

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF  
Universitäres Herzzentrum Hamburg

Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie

Direktor:  
Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

Implantation gecoverter Stents zur Behandlung einer Aortenisthmusstenose -  
Initiale Ergebnisse und Follow-up

**Dissertation**  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Lisa Wagner  
aus Wiesbaden

Hamburg 2016

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 31.10.2016**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Yskert v. Kodolitsch**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Thomas Mir**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>5</b>
1.1	FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT	5
1.2	EINFÜHRUNG UND DEFINITION	5
1.3	KLASSIFIKATION DER AORTENISTHMUSSTENOSE	7
1.3.1	<i>Präduktale Aortenisthmusstenose</i>	8
1.3.2	<i>Postduktale Aortenisthmusstenose</i>	9
1.4	PATHOPHYSIOLOGIE	10
1.5	DIAGNOSESTELLUNG	14
1.6	HISTORISCHER RÜCKBLICK UND BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN	15
1.7	OPERATIONSVERFAHREN	17
1.7.1	<i>Resektion und End-zu-End-Anastomose</i>	17
1.7.2	<i>Subklavialappenplastik</i>	18
1.7.3	<i>Direkte und indirekte Isthmusplastik</i>	19
1.7.4	<i>Plastik nach Meier</i>	21
1.8	KATHETERINTERVENTIONELLE VERFAHREN	22
1.8.1	<i>Ballonangioplastie</i>	22
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>24</b>
2.1	DAS PATIENTENKOLLEKTIV	24
2.1.1	<i>Verifizierung der Diagnose und präinterventionelles Management</i>	27
2.1.2	<i>Echokardiographie</i>	27
2.2	BALLONANGIOPLASTIE MIT STENTIMPLANTATION	29
2.3	STENTTYPEN	31
2.4	POSTINTERVENTIONELLES MANAGEMENT	34
2.5	AUSWERTUNG	34
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>35</b>
3.1	DIAGNOSESTELLUNG	35
3.2	BEGLEITENDE KARDIOVASKULÄRE FEHLBILDUNGEN UND ERKRANKUNGEN	35
3.3	SYSTOLISCHE LINKSVENTRIKULÄRE (LV-) FUNKTION (PRÄINTERVENTIONELL)	36
3.4	KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN	36
3.5	KLINISCHE SYMPTOMATIK	37
3.5.1	<i>Beschwerden vor Stentimplantation</i>	37
3.5.2	<i>Beschwerden nach Stentimplantation</i>	37
3.6	KOMPLIKATIONEN DER STENTIMPLANTATION	38
3.7	ENTWICKLUNG DES BLUTDRUCKS	38
3.8	ENTWICKLUNG DES DRUCKGRADIENTEN	41
3.9	MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	43
3.10	PROZEDURALE ERGEBNISSE	45
3.11	RESTENOSEN	47
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>48</b>
4.1	VERÄNDERUNG VON DRUCKGRADIENT UND BLUTDRUCK	48
4.1.1	<i>Entwicklung des Druckgradienten über dem Aortenisthmus</i>	48
4.1.2	<i>Entwicklung des arteriellen Blutdrucks</i>	49
4.2	INDIKATION ZUR STENTIMPLANTATION	51
4.2.1	<i>Vergleich der Ergebnisse nach operativer Korrektur, Ballonangioplastie und Stentimplantation</i>	51
4.2.2	<i>Komplikationen der Operation im Vergleich mit katheterinterventionellen Verfahren</i>	52
4.2.3	<i>Ergebnisse und Komplikationen der Ballonangioplastie im Vergleich mit der Stentimplantation</i>	56
4.2.4	<i>Residuelle Symptomatik nach Stentimplantation</i>	59
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>61</b>
5.1	ABSTRACT	62

<b>6</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>63</b>
<b>7</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>66</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>67</b>
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>75</b>
<b>10</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>76</b>
<b>11</b>	<b>EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG</b> .....	<b>76</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, auszuwerten inwiefern sich die Implantation gecoverter Stentgrafts zur Therapie der Aortenisthmusstenose im Erwachsenenalter eignet. Eingeschlossen in diese Studie wurden 22 erwachsene Patienten, die zwischen 2004 und 2014 mit Hilfe des oben genannten Verfahrens am Universitären Herzzentrum in Hamburg therapiert wurden. Retrospektiv wurden die initialen und Follow-up-Daten dieses Kollektivs ausgewertet. Wichtigste Gesichtspunkte der Untersuchung waren die Entwicklung des Druckgradienten über dem Aortenisthmus sowie die des Blutdrucks. Zusätzlich wurden Risiken und Komplikationen dieses noch jungen Verfahrens erhoben.

Um zu verstehen, wie wichtig eine adäquate Therapie der Aortenisthmusstenose ist, werden in der folgenden Einführung zunächst das Krankheitsbild, die Pathophysiologie, die Symptomatik sowie die Konsequenzen bei inadäquater Therapie dargestellt. Damit es möglich ist, die Sicherheit und Wirksamkeit der Stentimplantation zu beurteilen, werden außerdem die operativen Therapieverfahren und die Ballonangioplastie sowie deren Risikoprofil und Resultate erläutert und mit unseren Ergebnissen verglichen.

Wir wollen, nach kritischer Auseinandersetzung mit unseren Ergebnissen und dem Vergleich mit der aktuellen Literatur, eine valide Aussage darüber treffen, ob die Stentimplantation bei erwachsenen Patienten mit Aortenisthmusstenose ein effektives und sicheres Verfahren darstellt.

## 1.2 Einführung und Definition

Kardiale Fehlbildungen zählen zu den häufigsten angeborenen Malformationen des Menschen (Lechat und Dolk 1993). Es handelt sich dabei um Fehlbildungen des Herzens oder der thorakalen Gefäße, die entweder bereits zum Zeitpunkt der Geburt zu funktionellen Einschränkungen führen oder im Laufe des Lebens klinisch relevant werden. Je nach Ausprägung können sie mit unterschiedlichen Symptomen einhergehen. Man unterscheidet zwischen milden Formen wie einem persistierenden Ductus arteriosus Botalli, mittelschweren Formen wie dem

Ventrikelseptumdefekt und schweren bis schwersten Fehlbildungen wie beispielsweise einer Links-Herz-Hypoplasie (Mitchell et al. 1971). Bei etwa 5% aller angeborenen Herzerkrankungen handelt es sich um eine Stenose der thorakalen Aorta auf Höhe des Aortenisthmus (Blackford 1928). Die Aortenisthmusstenose (ISTA) ist die sechsthäufigste angeborene kardiale Malformation (Ulmer 2012). Als Aortenisthmus wird der Abschnitt der Aorta zwischen dem Abgang der linken Arteria subclavia und dem Übergang des Aortenbogens in die Aorta descendens bezeichnet (Abb. 1). Er liegt auf Höhe der Einmündung des früheren Ductus arteriosus Botalli und, auf die Nachbarorgane bezogen, auf Höhe des vierten Brustwirbelkörpers bzw. der Bifurkation der Trachea. Er wird durch die Ansatzstelle des Ligamentum (Lig.) arteriosum markiert. Im Bereich der Mündungsstelle können kongenitale Gefäßfalten vorliegen. Diese bilden das anatomische Korrelat der Isthmusstenose und sind meist an der posterioren Seite des Gefäßes lokalisiert. Diese Gefäßfalten sind für die Behinderung des Blutflusses verantwortlich (Schumacher und Bühlmeier 1989). Beim Fetus und Neugeborenen ist der Aortenisthmus physiologischerweise verengt und beträgt nur 25-30% des Durchmessers der Aorta ascendens bzw. descendens. Erst im Alter von 6-9 Monaten ist er vollständig ausgebildet und erreicht einen Durchmesser von bis zu 4 cm (Libby et al. 2008). In der Vergangenheit wurde eine Aortenisthmusstenose (ISTA) als signifikant angesehen, wenn der interventionell bestimmte Gradient über der Stenose mehr als 20 mmHg betrug. Aktuell gilt sie als signifikant, wenn der nicht-invasiv gemessene Gradient über dem Isthmus  $\geq 30$  mmHg beträgt und gleichzeitig eine Hypertonie der oberen Extremität vorliegt (Rosenthal 2005) oder der invasiv-gemessene Gradient  $\geq 20$  mmHg ist (Schmaltz et al. 2008). Die ISTA ist auch bei niedrigeren Gradienten interventionsbedürftig, wenn neben der Hypertonie eine signifikante Verengung der Aorta vorliegt (Durchmesser auf Zwerchfellhöhe  $< 0,8$  mm) (Parrish et al. 1995, Günthard et al. 1996, Carano et al. 1999, Hager et al. 2002, Vriend et al. 2005, Hager 2009, Tanous et al. 2009)

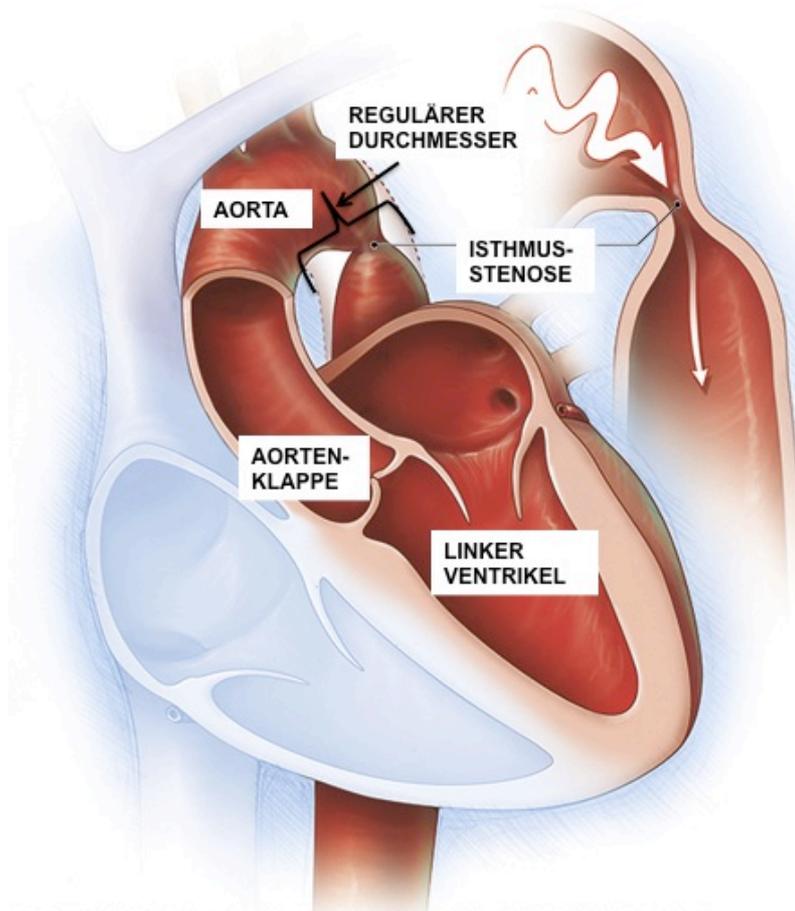


Abbildung 1: Anatomie der Aortenisthmusstenose (modifiziert nach © Mayo Foundation for medical education and research, [http://www.mayoclinic.org/~media/kcms/gbs/patient%20consumer/images/2013/08/26/10/45/ds00616\\_im02584\\_mcdc7\\_coarctationoftheaorta\\_jpg.jpg](http://www.mayoclinic.org/~media/kcms/gbs/patient%20consumer/images/2013/08/26/10/45/ds00616_im02584_mcdc7_coarctationoftheaorta_jpg.jpg), (Stand: 30.04.2016)).

### 1.3 Klassifikation der Aortenisthmusstenose

Die erste Einteilung in eine infantile und eine adulte Form der Isthmusstenose erfolgte durch den französischen Arzt Bonnet (1903). Bei der infantilen Form liegt die Stenose oberhalb der Mündung des Ductus arteriosus, während die adulte Form entsprechend unterhalb der Mündungsstelle lokalisiert ist. Mit der Zeit stellte sich diese Einteilung als eine zu starke Verallgemeinerung heraus, da es ebenfalls Erwachsene mit infantilen Formen der Erkrankung gibt und umgekehrt. Daher ist man dazu übergegangen, eine Unterteilung in prä- und postduktale Formen der Aortenisthmusstenose vorzunehmen (Julian und Poole-Wilson 1996) (Abb. 2).

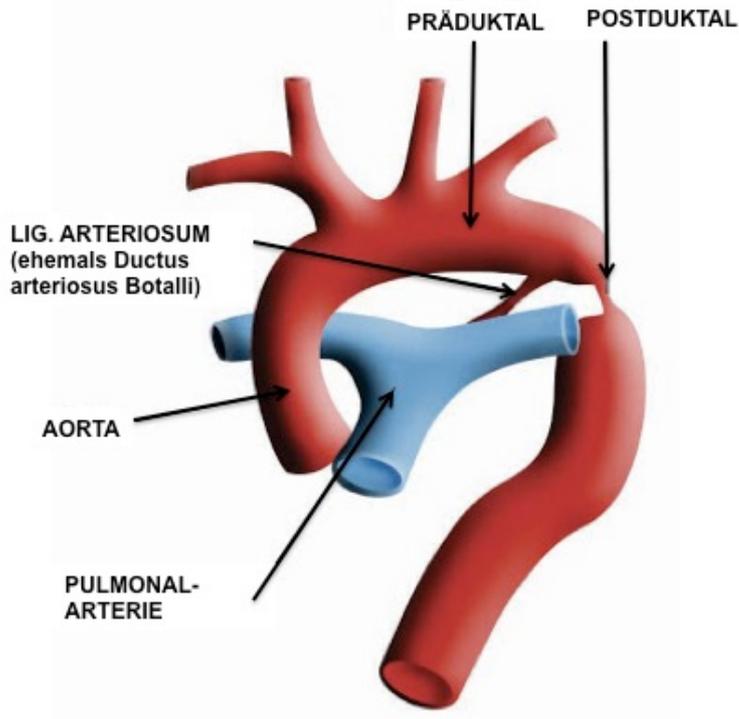


Abbildung 2: Darstellung der Aortenisthmusstenose im Verhältnis zum Lig. Arteriosum. Dieses bildet die Grenze zwischen der prä- und postduktalen Stenose (modifiziert nach <http://doctorsgates.blogspot.de/2011/01/types-of-coarctation-of-aorta.html>, (Stand: 30.04.2016)).

### 1.3.1 Präduktale Aortenisthmusstenose

Die präduktale Aortenisthmusstenose kann in drei unterschiedliche Formen unterteilt werden. Die beiden häufigsten Formen sind entweder eine lokalisierte Verengung proximal der Mündungsstelle des Ductus arteriosus Botalli oder eine diffuse Engstelle, die sich über den gesamten Isthmusbereich erstreckt, von der linken A. subclavia bis zum Ductus (Shinebourne und Elseed 1974). Bei der dritten Form beschränkt sich die Verengung nicht nur auf den Isthmusbereich der Aorta, sondern weitet sich noch bis in den Aortenbogen aus. Die präduktale Aortenisthmusstenose ist häufig mit weiteren kardiovaskulären Fehlbildungen vergesellschaftet und wird als kritische Isthmusstenose bezeichnet. Sie manifestiert sich meist schon im frühen Säuglingsalter mit schwerwiegenden Symptomen, wie Linksherzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie und Dyspnoe (Schumacher und Bühlmeier 1989) (Abb. 3). Die am häufigsten mit der Aortenisthmusstenose vergesellschafteten Fehlbildungen sind dabei eine bikuspidale Aortenklappe, eine valvuläre Aortenklappenstenose, ein fortbestehender

Ductus arteriosus Botalli oder ein Ventrikelseptumdefekt (Becker et al. 1970). Hervorzuheben ist außerdem der Shone-Komplex, eine Kombination aus einer Aortenisthmusstenose mit zusätzlicher supralvalvulärer Mitralstenose, einer Parachute-Mitralklappe und einer subvalvulären Aortenstenose (St. Louis et al. 2007).

### 1.3.2 Postduktale Aortenisthmusstenose

Manifestiert sich die Isthmusstenose erst im Jugend- oder Erwachsenenalter handelt es sich fast ausschließlich um eine postduktale Form, da diese seltener mit weiteren kardiovaskulären Fehlbildungen einhergeht und dadurch lange Zeit symptomlos verlaufen kann. In der Regel handelt es sich um eine lokalisierte Engstelle entweder direkt an der Mündungsstelle des Ductus arteriosus (juxtaduktale Aortenisthmusstenose) oder direkt distal davon (Schumacher und Bühlmeier 1989) (Abb. 3). Der äußere Durchmesser der Aorta scheint dabei meist nicht verringert zu sein, da die Lumeneinengung durch eine lokalisierte Verdickung der Media entsteht, an die sich zusätzlich Intimagewebe anlagert (Edwards et al. 1948). Distal der Stenose entsteht häufig eine aneurysmatische Aufweitung der Aorta, die den Durchmesser der Aorta proximal der Engstelle übersteigt (poststenotische Dilatation) (Keith et al. 1967). Nur im Falle einer hochgradigen Stenose oder eines plötzlichen Verschlusses des Ductus arteriosus Botalli, ohne die Ausbildung eines Umgehungskreislaufes, kann sich diese Form der Isthmusstenose mit schwerer Symptomatik schon im Neugeborenen- oder Säuglingsalter manifestieren (Schumacher und Bühlmeier 1989). Neben der Vergesellschaftung mit weiteren kardiovaskulären Fehlbildungen, konnte ein gehäuftes Auftreten der Aortenisthmusstenose auch in Verbindung mit extrakardialen Erkrankungen beobachtet werden. So erkrankten 20-25% der Patienten mit Turner - (X0) - Syndrom ebenfalls an einer Aortenisthmusstenose (Ho et al. 2004). Seltener kommt sie bei Williams-Beuren Syndrom, CHARGE- oder VACTERL- Assoziation, Kabuki-oder PHACE-Syndrom vor (Digilio et al. 2001, Bronzetti et al. 2004, Bouchireb et al. 2010). Die Häufigkeit wird bei diesen Erkrankungen lediglich in einzelnen Studien und bei kleinen Patientenzahlen beschrieben. Eine allgemeingültige Zahl kann daher nicht angegeben werden.

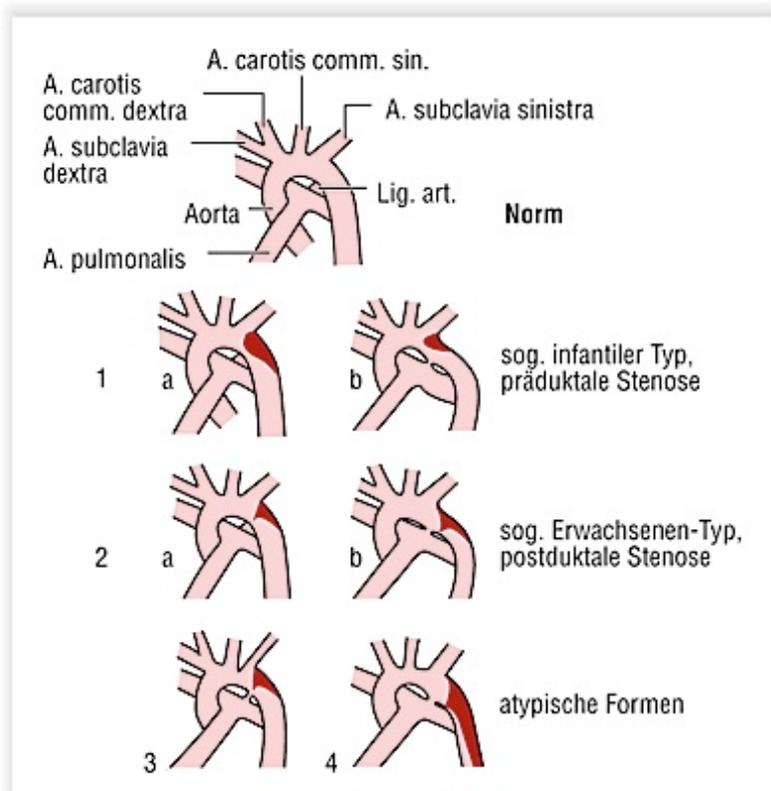


Abbildung 3: Einteilung der Aortenisthmusstenose (Roche Lexikon Medizin, Urban und Fischer 2003, [http://www.gesundheit.de/sites/default/files/images/roche/pics/a01902.000-1\\_big.gif](http://www.gesundheit.de/sites/default/files/images/roche/pics/a01902.000-1_big.gif) (Stand: 09.05.2016))

## 1.4 Pathophysiologie

Pathophysiologisch ist bei Neugeborenen eine kritische Isthmusstenose von einer nicht-kritischen Isthmusstenose zu unterscheiden. Bei der kritischen Aortenisthmusstenose handelt es sich meist um die präduktale Form. Dabei arbeitet der linke Ventrikel gegen den erhöhten Strömungswiderstand an, der durch die Verengung der Aorta entsteht, was zunächst zu einer Linksherzbelastung führt. Im Verlauf der Erkrankung ist der linke Ventrikel der zusätzlichen Belastung nicht mehr gewachsen und es entwickelt sich eine Linksherzinsuffizienz, die bis zum Linksherzversagen führen kann. Durch die verminderte Funktionstüchtigkeit des linken Ventrikels staut sich arterielles Blut in den Lungenkreislauf zurück und führt sekundär zu einer pulmonalen Hypertonie mit Dyspnoe als klassischem Symptom (Libby et al. 2008). Bei Neugeborenen mit präduktaler Aortenisthmusstenose läuft dieser Prozess deutlich schneller ab. Direkt nach der Geburt kommt es zu einer plötzlichen, starken Obstruktion des Aortenisthmus, ohne dass sich Anpassungsmechanismen ausbilden können. Bei

den Säuglingen mit präduktaler Aortenisthmusstenose persistiert häufig der Ductus arteriosus Botalli (Becker et al. 1970). Durch den verminderten Druck in der poststenotischen Aorta descendens wird diese über den Ductus mit venösem Blut aus dem rechten Ventrikel gespeist (Keith et al. 1967), sodass die untere Extremität, trotz der Stenose, zwar perfundiert wird, allerdings vermindert und mit gemischt-venösem Blut. Daher sind die Extremitäten dieser Kinder häufig zyanotisch und die peripheren Pulse nur sehr schwach tastbar. Durch den persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA) kann über einen bestimmten Zeitraum hinweg eine kompensierte Kreislaufsituation aufrecht erhalten werden. Kommt es allerdings zum plötzlichen Verschluss des PDA werden die untere Extremität sowie alle Organe, die über die Aorta descendens und ihre Abgänge versorgt werden, weniger oder gar nicht perfundiert. Aufgrund der daraus resultierenden pulmonalvenösen Stauung entwickeln sich neben Linksherzinsuffizienz und Dyspnoe auch sekundäre Endorganschäden, wie Leber- und Niereninsuffizienz bis hin zum Leberversagen, Schock oder einer nekrotisierenden Enterokolitis. Dies ist ein lebensbedrohlicher Zustand, der einer sofortigen Intervention/ Operation bedarf (Keith et al. 1967). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Schweregrad und Häufigkeit der Isthmusstenosen steigen, wenn zusätzlich eine Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt oder ein Ventrikelseptumdefekt vorliegt. In diesen Fällen kommt es während der fetalen Entwicklung zu einem verminderten Fluss durch die Aorta ascendens während der Ductus arteriosus vermehrt genutzt wird. Man geht davon aus, dass diese veränderte Hämodynamik zu einer fehlerhaften Entwicklung des Aortenisthmus führt (Rudolph et al. 1972, Shinebourne und Elseed 1974). Diese Hypothesen werden dadurch untermauert, dass eine Aortenisthmusstenose bei kardiovaskulären Fehlbildungen mit einer Obstruktion der rechtsventrikulären Ausflussbahn, wie beispielsweise der Fallotschen Tetralogie, der Pulmonal- oder Trikuspidalatresie, nicht vorkommt (Hutchins 1971, Shinebourne und Elseed 1974). Bei allen diesen Fehlbildungen kommt es zu einem vermehrten Fluss über die Aorta oder Pulmonalarterie. Bei der nicht-kritischen Aortenisthmusstenose, meist eine postduktale Stenose, ist die Obstruktion des Aortenisthmus weniger stark ausgeprägt und der Organismus des Kindes hat die Möglichkeit sich anzupassen. Mit der Zeit entwickelt sich eine linksventrikuläre Hypertrophie, wodurch die zusätzliche Belastung zunächst ausgeglichen werden kann und es meist nicht

akut zur Herzinsuffizienz kommt (Libby et al. 2008). Ebenfalls von Bedeutung sind in diesem Zusammenhang die Kollateralkreisläufe, die sich ausbilden, um die Stenose zu umgehen. Die Kollateralen werden hauptsächlich von der A. subclavia sinistra und ihren Ästen gebildet. Aber auch die Interkostalararterien, die Aa. mammae internae, die oberen epigastrischen Gefäße sowie cervikale Gefäße und die Skapulargruppe sind in die Umgehungskreisläufe mit einbezogen und helfen die obere und untere Extremität besser miteinander zu verbinden und so die Blutversorgung der unteren Extremität zu gewährleisten (Keith et al. 1967).

Die Druckerhöhung im prästenotischen Teil der Aorta führt zu einem Hypertonus der oberen Extremität. Gleichzeitig ist der Druck im poststenotischen Bereich reduziert, was zu einem Hypotonus der unteren Extremität führt, gekennzeichnet vor allem durch Abnahme der Femoralispulse (Schumacher und Bühlmeier 1989). Die Pathogenese des Hypertonus bei Patienten mit Aortenisthmusstenose ist bislang noch nicht eindeutig geklärt. Eine Theorie ist, dass die Engstelle der Aorta ein mechanisches Hindernis darstellt, welches zu einem Hypertonus der oberen Extremität führt. Zusätzlich konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden, dass es zu histologischen Umbauten in der prästenotischen Aorta kommt, die zu einer verminderten Dehnbarkeit und Windkesselfunktion führen, was ebenfalls zur Entwicklung der Hypertonie beiträgt (Sehested et al. 1982, Xu et al. 1997, Brili et al. 1998). Die Konsequenz aus diesem Zusammenhang ist, dass durch Beseitigung des Hindernisses, also der Isthmusstenose, auch die Hypertonie rückläufig sein sollte. Allerdings leiden viele Patienten auch nach erfolgter Behandlung weiterhin an einem persistierenden Hypertonus oder direkt postinterventionell sogar an einer stark hypertensiven Blutdruckreaktion, der sogenannten paradoxen Hypertonie. Die Umbauvorgänge innerhalb der prästenotischen Aorta führen zu einer Hypertrophie der Media, gleichzeitig nimmt die glatte Muskulatur ab, während es zu einer vermehrten Produktion von Kollagenfasern kommt (Vlodaver und Neufeld 1968, Sehested et al. 1982). Diese Veränderungen des Gefäßes können auch nach erfolgreicher Entfernung der Stenose zu einem Hypertonus führen, allerdings ist dies nicht die alleinige Hypothese. Diskutiert wird beispielsweise eine veränderte Aktivität der Barorezeptoren (Dehnungsrezeptoren). Diese lernen durch die verminderte Elastizität der Aorta höhere Drücke zu tolerieren. Wird nach erfolgreicher Intervention ein normaler Kreislauf wieder hergestellt, nimmt der Druck auf die

Rezeptoren stark ab und sie lösen eine Gegenreaktion aus, um den Blutdruck wieder zu erhöhen. Durch ihre Reaktion werden vermehrt vasoaktive Katecholamine, wie Noradrenalin, sezerniert und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert (Sehested et al. 1982). Zusätzlich ist die renale Perfusion postoperativ reduziert, was ebenfalls zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) führt. Ursächlich dafür sind postinterventionelle Vasospasmen, die durch einen pulsierenden Blutfluss, nach Entfernung der Stenose, ausgelöst werden (Tarkka et al. 1987). Außerdem führt eine Erhöhung der Plasma-Renin-Aktivität (Rocchini et al. 1976, Ross et al. 1992) und eine gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems (Rocchini et al. 1976, Benedict et al. 1978) zu erhöhten Blutdruckwerten. Weiterhin geht man davon aus, dass geringgradige Residuen der Isthmusstenose (Druckgradient < 20mmHg) nach erfolgter Dilatation ebenfalls zum weiteren Bestehen eines Hypertonus oder dessen späterer erneuter Manifestation beitragen. Ebenso wird eine milde Hypoplasie des Aortenbogens als weitere mögliche Ursache in Betracht gezogen (Vriend et al. 2005). In Studien zeigte sich außerdem, dass Patienten, die nach der Behandlung normotensive Blutdruckwerte aufwiesen, unter Belastung hypertensive Werte entwickeln können (Bouchart et al. 2000). Als zugrunde liegende Ursache für den belastungsabhängigen Hypertonus wird angenommen, dass die Intervention zwar zu einer ausreichenden Erweiterung des stenotischen Bereiches führt, dieser dadurch aber seine Compliance verliert und daher nicht mehr in der Lage ist, sich adäquat an Belastung anzupassen (Cyran et al. 1993). Durch den persistierenden Hypertonus entwickeln sich kardiovaskuläre Komplikationen, die auch bei erfolgreich behandelten Patienten zu einer verkürzten Lebenserwartung führen können. Übersichtsarbeiten aus der Vergangenheit zeigen, dass die Erkrankung unbehandelt durchschnittlich im Alter von 30 Jahren zum Tod führt. Die unmittelbaren Todesursachen sind dabei vornehmlich das akute Herzversagen (28%), die Ruptur der Aorta (21%), bakterielle Arteriitiden (18%) und eine intrakranielle Blutung durch Aneurysmaruptur (12%) (Abbot 1928, Reifenstein et al. 1947).

## 1.5 Diagnosestellung

Liegt eine unkomplizierte Aortenisthmusstenose vor, ist die normale körperliche Entwicklung in der Regel nicht beeinträchtigt. Die Patienten sind häufig lange Zeit symptomfrei und die Erkrankung wird oftmals zufällig diagnostiziert (Keith et al. 1967). Pulsationen am Jugulum und Hals, ein Hypertonus der oberen Extremität, ein spätsystolisches Herzgeräusch mit Ausbreitung infraklavikulär und zwischen den Schulterblättern, Ohrensausen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder kalte Füße können Hinweise sein. Erhebt man diese Befunde bei einem Patienten sollte eine weiterführende Diagnostik eingeleitet werden. (Schumacher und Bühlmeier 1989). Die weiterführenden Untersuchungen sollten neben der sicheren Diagnosestellung auch eine genaue Beurteilung des Ausmaßes der Stenose, der Kollateralen und des Hypertonus erlauben sowie Auskunft über mögliche Folgeerkrankungen und assoziierte Herzfehler geben. Bei der klinischen Untersuchung stehen zunächst Puls- und Blutdruckmessung aller vier Extremitäten im Vordergrund. Typisch dabei ist, dass die Pulse der unteren Extremität deutlich schwächer ausgeprägt oder gar nicht tastbar sind und eine Hypotonie besteht, während an der oberen Extremität ein Hypertonus gemessen wird. Durch Langzeitblutdruckmessung und eine Belastungselektrokardiographie wird das Blutdruckverhalten noch weiter differenziert. Bei länger bestehender Stenose kann man in einem Elektrokardiogramm (EKG) häufig eine Linksherzhypertrophie und entsprechende Erregungsrückbildungsstörungen erkennen. Bei Neugeborenen mit kritischer Isthmusstenose ist das EKG wenig relevant, da die Linksherzbelastung noch nicht lange genug besteht, um sich in einer im EKG-sichtbaren Veränderung zu manifestieren. Die wichtigste Untersuchung zur Diagnose der Aortenisthmusstenose ist die Echokardiographie (Ultraschall des Herzens). Durch sie ist eine Diagnosestellung meist sicher möglich und man beurteilt neben der Aortenisthmusstenose auch die linksventrikuläre Funktion, die Klappenbeschaffenheit, die Anatomie des Aortenbogens und mögliche weitere Herzfehler. Um die genauen Flussmuster der Aorta und die Druckgradienten zwischen prä- und poststenotischem Anteil zu bestimmen, wird eine Doppleruntersuchung durchgeführt (Schumacher und Bühlmeier 1989, Haas et al. 2011). Sollte die Stenose durch die Echokardiographie nicht ausreichend dargestellt werden können oder ist eine interventionelle oder operative Therapie geplant, ist die Durchführung einer

Angio - Magnetresonanztomographie indiziert. Alternativ kommt auch eine Angio-Computertomographie in Frage, die wegen der hohen Strahlenbelastung aber nur in Ausnahmefällen eingesetzt wird. Die Echokardiographie sowie die Magnetresonanz- und Computertomographie-Untersuchungen sind auch der Goldstandard für postinterventionelle Kontrolluntersuchungen der Patienten (Haas et al. 2011). Bei Neugeborenen mit einer kritischen Isthmusstenose kann ebenfalls eine Pulsoxymetrie aufschlussreich sein, da häufig eine Zyanose der unteren Extremität besteht, ausgelöst durch die dort eingeschränkte Durchblutung (Haas et al. 2011).

## **1.6 Historischer Rückblick und Behandlungsmöglichkeiten**

Die erste genaue Beschreibung der anatomischen Besonderheiten der Aortenisthmusstenose und ihrer Kollateralkreisläufe stammt von Paris aus dem Jahre 1791. Der französische Arzt obduzierte damals eine etwa 50-jährige Patientin und fand eine bemerkenswerte Verengung der thorakalen Aorta. Zuvor hatte der deutsche Arzt Meckel bereits 1750 als Erster einen Artikel veröffentlicht, in dem er von einer 18-jährigen Patientin berichtete, die an einer stark verengten Aorta und einer Linksherzhypertrophie litt. Dies gilt als erster beschriebener Fall der Aortenisthmusstenose. Jedoch entsprechen Meckels Beobachtungen nicht den anatomischen Feinheiten der Aortenisthmusstenose, sodass man nicht sicher sagen kann, dass seine Patientin tatsächlich daran erkrankt war (Jarcho 1961).

Eine facettenreichere Beschreibung der Erkrankung gelang 1833 dem Franzosen Legrand, der neben einer detaillierten Beschreibung der Anatomie auch die klinischen Auffälligkeiten der Erkrankung darlegte. Bei seinem Patienten hatte er vor dessen Tod ein lautes Systolikum festgestellt, das sich über den gesamten Verlauf der Aorta fortsetzte. Außerdem gab er Auskunft über die von ihm eingeleiteten Therapiemaßnahmen, welche jedoch nicht erfolgreich waren. Seinem Patienten wurden Aderlass, Parazentese und Diurese zur Entlastung des Herzens verordnet sowie Digitalis und eine strikte Milch- und Reisdät (Jarcho 1962). Die Aortenisthmusstenose fand im 19. Jahrhundert wenig Aufmerksamkeit in der Öffentlichkeit, da sie lediglich in Einzelberichten thematisiert wurde. 1903 gelang es Bonnet so viele klinische Fälle zu sammeln, dass er die Aortenisthmusstenose in einen adulten und einen infantilen Typ unterteilen und

damit weiter zur vollständigen Erforschung beitragen konnte (Bonnet 1903). Letztlich wurde der damals umfangreichste Bericht 1928 von Maude E. Abbot vorgelegt, die darin über 200 Fälle beschrieb, bei denen in der Autopsie eine Isthmusstenose festgestellt wurde. Jeder dieser 200 Patienten war zum Zeitpunkt des Todes über ein Jahr alt und sie alle litten an der adulten Form der Erkrankung (Abbot 1928). Diese Übersichtsarbeit bewirkte, dass die Erkrankung plötzlich einer breiteren Öffentlichkeit ein Begriff war und es begann eine Diskussion, wie eine entsprechende Therapie aussehen könnte. Eine operative Korrektur wurde zunächst gescheut, da man durch das lange Abklemmen der Aorta Endorganschäden, vor allem des Rückenmarks, fürchtete. Der schwedische Chirurg Clarence Crafoord hatte in den 1920er Jahren bereits erfolgreich Embolektomien durchgeführt und persistierende Ductus arteriosus wieder verschlossen. Bei einer solchen Ductus-OP kam es zu einer unerwarteten Blutungskomplikation und Crafoord musste die Aorta für insgesamt 27 Minuten abklemmen, um das Leben des Kindes zu retten und den Ductus arteriosus Botalli zu verschließen. Postoperativ wurden keinerlei Endorganschäden beobachtet. Diese Erfahrung und das Wissen aus den Autopsieberichten, dass Kollateralkreisläufe bei Patienten mit Isthmusstenosen verstärkt ausgeprägt sind, bestärkten Crafoord in der Annahme, dass ein längeres Abklemmen der Aorta ohne Folgeschäden möglich sein sollte und so führte er am 19.10.1944 die erste Resektion der Stenose mit anschließender End-zu-End-Anastomose bei einem 11-jährigen Jungen durch. Die Operation dauerte insgesamt sechs Stunden und die Aorta wurde für zwei Stunden abgeklemmt. Crafoords Annahmen stellten sich als richtig heraus, denn sein Patient überstand den Eingriff problemlos und auch im Verlauf zeigten sich keine Folgeschäden (Crafoord und Nylin 1945). Ermutigt durch Crafoords Erfolg führte Robert Gross 1945 die erste Operation in Amerika nach dem gleichen Verfahren durch. Intraoperativ zeigten sich zunächst keine Komplikationen bei seinem 5-jährigen Patienten. Als jedoch die Gefäßklemmen geöffnet wurden, erlitt der Junge einen Herzstillstand und verstarb. Trotz dieses Misserfolgs zweifelte Gross nicht an dem Verfahren als solches, sondern machte ein zu schnelles Öffnen der Klemmen für das Scheitern der Operation verantwortlich. Er versuchte die gleiche Operation nur wenige Wochen später erneut bei einem 12-jährigen Mädchen, die den Eingriff ohne Folgeschäden überstand (Gross 1945). Crafoord und Gross hatten damit den Grundstein für die

operative Therapie der Aortenisthmusstenose gelegt. Das von ihnen angewendete Verfahren wurde in den folgenden Jahren immer weiter entwickelt.

## **1.7 Operationsverfahren**

Alle Verfahren haben das gemeinsame Ziel die Engstelle vollständig zu beseitigen und einen einheitlichen Gefäßdurchmesser, ohne Druckabfall, wiederherzustellen. Die verschiedenen operativen Möglichkeiten sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden.

### **1.7.1 Resektion und End-zu-End-Anastomose**

Unter einer Resektion und End-zu-End-Anastomose versteht man die chirurgische Entfernung der Isthmusstenose und anschließende Zusammenführung der beiden Enden der Aorta. Essentiell bei dieser Technik ist neben der kompletten Resektion der Stenose die Herstellung einer spannungsfreien Anastomose der Aorta. Dafür müssen sowohl Aortenbogen als auch Aorta descendens ausreichend mobilisiert werden. Die Aorta wird durch zwei Gefäßklemmen abgeklemmt. Zur Resektion der Engstelle wird die Aorta zunächst proximal und anschließend distal abgesetzt. Der Assistent führt die beiden Enden der Aorta mit Hilfe der Gefäßklemmen zusammen und der Operateur schafft eine End-zu-End-Anastomose mit Hilfe einer fortlaufenden Polypropylnaht. Anschließend werden die Klemmen gelöst und der Erfolg der Prozedur beurteilt, indem man den nun herrschenden Druck innerhalb der Aorta descendens mit dem Blutdruck des rechten Arms vergleicht. Persistiert ein Druckgradient muss eine Reststenose vorhanden sein (Crafoord und Nylin 1945) (Abb. 4A-E).

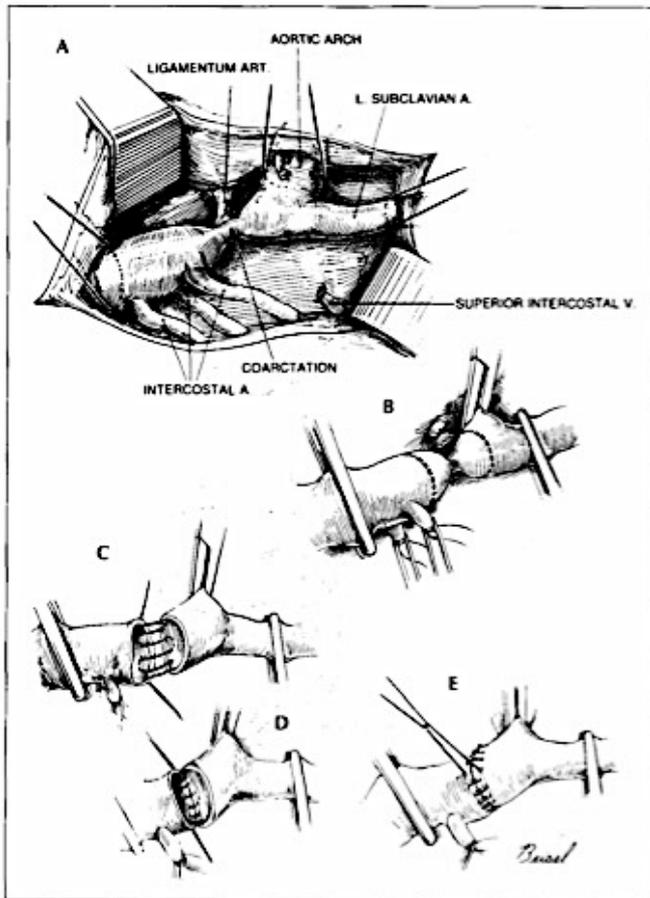


Abbildung 4(A-E): Resektion und End-zu-End-Anastomose (Myers et al. 1994). A: Darstellung der Aortenisthmusstenose in situ. B: Abklemmen der Aorta. C: Eröffnung und Resektion der Stenose. D: Aneinanderfügen der Gefäßenden und Anastomosierung mittels fortlaufender Naht. E: Endergebnis.

### 1.7.2 Subklavialappenplastik

Lagerung und Schnittführung entsprechen bei diesem Verfahren der oben beschriebenen Technik. Anschließend wird die gesamte A. subclavia sinistra dargestellt und mobilisiert und nach Abgang der A. vertebralis ligiert und abgesetzt. Ebenso wird die proximale und distale Aorta mobilisiert und sowohl distal der Stenose als auch am Abgang der A. carotis communis sinistra abgeklemmt. Longitudinal wird die A. subclavia sinistra vom Absetzungsrand bis zur Stenose eröffnet und der Schnitt anschließend über die Stenose hinweg bis zur distalen Gefäßklemme fortgesetzt. Um die Engstelle zu erweitern wird die abgesetzte und eröffnete A. subclavia nach unten umgeschlagen und im Sinne einer Lappenplastik mit der Aorta vernäht, sodass die Aortenisthmusstenose beseitigt werden kann (Waldhausen und Nahrwold 1966) (Abb. 5A-C).

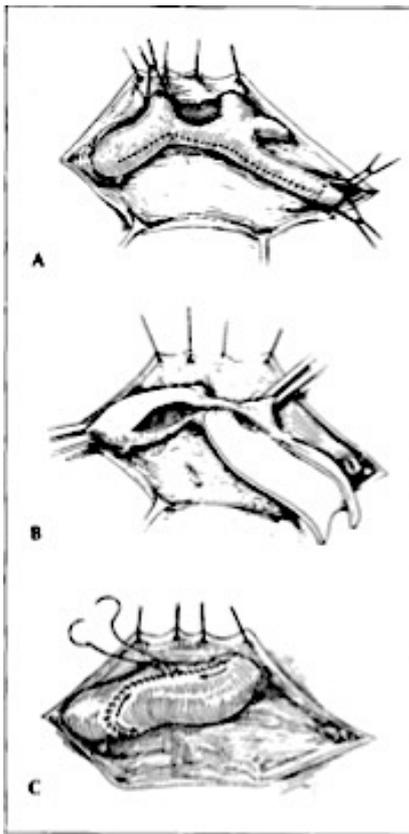
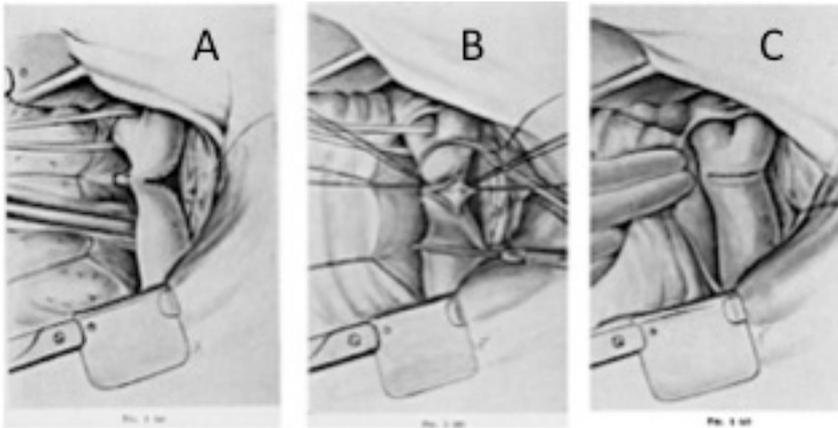


Abbildung 5(A-C): Subklavialappenplastik (Myers et al. 1994). A: Darstellung der Aortenisthmusstenose und der Schnittführung. B: Eröffnung der Aorta über die Stenose hinaus. C: Umschlagen der eröffneten A. subclavia und Vernähen mit der Aorta.

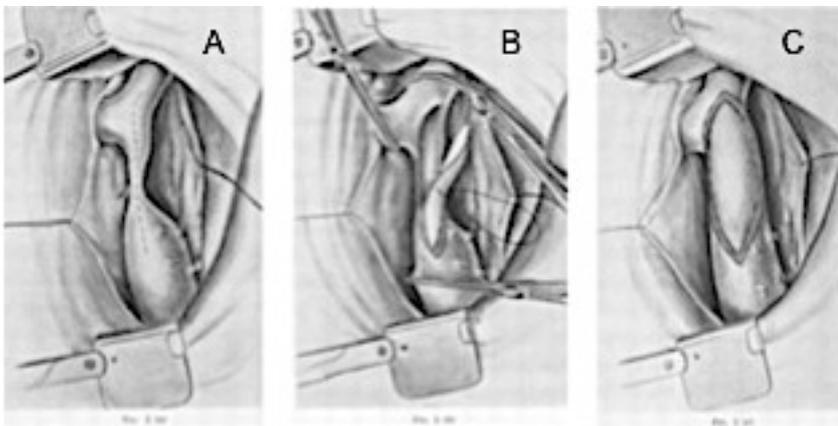
### 1.7.3 Direkte und indirekte Isthmusplastik

Bei der direkten Isthmusplastik wird die Engstelle der Aorta der Länge nach gespalten und die hypertrophe Intimaschicht, die in das Gefäßlumen ragt, entfernt. Anschließend wird das eröffnete Gefäß quervernäht und ein kontinuierliches Lumen wiederhergestellt (Vosschulte 1961) (Abb. 6A-C). Die direkte Isthmusplastik wird heute kaum noch angewendet, sie ist außerdem nur bei kurzen Stenosen durchführbar.



**Abbildung 6(A-C): Direkte Isthmusplastik nach Vosschulte (modifiziert nach Vosschulte 1961). A: Längseröffnung der Aortenisthmusstenose. B: Resektion des hypertrophen Intimagewebes und Quervernähung der Aorta. C: Endergebnis.**

Bei der indirekten Isthmusplastik wird die Gefäßverengung ebenfalls longitudinal eröffnet, anschließend aber ein „Patch“ (Gewebeflicken) zur Erweiterung eingenäht. Zunächst verwendete man dafür Homografts, anschließend Dacron- oder Gore-Tex-Patches (Vosschulte 1961) (Abb. 7A-C).



**Abbildung 7(A-C): Indirekte Isthmusplastik (modifiziert nach Vosschulte 1961). A: Darstellung der Aortenisthmusstenose in situ. B: Eröffnen der Stenose und Einlage des Patches. C: Endergebnis mit vollständig eingenähtem Patch.**

#### 1.7.4 Plastik nach Meier

Eine weitere Möglichkeit der operativen Behebung der Aortenisthmusstenose ist die Plastik nach Meier. Dabei wird die komplette A. subclavia sinistra bis zum Abgang ihrer ersten Äste mobilisiert und anschließend direkt an ihrem Abgang aus der Aorta abgesetzt und in ihrem proximalen Anteil longitudinal eröffnet. Die Aorta wird ebenfalls vom Absetzungsrand der A. subclavia bis etwa 15 mm über die Stenose hinweg eingeschnitten. Wie bei den anderen Verfahren auch, wird ein eventuell bestehender Ductus arteriosus Botalli ligiert und durchtrennt und die Intimahyperplasie, die für die Stenose verantwortlich gemacht wird, entfernt. Anschließend wird die mobilisierte A. subclavia sinistra als Erweiterungspatch verwendet und auf die eröffnete Aorta aufgenäht. So wird einerseits ein einheitliches Lumen erzeugt und andererseits die weitere Durchblutung des linken Armes gewährleistet (Meier et al. 1986). Eine Abwandlung dieser Technik wurde 1989 von Hallberg und Henze vorgestellt. Die Vorgehensweise ist hierbei vergleichbar, nur mit dem Unterschied, dass als Erweiterungspatch nicht die A. subclavia sinistra sondern die linke A. mammaria interna verwendet wird. Der entscheidende Vorteil bei dieser Technik ist, dass die „Opferung“ eines lebenswichtigen Gefäßes vermieden wird (Hallberg et al. 1992).

In den meisten Fällen werden die dargestellten Operationsmethoden durch linksseitige Thorakotomie im vierten Interkostalraum durchgeführt. Dafür wird der Patient in Rechtsseitenlage gebracht. Die Schnittführung verläuft bogenförmig von der vorderen Axillarlinie zum anterioren-inferioren Rand des Musculus trapezius. Die Darstellung der Isthmusstenose erfolgt durch das Öffnen der mediastinalen Pleura über die gesamte Länge der A. subclavia sinistra bis ca. 3 cm unterhalb der Engstelle. Die Lunge wird dafür nach anterior und inferior retrahiert und es erfolgt die Ligatur und das Absetzen der linken A. intercostalis superior. Vorsichtig werden anschließend die A. subclavia sinistra, die proximale Aorta, der Aortenbogen mit Ductus arteriosus Botalli bzw. Lig. arteriosum dargestellt. Bei einigen Patienten zeigt sich eine anatomische Besonderheit: Dabei entspringt eine weitere Arterie aus dem Aortenbogen, „Abbotts artery“. Diese muss ebenfalls ligiert und abgesetzt werden, genauso wie der persistierende Ductus oder das Lig. arteriosum. Durch die Kollateralkreisläufe können Interkostalarterien sehr stark vergrößert sein. Es muss daher besonders darauf geachtet werden, diese nicht zu

verletzen. Das Absetzen der Arterien sollte ebenfalls nur in Ausnahmefällen erfolgen, wenn sich beispielsweise Aneurysmata gebildet haben (Omeje et al. 2004).

## **1.8 Katheterinterventionelle Verfahren**

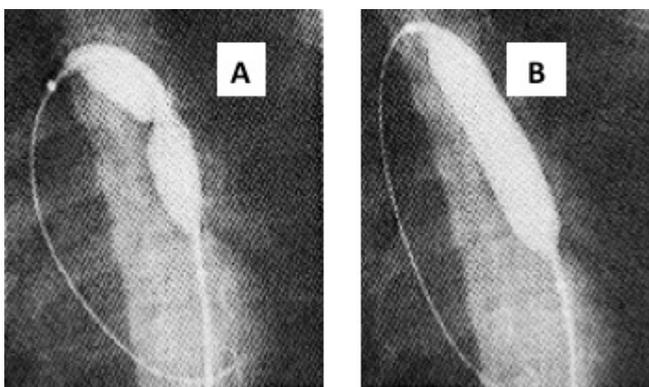
Durch Fortschritte in der Medizintechnik, insbesondere im Bereich endovaskulärer Methoden, wurden Alternativverfahren zur klassischen operativen Korrektur der Aortenisthmusstenose erarbeitet, wie die Ballondilatation und Stentimplantation. Die Ballonangioplastie wird im Folgenden kurz erläutert. Da die Stentimplantation zur Therapie unseres Patientenkollektivs durchgeführt wurde, erfolgt die Erklärung dieses Verfahrens im Material - und - Methoden - Kapitel.

### **1.8.1 Ballonangioplastie**

Cooper et al. veröffentlichten 1984 als erste Arbeitsgruppe eine Arbeit, in der ein Patientenkollektiv von fünf Personen mit Aortenisthmusstenose, im Alter zwischen 18 Monaten und 17 Jahren mit einer Ballondilatation behandelt wurden. Bei der Ballonangioplastie werden verengte Gefäßlumina mit Hilfe eines Ballons aufgedehnt. Dieses Verfahren wurde zunächst zur Behandlung von postoperativen Restenosen eingeführt um eine erneute Operation zu vermeiden. Erst im Verlauf wurde es auch zur primären Versorgung der Aortenisthmusstenose eingesetzt (Hellenbrand et al. 1990). Anwendung findet die Ballonangioplastie sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern. Prinzipiell kann die Ballonangioplastie auf unterschiedliche Arten durchgeführt werden, am häufigsten wird dabei der folgende Ablauf angewendet:

Der Eingriff wird bei erwachsenen Patienten in tiefer Analgosedierung oder Kurzanästhesie, bei Kindern in der Regel in Vollnarkose durchgeführt. Der Zugang erfolgt über die A. femoralis, alternativ auch über die A. radialis oder die A. brachialis. Nach Einbringen einer entsprechenden Schleuse (bei Erwachsenen in der Regel 10-14 French) in die A. femoralis rechts oder links unter Vollheparinisierung wird ein Führungsdraht über den Aortenisthmus vorgeschoben. Über einen Pigtailkatheter, der über den Führungsdraht eingebracht wird, wird invasiv proximal und distal der Stenose ein Druckgradient

bestimmt und proximal zusätzlich eine Angiographie durchgeführt. Anhand der Messungen bezüglich der Weite und Länge der Stenose wird der passende Ballon für die vorliegende Stenose ausgewählt. Der Ballondurchmesser beträgt beim Erwachsenen meist zwischen 10 und 20 mm. Der jeweilige Ballon ist, je nachdem über welche Länge sich die Stenose erstreckt, in der Regel zwischen 20 und 40 mm lang (Unger et al. 1995). Im Falle einer Ballonruptur besteht die Gefahr einer Luftembolie, daher wird durch mehrmaliges Aufblasen des Ballons mit einem Gemisch aus Natriumchlorid und Röntgenkontrastmittel sämtliche Luft aus dem Ballon entfernt (Cooper et al. 1984). Unter Durchleuchtungskontrolle und/oder Angiographie wird der Ballon in der Stenose platziert. Dabei wird durch partielles Aufblasen des Ballons (durch das Gemisch aus Röntgenkontrastmittel und Natriumchlorid) der engste Punkt der Stenose identifiziert und die Mitte des Ballons etwas proximal dieser Stelle platziert (Cooper et al. 1984) (Abb. 8). Anschließend wird der Ballon vollständig aufgedehnt und die Engstelle der Aorta erweitert. Um den Erfolg der Prozedur beurteilen zu können, wird am Ende erneut eine Angiographie sowie eine invasive Messung des Druckgradienten durchgeführt. Besondere Aufmerksamkeit liegt auf Paravasaten des Kontrastmittels, die Zeichen für eine Dissektion oder Perforation sein können. Anschließend werden Führungsdraht und Schleuse entfernt und die Punktionsstelle mit manueller Kompression und/oder einem interventionellen Verschlusssystem versorgt. Nach Verschluss erfolgt die Anlage eines mehrstündigen Druckverbandes (Unger et al. 1995).



**Abbildung 8: Ballonangioplastie der Aortenisthmusstenose (modifiziert nach Cooper et al. 1984) A: Vor der Ballondilatation. Der Ballon zeigt das typische „waisting“, wenn er über die Stenose geführt wird. B: Nach der Dilatation des Ballons verschwindet die Taillierung.**

## 2 Material und Methoden

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse eines Kollektivs von 22 erwachsenen Patienten, die an einer behandlungswürdigen Aortenisthmusstenose erkrankt sind (Druckgradient  $\geq 20$  mmHg) und zwischen 2004 und 2014 am Universitären Herzzentrum Hamburg mit Hilfe einer katheterinterventionellen Implantation eines gecoverten Stentgrafts therapiert wurden. Untersucht wurde der Erfolg dieser Intervention initial sowie im mittelfristigen Verlauf (mittlere Nachbeobachtungszeit: 4,7 Jahre), gemessen an der Entwicklung des Druckgradienten über dem Aortenisthmus und der Entwicklung des Blutdrucks. Ferner wurden Komplikationen der Prozedur, das subjektive Befinden der Patienten, die aktuelle antihypertensive Medikation und die körperliche Leistungsfähigkeit initial und im Verlauf erfasst und beurteilt.

### 2.1 Das Patientenkollektiv

Wie oben beschrieben, schlossen wir alle erwachsenen Patienten in die Analyse ein, die zwischen 2004 und 2014 mittels Stentimplantation bei symptomatischer Aortenisthmusstenose am Universitären Herzzentrum Hamburg behandelt wurden. Die Diagnose wurde in 18 von 22 Fällen (82%) zufällig, im Rahmen der Abklärung eines therapierefraktären Hypertonus gestellt. Bei den anderen vier Patienten (18%) während der Diagnostik anderer Beschwerden (s. 3.5.1). Alle Patienten wiesen eine postduktale Aortenisthmusstenose auf. 13 der 22 Patienten waren männlich (59%) und 9 Patienten weiblich (41%). Im Median waren die Patienten zum Zeitpunkt der Stentimplantation 32 Jahre (SD  $\pm 16$  Jahre; Range: 16 – 48 Jahre) alt, 171 cm (SD  $\pm 10$  cm) groß und 69 kg (SD  $\pm 17$  kg) schwer. Vier der 22 Patienten (drei männlich und eine weiblich) waren zum Zeitpunkt der Stentimplantation noch unter 16 Jahren (12,9; 13,9; 13,9; 14,8 Jahre  $\triangleq$  13, 14, 14, 15 Jahre) alt. Aufgrund des Entwicklungsstandes, der Größe und des Gewichtes der Patienten wurden diese ebenfalls in das Gesamtkollektiv aufgenommen. Alle 22 Patienten wurden mittels Stentgraft-Implantation behandelt. Dabei handelte es sich bei 15 Patienten (68%) um die primäre Therapie bei nativer Aortenisthmusstenose. Bei sieben Patienten (32%) wurde eine Restenose behandelt, nach operativer Korrektur der Isthmusstenose in der Kindheit.

Die operative Korrektur in der Kindheit bestand bei vier Patienten aus einer Resektion und End-zu-End-Anastomose, bei zwei aus einer Gore-Tex-Erweiterungsplastik, bei einer Patientin musste ein Jahr nach Resektion und End-zu-End-Anastomose, bei erneuter Stenose, eine Erweiterungsplastik mittels Gore-Tex-Patch durchgeführt werden. Die genauen Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 aufgeführt. Zusätzlich zu den 22 von uns eingeschlossenen Patienten wurden noch zwei weitere Patienten initial für die Stentgraftimplantation bei signifikanter Aortenisthmusstenose vorgesehen. Bei der Herzkatheteruntersuchung konnte die Intervention aufgrund der anatomischen Verhältnisse letztlich nicht wie geplant durchgeführt werden. In einem Fall war die Stenose mittels Katheter nicht passierbar, da die Engstelle einen deutlichen Knick aufwies. In einem anderen Fall zeigte sich die poststenotische Aorta deutlich dilatiert, sodass eine sichere Platzierung des Stents nicht gewährleistet war und daher in beiden Fällen die primäre Operation durchgeführt wurde.

Patient	Alter (b. Impl.)	m/w	Größe (kg)	Gewicht (kg)	Diagnose	Voroperation	HTN	vergesellschaftete Herzfehler
1. EA	19	m	185	76	nativ	keine	ja	keine MI 1° AI 1-2°
2. AM	53	w	167	67	nativ	keine	ja	leichtgr. pulm. Hypertonie
3. MD	49	w	174	79	nativ	keine	ja	keine
4. SR	32	w	164	60	nativ	keine	ja	keine
5. SB	48	w	170	68	nativ	keine	ja	keine
						Z.n.		<b>bikuspidale Aortenklappe</b> MI 1° pers. VHF TI 1°
6. IK	42	w	165	75	Restenose	Patch-Plastik	ja	leichtgr. pulm. Hypertonie
7. BH	49	m	174	74	nativ	keine	ja	keine
8. BD	34	w	165	58	nativ	keine	ja	keine
9. RJ	47	m	172	69	nativ	keine	ja	keine
10. SS	23	m	170	65	nativ	keine	ja	keine
11. BJ	22	m	185	90	nativ	keine	ja	keine
						Z.n. Resektion und End-zu-End-Anastomose		<b>Shone-Komplex</b> PI 2-3° AV-Block 3°
12. RC	26	w	153	53	Restenose	Plastik	ja	keine
13. ME	21	m	186	95	nativ	keine	ja	keine
						Z.n. Resektion und End-zu-End-Anastomose		<b>bikuspidale Aortenklappe</b> mittelgr. pulm. Hypertonie MI 2° pers. VHF pers. VHF TI 1°
14. WS	21	m	190	99	Restenose	End- Anastomose	ja	MI 1°
15. MP	63	m	175	70	nativ	keine	ja	MI 1°
						Z.n. Resektion und End-zu - End-Anastomose		<b>bikuspidale Aortenklappe</b> <b>bikuspidale Aortenklappe</b> AI 1°
16. LJ	16	m	172	75	Restenose	End- Anastomose	ja	<b>bikuspidale Aortenklappe</b>
17. KT	15 (14,8)	m	172	65	nativ	keine	ja	AI 1°
18. TV	14 (13,9)	w	160	50	nativ	keine	ja	<b>bikuspidale Aortenklappe</b>
						Z.n. Resektion und End-zu-End-Anastomose		<b>bikuspidale Aortenklappe</b> AI 3°
19. KS	13 (12,9)	m	165	41	Restenose	End- Anastomose	ja	<b>bikuspidale Aortenklappe</b> AI 3°
						Z.n. Resektion und End-zu-End-Anastomose		<b>bikuspidale Aortenklappe</b>
20. TA	14 (13,9)	m	149	30	Restenose	End- Anastomose	ja	<b>bikuspidale Aortenklappe</b>
21. BA	55	w	168	85	nativ	keine	nein	keine
22. KO	30	m	160	80	Restenose	Z.n. Patch-Plastik	ja	keine

Tabelle 1: Charakteristika des Patientenkollektivs

**Legende:**

<b>AI:</b>	<b>Aortenklappeninsuffizienz</b>
<b>b. Impl.:</b>	<b>bei Implantation</b>
<b>HTN:</b>	<b>Hypertonus</b>
<b>leichtgr.:</b>	<b>leichtgradig</b>
<b>MI:</b>	<b>Mitralklappeninsuffizienz</b>
<b>mittelgr.:</b>	<b>mittelgradig</b>
<b>PI:</b>	<b>Pulmonalklappeninsuffizienz</b>
<b>pulm.:</b>	<b>pulmonal</b>
<b>TI:</b>	<b>Trikuspidalklappeninsuffizienz</b>
<b>VHF:</b>	<b>Vorhofflimmern</b>
<b>Z.n.:</b>	<b>Zustand nach</b>

### 2.1.1 Verifizierung der Diagnose und präinterventionelles Management

Bei jedem Patienten wurde bei der ersten Vorstellung in der Klinik eine umfangreiche Anamnese erhoben. Anschließend erfolgten Blutdruckmessungen an allen Extremitäten, ein Elektrokardiogramm und eine Echokardiographie (Ultraschall des Herzens). Die transthorakale Echokardiographie diente zum einen dazu, die Aortenisthmusstenose sicher darzustellen und den Gradienten über dem Aortenisthmus zu bestimmen, der für die Indikation zur Intervention maßgeblich ist (s.o.), zusätzlich wurde die Linksventrikuläre-Funktion, die Wanddicke der Ventrikel sowie die Morphologie und Funktion der Klappen beurteilt, sodass auch Aussagen über Komorbiditäten und eine mögliche linksventrikuläre Hypertrophie getroffen werden konnten (s. 3.3).

### 2.1.2 Echokardiographie

In der Echokardiographie wird die Aortenisthmusstenose von suprasternal in der langen Achse, in zweidimensionalem und Farbdoppler-Modus dargestellt (Abb. 9).

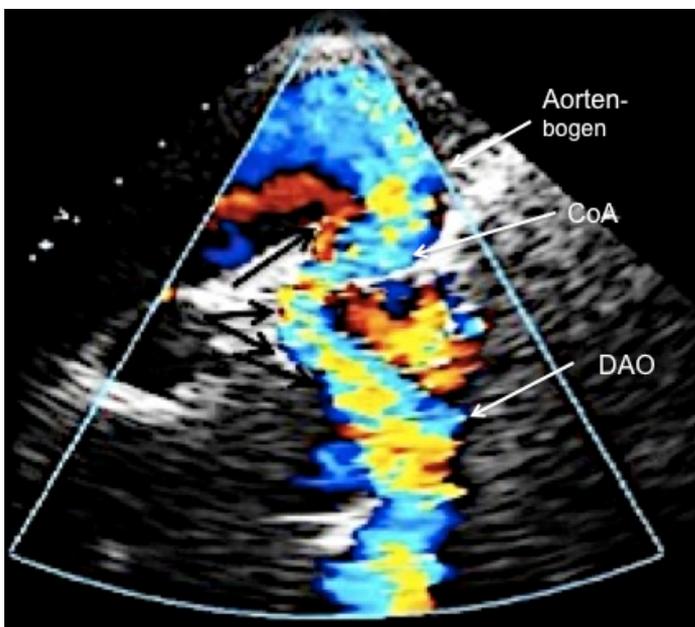


Abbildung 9: Mittels Echokardiographie stellt man Aortenbogen, Aorta descendens (DAO) und die dazwischenliegende Aortenisthmusstenose (CoA) dar. Zusätzlich zeigt sich in der Farb-Doppler-Untersuchung ein turbulenter Fluss auf Höhe des Aortenisthmus (schwarze Pfeile), bei hämodynamisch signifikanter Aortenisthmusstenose (mit freundlicher Genehmigung von Dr. D. Koschyk, UHZ Hamburg, 2011).

Zur Bestimmung des Gradienten über dem Aortenisthmus wird das Doppler-Signal (continuous-wave (cw)-Doppler) durch die Aortenisthmusstenose gelegt (Abb. 10). Durch den cw-Doppler gelingt es die maximale Flussgeschwindigkeit innerhalb der Stenose zu ermitteln. Mit Hilfe der Bernoulli-Gleichung kann anschließend der Druckgradient über der Stenose berechnet werden (Kunert und Ulbricht 2006).

Nach der Bernoulli-Gleichung gilt Folgendes:

$$\Delta P = 4 \times ((V_2)^2 - (V_1)^2)$$

$\Delta P$  = Druckgradient (in mmHg)

$V_1$  = Flussgeschwindigkeit vor der Stenose (= Flussgeschwindigkeit in AAO)

$V_2$  = Flussgeschwindigkeit in der Stenose

AAO = Aorta ascendens

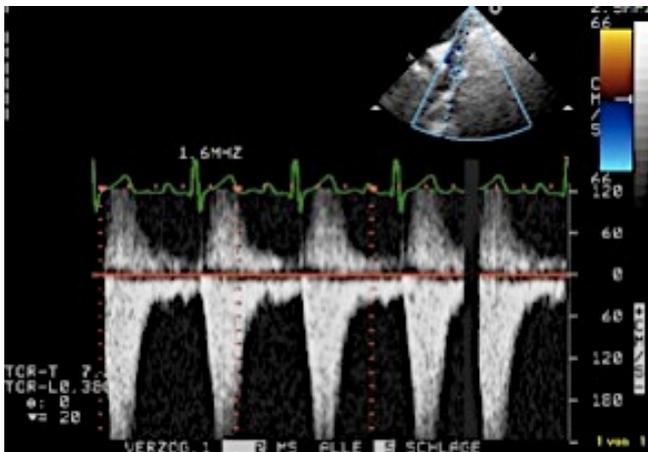


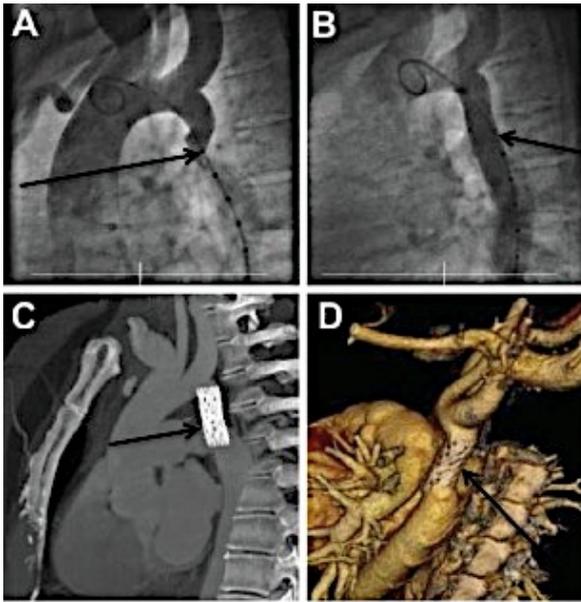
Abbildung 10: Oben rechts: cw-Doppler-Linie liegt innerhalb des Aortenisthmus. Unten: Messung einer erhöhten Flussgeschwindigkeit über dem Aortenisthmus mittels continuous-wave-Doppler (cw-Doppler) (mit freundlicher Genehmigung von Dr. D. Koschyk, UHZ Hamburg, 2011).

Bei Nachweis einer signifikanten Stenose in der Echokardiographie wurde eine Schnittbildgebung mittels CT oder MRT durchgeführt, um die Stenose bildmorphologisch zu beurteilen.

## 2.2 Ballonangioplastie mit Stentimplantation

Die Stentimplantation wurde bei allen Patienten in Intubationsnarkose durchgeführt. Alle Patienten erhielten eine intraprozedurale Antikoagulation mit 50-100IE/kg KG Heparin und eine antibiotische Prophylaxe mit Cefuroxim (1x1,5g i.v.). Je nach Anatomie und Gefäßbeschaffenheit erfolgt die Punktion der rechten oder linken A. und V. femoralis, alternativ kann als Zugangsweg auch die A. brachialis/radialis verwendet werden, und das Einbringen einer 5-6-French(Fr)-Schleuse in die Arterie sowie, je nach Größe des Schrittmacherkabels, einer 5-7-Fr-Schleuse in die V. femoralis. Anschließend erfolgen eine angiographische Darstellung sowie eine hämodynamische Messung der Aortenisthmusstenose. Eine 5 - Fr - Schrittmachersonde wird im nächsten Schritt in den rechten Ventrikel eingebracht und überprüft, ob es unter schneller Stimulation (rapid-pacing) zu einer adäquaten Reduktion des Auswurfvolumens kommt, um eine sichere Stentimplantation zu gewährleisten. Über den arteriellen Zugang erfolgt das retrograde Sondieren der Aorta descendens per Multipurpose-, Judkins- oder Pigtailkatheter und die Kontrastmittelapplikation zur Darstellung der Stenose. Anschließend wird über den eingebrachten Katheter ein weicher Draht über die Stenose vorgeschoben. Dadurch wird sichergestellt, dass eine Passage der Stenose per Katheter möglich ist. Zusätzlich werden die Drücke im linken Ventrikel und der Aorta ascendens gemessen. Durch erneute Kontrastmittelgabe werden der Aortenbogen und nochmals die Aortenisthmusstenose dargestellt. Für die Stentimplantation wird ein Führungsdraht in der rechten A. subclavia oder im Aortenbogen platziert. Der weiche Draht wird gegen einen steifen Draht ausgetauscht. Über diesen wird anschließend der Ballonkatheter mit Stent über eine großkalibrige Schleuse (11-14 Fr) in den Stenosebereich vorgeschoben. Zur Entfaltung des Stents wird die Schleuse zurückgezogen. Der Stent liegt nun der Gefäßwand an. Für die Dilatation unter rapid pacing wird der Ballon eingebracht. Durch das rapid pacing wird die Auswurffraktion des Herzens reduziert und so verhindert, dass durch plötzliche und unerwartete Bewegungen des Katheters (z.B. durch die Dilatation des Stents) das Ergebnis der Stentplatzierung negativ beeinflusst wird bzw. es unter Blockade des Aortenflusses durch den Ballon zu einem Vorwärtsversagen kommt (Stines und Holzer 2012). In einer abschließenden Angiographie wird neben der korrekten Stentlage und Stentaufweitung auch die Offenheit der A. subclavia nach der Implantation

beurteilt, ebenso wie das eventuelle Vorkommen von Gefäßverletzungen. Abschließend wird erneut der Druckgradient über dem Aortenisthmus bestimmt. Kriterium für eine erfolgreiche Prozedur ist die Reduktion des invasiven systolischen Druckgradienten auf unter 20 mmHg, idealerweise auf 0 mmHg (Abb. 11A-D).



*Abbildung 11: Ballonangioplastie und Stentimplantation (modifiziert nach Bruckheimer et al. 2010). „A: Angiographie, laterale Ansicht: native Aortenisthmusstenose, distal der linken A. subclavia. Der Pfeil zeigt auf die Isthmusstenose. B: Angiographie nach Dilatation eines Advanta LD 41mm premounted Stents. Der Pfeil zeigt auf die Stenose nach Ballondilatation und Einbringen des Stents. C und D: CT-Angiographie und 3D-Rekonstruktion zur Darstellung der Stentposition. Die Pfeile zeigen auf die entfalteten Stents“.*

Anschließend kann die Schleuse entfernt werden und es erfolgt die effektive Versorgung der Punktionsstellen. In unserem Kollektiv wurden alle Patienten entweder mit einem manuellen Druckverband oder einem FemoStop™-System versorgt. Dieses System besteht aus einem Gürtel und einer aufblasbaren Kammer (Abb. 12). Die Kammer wird etwa einen Zentimeter über der Arteriotomiestelle platziert und auf 70-80 mmHg aufgeblasen während die Schleuse entfernt wird. Anschließend wird sie für zwei Minuten auf systolische Druckwerte gebracht. Danach erfolgt die langsame Reduktion des Drucks, zunächst auf den arteriellen Mitteldruck für 15 Minuten (hier sollten Poplitealpulse tastbar sein) und anschließend auf 30 mmHg für 1-2 Stunden. Schließlich kann das System vorsichtig entfernt werden (Schwartz et al. 2011).

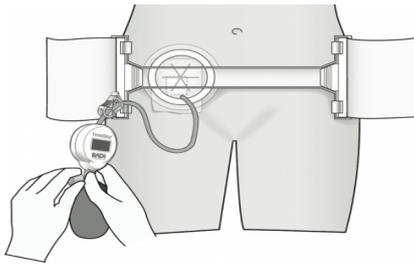


Abbildung 12: FemoStop™-System (St. Judes Medical und Schwartz et al. 2011, [http://www.cathlabdigest.com/files/1%20nacmed%20pg%201\\_fig%201.png](http://www.cathlabdigest.com/files/1%20nacmed%20pg%201_fig%201.png), (Stand:08.05.2016)).

Postinterventionell wurden alle Patienten für einige Stunden auf der Intensivstation überwacht. Jeder Patient erhielt eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS 100 mg für mindestens sechs Monate.

### 2.3 Stenttypen

Bei 15 der 22 Patienten (68%) unseres Kollektivs wurden die Stents in eine native Aortenisthmusstenose eingesetzt, bei sieben handelte es sich um eine Intervention bei Restenose nach operativer Korrektur im Kindesalter (Tab. 1). Bei 21 der 22 Patienten (95%) wurden gecoverte Stents implantiert. Gecouvert bedeutet, dass das Metallgerüst des Stents von einer Kunststoffmembran umgeben wird. Lediglich eine Patientin erhielt einen nicht gecoverten Stent, aufgrund eines kurzfristig nicht verfügbaren, passenden gecoverten Stents. In der am Universitären Herzzentrum Hamburg behandelten Kohorte erhielten sieben Patienten einen Advanta V12 - und 14 einen Cheatham - Platinum (CP)- Stent (beides gecoverte Stents). Bei dem einen nicht gecoverten Stent handelte es sich ebenfalls um einen CP-Stent. Sowohl der Advanta- als auch der CP-Stent sind mit PTFE (Polytetrafluorethylen) beschichtet, allgemein als Teflon bekannt. Anders als die meisten anderen gecoverten Stents, die aus einem Metallrohr mit Hilfe eines Lasers herausgeschnitten werden, entsteht das Gerüst des CP-Stents durch Verschweißen von Metalldrähten, die aus einer Platin-Iridium-Legierung bestehen (Ewert et al. 2005, Tzifa et al. 2006). Es entsteht ein sogenanntes „zig-Muster“. „Zig“ bezieht sich auf die Anzahl der diamant-förmigen Einheiten des Stents, die den Umfang bestimmen. „8-zig“ bedeutet also, dass der Umfang des Stents durch acht solcher Einheiten gebildet wird. Durch Einfügen von weiteren Segmenten kann der Stent auf verschiedene Längen gebracht und individuell angepasst werden. Wobei sich mit jeder weiteren Einheit die Länge des Stents um 6 mm

verlängert. Die minimale Länge beträgt 11 mm. Der Durchmesser beträgt zwischen 8 und max. 24 mm (Ewert et al. 2005). An den Verschweißungsstellen liegt die Schwachstelle dieser Stents, da durch das Verschweißen Material verloren geht. Diese „Gelenke“ werden zusätzlich mit Gold verlötet und dadurch gestärkt, sodass keine Sollbruchstellen entstehen (Tzifa et al. 2006). Der CP-Stent wird außen von einer PTFE-Membran ummantelt. Die PTFE-Hülle ist zunächst gefaltet, entfaltet sich aber gleichmäßig über den gesamten Stent, wenn dieser dilatiert wird (Ewert et al. 2005, Tzifa et al. 2006) (Abb. 13).

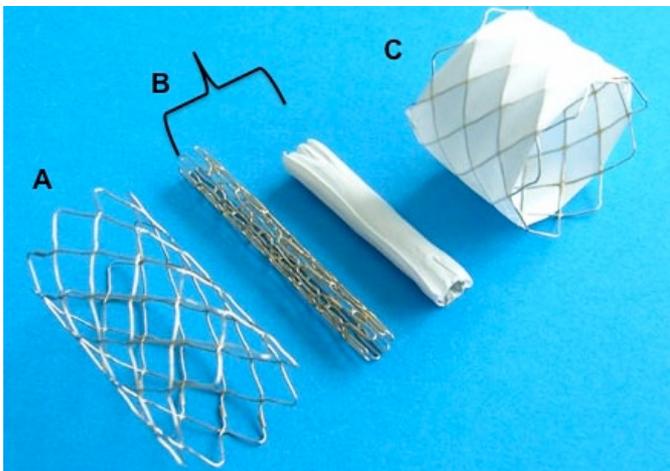


Abbildung 13: CP-Stent (modifiziert nach NuMed Inc. USA, <http://www.numedforchildren.com/cpstent-ce.htm>, (Stand: 24.04.2016)). A: Platin-Iridium-Gerüst des entfaltetes CP-Stents. B: CP-Stent gefaltet, nackt und mit PTFE-Ummantelung. C: Entfalteter, PTFE-ummantelter CP-Stent.

Der Advanta V12-Stent wird mit Hilfe eines Lasers aus einem 316 L Stahlrohr herausgeschnitten und steht in drei Längen (29, 41, 61 mm) zur Verfügung. Ebenso wie der CP-Stent besteht der Advanta-Stent aus einem Gerüst mit offenen Zellen. Die Anzahl der Zellen ändert sich mit der Länge des Stents. Anders als der CP-Stent ist der Advanta-Stent außen und innen von der PTFE-Schicht überzogen. Auch dieser Stent ist bereits auf einem Ballon vormontiert. Mit diesem Hochdruck-Ballon kann der Stent auf 12-16 mm dilatiert, bzw. auf max. 22 mm nachdilatiert werden (Bruckheimer et al. 2010) (Abb. 14).

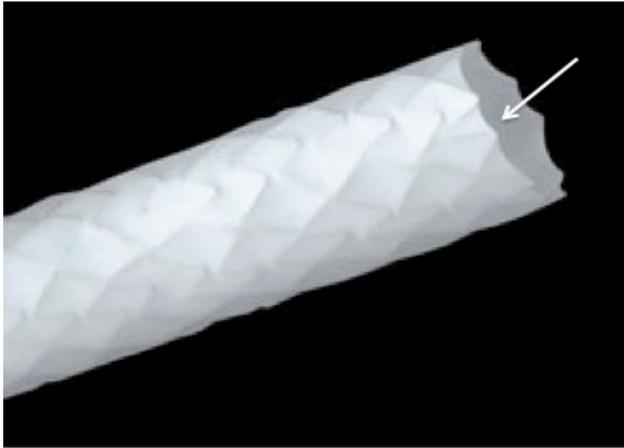


Abbildung 14: Advanta V12-Stent (Atrium Advanta V12, Maquet Getinge Group, modifiziert nach <http://www.whichmedicaldevice.com/by-manufacturer/9/71/advanta-v12>, (Stand: 24.04.2016)). Der Pfeil deutet auf die innere Auskleidung des Stents mit der PTFE-Schicht.

Beide Stents können als ein bereits auf einem Ballon vormontiertes System vorliegen. Man unterscheidet zwischen einem regulären Ballon und einem Ballon-im-Ballon-System (BiB). Dieses System erlaubt eine Dilatation in zwei Schritten (Abb. 15). Zunächst wird der innere Ballon aufgeblasen und der Stent in der Stenose „fixiert“. Bei zufriedenstellender Platzierung erfolgt unmittelbar danach die Entfaltung des äußeren Ballons. Zusätzlich sorgt dieses System für eine gleichmäßige Ballonexpansion, welches das Risiko für Ballonrupturen reduziert (Stines und Holzer 2012). Beide Stents sind bezogen auf die Indikationslage vergleichbar. Es existieren keine kontrollierten Studien über Vor- und Nachteile zwischen den Stents.

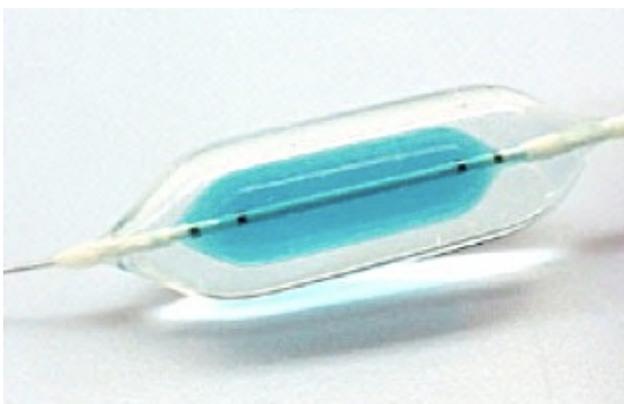


Abbildung 15: BiB-System (NuMed Inc. USA, [http://www.numedforchildren.com/nu\\_images/bib\\_PTA.jpg](http://www.numedforchildren.com/nu_images/bib_PTA.jpg), (Stand: 24.04.2016)).

## 2.4 Postinterventionelles Management

Alle Patienten waren postinterventionell stabil und konnten am Tag nach dem Eingriff auf eine periphere Monitorstation verlegt werden. Dort wurden sie weiterhin engmaschig überwacht. Vor allem der Blutdruck an allen Extremitäten wurde regelmäßig gemessen. Nach der Entlassung aus der Klinik wurden die Patienten innerhalb weniger Wochen zu einer echokardiographischen Verlaufskontrolle wieder einbestellt. Für den weiteren Verlauf wurden jährliche Nachsorgetermine mit transthorakaler Echokardiographie und Gradientenbestimmung und ggf. Schnittbildgebung (CT/MRT) vereinbart. Ein Jahr nach der Intervention wurde allen Patienten eine Schnittbildgebung empfohlen. In den folgenden Jahren konnte bei guten Ergebnissen der Blutdruckmessung und der Echokardiographie darauf verzichtet werden. Die Verlaufskontrollen mussten nicht zwangsläufig in der Klinik erfolgen, sondern konnten auch heimatnah durchgeführt werden. Zur Vervollständigung unserer Follow-up-Daten erstellten wir einen Fragebogen und forderten alle Untersuchungsergebnisse der einzelnen Patienten von den betreuenden KollegInnen an. Erhielten wir von einem Patienten keine adäquaten Informationen traten wir mit diesen nochmals telefonisch in Verbindung und bestellten sie ggf. zur Verlaufskontrolle in unsere Klinik ein. Zum Ende der mittelfristigen Nachbeobachtungszeit im Frühjahr 2014 konnte von allen Patienten ein vollständiges Follow-up erhoben werden.

## 2.5 Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms R Version 3.1.3. Als Testverfahren zur Feststellung der Signifikanz der Blutdrucksenkung und der Senkung des Druckgradienten wurde ein Standard-t-Test verwendet.

### **3 Ergebnisse**

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der präinterventionellen ausführlichen Anamneseerhebung, körperlichen Untersuchung und Echokardiographie dargestellt und das Patientenkollektiv damit detaillierter beschrieben werden. Zusätzlich liefern wir Ergebnisse zur Senkung des Blutdrucks und des Druckgradienten über dem Aortenisthmus initial und nach der mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,7 Jahren sowie zu den Komplikationsraten und der Veränderung der antihypertensive Medikation nach erfolgter Intervention.

#### **3.1 Diagnosstellung**

Bei der klinischen Untersuchung wurde bei 20 Patienten (90%) ein systolisches Herzgeräusch mit punctum maximum parasternal und Fortleitung in den Rücken (interskapulär) diagnostiziert. Bei fünf der 22 Patienten (23%) konnten zusätzlich abgeschwächte Pulse der unteren Extremität nachgewiesen werden.

#### **3.2 Begleitende kardiovaskuläre Fehlbildungen und Erkrankungen**

Ein Drittel der Patienten (7 von 22, 32%) hatten zusätzlich eine bikuspidale Aortenklappe. Eine Patientin wies einen Shone-Komplex auf mit zusätzlicher Parachute-Mitralklappe und subvalvulärer Aortenstenose.

Bei insgesamt zehn Patienten (45%) konnten weitere, zum Teil auch mehrere kardiale Erkrankungen diagnostiziert werden: Vier Patienten hatten zusätzlich eine Mitralklappen- (3x leichtgradig, 1x mittelgradig) und drei eine Aortenklappeninsuffizienz (2x leichtgradig, 1x hochgradig), zwei Patienten eine Trikuspidalklappen- (2x leichtgradig) und eine Patientin eine Pulmonalklappeninsuffizienz (mittel- bis hochgradig). Intermittierendes bzw. persistierendes Vorhofflimmern bestand bei drei Patienten, bei drei Patienten konnte eine pulmonale Hypertonie (2x leichtgradig, 1x mittelgradig) festgestellt werden. Ein Patient hatte einen Atrioventrikulären-(AV)-Block III°, welcher unabhängig von der Stentimplantation mit einem Schrittmacher versorgt werden musste.

### 3.3 Systolische linksventrikuläre (LV-) Funktion (präinterventionell)

Die präinterventionelle LV-Funktion der Patienten wurde mittels transthorakaler Echokardiographie beurteilt. 14 Patienten (64%) wiesen eine gute systolische LV-Funktion auf, bei vier Patienten (18%) war sie reduziert, leichtgradig bei drei, mittelgradig bei einem Patienten. Bei fünf Patienten (23%) konnte eine linksventrikuläre Hypertrophie nachgewiesen werden. Bei vier Patienten war diese leicht- und bei einem Patienten mittelgradig ausgeprägt. Bei vier dieser fünf Patienten war die linksventrikuläre Funktion trotzdem im Normbereich, bei einem Patienten mittel- bis hochgradig reduziert.

### 3.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bei der Hälfte der Patienten (11 von 22) konnte mindestens ein kardiovaskulärer Risikofaktor nachgewiesen werden (Abb. 16).

- Nikotinabusus: n=7 (32%) im Median 22 pack years.
- Adipositas: n=5 (23%)
- pos. Familienanamnese: n=3 (14%)
- Diabetes mellitus Typ II: n=1 (5%)
- Hypercholesterinämie: n=1 (5%)

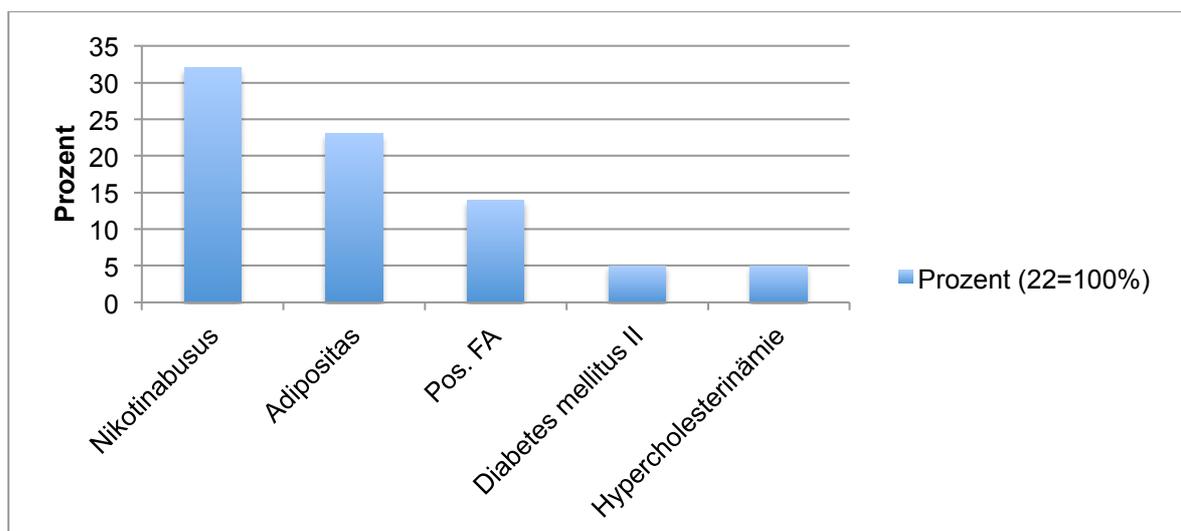


Abbildung 16: Prozentuale Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren unseres Patientenkollektivs: Nikotinabusus, Adipositas, positive Familienanamnese (FA), Diabetes mellitus Typ II, Hypercholesterinämie.

## 3.5 Klinische Symptomatik

### 3.5.1 Beschwerden vor Stentimplantation

Die Patienten stellten sich vor der Stentimplantation mit unterschiedlichen Symptomen vor. 21 der 22 Patienten (96%) litten an einem Hypertonus der oberen Extremität, sechs Patienten (27%) an Belastungsdyspnoe, zwei Patienten an regelmäßigen Kopfschmerzen (9%), zwei Patienten an Schwindel, zwei Patienten waren anamnestisch synkopiert, zwei Patienten fühlten sich allgemein leistungsgemindert und zwei Patienten gaben eine Claudicatio-Symptomatik an.

### 3.5.2 Beschwerden nach Stentimplantation

Bei 19 der 22 Patienten (86%) hatten sich die präinterventionell bestehenden Beschwerden durch die Stentimplantation deutlich gebessert. Drei Patienten (14%) stufen ihren Zustand als gleichbleibend ein. Bei einem der drei Patienten bestand weiterhin eine Belastungsdyspnoe, ein Patient litt weiterhin an Claudicatio-Symptomen und ein Patient fühlte sich auch nach der Intervention deutlich leistungsgemindert. Bei diesem Patient wurde im Verlauf eine Restenose des Stents festgestellt und die Indikation zur Redilatation gestellt. Anschließend war dieser Patient beschwerdefrei. Kein Patient gab eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes an. Drei Patienten waren weiterhin hypertensiv (Abb. 17).

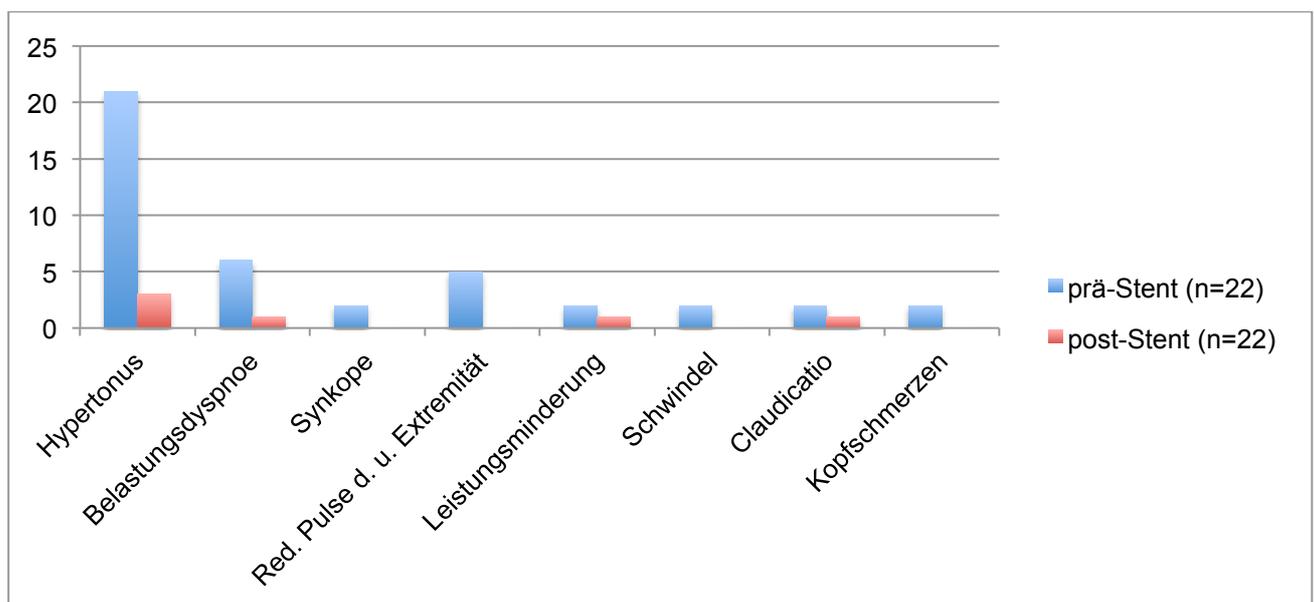


Abbildung 17: Vergleich der Beschwerden vor und nach Stentimplantation

### 3.6 Komplikationen der Stentimplantation

Bei allen Patienten konnte die Stentimplantation erfolgreich und ohne bedeutsame Komplikationen durchgeführt werden. In zwei Fällen (9%) konnte postinterventionell ein Aneurysma spurium der A. femoralis nachgewiesen werden, welche konservativ, mit Hilfe von Kompressionsverbänden, behandelt wurden. In sechs Fällen (27%) wurde der primär implantierte Stent in der gleichen Sitzung einmal nachdilatiert. Bei den übrigen Patienten reichte eine Dilatation zur signifikanten Senkung des Druckgradienten aus (Tab. 3). Eine Vordilatation der Stenose vor Einbringen des Stents war nur bei einem Patienten notwendig.

### 3.7 Entwicklung des Blutdrucks

Der Hypertonus der oberen Extremität zählt zu den klassischen Symptomen der Aortenisthmusstenose. In dem von uns beobachteten Kollektiv wiesen 21 der 22 Patienten (96%) einen Hypertonus der oberen Extremität auf. Lediglich ein Patient (4%) stellte sich mit normwertigen Blutdrücken der oberen und unteren Extremität vor (Abb. 17 und 18).

Der mittlere Blutdruckwert präinterventionell betrug, gemessen am rechten Oberarm, 152 mmHg (SD:  $\pm 18$  mmHg) zu 82 mmHg (SD:  $\pm 13$  mmHg).

Am linken Oberarm 134 mmHg (SD:  $\pm 19$  mmHg) zu 79 mmHg (SD:  $\pm 14$  mmHg).

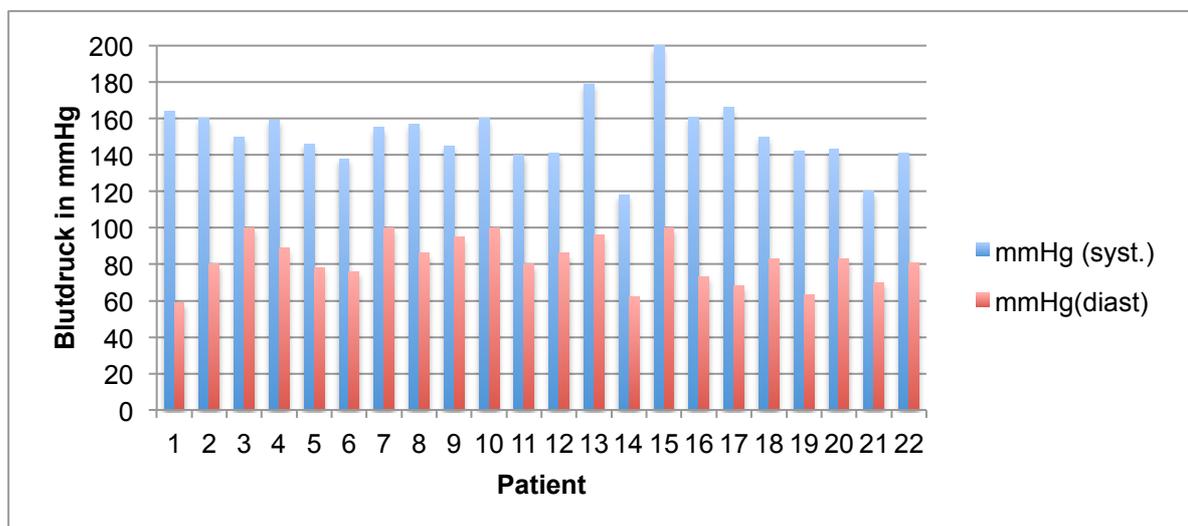


Abbildung 18: Systolische und diastolische Blutdruckwerte des Kollektivs vor der Stentimplantation. Gemessen am rechten Oberarm.

Bereits direkt nach der Stentimplantation zeigte sich eine signifikante Reduktion des Blutdrucks auf im Mittel 129 mmHg (SD:  $\pm 16$  mmHg) zu 74 mmHg (SD:  $\pm 11$  mmHg),  $p < 0,05$ , gemessen am rechten Oberarm (Abb. 19 und 21). Gemessen am linken Oberarm gelang eine Senkung auf 135 mmHg (SD:  $\pm 15$  mmHg) zu 73 mmHg (SD:  $\pm 14$  mmHg). Aufgrund der kleineren Stichprobe von lediglich neun Patienten wurde in diesem Fall keine Signifikanzanalyse durchgeführt.

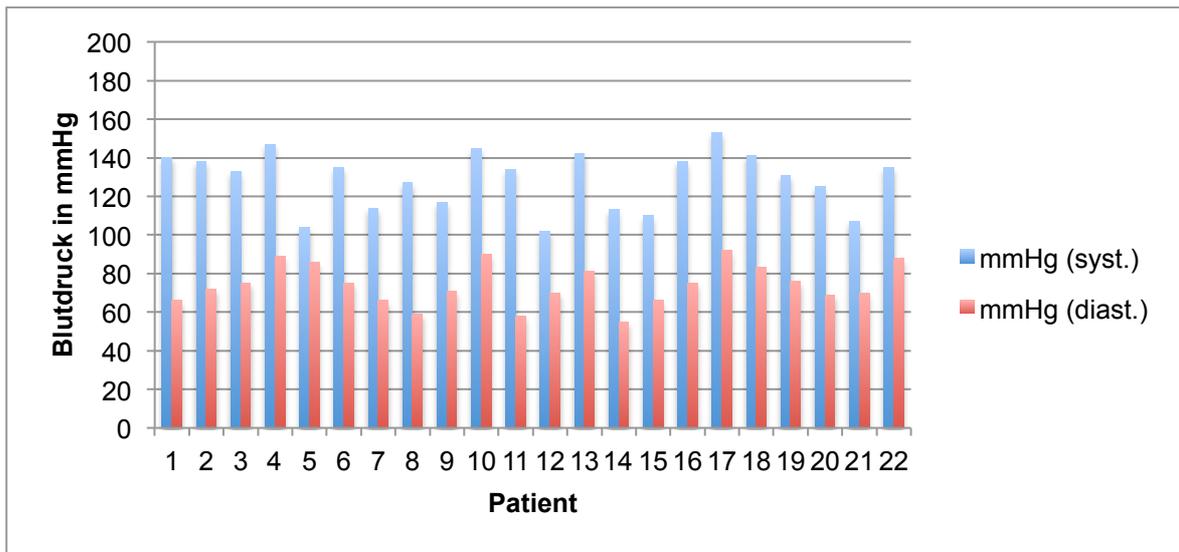


Abbildung 19: Systolische und diastolische Blutdruckwerte des Kollektivs direkt nach Stentimplantation. Gemessen am rechten Oberarm.  $p < 0,05$ .

Auch nach der mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,7 Jahren ließ sich eine signifikante Abnahme des systolischen und diastolischen Blutdrucks feststellen (Abb. 20 und 21). Der Blutdruck konnte, gemessen am rechten Oberarm, von im Mittel 152 mmHg (SD:  $\pm 18$  mmHg) zu 82 mmHg (SD:  $\pm 13$  mmHg) auf im Mittel 129 mmHg (SD:  $\pm 12$  mmHg) zu 71 mmHg (SD:  $\pm 10$  mmHg) gesenkt werden.  $p < 0,05$  (Abb. 20). An der linken oberen Extremität konnte der Blutdrucks von im Mittel 134 mmHg (SD:  $\pm 19$  mmHg) zu 79 mmHg (SD:  $\pm 14$  mmHg) auf 125 mmHg (SD:  $\pm 15$  mmHg) zu 71 mmHg (SD:  $\pm 10$  mmHg) gesenkt werden ( $n=9$ ).

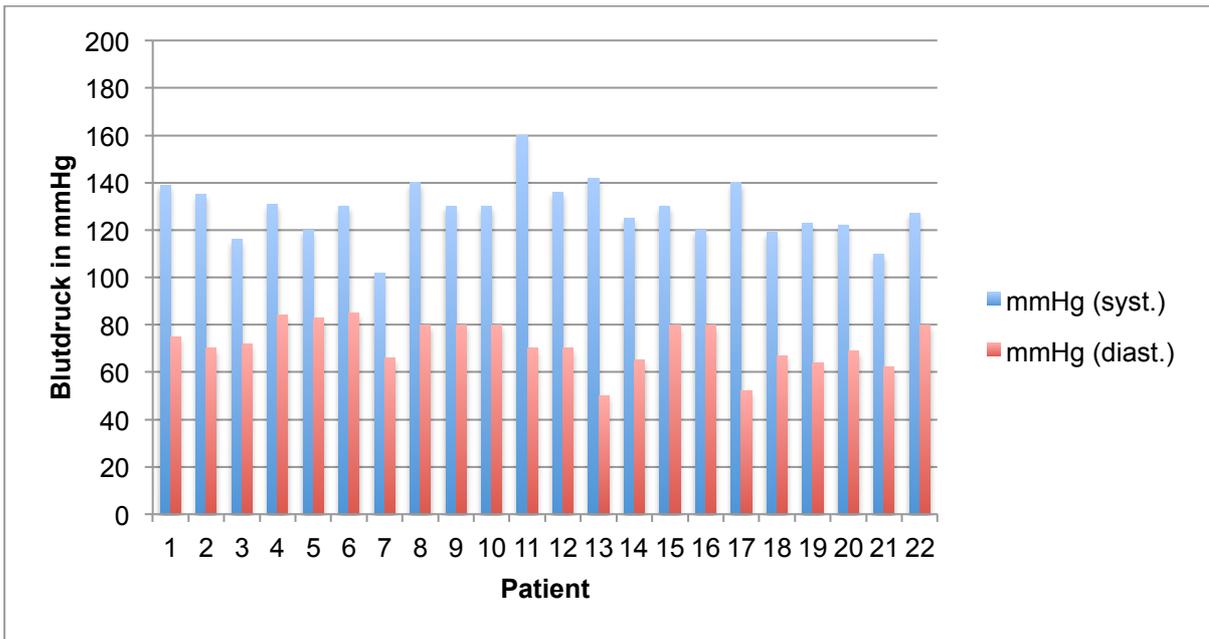


Abbildung 20: Systolische und diastolische Blutdruckwerte unseres Kollektivs im Mittel nach fünf Jahren, gemessen am rechten Oberarm.  $p < 0,05$ .

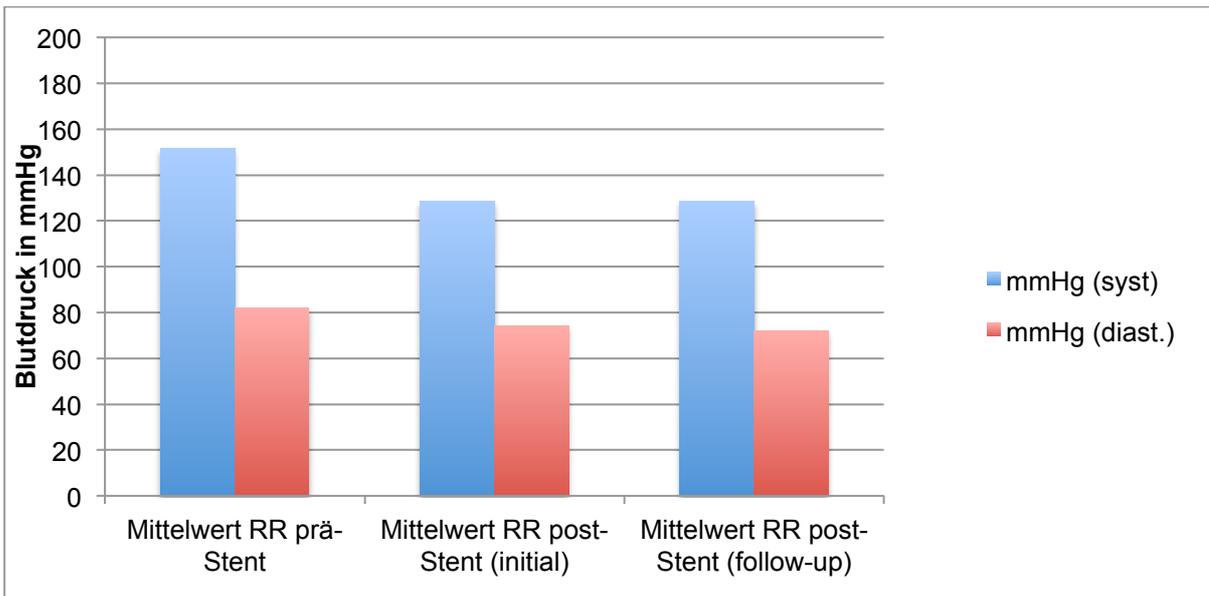


Abbildung 21: Mittelwerte des systolischen und diastolischen Blutdruckes vor der Stentimplantation, direkt postinterventionell und zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung (im Mittel 4,7 Jahre nach erfolgreicher Intervention).  $p < 0,05$ .

### 3.8 Entwicklung des Druckgradienten

Vor der Intervention betrug der Gradient über dem Aortenisthmus, echokardiographisch bestimmt, im Mittel maximal 51 mmHg (SD:  $\pm 20$  mmHg) und invasiv gemessen, im Mittel maximal 35 mmHg (SD:  $\pm 13$  mmHg). Invasiv gemessen kam es direkt postinterventionell zu einer deutlichen Reduktion des maximalen Druckgradienten auf einen Mittelwert von 5 mmHg (SD:  $\pm 7$  mmHg). Diese war zu einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  signifikant (Abb. 22, 24 und 25). Der echokardiographisch - bestimmte Gradient lag zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung im Mittel maximal bei 12 mmHg (SD:  $\pm 8$  mmHg),  $p < 0,05$  (Abb. 23 und 24).

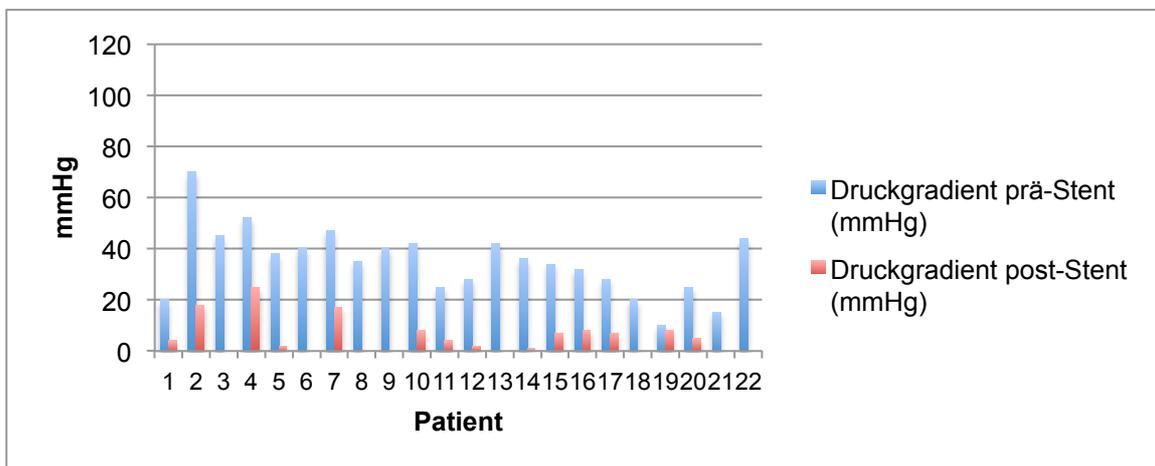


Abbildung 22: Entwicklung des maximalen Druckgradienten über dem Aortenisthmus katheterinterventionell bestimmt, vor und direkt nach Stentimplantation. ( $p < 0,05$ ).

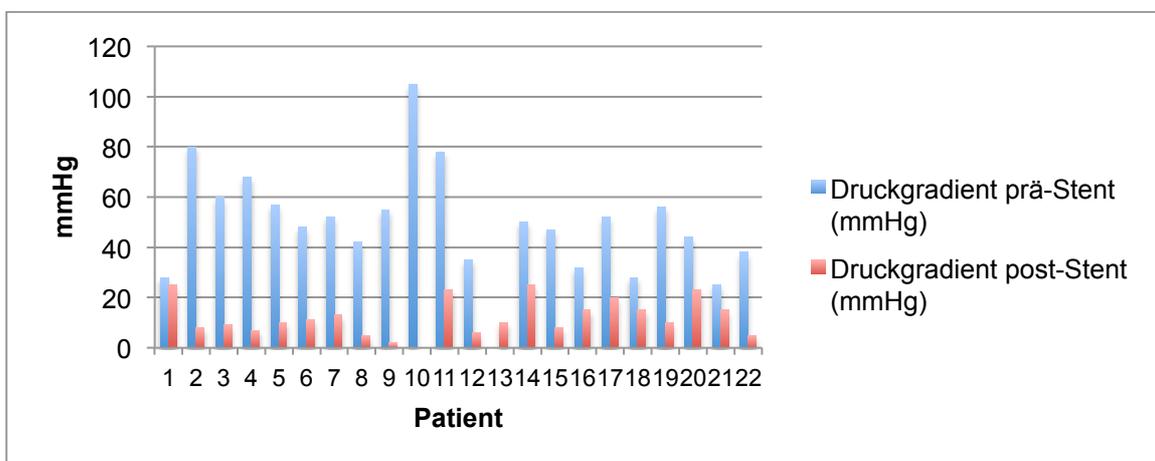
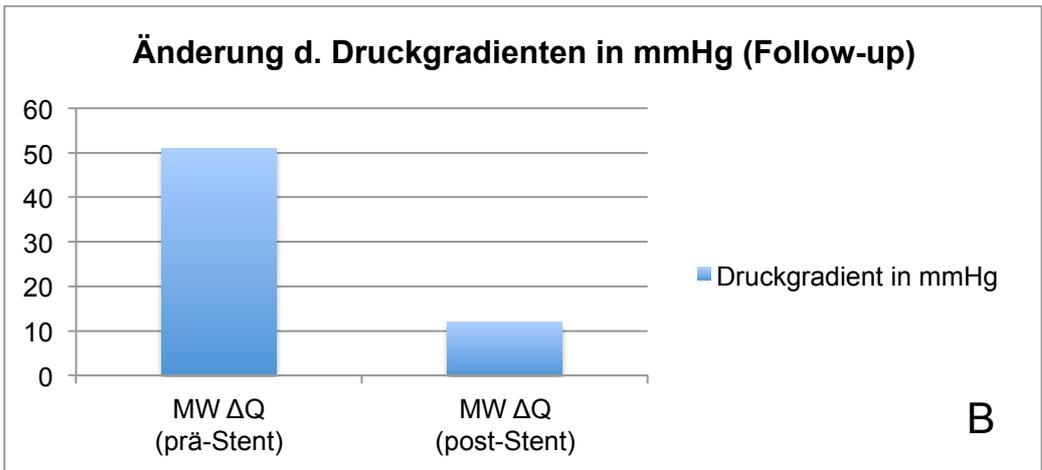
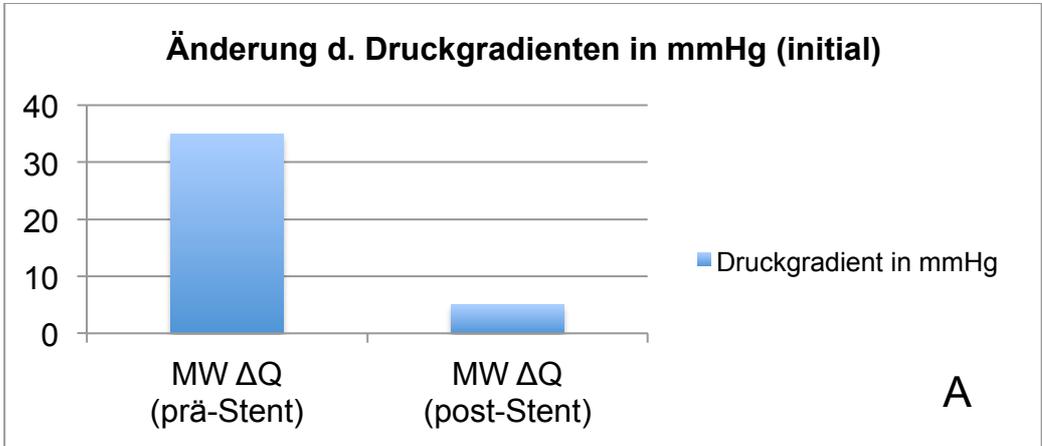


Abbildung 23: Entwicklung des maximalen Druckgradienten über dem Aortenisthmus vor Stentimplantation und im Mittel nach fünf Jahren Nachbeobachtungszeit – echokardiographisch gemessen. ( $p < 0,05$ ).



**Abbildung 24: Entwicklung des maximalen Druckgradienten ( $\Delta Q$ ) über dem Aortenisthmus. A: Initiale Senkung des Druckgradienten (angegeben sind Mittelwerte (MW)).  $p < 0,05$ . Katheterinterventionell gemessen. B: Reduktion fünf Jahre nach erfolgreicher Intervention. Vergleich echokardiographisch - bestimmter Mittelwerte prä- und post Stentimplantation.  $p < 0,05$ .**

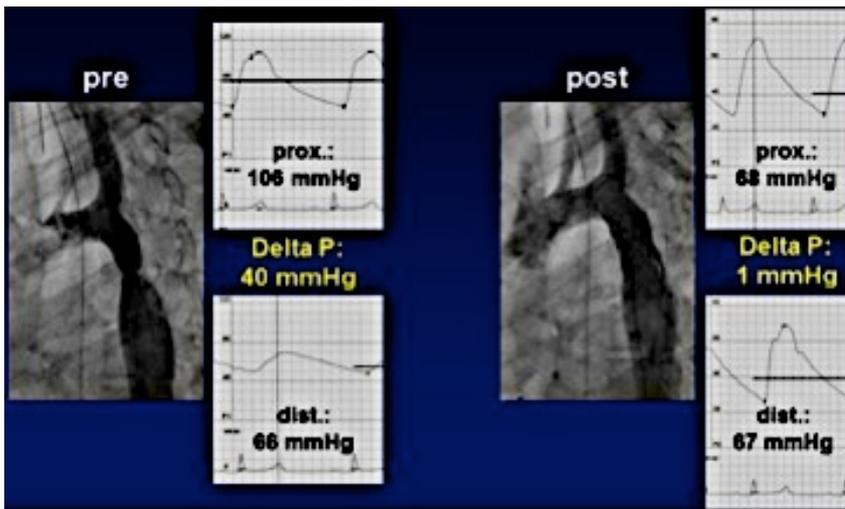


Abbildung 25: Entwicklung des interventionell maximal gemessenen Druckgradienten über dem Aortenisthmus vor und nach Stentimplantation (mit freundlicher Genehmigung von Dr. D. Koschyk, UHZ Hamburg, 2011).

Bezogen auf die Entwicklung des Blutdrucks und des maximalen systolischen Druckgradienten schnitten die vier Patientin, die jünger als 16 Jahre alt waren, sowohl initial als auch im Verlauf nicht schlechter ab als das restliche Kollektiv.

### 3.9 Medikamentöse Therapie

Obwohl 19 der 22 Patienten vor der Stentimplantation hypertensive Blutdruckwerte aufwiesen, nahmen lediglich acht Patienten (36%) antihypertensive Medikamente ein. Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zeigten 19 der 22 Patienten normotensive Blutdruckwerte (86%). Lediglich drei Patienten waren weiterhin hypertensiv. 10 Patienten des Kollektivs (46%) erhielten nach erfolgreicher Stentimplantation weiterhin eine antihypertensive Medikation. Acht Patienten (36%) nahmen präinterventionell bereits Antihypertensiva ein. Nach der Intervention konnten die Medikamente bei drei Patienten vollständig abgesetzt werden, in zwei Fällen wurden sie reduziert und in drei Fällen blieben sie unverändert (Tab. 2).

Patient	Medikation vorher	Medikation nachher
1	keine	Sartan
2	keine	β-Blocker ACE-Hemmer
3	keine	β-Blocker
4	keine	keine
5	keine	keine
6	ACE-Hemmer	keine
7	Sartan HCT β-Blocker	β-Blocker
8	keine	ACE-Hemmer
9	keine	keine
10	Sartan β-Blocker HCT	Sartan β-Blocker HCT
11	keine	keine
12	keine	Sartan HCT
13	Torasemid Sartan β-Blocker	Torasemid Sartan β-Blocker
14	keine	keine
15	ACE-Hemmer	keine
16	keine	keine
17	keine	keine
18	keine	keine
19	keine	keine
20	β-Blocker	keine
21	ACE-Hemmer	ACE-Hemmer
22	β-Blocker Torasemid	Sartan

*Tabelle 2: Entwicklung der Einnahme der antihypertensiven Medikation unseres Kollektivs.*

Legende

*HCT: Hydrochlorothiazid*

In vier Fällen nahmen die Patienten nach erfolgreicher Intervention Antihypertensiva ein, obwohl dies vorher nicht notwendig war. Der Grund dafür ist, dass der arterielle Hypertonus dieser Patienten präinterventionell gar nicht eingestellt bzw. anbehandelt war.

### 3.10 Prozedurale Ergebnisse

Die Positionierung des Stents wurde mittels Kontrastmittelangiographie und Durchleuchtung durchgeführt. Die verwendete Kontrastmittelmenge betrug im Mittel 207 ml (SD:  $\pm 125$  ml), die mittlere Durchleuchtungszeit lag bei 20 min (SD:  $\pm 11$  min), das Flächendosisprodukt lag bei 3469 cGy\*cm<sup>2</sup> (SD:  $\pm 3343$  cGy\*cm<sup>2</sup>). Bei sechs Patienten wurde der Stent mit einem zweiten Ballon mit größerem Durchmesser in derselben Intervention nachdilatiert, um eine optimale Aufdehnung des Aortenisthmus zu erreichen (Tab. 3).

Patient	Aufdehnung	Nachdilatation	Stent
1	12mm Ballon	1x mit 20mm Ballon	Advanta V12 12/41/120
2	12mm Ballon	1x mit 20mm Ballon	Advanta V12 12/41/120
3	12mm Ballon	1x mit 20mm Ballon	Advanta V12 12/61/120
4	12mm Ballon	1x mit 18mm Ballon	Advanta V12 14/29/120
5	6 und 10mm Ballon	1x mit 24mm Ballon	CP 80/39
6	25mm Ballon	nicht notwendig	CP 80/34
7	BiB-System 24/45	nicht notwendig	CP 80/45
8	18mm Ballon	nicht notwendig	<u>nicht gecouvert (CP)</u>
9	BiB-System 20/35	nicht notwendig	CP 80/34
10	BiB-System 20/45	nicht notwendig	CP 80/34
11	nicht bekannt; direkte Stentimplantation		CP 28/18
12	BiB-System 18/35	nicht notwendig	CP 80/34
13	BiB-System 18/45	nicht notwendig	CP 80/39
14	nicht bekannt	nicht bekannt	Advanta V12 16/41/120
15	BiB-System 20/40	nicht notwendig	CP 80/39
16	14mm Ballon	nicht notwendig	Advanta V12 12/61/120
17	BiB-System 18/35	nicht notwendig	CP 80/34
18	16mm Ballon	nicht notwendig	Advanta V12 12/41/120
19	BiB-System 12/40	1x mit 14mm Ballon	CP 28/12
20	12mm Ballon	nicht notwendig	CP 28/12
21	BiB-System 22/45	nicht notwendig	CP 80/45
22	BiB-System 22/45	nicht notwendig	CP 80/39

*Tabelle 3 zeigt die von uns verwendeten Stents sowie die Anzahl der notwendigen Ballondilatationen zur Implantation der Stents.*

**Legende:**

**BiB:** Ballon-im-Ballon

**CP:** Cheatham-Platinum

### 3.11 Restenosen

In dem von uns beobachteten Zeitraum kam es in zwei Fällen zu In-stent-Restenosen. Beide Patienten waren bereits primär im Kindesalter operiert worden, sodass wir annehmen, dass Verwachsungen im Aortenisthmusbereich zur Ausbildung der Restenose beigetragen haben. Einer der beiden Patienten war zum Zeitpunkt der Stentimplantation außerdem unter 16 Jahren alt. Das Längenwachstum nach erfolgreicher Stentimplantation scheint ebenfalls ein Risikofaktor für eine erneute Stenose zu sein.

## 4 Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass durch die Stentimplantation bei erwachsenen Patienten mit therapiebedürftiger Aortenisthmusstenose zum Einen die Stenose dauerhaft entfernt werden kann und außerdem der Druckgradient über dem Aortenisthmus sowie der Blutdruck der oberen Extremität signifikant gesenkt werden können. Zusätzlich zeigt sich, dass es sich um ein komplikationsarmes Verfahren handelt. In der folgenden Diskussion werden wir unsere Ergebnisse in die aktuelle Literatur einordnen.

### 4.1 Veränderung von Druckgradient und Blutdruck

Die wichtigsten Resultate unserer Untersuchung sind die Senkung des Druckgradienten über dem Aortenisthmus und des Blutdrucks der oberen Extremität. Deshalb werden zunächst diese Ergebnisse mit denen anderer Arbeitsgruppen verglichen.

#### 4.1.1 Entwicklung des Druckgradienten über dem Aortenisthmus

Echokardiographisch gemessen lag der maximale Druckgradient in unserer Kohorte vor der Stentimplantation im Mittel bei 51 mmHg (SD:  $\pm 20$  mmHg) und katheterinterventionell bestimmt bei 35 mmHg (SD:  $\pm 13$  mmHg). Initial nach der Intervention ließ sich katheterinterventionell ein Gradient von 5 mmHg (SD:  $\pm 7$  mmHg) feststellen und zum Endpunkt der Studie echokardiographisch ein Mittelwert von 12 mmHg (SD:  $\pm 8$  mmHg). Die Senkung des Druckgradienten war sowohl initial, als auch zum Endpunkt der Studie signifikant ( $p < 0,05$ ). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen: 2011 beschrieben Krasemann et al. initiale und Follow-up-Ergebnisse mit bis zu 13 Jahren Nachbeobachtungszeit (im Mittel 3,5 Jahre). In einer Zeitspanne von 13 Jahren wurden 68 Patienten Stents eingesetzt. Die Patienten waren im Mittel 25,5 Jahre alt. 23 dieser Patienten erhielten einen gecoverten Stent. Dieser Arbeitsgruppe gelang eine Reduktion des invasiv-gemessenen, maximalen Druckgradienten von 25 mmHg auf 5 mmHg (Krasemann et al. 2011). Vergleichbare Ergebnisse beschrieben Suárez de Lezo et al. aus Spanien. Sie

konnten bei 48 Patienten nach Stentimplantation (nicht-gecovert) eine Reduktion des invasiv-gemessenen Gradienten von 42 mmHg (SD:  $\pm 12$  mmHg) auf 3 mmHg (SD:  $\pm 4$  mmHg) erzielen. Auch bei diesem Kollektiv stieg der Druckgradient im Verlauf nur geringfügig auf 4 mmHg (SD:  $\pm 8$  mmHg), in den späteren Follow-up-Untersuchungen, an (Suárez de Lezo et al. 1999). Die Arbeitsgruppe um Sadiq erreichte eine Reduktion des Druckgradienten von 51 mmHg (SD:  $\pm 3$  mmHg) auf 5 mmHg (SD:  $\pm 1$  mmHg). Beobachtet wurde dabei ein Kollektiv von 65 Patienten, von denen 59 mit gecoverten Cheatham-Platinum-Stents versorgt wurden. Follow-up-Untersuchungen erfolgten 1, 3 und 6 Monate nach der Implantation (Sadiq et al. 2013).

#### **4.1.2 Entwicklung des arteriellen Blutdrucks**

In unserem Kollektiv sank der arterielle Blutdruck nach Stentimplantation signifikant ( $p < 0,05$ ) von im Mittel 152 mmHg (SD:  $\pm 18$  mmHg) zu 82 mmHg (SD:  $\pm 13$  mmHg) auf 129 mmHg (SD:  $\pm 16$  mmHg) zu 74 mmHg (SD:  $\pm 11$  mmHg), ohne signifikanten Wiederanstieg am Ende des Beobachtungszeitraums (129 mmHg (SD:  $\pm 12$  mmHg) zu 72 mmHg (SD:  $\pm 10$  mmHg)). Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung mussten zehn der beobachteten 22 Patienten (45%) weiterhin antihypertensive Medikamente einnehmen. Damit waren 19 der insgesamt 22 Patienten (86%) normotensiv, lediglich bei drei Patienten (14%) wurden trotz Medikation und erfolgreicher Intervention weiterhin hypertensive Werte nachgewiesen, sodass eine Umstellung der Medikation bzw. eine Erweiterung um eine weitere Substanzklasse durchgeführt wurde (Tab. 2). Insgesamt nahmen in unserer Kohorte sechs der 22 Patienten (27%) zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung ein antihypertensives Präparat, zwei (9%) nahmen zwei und zwei Patienten (9%) je drei Medikamente ein. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit denen von Krasemann et al. aus 2011. Im Gegensatz zu unserem Kollektiv erhielten bei dieser Studie allerdings nur etwa ein Drittel der Patienten gecoverte Stents. Präinterventionell zeigte sich ein mittlerer systolischer Blutdruck am rechten Oberarm von 153 mmHg (SD:  $\pm 24$  mmHg), direkt nach der Stentimplantation konnte er auf im Mittel 129 mmHg (SD:  $\pm 18$  mmHg) signifikant gesenkt werden ( $p < 0,05$ ). Diese Werte entsprechen fast exakt den von uns gemessenen Werten. Im Unterschied zu unseren Ergebnissen stieg der systolische

Blutdruck bei Krasemann im Verlauf jedoch wieder an (141 mmHg (SD:  $\pm 18$  mmHg)). Die Reduktion war allerdings weiterhin zu einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  signifikant. Ähnlich wie in unserem Kollektiv mussten auch hier einige Patienten weiterhin antihypertensive Medikamente einnehmen. Direkt postinterventionell waren es lediglich 35% der Patienten, die Zahl stieg im Verlauf jedoch auf 42% an (Krasemann et al. 2011) (s. Kapitel 4.2.4). Eine signifikante Senkung des mittleren arteriellen Blutdrucks von 164 mmHg (SD:  $\pm 26$  mmHg) zu 86 mmHg (SD:  $\pm 13$  mmHg) auf im Mittel 130 mmHg (SD:  $\pm 13$  mmHg) zu 74 mmHg (SD:  $\pm 11$  mmHg) konnten Harrison et al. nach Behandlung der Aortenisthmusstenose mit nicht-gecoverten Stents bei 27 Patienten zeigen. 26 der 27 (96%) Patienten zeigten vor der Intervention hypertensive Blutdruckwerte (Harrison et al. 2001). Eine Aussage über die weitere Entwicklung des Blutdrucks ist hier allerdings schwer zu treffen, da der Nachbeobachtungszeitraum lediglich ein Jahr betrug. Sadiq und Mitarbeiter berichten von einer Senkung des Blutdrucks nach Implantation von gecoverten Stents bei 65 Patienten von im Mittel 160 mmHg zu 91 mmHg auf 121 mmHg zu 75 mmHg ( $p < 0,05$ ). Bei drei der Patienten (5%) konnte nach der Intervention auf eine antihypertensive Medikation verzichtet werden, 34 Patienten (52%) nahmen ein und 10 Patienten (15%) zwei Medikamente ein. Drei Patienten (15%), die weiterhin mehr als zwei Präparate einnehmen mussten, wiesen auch bei den Nachuntersuchungen weiterhin leicht hypertensive Blutdruckwerte auf (Sadiq et al. 2013). In einer anderen Studie erhielten 30 Patienten gecoverte CP-Stents. Auch hier gelang eine signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks von im Mittel 146,6 mmHg (SD:  $\pm 23,2$  mmHg) auf 134,2 mmHg (SD:  $\pm 12$  mmHg) ( $p = 0,004$ ). 21 der 30 Patienten (70%) nahmen vor der Intervention eine antihypertensive Medikation ein. Nach der Intervention konnte diese bei sechs Patienten (20%) beendet werden, 15 Patienten (50%) nahmen weiterhin ein oder mehrere Präparate zur Blutdrucksenkung ein (Tzifa et al. 2006). Das Phänomen des persistierenden Hypertonus nach erfolgreicher Stentimplantation einer Aortenisthmusstenose ist nicht nur nach diesem Eingriff, sondern auch nach alleiniger Ballonangioplastie oder operativer Korrektur der Isthmusstenose beschrieben (Duara et al. 2008, Forbes et al. 2011).

## 4.2 Indikation zur Stentimplantation

Um zu veranschaulichen, warum die Stentimplantation eine sinnvolle Methode zur Behandlung der Aortenisthmusstenose ist, werden im Folgenden die verschiedenen Behandlungsverfahren miteinander verglichen und gegeneinander abgewogen, bezogen auf Durchführung, Komplikationen und Ergebnisse.

### 4.2.1 Vergleich der Ergebnisse nach operativer Korrektur, Ballonangioplastie und Stentimplantation

Stents werden zur Behandlung der Aortenisthmusstenose seit 1991 eingesetzt (O'Laughlin et al. 1991) und haben sich seitdem zu einem etablierten Verfahren bei erwachsenen Patienten entwickelt.

Welche Vorteile hat eine Stentimplantation im Vergleich zu Operation und Ballonangioplastie?

Forbes und Mitarbeiter verglichen 2011 das Outcome nach Operation, Ballonangioplastie und Stentimplantation zur Behandlung einer Aortenisthmusstenose. Grundlage für die Arbeit war ein Patientenkollektiv von 350 Patienten, die zwischen 2002 und 2010 an insgesamt 36 Zentren therapiert wurden. 217 Patienten erhielten einen Stent (nicht gecouvert), 61 eine reine Ballonangioplastie und 72 Patienten wurden klassisch operiert. Die initialen Ergebnisse zeigten deutlich, dass alle drei Verfahren zu einer signifikanten Reduktion des Druckgradienten führten und als Therapiemethoden ihre Berechtigung haben, auch wenn in der Stentgruppe die besten Resultate erzielt werden konnten. In den Follow-up-Untersuchungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezogen auf die Reduktion des systolischen Blutdrucks. In der OP-Gruppe wurde eine Reduktion des systolischen Blutdrucks von 137 mmHg (SD:  $\pm 19$  mmHg) auf 115 mmHg (SD:  $\pm 9$  mmHg), in der Ballonangioplastie-Gruppe von 138 mmHg (SD:  $\pm 23$  mmHg) auf 122 mmHg (SD:  $\pm 13$  mmHg) und in der Stentgruppe von 143 mmHg (SD:  $\pm 21$  mmHg) auf 123 mmHg (SD:  $\pm 13$  mmHg) erzielt. Mit 28% zeigte die Ballonangioplastiegruppe die

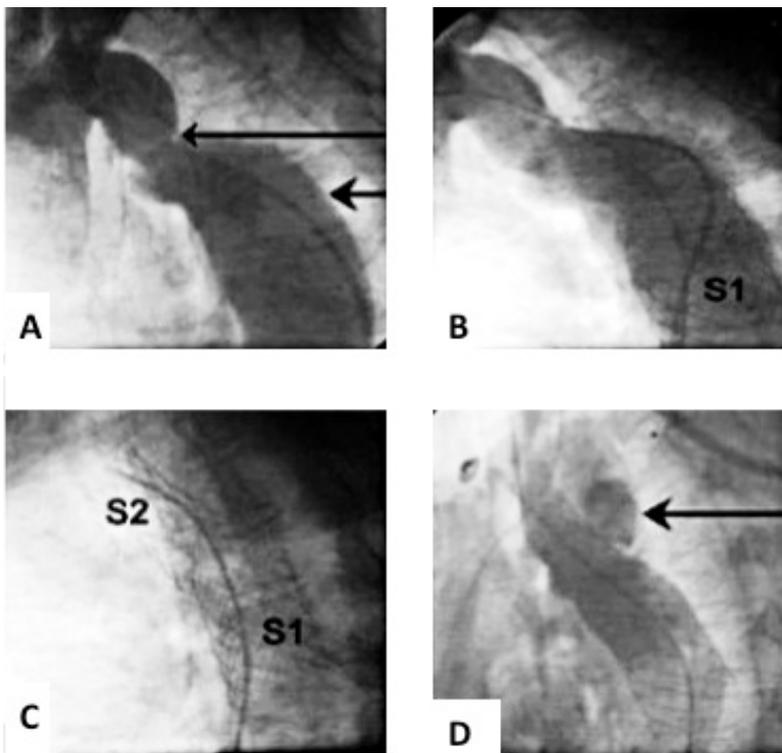
größte Tendenz zu persistierendem Hypertonus. In der OP-Gruppe waren es lediglich 4%, in der Stent-Gruppe 18% (Forbes et al. 2011).

Zabal et al. verglichen Ballonangioplastie und Stentimplantation (nicht gecouvert) direkt und konnten zeigen, dass beide Verfahren zu einer signifikanten Abnahme des Druckgradienten führten. Allerdings waren die Ergebnisse in der Stentgruppe signifikant besser als die der Ballonangioplastiegruppe. In der ersten Gruppe konnte der Gradient über dem Aortenisthmus von im Mittel 64 mmHg (SD:  $\pm 21$  mmHg) auf 3 mmHg (SD:  $\pm 4$  mmHg) gesenkt werden, in der Ballonangioplastiegruppe wurde eine Reduktion von 63 mmHg (SD:  $\pm 23$  mmHg) auf 11 mmHg (SD:  $\pm 1$  mmHg) erzielt. In Bezug auf das Langzeit-Follow-up folgerten die Untersucher, dass der Gradient über dem Isthmus initial unter 10 mmHg gesenkt werden sollte, um dauerhaft einen niedrigen Gradienten zu erhalten (Zabal et al. 2003).

#### **4.2.2 Komplikationen der Operation im Vergleich mit katheterinterventionellen Verfahren**

Forbes et al. untersuchten, neben der Senkung des Gradienten über dem Aortenisthmus, auch die Komplikationen der Ballonangioplastie, Stentimplantation und klassischen Operation. Für die katheterinterventionellen Verfahren wurden mittlere und deutliche Restenosen, Verletzungen der Gefäßwand (Aneurysmaformation, Dissektion oder Einreißen der Intima) (Abb. 26D und 27) und Stentbruch als Komplikationen gewertet. Für die Operations(OP)-gruppe waren es hypertensive Entgleisungen, Herzrhythmusstörungen, neurologische Schädigungen /Verletzungen des Rückenmarks, Chylothorax und Pleuraerguss. Akut traten die meisten Komplikationen in der OP-Gruppe auf (18% vs. 10% in der Ballon- und 2% in der Stentgruppe). Im Verlauf beobachtete man die meisten Komplikationen in der Ballonangioplastiegruppe mit 32% (vs. 23% in der OP-Gruppe und lediglich 8% in der Stentgruppe) (Forbes et al. 2011). Vergleichbare Ergebnisse wurden von Rodés-Cabau et al. 2007 veröffentlicht. Es wurden retrospektiv die Komplikationen der katheterinterventionellen Verfahren mit denen der klassischen Operation verglichen. Ein Kollektiv von insgesamt 80 Patienten wurde in zwei Gruppen eingeteilt. 50 Patienten erhielten eine Katheterintervention, davon 19 mit Stentimplantation (bis auf einen Patienten wurden alle mit nicht-

gecoverten Stents versorgt) und 30 Patienten wurden klassisch operiert. Betrachtet man die interventionsbedingten Komplikationen, ergaben sich bei 50% der operativen Eingriffe Komplikationen, im Vergleich zu 18% während/nach Katheterinterventionen. Insgesamt ereigneten sich drei schwerwiegende Komplikationen: Während der operativen Korrektur kam es in zwei Fällen zu starken Blutungen, bei einem weiteren Patienten kam es zu einer Aortenruptur nach Stentimplantation (Rodés-Cabau et al. 2007) (Abb. 26D).



*Abbildung 26: Komplikationen der Stentimplantation (modifiziert nach Varma et al. 2003). A: Laterale Ansicht der Angiographie einer Aortenisthmusstenose. B: Angiographie eines missplatzierten Stents (S1) distal der Stenose. C: Ein zweiter Stent (S2) wird über die Stenose gebracht und dilatiert. D: Paravasat mit Pfeil markiert.*



*Abbildung 27: Autopsiebefund nach Perforation der Aortenwand nach Stentimplantation. Perforationsstelle mit Pfeil markiert (modifiziert nach Varma et al. 2003).*

Neben den drei o.g. schwerwiegenden, kam es zu verschiedenen leichteren Komplikationen. In der Angioplastiegruppe kam es in zwei Fällen zur Ballonruptur und zur anschließenden Stentmigration (Abb. 26A). Vier Patienten erlitten Einrisse der Intima und bei einem Patienten entwickelte sich postinterventionell ein Aortenaneurysma. Vier Patienten der OP-Gruppe gaben respiratorische Probleme an. Zwei dieser Patienten litten an Pleuraergüssen, einer an einem Chylothorax und ein Patient zeigte postinterventionell ein akutes Atemnot-Syndrom, sodass er erneut intubiert und beatmet werden musste. Bei drei Patienten traten Wundheilungsstörungen auf. Zusätzlich entwickelte über ein Drittel der Patienten der OP-Gruppe nach der Intervention einen paradoxen Hypertonus. Im Gegensatz dazu zeigte sich in den Follow-up-Untersuchungen ( $38 \pm 21$  Monate), dass sich kein Patient aus der OP-Gruppe einer erneuten Intervention unterziehen musste, während dies bei 32% der Patienten der Angioplastie-Gruppe nötig wurde. Ebenso entwickelte sich in dieser Gruppe bei 24% ein Aneurysma im Bereich des dilatierten Aortenisthmus. Bei den operierten Patienten wurde dies nicht beobachtet (Rodés-Cabau et al. 2007). Auch wenn in dieser Studie keine Restenose bei operativ therapierten Patienten auftrat, konnte von anderen Arbeitsgruppen gezeigt werden, dass dies im Langzeitverlauf auch bei dieser Behandlungstechnik eine bedeutsame Komplikation sein kann (Presbitero et al. 1987, Toro-Salazar et al. 2002). Gerade bei Patienten deren Aortenisthmusstenose durch Resektion und End-zu-End-Anastomose behandelt wurde, kam es zu einer vermehrten Anzahl von Restenosen. In den Kaplan-Meyer-Kurven zeigte sich eine 86%-ige Wahrscheinlichkeit für eine Restenose nach einem Follow-up von 30 Jahren (Williams et al. 1980, Kappetein et al. 1994).

Zusätzlich zeigten sich bei diesem Verfahren vermehrt Anastomoseninsuffizienzen mit daraus resultierenden, schwerwiegenden Blutungen der Aorta (Presbitero et al. 1987). Eine Senkung der Anzahl der Restenosen konnte durch die Operationstechnik der Patch-Angioplastie erreicht werden. Bei diesem Verfahren entstanden allerdings gehäuft Aneurysmata im Bereich des Aortenisthmus. So berichtete Ala-Kulju von einer Aneurysma-Rate von 27% in einem Nachbeobachtungszeitraum zwischen zwei und 14 Jahren (Ala-Kulju et al. 1983, Hehrlein et al. 1986). In einer Veröffentlichung von Toro-Salazar et al. aus 2002 wurde zusätzlich das „post-coarctectomy-Syndrom“ als weitere postoperative Komplikation bei 19% der Patienten beschrieben. Dies schließt einen paradoxen Hypertonus und eine abdominelle Distension mit ein. Bei zwei Patienten kam es zu einem A. spinalis-anterior-Syndrom mit dauerhaften Lähmungserscheinungen durch Schädigung des Rückenmarks. Aus den oben zitierten Studien lässt sich deutlich die Problematik und die Komplikationsträchtigkeit der operativen Verfahren erkennen, sodass die katheterinterventionellen Methoden das Potenzial haben, schonendere Alternativen zu sein. Neben den akuten Komplikationen werden den Patienten durch diese Therapieoptionen ebenso die allgemeinen Belastungen und Komplikationen eines großen operativen Eingriffs erspart. Dies ist ein Grund, weshalb die Ballonangioplastie schon seit langer Zeit zur Therapie von Reststenose eingesetzt wird. Der Vorteil dieser Verfahren wird auch durch unsere Ergebnisse unterstrichen. Kein Patient unseres Kollektivs hatte akute, schwerwiegende Komplikationen. Lediglich bei zwei Patienten konnte postinterventionell ein kleines sackförmiges Aneurysma der A. femoralis festgestellt werden. Dieses konnte mit Hilfe eines zirkulär gewickelten Druckverbandes, der über mehrere Stunden belassen wurde, adäquat versorgt werden. Bei einer Patientin fiel im Anschluss an den Eingriff auf der Intensivstation kurzfristig einen AV-Block III° auf, der sich aber von selbst wieder regulierte und keiner Intervention bedurfte.

#### 4.2.3 Ergebnisse und Komplikationen der Ballonangioplastie im Vergleich mit der Stentimplantation

Die akuten Komplikationen sind bei der Ballonangioplastie und der Stentimplantation vergleichbar gering. Die Frage ist, inwiefern die Stentimplantation weitere Vorteile gegenüber der Ballonangioplastie hat und wieso mittlerweile fast ausschließlich gecoverte Stents verwendet werden. Die Risiken und Komplikationen der Ballonangioplastie sind in der Literatur ausführlich beschrieben. Durch das Entfalten des Ballons werden Intima und angrenzende Teile der Media aufgedehnt und die Region um den Aortenisthmus geweitet (Singer et al. 1982). Die elastischen Fasern innerhalb der Gefäßwand können jedoch zu einem Wiederausammenziehen des dilatierten Bereichs führen. Um diesen elastischen „Recoil“ der Aorta zu verhindern, werden bei der reinen Ballonangioplastie oftmals sehr große Ballons verwendet (Rosenthal 2005). Aus der Technik ergibt sich die Problematik des Verfahrens. Durch die Ballondilatation kommt es zu Einrissen der Intima, was zu Dissektion und Aneurysmaformation führen kann (Isner et al. 1987, Yetman et al. 1997, Forbes et al. 2011). Ein Vorteil der Stents wird anhand dieser Komplikation deutlich. Durch die Implantation des Stents werden Intima und Media nach der Intervention aneinander fixiert, ein weiteres Einreißen erschwert und somit die Gefäßwand stabilisiert, sodass Aneurysmata seltener auftreten (Bulbul et al. 1996, Fletcher et al. 1998, Marshall et al. 2000). Zudem wird der Recoil-Effekt deutlich minimiert bzw. komplett ausgeschaltet. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in unserer Untersuchung wider: In keinem Fall entwickelte sich ein Aortenaneurysma im dilatierten Bereich. Postinterventionell sorgt der Stent außerdem dafür, dass die Aorta auf der gewünschten Weite offengehalten wird, sodass eine übermäßige Dilatation nicht mehr notwendig ist und so die Schädigungen der Gefäßwand reduziert werden und somit auch seltener Aneurysmata auftreten (Rosenthal 2005). In unserem Kollektiv kam es zu keinen Schädigungen der Gefäßwand. Forbes et al. beschrieben 2011 in ihrer Vergleichsarbeit, dass es bei der reinen Ballonangioplastie häufiger zu Restenosen des Aortenisthmus kommt, bedingt durch die Elastizität der Gefäßwand. In der Ballonangioplastie-Gruppe kam es in 32% der Fälle zu einer Restenose, davon waren 10% signifikante Restenosen. In der Stentgruppe traten lediglich bei 15% Restenosen auf, keine davon war signifikant. In einer weiteren Follow-up-Studie mit 99 Patienten und einem

Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 20 Jahren zeigten sich Restenoseraten in der Ballonangioplastiegruppe von 30% (Reich et al. 2008). Die postulierte Stabilisierung der Gefäßwand und Verminderung der Restenoserate durch den Einsatz von Aortenstents zeigt sich auch in unseren Ergebnissen. Von den 22 gestenteten Patienten mussten lediglich zwei, aufgrund von Instent-Stenosen, erneut kathetert werden. Dies entspricht einer Rate von 9%. Diese beiden Patienten waren bereits in früher Kindheit operiert worden, sodass man Verwachsungen im Bereich des Aortenisthmus und bei einem Patienten, der den Stent bereits mit 14 Jahren erhalten hatte, das Längenwachstum als Risikofaktoren für eine erneute Stenose benennen kann. In histopathologischen Aufarbeitungen von Isthmuskörpern konnten gehäuft Medianekrosen festgestellt werden, die mit der gefürchteten Komplikation der Aortenruptur während Ballonangioplastie in Verbindung gebracht werden (Isner et al. 1987). Varma et al. (2003) und Collins et al. (2006) zeigten auf, dass es auch nach bare-metal oder covered-stent-Implantation zu einer Ruptur der Aorta kommen kann, wenn auch sehr selten. Verschiedenen Faktoren wurden zwischenzeitlich identifiziert, die das Risiko einer solchen Ruptur erhöhen, wie fortgeschrittenes Patientenalter, Kalzifizierungen der Aorta, arterieller Hypertonus und eine vorangegangene Ballonangioplastie (Zabal et al. 2003, Tan et al. 2005). Auch iatrogene Faktoren können das Rupturrisiko erhöhen, wenn beispielsweise ein zu großer Stent oder Ballon verwendet wird. Durch die gecoverten Stents lässt sich das Risiko einer Aortenruptur also nicht komplett eliminieren, aber dennoch deutlich reduzieren (Hijazi 2003). Schon früh wurde beschrieben, dass gecoverte Stents mit gutem Erfolg eingesetzt werden um Aortenrupturen nach Interventionen zu behandeln (Tan et al. 2005). Zusätzlich können gecoverte Stents eingesetzt werden, um mit der Isthmusstenose vergesellschaftete Aneurysmata der Aorta zu behandeln (Butera et al. 2012). Diese Technik wendeten wir bei einem Patienten an, bei dem sich direkt distal der Stenose ein sackförmiges Aneurysma gebildet hatte. Mit dem Einbringen des gecoverten Stents konnten beide Gefäßanomalien in einem einzigen Eingriff erfolgreich behandelt werden. Die guten Ergebnisse der Implantation von gecoverten Stents zur Behandlung einer Aortenisthmusstenose und der zusätzliche Schutz vor möglichen Verletzungen der Aortenwand sind Gründe weshalb im Universitären Herzzentrum in Hamburg mittlerweile ausschließlich gecoverte Stents zur Behandlung der Aortenisthmusstenose

verwendet werden. In den letzten Jahren haben sich weitere Vorteile des gecoverten Stents im Vergleich zu bare-metal-Stents gezeigt. Beim Einsatz von bare-metal-Stents kommt es häufiger zu Restenosen innerhalb des Stents begründet durch eine Proliferation von Intimagewebe zwischen den Querverstrebungen des Stents hindurch. So mussten in dem von Forbes et al. untersuchten Kollektiv von 217 gestenteten Patienten sechs aufgrund dieser Intimaproliferation redilatiert werden (Forbes et al. 2011). In einer anderen Studie kam es bei 27% der untersuchten Patienten zu einer Intimaproliferation mit Lumeneinengung. Drei von ihnen mussten redilatiert werden (Suárez de Lezo et al. 1999). Ferner wurde beschrieben, dass sich durch das Gerüst des Stents hindurch Gefäßaussackungen bilden können. Bei 4% der von Suárez de Lezo et al. beobachteten Patienten (n=48) bildeten sich nach erfolgreicher bare-metal-stent-Implantation Aneurysmata aus (Suárez de Lezo et al. 1999). In einem vergleichbaren Kollektiv wurden 59 Patienten ausschließlich gecoverte Stents implantiert. Bei keinem dieser Stents bildete sich ein Aneurysma aus (Sadiq et al. 2013), was ebenfalls für die Verwendung gecoverter Stents spricht. Butera et al. veröffentlichten eine single-centre Studie, in der über 15 Jahre die Resultate von gecoverten - und bare-metal - Stents beobachtet wurden. Darin zeigte sich, dass sich bei 7% der mit bare-metal-Stents versorgten Patienten Aneurysmata ausbildeten, jedoch bei keinem Patienten, der mit einem gecoverten Stent versorgt wurde (Butera et al. 2014). Unsere eigenen Ergebnisse unterstützen diese Hypothese. 21 der 22 Patienten erhielten einen gecoverten Stent und bei keinem kam es akut oder im weiteren Verlauf zu einer Dissektion oder Aneurysmaformation im dilatierten Bereich. Auch die Implantation des einen nicht-gecoverten Stents erfolgte komplikationslos. Die Patientin entwickelte im Verlauf ebenfalls keine Instent-Restenose oder ein Aortenaneurysma. Zwar kam es in unserem Kollektiv zu keinerlei Komplikationen in Verbindung mit der Implantation der gecoverten Stents, dennoch sind in der Literatur Komplikationen beschrieben worden. Stentbruch wurde häufiger bei der ersten Generation von gecoverten Stents beobachtet. In dem Patientenkollektiv von Forbes et al. brachen zwei der implantierten 217 Stents, Tzifa et al. beschrieben Stentbruch in zwei von 30 Fällen (Ewert et al. 2004, Tzifa et al. 2006, Forbes et al. 2011). Diese Komplikation wird mittlerweile durch verstärkte Metallgerüste der Stents minimiert, jedoch nicht ausgeschlossen. Komplikationen wie Stentbruch oder Stentmigration konnte in

einer Studie von Butera et al. in der covered-Stent-Gruppe nicht nachgewiesen werden, während in der bare-metal-Stent-Gruppe 7% der Patienten eine solche Komplikation erlitten (Butera et al. 2012). Als die Stentimplantation als neues Therapieverfahren eingeführt wurde, ging man häufig bewusst zwei-zeitig vor, um eine übermäßige Dilatation des Gefäßes zu vermeiden. Allerdings kam es dadurch vermehrt zu Stentmigrationen. (Bruckheimer et al. 2009, Krasemann et al. 2011). Verhindert wird diese Komplikation nun durch einmalige, komplette Dilatation des Stents mit einem größeren Ballon (Bruckheimer et al. 2009). Im Gegensatz zu nicht-gecoverten Stents muss zusätzlich darauf geachtet werden, dass Seitenäste der Aorta nicht überstentet werden, was zu Fehl- oder Minderperfusion der abhängigen Regionen führen kann (Chessa et al. 2005).

#### **4.2.4 Residuelle Symptomatik nach Stentimplantation**

Der therapierefraktäre Hypertonus der oberen Extremität ist das zentrale Symptom der Aortenisthmusstenose. Deutlich wird dies auch in unserem eigenen Kollektiv, 19 von 22 Patienten (86%) hatten präinterventionell einen arteriellen Hypertonus. Im Frühjahr 2014, zum Endpunkt der Studie, beobachteten wir im Mittel normotone und auch seit der Intervention nicht ansteigende Blutdruckwerte, trotzdem mussten weiterhin 10 der 22 Patienten (45%) antihypertensive Medikamente einnehmen. Positiv zu bemerken ist, dass sich nach der Intervention persistierend hohe Blutdruckwerte durch eine adäquate Medikation gut beherrschen ließen, was vor der Korrektur häufig nicht der Fall war. Insgesamt konnte bei vier Patienten unseres Kollektivs die antihypertensive Medikation reduziert werden (Tab. 2). Unsere Ergebnisse sind mit denen der Literatur vergleichbar. Bei Krasemann et al. waren vor der Stentimplantation mehr als die Hälfte der Patienten hypertensiv, initial nach der Intervention waren es noch 12% und 35% mussten weiterhin eine antihypertensive Medikation einnehmen. Im weiteren Verlauf stieg die Zahl der hypertensiven Patienten auf 45% an und auch die Anzahl der Patienten mit mehreren Medikamenten zur Hypertonuseinstellung nahm zu (Krasemann et al. 2011). Es existieren verschiedene Theorien bezüglich des Zustandekommens des persistierenden Hypertonus. Zum einen geht man davon aus, dass die meisten Patienten vor der Intervention inadäquat medikamentös eingestellt werden, da einige Präparate den Gefäßwiderstand

senken, was sich bei einer hochgradigen Isthmusstenose negativ auswirkt (Krasemann et al. 2011). Dies lässt sich auch an unserem Kollektiv nachvollziehen. 21 der 22 Patienten litten präinterventionell an einem arteriellen Hypertonus, jedoch lediglich acht Patienten nahmen Medikamente ein. Zum anderen nimmt man an, dass die über Jahre bestehende Hypertonie zu einer veränderten Aktivität der Barorezeptoren führt. Diese lösen eine paradoxe Gegenreaktion aus, nachdem der systemische Blutdruck durch die erfolgreiche Intervention gesenkt wurde (Sehested et al. 1982). Außerdem führt die renale Hypotension, bedingt durch postinterventionelle Vasospasmen zu einer verstärkten Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (Tarkka et al. 1987). Zusätzlich geht man davon aus, dass schon geringe residuelle Gradienten über dem Aortenisthmus und minimale Reststenosen des Isthmusbereichs ausreichen, um einen persistierenden Hypertonus zu triggern. Dies erklärt auch das Ziel der Intervention, den Gradienten über dem Isthmus so weit wie möglich gegen Null zu senken.

In der Zusammenschau der Ergebnisse wird deutlich, dass die Implantation gecoverter Stents eine sehr gute Therapieoption der Aortenisthmusstenose, bezogen auf Effektivität, Risiken und mittelfristigen Verlauf darstellt. Trotz der sehr guten therapeutischen Ergebnisse behebt eine optimale Korrektur der Isthmusstenose jedoch nicht immer die komplette Symptomatik dieses Krankheitsbildes. Deshalb sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen nach der Stentimplantation zum Messen des Blutdrucks, Bestimmung des maximalen Druckgradienten über dem Aortenisthmus und zur Bestimmung der Stentposition zur weiteren Behandlung der Grunderkrankung erforderlich.

## 5 Zusammenfassung

Die Aortenisthmusstenose zählt zu den angeborenen Fehlbildungen des Herzens. Sie entspricht einer Verengung der thorakalen Aorta am Übergang des Aortenbogens zur Aorta descendens. Zur adäquaten Therapie dieser Fehlbildung stehen operative und interventionelle Methoden zur Verfügung. In der vorliegenden Arbeit werden die initialen Ergebnisse und das mittelfristige Follow-up von 22 erwachsenen Patienten präsentiert, die zwischen 2004 und 2014 am Universitären Herzzentrum Hamburg durch eine interventionelle Stentgraft-Implantation behandelt wurden. Zum Zeitpunkt der Implantation waren die Patienten im Mittel 32 Jahre alt. 13 der 22 Patienten (59%) waren männlich und neun Patienten weiblich (41%). 21 der 22 Patienten (95%) erhielten einen gecoverten Stent. Für 15 Patienten (68%) war die Stentimplantation die primäre Therapie, während bei sieben Patienten (32%) eine Reststenose nach operativer Korrektur in der Kindheit behandelt wurde.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass der Druckgradient über dem Aortenisthmus sowohl direkt postprozedural als auch im mittelfristigen Verlauf signifikant gesenkt werden konnte. Initial erzielten wir eine Senkung von 52 mmHg präinterventionell auf 5 mmHg ( $p < 0,05$ ). Nach der mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,7 Jahren beobachteten wir einen milden Anstieg des Druckgradienten auf 12 mmHg. Die Senkung war weiterhin zu  $p < 0,05$  signifikant. Auch der sphygmographisch gemessene Blutdruck ließ sich von präinterventionell 152 mmHg zu 82 mmHg auf 129 mmHg zu 74 mmHg ( $p < 0,05$ ) senken. Die Blutdrucksenkung zeigte sich mit mittleren Werten von 129 mmHg zu 71 mmHg ( $p < 0,05$ ) nach der mittleren Nachbeobachtungszeit weiterhin stabil. Bei zwei Drittel der Patienten konnte die präinterventionell bestehende, antihypertensive Medikation nach der Intervention abgesetzt oder reduziert werden. Zwei der 22 Patienten entwickelten im Verlauf eine Instent-Restenose. Schwerwiegende Komplikationen ereigneten sich bei keiner der Interventionen. Lediglich ein Patient entwickelte ein Aneurysma der Arteria femoralis nach der Punktion, dieses konnte durch Kompressionsverbände behandelt werden. Unsere Ergebnisse bestätigen den Trend in der aktuellen Literatur, der interventionelle Verfahren als die chirurgische Korrekturmethode der Wahl bei erwachsenen Patienten mit Aortenisthmusstenose ansieht.

## 5.1 Abstract

The coarctation of the aorta is a congenital malformation of the heart. It is a localized narrowing of the thoracic aorta at the junction of the aortic arch and the aorta descendens. Treatment can be either surgical or transcatheter interventional. In this study, we present initial and follow-up results of 22 adult patients with severe coarctation of the aorta who have been treated with interventional implantation of a stentgraft at the University Heart Center Hamburg between 2004 and 2014. At the time of stentgraft procedure patients had a mean age of 32 years (Range: 16 – 48 years). Thirteen of the 22 patients (59%) were male and nine were female (41%). Twenty-one of the 22 patients (95%) were treated with a covered stentgraft, whereas the remaining individual received an uncovered stent. For 15 patients (68%) this was the first intervention for aortic coarctation. Seven patients (32%) exhibited recurrent coarctation after previous surgical treatment during their childhood.

Our results show a significant decrease of the mean systolic gradient both directly after the procedure and after the mean follow-up-time of 4.7 years (Range: 1 - 10 years). Initially the systolic gradient was reduced from 52 mmHg pre-procedure to 5 mmHg ( $p < 0.05$ ). After the mean follow-up-time we observed a mild increase of the systolic gradient to 12 mmHg. The reduction was still significant ( $p < 0.05$ ). Furthermore, mean arterial blood pressures were significantly lower after intervention. Pre-procedural mean systolic and diastolic blood pressures were 152 mmHg and 82 mmHg. We witnessed a decrease to 129 mmHg and 74 mmHg ( $p < 0.05$ ). These results remained stable until the last follow-up with a mean blood pressure of 129 mmHg and 71 mmHg ( $p < 0.05$ ). Intervention reduced the number of antihypertensive medications in two-thirds of the patients. Two patients developed a recoarctation during follow-up. None of the patients suffered from severe procedural complications. Only one patient developed an aneurysm of the femoral artery, which could be treated successfully with six hours compression. Our results confirm the trend in current literature that claims interventional procedures to be the treatment of choice for adult patients with aortic coarctation.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

<b>1°</b>	ersten Grades
<b>2°</b>	zweiten Grades
<b>3°</b>	dritten Grades
<b>3D</b>	3-Dimensional
<b>A.</b>	Arteria
<b>Aa.</b>	Arteriae
<b>AAO</b>	Aorta ascendens
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>AI</b>	Aortenklappeninsuffizienz
<b>Anast.</b>	Anastomose
<b>AV</b>	atrioventrikulär
<b>BiB</b>	Ballon-im-Ballon
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>ca.</b>	circa
<b>cGy</b>	zenti-Gray
<b>CHARGE-Assoziation</b>	C = Kolobom des Auges H = Herzfehler A = Atresie der Choanen R = Retardiertes Längenwachstum G = Geschlechtsorgan-Anomalien E = Ohrenfehlbildung (ear anomalies)
<b>cm</b>	Zentimeter
<b>CoA</b>	Coarctation of the Aorta
<b>CP</b>	Cheatham-Platinum
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>cw-Doppler</b>	continous-wave-Doppler
<b>DAO</b>	Aorta descendens
<b>diast.</b>	diastolisch
<b>DM II</b>	Diabetes mellitus Typ II
<b>ehem.</b>	ehemals
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>et al.</b>	et alii( <i>m.</i> )/ et aliae( <i>f.</i> ): und andere
<b>etc.</b>	et cetera
<b>FA</b>	Familienanamnese
<b>Fr</b>	French
<b>ggf.</b>	gegebenenfalls
<b>HTN</b>	Hypertonus
<b>Impl.</b>	Implantation
<b>inkl.</b>	inklusive
<b>ISTA</b>	Aortenisthmusstenose
<b>i.v.</b>	intravenös

<b>kg</b>	Kilogramm
<b>KG</b>	Körpergewicht
<b>Kl.</b>	Klappe
<b>leichtgr.</b>	leichtgradig
<b>Lig.</b>	Ligamentum
<b>m</b>	männlich
<b>M.</b>	Musculus
<b>max.</b>	maximal
<b>mg</b>	Milligramm
<b>MI</b>	Mitralklappeninsuffizienz
<b>min</b>	Minute
<b>mittelgr.</b>	mittelgradig
<b>ml</b>	Milliliter
<b>mm</b>	Millimeter
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>n</b>	Anzahl
<b>OP</b>	Operation
<b>p</b>	Irrtumswahrscheinlichkeit
<b>PDA</b>	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
<b>periph.</b>	peripher
<b>pers.</b>	persistierend
<b>PHACE-Assoziation</b>	P = posterior fossa anomalies H = Hemangioma of the cervical region A = Arterial cerebrovascular anomalies C = Cardiac Defects E = Eye anomalies
<b>PI</b>	Pulmonalklappeninsuffizienz
<b>pos</b>	positiv
<b>PTFE</b>	Polytetrafluorethylen
<b>pulm.</b>	pulmonal
<b>RAAS</b>	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
<b>red.</b>	reduziert
<b>RR</b>	Blutdruck
<b>s.</b>	siehe
<b>s.o.</b>	siehe oben
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>syst.</b>	systolisch
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>TI</b>	Trikuspidalklappeninsuffizienz
<b>TM</b>	Trade Mark
<b>V.</b>	Vena
<b>V<sub>1</sub></b>	Flussgeschwindigkeit vor der Stenose
<b>V<sub>2</sub></b>	Flussgeschwindigkeit in der Stenose

<b>VACTREL-Assoziation</b>	V = Vertebrale Anomalie A = Anale und aurikuläre Anomalien C = kardiale (cardial) Fehlbildungen T = Tracheoösophageale-Fistel R = Renale Fehlbildung E = Ösophagusatresie L = Extremitäten (Limb)-Fehlbildungen
<b>VHF</b>	Vorhofflimmern
<b>vs.</b>	versus
<b>w</b>	weiblich
<b>z.B.</b>	zum Beispiel
<b>Z.n.</b>	Zustand nach
<b><math>\Delta P</math></b>	Druckgradient
<b><math>\Delta Q</math></b>	Änderung des Druckgradienten

## 7 Abbildungsverzeichnis

	<b>Titel</b>	<b>Seite</b>
<b>Abbildung 1</b>	Anatomie der Aortenisthmusstenose	7
<b>Abbildung 2</b>	Darstellung der Aortenisthmusstenose im Verhältnis zum Lig. Arteriosum	8
<b>Abbildung 3</b>	Einteilung der Aortenisthmusstenose	10
<b>Abbildung 4</b>	Resektion und End-zu-End-Anastomose	18
<b>Abbildung 5</b>	Subclavialappenplastik	19
<b>Abbildung 6</b>	Direkte Isthmusplastik	20
<b>Abbildung 7</b>	Indirekte Isthmusplastik	20
<b>Abbildung 8</b>	Ballonangioplastie der Aortenisthmusstenose	23
<b>Abbildung 9</b>	Farb-Doppler-Untersuchung der Aortenisthmusstenose	27
<b>Abbildung 10</b>	cw-Doppler- Untersuchung der Aortenisthmusstenose	28
<b>Abbildung 11</b>	Ballonangioplastie und Stentimplantation	30
<b>Abbildung 12</b>	FemoStop- System	31
<b>Abbildung 13</b>	CP-Stent	32
<b>Abbildung 14</b>	Advanta V12-Stent	33
<b>Abbildung 15</b>	BiB-System	33
<b>Abbildung 16</b>	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	36
<b>Abbildung 17</b>	Beschwerden vor/nach Stentimplantation	37
<b>Abbildung 18</b>	Syst. und diast. Blutdruckwerte vor Stentimplantation	38
<b>Abbildung 19</b>	Syst. und diast. Blutdruckwerte direkt nach Stentimplantation	39
<b>Abbildung 20</b>	Syst. und diast. Blutdruckwerte im Mittel nach 5 Jahren	40
<b>Abbildung 21</b>	Mittelwerte des syst. und diast. Blutdruckes vor und nach Stentimplantation	40
<b>Abbildung 22</b>	Druckgradient vor und nach Stentimplantation (katheterinterventionell)	41
<b>Abbildung 23</b>	Druckgradient vor und nach Stentimplantation (echokardiographisch)	41
<b>Abbildung 24 A/B</b>	Entwicklung des maximalen Druckgradienten (Mittelwert) vor und nach Stentimplantation initial und nach fünf Jahren	42
<b>Abbildung 25</b>	Entwicklung des Druckgradienten über dem Aortenisthmus	43
<b>Abbildung 26</b>	Komplikationen der Stentimplantation	53
<b>Abbildung 27</b>	Perforation der Aortenwand nach Stentimplantation	54
<b>Tabelle 1</b>	Charakteristika des Patientenkollektivs	26
<b>Tabelle 2</b>	Entwicklung der antihypertensiven Medikation	44
<b>Tabelle 3</b>	Verwendete Stents und notwendige Ballondilatationen	46

## 8 Literaturverzeichnis

Abbott ME (1928) Statistical Study and historical retrospect of 200 recorded cases, with autopsy, of stenosis or obliteration of the descending arch in subjects above the age of two years. *Am Heart J.* 3(4): 381-421 and 574-618.

Ala-Kulju K, Järvinen A, Maamies T, Mattila S, Merikallio E (1983) Late aneurysms after patch aortoplasty for coarctation of the aorta in adults. *Thorac Cardiovasc Surg.* 31(5):301-305.

Becker AE, Becker MJ, Edwards JE (1970) Anomalies associated with coarctation of aorta: particular reference to infancy. *Circulation.* 41(6):1067-1075.

Benedict CR, Grahame-Smith DG, Fisher A (1978) Changes in plasma catecholamines and dopamine beta-hydroxylase after corrective surgery for coarctation of the aorta. *Circulation.* 57(3):598-602.

Blackford LM (1928) Coarctation of the aorta. *Arch Intern Med.* 41:702-35.

Bonnet LM (1903) Sur la lésion dite sténose congénitale de l'aorte dans la région de l'isthme. *Rev Méd Paris.* 23:108, 255, 335, 418, 481.

Bouchart F, Dubor A, Tabley A, Litzler PY, Haas-Hubscher C, Redonnet M, Bessou JP, Soyer R (2000) Coarctation of the aorta in adults; surgical results and long-term Follow-up. *Ann Thorac Surg.* 70(5):1483-1488.

Bouchireb K, Boyer O, Bonnet D, Brunelle F, Decramer S, Landthaler G, Liutkus A, Niaudet P, Salomon R (2010) Clinical features and management of arterial hypertension in children with Williams-Beuren syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 25(2): 434-438.

Brili S, Dernellis J, Aggeli C, Pitsavos C, Hatzos C, Stefanadis C, Toutouzas P (1998) Aortic elastic properties in patients with repaired coarctation of aorta. *Am J Cardiol.* 82(9):1140-1143.

Bronzetti G, Giardini A, Patrizi A, Prandstraller D, Donti A, Formigari R, Bonvicini M, Picchio FM (2004) Ipsilateral hemangioma and aortic arch anomalies in posterior fossa malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta, and cardiac defects and eye abnormalities (PHACE) anomaly: report and review. *Pediatrics.* 113(2):412-415.

Bruckheimer E, Birk E, Santiago R, Dagan T, Esteves C, Pedra CA (2010) Coarctation of the Aorta treated with Advanta V12 large diameter stent: acute results. *J Catheter Cardiovasc Interv.* 75(3):402-406.

Bruckheimer E, Dagan T, Amir G, Birk E (2009) Covered Cheatham Platinum Stents for serial dilatation of severe native aortic coarctation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 74(1):117-123.

Bulbul ZR, Bruckheimer E, Love JC, Fahey JT, Hellenbrand WE (1996) Implantation of Balloon-Expandable Stents for Coarctation of the Aorta: Implantation Data and Short-Term Results. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis.* 39(1):36-42.

Butera G, Manica JL, Marini D, Piazza L, Chessa M, Filho RI, Sarmento Leite RE, Carminati M (2014) From bare to covered: 15-year single center experience and Follow-up in transcatheter stent. *Catheter Cardiovasc Interv.* 83(6):953-963.

Butera G, Manica JL, Chessa M, Piazza L, Negura DG, Micheletti A, Arcidiacono C, Carminati M (2012) Covered-stent implantation to treat aortic coarctation. *Expert Rev Med Devices.* 9(2):123-130.

Carano N, Agnetti A, Barone A, Squarcia M, Squarcia U (1999) Exercise test in detecting anomalous behaviour of blood pressure in patients successfully operated on for coarctation of the aorta. *Pediatr Med Chir.* 21(3):105-109.

Chessa M, Carozza M, Butera G, Piazza L, Negura DG, Bussadori C, Bossone E, Giamberti A, Carminati M (2005) Results and mid-long-term Follow-up of stent implantation for native and recurrent coarctation of the aorta. *Eur Heart J.* 26(24):2728-2732.

Collins N, Mahadevan V, Horlick E (2006) Aortic Rupture following a Covered Stent for Coarctation: Delayed Recognition. *Catheter Cardiovasc Interv.* 68(4):653-655.

Cooper RS, Ritter SB, Golinko RJ (1984) Balloon dilatation angioplasty: Nonsurgical management of coarctation of the aorta. *Circulation.* 70(5):903-907.

Crafoord C, Nylin G (1945) Congenital coarctation of the Aorta and its surgical management. *J Thoracic Surg.* 14:347-361.

Cyran SE, Grzeszczak M, Kaufman K, Weber HS, Myers JL, Gleason MM, Baylen BG (1993) Aortic „recoarctation“ at rest versus at exercise in children as evaluated in stress Doppler echocardiography after a „good“ operative result. *Am J Cardiol.* 71(11):963-970.

Digilio MC, Marino B, Toscano A, Giannotti A, Dallapiccola B (2001) Congenital heart defects in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet.* 100(4):269-274.

Duara R, Theodore S, Sarma PS, Unnikrishnan M, Neelakandhan KS (2008) Correction of coarctation of aorta in adult patients – Impact of corrective procedure on long-term recoarctation and systolic hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 56(2):83-86.

Edwards JE, Christensen NA, Clagett OT, McDonald JR (1948) Pathologic considerations in Coarctation of the aorta. *Proc Mayo Clin.* 23(15):324-332.

Ewert P, Abdul-Khaliq H, Peters B, Nagdyman N, Schubert S, Lange PE (2004) Transcatheter Therapy of long extreme subaortic aortic coarctation with covered stents. *Catheter Cardiovasc Interv.* 63(2):236-239.

Ewert P, Schubert S, Peters B, Abdul-Khaliq H, Nagdyman N, Lange PE (2005) The CP stent—short, long, covered—for the treatment of aortic coarctation, stenosis of pulmonary arteries and caval veins, and Fontan anastomosis in children and adults: An evaluation of 60 stents in 53 patients. *Heart.* 91(7):948– 953.

Fletcher SE, Cheatham JP, Froeming S (1998) Aortic aneurysm following primary balloon angioplasty and secondary endovascular stent placement in the treatment of native coarctation of the aorta. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 44(1):40-44.

Forbes TJ, Kim DW, Du W, Turner DR, Holzer R, Amin Z, Hijazi Z, Ghasemi A, Rome JJ, Nykanen D, Zahn E, Cowley C, Hoyer M, Waight D, Gruenstein D, Javois A, Foerster S, Kreutzer J, Sullivan N, Khan A, Owada C, Hagler D, Lim S, Canter J, Zellers T; CCISC Investigators (2011) Comparison of Surgical, Stent, and Balloon Angioplasty Treatment of Native Coarctation of the Aorta: an observational study by the CCISC (Congenital Cardiovascular Interventional Study Consortium). *J Am Coll Cardiol.* 58(25):2664-2674.

Gross RE: (1945) Surgical correction of the Aorta. *Surgery.* 18:673-678.

Günthard J, Buser PT, Miettunen R, Hagmann A, Wyler F (1996) Effects of morphologic restenosis, defined by MRI after coarctation repair, on blood pressure and arm-leg and Doppler gradients. *Angiology.* 47(11): 1073-1080.

Haas NA, Ewert P, Hager A, Schlensak C (2011) 9. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Aortenisthmusstenose, 15.10.10/01.10.11; 1-11.

Hager A (2009) Hypertension in aortic coarctation. *Minerva Cardioangiol.* 57(6): 733-742.

Hager A, Kaemmerer H, Rapp-Bernhardt U, Blücher S, Rapp K, Bernhardt TM, Galanski M, Hess J (2002) Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 123(6): 1060-1066.

Hallberg MM, Henze AC, Thuren JB, Nyman RS, Michaelsson MK (1992) Left internal mammary artery flap aortoplasty. *Tex Heart Inst J.* 19(1):9-14.

Harrison DA, McLaughlin PR, Lazzam C, Connelly M, Benson LN (2001) Endovascular stents in the management of coarctation of the aorta in the adolescent and adult: one year follow up. *Heart*. 85(5):561-566.

Hehrlein FW, Mulch J, Rautenburg HW, Schlepper M, Scheld HH (1986) Incidence and pathogenesis of late aneurysm after patch graft aortoplasty for coarctation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 92(2):226-230.

Hellenbrand WE, Allen HD, Golinko RJ, Hagler DJ, Lutin W, Kan J (1990) Balloon angioplasty for aortic recoarctation: Results of the valvuloplasty and angioplasty. *Am J Cardiol*. 65(11):793-797.

Hijazi ZM (2003) Catheter intervention for adult aortic coarctation: Be very careful! *Catheter Cardiovasc Interv*. 59(4):536-537.

Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, Van PL, Hood MN, Burklow TR, Bondy CA (2004) Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features. *Circulation*. 110(12):1694-1700.

Hutchins GM (1971) Coarctation of the aorta explained as a branch-point of the ductus arteriosus. *Am J Patholog*. 63(2):203-214.

Isner JM, Donaldson RF, Fulton D, Bhan I, Payne DD, Cleveland RJ (1987) Cystic medial necrosis in coarctation of the aorta: a potential factor contributing to adverse consequences observed after percutaneous balloon angioplasty of coarctation sites. *Circulation*. 75(4):689-695.

Jarcho S (1962) Coarctation of the Aorta (Legrand 1833). *Am J Cardiol*. 10:266.

Jarcho S (1961) Coarctation of the Aorta (Meckel 1750; Paris 1791). *Am J Cardiol*. 7:844.

Julian DG, Camm AJ, Fox KM, Hall RJC, Poole-Wilson PA (1996) *Diseases of the Heart*. W.B. Saunders Company, 2nd Edition, pp. 743-745.

Kappetein AP, Zwinderman AH, Bogers AJJC, Rohmer J, Huysmans HA (1994) More than thirty-five years of coarctation repair: an unexpected high relapse rate. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 107(1):87-95.

Keith J, Rowe RD, Vlad P (1967) *Heart Disease in Infancy and Childhood*. Macmillan Company, 2nd Edition, 213-246.

Krasemann T, Bano M, Rosenthal E, Qureshi SA (2011) Results of Stent Implantation for Native and Recurrent Coarctation of the Aorta – Follow-up of up to 13 years. *Catheter Cardiovasc Interv.* 78(3): 405-412.

Kunert M, Ulbricht LJ (2006) *Praktische Echokardiographie Lehrbuch und CD-ROM mit Video Atlas*, 2. Auflage, Deutsche Ärzte Verlag, pp: 95-97.

Lechat MF, Dolk H (1993) Registries of congenital anomalies: EUROCAT. *Environ Health Perspect* 101(Suppl 2):153–157.

Libby P et al. (2008) *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Saunders Elsevier, 8.Auflage: 1605-1608.

Marshall AC, Perry SB, Keane JF, Lock JE (2000) Early results and medium-term-Follow-up of stent implantation for mild residual or recurrent aortic coarctation. *Am Heart J.* 139(6):1054-1060.

Meier MA, Lucchese FA, Jazbik W, Nesralla IA, Mendonça JT (1986) A new technique for repair of aortic coarctation. Subclavian flap aortoplasty with preservation of arterial blood flow to the left arm. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 92(6):1005-1012.

Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW (1971) Congenital heart disease in 56.109 births. Incidence and natural history. *Circulation.* 43(3):323–332.

Myers JL, Stephen EC, Waldhausen JA (1994) Aortic Obstructions in Infants and Children; Surgery For Simple Aortic Coarctation. *Prog Pediatr Cardiol.* 3(1):45-60.

O'Laughlin MP, Perry SB, Lock JE, Mullins CE (1991) Use of endovascular stents in congenital heart disease. *Circulation.* 83(6):1923-1939.

Omeje IC, Poruban R, Šagát M, Nosál M, Hraška V (2004) Surgical treatment of aortic coarctation. *Images Paediatr Cardiol.* 6(2):18–28.

Paris M (1971) Rétrécissement considerable de l'aorte pectorale observé à l'Hotel Dieu de Paris. *Jour de Chirurgie de Desault.* ii: 107.

Parrish MD, Torres E, Peshock R, Fixler DE (1995) Ambulatory blood pressure in patients with occult recurrent coarctation of the aorta. *Pediatr Cardiol.* 16(4): 166-171.

Presbitero P, Demarie D, Villani M, Perinetti EA, Riva G, Orzan F, Bobbio M, Morea M, Brusca A (1987) Long term results (15-30years) of surgical repair of aortic coarctation. *Br Heart J.* 57(5):462-467.

Reich O, Tax P, Bartáková H, Tomek V, Gilík J, Lisy J, Radvansky J, Matejka T, Tláskal T, Svobodová I, Chaloupecky V, Skovránek J (2008) Long-term (up to 20 years) results of percutaneous aortic coarctation without use of stents. *Eur Heart J.* 29(16):2042-2048.

Reifenstein GH, Levine SA, Gross RE (1947) Coarctation of the aorta: a review of 104 autopsied cases of the 'adult-type', 2 years of age or older. *Am Heart J.* 33(2):146-168.

Rocchini AP, Rosenthal A, Barger AC, Castaneda AR, Nadas AS (1976) Pathogenesis of paradoxical hypertension after coarctation resection. *Circulation.* 54(3):382-387.

Rodés-Cabau J, Miró J, Dancea A, Ibrahim R, Piette E, Lapierre C, Jutras L, Perron J, Tchervenkov CI, Poirier N, Dahdah NS, Houde C (2007) Comparison of surgical and transcatheter treatment for native coarctation of the aorta in patients  $\geq$  1year old. *Am Heart J.* 154(1):186-192.

Rosenthal E (2005) Coarctation of the Aorta from fetus to adult: curable condition or life long disease process? *Heart.* 91(11):1495-1502.

Ross RD, Clapp SK, Gunther S, Paridon SM, Humes RA, Farooki ZQ, Pinsky WW (1992) Augmented norepinephrine and renin output in response to maximal exercise in hypertensive coarctectomy patients. *Am Heart J.* 123(5):1293-1299.

Rudolph AM, Heymann MA, Spitznas U (1972) Hemodynamic considerations in the development of narrowing of the aorta. *Am J Cardiol.* 30(5):514-525.

Sadiq M, Ur Rehman A, Qureshi AU, Qureshi SA (2013) Covered Stents in the Management of Native Coarctation of the Aorta- Intermediate and Long-Term-Follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv.* 82(4):511-518.

Schmaltz AA, Bauer U, Baumgartner H, Cesnjevar R (2008) Medizinische Leitlinie zur Behandlung von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH). *Clin Res Card.* DOI 10.1007/s00392-008-0639-8.

Schumacher G, Bühlmeier K (1989) Diagnostik angeborener Herzfehler. 2. Auflage, Perimed Fachbuchverlag, Erlangen, pp 227- 260.

Schwartz BG, Burstein S, Economides C, Kloner RA, Shavelle DM, Mayeda GS (2011) Review of Vascular Closure Devices. *Cath Lab Digest.* 19(7):10-20.

Sehested J, Baandrup U, Mikkelsen E (1982) Different reactivity and structure of the prestenotic and poststenotic aorta in human coarctation. Implications for baroreceptor function. *Circulation.* 65(6):1060-1065.

Shinebourne EA, Elseed AM (1974) Relation between fetal flow patterns, coarctation of aorta and pulmonary blood flow. *Br Heart J.* 36(5):492-598.

Singer MI, Rowen M, Dorsey TJ (1982) Transluminal aortic balloon angioplasty for coarctation of the aorta in the newborn. *Am Heart J.* 103(1):131-132.

St Louis JD, Bannan MM, Lutin WA, Wiles HB (2007) Surgical strategies and outcomes in patients with Shone complex: a retrospective review. *Ann Thorac Surg.* 84(4):1357-1362.

Stines JR, Holzer R (2012) Stenting of aortic coarctation: Technical considerations and procedural outcomes. *Prog Pediatr Cardiol.* 33(2):161-167.

Suárez de Lezo J, Pan M, Romero M, Medina A, Segura J, Lafuente M, Pavlovic D, Hernández E, Melián F, Espada J (1999) Immediate and Follow-up Findings After Stent Treatment for Severe Coarctation of the Aorta. *Am J Cardiol.* 83(3):400-406.

Tan JL, Mullen M (2005) Emergency stent graft deployment for acute aortic rupture following primary stenting for aortic coarctation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 65(2):306–309.

Tanous D, Benson LN, Horlick EM (2009) Coarctation of the aorta: evaluation and management. *Curr Opin Cardiol.* 24(6): 509-515.

Tarkka M, Uhari M, Heikkilä J, Pakarinen A (1987) Decreased renal perfusion after correction of experimental coarctation. *Pediatr Res.* 22(4):445-448.

Toro-Salazar OH, Steinberger J, Thomas W, Rocchini AP, Carpenter B, Moller JH (2002) Long-Term Follow-up of Patients After Coarctation of the Aorta Repair. *Am J Cardiol.* 89(5):541-547.

Tzifa A, Ewert P, Brzezinska-Rajszyz G, Peters B, Zubrzycka M, Rosenthal E, Berger F, Qureshi SA (2006) Covered Cheatham-Platinum Stents for Aortic Coarctation. Early and Intermediate-Term Results. *J Am Coll Cardiol.* 47(7):1457-1463.

Ulmer HE (2012) Aortenisthmusstenose. Viel mehr als eine angeborene Engstelle der Aorta. Deutsche Herzstiftung, e.V. *Herzblatt* 1/2012, Aortenisthmusstenose.

Unger F, Mörl H, Dieterich HA (1995) Interventionen am Herzen. 1. Auflage, Springer Verlag Berlin-Heidelberg, pp. 477-478.

Urban und Fischer (Herausgeber) (2003) Roche Lexikan Medizin. 5. Auflage, Urban und Fischer Verlag, München.

Varma C, Benson LN, Butany J, Mc Laughlin PR (2003) Aortic dissection after stent dilatation for coarctation of the aorta: a case report and literature review. *Catheter Cardiovasc Intervent.* 59(4):528–535.

Vlodaver Z, Neufeld HN (1968) The Coronary Arteries in Coarctation of the Aorta. *Circulation.* 37(3):449-454.

Vosschulte K (1961) Surgical correction of the aorta by an “isthmus plastic” operation. *Thorax.* 16:338-345.

Vriend JW, Zwinderman AH, de Groot E, Kastelein JJ, Bouma BJ, Mulder BJ (2005) Predictive value of mild, residual descending aortic narrowing for blood pressure and vascular damage in patients after the repair of aortic coarctation. *Eur Heart J.* 26(1):84-90.

Waldhausen JA, Nahrwold DL (1966) Repair of coarctation of the aorta with a subclavian flap. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 51(4):532-533.

Williams WG, Shindo G, Trusler GA, Dische MR, Olley PM (1980) Results of repair of coarctation of the aorta during infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 79(4):603-608.

Xu J, Shiota T, Omoto R, Zhou X, Kyo S, Ishii M, Rice MJ, Sahn DJ (1997) Intravascular ultrasound assessment of regional aortic wall stiffness, distensibility and compliance in patients with coarctation of the aorta. *Am Heart J.* 134(1):93-98.

Yetman AT, Nykanen D, McCrindle BW, Sunnegardh J, Adatia I, Freedom RM, Benson L (1997) Balloon Angioplasty of Recurrent Coarctation: A 12 – Year Review. *J Am Coll Cardiol.* 30(3):811-816.

Zabal C, Attie F, Rosas M, Buendía-Hernández A, García-Montes JA (2003) The adult patient with native coarctation of the aorta: balloon angioplasty or primary stenting? *Heart.* 89(4):77-83.

## 9 Danksagung

Ich danke Prof. Dr. Stefan Blankenberg, dass ich die Möglichkeit erhalten habe, diese Arbeit in seiner Abteilung durchzuführen und für die freundliche Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Dietmar Koschyk für die Überlassung dieses Themas und für die sehr gute persönliche und fachliche Betreuung während meiner gesamten Zeit als Doktorandin.

Zu speziellem Dank bin ich Prof. Dr. Yskert von Kodolitsch verpflichtet, der mir durch seine präzise und konstruktive Kritik immens weiterhalf und die Fertigstellung dieser Arbeit erst ermöglichte.

Ich danke außerdem meinen Eltern Harald Wagner und Brigitte Listmann, die mich seit ich denken kann immer unterstützen, mir nie das Gefühl geben, dass ich etwas nicht schaffen kann, die mir alles ermöglichen und die mich zu dem Menschen gemacht haben, der ich heute bin.

Ich danke meinem Bruder Tim, auf den ich mich immer verlassen kann und unserem Familienzuwachs, Eckart, Laura, Marlies und Karl Listmann, die meinen Bruder und mich aufgenommen haben, als hätten wir schon immer dazu gehört.

Vielen Dank auch an die besten Freunde der Welt, Mareike Mauer, Maila Bahloul und Inga Kopp, die immer für mich da sind, mir Mut machen und mir mit Rat und Tat zur Seite stehen.

Ich danke von Herzen Nils Hedinger mit dem ich die letzten beiden Jahre und die finale Phase dieser Arbeit verbracht habe und auf den ich mich komplett verlassen konnte, der mich bestärkte und ein unglaubliches Vertrauen in mich hatte.

## 10 Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

## 11 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....