

Christina Kazazaki
Dr. med.

Klinische Variabilität und genetische Heterogenität bei Patienten mit Aneurysma der Aorta ascendens

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Eberhard von Hodenberg

Die akute Typ A Dissektion ist unverändert mit einer hohen Mortalität verbunden, da zahlreiche Patienten akut versterben. Trotz aller Fortschritte in der Aorten Chirurgie zählt eine operative Versorgung einer Typ A Dissektion immer noch zu den komplexesten und risikoreichsten Eingriffen und ist per se mit einer hohen Mortalität verbunden.

Obwohl das follow-up der Patienten mit bekanntem thorakalem Aortenaneurysma, die aggressive Behandlung der arteriellen Hypertonie und die elektive operative Sanierung die etablierte präventive Strategie zur Vermeidung einer Dissektion ist, besteht ein offensichtlicher Bedarf an besseren prognostischen Faktoren. Die vom maximalen Aortendurchmesser gesteuerte elektive operative Sanierung vermeidet nur eine Minderheit der akuten Ereignisse, denn der Durchmesser ist nicht spezifisch genug, um das erhöhte Risiko zu identifizieren.

Die Bestimmung der genetischen Ursache des thorakalen Aortenaneurysmas könnte die prospektive Identifizierung der Hochrisikopatienten ermöglichen und die Mortalität senken. Sowohl familiäre als auch sporadische Aneurysmen sind sehr häufig auf genetische Mutationen zurückzuführen, die Gene betreffen, welche die Adhäsion und Kontraktilität der vaskulären glatten Muskulatur regulieren.

In der vorliegenden Studie wurden 151 Patienten mit thorakalem Aortenaneurysma entweder mit der Methode der Stufendiagnostik mittels Sanger-Sequenzierung bei 8 Krankheitsgenen (51 Patienten) oder mit einem 51-Gen-Panel und Next Generation Sequencing (100 Patienten) untersucht. In der ersten Patientengruppe konnte eine Klasse 3-5 Mutationshäufigkeit in ca. 20%, in der zweiten in 63% nachgewiesen werden. Die Pathogenität dieser Mutationen ist zwar nicht gesichert, sie können aber durch diese Arbeit mit dem Phänotyp eines Aortenaneurysmas korreliert werden. Der Nachweis einer Mutation war häufiger bei Frauen, unterschied sich allerdings nicht signifikant zwischen den beiden Geschlechtern. Der Mutationsnachweis unterschied sich auch nicht signifikant bei Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie oder positive Familienanamnese für thorakales Aortenaneurysma. Ein aggressiverer Verlauf der Aortenerkrankung bei steigender Mutationszahl, was das Alter der Erstdiagnose des Aneurysmas oder des Auftretens einer akuten Dissektion betrifft, konnte nicht belegt werden.

Wenn kein deutlicher Phänotyp für eine syndromale Form vorliegt, ist es empfehlenswert, eine Multi-Gen-Panel-Analyse zu bevorzugen. Eine Koinzidenz von genetischer Ursache und häufigen kardiovaskulären Risikofaktoren wie die arterielle Hypertonie kann unabhängig voneinander erwartet werden. Eine genetische Beratung wird daher für alle Patienten mit thorakalem Aortenaneurysma oder Dissektion empfohlen. Verwandte ersten Grades sollen

klinisch untersucht werden, sodass familiäre Formen erkannt werden können.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass mutationsnegative Patienten, insbesondere mit positiver Familienanamnese, eine pathogene Mutation in einem Gen tragen, die im untersuchten Panel nicht beinhaltet wurde. Eine stop-Mutation im Alpha-2-Typ-IV-Kollagen-Gen wurde in Zusammenhang mit Aortendissektion beschrieben. Dieses Gen gehört nicht zu den bisher in den Panels für Aortenaneurysma beinhalteten Genen. Die Analyse mit Hilfe eines zweiten Genpanels mit selteneren Genen oder Genen, die mit Bindegewebserkrankungen assoziiert sind, in denen ein Aortenaneurysma kein Hauptmerkmal ist, wird bei hohem Verdacht empfohlen.

Obwohl die Mehrheit der Patienten von den aktuellen operativen Leitlinien nicht erfasst wird, kann nicht allein die allgemeine Reduktion der Aortendurchmessergrenzen empfohlen werden. Für die klinische Indikationsstellung für eine präventive operative Sanierung eines Aortenaneurysmas, kann die Miteinbeziehung von Genbefunden – wie viele Untersuchungen zeigen – sehr hilfreich sein.

Die Interpretation der genetischen Informationen auf klinische Phänotypen, Krankheitsverläufe und davon ausgehende individualisierte Therapien ist die größte Herausforderung für die Zukunft. Wenn dies gelingt, würde es die Patientenbehandlung revolutionieren und die Mortalitätsrate dürfte deutlich sinken.