

Aus dem  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Kardiovaskuläre Beteiligung von Menschen mit Achondroplasie

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
vorgelegt von

Juliane Ute Jana Herrmann, geb. Schulz  
aus Hünfeld

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 12. Juli 2022

**Meiner geliebten Familie**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>8</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>10</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>12</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>16</b>
1.1 Hintergrund . . . . .	16
1.2 Zielsetzung . . . . .	16
<b>2 Literaturdiskussion</b>	<b>18</b>
2.1 Inzidenz und Vererbung . . . . .	18
2.2 Molekulargenetik und Pathomechanismus . . . . .	19
2.2.1 Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptor 3 (FGFR3) . . . . .	19
2.2.2 Mutationen im FGFR3 . . . . .	20
2.2.3 FGFR3 als Ansatzpunkt einer medikamentösen Therapie . . . . .	22
2.2.4 paternal age effect . . . . .	23
2.3 Organmanifestation . . . . .	24
2.3.1 klinisches Erscheinungsbild . . . . .	24
2.3.2 radiologische Merkmale . . . . .	25
2.4 Kleinwuchs und kardiovaskuläre Risikofaktoren . . . . .	25
2.4.1 Übergewicht und Adipositas . . . . .	25
2.4.2 andere kardiovaskuläre Risikofaktoren . . . . .	27
2.5 Kleinwuchs und kardiovaskuläre Erkrankungen . . . . .	27
2.5.1 Koronare Herzkrankheit . . . . .	27
2.5.2 Aortendissektion Stanford Typ A . . . . .	28
2.5.3 Aortenklappenstenose . . . . .	29
<b>3 Methoden</b>	<b>30</b>
3.1 Patienten . . . . .	30
3.1.1 Patientenkollektiv . . . . .	30
3.1.2 Gruppeneinteilung . . . . .	30
3.2 Biometrische Messdaten . . . . .	30
3.2.1 gemessene Parameter . . . . .	30
3.2.2 berechnete Parameter . . . . .	30
3.2.3 Perzentilenkurven für Achondroplasie . . . . .	31
3.3 kardiologische Untersuchungen . . . . .	31
3.3.1 Untersuchungsdurchführung . . . . .	31
3.4 Bestimmung des arteriellen Blutdrucks und der peripheren Sauerstoff- sättigung . . . . .	31

3.5	Elektrokardiographie . . . . .	33
3.5.1	Ableitungen . . . . .	33
3.5.2	gemessene Parameter . . . . .	34
3.5.3	berechnete Parameter . . . . .	34
3.6	Echokardiographie . . . . .	35
3.6.1	M-Mode Basisparameter . . . . .	36
3.6.2	Linksventrikuläre Muskelmasse . . . . .	37
3.6.3	Linksventrikuläre Volumina . . . . .	38
3.6.4	Definition hypertrophe Myokardveränderungen . . . . .	38
3.6.5	Einteilung hypertrophe Myokardveränderungen . . . . .	38
3.6.6	Systolische Funktionsparameter . . . . .	40
3.7	Bestimmung der Intima-Media-Dicke . . . . .	41
3.8	statistische Auswertung . . . . .	41
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>43</b>
4.1	Teil Ia- Kinder und Jugendliche . . . . .	43
4.1.1	biometrische Daten . . . . .	43
4.1.2	Vitalparameter . . . . .	46
4.1.3	Elektrokardiographie . . . . .	47
4.1.4	Echokardiographie . . . . .	50
4.2	Teil Ib - Erwachsene . . . . .	54
4.2.1	biometrische Daten . . . . .	54
4.2.2	Vitalparameter . . . . .	54
4.2.3	Elektrokardiographie . . . . .	55
4.2.4	Echokardiographie . . . . .	56
4.3	Teil IIa - Kinder- und Jugendliche . . . . .	60
4.3.1	Biometrische Daten . . . . .	60
4.3.2	Vitalparameter . . . . .	60
4.3.3	Elektrokardiographie . . . . .	62
4.3.4	Echokardiographie . . . . .	64
4.3.5	Intima-Media-Dicke . . . . .	67
4.4	Teil IIb - Erwachsene . . . . .	68
4.4.1	Biometrische Daten . . . . .	68
4.4.2	Vitalparameter . . . . .	68
4.4.3	Elektrokardiographie . . . . .	70
4.4.4	Echokardiographie . . . . .	71
4.4.5	Intima-Media-Dicke . . . . .	74
4.5	Teil IIIa - Kinder und Jugendliche . . . . .	76
4.5.1	Übergewicht und Adipositas . . . . .	76
4.5.2	arterielle Hypertonie . . . . .	78
4.5.3	erhöhte Intima-Media-Dicke . . . . .	78

4.6	Teil IIIb - Erwachsene . . . . .	79
4.6.1	Übergewicht und Adipositas . . . . .	79
4.6.2	arterielle Hypertonie . . . . .	79
4.6.3	erhöhte Intima-Media-Dicke . . . . .	80
4.7	Teil IVa - Kinder und Jugendliche . . . . .	81
4.7.1	Hinweise im EKG . . . . .	81
4.7.2	Hinweise in der Echokardiographie . . . . .	81
4.8	Teil IVb - Erwachsene . . . . .	82
4.8.1	Hinweise im EKG . . . . .	82
4.8.2	Hinweise in der Echokardiographie . . . . .	82
4.9	Teil V - Zusammenhänge . . . . .	84
4.9.1	BMI - arterielle Hypertonie . . . . .	84
4.9.2	BMI - Intima-Media-Dicke . . . . .	85
4.9.3	arterielle Hypertonie - Linksventrikuläre Muskelmasse . . . . .	85
4.9.4	arterielle Hypertonie - Intima-Media-Dicke . . . . .	86
4.9.5	elektrokardiographische Hinweise für eine LVH - arterielle Hypertonie . . . . .	87
4.9.6	elektrokardiographische Hinweise für eine LVH - Linksventrikuläre Muskelmasse . . . . .	88
4.10	Zusammenfassung . . . . .	89
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>92</b>
5.1	Übergewicht und Adipositas . . . . .	92
5.2	schlafbezogene Atemstörungen . . . . .	93
5.3	verlängerte QT-Zeit . . . . .	95
5.4	Linksventrikuläre Hypertrophie . . . . .	96
5.4.1	elektrokardiographische Anzeichen für eine linksventrikuläre Hypertrophie . . . . .	96
5.4.2	LVM bezogen auf die Körpergröße . . . . .	97
5.4.3	LVH und arterielle Hypertonie . . . . .	100
5.4.4	LVH und Adipositas . . . . .	102
5.4.5	Assoziation der LVH zu anderen kardiovaskulären Erkrankungen	102
5.5	Intima-Media-Dicke . . . . .	103
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung in Bezug auf die Fragestellungen</b>	<b>105</b>
6.1	Haben Menschen mit Achondroplasie normwertige Vitalzeichen sowie elektro- und echokardiographische Parameter? . . . . .	105
6.2	Bestehen in den verschiedenen Altersgruppen Unterschiede zwischen den Geschlechtern bezüglich der erhobenen Parameter? . . . . .	105
6.3	Liegen kardiovaskuläre Risikofaktoren vor? . . . . .	105

6.4	Gibt es elektro- oder echokardiographische Hinweise für eine linksventrikuläre Hypertrophie? . . . . .	106
6.5	Bestehen Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren und elektro- bzw. echokardiographischen Hinweisen für eine linksventrikuläre Hypertrophie? . . . . .	107
	<b>Literatur</b>	<b>108</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>121</b>
	<b>tabellarischer Lebenslauf</b>	<b>122</b>

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACH	Achondroplasie
Ao	Durchmesser der Aortenklappe
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Körperoberfläche
CI	Cornell-Index
CP	Cornell-Produkt
DBP	diastolischer Blutdruck
EF	Ejektionsfraktion des linken Ventrikels
EKG	Echokardiographie
FGFR3	Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptor 3
IMT	Intima Media Dicke
IVSd	enddiastolische Dicke des Interventrikularseptums
IVSs	endsystolische Dicke des Interventrikularseptums
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzerkrankung
KL	Körperlänge
LA	Durchmesser des linken Vorhofs zum Zeitpunkt der atrialen Diastole
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVID	enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels
LVIS	endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels
LVM	linksventrikuläre Muskelmasse
$LVM_h$	linksventrikuläre Muskelmasse indiziert auf die Körperlänge
$LVM_i$	linksventrikuläre Muskelmasse indiziert auf die Körperoberfläche
MAP	mittlerer arterieller Druck

ns	nicht signifikant
PWd	enddiastolische Dicke der posterioren Wand des linken Ventrikels
RWT	relative Wanddicke
SBP	systolischer Blutdruck
SLI	Sokolow-Lyon-Index
$\sigma$	Standardabweichung

# Abbildungsverzeichnis

1	Vererbungsschema einer autosomal-dominanten Erkrankung [4]. Ist ein Elternteil erkrankt und das andere Elternteil gesund, so liegt die Wahrscheinlichkeit für ein gesundes Kind bei 50% und ist damit genauso hoch wie die, ein erkranktes Kind zu bekommen. . . . .	18
2	Struktur und Signalwege des FGFR3 [9]. Extrazellulär befindet sich die Liganden- und Heparinbindungsstelle des FGFR3. Dadurch kommt es zu einer Dimerisierung des Rezeptors und einer Phosphorylierung der Tyrosinreste (gelbe Punkte), wodurch die nachgeschalteten Signalwege aktiviert werden. Durch Bindung von CNP an seinen Rezeptor kommt es zu einer Erhöhung der intrazellulären cGMP Konzentration und über darauffolgende Signalkaskaden zur Hemmung des MAPK-Signalweges.	20
3	Das Spektrum an Mutationen im FGFR3[13]. Es ist die Mutation mit der dazugehörigen skelettalen Erkrankung über die gesamte FGFR3 kodierende Region dargestellt. Die Abkürzungen für die entsprechenden Krankheitsbilder sind nebenstehend dargestellt. Bei I bis III handelt es sich um die extrazellulären (ECD) Liganden-Bindungsstellen. Bei TM handelt es sich um die Transmembrandomäne. Intrazellulär (ICD) liegen die Tyrosinkinase-Domänen (TK). Die Liganden (FGF) sind in blau und die Heparinsulfate in grün dargestellt. . . . .	21
4	M-Mode Abbildung eines Patienten mit Achondroplasie (Patient 18). . .	37
5	Schematische Einteilung der hypertrophen Kardiomyopathien modifiziert nach Rodriguez et al. [91]. . . . .	39
6	Bestimmung der Intima-Media Dicke der A. carotis communis (CIMT) bei einem Patienten mit Achondroplasie (Patientnummer 162): Die gelbe Linie spiegelt den Übergang zwischen Lumen und Intima dar. Die blaue Linie bildet den Übergang von Media zu Adventitia ab. . . . .	41
7	Boxplot über die Verteilung der z-Scores den BMI betreffend in Gruppe 1	44
8	Balkendiagramme: Die KL, das KG und der BMI der Patienten in Gruppe 1 wurden anhand spezieller Perzentilenkurven für Menschen mit Achondroplasie in die gezeigten erwähnten Gruppen eingeteilt. . . . .	45
9	Herzfrequenz aufgetragen zum Alter: die Herzfrequenz sinkt mit zunehmendem Alter . . . . .	46
10	grafische Darstellung über die Häufigkeitsverteilung der Amplitude in Gruppe 1 mittels Histogramm . . . . .	47
11	Balkendiagramm über die Verteilung der Lagetypen im EKG in Gruppe 1	48
12	Korrelation zwischen Herzfrequenz und QT-Zeit . . . . .	49
13	Streudiagramm über den Zusammenhang zwischen QTc und der Herzfrequenz: links bei Berechnung nach Bazett und rechts bei Berechnung nach Fridericia . . . . .	49

14	Boxplots über die z-Scores der M-Mode Basisparameter in Gruppe 1 . . .	51
15	Boxplot für die linksventrikuläre Muskelmasse in Gruppe 1 . . . . .	53
16	Balkendiagramm über die Verteilung der Lagetypen im EKG in Gruppe 2	55
17	Boxplot über die M-Mode Basisparameter in Gruppe 2 . . . . .	57
18	Boxplot für die linksventrikuläre Muskelmasse in Gruppe 2 . . . . .	58
19	Boxplots über den z-Score des systolischen Blutdrucks links und den diastolischen Blutdruck rechts im Vergleich zwischen Mädchen und Jun- gen . . . . .	62
20	Darstellung der Intima-Media-Dicke aufgeteilt nach Geschlecht . . . . .	67
21	Darstellung der Amplitude aufgeteilt nach Geschlecht . . . . .	69
22	Darstellung der Dicke des Interventrikularseptums zum Zeitpunkt der Di- astole aufgeteilt nach Geschlecht . . . . .	73
23	Darstellung der Intima-Media-Dicke aufgeteilt nach Geschlecht . . . . .	75
24	Einteilung in die vier Kategorien Unter-, Normal-, Übergewicht und Adi- positas anhand der BMI-Perzentilen für normalwüchsige Kinder- und Ju- gendliche . . . . .	76
25	Balkendiagramm über die Einteilung des BMI anhand der Perzentilen für Kinder und Jugendliche mit Achonroplasia im Vergleich zwischen Mäd- chen und Jungen . . . . .	77
26	Balkendiagramm über die Einteilung des Blutdrucks in die Kategorien normal, hochnormal und Hypertonus in Gruppe 1 ausgehend von den gemessenen Blutdruckwerten aufgeteilt nach Geschlecht . . . . .	78
27	Einteilung in die vier Kategorien Unter-, Normal-, Übergewicht und Adi- positas anhand des BMI in Gruppe 2 . . . . .	79
28	Balkendiagramm über die Einteilung des Blutdrucks in die Kategorien normal, hochnormal und Hypertonus in Gruppe 2 ausgehend von den gemessenen Blutdruckwerten aufgeteilt nach Geschlecht . . . . .	80
29	graphische Darstellung über das Auftreten der verschiedenen Geome- trien des linken Ventrikels in Gruppe 1 anhand eines Balkendiagramms	82
30	graphische Darstellung über das Auftreten der verschiedenen Geome- trien des linken Ventrikels in Gruppe 2 anhand eines Balkendiagramms	83
31	BMI aufgetragen gegen den systolischen Blutdruck . . . . .	84

# Tabellenverzeichnis

1	Einteilung der Adipositas anhand des Body-Mass-Index bei Erwachsenen und anhand der Perzentilen bei Kindern und Jugendlichen . . . . .	26
2	Übersicht über die biometrischen Parameter von Gruppe 1: angegeben sind neben der Anzahl der berücksichtigten Personen, die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung, sowie minimaler und maximaler Wert . . . . .	43
3	Übersicht über die gemessenen Werte für Herzfrequenz und arteriellen Blutdruck in Gruppe 1: angegeben sind neben der Anzahl der berücksichtigten Personen, die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung, sowie minimaler und maximaler Wert . . . . .	46
4	Übersicht über die gemessenen und berechneten elektrokardiographischen Parameter in Gruppe 1: angegeben sind neben der Anzahl der eingeschlossenen Personen, der Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, sowie Minimum und Maximum . . . . .	50
5	Übersicht über die M-Mode-Basisparameter in Gruppe 1: angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung sowie die Minimal- und Maximalwerte; der letzten Spalte ist zu entnehmen, wie viele Werte erniedrigt, normal und erhöht waren. . . . .	52
6	Übersicht über die erhobenen Daten bezüglich der linksventrikulären Muskelmasse bei Gruppe 1: angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert. Anhand der Werte für $LVM_i$ und $LVM_h$ wurde überprüft ob eine LVH vorlag. . . . .	52
7	Übersicht über die systolischen Funktionsparameter in Gruppe 1: dargestellt sind Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, sowie Minimal- und Maximalwert. Für Fractional Shortening und die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels wurde zudem angegeben, wie viele Kinder und Jugendliche erniedrigte, normale oder erhöhte Werte boten. . . . .	53
8	Übersicht über die biometrischen Parameter von Gruppe 2: angegeben sind die Anzahl der Personen die in die Auswertung eingeflossen sind, sowie der Mittelwert $\pm$ der Standardabweichung und die minimalen und maximalen Werte . . . . .	54
9	Übersicht über die gemessenen Werte für Herzfrequenz und arteriellen Blutdruck in Gruppe 2: angegeben sind neben der Anzahl der berücksichtigten Personen, die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung, sowie minimaler und maximaler Wert . . . . .	54
10	Übersicht über die gemessenen und berechneten elektrokardiographischen Parameter in Gruppe 2: angegeben sind neben der Anzahl der eingeschlossenen Personen, der Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, sowie Minimum und Maximum . . . . .	56

11	Übersicht über die M-Mode-Basisparameter in Gruppe 2: angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung sowie die Minimal- und Maximalwerte; der letzten Spalte ist zu entnehmen, wie viele Werte erniedrigt, normal und erhöht sind . . . . .	57
12	Übersicht über die erhobenen Daten bezüglich der linksventrikulären Muskelmasse bei Gruppe 2: angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert. Anhand der Werte für $LVM_i$ und $LVM_h$ wurde überprüft ob eine LVH vorlag . . . . .	58
13	Übersicht über die systolischen Funktionsparameter in Gruppe 2: dargestellt sind Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, sowie Minimal- und Maximalwert. Für Fractional Shortening und die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels wurde zudem angegeben, wie viele Erwachsene erniedrigte, normale oder erhöhte Werte boten. . . . .	59
14	Vergleich männlicher und weiblicher Kinder und Jugendlicher bezüglich der biometrischen Daten. Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes . . . . .	60
15	Vergleich männlicher und weiblicher Kinder und Jugendlicher bezüglich des arteriellen Blutdrucks. Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes . . . . .	61
16	Vergleich männlicher und weiblicher Kinder und Jugendlicher bezüglich der gemessenen elektrokardiographischen Parameter. Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes . . . . .	63
17	Vergleich männlicher und weiblicher Kinder und Jugendlicher bezüglich der berechneten elektrokardiographischen Parameter. Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes . . . . .	63
18	Vergleich männlicher und weiblicher Kinder und Jugendlicher bezüglich der nativen M-Mode Basisparameter. Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes . . . . .	64
19	Vergleich männlicher und weiblicher Kinder und Jugendlicher bezüglich der z-Scores für die M-Mode Basisparameter. Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes . . . . .	65

20	Vergleich männlicher und weiblicher Kinder und Jugendlicher bezüglich $LVM_h$ und RWT. Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes . . . . .	66
21	Vergleich männlicher und weiblicher Kinder und Jugendlicher bezüglich der systolischen Funktionsparameter. Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes . . . . .	66
22	Vergleich männlicher und weiblicher Kinder und Jugendlicher bezüglich der Intima-Media-Dicke. Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes . . . . .	67
23	Vergleich männlicher und weiblicher Erwachsener bezüglich der biometrischen Daten. Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes . . . . .	68
24	Vergleich männlicher und weiblicher Erwachsener bezüglich des arteriellen Blutdrucks. Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes . . . . .	69
25	Vergleich männlicher und weiblicher Erwachsener bezüglich der gemessenen elektrokardiographischen Parameter. Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes . . . . .	70
26	Vergleich männlicher und weiblicher Erwachsener bezüglich der berechneten elektrokardiographischen Parameter. Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes . . . . .	71
27	Vergleich männlicher und weiblicher Erwachsener bezüglich der M-Mode Basisparameter. Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes . . . . .	72
28	Vergleich männlicher und weiblicher Erwachsener bezüglich $LVM_h$ und RWT. Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes . . . . .	73
29	Vergleich männlicher und weiblicher Erwachsener bezüglich der systolischen Funktionsparameter. Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes . . . . .	74

30	Vergleich männlicher und weiblicher Erwachsener bezüglich der Intima-Media-Dicke. Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes . . . . .	74
31	Vergleich des systolischen Blutdrucks zwischen Patienten unterschiedlicher BMI-Kategorien: Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes, des Minimal- und Maximalwertes . . . . .	85
32	Vergleich des diastolischen Blutdrucks zwischen Patienten unterschiedlicher BMI-Kategorien: Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes, des Minimal- und Maximalwertes . . . . .	85
33	Vergleich der Intima-Media-Dicke zwischen Patienten unterschiedlicher BMI-Kategorien: Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes, des Minimal- und Maximalwertes . . . . .	85
34	Vergleich der linksventrikulären Muskelmasse zwischen Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie: Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes. In die Auswertung von $LVM_i$ sind nur 22 Patienten mit Hinweisen für eine LVH im EKG eingeflossen, da diese bei einem Patienten aufgrund fehlender Werte nicht berechnet werden konnte. . . . .	86
35	Vergleich der Intima-Media-Dicke zwischen Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie: Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes. . . . .	86
36	Vergleich des Blutdrucks zwischen Patienten mit und ohne Hinweisen für eine LVH im EKG: Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes . . . . .	87
37	Vergleich der linksventrikulären Muskelmasse zwischen Patienten mit und ohne Hinweisen für eine LVH im EKG: Angabe des Mittelwertes $\pm$ Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes. In die Auswertung von $LVM_i$ sind nur 7 Patienten mit Hinweisen für eine LVH im EKG in die Auswertung eingeflossen, da diese bei einem Patienten aufgrund fehlender Werte nicht berechnet werden konnte. . . . .	88

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Achondroplasie ist eine autosomal-dominant vererbte Skelettdysplasie, die mit einer Inzidenz von 1:20.000 auftritt. In über 80% der Fälle handelt es sich allerdings um Neumutationen. Ursächlich für die Erkrankung ist eine Mutation im Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptor 3 (FGFR3). Durch eine Punktmutation kommt es zu einem Basenaustausch mit nachfolgender Änderung der Aminosäuresequenz, die letztlich zu einer Konfigurationsänderung des Rezeptors führt. Auf diese Weise wird der Rezeptor dauerhaft aktiviert und die damit verbundenen Signalwege laufen kontinuierlich ab. Die Proliferation und Enddifferenzierung der Chondrozyten in der Epiphysenfuge wird inhibiert und resultiert in einer Hemmung des Knochenwachstums. Bei den betroffenen Patienten ist eine verminderte Körperlänge bei normaler Sitzhöhe auffallend. Hierbei sind jedoch die proximalen Extremitäten verkürzt. Daneben bestehen noch faziale Auffälligkeiten, wie unter anderem eine vorgewölbte Stirn und eine Hypoplasie des Mittelgesichtes. Aufgrund des äußeren Erscheinungsbildes handelt es sich bei Achondroplasie um eine klinische Diagnose. Eine kausale Therapie gibt es bisher nicht. Die Behandlung zielt in erster Linie darauf ab, den vor allem orthopädischen und neurologischen Komplikationen wie z.B. Spinalkanalstenosen oder Verbiegungen der Tibia entgegenzuwirken. Außerdem gibt es medikamentöse Ansätze, wie z.B. über die Einnahme von Wachstumshormonen die Endgröße der Betroffenen zu erhöhen. Durch die genauere Erforschung der molekularbiologischen Vorgänge erhofft man sich zudem genauere Ansatzpunkte für eine bessere medikamentöse Therapie des Kleinwuchses. [1, 2, 3, 4]

Bereits vor über 30 Jahren wurde beschrieben, dass bei Menschen mit Achondroplasie ein erhöhtes Risiko besteht, an kardiovaskulären Ursachen zu versterben. Trotz fortschreitender medizinischer Versorgung wurde dies in einer jüngeren Studie ebenfalls bewiesen.

Hierfür gibt es verschiedene Erklärungsansätze. Unter anderem besteht die Annahme, dass es durch einen kleineren Gefäßdurchmesser früher zu durch Artherosklerose bedingten Stenosen kommen kann. Die genauen Hintergründe sind aber bis heute nicht geklärt. [5, 6]

## 1.2 Zielsetzung

Ziel dieser Dissertation ist es, die kardialen Parameter von Menschen mit Achondroplasie zu beleuchten um eventuell vorhandene Auffälligkeiten zu detektieren. Zudem soll überprüft werden, ob kardiovaskuläre Risikofaktoren vorliegen, wie die linksventrikuläre Funktion ist und ob es Hinweise für eine linksventrikuläre Hypertrophie gibt. Dafür wurden die biometrischen Daten von 60 Probanden mit klinisch gesicherter Achondroplasie erhoben, sowie eine anschließende elektro- und echokardiographische Untersuchung

durchgeführt. Außerdem wurde das Patientenkollektiv in zwei Altersgruppen unterteilt. Gruppe 1 bilden die Kinder und Jugendlichen. Gruppe 2 umfasst die erwachsenen Probanden ab dem 19. Lebensjahr. Je nach Sachverhalt erfolgte eine zusätzliche Aufteilung nach Geschlecht.

Auf folgende Fragestellungen soll im Detail eingegangen werden:

1. Haben Menschen mit Achondroplasie normwertige Vitalzeichen sowie elektro- und echokardiographische Parameter?
2. Bestehen in den verschiedenen Altersgruppen Unterschiede zwischen den Geschlechtern bezüglich der erhobenen Parameter?
3. Liegen kardiovaskuläre Risikofaktoren vor?
4. Gibt es elektro- oder echokardiographische Hinweise für eine linksventrikuläre Hypertrophie?
5. Bestehen Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren und elektro- bzw. echokardiographischen Hinweisen für eine linksventrikuläre Hypertrophie?

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Inzidenz und Vererbung

Achondroplasie ist die häufigste Form von genetisch bedingtem Kleinwuchs [1, 2]. Ursächlich ist eine Mutation im Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptor Nummer 3 (FGFR3) [1]. Die Krankheit folgt einem autosomal-dominantem Erbgang. Dies bedeutet, dass ein erkranktes Allel ausreicht, damit es zum Ausbruch der Erkrankung kommt [3]. Allerdings handelt es sich in circa 85% der Fälle um Neumutationen [1]. Folglich liegt die Wahrscheinlichkeit ein Kind mit Achondroplasie zu bekommen bei 50%, wenn ein Elternteil betroffen und ein Elternteil gesund ist. Die Inzidenz beträgt 1:20.000 Neugeborene [1, 3]. Weltweit sind mehr als 250.000 Menschen von Achondroplasie betroffen [2].

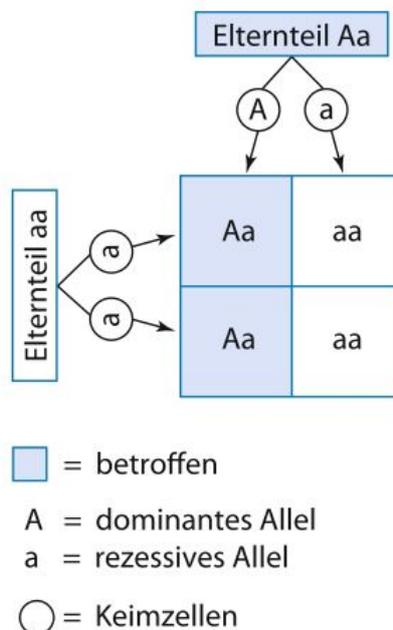


Abbildung 1: Vererbungsschema einer autosomal-dominanten Erkrankung [4]. Ist ein Elternteil erkrankt und das andere Elternteil gesund, so liegt die Wahrscheinlichkeit für ein gesundes Kind bei 50% und ist damit genauso hoch wie die, ein erkranktes Kind zu bekommen.

## 2.2 Molekulargenetik und Pathomechanismus

### 2.2.1 Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptor 3 (FGFR3)

Insgesamt gibt es vier Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptoren, die alle einen gleichen Aufbau besitzen. Sie bestehen aus drei Teilen und zwar aus einer extrazellulären Bindungsstelle für Liganden mit drei Immunglobulin-ähnlichen Domänen, gefolgt von einer transmembranären Region und einer intrazellulären Domäne, die eine Tyrosinkinase-Untereinheit enthält [7, 8]. Durch Spleißen der mRNA im Bereich der dritten Immunglobulin-ähnlichen Domäne entstehen zwei Isoformen des FGFR3. Diese werden mit den Zusätzen „b“ und „c“ gekennzeichnet. Sie weisen im Vergleich zum Original eine veränderte Ligandenaffinität auf. Während Isoform „b“ in vielen Geweben von Epithelzellen exprimiert wird, entsteht Isoform „c“ unter anderem durch Produktion in mesenchymalen Zellen, wie denen des Skelettgewebes [9, 10].

Die vier Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptoren unterscheiden sich hinsichtlich der räumlichen und zeitlichen Expression und kommen somit zu verschiedenen Zeiten der Entwicklung im Körper vor. Zudem haben sie unterschiedliche Ligandenspezifitäten [2, 8].

Bindet ein Ligand an die Extrazellulärregion des FGFR3, kommt es zu einer Dimerisierung des Rezeptors. Dafür ist zusätzlich die Anwesenheit von Heparinsulfatproteoglykanen notwendig, um die Konfirmation des Rezeptors zu verändern. Dadurch nähern sich die Tyrosin-Untereinheiten einander an und phosphorylieren sich gegenseitig, wodurch es zur Aktivierung des Rezeptors kommt. Dieser Prozess ist Voraussetzung dafür, dass sich andere Moleküle anlagern können und so nachgeschaltete Signalwege ablaufen [2, 9]. Die Funktion des FGFR3 liegt in der Regulation des Längenwachstums. Bei Aktivierung kommt es zu einer Inhibition der Proliferation und Enddifferenzierung der Chondrozyten in der Epiphysenfuge. Dadurch wird das Wachstum gehemmt. So geht zum Beispiel eine Hemmung des FGFR3 mit einem Hochwuchs einher [11, 12]. Bisher sind vier Signalkaskaden bekannt, welche durch die Aktivierung des FGFR3 ablaufen: STATs (= signal transducer and activator of transcription), MAPK (= mitogen activated protein kinase), PLC $\gamma$  (= Phospholipase C  $\gamma$ ) und P13K/AKT (= Phosphoinositide 3-Kinase/Proteinkinase B). Den beiden Erstgenannten wird dabei die größte Bedeutung zugeschrieben. Während der STAT-Signalweg die Proliferation der Knorpelzellen in der Epiphysenfuge hemmt, inhibiert die MAPK-Kaskade die Proliferation sowie die Enddifferenzierung und post-mitotische Matrixsynthese der Chondrozyten. Beides endet schließlich in einer Inhibition des Längenwachstums [13]. Außerdem gibt es noch andere Signalwege, welche die Stärke des FGFR3-Signals modulieren. Hierzu zählt unter anderem das CNP (= c-type natriuretic peptide). Es wirkt para- und autokrin in der Wachstumsplatte. Indem das CNP an seinen Rezeptor NPR-B (= natriuretic peptide receptor B) bindet, kommt es zu einer intrazellulären Erhöhung von cGMP (= cyclisches Guanosinmonophosphat). Die daraufhin nachgeschalteten Mechanis-

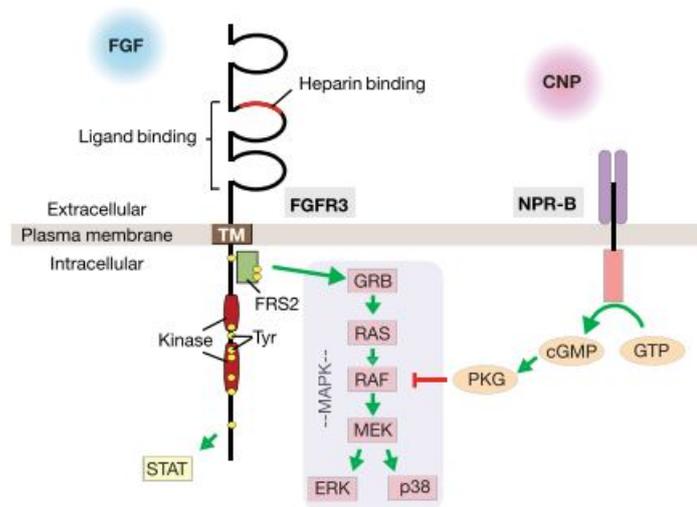


Abbildung 2: Struktur und Signalwege des FGFR3 [9]. Extrazellulär befindet sich die Liganden- und Heparinbindungsstelle des FGFR3. Dadurch kommt es zu einer Dimerisierung des Rezeptors und einer Phosphorylierung der Tyrosinreste (gelbe Punkte), wodurch die nachgeschalteten Signalwege aktiviert werden. Durch Bindung von CNP an seinen Rezeptor kommt es zu einer Erhöhung der intrazellulären cGMP Konzentration und über darauffolgende Signalkaskaden zur Hemmung des MAPK-Signalweges.

men sorgen für eine Antagonisierung der MAPK-Signalkaskade. Dadurch wird der inhibierende Effekt des FGFR3 unterbunden [9, 13].

### 2.2.2 Mutationen im FGFR3

1994 gelang es erstmals das Gen für Achondroplasie zu lokalisieren. Es befindet sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 4 in der Region 4p16.3 [14, 15, 16]. Shiang et al. gelang es kurze Zeit später die verursachende Mutation festzustellen [17]. Sie liegt im Kodierungsbereich für die Transmembrandomäne des FGFR3. Im Laufe der Zeit stellte sich heraus, dass fast allen Achondroplasie-Fällen dieselbe Mutation zugrunde liegt [7, 8, 13, 17]. Es handelt sich hierbei um eine Punktmutation im Nukleotid 1138 in deren Folge die Base Guanin gegen Adenin ausgetauscht wird. Dies führt zu einem Aminosäureaustausch im Codon 380. Anstelle von Glycin befindet sich nun die Aminosäure Arginin, wodurch ein verändertes Protein entsteht. Dadurch kommt es zu einer Aktivierung des FGFR3 und seiner nachgeschalteten Signalwege [18, 19] und damit zu einer Inhibition der Proliferation und Enddifferenzierung der Chondrozyten in der Epiphysenfuge. Dieser Zugewinn an Funktion führt letztlich über eine gesteigerte Hemmung des Wachstums zu disproportioniertem Kleinwuchs. Allerdings ist noch nicht abschließend geklärt, welche biochemischen Prozesse zu der gesteigerten Aktivierung des Rezeptors führen.

Es sind noch weitere Mutationen im FGFR3 bekannt, die zu einer Achondroplasie führen. Die zweithäufigste ist eine Guanin zu Cytosin Transversion, ebenfalls im Nukleotid 1138, welche auch zu einem Aminosäureaustausch von Glycin zu Arginin

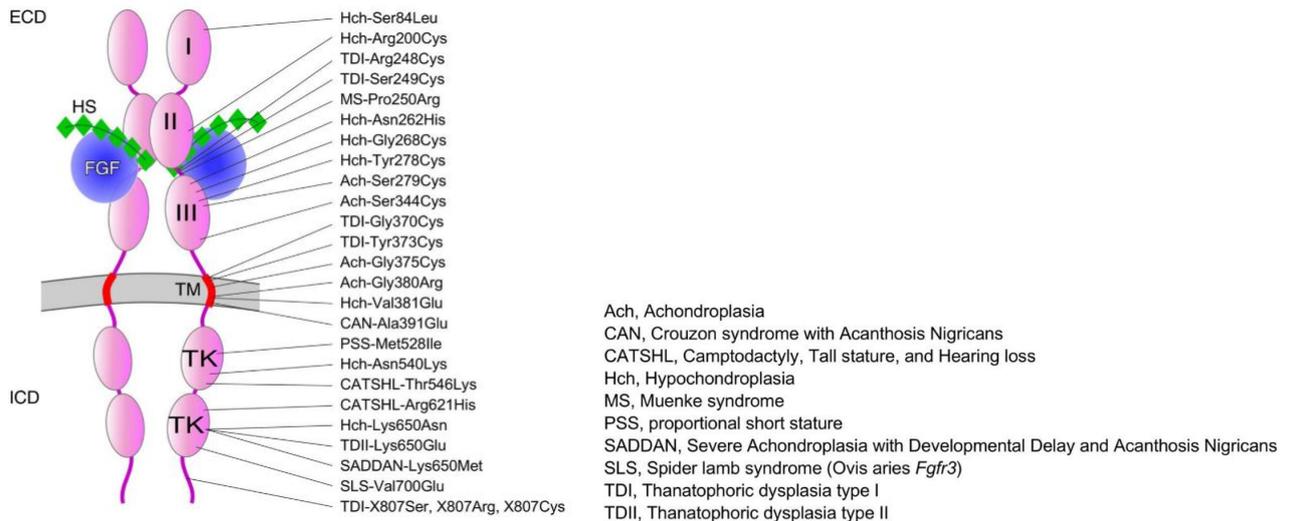


Abbildung 3: Das Spektrum an Mutationen im FGFR3[13]. Es ist die Mutation mit der dazugehörigen skelettalen Erkrankung über die gesamte FGFR3 kodierende Region dargestellt. Die Abkürzungen für die entsprechenden Krankheitsbilder sind nebenstehend dargestellt. Bei I bis III handelt es sich um die extrazellulären (ECD) Liganden-Bindungsstellen. Bei TM handelt es sich um die Transmembrandomäne. Intrazellulär (ICD) liegen die Tyrosinkinase-Domänen (TK). Die Liganden (FGF) sind in blau und die Heparinsulfate in grün dargestellt.

führt. Zusammen mit der G-zu-A-Transposition machen diese über 97% der ACH-Fälle aus [20]. Daneben wurden weitere seltenere Mutationen entdeckt, wie z.B. Gly375Cys, Ser217Cys, Ser344Cys [21, 22, 23].

Achondroplasia ist zwar nicht die einzige, aber die häufigste Erkrankung, die durch Mutationen im FGFR3 verursacht wird. Das klinische Spektrum reicht von der mildesten Form, der Hypochondroplasia, bis hin zur nicht überlebenschäftigen Thanatophoren Dysplasie. Allen gemein ist der dysproportionierte Kleinwuchs. Die Hypochondroplasia fällt meist nicht bei der Geburt auf, da diese im Gegensatz zur Achondroplasia nicht die typischen fazialen Auffälligkeiten bietet, sondern erst im Verlauf sichtbar wird, wenn es zu einer Biegung der Wachstumskurve kommt [3, 13]. Bei der Thanatophoren Dysplasie besteht bereits seit der Geburt eine starke Deformität des Thorax, welche das Atmen unmöglich macht. Die betroffenen Kinder versterben somit letztlich an einem respiratorischen Versagen kurz nach der Geburt [1]. Außerdem wurden noch andere Erkrankungen entdeckt, welche zwar eher selten sind, aber ebenfalls durch Mutation im FGFR3 hervorgerufen werden. Dazu zählt beispielsweise das SADDAN-Syndrom (severe achondroplasia with development delay and acanthosis nigrans), bei welchem Betroffene neben der Skelettdysplasie noch an einer schweren Entwicklungsverzögerung und einer Akanthosis nigrans leiden [24].

Zudem kommen FGFR3 Mutationen auch extraskelettal vor. In somatischen Zellen stehen diese in Verbindung mit der Tumorgenese und sind unter anderem in Karzinomen der Harnblase und beim Multiplem Myelom zu finden [25, 26, 34].

### 2.2.3 FGFR3 als Ansatzpunkt einer medikamentösen Therapie

Im Laufe der Zeit entstanden einige Strategien, wie man auf molekularbiologischer Ebene mittels Medikamenten die gesteigerte Rezeptor-Aktivierung hemmen könnte. Diese Therapieansätze stammen vor allem aus der Tumorthherapie [9, 27]. Im Nachfolgenden geht es um die drei Hauptansatzpunkte: 1. FGFR3-Kinase-Inhibitoren, 2. Monoklonale Antikörper, 3. CNP-Analoga.

Grundgedanke hinter Ansatzpunkt Nummer eins ist, dass eine Hemmung der Kinase-Aktivität den inhibierenden Einfluss blockieren und so das Knochenwachstum wiederhergestellt wird. Problem dabei ist die strukturelle Ähnlichkeit der betreffenden Tyrosinkinase zu anderen, sodass ein selektiver Inhibitor benötigt wird. Erste Ansätze hierfür gibt es. Aviezer et al. berichten über einen selektiven FGFR3-Blocker [28]. Allerdings konnte der Erfolg nur an gezüchteten Mausknöcheln und nicht an lebenden Mäusen erzielt werden. Auch Jonquoy et al. konnten einen Tyrosinkinase-Inhibitor herstellen, der ex vivo im Mausmodell das Femurwachstum bei vorliegender Mutation erhöhen konnte [29].

Ansatz Nummer zwei basiert auf der erfolgreichen Therapie von Brustkrebs mittels dem Einsatz des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab. Die Antikörper sollen die ligandeninduzierte Aktivierung von FGFR3 unterbinden, indem sie die Ansatzstelle am Rezeptor blockieren oder die Liganden abfangen und binden, um so eine Interaktion mit dem Rezeptor zu verhindern [9, 13]. Garcia et al. entwickelten einen löslichen humanen FGFR3 [30]. Dieser wurde neugeborenen Mäusen mit ACH-Mutation subkutan verabreicht, worunter es zu einer effektiven Ausreifung der Chondrozyten der Wachstumsplatte kam und zu einer dosisabhängigen Erhöhung des Skelettwachstums. Darunter sei es zu einer normalen Größenentwicklung und zu einer reduzierten Anzahl an Komplikationen gekommen.

Gedanke hinter den CNP-Agonisten ist, dass CNP antagonistisch zum FGFR3 wirkt, indem es nach Bindung an seinen Rezeptor zu einer Antagonisierung der MAPK-Signalkaskade führt. Diese Strategie wurde zunächst im Mausmodell getestet. Es konnte gezeigt werden, dass durch eine Erhöhung des CNP bei Mäusen mit ACH-Mutation das enchondrale Wachstum gesteigert werden kann. Dies resultiert letztlich in einem erhöhten Knochenwachstum [9]. Allerdings wird das natürliche CNP schnell ausgeschieden und hat nur eine Halbwertszeit von zwei bis drei Minuten, sodass in der Therapie eine dauerhafte intravenöse Gabe notwendig wäre. Dies ist in der Realität allerdings nicht umsetzbar. Aktuelle Bemühungen bestehen darin, CNP chemisch so zu modifizieren, dass eine längere Halbwertszeit erreicht werden kann, um somit eine andere Anwendungsmöglichkeit zu etablieren, die für einen Einsatz am Patienten möglich ist. Lorget et al. haben ein Analogon entwickelt, welches im Tiermodell einmal täglich subkutan verabreicht wurde [31]. Es zeigte sich, dass die klinische Ausprägung der ACH dadurch verbessert werden konnte. Die Firma BioMarin testet zurzeit ein CNP-Analogon namens BMN 111 (Wirkstoff: Vosoritide) [32]. Die Studie befindet sich aktuell in Pha-

se 2. Die Studienteilnehmer bekommen den Wirkstoff einmal täglich für die Dauer von sechs Monaten subkutan verabreicht. Ziel ist es, ein höheres Längenwachstum zu erreichen und die mit dem Kleinwuchs einhergehenden Komplikationen zu minimieren. Die initialen Ergebnisse sind bisweilen sehr zuversichtlich. Sie zeigen ein günstiges Sicherheitsprofil und eine Erhöhung der jährlich zu erwartenden Wachstumsgeschwindigkeit um 50% [33].

Letztlich steht man bei der medikamentösen Therapie aber auch vor einem ethischen Problem. Ist es vertretbar, Langzeitstudien an Kindern durchzuführen, die keine letale Erkrankung haben und bei welchen die Folgen auf die restliche Entwicklung nicht genau abzuschätzen sind? Die Studien müssen dementsprechend im Voraus, durch Untersuchungen in Phase 0, eine ausreichende Sicherheit und Effektivität gewährleisten. Dennoch ist es in der klinischen Testphase schwierig, da Wachstum und Metabolisierung von Alter und Entwicklungsstadien abhängig sind. Somit ist es eine große Herausforderung, optimale Behandlungsprotokolle für alle Altersklassen zu entwickeln. Außerdem müssen die Medikamente sowohl eine Spezifität hinsichtlich des Rezeptors als auch in Hinblick auf das Gewebe aufweisen. Nur so kann der bestmögliche Erfolg bei niedriger Nebenwirkungsrate ermöglicht werden. Histologiepräparate von Erwachsenen legen nahe, dass FGFR3 auch in vielen anderen Geweben vorkommt, wie z.B. dem Gastrointestinaltrakt, den Langerhanszellen des Pankreas und im zentralen Nervensystem. In der Therapie von Krebserkrankungen sind Gewebe-spezifische Medikamente erfolgreich. Allerdings handelt es sich im Falle von ACH nicht um in der Regel gut durchblutetes Karzinomgewebe, sondern um avaskuläres Knorpelgewebe, welches hämatogen medikamentös schwieriger zu erreichen ist [9].

#### **2.2.4 paternal age effect**

Bei Analysen von Geburtsregistern fiel auf, dass die Wahrscheinlichkeit, ein Kind mit Achondroplasie zu bekommen, mit dem Alter des Vaters zum Zeitpunkt der Zeugung assoziiert ist [35]. Hierbei haben gesunde ältere Männer ein höheres Risiko als gesunde junge Männer [36]. Als Ursache hierfür sah man eine fehlerhafte Replikation während der Zellteilung an. Durch die kontinuierlich ablaufende Spermatogenese in der männlichen Keimbahn kommt es zu einer Vielzahl von Zellteilungen und damit besteht eine größere Wahrscheinlichkeit für Replikationsfehler. Was zunächst nur auf Beobachtungen beruhte, konnte durch Fortschritte in der Molekularbiologie auch bewiesen werden. Wilkin et al. identifizierten 1998 in 40 Spontanfällen von Achondroplasie den Vater als Ursprung der Mutation [37]. Ein maternaler Ursprung der Mutation wurde aber nicht gänzlich ausgeschlossen. Den Zusammenhang zwischen einem erhöhten Auftreten von genetischen Erkrankungen in Assoziation mit einem erhöhten Alter des Kindsvaters zum Zeitpunkt der Zeugung bezeichnet man als paternal age effect.

Neben Achondroplasie gibt es noch andere Erkrankungen, bei denen ebenfalls ein paternal age effect beobachtet wurde. Dazu gehören unter anderem das Apert-

Syndrom, das Crouzon- und das Noonan-Syndrom. Bei Ersterem handelt es sich um eine schwere kraniofaziale Fehlbildung, die durch eine Mutation im Fibroblastic Growth Factor Receptor 2 hervorgerufen wird [38, 39]. All diese Erkrankungen haben folgendes gemein: Erstens sind die de-novo Raten der vorherrschenden krankheitsauslösenden Mutationen um einiges höher als es sonst der Fall ist. Zweitens ist in fast allen Fällen der gesunde Vater Überträger der Spontanmutation. Drittens steigt die Rate der Spontanmutationen mit zunehmendem Alter des Kindsvaters. Viertens ist die Ursache die dominante Vererbung einer Punktmutation in Wachstumsfaktor-Rezeptoren mit RAS-Signalwegen, die zu einer gain-of-function führt, also zu einer zusätzlichen Funktion. [40, 41]

Ein weiterer Gegenstand aktueller Forschung ist es, den Grund für die erhöhte Mutationsrate ausfindig zu machen. Goriely et al. [40] kamen zu dem Schluss, dass eine Akkumulation von Replikationsfehlern und insuffizienten DNA-Reparaturmechanismen nicht schuld sind. Vielmehr komme es durch die gain of function Mutation zu einem Selektionsvorteil. Diese Annahme bot den Ansatzpunkt für weitere Experimente. So wurde begonnen, Hoden von verstorbenen, gesunden Männern auf die Mutationen des paternal age effect Kreises zu untersuchen. Hierbei zeigte sich überraschenderweise, dass die Mutationen bei älteren Männern nicht überall im Hoden gleich verteilt sind. Tatsächlich finden sich in wenigen Bereichen des Hodens fast alle Mutationen, während sie in anderen kaum zu finden sind [41]. Da dies bei jüngeren Probanden noch nicht der Fall war, scheint es mit zunehmendem Alter zu einer Ansammlung zu kommen [42].

Die Entdeckung dieser Clusterbildung widerspricht dem hot spot Modell. Dieses geht von einer gleichmäßigen Verteilung der Mutation aus, da jede männliche Stammzelle dieselbe Chance hat, eine ursächliche Mutation zu produzieren. Durchgesetzt hat sich letztlich das Selektionsmodell. Es besagt, dass es durch die Mutation zu einem Zugewinn an Funktion kommt. Diese ist im Wildtyp nicht vorhanden und fördert die Clusterbildung. Auf welcher molekularpathologischen Ebene die Mutation das Verhalten der Stammzelle beeinflusst, ist jedoch bislang unklar. Hierzu gibt es zwei Denkansätze: Zum einen könnte es einen direkten Einfluss auf die Proliferation geben. Zum anderen könnte der Schlüssel in der Inhibition der Stammzelldifferenzierung liegen. Denkbar ist, dass es letztlich durch die Mutation zu der Entstehung von vitaleren und motileren Spermien kommt, sodass diese im Alter eine höhere Chance haben, eine Eizelle zu befruchten [43].

## **2.3 Organmanifestation**

### **2.3.1 klinisches Erscheinungsbild**

Kinder mit Achondroplasie sind bereits bei der Geburt auffällig. Das klinische Erscheinungsbild ist durch die gestörte enchondrale Ossifikation gekennzeichnet und kann schon intrauterin, meist im letzten Trimester, im Ultraschall festgestellt werden. Faziale

Auffälligkeiten sind eine Makrozephalie, mit einem bei Geburt bestehendem Kopfumfang im oberen Normbereich sowie eine betonte Sattelnase und eine Mittelgesichtshypoplasie. Durch Letzteres liegt zudem oft eine Minderbelüftung des Mittelohres vor, was gehäuft zu einer Otitis media führt. Außerdem können die Kinder eine leichte muskuläre Hypotonie aufweisen. Die motorische Entwicklung verläuft im Regelfall altersentsprechend, motorische Meilensteine in der kindlichen Entwicklung können aber auch verspätet erreicht werden. Skelettal fällt ein dysproportionierter Kleinwuchs auf. Die Sitzhöhe ist regelrecht. Die Extremitäten sind jedoch verkürzt, wobei die proximalen Anteile (Oberarm, Oberschenkel) stärker betroffen sind. Bei Geburt liegt die Körperlänge meist im unteren Normbereich. Letztlich wird eine Zielgröße zwischen 120 bis 140 cm erreicht. Der Abstand zwischen 3. und 4. Finger ist vergrößert und wird als Dreizackhand bezeichnet. Die Patienten leiden häufig an einem Genu varum, da die Fibula schneller als die Tibia wächst. Während im Ellenbogengelenk häufig die Streckung aufgrund eines verlängerten Styloidfortsatzes eingeschränkt ist, besteht im Hand- und Kniegelenk eher die Tendenz zur Überstreckung. Im Säuglingsalter kann ein thorakaler Gibbus vorliegen. Beginnen die Kinder zu laufen, entwickelt sich dieser zurück. Durch die eingeschränkte Hüftbeugung kommt es dann meist zu einer kompensatorischen Hyperlordose im Bereich der Lendenwirbelsäule. Teilweise kann es zusätzlich zu einer Verstärkung des Genu varum kommen. Aufgrund der unphysiologischen Gelenkstellungen treten Verschleißerscheinungen in den großen Gelenken früher auf, welche auch mit Schmerzen in den entsprechenden Bereichen vergesellschaftet sind. Die geistige Entwicklung verläuft normal, eine Intelligenzminderung liegt nicht vor. [2, 3, 44]

### **2.3.2 radiologische Merkmale**

Patienten mit Achondroplasie leiden häufig unter einem verengtem Foramen magnum sowie einer kleinen Schädelbasis. In der Röntgenaufnahme der Wirbelsäule fallen in der Seitenaufnahme verkürzte und dorsal konkave Wirbelkörper auf. Die Höhe und Breite der Wirbelkörper ist regelrecht. Die Pedikel sind kurz und der Interpedicularabstand nimmt von kranial nach kaudal ab. In der Beckenaufnahme fällt eine kurze, quadratische Beckenschaukel mit verkürztem Querdurchmesser des kleinen Beckens auf. Die Röhrenknochen der Extremitäten und Hände sind verkürzt mit normalen Epiphysenkernen und teilweise metaphysären Aufhellungen, vor allem am Knie. Das proximale Femurende hat eine charakteristische Form, weshalb es früher auch als Telefonhörer bezeichnet wurde. [2, 44]

## **2.4 Kleinwuchs und kardiovaskuläre Risikofaktoren**

### **2.4.1 Übergewicht und Adipositas**

Laut Definition ist Adipositas eine Erhöhung des Körperfettanteils über der Norm. Da der genaue Körperfettanteil nur sehr aufwendig bestimmt werden kann, wurde zur Ab-

schätzung des tatsächlichen Körperfettanteils der Body-Mass-Index (BMI) herangezogen. Er berechnet sich, indem das Körpergewicht in Kilogramm durch das Quadrat der Körperlänge in Meter dividiert wird. Beim Erwachsenen gelten Werte zwischen 25 bis 29,9  $kg/m^2$  als Übergewicht und Werte größer gleich 30  $kg/m^2$  als Adipositas. Bei Kindern und Adoleszenten wird die jeweilige physiologische Entwicklungsstufe beachtet und der BMI wird anhand entsprechender alters- und geschlechtsspezifischer Perzentilen betrachtet. Somit gilt ein BMI ab der 90. Perzentile als Übergewicht und ab der 97. Perzentile als Adipositas. [45, 46]

	BMI [ $kg/m^2$ ]	Perzentile	z-Score
Untergewicht	< 18,5	< 10.	< -1,282
Normalgewicht	18,5 - 24,9	10. - 89.	-1,282 - 1,282
Übergewicht	25,0 - 29,9	> 90. - 97.	> 1,282 - 1,881
Adipositas I°	30,0- 34,9	> 97. - 99,5.	> 1,881
Adipositas II°	35,0 - 39,9		
Adipositas III°	$\geq 40$	> 99,5.	

Tabelle 1: Einteilung der Adipositas anhand des Body-Mass-Index bei Erwachsenen und anhand der Perzentilen bei Kindern und Jugendlichen

Obwohl seit längerem bekannt ist, dass Adipositas als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen oder Diabetes mellitus Typ II gilt, ist die Prävalenz weiter steigend. Laut WHO sind 650 Millionen Erwachsene weltweit adipös [47]. Übergewicht und Adipositas spielen auch bei Patienten mit Achondroplasie und Kleinwuchs eine Rolle. Problem an der üblichen Einteilung nach dem BMI ist die Wichtung der Körpergröße bei der Berechnung des Parameters. Aufgrund des starken Einflusses der Körperlänge kann es zu einer Überschätzung der Prävalenz von Adipositas kommen [48]. Studien beschreiben einen BMI von 25 bis 29,9  $kg/m^2$  als üblich bei Patienten mit Achondroplasie bzw. Kleinwuchs [49, 50]. Damit würde der Normbereich bei Achondroplasie dem Übergewicht bei der normalwüchsigen Population entsprechen. Hecht et al. schätzen die wahre Prävalenz von Adipositas bei Achondroplasie zwischen 13 bis 43% [48]. Die genauen Ursachen für Adipositas bei Achondroplasie sind unklar. Ein Zusammenhang mit dem zugrunde liegenden Gendefekt ist jedoch durchaus denkbar. Zumindest hat eine Studie aus dem Jahr 2018 am Mausmodell gezeigt, dass bei frühzeitiger Gabe von löslichem FGFR3 während der Wachstumsphase die Entwicklung einer Adipositas bei ausgewachsenen Mäusen mit ACH-Mutation verhindert werden kann [51]. Trotzdem werden auch externe Faktoren wie eine gesteigerte Nahrungszufuhr und verminderte körperliche Aktivität eine Rolle spielen. Da die Adipositas sich negativ auf die

bestehende Gelenkbelastung auswirkt sowie zu einer Verschlimmerung einer Schlaf-Apnoe beiträgt, sollten Patienten mit Achondroplasie frühzeitig über Maßnahmen zu einer Vermeidung von Übergewicht beraten werden. Hierbei stehen körperliche Aktivität sowie eine bilanzierte Diät im Vordergrund [52].

#### **2.4.2 andere kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Eine Studie von Saint-Laurent et al., die sich mit Adipositas bei Kindern und Jugendlichen mit Achondroplasie beschäftigt, untersuchte die Patienten auch in Hinsicht auf andere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Dabei wurden folgende Laborparameter erhoben: Cholesterin, Triglyceride, Nüchtern-glucose und Insulin-Spiegel. Die Kinder und Jugendlichen zeigten unabhängig vom BMI eher niedrige Cholesterin- und Triglycerid-Spiegel. Ebenso blieben die Nüchtern-Glucose sowie die Insulinspiegel normwertig. Vergleichbare Studien sowie Werte von erwachsenen Menschen mit Achondroplasie fehlen jedoch bislang [51].

### **2.5 Kleinwuchs und kardiovaskuläre Erkrankungen**

#### **2.5.1 Koronare Herzkrankheit**

Bei der Koronaren Herzkrankheit kommt es zu einer Minderdurchblutung des Myokards aufgrund verengter Koronararterien bedingt durch eine Arteriosklerose [53]. Im Jahre 1951 wurde erstmals ein Zusammenhang zwischen Kleinwuchs und der koronaren Herzerkrankung hergestellt [54]. Seitdem gab es mehrere Studien, die diese Beobachtung überprüften. Paajanen et al. [55] stellten in einer Meta-Analyse dar, dass Kleinwuchs mit einem erhöhten Risiko, eine Koronare Herzkrankheit (KHK) zu erleiden, einhergeht. Laut den Autoren haben Menschen mit einer Körpergröße von 160,5 cm im Vergleich zu Patienten mit einer Körperlänge von 173,9 cm ein 1,5-fach höheres Risiko an einer KHK zu leiden und zu versterben. Dies gilt sowohl für Männer als auch für Frauen.

Über die Gründe für den Zusammenhang zwischen Endgröße und KHK gibt es bislang nur Hypothesen. Eine Annahme ist, dass die Patienten mit Kleinwuchs einen kleineren Gefäßdurchmesser haben. Dadurch kann es bei vorliegender Arteriosklerose früher zu einer Stenose des Gefäßes kommen. Dies impliziert, dass normalwüchsige Frauen häufiger betroffen wären als normalgroße Männer, da Frauen insgesamt eine niedrigere Körperhöhe erreichen [56]. Die Lebenszeitprävalenz für die koronare Herzkrankheit ist für Männer allerdings höher wie für Frauen [57].

Eine zweite Theorie besagt, dass die Pulswelle in der Aorta aufgrund der verkürzten Gefäßlänge bei kleinwüchsigen Menschen früher reflektiert wird. Dadurch würde in der Endsystole in den Koronararterien ein erhöhter Druck entstehen, welcher zu einem Hypertonus in den entsprechenden Gefäßen führt und als Risikofaktor für das Entstehen

einer KHK gilt [56]. Ebenso kann es durch den Kleinwuchs zu verschiedenen sozialen Beeinträchtigungen kommen, die zu einem niedrigen sozioökonomischen Status führen, welcher ebenfalls als Risikofaktor für koronare Gefäßerkrankungen bekannt ist [55]. Eine endgültige Erklärung ist jedoch noch nicht gefunden und wird Gegenstand weiterer wissenschaftlicher Forschungen sein.

Es gibt wenige Einzelfallberichte, insgesamt fünf, in denen Patienten mit Achondroplasie aufgrund einer KHK operiert oder einer perkutanen transluminalen Koronarangiographie unterzogen wurden. Hierbei handelte es sich in vier Fällen um Männer. Das junge Patientenalter zwischen 32 und 60 Jahren ist auffallend. Bis auf einen Patienten haben alle eine Adipositas, wenn man den BMI als Bemessungsgrundlage benutzt. Andere kardiovaskuläre Risikofaktoren liegen nicht bis kaum vor. Der Fall einer 60-jährigen Patientin mit arteriellem Hypertonus, Dyslipidämie, nicht-insulinpflichtigem Diabetes Mellitus und Nikotinabusus bildet dabei eine Ausnahme. Dies ist auch der einzige Bericht, indem es zu postoperativen Komplikationen kam. In drei von fünf Fällen wurde eine koronararterielle Bypass-Operation unter Verwendung der Arteria mammaria interna und der Vena saphena durchgeführt. Die Autoren beschreiben eine normale Anatomie von Thorax sowie Herz und Lunge. Lediglich die Arteria mammaria interna würde sehr nah an der Thoraxwand verlaufen. In den beiden anderen Berichten wurde eine perkutane transluminale Koronarangiographie zur Rekanalisierung der Gefäße verwendet. Bei einem der Patienten war es aufgrund einer verkürzten Vena saphena, bei einer Körpergröße von 85 cm, nämlich nicht möglich eine Bypass-Operation mittels Venenersatz durchzuführen. Die Punktion der Arteria femoralis als Zugang zum Gefäßsystem sei bei Patienten mit Achondroplasie erschwert, da die Arterie aufgrund der veränderten Extremitätenanatomie sich weiter kranial als üblich befinde. Aufgrund einer Kyphoskoliose sei es zudem schwierig gewesen die Koronararterien eines Patienten zu kanülieren. Schlussendlich ist der einstimmige Tenor der Mediziner, dass sowohl die Operation als auch die interventionellen Verfahren bei KHK bei Menschen mit Achondroplasie sicher durchführbar sind [58, 59, 60, 61, 62].

### **2.5.2 Aortendissektion Stanford Typ A**

Bei einer Aortendissektion handelt es sich um eine Aufspaltung der aortalen Gefäßwand, bei der es aufgrund einer eingerissenen Intima zu einer Einblutung in die Media kommt. Bei der Aortendissektion Stanford Typ A ist die Aorta ascendens unabhängig von Beginn und Ausmaß betroffen [63]. Es gibt bisher zwei Fallberichte von Menschen mit Achondroplasie und akut aufgetretener Aortendissektion Typ A, nämlich bei einem Mann im Alter von 43 Jahren und bei einer Frau im Alter von 82 Jahren. Beide konnten erfolgreich operiert werden. Wie auch bei der operativen Versorgung der KHK beschreiben die Autoren eine normale Anatomie von Lunge und Herz [64, 65].

### 2.5.3 Aortenklappenstenose

Bei der erworbenen Aortenstenose handelt es sich um den häufigsten Klappenfehler, der vor allem mit zunehmendem Alter in seiner Prävalenz zunimmt. Die Aortenklappe kann sich aufgrund von Verkalkungen nicht richtig öffnen, wodurch der linke Ventrikel einen höheren Druck aufbringen muss um das Blut in den Körperkreislauf auszuwerfen [66]. In zwei Fallberichten wurde ein Aortenklappenersatz aufgrund einer solchen Stenose bei Patienten mit Achondroplasie durchgeführt. Bisweilen ist kein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Aufkommen von Aortenstenosen im Rahmen einer Achondroplasie bekannt. In beiden Fällen wird berichtet, dass eine schmale Aortenwurzel vorlag, die gedehnt bzw. erweitert werden musste, um den Klappenersatz einzubringen. Da die Gefäße ein schmales Lumen hatten, mussten für den während des Eingriffs notwendigen kardiopulmonalen Bypass, pädiatrische Kanülen zum Punktieren der Aorta (20 French) und der Vena cava (28 French) verwendet werden [67, 68]. Beide Patientinnen waren ungefähr von gleichem Alter und Statur. Somit kommt der Verdacht auf, dass Patienten mit Achondroplasie im Vergleich zu normalwüchsigen Erwachsenen tatsächlich engere Gefäßlumina haben. Diese Tatsache unterstützt die Hypothese, dass das engere Gefäßlumen bei vorliegender Arteriosklerose frühzeitiger zu einer KHK führt wie in Abschnitt 2.5.1 beschrieben und darüber hinaus zu einer erhöhten Mortalität hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen führt.

## 3 Methoden

### 3.1 Patienten

#### 3.1.1 Patientenkollektiv

An der vorliegenden Untersuchung nahmen ausschließlich Patienten mit Achondroplasie teil, die im Rahmen des 26. Kleinwuchsforum in Hohenroda rekrutiert wurden.

#### 3.1.2 Gruppeneinteilung

Die Patienten wurden zur besseren Charakterisierung in Gruppen eingeteilt. Zum einen wurde eine Einteilung anhand des Alters durchgeführt. Teilnehmer, die am Untersuchungstag jünger als 18 Jahre waren, gehören Gruppe eins an. Patienten die 18 Jahre und älter sind befinden sich in Gruppe zwei. Außerdem erfolgte eine Aufteilung anhand des Geschlechts.

### 3.2 Biometrische Messdaten

#### 3.2.1 gemessene Parameter

Zu Beginn wurden bei allen Patienten folgende demografische Daten erhoben:

1. Alter am Untersuchungstag (in Jahren)
2. Geschlecht
3. Körperlänge (in cm)
4. Körpergewicht (in kg)

#### 3.2.2 berechnete Parameter

Die erhobenen Parameter wurden für eine bessere Vergleichbarkeit und Normierung auf die Körperoberfläche bezogen. Die Körperoberfläche berechnet sich entsprechend der Formel von DuBois und DuBois [69, 70] nach:

$$BSA = KL^{0,725} * KG^{0,425} * 0,007184$$

**Formel 1:** Berechnung der BSA (m<sup>2</sup>): KL (cm), KG (kg)

Da der Anteil der Körpermasse einen Einfluss auf die linksventrikuläre Muskelmasse hat, wurde der Body-Mass-Index berechnet. Die Formel dafür lautet:

$$BMI = \frac{KG}{KL^2}$$

**Formel 2:** Berechnung des BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ): KG (kg), KL (m)

Für einen besseren Vergleich der Originalwerte wurden mittels des Ped(z) Kinderarzt Rechner [71] die z-Scores für die Körperlänge, das Körpergewicht und den BMI erhoben. Die Datengrundlage für die Berechnung stellt die KiGGs-Studie [72] dar.

### **3.2.3 Perzentilenkurven für Achondroplasie**

Wachstumskurven für die allgemeine Bevölkerung können bei Menschen mit Achondroplasie aufgrund der Skelettdysmorphie und dem damit einhergehenden Kleinwuchs nur eingeschränkt verwendet werden. Deswegen wurden für Kinder mit Achondroplasie eigene Perzentilenkurven für die körperliche Entwicklung erhoben. Deshalb erfolgte neben der Berechnung der z-Scores auch die Erhebung der Perzentilen entsprechend der Daten von Hoover-Fong et al. [73]. Diese Wachstumskurven für die Körperlänge, das Körpergewicht und den Body-Mass-Index sind für ein Alter von 0 bis 16 Jahren verfügbar.

## **3.3 kardiologische Untersuchungen**

Alle teilnehmenden Patienten wurden kardiologisch untersucht. Die Untersuchung umfasste die Bestimmung des Blutdrucks, sowie eine Elektrokardiographie und Echokardiographie.

### **3.3.1 Untersuchungsdurchführung**

Die Untersuchung der Patienten fand im Liegen statt, nach zehnminütiger Ruhepause und ohne äußere Störeinflüsse. Eine Sedierung der zu untersuchenden Patienten wurde nicht durchgeführt.

## **3.4 Bestimmung des arteriellen Blutdrucks und der peripheren Sauerstoffsättigung**

Vor der elektrokardiographischen Untersuchung erfolgte eine einmalige Blutdruckmessung. Der Blutdruck wurde mit altersentsprechenden Manschetten am rechten Oberarm mittels eines Dinamap 8100 (Firma Criticon, USA) gemessen. Der systolische und diastolische Blutdruck, sowie der arterielle Mitteldruck wurden vom Gerät erhoben. Außerdem erfolgte die Berechnung der Blutdruckamplitude, indem der diastolische Blutdruck vom systolischen Blutdruck subtrahiert wurde. Mittels Pulsoxymetrie wurde zudem am Finger die periphere Sauerstoffsättigung gemessen.

Es erfolgte zudem die Berechnung der z-Scores für den systolischen und diastolischen Blutdruck in der Gruppe 1. So kann eine Standardisierung in Bezug auf Alter, Ge-

schlecht und Körperlänge erreicht werden. Die Datengrundlage für die Berechnung entstammen der KiGGS-Studie [72]:

$$z_{DBPm} = \left(\frac{x}{M} - 1\right)/S$$

$$M = 54,22924 + 0,90280 * age + 0,02825 * (age - 10)^2 + 0,52654 * zKL$$

**Formel 3:** Berechnung des z-Scores für DBP bei Jungen  $z_{DBPm}$ :  $x = DBP$ ,  $M = \text{Median}$ ,  $S = \text{Variationskoeffizient}$ ,  $age = \text{Alter am Untersuchungstag}$ ,  $zKL = \text{z-Score Körperlänge}$

$$z_{SBPm} = \left(\left(\frac{x}{M}\right)^{-0,4685} - 1\right)/(-0,4685 * S)$$

$$M = 83,37 - 0,9057 * age + 0,05795 * (age - 10)^2 + 0,09447 * KL + 0,01101 * KL * age + 0,00006818 * KL * (age - 10)^2$$

**Formel 4:** Berechnung des z-Scores für SBP bei Jungen  $z_{SBPm}$ :  $x = SBP$ ,  $M = \text{Median}$ ,  $S = \text{Variationskoeffizient}$ ,  $age = \text{Alter am Untersuchungstag}$ ,  $KL = \text{Körperlänge}$

$$z_{DBPf} = \left(\frac{x}{M} - 1\right)/S$$

$$M = 55,67887 + 0,78751 * age + 0,01964 * (age - 10)^2 + 0,50944 * zKL$$

$$S = \exp \left\{ -2,174031 - 0,011247 * age + 0,001663 * (age - 10)^2 \right\}$$

**Formel 5:** Berechnung des z-Scores für DBP bei Mädchen  $z_{DBPf}$ :  $x = DBP$ ,  $M = \text{Median}$ ,  $S = \text{Variationskoeffizient}$ ,  $age = \text{Alter am Untersuchungstag}$ ,  $zKL = \text{z-Score Körperlänge}$

$$z_{SBP_f} = \frac{1}{0,07631} * \ln\left(\frac{x}{M}\right)$$

$$M = \exp\{4,163 + 0,01409 * age + 0,003363 * (age - 10)^2 + 0,003189 * KL - 0,00007603 * KL * age - 0,00001816 * KL * (age - 10)^2\}$$

**Formel 6:** Berechnung des z-Scores für SBP bei Mädchen  $z_{SBP_f}$ :  $x$  = SBP,  $M$  = Median,  $S$  = Variationskoeffizient,  $age$  = Alter am Untersuchungstag,  $KL$  = Körperlänge

Die Werte für den Variationskoeffizienten  $S$  für den systolischen und diastolischen Blutdruck bei Jungen sind abhängig vom Alter des Kindes und müssen aus entsprechenden Tabellen der KIGGs-Studie entnommen werden [72].

Anschließend wurde überprüft ob bei den Patienten Anzeichen einer Hypertonie vorlagen. Bei Kindern und Jugendlichen liegt per definitionem eine arterielle Hypertonie vor bei Werten oberhalb der 95. Perzentile [74][75]. Dies entspricht einem z-Score von mehr als 1,645 [72]. In Gruppe 2 wurde der Blutdruck nach den aktuellen Richtlinien klassifiziert [76].

## 3.5 Elektrokardiographie

Alle elektrokardiographischen Untersuchungen wurden mit dem Page Writer TC50 der Firma Philips durchgeführt. Es erfolgten die zwölf Standardableitungen. Die Schreibgeschwindigkeit aller EKG's lag bei 50 mm/s und einer Amplitude von 1mV/10mm bei einer Wechselstromfilterung von 50 Hz. Die Elektrokardiogramme wurden digital von der Gerätesoftware ausgewertet und anschließend ausgedruckt. Bei Auffälligkeiten wurden die EKG's gesichtet.

### 3.5.1 Ableitungen

Es erfolgten die zwölf Standardableitungen, die sich aus sechs frontalen und sechs horizontalen Ableitungen zusammensetzen. Die bipolaren Ableitungen nach Einthoven und die unipolaren Ableitungen nach Goldberger repräsentieren die Erregungsausbreitung des Herzens in der Frontalebene. Sie werden auch als Extremitätenableitungen bezeichnet.

Die Brustwandableitungen nach Wilson geben die elektrischen Vorgänge der Horizontalebene wieder [77]. Dabei bilden die Ableitungen V1 und V2 die Vorderwand des rechten Ventrikels, die Ableitungen V3 und V4 das Kammerseptum und die Ableitungen V5 und V6 die Vorder- und Seitenwand des linken Ventrikels ab [78].

### 3.5.2 gemessene Parameter

Folgende Parameter wurden standardisiert erhoben:

- Herzfrequenz
- PQ Intervall
- QRS Dauer
- QT-Zeit
- $\alpha P$
- $\alpha QRS$
- $\alpha T$

### 3.5.3 berechnete Parameter

Die Dauer des QT-Intervalls ist abhängig von der Herzfrequenz. Je höher die Herzfrequenz umso kürzer das Intervall und umgekehrt. Aus diesem Grund wurde die frequenzmodulierte QT-Zeit, die sogenannte QTc, entwickelt. Sie kann mittels verschiedener Formeln berechnet werden.

Es erfolgte zum einen die Berechnung nach Bazett [79]:

$$QT_{cB} = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

**Formel 7:** Korrektur des QT-Intervalls nach Bazett  $QT_{cB}$  (ms): QT (ms), RR (s)

Außerdem erfolgte die Berechnung der QTc nach Fridericia [80]:

$$QT_{cF} = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

**Formel 8:** Korrektur des QT-Intervalls nach Fridericia  $QT_{cF}$  (ms): QT (ms), RR (s)

Eine linksventrikuläre Hypertrophie ist assoziiert mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität. Deshalb wurde überprüft, ob bei den Patienten mit Achondroplasie eine linksventrikuläre Hypertrophie vorliegt. Dazu wurden verschiedene Parameter berechnet.

#### **a. Sokolow-Lyon Index:**

Der Sokolow-Lyon Index wird berechnet, indem die Amplitude des S-Zacke in V1 mit der Amplitude der R-Zacke in V5 oder V6 addiert wird. Werte über 3,5 mV deuten dabei auf eine LVH hin [81].

#### **b. Cornell Index:**

Der Cornell Index wird berechnet, indem die Amplitude der R-Zacke in aVL mit der Amplitude der S-Zacke in V3 addiert wird. Da der Cornell Index geschlechtsabhängig ist, erfolgt für Frauen eine Korrektur von + 0,8mV. Dabei weisen Werte über 2,8 mV auf eine LVH hin [82].

#### **c. Voltage-Duration Produkte**

In der Annahme, dass die QRS-Dauer ebenfalls ein Marker für eine myokardiale Hypertrophie ist, entwickelten Molloy et al. die sogenannten „Voltage-Duration Products“. Dabei wird die Dauer des QRS-Komplexes mit Indices für linksventrikuläre Hypertrophie (Sokolow-Lyon Index, korrigierter Cornell Index) multipliziert. Somit entstehen ein Sokolow-Lyon Produkt (SLP) und ein Cornell Produkt (CP). Mit diesen Parametern kann eine deutlich bessere Aussage über das Vorliegen einer LVH getroffen werden [82].

### **3.6 Echokardiographie**

Die Echokardiographie wurde zeitlich nach der EKG-Ableitung durchgeführt. Dafür lagen alle Patienten in Linksseitenlage mit leicht angehobenem Oberkörper. Die Untersuchung erfolgte auf zwei digitalen Ultraschallgeräten CX50 xMATRIX der Firma Philips. Entsprechend den Körperverhältnissen der Patienten wurde entweder ein 2,5 MHz, ein 3,5 MHz oder ein 5 MHz Sectorscanner verwendet. Das entsprechende Pre- and Post-processing des Signals wurde einmal eingestellt und bei allen Patienten entsprechend angewandt. Um den verschiedenen Tiefenkontrasteinstellungen gerecht zu werden, die bei der Echokardiographie entstehen, wurde ein manueller Abgleich nach Kriterien der optimalen Auswertbarkeit vorgenommen. Nur Echokardiogramme von ausreichender Qualität wurden in der Auswertung berücksichtigt. Die Signale wurden digital als Schleifen (Loops) sowie als Einzelbilder auf CD-R (Firma Philips) im DICOM-Format gespeichert und anschließend ausgewertet. Jede Messung und Auswertung wurde mindestens drei Mal durchgeführt. Die daraus resultierenden Mittelwerte wurden zur weiteren Datenanalyse verwendet. Dadurch sollte die atem-, vorlast- und nachlastabhängige, sogenannte „beat-to-beat“ Varianz, minimiert werden. Eine Überprüfung der „day-to-day“ Varianz wurde aufgrund des Studiendesigns nicht durchgeführt. Gleichzeitig zur Echokardiographie erfolgte das Anlegen und Aufzeichnen eines Extremitäten-EKG's. Die Registrierungsgeschwindigkeit betrug 50 mm/s bzw. 100 mm/s. So war gewährleistet, dass mindestens ein vollständiger Zyklus auf dem Einzelbild und dem Monitor auswertbar war. Alle Messungen wurden in Endexpiration durchgeführt.

### 3.6.1 M-Mode Basisparameter

An standardisierten Stellen wurden kardiale Strukturen direkt vermessen, basierend auf den Empfehlungen der American Society of Echokardiography [83]. Jedoch kann mittels M-Mode Echokardiographie nur ein sehr kleiner Myokardbereich bewertet werden. Infolgedessen setzt die Bestimmung der Funktionsparameter voraus, dass die übrigen Anteile des linken Ventrikels die selben systolischen und diastolischen Eigenschaften besitzen. Aus diesem Grund wurden alle M-Mode echokardiographischen Messungen visuell aus der 2D Darstellung überprüft und anschließend aus ihr heraus vermessen. Aus der parasternalen langen Achse längs des M-Mode Ultraschalls wurden enddiastolisch und endsystolisch bestimmt [84]:

1. enddiastolische Dicke des Interventrikularseptums	IVSd
2. endsystolische Dicke des Interventrikularseptums	IVSs
3. enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels	LVID
4. endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels	LVIS
5. enddiastolische Dicke der posterioren Wand des linken Ventrikels	PWd
6. endsystolische Dicke der posterioren Wand des linken Ventrikels	PWs
7. Durchmesser der Aortenklappe	Ao
8. Durchmesser des linken Vorhofs zum Zeitpunkt der atrialen Diastole	LA

Für Kinder und Jugendliche wurden mit Hilfe des Ped(z) Kinderarzt Rechner [71] die z-Scores für die M-Mode Basisparameter erhoben um so eine bessere Vergleichbarkeit der Werte zu erzielen. Datengrundlage für die Berechnung stellt die Publikation von Kampmann et al. da [85]. Werte zwischen -2 bis +2 sind als unauffällig zu betrachten.

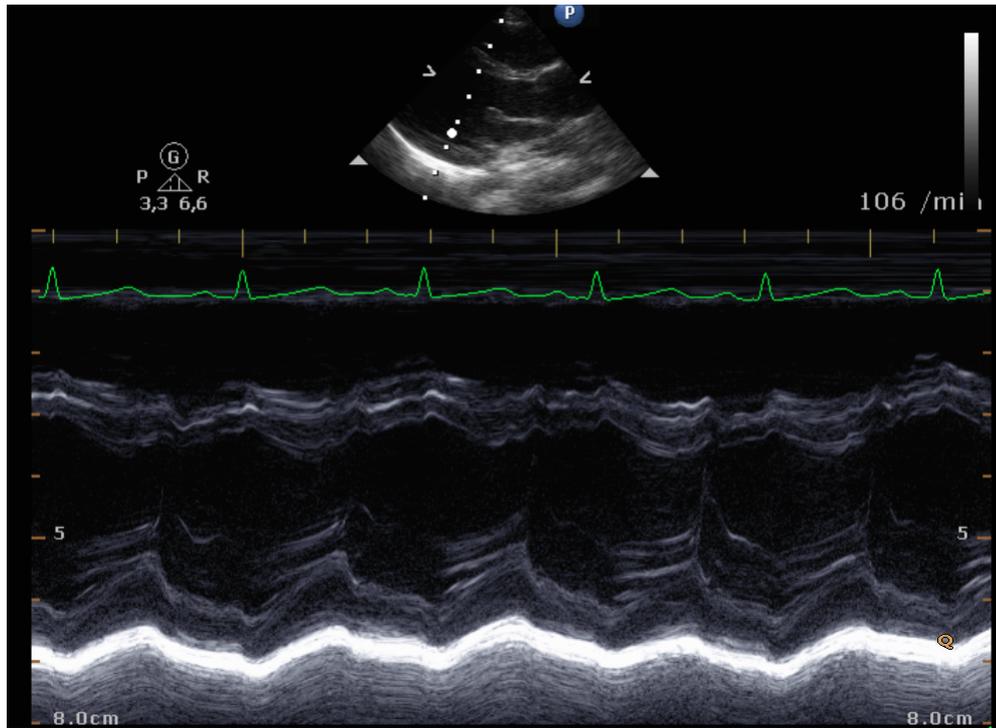


Abbildung 4: M-Mode Abbildung eines Patienten mit Achondroplasie (Patient 18).

### 3.6.2 Linksventrikuläre Muskelmasse

Die linksventrikuläre Muskelmasse kann aus den oben genannten Parametern berechnet werden. Die Berechnung erfolgte entsprechend den Richtlinien der American Society of Echocardiography [86]:

$$LVM = 0,8 * (1,04 * [(LVID + PWd + IVSd)^3 - (LVID)^3]) + 0,6g$$

**Formel 9:** Berechnung der linksventrikulären Muskelmasse LVM (g): 1,04 ist das spezifische Gewicht des Herzmuskels (g)

Für eine bessere Vergleichbarkeit der linksventrikulären Muskelmasse erfolgte die Indizierung auf die Körperoberfläche und die Körperlänge.

$$LVM_i = \frac{LVM}{BSA}$$

**Formel 10:** LVM indiziert auf die Körperoberfläche  $LVM_i(g/m^2)$ : LVM (g), BSA ( $m^2$ )

$$LVM_h = \frac{LVM}{KL^{2,7}}$$

**Formel 11:** LVM indiziert auf die Körperlänge  $LVM_h(g/m^{2,7})$ : LVM (g), KL (m)

### 3.6.3 Linksventrikuläre Volumina

Es erfolgte die Abschätzung der linksventrikulären Volumina nach Teichholz [87]. Die Volumen des linken Ventrikels am Ende der Diastole und der Systole berechnen sich wie folgt:

$$LVIDV = \left( \frac{7}{2,4 + LVID} \right) * LVID^3$$

$$LVIDS = \left( \frac{7}{2,4 + LVIS} \right) * LVIS^3$$

**Formel 12:** Berechnung des enddiastolischen (LVIDV) und des endsystolischen Volumens (LVIDS).

LVIDV / LVIDS (ml), LVID/LIDS (cm)

### 3.6.4 Definition hypertrophe Myokardveränderungen

Es erfolgte die Beschreibung einer hypertrophen Myokardveränderung in Anlehnung an die linksventrikuläre Hypertrophie verursacht durch arterielle Hypertonie. Eine hypertrophe Myokardveränderung wird definiert als eine Zunahme der linksventrikulären Muskelmasse von über 115 g/m<sup>2</sup> bei Männern und über 95 g/m<sup>2</sup> bei Frauen [88]. Außerdem erfolgte in Analogie zu Devereux die Einteilung in Bezug auf die Körperlänge und den Body-Mass-Index [89]:

#### **Männer:**

$$\text{BMI} \leq 26 \text{ kg/m}^2 \rightarrow \text{LVM} > 51 \text{ g/m}^{2,7}$$

$$\text{BMI} > 26 \text{ kg/m}^2 \rightarrow \text{LVM} > 53 \text{ g/m}^{2,7}$$

#### **Frauen:**

$$\text{BMI} \leq 26 \text{ kg/m}^2 \rightarrow \text{LVM} > 48 \text{ g/m}^{2,7}$$

$$\text{BMI} > 26 \text{ kg/m}^2 \rightarrow \text{LVM} > 60 \text{ g/m}^{2,7}$$

### 3.6.5 Einteilung hypertrophe Myokardveränderungen

Für die Einteilung der hypertrophen Myokardveränderungen muss neben der linksventrikulären Muskelmasse noch die relative Wanddicke bekannt sein. Sie berechnet sich wie folgt [90]:

$$RWT = \frac{2 * PWd}{LVID}$$

**Formel 13:** Berechnung der relativen Wanddicke RWT: IVSd (mm), PWd (mm), LVID (mm)

Daraufhin erfolgte die Klassifizierung der unterschiedlichen Geometrien des linken Ventrikels [88]:

**normale Geometrie (N)** normale linksventrikuläre Muskelmasse und relative Wanddicke im Verhältnis zum enddiastolischen Kammerdurchmesser  $\leq 0,42$

**konzentrisches Remodeling (CR)** normale linksventrikuläre Muskelmasse und relative Wanddicke im Verhältnis zum enddiastolischen Kammerdurchmesser  $> 0,42$

**exzentrische Hypertrophie (EH)** erhöhte linksventrikuläre Muskelmasse und relative Wanddicke im Verhältnis zum enddiastolischen Kammerdurchmesser  $\leq 0,42$

**konzentrische Hypertrophie (CH)** erhöhte linksventrikuläre Muskelmasse und relative Wanddicke im Verhältnis zum enddiastolischen Kammerdurchmesser  $> 0,42$

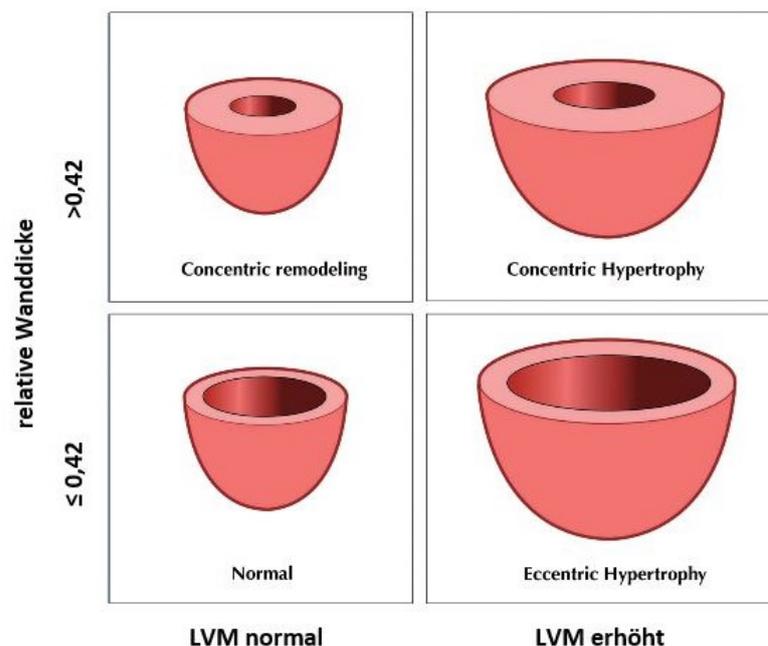


Abbildung 5: Schematische Einteilung der hypertrophen Kardiomyopathien modifiziert nach Rodriguez et al. [91].

### 3.6.6 Systolische Funktionsparameter

Für die Beschreibung der systolischen Funktion wurden folgende Parameter bestimmt:

#### a. Fractional shortening:

Das Fractional Shortening (Verkürzungsfraction) beschreibt die prozentuale linksventrikuläre systolische Durchmesserverkleinerung, die weitgehend herzfrequenzunabhängig ist [92].

$$FS = \frac{LVID - LVIS}{LVID} * 100$$

**Formel 14:** Berechnung der Fractional Shortening (FS) des linken Ventrikels in %: LVID (mm), LVIS (mm)

#### b. Fraktionelle systolische Längsachsenverkürzung:

Aus der fraktionellen Verdickung der Hinterwand lässt sich die systolische Längsachsenverkürzung (LAX) abschätzen. Sie ermöglicht einen umfassenden Überblick über die systolische Funktion des linken Ventrikels und kann außerdem früh Hinweise auf eine diastolische Funktionsstörung liefern.

$$LAX = \left\{ \frac{1}{\left(1 + \frac{\frac{LVID+PWd}{2} - \frac{LVIS+PWs}{2}}{\frac{LVID+PWd}{2}}\right) * \left(1 + \frac{PWs-PWd}{PWd}\right)} - 1 \right\} * 100$$

**Formel 15:** Berechnung der fraktionellen systolischen Längsachsenverkürzung (LAX) in %

#### c. Ejektionsfraktion:

Die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels gibt den prozentualen Anteil des Blutvolumens an, das während einer Herzaktion ausgeworfen wird. Dies erfolgt in Bezug auf das Gesamtvolumen des linken Ventrikels. Es lässt sich mittels enddiastolischem (LVIDV) und endsystolischem Volumen (LVISV) berechnen:

$$EF = \frac{LVIDV - LVISV}{LVIDV} * 100$$

**Formel 16:** Berechnung der Ejektionsfraktion (EF) des linken Ventrikels in %: LVIDV (ml), LVISV (ml)

#### d. Herzzeitvolumen:

Das Herzzeitvolumen entspricht dem Blutvolumen, das pro Zeiteinheit vom linken Ventrikel ausgeworfen wird. Es wird wie folgt berechnet:

$$HZV = (LVIDV - LVISV) * HF$$

**Formel 17:** Berechnung des Herzzeitvolumens (HZV) in l/min: LVIDV (l), LVISV (l), HF (1/min)

### 3.7 Bestimmung der Intima-Media-Dicke

Die Bestimmung der Intima-Media-Dicke (IMT) wurde im Anschluss an die Echokardiographie durchgeführt. Diese erfolgte weiterhin mit den beiden digitalen Ultraschallgeräten CX50 xMATRIX der Firma Philips beim liegenden Patienten. Es wurde ein Linearschallkopf mit 3-12 MHz verwendet. Die Intima-Media Dicke wurde standardisiert an der schallkopffernen Arterienwand durchgeführt [93]. Die extrakraniellen Abschnitte der rechten Arteria carotis communis wurden im Längsschnitt dargestellt. Die IMT wurde im Abschnitt der Arteria carotis communis etwa 0,5 bis 1 cm proximal des Bulbus bestimmt. Die Messungen der IMT erfolgten mittels der Quantifizierungssoftware QLab der Firma Philips, sodass eine automatisierte Bestimmung durchgeführt werden konnte um reproduzierbare und standardisierte Resultate zu erhalten. Jede Messung und Auswertung wurde mindestens drei Mal durchgeführt. Die daraus resultierenden Mittelwerte wurden zur weiteren Datenanalyse verwendet.

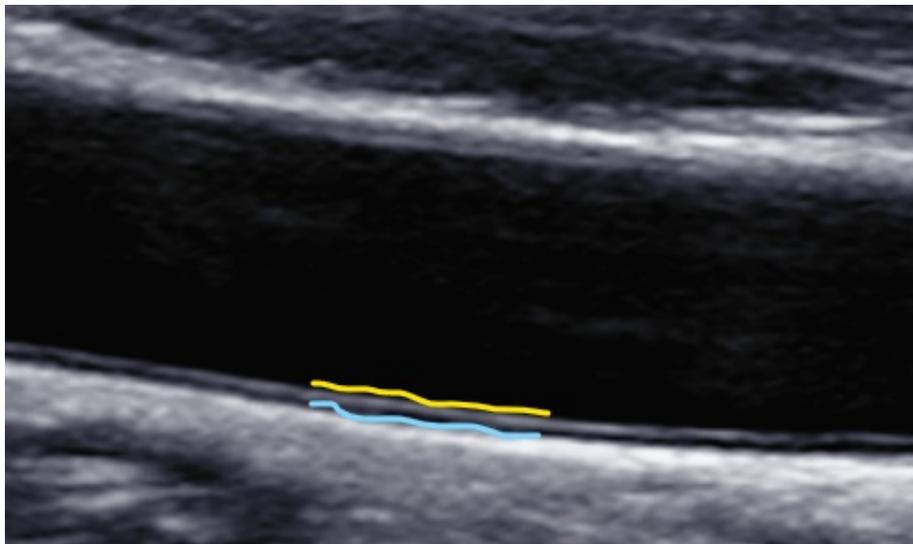


Abbildung 6: Bestimmung der Intima-Media Dicke der A. carotis communis (CIMT) bei einem Patienten mit Achondroplasie (Patientnummer 162): Die gelbe Linie spiegelt den Übergang zwischen Lumen und Intima dar. Die blaue Linie bildet den Übergang von Media zu Adventitia ab.

### 3.8 statistische Auswertung

Alle Daten wurden in dem Tabellen-Kalkulationsprogramm Excel der Firma Microsoft erfasst. Die Berechnung der einzelnen Parameter erfolgte mittels den internen Routinen des Excel Programms. Die anschließende Datenanalyse wurde nach Übertragung der Daten in SPSS Version 23.0 für Windows durchgeführt.

Die Angabe der Daten erfolgte entweder als native Zahlen, Prozentsatz oder in Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. Außerdem wurde das 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes angegeben. Bei Normalverteilung erfolgte ein Gruppenvergleich stetiger Variablen mittels student-t-Test ansonsten wurde ein Mann-Whitney-U Test angewandt. Um

Korrelationen zwischen Parametern zu ermitteln wurden lineare Regressionen oder einfaktorielle Varianzanalysen vorgenommen. Eine statistische Signifikanz wurde bei allen Verfahren ab einem p-Wert  $< 0,05$  angenommen. Die grafische Aufarbeitung der durchgeführten Analysen erfolgte mittels entsprechender Routinen des Grafikpaketes des SPSS-Programms. In den meisten Abbildungen sind Boxplots oder Balkendiagramme dargestellt. Die Linie innerhalb des Boxplots stellt den Median dar, die untere bzw. die obere Begrenzung entsprechen dem ersten bzw. dem dritten Quartil. Die Linien außerhalb des Boxplots repräsentieren Minimum und Maximum. Ein Kreis außerhalb des Boxplots repräsentiert Ausreißer und ein Stern markiert extrem abweichende Werte. Die jeweils dahinter angegebene Zahl steht für die dazugehörige Patientennummer. Bei den Balkendiagrammen entspricht die Höhe der Balken der Anzahl der Patienten in der dazugehörigen Gruppe. Die Zahl im Balken entspricht dem prozentualen Anteil an der Gesamtheit.

## 4 Ergebnisse

Am 14. und 15. Mai 2015 wurden insgesamt 60 Patienten mit klinisch gesicherter Achondroplasie untersucht. Dabei haben 27 männliche und 33 weibliche Personen teilgenommen. Die Patienten wurden anhand des Alters in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 bilden die Kinder und Jugendlichen mit einem Alter ab Geburt bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres. Gruppe 2 beinhaltet alle Erwachsene ab einem Alter von 18 Jahren.

Im ersten Teil der statistischen Auswertung fand eine Beschreibung der biometrischen sowie elektro- und echokardiographischen Parameter der teilnehmenden Probanden statt. Dazu wurden die Patienten in die oben genannten Gruppen unterteilt. Hierbei soll überprüft werden, ob die erhobenen Werte bei Menschen mit Achondroplasie im Normbereich liegen um so eventuell vorhandene kardiologische Auffälligkeiten zu detektieren.

### 4.1 Teil Ia- Kinder und Jugendliche

#### 4.1.1 biometrische Daten

In Gruppe 1 befinden sich 37 Kinder- und Jugendliche. Die Altersspanne reicht von 6 Monaten bis 17 Jahre. Im Mittel waren die Kinder siebeneinhalb Jahre alt, 98 cm groß und 21,9 kg schwer.

	Anzahl	Mittelwert $\pm \sigma$	Minimum	Maximum
Alter [Jahren]	37	7,5 $\pm$ 4,4	0,5	17,0
Körperlänge [cm]	37	98,1 $\pm$ 20,0	60,0	132,0
Körpergewicht [kg]	36	21,9 $\pm$ 13,5	6,6	65,0

Tabelle 2: Übersicht über die biometrischen Parameter von Gruppe 1: angegeben sind neben der Anzahl der berücksichtigten Personen, die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung, sowie minimaler und maximaler Wert

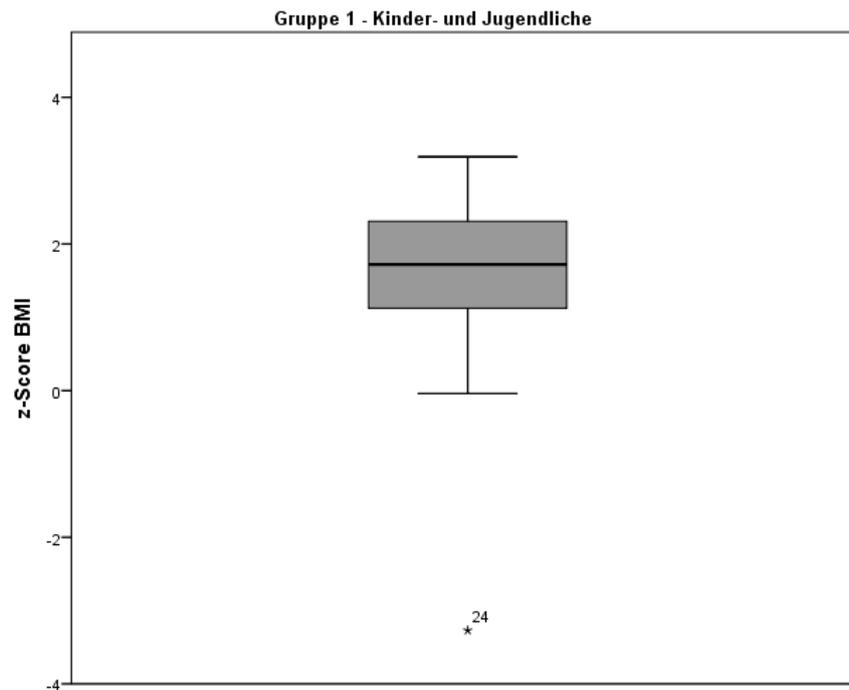


Abbildung 7: Boxplot über die Verteilung der z-Scores den BMI betreffend in Gruppe 1

Es wurden die z-Scores für Körperlänge, Körpergewicht und BMI erhoben. Dabei wurden die erhobenen Messwerte der Patienten mit Achondroplasie mit denen von gleichaltrigen, normalwüchsigen Kindern und Jugendlichen verglichen. Der z-Score für die Körperlänge fand bei der Auswertung keine Beachtung, da dies aufgrund des bekannten Kleinwuchses nicht zielführend war.

Betrachtet man die z-Scores für das Körpergewicht so lagen nur 31 % der Kinder- und Jugendlichen im Normbereich. Die restlichen 69% lagen mit Werten von mehr als - 1,282 unterhalb der 10. Perzentile und damit im auffälligen Bereich. Sie waren somit deutlich leichter als Gleichaltrige von normaler Körpergröße. Beim BMI hatten 24% der Kinder einen z-Score im Normbereich. Ein Proband fiel mit einem niedrigen z-Score auf, der Rest der Teilnehmer hat höhere Werte.

Die erhobenen Daten, aufgetragen auf die extra für Kinder und Jugendlichen mit Achondroplasie angefertigten Perzentilen, zeigen, dass die Probanden des Kollektivs zum Großteil innerhalb der Normbereiche liegen. Die untersuchten Patienten waren zu 25% größer als Gleichaltrige. Nur wenige hatten ein niedrigeres oder höheres Körpergewicht. Während sich beim z-Score eher ein erhöhter BMI in Relation zu den Gleichaltrigen gezeigt hat, stellt sich bei den Perzentilen eher ein, im Verhältnis zu Gleichaltrigen, niedriger BMI dar.

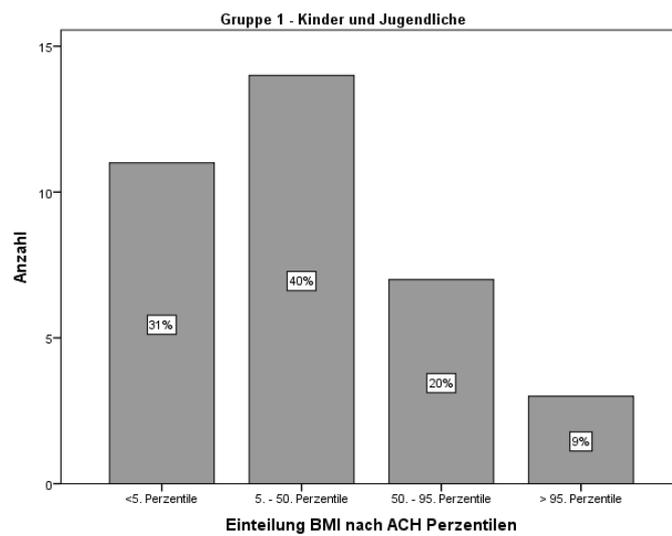
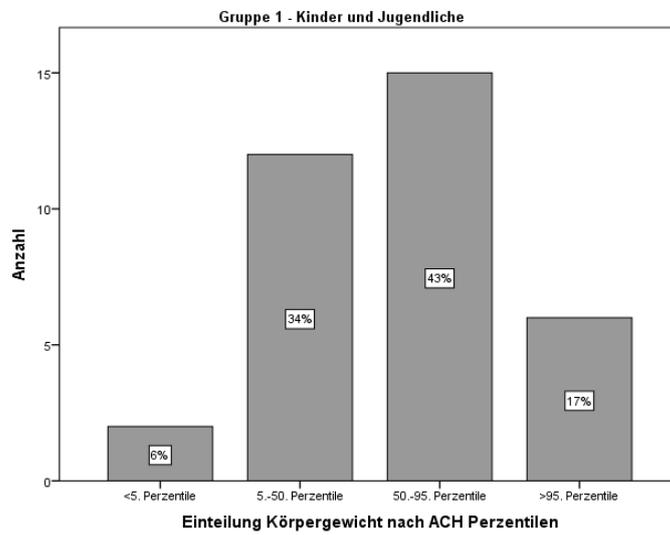
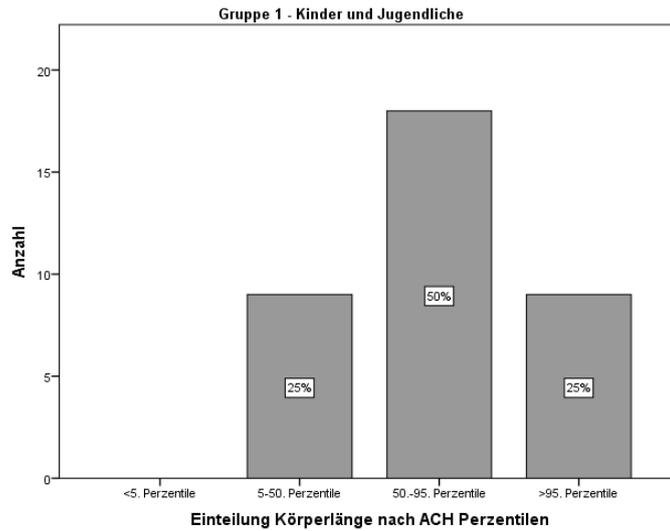


Abbildung 8: Balkendiagramme: Die KL, das KG und der BMI der Patienten in Gruppe 1 wurden anhand spezieller Perzentilenkurven für Menschen mit Achondroplasie in die gezeigten erwähnten Gruppen eingeteilt.

	Anzahl	Mittelwert $\pm \sigma$	Minimum	Maximum
Herzfrequenz [1/min]	37	103 $\pm$ 19	71	151
systolischer Blutdruck [mmHg]	36	114 $\pm$ 20	66	155
diastolische Blutdruck [mmHg]	36	63 $\pm$ 13	36	103
mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]	36	80 $\pm$ 15	46	120
Amplitude [mmHg]	36	51 $\pm$ 14	18	90

Tabelle 3: Übersicht über die gemessenen Werte für Herzfrequenz und arteriellen Blutdruck in Gruppe 1: angegeben sind neben der Anzahl der berücksichtigten Personen, die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung, sowie minimaler und maximaler Wert

#### 4.1.2 Vitalparameter

Bei zwei der Kinder war die peripher gemessene Sauerstoffsättigung mit 94 bzw. 95% erniedrigt. Die restlichen Probanden lagen mit Werten von 96% und höher im Normbereich. Die Herzfrequenzen der Kinder und Jugendlichen lag zwischen 70 bis 157 Schlägen pro Minute. Mit zunehmendem Alter sank die Herzfrequenz.

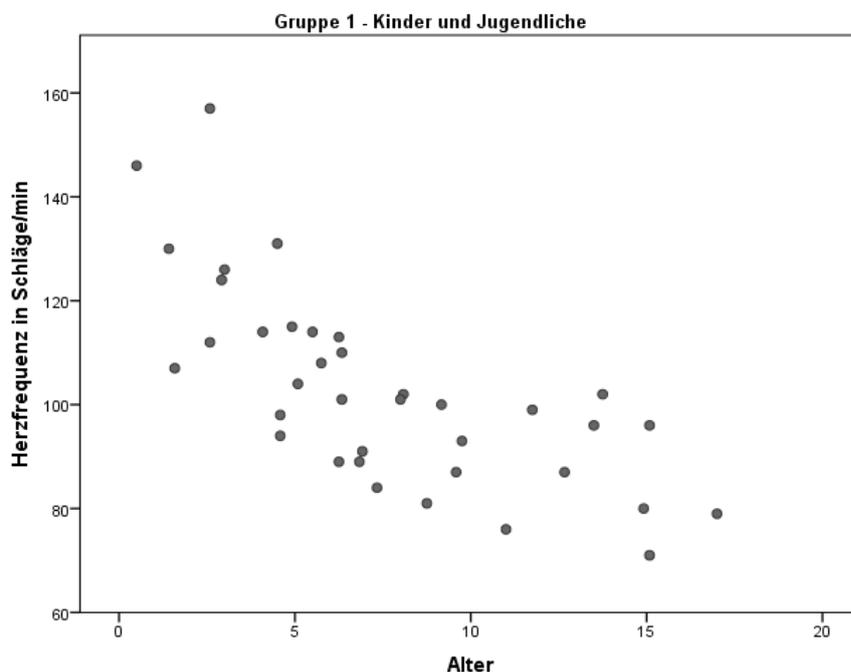


Abbildung 9: Herzfrequenz aufgetragen zum Alter: die Herzfrequenz sinkt mit zunehmendem Alter

Insgesamt wurden von 36 Kindern und Jugendlichen der arterielle Blutdruck erhoben. Die gemessenen Werte können Tabelle 3 entnommen werden. Auffallend war eine hohe Amplitude, die im Mittel 51 mmHg betrug und die durch hohe systolische Werte bei gleichzeitigen normwertigen diastolischen Werten zustande kam.

Außerdem wurden für die Kinder und Jugendlichen mit Achondroplasie die z-Scores

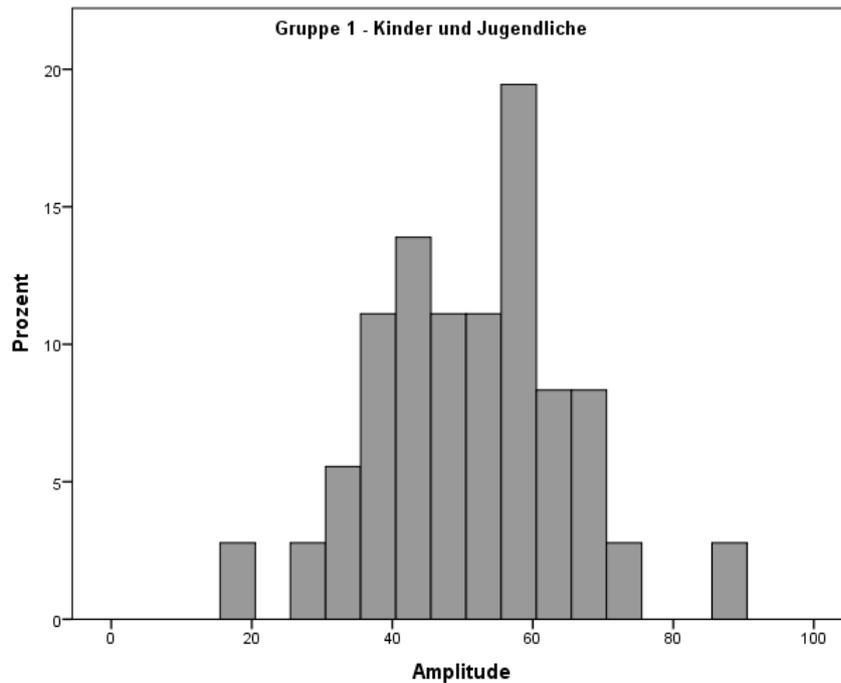


Abbildung 10: grafische Darstellung über die Häufigkeitsverteilung der Amplitude in Gruppe 1 mittels Histogramm

für den systolischen und diastolischen Blutdruck berechnet um die gemessenen Werte mit denen von Gleichaltrigen normalen Körperbaus zu vergleichen. Hierbei fiel auf, dass 64% einen systolischen und 72% einen diastolischen Blutdruck im Normbereich hatten. Während der z-Score für den systolischen Blutdruck in rund einem Drittel der Fälle über der Norm lag, war das beim diastolischen Blutdruck nur bei 14% der Probanden der Fall. Nur ein Proband hatte einen erniedrigten systolischen Blutdruck. Vier Kinder hatten einen diastolischen Blutdruck unterhalb der Norm.

### 4.1.3 Elektrokardiographie

#### Sinusrhythmus

Zwei Kinder hatten keinen Sinusrhythmus, ein Junge und ein Mädchen. Die genaue Ursache hierfür geht aus den Studiendaten nicht hervor.

## Lagetyp

Ein Großteil der Kinder und Jugendlichen hatte im EKG einen Indifferenz- oder Steiltyp und damit einen unauffälligen Lagetyp. Zwei Probanden hatten einen Rechtstyp. Darunter befand sich ein Junge im 5. Lebensjahr, bei dem der Lagetyp in Anbetracht des Alters noch als normal gewertet werden kann. Bei dem anderen Teilnehmer, handelt es sich um eine 15 jährige Jugendliche, bei der der Lagetyp als pathologisch anzusehen ist. Ein Junge im Alter von 8 Jahren hatte einen überdrehten Rechtstyp im EKG, der als auffällig zu werten ist, ebenso wie der Linkstyp bei drei anderen Teilnehmern. Bei Letzteren bot sich damit ein erster Hinweis auf eine linksventrikuläre Hypertrophie.

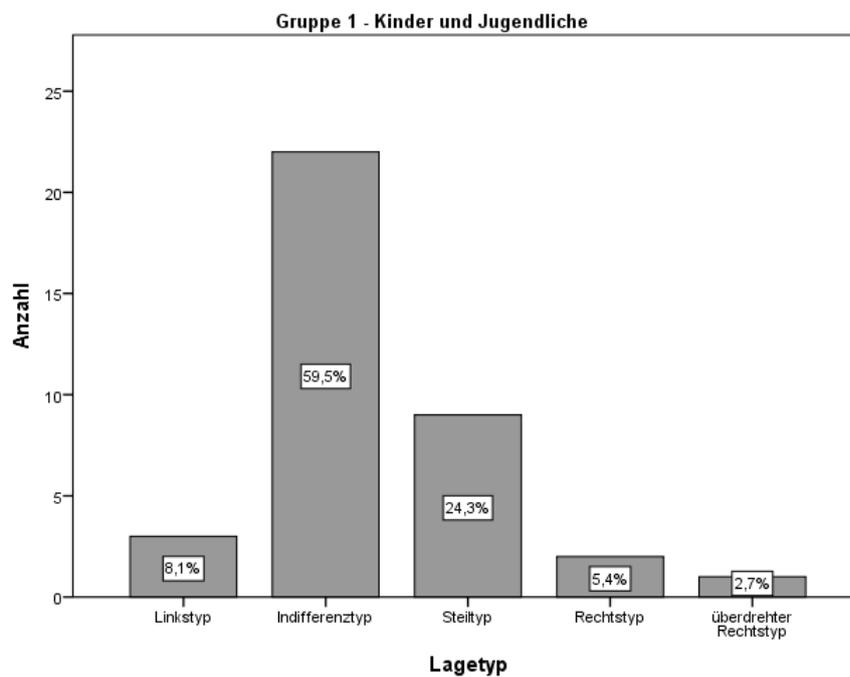


Abbildung 11: Balkendiagramm über die Verteilung der Lagetypen im EKG in Gruppe 1

## PQ- und QRS-Dauer

Für die PQ- und die QRS-Dauer gelten altersabhängige Normwerte, die mit zunehmendem Alter ansteigen. Alle Kinder- und Jugendliche hatten diesbezüglich unauffällige Werte (siehe Tabelle 4).

## frequenzmodulierte QTc

Die QT-Zeit wird vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle gemessen. Sie ist abhängig von der Herzfrequenz. Wie in Abbildung 12 zu sehen ist, sinkt die QT-Zeit mit zunehmender Herzfrequenz. Der Korrelationskoeffizient liegt bei  $r^2 = 0,815$  ( $p = 0,00$ ). Um diesen Effekt zu berücksichtigen wurden für beide Gruppen die frequenzmodulierten QTc-Zeiten nach Bazett und Fridericia berechnet. Während bei der Berechnung nach Bazett die QTc mit steigender Herzfrequenz ebenfalls eher steigt, nimmt sie bei der Berechnung nach Fridericia eher ab (vergleiche Abbildung 13).

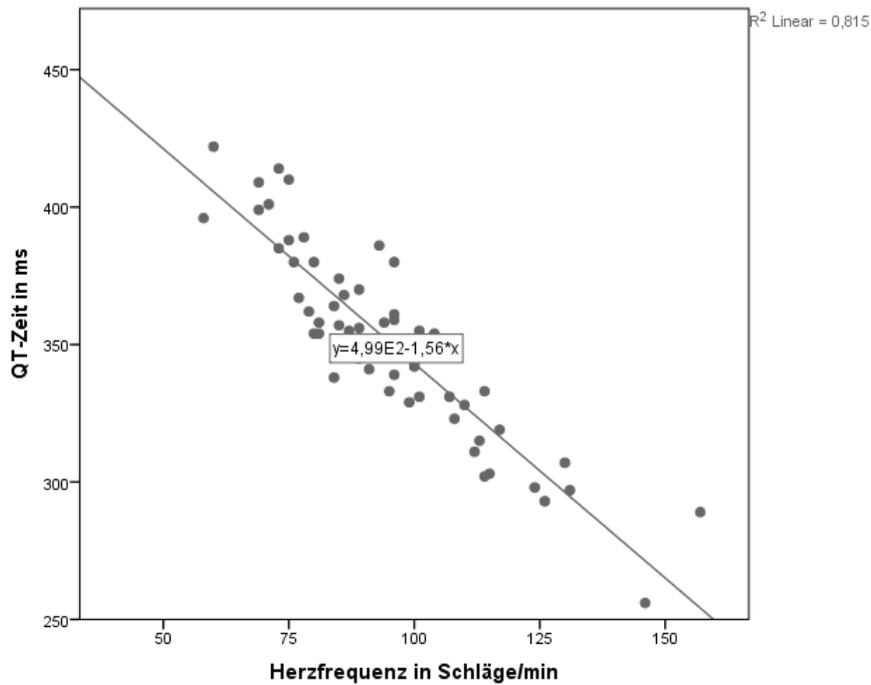


Abbildung 12: Korrelation zwischen Herzfrequenz und QT-Zeit

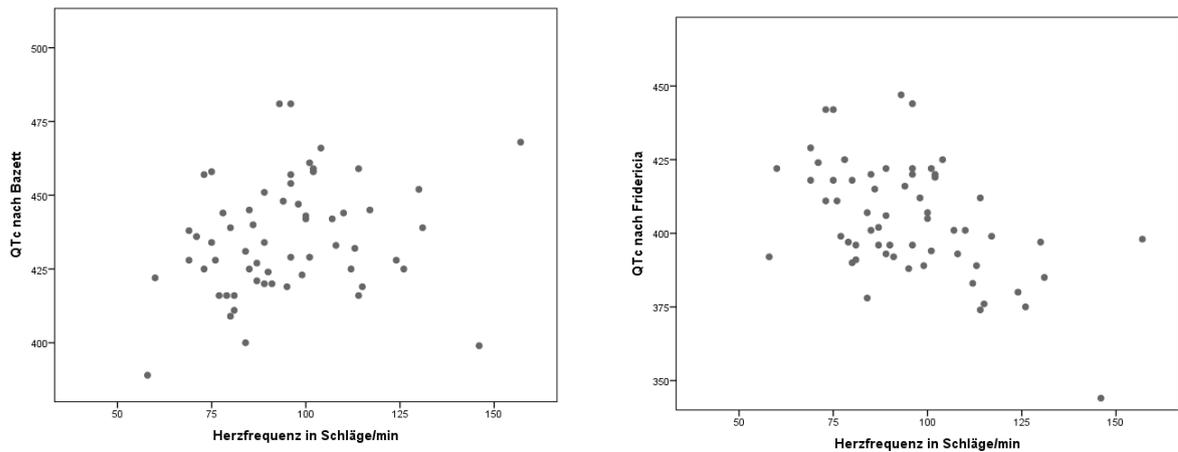


Abbildung 13: Streudiagramm über den Zusammenhang zwischen QTc und der Herzfrequenz: links bei Berechnung nach Bazett und rechts bei Berechnung nach Fridericia

Eine verlängerte QTc spricht für ein Long-QT-Syndrom. Bei keinem der Mädchen bot sich sowohl nach Fridericia als auch nach Bazett ein Hinweis dafür. Die Jungen hatten ebenso nach Fridericia kein Hinweis für ein Long-QT-Syndrom. Nach Bazett lag allerdings bei fünf von ihnen eine verlängerte QTc vor. Die Herzfrequenzen der betroffenen Probanden lag hierbei zwischen 89 bis 104 Schlägen pro Minute.

	Anzahl	Mittelwert $\pm \sigma$	Minimum	Maximum
PQ-Dauer [ms]	37	121 $\pm$ 16	78	161
QRS-Dauer [ms]	37	79 $\pm$ 11	62	104
QT-Dauer [ms]	37	338 $\pm$ 31	356	401
QTc nach Bazett [ms]	37	437 $\pm$ 19	399	481
QTc nach Friedricia [ms]	37	401 $\pm$ 20	344	447

Tabelle 4: Übersicht über die gemessenen und berechneten elektrokardiographischen Parameter in Gruppe 1: angegeben sind neben der Anzahl der eingeschlossenen Personen, der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, sowie Minimum und Maximum

#### 4.1.4 Echokardiographie

##### M-Mode Basisparameter

In Gruppe 1 wurden zur Beschreibung der M-Mode Basisparameter die z-Scores anstatt der erhobenen Messwerte verwendet. Dadurch waren die Originalwerte direkt für Alter und Geschlecht standardisiert. Lediglich für den Durchmesser der Aortenklappe und des linken Vorhofs zum Zeitpunkt der atrialen Diastole wurden, bei nicht zu berechneten z-Scores, auf die erhobenen Daten zurückgegriffen. Eine Übersicht über die z-Scores der einzelnen Parameter bieten Tabelle 5 sowie Abbildung 14. Hierbei zeigte sich, dass ein z-Score von -2 nicht unterschritten wurde. Allerdings finden sich in allen Kategorien Maximalwerte von über +2. Der höchste z-Score fand sich bei der posterioren Wanddicke des linken Ventrikels zum Zeitpunkt der Enddiastole mit 4,9. Die Mittelwerte liegen vorwiegend bei Werten um 1. Somit lagen die Kinder und Jugendlichen mit Achondroplasie bereits eine Standardabweichung über dem Mittelwert im Vergleich zu Gleichaltrigen des selben Geschlechts. Nur beim endsystolischen Durchmesser des linken Ventrikels wird ein Mittelwert von annähernd 0 erreicht. Jeweils ein Patient hatte bei der posterioren Wanddicke, sowohl in der Dia- als auch in der Systole, sowie bei der endsystolischen Dicke des Interventrikularseptums einen z-Score außerhalb der Norm. Bei den anderen Parametern lagen mehrere Probanden nicht im Normbereich. Insgesamt 7 Kinder und Jugendliche hatten eine erhöhte enddiastolische Dicke des Interventrikularseptums und jeweils 9 Patienten aus Gruppe 1 hatten erhöhte Werte für die posteriore Wanddicke zum Zeitpunkt der Enddia- und Endsystole. Die Standardabweichung lag im Bereich zwischen 0,7 bis 1,5 und hat damit die selbe Größenordnung wie die Mittelwerte selbst. Betrachtet man den Durchmesser der Aortenklappe, so fällt auf, dass über ein Drittel der Kinder und Jugendlichen erhöhte Werte hatte. Beim Durchmesser des linken Atriums sind es hingegen nur drei Probanden die Werte über der Norm aufwiesen. Zwei Kinder hatten sogar erniedrigte Werte.

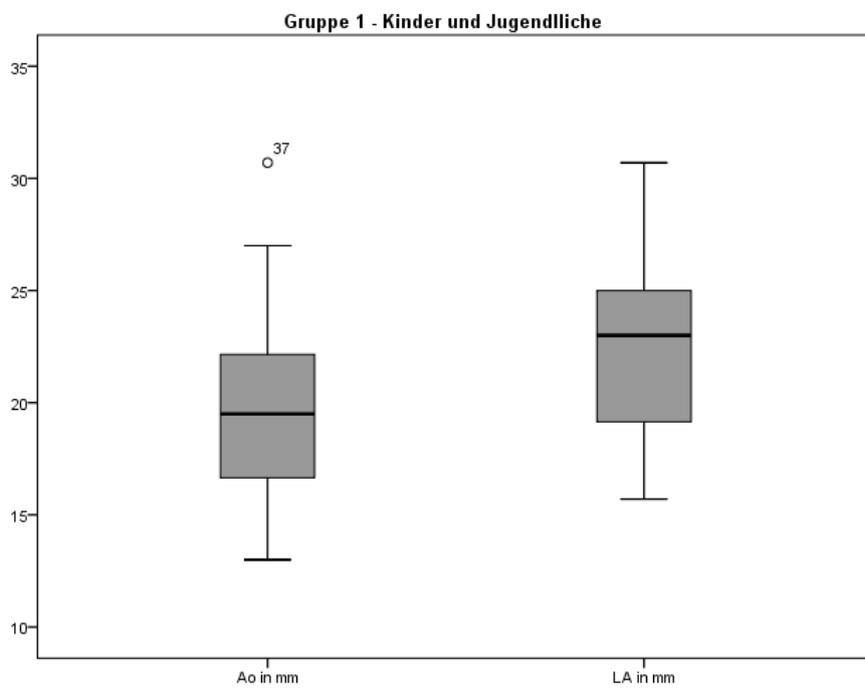
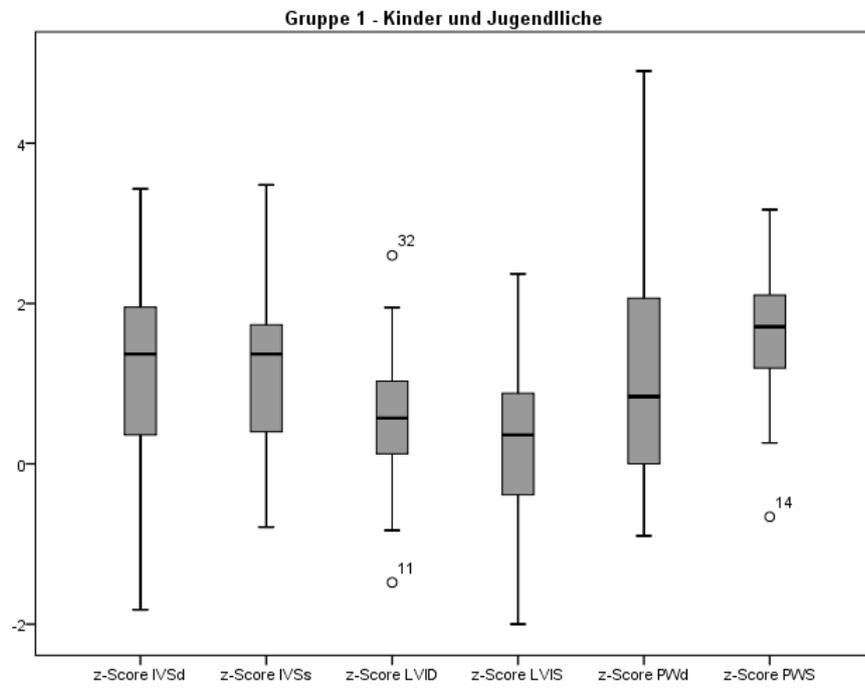


Abbildung 14: Boxplots über die z-Scores der M-Mode Basisparameter in Gruppe 1

	Anzahl	Mittelwert $\pm \sigma$	Min.	Max.	Einteilung		
					erniedrigt	normal	erhöht
z-Score IVSd	35	1,16 $\pm$ 1,2	-1,82	3,43	0	28	7
z-Score IVSs	35	1,12 $\pm$ 0,9	-0,79	3,48	0	34	1
z-Score LVID	35	0,60 $\pm$ 0,8	-1,48	2,60	0	34	1
z-Score LVIS	35	0,20 $\pm$ 1,1	-2,00	2,37	0	34	1
z-Score PWd	35	1,12 $\pm$ 1,5	-0,90	4,90	0	26	9
z-Score PWs	35	1,63 $\pm$ 0,7	-0,66	3,17	0	26	9
Ao in mm	36	19,8 $\pm$ 4,2	13,0	30,7	0	22	13
LA in mm	36	22,4 $\pm$ 3,9	15,7	30,7	2	30	3

Tabelle 5: Übersicht über die M-Mode-Basisparameter in Gruppe 1: angegeben sind die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung sowie die Minimal- und Maximalwerte; der letzten Spalte ist zu entnehmen, wie viele Werte erniedrigt, normal und erhöht waren.

### Linksventrikuläre Muskelmasse

Desweiteren wurde die linksventrikuläre Muskelmasse betrachtet. Durch die Induzierung auf die Körperoberfläche und die Körperlänge kam es zu einer geringeren Standardabweichung wie in Tabelle 6 und Abbildung 15 ersichtlich ist. 91% der Kinder und Jugendlichen hatten basierend auf  $LVM_i$  keine linksventrikuläre Hypertrophie. Im Gegensatz hierzu, lag aber laut  $LVM_h$  bei rund zwei Drittel der Probanden eine linksventrikuläre Hypertrophie vor.

	Anzahl	Mittelwert $\pm \sigma$	Minimum	Maximum	Vorliegen einer LVH	
					ja	nein
LVM [g]	36	56,1 $\pm$ 27,6	17,6	160,4	-	-
$LVM_i$ [g/m <sup>2</sup> ]	35	75,7 $\pm$ 12,6	56	112	3	32
$LVM_h$ [g/m <sup>2,7</sup> ]	36	58,3 $\pm$ 14,7	34,5	99,7	22	14

Tabelle 6: Übersicht über die erhobenen Daten bezüglich der linksventrikulären Muskelmasse bei Gruppe 1: angegeben sind die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert. Anhand der Werte für  $LVM_i$  und  $LVM_h$  wurde überprüft ob eine LVH vorlag.

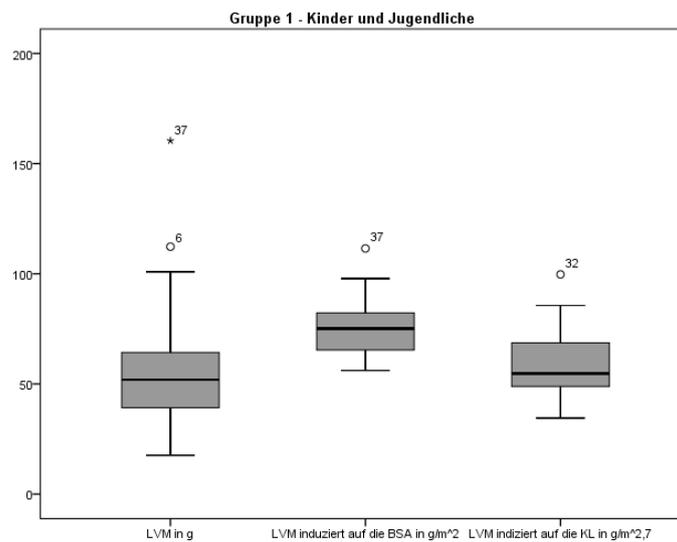


Abbildung 15: Boxplot für die linksventrikuläre Muskelmasse in Gruppe 1

### systolische Funktionsparameter

Die Werte der systolischen Funktionsparameter sind in Tabelle 7 dargestellt. 32 Kinder und Jugendliche boten ein normales Fractional shortening des linken Ventrikels. Allerdings hatten nur 22 Patienten der Gruppe 1 eine normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Die anderen Probanden hatten Werte über der Norm und somit eine erhöhte linksventrikuläre Auswurfleistung.

	Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Einteilung		
					erniedrigt	normal	erhöht
FS [%]	36	39,5 ± 6,0	30,3	53,8	0	32	4
LAX [%]	36	-52,8 ± 7,9	-67,1	-34,5	-	-	-
EF [%]	36	70,6 ± 7,2	58,5	86,1	0	22	14
HZV [l/min]	34	3,6 ± 1,2	1,4	7,5	-	-	-

Tabelle 7: Übersicht über die systolischen Funktionsparameter in Gruppe 1: dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung, sowie Minimal- und Maximalwert. Für Fractional Shortening und die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels wurde zudem angegeben, wie viele Kinder und Jugendliche erniedrigte, normale oder erhöhte Werte boten.

## 4.2 Teil Ib - Erwachsene

### 4.2.1 biometrische Daten

Zu Gruppe zwei gehören 23 Erwachsene im Alter von 18 bis 62 Jahren. Im Mittel waren die Patienten 29 Jahre alt, 127 cm groß und 54 kg schwer.

	Anzahl	Mittelwert $\pm \sigma$	Minimum	Maximum
Alter [Jahren]	23	28,7 $\pm$ 9,9	18,9	62,4
Körperlänge [cm]	23	127,0 $\pm$ 7,4	104,0	140,0
Körpergewicht [kg]	23	54,2 $\pm$ 15,5	38,8	117,0

Tabelle 8: Übersicht über die biometrischen Parameter von Gruppe 2: angegeben sind die Anzahl der Personen die in die Auswertung eingeflossen sind, sowie der Mittelwert  $\pm$  der Standardabweichung und die minimalen und maximalen Werte

### 4.2.2 Vitalparameter

Alle Erwachsene hatten eine normale periphere Sauerstoffsättigung von  $\geq 96\%$ . Die Herzfrequenz der erwachsenen Personen schwankte zwischen 58 und 117 Schlägen pro Minute.

Der arterielle Blutdruck von 23 Erwachsenen wurde ausgewertet. Im Mittel betrug dieser 138/67 mmHg. Wie bereits in Gruppe 1 beobachtet, fiel auch in Gruppe 2 eine hohe Amplitude auf, die durch hohe systolische Werte bei gleichzeitig normwertigen diastolischen Blutdruck zustande kam.

	Anzahl	Mittelwert $\pm \sigma$	Minimum	Maximum
Herzfrequenz [1/min]	23	82 $\pm$ 13	58	117
systolischer Blutdruck [mmHg]	23	138 $\pm$ 22	102	202
diastolische Blutdruck [mmHg]	23	67 $\pm$ 10	52	91
mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]	23	91 $\pm$ 14	69	128
Amplitude [mmHg]	23	71 $\pm$ 15	46	111

Tabelle 9: Übersicht über die gemessenen Werte für Herzfrequenz und arteriellen Blutdruck in Gruppe 2: angegeben sind neben der Anzahl der berücksichtigten Personen, die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung, sowie minimaler und maximaler Wert

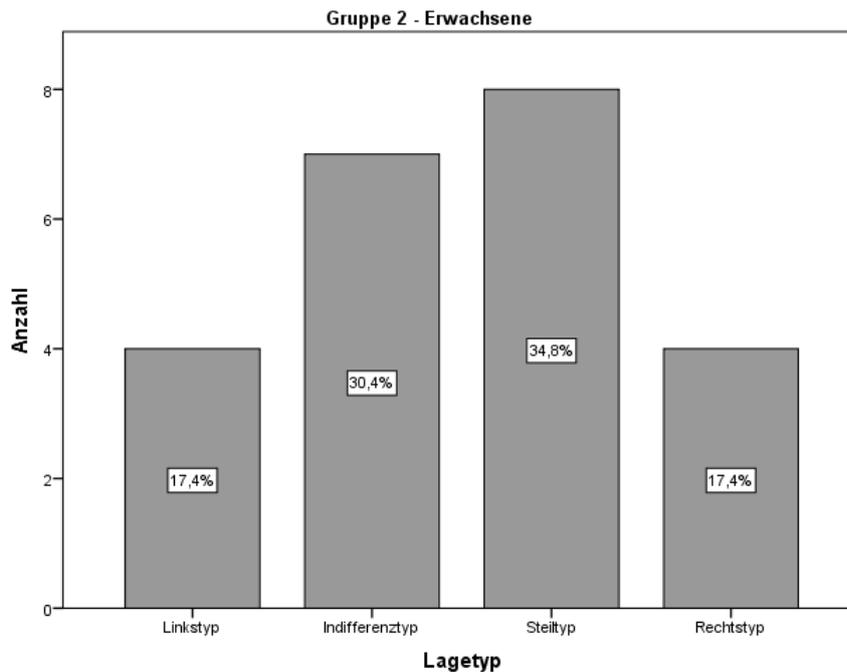


Abbildung 16: Balkendiagramm über die Verteilung der Lagetypen im EKG in Gruppe 2

### 4.2.3 Elektrokardiographie

#### Sinusrhythmus

Zwei Frauen hatten keinen Sinusrhythmus. Die genaue Ursache hierfür geht aus den Studiendaten nicht hervor.

#### Lagetyp

Wie Abbildung 13 zu entnehmen ist, hatte ein Großteil der erwachsenen Teilnehmer einen Indifferenz- oder Steiltyp. Der Steiltyp trat bei Männern und Frauen gleichhäufig in Erscheinung. Die Betroffenen waren zwischen 20 und 36 Jahre alt. Rechts- und Linkstyp kamen gleich häufig vor. Der Rechtstyp trat ausschließlich bei Frauen auf. Dabei handelte es sich zum einen um die älteste Patienten sowie um drei junge Frauen im Alter von 18 bis 22 Jahren. Vier Erwachsene hatten einen Linkstyp, darunter drei Frauen und ein Mann im Alter zwischen 21 und 47 Jahren.

#### PQ- und QRS-Dauer

Lediglich zwei Personen haben eine verkürzte und eine Person hat eine verlängerte PQ-Zeit. Alle erwachsenen Teilnehmer hatten eine normwertige QRS-Dauer.

#### frequenzmodulierte QTc

Bei keiner Frau bot sich der Hinweis für ein Long-QT-Syndrom, da sowohl die frequenzmodulierte QTc nach Bazett wie auch nach Fridericia normwertig waren. Bis auf

einen Mann, mit einer verlängerten QTc nach Bazett nicht aber nach Fridericia, war dies auch bei den männlichen Probanden der Fall. Seine Herzfrequenz betrug 96 Schläge pro Minute.

	Anzahl	Mittelwert $\pm \sigma$	Minimum	Maximum
PQ-Dauer [ms]	23	145 $\pm$ 28	97	242
QRS-Dauer [ms]	23	93 $\pm$ 7	80	102
QT-Dauer [ms]	23	373 $\pm$ 28	319	422
QTc nach Bazett [ms]	23	433 $\pm$ 19	389	481
QTc nach Fridericia [ms]	23	411 $\pm$ 17	388	444

Tabelle 10: Übersicht über die gemessenen und berechneten elektrokardiographischen Parameter in Gruppe 2: angegeben sind neben der Anzahl der eingeschlossenen Personen, der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, sowie Minimum und Maximum

#### 4.2.4 Echokardiographie

##### M-Mode Basisparameter

In Gruppe 2 wurden zunächst die gemessenen M-Mode Basisparameter betrachtet und anschließend überprüft, ob diese normwertig sind. In Tabelle 11 und Abbildung 18 sind die Messwerte übersichtlich dargestellt. Der Großteil der Patienten hatte Normwerte. Nur vereinzelt fallen Teilnehmer mit zu niedrigen oder zu hohen Werten auf. Wie in Kapitel 4.1.4 beschrieben, wurde bei den Kindern und Jugendlichen beobachtet, dass über ein Drittel zu hohe Aortenklappendurchmesser bot. Dies konnte bei den Erwachsenen nicht festgestellt werden. Bis auf einen Patienten mit zu kleinem Durchmesser der Aortenklappe, lagen alle anderen Patienten mit ihren Werten im Normbereich. Auffallend war aber, dass die Hälfte der Erwachsenen einen erniedrigten Durchmesser des linken Vorhofs hatte.

	Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Einteilung		
					erniedrigt	normal	erhöht
IVSd [mm]	22	9,1 ± 2,5	5,8	17,6	1	18	3
IVSs [mm]	22	13,7 ± 2,4	7,4	18,0	-	-	-
LVID [mm]	22	42,1 ± 4,2	31,5	47,6	2	22	0
LVIS [mm]	22	25,0 ± 3,6	17,9	31,9	3	19	0
PWd [mm]	22	9,0 ± 1,6	6,0	12,2	0	21	1
PWs [mm]	22	16,9 ± 2,1	13,7	20,2	-	-	-
Ao in [mm]	22	27,7 ± 4,4	20,0	38,7	1	21	0
LA in [mm]	22	27,1 ± 4,3	19,7	35,7	11	11	0

Tabelle 11: Übersicht über die M-Mode-Basisparameter in Gruppe 2: angegeben sind die Mittelwerte ± Standardabweichung sowie die Minimal- und Maximalwerte; der letzten Spalte ist zu entnehmen, wie viele Werte erniedrigt, normal und erhöht sind

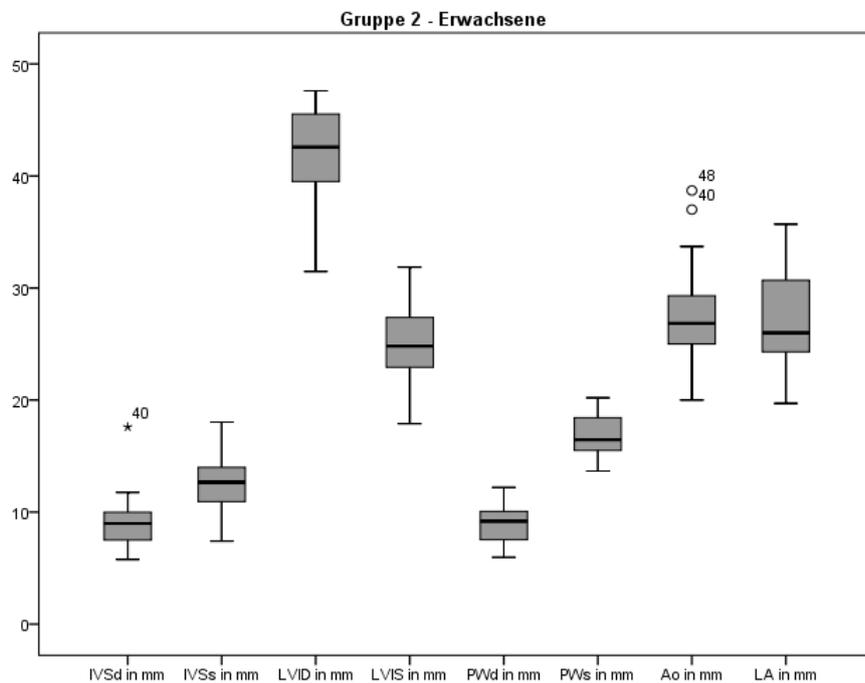


Abbildung 17: Boxplot über die M-Mode Basisparameter in Gruppe 2

## Linksventrikuläre Muskelmasse

Als Nächstes wurde die linksventrikuläre Muskelmasse, sowie deren Indizierung auf die Körperoberfläche und die Körperlänge betrachtet. Sowohl  $LVM_i$  als auch  $LVM_h$  zeigten eine geringere Streuung um den Mittelwert als die linksventrikuläre Muskelmasse. Während laut  $LVM_i$  bei 9 Probanden eine linksventrikuläre Hypertrophie vorlag, waren es laut  $LVM_h$  13 Patienten.

	Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Vorliegen einer LVH	
					ja	nein
LVM [g]	22	120,2 ± 30,8	73,8	197,2	-	-
$LVM_i$ [g/m <sup>2</sup> ]	22	94,9 ± 20,5	59,0	137,0	9	13
$LVM_h$ [g/m <sup>2,7</sup> ]	22	63,6 ± 14,6	38,7	91,3	13	9

Tabelle 12: Übersicht über die erhobenen Daten bezüglich der linksventrikulären Muskelmasse bei Gruppe 2: angegeben sind die Mittelwerte ± Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert. Anhand der Werte für  $LVM_i$  und  $LVM_h$  wurde überprüft ob eine LVH vorlag

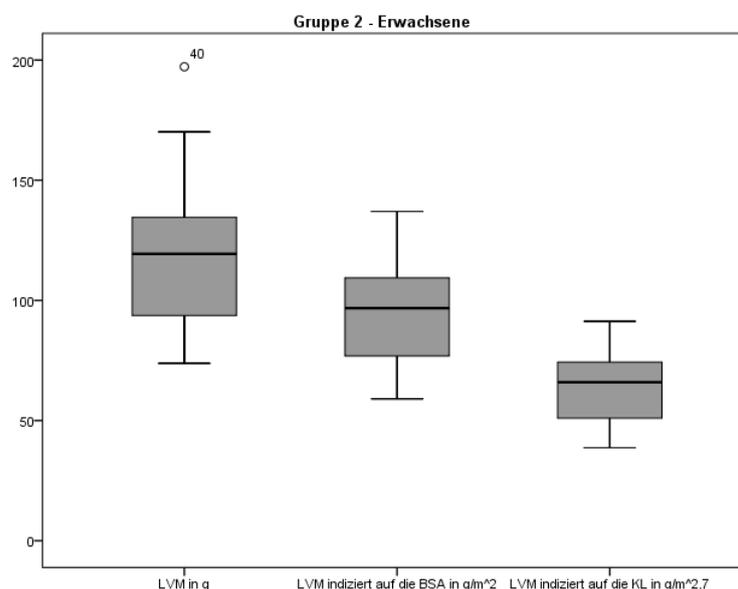


Abbildung 18: Boxplot für die linksventrikuläre Muskelmasse in Gruppe 2

## systolische Funktionsparameter

Abschließend wurden die systolischen Funktionsparameter betrachtet. Nur vier Patienten wichen beim Fractional Shortening von der Norm ab. Ein Patient hatten einen

zu niedrigen und drei hatten einen zu hohen Wert. Ein Patient hatte mit einer Ejektionsfraktion von 41,5% eine noch leichtgradig reduzierte Auswurfleistung des linken Ventrikels. Hierbei handelte es sich um einen 27 Jahre jungen Mann. Nur ca. ein Drittel der Teilnehmer hatte eine normale Ejektionsfraktion. Der Großteil der Erwachsenen hatte nämlich erhöhte Werte und somit eine gesteigerte Auswurfleistung aus der linken Kammer. Die maximale Ejektionsfraktion betrug dabei 86,3%.

	Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Einteilung		
					erniedrigt	normal	erhöht
FS [%]	22	40,5 ± 7,9	19,9	55,6	1	18	3
LAX [%]	22	-57,0 ± 6,9	-69,8	-47,8	-	-	-
EF [%]	22	70,8 ± 10,0	41,5	86,3	1	8	13
HZV [%]	22	4,6 ± 1,3	1,4	7,0	-	-	-

Tabelle 13: Übersicht über die systolischen Funktionsparameter in Gruppe 2: dargestellt sind Mittelwert ± Standardabweichung, sowie Minimal- und Maximalwert. Für Fractional Shortening und die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels wurde zudem angegeben, wie viele Erwachsene erniedrigte, normale oder erhöhte Werte boten.

Im zweiten Teil der statistischen Auswertung erfolgte ein Vergleich innerhalb der Gruppen anhand der Unterteilung in männliche und weibliche Patienten bezüglich der biometrischen Daten, der Vitalzeichen sowie der elektro- und echokardiographischen Parameter.

### 4.3 Teil IIa - Kinder- und Jugendliche

#### 4.3.1 Biometrische Daten

Die biometrischen Daten der untersuchten Kinder- und Jugendlichen sind in Tabelle 14 zusammengefasst dargestellt. Insgesamt wurden 37 Patienten, davon 18 männliche und 19 weibliche, untersucht. Bei einem männlichen Probanden fehlte die Angabe des Körpergewichts, sodass deshalb bei Körpergewicht, BMI und Körperoberfläche nur 17 Probanden in der Auswertung berücksichtigt worden. Jungen und Mädchen waren ungefähr gleich alt. Auch hinsichtlich der Körperlänge, dem Körpergewicht, dem BMI und der BSA konnten keine signifikanten Unterschiede erhoben werden.

	Geschlecht		p
	männlich	weiblich	
Anzahl	18 (17)	19	
Alter [Jahren]	7,6 ± 4,4 (4,9 - 10,8)	7,4 ± 4,4 (4,5 - 10,6)	ns
	1,6 - 17,0 101,2 ± 19,1 (94,0 - 120,7)	0,5 - 15,1 95,1 ± 20,7 (87,9 - 114,6)	
Körperlänge [cm]	73- 132 22,6 ± 13,4 (14,8 - 33,3)	60 - 131 21,2 ± 13,8 (13,4 - 31,9)	ns
	11,4 - 65,0 20,8 ± 5,1 (17,2 - 23,6)	6,6 - 59,0 21,2 ± 4,4 (17,6 - 24,0)	
Körpergewicht [kg]	12,0 - 37,3 0,75 ± 0,27 (0,61 - 0,99)	15,7 - 34,6 0,70 ± 0,29 (0,56 - 0,94)	ns
	0,45 - 1,44	0,31 - 1,37	

Tabelle 14: Vergleich männlicher und weiblicher Kinder und Jugendlicher bezüglich der biometrischen Daten. Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes

#### 4.3.2 Vitalparameter

Der Blutdruck wurde zwischen beiden Geschlechtern auf Unterschiede überprüft. Wie Tabelle 15 entnommen werden kann, ergaben sich hinsichtlich systolischem und diasto-

lischem Blutdruck sowie des mittleren arteriellen Drucks und der Amplitude keine wesentlichen Unterschiede. Zwischen den Geschlechtern fand sich aber ein signifikanter Unterschied zwischen den z-Scores für den systolischen Blutdruck. Die Jungen hatten dabei deutlich niedrigere Werte als die Mädchen.

	Geschlecht		p
	männlich	weiblich	
Anzahl	17	19	
systolischen Blutdruck [mmHg]	113 ± 24 (103 - 130) 66 - 155	116 ± 17 (106 - 133) 72 - 141	ns
diastolischen Blutdruck [mmHg]	61 ± 16 (55 - 73) 36 - 103	65 ± 10 (59 - 77) 48 - 87	ns
mittlerer arterieller Druck [mmHg]	78 ± 18 (71 - 91) 46 - 120	82 ± 11 (75 - 95) 30 - 90	ns
Amplitude [mmHg]	51 ± 15 (41 - 61) 30 - 90	51 ± 14 (41 - 61) 18 - 71	ns
Anzahl	15	18	
z-Score systolischer Blutdruck	0,016 ± 0,032 (1,4 - 3,5) -0,05 - 0,06	2,4 ± 2,0 (3,7 - 5,8) -3,45 - 5,36	0,00
Anzahl	15	14	
z-Score diastolischer Blutdruck	-0,16 ± 2,1 (-0,7 - 2,0) -3,5 - 3,7	0,6 ± 1,4 (0,05 - 2,8) -1,4 - 3,5	ns

Tabelle 15: Vergleich männlicher und weiblicher Kinder und Jugendlicher bezüglich des arteriellen Blutdrucks. Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes

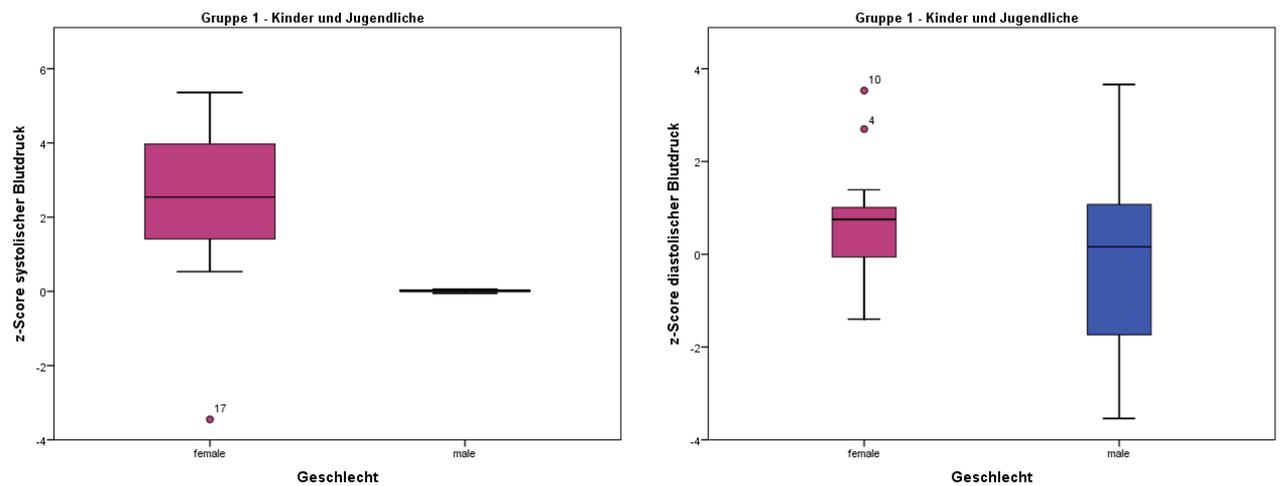


Abbildung 19: Boxplots über den z-Score des systolischen Blutdrucks links und den diastolischen Blutdruck rechts im Vergleich zwischen Mädchen und Jungen

### 4.3.3 Elektrokardiographie

#### gemessene Parameter

Die Jungen hatten, wenn auch nicht signifikant, einen niedrigeren Ruhepuls als die Mädchen. Hinsichtlich der anderen gemessenen elektrokardiographischen Parameter konnte auch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Geschlechtern festgestellt werden (siehe Tabelle 16).

#### berechnete Parameter

Bei den berechneten QTc-Zeiten nach Bazett und Fridericia gab es keine erheblichen Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Mädchen hatten aber ein signifikant höheres Cornell-Produkt während bei den Jungen ein signifikant höheres Sokolow-Lyon-Produkt vorlag (vergleiche Tabelle 17).

	Geschlecht		p
	männlich	weiblich	
Anzahl	18	19	
Herzfrequenz [1/min]	99 ± 15 (79- 104)	106 ± 22 (86 - 111)	ns
PQ-Zeit [ms]	76 - 131 122 ± 16 (114 - 135)	71 - 157 119 ± 15 (111 - 132)	ns
QRS-Zeit [ms]	96 - 161 79 ± 10 (73 -87 )	78 - 143 78 ± 11 (72 - 86)	ns
QT-Zeit [ms]	65 - 97 344 ± 29 (335 - 376 )	62 - 104 332 ± 33 (323 - 364)	ns
	297 - 386	256 - 401	

Tabelle 16: Vergleich männlicher und weiblicher Kinder und Jugendlicher bezüglich der gemessenen elektrokardiographischen Parameter. Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes

	Geschlecht		p
	männlich	weiblich	
Anzahl	18	19	
QTc nach Bazett [ms]	438 ± 19 (427 - 453)	436 ± 20 (425 - 451)	ns
QTc nach Fridericia [ms]	411 - 481 404 ± 20 (397 - 423)	399 - 468 398 ± 20 (391 - 417)	ns
Cornell-Produkt	374 - 447 126 ± 64 (55 - 127)	344 - 424 160 ± 41 (89 - 161)	0,027
Sokolow-Lyon-Produkt	20 - 302 246 ± 66 (266 - 340)	105 - 239 189 ± 40 (209 - 283)	0,011
	143 - 386	117 - 252	

Tabelle 17: Vergleich männlicher und weiblicher Kinder und Jugendlicher bezüglich der berechneten elektrokardiographischen Parameter. Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes

#### 4.3.4 Echokardiographie

Für ein Mädchen lagen keine ausreichenden echokardiographischen Daten vor, sodass in der Auswertung nur 18 weibliche Patientinnen berücksichtigt wurden.

##### M-Mode Basisparameter

Es erfolgte ein Vergleich der Septumdicke, des Durchmessers des linken Ventrikels und der Dicke der posterioren Wand des linken Ventrikels jeweils in der Diastole sowie der Systole. Außerdem wurden noch der Durchmesser der Aortenklappe und des linken Vorhofs zum Zeitpunkt der atrialen Diastole verglichen. Dabei hatten die männlichen Kinder und Jugendlichen höhere Werte, allerdings ohne Signifikanz wie in Tabelle 18 zu sehen ist.

	Geschlecht		p
	männlich	weiblich	
Anzahl	18	18	
IVSd [mm]	6,07 ± 1,51 (5,32 - 6,98)	6,04 ± 1,03 (5,20 - 6,95)	ns
IVSs [mm]	3,76 - 15,63 9,45 ± 2,14 (8,76 - 11,35)	4,84 - 8,15 8,65 ± 1,65 (7,96 - 10,55)	ns
LVID [mm]	6,32 - 15,63 35,92 ± 4,87 (33,69 - 41,66)	6,34 - 12,73 34,16 ± 6,74 (31,93 - 39,90)	ns
LVIS [mm]	28,23 - 44,93 22,07 ± 4,13 (20,46 - 22,67)	19,53 - 48,60 20,57 ± 4,99 (18,96 - 25,17)	ns
PWd [mm]	13,03 - 27,57 6,72 ± 1,82 (6,45 - 8,61)	10,83 - 31,30 5,91 ± 1,33 (5,64 - 7,80)	ns
PWs [mm]	4,53 - 10,97 11,15 ± 2,00 (10,62 - 13,20)	3,97 - 8,18 10,39 ± 1,80 (9,86 - 12,44)	ns
AO [mm]	7,24 - 16,10 20,3 ± 4,2 (18,3 - 24,0)	7,75 - 13,33 19,4 ± 4,3 (17,4 - 23,1)	ns
LA [mm]	14,3 - 30,7 22,3 ± 3,8 (19,5 - 24,9)	13,0 - 27,0 22,4 ± 4,1 (19,6 - 25,0)	ns
	15,7 - 30,3	16,0 - 30,7	

Tabelle 18: Vergleich männlicher und weiblicher Kinder und Jugendlicher bezüglich der nativen M-Mode Basisparameter. Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes

Auch hinsichtlich der erhobenen z-Scores für die M-Mode Basisparameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

	Geschlecht		p
	männlich	weiblich	
Anzahl	17	18	
z-Score IVSd	0,96 ± 1,44 (0,52 - 2,18)	1,35 ± 0,93 (0,75 - 2,36)	ns
	-1,82 - 3,43	-0,23 - 3,00	
z- Score IVSs	1,20 ± 1,10 (0,41 - 1,69)	1,04 ± 0,73 (0,18 - 1,48)	ns
	-0,79 - 3,48	-0,39 - 2,08	
z-Score LVID	0,71 ± 0,73 (-0,09 - 1,08)	0,50 ± 0,95 (-0,31 - 0,89)	ns
	-0,80 - 1,95	-1,48 - 2,6	
z-Score LVIS	0,46 ± 0,95 (-0,77 - 0,66)	-0,05 ± 1,11 (-1,24 - 0,22)	ns
	-1,91 - 2,37	-2,00 - 1,67	
z-Score PWd	1,44 ± 1,75 (-0,20 - 1,83)	0,81 ± 1,17 (-0,58 - 1,35)	ns
	-0,71 - 4,90	-0,90 - 2,74	
z-Score PWs	1,74 ± 0,89 (1,02 - 2,054)	1,52 ± 0,56 (0,82 - 1,87)	ns
	-0,66 - 3,17	0,26 - 2,52	

Tabelle 19: Vergleich männlicher und weiblicher Kinder und Jugendlicher bezüglich der z-Scores für die M-Mode Basisparameter. Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes

### berechnete Parameter

Es wurden für die Patienten die, auf die Körperoberfläche bezogene linksventrikuläre Muskelmasse und die relative Wanddicke nach den oben genannten Formeln berechnet und anschließend verglichen (siehe Tabelle 20). Es konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden.

	Geschlecht		p
	männlich	weiblich	
Anzahl	18	18	
$LVM_h$ [g/m <sup>2,7</sup> ]	58,4 ± 15,9 (48,4 - 68,45)	58,3 ± 13,8 (48,3 - 68,4)	ns
	34,5 - 85,6	40,6 - 99,7	
RWT [mm]	0,36 ± 0,09 (0,31 - 0,42)	0,36 ± 0,07 (0,31 - 0,42)	ns
	0,24 - 0,61	0,28 - 0,57	

Tabelle 20: Vergleich männlicher und weiblicher Kinder und Jugendlicher bezüglich  $LVM_h$  und RWT. Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes

Bei den systolischen Funktionsparametern konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Geschlechtern erhoben werden (vergleiche Tabelle 21).

	Geschlecht		p
	männlich	weiblich	
Anzahl	18	18 (16)	
FS [%]	38,9 ± 5,9 (36,1 - 44,2)	40,1 ± 6,2 (37,3 - 45,4)	ns
	30,4 - 53,8	30,3 - 53,3	
LAX [%]	-51,6 ± 7,6 (-59,2 - (-48,5))	-53,9 ± 8,2 (-61,5 - (-50,8))	ns
	-65,2 - (-39,8)	-67,1 - (-34,5)	
EF [%]	69,8 ± 7,1 (66,5 - 76,4)	71,4 ± 7,5 (68,1 - 78,0)	ns
	58,5 - 86,1	58,9 - 85,6	
HZV [l/min]	3,8 ± 1,2 (2,6 - 4,3)	3,4 ± 1,2 (2,2 - 3,9)	ns
	2,4 - 7,5	1,4 - 5,5	

Tabelle 21: Vergleich männlicher und weiblicher Kinder und Jugendlicher bezüglich der systolischen Funktionsparameter. Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes

### 4.3.5 Intima-Media-Dicke

Es wurde die Intima-Media-Dicke zwischen beiden Geschlechtern verglichen. Dabei waren die Mittelwerte zwischen Jungen und Mädchen annähernd gleich, somit konnte kein Unterschied festgestellt werden.

	Geschlecht		p
	männlich	weiblich	
Anzahl	18	16	
IMT [mm]	0,44 ± 0,03 (0,32 - 0,47)	0,45 ± 0,03 (0,33 - 0,48)	ns
	0,39 - 0,49	0,41 - 0,53	

Tabelle 22: Vergleich männlicher und weiblicher Kinder und Jugendlicher bezüglich der Intima-Media-Dicke. Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes

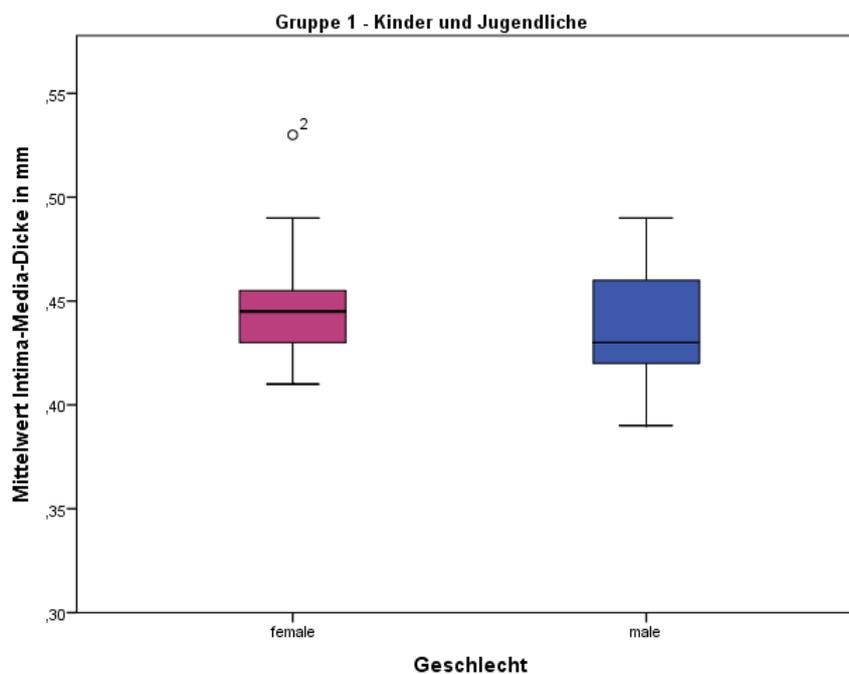


Abbildung 20: Darstellung der Intima-Media-Dicke aufgeteilt nach Geschlecht

## 4.4 Teil IIb - Erwachsene

### 4.4.1 Biometrische Daten

Tabelle 23 zeigt die biometrischen Daten von 9 männlichen und 14 weibliche Patienten. Daraus wird ersichtlich, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Geschlechtern gab (siehe Tabelle 23). Dennoch, wenn auch nicht signifikant, waren die Frauen kleiner und leichter als ihr männliches Pendant. Damit lässt sich auch die niedrigere Körperoberfläche erklären.

	Geschlecht		p
	männlich	weiblich	
Anzahl	9	14	
Alter [Jahren]	27,8 ± 8,8 (17,4 - 35,4)	29,2 ± 10,8 (18,8 - 36,8)	ns
	19,3 - 47,3	18,9 - 62,4	
Körperlänge [cm]	129,7 ± 10,6 (127,8 - 140,7)	125,2 ± 3,9 (123,3 - 136,2)	ns
	104 - 140	120 - 132	
Körpergewicht [kg]	58,9 ± 23,7 (53,0 - 80,3)	51,2 ± 6,0 (45,3 - 72,6)	ns
	40,0 - 117,0	38,8 - 57,8	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	34,9 ± 12,7 (29,5 - 44,7)	32,7 ± 4,2 (27,3 - 42,5)	ns
	24,5 - 66,1	26,9 - 40,1	
BSA [m <sup>2</sup> ]	1,35 ± 0,24 (1,31 - 1,59)	1,25 ± 0,07 (1,21 - 1,49)	ns
	0,99 - 1,86	1,08 - 1,34	

Tabelle 23: Vergleich männlicher und weiblicher Erwachsener bezüglich der biometrischen Daten. Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes

### 4.4.2 Vitalparameter

Der Blutdruck beider Geschlechter wurde miteinander verglichen. Männer hatten hierbei eine signifikant höherer Amplitude als Frauen. Hinsichtlich der anderen Parameter bestanden keine signifikanten Unterschiede, wobei die männlichen Probanden einen höheren systolischen Blutdruck aufwiesen, wie die weiblichen Patientinnen (siehe Tabelle 24).

	Geschlecht		p
	männlich	weiblich	
Anzahl	9	14	
systolischen Blutdruck [mmHg]	145 ± 28 (115 - 153)	134 ± 16 (104 - 142)	ns
diastolischen Blutdruck [mmHg]	102 - 202 65 ± 12 (58 - 77)	103 - 170 68 ± 10 (61 - 80)	ns
mittlerer arterieller Druck [mmHg]	52 - 91 92 ± 17 (78 - 102)	54 - 89 90 ± 12 (76 - 100)	ns
Amplitude [mmHg]	69 - 128 79 ± 18 (53 - 80)	72 - 116 66 ± 10 (40 - 67)	0,031
	50 - 111	46 - 81	

Tabelle 24: Vergleich männlicher und weiblicher Erwachsener bezüglich des arteriellen Blutdrucks. Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes

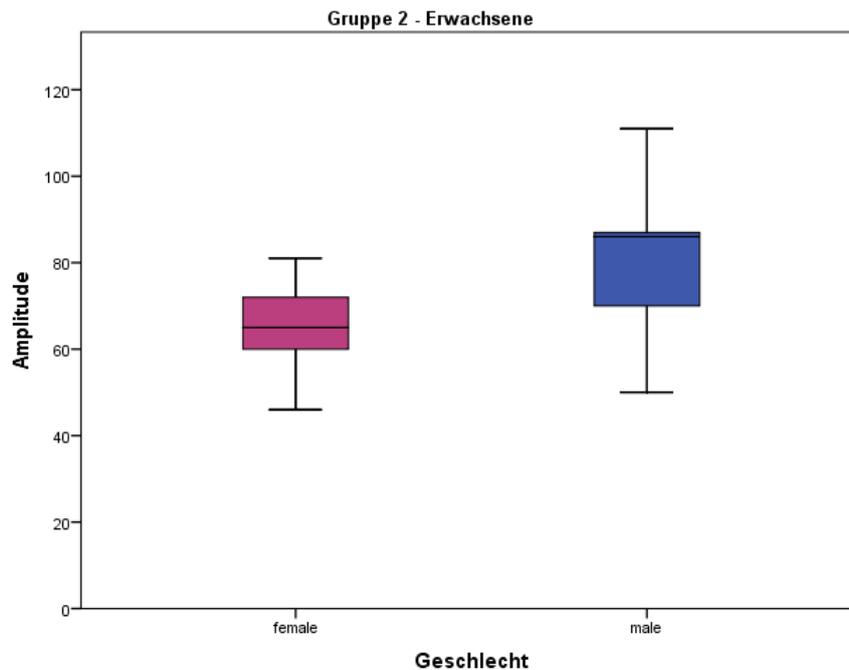


Abbildung 21: Darstellung der Amplitude aufgeteilt nach Geschlecht

### 4.4.3 Elektrokardiographie

#### gemessene Parameter

Es erfolgte ein Vergleich der elektrokardiologischen Parameter. Die Männer hatten eine höhere Herzfrequenz wie die Frauen, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant. Auch hinsichtlich der anderen Parameter konnten keine signifikanten Unterschiede erhoben werden (siehe Tabelle 25).

	Geschlecht		p
	männlich	weiblich	
Anzahl	9	14	
Herzfrequenz [1/min]	88 ± 16 (85 - 108)	79 ± 11 (76 - 99)	ns
PQ-Zeit [ms]	60 - 117 140 ± 23 (107 - 157)	58 - 96 148 ± 31 (115 - 165)	ns
QRS-Zeit [ms]	97 - 173 94 ± 6 (90 - 102)	112 - 242 92 ± 7 (88 - 100)	ns
QT-Zeit [ms]	85 - 102 363 ± 28 (322 - 371)	80 - 102 379 ± 27 (338 - 387)	ns
	319 - 422	333 - 414	

Tabelle 25: Vergleich männlicher und weiblicher Erwachsener bezüglich der gemessenen elektrokardiographischen Parameter. Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes

#### berechnete Parameter

Die Frauen hatten im Vergleich ein höheres Cornell-Produkt als die Männer. Der gleiche Sachverhalt konnte bereits bei den Kindern und Jugendlichen beobachtet werden. In Gruppe 2 ist der Unterschied, im Gegensatz zu Gruppe 1, aber nicht signifikant. Die Männer hatten jedoch ein signifikant höheres Sokolow-Lyon-Produkt, wie auch in Gruppe 1 festzustellen war (vergleiche Tabellen 17 und 26). Hinsichtlich der berechneten QTc-Zeiten gab es keine erheblichen Unterschiede.

	Geschlecht		p
	männlich	weiblich	
Anzahl	9	14	
QTc nach Bazett [ms]	435 ± 20 (421 - 455)	431 ± 18 (417 - 451)	ns
QTc nach Fridericia [ms]	416 - 481 409 ± 15 (389 - 420)	389 - 458 413 ± 18 (393 - 424)	ns
Cornell-Produkt	396 - 444 148 ± 64 (77 - 161)	388 - 442 177 ± 33 (106 - 190)	ns
Sokolow-Lyon-Produkt	60 - 284 252 ± 75 (261 - 366)	120 - 230 191 ± 47 (200 - 305)	0,044
	120 - 357	120 - 307	

Tabelle 26: Vergleich männlicher und weiblicher Erwachsener bezüglich der berechneten elektrokardiographischen Parameter. Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes

#### 4.4.4 Echokardiographie

Ein männlicher Patient wurde aufgrund von fehlenden echokardiographischen Werten in der Auswertung nicht berücksichtigt.

#### M-Mode Basisparameter

Es wurden bei den erwachsenen Patienten alle M-Mode Basisparameter gemessen. Es ließ sich sowohl bei der enddiastolischen als auch bei der endsystolischen Dicke des Interventrikularseptums ein signifikanter Unterschied erheben. Dabei hatten die Männer jeweils die höheren Werte. Bezüglich der anderen Parameter zeigte sich kein wesentlicher Unterschied wie in Tabelle 27 dargestellt ist.

	Geschlecht		p
	männlich	weiblich	
Anzahl	8	14	
IVSd [mm]	10,66 ± 3,23 (11,04 - 15,23)	8,19 ± 1,51 (8,57 - 12,76)	0,029
IVSs [mm]	7,50 - 17,60 14,13 ± 2,35 (14,36 - 18,41)	5,77 - 10,15 11,88 ± 2,10 (12,11 - 16,16)	0,041
LVID [mm]	10,63 - 18,03 41,62 ± 5,97 (35,77 - 45,96)	7,42 - 15,63 42,37 ± 2,92 (36,52 - 46,71)	ns
LVIS [mm]	31,47 - 47,60 24,94 ± 4,37 (21,51 - 28,27)	38,03 - 47,53 24,99 ± 3,21 (21,56 - 28,32)	ns
PWd [mm]	17,90 - 30,03 9,40 ± 1,68 (8,51 - 11,55)	20,17 - 31,87 8,77 ± 1,62 (7,88 - 10,92)	ns
PWs [mm]	7,24 - 12,20 16,43 ± 2,09 (13,75 - 17,62)	5,96 - 11,13 17,17 ± 2,10 (14,49 - 18,36)	ns
AO [mm]	13,87 - 20,20 29,3 ± 4,3 (27,8 - 35,7)	13,67 - 20,20 26,8 ± 4,3 (25,3 - 33,2)	ns
LA [mm]	24,0 - 37,0 25,9 ± 4,3 (20,2 - 28,1)	20,0 - 38,7 27,7 ± 4,3 (22,0 - 29,9)	ns
	20,7 - 32,7	19,7 - 35,7	

Tabelle 27: Vergleich männlicher und weiblicher Erwachsener bezüglich der M-Mode Basisparameter. Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes

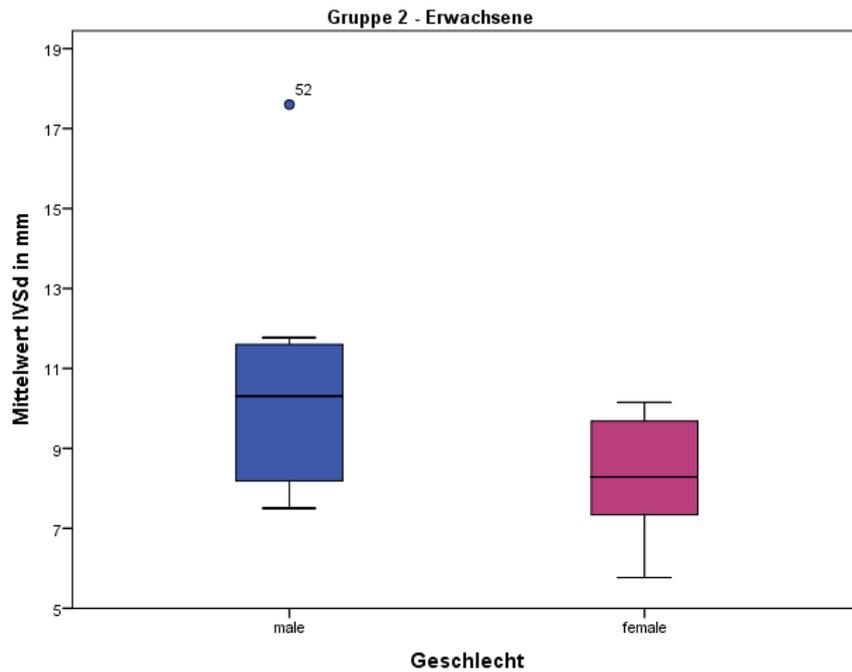


Abbildung 22: Darstellung der Dicke des Interventrikularseptums zum Zeitpunkt der Diastole aufgeteilt nach Geschlecht

### berechnete Parameter

Es erfolgte ein Vergleich der, auf die Körperoberfläche bezogenen linksventrikulären Muskelmasse und der relativen Wanddicke, nach den oben genannten Formeln. Die Männer hatten bei beiden Parametern höhere Werte als ihr weibliches Pendant, allerdings war der Unterschied nicht signifikant.

	Geschlecht		p
	männlich	weiblich	
Anzahl	8	14	
$LVM_h$ [g/m <sup>2,7</sup> ]	68,5 ± 6,8 (62,9 - 89,6)	60,7 ± 13,0 (55,1 - 81,8)	ns
RWT [mm]	40,9 - 91,3 0,50 ± 0,16 (0,49 - 0,7)	38,7 - 77,8 0,40 ± 0,08 (0,39 - 0,6)	ns
	0,36 - 0,83	0,25 - 0,55	

Tabelle 28: Vergleich männlicher und weiblicher Erwachsener bezüglich  $LVM_h$  und RWT. Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes

Wie Tabelle 29 zu entnehmen ist, ließ sich kein erheblicher Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der berechneten systolischen Funktionsparameter erheben.

	Geschlecht		p
	männlich	weiblich	
Anzahl	8	14	
FS [%]	39,5 ± 10,8 (33,6 - 48,5)	41,1 ± 6,0 (35,2 - 50,1)	ns
LAX [%]	19,9 - 55,6 -54,1 ± 4,9 (-64,9 - (-52,6))	31,2 - 50,3 -58,7 ± 7,4 (-69,5 - (-57,2))	ns
EF [%]	-63,4 - (-47,8) 69,1 ± 13,9 (62,4 - 81,1)	-69,8 - (-48,2) 71,8 ± 7,3 (65,1 - 83,8)	ns
HZV [l/min]	41,5 - 86,3 4,7 ± 2,0 (2,8 - 6,1)	59,4 - 81,5 4,5 ± 0,9 (2,6 - 5,9)	ns
	1,4 - 7,0	3,6 - 6,6	

Tabelle 29: Vergleich männlicher und weiblicher Erwachsener bezüglich der systolischen Funktionsparameter. Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes

#### 4.4.5 Intima-Media-Dicke

Bei den Probanden wurde die sonographisch bestimmte Intima-Media-Dicke zwischen beiden Geschlechtern verglichen. Dabei zeigte sich, wie in Tabelle 19 dargestellt, kein wesentlicher Unterschied zwischen Männern und Frauen.

	Geschlecht		p
	männlich	weiblich	
Anzahl	8	13	
IMT [mm]	0,48 ± 0,05 (0,40 - 0,53)	0,46 ± 0,08 (0,38 - 0,51)	ns
	0,42 - 0,54	0,31 - 0,61	

Tabelle 30: Vergleich männlicher und weiblicher Erwachsener bezüglich der Intima-Media-Dicke. Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes

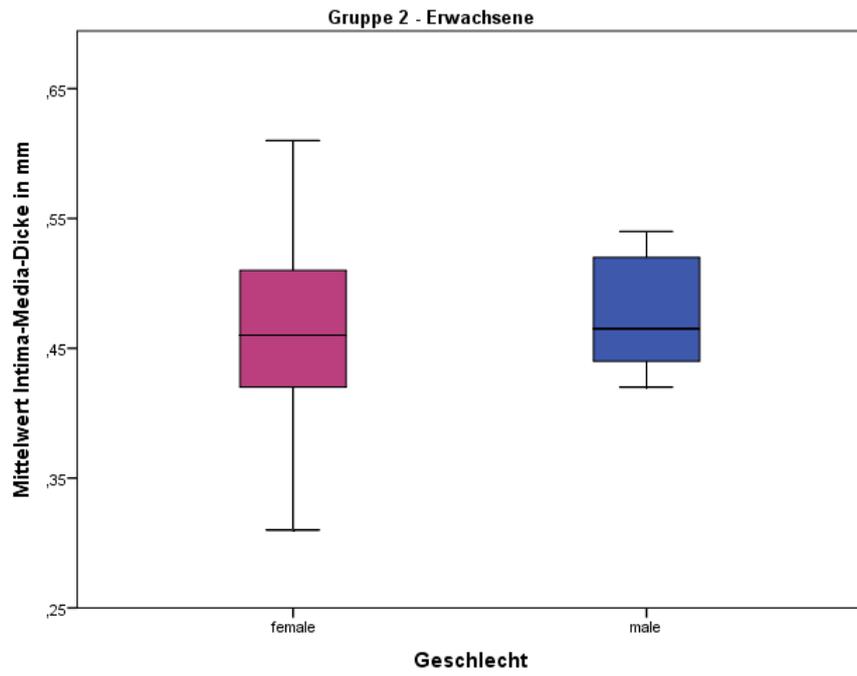


Abbildung 23: Darstellung der Intima-Media-Dicke aufgeteilt nach Geschlecht

Im nun folgenden Teil der statistischen Auswertung wurde untersucht, ob bei den teilnehmenden Probanden mit Achondroplasie kardiovaskuläre Risikofaktoren vorliegen. Die Patienten wurden hierzu wieder anhand des Alters in die bereits beschriebenen Gruppen unterteilt. Innerhalb der Gruppen fand anschließend eine Aufteilung nach Geschlecht statt.

## 4.5 Teil IIIa - Kinder und Jugendliche

### 4.5.1 Übergewicht und Adipositas

Der BMI wurde verwendet um das Körpergewicht in Zusammenhang mit der Körperlänge zu bewerten. Nur ein Viertel der Kinder- und Jugendlichen hatte ausgehend vom BMI ein Normalgewicht. Darunter waren in etwa gleich viele Jungen wie Mädchen. Ein Junge bot die Ausnahme und hatte per definitionem ein Untergewicht. Die übrigen Patienten waren demzufolge übergewichtig bzw. adipös. Bei Betrachtung von Abbildung 24 fällt dabei auf, dass die Mädchen eher zu Übergewicht und die Jungen eher zu Adipositas neigen.

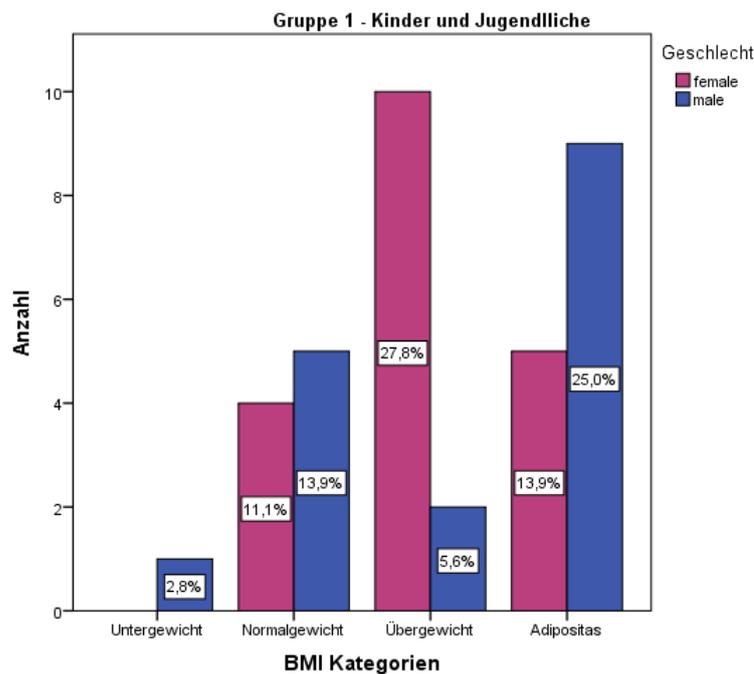


Abbildung 24: Einteilung in die vier Kategorien Unter-, Normal-, Übergewicht und Adipositas anhand der BMI-Perzentilen für normalwüchsige Kinder- und Jugendliche

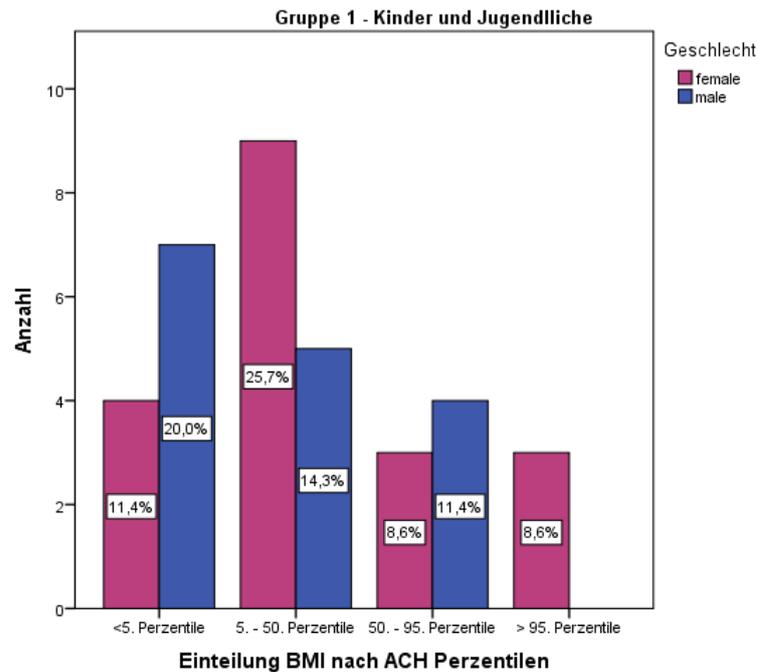


Abbildung 25: Balkendiagramm über die Einteilung des BMI anhand der Perzentilen für Kinder und Jugendliche mit Achonroplasia im Vergleich zwischen Mädchen und Jungen

Für Kinder und Jugendliche mit Achondroplasia existieren spezielle Perzentilenkurven, die an die besondere körperliche Entwicklung der Patienten angepasst ist. Betrachtet man den BMI der teilnehmenden Kinder und Jugendlichen mit Gleichaltrigen, die ebenfalls an Achondroplasia erkrankt sind, so lagen nur drei Mädchen über der 95. Perzentile und damit im Bereich einer Adipositas. Ein Großteil der Patienten hatte einen BMI innerhalb der Norm. Im Gegensatz zu der Einteilung des BMI, bei der Kinder mit Achondroplasia mit normalwüchsigen Gleichaltrigen verglichen wurden, lagen die Patienten nun sogar in ca. einem Drittel der Fälle unter der 5. Perzentile und damit schon im Bereich eines Untergewichts.

#### 4.5.2 arterielle Hypertonie

Bei Betrachtung des Blutdrucks fiel auf, dass 41% der Kinder und Jugendlichen erhöhte Blutdruckwerte hatten, die für eine arterielle Hypertonie sprachen. Jungen und Mädchen waren hierbei annähernd gleich häufig betroffen, wobei die Blutdrücke der männlichen Probanden prozentual etwas mehr im Normbereich lagen.

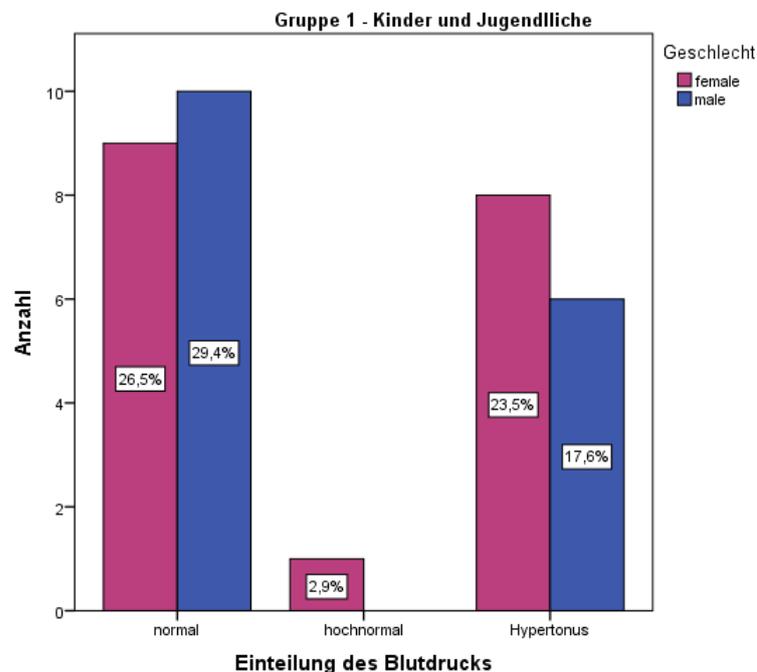


Abbildung 26: Balkendiagramm über die Einteilung des Blutdrucks in die Kategorien normal, hochnormal und Hypertonus in Gruppe 1 ausgehend von den gemessenen Blutdruckwerten aufgeteilt nach Geschlecht

#### 4.5.3 erhöhte Intima-Media-Dicke

Eine erhöhte Intima-Media-Dicke gilt als Hinweis für eine Artherosklerose und ist damit als kardiovaskulärer Risikofaktor zu werten. Die gemessenen Werte lagen zwischen 0,39 bis maximal 0,53 mm. Wie bereits in Kapitel 4.3.5 beschrieben, bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern. Alle Kinder und Jugendlichen hatten eine normwertige Intima-Media-Dicke.

## 4.6 Teil IIIb - Erwachsene

### 4.6.1 Übergewicht und Adipositas

Bei den erwachsenen Probanden wurde überprüft, ob und bei wie vielen von ihnen, Übergewicht oder Adipositas vorlag. Auch hier fand eine Unterteilung anhand des BMI in die vier Gruppen Unter-, Normal-, Übergewicht und Adipositas statt. Lediglich ein Mann hatte ein Normalgewicht. Alle übrigen Probanden waren entweder übergewichtig oder adipös. Prozentual litten dabei mehr Patienten an Adipositas als an Übergewicht, vor allem Frauen.

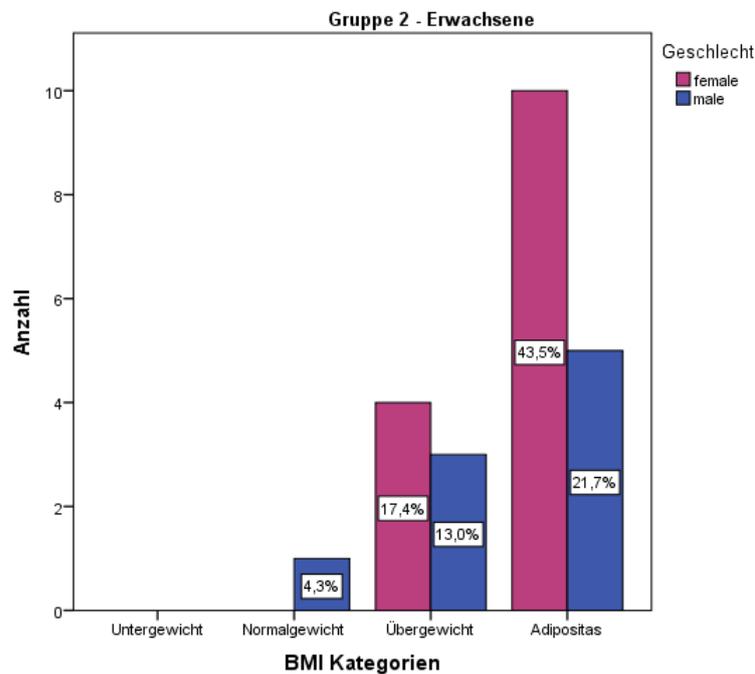


Abbildung 27: Einteilung in die vier Kategorien Unter-, Normal-, Übergewicht und Adipositas anhand des BMI in Gruppe 2

### 4.6.2 arterielle Hypertonie

43,5% der Erwachsenen hatten laut Definition eine arterielle Hypertonie. Die Männer neigten hierbei, im Gegensatz zu Gruppe 1, eher zu einem Hypertonus. Bei den weiblichen Probanden herrschte mehr Ausgeglichenheit. Fünf Frauen hatten einen normalen Blutdruck, die selbe Anzahl lag mit den Werten im Grenzbereich. Etwas weniger als ein Drittel hatte diesen überschritten und hatte somit Werte, die für eine arterielle Hypertonie sprachen.

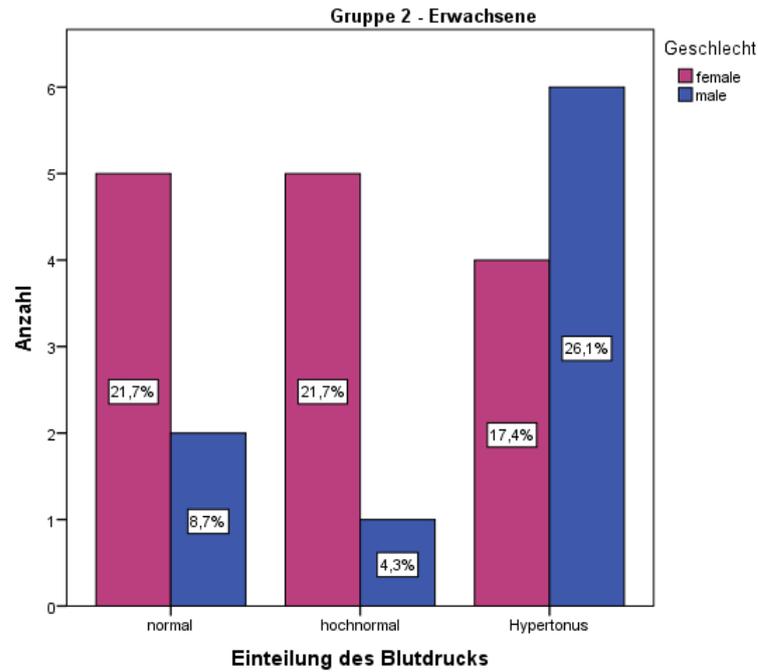


Abbildung 28: Balkendiagramm über die Einteilung des Blutdrucks in die Kategorien normal, hochnormal und Hypertonus in Gruppe 2 ausgehend von den gemessenen Blutdruckwerten aufgeteilt nach Geschlecht

#### 4.6.3 erhöhte Intima-Media-Dicke

Die erwachsenen Teilnehmer hatten eine Intima-Media-Dicke zwischen 0,31 und 0,61 mm und lagen damit im Normbereich. Somit bot sich bei keinem Probanden der Hinweis auf eine Artherosklerose. Wie bereits in Kapitel 4.4.5 erwähnt, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden.

Es gibt verschiedene elektro- und echokardiographische Parameter, die bei Erhöhung auf eine linksventrikuläre Hypertrophie hinweisen können. Im vierten Teil der statistischen Auswertung soll überprüft werden, ob sich diese beim vorliegenden Patientengut finden.

## **4.7 Teil IVa - Kinder und Jugendliche**

### **4.7.1 Hinweise im EKG**

Erhöhte Werte für das Cornell-Produkt, sowie für den Cornell- als auch den Sokolow-Lyon-Index, liefern elektrokardiographische Hinweise für eine linksventrikuläre Hypertrophie. Insgesamt hatten vier Patienten im EKG Hinweise für eine Hypertrophie des linken Ventrikels. Betroffen war ausschließlich das männliche Geschlecht. Vier Jungen hatten lediglich einen positiven Sokolow-Lyon-Index, ein weiterer bot zudem einen positiven Cornell-Index und ein erhöhtes Cornell-Produkt.

### **4.7.2 Hinweise in der Echokardiographie**

Anhand der linksventrikulären Muskelmasse und der relativen Wanddicke wurden die unterschiedlichen Geometrien des linken Ventrikels klassifiziert. In Abbildung 32 ist deren Auftreten in Gruppe 1 graphisch dargestellt. 74% der Kinder und Jugendlichen bot eine normale Ventrikelgeometrie, die damit am häufigsten auftrat. Mit 20% war das konzentrische Remodeling die zweithäufigste Form. Eine sich daraus entwickelnde konzentrische Hypertrophie lag in Gruppe 1 nicht vor. Zwei Mädchen hatten außerdem eine exzentrische Hypertrophie.

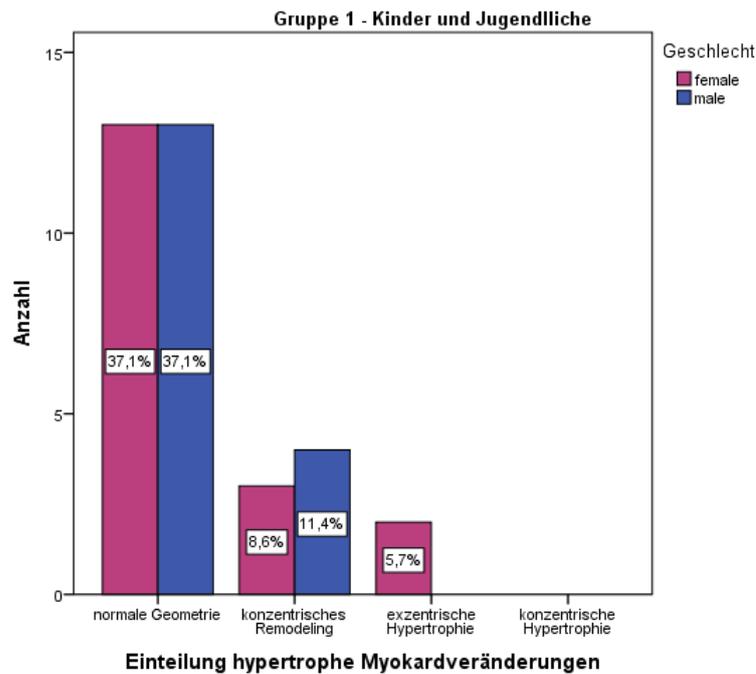


Abbildung 29: graphische Darstellung über das Auftreten der verschiedenen Geometrien des linken Ventrikels in Gruppe 1 anhand eines Balkendiagramms

## 4.8 Teil IVb - Erwachsene

### 4.8.1 Hinweise im EKG

Ein Mann hatte sowohl einen positiven Cornell-Index als auch ein erhöhtes Cornell-Produkt. Zwei weitere männliche Probanden zeigten ausschließlich einen erhöhten Sokolow-Lyon-Index. Somit bestand bei insgesamt drei Männern der elektrokardiographische Hinweis für eine Hypertrophie des linken Ventrikels. Wie bereits bei den Kindern und Jugendlichen, so bot sich auch bei den Erwachsenen, bei keiner weiblichen Teilnehmerin der Hinweis auf eine linksventrikuläre Hypertrophie im EKG.

### 4.8.2 Hinweise in der Echokardiographie

Mittels der linksventrikulären Muskelmasse und der relativen Wanddicke wurde der linke Ventrikel in verschiedene Geometrien unterteilt. Wie in Abbildung 33 ersichtlich ist, trat eine normale Geometrie des linken Ventrikels zwar am häufigsten auf, machte aber weniger als 50% der Fälle aus. Die zweithäufigste Form war bei den Frauen die konzentrische Hypertrophie und bei den Männern das konzentrische Remodeling. Letzteres lag nur bei einer Frau vor, ebenso wie eine exzentrische Hypertrophie.

### Einteilung hypertrophe Myokardveränderungen

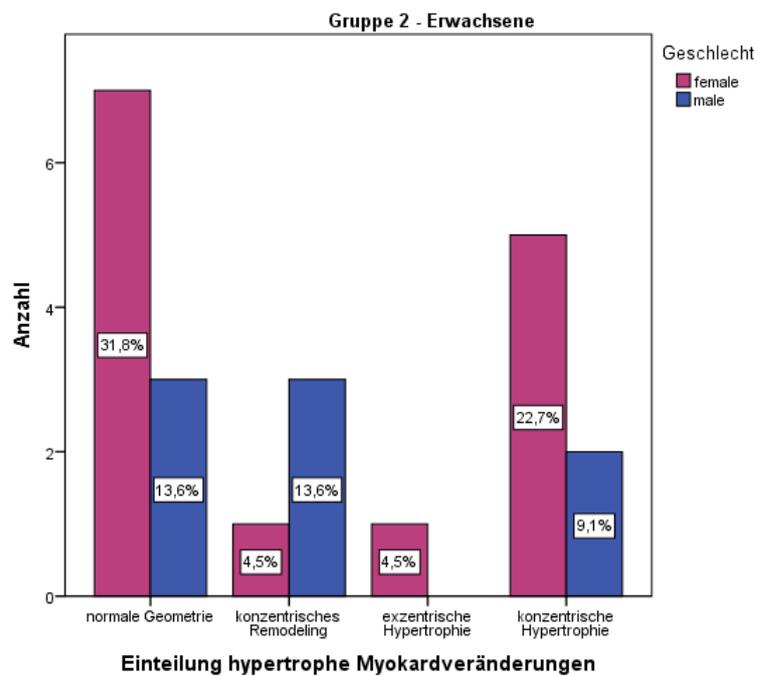


Abbildung 30: graphische Darstellung über das Auftreten der verschiedenen Geometrien des linken Ventrikels in Gruppe 2 anhand eines Balkendiagramms

## 4.9 Teil V - Zusammenhänge

Im letzten Teil liegt das Augenmerk darauf, ob es Zusammenhänge zwischen dem Auftreten kardiovaskulärer Risikofaktoren und elektro- bzw. echokardiographischen Hinweisen für eine linksventrikuläre Hypertrophie gibt. Dabei wurde das gesamte Patientengut betrachtet. Eine Unterteilung in Altersgruppen fand an dieser Stelle nicht statt.

### 4.9.1 BMI - arterielle Hypertonie

Es erfolgte eine lineare Regression um zu untersuchen ob der BMI einen Einfluss auf den systolischen Blutdruck hat. Es ergab sich ein Korrelationskoeffizient bei  $r^2 = 0,192$  mit  $p = 0,001$ . Die Formel der Regressionsgeraden lautet  $y = 92,86 + 1,17 \cdot \text{BMI}$ . Der BMI hatte somit einen positiven, signifikanten Einfluss auf die Höhe des systolischen Blutdrucks. Für den diastolischen Blutdruck fand sich kein signifikanter Einfluss des BMI.

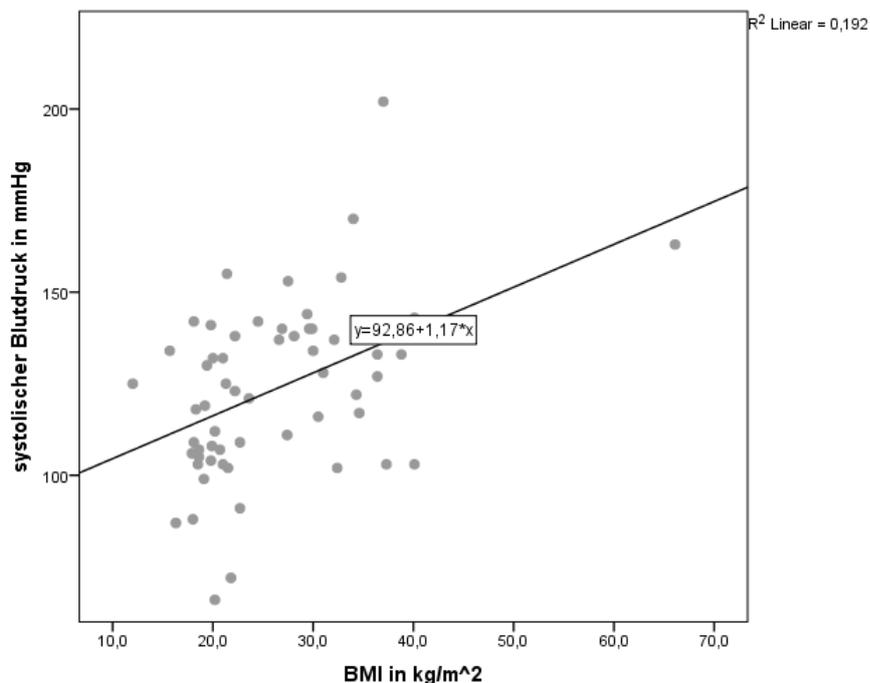


Abbildung 31: BMI aufgetragen gegen den systolischen Blutdruck

Außerdem wurde mittels ANOVA getestet, ob sich die Mittelwerte für den systolischen und den diastolischen Blutdruck in den BMI-Kategorien Normal-, Übergewicht und Adipositas unterscheiden. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

	Anzahl	Mittelwert $\pm \sigma$	95% Konf.	Minimum	Maximum	p
Normalgewicht	9	117 $\pm$ 22	100 - 135	87	142	
Übergewicht	19	123 $\pm$ 16	115 - 131	103	153	ns
Adipositas	29	125 $\pm$ 29	117 - 129	66	202	

Tabelle 31: Vergleich des systolischen Blutdrucks zwischen Patienten unterschiedlicher BMI-Kategorien: Angabe des Mittelwertes  $\pm$  Standardabweichung, des 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes, des Minimal- und Maximalwertes

	Anzahl	Mittelwert $\pm \sigma$	95% Konf.	Minimum	Maximum	p
Normalgewicht	9	62 $\pm$ 12	53 - 71	44	83	
Übergewicht	19	65 $\pm$ 10	60 - 71	48	87	ns
Adipositas	29	65 $\pm$ 14	60 - 71	36	103	

Tabelle 32: Vergleich des diastolischen Blutdrucks zwischen Patienten unterschiedlicher BMI-Kategorien: Angabe des Mittelwertes  $\pm$  Standardabweichung, des 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes, des Minimal- und Maximalwertes

#### 4.9.2 BMI - Intima-Media-Dicke

Es wurde untersucht, ob sich die Mittelwerte der Intima-Media-Dicke in den BMI-Kategorien Normal-, Übergewicht und Adipositas unterscheiden. Dies wurde mittels ANOVA getestet. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der einzelnen Gruppen lag nicht vor.

	Anzahl	Mittelwert $\pm \sigma$	95% Konf.	Minimum	Maximum	p
Normalgewicht	7	0,45 $\pm$ 0,06	0,40 - 0,50	0,39	0,56	
Übergewicht	17	0,46 $\pm$ 0,05	0,43 - 0,49	0,41	0,61	ns
Adipositas	25	0,46 $\pm$ 0,04	0,44 - 0,47	0,39	0,54	

Tabelle 33: Vergleich der Intima-Media-Dicke zwischen Patienten unterschiedlicher BMI-Kategorien: Angabe des Mittelwertes  $\pm$  Standardabweichung, des 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes, des Minimal- und Maximalwertes

#### 4.9.3 arterielle Hypertonie - Linksventrikuläre Muskelmasse

Die linksventrikuläre Muskelmasse von Patienten mit arterieller Hypertonie wurde mit der von Teilnehmern mit normalem arteriellem Blutdruck verglichen. Beim Betrachten der Mittelwerte fällt auf, dass bei allen drei Variablen Patienten mit einer arteriellen Hypertonie höhere Werte aufweisen als Patienten mit einem normalen arteriellen Blut-

druck. Wobei der Unterschied bei  $LVM_h$  am wenigsten stark ausgeprägt ist. Eine Signifikanz ist allerdings nur für  $LVM_i$  nachzuweisen.

	arterielle Hypertonie		p
	ja	nein	
Anzahl	23 (22)	26	
LVM [g]	86,8 ± 44 (45,7 - 94,0)	69,9 ± 39,7 (28,8 - 77,1)	ns
$LVM_i$ [ $g/m^2$ ]	39,1 - 197,2 88,8 ± 21,0 (66,3 - 90,6)	24,1 - 160,4 76,6 ± 14,6 (54,1 - 78,4)	0,028
$LVM_h$ [ $g/m^{2,7}$ ]	60,0 - 137,0 60,9 ± 14,7 (49,3 - 66,3)	56,0 - 112,0 57,8 ± 14,9 (46,2 - 63,2)	ns
	40,6 - 91,3	34,5 - 99,7	

Tabelle 34: Vergleich der linksventrikulären Muskelmasse zwischen Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie: Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes. In die Auswertung von  $LVM_i$  sind nur 22 Patienten mit Hinweisen für eine LVH im EKG eingeflossen, da diese bei einem Patienten aufgrund fehlender Werte nicht berechnet werden konnte.

In der linearen Regression zeigte sich, dass weder der systolische, noch der diastolische Blutdruck einen signifikanten Einfluss auf die linksventrikuläre Muskelmasse hatten.

#### 4.9.4 arterielle Hypertonie - Intima-Media-Dicke

Die Patienten wurden anhand dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie in zwei Gruppen unterteilt. Die Mittelwerte der Intima-Media-Dicke beider Gruppen wurde anschließend verglichen. Bei annähernd gleichen Mittelwerten, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen aufgezeigt werden. Patienten mit einem erhöhten Blutdruck hatten folglich keine höhere IMT als Probanden mit einem Blutdruck im Normbereich.

	arterielle Hypertonie		p
	ja	nein	
Anzahl	20	23	
Intima-Media-Dicke [mm]	0,45 ± 0,06 (0,43 - 0,49)	0,46 ± 0,05 (0,44 - 0,50)	ns
	0,31 - 0,56	0,41 - 0,61	

Tabelle 35: Vergleich der Intima-Media-Dicke zwischen Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie: Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes.

#### 4.9.5 elektrokardiographische Hinweise für eine LVH - arterielle Hypertonie

Als Nächstes wurde der Frage nachgegangen, ob Patienten mit elektrokardiographischen Hinweisen für eine linksventrikuläre Hypertrophie einen erhöhten Blutdruck hatten. Dafür wurden die Mittelwerte für den systolischen und diastolischen Blutdruck zwischen beiden Gruppen verglichen. Es zeigte sich, dass Patienten mit Hinweisen für eine linksventrikuläre Hypertrophie im EKG niedrigere systolische und diastolische Blutdrücke hatten als Probanden ohne Hinweise. Der Unterschied war aber nur für den diastolischen Blutdruck signifikant.

	Hinweise für LVH im EKG		p
	ja	nein	
Anzahl	7	52	
systolischer Blutdruck [mmHg]	116 ± 33 (105 - 143)	125 ± 22 (114 - 152)	ns
diastolischer Blutdruck [mmHg]	66 ± 12 (51 - 76)	72 ± 20 (63 - 88)	p = 0,011
	36 - 67	44 - 103	

Tabelle 36: Vergleich des Blutdrucks zwischen Patienten mit und ohne Hinweisen für eine LVH im EKG: Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes

#### 4.9.6 elektrokardiographische Hinweise für eine LVH - Linksventrikuläre Muskelmasse

Zuletzt wurde überprüft, ob Patienten mit Hinweisen für eine linksventrikuläre Hypertrophie im EKG eine höhere linksventrikuläre Muskelmasse aufweisen als Patienten ohne. Während Patienten mit elektrokardiographischen Hinweisen höhere Werte bezüglich LVM und  $LVM_i$  aufweisen, so sind die Mittelwerte in beiden Gruppen betreffend  $LVM_h$  annähernd gleich. Für keinen Parameter konnte aber ein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

	Hinweise für LVH im EKG		p
	ja	nein	
Anzahl	8 (7)	50	
LVM [g]	95,9 ± 60,9 (45,6 - 110,2)	77,9 ± 39,0 (27,6 - 92,2)	ns
$LVM_i$ [ $g/m^2$ ]	39,6 - 197,2 90,3 ± 31,3 (67,1 - 97,1)	17,6 - 160,4 82,1 ± 16,3 (58,9 - 88,9)	ns
$LVM_h$ [ $g/m^{2,7}$ ]	62,0 - 137,0 59,9 ± 19,5 (49,1 - 71,8)	56,0 - 123,0 60,4 ± 14,1 (49,6 - 72,3)	ns
	36,9 - 91,3	34,5 - 99,7	

Tabelle 37: Vergleich der linksventrikulären Muskelmasse zwischen Patienten mit und ohne Hinweisen für eine LVH im EKG: Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung, des (95% Konfidenzintervall des Mittelwertes), des Minimal- und Maximalwertes. In die Auswertung von  $LVM_i$  sind nur 7 Patienten mit Hinweisen für eine LVH im EKG in die Auswertung eingeflossen, da diese bei einem Patienten aufgrund fehlender Werte nicht berechnet werden konnte.

## 4.10 Zusammenfassung

Insgesamt wurden von 60 Patienten mit klinisch gesicherter Achondroplasie die biomechanischen, elektro- und echokardiographischen Daten sowie die Vitalparameter erhoben und ausgewertet. Die Probanden wurden zunächst anhand ihres Alters in zwei Gruppen unterteilt. Die Gruppe der Kinder und Jugendlichen umfasste 37 Teilnehmer, davon 18 männliche und 19 weibliche. In der zweiten Gruppe, die alle Patienten ab einem Alter von 18 Jahren einschloss, waren neun männliche und 14 weibliche Erwachsene vertreten. Die Altersspanne reichte von sechs Monaten bis hin zu einem Alter von 62 Jahren.

In beiden Altersgruppen fiel ein erhöhter systolischer Blutdruck auf. Bei gleichzeitig normwertigem diastolischen Blutdruck resultierte daraus eine ebenfalls erhöhte Amplitude. Bis auf zwei Kinder mit erniedrigter peripherer Sauerstoffsättigung, gab es keine weiteren Auffälligkeiten bei den Vitalparametern.

Die Mehrheit der Probanden hatte im EKG einen normalen Lagetyp. Bei den Erwachsenen war der Rechtstyp genauso häufig vertreten wie der Linkstyp. Beide kamen hauptsächlich bei den weiblichen Probanden vor. Bei den gemessenen PQ- und QRS-Intervallen konnten nur bei drei erwachsenen Patienten Abweichungen von der Norm festgestellt werden. Während sich bei der QTc nach Bazett bei sechs Patienten eine verlängerte QT-Zeit ergab, bot sich nach Berechnung der frequenzmodulierten QT-Zeit nach Fridericia bei keinem Teilnehmer der Hinweis auf ein Long-QT-Syndrom. Die verlängerte QTc betraf ausschließlich männliche Probanden, vor allem der Gruppe 1.

Bei den Kindern und Jugendlichen wurden die z-Scores für die M-Mode Basisparameter erhoben. Die Mittelwerte der z-Scores lagen vorwiegend bei Werten um eins. Somit lagen die Kinder und Jugendlichen mit Achondroplasie bereits eine Standardabweichung über dem Mittelwert im Vergleich zu Gleichaltrigen des selben Geschlechts aber von normalem Körperbau. Bei der enddiastolischen Dicke des Interventrikularseptums sowie bei der enddia- und endsystolischen Dicke der posterioren Wand fielen mehrere Kinder mit Werten oberhalb der Norm auf. Dies galt auch für den Durchmesser der Aortenklappe. Dahingegen waren in Gruppe 2 die M-Mode Basisparameter weitestgehend unauffällig bis auf die Tatsache, dass rund die Hälfte der Teilnehmer einen erniedrigten Durchmesser des linken Atriums zum Zeitpunkt der atrialen Diastole hatte. Laut  $LVM_h$  sprachen die Werte von rund 60 % aller Kinder und Erwachsener für das Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie. Bei Betrachtung der  $LVM_i$  waren allerdings nur etwa 9% der Kinder und 40% der Erwachsenen von einer linksventrikulären Hypertrophie betroffen.

Insgesamt hatte fast die Hälfte aller Patienten eine erhöhte linksventrikuläre Ejektions-

fraktion. Der Maximalwert betrug hierbei 86,3%. Somit hatten diese Teilnehmer eine erhöhte linksventrikuläre Auswurfleistung. Es waren mehr Erwachsene als Kinder und Jugendliche davon betroffen. Das Fractional Shortening als weiterer systolischer Funktionsparameter konnte als unauffällig gewertet werden.

Zwischen den beiden Geschlechtern konnte hinsichtlich der biometrischen Daten kein signifikanter Unterschied erhoben werden, wenn auch die weiblichen Teilnehmerinnen etwas leichter und kleiner waren als ihr männliches Pendant. Während sich in Gruppe 1 kein wesentlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern bezüglich des Blutdrucks zeigte, so hatten die Männer in Gruppe 2 höhere systolische Werte als die Frauen. Dies endete in einer signifikant unterschiedlichen Amplitude, bei der die männlichen Teilnehmer folglich höhere Werte boten als die weiblichen Probandinnen. In beiden Kategorien hatten die weiblichen Patientinnen ein höheres Cornell-Produkt während die männlichen Patienten ein höheres Sokolow-Lyon-Produkt hatten. In Gruppe 2 war der Unterschied für das Cornell-Produkt im Gegensatz zu Gruppe 1 allerdings nicht signifikant. Für das Sokolow-Lyon-Produkt lag aber bei beiden Altersgruppen eine Signifikanz vor. Bei den M-Mode Basisparametern zeigten die Jungen höhere Werte als die Mädchen, aber ohne Signifikanz. Dafür hatten die Männer in Gruppe 2 signifikant höhere Werte für die enddia- und endsystolische Dicke des Interventrikularseptums als die Frauen. Bezüglich der  $LVM_h$ , der systolischen Funktionsparameter und der Intima-Media-Dicke konnte kein Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden.

Von Übergewicht und Adipositas waren viele Patienten betroffen. Darunter mehr Erwachsene als Kinder und Jugendliche. Lediglich ein Erwachsener hatte, laut Einteilung nach BMI, Normalgewicht. Während in Gruppe 1 die Mädchen noch mehr zu Übergewicht neigten als zu Adipositas, waren die erwachsenen Frauen häufiger adipös als übergewichtig. Betrachtet man aber den BMI der teilnehmenden Probanden in Gruppe 1 in Hinsicht auf speziell für Kinder und Jugendliche mit Achondroplasie entwickelte Perzentilenkurven, so fällt auf, dass die Teilnehmer eher im unteren Bereich der Perzentilen angeordnet sind und weniger häufig eine Adipositas aufweisen als beim Vergleich mit Gleichaltrigen normalen Körperbaus. In beiden Alterskategorien hatten über 40% der Patienten einen erhöhten Blutdruck und damit per Definition eine arterielle Hypertonie. Während aber in Gruppe 1 noch mehr Jungen als Mädchen zu normalen Blutdruckwerten tendierten, hatten in Gruppe 2 mehr Frauen als Männer normale Werte. Eine erhöhte Intima-Media-Dicke konnte bei keinem Patienten nachgewiesen werden.

Insgesamt sieben, ausschließlich männliche Probanden, davon vier Jungen und drei Männer, boten elektrokardiographische Hinweise für eine linksventrikuläre Hypertrophie. Während in Gruppe 1 die normale Geometrie des linken Ventrikels vorherrschend war, traf das in Gruppe 2 in weniger als der Hälfte der Fälle zu. Zwar war die normale Ventrikelgeometrie noch am häufigsten vertreten, aber dicht gefolgt von der konzentrischen Hypertrophie. Auch das konzentrische Remodelling trat in knapp einem Fünftel

der Fälle auf. Dabei waren die Frauen mehr von der konzentrischen Hypertrophie und die Männer eher vom konzentrischen Remodelling betroffen.

Der BMI hatte einen positiven signifikanten Einfluss auf die Höhe des systolischen Blutdrucks, wie in der linearen Regression gezeigt werden konnte. Ein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten hinsichtlich systolischem und diastolischem Blutdruck sowie der Intima-Media-Dicke zwischen den verschiedenen BMI-Kategorien konnte nicht festgestellt werden. Patienten mit arterieller Hypertonie wiesen eine höhere linksventrikuläre Muskelmasse auf, allerdings ohne Signifikanz. Weder für den systolischen, noch für den diastolischen Blutdruck konnte ein signifikanter Einfluss auf die linksventrikuläre Muskelmasse nachgewiesen werden. Teilnehmer mit einer arteriellen Hypertonie hatten keine höhere Intima-Media-Dicke als Patienten mit Normotonie. Patienten mit Hinweisen für eine linksventrikuläre Hypertrophie im EKG hatten niedrigere systolische und diastolische Blutdruckwerte, als Patienten ohne elektrokardiographische Hinweise. Allerdings war der Unterschied nur für den diastolischen Blutdruck als signifikant zu werten. Eine höhere LVM und  $LVM_i$  lag bei Patienten mit Hinweisen für eine linksventrikuläre Hypertrophie im EKG vor, aber ohne Signifikanz. Für  $LVM_h$  stellte sich kein Unterschied dar.

## 5 Diskussion

### 5.1 Übergewicht und Adipositas

Adipositas gilt als ein kardiovaskulärer Risikofaktor und ist somit mit einem höheren Risiko an Herzkreislauferkrankungen zu leiden vergesellschaftet [94]. Gleichzeitig steigt die Gefahr, andere Komorbiditäten zu entwickeln, an, die sich wiederum ungünstig auf das kardiovaskuläre Risikoprofil auswirken können. So haben zum Beispiel Patienten mit Adipositas ein 3,5-fach höheres Risiko eine arterielle Hypertonie zu entwickeln als Normalgewichtige [94]. Auch bei Menschen mit Achondroplasie ist Übergewicht und Fettleibigkeit ein Problem. Die Prävalenz liegt in dieser Population drei- bis achtfach höher als in der Normalbevölkerung [48]. Die gebräuchlichste Methode um eine Adipositas zu klassifizieren ist der BMI. Hierbei wird das Körpergewicht durch das Quadrat der Körperlänge dividiert. Die Formel ist einfach und die Werte sind gut reproduzierbar. Allerdings kann sie nicht gut zwischen fettarmer Körpermasse und Körperfett unterscheiden [95]. Bei Achondroplasie sowie bei anderen Formen von Kleinwuchs gibt es zudem ein weiteres Problem. Die Körperlänge ist drastisch reduziert, was bei der Berechnung des BMI automatisch zu höheren Werten führt und somit das wahre Verhältnis von Körpergewicht zu Körperlänge verzerrt dargestellt [48, 49]. Die Verwendung des BMI könnte demzufolge die Prävalenz der Adipositas bei Menschen mit Achondroplasie überschätzen [50]. Madsen et al. [50] kamen ebenfalls wie Schulz et al. [49] zu dem Schluss, dass ein BMI zwischen 25 und  $29,9 \text{ kg/m}^2$  wohl das Normalgewicht bei Kleinwuchs widerspiegelt. Dies entspricht dem Bereich eines Übergewichts in der Normalbevölkerung. Mittels anderer Vorgehensweise wie der Messung der Hautfaltdicke oder des Hüftumfangs wurde versucht Übergewicht und Adipositas zu definieren. Jedoch wiesen diese Methoden ebenfalls Nachteile auf und konnten sich bislang nicht durchsetzen.

Laut BMI und dem Vergleich mit gleichaltrigen Normalwüchsigen waren viele der teilnehmenden Probanden in unserem Kollektiv übergewichtig oder gar adipös. Bei den Kindern litten rund 40% an einer Adipositas, bei den Erwachsenen waren es sogar fast Zweidrittel der untersuchten Teilnehmer. Nur ein Proband aus Gruppe 2 hatte überhaupt Normalgewicht. Wie sich aber in Gruppe 1 zeigte, waren viele Kinder verglichen mit Gleichaltrigen, ebenfalls an Achondroplasie erkrankten, per Definition gar nicht mehr übergewichtig oder adipös. Und nach der Definition von Madsen et al. [50] müssen viele, primär als übergewichtig eingestufte Erwachsene als Normgewichtige gezählt werden. Nun bleibt die Frage: Was ist die richtige Methode um Übergewicht und Adipositas bei kleinwüchsigen Menschen zu definieren? Diese konnte bisher in Studien nicht beantwortet werden. Es ist aber wichtig, um zu entscheiden, wer und wann welchen Interventionen unterzogen werden sollte. Weil unumstritten ist, dass Adipositas negative Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Profil des Einzelnen hat. So haben fettleibige Patienten eine höhere linksventrikuläre Muskelmasse, unabhängig davon ob

eine arterielle Hypertonie vorliegt oder nicht [96]. Zudem ist Adipositas häufig mit einer Vergrößerung des linken Vorhofs gesellschaftert und einer diastolischen Herzinsuffizienz [96]. Die Gewichtsentwicklung bei Menschen mit Achondroplasie sollte ab dem Kindesalter beobachtet werden. Denn durch eine frühzeitige Gewichtsreduktion kann das kardiovaskuläre Risiko wieder gesenkt und anderen gesundheitlichen Problemen wie unter anderem ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, arterielle Hypertonie, Gelenksbeschwerden oder Deformationen der Extremitäten vorgebeugt werden [52, 95, 96]. Vor allem der Änderung des Lebensstils wird dabei eine große Rolle zugeschrieben. Der Erfolg ist allerdings maßgeblich von der Patientencompliance abhängig.

Ob das vermehrte Auftreten von Übergewicht und Adipositas bei Menschen mit Achondroplasie mit dem zugrunde liegenden Gendefekt in Verbindung steht, ist bisher nicht geklärt. Ergebnisse von Saint-Laurent und Kollegen [51] aus dem Jahr 2018 legen aber nahe, dass die abdominelle Adipositas, die sie bei Kindern mit ACH beobachtet haben und die nicht mit Diabetes oder Hypercholesterinämie vergesellschaftet ist, scheinbar durch die Mutation im FGFR3 getriggert wird. Weitere Untersuchungen hierzu sind aber notwendig um die vorliegenden Resultate zu sichern.

Durch den Kleinwuchs erfahren Betroffene nicht selten Nachteile im sozialen Leben. Soziale Ausgrenzung und ein, aufgrund der Körpergröße, eingeengtes Angebot an sportlichen Aktivitäten kann die körperliche Betätigung begrenzen und damit Adipositas begünstigen [97]. Ein steigendes Körpergewicht kann wiederum zu mehr Gelenksbeschwerden führen, was die körperliche Betätigung zusätzlich einschränkt und zu einer weiteren Gewichtszunahme führt, sodass der Patient sich schnell in einem Circulus vitiosus wiederfindet. Auch das können Gründe für ein erhöhtes Auftreten von Übergewicht und Adipositas bei Menschen mit Kleinwuchs sein.

## **5.2 schlafbezogene Atemstörungen**

Bis zu 85% aller Kinder mit Achondroplasie leiden unter einer schlafbezogenen Atemstörung, vor allem unter einer Hypoxämie [98, 99]. Nur wenige Kinder sind davon aber schwerwiegend betroffen. Bei den schlafbezogenen Apnoen handelt es sich überwiegend um obstruktive, weniger um zentrale Apnoen. Auch Mixformen treten eher selten auf. Mogayzel und Kollegen [100] stellten zudem fest, dass nicht alle hypoxischen Ereignisse mit dem Auftreten von Apnoen in Verbindung standen. Daher zogen die Autoren eine verminderte pulmonale Reserve als mögliche Ursache für die Hypoxämie in Betracht.

Für die schlafbezogenen Atemstörungen gibt es verschiedene Gründe. Zum einen kommt es durch die Mittelgesichtshypoplasie zu einer relativen Hypertrophie der Adenoide und Tonsillen. Dadurch wird der hintere Rachenraum eingeengt und es kann beim schlafenden Patienten zu einer Obstruktion der oberen Atemwege kommen. Zum anderen kann eine Stenose im Hypoglossus-Kanal zu einer Innervationsstörung des Rachens und der Zunge führen und somit eine muskuläre Obstruktion, ebenfalls im Be-

reich der oberen Atemwege, bedingen. Zusätzlich kann durch eine Foramen-Magnum-Stenose Druck auf den Hirnstamm ausgelöst werden, der eine Fehlregulation des Atemzentrums hervorruft und so eine zentrale Apnoe verursacht [101]. Tasker et al. [98] stellten zudem fest, dass vor allem Kinder mit Achondroplasie bis zu einem Alter von zwei Jahren einen kleinen Thorax aufweisen, was zusätzliche Atemprobleme mit sich bringen kann. Diese Problematik verwachse sich allerdings mit zunehmendem Alter. Stoke et al. [102] kamen 1990 zu dem Schluss, dass Menschen mit Achondroplasie eine reduzierte Vitalkapazität haben. Dies sei bedingt durch einen erniedrigten Thoraxdurchmesser und eine verminderte Thoraxhöhe. In darauffolgenden Studien bot sich dafür aber bei Lungenfunktionsprüfungen kein Hinweis mehr. Die Vitalkapazität war im Vergleich zu Gleichaltrigen normalen Körperbaus nicht vermindert [98, 99].

Eine Adenotomie und eine Tonsillektomie können bei vielen, aber nicht bei allen Kindern mit milder Symptomatik eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms das Risiko einer Verlegung der oberen Atemwege senken. Bei Atemregulationsstörungen aufgrund einer Stenose des Foramen Magnums oder eines Hydrocephalus kann eine kranial Dekompressionsoperation beziehungsweise die Anlage einer ventrikuloperitonealen Shunts die Schlafsituation verbessern [103].

Im Wachzustand wurden in Studien bei vereinzelt Patienten eine erniedrigte Sauerstoffsättigung bis zu einem Minimum von 89% gemessen. Eine Häufung solcher Beobachtungen ist bisher aber nicht in der Literatur beschrieben. Zwei der untersuchten Kinder in unserem Patientenkollektiv boten im Wachzustand eine leicht erniedrigte periphere Sauerstoffsättigung, die aber keine Sauerstoffgabe erforderlich machte. Dabei handelte es sich um einen sechs Monate alten weiblichen Säugling (95%) und einen 17-jährigen Jugendlichen (94%). Ob diese unter Atemproblemen im Schlaf litten, ist nicht bekannt. Elektrokardiographische Anzeichen für eine Rechtsherzbelastung fanden sich in beiden Fällen nicht. Da es sich bei den Werten um eine einmalige Erhebung handelt, sind Messfehler wie z.B. durch kalte Extremitäten oder eine fehlangelegte/verrutschte Messsonde nicht auszuschließen. Eine erneute Messung wäre empfehlenswert, um zu überprüfen, ob sich die erniedrigte Sauerstoffsättigung als konstant erweist. Gegebenenfalls könnte die pulsoxymetrische Messung durch eine Blutgasanalyse komplementiert werden.

Obwohl die meisten Kinder eine normale Ventilation und Oxygenierung im Wachzustand zeigen, bieten dennoch mehrere von Ihnen respiratorische Probleme im Schlaf, wie eine Hypoxämie oder Hyperkapnie [100]. Daher erfolgte die Empfehlung bei allen Kindern mit Achondroplasie eine routinemäßige Polysomnographie durchzuführen und die Indikation für eben jene bei auftretenden respiratorischen Problemen im Schlaf großzügig zu stellen. Denn Patienten mit ausgeprägten Atemproblemen seit dem Säuglingsalter endsättigten ohne zusätzliche Sauerstoffgabe im Schlaf schwer und entwickelten chronische kardiorespiratorische Störungen wie ein Cor pulmonale oder verstarben [98].

### 5.3 verlängerte QT-Zeit

Eine Verlängerung der QT-Zeit im EKG ist verdächtig für das Vorliegen eines Long-QT-Syndroms. Dieses kann angeboren oder erworben sein. Bei der angeborenen Form handelt es sich um einen Ionenkanaldefekt, der durch verschiedene Genmutationen hervorgerufen und meist autosomal-dominant vererbt wird [104]. Die erworbene Form tritt jedoch häufiger auf als die hereditäre und wird zumeist durch Medikamente wie unter anderem Antiarrhythmika und Psychopharmaka verursacht [105]. Bleibt ein Long-QT-Syndrom unentdeckt und somit unbehandelt, kann es Herzrhythmusstörungen, insbesondere ventrikuläre Tachykardien auslösen und führt in über 50% der Fälle zum plötzlichen Herztod bei einem strukturell unauffälligem Herz [104, 106].

Das Ruhe-EKG dient als Standarddiagnostik bei Verdacht auf eine verlängerte QT-Zeit. Das QT-Intervall variiert je nach Herzfrequenz. Je höher die Herzfrequenz, desto kürzer ist der Abstand zwischen zwei R-Zacken und umso kürzer ist die QT-Zeit. Deswegen wurden Korrekturformeln entwickelt um diesen Effekt herauszurechnen um so bei jeder Herzfrequenz eine Vergleichbarkeit zu erreichen. Es zeigte sich, dass Frauen längere QT- bzw. QTc-Zeiten haben als Männer, sodass für sie höhere Grenzwerte gelten [107]. Die beiden populärsten Formeln sind dabei die Berechnung nach Bazett und Fridericia. Beide Formeln können in jedem Alter verwendet werden. Während die Berechnung nach Bazett die QT-Zeit bei hohen Herzfrequenzen überschätzt und bei niedrigen Herzfrequenzen unterschätzt, tritt bei der Berechnung nach Fridericia genau das Gegenteil auf [108, 109, 110, 111]. Die Formel nach Bazett wird im klinischen Alltag häufiger verwendet. Mehrere Studien kommen aber zu dem Schluss, dass die Formel nach Fridericia eher verwendet werden sollte, da diese exakter ist [107, 109, 110, 111, 112].

In unserem Untersuchungskollektiv wurden beide Formeln verwendet um die QTc zu berechnen und so Patienten mit einer verlängerten QT-Zeit zu dektektieren. Während nach Fridericia kein Proband ein verlängertes QT-Intervall bot, hatten sechs Patienten nach Bazett eine erhöhte QT-Zeit. Die Werte lagen zwischen 451 und 481 ms. Es waren ausschließlich männliche Teilnehmer betroffen. Darunter fünf Kinder im Alter von sechs bis 15 Jahren und ein Erwachsener im Alter von 47 Jahren. Die Herzfrequenzen lagen mit Werten zwischen 89 bis 105 Schlägen pro Minute eher im oberen Normbereich. Durch die Berechnung nach Bazett kann es dadurch also zu einer Überschätzung der tatsächlichen QT-Dauer gekommen sein. Da nach Fridericia alle QT-Intervalle unauffällig waren und die Grenzwerte nicht stark überschritten worden, ist das Vorliegen eines Long-QT-Syndroms bei einem unserer Patienten eher unwahrscheinlich. Nichtsdestotrotz ist ein Kontroll-EKG bei den Betroffenen empfehlenswert, da eine wiederholt gemessene verlängerte QT-Zeit einer weiteren Abklärung und Vorsichtsmaßnahmen bedarf um einen plötzlichen Herztod zu verhindern. Ein gehäuftes Auftreten eines Long-QT-Syndrom als Ursache für die erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Achondroplasie bietet sich aber aufgrund der vorliegenden Daten nicht. Auch in der Literatur findet sich bisher keine Häufung zwischen dem Auftreten eines Long-QT-Syndroms mit

Kleinwuchs oder Achondroplasie im Speziellen. Lediglich eine Arbeit beschreibt, dass Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom (einer X-chromosomalen-Störung die mit Kleinwuchs einhergeht) im Vergleich zu gleichaltrigen Kindern eine längere QTc-Zeit haben und rund 36% der Mädchen auch Werte über der Norm boten. Allerdings ohne das ein gehäuftes Auftreten von Herzrhythmusstörungen in diesem Patientenkliente zu finden sei [?].

## **5.4 Linksventrikuläre Hypertrophie**

Bei einer linksventrikulären Hypertrophie kommt es aufgrund einer gestiegenen Volumen- und/oder Druckbelastung zu einer Gewebevergrößerung des linken Ventrikels. Risikofaktoren für die Entwicklung einer LVH sind neben höherem Lebensalter, Geschlecht und genetischen Faktoren noch Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz und ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom. Aber auch mangelnde Bewegung und eine gesteigerte Salzzufuhr spielen eine Rolle. Je mehr Risikofaktoren vorliegen, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit eine LVH zu entwickeln [114, 115].

### **5.4.1 elektrokardiographische Anzeichen für eine linksventrikuläre Hypertrophie**

Eine linksventrikuläre Hypertrophie ist für betroffene Patienten mit einer höheren kardiovaskulären Morbidität und Mortalität vergesellschaftet [116, 117]. Die Diagnose wird mittels Echokardiographie gestellt. In Studien wird häufig auch ein kardiales MRT als Diagnostikum verwendet. Es bietet reproduzierbare und uneingeschränkte Einblicke in den linken Ventrikel. Allerdings ist es für den medizinischen Alltag aufgrund seiner geringen Verfügbarkeit, der hohen Kosten und dem intensiven Zeitaufwand nicht geeignet [115]. Aber auch das schon lange verwendete EKG kann erste Hinweise für eine Vergrößerung des linken Ventrikels bieten und wird meist primär vor einer Bildgebung durchgeführt. Hierfür gibt es mehrere Gründe. Das EKG ist kostengünstig und breit vorhanden. Häufig werden im Rahmen von Routine-EKG's kardiale Auffälligkeiten detektiert. Zudem handelt es sich um eine nicht-invasive Methode und kann bei einem erfahrenen Anwender schnell und ohne größeren Aufwand abgeleitet werden.

Es gibt verschiedene EKG-Kriterien, die zur Detektion einer LVH herangezogen werden können. Mit am häufigsten verwendet werden dabei der Cornell- und der Sokolow-Lyon-Index. In mehreren Studien wurde dabei aufgezeigt, dass ein positiver Cornell-Index eine höhere Aussagekraft besitzt als ein positiver Sokolow-Lyon-Index und somit überlegen ist [82, 118, 119]. Limitiert ist die elektrokardiographische Bestimmung der linksventrikulären Hypertrophie durch die spärliche Sensitivität. Während bei der Spezifität Werte über 90% erreicht werden, liegt die Sensitivität je nach verwendetem Parameter lediglich um die 20 bis 30%. Durch eine Kombination mehrere EKG-Kriterien oder den Einschluss von Parametern wie Alter, Geschlecht, BMI oder Risikofaktoren

für eine LVH, konnte die Sensitivität zwar erhöht werden, lag aber dennoch weiter nur um die 50%, teilweise auch unter Verlust der Spezifität [82, 116, 117, 118]. Somit schließen unauffällige EKG-Kriterien eine linksventrikuläre Hypertrophie keinesfalls aus. Bei Vorliegen prädisponierender Faktoren ist daher weiter die Echokardiographie als Goldstandard durchzuführen. Liegt aber elektro- und echokardiographisch eine LVH vor, so sind Hinweise für eine linksventrikuläre Hypertrophie im EKG ein starker Prädiktor für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wie z.B. einem Myokardinfarkt [120]. In der ALLHAT-Studie (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack) [121] mit 26.384 erwachsenen Teilnehmern zeigte sich, dass die Höhe des Cornell-Index unabhängig mit einer erhöhten Morbidität und 5-Jahres-Mortalität unter medikamentös eingestellten Patienten mit arterieller Hypertonie assoziiert war. Auch in der LIFE-Studie (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) [122] war eine neu aufgetretene oder persistierende LVH im EKG mit positivem Cornellprodukt und Sokolow-Lyon-Index mit einer deutlich erhöhten Gesamtmortalität verbunden.

In unserem Patientenkollektiv boten sich bei acht, ausschließlich männlichen Probanden elektrokardiographische Hinweise für eine LVH. Die Patienten waren zwischen vier und 26 Jahre alt und lagen damit nicht im typischen Erkrankungsalter für eine linksventrikuläre Hypertrophie. Gertsch beschreibt in seinem Buch, dass bei jungen Patienten, vor allem Männern, falsch positive Werte auftreten können. Grund hierfür sei eine signifikant höhere QRS-Amplitude [117], weshalb die Anwendung der EKG-Kriterien erst ab einem Alter von ca. 40 Jahren geeignet wären. Tatsächlich hatten nur vier der Patienten auch eine echokardiographisch nachgewiesene erhöhte  $LVM_h$ . Somit lag die Gesamt-Sensitivität bei lediglich 10%. Eine erhöhte  $LVM_i$  bot sich sogar nur bei zwei Patienten mit Hinweisen für eine LVH im EKG. Außerdem boten die Patienten in unserem Kollektiv mit elektrokardiographischen Hinweisen für eine LVH keine signifikant höheren linksventrikulären Muskelmassen als Patienten ohne Hinweise im EKG.

#### **5.4.2 LVM bezogen auf die Körpergröße**

Wie bereits erwähnt, erhöht eine linksventrikuläre Hypertrophie das Risiko an kardiovaskulären Ereignissen zu erkranken und zu versterben, sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter. Für die betroffenen Patienten ist daher eine frühzeitige und richtige Feststellung entscheidend um Folgeerkrankungen zu vermeiden. Die korrekte Diagnose hängt wiederum von den Parametern ab, mittels der die LVH diagnostiziert wird. Um Auffälligkeiten der linksventrikulären Muskelmasse festzustellen, muss die Beziehung zur Körpergröße und -komposition hergestellt werden, da metabolische Aktivität und Perfusion einen entscheidenden Einfluss auf den Körperbau und damit auf die physiologische Anpassung des Herzens haben [123]. Vor allem im Kindes- und Jugendalter ist dies aufgrund des Wachstums in den verschiedenen Entwicklungsstadien wichtig [124, 125].

Es wurde mehrfach berichtet, dass die LVM stark von der fettfreien Körpermasse,

der sogenannten Lean body mass, bestimmt wird und gut mit ihr korreliert [123, 126, 127]. Sie erklärt mehr über die Variabilität der LVM als Körpergröße oder -gewicht allein. Allerdings lässt sich diese nicht ohne weiteren Aufwand bestimmen, da hierfür weitere Untersuchungen notwendig sind. Daraufhin wurden andere Parameter benutzt und Formeln entwickelt, die in ihrer Handhabung einfacher zu verwenden sind und als Ersatz für die Lean body mass dienen.

Zum einen wurde die LVM auf die Körperoberfläche indiziert. Die BSA hängt aber stark vom Körpergewicht ab. Das ist vor allem ein Problem bei adipösen Patienten. Das Fettgewebe macht bei Adipösen einen größeren Teil des Körpergewichtes aus als bei Normalgewichtigen. Daher rührte die Sorge, dass LVM basierend auf der BSA die wahre Prävalenz der LVH bei fettleibigen Patienten unterschätzt, was sich unter anderem in der Studie von Cuspidi et al. [128] bestätigte. Dennoch wurde diese Formel lange Zeit als Goldstandard zur Definierung einer LVH benutzt.

Unter dem oben genannten Gesichtspunkt wurde die Körperlänge als Parameter zur Indizierung der LVM herangezogen. Die Problematik hierin ist allerdings, dass die Lean body mass bei Patienten gleicher Körperlänge unterschiedlich ausfallen kann. Denn ein Patient mit Übergewicht wird eine andere fettfreie Körpermasse besitzen als ein durchtrainierter Athlet der gleichen Statur. Die LVM basierend auf der KL könnte demzufolge die wahre Prävalenz der LVH bei adipösen Patienten überschätzen.

Foster et al. [124] haben 2013 Kinder und Jugendliche mit Risiko für eine linksventrikuläre Hypertrophie untersucht um zu überprüfen, ob und welchen Einfluss eine Adipositas auf die Diagnosestellung einer LVH hat. Dabei wurden nach Indizierung auf die  $KL^{2,7}$  bei mehr Kindern eine LVH diagnostiziert als bei Verwendung der Lean body mass. Von dieser falsch positiven Klassifizierung waren dabei deutlich mehr fettleibige als normalgewichtige Kinder betroffen. Dahingegen trat bei der Indizierung auf die BSA kein falsch positives Ergebnis auf. Jedoch wurden zwei Kinder falsch negativ eingruppiert. Beide waren adipös. Auch Kuch et al. haben bei Erwachsenen festgestellt, dass bei Verwendung der  $LVM_h$  die Prävalenz der LVH bei adipösen Patienten überschätzt wird [123].

Dennoch wurde in mehreren Studien mit erwachsenen Teilnehmern gezeigt, dass LVM indiziert auf die  $KL^{2,7}$  bisher am besten geeignet ist um damit eine LVH zu diagnostizieren, da sie der Lean body mass am nächsten kommt. Auch bei Kindern und Jugendlichen wurde nach mehreren Studien diese Formel empfohlen und es wurde ein altersübergreifender Grenzwert aufgestellt [129]. Es wurde jedoch kritisiert, dass dieser bei Kindern, kleiner 140 cm Körpergröße, zu einer Überschätzung der linksventrikulären Muskelmasse führt und dadurch die Diagnose einer LVH häufiger gestellt wird, da kein linearer Zusammenhang zwischen LVM und  $KL^{2,7}$  besteht [125].

Das hat dazu geführt, dass spezielle Perzentilenkurven für  $LVM_h$  entwickelt wurden, die die einfache Handhabung im medizinischen Alltag aber wiederum erschweren [130]. Bemühungen in aktuellen Studien zielen daher auf eine bessere Formel zur Indi-

zierung der LVM ab um einen einheitlichen Grenzwert für unterschiedliche Körpergrößen definieren zu können. So haben z.B. Chinali et al.[125] die Formel  $LVM/(KL^{2,16} + 0,09)$  entwickelt.

In unserem Patientenkollektiv gab es bei den Kindern und Jugendlichen eine große Diskrepanz zwischen der Prävalenz einer linksventrikulären Hypertrophie basierend auf der Einteilung nach  $LVM_i$  und  $LVM_h$ . Betrachtet man die am häufigsten genutzte Einteilung nach  $LVM_h$  so lag bei 61% der Kinder in Gruppe 1 eine LVH vor, während bei der Einteilung basierend auf  $LVM_i$  lediglich 9% der Teilnehmer von einer LVH betroffen waren. Auch bei den Erwachsenen aus Gruppe 2 lag laut  $LVM_h$  häufiger eine LVH vor. Allerdings war das Verhältnis ausgeglichener mit 59% nach  $LVM_h$  zu 41% nach  $LVM_i$ .

Wie oben beschrieben wurde mehrfach kritisiert, dass die Prävalenz der LVH bei Indizierung auf die  $KL^{2,7}$  bei Patienten mit einer Körperlänge unter 140 cm häufig überschätzt wird. Keiner der teilnehmenden Probanden in unserem Kollektiv war größer als 140 cm, was demzufolge zu falsch positiven Ergebnissen geführt haben und was als Erklärung für den, vor allem in Gruppe 1 bestehenden, großen Unterschied in der Prävalenz der LVH dienen kann. Zudem wurde bei  $LVM_h$  ein einheitlicher Grenzwert benutzt und keine altersspezifischen Perzentilen, was eine Fehlerquelle und zugleich weiterer Grund für das Vorliegen falsch positiver Ergebnisse sein kann. Die Kinder in Gruppe 1 mit LVH basierend auf der Einteilung nach  $LVM_h$  waren, bis auf zwei Ausnahmen, nicht adipös. Eine Fehleinteilung aufgrund einer Adipositas spielt daher wohl in diesem Kollektiv keine bzw. eher eine niedere Rolle und kann den großen Unterschied der Prävalenz für eine LVH in Gruppe 1 nicht erklären. Dahingegen waren die Patienten in Gruppe 2 mit LVH nach  $LVM_h$  alle übergewichtig oder adipös was durchaus zu falsch positiven Ergebnissen geführt haben kann.

So betrachtet, scheint eine Einteilung nach  $LVM_h$  bei Patienten mit Achondroplasie kein geeignetes Kriterium zu sein um eine linksventrikuläre Hypertrophie zu diagnostizieren, da es zu übermäßig vielen falsch positiven Ergebnissen kommen kann. Bei Verwendung der  $LVM_i$  besteht jedoch das Risiko, dass Patienten mit LVH nicht erkannt werden. Eine Einteilung nach der Lean Body Mass scheint ein besseres, wenn auch aufwendigeres Mittel, zu sein um eine richtige Klassifizierung durchzuführen. Aber nur die richtige Diagnose bewahrt den Patienten (und seine Familie) vor unnötigen Sorgen um seine Gesundheit, erspart ihm gegebenenfalls weiterführende überflüssige Interventionen und nur so werden zudem zusätzliche Belastungen für das Gesundheitssystem abgewendet. Folgestudien um eine gute und praktikable Formel zu entwickeln und zu überprüfen, werden weiterhin notwendig sein. Diese sollten nicht nur normalwüchsige Probanden einschließen sondern auch bei Patienten mit Kleinwuchs durchgeführt werden um die Aussagekraft, auch bei anderem Körperbau, zu erhöhen.

### 5.4.3 LVH und arterielle Hypertonie

Die durch die arterielle Hypertonie bedingte Umstrukturierung des linken Ventrikels ist ein komplexer Vorgang, der auf Interaktion der Kardiomyozyten und anderen Zellen wie unter anderem Fibroblasten und Endothel- sowie Immunzellen basiert. Durch die Hypertonie wird der linke Ventrikel mechanisch gedehnt. In der Folge werden intrazelluläre Signalkaskaden aktiviert. Dadurch kommt es letztlich zu einer Vergrößerung der Kardiomyozyten um die Wandspannung im Ventrikel zu reduzieren. Dieser Anpassungsvorgang wird ebenso durch den Einfluss verschiedener neurobiologischer Mechanismen gesteuert. Daneben kann es durch proinflammatorische Prozesse zu einer Fibrosierung des Myokards kommen, was wiederum zu einer reduzierten Ejektionsfraktion führen kann.

Traditionelle Modelle besagen, dass es durch einen dauerhaft erhöhten Druck im linken Ventrikel zu einer steigenden linksventrikulären Muskelmasse und zunehmender relativen Wanddicke mit nachfolgender Beeinträchtigung der Compliance und einem steigenden Füllungsdruck im linken Vorhof kommt. Durch diese Volumenbelastung kommt es dann zusätzlich zu einer Dilatation des linken Vorhofs. Dahingegen führe ein dauerhaft erhöhtes Volumen im linken Ventrikel zu einer Dilatation des linken Ventrikels bei normaler relativer Wanddicke [114, 115]. Somit würde eine arterielle Hypertonie (Druckbelastung) zunächst zu einem konzentrischen Remodelling und dann zu einer konzentrischen Hypertrophie führen, während z.B. eine Aortenklappeninsuffizienz (Volumenbelastung) zu einer exzentrischen Hypertrophie führt. Doch mittlerweile liegen neue Erkenntnisse vor, dass ein kontinuierlich erhöhter Blutdruck zu verschiedenen Umbauprozessen an verschiedenen Stellen im linken Ventrikel führen kann [131]. Es gibt sogar Studien, bei denen die Prävalenz der exzentrischen Hypertrophie bei Patienten mit arterieller Hypertonie höher lag als die der konzentrischen [137].

In der 2019 veröffentlichten Studie an der PAMELA Population (Pressioni Monitorate

E Loro Associazioni) zeigte sich, dass bereits prähypertensive Patienten im Vergleich zu normotensiven Patienten ein höheres Risiko besitzen eine LVH zu entwickeln [138]. Dies macht deutlich, wie wichtig es ist eine arterielle Hypertonie frühzeitig zu entdecken und zu behandeln. Zumal sich unter konsequenter Therapie eines Bluthochdrucks die linksventrikuläre Hypertrophie zurückbilden und sich dadurch die Prognose des Patienten verbessern kann. Dies ist allerdings von verschiedenen prognostischen Faktoren wie unter anderem der Krankheitsdauer und weiteren vorhandenen Komorbiditäten (Adipositas, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie) und deren Verlauf abhängig [115].

Eine Blutdruckmessung gehört heutzutage zu jeder Routineuntersuchung dazu. Die geeigneten Geräte sind überall vorhanden, es ist schnell durchzuführen und liefert so auch innerhalb kürzester Zeit ein aussagekräftiges Ergebnis. Außerdem kann der Patient die Messungen gut alleine zuhause durchführen, was für Management und Therapie der arteriellen Hypertonie eine wichtige Rolle spielt. Für die Messung am Oberarm stehen verschiedene Manschettengrößen zur Verfügung. Die Manschette muss sowohl in der Breite als auch in der Länge passend für den Oberarm sein. Hier besteht jedoch bei den Patienten mit Achondroplasie ein Problem. Durch den Gendefekt sind die Oberarme häufig verkürzt, der Umfang entspricht aber meist dem eines Normalwüchsigen. Somit müssen Manschetten verwendet werden, die zwar in der Länge passen, aber eigentlich zu breit für die Patienten sind, da es keine speziell für diese Bedürfnisse vorhandenen Manschetten gibt. Durch eine unpassende Manschette können aber Messfehler entstehen. Eine zu schmale Manschette sorgt für zu hohe, eine zu breite Manschette sorgt für zu niedrige Werte. Bei den Patienten in unserem Kollektiv fiel ein erhöhter systolischer Blutdruck auf. Da vermutlich die Manschetten eher zu breit waren, ist es durchaus möglich, dass die wahren Blutdruckwerte noch höher lagen als tatsächlich gemessen. Das könnte auch erklären, warum die diastolischen Blutdruckwerte noch normwertig waren. Man muss jedoch bedenken, dass die gemessenen Werte nur Momentaufnahmen darstellen. Durch Angst, Nervosität oder starkes Schreien bei Kleinkindern kann der Blutdruck steigen. Daraus kann ein höherer Wert wie für den Patienten üblich resultieren. Anhand eines einzelnen Wertes darf deshalb nicht die Diagnose einer arteriellen Hypertonie gestellt werden. Vielmehr hätte bei den Patienten mit auffälligem Blutdruck eine 24 Stunden Messung erfolgen müssen um zu überprüfen, ob tatsächlich eine arterielle Hypertonie vorliegt oder die erhöhten Werte eine Ausnahme darstellten. Dies war aber aufgrund des Studiendesigns nicht möglich.

Die Patienten mit arterieller Hypertonie in unserem Kollektiv wiesen eine höhere linksventrikuläre Muskelmasse auf. Auch wenn der Zusammenhang nicht signifikant war, so decken sich die Ergebnisse doch mit denen anderer Studien. In Gruppe 2 war zudem die konzentrische Hypertrophie die zweithäufigste Ventrikelgeometrie des linken Ventrikels. Davon waren die Frauen stärker betroffen als die Männer, obwohl diese signifikant höhere systolische Blutdruckwerte hatten.

#### **5.4.4 LVH und Adipositas**

Durch eine Adipositas soll es zu einem erhöhten Blutvolumen kommen, was wiederum in einer Volumenbelastung des linken Ventrikels und der Ausbildung einer exzentrischen Hypertrophie resultiert. Andere Quellen besagen allerdings, dass Adipositas mit einer relativ erhöhten Wanddicke des linken Ventrikels einhergeht und daher auch primär zu einem konzentrischen Remodelling und einer konzentrischen Hypertrophie führen kann [132, 133]. Deshalb verglichen Dhuper et al. [134] die Ventrikelgeometrien von adipösen Kindern mit denen einer normalgewichtigen Kontrollgruppe. Das konzentrische Remodelling war bei den adipösen Kindern die häufigste Ventrikelgeometrie. Sie kamen außerdem zu dem Schluss, dass Adipositas, ein erhöhter systolischer Blutdruck und das Vorliegen einer konzentrischen Hypertrophie Prädiktoren für die Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion sind. Adipositas sei zwar, laut ihrer Meinung, ein Risikofaktor für die Entwicklung einer konzentrischen Hypertrophie, allerdings spiele der Einfluss eines erhöhten Blutdrucks eine tragendere Rolle. Auch Alp et al. [135] führten eine vergleichbare Studie durch. Der Großteil der adipösen Kinder und Jugendlichen bot eine normale Ventrikelgeometrie. Alle anderen Geometrien des linken Ventrikels waren in der Gruppe der Kinder mit Adipositas und arterieller Hypertonie mehr vertreten als in der Gruppe mit Adipositas aber ohne Bluthochdruck. Die Patienten mit konzentrischem Remodelling und konzentrischer Hypertrophie hatten dabei höhere SBP und DBP als die Patienten mit exzentrischer Hypertrophie. Daniels und Kollegen [136] kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass Patienten mit konzentrischem Remodelling und konzentrischer Hypertrophie höhere systolische Blutdruckwerte boten als Teilnehmer mit exzentrischer Hypertrophie.

Neben den Veränderungen in der Geometrie des linken Ventrikels fielen in den oben genannten Studien noch weitere echokardiographische Besonderheiten auf. So boten adipöse Patienten unter anderem einen erhöhten linksatrialen Durchmesser, sowie erhöhte LVIS und LVID im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Außerdem fielen reduzierte diastolische Funktionsparameter auf bei unauffälligen systolischen Werten.

Der genaue Einfluss von Adipositas auf eine Umstrukturierung des linken Ventrikels bleibt weiterhin schwierig zu klären, da häufig andere Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder Hyperlipidämie gleichzeitig vorliegen.

#### **5.4.5 Assoziation der LVH zu anderen kardiovaskulären Erkrankungen**

Eine linksventrikuläre Hypertrophie kann in erster Linie zur Entwicklung einer systolischen Herzinsuffizienz führen. Allerdings prädispositioniert sie auch für die Entstehung einer diastolischen Herzinsuffizienz, bei der eine erhaltene systolische Funktion vorliegt [139]. Saar und Kollegen [139] gehen davon aus, dass bei vorliegender LVH und hinzukommender KHK es durch einen Myokardinfarkt zur Entwicklung einer systolischen Herzinsuffizienz kommt. Geschieht dies aber nicht, so entwickelt sich auf Boden der

LVH eher eine diastolische Herzinsuffizienz.

2019 veröffentlichten Wehner et al. [140] ihre Ergebnisse aus einer Studie, in der sie die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels in Beziehung mit der Überlebenswahrscheinlichkeit brachten. Es stellte sich heraus, dass eine EF von 60-65% auch nach Adjustierung mehrere Confounder mit der niedrigsten Mortalität assoziiert war. Sowohl niedrigere als auch höhere Werte waren mit einer erhöhten Sterbelichkeit verbunden.

In unserem Patientenkollektiv war eine erhöhte Ejektionsfraktion auffällig. Die restlichen systolischen Funktionsparameter stellten sich unauffällig dar. Somit bietet sich bei unseren Probanden kein Hinweis für eine systolische Herzinsuffizienz. Nicht ausgeschlossen werden kann dahingegen, dass bei den Patienten eine diastolische Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion vorliegt. Hierzu wären weitere Untersuchungen mit Bestimmung der diastolischen Funktionsparameter notwendig. Sowohl Adipositas als auch eine arterielle Hypertonie können diese verursachen. Wie bereits erwähnt, kommen beide häufig in unserem Patientenkollektiv vor. Ein vermehrtes Vorkommen einer diastolischen Herzinsuffizienz kann somit durchaus möglich sein.

Eine LVH ist außerdem positiv assoziiert mit dem Auftreten eines Myokardinfarkts. Zudem haben Patienten mit LVH ein größeres Risiko an Herzrhythmusstörungen zu erkranken, vor allem an Vorhofflimmern aber auch an supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien [115]. Erkrankungen, die in einem plötzlichen Herzstillstand enden können. Vier der teilnehmenden Probanden boten keinen Sinusrhythmus, zwei Kinder und zwei erwachsene Frauen. Hinweise für ein gehäuftes Auftreten von Herzrhythmusstörungen bot sich jedoch in unserem Patientengut nicht.

## **5.5 Intima-Media-Dicke**

In mehreren Studien konnte festgestellt werden, dass eine Verdickung der IMT der Arteria carotis als Frühmarker für Arteriosklerose gilt. Zudem lässt sie Rückschlüsse auf die Situation in anderen Gefäßen wie z.B. den Koronararterien zu. Außerdem steht eine Verdickung der IMT mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, erhöhten Triglyceriden, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Rauchen in Zusammenhang [93, 141, 142, 144, 147]. Die Bestimmung mittels Ultraschall ist einfach in der Handhabung, breit verfügbar, nicht invasiv, wird gut vom Patienten toleriert und liefert bei standardisierter Anwendung gut reproduzierbare Ergebnisse [141, 144, 148]. Deshalb wird die IMT heutzutage zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos der Patienten benutzt. Jäger et al. [143] geben allerdings zu bedenken, dass nicht jeder Patient mit einer erhöhten IMT ein kardiovaskuläres Ereignis entwickelt und dass eine unauffällige IMT nicht bedeutet, dass der Patient nie von einem kardiovaskulären Ereignis betroffen sein wird. Deshalb stehen die Autoren fixen Grenzwerten für eine normale IMT distanziert gegenüber. 2012 konnten aber Nair und Kollegen [147] feststellen, dass bei Patienten mit einer KHK ein Rückgang der IMT die Wahrscheinlichkeit zukünftiger kardio-

vaskulärer Ereignisse reduziert. Worüber sich alle Autoren einig sind, ist, dass die IMT automatisch mit zunehmendem Alter steigt [93, 141, 142, 143, 144, ?, 146, 147, 148]. Demzufolge herrschen im Alter höhere Grenzwerte wie in der Kindheit und Jugend. Männer haben zudem höhere Werte wie Frauen, zumindest im prämenopausalem Alter. Dies wird mit dem kardioprotektiven Effekt der Östrogene in Verbindung gebracht [141, 144, 147]. Iannuzzi sowie Böhm et al. [144, 145] fanden überdies, dass adipöse Kinder eine signifikant höhere IMT aufweisen als Normalgewichtige. Dies führt zu der Annahme, dass Adipositas im Kindesalter einen starken Einfluss auf eine frühe Manifestation einer Arteriosklerose hat. Vor allem wenn andere Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie oder eine Insulinresistenz hinzukommen.

In unserem Patientengut fand sich bei keinem Patienten eine erhöhte IMT. Somit bot sich kein Hinweis für eine Frühform der Arteriosklerose. Ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI oder einer arteriellen Hypertonie mit der IMT konnte bei unseren Teilnehmern ebenfalls nicht festgestellt werden. Dies kann durch die kleine Gruppengröße bedingt sein. Auch stellte sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern da, was am ehesten durch das insgesamt junge Patientenalter bedingt sein wird.

## **6 Zusammenfassung in Bezug auf die Fragestellungen**

### **6.1 Haben Menschen mit Achondroplasie normwertige Vitalzeichen sowie elektro- und echokardiographische Parameter?**

Die peripher gemessene Sauerstoffsättigung zeigte sich im Wachzustand der Patienten als weitestgehend unauffällig. Auffallend war dahingegen bei beiden Patientengruppen ein erhöhter systolischer Blutdruck bei gleichzeitig normwertigem diastolischem Blutdruck woraus eine hohe Amplitude resultierte. Auch bei Betrachtung der z-Scores für den Blutdruck fielen in Gruppe 1 erhöhte Werte für den systolischen Blutdruck auf. Besonderheiten bei den EKG-Parametern boten sich bei unserem Patientenkollektiv nicht.

Die Mittelwerte der z-Scores lagen in Gruppe 1 bei den echokardiographischen Parametern vorwiegend bei Werten um 1. Somit lagen die Kinder und Jugendlichen mit Achondroplasie bereits eine Standardabweichung über dem Mittelwert im Vergleich zu Gleichaltrigen des selben Geschlechts. In Gruppe 1 konnten zudem erhöhte Werte für den Aortenklappendurchmesser erhoben werden, was gegen die Theorie von kleineren Gefäßdurchmessern bei kleinwüchsigen Menschen spricht. Auch bei den Erwachsenen in Gruppe 2 stellte sich der Aortenklappendurchmesser nämlich als vorwiegend normwertig dar. Bei beiden Gruppen zeigten sich bis auf eine erhöhte EF, normale systolische Funktionsparameter.

### **6.2 Bestehen in den verschiedenen Altersgruppen Unterschiede zwischen den Geschlechtern bezüglich der erhobenen Parameter?**

Bei den Kindern und Jugendlichen hatten die Jungen signifikant niedrigere z-Scores für den SBP als die Mädchen. In Gruppe 2 hatten die Männer eine signifikant größere Amplitude als die Frauen. Bei beiden Gruppen hatte das männliche Geschlecht wesentlich höhere Werte beim SLI. In Gruppe eins hatten die Mädchen außerdem ein signifikant höheres CP als ihr männliches Pendant. Während in Gruppe 1 keine wesentlichen Unterschiede in den echokardiographischen M-Mode Basisparametern vorlagen, so boten die Männer in Gruppe 2 signifikant höhere Werte für IVSd und IVSs als die weiblichen Teilnehmerinnen.

### **6.3 Liegen kardiovaskuläre Risikofaktoren vor?**

Übergewicht und Adipositas spielen bei Menschen mit Achondroplasie eine wichtige Rolle, da sie sehr häufig vertreten sind. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, welche BMI-Grenzen für die Definition verwendet werden, um so Risikopatienten zu

identifizieren und entsprechende Maßnahmen gegen eine weitere Gewichtszunahme bzw. zur Gewichtsreduktion einleiten zu können. Deshalb sollte bereits bei Kindern und Jugendlichen die Entwicklung des Körpergewichts regelmäßig kontrolliert werden.

In unserem Patientenkollektiv fiel bei vielen Teilnehmern ein erhöhter systolischer Blutdruck auf, sodass per Definition eine arterielle Hypertonie vorlag die als kardiovaskulärer Risikofaktor gilt. Nichtsdestotrotz beruhte die Diagnose auf einer einmaligen Messung und sollte deshalb durch eine kontinuierliche Blutdruckmessung über 24 Stunden ergänzt werden. Nur so kann festgestellt werden, ob es sich bei den Werten nicht um einmalig erhöhte Werte im Rahmen der Untersuchungssituation handelte.

Hinweise für eine frühe Arteriosklerose als weiterer kardiovaskulärer Risikofaktor bot sich nicht, da die IMT bei allen Patienten unauffällig war. Das Ergebnis kann allerdings durch das junge Patientenalter verfälscht sein. Interessant wäre deshalb wie sich die IMT bei älteren Menschen mit Achondroplasie abbildet. Die vorliegenden Ergebnisse aus unserem Patientengut legen allerdings nahe, dass ein vermehrtes Auftreten von arteriosklerotischen Veränderungen nicht Grund für die erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Kleinwuchs sind.

In weiterführenden Studien ist empfehlenswert auch ein Augenmerk auf das Vorliegen anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, Hypercholesterinämie und Rauchen bei Menschen mit Achondroplasie zu legen.

#### **6.4 Gibt es elektro- oder echokardiographische Hinweise für eine linksventrikuläre Hypertrophie?**

Bei insgesamt sieben Teilnehmer gab es elektrokardiographische Hinweise für das Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie. Dabei handelte es sich ausschließlich um männliche Probanden. Auch in der Echokardiographie boten sich Hinweise für eine LVH. Vor allem bei den Erwachsenen kamen neben der normalen Ventrikelgeometrie auch das konzentrische Remodeling und die konzentrische Hypertrophie häufig vor. Nach  $LVM_h$  boten mehr Probanden eine erhöhte linksventrikuläre Muskelmasse, als bei Verwendung von  $LVM_i$ . Dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass die Prävalenz der LVH bei Indizierung auf die  $KL^{2,7}$  bei Patienten mit einer Körperlänge unter 140 cm häufig überschätzt wird. Somit scheint eine Einteilung nach  $LVM_h$  bei Patienten mit Achondroplasie kein geeignetes Kriterium zu sein um eine linksventrikuläre Hypertrophie zu diagnostizieren. Jedoch muss ebenso bewusst sein, dass bei Verwendung der  $LVM_i$  das Risiko besteht, dass Patienten mit LVH nicht erkannt werden. Es bleibt also weiteren Studien vorbehalten, die geeignete Methode für die Diagnose einer LVH bei Menschen mit Achondroplasie bzw. Kleinwuchs festzulegen.

## 6.5 Bestehen Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren und elektro- bzw. echokardiographischen Hinweisen für eine linksventrikuläre Hypertrophie?

In unserem Patientenkollektiv hatte der BMI einen positiven signifikanten Einfluss auf die Höhe des systolischen Blutdrucks, nicht aber auf die Höhe des diastolischen Wertes. Ein wesentlicher Zusammenhang zwischen BMI/ arterieller Hypertonie und IMT konnte nicht dargestellt werden. Auch wenn die Patienten mit arterieller Hypertonie eine höhere linksventrikuläre Muskelmasse boten, so war der Unterschied als nicht signifikant zu werten. Außerdem zeigte sich, dass Patienten mit Hinweisen für eine linksventrikuläre Hypertrophie im EKG niedrigere systolische und diastolische Blutdruckwerte boten. Der Unterschied war aber nur für den diastolischen Blutdruck signifikant. Dies widerspricht der eigentlichen Annahme, da man davon ausgeht, dass ein erhöhter Blutdruck zu einer LVH führt und sich diese dann im EKG sichtbar macht. Während Patienten mit elektrokardiographischen Hinweisen höhere Werte bezüglich LVM und  $LVM_i$  aufweisen, so sind die Mittelwerte in beiden Gruppen betreffend  $LVM_h$  annähernd gleich. Für keinen Parameter konnte aber ein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

## Literatur

- [1] Mohnike K, Klingebiel K-H, Vaupel N, Zabel B. Achondroplasie und Hypochondroplasie - Diagnostik und Betreuung spezifischer Kleinwuchsformen: ABW Wissenschaftsverlag; 2013. p.3.
- [2] Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet* (London, England). 2007;370(9582):162-72.
- [3] Schaaf CP, Zschocke J. Basiswissen Humangenetik. Springer-Lehrbuch. 2., überarbeitete Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Imprint: Springer; 2013. p. 253-5.
- [4] Schaaf CP, Zschocke J. Basiswissen Humangenetik. Springer-Lehrbuch. 2., überarbeitete Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Imprint: Springer; 2013. p. 72-4.
- [5] Hecht JT, Francomano C, Horton WA, Annegers J. Mortality in achondroplasia. *American journal of human genetics*. 1987;41(3):454.
- [6] Wynn J, King TM, Gambello MJ, Waller DK, Hecht JT. Mortality in achondroplasia study: A 42-year follow-up. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2007;143(21):2502-11.
- [7] Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, Pelet A, Rozet J-M, Maroteaux P, et al. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. 1994.
- [8] Bellus GA, Hefferon TW, de Luna RO, Hecht JT, Horton WA, Machado M, et al. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *American journal of human genetics*. 1995;56(2):368.
- [9] Laederich MB, Horton WA. FGFR3 targeting strategies for achondroplasia. *Expert reviews in molecular medicine*. 2012;14:e11.
- [10] Ornitz DM, Itoh N. The fibroblast growth factor signaling pathway. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*. 2015;4(3):215-66.
- [11] Escobar LF, Tucker M, Bamshad M. A second family with CATSHL syndrome: Confirmatory report of another unique FGFR3 syndrome. *American journal of medical genetics Part A*. 2016;170(7):1908-11.
- [12] Toydemir RM, Brassington AE, Bayrak-Toydemir P, Krakowiak PA, Jorde LB, Whitby FG, et al. A novel mutation in FGFR3 causes camptodactyly, tall stature, and hearing loss (CATSHL) syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2006;79(5):935-41.
- [13] Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: development, pathogenesis, and therapy. *Developmental Dynamics*. 2017;246(4):291-309.

- [14] Francomano CA, De Luna RIO, Hefferon TW, Bellus GA, Turner CE, Taylor E, et al. Localization of the achondroplasia gene to the distal 2. 5 Mb of human chromosome 4p. *Human molecular genetics*. 1994;3(5):787-92.
- [15] Le Merrer M, Rousseau F, Legeai-Mallet L, Landais J-C, Pelet A, Bonaventure J, et al. A gene for achondroplasia–hypochondroplasia maps to chromosome 4p. *Nature genetics*. 1994;6(3):318.
- [16] Velinov M, Slaugenhaupt SA, Stoilov I, Scott Jr CI, Gusella JF, Tsipouras P. The gene for achondroplasia maps to the telomeric region of chromosome 4p. *Nature genetics*. 1994;6(3):314.
- [17] Shiang R, Thompson LM, Zhu Y-Z, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell*. 1994;78(2):335-42.
- [18] Naski MC, Wang Q, Xu J, Ornitz DM. Graded activation of fibroblast growth factor receptor 3 by mutations causing achondroplasia and thanatophoric dysplasia. *Nature Genetics*. 1996;13:233.
- [19] Webster MK, Donoghue DJ. Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor 3 by the transmembrane domain point mutation found in achondroplasia. *The EMBO journal*. 1996;15(3):520-7.
- [20] Monsonego-Ornan E, Adar R, Feferman T, Segev O, Yayon A. The transmembrane mutation G380R in fibroblast growth factor receptor 3 uncouples ligand-mediated receptor activation from down-regulation. *Molecular and cellular biology*. 2000;20(2):516-22.
- [21] Superti-Furga A, Steinmann B, Gitzelmann R, Eich G, Giedion A, Bucher H, et al. A glycine 375-to-cysteine substitution in the transmembrane domain of the fibroblast growth factor receptor-3 in a newborn with achondroplasia. *European journal of pediatrics*. 1995;154(3):215-9.
- [22] Zhang SR, Zhou XQ, Ren X, Wang TT, Yuan MX, Wang Q, et al. Ser217Cys mutation in the Ig II domain of FGFR3 in a Chinese family with autosomal dominant achondroplasia. *Chinese medical journal*. 2007;120(11):1017-9.
- [23] Takagi M, Kouwaki M, Kawase K, Shinohara H, Hasegawa Y, Yamada T, et al. A novel mutation Ser344Cys in FGFR3 causes achondroplasia with severe platyspondyly. *American journal of medical genetics Part A*. 2015;167a(11):2851-4.
- [24] Bellus GA, Bamshad MJ, Przylepa KA, Dorst J, Lee RR, Hurko O, et al. Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN):

phenotypic analysis of a new skeletal dysplasia caused by a Lys650Met mutation in fibroblast growth factor receptor 3. *American journal of medical genetics*. 1999;85(1):53-65.

- [25] Abée C. FGFR3 Mutation, Tumorangiogenese und klinisches Outcome in Urothelkarzinomen 2014.
- [26] Williams SV, Hurst CD, Knowles MA. Oncogenic FGFR3 gene fusions in bladder cancer. *Human molecular genetics*. 2012;22(4):795-803.
- [27] Dienstmann R, Rodon J, Prat A, Perez-Garcia J, Adamo B, Felip E, et al. Genomic aberrations in the FGFR pathway: opportunities for targeted therapies in solid tumors. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(3):552-63.
- [28] Aviezer D, Golembo M, Yayon A. Fibroblast growth factor receptor-3 as a therapeutic target for achondroplasia-genetic short limbed dwarfism. *Current drug targets*. 2003;4(5):353-65.
- [29] Jonquoy A, Mugniery E, Benoist-Lasselín C, Kaci N, Le Corre L, Barbault F, et al. A novel tyrosine kinase inhibitor restores chondrocyte differentiation and promotes bone growth in a gain-of-function Fgfr3 mouse model. *Human molecular genetics*. 2011;21(4):841-51.
- [30] Garcia S, Dirat B, Tognacci T, Rochet N, Mouska X, Bonnafous S, et al. Postnatal soluble FGFR3 therapy rescues achondroplasia symptoms and restores bone growth in mice. *Science translational medicine*. 2013;5(203):203ra124.
- [31] Lorget F, Kaci N, Peng J, Benoist-Lasselín C, Mugniery E, Oppeneer T, et al. Evaluation of the therapeutic potential of a CNP analog in a Fgfr3 mouse model recapitulating achondroplasia. *Am J Hum Genet*. 2012;91(6):1108-14.
- [32] BioMarin. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Infants and Young Children With Achondroplasia.
- [33] Unger S, Bonafé L, Gouze E. Current care and investigational therapies in achondroplasia. *Current osteoporosis reports*. 2017;15(2):53-60.
- [34] Santra M, Zhan F, Tian E, Barlogie B, Shaughnessy J. A subset of multiple myeloma harboring the t (4; 14)(p16; q32) translocation lacks FGFR3 expression but maintains anIGH/MMSET fusion transcript. *Blood*. 2003;101(6):2374-6.
- [35] Penrose LS. Parental age and mutation. *Lancet (London, England)*. 1955;269(6885):312-3.

- [36] Orioli IM, Castilla EE, Scarano G, Mastroiacovo P. Effect of paternal age in achondroplasia, thanatophoric dysplasia, and osteogenesis imperfecta. *American journal of medical genetics*. 1995;59(2):209-17.
- [37] Wilkin DJ, Szabo JK, Cameron R, Henderson S, Bellus GA, Mack ML, et al. Mutations in fibroblast growth-factor receptor 3 in sporadic cases of achondroplasia occur exclusively on the paternally derived chromosome. *The American Journal of Human Genetics*. 1998;63(3):711-6.
- [38] Wilkie AO, Slaney SF, Oldridge M, Poole MD, Ashworth GJ, Hockley AD, et al. Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nature genetics*. 1995;9(2):165.
- [39] Glaser RL, Broman KW, Schulman RL, Eskenazi B, Wyrobek AJ, Jabs EW. The paternal-age effect in Apert syndrome is due, in part, to the increased frequency of mutations in sperm. *The American Journal of Human Genetics*. 2003;73(4):939-47.
- [40] Goriely A, Wilkie AO. Paternal age effect mutations and selfish spermatogonial selection: causes and consequences for human disease. *Am J Hum Genet*. 2012;90(2):175-200.
- [41] Shinde DN, Elmer DP, Calabrese P, Boulanger J, Arnheim N, Tiemann-Boege I. New evidence for positive selection helps explain the paternal age effect observed in achondroplasia. *Human molecular genetics*. 2013;22(20):4117-26.
- [42] Arnheim N, Calabrese P. Germline stem cell competition, mutation hot spots, genetic disorders, and older fathers. *Annual review of genomics and human genetics*. 2016;17:219-43.
- [43] Giudicelli MD, Serazin V, Le Sciellour CR, Albert M, Selva J, Giudicelli Y. Increased achondroplasia mutation frequency with advanced age and evidence for G1138A mosaicism in human testis biopsies. *Fertility and sterility*. 2008;89(6):1651-6.
- [44] Mohnike K, Klingebiel K-H, Vaupel N, Zabel B. Achondroplasie und Hypochondroplasie - Diagnostik und Betreuung spezifischer Kleinwuchsformen: ABW Wissenschaftsverlag; 2013. p.29-33
- [45] Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“, (April 2014).
- [46] Diagnostik, Therapie und Prävention von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter (15.10.2015).

- [47] Organization WH. Obesity and overweight 16.02.2018 [Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>].
- [48] Hecht JT, Hood OJ, Schwartz RJ, Hennessey JC, Bernhardt BA, Horton WA, et al. Obesity in achondroplasia. *American journal of medical genetics*. 1988;31(3):597-602.
- [49] Schulze KJ, Alade YA, McGready J, Hoover-Fong JE. Body mass index (BMI): The case for condition-specific cut-offs for overweight and obesity in skeletal dysplasias. *Am J Med Genet A A*. 2013;161:2110-2.
- [50] Madsen A, Fredwall SO, Maanum G, Henriksen C, Slettahjell HB. Anthropometrics, diet, and resting energy expenditure in Norwegian adults with achondroplasia. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2019.
- [51] Saint-Laurent C, Garcia S, Sarrazy V, Dumas K, Authier F, Sore S, et al. Early postnatal soluble FGFR3 therapy prevents the atypical development of obesity in achondroplasia. *PloS one*. 2018;13(4):e0195876.
- [52] Ceroni JRM, Soares DCdQ, Testai LdC, Kawahira RSH, Yamamoto GL, Sugayama SMM, et al. Natural history of 39 patients with Achondroplasia. *Clinics*. 2018;73.
- [53] Löwel H. Themenheft 33" Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt". 2006.
- [54] Gertler MM, Garn SM, White PD. Young candidates for coronary heart disease. *Journal of the American Medical Association*. 1951;147(7):621-5.
- [55] Paajanen TA, Oksala NK, Kuukasjärvi P, Karhunen PJ. Short stature is associated with coronary heart disease: a systematic review of the literature and a meta-analysis. *European heart journal*. 2010;31(14):1802-9.
- [56] Trenkwalder T, Kessler T, Schunkert H, Erdmann J. *Genetics of coronary artery disease: Short people at risk? : Taylor & Francis; 2015.*
- [57] Herold G. *Innere Medizin*2015.
- [58] Alassal MA, Youssef M, Koudieh M. Coronary bypass using bilateral internal mammary arteries in an achondroplast. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. 2015;23(1):70-1.
- [59] Tagarakis GI, Karangelis D, Baddour AJ, Desimonas N, Tsantsaridou A, Daskalopoulos ME, et al. Coronary artery surgery in a man with achondroplasia: a case report. *Journal of medical case reports*. 2010;4(1):348.

- [60] Balaguer JM, Perry D, Crowley J, Moran JM. Coronary artery bypass grafting in an achondroplastic dwarf. *Texas Heart Institute Journal*. 1995;22(3):258.
- [61] Kumar V, Kumar V. A case of multivessel PTCA in achondroplasia patient. *The Egyptian Heart Journal*. 2017;69(1):85.
- [62] Srinivas SK, Ramalingam R, Manjunath CN. A rare case of percutaneous coronary intervention in achondroplasia. *The Journal of invasive cardiology*. 2013;25(6):E136-8.
- [63] Grundmann U, Lausberg H, Schäfers H-J. Akute Aortendissektion. *Der Anaesthesist*. 2006;55(1):53-63.
- [64] Al-Jughiman M, Yanagawa B, Rondi K, Dalamagas C, Peterson MD, Bonneau D. Acute type A dissection repair in an achondroplastic dwarf. *Aorta*. 2014;2(04):143-6.
- [65] Moriyama S, Hara M, Kaneko Y. Acute type A aortic dissection repair in an octogenarian with achondroplasia: a case report. *Surgical case reports*. 2018;4(1):53.
- [66] Christen T, Lerch R, Trigo Trindade P, editors. Die Aortenklappenstenose beim Erwachsenen. Teil 1. Ätiologie, Pathophysiologie und Diagnose. *Swiss Medical Forum*; 2006: EMH Media.
- [67] Scafuri A, Moscarelli M, Wolf LG, Del Giudice C, Nardi P, Chiariello L. Aortic root enlargement for aortic valve replacement in an achondroplastic dwarf. *Texas Heart Institute Journal*. 2005;32(3):442.
- [68] Baikoussis NG, Argiriou M, Argiriou O, Dedeillas P, Perceval S aortic valve implantation in an achondroplastic Dwarf. *Annals of cardiac anaesthesia*. 2016;19(1):166.
- [69] Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
- [70] Redlarski G, Palkowski A, Krawczuk M. Body surface area formulae: an alarming ambiguity. *Scientific reports*. 2016;6:27966.
- [71] Gräfe D. Ped(z) Kinderarzt Rechner 2008-2016 [Available from: <https://www.pedz.de/de/willkommen.html>].
- [72] Neuhauser H, Schienkiewitz A, Rosario AS, Dortschy R, Kurth B-M. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Robert Koch-Institut; 2013.

- [73] Hoover-Fong JE, Schulze KJ, McGready J, Barnes H, Scott CI. Age-appropriate body mass index in children with achondroplasia: interpretation in relation to indexes of height. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(2):364-71.
- [74] Bald M. Arterielle Hypertonie. *Pädiatrie up2date*. 2007:209-28.
- [75] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood pressure*. 2013;22(4):193-278.
- [76] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood pressure*. 2013;22(4):193-278.
- [77] Gertsch M. *Das EKG : Auf einen Blick und im Detail*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. p. 11.
- [78] Wilson FN, Johnston FD, Rosenbaum FF, Erlanger H, Kossmann CE, Hecht H, et al. The precordial electrocardiogram. *American heart journal*.27(1):19-85.
- [79] Bazett H. AN ANALYSIS OF THE TIME-RELATIONS OF ELECTROCARDIOGRAMS. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 1997;2(2):177-94.
- [80] Fridericia LS. The duration of systole in an electrocardiogram in normal humans and in patients with heart disease. 1920. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*. 2003;8(4):343-51.
- [81] Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. 1949. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*. 2001;6(4):343-68.
- [82] Molloy TJ, Okin PM, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy by the simple QRS voltage-duration product. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20(5):1180-6.
- [83] Roelandt J, Gibson DG. Recommendations for standardization of measurements from M-mode echocardiograms. *European heart journal*. 1980;1(5):375-8.

- [84] Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978;58(6):1072-83.
- [85] Kampmann C, Wiethoff C, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann C, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart*. 2000;83(6):667-72.
- [86] Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2006;7(2):79-108.
- [87] Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *The American journal of cardiology*. 1976;37(1):7-11.
- [88] Angermann C. *Praxis der Echokardiografie : das Referenzwerk zur echokardiografischen Diagnostik*. 3., überarb. Aufl. ed. Flachskampf FA, editor. Stuttgart u.a.: Thieme; 2011.p 191-193.
- [89] Devereux RB, Koren MJ, de Simone G, Roman MJ, Laragh JH. Left ventricular hypertrophy as a measure of preclinical hypertensive disease. *Am J Hypertens* 1992; 5:175S-181S.
- [90] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14.
- [91] Rodriguez CJ, Diez-Roux AV, Moran A, Jin Z, Kronmal RA, Lima J, et al. Left ventricular mass and ventricular remodeling among Hispanic subgroups compared with non-Hispanic blacks and whites: MESA (Multi-ethnic Study of Atherosclerosis). *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(3):234-42.
- [92] Kampmann C. *Kardiale Manifestation des Morbus Anderson-Fabry bei hemi- und heterozygoten Patienten und Einfluss der Enzymersatzbehandlung auf die assoziierte Kardiomyopathie [Habilitation]*. Mainz: Johannes-Gutenberg Universität 2001.
- [93] Frost D, Friedl A, Beischer W. Bestimmung der Intima-Media-Dicke an der Arteria carotis: methoden-, probanden-und untersucherabhängige Einflüsse. *Ultraschall in der Medizin*. 1998;19(04):168-73.

- [94] Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacological research*. 2017;122:1-7.
- [95] Ayer J, Charakida M, Deanfield JE, Celermajer DS. Lifetime risk: childhood obesity and cardiovascular risk. *European heart journal*. 2015;36(22):1371-6.
- [96] Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function. *Current obesity reports*. 2016;5(4):424-34.
- [97] Mohnike K, Klingebiel K-H, Vaupel N, Zabel B. Achondroplasie und Hypochondroplasie - Diagnostik und Betreuung spezifischer Kleinwuchsformen: ABW Wissenschaftsverlag; 2013. 211 p., p.135-141
- [98] Tasker RC, Dundas I, Lavery A, Fletcher M, Lane R, Stocks J. Distinct patterns of respiratory difficulty in young children with achondroplasia: a clinical, sleep, and lung function study. *Archives of disease in childhood*. 1998;79(2):99-108.
- [99] Julliard S, Boulé M, Baujat G, Ramirez A, Couloigner V, Beydon N, et al. Lung function, diagnosis, and treatment of sleep-disordered breathing in children with achondroplasia. *American journal of medical genetics Part A*. 2012;158(8):1987-93.
- [100] Mogayzel Jr PJ, Carroll JL, Loughlin GM, Hurko O, Francomano CA, Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children with achondroplasia. *The Journal of pediatrics*. 1998;132(4):667-71.
- [101] Mohnike K, Klingebiel K-H, Vaupel N, Zabel B. Achondroplasie und Hypochondroplasie - Diagnostik und Betreuung spezifischer Kleinwuchsformen: ABW Wissenschaftsverlag; 2013. p.37-40
- [102] Stokes DC, Wohl MEB, Wise RA, Pyeritz RE, Fairclough DL. The lungs and airways in achondroplasia: do little people have little lungs? *Chest*. 1990;98(1):145-52.
- [103] Tenconi R, Khirani S, Amaddeo A, Michot C, Baujat G, Couloigner V, et al. Sleep-disordered breathing and its management in children with achondroplasia. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2017;173(4):868-78.
- [104] Van Niekerk C, Van Deventer BS, du Toit-Prinsloo L. Long QT syndrome and sudden unexpected infant death. *BMJ Publishing Group*; 2017.
- [105] Ramalho D, Freitas J. Drug-induced life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death: A clinical perspective of long QT, short QT and Brugada syndromes. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2018;37(5):435-46.

- [106] Mitarbeiter GHu. Innere Medizin: Dr. med. Gerd Herold 2015. 1002 p.
- [107] Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *Journal of electrocardiology*. 2004;37 Suppl:81-90.
- [108] Phan DQ, Silka MJ, Lan YT, Chang RK. Comparison of formulas for calculation of the corrected QT interval in infants and young children. *The Journal of pediatrics*. 2015;166(4):960-4.e1-2.
- [109] Rabkin SW, Cheng XB. Nomenclature, categorization and usage of formulae to adjust QT interval for heart rate. *World journal of cardiology*. 2015;7(6):315-25.
- [110] Wernicke JF, Faries D, Breitung R, Girod D. QT correction methods in children and adolescents. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2005;16(1):76-81.
- [111] Puddu PE, Jouve R, Mariotti S, Giampaoli S, Lanti M, Reale A, et al. Evaluation of 10 QT prediction formulas in 881 middle-aged men from the seven countries study: emphasis on the cubic root Fridericia's equation. *Journal of electrocardiology*. 1988;21(3):219-29.
- [112] Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *The American journal of cardiology*. 1993;72(6):17b-22b.
- [113] Dalla Pozza R, Bechtold S, Käab S, Buckl M, Urschel S, Netz H, et al. QTc interval prolongation in children with Ulrich-Turner syndrome. *European journal of pediatrics*. 2006;165(12):831-7.
- [114] Lip G, Felmeden D, Li-Saw-Hee F, Beevers D. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive 'cardiomyopathy'? *European heart journal*. 2000;21(20):1653-65.
- [115] Yildiz M, Oktay AA, Stewart MH, Milani RV, Ventura HO, Lavie CJ. Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Progress in cardiovascular diseases*. 2020;63(1):10-21.
- [116] Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Devereux RB. Combining ECG criteria for left ventricular hypertrophy improves risk prediction in patients with hypertension. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(11):e007564.
- [117] Gertsch M. *Das EKG: auf einen Blick und im Detail*: Springer-Verlag; 2008.
- [118] Casale PN, Devereux RB, Alonso DR, Campo E, Kligfield P. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation*. 1987;75(3):565-72.

- [119] Tsiachris D, Chrysohoou C, Oikonomou E, Lazaros G, Dimitriadis K, Maragiannis D, et al. Distinct role of electrocardiographic criteria in echocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy according to age, in the general population: the Ikaria Study. *Journal of hypertension*. 2011;29(8):1624-32.
- [120] Lip G, Felmeden D, Li-Saw-Hee F, Beevers D. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive 'cardiomyopathy'? *European heart journal*. 2000;21(20):1653-65.
- [121] Bang CN, Soliman EZ, Simpson LM, Davis BR, Devereux RB, Okin PM, et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy predicts cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients: the ALLHAT study. *American journal of hypertension*. 2017;30(9):914-22.
- [122] Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Devereux RB. Combining ECG criteria for left ventricular hypertrophy improves risk prediction in patients with hypertension. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(11):e007564.
- [123] Kuch B, Hense H-W, Gneiting B, Döring A, Muscholl M, Bröckel U, et al. Body composition and prevalence of left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2000;102(4):405-10.
- [124] Foster BJ, Gao T, Mackie AS, Zemel BS, Ali H, Platt RW, et al. Limitations of expressing left ventricular mass relative to height and to body surface area in children. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(4):410-8.
- [125] Chinali M, Emma F, Esposito C, Rinelli G, Franceschini A, Doyon A, et al. Left ventricular mass indexing in infants, children, and adolescents: a simplified approach for the identification of left ventricular hypertrophy in clinical practice. *The Journal of pediatrics*. 2016;170:193-8.
- [126] Bella JN, Devereux RB, Roman MJ, O'Grady MJ, Welty TK, Lee ET, et al. Relations of left ventricular mass to fat-free and adipose body mass: the Strong Heart Study. *Circulation*. 1998;98(23):2538-44.
- [127] Dewey FE, Rosenthal D, Murphy Jr DJ, Froelicher VF, Ashley EA. Does size matter? Clinical applications of scaling cardiac size and function for body size. *Circulation*. 2008;117(17):2279-87.
- [128] Cuspidi C, Meani S, Negri F, Giudici V, Valerio C, Sala C, et al. Indexation of left ventricular mass to body surface area and height to allometric power of 2.7: is the difference limited to obese hypertensives? *Journal of human hypertension*. 2009;23(11):728-34.

- [129] Program NHBPE. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health ...; 2005.
- [130] Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(6):709-14.
- [131] de Marvao A, Dawes TJ, Shi W, Durighel G, Rueckert D, Cook SA, et al. Precursors of hypertensive heart phenotype develop in healthy adults: a high-resolution 3D MRI study. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(11):1260-9.
- [132] Gutin B, Treiber F, Owens S, Mensah GA. Relations of body composition to left ventricular geometry and function in children. *The Journal of pediatrics*. 1998;132(6):1023-7.
- [133] Peterson LR, Waggoner AD, Schechtman KB, Meyer T, Gropler RJ, Barzilai B, et al. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(8):1399-404.
- [134] Dhuper S, Abdullah RA, Weichbrod L, Mahdi E, Cohen HW. Association of obesity and hypertension with left ventricular geometry and function in children and adolescents. *Obesity*. 2011;19(1):128-33.
- [135] Alp H, Karaarslan S, Eklioglu BS, Atabek ME, Baysal T. The effect of hypertension and obesity on left ventricular geometry and cardiac functions in children and adolescents. *Journal of hypertension*. 2014;32(6):1283-92.
- [136] Daniels SR, Loggie JM, Khoury P, Kimball TR. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation*. 1998;97(19):1907-11.
- [137] de Marvao A, Dawes TJ, Shi W, Durighel G, Rueckert D, Cook SA, et al. Precursors of hypertensive heart phenotype develop in healthy adults: a high-resolution 3D MRI study. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(11):1260-9.
- [138] Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, Tadic M, Sala C, Grassi G, et al. High normal blood pressure and left ventricular hypertrophy echocardiographic findings from the PAMELA population. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2019;73(3):612-9.
- [139] Saar JA, Maack C. Hypertensive Kardiopathie und diastolische Herzinsuffizienz-Pathophysiologie, Diagnose, Prognose und Therapie. *Der Klinikarzt*. 2014;43(03):144-8.

- [140] Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *European heart journal*. 2020;41(12):1249-57.
- [141] Temelkova-Kurktschiev T, Fischer S, Koehler C, Mennicken G, Henkel E, Hanefeld M. Intima-Media-Dicke bei Gesunden ohne Risikofaktoren für Arteriosklerose. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2001;126(08):193-7.
- [142] Ludwig M, v Petzinger-Kruthoff A, v Buquoy M, Stumpe K. Intima-Media-Dicke der Karotisarterien: Früher Indikator für Arteriosklerose und therapeutischer Endpunkt. *Ultraschall in der Medizin*. 2003;24(03):162-74.
- [143] Jäger KA, Staub D. Haben Sie die Intima-Media-Dicke gemessen? *Ultraschall in Med*. 2009;30(05):434-7.
- [144] Böhm B, Hartmann K, Buck M, Oberhoffer R. Sex differences of carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents. *Atherosclerosis*. 2009;206(2):458-63.
- [145] Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Auriemma L, Romano ML, et al. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes care*. 2004;27(10):2506-8.
- [146] Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schmidt-Trucksass A. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss medical weekly*. 2012;142:w13705.
- [147] Nair SB, Malik R, Khattar RS. Carotid intima-media thickness: ultrasound measurement, prognostic value and role in clinical practice. *Postgraduate medical journal*. 2012;88(1046):694-9.
- [148] Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2012;34(4):290-6.
- [149] Zhang Y, Guallar E, Qiao Y, Wasserman BA. Is carotid intima-media thickness as predictive as other noninvasive techniques for the detection of coronary artery disease? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2014;34(7):1341-5.

# Danksagung

## **tabellarischer Lebenslauf**