

Seltene Aortenkrankheiten

# Übersicht über die häufigsten Ursachen

Eine angeborene Aortenkrankheit kann zu einer Einengung der Aorta führen (beispielsweise Aortenisthmusstenose oder supra-avalvuläre Aortenstenose beim Williams-Beuren-Syndrom) oder zu einer aneurysmatischen Erweiterung (beispielsweise bei hereditären Bindegewebskrankheiten wie dem Marfan- oder dem Loeys-Dietz-Syndrom) (1). Es gibt zahlreiche seltene Aortenkrankheiten ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)). Diese Übersicht fokussiert auf die bekanntesten/häufigsten von ihnen. Auch erworbene Krankheiten wie die Arteriosklerose, eine Polymyalgia rheumatica oder eine Takayasu-Arteriitis können eine Einengung oder Erweiterung der Aorta verursachen.



Prof. Dr. med.  
Christine H. Attenhofer Jost  
Zürich

**Une maladie congénitale de l'aorte peut conduire à un rétrécissement de l'aorte (par exemple sténose ou d'une sténose aortique supra-avalvulaire dans le syndrome de Williams-Beuren) ou un élargissement anévrysmale (par exemple, dans des troubles héréditaires du tissu conjonctif, tels que le syndrome de Marfan ou le syndrome de Loeys-Dietz) (1). Il existe de nombreuses maladies aortiques rares ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)). Cette revue se concentre sur la maladie la plus populaire/la plus commune d'entre elles. Les maladies acquises telles que l'athérosclérose, une polymyalgie rhumatismales ou une artérite de Takayasu peuvent également provoquer une constriction ou dilatation de l'aorte.**

Eine sorgfältige Bildgebung der Aorta erlaubt die Analyse der betroffenen Aortenabschnitte, das Ausmass deren Erweiterung oder Verengung sowie deren Veränderungen über die Zeit. Nebst den Aortendimensionen ist die genaue Ursache der Aortenkrankheit, für deren Diagnose heute oft eine genetische Abklärung erfolgt, entscheidend für Prognose und optimales Management der Krankheit. All diese Aspekte fliessen in die Therapieentscheidungen sowohl bezüglich der optimalen medikamentösen Therapie als auch des Zeitpunktes und der Art eines präventiven chirurgischen Eingriffs. Da viele Aortenerkrankungen vererbbar sind, ist die Identifikation von hereditären Aortopathien wichtig, da nur so die korrekte Indikation zur entsprechenden Abklärung der Krankheit in der Familie gestellt werden kann. Eine Erweiterung der Aorta über 4 cm ist nicht normal; eine Abklärung an einem spezialisierten Zentrum ist in dieser Situation empfehlenswert bei jungen Patienten, Kinderwunsch oder syndromalem Aussehen.

## Ursachen von Aortenaneurysmen

Ein Aortenaneurysma ist definiert als Erweiterung des Aortenlumens um mindestens 50% des normalen Durchmessers. Die Referenzwerte der normalen Aortengrösse sind in Abbildung 1 angegeben. Allerdings lohnt es sich die Grösse der Aorta mit Z-Score d.h. Abweichen vom Mittelwert in Standarddeviationen anzugeben; siehe [www.marfan.org](http://www.marfan.org) oder die Arbeit von Devereux (2). Ursachen einer Erweiterung oder Einengung der Aorta sind in den Tabellen 1–2 aufgeführt.

Eine degenerativ bedingte Erweiterung der Aorta ist meist im Bereich der Aorta ascendens und der Aorta abdominalis zu finden. Degenerativ bedingte Aortenaneurysmata sind verursacht durch den entzündlichen Prozess der Arteriosklerose, der zum Abbau der extrazellulären Matrixproteine Elastin und Kollagen führt (3). Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung eines arteriosklerotisch bedingten Aortenaneurysmas ist die systemische arterielle Hypertonie, die in 60% dieser Patienten zu finden ist. Daneben spielen andere Risikofaktoren, wie das höhere Alter des Patienten, das männliche Geschlecht, der Nikotinkonsum und eine Dyslipidämie eine Rolle (nicht aber Diabetes mellitus!). Allerdings spielen auch bei hauptsächlich degenerativ bedingten Aortenaneurysmen genetische Faktoren eine Rolle. Selten (4.9% in einer Studie) führen **Entzündungen der Aorta** zu einem Aortenaneurysma; am häufigsten handelt es sich dabei um eine Riesenzell-Arteriitis/Polymyalgie, seltener um eine Takayasu-Arteriitis oder einen Morbus Behcet (4).

Auch **Medikamente** wurden selten mit Aortenaneurysmata und Dissektionen assoziiert. In einer kürzlich publizierten Studie wurde eine Assoziation von Aortenaneurysmen mit der Einnahme von Fluoroquinolon beschrieben (5). Fluoroquinolone können Kollagen degradieren und dies ist auch der Mechanismus für die bekannte Komplikation der Achillessehnenrupturen unter Therapie mit Fluorochinolonen. Auch die Einnahme von Sutinib ist vereinzelt mit einer Aortendissektion assoziiert worden. Mittel, die zu einer akuten Blutdruckerhöhung führen wie Methamphetamin, Cocain und Sildenafil/Tadalafil, können das Risiko einer Aortendissektion erhöhen. Der Mechanismus der akuten Druckerhöhung als Auslöser der Aortendissektion spielt auch beim Phäochromozytom, Dezelerationstrauma und Gewichtheben eine Rolle.

Bei den **vererbaren Ursachen des Aortenaneurysmas** ist vermutlich die Erweiterung der Aorta bei einer **bicuspiden Aortenklappe (BAV)** die häufigste Ursache. Bei der BAV kommt es in ca. 26% der Patienten zu einer Erweiterung der Aorta (6); die Erweiterung betrifft vor allem die Aorta ascendens (87%), die Sinusportion ist selten allein betroffen (13%) (1, 7). Die Ursachen der mit der BAV assoziierten Aortopathie sind wahrscheinlich multifaktoriell. Sowohl hämodynamische als auch genetische Faktoren spielen eine Rolle. Prospektive Studien zur medikamentösen Prophylaxe der Progression der Aortendilatation bei der BAV fehlen bisher. Da BAV familiär

**TAB. 1 Häufigste genetische Ursachen von Aortenaneurysmen**

Ursache und Häufigkeit	Genetik	Risiko Aorten-dissektion	Hauptlokalisierung und Operationsindikation	Medikamente
Marfan-Syndrom 1:5000	<i>FBN1</i>	+++	Sinusportion ab 4–5 cm, je nach Anamnese	Betablocker, Sartane, (nicht Calciumantagonist)
Loeys-Dietz-Syndrom LDS 1 und LDS 2 LDS 3 LDS 4 LDS 5	<i>TGFBR1, TGFBR2 SMAD3 TGFB2 TGFB3</i>	++++	Sinusportion, Aorta ascendens, Aorta descendens	Betablocker, Sartane
Vaskuläres Ehlers-Danlos-Syndrom ~1:50000	<i>COL3A1</i>	+++	Sinusportion, Aorta ascendens, Aorta descendens Alle mittelgrossen Arterien !	Celiprolol
Familiäre thorakale Aortenaneurysmen TAAD	<i>ACTA2, MAT2A, MFAP5, MYH11, MYLK, PRKG1</i>	++	Aorta ascendens	?
Bikuspide Aortenklappe 1–2: 100	<i>ACTA2, MYH11, MYLK, NOTCH1</i> und weitere	+	Aorta ascendens	? (nicht ACE-Hemmer)
Kongenitale Vitien im Ausflusstrakt	verschiedene	+	Sinusportion, Aorta ascendens	?

FBN1 = fibrillin 1 Mutation; LDS = Loeys-Dietz-Syndrom; ACEI = ACE-Hemmer.

gehäuft vorkommen kann, sollte ein echokardiographisches Screening von erstgradig Verwandten evaluiert werden (8).

Das autosomal dominante **Marfan-Syndrom (MFS)** ist die häufigste hereditäre Bindegewebskrankheit, bedingt durch Mutation des *FBN1*-Gens, welche zu einer verstärkten Expression vom Transforming Growth Factor-Beta (TGF-β) führen kann. Marfan-Syndrom manifestiert sich mannigfaltig und führt zu Veränderungen an Skelett, Aorta, Mitralklappe, Augen, Lunge und Dura. Typischerweise kommt es beim MFS primär zu einer Dilatation der Sinusportion der Aorta (siehe Abbildung 2), wobei betont werden muss, dass alle Aortenabschnitte von einer aneurysmatischen Erweiterung betroffen sein können. Die Aortendissektion ist die gefährlichste Komplikation des Marfan-Syndroms.

Das autosomal dominante **Loeys-Dietz-Syndrom (LDS)** ist eine der wichtigsten Differentialdiagnosen zum MFS, da es diesem klinisch sehr ähnlich ist, allerdings mit einem deutlich höheren Dissektionsrisiko bei kleineren Aortendurchmessern. Zusätzlich zum marfanoiden Habitus finden sich beim Loeys-Dietz-Syndrom typischerweise ein Hypertelorismus und eine Uvula bifida (9, 10) (Abbildung 3; stammt aus der 1. Publikation über das LDS). Die Aortendilatation kann beim LDS im Vergleich zum Marfan-Syndrom früher auftreten. Ebenso kann eine Aortendissektion in einem jüngeren Alter und bei einem kleineren Durchmesser der Aorta auftreten (11). Die Operationsindi-

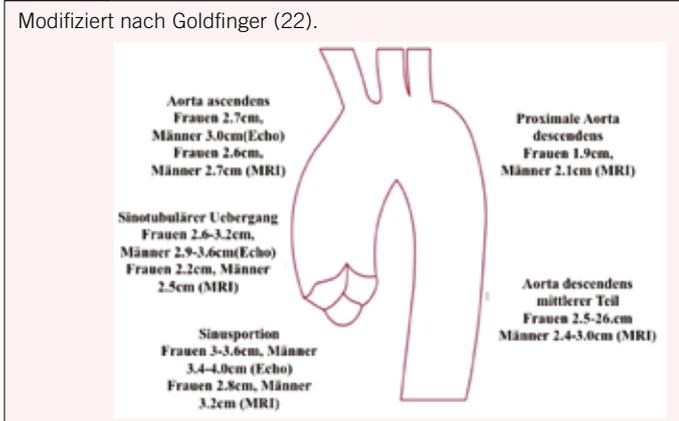
**TAB. 2 Häufigste genetische und erworbene Ursachen einer Stenose im Bereich der Aorta**

Ursache und Häufigkeit	Risiko Aorten-dissektion	Operationsindikation	Medikamente
Aortenisthmusstenose 1:2500	+ ++ in Kombination mit BAV oder Turner Syndrom	Je nach Gradient im Bereich der Aorta, Blutdruck, Hypertrophie des linken Ventrikels	?
Supravalvuläre Aortenstenose Williams-Beuren-Syndrom 1:7500 bis 1:20000	+	Je nach Gradient im Bereich der Aorta ascendens	?
Arteriosklerose	+	Je nach Gradient/Grad der Einengung	? Statine, antihypertensive Therapie

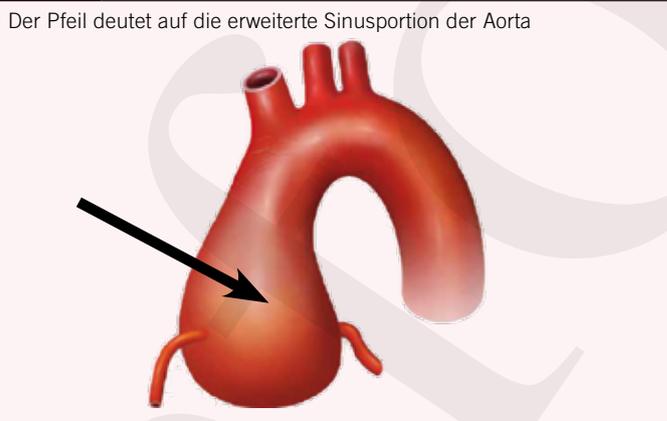
**TAB. 3 Gent-Kriterien**

Revidierte Gent-Kriterien für das Marfan-Syndrom	
Ohne positive Familienanamnese für das Marfan Syndrom 1. Ao (Z≥2.0) und LS = MFS* 2. Ao (Z≥2.0) und FBN1 = MFS 3. Ao (Z≥2.0) und Systemscore ≥ 7 Pkte = MFS* 4. LS und FBN1 mit bekannter Ao = MFS • LS mit und ohne Systemscore UND mit FBN1 mit unbekannter Ao oder keine FBN1 = ELS • Ao (Z<2) und Systemscore (≥5 mit mind. 1 Skelettbefund) ohne LS = MASS • MKP und Ao (Z<2) und System Score (<5) ohne LS = MKPS	Mit positiver Familienanamnese für das Marfan Syndrom 5. LS und FH vom MFS = MFS 6. Systemscore (≥7) und positive FA für MFS = MFS* 7. Ao (Z≥2 über 20 Jahre alt, Z≥3.0 unter 20 Jahre alt) + FH eines MFS = MFS*
Z, Z-Score (Abweichung vom Mittelwert geteilt durch die Standardabweichung); Ao, Aortendurchmesser der Sinusportion (Sinus Valsalva) über dem angegebenen Wert oder Aortendissektion; LS, Linsen(sub-)luxation (Linsenektopie); ELS, Linsensubluxationssyndrom (Ectopia Lentis Syndrom); FBN1, Mutation im FBN1-Gen; FBN1 mit unbekannter Ao, FBN1 Mutation ohne bekanntes Aortenaneurysma oder Aortendissektion; FBN1 mit bekannter Ao, FBN1 Mutation in einem Individuum mit bekanntem Aortenaneurysma; FH, Familienanamnese für MFS; MASS = Myopie, Mitralklappenprolaps, grenzwertige (Z<2.0) Aortenwurzel-dilatation, Striae, Skelettbefunde, MFS = Marfan Syndrom; MKP, Mitralklappenprolaps; MKPS, Mitralklappenprolapsyndrom * Folgende klinische Zeichen sind differenzialdiagnostisch besonders wichtig und sollten bei MFS ausgeschlossen werden: geistige Retardierung, Linsluxation nach unten, Thrombosen (DD Homocystinurie); Kraniosynostose, Arachnodaktylie, geistige und somatische Entwicklungsverzögerung (DD Shprintzen-Goldberg Syndrom); Uvula bifida/Gaumenspalte, Hypertelorismus, Klumpfuß (DD Loeys-Dietz Syndrom); frühzeitige Osteoarthritis, Uvula bifida/Gaumenspalte, Hypertelorismus (DD Aneurysma-Osteoarthritis Syndrom); Aneurysma der mittelgrossen Arterien, dünne Haut/durchscheinendes Venengeflecht ausgeprägte Suffusionsneigung, Krampfadern (DD vaskuläres Ehlers-Danlos Syndrom)	

**ABB. 1 Normale Grösse der Aorta beim Erwachsenen**



**ABB. 2 Aneurysma der Sinusportion der Aorta – beispielsweise beim Marfan-Syndrom**



kation wird beim LDS aufgrund des hohen Risikos früher gestellt. Ein prophylaktischer Aortenwurzelersatz wird bei Erwachsenen mit LDS ab einem Aortendurchmesser von >4 cm empfohlen, früher bei rascher Progression der Aortendilatation, begleitender schwerer Aorteninsuffizienz oder einer positiven Familienanamnese für Aortendissektion. Wenn technisch möglich, ist wie beim Marfan-Syndrom der klappenerhaltende Aortenwurzelersatz (David-Operation) die chirurgische Methode der Wahl. In der Abbildung 4 sieht man die Aorta einer 23-jährigen Patientin, bei der in der Familie 2 Familienangehörige <25-jährig an einer Aortendissektion gestorben sind; sie wurde nun erfolgreich operiert. Obwohl es beim LDS bisher keine prospektiven Studien zur Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie gibt, werden wie beim MFS häufig Betablocker und Sartane verwendet.

Das LDS wird heute in 5 Gruppen eingeteilt, entsprechend der molekulargenetischen Ursache (siehe Tabelle 1). Auch beim LDS ist ein Familienscreening von erstgradig Verwandten mittels genetischer Untersuchung (bei bekannter Mutation) und mittels Echokardiographie und klinischer Untersuchung obligat.

Das autosomal dominante **vaskuläre Ehlers-Danlos-Syndrom** ist typischerweise durch eine Mutation im COL3A1-Gen verursacht. Diese Patienten haben fragile Gefässe mit einem hohen Risiko, frühzeitig eine Dissektion der Aorta, der Carotis oder von Viszeralarterien zu erleiden. Anders als beim Marfan Syndrom treten Dissektionen oder Gefässrupturen häufig auch in nicht dilatierten Gefässabschnitten auf. Daten einer prospektiven randomisierten Studie haben ein vermindertes Risiko von Gefässkomplikationen unter Therapie mit dem Betablocker Celiprolol gezeigt (12). Auch bei Patienten mit der klassischen Form des EDS, verursacht durch Mutation in oder COL5A2 wurden in seltenen Fällen fatale Gefässrupturen beschrieben (13).

Weitere seltene Syndrome, die mit einer Aortendilatation einhergehen, beinhalten den MASS Phänotyp (Mitralklappenprolaps, Aortendilatation, Skelett und Haut (Skin) Abnormitäten), die kongenitale kontrakturale Arachnodaktylie (Beals-Hecht-Syndrom), die Osteogenesis imperfecta und die Shprintzen-Goldberg Kraniosynostose (14).

Das **familiäre thorakale Aortenaneurysma (TAAD)** ohne weitere phänotypische (syndromale) Veränderungen ist vermutlich nicht so selten. Mit einer rechtzeitigen Operation kann die Lebenserwartung normalisiert werden. Es sind verschiedene Gene mit TAAD assoziiert (siehe Tabelle 1).

Eine **Aortopathie mit Erweiterung der Aortenwurzel tritt häufig bei konotrunkalen angeborenen Herzfehlern auf**. Typische Beispiele sind die Fallot'sche Tetralogie oder die Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt. Sowohl die Hämodynamik dieser Vitien, wie auch intrinsische Veränderungen der Aortenwand scheinen bei der Aortendilatation eine Rolle zu spielen. Das Dissektionsrisiko bei diesen Patienten ist sehr gering. Häufig tritt eine Erweiterung der (Neo-)Aortenwurzel auch nach einer arteriellen Switchoperation bei Transposition der grossen Arterien oder nach der Ross-Operation (Graftersatz der Aortenklappe mit der autologen Pulmonalklappe) auf. Beiden ist gemeinsam, dass die Neo-Aortenwurzel der morphologischen Pulmonaliswurzel entspricht (15).

Bei der **kongenital bedingten Einengung der Aorta** ist die häufigste Ursache die Aortenisthmusstenose (AIS). Diese kann als isolierte kongenitale Herzerkrankung auftreten oder assoziiert sein mit anderen angeborenen Herzfehlern. Am häufigsten findet sich eine assoziierte bikuspidale Aortenklappe (50–80%). Die Aortenisthmusstenose ist aber auch mit komplexen Herzfehlern, wie zum Beispiel der Taussig-Bing-Anomalie assoziiert. Eine Aortenisthmusstenose findet sich zudem gehäuft beim Turner-Syndrom.

Die **supravalvuläre Aortenstenose** ist die seltenste Form der angeborenen linksventrikulären Ausflussbahnobstruktion und ist assoziiert mit Abnormalitäten im *ELN*-Gen. Sie kommt sporadisch vor, als familiäre supravalvuläre Aortenstenose oder assoziiert mit dem Williams-Beuren Syndrom (WBS) als klassisches Beispiel. WBS wird in den meisten Fällen verursacht durch eine grössere Deletion in der chromosomalen Region 7q11.23, bei welcher mehrere Gene (inkl. *ELN*) verloren gehen. Diese Patienten haben nebst der Aortopathie und peripheren Pulmonalstenosen typischerweise einen milden Entwicklungsrückstand, endokrine Auffälligkeiten (Hyperkalzämie) und charakteristische Gesichtszüge.

**Erworbene Einengungen der Aorta** bei einer Arteriosklerose oder entzündlichen Erkrankung der Aorta wie Takayasu-Arteriitis sind selten. Es können sich aber solche erworbenen Einengungen präsentieren wie eine angeborene Aortenisthmusstenose mit Hypertonie und Herzinsuffizienz und werden somit oft initial verpasst.

### Abklärungen bei einem Aortenaneurysma

Die Abklärung bei einem Aortenaneurysma beinhaltet folgendes: genaue Anamnese inkl. Familienanamnese, körperliche Untersuchung, optimale genaue Bildgebung und zunehmend häufiger eine

genetische Abklärung. Bei jedem thorakalen Aneurysma gehört ein Screening von Verwandten 1. Grades dazu.

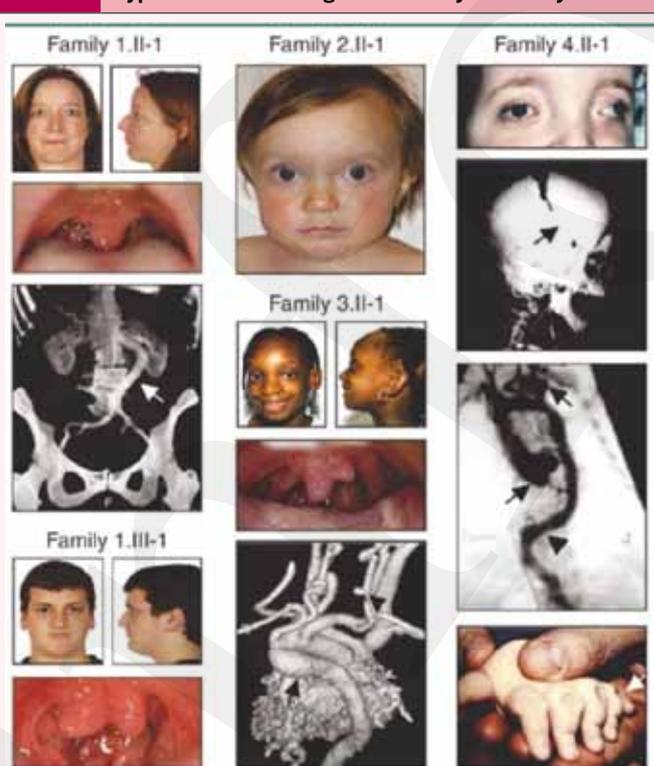
Die Diagnose des Marfan-Syndroms wird aufgrund der revidierten Gent-Kriterien gestellt (16). Diese beinhalten die Familienanamnese oder den molekulargenetischen Nachweis einer pathogenen Mutation im FBN1-Gen, das Vorhandensein einer Linsensubluxation, die Dilatation der Aorta (Z-Score >2.0), sowie die phänotypischen Merkmale des Marfan-Syndroms, die in einem Systemscore zusammengefasst sind. Die revidierten Gent-Kriterien sind in Tabelle 3 aufgeführt. Ein molekulargenetisches Screening der erstgradig Verwandten bei bekannter familiärer FBN1-Mutation ist obligat (und bei bekannter Mutation nicht teuer bzw. die günstigste Abklärungsmethode!). Falls keine familiäre Mutation bekannt ist, stützt sich das Familienscreening auf die klinische Untersuchung bezüglich phänotypischen Merkmalen des Marfan-Syndroms (Systemscore) und einer Echokardiographie zur Beurteilung der Dimensionen der thorakalen Aorta.

Eine molekulargenetische Abklärung ist in den meisten Fällen empfehlenswert, da diese wichtige Information insbesondere für therapeutische Indikationen (Medikamente, chirurgische Eingriffe, Intervall der Nachsorgeuntersuchungen) nach sich zieht. Die genetisch bedingten Syndrome mit Aortendilatation umfassen mittlerweile eine grosse und wachsende Gruppe von verwandten Bindegewebeerkrankungen (z.B. Loeys-Dietz-Syndrom), die in ihrer klinischen Präsentation und ihrer Manifestation oft stark mit dem Marfan-Syndrom überlappen und deren eindeutige klinische Zuordnung ohne genetische Abklärung häufig schwierig bis unmöglich ist.

### Indikationen zur Intervention bei einem Aortenaneurysma

Die Indikation zum prophylaktischen Eingriff mittels Operation oder Endoprothese (EVAR) hängt ab von der Grösse der Aorta oder dem Nachweis einer raschen Grössenzunahme. Bei einem Aortendurchmesser von über 6 cm steigt das jährliche Dissektionsrisiko auf 7–14%. Beim Aneurysma der Aorta ascendens wird daher ein prophylaktischer Eingriff ab einem Aortendurchmesser von >5.5 cm empfohlen – früher falls Risikofaktoren vorliegen (wobei bereits eine arterielle Hypertonie ein Risikofaktor darstellt). Bei der Aorta descendens, ist die Indikation, wegen des höheren Operationsrisikos bei einem Aortendurchmesser von >6.0 cm. Bei Aneurysmen

ABB. 3 Typische Veränderungen beim Loeys-Dietz-Syndrom

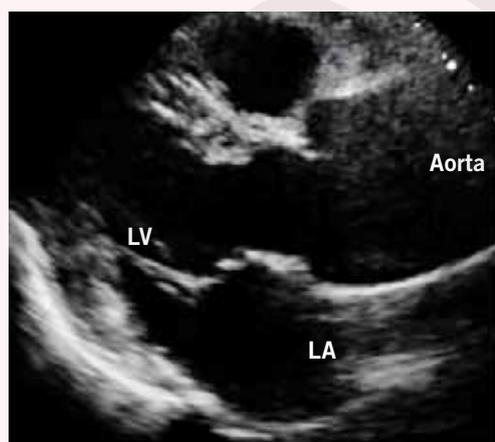


Von der Originalpublikation von Loeys et al (23) mit Genehmigung des Verlags.

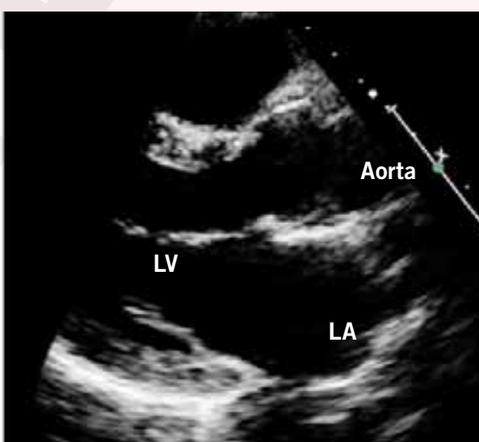
der Aorta abdominalis empfiehlt man einen prophylaktischen Eingriff bei einem Durchmesser von >5.5 cm. Der Entscheid muss individuell getroffen werden: bei Frauen wird eher früher operiert (bei der Aorta abdominalis beispielsweise bei einer Grösse von ca. 5 cm), da Frauen ein 4x höheres Dissektionsrisiko als Männer haben bei gleichem Durchmesser (17). Beim Turner Syndrom beispielsweise, d.h. bei kleinen Patienten kann eine indexierte Grösse der Aorta verwendet werden als Grenze zum Ersatz d.h. 2.75 cm/mw Körperoberfläche (18). Ein prophylaktischer Ersatz der Aorta bei BAV wird ab einem Aortendurchmesser von >5.5 cm empfohlen, oder bei einem

ABB. 4 Beispiel einer Patientin mit Loeys-Dietz-Syndrom

Präoperativ:



Postoperativ:



Es handelt sich um eine 23-jährige Patientin mit vermehrter Blutungsneigung und Fussdeformitäten, bei der eine Verwandte 22-jährig an einer Aortendisektion starb. Die genetisch Abklärung ergab eine TGFBR2 Mutation, vereinbar mit einem Loeys-Dietz-Syndrom. Die Grösse der Aorta betrug in der Echokardiographie präoperativ 4.7cm (siehe Bild links; LV = linker Ventrikel; LA = linker Vorhof). Es wurde eine prophylaktische Tirone-David Operation durchgeführt d.h. die eigene Aortenklappe wurde erhalten. Das Bild rechts zeigt postoperativ die normale Grösse der Aorta (3.6 cm).

**TAB. 4 Zusammenfassung von Betablocker Studien beim Marfan-Syndrom**

	Jahr verwendete Kriterien	No. Pt.	Medis	Alter Jahre	Resultat
Shores (24)	Berlin 1986	Prospektiv, 38 C vs 32 behandelt	Nihil vs. Propranolol	12–50	BB effektiv
Salim(25)	Berlin 1986	Prospektiv, 113 Pt., nicht-randomisiert, nicht-geblindet	Propranolol vs. Atenolol vs. nihil	< 21	Atenolol 0.7 mm/J, Propranolol 1.1 mm/J, nihil 2.1 mm/J Je jünger desto besser
Ladouceur	Gent 1996	Prospektiv, 155 Pt, nicht-randomisiert, nicht geblindet	Nihil vs. Atenolol, Nadolol, Propranolol	< 12	BB besser als nihil
Selamet	Gent 1996	Retrospektiv, 63 Pt: 34 C vs. 29 Behandelte	Atenolol 25–50mg vs. nihil	≤ 18	Kein Unterschied
Rossi	Gent 1996	Prospektiv nicht-randomisiert, nicht geblindet	BB und CCB	< 17 F < 19 M	BB und CCB vermindern Wachstum von 1.7 to 1.0mm/J

C = Kontrollen; Pt = Patient; BB = Betablocker; CCB = Calciumantagonist; J = Jahr; M = männlich; F = weiblich

Durchmesser von >5.0cm, wenn zusätzliche Risikofaktoren vorliegen (positive Familienanamnese, Aortenisthmusstenose, systemische arterielle Hypertonie). Es gibt bisher keine prospektiven Studien, die den Nutzen einer Einnahme eines Betablockers oder Sartans beim degenerativ bedingten Aortenaneurysma belegen (19).

Die Indikation zum prophylaktischen Ersatz der Sinusportion der Aorta ascendens beim MFS besteht ab einem Durchmesser von >5.0cm. Bei einem Durchmesser von 4.5–5.0cm kann ein prophylaktischer Aortenersatz evaluiert werden. Die Entscheidung zur frühzeitigen Operation hängt dabei von individuellen Faktoren ab (Alter des Patienten, rasche Zunahme des Aorten-Durchmessers oder schwerer klinischer Phänotyp), aber auch von zusätzlichen Risikofaktoren, wie eine geplante Schwangerschaft, Dissektionen in der Familienanamnese, und nicht zuletzt auch von der chirurgischen Expertise des Zentrums. Es gibt auch Hinweise, dass je nach Typ der genetischen Mutation das Dissektionsrisiko variiert (20).

Beim familiären TAAD besteht normalerweise eine Operationsindikation bei einem Aortendurchmesser >5.0cm. Beim LDS wird bereits früher operiert, d.h. bei einer Grösse der Aorta ≥4.2 cm (18). Bei einer Stentimplantation (T)EVAR ((Thoracic) EndoVascular Aortic Repair) d.h. im Bereich der Aorta werden die Interventionsdurchmesser meistens tiefer angegeben, d.h. bei einem Aneurysma der Aorta descendens gibt dann eine Grenze von 5.5 cm.

### Einfluss der Medikamente bei Aortenaneurysmen

Prospektive Studien über die medikamentöse Therapie gibt es fast ausschliesslich beim MFS. Daten deuten darauf hin, dass die prophylaktische Behandlung mit Betablockern (siehe Tabelle 4) und/oder Angiotensinrezeptorblockern (Sartanen) die Aortendilatation bei Patienten mit MFS verzögern und dadurch die Notwendigkeit eines

prophylaktischen Aortenersatzes hinausgeschoben oder umgangen werden kann. Da der Aortendurchmesser beim Marfan-Syndrom der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten einer Aortendissektion darstellt, muss der Aortendurchmesser regelmässig mittels geeigneter Bildgebung monitorisiert werden, um rechtzeitig die Indikation zum prophylaktischen Aortenersatz zu stellen. Die Kombination von Betablocker mit Losartan hat allerdings keinen vermehrten Nutzen beim MFS gezeigt in einer kürzlichen Studie (21). Celiprolol hat sich beim vaskulären EDS bewährt, allerdings fehlen dort Studien über den Gebrauch von Losartan oder einem anderen Betablocker (12). Calciumantagonisten sollten beim MFS vermieden werden.

#### Prof. Dr. med. Christine H. Attenhofer Jost

Klinik Im Park, Seestrasse 220, 8027 Zürich  
christine.attenhofer@hirslanden.ch

**Dr. med. et phil. Marianne Rohrbach**, Abteilung für Stoffwechselkrankheiten, Forschungszentrum für das Kind, Universitäts Kinderspital Zürich

**PDDr. sc. nat. Gabor Matyas**, Zentrum für Kardiovaskuläre Genetik und Gendiagnostik, Stiftung für Menschen mit seltenen Krankheiten, Schlieren-Zürich

**Dr. med. Florian Schoenhoff**, Klinik für Herz- und Gefässchirurgie, Inselspital Bern Kardiologie

**Prof. Dr. med. Michael Hübler**, HerzGefässChirurgie Universitätsspital Zürich

**Dr. med. Angela Oxenius**, Abteilung Kardiologie, Kinder-Herzzentrum, Universitäts Kinderspital Zürich

**PDDr. med. Matthias Greutmann**, Kongenitale Herzerkrankungen für Erwachsene, Kardiologie, Universitätsspital, Zürich

**+** **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Take-Home Message

- ◆ Die Differentialdiagnose der Aortenkrankheiten ist komplex. Oft ist eine Abklärung beim Spezialisten notwendig
- ◆ Eine genetische Abklärung wird zunehmend durchgeführt und das genetische Resultat hat Konsequenzen, auch für die Familienplanung, Beratung und die Art der medikamentösen Therapie
- ◆ Eine Familienabklärung und Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren und eine optimale Blutdruckeinstellung ist bei allen Ursachen von Aortenaneurysmen obligat

#### Messages à retenir

- ◆ Le diagnostic différentiel de la maladie aortique est complexe. Souvent, une évaluation par un spécialiste est nécessaire.
- ◆ Une évaluation génétique est de plus réalisée et le résultat génétique a des conséquences pour la planification familiale, pour le type de traitement médicamenteux et le conseil
- ◆ Une évaluation de la famille et le traitement des facteurs de risque cardiovasculaire et un contrôle optimal de la pression artérielle est obligatoire dans toutes les causes des anévrismes de l'aorte

Literatur

1. Paterick TE, Humphries JA, Ammar KA, Jan MF, Loberg R, Bush M, et al. Aortopathies: etiologies, genetics, differential diagnosis, prognosis and management. *The American journal of medicine*. 2013 Aug;126(8):670-8. PubMed PMID: 23800581.
2. Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, Best LG, Boerwinkle E, Howard BV, et al. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons  $\geq$ 15 years of age. *The American journal of cardiology*. 2012 Oct 15;110(8):1189-94. PubMed PMID: 22770936. Pubmed Central PMCID: 3462295.
3. Coady MA, Rizzo JA, Goldstein LJ, Elefteriades JA. Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Cardiology clinics*. 1999 Nov;17(4):615-35; vii. PubMed PMID: 10589336.
4. Pacini D, Leone O, Turci S, Camurri N, Giunchi F, Martinelli GN, et al. Incidence, etiology, histologic findings, and course of thoracic inflammatory aortopathies. *The Annals of thoracic surgery*. 2008 Nov;86(5):1518-23. PubMed PMID: 19049742.
5. Lee CC, Lee MT, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen SC, et al. Risk of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm in Patients Taking Oral Fluoroquinolone. *JAMA internal medicine*. 2015 Nov;175(11):1839-47. PubMed PMID: 26436523.
6. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topolsky Y, Suri RM, et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011 Sep 14;306(10):1104-12. PubMed PMID: 21917581.
7. Fazel SS, Mallidi HR, Lee RS, Sheehan MP, Liang D, Fleischman D, et al. The aortopathy of bicuspid aortic valve disease has distinctive patterns and usually involves the transverse aortic arch. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008 Apr;135(4):901-7, 7 e1-2. PubMed PMID: 18374778.
8. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Dec 2;52(23):e143-263. PubMed PMID: 19038677.
9. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *The New England journal of medicine*. 2006 Aug 24;355(8):788-98. PubMed PMID: 16928994.
10. Martin CA, Clowes VE, Cooper JP. Loeys-Dietz syndrome: life threatening aortic dissection diagnosed on routine family screening. *BMJ case reports*. 2014;2014. PubMed PMID: 24495977. Pubmed Central PMCID: 3918618.
11. Teixido-Tura G, Franken R, Galuppo V, Gutierrez Garcia-Moreno L, Borregan M, Mulder BJ, et al. Heterogeneity of aortic disease severity in patients with Loeys-Dietz syndrome. *Heart*. 2016 Feb 4. PubMed PMID: 26848186.
12. Ong KT, Perdu J, De Backer J, Bozec E, Collignon P, Emmerich J, et al. Effect of celiiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2010 Oct 30;376(9751):1476-84. PubMed PMID: 20825986.
13. Mehta S, Dhar SU, Birnbaum Y. Common iliac artery aneurysm and spontaneous dissection with contralateral iatrogenic common iliac artery dissection in classic ehlers-danlos syndrome. *The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc*. 2012 Sep;21(3):167-70. PubMed PMID: 23997563. Pubmed Central PMCID: 3578620.
14. Attenhofer Jost CH, Greutmann M, Connolly HM, Weber R, Rohrbach M, Oxenius A, et al. Medical treatment of aortic aneurysms in Marfan syndrome and other heritable conditions. *Current cardiology reviews*. 2014 May;10(2):161-71. PubMed PMID: 24527681. Pubmed Central PMCID: 4021286.
15. Francois K. Aortopathy associated with congenital heart disease: A current literature review. *Annals of pediatric cardiology*. 2015 Jan-Apr;8(1):25-36. PubMed PMID: 25684884. Pubmed Central PMCID: 4322397.
16. Attenhofer Jost CH, Rohrbach M, Matyas G, Schoenhoff F, baumgartner M, Oxenius A, et al. Marfan Syndrom: Wissenswertes zu Diagnose und Therapie für die Praxis. *Swiss Medical Forum*. 2015;15:674-83.
17. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, et al. [2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases]. *Kardiologia polska*. 2014;72(12):1169-252. PubMed PMID: 25524604. Wytyczne ESC dotyczace rozpoznawania i leczenia chorob aorty w 2014 roku.
18. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2014 Nov 1;35(41):2873-926. PubMed PMID: 25173340.
19. Robertson L, Atallah E, Stansby G. Pharmacological treatment of vascular risk factors for reducing mortality and cardiovascular events in patients with abdominal aortic aneurysm. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;1:CD010447. PubMed PMID: 24449038.
20. Franken R, Groenink M, de Waard V, Feenstra HM, Scholte AJ, van den Berg MP, et al. Genotype impacts survival in Marfan syndrome. *European heart journal*. 2016 Jan 18. PubMed PMID: 26787436.
21. Forteza A, Evangelista A, Sanchez V, Teixido-Tura G, Sanz P, Gutierrez L, et al. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *European heart journal*. 2015 Oct 29. PubMed PMID: 26518245.
22. Goldfinger JZ, Halperin JL, Marin ML, Stewart AS, Eagle KA, Fuster V. Thoracic aortic aneurysm and dissection. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Oct 21;64(16):1725-39. PubMed PMID: 25323262.
23. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nature genetics*. 2005 Mar;37(3):275-81. PubMed PMID: 15731757.
24. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *The New England journal of medicine*. 1994 May 12;330(19):1335-41. PubMed PMID: 8152445.
25. Salim MA, Alpert BS, Ward JC, Pyeritz RE. Effect of beta-adrenergic blockade on aortic root rate of dilation in the Marfan syndrome. *The American journal of cardiology*. 1994 Sep 15;74(6):629-33. PubMed PMID: 7915491.