

EHOKARDIOGRAFSKA PROCJENA FUNKCIJE LIJEVE KOMORE U MARFANOVOM SINDROMU: ODNOS PREMA PROGRESIJI DILATACIJE KORIJENA AORTE

ECHOCARDIOGRAPHIC EVALUATION OF LEFT VENTRICLE FUNCTION IN THE MARFAN SYNDROME: RELATION TO PROGRESSION OF AORTIC ROOT DILATATION

Aleksandar M. Lazarević, Satoshi Nakatani*

Sažetak. Cilj studije je bio da se ispita odnos između sistolne i dijastolne funkcije lijeve komore (LK) i progresije dilatacije korijena aorte u Marfanovom sindromu (MS). Ispitano je 27 bolesnika (starost 22 ± 14 godina, 16 muškarca), koji su praćeni dvodimenzionalnim ehokardiografskim pregledima (prosječna dužina praćenja $5,2 \pm 3,2$ godine). Mjereni su dijometri korijena aorte, dijastolni (Dd) i sistolni (Ds) dijametar LK, debljina zidova LK, frakcionisano skraćenje LK (FS), težina (1 do 4) aortne (AR) i mitralne (MR) regurgitacije. Takođe su mjereni Doppler-ehokardiografski parametri punjenja LK: maksimalna brzina ranog (E) i kasnog (A) punjenja LK, vrijeme deceleracije (VD) talasa E i odnos E/A kod svih bolesnika.

Brzina dilatacije korijena aorte, normalizovana u odnosu na dob i površinu tijela, bila je najveća u nivou sinusa Valsalve ($3 \pm 4\%$ godišnje). Bolesnici su podijeljeni u dvije grupe: sa brzom (B, $> 3\%$ godišnje, 12 bolesnika) i sporom (S, $\leq 3\%$ godišnje, 15 bolesnika) dilatacijom korijena aorte. Nije bilo značajne razlike u godinama, visini arterijskog pritiska, dimenzija LK, FS, debljine zidova LK, težine MR i AR između grupe B i S. Bolesnici u grupi B su imali produženo VD (199 ± 30 prema 172 ± 15 ms, $p = 0,005$), nižu amplitudu talasa E (54 ± 14 prema 68 ± 13 cm/s, $p = 0,0015$) i smanjen odnos brzine talasa E i A ($1,19 \pm 0,35$ prema $1,84 \pm 0,57$, $p < 0,005$). Nije bilo značajne razlike u amplitudi talasa A između dvije grupe. Disekcija aorte (proksimalna ili distalna) je bila češća u grupi B (7 bolesnika, 58%) nego u grupi S (0%, $p = 0,005$).

Sistolna funkcija LK ne utiče na brzinu progresije dilatacije korijena aorte kod bolesnika sa MS. Poremećeno dijastolno punjenje LK, u smislu produžene relaksacije lijeve komore, je bilo češće kod bolesnika u grupi B i može da predstavlja znak disfunkcije LK u bolesnika sa MS, ali i rani, neinvazivni marker brze dilatacije korijena aorte.

Ključne riječi: Marfanov sindrom, Ehokardiografija, Aortna disekcija, Funkcija lijeve komore

Uvod

Marfanov sindrom (MS) je urođeno oboljenje vezivnog tkiva, nasljeđuje se autosomalno dominantno, i često ga prate kardiovaskularni poremećaji koji najčešće zahvaćaju aortu, aortnu i mitralnu valvulu [1,2]. Pored neposredne koristi u postavljanju brze i sigurne dijagnoze kardio-

vaskularnih poremećaja u MS, ehokardiografija predstavlja optimalno sredstvo za serijsko praćenje ovih bolesnika.

Progresivna dilatacija korijena aorte sa tendencijom nastanka disekcije aorte, rupture i aortne regurgitacije je najozbiljniji poremećaj koji je odgovoran za skraćenje životnog vijeka u bolesnika sa MS [3-5]. Dilatacija korijena aorte je obično

ograničena na proksimalnu uzlaznu aortu [6]. Saopšteno je da 60 do 80% bolesnika sa MS razvije dilataciju korijena aorte [7-9]. Učestalost dilatacije aorte u MS veoma je varijabilna [10] i, još uvijek, nisu utvrđeni svi činioci koji utiču na brzinu rasta dijametra aorte [11-13]. Dilatacija aorte i aortna regurgitacija su najčešći uzrok dilatacije lijeve komore i popuštanja srca u odraslih bolesnika sa MS. Saopšteno je da se disekcija aorte i aortna regurgitacija može da javi i u bolesnika sa neznatnom dilatacijom aorte [14]. Važno je istaći da indikacija za operativni zahvat na uzlaznoj aorti i aortnoj valvuli ne zavisi samo od veličine dijametra aorte, već i od drugih faktora kao što su godišnja brzina dilatacije korijena aorte, težina aortne regurgitacije, starost, porodična anamneza o disekciji aorte, prisutnosti genskih markera za brzu dilataciju korijena aorte i drugih faktora [15].

Do danas nisu objavljene studije koje su ispitivale povezanost brzine rasta dijametra korijena aorte i sistolne i dijastolne funkcije lijeve komore. Teoretski, poremećaji ekstracelularnog matriksa vezivnog tkiva u MS [16] mogu da zahvate ne samo aortu i zaliske srca, nego i miokard [17], i bolesnici sa brzom dilatacijom korijena aorte, što može da predstavlja teži oblik oboljenja, mogu da imaju poremećenu funkciju lijeve komore u poređenju sa bolesnicima sa sporom dilatacijom korijena aorte.

U prikazanoj studiji ispitivana je sistolna i dijastolna funkcija lijeve komore u MS i njen odnos prema progresiji dilatacije korijena aorte.

Ispitanici i metode

U Nacionalnom kardiovaskularnom centru u Osaki, u periodu od januara 1987. do oktobra 1998. godine dijagnostikovano je Marfanov sindrom kod 114 osoba. Od ukupnog broja osoba sa MS, u ovo ispitivanje su bile uključene osobe koje su ispunjavale slijedeće kriterijume:

- da imaju internacionalno usvojeni dijagnostički kriterijume za MS [18,19],

- da su ehokardiografski praćene najkraće jednu godinu, uključujući i parametre transmitalnog protoka, i

- da nisu imale operativni zahvat na uzlaznoj aorti prije prvog ehokardiografskog pregleda.

Konačno, nakon ispunjavanja gornjih kriterijuma, ispitivano je 27 bolesnika (starost 22 ± 14 godina, 16 muškaraca), sa prosječnim praćenjem od $5,2 \pm 3,2$ godine (raspon 1 do 10 godina).

Dvodimenzionalni, M-mod i Doppler-ehokardiografski pregledi su urađeni sondom od 2,5 MHz i snimani na video trake; analize i mjerenja su rađeni naknadno sa snimljenog materijala. M-mod ehokardiografija je korišćena za slijedeća mjerenja:

-teledijastolnog dijametra lijeve komore (TDDLK),

-telesistolnog dijametra lijeve komore (TSDLK),

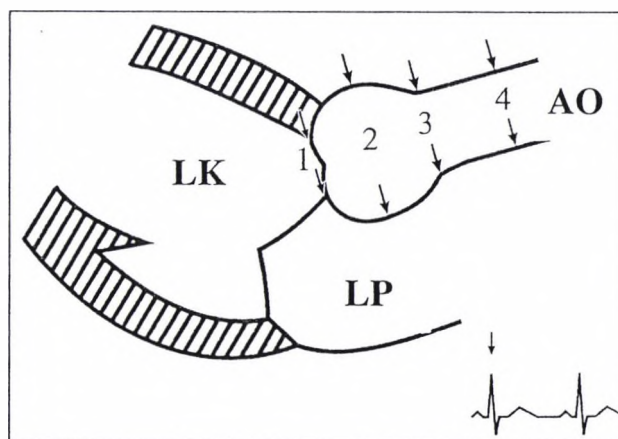
-debljine komorskog septuma (KS) u dijastoli,

-debljine zadnjeg zida lijeve komore u dijastoli (ZZ),

-frakcionisanog skraćenja (FS).

Za ova mjerenja korišćen je parasternalni uzdužni presjek, prema preporukama Američkog društva za ehokardiografiju [20]. Mjerenja su rađena u tehnički najuspjelijem ciklusu.

Dvodimenzionalna ehokardiografija je korišćena za mjerenja dijametra korijena aorte. Mjerenja su rađena u parasternalnom uzdužnom presjeku u teledijastoli (po definiciji vrh zupca R u elektrokardiogramu) u četiri nivoa: u nivou anulusa, Valsalvinog sinusa, supraaortnog grebena i proksimalnog dijela uzlazne aorte, 1 do 2 cm iznad supraaortnog grebena, prema preporuci Romanove i saradnika (slika 1) [21]. Dijametri korijena aorte su mjereni metodom vodećeg ruba (engl. *leading edge*). Rezultati pet mjerenja za svaki nivo korišćeni su za izračunavanje prosječnih vrijednosti.



Slika 1. Dvodimenzionalni ehokardiogram u parasternalnom uzdužnom presjeku u teledijastoli: 1) anulus, 2) Valsalvin sinus, 3) supraaortni greben i 4) proksimalni dio uzlazne aorte. (AO- aorta; LP- lijeva pretkomora; LK- lijeva komora)

Za dijagnozu dilatacije korijena aorte korišćeni su normogrami za odgovarajuće doba i površinu tijela [21].

Apsolutne vrijednosti dijametra korijena aorte u nivou Valsalvinog sinusa i supraortne brazde korišćene su za izračunavanje aortnog indeksa:

$$\text{aortni indeks} = \frac{\text{izmjereni dijametar}}{\text{očekivani dijametar}}$$

pri čemu je očekivani dijametar za odgovarajuće doba i površinu tijela dobijen koristeći formule prikazane u tabeli 1.

Tabela 1. Formula za izračunavanje očekivanog dijametra korijena aorte prema Romanovoj i sar. [21]

Starost (godine)	Valsalvin sinus	Supraortni greben
mladi od 18	$1,02 + (0,98 \times PT)$	$0,87 + (0,80 \times PT)$
18 do 39	$0,97 + (1,12 \times PT)$	$1,06 + (0,82 \times PT)$
stariji od 40	$1,92 + (0,74 \times PT)$	$1,69 + (0,62 \times PT)$

PT - površina tijela

Prosječna godišnja brzina dilatacije korijena aorte izračunavana je dijeljenjem apsolutne promjene dijametra aorte između posljednjeg i prvog ehokardiograma sa godinama praćenja bolesnika. Takođe, izračunavana je i brzina dilatacije korijena aorte, normalizovana u odnosu na doba i površinu tijela, tako što je promjena aortnog odnosa između posljednjeg i prvog ehokardiograma podijeljena sa vremenskim intervalom praćenja bolesnika.

Težina aortne i mitralne regurgitacije procjenjivana je semikvantitativno (1 do 4) mjerenjem površine mlaza Dopplera u boji [22-24]. Za dijagnozu prolapsa listića mitralne valvule korišćeni su standardni kriterijumi [25].

Signali dijastolnog punjenja lijeve komore dobijeni su pulsni Dopplerom u apikalnom uzdužnom presjeku, sa zapreminskim uzorkom postavljenim u nivou vrha otvorenih mitralnih listića. Doppler-ehokardiografski pokazatelj punjenja leve komore, koji su korišćeni za kasniju analizu, a dobijeni su trasiranjem tri uzastopna signala po sredini omota i izračunavanjem prosječnih vrijednosti, bili su:

- vrijeme deceleracije talasa E (VD),
- maksimalna brzina talasa E (E),
- maksimalna brzina talasa A (A),
- E/A.

Obzirom da tahikardija, odnosno frekvencija srca utiče na izgled signala i procjenu dijastolnog

punjenja lijeve komore, mjereni su samo signali kada su bolesnici imali frekvenciju srca ispod 100 udara u minuti. Transmitralni protok je registrovan na kraju mirnog ekspirijuma da bi se smanjio uticaj disanja na dijastolno punjenje.

Statistička analiza

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina (X) ± standardna devijacija (SD). Prilikom poređenja određenih grupa bolesnika korišćeni su Studentov t-test ili Mann-Whitneyev U test. Za poređenje frekvencija među grupama korišćen je χ^2 test.

Rezultati

Karakteristike bolesnika

Osnovni demografski i klinički podaci bolesnika na početku ispitivanja prikazani su u tabeli 2. Nije ustanovljena značajna razlika u pogledu godina, pola, frekvencije srca i površine tijela, sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska među bolesnicima ispitivanih grupa.

Tabela 2. Osnovne demografske i kliničke karakteristike bolesnika na početku ispitivanja

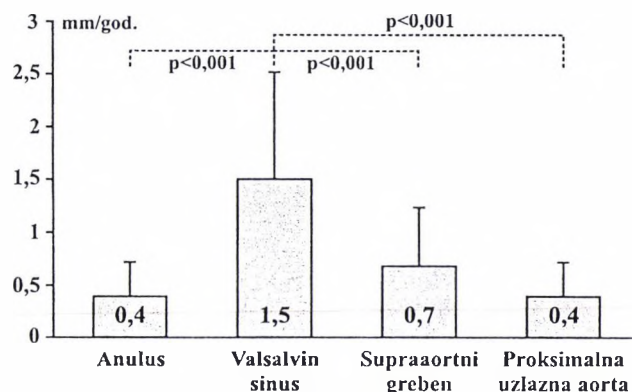
	Grupa S (n=15)	Grupa B (n=12)
Starost (godine)	27 ± 12	30 ± 14
Muški pol	9 (60%)	7 (58%)
Površina tijela (m ²)	1,66 ± 0,22	1,75 ± 0,16
Frekvencija srca (udara u min)	69 ± 6	73 ± 9
Krvni pritisak (mmHg)		
sistolni	117 ± 11	125 ± 18
dijastolni	68 ± 8	69 ± 9

Podaci prikazani kao aritmetičke sredine uz standardnu devijaciju ili kao broj ili procenat bolesnika

Dinamika dilatacije korijena aorte i grupisanje bolesnika

Dijametri korijena aorte su se povećali tokom praćenja (slika 2). Prosječno godišnje povećanje dijametra aorte iznosilo je $0,4 \pm 0,3$ mm u nivou anulusa, $1,5 \pm 1,3$ mm u nivou Valsalvinog sinusa, $0,7 \pm 0,6$ mm u nivou supraortnog grebena i $0,4 \pm 0,4$ mm u nivou proksimalne uzlazne aorte. Najbrži rast dijametra aorte zabilježen je u nivou

Valsalvinog sinusa ($F = 17$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ u odnosu na ostala 3 dijametra).



Slika 2. Prosječno godišnje povećanje dijametara aorte u četiri nivoa

Brzina dilatacije korijena aorte, normalizovana u odnosu na doba i površinu tijela, takođe je bila najveća u nivou Valsalvinog sinusa ($3 \pm 4\%$ godišnje). Budući da su godišnje promjene dijametara aorte bile najveće u nivou Valsalvinog sinusa, bolesnici su podijeljeni u dvije grupe: grupa sa brzom (B, $> 3\%$ godišnje, 12 bolesnika) ili sporom dilatacijom aorte (S, $\leq 3\%$ godišnje, 15 bolesnika).

Disekcija aorte (proksimalna ili distalna) je bila češća u grupi B (7 bolesnika, 58%) nego u grupi S (0%, $p = 0,005$).

Ehokardiografska mjerenja

Rezultati ehokardiografskih mjerenja na početku ispitivanja prikazani su u tabeli 3. Nije bilo značajne razlike učestalosti i težine MR, učestalosti i težine AR, dimenzija LK za indeks teledijastolnog dijametara i indeksa telesistolnog dijametara, frakcionisanog skraćenja LK, debljine zidova LK između grupe B i S.

Doppler-ehokardiografski indeksi dijastolne funkcije lijeve komore prikazani su u tabeli 4. Bolesnici u grupi B su imali produženo VD, nižu amplitudu talasa E i smanjen odnos brzine talasa E i A u poređenju sa grupom S. Nije bilo značajne razlike u amplitudi talasa A između dvije grupe.

Tabela 3. Ehokardiografske karakteristike bolesnika na početku ispitivanja

	Grupa S (n=15)	Grupa B (n=12)
Mitralna regurgitacija		
prevalencija	3 (20%)	5 (42%)
težina	$0,2 \pm 0,5$	$0,7 \pm 1,0$
Aortna regurgitacija		
prevalencija	4 (27%)	8 (67%)
težina	$0,5 \pm 1,0$	$0,7 \pm 0,5$
TDDLK (mm)	50 ± 6	50 ± 5
TDDLK/površina tijela (mm/m ²)	30 ± 4	29 ± 4
TSDLK	32 ± 5	32 ± 4
TSDLK/površina tijela (mm/m ²)	19 ± 3	18 ± 4
Frakcionisano skraćenje (%)	36 ± 3	37 ± 5
ZZ (mm)	8 ± 1	9 ± 1
KS (mm)	8 ± 1	9 ± 2

Tabela 4. Doppler-ehokardiografski indeksi dijastolnog punjenja lijeve komore na početku ispitivanja

	Ukupno (n=27)	Grupa S (n=15)	Grupa B (n=12)
VD (ms)	184 ± 26	172 ± 15	$199 \pm 30^*$
E (cm/s)	62 ± 15	68 ± 13	$54 \pm 14^\dagger$
A (cm/s)	44 ± 13	40 ± 14	48 ± 12
E/A	$1,55 \pm 0,58$	$1,84 \pm 0,57$	$1,19 \pm 0,35^\ddagger$

* $p=0,005$; † , $p=0,015$; ‡ , $P=0,002$ prema grupi S

Diskusija

Prikazana studija je potvrdila ranije nalaze da u bolesnika sa Marfanovim sindromom vremenom dolazi do dilatacije korijena aorte [3,7]. Dilatacija korijena aorte je bila najizraženija u nivou Valsalvinog sinusa [26].

Sistolna funkcija lijeve komore bila je slična u grupi sa brzom i sporom progresijom dilatacije aorte. Međutim, poremećeno dijastolno punjenje lijeve komore (produžena relaksacija lijeve komore) bilo je češće u grupi bolesnika sa brzom progresijom dilatacije korijena aorte.

Poremećeno dijastolno punjenje lijeve komore može da predstavlja ne samo disfunkciju lijeve komore u MS, nego i rani, neinvazivni marker za brzu progresiju dilatacije aorte (i razvoj komplikacija) u ovih bolesnika.

Rezultati koji su ovde prikazani su u skladu sa ranijim saopštenjima da poremećaji ekstracelularnog matriksa vezivnog tkiva u bolesnika sa MS [16,27], mogu da zahvate ne samo aortu i zaliske srca, nego i miokard, što može da dovede do dijastolne disfunkcije lijeve komore [17].

Autori ove studije su pretpostavili da bolesnici sa MS koji razvijaju brzu dilataciju korijena aorte, što može da predstavlja teži oblik oboljenja, mogu da imaju poremećenu funkciju lijeve komore i prije nego što dođe do značajne dilatacije aorte. Smatra se da poremećaj miofibrila i elastičnih vlakana u citoskeletonu srca slabi elastične sile koje uspostavljaju prethodni oblik lijeve komore (engl. *restoring forces*) u bolesnika sa MS i dovode do oštećenja relaksacije. Ovde prezentovana studija nije mogla da da odgovor na pitanja da li brza progresija dilatacije aorte i poremećena relaksacija lijeve komore odražavaju kvantitativno ili kvalitativno teži stepen poremećaja biosinteze kolagena ili stvaranja elastičnih fibrila [27].

Do sada je objavljen veoma mali broj studija o procjeni sistolne i dijastolne funkcije lijeve komore u bolesnika sa MS. Romanova i sar. [10] nisu ustanovili postojanje značajne razlike teledijastolnog dijametra i frakcionisanog skraćenja lijeve komore između tri grupe ispitanika koje su obuhvatile bolesnike sa MS, ispitanike sa izolovanim prolapsom mitralne valvule i kontrolnu grupu zdravih ispitanika. U pomenutoj studiji autori su koristili M-mod i dvodimenzionalnu ehokardiografiju za procjenu sistolne funkcije lijeve komore, ali nije vršena procjena dijastolnog punjenja lijeve komore. Masa lijeve komore, koja je bila određivana na osnovu M-mod ehokardiografskih merenja, bila je veća u grupi bolesnika sa MS u poređenju sa druge dvije grupe.

Bruno i sar. [9] su saopštili da je frakcionisano skraćenje lijeve komore (procjenjeno M-mod ehokardiografijom) bilo u granicama normale u svih bolesnika sa MS.

Savolainen i sar. [17] su ispitivali sistolnu i dijastolnu funkciju lijeve komore pomoću M-mod ehokardiografije, Doppler-ehokardiografije i nuklearne magnetne rezonance u grupi od 22 djece sa MS i kontrolnoj grupi zdrave djece. Nije ustanovljena značajna razlika navedenih mjerenja između grupe sa MS i kontrolne grupe zdravih. Poređenje Doppler-ehokardiografskih indeksa punjenja lijeve komore pokazalo je da je punjenje lijeve komore poremećeno u djece sa MS. Poremećaj punjenja lijeve komore je ukazivao na

produženu relaksaciju lijeve komore: produženo vrijeme deceleracije, snižena amplituda talasa E i smanjen odnos E/A.

Mogući mehanizmi dijastolne disfunkcije u MS, najvjerovatnije, su vezani za promjene u ekstracelularnom matriksu vezivnog tkiva miokarda [17]. Poznato je da ekstracelularni matriks vezivnog tkiva miokarda (citoskeleton) ima značajnu ulogu u definisanju dijastolnih karakteristika lijeve komore [28]. Vlakna citoskeletona zadržavaju kinetičku energiju nakon deformacije prilikom kontrakcije. Nakon toga, na početku relaksacije, vlakna se ispravljaju i dovode do elastičnog povraćaja (engl. *elastic recoil*), odnosno elastičnog ispravljanja oblika lijeve komore i uspostavljanja stanja koje je postojalo prije kontrakcije lijeve komore. Saopšteno je da je elastični povraćaj važan faktor relaksacije lijeve komore [29] i da zavisi od veličine lijeve komore u telesistoli (odnosno stepena deformacije vezivnog tkiva za vrijeme sistole), i da vjerovatno zavisi i od karakteristika citoskeletona [30]. Citoskeleton miokarda sadrži kolagen, amorfni elastin i različite mikrofibrile kao i mikrofilamente glikoproteina [28,29]. U MS postoji poremećaj sinteze fibrilina, glikoproteina koji ulazi u sastav ekstracelularnog matriksa vezivnog tkiva [31,32]. Moguće je da poremećaj u strukturi i funkciji mikrofibrila i elastičnih vlakana u citoskeletonu srca slabi, tzv. elastične sile (engl. *restoring forces*) u MS i prema tome dovodi do poremećaja relaksacije lijeve komore. Moguće je da i smanjenje rastegljivosti aorte (engl. *aortic distensibility*) može da doprinese poremećenom punjenju lijeve komore u dijastoli. Saopšteno je da je komplijansa aorte smanjena u MS [33,34]. Pokazano je da smanjena komplijansa aorte može da poremeti prenos refleksije arterijskog talasa i opterećenje lijeve komore [35]. Povećano opterećenje lijeve komore pred kraj faze istiskivanja može da ubrza početak, ali dovodi do produženog trajanja relaksacije lijeve komore. Nedavno je saopšteno da je dužina perioda relaksacije u inverznom odnosu sa komplijansom aorte [36]. Ova zapažanja ukazuju da i smanjena komplijansa aorte, vjerovatno, može da doprinese poremećaju punjenja lijeve komore u bolesnika sa MS.

Nije ustanovljena značajna razlika sistolne funkcije između bolesnika sa brzom i sporom dilatacijom korijena aorte [26]. Međutim, bolesnici sa brzom progresijom dilatacije aorte su pokazali produženo VD, nižu amplitudu talasa E i niži odnos E/A u poređenju sa bolesnicima sa sporom

progresijom dilatacije aorte. Ovi rezultati ukazuju da produženje relaksacije lijeve komore ne predstavlja samo znak disfunkcije lijeve komore, nego i rani marker za brzu progresiju dilatacije aorte u MS.

Uprkos ograničenjima i zamki Doppler-ehokardiografije u procjeni dijasolnog punjenja lijeve komore, može se pretpostaviti da je u velikog broja bolesnika sa MS moguće predvidjeti brzinu progresije dilatacije aorte.

Rano otkrivanje onih bolesnika sa MS u kojih će, najvjerojatnije, da dođe do brze progresije dilatacije aorte i nastanka aortnih komplikacija može da ima važne terapijske implikacije. Pokazano je u ovom radu da ukoliko se u bolesnika sa MS, ehokardiografskim pregledom otkrije da ima poremećeno punjenje lijeve komore u smislu produžene relaksacije, može da se očekuje brza progresija dilatacije aorte tokom vremena. Ova zapažanja ukazuju na vrijednost Doppler-ehokardiografskih indeksa punjenja lijeve komore, uz pomoć kojih se može da, u nekih bolesnika sa MS, predvidi brzina dilatacije korijena aorte i da se utvrdi neposredna prognoza bolesti.

Iako će, vjerovatno, molekularna genetska analiza, koja je danas skupa i nije dostupna svima, u budućnosti predstavljati najpouzdaniji metod za procjenu rizika od brze progresije dilatacije aorte i nastanak kardiovaskularnih komplikacija u bolesnika sa MS, ehokardiografski pregled, koji je dostupan, može da omogućiti brzu selekciju velikog broja visokorizičnih bolesnika, koji potencijalno imaju najviše koristi od rane primjene beta-blokatora i/ili operativnog zahvata na uzlaznoj aorti.

Zaključak

Brza progresija dilatacije korijena aorte (> 1,5 mm ili > 3% godišnje) bila je udružena sa pojavom komplikacija i lošom prognozom.

Izgleda da sistolna funkcija LK ne utiče na brzinu progresije dilatacije korijena aorte kod bolesnika sa Marfanovim sindromom.

Poremećeno dijasolno punjenje LK, u smislu produžene relaksacije lijeve komore, je bilo češće kod bolesnika u grupi B i može da predstavlja znak disfunkcije LK u Marfanovom sindromu, ali i rani, neinvazivni marker brze dilatacije korijena aorte.

Literatura

1. Pyeritz RE. Cardiovascular manifestations of heritable disorders of connective tissue. *Prog Med Genet* 1983; 5: 191-302.
2. Pyeritz RE. The Marfan syndrome. In: Emery AEH, Rimoin DL, editors. *The principles and practice of medical genetics*. New York: Churchill Livingstone; 1990, 1047-1063.
3. McKusick VA. The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue. *Circulation* 1955; 11: 321-42.
4. Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA. Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1972; 286: 804-8.
5. Marsalese DL, Moodie DS, Vacante M, Lytle BW, Gill CC, Sterta R. Marfan's syndrome: natural history and long-term follow-up of cardiovascular involvement. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 422-8.
6. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic root dilation and the benefit of long-term β -adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1994; 330: 1335-41.
7. Brown OR, DeMots H, Kloster FE, Roberts A, Menashe VD, Beals RK. Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in Marfan's syndrome. An echocardiographic study. *Circulation* 1975; 52: 651-7.
8. Come PC, Fortuin NJ, White RI, McKusick VA. Echocardiographic assessment of cardiovascular abnormalities in the Marfan syndrome. Comparison with clinical findings and with roentgenographic estimation of aortic root size. *Am J Med* 1983; 74: 465-74.
9. Bruno L, Tredici S, Mangiavacchi M, Colombo V, Mazzotta GF, Sirtori CR. Cardiac, skeletal, and ocular abnormalities in patients with the Marfan's syndrome and their relatives. Comparison with the cardiac abnormalities in patients with kyphoscoliosis. *Br Heart J* 1984; 51: 220-30.
10. Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Devereux RB. Prognostic significance of the pattern of aortic root dilatation in the Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1470-6.
11. Child JS, Perloff JK, Kaplan S. The heart of the matter: cardiovascular involvement in Marfan's syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 429-431.
12. Come PC, Bulkley BH, McKusick VA, Fortuin NJ. Echocardiographic recognition of silent aortic root dilatation in Marfan's syndrome. *Chest* 1977; 72: 789-92.
13. Geva T, Hegesh J, Frand M. The clinical course and echocardiographic features of Marfan's syndrome in childhood. *Am J Dis Child* 1987; 141: 1179-82.

14. Svensson LG, Crawford ES. Aortic dissection and aortic aneurysm surgery: clinical observations, experimental investigations, and statistical analyses. Part III. *Curr Probl Surg* 1993; 30:1-172.
15. Yacoub MH, Sundt TM, Rasmi N. Management of aortic valve incompetence in patients with Marfan syndrome. In: Hetzer R, Gehle P, Ennker J, editors. *Cardiovascular aspects of Marfan syndrome*. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 1995, 71-82.
16. Hollister DW, Goodfrey M, Sakai LY, Pyeritz RE. Immuno-histologic abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323: 152-9.
17. Savolainen A, Nisula L, Keto P, Hekali P, Viitasalo M, Kaitila I, Kupari M. Left ventricular function in children with the Marfan syndrome. *Eur Heart J* 1994; 15: 625-30.
18. Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan syndrome: diagnosis and management. *N Engl J Med* 1979; 300: 772-7.
19. Beighton P, de Paepe A, Danks D et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue. Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 1988; 29: 581-94.
20. Sahn DJ, DeMaria AN, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.
21. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989; 64: 507-12.
22. Perry GJ, Helmcke F, Nanda NC, Byard C, Soto B. Evaluation of aortic insufficiency by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 952-9.
23. Helmcke F, Nanda NC, Hsiung MC et al. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes. *Circulation* 1987; 75: 175-83.
24. Miyatake K, Izumi S, Okamoto M, et al. Semiquantitative grading of severity of mitral regurgitation by real-time, two-dimensional Doppler flow imaging technique. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 82-8.
25. Levine RA, Stathogiannis E, Newell JB, Harrigan P, Weyman AG. Reconsideration of echocardiographic standards for mitral valve prolapse: lack of association between leaflet displacement isolated to the apical 4-chamber view and independent echocardiographic evidence of abnormality. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1010-9.
26. Lazarević AM, Nakatani S, Miyatake K. Determinants of progression of aortic dilatation in Marfan syndrome. 48th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 Suppl A: 243.
27. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1637-52.
28. Braunwald E, Sonnenblick EH, Ross J. Mechanisms of cardiac contractions and relaxation. In: Braunwald E, editor. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia:W.B. Saunders; 1992. 351-92.
29. Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU, Gillebert TC, Housmans PR. Analysis of relaxation in the evaluation of ventricular function of the heart. *Progr Cardiovasc Dis* 1985; 28: 143-163.
30. Sato S, Asrof M, Millard RW et al. Connective tissue changes in early ischaemia of porcine myocardium: an ultrastructural study. *J Mol Cell Cardiol* 1983; 15: 261-5.
31. Magenis RE, Maslen CL, Smith L, Allen L, Sakai LY. Localization of the fibrillin (FBN) gene to chromosome 15, band q21.1. *Genomics* 1991; 11: 346-51.
32. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrills. *J Cell Biol* 1986; 103: 2499-509.
33. Savolainen A, Keto P, Hakali P et al. Aortic distensibility in children with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1992; 70: 691-3.
34. Hirata K, Triposkiadis F, Sparks E, Bowen J, Wooley CF, Boudoulas H. The Marfan syndrome: abnormal aortic elastic properties. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 57-63.
35. Simon AC, O'Rourke M, Levenson J. Arterial distensibility and its effect on wave reflection and cardiac loading in cardiovascular disease. *Coronary Artery Dis*. 1991; 2: 1111-20.
36. Ochi H, Shimada T, Ikuma I, Morioka S, Moriyama K. Effect of a decrease in aortic compliance on the isovolumetric relaxation period of the left ventricle in man. *Am J Noninvas Cardiol* 1991; 5: 149-54.

Summary. The objective of the study was to examine the relation between the systolic and diastolic function of left ventricle (LV) and progression of aortic root dilatation in the Marfan syndrome (MS). There were 27 patients examined (age 22 ± 14 years, 16 males), who were monitored by two-dimensional echocardiographic examinations (average monitoring length $5,2 \pm 3,2$ years). The measuring included aortic root diameter, LV diastolic (Dd) and systolic (Ds) diameter, wall thickness of LV, fractioned shortening of LV (FS), severity (1 to 4) of aortic (AR) and mitral (MR) regurgitation. The measuring also included Doppler-echocardiograph parameters of LV blood filling: maximum speed of an early (E) and late (A) LV blood filling, deceleration time (DT) of the wave E and the E/A ratio in all the patients.

The rate of aortic root dilatation, normalised in comparison with the age and body surface, was at its peak in the Valsalve sinus level ($3 \pm 4\%$ per year). The patients were divided into two groups: with rapid (R, $> 3\%$ per year, 12 patients) and slow (S, $\leq 3\%$ per year, 15 patients) aortic root dilatation. There was no significant difference in age, arterial pressure level, LV dimensions, FS, LV wall thickness, MR and AR severity between the groups R and S. The group R patients had longer DT (199 ± 30 to 172 ± 15 ms, $p = 0,005$), lower E wave amplitude (54 ± 14 to 68 ± 13 cm/s, $p = 0,0015$) and decreased E and A wave speed ratio ($1,19 \pm 0,35$ to $1,84 \pm 0,57$, $p < 0,005$). There was no significant difference in A wave amplitude between the two groups. Aortic dissection (proximal or distal) was more frequent in R group (7 patients, 58%) than in S group (0%, $p = 0,005$).

Systolic function of the LV has no influence on the speed of the aortic root dilatation progression in patients with MS. Disturbed diastolic filling of the LV, in the sense of the prolonged left ventricle relaxation, was more frequent in B group patients and may show the sign of LV dysfunction in MS, but also the early, non-invasive marker of fast aortic root dilatation.

Key words: Marfan syndrome, Echocardiography, Aortic dissection, Left ventricular function

Aleksandar M. Lazarević.

Interna klinika, Klinički centar Banja Luka, Banja Luka

* Satoshi Nakatani,

Nacionalni kardiovaskularni centar, Osaka, Japan