőjét jelölték ki a profilaktikus műtéti indikáció határának nem Marfan-szindrómás, nem bicuspidalis aortabillentyűvel rendelkező személyek esetében. Kutatásukból ugyanis bizonyossá vált, hogy az aorta disszekciók 60%-át nem lehetett megelőzni a korábban leírt határértékek mellett végzett beavatkozással, továbbá a mortalitás nem függött össze az aortaátmérővel. Ennek ellenére, *Paepe és munkacsoportja* nem a szakmai irányelvek átdolgozását (tehát a műtéti indikáció aortagyök átmérő határértékének csökkentését) javasolta, hanem azt a konklúziót vonta le, hogy az aortagyök átmérő bár rizikófaktora az aorta disszekciónak, nem megfelelő paraméter a műtéti indikáció megalapozásához és ezzel kevésbé hatásos prevenció céljából mind Marfan-szindrómás, mind egyéb etiológiájú aortatágulat esetében. Kéziratukban konklúzióként vonták le, hogy korszerűbb és biztosabb prediktorokat kell keresni, amelyek genetikai markerek vagy biomarkerek egyaránt lehetnek. Több kutatócsoport is foglalkozott ezek identifikálásával (Elefteriades et al. 2010, Ranasinghe et al. 2010).

A homocisztein (egy metionin származék) kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett extrém káros hatását *McCully és munkacsoportja* már 1969-ben leírta (McCully 1969). Kiderült, hogy a hiperhomociszteinémia rendkívül gyakori, a populáció 5-7%-ában fordul elő (McCully 1996) és kialakulásában döntő szerepe van a folsav illetve B12 vitamin hiányának, míg a B6 vitamin deficiencia gyengébb kofaktor (1998, Verhoef et al. 1999). Hiperhomociszteinémia figyelhető meg abdominális aorta aneurizmában szenvedő betegek körében (Moroz et al. 2007), továbbá szoros összefüggés áll fenn a homocisztein szint és az aneurizma átmérője illetve expanziójának mértéke között (Sofi et al. 2005, Halazun et al. 2007). A spontán arteria carotis disszekcióban szenvedő fiatal betegekben magasabb volt a homocisztein szint (Pezzini et al. 2002). Hasonlóan, a hiperhomociszteinémia független rizikófaktora az atherosclerosisnak és thrombosisnak (Cattaneo 1999), továbbá összefügg a coronaria betegség kialakulásával is (Trabetti 2008). A hiperhomociszteinémia sokrétű, egyszerre több szervrendszert érintő, jelentékeny károsító hatása és magas populációs gyakorisága megköveteli a patológiás állapotot kiváltó okok azonosítását és eliminációját az érintett páciensekben.

Definíció szerint a gén-polimorfizmus egy olyan genom variáció, melynek populációs gyakorisága meghaladja az 1%-ot. A homocisztein plazma szintjét sok tényező befolyásolja, mint a vitaminok, életkor, nem, hormonok továbbá a folsav metabolizmus enzimeit kódoló gének mutációi vagy polimorfizmusai (Husemoen et al. 2003). Utóbbi esetekben beszélhetünk genetikai hiperhomociszteinémiáról. Gyakori a folsav metabolizmus egyik kulcsenzimének, a metiléntetrahidrofolát reduktáznak (MTHFR) egy termolabilis variánsát eredményező gén-polimorfizmusa, amelynek eredményeként a 677. helyen lévő citidin timidinre cserélődik (C677T) és így az enzim csökkent aktivitással rendelkezik (Ueland et al. 2001). Emellett előfordul az A1298C polimorfizmus is, mely szintén felelőssé tehető az emelkedett homocisztein szintért (Rozen 2000). További fontos szerepe lehet a folsav metabolizmus két másik enzimének, a metionin szintáznak (MTR) és metionin szintáz reduktáznak (MTRR) az emelkedett plazma homocisztein szint kialakulásában.

Sbarouni és munkatársai kimutatták, hogy *nem* Marfan-szindrómás, aorta disszekción átesett betegek körében a plazma homocisztein szint magasabb (Sbarouni et al. 2013). Azonban az MTHFR C677T polimorfizmus előfordulása nem mutatott különbséget a vizsgált csoportok (disszekció, aneurizma, kontroll) között. Érdekes módon a B12 vitamin szintje magasabb volt az aorta disszekciós csoportban, a folsav szintje a várákosoknak megfelelően alacsonyabbnak bizonyult. *Giusti és munkatársai* rámutattak, hogy a súlyos kardiovaszkuláris érintettségben (nagyfokú aorta aneurizma illetve aorta disszekció) szenvedő Marfan-szindrómás betegek esetében szignifikánsan magasabb volt a plazma homocisztein szint a közepesen vagy nem érintett páciensekhez képest (Giusti et al. 2003). Továbbá a plazma homocisztein szint markánsan különbözött a súlyosan érintett csoporton belül is, ugyanis az aorta disszekción átesettek esetében jóval magasabbnak adódott (esélyhányados: 4,46), míg az MTHFR C677T gén-polimorfizmus homozigóta prevalenciája gyakoribb volt a súlyos aorta aneurizmában szenvedő betegekben a többi csoporthoz képest. A folsav és B12 vitamin szintek nem tértek el számottevően a csoportok között. Ezzel tehát bizonyossá vált az MTHFR C677T gén-polimorfizmus és a plazma homocisztein szint közötti genotípus-fenotípus kapcsolat fennállása és ezen eredmények alapozták meg hipotézisünket is.

Összességében elmondható, hogy míg az aorta aneurizma fokozatosan alakul ki, progresszióját képalkotó vizsgálatokkal nyomon lehet követni, szükség esetén

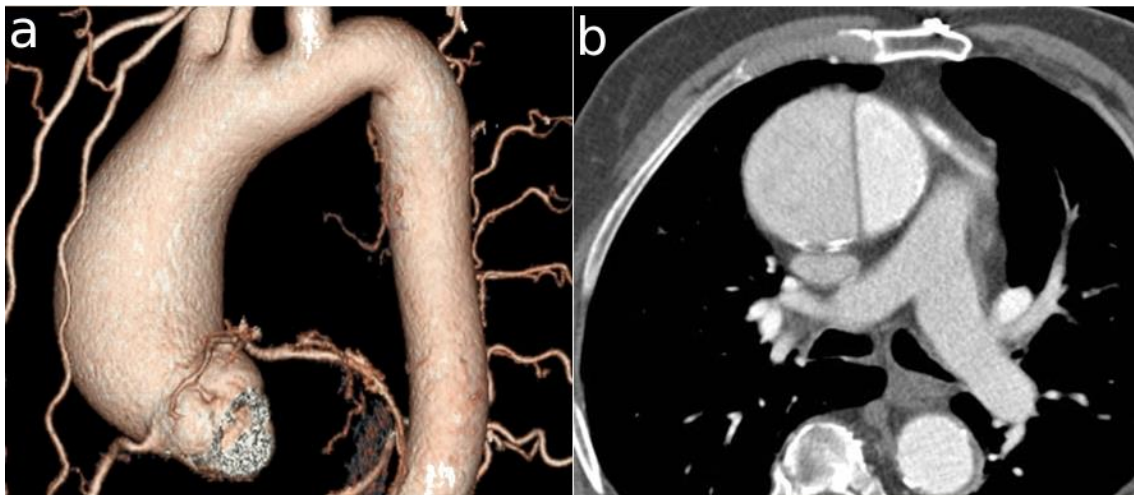
profilaktikus műtéteket lehet végezni, addig az A-típusú aorta disszekció egy rapid kórállapot, melynek rizikófaktorai ismertek, azonban klinikai prediktorai kevésbé tisztázottak. Amellett, hogy ez a komplikáció azonnali halálhoz vezethet, rendkívüli módon rontja a páciensek életkörülményeit amennyiben szervi károsodásokkal jár. Továbbá nem szabad megfeledkezni arról sem, hogy a Marfan-szindrómás betegek nagy része tájékozott betegségével kapcsolatban és tisztában van azzal, hogy teoretikusan „bármelyik pillanatban” aorta disszekciót szenvedhet, melybe belehalhat. Emiatt egy igen súlyos pszichológiai terhet viselnek ezen egyének, hiszen tudatában vannak tünetegyüttesük kiszámíthatatlan és egyben váratlan manifesztációinak. Ebből adódóan érthető, hogy a Marfan-szindrómások nagy része elégedetlen élethelyzetével, mint azt egy 2016-ban publikált tanulmány bizonyítja (Velvin et al. 2016), illetve munkacsoportunk megjelenés alatt lévő publikációjában is ismertettük.

1.3.2 Az aorta patológiai elváltozásai

Először *Detaint és kutatócsoportja* szembesítette a szakmai közönséget azzal a megrendítő ténnyel, hogy hatvan éves korukra a Marfan-szindrómások mintegy 96%-ában alakul ki szignifikáns felszálló aorta tágulat, míg 74%-uk aorta disszekciót szenved vagy aortagyök rekonstrukciós profilaktikus műtéten esik át (Detaint et al. 2010). Emiatt kifejezett figyelmet igényel a tünetegyüttesben szenvedők főütőerének patológiás elváltozása annak patofiziológiai hátterével, melyet részletesen ismertetek.

A jellegzetes főütőer betegség Marfan-szindrómában a **felszálló (mellkasi) aorta aneurizmája (thoracic aortic aneurysm, TAA)** és következményes **disszekciója** (3. ábra), amely patológiás állapotok a legfőbb mortalitást és morbiditást meghatározó faktorok a betegségben érintettek körében (Murdoch et al. 1972, Groenink et al. 1999, Detaint et al. 2010). Az aortatágulat valamennyi publikált Marfan-szindróma kritériumrendszer esetében major érintettség (Jondeau et al. 2011), utalva klinikai jelentőségére. Predilekciós helye a Valsalva-sinusok szintjében mutatkozik (Attias et al. 2009), melynek átmérője idővel folyamatosan növekszik, továbbá az aneurizma előfordulási gyakorisága az életkor növekedésével arányosan emelkedik (Detaint et al. 2010). Az aortatágulat az érfal strukturális átalakulásának egy késői manifesztációja, az esetek többségében tünetmentesen progrediál és diagnózisa véletlenszerűen elvégzett (nem célzott) képalkotó eljárás során kerül megállapításra

(Pressler et al. 1985). A fő szövettani patológiás aortafal elváltozás az Erdheim-féle cisztikus media nekrozis. Emiatt az aorta fizikai-élettani tulajdonságai megváltoznak, az ér merevsége ('stiffness') emelkedett centrális pulzusnyomást és a főútóér fokozatos tágulását eredményezi. Ezen stiffness paraméterek prediktorai az aorta komplikációknak. Ilyen az 'augmentációs index', amely applanációs tonométerrel non-invazív módon meghatározható, illetve a pulzushullám sebesség (pulse wave velocity, PWV). Ezen hemodinamikai paraméterek összefüggést mutatnak a Marfan-szindrómások aortagyök tágulási rátájával (Mortensen et al. 2009). Egy további tanulmány pedig alátámasztotta, hogy a PWV a Marfan-szindrómások majdnem összes aortafali szegmentumában magasabbnak bizonyult egészséges személyekhez képest. A kétéves utánkövetés során azonban a PWV szenzitivitása az aortagyök tágulás dinamikájával kapcsolatban mindössze 33%-nak adódott, és így gyenge prediktornak számít. Azonban az aortafali 'elastance' (a 'compliance' reciproka, szintén összefügg az emelkedett stiffness-szel) növekedése az aorta disszekció független rizikófaktorának bizonyult Marfan-szindrómás betegek körében (Nollen et al. 2004).



3. ábra

A felszálló aorta érintettsége Marfan-szindrómában

(a) aorta ascendens dilatáció 3 dimenziós CT rekonstrukciója

(b) A típusú aorta disszekció CT felvétele

Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Szívsebészeti Tanszék anyaga

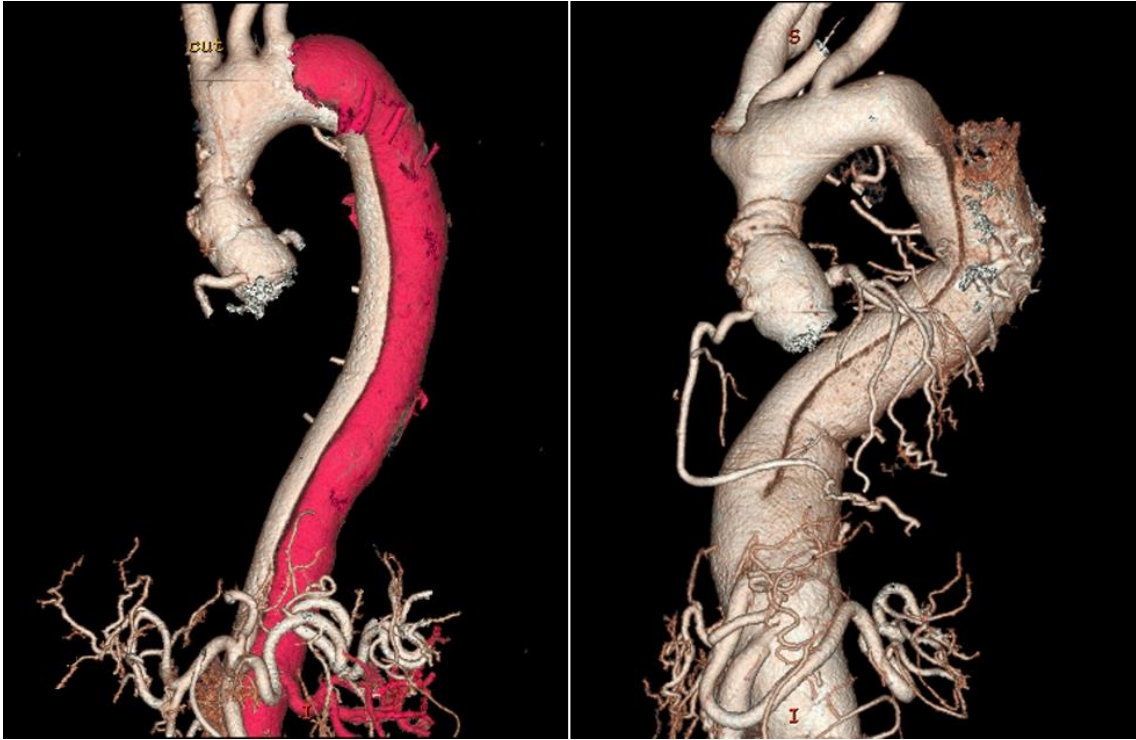
A csökkent compliance az említett patofiziológiai háttérrel az aorta egészének jellemzője, *Jondeau és munkatársai* érdekes megfigyelése szerint az aneurizmák kialakulása csak a főútóerre korlátozódik, annak ellenére, hogy a mutált fibrillin-1

valamennyi érfalban jelen van (Jondeau et al. 1999). Ezt a jelenséget részben magyarázhatja, hogy a kisebb erekre jellemző alacsonyabb vérnyomás nem elegendő az éranómia kialakulásához, a muszkuláris típusú nagy erek esetében pedig a nagyszámú érfali simaizomsejt nyújthat védelmet a túlzott nyírófeszültség és érfali tágulat kialakulásával szemben. Ezt azonban két új keletű tanulmány is megcáfolta. Egy retrospektív vizsgálat 140 Marfan-szindrómás beteget vizsgált, harmaduknál véletlenszerűen kimutattak (CT vagy MRI révén) perifériás értágulatokat és ezen betegek több mint fele szorult emiatt azonnali intervencióra (Yetman et al. 2011). A kutatás felbecsülhetetlen értékét az a tény adja, hogy a megvizsgált alanyokban mind igazolták az FBN1 mutációt és ezzel kizárták az egyéb kötőszöveti betegséghez kapcsolható éranómiákat, hiszen míg Marfan-szindrómában a perifériás aneurizmák kevésbé jellemzőek (legalábbis eddig a tanulmányig ezt feltételezték), addig a IV. típusú (vaszkuláris) Ehlers-Danlos szindrómában patognomikus a közepes nagyságú erek orsószzerű dilatációja, csakúgy, mint a Loeys-Dietz tünetegyüttesben. *Gaertner és munkatársai* ezen eredményeket egy prospektív tanulmánnyal támasztották alá, ahol a kutatócsoport már célzottan kereste az érfaltágulatokat testszerte ultrahangvizsgálat segítségével, és ki is mutatták 21 vizsgált Marfan-szindrómás között 15-nél, akik közül 2 alany esetében műtéti indikáció állt fenn (Gaertner et al. 2014). A kutatók felvetették, hogy a főütőér szűrésén túl szisztematikusan kellene vizsgálni a tünetegyüttesben szenvedő betegek perifériás ereit is.

Habár populációs szinten az **abdominális aorta aneurizma (AAA)** gyakrabban fordul elő az ér egyéb régiójának kitéágulásához képest, Marfan-szindrómásokban ritkábban jelentkezik a mellkasi aorta aneurizmához (TAA) viszonyítva (Takayama et al. 2009). A TAA és az AAA eltérő etiológiájú betegség, patofiziológiai hátterük azonban hasonló: jellemzőek az aortafal gyulladáshoz vezető motívumai, az MMP-k aktivációja, a túlzott kollagén depozíció és elasztolízis (Daugherty et al. 2002). Mind a thoracalis, mind az abdominalis aorta abnormális elaszticitású Marfan-szindrómásokban (Halloran et al. 1995, Jondeau et al. 1999, Chung et al. 2008b). A TAA és az AAA között szoros patológias kapcsolat figyelhető meg, ugyanis a Marfan-szindrómásokban gyakran végzett profilaktikus és akut TAA reparálás illetve szívműtét az AAA nyílt műtete során kialakult komplikációk független rizikófaktorának bizonyult (Yamamoto et al. 2012). Emellett a 2016-ban megjelent, korábban említett nagy elemszámú kutatás szintén

leírta, hogy korábbi felszálló aorta komplikációt szenvedett Marfan-szindrómás betegek szignifikánsan magasabb rizikójúak az újabb (disztálisabb) főütőér szövődmények kialakulása szempontjából (Franken et al. 2016). Egészen az 1970-es évekig a TAA és a következményes disszekció volt a vezető korai haláloki tényező Marfan-szindrómások körében (Murdoch et al. 1972), azonban az utóbbi évtizedek során a tünetegyüttesben szenvedők várható élettartama 30 évvel megemelkedett (Silverman et al. 1995) (Pyeritz szellemesen a következő címet adta publikációjának: „Marfan-szindróma: harminc év kutatómunkája plusz harminc életévvel jár” (Pyeritz 2009)). Ez a drasztikus javulás a betegek Valsalva-sinusának szoros megfigyelésén, a profilaktikus aortagyök műtétek precíz kivitelezésén és a betegek utánkövetésén alapszik az ajánlások megfelelő betartásával (Milewicz et al. 2005). Ezen kiemelkedő eredmények mutatják, hogy az aorta ascendensen kívüli komplikációknak egyre nagyobb jelentőségük van Marfan-szindrómásokban. Ráadásul a Marfan-szindrómások mintegy 18%-ában az első vaszkuláris esemény (aorta disszekció vagy profilaktikus műtét indikációja) a disztális aorta szakaszra korlátozódik (Engelfriet et al. 2006).

Súlyosabb eltérés az **aorta disszekció**, ezen belül Marfan-szindrómásokban leggyakoribb az A típusú (Stanford szerint, amely ekvivalens DeBakey I vagy II-vel). Ennek során az aorta intima rétegének folytonossága egy repedés következtében megszakad, majd az érfalba tóduló vér lap szerint szétválasztja az aortafali rétegeket. Magas a ruptúra illetve a haemopericardium kialakulásának veszélye, továbbá maga a disszekció ráterjedhet az aortabillentyűkre (extrém súlyos akut aorta insufficienciát eredményezve), koronáriákra (akut miokardiális infarktust okozva) és az egyéb visceralis erekre, súlyos végszerv-károsodást vonva maga után. Az első 40 órán belüli mortalitás 50% operáció hiányában, míg a perioperatív halálozás (25%) és a neurológiai komplikációk (18%) a fejlett műtéti és aneszteziológiai technikák ellenére is magasak (Chiappini et al. 2005). A 4. ábrán prezentálom az A és B típusú aorta disszekciót.



4. ábra

A és B típusú disszekció

Az Magyar Marfan Alapítvány gondozásában álló Marfan-szindrómás testvérpár főütőérének 3 dimenziós CT rekonstrukciója. Egyikük esetében (bal oldali kép) az aortagyök profilaktikus rekonstrukcióját követően izolált „B” típusú disszekció jött létre. A jobb oldali felvételen leszálló aortára terjedő „A” típusú disszekció látható műtéti beavatkozás után. A felszálló aorta kezdeti szakaszának helyén mindkét esetben a Bentall műtét során implantált conduit látható.

Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Szívsebészeti Tanszék anyaga

1.3.3 Diagnosztika

A képalkotó eljárások kulcsszerepet játszanak nem csak az aorta annuloectasia és disszekció diagnózisában, hanem a Marfan-szindrómás betegek szűrésében és műtéti utánkövetésében is.

A **transthoracalis ultrahang (transthoracic echocardiography, TTE)** a vezető képalkotóeljárás a Marfan-szindróma diagnosztikájában, hiszen az aortagyök vizsgálható parasternalis hosszszelvényi felvétellel. Az aorta annulusa egy olyan virtuális tér, amely a semilunáris billentyűk rögzülésénél definiálható, átmérője ultrahang vizsgálat során mezoszisztolében mérendő a billentyűk síkjával párhuzamosan, a véráramlási irányára merőlegesen. Legalább három helyesen végzett mérés közül a legnagyobb aortagyök átmérőt kell figyelembe venni. A profilaktikus aortagyök műtétek átmérő-kritériuma az évek során egyre csökkent, kezdetben 60 milliméterről 55, majd 50 mm-re (Treasure 1993, Treasure et al. 1999, Treasure 2000). Az European Society of Cardiology (ESC) jelenleg hatályos irányelvei (Erbel et al. 2014) szintén aortagyök átmérő küszöbököt határoznak meg műtéti indikáció gyanánt. Ez a határérték 45 mm a rizikófaktorokkal rendelkező Marfan-szindrómások esetében, vagyis amennyiben bizonyított az aorta disszekció családi előzménye és/vagy az aortagyök tágulásának sebessége meghaladja a 2 mm/évet, továbbá súlyos aorta insuficiencia vagy mitrális regurgitáció mérhető, vagy gyermekvállalás igénye áll fenn (IIa klasszifikáció, C evidenciaszint). Egy másik határérték az 50 mm-es aortagyök átmérő kéthegyű aortabillentyűvel (bicuspid aortic valve, BAV) rendelkezők esetében, amennyiben az időskor mellett egyéb komorbiditások is fennállnak (IIa klasszifikáció, C evidenciaszint). A BAV szintén egy kötőszöveti betegség ('elastopátia'), a mutált gén a NOTCH1, amelynek a fehérjeterméke egy juxtracrin mediátor. A betegség az aortabillentyűre korlátozódik és egyben az egyik leggyakoribb veleszületett, szívet érintő rendellenesség (prevalenciája 0,5-1,3% (Basso et al. 2004, Roger et al. 2012)), az aortagyök súlyos tágulásával és következményes disszekciójával járhat együtt. Ebből kifolyólag a BAV Marfan-szindrómával való egyidejű fennállása súlyosabb prognózisú lehet az aorta disszekció tekintetében. Érdekes módon a BAV prevalenciája Marfan-szindrómásokban szignifikánsan magasabb (4,7%) a populációs átlaghoz képest, továbbá esetükben gyakoribb volt az aorta aneurizma és a következményes műtéti

beavatkozások száma (Nistri et al. 2012). A két kórkép differenciálását biztosítja, hogy képkalkoló eljárással kimutatható a Marfan-szindrómára jellemző eltérés, ami a Valsalva-sinusok (a koronáriák eredésétől proximálisan lévő terület) szintjében lévő és többnyire arra korlátozódó dilatáció, amely nem jellemző a BAV esetében (Treasure et al. 2014). Továbbá a kötőszöveti betegségben nem szenvedőkre vonatkozóan az ESC az aortagyök átmérő küszöböt 55 mm-ben határozta meg (IIa klasszifikáció, C evidenciaszint). Loeys-Dietz szindróma (LDS) és a IV. típusú Ehlers-Danlos szindróma (EDS) esetében (szintén elastopáthiák) nincs kellően erős evidencia a küszöbértékek pontos meghatározására, azonban a Marfan-szindróma aortagyöki határátméréjénél már alacsonyabb érték mellett is szóba jöhet profilaktikus operáció elvégzése, különösen EDS és LDS esetében, tekintettel a rendkívül agresszív kardiovaszkuláris érintettségre.

A műtét indikált (I klasszifikáció, C evidenciaszint) azon Marfan-szindrómás betegekben, akiknél az aortagyök átmérője 50 mm vagy meghaladja azt. Tekintve, hogy az annulus tágulása magával vonhatja az aortabillentyű elégtelenség kialakulását, fontos leszögezni, hogy az irányelvek értelmében a műtėti intervenció indikált az etiológiától (például Marfan-szindróma) és az aortagyök dilatáció mértékétől függetlenül, amennyiben az aorta inszufficiencia klinikai tünetekkel jár, vagy tünetmentes és a balkamrai ejekciós frakció 50% vagy kisebb (mindkettő esetben I klasszifikáció, B evidenciaszint) (Taylor 2012, Vahanian et al. 2012). Tehát egy Marfan-szindrómás műtėti indikációját nem csak az aortagyök átmérője határozza meg, hanem az aorta inszufficiencia mértéke is, amely szintén egy gyakran jelentkező rendellenesség a tünetegyüttesben.

Előzőleg részletesen tárgyaltuk a revideált Ghent nozológiát (Loeys et al. 2010), amelyet széleskörűen alkalmaznak a Marfan-szindróma klinikai diagnózisában és az érintett betegek klinikai nyomonkövetésében. A ghenti kritériumrendszer definiálja a Z-score-t, amelyet felhasznál a tünetegyüttes kórmegállapításában. A szívultrahanggal kapcsolatban azonban itt érdemes kiemelni, hogy a Z-score-t sok szakmai kritika érte a kardiológusok részéről. A számításához leggyakrabban használt formulát *Roman és munkatársai* (Roman et al. 1989) írták le egészséges egyéneken. Ennek értelmében a mért aortagyök átmérőt testfelületre (body surface area, BSA, m²) és életkorra normalizálva meghatározzuk, majd kiszámoljuk, hogy az egészséges populáció átlagos aortagyök átmérőjének (nomogram) szórásához képest hány-szoros az eltérés, vagyis a

Z-score. A Roman-féle formula lineáris összefüggést feltételez az aortagyök és a testfelület között (az általuk mért legnagyobb aortagyök érték felett extrapolációt végeztek). Ezt megcáfolta két, egészséges kontrollokon végzett tanulmány is, amelyekben felmerült, hogy létezik egy abszolút határérték az aortagyök átmérő tekintetében (Kinoshita et al. 2000, Biaggi et al. 2009), vagyis a paraméter összefüggése a testfelülettel nem egyenesen arányos, hanem plató fázissal rendelkezik (az aortagyök átmérő tengelyén értelmezve). Kiderült azonban, hogy a Roman-féle formulát használva bizonyos esetekben elmarad a Marfan-szindróma diagnózisának megállapítása (Radonic et al. 2011), ugyanis egy bizonyos testfelület felett a lineáris összefüggés túlbecsüli a normál aortagyök átmérőt, ezzel a normáltartományba eshet egyes Marfan-szindrómások mért adata. Ráadásul a tünetegyüttesben szenvedők többnyire magas növésűek (gyakori a két méteres vagy afeletti testmagasság) illetve az obezitás ezen betegcsoporton belül is terjed, amelyek mind nagyobb BSA értéket eredményeznek, és éppen ezen magasabb tartományban válik megbízhatatlanná a Roman-féle formula. Joggal vetődött fel újfajta képletek megalkotásának igénye, melyeket *Devereux és munkatársai* írtak le több mint 1200 egészséges alany vizsgálatával. Az aortagyök átmérő nagyobbak bizonyult a férfiakban, továbbá arányosan változott a testmagassággal és életkorral (Devereux et al. 2012). Ebből két új formulát alkottak meg a Z-score számítására, melyeket egy másik kutatócsoport összevetett a régebbi Roman-formulával és kiderült, hogy a testfelület helyett testmagasságot alkalmazó Devereux formulák erősebb összefüggést mutattak a Marfan-szindróma diagnózisával, tehát a Roman-féle összefüggés kevésbé megbízhatónak bizonyult az új képletekhez viszonyítva (van Kimmenade et al. 2013). Ezt 2012-ben írták le, azonban a 2010-ben újraformált, jelenleg hatályos Ghent nozológia még a Roman-formulát alkalmazza. Ráadásul ezen kritériumrendszer kifejezett hangsúlyt fektet a Z-score-ra, ugyanis ha az ≥ 2 -nek adódik, akkor a Marfan-szindróma családi előzményének pozitívításakor már fennáll a tünetegyüttes diagnózisa, mint azt korábban tárgyaltuk.

A **transoesophagealis ultrahang (TEE)** alkalmazható akut helyzetekben, amennyiben aorta disszekció gyanúja áll fenn és meg kell állapítani az aortabillentyű-insufficiencia mértékét, továbbá a billentyűmegtartó műtétek sikerességét lehet vizsgálni ezzel a módszerrel perioperatív körülmények között.

A **komputertomográfia (computed tomography, CT)** segítségével könnyedén diagnosztizálható az aorta disszekció a főütőér valamennyi szakaszán. Ezen képalkotó technika kifejezetten gyorsan kivitelezhető, ami előnyt jelent az akut, életet veszélyeztető érkatasztrófák pontos felmérésében és a klinikai döntéshozatalban.

A **mágneses magrezonancia képalkotás (magnetic resonance imaging, MRI)** egy kulcs képalkotó modalitás a Marfan-szindróma diagnózisának felállításában illetve a kórkép kezelésében. Részletes felvilágosítást ad a szív és az aortagyök állapotáról azon esetekben is, amikor a megbízható ultrahangfelvétel elkészítését nehezíti a Marfan-szindrómás betegek körében gyakori mellkasi deformitások megléte. A CT-vel ellentétben biztosítja az aorta rendszeres vizsgálatát sugárterhelés nélkül, továbbá számos egyéb szervrendszeri eltérés is (mint a lumbosacralis duralis ectasia, scoliosis, mellkas deformitások, protrusio acetabuli) vizsgálható, melyek rendkívül gyakoriak a tünetegyüttesben szenvedők körében. Mind a CT, mind az MRI használható az aorta teljes hosszának vizsgálatára Marfan-szindrómásokban, sőt a jelenlegi európai irányelvek szerint a fentiek kifejezetten ajánlott képalkotó technikák.

Differenciál diagnosztikát igényel valamennyi thoracalis aorta aneurizma, ugyanis nem minden FBN1 mutáció vezet Marfan-szindrómához (mint azt korábban leírtam) továbbá nem minden thoracalis aorta aneurizma hátterében áll Marfan-szindróma. A 2. táblázatban azokat a mellkasi aorta aneurizmával járó öröklődő kórképeket tüntettem fel a mutált génekkel és a jellemzően érintett szervrendszerekkel, amely kórképeket szükséges elkülöníteni a Marfan-szindrómától.

2. táblázat

**A thoracalis aorta aneurizmával járó leggyakoribb genetikai betegségek
differenciáldiagnosztikája**

Klinikai szindróma	Érintett gén(ek)	Manifesztációk						
		Kardiovaszkuláris	Szemészeti	Craniofacialis	Váz- és izomrendszeri	Neurológiai	Dermatológiai	Belső szervi
Marfan-szindróma*	FBN1	●	●	●	●	●	●	●
Shprintzen-Goldberg szindróma	FBN1	●	-	●	●	●	-	-
Familiáris thoracalis aorta aneurizma (FTAA)	TGFBR1,2 FBN1 SMAD3 NOTCH1	●	-	-	●	-	-	●
Loeys-Dietz szindróma	TGFBR1,2	●	●	●	●	●	●	●
Ehlers-Danlos szindróma (vaszkuláris, IV. típus)	COL3A1	●	-	●	●	-	●	●
Congenitalis contracturalis arachnodactilia (Beals-szindróma)	FBN2	●	●	●	●	-	●	-
Cutis Laxa	ELN FBLN5	●	-	-	-	-	●	●

●: érintett; -: nem érintett. Módosítva: *Ramachandra és munkatársai* (Ramachandra et al. 2015) nyomán

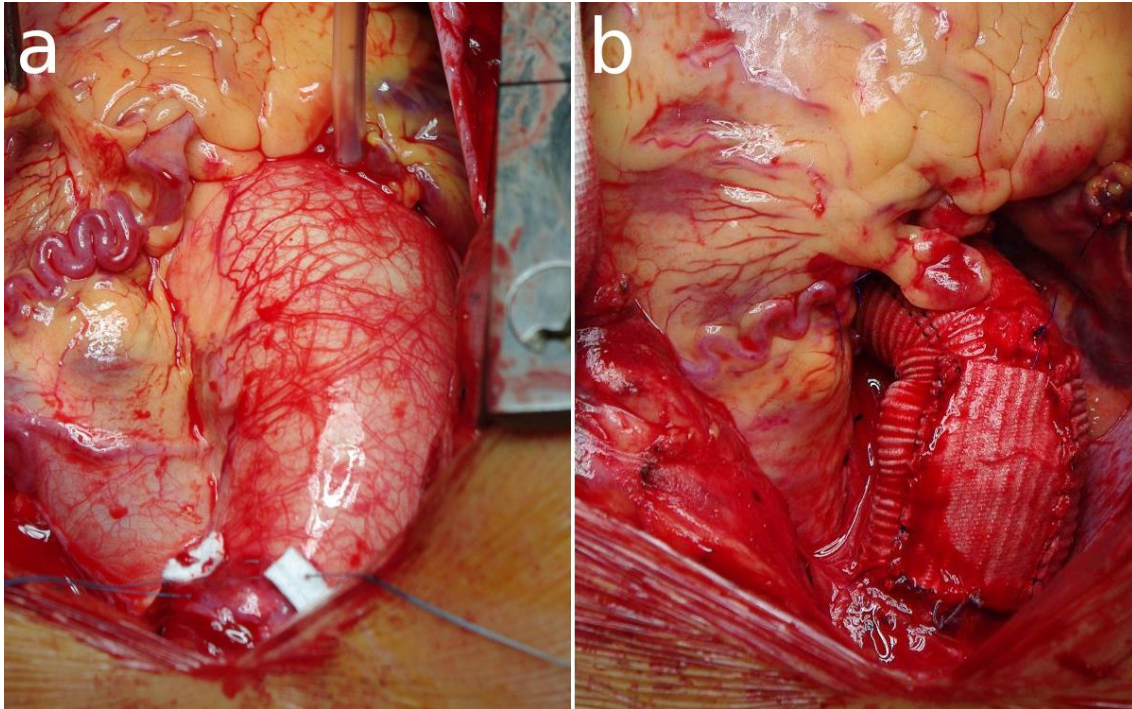
*Marfan-szindrómában a thoracalis aorta aneurizma predilekciós helye a Valsalva-sinusok szintjében mutatkozik

1.3.4 Sebészi megoldás

Jelenleg az *aortagyök-tágulat* profilaktikus sebészi megoldásának három elfogadott lehetősége van. Nagy elemszámú vizsgálatok alapján az izolált elektív aortagyök rekonstrukció mortalitása 1,6% és 4,8% között mozog, jelentősen függ az életkortól és az egyéb szív-és érrendszeri rizikófaktorok meglététől az operáció időpontjában (Kallenbach et al. 2013). A The Aortic Valve Operative Outcomes in Marfan Patients (AVOOMP) kutatócsoport 239 aortagyök-rekonstrukción átesett Marfan-szindrómást vizsgált 2005 és 2010 között prospektív módon (Coselli et al. 2014). A kutatók által demonstrált adatokat az egyes műtéti technikáknak megfelelően ismertetem.

A **teljes aortagyök csere (total root replacement, TRR)** számtalan finomításon esett át azt követően, hogy *Bentall* és *De Bono* elsőként alkalmazták és publikálták eredményeiket 1968-ban (Bentall et al. 1968). A műtét - ahogy neve is mutatja - az aortagyök és az aorta ascendens cseréje 'conduit'-ra, tehát egy olyan műérre, amely egy „beépített” mechanikus billentyűt tartalmaz és helyettesíti az aorta natív billentyűit. Vagyis az aortabillentyű cseréjét is magában foglaló műtéti technikáról van szó. Újabban lehetőség nyílt szöveti billentyű inkorporálására is (Kirsch et al. 2009). A szívkoszorúereket anasztomizálják a graft nyílásaival, így a koronária perfúzió megoldott. A Bentall-féle műtét ma már egy alacsony rizikójú, reprodukálható eljárás, melyet nagy rutinnal alkalmaznak klinikánkon is (5. ábra). Kutatócsoportunk is megjelentette eredményeit 147 Bentall műtéten átesett betegre vonatkozóan, ahol 10 éves utánkövetésnél 76%-os volt a túlélés. Az AVOOMP tanulmány szerint a 75 TRR (Bentall) műtéten átesett Marfan-szindrómás esetében a szívmotor idő mediánja 152 perc volt (aorta lefogás mediánja: 115 perc). Harmincnapos műtéti elhalálozás 1 esetben következett be, és a rákövetkező egy évben pedig szintén egy beteg vesztette életét. Fontos szempont, hogy a műbillentyű implantáció magával vonja az élethosszig tartó antikoaguláns kezelést, amely tekintve, hogy a Marfan-szindrómás betegek egy része már húszas életéveinek elején rászorulhat az aortagyök cserére, jelentős mértékben ronthatja az életminőséget hosszútávon. Az AVOOMP eredmények szerint a 75 TRR műtéten átesett Marfan-szindrómás beteg esetében az operáció után 1 évvel a thromboemboliás szövődmények gyakorisága 2/75 (2,7%), míg a vérzéses komplikációké 5/75 (6,6%) volt (Coselli et al. 2014). Egy 972 beteget felölelő meta-

analízis szerint ezen szövődmények kombinált esemény rátája 0,7%-nak adódott (Benedetto et al. 2011). A nem kívánt mellékhatások mellett az antikoaguláns terápia az életminőséget is ronthatja, hiszen figyelembe kell venni gyermektervezés, utazás és munka szempontjából, valamint szigorú étrendet és folyamatos orvosi kontrollt igényel (K-vitamin antagonistá esetében).



5. ábra

Bentall műtét

(a) műtét előtti állapot, jelentősen tágult aorta ascendens főként a sinotubularis junctio szintjében

(b) az aortagyök conduitra történő cseréjét követő állapot

Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Szívsebészeti Tanszék anyaga

A **billentyű-megőrző aortagyök csere (valve sparing root replacement, VSRR)** egy másik, „fiatalabb”, azonban jóval komplikáltabb műtéti technika, amely akkor végezhető, ha az aorta billentyű struktúrálisan - tehát normál tricuspidalis - és funkcionálisan (azaz nincs szignifikáns regurgitáció) is ép. Két variánsa a Yacoub (Yacoub et al. 1998) és a David (David et al. 1992, David 2011) módszer. Ezen technikák alkalmazása során a natív aortabillentyű megmarad a műér (Dacron graft) annulushoz történő bevarrása során, a koronáriák bevarrása pedig a Bentall

procedúrához hasonlóan szintén a graftból történik. A Yacoub módszer úgynevezett 'remodellációs' eljárás, ennek során a műérrel „új” Valsalva sinusokat alakítanak ki. Ezzel szemben a David metodika reimplantációs eljárás, ugyanis a natív billentyűket mintegy „átültetik” a műérbe, és ellentétben az előbbi technikával, itt az annulust alátámasztják a Dacron protézissel. Emiatt hosszabb távon a David procedura sikeresebbnek bizonyult a Yacoub-féle módszerhez képest, amely esetben nem stabilizált az annulus és gyakoribb a reoperáció. Azonban kiegészítő annuloplastica (az annulus körkörös varrataival) kiküszöbölheti ezt a problémát. Az AVOOMP tanulmány (Coselli et al. 2014) 239 VSRR műtéten átesett Marfan-szindrómást vizsgált, a medián szívmotor idő 194 perc volt (aorta lefogás mediánja: 156 perc), ezzel átlagosan közel 40 perccel hosszabbnak bizonyult a sebészeti szempontból valamivel egyszerűbben kivitelezhető Bentall procedúrához képest. Emellett a 30 napos mortalitás 1/239 (0,04%) volt, továbbá az egyéves mortalitás is 0,04% volt. Érdekesség, hogy 6 páciens esetében az operáció során derült fény arra, hogy az aortabillentyű mégis cserére szorul, ezért a szívsebészek áttértek a TRR műtetre. Hasonló műtéttechnikai konverzió gyakrabban fordulhat elő kevesebb tapasztalattal rendelkező klinikák esetében (Treasure et al. 2014). David műtét (VSRR) elvégzésekor bár az aortabillentyű ép (hiszen ezért nyílik lehetőség a megtartására), gyakori, hogy több évvel a beavatkozás után alakul ki a billentyű insufficiencia, ugyanis a Marfan-szindrómásoknál az annulus progresszív módon dilatálódik és a funkcionális billentyűelégtelenség idővel egyre nyilvánvalóbbá válik, illetve a kötőszöveti gyengeség miatt a cuspisok prolabálhatnak. Az AVOOMP eredményei szerint a követés időtartama alatt (2005 és 2010 között) a billentyű-megtartó műtéten átesettek 29%-a szorult reoperációra súlyos aortabillentyű lézió miatt. *Benedetto és munkatársai* meta-analízisükben rávilágítottak arra, hogy a David procedúrán átesettek esetében az éves reintervenciós arány 1,3% (Benedetto et al. 2011), melyet ezt követően egy klinikai tanulmány is alátámasztott (Shrestha et al. 2012). Ez annyit jelent, hogy az a Marfan-szindrómás, aki 20 éves korában VSRR műtéten esik át, az 60 éves korára 52%-os eséllyel kerülhet reoperációra, amely rendkívül magas arány.

Az aorta annuloectasia sebészi megközelítését forradalmasította egy alig egy évtizede bemutatott eljárás, melynek angolszász elnevezése: **personalized external aortic root support (PEARS)**. *Golesworthy és munkatársai* szellemesen a következő

címet adták tanulmányuknak: „A jacket for the Marfan’s aorta” (Golesworthy et al. 2004), mellyel szemléltetik, hogy a dilatált aortagyököt kívülről támasztják meg, ezzel mintegy „kabátba öltöztetik” azt. Az eljárás személyre szabott, hiszen a páciensről készült képalkotó felvételeket elemezve komputer technika segítségével virtualizálják a beteg aortagyökét, majd fizikailag előhívják azt háromdimenziós (3D) nyomtatással (Pepper et al. 2010). Az így kapott makroporozus hüvelyszerű szövetszerkezetet az aorta köré helyezik egészen az aorto-ventricularis junctiotól kezdve, nyílásokat hagyva a coronariák eredésének megfelelően. A polietilén tereftalát polimerből készült hálószerű anyag hisztológiai tulajdonságait juhokon vizsgálták és kimutatták, hogy az állatok arteria carotisa köré hüvelyezett polimer-háló szövettanilag integrálódott az ér periadventitiumába és szignifikánsan növelte annak nyújtófeszültségét az emelkedett stiffness következtében (Verbrugge et al. 2013). Aorta disszekció fennállásakor a PEARS nem tekinthető választandó opciónak természetéből adódóan, és pontos helye az aorta annuloectasia műtéti megoldásainak eszköztárában még kérdéses, mindenesetre jövőbemutató módszernek mutatkozik, amely integrálja a klinikai tudományt a számítástechnika világával személyre szabott megoldást kínálva. Különösen kedvező, hogy a műtét során nincs szükség szívmotorra, így kiküszöbölhetők a miokardiális iszkémiából és a keringésleállásból adódó nem kívánt mellékhatások. Az AVOOMP adatbázis (Coselli et al. 2014) szerint a PEARS operáción átesettek körében a műtéti mortalitás 1/41 (2,4%) volt a bal coronaria főtrzsének sebészi sértése következtében. Az első évben nem történt elhalálozás, továbbá az A-típusú disszekció előfordulását teoretikusan ez az eljárás csökkenti a leginkább, hiszen az előbbi két műtéti megoldáshoz képest PEARS során nincsenek varrott anastomosisok, melyek vulnerábilisak lennének az intimaszakadással szemben.

Összegezve a három műtéti technikát, a Bentall (TRR) procedúra aortagyök dimenziótól függetlenül elvégezhető és egyben széleskörűen elérhető és alkalmazott módszer aorta annuloectasiában azon betegek esetében, akik viselik az élethosszig tartó antikoaguláns kezelés súlyát és nem kívánnak újabb műtéteket. Ezzel szemben a David féle VSRR mentesít az állandó gyógyszerelés és annak szövődményei alól, kecsegtető lehetőség például fiatal nők számára, akik a későbbiekben szeretnének gyermeket vállalni. Azonban szem előtt kell tartani, hogy Marfan-szindrómásokban „csak idő kérdése” az aorta insuficiencia kialakulása a betegség patomechanizmusának

értelmében, hiszen egy progresszív szisztémás kötőszöveti betegségről van szó. Amennyiben egy Marfan-szindrómás mindkét műtétfajta megfelelőnek bizonyul, úgy a nemzetközi irányelvek nem határozzák meg, melyik procedúra kivitelezése kedvezőbb, hiszen ez egyénekenként változik. A betegség-dignitás kettéválasztásához olyan biomarkerre lenne szükség, amellyel meg lehetne állapítani a Marfan-szindróma „agresszivitását”, vagyis a kórlefolyás súlyosságát. Ennek megfelelően a rapidabb tünetegyüttesben szenvedők esetében célszerűbb lenne a fiatal életkor ellenére Bentall-műtétet végezni, hiszen várhatóan ezen betegek reoperációra fognak szorulni a gyorsabb annulus-tágulás miatt. A PEARS magában foglalhatja a VSRR előnyeit, mivel kevésbé drasztikus műtéti beavatkozásról van szó (például nem kell szívotort alkalmazni), továbbá a műtéti konfigurációból adódóan megakadályozhatja az aortagyök további tágulását és ezzel megőrizheti az aortabillentyű funkciót. Ezen teoretikus pozitívumok igazolása nagy elemszámú, randomizált tanulmányokra vár.

Az A-típusú aorta disszekció azonnali műtéti indikációt jelent az ESC irányelvek értelmében (I klasszifikáció, B evidenciaszint) (Erbel et al. 2014). Műtét nélkül az 1 hónapos mortalitás 90%-os, melyet a beavatkozás kivitelezése 30%-ra csökkent a magas perioperatív halálozás (25%) ellenére. A műtéti megoldás hosszútávon kedvezőbbnek bizonyult a konzervatív terápiához képest (Perko et al. 1995). Az A-típusú disszekció során David-féle billentyű-megtartó műtétet lehet végezni, amennyiben az aortabillentyűk kompetensek (és tricuspidalisak), továbbá ha az insufficiencia csak az akut módon kialakuló disszekció miatt vált klinikailag számottevővé (Subramanian et al. 2012), illetve a centrumnak nagy tapasztalata van ezen műtéti technika elvégzésében. Egyéb esetben Bentall-műtét a választandó beavatkozás. Manapság az egyik kulcskérdés a kicserélendő aortaszakasz hossza: a teljes felszálló főütőér vagy annak részleges ('open end' vagy 'hemiarch') cseréje viszonylag könnyen kivitelezhető metodikák. Újabban hibrid technikák is napvilágot láttak, mint amilyen a 'frozen elephant trunk', amely magában foglalja a teljes felszálló főütőér és arcus aortae cserét, továbbá a leszálló aorta integrált stent-graftjainak behelyezését. Ez egy rendkívül nehéz műtéti beavatkozás, neurológiai komplikációk magasabb kockázatával (Leontyev et al. 2013), azonban egy komplett ércsere kiváltja a későbbi érsebészeti beavatkozás szükségességét a leszálló aortán (Tsagakis et al. 2010).

Fontos megemlíteni az aorta disztális részének ellátását, amely főütőér szakasz a növekvő várható élettartammal összefüggésben egyre kitüntetettebb szerepet játszik a Marfan-szindróma kardiovaszkuláris manifesztációjában. Az abdominális aorta aneurizma és B-típusú aorta disszekció esetében az ESC irányelvek preferálják a konzervatív (gyógyszeres) kezelést stabil állapotban, illetve sebészi kezelés jöhet szóba instabil beteg esetében. Egyre gyakoribb az endovascularis (minimál invazív) megoldás is (endovascular aneurysm repair, EVAR), vagyis a percutan, katéteres úton végrehajtott fémháló (stent) beültetése lumenálisan. Ezt gyakran alkalmazzák nem Marfan-szindrómás etiológiájú disztális aorta komplikációk esetén, azonban elegendő evidencia hiányában a jelenleg hatályos nemzetközi irányelvek ellenjavallják az endovascularis technikák alkalmazását Marfan-szindrómában szenvedő betegeknél, inkább nyílt műtéti eljárást javasolnak, amennyiben indokolt (Erbel et al. 2014). Egy tanulmány összefoglalta 54 Marfan-szindrómás beteg esetét, akiknél endovascularis stent beültetést hajtottak végre a disztális aorta disszekciója miatt (Pacini et al. 2013). Meglepő módon a periprocedurális mortalitás alacsonyabb volt (1,9%) a nem Marfan-szindrómás esetekhez képest, azonban az úgynevezett 'endoleak' (amely során az aneurizmában valamennyi vérmennyiség továbbra is kommunikál az érlumennel, vagyis sikertelen a tárgyat kizárása a stenttel) a műtétek folyamán 2-3-szor gyakrabban (21,6%) fordult elő a nem Marfan-szindrómás betegekhez képest. Emiatt magasnak bizonyult az utánkövetési szakban a reintervenciók, illetve a műtéti megoldásra történő konverziók aránya. Mindemellett ezen időszakban a mortalitás is kiemelkedő volt (12%) a betegek körében, ezzel az endovascularis technika alkalmazása Marfan-szindrómásokban messze elmarad az optimálistól, és egyelőre kerülendő.

1.4 A Marfan-szindróma gyógyszeres terápiája

Számos nemzetközi tanulmány látott napvilágot a Marfan-szindróma gyógyszeres kezelésével kapcsolatban (Singh et al. 2016), bizonyítva a tünetegyüttes farmakológiai prevenciójának kiemelkedő fontosságát a klinikai gyakorlat szempontjából.

Halpern és munkacsoportja vetette fel elsőként evidenciák hosszú sorát felvonultatva, hogy a β_1 adrenerg receptor blokkolók (**béta-blokkolók**) hatásosak lehetnek az aorta disszekció megelőzésében az időegység alatti centrális artériás nyomásváltozás (aorta dP/dt) csökkentése révén (Halpern et al. 1971). Ezt 1994-ben követte az első prospektív, randomizált tanulmány (Shores et al. 1994), amely során 70 Marfan-szindrómást vizsgáltak 10 éven át; egy részüket propranolollal kezelték, míg a többi beteg nem kapott gyógyszeres kezelést. A béta-blokkolót a hemodinamikailag effektív dózissig titrálták, így a hatóanyag képes volt kifejteni a jelentős (mind nyugalmi, mind terhelési) szívfrekvenciát és bal kamrai kontraktilitást csökkentő hatását, ezzel redukálva az aorta középnyomását. Ennek hatására a propranolollal kezelt Marfan-szindrómások körében szignifikánsan csökkent az aortatágulás mértéke a kezeletlen betegekhez képest, azonban a 9 éven túli eseménymentes állapot csak tendenciális eltérést mutatott a vizsgált csoportok között. Az ellentmondások ellenére a gyógyszeres család a Marfan-szindrómások egyik meghatározó terápiás ágensévé vált a klinikai gyakorlatban.

Korábban kiemeltük a TGF- β meghatározó szerepét a Marfan-szindróma patogenezisében. Ezen jelátviteli útvonal effektív antagonistája az **ARB** gyógyszeres család, amely gyógyszerek a béta-blokkolókhöz hasonlóan szintén csökkentik a vérnyomást, emellett a tünetegyüttes egyik kulcsmolekulájának és jelátviteli útvonalának blokkolásával kecsegtetnek. A gyógyszeres csoport létjogosultságát Marfan-szindrómásokban a már korábban említett kutatás adta, amely során Marfan-szindrómás egereket kezelték losartannal (egy ARB) és szignifikánsan csökkent az elasztinrostok fragmentációja, ezzel megőrizve az aortafal architektúráját (Habashi et al. 2006). Ennek hatására extenzív módon kezdték vizsgálni a kutatók az ARB-k (különösen a losartan) hatásosságát Marfan-szindrómás embereken, eddig 3 publikált randomizált tanulmány keretein belül. Ezek során a losartan (illetve egyik esetben irbesartan) hatékonyságát

vizsgálták standard terápia (tehát béta-blokkoló szedése) mellett. Továbbá napvilágot látott, hogy a Marfan-szindrómások esetében a kizárólag béta-blokkolóval kezelt betegekhez képest, a losartan kedvező hatásának bizonyult a béta-blokkolókkal kombináltan alkalmazva, így az aorta tágulásának mértékét jelentősen csökkentve (Chiu et al. 2013, Groenink et al. 2013). Mindössze egy tanulmány számolt be arról, hogy a 3 éves periódus alatt nem találtak számottevő különbséget a két csoport között (Milleron et al. 2015).

A továbbiakban induló prospektív, randomizált vizsgálatok az ARB losartant hasonlították össze a béta-blokkoló atenolollal, amelyek közül 3 vizsgálat eredményét már publikálták, egy még folyamatban van. Ezek közül az eddigi legnagyobb Marfan-szindrómás gyógyszer tanulmány a Pediatric Heart Network 'Trial of Beta Blocker Therapy (Atenolol) vs Angiotensin II Receptor Blocker Therapy (Losartan) in Individuals with Marfan Syndrome' (Lacro et al. 2014), amely prospektív, multicentrikus randomizált vizsgálat. Ennek során összehasonlították a losartan és az atenolol hatását 608 gyermek és fiatal Marfan-szindrómás esetében 3 éven át. Mindkét hatóanyag egymáshoz képest ekvivalens módon, szignifikáns mértékben csökkentette az aortagyök-tágulás mértékét a vizsgált betegekben. Sem a mellékhatásokban, sem pedig a profilaktikus műtétek számában nem volt számottevő különbség a kétfajta gyógyszer szedők között. Azonban a legfontosabb felfedezés az volt, hogy a fiatalabb alanyokban mindkét gyógyszer nagyobb mértékben csökkentette az aortagyök-tágulási rátát az idősebb Marfan-szindrómásokhoz képest.

Elmondható, hogy valamennyi Marfan-szindrómás esetében személyre szabott gyógyszeres terápia szükséges. Összességében mind az atenolol, mind pedig a losartan effektíven csökkenti a Marfan-szindrómások aortagyök-tágulási rátáját. Béta-blokkoló gyógyszerek használatakor a dózist maximálisan fel kell titrálni a kielégítő hemodinamikai hatás eléréséhez (megfelelően alacsony nyugalmi és terhelési szívfrekvencia, továbbá csökkent szívizom kontraktilitás a következményesen redukált vérnyomással). Az ARB-k esetében viszont nem ismert az optimális dózis, továbbá mint már korábban leírtuk, a losartanra adott válasz nagy valószínűséggel függ az FBN1 mutáció típusától Marfan-szindrómásokban (Franken et al. 2016). A haplo-insufficienciával rendelkező betegek körében mutatkozott számottevő válaszkészség (vagyis szignifikáns aortagyök-tágulási ráta csökkenés), míg a domináns negatív

genotípussal rendelkezők non-responderek voltak. Fontos leszögezni, hogy a várandósság abszolút kontraindikációja az ARB gyógyszer család szedésének teratogén hatása miatt, amelyre különösen figyelni kell terhes Marfan-szindrómás nők esetében. Ezenkívül a Pediatric Heart Network tanulmánya alátámasztotta, hogy az atenolol vagy losartan hatásosabban csökkenti az aortagyök-tágulási rátát alacsonyabb életkorú Marfan-szindrómásokban, ami felveti a gyógyszeres kezelés minél előbbi elkezdésének szükségességét a szindrómában szenvedő, aorta annuloectasiás gyermekek esetében. Súlyos aortagyök-tágulási sebességet mutató Marfan-szindrómás beteg esetén felmerülhet a béta-blokkoló és ARB kombinációjának alkalmazása, habár az eddigi klinikai tanulmányok ellentmondásos eredményeket közöltek a kombinált terápia hatásosságával kapcsolatban a béta-blokkolókkal történő monoterápiához képest. A gyógyszeres kezelés folytatása a profilaktikus aortagyök műtéten átesett Marfan-szindrómások esetében továbbra is indokoltnak tűnik (Groenink et al. 2013).

Tekintve, hogy a gyógyszerkutatások experimentális modelleken alapulnak, szólni kell a fenti gyógyszerek hatásáról Marfan-szindrómás egerekben. Ezen rácsálómodellekben mind a béta-blokkolók (Habashi et al. 2006, Gallo et al. 2014) mind az ACE inhibitorok (Habashi et al. 2011) csak szerény mértékben gátolták az aneurizma növekedését, és hatástalannak bizonyultak az aortafal architektúrájának megőrzésében az ARB losartanhoz képest, annak ellenére, hogy valamennyi gyógyszer ekvivalens módon csökkentette a vérnyomást az állatokban. Így elmondhatjuk, hogy a Marfan-szindrómás egérmódel esetében a gyógyszerre adott válasz a losartan kiemelkedő hatékonyságát sugallja, amely gyógyszer azonban emberben nem hatásosabb a béta-blokkolóknál. Ezzel szemben az ACE inhibitorok kevésbé tűnnek alkalmasnak a súlyos manifesztációk megelőzésére.

Chung és kutatócsoportja 2008-as munkássága alapján nyert napvilágot a doxycyclin terápiás hatásának magyarázata is (Chung et al. 2008a). Marfan-szindrómás egerek vizéhez adtak doxycyclin-t, mely szignifikánsan csökkentette az MMP-2 és MMP-9 szintet, ezzel csökkentve az aneurizma progressziót és megelőzve az „aortarepedést” (Chung et al. 2008a).

A legújabb tanulmányok már a pravastatin hatásosságát is kimutatták (McLoughlin et al. 2011). Úgy tűnik, hogy a statinok hatásmechanizmusa az aorta

simaizomsejtjeit veszi célba, gátolja a túlzott fehérje szintézist. A publikáció szerint a pravastatin épp oly hatásos az aorta dilatáció csökkentésére, mint a losartan (3. Táblázat).

3. Táblázat

<i>A Marfan-szindróma gyógyszeres kezelési lehetőségei</i>			
<i>Hatóanyag</i>	<i>Támadáspont</i>	<i>Biokémiai hatás</i>	<i>Hatása Marfan-szindrómában</i>
Losartan	angiotenzin II-receptor blokkoló	csökkenti a TGF- β aktivitást és növeli az MMP-inhibitorok szintjét	Aorta tágulásának és disszekciójának megelőzése
Doxycyclin	MMP-2 inhibitor	MMP-2 szint csökken, non-kanonikus útvonal gátlás	Aneurizma progresszió gátlása
Perindopril	ACE-gátló	Csökken a MMP-2/3, TGF- β szint	Aorta átmérő és az aortafal merevsége csökken
Pravastatin	Aorta simaizomsejtjei	Túlzott fehérjeszintézis gátlása	Aortagyök tágulásának csökkentése
Atenolol	β -receptor blokkoló	Szimpatikus rendszer gátlása	Vérnyomás csökkentése → aneurizma prevenció

1.3.5 Életmódbeli korlátozások, terhesség

A jelenleg hatályos irányelvek (Erbel et al. 2014) értelmében Marfan-szindrómásoknak tanácsos kerülnie a nagy erő kifejtést igénylő sportformákat, különösen a Valsalva manőverrel járó tevékenységeket. Ezen esetekben ugyanis drasztikusan megnőhet a szisztémás vérnyomás (Palatini 1997), továbbá az aortafali stressz (Koullias et al. 2005), melyek mind rizikófaktorai a súlyos aortaszövődmény kialakulásának. Ismert, hogy a súlyemelés (mint statikus sport) és az aorta disszekció kialakulása között szoros az összefüggés (Hatzaras et al. 2007), így érthető hogy a főütőér disszekciójára különösen prediszponált Marfan-szindrómásokban miért eliminálandók ezek a provokáló faktorok.

Fontos külön említést tenni a terhességről Marfan-szindrómás nők esetében, hiszen klinikánkon is egyre gyakrabban jelentkeznek állapotos páciensek, akiket a várandósság fokozott kardiovaszkuláris rizikója miatt még szorosabb megfigyelés alatt tartunk. *Donnelly és munkatársai* nemrégiben publikálták tanulmányukat 98 várandós Marfan-szindrómás nőről, akiknek a teherbeesés tervezésekor az aortagyök átmérője <45 mm volt (hiszen az irányelvek szerint 45 mm felett az aortagyök profilaktikus műtété indikált, amennyiben egy Marfan-szindrómás nő terhességet tervez) (Donnelly et al. 2012). Érdekes módon átlagosan 3 mm aortagyök-tágulást figyeltek meg a graviditás időszaka alatt. Szülést követően bár lelassult, de továbbra is emelkedett maradt a főütőér dilatációjának expanziós rátája. Összességében tehát a várandósság alatti halálos aorta szövődmények előfordulása elmaradt a terhes Marfan-szindrómás nőkben, azonban a szülés utáni időszakban az elektív aortagyök műtét és aorta disszekció gyakorisága számottevően magasabbnak bizonyult a korábban nem várandós Marfan-szindrómás nőkhöz képest. Vagyis maga a graviditás illetve a korábbi várandósság is az aortopátia rizikófaktorai közé tartozik Marfan-szindrómás nőkben. Ennek az oka lehet, hogy sem a béta-blokkolók sem pedig az ARB-k (abszolút kontraindikáció) nem alkalmazhatók biztonsággal terhésekben. Reményt adhat egy már említett friss tanulmány Marfan-szindrómás egereken (Doyle et al. 2015), amely során egy antihipertenzív szer, a hidralazin kedvező hatását írták le az aortatágulat csökkentésében. A hatóanyag a TGF- β jelátvitel non-kanonikus ágát blokkolja. A hidralazin jól tolerált gyógyszer terhésekben is, ezért adása ígéretesnek tűnik Marfan-szindrómás várandós nők esetében. Esetükben javallott a császármetszéssel történő szülés, hiszen mint előbb említettem, a

per vias naturales szülés közben alkalmazott hosszantartó Valsalva manőverek fokozottan veszélyesek lehetnek Marfan-szindrómásokban. Amennyiben profilaktikus aortagyök műtét elvégzésének indikációja áll fenn egy a tünetegyüttesben szenvedő hölgy esetében (ugyanis aortagyök átmérője elérte a 45 mm-t), a preferált technika természetesen a David-procedúra, hiszen a várandósság abszolút kontraindikációja az antikoaguláns terápiának, mely utóbbi elengedhetetlen eleme a műbillentyűt is tartalmazó conduit beültetését követő utókezelésnek. Amennyiben ezen nőnél csak Bentall műtét elvégzése jöhet szóba, például elégtelen aorta billentyűfunkció miatt, a beteget fel kell világosítani arról, hogy a mechanikus billentyű sajnálatos módon kizárja a terhességet, tekintve hogy obligát az antikoaguláns terápia. Másik opció a biológiai Bentall műtét, de a billentyű meszesedésre itt is számítani kell, ezért egy második műtét is szükséges lesz, ha lejár a biograft „élettartama”. Emellett érdemes felvilágosítani a leendő anyákat még lehetőleg a gyermekvállalás tervezése előtt, hogy gyermekük nagy valószínűséggel (amennyiben csak az anya érintett, úgy 50%-os a valószínűség) szintén Marfan-szindrómás lesz.

1.3.6 Szívsebészeti betegkövetés

Valamennyi Marfan-szindrómás esetében ajánlott az éves szívultrahang (TTE) kontroll, hogy fel lehessen mérni az aorta tágulás mértékét, leginkább az aortagyök szintjében. Amennyiben az expanziós ráta magas vagy az átmérő a műtėti indikációs határ közelébe ér, még gyakoribb megfigyelés szükséges, csakúgy, mint a terhes illetve műtéten átesett páciensek esetében. Azon betegeknél, akik az aortagyöktől disztálisan normális főütőér dimenziókkal rendelkeznek, 5 évente CT vagy MRI elvégzése szükséges, azonban ez évente indikált, amennyiben a távolabbi érszakasz érintetté válik (Baumgartner et al. 2010). Ehhez képest az amerikai irányelvek annyiban térnek el, hogy előírják egy további TTE vizsgálatot a Marfan-szindróma diagnózisának felállítását követően 6 hónappal, hogy meg lehessen határozni az aorta dimenziók változásának kinetikáját és dönteni lehessen az esetleges szorosabb megfigyelési időközökről (Hiratzka et al. 2010).

2. Célkitűzések

Az előbbieken részletesen ismertettem a Marfan-szindróma komplex patogenetikai hátterét és a széles spektrumú klinikai megjelenés kialakulásának lehetséges okait. Bár egy inhomogén betegcsoportról van szó, az életet veszélyeztető kórállapotok többnyire azonosak, nevezetesen az aorta aneurizma és a következményes aorta disszekció illetve ruptúra. Ezen kórképek saját tapasztalataink és a nemzetközi irodalom alapján a Marfan-szindrómások esetében már húszas élet éveikre is kialakulhatnak, így több évtizeddel korábban manifesztálódnak, mint a tünetegyüttesben nem szenvedő egyének esetében. Említettem, hogy az aortagyök átmérője kevésbé specifikus prediktora az érkatasztrófának. Tehát mind klinikai megfontolásból mind pedig a betegek életminőségének szempontjából egyre sürgetőbb a megbízható, az aorta disszekciót maradéktalanul előrejelző faktorok azonosítása Marfan-szindrómásokban.

Ebből adódóan kutatócsoportunkban célul tűztük ki, hogy

1. olyan gén-polimorfizmusokat (genetikai faktorokat) azonosítsunk a folsav metabolizmusban résztvevő enzimek génjeiben, amelyek együttesen erős prediktorai lehetnek a súlyos kardiovaszkuláris (leginkább aorta disszekció) érintettségnek Marfan-szindrómásokban,
2. szerepet játszhatnak olyan orvos-beteg szituációkat érintő döntéshelyzetekben, amelyeket a nemzetközi irányelvek nem képesek kellően életszerű módon lefedni, továbbá fontosak lehetnek a sebészi illetve kardiológiai döntéshozatalban.
3. További követelményként fogalmaztuk meg, hogy a talált biomarkerek amellet, hogy erősen korreláljanak az aortafali érintettség súlyosságával Marfan-szindrómásokban, könnyen mérhetőek is legyenek. Ezen prediktorokkal szeretnénk felmérni a Marfan-szindrómások tünetegyüttesének „agresszivitását”, hogy a jövőben optimalizálhassuk a profilaktikus aortagyök műtétek időpontját és a gyógyszeres terápiát az irányelvek betartása mellett.

3. Módszerek

3.1 Vizsgált populáció, betegcsoportok kialakítása

Tanulmányunk során Marfan-szindrómás embereket vizsgáltunk kardiovaszkuláris szempontból kontroll csoporttal összehasonlítva egy keresztmetszeti vizsgálat keretein belül a 2011. október és 2012. május közötti időintervallumban. Ennek során felhasználtuk a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika klinikai adatbázisát továbbá a Marfan Biobank adatait. A kutatásunkban résztvevő összes személy írásos beleegyezést adott az Etikai Bizottság előírásainak megfelelően (ETT 13699/2011). Képző, molekuláris biológiai és biokémiai vizsgálatokat végeztünk Marfan-szindrómás betegeinken és a kontrollokon. Mindemellett fizikális vizsgálatot mértük fel a tünetegyüttesben szenvedő pácienseink testi és lelki állapotát. Minden esetben a nemzetközi szakmai (kardiológiai, szívsebészeti és érsebészeti) irányelvekkel összhangban jártunk el.

A tanulmányunkba 71 Marfan-szindrómás beteget vontunk be. Közülük 56 egyén nem állt rokoni kapcsolatban egymással, míg 15 beteg elsőfokú rokon volt. A páciensek közé 37 férfi és 34 nő tartozott, átlagos életkoruk a vizsgálat időpontjában 36 év volt. A Marfan-szindróma megállapítását a korábban részletesen ismertetett, 2010-ben átdolgozott Ghent nozológiának megfelelően végeztük, amely kritériumrendszer kitűnő szenzitivitást és specificitást biztosít a tünetegyüttes diagnózisának megállapítására klinikai jegyek alapján (Loeys et al. 2010). Jelen kutatásunkban családi előzmény hiányában a Marfan-szindróma alátámasztást nyert, amennyiben a felszálló aorta érintettsége igazolható volt, vagyis aorta disszekció állt fenn, vagy az aortagyök átmérő Z-score ≥ 2 -nek adódott (a Valsalva szinuszok szintjében) és a szisztémás pontszám ≥ 7 -nek bizonyult. Pozitív családi anamnézis esetében a tünetegyüttes bizonyítást nyert betegeink körében, amennyiben a felszálló aorta érintett volt (disszekció vagy aneurizma megléte) vagy a szisztémás pontszám ≥ 7 -nek igazolódott.

Ezzel egy időben 117 kontroll személyt vizsgáltunk egy szűrőprogram keretein belül. Közöttük 90 férfi és 27 nő volt, átlagos életkoruk 42 évnek adódott tanulmányunk időpontjában (4. táblázat). A beválasztási kritérium a nem 'Marfanoid' megjelenés, az

aortaeltérés (aorta aneurizma és disszekció) és a Marfan-szindróma családi előzményének hiánya volt.

4. táblázat

Kontroll alanyok anamnesztikus adatai

	Kontrollok (n=117)
Férfi nem (%)	90 (77%)
Életkor	39 [34-49]
BMI (kg/m²)	26,5±4,7
Dohányzás (%)	23 (19%)
Magasvérnyomás (%)	5 (4%)

Elvégeztük a Marfan-szindrómás betegek szisztémás pontszámának meghatározását a revideált Ghent nozológia szerint. Mind a betegeken, mind a kontrollokon TTE vizsgálatot végeztünk, mellyel paraszternális felvételi módban mezoszisztolé során három mérés közül a legnagyobb értéket vettük az aortagyök átmérőnek. Emellett meghatároztuk a betegek szívének alapvető ultrahangos státuszát is, különös tekintettel a billentyűbetegségekre és a balkamrai dimenziókra.

Aorta disszekcióban szenvedő Marfan-szindrómások esetében természetesen a szívultrahangos vizsgálat mellett CT felvételre is sor került. A Marfan-szindrómás betegek szív- és érrendszeri érintettség szempontjából leegyszerűsítve három nagyobb csoportra oszthatók. Egyrészt a betegek egy része klinikailag „néma”, esetükben a tünetegyüttesre jellemző kardiovaszkuláris manifesztációk nem érik el a klinikai relevancia szintjét. Természetesen ennek ellenére szoros ultrahangos megfigyelés alatt tartottuk ezen pácienseinket a nemzetközi ajánlásokkal összhangban, hiszen a tünetegyüttes progresszivitása ezt megköveteli. Külön csoportot alkotnak azok a Marfan-szindrómások, akiknél a profilaktikus műtét elvégzése indokoltnak adódott az irányelveknek megfelelően.

Vizsgálatunk során a legsúlyosabb szív- és érrendszeri érintettségnek az azonnali műtéti beavatkozás indikációját felvető súlyos, életet veszélyeztető aortagyök-tágulatot

és aorta disszekciót vettük. Ezeknek megfelelően a következő betegcsoportokat alakítottuk ki:

A csoport (n=27)

Betegek, akik kardiovaszkuláris érintettsége a vizsgálat időpontjában nem igényelt elektív műtéti beavatkozást. A kritérium az ESC/EACTS ajánlások (Vahanian et al. 2012, Treasure et al. 2014) alapján:

- aorta disszekció és aortabillentyű elégtelenség hiánya, valamint felszálló aorta átmérő <45 mm.

B csoport (n=17)

Betegek közepes szív- és érrendszeri érintettséggel, akik felszálló aorta elektív műtétre szorultak. A profilaktikus műtéti indikáció az ESC/EACTS ajánlások (Vahanian et al. 2012, Treasure et al. 2014) alapján:

- felszálló aorta 45-50 mm átmérővel vagy Valsalva szinusz 45-48 mm átmérővel, I-II fokú aorta billentyű elégtelenséggel;
- és egy az alábbi tényezők közül:
 - o 2 mm/év átmérő növekedés ismételt vizsgálatok során, és/vagy
 - o felszálló aorta disszekció családi előzménye.

C csoport (n=27)

Betegek súlyos kardiovaszkuláris érintettséggel, további két alcsoportra bontva aszerint, hogy aorta annuloectasia (C1 alcsoport, n=14) vagy A-típusú aorta disszekció (C2 alcsoport, n=13) indikálta az azonnali műtéti beavatkozást.

Az aorta annuloectasia (**C1 alcsoport**, n=14) műtéti indikációja az ESC/EACTS ajánlások (Vahanian et al. 2012, Treasure et al. 2014) alapján:

- felszálló aorta >50 mm átmérővel vagy Valsalva szinusz >48 mm átmérővel, III-IV fokú aortabillentyű elégtelenséggel.

Az aorta disszekció (**C2 alcsoport**, n=13) műtéti indikációja az ESC/EACTS ajánlások (Vahanian et al. 2012, Treasure et al. 2014) alapján:

- CT által megerősített Stanford A-típusú (DeBakey I vagy II) aorta disszekció fennállása.

3.2 DNS izolálás, gén-polimorfizmus vizsgálat

DNS (teljes genom) kivonatok izolálása a 71 Marfan-szindrómás beteg és a 117 kontroll személy EDTA-val alvadásgátolt perifériás vérmintáinak mononukleáris sejtjeiből történt ZR Genomic Kit-tel (Zymo Research, Irvine, CA, USA). Ezt követően megmértük a DNS koncentrációt NanoDrop 1000 spektrofotométer segítségével (NanoDrop, Wilmington, DE, USA), továbbá a genom minőségi analízisének elvégzésére került sor Agilent 2100 Bioanalyzer-rel (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA).

Polimeráz láncreakció (PCR) technika segítségével hajtottuk végre a folsav metabolizmusban szerepet játszó 3 enzim gén-polimorfizmus vizsgálatát. Az MTHFR gén esetében kettő variációt határoztunk meg (NM_005957.4: c.677C>T és c.1298A>C) GenoType MTHFR Test System-mel (Hain Bioscience, Nehren, Germany), míg az MTR gén esetében a c.2756A>G (NM_000254.2) polimorfizmust vizsgáltuk Duplica RealTime MTR A2756G Kit-tel (Euro Clone, Milano, Italy). Végül az MTRR gén c.66A>G (NM_002454.2) variációjának detektálását Duplica RealTime MTRR A66G Kit-tel (Euro Clone) hajtottuk végre.

3.3 SNP pontszám meghatározása

Az összes csoportban kiértékeltek mind a négy (az MTHFR enzim esetében kettő, míg az MTR és MTRR enzimek esetében egy-egy) gén-polimorfizmust és felállítottunk egy SNP pontszámrendszert, mely szerint 0 pont a gén polimorfizmus hiánya, 1 pont minden egyes heterozigóta variáció és 2 pontot ér minden egyes homozigóta polimorfizmus. Azon Marfan-szindrómás betegünk, aki mind a négy általunk vizsgált gén-polimorfizmusra homozigótának bizonyult, maximálisan 8 (azaz 4x2) pontot kaphatott.

3.4 Homocisztein, folsav és B12 vitamin meghatározás

A Marfan-szindrómás betegektől összesen 71, míg az egészséges kontrolalanyoktól 117 vérmintát gyűjtöttünk be és tároltunk -70 °C hőmérsékleten. A

plazma teljes homocisztein (szabad és diszulfid-kötött) koncentrációjának meghatározását automatizált fluoreszcens polarizációs immunoassay (Abbott IMx analyzer, Mississauga, ON, Canada) segítségével végeztük. A hiperhomociszteinémiát $>14 \mu\text{mol/l}$ plazma homocisztein koncentrációnak megfelelően definiáltuk (Bottiglieri et al. 2001). A B12 vitamin és folsav plazma koncentrációk meghatározása automatizált Beckman Coulter UniCel DxI 800 műszer segítségével történt Access B12 és Access Folate Determination reagensek (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) felhasználásával. A B12 vitamin referencia tartomány $145\text{-}637 \text{ pmol/L}$, illetve a folsav referenciatartomány $7,0\text{-}39,7 \text{ nmol/L}$.

3.5 Az aortafal és billentyű szövettani vizsgálata

A Marfan-szindrómás betegeink aortagyök műtéte során begyűjtöttünk aortafali és billentyű mintákat. Ezeket szövettani vizsgálatnak vetettük alá, hogy felmérjük a főütőér érintettségét. Hematoxin-eozin festést alkalmaztunk, hogy azonosítani tudjuk a Marfan-szindrómára patognomikus cisztikus média nekrosis meglétét (Judge et al. 2005).

3.6 Aortagyök rekonstrukciós műtétek hosszútávú

kimenetelének vizsgálata

Egyik másik vizsgálatunkban retrospektív módon vizsgáltuk az elmúlt 20 év Bentall műtéttel kapcsolatos klinikai tapasztalatait a Marfan-szindrómás betegpopulációban. 1993 és 2013 között 62 Marfan-szindrómás páciens került Bentall szerinti aortagyök rekonstrukciós beavatkozásra a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikáján. Az 5. táblázatban mutatom be az operált betegek klinikai paramétereit. A vizsgált betegpopuláció túlélését Kaplan-Meier görbékben ábrázoltuk, míg log-rank tesztet használtunk a hosszú távú mortalitás összehasonlításához.

5. táblázat

Klinikai paraméterek	n (%)
Betegek	62
Életkor (év)±SD	32,4±12,7
Férfi/Nő	43/19 (69/31)
Magasvérnyomás	25 (40)
Cukorbetegség	0 (0)
Koszorúér betegség	3 (5)
Hyperlipidaemia	1 (1,5)
BMI (kg/m²)	22,4±3,9
Cerebrovaszkuláris történet	1 (1,5)
Krónikus veseelégtelenség	0 (0)
NYHA stádium	1 [1-3]
EuroSCORE II (%)	2 [1-6]
Aorta ascendens diaméter (mm)	60,9±18,5
Aorta regurgitáció foka	2,6±1,8
Ejekciós frakció (%) [OP előtt / OP után]	60±8 / 56,2±11,4
Halálozás	15 (24)

3.7 Statisztikai analízis

Valamennyi folytonos változót átlag \pm szórás illetve medián és interkvartilisek formájában írtuk le, míg a kategorikus változók esetében százalékos értékeket tüntettünk fel. Az adatok normalitásának vizsgálatát Shapiro-Wilk normalitás teszttel végeztük. A nem normál eloszlást követő folytonos paramétereket két csoport között Mann-Whitney U-teszt segítségével hasonlítottuk össze. Nem normál eloszlást követő, három vagy több csoport közötti eltéréseket Kruskal-Wallis varianciaanalízissel (ANOVA) vizsgáltuk. Ezt követően a post-hoc Mann-Whitney tesztet használtuk Bonferroni-korrekciójával. A plazma homocisztein, folsav és B12 vitamin szintek közötti összefüggéseket Spearman korrelációval elemeztük. A Hardy-Weinberg egyensúlytól való eltéréseket χ^2 -teszttel határoztuk meg. Egy- és többváltozós logisztikus regressziós analízissel értékeltük ki az aorta disszekció és a súlyos szív- és érrendszeri érintettség független rizikófaktorait. A $p < 0,05$ értéket vettük szignifikánsnak. Valamennyi statisztikai analízis kivitelezését SPSS 20.0 szoftverrel (Chicago, IL, USA) hajtottuk végre.

4. Eredmények

4.1 A Marfan-szindrómával kapcsolatos kutatások eredményei hazánkban

A Marfan-szindrómára jellemző manifesztációk számos szervrendszert érintenek, tehát pleiotrópok, és gyakran még egy családon belül is változatos kombinációban, illetve súlyossággal jelennek meg, vagyis expresszivitásuk változó. A klinikai kép sokszínűsége mellett a már részletesen ismertetett patomechanizmus is igen összetett.

A tünetegyüttes ezen, több szinten átívelő komplexitása szükségessé teszi számos, gyakran távoli tudományterületek együttműködését mind az ellátás, mind pedig a kutatás terén. Ennek megfelelően a Magyar Marfan Alapítvány (MMA) három ponton tett erőfeszítéseket a multidiszciplináris megközelítés elősegítésére.

4.1.1 A konziliáriusi hálózat kiépítése

Az egyes orvosi szakterületek képviselőinek bevonása a Marfan-szindrómások ellátásába lehetővé teszi, hogy olyan orvosok vizsgálják és kezeljék a tünetegyüttes egyes megnyilvánulásait, akik nagy gyakorlattal rendelkeznek a Marfan-szindrómások kezelésében. 2009 és 2016 között az MMA szívsebész, kardiológus és radiológus munkatársaihoz, szemész, gyermek-mellkassebész, ortopéd sebész, genetikus, pulmonológus és szülész-nőgyógyász konzulensek csatlakoztak. A konzulensek a tünetegyüttesben szenvedők kezelése és a tanácsadás mellett az alapítvány honlapjának (www.marfan.hu) „Orvos válaszol” rovatában feltett kérdések megválaszolásában is részt vesznek.

4.1.2 Marfan Regiszter

A Magyar Marfan Alapítvány 2002-es bejegyzése egybeesik a magyar Marfan-szindrómások klinikai adatait összegző Marfan Regiszter létrehozásának dátumával. 2009-ben elkészült a Marfan Regiszter több biztonsági protokollal védett, elektronikus változata, mely felváltotta az addig papíralapon működő nyilvántartást. Olyan adattáblák alkalmazására került sor, melyek összegzik a nyilvántartott páciensek családi

anamnézisére, testalkatára, műtéti és gyógyszeres kezelésére jellemző paramétereket, a szívlultrahangos, illetve egyéb képalkotó eljárásokkal történő nyomon követés során nyert mérési eredményeket.

A regiszter rugalmasan alakítható lekérdezései elősegítik a kutatásokba bevonható páciensek kiválasztását, a tárolt paraméterek statisztikai módszerekkel történő összevetését, míg az egyes kardiovaszkuláris paraméterek időbeli változásának grafikus ábrázolása a tünetegyüttest jellemző patológiás folyamatokban megjelenő tendenciák gyors felismerésében nyújt értékes segítséget. A több szűrő (pl. műtéti indikáció, műtéti típus) segítségével kijelölhető alcsoportok műtéti túlélésének nyomon követését a regiszter a Kaplan-Meier-féle túlélési analízis automatikus, valós idejű ábrázolásával támogatja.

4.1.3 Marfan Biobank

A Marfan Regiszter átfogó képet ad az MMA által gondozott Marfan-szindrómások kórtörténetéről, kezeléséről, ám a klinikai adatokra alapozott kutatásaink, tapasztalataink kiegészítésre szorultak a háttérben megbúvó genetikai és génexpressziós eltérések, továbbá a molekuláris patomechanizmus tekintetében. Ezen megválaszolatlan kérdések tisztázására 2011-ben az Etikai Bizottság (ETT-TUKEB) engedélyének elnyerését követően munkacsoportunk elindította a Marfan Biobank kiépítését. A biobank létrehozása során a már meglévő adatbázisok (Austin et al. 2003, Swede et al. 2007, Baranyai et al. 2011) példáját követve olyan rendszer kialakítására törekedtünk, mely a páciensek biológiai mintái, és az azokhoz tartozó laboratóriumi vizsgálatok eredményei mellett összegzi a különböző szakterületeket érintő, kérdőívvel gyűjtött paramétereket is, lehetővé téve egy valóban multidiszciplináris, átfogó kutatási program elindítását.

A MFS betegek klinikai adatait már az elektronikus Marfan Regiszterből nyertük ki, mely már statisztikai analízisre készen adja ki a kívánt betegek anamnesztikus adatait.

Az 6. táblázat demonstrálja a Marfan-szindrómás betegek klinikai adatait szív- és érrendszeri érintettségüknek megfelelő csoportokra bontva.

6. táblázat
Marfan-szindrómás betegek csoportokba sorolása szív- és érrendszeri érintettségük súlyossága alapján, a páciensek alapadatai

Csoportok	A (n=27)	B (n=17)	C (n=27)	C1 (n=14)	C2 (n=13)
Kor (év)*	29 ± 12	29 ± 10	35 ± 13	34 ± 14	37 ± 12
Férfi	16	5	12	4	8
Szív- és érrendszeri érintettség	Intervenciót nem igénylő	Közepes, intervenciót igénylő	Súlyos	Aorta annuloectasia	Aorta disszekció
Antropometria (mért)					
Magasság	178 [170-180]	187 [182-200]	182 [173-190]	185 [181-196]	175 [172,7-187]
Alsó szegmens (cm)	95 [89-98]	99 [94,7-106]	95 [90-104]	99 [90-113]	91 [87,5-99]
Karfejtávolság (cm)	182 [177-184]	194 [183-207]	189 [180-200]	189 [184-202]	188,5 [179-198,5]
Lábméret	41 [40-43]	44 [42-48]	43 [41-46]	44 [42-46]	42 [41-44]
Testtömeg (kg)	62 ± 22,5	74,5 ± 26,4	72,1 ± 21,0	69,6 ± 25,4	69,2 ± 25,1
Aorta átmérő (mm)	32 [27 - 37]	49 [46,8 - 50]	62,5 [54,8 - 70]	59,5 [50 - 67,8]	67,5 [60 - 75]
Antropometria (számolt)					
Testtömeg index (BMI; kg/m²)	19,9 ± 6,3	20,7 ± 6,7	21,6 ± 5,7	20,0 ± 6,7	21,6 ± 7,4
Testfelszín (m²) /Mosteller/	1,75 [1,61-1,87]	1,99 [1,81-2,26]	1,94 [1,85-2,08]	1,94 [1,89-2,09]	1,95 [1,80-2,01]
Ghent kritériumok (%)					
Pozitív családi anamnézis	100%	76%	59%	64%	54%
Szisztémás pontszám (SSc)	8 [7-9,5]	9 [8-9]	7,5 [7-8]	8 [7-8]	7 [7-8]
SSc < 7 pont	0%	0%	15%	14%	15%
SSc 7-10 pont	93%	100%	79%	79%	77%
SSc > 10 pont	7%	0%	7%	7%	8%
Ectopia lentis	36%	29%	22%	21%	23%

*A páciensek életkora a műtét idején.

4.2 Plazma homocisztein, folsav, B12 vitamin szintek és SNP pontszám

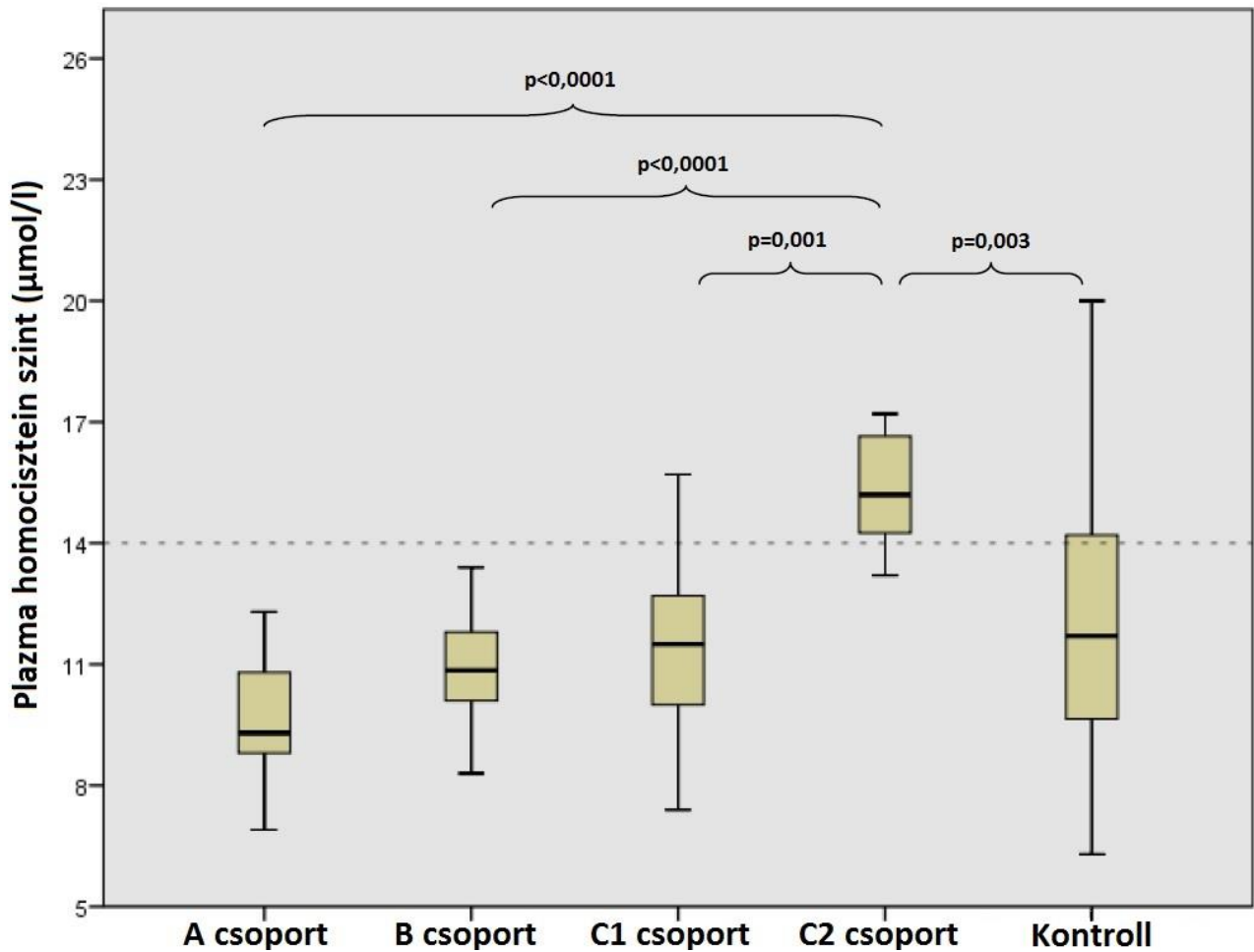
Az 7. táblázatban feltüntettük a plazma homocisztein, folsav és B12 vitamin szinteket mind az öt vizsgált csoportban, míg a 6. ábra mutatja a plazma homocisztein szintek eltérését a különböző csoportokban. A plazma homocisztein szint szignifikánsan különbözött mind az öt csoportban ($p < 0,0001$). A csoportok közötti összehasonlítást követően a C2 aorta disszekciós csoportban szignifikánsan magasabbnak bizonyult a plazma homocisztein szint az A ($p < 0,0001$), B ($p < 0,0001$), C1 ($p = 0,001$) és kontroll csoporthoz ($p = 0,003$) képest. Hasonlóképpen, a folsav szintek is szignifikánsan eltértek a csoportok között ($p < 0,0001$), a C2 aorta disszekciós csoportban alacsonyabb volt az A ($p < 0,0001$), B ($p = 0,02$), C1 ($p < 0,0001$) csoporttal és a kontroll csoporttal ($p < 0,0001$) összehasonlítva. Mindemellett a plazma B12 vitamin szintek között is szignifikáns különbség adódott a csoportok között ($p = 0,015$). A csoportok közötti összehasonlító analízis itt is csökkent B12 vitamin szintet támasztott alá a C2 csoportban az A ($p = 0,001$) és B ($p = 0,012$) csoporthoz képest. A C2 aorta disszekciós alcsoportban magasabb volt az általunk felállított SNP pontszám az összes többi csoporthoz viszonyítva ($p < 0,0001$), melyet a 7. ábra szemléltet.

7. táblázat

A vizsgált csoportok plazma homocisztein, folsav és B12 vitamin szintjei, valamint SNP pontszámai

	Hcy ($\mu\text{mol/l}$)	Folsav (nmol/l)	B12 vitamin (pmol/l)	SNP pontszám
Kontrollok	11,7 [9,6-14,2] †	27,1 [23,2-33,6] †	256,4 [174,7-364,4]	0 [0-1] †
Marfan-szindrómások				
A csoport	9,2 [8,8-10,5] †	29,8 [22,6-34,5] †	356 [285,2-419,8] †	1 [0-1] †
B csoport	10,7 [9,9-11,5] †	19,9 [19,3-27,8] †	322,9 [247,7-379,1] ‡	1 [0-1] †
C csoport*	13,4 [10,9-15,1]	20,7 [15,0-26,1]	246,7 [206,3-299,5]	2 [1-4]
C1 Aorta annuloectasia	11,5 [10,2-12,6] †	24,8 [21,0-28,5] †	262,3 [243,4-321,4]	1 [1-2] †
C2 Aorta disszekció	14,9 [14,1-16,6]	15,5 [10,5-17,6]	223,2 [197,8-261,6]	4 [3-5]

* C csoportot kihagytuk az elemzésből; † $P < 0.01$ vs C2 aorta disszekció; ‡ $P < 0.05$ vs C2 aorta disszekció; Hcy: homocisztein; SNP: egy nukleotidot érintő polimorfizmus

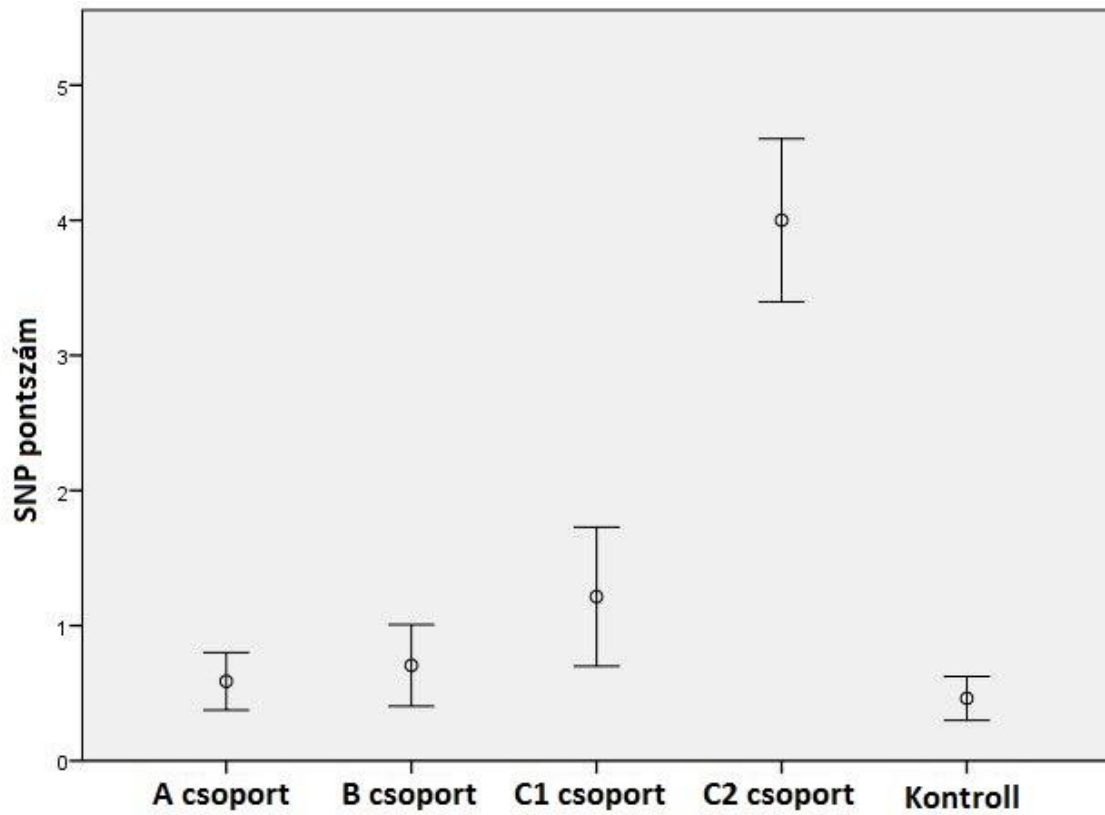


6. ábra

Plazma homocisztein szintek Marfan-szindrómás betegekben és a kontroll személyekben

Vizsgálatunk során szignifikánsan magasabb plazma homocisztein szintet találtunk a C2 alcsoportban az A ($p < 0,0001$), B ($p < 0,0001$), C1 ($p = 0,001$) csoporthoz és a kontrollcsoporthoz ($p = 0,003$) képest. A hiperhomociszteinémia küszöbértékét $14 \mu\text{mol/l}$ értéknek definiáltuk.

A: intervenciót nem igénylő; B: közepes érintettség, C1: aorta annuloectasia, C2: aorta disszekció csoportja. A besorolást a kardiovaszkuláris érintettség súlyossága alapján végeztük Marfan-szindrómás betegekben az irányelveknek megfelelően.



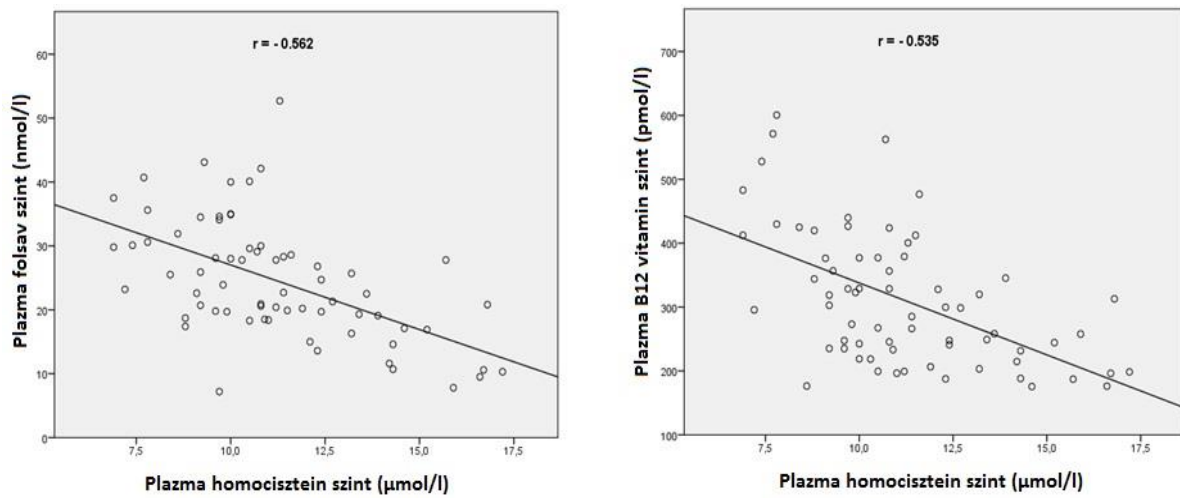
7. ábra

Marfan-szindrómás betegek és kontroll személyek SNP pontszámai

A C2 alcsoportban szignifikánsan magasabb volt az SNP (egy nukleotidot érintő polimorfizmus) pontszám a többi csoporthoz képest ($p < 0,0001$).

A: intervenciót nem igénylő; B: közepes érintettség, C1: aorta annuloectasia, C2: aorta disszekció csoportja. A besorolást a kardiovaszkuláris érintettség súlyossága alapján végeztük Marfan-szindrómás betegeinkben.

A homocisztein, folsav és B12 vitamin szintek korrelációs görbéit Marfan-szindrómás betegekben a 8. ábrán mutatjuk be. Jól látható a korrelációs koefficienseken, hogy közepesen erős korrelációról volt szó, tehát minél magasabb volt a homocisztein szint annál alacsonyabb a B12 vitamin és folsav szintje.



8. ábra

A plazma homocisztein, folsav és B12 vitamin szérumszintek korrelációs görbéi Marfan-szindrómás betegeinkben ($p < 0,001$)

4.3 A folsav metabolizmus enzimeinek polimorfizmusai

A vizsgált négy gén SNP genotípusos eloszlását a 8. táblázat prezentálja. Valamennyi gén-polimorfizmus Hardy-Weinberg egyensúlyban volt mind a Marfan-szindrómás mind pedig a kontroll populációban, kivéve a kontroll csoport C677T MTHFR genotípusú eloszlását ($p=0,003$). A hetero- és homozigóta MTHFR C677T polimorfizmus prevalenciája magasabb volt Marfan-szindrómás betegeinkben (19,3% és 7,7%), mint a kontroll személyekben (10,3% és 2,7%). Az MTR A2756G, továbbá az MTRR A66G hetero- és homozigóta gén-polimorfizmusa szintén gyakoribb volt a Marfan-szindrómás csoportokban a kontroll populációhoz képest. A C2 csoport rendelkezik a legmagasabb homozigóta előfordulási valószínűséggel a négy vizsgált SNP tekintetében. Ezt szemlélteti a 7. ábra a már említett SNP pontszámokkal, míg a 8. táblázatban látható, hogy a Marfan-szindrómás populációk esetében szignifikáns genotípus-fenotípus kapcsolat áll fenn a folsav metabolizmusban résztvevő enzimek gén-polimorfizmusai és a plazma homocisztein szintek között.

4.4 Egyváltozós és többváltozós logisztikus regressziós analízis

Egyváltozós logisztikus regressziós analízis során a súlyos kardiovaszkuláris érintettség (C csoport) és ezen belül az aorta disszekció (C2 csoport) Marfan-szindrómás betegeknél magasabb plazma homocisztein, illetve alacsonyabb folsav és B12 vitamin szinttel társul. A többváltozós logisztikus regressziós analízis azonban rávilágított arra, hogy kizárólag a plazma homocisztein szint tekinthető a súlyos szív- és érrendszeri érintettség (C csoport; 1,85 esélyhányados, 95%-os konfidencia intervallum: 1,28-2,67; $p=0,001$) és az aorta disszekció (C2 csoport; 2,49 esélyhányados, 95%-os konfidencia intervallum: 1,3-4,78; $p=0,006$) független rizikófaktorának.

8. táblázat
A folsav metabolizmus enzimek gén-polimorfizmusai közötti genotípusos eloszlás a plazma homocisztein szintekkel a vizsgált csoportokban

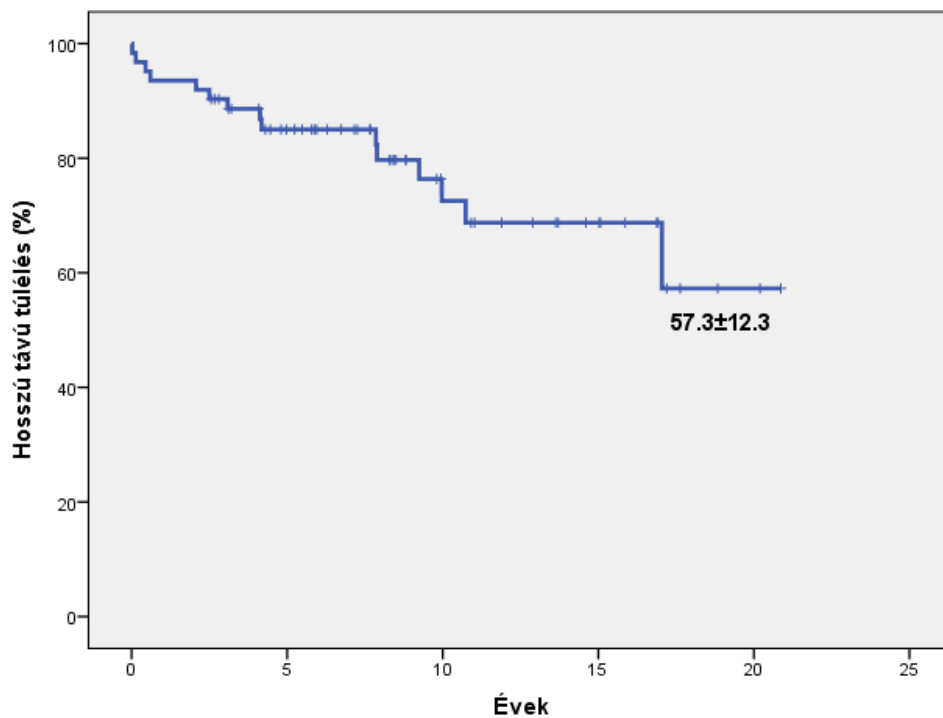
Csoportok	C677T			A1298C			A2756C			A66G		
	MTHFR Genotípus	n (%)	Hcy (μmol/l)	MTHFR Genotípus	n (%)	Hcy (μmol/l)	MTR Genotípus	n (%)	Hcy (μmol/l)	MTRR Genotípus	n (%)	Hcy (μmol/l)
Kontroll	CC	102 (87)	11,3 (9,5-13,6) †‡	AA	97 (82,9)	11,4 (9,5-13,6)	AA	110 (94)	11,6 (9,6-14,1)	AA	110 (94)	11,6 (9,6-14,1) #
	CT	12 (10,3)	17,4 (15,6-18,2) *	AC	19 (16,2)	16,2 (14,6-17,3) §	AC	7 (6,0)	15,6 (14,7-18,2) §	AG	6 (5,1)	16,8 (15,5-17,2) §
	TT	3 (2,7)	16,4 (15,3-16,8) *	CC	1 (0,9)	9,9	CC	0 (0,0)	-	GG	1 (0,9)	20,0
Marfan-szindrómás betegek												
A csoport	CC	25 (89,2)	9,2 (8,7-10,8)	AA	18 (64,3)	9,5 (9,1-10,8)	AA	28 (100,0)	9,3 (8,8-10,7)	AA	28 (100,0)	9,3 (8,8-10,7)
	CT	3 (10,8)	9,3 (9,2-9,9)	AC	8 (28,6)	9,2 (8,8-10,7)	AC	0 (0,0)	-	AG	0 (0,0)	-
	TT	0 (0,0)	-	CC	2 (7,1)	8,8 (8,3-9,2)	CC	0 (0,0)	-	GG	0 (0,0)	-
B csoport	CC	15 (88,2)	10,5 (9,7-11,2)	AA	8 (47,1)	10,4 (8,6-10,8)	AA	17 (100,0)	10,7 (9,9-11,5)	AA	16 (94,1)	10,9 (9,8-11,7)
	CT	2 (11,8)	12,4 (11,9-12,9)	AC	9 (52,9)	11,2 (10,5-12,4)	AC	0 (0,0)	-	AG	1 (5,9)	10,5
	TT	0 (0,0)	-	CC	0 (0,0)	-	CC	0 (0,0)	-	GG	0 (0,0)	-
C csoport	CC	11 (40,7)	10,8 (9,7-12,6) †‡	AA	6 (22,2)	10,2 (8,3-11,9) *	AA	18 (66,7)	11,6 (10,0-13,6)	AA	20 (74,1)	12,4 (10,6-15,8)
	CT	10 (37,8)	13,5 (12,5-16,0) *	AC	12 (44,4)	14,3 (12,8-15,4) §	AC	9 (33,3)	15,9 (14,3-16,7) §	AG	6 (22,2)	14,3 (14,3-14,6)
	TT	6 (22,2)	15,2 (14,6-15,9) *	CC	9 (33,3)	13,9 (12,2-16,0) §	CC	0 (0,0)	-	GG	1 (3,7)	13,9
C1 Aorta annuloectasia	CC	10 (71,4)	11,1 (9,7-12,6)	AA	6 (42,8)	10,2 (8,25-11,9) *	AA	14 (100,0)	11,5 (10,2-12,6)	AA	13 (92,9)	11,4 (10,0-12,4)
	CT	4 (28,6)	12,3 (11,9-12,5)	AC	4 (28,6)	11,5 (11,1-12,3)	AC	0 (0,0)	-	AG	1 (7,1)	14,3
	TT	0 (0,0)	-	CC	4 (28,6)	13,2 (12,2-14,1) §	CC	0 (0,0)	-	GG	0 (0,0)	-
C2 Aorta disszekció	CC	1 (7,6)	9,8	AA	0 (0,0)	-	AA	4 (30,7)	13,9 (11,9-14,6)	AA	7 (53,8)	16,6 (14,6-16,8)
	CT	6 (46,2)	15,4 (13,9-16,7) *	AC	8 (61,5)	14,9 (14,2-16,1)	AC	9 (69,3)	15,9 (14,3-16,7)	AG	5 (38,5)	14,5 (14,3-14,8)
	TT	6 (46,2)	15,2 (14,6-15,9) *	CC	5 (38,5)	15,5 (13,1-16,8)	CC	0 (0,0)	-	GG	1 (7,7)	13,9

Hcy: homocisztein; MTHFR: metiléntetrahidrofolát reduktáz; MTR: metionin szintáz; MTRR: metionin szintáz reduktáz

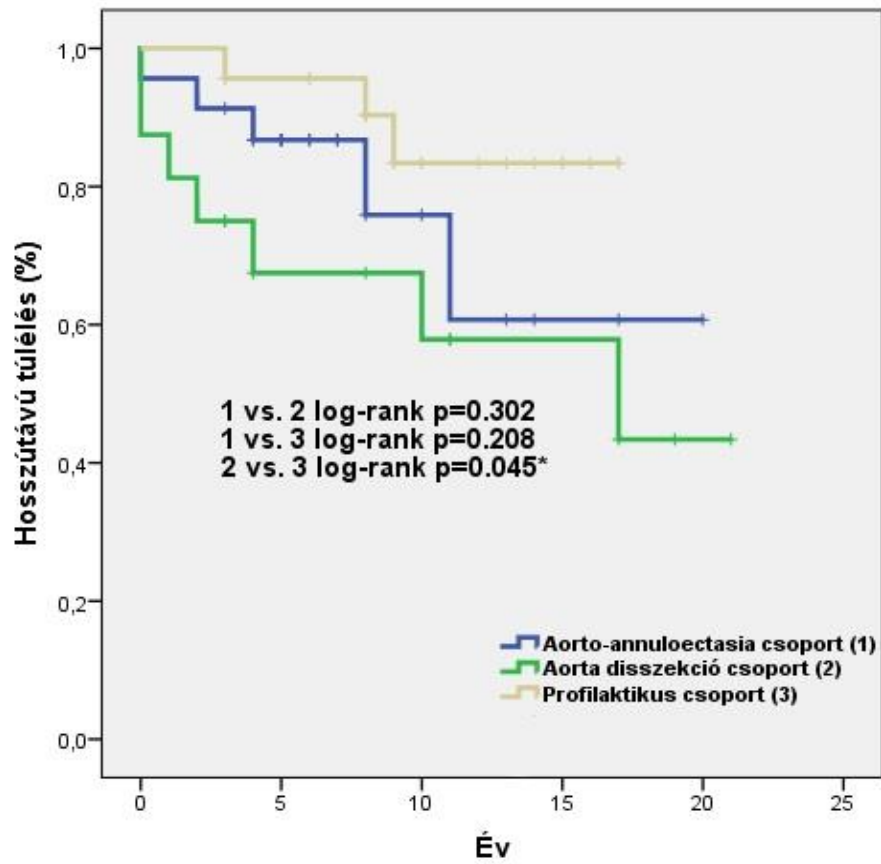
* p<0,05 vs CC; † p<0,05 vs TT; ‡ p<0,05 vs CT; § p<0,05 vs AA; || p<0,05 vs AC; # p<0,05

4.5 Bentall műtéten átesett Marfan-szindrómás betegek túlélése

A klinikánkon operált MFS betegek eredményeit összesítettük és túlélési analíziseket végeztünk. A Kaplan-Meier analízis alapján a Bentall műtét 1,5,10 és 20 éves túlélése $93,5\% \pm 3,1\%$, $85,0\% \pm 4,6\%$, $72,5\% \pm 7,1\%$ és $57,3\% \pm 12,3\%$ volt (9. ábra). A műtéti indikációk alapján is elvégeztük a Kaplan-Meier analízist és összehasonlítottuk a három csoport túlélését (10. ábra). Az aorta disszekció miatt operált betegek hosszú távú túlélése szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a profilaktikus csoporthoz képest a log-rank teszt alapján ($p=0.045$). Az aorta-annuloectasiás csoporthoz hasonlítva a túlélés nem különbözött szignifikánsan ($p=0.302$).



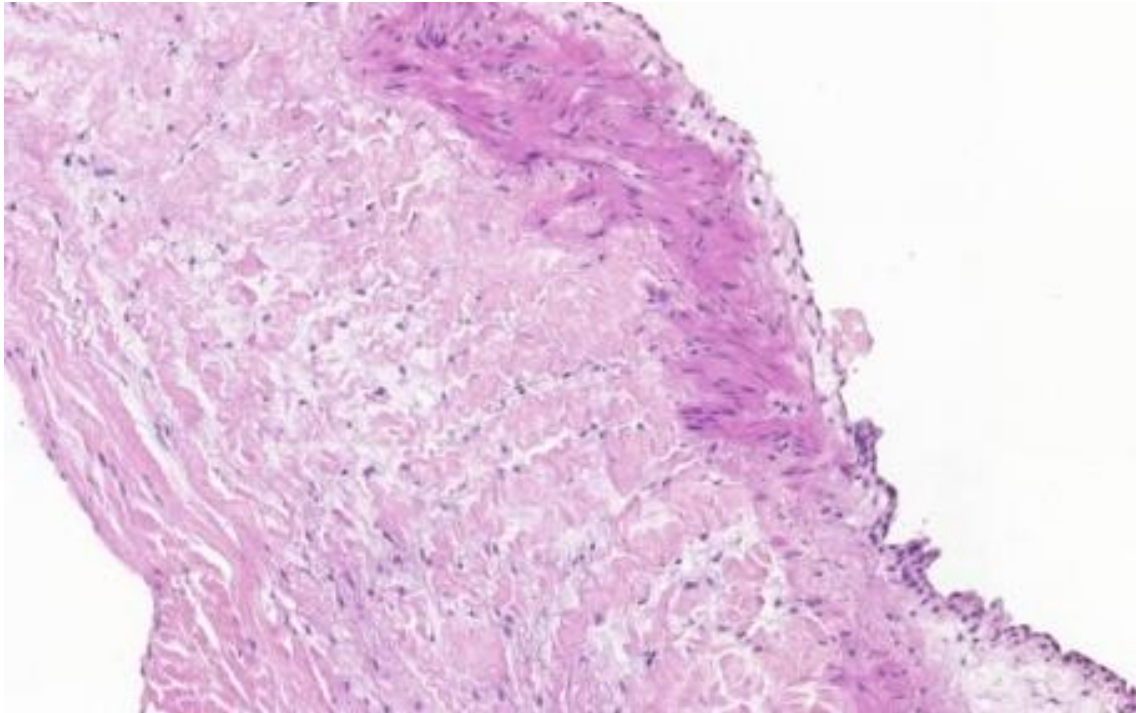
9. ábra A Bentall műtéten átesett Marfan-szindrómások Kaplan-Meier túlélési görbéje. A teljes után követési időben a hosszú távú túlélés $57,3 \pm 12,3\%$ -nak bizonyult.



10. ábra A Bentall műtéten átesett Marfan-szindrómások Kaplan-Meier túlélési görbéje az indikációs csoportok alapján.

4.6 Marfan-szindrómások aortafalának szövettana

A Marfan-szindrómások aortafalának szövettani képe igazolta a tünetegyüttesre jellemző patognomikus eltérést, vagyis az Erdheim-féle cisztikus media nekrozist (CMN), amely valamennyi Marfan-szindrómás betegünk érfali mintájában jelen volt (11. ábra).



11. ábra

Szövettani metszet egy Marfan-szindrómás betegünk aortafalából

Hematoxilin-eozin festéssel a metszeten látható az aorta tunica mediájának koagulációs nekrozisa, vagyis az eozinofil, magnélküli sejtek homogén, tejüvegszerű megjelenése*. A Marfan-szindrómások sérülékeny aortájának ez a szövettani magyarázata.

Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Szívsebészeti Tanszék anyaga

5. Megbeszélés

Elsőként tanulmányoztuk a folsav metabolizmus három leggyakrabban vizsgált enzimének (MTHFR, MTR, MTRR) négy gén-polimorfizmusát Marfan-szindrómás betegekben. Kimutattuk, hogy az A-típusú aorta disszekción átesett Marfan-szindrómásokban emelkedett a plazma homocisztein szint, amely pedig szorosan korrelál a folsav metabolizmus enzimeinek gyakrabban előforduló gén-polimorfizmusaival. Ezzel alátámasztottuk, hogy a kardiovaszkuláris szempontból súlyosan érintett Marfan-szindrómásokban genotípus-fenotípus korreláció áll fenn a folsav ciklus enzimeinek génvariációi és a megnövekedett plazma homocisztein szint között. Ezenfelül az emelkedett homocisztein szint független rizikófaktora volt a súlyos kardiovaszkuláris érintettségnek és különösen az aorta disszekciónak Marfan-szindrómás betegeinkben. Mindemellett a legsúlyosabban érintett pácienseinkben szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a folsav és a B12 vitamin szintje.

Tanulmányunk során magyarázatot kerestünk arra, hogy Marfan-szindrómás betegek egy része miért szenved aorta disszekciót már huszonévesen, míg a betegségben szenvedő társaik másik része mindössze benignus szív- és érrendszeri eltérést mutatnak negyvenes életéveikben. Bebizonyítottuk, hogy Marfan-szindrómában szenvedő egyének eltérő súlyosságú szív- és érrendszeri érintettsége összefügg a plazma homocisztein szinttel, amellyel viszont szorosan korrelálnak a folsav metabolizmusban résztvevő enzimek gén-polimorfizmusai. Ezzel kijelenthetjük, hogy célkitűzéseinknek megfelelően azonosítottuk a folsav metabolizmus három enzimének összesen négy gén-polimorfizmusát, mint jól definiálható prediktorokat a Marfan-szindróma kardiovaszkuláris kimenetelének szempontjából.

Eredményeinkből logikusnak látszik, hogy a folsav metabolizmus és az aortafal extracelluláris mátrixának integritása között szoros összefüggés van, melyet a 12. ábrán szemléltetünk. A C677T gén-polimorfizmus meglehetősen csökkenti az MTHFR enzim aktivitását (heterozigótákban 35%-al, homozigótákban pedig 60%-al) (Rozen 1997), amely emelkedett plazma homocisztein, továbbá csökkent folsav és B12 vitamin szinttel jár (Ma et al. 1997). Az MTR és MTRR enzimek általunk vizsgált génvariációival kapcsolatban eddig ellentmondásos vizsgálati eredmények születtek a

homocisztein szintjének változása tekintetében (Nazki et al. 2014). Lényegében a folsav metabolizmus lelassul az iménti (különösen az MTHFR) enzim gén-polimorfizmusok meglétekor, ezáltal felszaporodik a ciklus bemeneti molekulája, vagyis a homocisztein szintje. Ezen emelkedett homocisztein szint három ponton képes támadni az aortafal extracelluláris mátrixának integritását.

Egyrészt a homocisztein közvetlenül felhasítja a **fibrillin-1** proteinek intra- és intermolekuláris diszulfidhidjait (Krumdieck et al. 2000), továbbá károsítja a fehérjék polimerizációját és ezzel a mikrofibrillumok biogenezisét (Hubmacher et al. 2010). Marfan-szindrómásokban a fibrillin-1 eleve sérült, vagy mennyisége elégtelen.

Emellett a homocisztein képes emelni az **MMP-2** szintjét az aortafalban, mint az bizonyossá vált humán artériás simaizomsejt-kultúrán egy korábbi tanulmány keretei között (Doronzo et al. 2005). Ez a hatás reaktív oxigéngyök dependens módon, tehát oxidatív stressz eredményeképpen megy végbe, ugyanis antioxidáns jelenlétében az MMP-2 szintjének emelkedése elmarad a hiperhomociszteinémia ellenére (Ke et al. 2010). A Marfan-szindrómások aortafali integritásának károsításában kulcsszerepe van az emelkedett MMP-2, -3, és -9 szintnek, amely enzimek közvetlenül felelősek a kialakuló aorta aneurizmáért illetve disszekcióért (Ikonomidis et al. 2006), melyet kutatócsoportunk szintén ismertetett korábban (Agg et al. 2014).

Ezenkívül *Raaf és munkatársai* (Raaf et al. 2011) dokumentálták, hogy krónikus metionin adagolással kiváltott hiperhomociszteinémia patkányok szívizomzatának fokozott hipertrófiáját és fibrózisát váltotta ki a megemelkedett szöveti **TGF- β** szint következtében, amely paracrin mediátor számos további MMP-t aktivál (Chung et al. 2007). A TGF- β emelkedett szintje és felerősödött jelátvittele a Marfan-szindróma patomechanizmusának egyik kulcsszereplője (Neptune et al. 2003).

Mindezekből adódóan elmondható, hogy a Marfan-szindrómás betegekben az extracelluláris mátrix genetikailag determinált módon sérült, így amennyiben erre az eleve labilis állapotra rátevéődik a gén-polimorfizmusok következtében lelassult folsav metabolizmus talaján kialakuló hiperhomociszteinémia, úgy extrém súlyos mértékű aortafal károsodás alakulhat ki. Leegyszerűsítve a magas homocisztein szint pusztító kardiovaszkuláris hatásai jelentősen felerősödnek Marfan-szindrómások eredendően kóros szív- és érrendszere esetében, azaz a két kórkép ebből a szempontból

'szinergista'. Ennek oka, hogy a hiperhomociszteinémia előbbiekben leírt három támadási pontja megegyezik a Marfan-szindróma vezető molekuláris eltéréseivel: fibrillin-1 aberráció, TGF- β és MMP dereguláció. Érdekes módon a homociszteinuria (autoszómális recesszív módon öröklődő betegség) során kialakuló hiperhomociszteinémia klinikai manifesztációi magában foglalják a szemek és a központi idegrendszer, valamint váz- és érrendszer súlyos érintettségét. Ezekhez hasonló eltérések jellemzik a Marfan-szindrómásokat is, így bizonyítva azt, hogy a fibrillin-1 károsítása az egyik kulcstényezője a homocisztein destruktív hatásainak (Giusti et al. 2003).

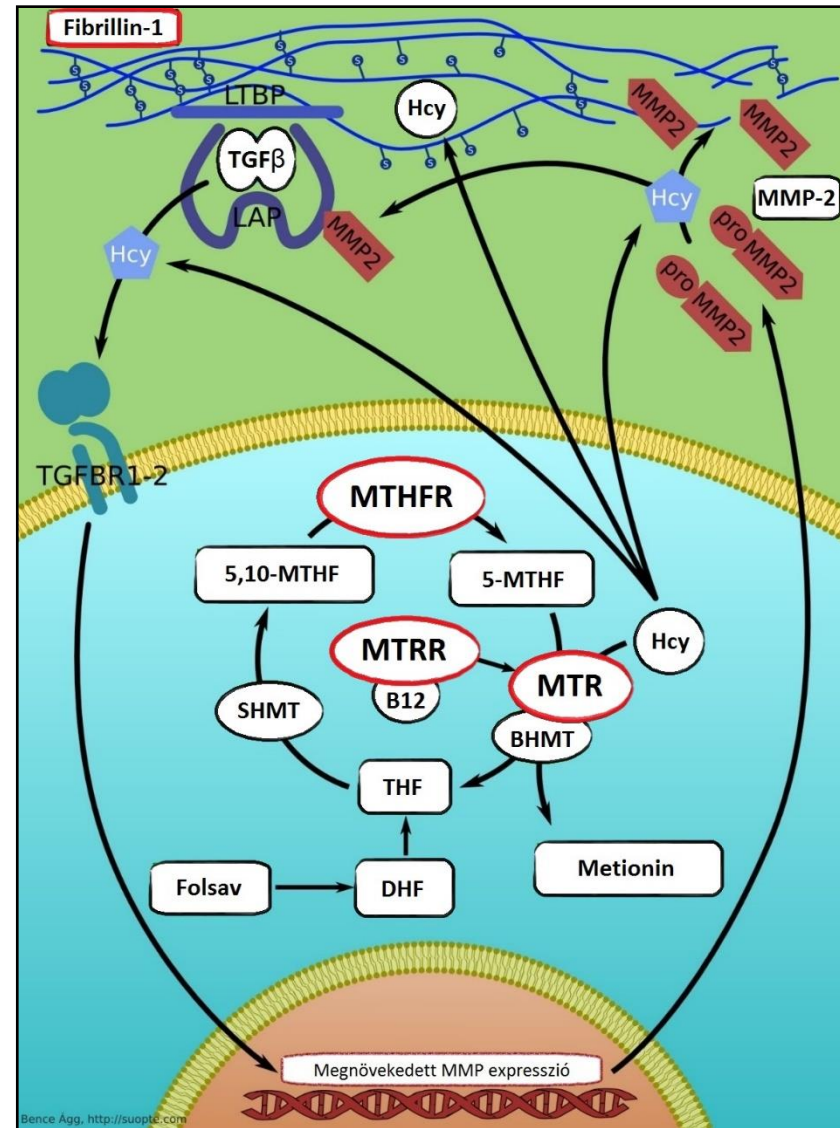
12. ábra

Kapcsolat az aortafal extracelluláris mátrixa és a folsav metabolizmus között

Az MTHFR C677T és A1298C, továbbá az MTR A2756G és a MTRR A66G gén-polimorfizmusok különböző kombinációja csökkenti a folsav metabolizmus enzimeinek aktivitását, amelynek hatására lassul a folsav ciklus. Ennek következtében megemelkedik a homocisztein szint, amely molekulának közvetlen célpontja a fibrillin-1, szignifikánsan csökkenti annak polimerizációs képességét, így károsítja a mikrofibrillumok biogenezisét. Emellett a homocisztein növeli az MMP-2 szintjét, amely enzim felelős az aortafal meggyengüléséért és a következményes aorta aneurizma és disszekció kialakulásáért. A hiperhomociszteinémia emellett magasabb TGF- β szekréciót eredményez, amely mediátor megnöveli számos MMP expresszióját, tovább mélyítve a destruktív folyamatot. Marfan-szindrómásokban a fibrillin-1 eleve aberrált vagy csökkent, továbbá felerősödött a TGF- β jelátvitel illetve magas az MMP-k szintje is. Így amennyiben erre az eredendően patológiás állapotra tevődik rá a hiperhomociszteinémia, úgy a két kórkép szinergista módon rongálja az aortafal integritását és szignifikánsan alacsonyabb életkorban alakulhat ki a veszedelmes aorta disszekció a Marfan-szindrómásokban.

LTBP: Latent TGF- β Binding Protein; **LAP:** Latency Associated Protein; **TGF- β :** transzformáló növekedési faktor- β ; **Hcy:** homocisztein; **TGFBRI-2:** TGF- β Binding Receptor 1 és 2; **MMP-2:** mátrix metalloproteináz-2; **MTHFR:** metiléntetrahydrofolát reduktáz; **MTR:** metionin szintáz; **MTRR:** metionin szintáz reduktáz; **SHMT:** szerin-hidroximetiltranszferáz; **DHF:** dihidrofolát; **THF:** tetrahydrofolát; **BHMT:** betain-homocisztein metiltranszferáz; **5-MTHF:** 5-metiltetrahydrofolát; **5,10-MTHF:** 5,10-metiltetrahydrofolát; **B12:** B12 vitamin

(Benke és mtsai 2016, Cardiologia Hungarica)



Eredményeink összhangban állnak a *Giusti és munkatársai* (Giusti et al. 2003) által a *European Heart Journal*-ban publikált eredményekkel, miszerint az MTHFR C677T SNP magasabb homozigóta prevalenciája, továbbá emelkedett plazma homocisztein szint jellemzi az aorta disszekciót szenvedő Marfan-szindrómás betegeket a kardiovaszkulárisan csak közepesen vagy nem érintett Marfan-szindrómásokhoz illetve a kontroll csoporthoz képest. Ezen munkacsoport tanulmánya volt eddig az egyetlen, amely az MTHFR említett génvariációját kutatta Marfan-szindrómásokban. Saját tanulmányunk során az MTHFR C677T SNP mellett további három génvariációt is meghatároztunk a folsav metabolizmus enzimeit közül a tünetegyüttesben szenvedők biológiai mintáiból. Ráadásul az MTHFR, MTR és MTRR enzimek általunk vizsgált négy gén-polimorfizmusát együttesen még nem tanulmányozták a nemzetközi szakirodalomban, és bizonytalan volt, hogy ezen SNP-k esetlegesen közös előfordulása összességében milyen hatást fejt ki a homocisztein szintre (Nazki et al. 2014). Eredményeinkkel fényt derítettünk arra, hogy a folsav metabolizmus enzimek gén-polimorfizmusainak kombinációkban történő előfordulása magasabb homocisztein szintet eredményez.

Az általunk kialakított SNP pontszámrendszer a plazma homocisztein szinttel együtt, az aorta disszekció prediktoraiként rizikóstratifikációt tesz lehetővé a szívsebész és kardiológus számára Marfan-szindrómás betegeknél. Tekintve, hogy a magas homocisztein szinttel és SNP pontszámmal rendelkező Marfan-szindrómás betegek jelentős részében már húszas-harmincas életéveire aorta disszekció alakult ki, úgy is fogalmazhatunk, hogy egyfajta „rosszindulatú” Marfan-szindrómában szenvednek, vagyis a kórlefordulás esetükben kedvezőtlenebb és rapidabb kimenetelű, mint ezen rizikófaktorokkal nem rendelkező társaik esetében. Kutatási eredményeink klinikai értéke komplex és egyben sokrétű. Egy huszonéves, elektív műtéti indikációs körbe eső aortagyök-tágulattal rendelkező Marfan-szindrómás esetben, akinél nincs kontraindikációja sem a Bentall- (aortabillentyű cserével járó) sem pedig a David-féle (aortabillentyű megtartó) műtétnek, mérlegelni kell, hogy melyik műtéti típust alkalmazzuk. Ezen esetben preferált a David operáció, hiszen így megkímélhetjük a beteget a korai életkorban elkezdett, élethosszon át tartó antikoaguláns terápia komplikációitól. Egy másik eset, ha egy fiatal Marfan-szindrómás beteg aortagyök-átmérője eléri a 45 millimétert. A jelenleg hatályos, nemzetközileg elfogadott

irányelvek (Vahanian et al. 2012) szerint ezen átmérő csak rizikófaktorokkal rendelkező Marfan-szindrómásokban indikál profilaktikus műtétet (IIa klasszifikáció, C evidenciaszint). Ilyen rizikófaktorok az aortakomplikációk családi előzménye, a tágulás nagyfokú üteme, súlyos aorta- vagy mitrális billentyű regurgitáció vagy fennálló gyermekvállalás igénye. Azonban kutatásunkkal alátámasztottuk, hogy az emelkedett homocisztein szint és a magas SNP pontszám szintén kardiovaszkuláris rizikófaktorok Marfan-szindrómásokban, így ezen eltérések jelenlétében megalapozottnak tekinthető a profilaktikus műtéti indikáció 45 milliméteres aortagyök átmérő mellett vagy bizonyos esetekben akár az alatt is. Végezetül, eredményeink felvethetik folsav és B12 vitamin preventív adásának indikációját magas SNP pontszámmal és emelkedett plazma homocisztein szinttel rendelkező Marfan-szindrómások körében, hiszen a nemzetközi irodalomban széleskörben kutatják a hiperhomociszteinémia lehetséges kivédését B12 vitamin és folsav pótlásával (Reilly et al. 2014). A folsav és a B12 szupplementáció Marfan-szindrómában kifejtett kedvező hatásának bizonyítása azonban még további kutatást tesz szükségessé.

Tanulmányunk egyik korlátozó tényezője lehet a kontrollcsoport. Bár az összes kontroll személy egészségesnek bizonyult (szív- és érrendszeri esemény illetve Marfan-szindróma előzetes hiánya), esetükben magasabb plazma homocisztein szintet találtunk a *Giusti és munkatársai* (Giusti et al. 2003) által korábban publikáltakhoz képest. Mindazonáltal ezen eredmények nem befolyásolják azt a tényt, hogy Marfan-szindrómás betegeinkben a magasabb plazma homocisztein szint és a kedvezőtlenebb genotípus szorosan korrelált az aorta patológiás elváltozásaival. *Giusti és kutatócsoportjának* tanulmánya során a kardiovaszkuláris szempontból nem érintett Marfan-szindrómások csoportja 4 főből állt, ezzel egy jelentős limitációt adva kutatásuknak (Giusti et al. 2003). Saját vizsgálatunkba sikerült bevonnunk 27, a tünetegyüttesben érintett beteget, ezzel kiküszöbölve az alacsony elemszám esetén fellépő statisztikai hibalehetőségeket.

További limitációja lehet tanulmányunknak, hogy a nemzetközileg elfogadott irányelveknek megfelelően az aortagyök átmérőt vettük a betegcsoportok kialakítása során a legfőbb szempontnak. Előfordulhat, hogy azon Marfan-szindrómás betegek egy része, akik a keresztmetszeti vizsgálatunk kezdetén az A csoportba tartoztak, tanulmányunk végére (tehát több mint 1 év elteltével) már átkerülhettek a B csoportba,

tekintve, hogy Marfan-szindrómában gyakori a magas aortagyök-tágulási ráta. Végezetül, bizonyított tény, hogy a homocisztein plazmaszintje emelkedik szövetkárosodás során is (Dudman 1999). Nem zárhatjuk ki, hogy az emelkedett plazma homocisztein szint az aorta disszekciót szenvedett Marfan-szindrómás betegeink esetében - legalábbis részben - az aortafali károsodás eredménye lehet. Ezt próbáltuk kiküszöbölni azzal, hogy ezen betegek plazma homocisztein szintjét sok évvel az érkatasztrófa lezajlása utáni időszakban határoztuk meg.

A közeljövőben tervezzük meghatározni betegeink FBN mutációjának pontos típusát (HI vagy DN), hiszen az említetteknek megfelelően a Marfan-szindróma genotípusa kiemelkedő módon befolyásolja a klinikai kimenetelt és ezzel a túlélést. Kutatásainkat szeretnénk kiterjeszteni nem Marfan-szindrómás etiológiájú aorta aneurizmában és disszekcióban szenvedő betegekre is.

Továbbá az általunk aortagyök-rekonstrukciós Bentall műtéten átesett Marfan-szindrómás pácienseknél a hosszú távú túlélése kiemelkedő, főleg ha figyelembe vesszük, hogy negyedük életet veszélyeztető aorta disszekció miatt került operációra. A három indikációs csoport hosszú távú túlélésében is a disszekciós csoport túlélése bizonyult a legalacsonyabbnak a Városmajori Klinikán az utóbbi 25 évben operált MFS betegek esetében. Ezen eredmények is alátámasztják, hogy szükséges kiszűrni a Marfan-szindrómás betegeket és évente obszerválni őket echokardiográfiás vizsgálattal, hiszen az aorta tágulása fenyegető akut érkatasztrófához vezethet, mely műtéti megoldása lényegesen alacsonyabb sikerrel kecsegtet. Azonban az időben elvégzett preventív műtét normál időtartamú életet biztosíthat a genetikai betegséggel érintettek számára.

6. Következtetések

Összességében elmondható, hogy eredményeink összhangban állnak a nemzetközi irodalom adataival, amelyet további megfigyelésekkel gyarapítottunk. Az A-típusú aorta disszekcióban szenvedő Marfan-szindrómás betegek esetében szignifikánsan magasabb a plazma homocisztein szint továbbá a folsav metabolizmus enzimek gén-polimorfizmusainak prevalenciája (vagyis az SNP pontszám), míg a folsav és B12 vitamin szint alacsonyabb a közepes szív- és érrendszeri manifesztációval, vagy kardiovaszkuláris érintettség nélküli Marfan-szindrómás páciensekhez képest.

Az SNP pontszám a kutatócsoport szellemi tulajdona és sok segítséget nyújthat a szív- és érsebészek számára a Marfan-szindrómás betegek kezelésében, hiszen besorolja őket egy benignus/malignus klasszifikációs rendszerbe. A „rosszindulatú” MFS esetén agresszívabb szemlélet szükséges a sebészeti intervenciók terén.

Sikerült a célkitűzéseinknek megfelelő független genetikai és biológiai prediktorokat identifikálni Marfan-szindrómás páciensekben a súlyos szív- és érrendszeri érintettség tekintetében.

Emellett rávilágítottunk, hogy a folsav anyagcserében szereplő enzimeknek kulcsszerepe lehet az aorta extracelluláris mátrixának felépítésében és remodelációjában, és már az enyhe homociszteinaemia is komolyabb aortafali destrukcióhoz vezethet genetikailag öröklődő kötőszöveti rendellenességek esetén.

Kutatási eredményeink további információkat nyújthatnak a nemzetközi irányelveknek, és felhasználhatók a mindennapi szívsebészeti gyakorlatban döntéshozatali szempontból, továbbá indikálhatják a folsav és B12 vitamin preventív pótlását magas homocisztein szinttel és SNP pontszámmal rendelkező Marfan-szindrómás betegek körében.

7. Összefoglalás

A Marfan-szindróma egy rendkívül összetett molekuláris patomechanizmusú genetikai betegség széles klinikai spektrummal. Jelentőségét nem lehet túlbecsülni, hiszen számottevően fiatalabb életkorban alakulnak ki érkatasztrófák a tünetegyüttesben szenvedők körében. Ezen betegek mortalitása és morbiditása az aortopátia függvénye. Az aorta disszekciónak jelenleg kevés megbízható prediktora ismert. Az emelkedett plazma homocisztein szint egy ilyen, független rizikófaktora a súlyos kardiovaszkuláris érintettségnek. Ezen anyagcsere-betegség összefüggésben áll a folsav metabolizmus enzimeinek bizonyos gén-polimorfizmusával. Célul tűztem ki, hogy olyan genetikai markereket keressünk, amelyek összefüggést mutatnak a Marfan-szindrómás betegek kardiovaszkuláris érintettségének súlyosságával és elősegítik a profilaktikus aortagyök műtétek megfelelő időzítését.

Kontroll személyek bevonásával végzett keresztmetszeti vizsgálatunk során Marfan-szindrómás pácienseket vizsgáltunk, akiket szív- és érrendszeri manifesztációik súlyossága alapján csoportokba soroltunk. Méréseink kimutatták, hogy az aorta disszekción átesett Marfan-szindrómásokban magasabb volt a plazma homocisztein szint, amely egyben a folsav metabolizmus enzimeinek gyakrabban előforduló gén-polimorfizmusával korrelált. Igazoltunk tehát egy genotípus-fenotípus kapcsolatot a folsav ciklus enzimeinek génváltozatai és az emelkedett homocisztein szint között, mely utóbbi a súlyos kardiovaszkuláris érintettség és különösen az aorta disszekció független rizikófaktorának bizonyult Marfan-szindrómásokban. Az általunk felállított SNP rizikóstratifikációs pontszámrendszer kiegészítheti a jelenleg érvényben lévő nemzetközi irányelveket és értékes lehet a szívsebészeti döntéshozatal szempontjából. Mindemellet SNP pontszámrendszerünk tájékoztatást nyújt a Marfan-szindrómások szív- és érrendszeri veszélyeztettségéről, amelynek tudatában egy szorosabb utánkövetést biztosíthatunk ezen betegek számára, továbbá elősegíti egy racionálisabb, személyre szabott gyógyszeres és profilaktikus műtéti terápia felállítását.

8. Summary

Folic acid metabolism enzyme polymorphisms are believed to be responsible for the elevation of homocysteine (HCY) concentration in the blood plasma, correlating with the pathogenesis of aortic aneurysms and aortic dissection.

We studied 71 Marfan patients divided into groups based on the severity of cardiovascular involvement: no intervention required involvement n=27(Group A); mild involvement requiring intervention n=17(Group B); severe involvement n=27(Group C) subdivided into aortic dilatation n=14(Group C1) and aortic dissection n=13(Group C2), as well as 117 control subjects. We evaluated HCY, folate, vitamin B12 and the polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR;c.665C>T and c.1286A>C), methionine synthase (MTR;c.2756A>G) and methionine synthase reductase (MTRR;c.66A>G).

Multiple comparisons showed significantly higher levels of HCY in Group C2 compared to Groups A,B,C1 and control group ($p<0.0001$, $p<0.0001$, $p=0.001$ and $p=0.003$, respectively). The fFolate was lower in Group C2 than in Groups A,B,C1 and control subjects ($p<0.0001$, $p=0.02$, $p<0.0001$ and $p<0.0001$, respectively). Group C2 had the highest prevalence of homozygotes for all four gene polymorphisms. Multivariate logistic regression analysis revealed that HCY plasma level was an independent risk factor for severe cardiovascular involvement (Group C;OR:1.85,95%CI:1.28-2.67, $p=0.001$) as well as for aortic dissection (Group C2;OR:2.49,95%CI:1.30-4.78, $p=0.006$).

In conclusion severe cardiovascular involvement in Marfan patients, and especially aortic dissection, is associated with higher HCY plasma levels and prevalence of homozygous genotypes of folic acid metabolism enzymes than mild or no cardiovascular involvement. These results suggest that impaired folic acid metabolism has an important role in the development and remodelling of the extracellular matrix of the aorta.

9. Irodalomjegyzék

Agg B, Benke K, Szilveszter B, Polos M, Daroczi L, Odler B, Nagy ZB, Tarr F, Merkely B, Szabolcs Z. (2014) Possible extracardiac predictors of aortic dissection in Marfan syndrome. *BMC Cardiovasc Disord*, 14: 47.

Akhurst RJ, Hata A. (2012) Targeting the TGFbeta signalling pathway in disease. *Nat Rev Drug Discov*, 11(10): 790-811.

Alpendurada F, Wong J, Kiotsekoglou A, Banya W, Child A, Prasad SK, Pennell DJ, Mohiaddin RH. (2010) Evidence for Marfan cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*, 12(10): 1085-1091.

Aoyama T, Francke U, Gasner C, Furthmayr H. (1995) Fibrillin abnormalities and prognosis in Marfan syndrome and related disorders. *Am J Med Genet*, 58(2): 169-176.

Attias D, Stheneur C, Roy C, Collod-Beroud G, Detaint D, Faivre L, Delrue MA, Cohen L, Francannet C, Beroud C, Claustres M, Iserin F, Khau Van Kien P, Lacombe D, Le Merrer M, Lyonnet S, Odent S, Plauchu H, Rio M, Rossi A, Sidi D, Steg PG, Ravaud P, Boileau C, Jondeau G. (2009) Comparison of clinical presentations and outcomes between patients with TGFBR2 and FBN1 mutations in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation*, 120(25): 2541-2549.

Aubart M, Gross MS, Hanna N, Zabot MT, Sznajder M, Detaint D, Gouya L, Jondeau G, Boileau C, Stheneur C. (2015) The clinical presentation of Marfan syndrome is modulated by expression of wild-type FBN1 allele. *Hum Mol Genet*, 24(10): 2764-2770.

Austin MA, Harding S, McElroy C. (2003) Genebanks: a comparison of eight proposed international genetic databases. *Community Genet*, 6(1): 37-45.

Aydin A, Adsay BA, Sheikhzadeh S, Keyser B, Rybczynski M, Sondermann C, Detter C, Steven D, Robinson PN, Berger J, Schmidtke J, Blankenberg S, Willems S, von Kodolitsch Y, Hoffmann BA. (2013) Observational cohort study of ventricular

arrhythmia in adults with Marfan syndrome caused by FBN1 mutations. *PLoS One*, 8(12): e81281.

Baranyai Z, Mersich T, Dede K, Besznyak I, Zarand A, Teknos D, Nagy P, Salamon F, Nagy P, Nagy Z, Kotai Z, Szasz M, Lukacs L, Szallasi Z, Josa V, Jakab F. (2011) [From project-based sample collection to biobank]. *Orv Hetil*, 152(15): 606-609.

Barbour JR, Spinale FG, Ikonomidis JS. (2007) Proteinase systems and thoracic aortic aneurysm progression. *J Surg Res*, 139(2): 292-307.

Basso C, Boschello M, Perrone C, Mecenero A, Cera A, Bicego D, Thiene G, De Dominicis E. (2004) An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol*, 93(5): 661-663.

Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E, Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of C, Association for European Paediatric C, Guidelines ESCCfP. (2010) ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*, 31(23): 2915-2957.

Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, Hall JG, Hollister DW, Horton W, McKusick VA, et al. (1988) International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet*, 29(3): 581-594.

Benedetto U, Melina G, Takkenberg JJ, Roscitano A, Angeloni E, Sinatra R. (2011) Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, 97(12): 955-958.

Benke K, Agg B, Szilveszter B, Tarr F, Nagy ZB, Polos M, Daroczi L, Merkely B, Szabolcs Z. (2013) The role of transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Cardiol J*, 20(3): 227-234.

Bentall H, De Bono A. (1968) A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax*, 23(4): 338-339.

Biaggi P, Matthews F, Braun J, Rousson V, Kaufmann PA, Jenni R. (2009) Gender, age, and body surface area are the major determinants of ascending aorta dimensions in subjects with apparently normal echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*, 22(6): 720-725.

Biery NJ, Eldadah ZA, Moore CS, Stetten G, Spencer F, Dietz HC. (1999) Revised genomic organization of FBN1 and significance for regulated gene expression. *Genomics*, 56(1): 70-77.

Booms P, Cisler J, Mathews KR, Godfrey M, Tiecke F, Kaufmann UC, Vetter U, Hagemeyer C, Robinson PN. (1999) Novel exon skipping mutation in the fibrillin-1 gene: two 'hot spots' for the neonatal Marfan syndrome. *Clin Genet*, 55(2): 110-117.

Bottiglieri T, Parnetti L, Arning E, Ortiz T, Amici S, Lanari A, Gallai V. (2001) Plasma total homocysteine levels and the C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene: a study in an Italian population with dementia. *Mech Ageing Dev*, 122(16): 2013-2023.

Bunton TE, Biery NJ, Myers L, Gayraud B, Ramirez F, Dietz HC. (2001) Phenotypic alteration of vascular smooth muscle cells precedes elastolysis in a mouse model of Marfan syndrome. *Circ Res*, 88(1): 37-43.

Carta L, Pereira L, Arteaga-Solis E, Lee-Arteaga SY, Lenart B, Starcher B, Merkel CA, Sukoyan M, Kerkis A, Hazeki N, Keene DR, Sakai LY, Ramirez F. (2006) Fibrillins 1 and 2 perform partially overlapping functions during aortic development. *J Biol Chem*, 281(12): 8016-8023.

Cattaneo M. (1999) Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemost*, 81(2): 165-176.

Chiappini B, Schepens M, Tan E, Dell' Amore A, Morshuis W, Dossche K, Bergonzini M, Camurri N, Reggiani LB, Marinelli G, Di Bartolomeo R. (2005) Early and late outcomes of acute type A aortic dissection: analysis of risk factors in 487 consecutive patients. *Eur Heart J*, 26(2): 180-186.

Chiu HH, Wu MH, Wang JK, Lu CW, Chiu SN, Chen CA, Lin MT, Hu FC. (2013) Losartan added to beta-blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, open-label pilot study. *Mayo Clin Proc*, 88(3): 271-276.

Chung AW, Au Yeung K, Sandor GG, Judge DP, Dietz HC, van Breemen C. (2007) Loss of elastic fiber integrity and reduction of vascular smooth muscle contraction resulting from the upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in the thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome. *Circ Res*, 101(5): 512-522.

Chung AW, Yang HH, Radomski MW, van Breemen C. (2008a) Long-term doxycycline is more effective than atenolol to prevent thoracic aortic aneurysm in marfan syndrome through the inhibition of matrix metalloproteinase-2 and -9. *Circ Res*, 102(8): e73-85.

Chung AW, Yang HH, Yeung KA, van Breemen C. (2008b) Mechanical and pharmacological approaches to investigate the pathogenesis of Marfan syndrome in the abdominal aorta. *J Vasc Res*, 45(4): 314-322.

Cohn RD, van Erp C, Habashi JP, Soleimani AA, Klein EC, Lisi MT, Gamradt M, ap Rhys CM, Holm TM, Loeys BL, Ramirez F, Judge DP, Ward CW, Dietz HC. (2007) Angiotensin II type 1 receptor blockade attenuates TGF-beta-induced failure of muscle regeneration in multiple myopathic states. *Nat Med*, 13(2): 204-210.

Collaboration HLT. (1998) Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. . *BMJ*, 316(7135): 894-898.

Coselli JS, Volguina IV, LeMaire SA, Sundt TM, Connolly HM, Stephens EH, Schaff HV, Milewicz DM, Vricella LA, Dietz HC, Minard CG, Miller DC, Aortic Valve Operative Outcomes in Marfan Patients Study G. (2014) Early and 1-year outcomes of aortic root surgery in patients with Marfan syndrome: a prospective, multicenter, comparative study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 147(6): 1758-1766, 1767 e1751-1754.

Daugherty A, Cassis LA. (2002) Mechanisms of abdominal aortic aneurysm formation. *Curr Atheroscler Rep*, 4(3): 222-227.

David TE. (2011) The aortic valve-sparing operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 141(3): 613-615.

David TE, Feindel CM. (1992) An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 103(4): 617-621; discussion 622.

De Backer JF, Devos D, Segers P, Matthys D, Francois K, Gillebert TC, De Paepe AM, De Sutter J. (2006) Primary impairment of left ventricular function in Marfan syndrome. *Int J Cardiol*, 112(3): 353-358.

de Witte P, Aalberts JJ, Radonic T, Timmermans J, Scholte AJ, Zwinderman AH, Mulder BJ, Groenink M, van den Berg MP. (2011) Intrinsic biventricular dysfunction in Marfan syndrome. *Heart*, 97(24): 2063-2068.

Detaint D, Faivre L, Collod-Beroud G, Child AH, Loeys BL, Binquet C, Gautier E, Arbustini E, Mayer K, Arslan-Kirchner M, Stheneur C, Halliday D, Beroud C, Bonithon-Kopp C, Claustres M, Plauchu H, Robinson PN, Kiotsekoglou A, De Backer J, Ades L, Francke U, De Paepe A, Boileau C, Jondeau G. (2010) Cardiovascular manifestations in men and women carrying a FBN1 mutation. *Eur Heart J*, 31(18): 2223-2229.

Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, Best LG, Boerwinkle E, Howard BV, Kitzman D, Lee ET, Mosley TH, Jr., Weder A, Roman MJ. (2012) Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons ≥ 15 years of age. *Am J Cardiol*, 110(8): 1189-1194.

Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, Puffenberger EG, Hamosh A, Nanthakumar EJ, Curristin SM, et al. (1991) Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*, 352(6333): 337-339.

Dietz HC, McIntosh I, Sakai LY, Corson GM, Chalberg SC, Pyeritz RE, Francomano CA. (1993) Four novel FBN1 mutations: significance for mutant transcript level and EGF-like domain calcium binding in the pathogenesis of Marfan syndrome. *Genomics*, 17(2): 468-475.

Donnelly RT, Pinto NM, Kocolas I, Yetman AT. (2012) The immediate and long-term impact of pregnancy on aortic growth rate and mortality in women with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 60(3): 224-229.

Doronzio G, Russo I, Mattiello L, Trovati M, Anfossi G. (2005) Homocysteine rapidly increases matrix metalloproteinase-2 expression and activity in cultured human vascular smooth muscle cells. Role of phosphatidyl inositol 3-kinase and mitogen activated protein kinase pathways. *Thromb Haemost*, 94(6): 1285-1293.

Doyle AJ, Doyle JJ, Bessling SL, Maragh S, Lindsay ME, Schepers D, Gillis E, Mortier G, Homfray T, Sauls K, Norris RA, Huso ND, Leahy D, Mohr DW, Caulfield MJ, Scott AF, Destree A, Hennekam RC, Arn PH, Curry CJ, Van Laer L, McCallion AS, Loeys BL, Dietz HC. (2012) Mutations in the TGF-beta repressor SKI cause Shprintzen-Goldberg syndrome with aortic aneurysm. *Nat Genet*, 44(11): 1249-1254.

Doyle JJ, Doyle AJ, Wilson NK, Habashi JP, Bedja D, Whitworth RE, Lindsay ME, Schoenhoff F, Myers L, Huso N, Bachir S, Squires O, Rusholme B, Ehsan H, Huso D, Thomas CJ, Caulfield MJ, Van Eyk JE, Judge DP, Dietz HC, Gen TACRC, Consortium ML. (2015) A deleterious gene-by-environment interaction imposed by calcium channel blockers in Marfan syndrome. *Elife*, 4.

Dudman NP. (1999) An alternative view of homocysteine. *Lancet*, 354(9195): 2072-2074.

Elefteriades JA, Farkas EA. (2010) Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. *J Am Coll Cardiol*, 55(9): 841-857.

Engelfriet PM, Boersma E, Tijssen JG, Bouma BJ, Mulder BJ. (2006) Beyond the root: dilatation of the distal aorta in Marfan's syndrome. *Heart*, 92(9): 1238-1243.

Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Iung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ, Guidelines ESCCfP. (2014) 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the

Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 35(41): 2873-2926.

Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, Child A, Binquet C, Gautier E, Callewaert B, Arbustini E, Mayer K, Arslan-Kirchner M, Kiotsekoglou A, Comeglio P, Marziliano N, Dietz HC, Halliday D, Beroud C, Bonithon-Kopp C, Claustres M, Muti C, Plauchu H, Robinson PN, Ades LC, Biggin A, Benetts B, Brett M, Holman KJ, De Backer J, Coucke P, Francke U, De Paepe A, Jondeau G, Boileau C. (2007) Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet*, 81(3): 454-466.

Franken R, den Hartog AW, de Waard V, Engele L, Radonic T, Lutter R, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, Zwinderman AH, Groenink M, Mulder BJ. (2013) Circulating transforming growth factor-beta as a prognostic biomarker in Marfan syndrome. *Int J Cardiol*, 168(3): 2441-2446.

Franken R, den Hartog AW, Radonic T, Micha D, Maugeri A, van Dijk FS, Meijers-Heijboer HE, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, Groenink M, Mulder BJ, Zwinderman AH, de Waard V, Pals G. (2015) Beneficial Outcome of Losartan Therapy Depends on Type of FBN1 Mutation in Marfan Syndrome. *Circ Cardiovasc Genet*, 8(2): 383-388.

Franken R, Groenink M, de Waard V, Feenstra HM, Scholte AJ, van den Berg MP, Pals G, Zwinderman AH, Timmermans J, Mulder BJ. (2016) Genotype impacts survival in Marfan syndrome. *Eur Heart J*.

Gaertner S, Alembik Y, Cordeanu EM, Dollfus H, Lejay A, Chakfe N, Stephan D. (2014) Should we systematically screen for peripheral arterial aneurysms in all patients with Marfan syndrome? *Int J Cardiol*, 172(1): e94-95.

Gallo EM, Loch DC, Habashi JP, Calderon JF, Chen Y, Bedja D, van Erp C, Gerber EE, Parker SJ, Sauls K, Judge DP, Cooke SK, Lindsay ME, Rouf R, Myers L, ap Rhys CM, Kent KC, Norris RA, Huso DL, Dietz HC. (2014) Angiotensin II-dependent TGF-beta signaling contributes to Loeys-Dietz syndrome vascular pathogenesis. *J Clin Invest*, 124(1): 448-460.

Geva T, Sanders SP, Diogenes MS, Rockenmacher S, Van Praagh R. (1990) Two-dimensional and Doppler echocardiographic and pathologic characteristics of the infantile Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 65(18): 1230-1237.

Giusti B, Porciani MC, Brunelli T, Evangelisti L, Fedi S, Gensini GF, Abbate R, Sani G, Yacoub M, Pepe G. (2003) Phenotypic variability of cardiovascular manifestations in Marfan Syndrome. Possible role of hyperhomocysteinemia and C677T MTHFR gene polymorphism. *Eur Heart J*, 24(22): 2038-2045.

Golesworthy T, Lamperth M, Mohiaddin R, Pepper J, Thornton W, Treasure T. (2004) The Tailor of Gloucester: a jacket for the Marfan's aorta. *Lancet*, 364(9445): 1582.

Gomez D, Al Haj Zen A, Borges LF, Philippe M, Gutierrez PS, Jondeau G, Michel JB, Vranckx R. (2009) Syndromic and non-syndromic aneurysms of the human ascending aorta share activation of the Smad2 pathway. *J Pathol*, 218(1): 131-142.

Gomez D, Coyet A, Ollivier V, Jeunemaitre X, Jondeau G, Michel JB, Vranckx R. (2011) Epigenetic control of vascular smooth muscle cells in Marfan and non-Marfan thoracic aortic aneurysms. *Cardiovasc Res*, 89(2): 446-456.

Gomez D, Kessler K, Michel JB, Vranckx R. (2013) Modifications of chromatin dynamics control Smad2 pathway activation in aneurysmal smooth muscle cells. *Circ Res*, 113(7): 881-890.

Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, Spijkerboer AM, Marquering HA, Zwinderman AH, Mulder BJ. (2013) Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*, 34(45): 3491-3500.

Groenink M, Lohuis TA, Tijssen JG, Naeff MS, Hennekam RC, van der Wall EE, Mulder BJ. (1999) Survival and complication free survival in Marfan's syndrome: implications of current guidelines. *Heart*, 82(4): 499-504.

Habashi JP, Doyle JJ, Holm TM, Aziz H, Schoenhoff F, Bedja D, Chen Y, Modiri AN, Judge DP, Dietz HC. (2011) Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism. *Science*, 332(6027): 361-365.

Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, Myers L, Klein EC, Liu G, Calvi C, Podowski M, Neptune ER, Halushka MK, Bedja D, Gabrielson K, Rifkin DB, Carta L, Ramirez F, Huso DL, Dietz HC. (2006) Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*, 312(5770): 117-121.

Halazun KJ, Bofkin KA, Asthana S, Evans C, Henderson M, Spark JI. (2007) Hyperhomocysteinaemia is associated with the rate of abdominal aortic aneurysm expansion. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 33(4): 391-394; discussion 395-396.

Halloran BG, Davis VA, McManus BM, Lynch TG, Baxter BT. (1995) Localization of aortic disease is associated with intrinsic differences in aortic structure. *J Surg Res*, 59(1): 17-22.

Halpern BL, Char F, Murdoch JL, Horton WB, McKusick VA. (1971) A prospectus on the prevention of aortic rupture in the Marfan syndrome with data on survivorship without treatment. *Johns Hopkins Med J*, 129(3): 123-129.

Handford PA, Downing AK, Reinhardt DP, Sakai LY. (2000) Fibrillin: from domain structure to supramolecular assembly. *Matrix Biol*, 19(6): 457-470.

Hatzaras I, Tranquilli M, Coady M, Barrett PM, Bible J, Elefteriades JA. (2007) Weight lifting and aortic dissection: more evidence for a connection. *Cardiology*, 107(2): 103-106.

Hilhorst-Hofstee Y, Hamel BC, Verheij JB, Rijlaarsdam ME, Mancini GM, Cobben JM, Giroth C, Ruivenkamp CA, Hansson KB, Timmermans J, Moll HA, Breuning MH, Pals G. (2011) The clinical spectrum of complete FBN1 allele deletions. *Eur J Hum Genet*, 19(3): 247-252.

Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, Jr., Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kouchoukos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice G, American Association for Thoracic S, American College of R, American Stroke A, Society of Cardiovascular A, Society for Cardiovascular A, Interventions, Society of Interventional R, Society of Thoracic S, Society for Vascular M. (2010) 2010

ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*, 55(14): e27-e129.

Hoffmann BA, Rybczynski M, Rostock T, Servatius H, Drewitz I, Steven D, Aydin A, Sheikhzadeh S, Darko V, von Kodolitsch Y, Willems S. (2013) Prospective risk stratification of sudden cardiac death in Marfan's syndrome. *Int J Cardiol*, 167(6): 2539-2545.

Hollister DW, Godfrey M, Sakai LY, Pyeritz RE. (1990) Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan syndrome. *N Engl J Med*, 323(3): 152-159.

Hubmacher D, Cirulis JT, Miao M, Keeley FW, Reinhardt DP. (2010) Functional consequences of homocysteinylation of the elastic fiber proteins fibrillin-1 and tropoelastin. *J Biol Chem*, 285(2): 1188-1198.

Husemoen LL, Thomsen TF, Fenger M, Jorgensen HL, Jorgensen T. (2003) Contribution of thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase variant to total plasma homocysteine levels in healthy men and women. *Inter99* (2). *Genet Epidemiol*, 24(4): 322-330.

Ikonomidis JS, Jones JA, Barbour JR, Stroud RE, Clark LL, Kaplan BS, Zeeshan A, Bavaria JE, Gorman JH, 3rd, Spinale FG, Gorman RC. (2006) Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with Marfan syndrome. *Circulation*, 114(1 Suppl): I365-370.

Jondeau G, Boutouyrie P, Lacolley P, Laloux B, Dubourg O, Bourdarias JP, Laurent S. (1999) Central pulse pressure is a major determinant of ascending aorta dilation in Marfan syndrome. *Circulation*, 99(20): 2677-2681.

Jondeau G, Michel JB, Boileau C. (2011) The translational science of Marfan syndrome. *Heart*, 97(15): 1206-1214.

Judge DP, Biery NJ, Keene DR, Geubtner J, Myers L, Huso DL, Sakai LY, Dietz HC. (2004) Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome. *J Clin Invest*, 114(2): 172-181.

Judge DP, Dietz HC. (2005) Marfan's syndrome. *Lancet*, 366(9501): 1965-1976.

Kallenbach K, Kojic D, Oezsoez M, Bruckner T, Sandrio S, Arif R, Beller CJ, Weymann A, Karck M. (2013) Treatment of ascending aortic aneurysms using different surgical techniques: a single-centre experience with 548 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 44(2): 337-345.

Ke XD, Foucault-Bertaud A, Genovesio C, Dignat-George F, Lamy E, Charpiot P. (2010) Homocysteine modulates the proteolytic potential of human arterial smooth muscle cells through a reactive oxygen species dependant mechanism. *Mol Cell Biochem*, 335(1-2): 203-210.

Kinoshita N, Mimura J, Obayashi C, Katsukawa F, Onishi S, Yamazaki H. (2000) Aortic root dilatation among young competitive athletes: echocardiographic screening of 1929 athletes between 15 and 34 years of age. *Am Heart J*, 139(4): 723-728.

Kirsch ME, Ooka T, Zannis K, Deux JF, Loisanse DY. (2009) Bioprosthetic replacement of the ascending thoracic aorta: what are the options? *Eur J Cardiothorac Surg*, 35(1): 77-82.

Koullias G, Modak R, Tranquilli M, Korkolis DP, Barash P, Elefteriades JA. (2005) Mechanical deterioration underlies malignant behavior of aneurysmal human ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 130(3): 677-683.

Krumdieck CL, Prince CW. (2000) Mechanisms of homocysteine toxicity on connective tissues: implications for the morbidity of aging. *J Nutr*, 130(2S Suppl): 365S-368S.

Kuhne K, Keyser B, Groene EF, Sheikhzadeh S, Detter C, Lorenzen V, Hillebrand M, Bernhardt AM, Hoffmann B, Mir TS, Robinson PN, Berger J, Reichenspurner H, von Kodolitsch Y, Rybczynski M. (2013) FBN1 gene mutation characteristics and clinical

features for the prediction of mitral valve disease progression. *Int J Cardiol*, 168(2): 953-959.

Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, Pearson GD, Selamet Tierney ES, Levine JC, Atz AM, Benson DW, Braverman AC, Chen S, De Backer J, Gelb BD, Grossfeld PD, Klein GL, Lai WW, Liou A, Loeys BL, Markham LW, Olson AK, Paridon SM, Pemberton VL, Pierpont ME, Pyeritz RE, Radojewski E, Roman MJ, Sharkey AM, Stylianou MP, Wechsler SB, Young LT, Mahony L, Pediatric Heart Network I. (2014) Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 371(22): 2061-2071.

Leontyev S, Borger MA, Etz CD, Moz M, Seeburger J, Bakhtiary F, Misfeld M, Mohr FW. (2013) Experience with the conventional and frozen elephant trunk techniques: a single-centre study. *Eur J Cardiothorac Surg*, 44(6): 1076-1082; discussion 1083.

Li W, Li Q, Jiao Y, Qin L, Ali R, Zhou J, Ferruzzi J, Kim RW, Geirsson A, Dietz HC, Offermanns S, Humphrey JD, Tellides G. (2014) *Tgfbr2* disruption in postnatal smooth muscle impairs aortic wall homeostasis. *J Clin Invest*, 124(2): 755-767.

Liu W, Schrijver I, Brenn T, Furthmayr H, Francke U. (2001) Multi-exon deletions of the *FBN1* gene in Marfan syndrome. *BMC Med Genet*, 2: 11.

Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, Hilhorst-Hofstee Y, Jondeau G, Faivre L, Milewicz DM, Pyeritz RE, Sponseller PD, Wordsworth P, De Paepe AM. (2010) The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 47(7): 476-485.

Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, De Backer JF, Oswald GL, Symoens S, Manouvrier S, Roberts AE, Faravelli F, Greco MA, Pyeritz RE, Milewicz DM, Coucke PJ, Cameron DE, Braverman AC, Byers PH, De Paepe AM, Dietz HC. (2006) Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med*, 355(8): 788-798.

Ma J, Stampfer MJ, Giovannucci E, Artigas C, Hunter DJ, Fuchs C, Willett WC, Selhub J, Hennekens CH, Rozen R. (1997) Methylene tetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res*, 57(6): 1098-1102.

Mc KV. (1955) The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue. *Circulation*, 11(3): 321-342.

McCully KS. (1996) Homocysteine and vascular disease. *Nat Med*, 2(4): 386-389.

McCully KS. (1969) Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*, 56(1): 111-128.

McLoughlin D, McGuinness J, Byrne J, Terzo E, Huuskonen V, McAllister H, Black A, Kearney S, Kay E, Hill AD, Dietz HC, Redmond JM. (2011) Pravastatin reduces Marfan aortic dilation. *Circulation*, 124(11 Suppl): S168-173.

Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. (2005) Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation*, 111(11): e150-157.

Milleron O, Arnoult F, Ropers J, Aegerter P, Detaint D, Delorme G, Attias D, Tubach F, Dupuis-Girod S, Plauchu H, Barthelet M, Sassolas F, Pangaud N, Naudion S, Thomas-Chabaneix J, Dulac Y, Edouard T, Wolf JE, Faivre L, Odent S, Basquin A, Habib G, Collignon P, Boileau C, Jondeau G. (2015) Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*, 36(32): 2160-2166.

Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, Abifadel M, Harada N, Morisaki T, Allard D, Varret M, Claustres M, Morisaki H, Ihara M, Kinoshita A, Yoshiura K, Junien C, Kajii T, Jondeau G, Ohta T, Kishino T, Furukawa Y, Nakamura Y, Niikawa N, Boileau C, Matsumoto N. (2004) Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet*, 36(8): 855-860.

Moroz P, Le MT, Norman PE. (2007) Homocysteine and abdominal aortic aneurysms. *ANZ J Surg*, 77(5): 329-332.

Morse RP, Rockenmacher S, Pyeritz RE, Sanders SP, Bieber FR, Lin A, MacLeod P, Hall B, Graham JM, Jr. (1990) Diagnosis and management of infantile marfan syndrome. *Pediatrics*, 86(6): 888-895.

Mortensen K, Aydin MA, Rybczynski M, Baulmann J, Schahidi NA, Kean G, Kuhne K, Bernhardt AM, Franzen O, Mir T, Habermann C, Koschyk D, Ventura R, Willems S, Robinson PN, Berger J, Reichenspurner H, Meinertz T, von Kodolitsch Y. (2009)

Augmentation index relates to progression of aortic disease in adults with Marfan syndrome. *Am J Hypertens*, 22(9): 971-979.

Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA. (1972) Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med*, 286(15): 804-808.

Nazki FH, Sameer AS, Ganaie BA. (2014) Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. *Gene*, 533(1): 11-20.

Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, Ramirez F, Sakai LY, Dietz HC. (2003) Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet*, 33(3): 407-411.

Ng CM, Cheng A, Myers LA, Martinez-Murillo F, Jie C, Bedja D, Gabrielson KL, Hausladen JM, Mecham RP, Judge DP, Dietz HC. (2004) TGF-beta-dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *J Clin Invest*, 114(11): 1586-1592.

Nistri S, Porciani MC, Attanasio M, Abbate R, Gensini GF, Pepe G. (2012) Association of Marfan syndrome and bicuspid aortic valve: frequency and outcome. *Int J Cardiol*, 155(2): 324-325.

Nollen GJ, Groenink M, Tijssen JG, Van Der Wall EE, Mulder BJ. (2004) Aortic stiffness and diameter predict progressive aortic dilatation in patients with Marfan syndrome. *Eur Heart J*, 25(13): 1146-1152.

Pacini D, Parolari A, Berretta P, Di Bartolomeo R, Alamanni F, Bavaria J. (2013) Endovascular treatment for type B dissection in Marfan syndrome: is it worthwhile? *Ann Thorac Surg*, 95(2): 737-749.

Palatini P. (1997) Exercise haemodynamics: field activities versus laboratory tests. *Blood Press Monit*, 2(3): 133-137.

Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK, O'Gara P T, Evangelista A, Fattori R, Meinhardt G, Trimarchi S, Bossone E, Suzuki T, Cooper JV, Froehlich JB, Nienaber CA, Eagle KA, International Registry of Acute Aortic Dissection I. (2007) Aortic diameter \geq 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations

from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*, 116(10): 1120-1127.

Pauschinger M, Knopf D, Petschauer S, Doerner A, Poller W, Schwimmbeck PL, Kuhl U, Schultheiss HP. (1999) Dilated cardiomyopathy is associated with significant changes in collagen type I/III ratio. *Circulation*, 99(21): 2750-2756.

Pepper J, Golesworthy T, Utley M, Chan J, Ganeshalingam S, Lamperth M, Mohiaddin R, Treasure T. (2010) Manufacturing and placing a bespoke support for the Marfan aortic root: description of the method and technical results and status at one year for the first ten patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 10(3): 360-365.

Pereira L, D'Alessio M, Ramirez F, Lynch JR, Sykes B, Pangilinan T, Bonadio J. (1993) Genomic organization of the sequence coding for fibrillin, the defective gene product in Marfan syndrome. *Hum Mol Genet*, 2(7): 961-968.

Pereira L, Lee SY, Gayraud B, Andrikopoulos K, Shapiro SD, Bunton T, Biery NJ, Dietz HC, Sakai LY, Ramirez F. (1999) Pathogenetic sequence for aneurysm revealed in mice underexpressing fibrillin-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(7): 3819-3823.

Perko MJ, Norgaard M, Herzog TM, Olsen PS, Schroeder TV, Pettersson G. (1995) Unoperated aortic aneurysm: a survey of 170 patients. *Ann Thorac Surg*, 59(5): 1204-1209.

Pezzini A, Del Zotto E, Archetti S, Negrini R, Bani P, Albertini A, Grassi M, Assanelli D, Gasparotti R, Vignolo LA, Magoni M, Padovani A. (2002) Plasma homocysteine concentration, C677T MTHFR genotype, and 844ins68bp CBS genotype in young adults with spontaneous cervical artery dissection and atherothrombotic stroke. *Stroke*, 33(3): 664-669.

Pressler V, McNamara JJ. (1985) Aneurysm of the thoracic aorta. Review of 260 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 89(1): 50-54.

Pyeritz RE. (2000) The Marfan syndrome. *Annu Rev Med*, 51: 481-510.

Pyeritz RE. (2009) Marfan syndrome: 30 years of research equals 30 years of additional life expectancy. *Heart*, 95(3): 173-175.

Raaf L, Noll C, Cherifi Mel H, Samuel JL, Delcayre C, Delabar JM, Benazzoug Y, Janel N. (2011) Myocardial fibrosis and TGFB expression in hyperhomocysteinemic rats. *Mol Cell Biochem*, 347(1-2): 63-70.

Radonic T, de Witte P, Groenink M, de Bruin-Bon RA, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, Baars MJ, van Tintelen JP, Kempers M, Zwinderman AH, Mulder BJ. (2011) Critical appraisal of the revised Ghent criteria for diagnosis of Marfan syndrome. *Clin Genet*, 80(4): 346-353.

Ramachandra CJ, Mehta A, Guo KW, Wong P, Tan JL, Shim W. (2015) Molecular pathogenesis of Marfan syndrome. *Int J Cardiol*, 187: 585-591.

Ramirez F, Dietz HC. (2007) Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev*, 17(3): 252-258.

Ranasinghe AM, Bonser RS. (2010) Biomarkers in acute aortic dissection and other aortic syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 56(19): 1535-1541.

Reilly R, McNulty H, Pentieva K, Strain JJ, Ward M. (2014) MTHFR 677TT genotype and disease risk: is there a modulating role for B-vitamins? *Proc Nutr Soc*, 73(1): 47-56.

Revenu N, Quenum G, Detaille T, Verellen G, De Paepe A, Verellen-Dumoulin C. (2004) Congenital diaphragmatic eventration and bilateral uretero-hydronephrosis in a patient with neonatal Marfan syndrome caused by a mutation in exon 25 of the FBN1 gene and review of the literature. *Eur J Pediatr*, 163(1): 33-37.

Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB, American Heart Association Statistics C, Stroke Statistics S. (2012) Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 125(1): e2-e220.

Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. (1989) Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*, 64(8): 507-512.

Rosenbloom J, Abrams WR, Mecham R. (1993) Extracellular matrix 4: the elastic fiber. *FASEB J*, 7(13): 1208-1218.

Rouet-Benzineb P, Buhler JM, Dreyfus P, Delcourt A, Dorent R, Perennec J, Crozatier B, Harf A, Lafuma C. (1999) Altered balance between matrix gelatinases (MMP-2 and MMP-9) and their tissue inhibitors in human dilated cardiomyopathy: potential role of MMP-9 in myosin-heavy chain degradation. *Eur J Heart Fail*, 1(4): 337-352.

Rozen R. (2000) Genetic modulation of homocysteinemia. *Semin Thromb Hemost*, 26(3): 255-261.

Rozen R. (1997) Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Thromb Haemost*, 78(1): 523-526.

Savolainen A, Nisula L, Keto P, Hekali P, Viitasalo M, Kaitila I, Kupari M. (1994) Left ventricular function in children with the Marfan syndrome. *Eur Heart J*, 15(5): 625-630.

Sbarouni E, Georgiadou P, Analitis A, Chaidaroglou A, Marathias A, Degiannis D, Voudris V. (2013) High homocysteine and low folate concentrations in acute aortic dissection. *Int J Cardiol*, 168(1): 463-466.

Schrijver I, Liu W, Brenn T, Furthmayr H, Francke U. (1999) Cysteine substitutions in epidermal growth factor-like domains of fibrillin-1: distinct effects on biochemical and clinical phenotypes. *Am J Hum Genet*, 65(4): 1007-1020.

Schrijver I, Liu W, Odom R, Brenn T, Oefner P, Furthmayr H, Francke U. (2002) Premature termination mutations in FBN1: distinct effects on differential allelic expression and on protein and clinical phenotypes. *Am J Hum Genet*, 71(2): 223-237.

Segura AM, Luna RE, Horiba K, Stetler-Stevenson WG, McAllister HA, Jr., Willerson JT, Ferrans VJ. (1998) Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases and their inhibitors in thoracic aortic aneurysms and aortic valves of patients with Marfan's syndrome. *Circulation*, 98(19 Suppl): II331-337; discussion II337-338.

Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. (1994) Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 330(19): 1335-1341.

Shrestha M, Baraki H, Maeding I, Fitzner S, Sarikouch S, Khaladj N, Hagl C, Haverich A. (2012) Long-term results after aortic valve-sparing operation (David I). *Eur J Cardiothorac Surg*, 41(1): 56-61; discussion 61-52.

Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ, Boxer M, Devereux RB, Tsipouras P. (1995) Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 75(2): 157-160.

Singh MN, Lacro RV. (2016) Recent Clinical Drug Trials Evidence in Marfan Syndrome and Clinical Implications. *Can J Cardiol*, 32(1): 66-77.

Sofi F, Marcucci R, Giusti B, Pratesi G, Lari B, Sestini I, Lo Sapia P, Pulli R, Pratesi C, Abbate R, Gensini GF. (2005) High levels of homocysteine, lipoprotein (a) and plasminogen activator inhibitor-1 are present in patients with abdominal aortic aneurysm. *Thromb Haemost*, 94(5): 1094-1098.

Subramanian S, Leontyev S, Borger MA, Trommer C, Misfeld M, Mohr FW. (2012) Valve-sparing root reconstruction does not compromise survival in acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg*, 94(4): 1230-1234.

Swede H, Stone CL, Norwood AR. (2007) National population-based biobanks for genetic research. *Genet Med*, 9(3): 141-149.

Takayama T, Miyata T, Nagawa H. (2009) True abdominal aortic aneurysm in Marfan syndrome. *J Vasc Surg*, 49(5): 1162-1165.

Taylor J. (2012) ESC/EACTS Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 33(19): 2371-2372.

Thomas CV, Coker ML, Zellner JL, Handy JR, Crumbley AJ, 3rd, Spinale FG. (1998) Increased matrix metalloproteinase activity and selective upregulation in LV myocardium from patients with end-stage dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 97(17): 1708-1715.

Trabetti E. (2008) Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. *J Appl Genet*, 49(3): 267-282.

Treasure T. (2000) Cardiovascular surgery for Marfan syndrome. *Heart*, 84(6): 674-678.

Treasure T. (1993) Elective replacement of the aortic root in Marfan's syndrome. *Br Heart J*, 69(2): 101-103.

Treasure T, Chow T, Gallivan S. (1999) Replacement of the aortic root in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*, 341(19): 1473-1474.

Treasure T, Takkenberg JJ, Pepper J. (2014) Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome and other congenital disorders associated with aortic root aneurysms. *Heart*, 100(20): 1571-1576.

Trimarchi S, Eagle KA, Nienaber CA, Rampoldi V, Jonker FH, De Vincentiis C, Frigiola A, Menicanti L, Tsai T, Froehlich J, Evangelista A, Montgomery D, Bossone E, Cooper JV, Li J, Deeb MG, Meinhardt G, Sundt TM, Isselbacher EM, International Registry of Acute Aortic Dissection I. (2010) Role of age in acute type A aortic dissection outcome: report from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *J Thorac Cardiovasc Surg*, 140(4): 784-789.

Tsagakis K, Pacini D, Di Bartolomeo R, Grolitzer M, Weiss G, Grabenwoger M, Mestres CA, Benedik J, Cerny S, Jakob H. (2010) Multicenter early experience with extended aortic repair in acute aortic dissection: is simultaneous descending stent grafting justified? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 140(6 Suppl): S116-120; discussion S142-S146.

Ueland PM, Hustad S, Schneede J, Refsum H, Vollset SE. (2001) Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends Pharmacol Sci*, 22(4): 195-201.

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, Guidelines ESCCfP, Joint

Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, European Association for Cardio-Thoracic S. (2012) Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*, 42(4): S1-44.

van Kimmenade RR, Kempers M, de Boer MJ, Loeys BL, Timmermans J. (2013) A clinical appraisal of different Z-score equations for aortic root assessment in the diagnostic evaluation of Marfan syndrome. *Genet Med*, 15(7): 528-532.

Velvin G, Bathen T, Rand-Hendriksen S, Geirdal AO. (2016) Satisfaction with life in adults with Marfan syndrome (MFS): associations with health-related consequences of MFS, pain, fatigue, and demographic factors. *Qual Life Res*.

Verbrugge P, Verbeken E, Pepper J, Treasure T, Meyns B, Meuris B, Herijgers P, Rega F. (2013) External aortic root support: a histological and mechanical study in sheep. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 17(2): 334-339.

Verhoef P, Meleady R, Daly LE, Graham IM, Robinson K, Boers GH. (1999) Homocysteine, vitamin status and risk of vascular disease; effects of gender and menopausal status. European COMAC Group. *Eur Heart J*, 20(17): 1234-1244.

Xiong W, Meisinger T, Knispel R, Worth JM, Baxter BT. (2012) MMP-2 regulates Erk1/2 phosphorylation and aortic dilatation in Marfan syndrome. *Circ Res*, 110(12): e92-e101.

Yacoub MH, Gehle P, Chandrasekaran V, Birks EJ, Child A, Radley-Smith R. (1998) Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 115(5): 1080-1090.

Yamamoto K, Fukui T, Matsuyama S, Tabata M, Aramoto H, Takanashi S. (2012) Prior cardiac and thoracic aortic surgery as a complication risk factor for abdominal aortic aneurysm repair. *Circ J*, 76(6): 1380-1384.

Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. (2003) Long-term outcome in patients with Marfan syndrome: is aortic dissection the only cause of sudden death? *J Am Coll Cardiol*, 41(2): 329-332.

Yetman AT, Roosevelt GE, Veit N, Everitt MD. (2011) Distal aortic and peripheral arterial aneurysms in patients with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 58(24): 2544-2545.

10. Saját publikációk jegyzéke

10.1 Disszertációhoz kapcsolódó publikációk

Ágota Annamária, Ágg Bence, **Benke Kálmán**, Joó József, Langmár Zoltán, Marosi Krisztina, Lelovics Zsuzsanna, Deé Kitti, Nagy Péter, Köles Bernadett, Horváth Endre, Crespo Zsuzsanna, Szabolcs Zoltán, Nagy Zsolt. (2012) A Marfan szindróma biobankjának létrehozása. **Orvosi Hetilap** 153: (8) 296-302

Benke Kálmán, Ágg Bence, Szilveszter Bálint, Odler Balázs, Nagy Zsolt, Pólos Miklós, Merkely Béla, Szabolcs Zoltán. (2014) A Marfan-szindróma molekuláris pathomechanizmusa. **Cardiologia Hungarica** 44: (2) 115-121.

Benke Kálmán*, Sayour Alex Ali*, Ágg Bence, Radovits Tamás, Szilveszter Bálint, Odler Balázs, Németh Balázs Tamás, Oláh Attila, Pólos Miklós, Mátyás Csaba, Ruppert Mihály, Hartvánszky István, Maurovich-Horvát Pál, Merkely Béla, Szabolcs Zoltán. (2016) Génpolimorfizmusok, mint rizikófaktorok a Marfan-szindróma kardiovaszkuláris manifesztációinak előrejelzésében. **Cardiologia Hungarica** 46: (2) 76-81. *megosztott elsőszereplőség

Benke Kálmán , Ágg Bence, Szilveszter B , Tarr F, Nagy ZsB , Pólos M, Daróczi L, Merkely B, Szabolcs Zoltán. (2013) The role of TGF- β in Marfan syndrome. **Cardiology Journal** 20: (3) 227-234. **IF: 1,209**

Benke Kálmán, Ágg Bence, Mátyás Gábor, Szokolai Viola, Harsányi Gergely, Szilveszter Bálint, Odler Balázs, Pólos Miklós, Maurovich-Horvát Pál, Radovits Tamás, Merkely Béla, Nagy B. Zsolt, Szabolcs Zoltán. (2015) Gene polymorphisms as risk factors for predicting the cardiovascular manifestations in Marfan syndrome. **Thrombosis and Haemostasis.** 114: (4) 748-756. **IF= 5,25**

Benke Kálmán, Ágg Bence, Szabó Lilla, Szilveszter Bálint, Odler Balázs, Pólos Miklós, Cao Chun, Maurovich-Horvat Pál, Radovits Tamás, Merkely Béla, Szabolcs Zoltán. (2016) Bentall procedure: quarter century of clinical experiences of a single surgeon. **Journal Cardiothoracic Surgery**. 11: (1) 19.9 p. **IF=1,03**

10.2 Egyéb publikációk

Szabolcs Zoltán, Ágg Bence, **Benke Kálmán**, Pólos Miklós, Hüttl Kálmán, Bartha Elektra. (2013) Marfan-szindrómás beteg aortadisszekciója. **Orvostovábbképző Szemle**. 20: (5) 63-67.

Kárpáti Soma Zsolt, Szokolai Viola, Harsányi Gergely, Ágg Bence, **Benke Kálmán**, Langmár Zoltán, Elbert Gábor, Merkely Béla, Szabolcs Zoltán, Nagy Zsolt. (2015) A prenatális genetikai diagnosztika alkalmazásának lehetősége Marfan-szindrómában. **Egészség Akadémia** 6: (1) 5-11.

Szentmihályi Ilona, Barabás János Imre, Bali Ágnes, Kapus Gábor, Tamás Csilla, Sax Balázs, Németh Endre, Pólos Miklós, Daróczi László, Kőszegi Andrea, Cao Chun, **Benke Kálmán**, Kovács Péter Barnabás, Fazekas Levente, Szabolcs Zoltán, Merkely Béla, Hartyánszky István. (2016) Heart transplantation and long-term lvad support cost-effectiveness model. **Magyar Sebészet**. 69: (4) 186-193.

Ágg Bence, **Benke Kálmán**, Szilveszter Bálint, Pólos Miklós, Daróczi László, Odler Balázs, Nagy Zsolt, Tarr Ferenc, Merkely Béla, Szabolcs Zoltán. (2014) Possible extracardiac predictors of aortic dissection in Marfan syndrome. **BMC Cardiovascular Disorders** 14: 47.11 p. **IF: 1,88**

Édes István Ferenc, Ruzsa Zoltán, Szabó György, Nardai Sándor, Becker Dávid, **Benke Kálmán**, Szilveszter Bálint, Merkely Béla. (2015) Clinical predictors of mortality following rotational atherectomy and stent implantation in high risk patients – a single center experience. **Catheterization and Cardiovascular Intervention**. 86: (4) 634-641. **IF=2,181**

Szilveszter Bálint, Elzomor Hesham, Károlyi Mihály, Kolossvary Márton, Raaijmakers Rolf, **Benke Kálmán**, Celeng Csilla, Bartykowszki Andrea, Bagyura Zsolt, Lux Árpád, Merkely Béla, Maurovich-Horvat Pál. (2016) The effect of iterative model reconstruction on coronary artery calcium quantification. **International Journal of Cardiovascular Imaging.** 32: (1) 153-160 **IF=1,88**

Odler Balázs, Ivancsó István, Somogyi Vivien, **Benke Kálmán**, Tamási Lilla, Gálffy Gabriella, Szalay Balázs, Müller Veronika. (2015) Vitamin D deficiency is associated with impaired disease control in Asthma COPD Overlap Syndrome patients. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** 10: (1) 2017-2025. **IF=3,046**

Odler Balázs, Cseh Áron, Constantin Tamás, Fekete György, Losonczy György, Tamási Lilla, **Benke Kálmán**, Szilveszter Bálint, Müller Veronika. (2017) Long time enzyme replacement therapy stabilizes obstructive lung disease and alters peripheral immune cell subsets in Fabry patients. **Clinical Respiratory Journal.** DOI: 10.1111/crj.12446 **IF=2,147**

Oláh Attila, Kellermayer Dalma, Mátyás Csaba, Németh Balázs Tamás, Lux Árpád, Szabó Lilla, Török Mária, Ruppert Mihály, Meltzer Anna, Sayour Alex Ali, **Benke Kálmán**, Hartyánszky István, Merkely Béla, Radovits Tamás. (2017) Complete Reversion of Cardiac Functional Adaptation Induced by Exercise Training. **Medicine and Science in Sports and Exercise.** 49: (3) 420-429. **IF=4,041**

Benke Kálmán*, Sayour Alex Ali*, Mátyás Csaba, Ágg Bence, Németh Balázs Tamás, Oláh Attila, Ruppert Mihály, Hartyánszky István, Szabolcs Zoltán, Radovits Tamás, Merkely Béla, Szabó Gábor. (2017) Heterotopic Abdominal Rat Heart Transplantation as a Model to Investigate Volume Dependency of Myocardial Remodeling. **Transplantation.** 101: (3) 498-505. **IF=3,69** *megosztott elsőszerzőség

Korkmaz-Icöz Sevil, Radovits Tamás, Loganathan Sivakannan, Li Shiliang, Ruppert Mihály, **Benke Kálmán**, Brlecic Paige, Szabó Csaba, Karck Matthias, Szabó Gábor.
(2017) Prolonging hypothermic ischemic cardiac and vascular storage by inhibiting the activation of the nuclear enzyme poly (adenosine diphosphate ribose) polymerase.
European Journal of Cardiothoracic Surgery. 50: (5). 829-835. **IF= 2,803**

11. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek,

Prof. Dr. Szabolcs Zoltánnak a támogató atyai irányításáért és tanácsaiért, és aki terelgetett a szívsebészeti szakma felé,

Dr. Radovits Tamásnak, hogy idejét és energiáját nem kímélve mindig precizitásra tanított és mindenben segített,

és Azoknak akik biztosították a kutatásomhoz szükséges szellemi, anyagi, szakmai háttérrel és emellett támogattak jelen disszertáció megírásában.

Köszönettel tartozom **Dr. Ágg Bence** barátomnak, aki rendíthetetlenül dolgozik a magyarországi Marfan kutatások nemzetközi szintre emeléséért és mindig mindenben segítségemre volt.

Továbbá hálával tartozok **Prof. Dr. Merkely Bélának**, hogy lehetőséget adott a kutatási projektem kivitelezéséhez és felhívta a figyelmemet, hogy a sebészet mellett a kutatásra is megfelelő hangsúlyt fektessek.

Köszönet illeti a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika **Kardiológiai és Szívsebészeti Tanszékén** dolgozó valamennyi Kollégámat, hogy segítettek kutatásom technikai kivitelezésében. Továbbá köszönetet mondok a **Semmelweis Egyetem Doktori Iskolájának** a képzésem megvalósulásáért.

Hálával tartozom a **Magyar Marfan Alapítvány** munkatársainak, továbbá nem utolsó sorban a segítőkész **Marfan-szindrómás betegeinknek**, akik szorosán együttműködtek velünk és hozzájárultak kutatásunk alanyaiként annak megvalósításához.

Végül, a legnagyobb köszönet Feleségemet és Családomat illeti, akik olyan szerető és nyugodt környezetet biztosítottak számomra, mely nélkül nemcsak munkám, de létezésem is elképzelhetetlen lett volna.