

Aus der Klinik für Angeborene Herzfehler
des Deutschen Herzzentrums Berlin

DISSERTATION

Therapie der Pulmonalarterienstenosen mittels Stentimplantation
Langzeitergebnisse
implantierter Stents von 1992 bis 2007 am DHZB

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sevim Yilmaz

aus Berlin

Datum der Promotion: 09.12.2016

Abstrakt

Einleitung:

Die Stentimplantation ist die Therapie der Wahl bei Pulmonalarterienstenosen. Wir haben den Langzeitverlauf von Pulmonalarterienstents hinsichtlich Freiheit von Reintervention und Explantation untersucht.

Methodik:

Von Januar 1992 bis Dezember 2007 wurden am Deutschen Herzzentrum Berlin 209 Stents bei insgesamt 133 Patienten in die Pulmonalarterien implantiert und hinsichtlich Reinterventionen und Explantationen bis Juni 2011 retrospektiv analysiert. Das Patientenalter betrug 5 Jahre (2 Tage bis 68,5 Jahre), das Gewicht 18,6 kg (3–94 kg). Die Stents wurden kategorisiert nach Alter und Gewicht der Patienten bei Intervention, nach dem zugrunde liegenden Herzfehler, nach Stent-Typ, Stenostyp, Voroperationen und Vorinterventionen und nach pulmonalarterieller Hypertonie. Die statistischen Analysen erfolgten mittels uni- und multivariater Cox-Regression sowie Kaplan Meier Schätzkurven.

Ergebnisse:

Durch die Stentimplantation wurden die Stenosen von 4,8 mm (0,5–10,8 mm) auf 10 mm (3–18 mm) erweitert ($p < 0,001$) und der Druckgradient von 45 mmHg (2–130 mmHg) auf 10 mmHg (0–100 mmHg) gesenkt ($p < 0,001$).

36,4 % der Stents ($n = 76$) wurden im Beobachtungszeitraum wieder explantiert. Die geschätzte in situ Verweildauer der Stents betrug im Median 10,5 Jahre (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 6,8–14,1). Bei 57,9 % der Explantationen wurde als führende Operationsindikation die Notwendigkeit eines Pulmonalklappenersatzes und nicht eine Stentdysfunktion angegeben. Hauptfaktoren für eine Stentexplantation stellten ein Patientenalter unter einem Jahr und ein Gewicht unter 10 kg dar ($p < 0,001$). Weitere begünstigende Faktoren waren zentrale Stenosen (Hazard Ratio [HR] 4,2; 95%-KI: 1,71–10,73), Palmaz Stents (HR 2,28, 95%-KI: 1,42–3,65) und die Diagnose Fallot Tetralogie (HR 2,5; 95%-KI: 1,55–4,0; $p < 0,001$). Im Gegensatz dazu wurde kein einziger Stent bei Fontanpatienten explantiert.

63,6 % aller Stents (n = 133) wurden nachdilatiert. Die erste Nachdilataion war in 67,7% der Fälle (n = 90 Stents) eine geplante zweizeitige Implantation nach 6,5 Monaten. Hierbei wurde der Druckgradient von 25 mmHg (0–100 mmHg) auf 5 mmHg (0–65 mmHg) gesenkt ($p < 0,001$). Die geschätzte Freiheit von einer Reintervention oder Explantation betrug 3 Jahre (95 %-KI: 2,5–3,5). Die Komplikationsrate war mit 7,7 % bei der Implantation, sowie 3 % in den Reinterventionen relativ niedrig.

Schlussfolgerung:

Die Stentimplantation ist eine sichere und effektive Therapieform zur Behandlung von Pulmonalarterienstenosen, auch wenn die Stentverweildauer eine sehr hohe Alters- und Gewichtsabhängigkeit zeigt. Reinterventionen an den Stents können auch noch Jahre nach der Implantation mit sehr niedriger Komplikationsrate durchgeführt werden.

Introduction: Stenting is the treatment of choice in pulmonary stenosis. We investigated the long-term course of stents in pulmonary arteries regarding freedom from re-intervention and explantation.

Methods: A total of 209 stents were implanted in pulmonary arteries in 133 patients at the Deutsches Herzzentrum Berlin between January 1992 and December 2007. These stents were investigated retrospectively in terms of re-intervention and explantation until June 2011. Age of patients at implantation was 5 years (2 days–68.5 years); weight was 18.6 kg (3–94 kg). Categorization was by patient age, weight, main diagnosis, type of stent, type of stenosis, previous operations and interventions and pulmonary hypertension. Statistical analyses used univariate and multivariate analysis and Kaplan-Meier curves.

Results: Stent implantation led to an improvement in stenosis size from 4.8mm (0.5–10.8 mm) to 10 mm (3–18 mm, $p < 0.001$) and a decrease in the pressure gradient from 45 mmHg (2–130 mmHg) to 10 mmHg (0–100 mmHg, $p < 0.001$). 36.4% ($n = 76$) of the stents was explanted. The calculated freedom from explantation was 10.5 years (95 %-CI: 6.8–14.1). The reason for stent explantation in 57.9 % was the indication for pulmonary valve replacement and not stent dysfunction. The main factors for explantation were age of patient < 1 year and patient weight < 10 kg ($p < 0.001$). Further factors associated with higher explantation rates were central stenosis (hazard ratio 4.2, 95 %-CI: 1.71–10.73), Palmaz stents (hazard ratio 2.28, 95 %-CI: 1.42–3.65) and diagnosis of tetralogy of Fallot (hazard ratio 2.5, 95 %-CI: 1.55–4.0, $p < 0.001$). In contrast no stents were explanted in patients with Fontan circulation. 63.6% ($n = 133$) of all stents required redilation. In 67.7 % ($n = 90$ stents) the first redilation was a planned two-stage procedure 6.5 months after the initial procedure. With redilation the pressure gradient fell from 25 mmHg (0–100 mmHg) to 5 mmHg (0–65 mmHg, $p < 0.001$). The calculated freedom from reintervention or explantation was 3 years (95 %-CI: 2.5–3.5). Complication rate was relatively low: with 7.7 % during stent implantation and 3 % in reinterventions.

Conclusion: Stenting of pulmonary arteries is a safe and effective method for treatment of pulmonary stenosis, although it shows high dependency on age and weight. Re-interventions are possible years after the initial procedure and with a very low complication rate.

Inhalt

1. Einleitung.....	7
1.1 Definition der Pulmonalarterienstenose	7
1.2 Ätiologie und Klassifikation der Pulmonalarterienstenosen	7
1.2.1 Chirurgisch erworbene Pulmonalstenosen	8
1.2.2 Häufig mit Pulmonalarterienstenosen assoziierte Herzfehler.....	9
1.2.3 „Physiologische Stenose“ beim Neugeborenen	10
1.3 Pathophysiologie der Pulmonalarterienstenosen.....	10
1.4 Klinische Merkmale und Diagnostik.....	11
2 Therapieoptionen der Pulmonalarterienstenosen	12
2.1 Chirurgische Therapie der Pulmonalarterienstenose.....	12
2.2 Interventionelle Therapieoptionen in der zeitlichen Entwicklung.....	13
2.2.1 Die Herzkatheteruntersuchung	13
2.2.2 Die Ballondilatation bei Pulmonalarterienstenosen.....	13
2.3 Historische Entwicklung des Stenting	15
2.4 Klassifikation von Stents.....	17
2.5 Besonderheiten und technische Voraussetzungen der PA-Stentimplantation	22
2.6 Indikationen für eine Intervention und die aktuelle Therapie der Wahl	22
3 Herleitung der Fragenstellung	23
4 Methodik.....	25
4.1 Datengrundlage	26
4.1.1 Patientenkollektiv und Verteilung der Stents auf die Patienten.....	26
4.1.2 Kategorisierung der erhobenen Daten	27
4.2 Rechtsherzkatheteruntersuchung und Angiokardiographie	29
4.2.1 Die Stentimplantation.....	29
4.3 Statistik	31
5 Ergebnisse.....	32
5.1 Untersuchung des Patientenkollektives und deren Kategorisierung.....	32
5.2 Hämodynamische Parameter zur Herzkatheterprozedur.....	36
5.3 Verlauf der ersten implantierten Stents in den Jahren 1992 und 1993	37
5.4 geschätzte Freiheit von einer Stentexplantation	38

5.5 Betrachtung der Stentexplantation differenziert nach Kategorien.....	39
5.5.1 Stentverweildauer in Abhängigkeit vom Patientenalter	39
5.5.2 Stentverweildauer in Abhängigkeit vom Patientengewicht.....	41
5.5.3 Stentverweildauer in Abhängigkeit von der Diagnose.....	43
5.5.4 Stentverweildauer in Abhängigkeit vom Stenostyp	46
5.5.5 Stentverweildauer und weitere mögliche Einflussfaktoren	48
5.6 Auswertung der Explantationshäufigkeit nach Stent-Typen.....	49
5.6.1 Implantierte Stent-Typen und zeitlicher Wandel.....	49
5.6.2 Stentverweildauer in Abhängigkeit vom Stent-Typ.....	50
5.7 Cox-Regression: Mögliche Einflussfaktoren einer Stentexplantation.....	53
5.8 OP-Indikationen bei der Stentexplantation	55
5.9 Reinterventionen am implantierten Stent.....	56
5.9.1 Stents ohne jegliche Manipulation versus Stents mit Reintervention	57
5.9.2 Freiheit von einer Reintervention	58
5.9.3 Faktoren, die eine Reintervention oder Stentexplantation begünstigen	58
5.10 Komplikationsrate bei der Stentimplantation/Herzkatheteruntersuchung.....	61
6 Diskussion	62
7 Zusammenfassung	77
8 Literatur	79
9 Abkürzungsverzeichnis.....	95
10 Abbildungsverzeichnis	96
11 Lebenslauf	100
12 Publikationsliste	102
13 Danksagung	104
14 Eidesstattliche Versicherung	105

1. Einleitung

1.1 Definition der Pulmonalarterienstenose

Unter dem Begriff „Pulmonalstenosen“ werden alle zentralen und peripheren Gefäßengen im Bereich der Lungenarterien zusammengefasst, einschließlich der infundibulären, valvulären, sowie supralvalvulären Pulmonalstenosen. Der Begriff wird auch synonym zur Pulmonalklappenstenose verwendet.

Periphere Pulmonalstenosen sind Einengungen im Bereich der Lungenarterien distal des Trunkus pulmonalis. Sie können entweder isoliert als eine umschriebene einzelne Enge, wie auch als multipel lokalisierte diffuse Gefäßengen im Sinne eines hypoplastischen pulmonalarteriellen Gefäßbettes vorkommen. In dieser Arbeit wird nicht auf valvuläre Pulmonalstenosen eingegangen, sondern es werden unter dem Begriff Pulmonalarterienstenosen (PA-Stenosen) die zentralen supralvalvulären sowie peripheren Pulmonalarterienstenosen zusammengefasst.

1.2 Ätiologie und Klassifikation der Pulmonalarterienstenosen

PA-Stenosen treten bei 2–3 % aller Patienten mit angeborenen Herzfehlern (AHF) auf und sind in 40 % der Fälle isoliert (1). PA-Stenosen kommen sowohl angeboren als auch erworben vor und können isoliert oder mit komplexen Syndromen oder weiteren kardialen Malformationen assoziiert sein. Erworbene Stenosen kommen am häufigsten nach einer Korrekturoperation bzw. Palliation komplexer Vitien vor. Dabei ist schwer zu unterscheiden, ob die Engen operationsbedingt sind oder die Ursache in dem Herzfehler selbst liegt (1-3).

Unterteilung der PA-Stenosen nach Freedom et al. (1):

- 1.) segmental: zentrale, hiläre oder langstreckige Koarktation
- 2.) global: hypoplastische Pulmonalarterien (PA)
- 3.) Syndrom assoziiert: z. B. Williams Beuren (39–83 %) oder Allagille Syndrom (70–85 %), Mikrodeletionssyndrom 22q11 (Di-George)
- 4.) mit anderen AHF assoziiert: Pulmonalklappenstenosen (30 %), ASD (15 %), VSD (15 %), TOF (15 %)
- 5.) erworbene Stenosen: post-operativ oder traumatisch entstanden, assoziiert mit Systemerkrankungen oder Tumoren

Eine weitere frühere Klassifikation der PA-Stenosen erfolgte nach ihrer Morphologie durch Gay et al. (4) in insgesamt 4 Typen:

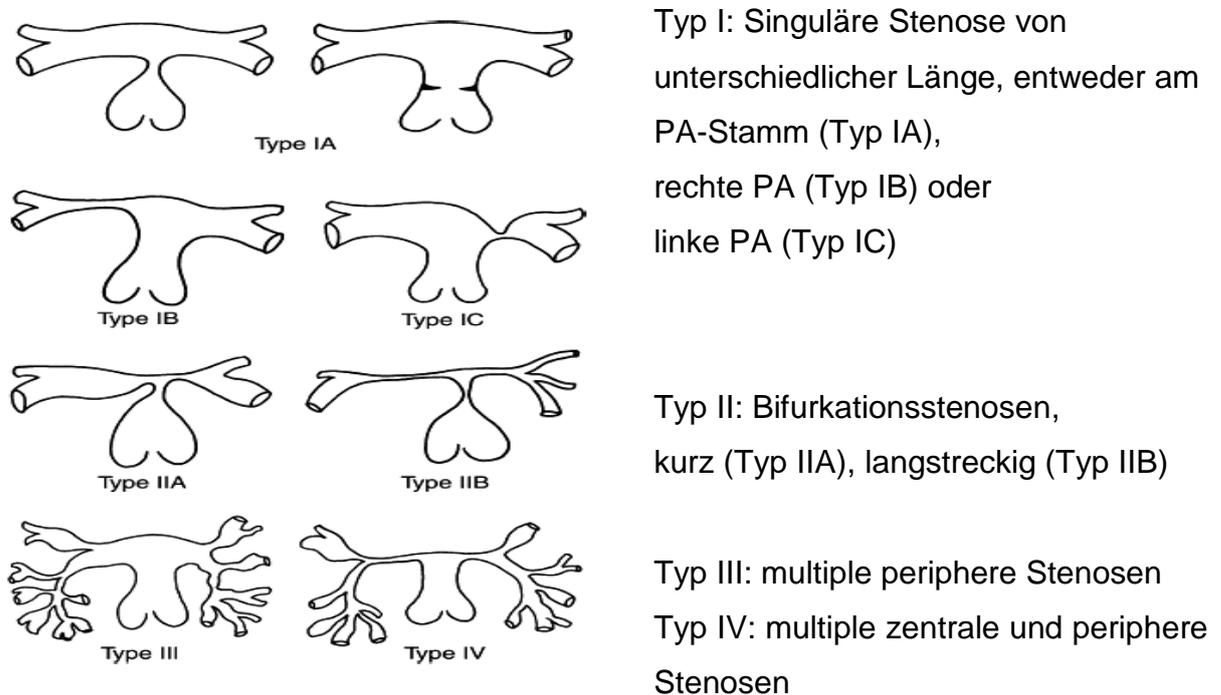


Abbildung 1: Schematische Darstellung der radiologischen Klassifikation der PA-Stenosen durch Gay et al. (4)

1.2.1 Chirurgisch erworbene Pulmonalstenosen

PA-Stenosen können bei allen Patienten entstehen, die Operationen an oder um die Pulmonalarterien (PA) erhalten. Die PA-Wand ist sehr dünn und der Druck in den PA niedrig. Dadurch können die Gefäße leicht torquieren oder durch benachbarte Strukturen komprimiert werden (2).

Postoperative periphere PA-Stenosen können auch nach chirurgisch angelegten system- zu pulmonalarteriellen Shunts durch Zug oder Torsion auf die Gefäße entstehen (5, 6). Ein PA-Banding kann besonders nach einer Migration (d. h. nach distal Weiterwandern) hier zu einer unerwünschten Stenosierung führen (7, 8).

Auch nach der arteriellen Switch Operation mit Lecompte Manöver, bei der Korrektur der d-Transposition der großen Gefäße (d-TGA), kann es durch eine unzureichende Mobilisation der PA-Gefäße durch Zug und durch eine dynamische Einengung der PA zwischen der Thoraxwand und der Aorta ascendens zu schwer behebbaren Abgangsstenosen kommen (9-12).

Weitere sehr häufige Operationen, die zu PA-Stenosen führen, sind die Unifokalisation von isolierten Segmenten bei der Korrektur der Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (PA+VSD) (13, 14), Patches oder Konduitinsertionen vom rechtsventrikulären Ausflusstrakt zur Pulmonalarterie und die univentrikulären Palliationen, bei denen Teile der Pulmonalarterie zur Plastik des Aortenbogens verwendet werden (Operation nach Norwood oder Damus Kay Stenzel) (15, 16).

Sogar die Patcherweiterung vom PA-Stamm oder der proximalen rechten/oder linken Pulmonalarterie (RPA/LPA) führt zu Distorsionen, lokaler Vernarbung oder einer Konstriktion dieser an jeglicher Lokalisation. Diese Stenosen sind aber insbesondere an den Enden der Flicker zur nativen Gefäßwand hin lokalisiert (2).

1.2.2 Häufig mit Pulmonalarterienstenosen assoziierte Herzfehler

Bei einigen angeborenen Herzfehlern treten separierte Stenosen der PA-Äste auf, und zwar auch schon präoperativ. Mitunter sind diese Stenosen sehr proximal und zumeist am Abgang der RPA oder LPA lokalisiert. Beispiele hierzu sind insbesondere die Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (PA+VSD), die Fallot Tetralogie (TOF), sowie der Truncus arteriosus communis (TAC). PA+VSD Patienten haben zu 20 % eine Stenose der LPA und zu 10 % eine Abgangsstenose der RPA (17).

Bei TOF Patienten besteht ein weites Spektrum von annähernd normal entwickelten peripheren Pulmonalgefäßen bis hin zu einer einseitigen Hypoplasie oder global hypoplastischen Gefäßen (18). Das Langzeitergebnis nach einer TOF Korrektur ist dementsprechend auch sehr unterschiedlich und Restenosen nach der Korrekturoperation häufig (19-22).

Etwa 10 % der Truncus arteriosus (TAC) Patienten weisen eine reduzierte pulmonale Perfusion auf. Zumeist ist dies durch eine Einflussbehinderung in die PA durch Truncusklappengewebe bedingt (23, 24). Seltener sind die PA unterentwickelt und können signifikante Anomalien aufweisen, wie z. B. einen distalen Abgang der LPA oder RPA aus dem persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA) oder aus einer aortopulmonalen Kollaterale (MAPCA). Es kann eine unilaterale Atresie oder Hypoplasie aber auch jegliche weitere Arten von PA-Stenosen vorliegen (23-28).

1.2.3 „Physiologische Stenose“ beim Neugeborenen

Eine milde zentrale PA-Stenose besteht im Neugeborenenalter häufig als „physiologische Stenose“ bedingt durch eine relative Hypoplasie der Pulmonalarterienäste, die in der Regel bis zum Alter von 6 Monaten verschwindet. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass bei Neugeborenen/Säuglingen echokardiographisch deutlich höhere Flussgeschwindigkeiten gemessen werden, welche sich dann bis zum Alter von 6 Monaten normalisieren (29-31).

1.3 Pathophysiologie der Pulmonalarterienstenosen

Eine Stenose an den zentralen PA-Gefäßen führt zu einer Druckbelastung des rechten Ventrikels mit folgender ventrikulärer Dysfunktion. Ausgeprägte zentrale PA-Stenosen führen zu einer Rechtsherzbelastung, die in eine Rechtsherzinsuffizienz mit systemvenösen Stauungszeichen und Hepatomegalie münden kann (3,21).

Einseitige Stenosen können postoperativ entstanden sein, z. B. nach einer Fallot-Korrektur. Sie können aber auch als eine seltene angeborene Form der isolierten PA-Stenosen als „Koarktation der linken Pulmonalarterie“ (CoLPA) (32, 33) oder als unilaterale „absent pulmonary artery“ vorkommen.

Die isolierte „Koarktation“ der LPA kann durch versprengtes Ductusgewebe in die PA bedingt sein (34). Die einseitige PA-Stenose kann durch den Flussmismatch (ungleiche Flussverteilung zwischen der RPA und LPA) zu einer Lungenhypoplasie auf der von der Stenose betroffenen Lungenseite und gleichzeitig auf der kontralateralen Seite, bedingt durch die veränderte pulmonalarterielle Gefäßwand mit Mediahypertrophie, zu einer sekundären pulmonalen Hypertonie führen (32, 33, 35, 36).

Diese Veränderungen sind altersabhängig und eine frühe Diagnostik ist für das Outcome entscheidend. Bei Vorliegen eines intrakardialen Shunts kann eine Obstruktion des PA-Gefäßsystems durch den verminderten pulmonalen Blutfluss zu einer Zyanose führen (3).

1.4 Klinische Merkmale und Diagnostik

Eine PA-Stenose bei AHF kann bei schweren Formen die Ursache für eine signifikant erhöhte Morbidität und Mortalität darstellen. Sowohl angeborene als auch erworbene Stenosen können über einen chronisch erhöhten RV-Druck zu einem Rechtsherzversagen, zu Herzrhythmusstörungen oder zu einem plötzlichem Herztod führen (21, 37). Das Ausmaß der klinischen Ausprägung hängt vom Schweregrad der Stenose, sowie vom zugrunde liegenden Herzfehler ab.

Innerhalb des venösen Systems wie z. B. der totalen cavopulmonalen Anastomose (Fontan) führt die Stenose zu einem Vena cava Syndrom mit vermindertem Fluss im Fontankreislauf, zur Hämostase mit einem erhöhtem Risiko für Thrombenbildungen und in der Folge zu Symptomen eines Failing Fontan, weiterhin zur Eiweißverlustenteropathie mit chronischem Aszites (38) und zu atrialen Arrhythmien (39).

Die Diagnostik der PA-Stenosen umfasst nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie (40):

- 1.) Die körperliche Untersuchung: Bei einer Abgangsstenose der LPA bzw. RPA ist ein Herzgeräusch in Höhe des 2. Interkostalraumes zu auskultieren. Bei weiter peripher gelegenen Stenosen kommt es häufig zur Fortleitung in den gesamten Thoraxbereich und den Rücken.
- 2.) Das EKG zeigt rechtsventrikuläre Belastungszeichen in Form von RV-Hypertrophie, Rechtsschenkelblock aber auch Arrhythmien.
- 3.) Die Echokardiographie: Die RV-Größe und Funktion, die RV-Hypertrophie sowie der über die Trikuspidalklappeninsuffizienz abgeschätzte rechtsventrikuläre systolische Druck (RVSP) sind indirekte Zeichen für eine hämodynamisch signifikante Stenosierung. Die wichtigste Differentialdiagnose ist hierbei die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH). Bei Zustand nach (Z. n.) Korrekturoperationen, sowie mit steigendem Alter sind die PA-Abgänge jedoch echokardiographisch schwer darstellbar.
- 4.) Magnetresonanztomographie: In der Detektion von PA-Stenosen ist die Magnetresonanztomographie (MRT) der Echokardiographie überlegen (41), da sie die PA bis in die Peripherie mit ihrer Lagebeziehung zu den weiteren thorakalen Strukturen, insbesondere zur Thoraxwand/Aorta/Trachea dreidimensional visualisieren kann. Sie ist sehr aussagekräftig bei der

Quantifizierung der seitengetrenten Blutflussverteilung, z. B. bei einseitigen PA-Abgangsstenosen und der Bestimmung der RV-Größe und Funktion, so dass durch den Einsatz vom MRT zunehmend rein diagnostische invasive Untersuchungen erspart werden können. Des Weiteren kann mittels des MRT die Indikation für eine Herzkatheteruntersuchung untermauert und die Therapieoption, interventionell versus operativ, im Voraus interdisziplinär festgelegt werden.

- 5.) Computertomographie: Bei einer Kontraindikation zu einer MRT Untersuchung und eingeschränkter echokardiographischer Beurteilbarkeit ist die Computertomographie als eine nicht- invasive Alternative zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose und zur Therapieplanung geeignet.
- 6.) Zusätzlich zu den bildgebenden Verfahren untermauern die Spiroergometrie- und Langzeit-EKG-Untersuchungen die klinische Ausprägung und die Therapieindikation beim Vorliegen von PA-Stenosen.

2 Therapieoptionen der Pulmonalarterienstenosen

2.1 Chirurgische Therapie der Pulmonalarterienstenose

Die älteste Form der Therapie stellt die chirurgische Erweiterung mittels Flicker-Patches der verengten zentralen PA dar (42, 43). Eine chirurgische Erweiterung der PA-Stenosen gestaltet sich schwierig und es kann im Verlauf zu therapiebedürftigen Restenosierungen kommen. (44). Hypoplastische und stenotische PA können das Outcome von Korrekturoperationen von angeborenen Herzfehlern (AHF) negativ beeinflussen (38, 45-48). Jegliche Art von ausgedehnten Operationen an den PA z. B. im Rahmen komplexer Korrekturoperationen kann postoperativ zu erneuten Stenosen in den PA führen. Weit peripher gelegene (distal des Lungenhilus bzw. intraparenchymal gelegene) PA-Stenosen sind operativ kaum erreichbar (2, 46, 49).

Eine besondere Form der schweren postoperativen Restenosierung ist der einseitige komplette Verschluss, zumeist der LPA, die eine Rekanalisation sowohl chirurgisch, als auch interventionell sehr erschweren kann (45). Es existieren viele Einzelfallstudien über die chirurgische Erweiterung der PA-Stenosen mit sehr guten kurz- und mittelfristigen Ergebnissen (50-52). Aber es gibt kaum Arbeiten mit Fokus auf den

langfristigen Erfolg. Zudem sind die Restenoseraten in der Literatur eher unterschätzt, da viele Restenosierungen lange Zeit gut kompensiert werden, also klinisch asymptomatisch verlaufen und somit lange unerkannt bleiben. (53, 54). Als eine Alternative zur chirurgischen Angioplastie hat sich die interventionelle Therapie seit den 80´er Jahren des vorherigen Jahrhunderts entwickelt und die chirurgische Korrektur teilweise abgelöst. Die Indikation zur chirurgischen Patcherweiterung der PA besteht, wenn eine Intervention nicht möglich oder sinnvoll ist. Die Behandlung von PA-Stenosen sollte präoperativ zwischen Chirurgen und Interventionalisten abgestimmt werden, um das optimale Vorgehen auch in Hinblick auf Folgeeingriffe festzulegen (55).

2.2 Interventionelle Therapieoptionen in der zeitlichen Entwicklung

2.2.1 Die Herzkatheteruntersuchung

Die erste diagnostische Rechtsherzkatheteruntersuchung erfolgte 1929 von Forssmann im Selbstversuch (56). Die erste perkutane transluminale Angioplastie wurde von Dotter und Judkins 1964 mittels endovaskulärer Schienen aus Kunststoff bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit zur Rekanalisation von peripheren Femoralarterien, die als nicht operabel eingeschätzt wurden, durchgeführt (57).

Die erste kinder-kardiologische Katheterintervention erfolgte erstmalig 1966 durch Dr. William Rashkind mit der Ballonatrioseptostomie (Erweiterung des Foramen ovale durch eine Ballondilatation) bei Neugeborenen mit d-Transposition der großen Gefäße (d-TGA), die auch als Rashkind-Prozedur bezeichnet wird (58). Die erste Ballonvalvuloplastie einer kongenitalen Pulmonalklappenstenose erfolgte durch Kan und Kollegen 1982 (59).

2.2.2 Die Ballondilatation bei Pulmonalarterienstenosen

1981 erfolgten die ersten Tierversuche zur Erprobung der interventionellen Therapieoption von PA-Stenosen durch Lock und Kollegen. Nach Validierung der Methode im Tiermodell beschrieben sie 1983 die ersten erfolgreichen Ballondilatationen bei Kindern mit hypoplastischen PA-Gefäßen (60, 61).

Alle Arten von PA-Stenosen scheinen einer Ballondilatation zugänglich, mit unterschiedlichem Grad an Einriss der Intima und Media der Gefäße, nachfolgenden

Umbauprozessen und einem Abheilen auf ein größeres Gefäßdiameter (60, 62-64). 1985 berichteten Ring et. al über eine Serie von 52 Ballondilatationen der PA bei 24 Patienten, hauptsächlich TOF Patienten im Alter von 4 Monaten bis 16 Jahren, in den Jahren von 1981–1984 mit einer Erfolgsrate von 50 % (63).

Eine signifikante Vergrößerung des Gefäßdiameter und die damit einhergehende signifikante Reduktion des RV-Druckes zusammen mit einer niedrigen Komplikationsrate führten zu einer schnellen Akzeptanz der Methode (3, 65, 66).

Die ersten Versuche weiter periphere PA-Stenosen zu dilatieren, wurde limitiert durch die Größe und Steifheit der benutzten Ballons (2).

Bush et. al untersuchten prädiktive Faktoren für eine erfolgreiche Ballondilatation und kamen zum Schluss, dass der Erfolg kaum vorhersagbar ist. Sie sahen keine Relation zum Typ des verwendeten Ballons, zur Stenoselokalisierung, zu postinterventionellen hämodynamischen Parametern und auch keine Relation zu nativen versus (vs.) chirurgisch erworbenen Stenosen. Die einzigen Prädiktoren für eine erfolgreiche Dilatation waren lediglich ein sichtbarer Gefäßeinriss in der anschließenden Angiographie, das vollständige Verstreichen der Kerbe beim Dilatieren, sowie ein höherer Spitzengradient über der Stenose (69).

Auch wenn keine Vorhersage über den Erfolg einer alleinigen Ballondilatation getroffen werden kann, wurde diese in den meisten Fällen als initiale Therapieoption zu Beginn der interventionellen Therapie, insbesondere bei Kindern, favorisiert.

Der Erfolg einer Ballondilatation wurde abhängig von der durchführenden Institution und der Definition einer erfolgreichen Dilatation mit 50–75 % (60, 64-71) und mit einer Restenoserate von 35 % angegeben (10–44 % in einem Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten bis max. 6 Jahre in den unterschiedlichen Studien) und ist unter anderem vom Größenverhältnis Ballon/Stenosediameter abhängig (66, 69, 70, 72-75). Viele Gefäße zeigen nach einer Ballondilatation ein sofortiges Recoil und viele der zunächst erfolgreich dilatierten Gefäße zeigen mit der Zeit eine Restenosierung.

Für eine erfolgreiche Dilatation dürfen die Gefäße nicht zu elastisch sein, da der Erfolg einer Dilatation sich histologisch in einem Riss der Intima und Teilen der Media darstellt. Das beste Ergebnis wird erzielt bei PA-Stenosen, die post-operativ entstanden sind, da Narbengewebe weniger elastisch ist (62, 72) .

2.3 Historische Entwicklung des Stenting

Medizinhistorisch geht das Wort Stent auf den schottischen Zahnarzt Charles Stent (1807–1885) zurück (76). Charles Stent entwickelte 1856 ein System, das ähnlich einem Gerüst röhrenförmige Strukturen benutzte, um Abdrücke von Zähnen und Kiefern zu formen, später wurde es zur Fixierung von Hauttransplantaten benutzt (77). Die heute benutzte Form des Stents wurde zu Anfang "wall stent" also "Wand-Stent" genannt. Von der initialen Beschreibung der Idee einer endoluminalen Gefäßschiene bis zur Implantation der ersten Stents, bei initial erwachsenen Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit, verging fast ein Jahrhundert:

- 1894 entwickelte Abbe im Tiermodell Glasröhrchen als Gefäßschienen um Arterien zu anastomosieren (78).
- 1912 arbeitete Carrel an der Idee weiter, aus Glas- bzw. Aluminiumröhrchen eine Gefäßendoprothese herzustellen. Er setzte dazu permanente Gefäßschienen aus Glas oder Aluminium in die Aorta thoracalis von Hunden ein und untersuchte deren Haltbarkeit. Zur Vermeidung eines sofortigen thrombotischen Verschlusses, wurde die Glasinnenwand mit Paraffin bestrichen (79).
- Die Idee der perkutanen transluminalen Angioplastie wurde von Dotter und Judkins weiterentwickelt. 1964 führten sie die Rekanalisation von peripheren Femoralarterienstenosen bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK), welche als nicht operabel eingeschätzt wurde, mittels „endovaskulärer Schienen“ aus Kunststoff durch (57). 1969 beschrieben sie die Implantation der ersten spiralförmig gewundenen Rohrprothesen (80).
- 15 Jahre später entwickelten Maass et al. selbstexpandierende Stents (81). Diese Stents wiesen jedoch zunächst aufgrund ihrer Geometrie relativ hohe Thromboseeraten auf. Durch die Verwendung einer Doppel-Helix und damit verminderter Kontaktfläche konnte das Problem deutlich reduziert werden.
- Eine Weiterentwicklung dieser selbstexpandierenden Stents durch Rousseau et al. mit einem gitternetzartigem Aufbau führte zu den ersten selbstexpandierenden Stentmodellen beim Menschen, den "Wallstents" (82).
- 1985–1987 untersuchten Palmaz und Schatz die „chronisch biologische Wirkung von intrakoronar implantierten Edelstahl-Stents (rostfreiem Stahl) in Tierversuchen (83-85): 20 Stents wurden in die Koronararterien implantiert und

angiographisch nach 1, 3, 6, und 12 Monaten untersucht. Ein Teil der Tiere wurde nach 1, 3, 8, und 32 Wochen histologisch und elektronenmikroskopisch analysiert. Alle Tiere überlebten und alle Stents waren durchgängig. In keinem Fall traten Infarkte, Seitenaststenosen oder Aneurysmen in einer Nachbeobachtungszeit von max.18 Monaten auf. Die Stents wurden initial von einer dünnen Thrombusschicht umhüllt, welche später durch eine neointimale Proliferation ersetzt wurde. Innerhalb einer Woche wurden die Stents durch unreifes Endothel bedeckt ohne ihre Seitenastdurchlässigkeit zu verlieren. Aufgrund der rapiden Endothelialisierung zeigten die implantierten Stents ein geringes Risiko für Thrombembolien. Die Neointima zeigte ihre maximale Stärke nach 8 Wochen und wurde dann durch Sklerosierung und abnehmende Zellzahl wieder dünner.

Stents wurden initial und hauptsächlich für Erwachsene mit koronarer Herzerkrankung und peripherer arterieller Verschlusskrankheit entwickelt (83, 85, 86).

In den späten 1980'ern erprobten Mullins et al. (87) in Tierversuchen PA-Stenosen durch Stentimplantation zu beheben.

1989 wurde eine multi-institutionale Effizienz- und Safety-Studie mit ballondilatierbaren Stents zur Therapie von Gefäßstenosen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern gestartet (88, 89). Das Resultat dieser und vieler folgender Studien zeigte, dass die Implantation von Stents zu einer Vergrößerung des Gefäßdiameters, zur Reduktion des Druckgradienten durch die Läsion und zu einer verbesserten pulmonalen Perfusion führt und eine deutlich höhere Erfolgsaussicht als die alleinige Ballondilatation aufweist (44, 90-94).

2.4 Klassifikation von Stents

Stents werden klassifiziert nach ihrem Herstellungsmaterial, dem Zielort ihrer Ablage, ihrer Konfiguration und ihrer Größe. Sie können eine spezielle Oberflächenbehandlung besitzen, beschichtet sein oder Medikamente freisetzen. Ein grundlegender Unterschied besteht zwischen ballonexpandierbaren und selbstexpandierenden Stents (95).

Ballonexpandierbare Stents werden auf ein Ballon aufmontiert, an den Zielort (die zu behandelnde Gefäßenge) vorgeführt und mittels Inflation (Füllung) des Ballons mit verdünntem Kontrastmittel auf eine bestimmte Größe aufdilatiert. Stents führen aufgrund ihrer Radialkraft zu einer permanenten Aufweitung der Stenose auf den gewünschten Diameter. Der Einsatz von ballonexpandierbaren Stents bei AHF erfolgte erstmals 1987 zur Behandlung von Gefäßengen bei AHF mit der Entwicklung des Palmaz Stents (87, 88).

Der Palmaz® Stent (Cordis, Diegem, Belgien)

Der Palmaz® Stent ist der erste ballonexpandierende Stent und wurde von Julio Palmaz entwickelt (84) und nach erfolgreicher Testung im Tiermodell an Koronararterien (85), klinisch initial bei Patienten mit Nierenarterienstenosen angewandt (83).

Der erste Palmaz Stent besteht aus einer rostfreien Stahlröhre (Edelstahl) 316 L (ein Metallstück ohne Schweißstellen), welche reihenweise rautenförmig geformte Laserausschnitte aufweist (7 Rauten/Reihe). Der große Erfolg dieser Stents wurde bedingt durch ihre hohe Radialkraft, der präzisen Stent- Ablagemöglichkeit und die Möglichkeit, die Gefäßenge auf einen definierten Diameter aufzuweiten.

Nachteilig sind ihre starke Verkürzung (Foreshortening), die Längssteifigkeit und ihre scharfen Enden bei der Inflation, mit der Gefahr einer Gefäßverletzung. Dies führte zur Entwicklung neuerer Stentarten. Dennoch ist der Palmaz XL Stent weiterhin in Gebrauch (95).

Der Genesis Stent™ (Cordis, Warren, New Jersey, USA)

Eine Weiterentwicklung des Palmaz Stent stellt der Palmaz Genesis Stent dar. Dieser wird in dieser Arbeit zur besseren Differenzierung nur als Genesis Stent bezeichnet. Er wird von der Firma Cordis, Warren, New Jersey vertrieben. Der Genesis Stent weist S-förmige und differenzierte Lasereinschnitte auf und besitzt damit mehr Flexibilität und weniger Verkürzung bei maximaler Dilatation. Er ist zudem mit kleineren Ablagesystemen als der Palmaz Stent implantierbar (95-97).

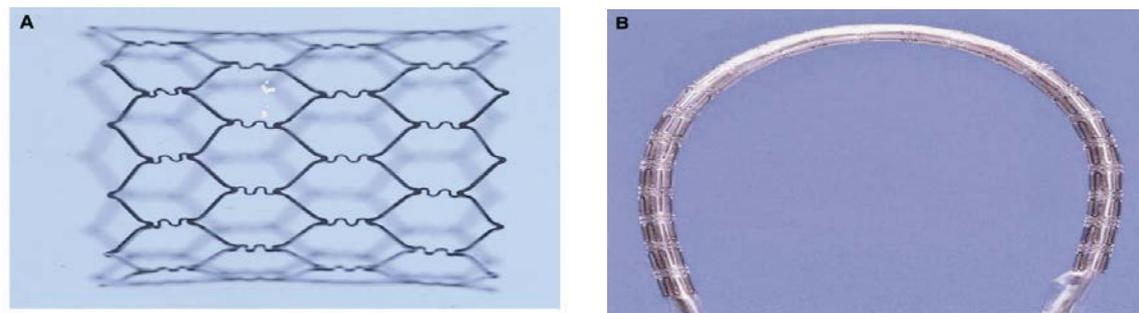


Abbildung 2: linkes Bild (A): ein expandierter Genesis Stent. Zur Optimierung der Flexibilität sind zwischen allen Zellen Sigma Gelenke eingesetzt. Das rechte Bild (B) zeigt die Flexibilität des Genesis Stents, hier auf einen Cordis PowerFlex Ballon montiert.
Quelle: Forbes et al. (96) Catheter Cardiovasc Interv. 2003 Jul;59(3):406-14

Der Jostent peripheral large (Jomed, Rangendingen, Deutschland)

Der Jostent peripheral (large), ein ballonexpandierbarer Stent aus Edelstahl von der Fa. Jomed, Rangendingen, Deutschland, war für periphere Gefäße konzipiert (98). Der Jostent zeichnete sich durch sein flaches Profil aus, so dass man bei der Implantation mit kleinen Schleusen und Ablagesystemen (6 French) arbeiten konnte. Hierdurch war dieser Stent besonders für kleinere Kinder geeignet (99). 2003 wurde die insolvente Firma Jomed GmbH von Abbot aufgekauft, so dass der Jostent peripheral large nicht mehr produziert wurde, aktuell werden nur noch Koronarstents als Jostents geführt.

Der Cheatham Platinum – CP Stent™ (NuMED, Hopkinton, NY, USA)

Eine Weiterentwicklung der Closed Cell Designs ist der Cheatham Platinum (CP) Stent. Dieser besteht aus einer 90 %igen Platin und 10 %igen Iridium Metalllegierung und ist im Gegensatz zu den so genannten „slotted tube design“ Stents aus einem Draht zu einem Metallgeflechtrohr in Form von 6, 8 oder 10 Rauten je Zeile (6, 8 oder 10 zig) zusammengeschweißt und wurde explizit für Stenosen bei Kindern mit AHF entwickelt (100). Die Anzahl der Rauten beeinflusst den endgültigen Diameter, wie auch den Grad der Verkürzung. Im noch nicht dilatierten Zustand ist der kürzeste Stent (1 Rautenzeile) 11 mm lang, kann jedoch beliebig in 5,5 mm-Schritten verlängert werden. Seit 2002 besitzt er zur Verstärkung Goldlötstellen. Es wird ein minimaler Implantationsdiameter von 8 mm empfohlen. Der CP Stent™ zeichnet sich durch eine besonders hohe Radialkraft aus, wird bevorzugt bei Erwachsenen und älteren Kindern eingesetzt und ist der am häufigsten bei der Aortenisthmusstenose eingesetzte Stent (101, 102). Jeder CP Stent™ ist zudem mit einer Polytetrafluoroethylen-Membran (PTFE = Teflon) erhältlich, welche auf die Stent-Außenseite aufgebracht ist.

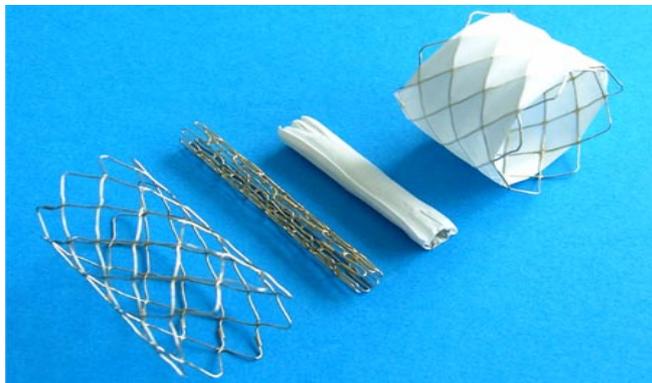


Abbildung 3: der CP Stent™: gecoverte (rechts im Bild) und nicht gecoverte (links), jeweils im gekrümmten und im dilatierten Zustand.

Quelle: <http://www.numedforchildren.com/cpstent-ce.htm>

Die Open Cell Design Stents

Als eine Alternative zu den geschlossenen Zellsystemen wurden die Open Cell Design Stents entwickelt, um eine bessere Flexibilität der Stents zu gewährleisten. Beispiele und hier verwendete Open Cell Design Stents waren der Omnilink (Guidant, Indianapolis, IN, USA), sowie der IntraStent™ DoubleStrut™, der Mega™ LD und Maxi™ LD Stents (EV3 Inc., Plymouth, MN, USA)

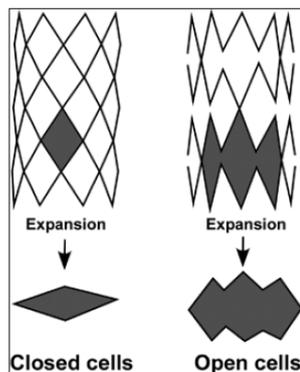


Abb.4

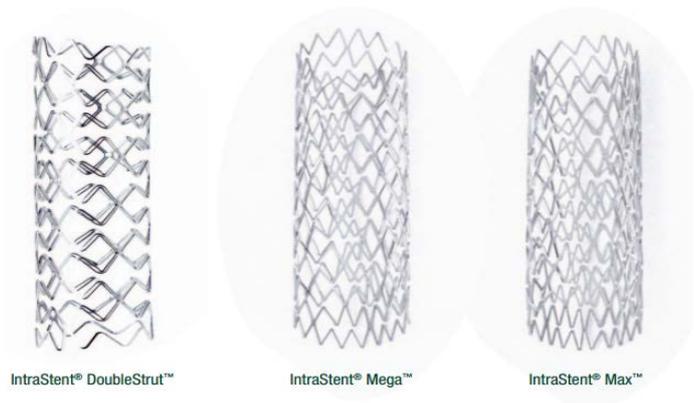


Abb.5

Abbildung 4: linkes Bild: Demonstrierung des Unterschiedes zwischen geschlossenen und offenen Zellen bei verschiedenen Stent-Typen. Bei Open Cell Design-Stents sind nicht alle Zellen miteinander verlötet, sondern es gibt Unterbrechungen an den Lotstellen, die zu inkompletten Zellen bzw. zu größeren offenen Arealen im Stentgitter führen.

Quelle: Peters et al. 2009 (95).Annals of pediatric cardiology. 2009;2(1):3-23.

Abbildung 5: rechtes Bild: expandierte Open Cell Design-Stents, welche auch in der Kinderkardiologie Anwendung finden. Quelle: <http://www.ev3.net/assets/001/5045.pdf>

Die Vorteile der Open Cell Design Stents bestehen in einer verminderten Verkürzung und einer verbesserten Flexibilität. Des Weiteren ermöglichen sie eine Perfusion von überstenteten/abgehängten Seitenästen. In einer retrospektiven nicht randomisierten Vergleichsstudie zwischen Palmaz Stent und IntraStent, bei 57 Patienten mit kongenitalen oder postoperativen Stenosen, zeigte Kreuzer et al., dass keine Differenz bezüglich Effektivität, Diameterzunahme oder Reduktion des Druckgradienten besteht (103). Der IntraStent wies im Vergleich zum Palmaz Stent jedoch ein Vorteil bezüglich Verkürzung und Anpassungsfähigkeit an die Gefäßanatomie auf und zeigte weniger Ballonrupturen.

Die Open Cell Design Stents haben jedoch eine höhere Inzidenz an Recoil und neigen dazu, eine Intimaprotrusion zwischen die Stent- Streben zuzulassen, was ihre Langzeit-Stent-Funktionalität negativ beeinflusst (103, 104).

Alternative Stents und der ideale Stent bei AHF

Um ein „Mitwachsen“ des gestenteten Gefäßareals bei sehr kleinen Kindern zu ermöglichen, gibt es verschiedenste Bestreben, wie z. B. die Entwicklung des Growth Stent. Es gibt keinen idealen Stent, der klein genug ist, um durch die Femoralgefäße von Säuglingen eingeführt und gleichzeitig groß genug ist, um bis ins Erwachsenenalter nachdilatiert werden zu können. Der Growth Stent wurde als ein neues Stentdesign aus 2 longitudinalen Metallstenthälften, die durch bioresorbierbare Nähte verbunden sind, entwickelt (105). Die kurz und mittelfristigen Ergebnisse dieser Stents, eingesetzt bei Säuglingen mit Aortenisthmusstenose, sind sehr erfolgsversprechend gewesen, da die Stents bei Größenwachstum der Patienten, ohne eine Restriktion darzustellen, mit einem größeren Stent überstentet werden konnten (106).

Der PFM Babystent Osypka besteht ähnlich dem Growth Stent aus 2 longitudinalen Edelstahlhälften, welche mit Gold zusammengelötet sind und bei entsprechendem Größenwachstum auseinander gebrochen und überstentet werden können. Ihr erster Einsatz erfolgte nach erfolgreichen Tierversuchen bei einem 2,6 kg schweren, 5 Monate alten Frühgeborenen zum Offenhalten der V. anonyma nach thrombotischem Verschluss der Vena cava superior und mehrfachen frustranen operativen und interventionellen Therapieversuchen (107, 108).

Nach Peters et al. hat der ideale Stent ein sehr schmales Profil kombiniert mit einer sehr hohen Führbarkeit und Flexibilität zur Überwindung scharfer Kurven, eine gute Röntgensichtbarkeit zur genauen Platzierbarkeit, eine MR-Kompatibilität ohne Artefakte, vorhersagbare Expansion mit minimaler Verkürzung, ausreichend Radialkraft, geringe Rigidität ohne Materialermüdung über die Zeit, volle Biokompatibilität mit Resistenz gegenüber Thrombusbildung und Korrosion. Ferner sollte der ideale Stent Plaqueprotrusion und Neointimaproliferation verhindern, abgerundete weiche Enden zur Verhinderung von Intimaschaden haben, die Möglichkeit der Nachdilataion mit Wachstum des Patienten besitzen, des Weiteren weite Streben haben, um den Blutfluß zu abgehängten Seitenästen zu ermöglichen und eine interventionelle Explantationsmöglichkeit bieten, sowie Repositionierbar sein. Bisher ist kein Stent erhältlich, der all diese Eigenschaften beherbergt (95).

Der ideale Stent wäre ein im Säuglingsalter implantierbarer Stent, der eine hohe Radialkraft aufweist und sich dann nach Remodeling der Gefäßwand mit einem größeren Diameter vollständig auflöst, so dass er kein Hindernis für das weitere Größenwachstum oder zukünftige Interventionen/Operationen darstellt (109-111).

2.5 Besonderheiten und technische Voraussetzungen der PA-Stentimplantation

Eine Stentablage in das PA-Gefäßbett bei komplexen angeborenen Herzfehlern gilt nach Mullins als eines der schwierigsten Aufgaben des Kinderkardiologen. Dies ergibt sich durch die Kombination aus der komplexen Natur der Gefäße und der Steifheit der Materialien. Es beginnt damit, dass die steifen Drähte und handgecrimpten Stents auf den Ablegeballons über große oft abrupte Wendungen durch das Herz über den PA-Stamm vorgeführt werden müssen. PA-Stenosen haben oft einen eigenartigen und steilen Abgang, sind zumeist multiple lokalisiert und weisen oft anatomische Besonderheiten an den PA, dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) und am rechten Ventrikel (RV) auf, wodurch die Stentablage zusätzlich erschwert wird (2).

2.6 Indikationen für eine Intervention und die aktuelle Therapie der Wahl

Universell akzeptierte Indikationen für eine Intervention an den PA-Gefäßen:

- a.) klinische Symptome
- b.) ein fast-systemischer oder suprasystemischer rechtsventrikulärer Druck (RVSP) entsprechend $> 2/3$ Systemdruck und/oder eine RV-Dysfunktion
- c.) eine signifikant seitendifferente Lungenperfusion
- d.) PA-Distorsionen in symptomatischen Patienten oder in Patienten mit kavopulmonalen Shunts

Die Implantation von intravaskulären Stents wird von den meisten Zentren für die sicherste, effektivste und am besten beschriebene Methode gehalten, um periphere PA-Stenosen zu therapieren und ist inzwischen die Therapie der Wahl (2, 3).

Eine chirurgische Korrektur kann zwar die Stenose auch beheben, die Operation an sich ist jedoch schon ein direktes oder indirektes Risiko für erneute therapiebedürftige PA-Stenosen (55, 61, 112, 113).

Eine alleinige Ballondilatation behebt im allerbesten Fall teilweise oder temporär die Stenose, während man mit genau platzierten intravaskulären Stents die Enge auf exakt den gleichen Durchmesser wie das umgebende Gewebe aufdilatisieren kann und somit den Druckgradienten komplett behebt (61, 66, 75, 94). Die Stentimplantation scheint weiterhin die kosteneffektivste Behandlungsoption zu sein (44, 89).

Eine Präferenz des endovasculären Stenting vor alleiniger Ballondilatation sollte insbesondere bei:

- 1.) relativ zentralen Stenosen,
- 2.) sehr elastischen/nachgiebigen Gefäßstenosen mit „Recoil-Charakter“,
- 3.) bei Obstruktionen, die durch Kompression des Gefäßlumens von außen entstehen, wie z. B. der LPA-Stenose durch Kompression durch eine “oversized” rekonstruierte Neo-Aorta nach Norwood Stage I oder
- 4.) durch Kinking oder Zug auf ein Gefäß verursachte Stenosen, wie z. B. LPA/RPA Abgangsstenosen nach Lecomptemanöver oder Gefäßtorsion nach der Fontanoperation erfolgen (67).

Weiterhin wird eine Stentimplantation benötigt für das Management von Gefäßtraumen nach Ballondilatationen, wie z. B. im Fall eines Intimaflaps oder als Therapie bei Restenosen nach Ballondilatationen. Nach einem Gefäßeinriss mit Extravasat ist der Einsatz von gecoverten Stents indiziert. Trotz der Vorteile der Stentimplantation gibt es einige Ausnahmen, in denen eine alleinige Ballondilatation durchgeführt wird: Bei sehr kleinen Kindern können aus technischen Gründen oftmals keine Stents implantiert werden, die bis hin zum Erwachsenenalter auf einen adäquaten Durchmesser aufdilatiert werden können (3, 40, 67, 114).

3 Herleitung der Fragenstellung

Stents werden seit vielen Jahren als eine etablierte und empfohlene Therapie zur Behandlung von PA-Stenosen bei AHF in fast jedem Alter eingesetzt.

Es gibt inzwischen eine Vielzahl an Studien, die den kurz-, mittel- und langfristigen Verlauf nach einer Stentimplantation untersucht haben.

Die Stentimplantation ist insbesondere bei post-operativen Stenosen zur Therapie der Wahl geworden. Am DHZB werden in der Abteilung für Kinderkardiologie/AHF jährlich bis zu 700 Herzkatheter durchgeführt. In 50 % der Fälle erfolgt dabei eine Intervention. Von 1992 bis 12/2007 wurden 209 Stents in die PA-Gefäße implantiert, das entspricht ca. 13 Stentimplantationen/Jahr. Die Stentimplantation in PA-Gefäße macht einen Anteil von ca. 4 % aller Interventionen bei AHF Patienten am DHZB aus. Im Jahr 2006 waren es 7,7 % aller Interventionen.

In dieser Arbeit wurde retrospektiv das Schicksal der in unserem Institut in die PA-Gefäße implantierten Stents im Langzeitverlauf untersucht, um die „erfolgreiche“ interventionsfreie Therapiedauer zu ermitteln und Risikofaktoren auszuarbeiten, die zu einem verminderten Therapieerfolg führen könnten. Als ein verminderter Therapieerfolg wurde hierbei die geschätzte Wahrscheinlichkeit einer Stent-Explantation über die Zeit definiert. Da es sich um eine heterogene Patientenpopulation handelt, wurden diese in Untergruppen differenziert und in Hinblick auf Unterschiede bezüglich einer Explantation und Reintervention untersucht.

Die dabei untersuchten Fragestellungen lauten:

1. Führt die Stentimplantation zu einer effektiven Behebung der Stenose mit Senkung des Druckgradienten und des RV Druckes?
2. Beeinflussen das Patientenalter, das Gewicht und die Körperoberfläche (zum Zeitpunkt der Implantation) die Stentverweildauer/Freiheit von Explantation?
3. Beeinflussen folgende Faktoren die Stentverweildauer/Freiheit von Explantation:
 - der zugrunde liegende Herzfehler?
 - Voroperationen allgemein und speziell am Stentimplantationsort, sowie vorherige Interventionen an der Stenose?
 - das Vorliegen einer PAH?
 - das Vorliegen von MAPCAs?
 - der Stent-Typ?
 - der Stent-Implantationsort?
4. Kann man bestimmte Stenostypen klassifizieren, die sich günstig oder ungünstig auf eine Stent-Explantation auswirken?

Zur Therapieentscheidung ist es weiterhin wichtig, die möglichst schonendste Variante und zugleich die langfristig erfolgreichste Lösung den Patienten anzubieten. Deshalb wurde weiterhin untersucht:

5. ob die in Pkt. 2 und 3 aufgezählten Faktoren einen Einfluss auf eine eventuelle Reintervention am Stent (inklusive einer Stentexplantation) zeigen. Zusätzlich wurden die Häufigkeiten und die Zeitintervalle der Nachdilatationen, sowie die Komplikationsrate ermittelt.

4 Methodik

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse über einen Zeitraum von 19,5 Jahren. Alle Patienten (n = 133), die in der Abteilung für angeborene Herzfehler am Deutschen Herzzentrum Berlin im Zeitraum von 1992 bis 12/2007 einen Stent in die Pulmonalarterien erhielten, wurden erfasst und bezüglich einer Stentexplantation und Reintervention nachbeobachtet. Die Nachbeobachtungszeit endet im Juni 2011.

Der Beobachtungszeitraum beginnt mit der Stentimplantation und endet zum Zeitpunkt der letzten Patientenvorstellung (Follow-up) am DHZB oder mit der Explantation des Stents. Die Patienten ohne Stentexplantation wurden zum Zeitpunkt ihres letzten Follow-up im DHZB zensiert. Es wurden auch die Patienten in die Studie aufgenommen, welche nach der Implantation kein Follow-up mehr im DHZB hatten (n = 5). Diese wurden direkt nach der Herzkatheteruntersuchung zensiert.

Verstorbene Patienten (n = 16) gehen in die Auswertung entweder bis zu ihrem Todeszeitpunkt oder bis zum Zeitpunkt der Stent-Explantation in die Analyse ein. Es erfolgte zusätzlich eine differenzierte Betrachtung aller Todesursachen anhand der vorliegenden Krankenakten und Arztbriefe.

Bei der Analyse des Langzeitverlaufes aller Stents erfolgte zudem eine separate Betrachtung der initial von 1992 bis 1993 implantierten Stents, da diese eine sehr lange Nachbeobachtungszeit aufweisen.

Die Datenerhebung erfolgte aus den archivierten Krankenakten, den Herzkatheter-Protokollen inklusive der HK-Schemazeichnungen und den Arztbriefen.

4.1 Datengrundlage

4.1.1 Patientenkollektiv und Verteilung der Stents auf die Patienten

In die Studie gingen insgesamt 209 Stents ein, die bei 133 Patienten im Rahmen von insgesamt 183 Herzkatheterprozeduren in die Pulmonalarterien eingesetzt wurden. Ein Überblick über die Verteilung der Stents pro Patient gibt die folgende Abbildung.

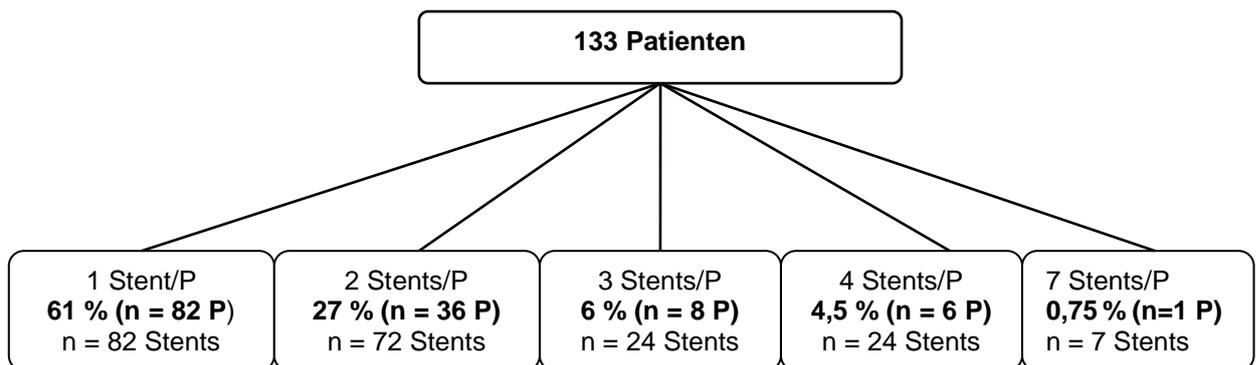


Abbildung 6: Überblick über die Verteilung der von 1992 bis 2007 in die PA implantierten Stents auf das Patientenkollektiv.
P: Patient

Die Patienten, bei denen mehrere Stentimplantationen erfolgten, erhielten diese entweder zusammen in einer HK (Mehrfachintervention) oder in Folge von späteren HKs.

Aufgrund von Mehrfachinterventionen und Re-Hks mit Implantation von weiteren Stents fließen die Daten von einem Teil der Patienten mehrfach in die Auswertung ein (von 36 Patienten sind die Daten zweifach, von 8 Patienten dreifach, von 6 Patienten vierfach und von einem Patienten siebenfach in die Auswertung eingeflossen).

Erhobenen Daten:

a.) Von den Patienten wurden folgende Basisdaten erfasst: Alter, Gewicht, Körperoberfläche (KOF) zum Zeitpunkt der Implantation, der zugrunde liegende Herzfehler (Hauptdiagnose), das Vorliegen einer PAH und das Vorliegen von MAPCAs.

b.) Folgende vor der Stentimplantation durchgeführte Prozeduren wurden erfasst:

- 1.) kardiochirurgische Voroperationen im allgemeinen
- 2.) eine operative Erweiterung speziell im Bereich der betreffenden PA-Stenose, welche dann gestentet wurde
- 3.) Vorinterventionen speziell an der betreffenden PA-Stenose.

c.) Es wurden die hämodynamischen Daten: Blutdruck, RV-Druck und der Druckgradient über die Stenose vor und nach Intervention erfasst.

Weitere erhobene Daten umfassen den Stent-Typ, die erreichten Stentdiameter, die Art und Anzahl an Reinterventionen am Stent einschließlich der dabei erzielten Stentdiameter und Änderungen der Druckgradienten über die Stents, sowie die Komplikationsrate und Art der Komplikationen. Des Weiteren wurde die OP-Indikation bei der Stentexplantation analysiert.

4.1.2 Kategorisierung der erhobenen Daten

Es erfolgte eine Auswertung der Stentverweildauer kategorisiert jeweils in drei Altersgruppen: < 1 Jahr, 1–15 Jahre und > 15 Jahre, in drei Gewichtsklassen: < 10 kg, 10–25 kg und > 25 kg, sowie in drei Körperoberflächen-Klassen: < 0,5 qm, 0,5–1,3 qm und > 1,3 qm

Die Patienten wurden nach ihrem zugrunde liegenden Herzfehler kategorisiert. Dabei wurden insgesamt 6 Hauptdiagnosegruppen festgelegt:

- 1.) Fallot'sche Tetralogie (TOF)
- 2.) Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (PA + VSD)
- 3.) Truncus arteriosus communis (TAC)
- 4.) Transposition der großen Gefäße (TGA)
- 5.) Univentrikuläre Herzanatomie/Fontan (Fontan)
- 6.) Pulmonalstenose oder andere Diagnosen als unter 1–5 aufgeführt (PS/div)

Klassifikation der PA-Stenosen

Die PA-Stenosen wurden anhand der vorliegenden HK-Protokolle und -Schemata nach der Art ihrer Lokalisation in drei große Hauptgruppen differenziert. Diese erfolgte nach einer modifizierten Klassifikation von Gay et. al. in:

- 1.) zentrale Stenosen, worunter die Bifurkations- die PA-Stamm- als auch die den PA-Stamm einbeziehenden einseitigen Abgangsstenosen zusammengefasst wurden
- 2.) singuläre hiläre LPA- oder RPA-Stenosen
- 3.) multiple periphere Stenosen.

Zur Vereinfachung und besseren Auswertbarkeit wurde auf eine Unterteilung in mehrere zentrale und periphere Stenosen (Klasse IV nach Gay et al.) verzichtet und diese, wenn der PA-Stamm miteinbezogen war, zu den zentralen Stenosen gezählt.

Es erfolgte zusätzlich eine Kategorisierung der Stents nach ihrem Implantationsort in 3 Gruppen. Implantation des Stent in:

- 1.) PA-Stamm
- 2.) hiläre LPA/RPA
- 3.) distal des Lungenhilus/peripher

Folgende Daten wurden weiterhin kategorisch ausgewertet (ja vs. nein):

- 1.) Kardiochirurgische Voroperationen im Allgemeinen
- 2.) operative Erweiterung speziell im Bereich der betreffenden PA-Stenose, welche dann gestentet wurde
- 3.) Vorinterventionen speziell im Bereich der betreffenden PA-Stenose
- 4.) Vorliegen einer PAH
- 5.) Vorhandensein von MAPCAs

4.2 Rechtsherzkatheteruntersuchung und Angiokardiographie

Die Herzkatheteruntersuchung wurde in der Regel unter allgemeiner Sedierung mit Midazolam und Propofol bei spontan atmenden Patienten durchgeführt. Nach Lokalanästhesie erfolgt die Punktion der Vena femoralis oder Vena jugularis und das Einführen einer Schleuse in die Vene.

Über die Schleuse können nun verschiedene Katheter vorgeführt werden, so dass die Vena cava inferior, der rechte Vorhof und der RV, sowie über die PK die rechte und linke PA unter Röntgenkontrolle sondiert werden können. Bei Fontanzirkulation erfolgt die Sondierung der PA über die Vena cava inferior oder superior, den Fontantunnel und dann RPA/LPA. Hierbei erfolgen Druckmessungen in den einzelnen Abschnitten, Druckrückzüge zur Bestimmung des Gradienten über die Stenose und die Anfertigung von Angiogrammen.

4.2.1 Die Stentimplantation

Besteht eine Indikation zur Stentimplantation erfolgt das Einwechseln einer langen Schleuse bis über die Stenose hinweg in Seldinger Technik.

Anschließend wird der Stent per Hand auf einen Implantationsballon platziert. Durch eine lange Schleuse wird der so montierte Stent in das Zielgefäß über den liegenden Führungsdraht vorgeführt. Zur Sicherung der exakten Stentposition dienen anatomische Strukturen, die in der zuvor durchgeführten Angiographie festgelegt werden. Die Stentablage geschieht mit Inflation des Ballons über einen Indeflator (Druckpumpe).

Postinterventionelle Evaluation und Nachsorge

Nach Entfernen des Interventionskatheters werden erneut über einen endoffenen Katheter Druckmessungen in den einzelnen Herzabschnitten durchgeführt. Anschließend erfolgt eine Angiographie mit Injektion von Kontrastmittel in die Zielregion proximal des Stents, um das Implantationsergebnis zu kontrollieren.

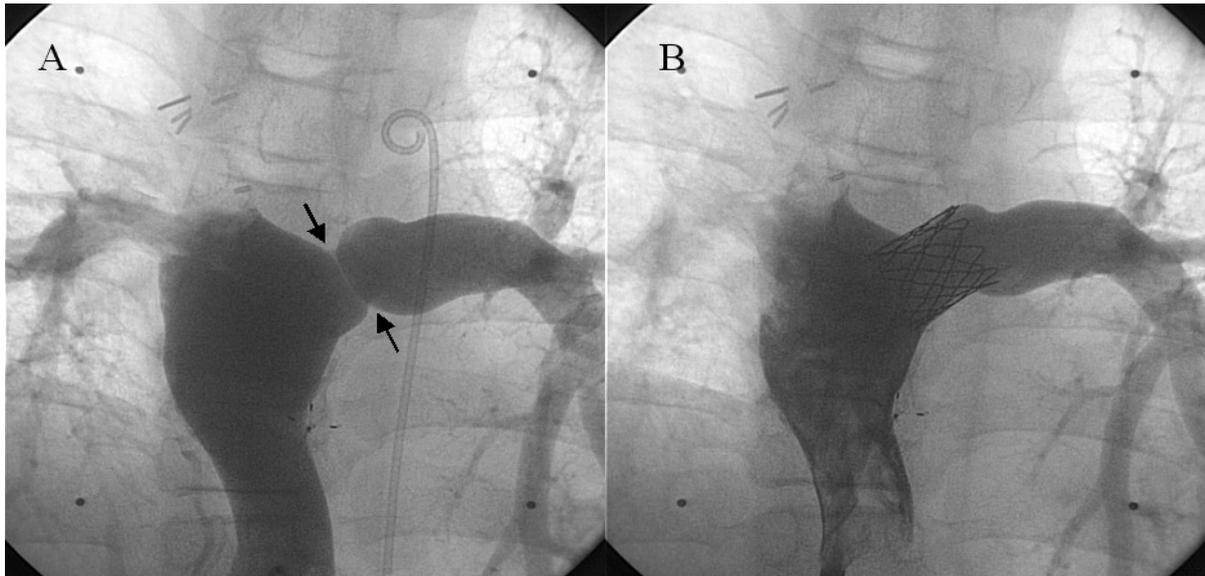


Abbildung 7: HK Bilder eines Patienten mit Fontan-Zirkulation zur Demonstration einer LPA Abgangsstenose (Pfeile linkes Bild), die durch eine Stentimplantation (rechtes Bild) behoben wurde.

Antikoagulation

Die Patienten erhalten zu Beginn der Herzkatheterintervention einen intravenösen Bolus von 100 IE/kg/Körpergewicht Heparin. Nach Beendigung der Prozedur wird für weitere 24 h eine Heparin Dauerinfusion mit 300 IE/kg/d fortgeführt und am Interventionsabend mit einer Thrombozytenaggregationshemmung mittels Acetylsalicylsäure (ASS) 3–5 mg/kg/d für mindestens 6 Monate begonnen.

Nachsorge

Die Patienten werden postinterventionell vor der stationären Entlassung echokardiographisch und ggf. radiologisch nachuntersucht. Dabei wird die regelrechte Lage des Stents geprüft, sowie ein Hämato-Perikard oder Hämatothorax ausgeschlossen. Die Patienten erhalten in seltenen Fällen bereits im Herzkatheterlabor prophylaktisch eine diuretische Therapie mittels Furosemid, falls ein Hyperperfusionssyndrom bedingtes Lungenödemrisiko besteht.

Je nach Stenoseart/Implantationsergebnis wird entschieden, ob eine geplante Re-HK zur Evaluation der pulmonalen Gefäßentwicklung und zu einer geplanten Nachdilataion (zweizeitige Implantation) durchgeführt wird.

Es erfolgen im Verlauf in regelmäßigen Abständen echokardiographische Untersuchungen mit Abschätzung des RVSP und wenn möglich des Druckgradienten über den Stent, um eine eventuelle interventionsbedürftige Restenose zu erfassen.

4.3 Statistik

Die Datenauswertung erfolgte mittels Exceltabellenkalkulation (Windows Excel 2007, Microsoft Office), SPSS 18.0 und 22.0 (IBM) und Graph Pad Prism 4 (Graph Pad Software).

In der deskriptiven Statistik wurden kontinuierliche Variablen als Medianwert mit Spannweite (MIN–MAX) angegeben.

Angewandte statistische Tests umfassen Kaplan Meier Schätzkurven bezüglich der Freiheit von Explantation aller Stents im Gesamten und anschließend differenziert in den zuvor definierten Kategorien (s.u. 4.1.2). Die geschätzte Freiheit von einer Explantation wurde in Medianwerten mit 95 %-Konfidenzintervallen angegeben.

Zur Testung der Unterschiede bezüglich der Freiheit von Explantation in den verschiedenen Kategorien wurde ein Chi-Quadrat Test nach Breslow (Generalized Wilcoxon) als Overall Comparison Test durchgeführt, sowie nochmals mit dem Log-rank-Test ausgearbeitet und bestätigt. Als statistisch signifikant wurden p-Werte kleiner 0,05 gewertet.

Des Weiteren wurden Risikoquotienten (Hazard Ratios) einschließlich des 95 %-Konfidenzintervalls (95 %-KI) für die einzelnen Kategorien (s.u. 4.1.2) mit dem univariaten Cox-Regressionsmodell berechnet und nach der multivariaten Analyse nach Alter und Gewicht adjustiert wiederholt.

Weitere angewandte statistische Tests umfassen den Kruskal Wallis Test zum Ausschluss einer ungleichen Aufteilung hinsichtlich Alter, Gewicht und Körperoberfläche in den Kategorien, in denen signifikante Unterschiede ermittelt wurden. Der Friedmann Test wurde als gepaarter zweiseitiger Test zur Analyse der Änderung der hämodynamischen Daten, sowie der Gefäßdiameter nach Stentimplantation und Redilatation angewandt.

5 Ergebnisse

5.1 Untersuchung des Patientenkollektives und deren Kategorisierung

Bei der primären Stent-Implantation betrug das Alter der Patienten 5 Jahre (2 Tage bis 68,5 Jahre) bei einem Gewicht von 18,6 kg (3–94 kg) und einer Körperoberfläche von 0,74 qm (0,21–2,15).

PA-Stentimplantation 1992–2007 differenziert nach Kindern und Erwachsenen

In den ersten Jahren von 1992 bis 2000 wurde die PA- Stentimplantation hauptsächlich bei Kindern durchgeführt. Ab dem Jahr 2000 hat der Anteil an erwachsenen Patienten zugenommen und machte zuletzt 25–30 % des Patientenkollektivs aus.

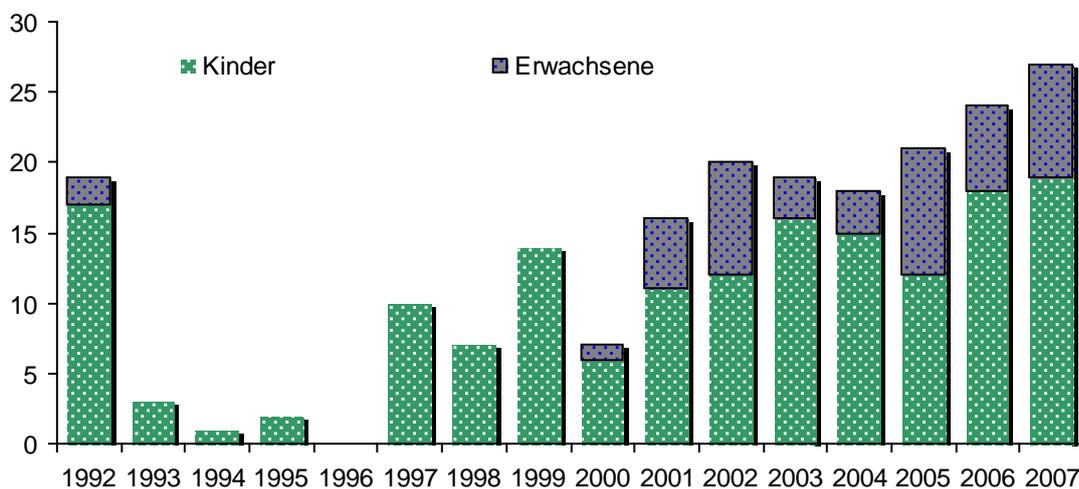


Abbildung 8: Anzahl der PA-Stentimplantationen über die Jahre differenziert nach Kindern und Erwachsenen.

Diagnosen der Patienten und die Verteilung der Stents

1. Fallot'sche Tetralogie (TOF), n = 39 Patienten (29,3 %), 60 Stents
2. Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (PA + VSD), n = 35 Patienten (26,3 %), 63 Stents
3. Truncus arteriosus communis (TAC), n = 11 Patienten (8,3 %), 23 Stents
4. Transposition der großen Gefäße (TGA), n = 21 Patienten (15,8 %), 28 Stents
5. Univentrikuläre Herzanatomie/Fontan, n = 14 Patienten (10,5 %), 15 Stents
6. Pulmonalstenose oder andere Diagnosen als unter 1–5 aufgeführt (PS/div), n = 13 Patienten (9,8 %), 20 Stents

Kategorisierung nach Stenostypen

In unserem Patientenkollektiv wiesen > 2/3 der Patienten eine zentrale Stenose (69,2 %, n = 92) auf. Die zweitgrößte Gruppe stellen die Patienten mit singulären Stenosen (22,8 %, n = 29). Multiple periphere Stenosen ohne zentrale PA-Beteiligung wiesen nur 9 % der Patienten (n = 12) auf.

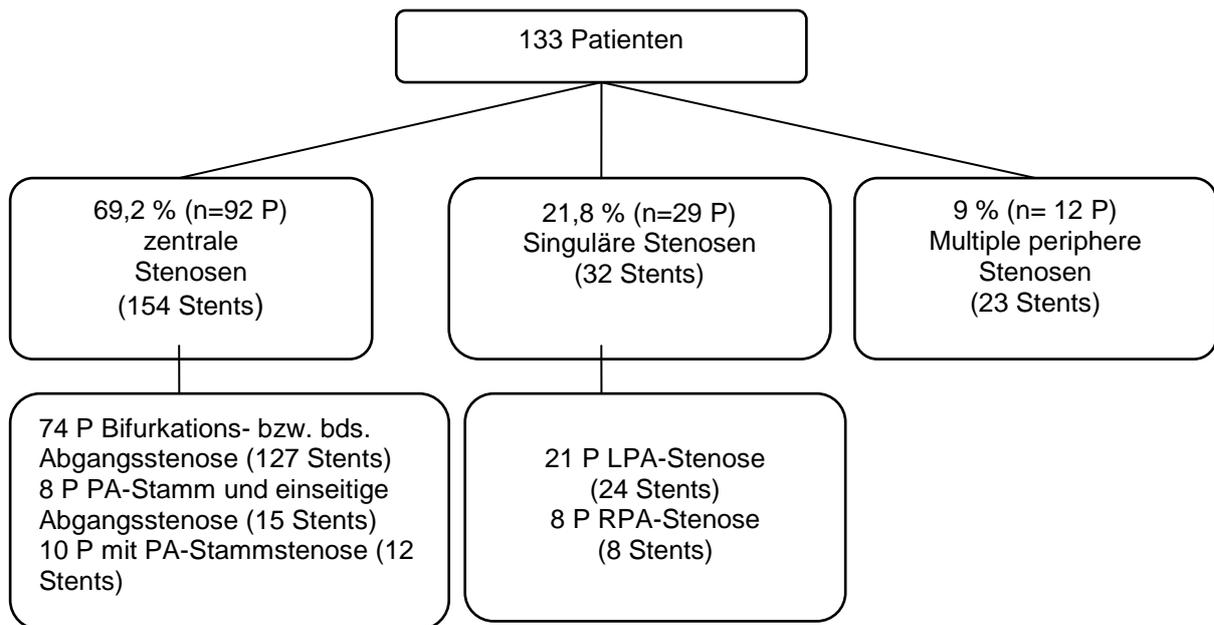


Abbildung 9: Kategorisierung der Patienten nach Art ihrer PA-Stenosen in drei Stenostypen, sowie die Anzahl der pro Gruppe implantierten Stents.
P = Patienten

Bei den zentralen Stenosen handelte es sich zu 80,4 % um Patienten mit beidseitigen Abgangsstenosen (n = 74). Bei diesen Patienten wurden insgesamt 127 Stents implantiert. 8,7 % der Patienten mit zentralen Stenosen hatten eine PA-Stammstenose mit einer einseitigen Abgangsstenose (n = 8) und 10,9 % der Patienten in dieser Kategorie hatten eine PA-Stammstenosen (n = 10).

Es wurden insgesamt 73,7 % aller Stents (n = 154) bei Patienten mit zentralen Stenosen implantiert.

Eine PAH hatten 16,5 % der Patienten (n = 22). Diese erhielten insgesamt 46 Stents.

MAPCAs wiesen 24,8 % Prozent der Patienten (n = 33) auf, bei diesen Patienten wurden 27 % der 209 Stents (n = 57) implantiert.

Voroperationen

Nur 9,8 % der Patienten (n = 13) hatten vor der ersten Stentimplantation noch keine Voroperationen und somit native Stenosen.

61,5 % dieser Patienten (n = 8) hatten eine PA+VSD, waren zum Zeitpunkt der Stentimplantation 0,5 Jahre (2 LT–27 J) alt und wogen 8,25 kg (3,3–64 kg). Bei 6 dieser Patienten erfolgte die Stentimplantation in den PA-Stamm vor einer bereits geplanten Korrekturoperation, die dann nach 6,5 Monaten (5–21,7 Monate) folgte.

15,4 % der nicht voroperierten Patienten (n = 2) waren TOF Patienten, die als Neugeborene (3. und 5. LT, Gewicht: 3,2 kg) Koronarstents zur Sicherung der pulmonalen Perfusion in den PA-Stamm und in die LPA erhielten. Die Korrekturoperationen erfolgten anschließend 0,5 und 3 Monate später.

Bei den restlichen 23,1 % (n = 3), handelt es sich:

- 1.) um ein 2 jähriges Mädchen mit Alagille Syndrom, hypoplastischen PA-Gefäßen und beidseitiger Abgangsstenose, welche initial einen Growth Stent in die RPA erhielt und in zwei folgenden HKs noch 3 weitere Stents in die LPA und RPA,
- 2.) um ein 13 jähriges Mädchen mit multiplen zentralen und peripheren Stenosen, welche nach Stentimplantation keine weitere Nachbeobachtung mehr im Hause zeigte,
- 3.) um einen 6 jährigen Jungen, der einen Stent in die LPA im Rahmen einer Hybridoperation erhielt.

Bei den nativen Stenosen handelte es sich somit zum größten Teil (75 %) um Stenosen bei sehr jungen Patienten/Säuglingen mit PA+VSD und TOF, die zur Überbrückung der Zeit bis zur Korrekturoperation mit einem Stent in den PA versorgt wurden.

Von den 120 voroperierten Patienten hatten:

- 74,2 % (n = 89) eine Korrekturoperation. 50 % (n = 45) dieser hatten entweder hierbei oder im Verlauf einen Pulmonalklappenersatz (n = 45).
- 10,8 % (n = 13) eine Palliativoperation in Form von Shuntoperationen.
- 11,7 % (n = 14) eine Fontanoperation.
- 3,3 % (n = 4) diverse Voroperationen (1 Patient hatte eine Herz- und Lungentransplantation, 1 Patient eine Teilkorrektur und 2 Patienten nur eine Thorakotomie).

41,7 % aller voroperierten Patienten (n = 50) hatten bereits zusätzlich eine operative Erweiterung im Bereich der betreffenden PA-Stenose, welche dann gestentet wurde. Der Abstand zwischen der Stent-Implantation und der letzten Voroperation betrug 2 Jahre (0–44 J). Der kürzeste Abstand zur Voroperation war unmittelbar im Anschluss an die Operation bzw. in Form einer Hybridoperation, der längste Abstand betrug 44 Jahre.

Vorinterventionen an der PA-Stenose

31,6 % aller Patienten (n = 42) hatten vor der ersten Stentimplantation bereits eine Intervention im Bereich der betreffenden PA-Stenose, welche dann gestentet wurde. Dabei handelt es sich bei 92,9 % um eine Ballondilatation (n = 39) und bei 7,1 % (n = 3) um eine vorherige Stentimplantation.

5.2 Hämodynamische Parameter zur Herzkatheterprozedur

Die Stenose war im Median ca. 4,8 mm (0,5–10,8 mm) eng und wurde mit der Stent-Implantation auf 10 mm (3–18 mm) erweitert ($p < 0,001$). Der RV Druck betrug vor der Stentimplantation 81 mmHg (32–160 mmHg) bei einem Systemdruck (arteriellen systolischen Blutdruck) von 103 mmHg (70–180 mmHg). Der RV Druck sank postinterventionell auf 60 mmHg (35–130 mmHg; $p < 0,001$).

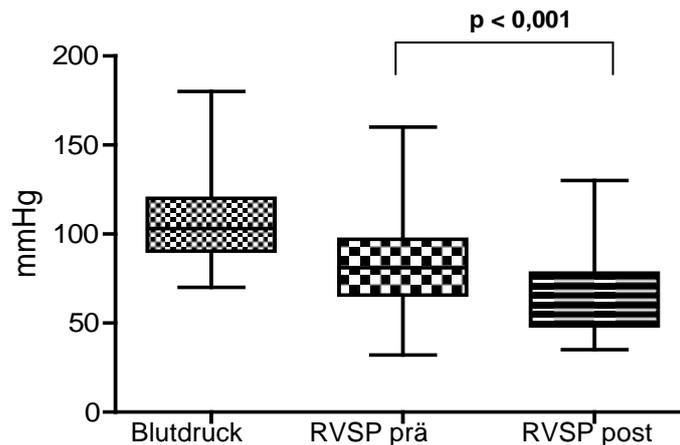


Abbildung 10: Änderung der RV Druckwerte vor und nach Stentimplantation ($p < 0,001$), sowie Verhältnis des RV-Druckes zum Blutdruck.

RVSP: Rechtsventrikulärer systolischer Druck vor (prä) und nach (post) Stentimplantation

Änderung des Druckgradienten

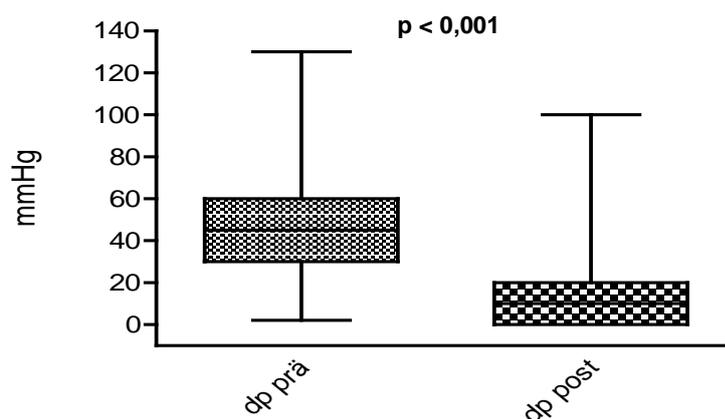


Abbildung 11: Der Druckgradient über die Stenose betrug 45 mmHg (2–130 mmHg) und fiel nach der Stentimplantation auf 10 mmHg (0–100 mmHg) ($p < 0,001$)

dp prä: Druckgradient über der Stenose vor der Stentimplantation und

dp post: Druckgradient nach der Stentimplantation

5.3 Verlauf der ersten implantierten Stents in den Jahren 1992 und 1993

Von 1992 bis Ende 1993 erfolgten 22 Stentimplantationen bei 17 Patienten mit PA-Stenosen [Alter: 5,4 J. (5 Monate–25 J); Diagnosen: PA+VSD (n = 8), PS (n = 1), TAC (n = 1), TGA (n = 4), TOF (n = 3); Implantationsort: 12 x PA-Stamm, 6 x LPA, 3 x RPA, 1 x peripher].

Die Nachbeobachtungszeit (Follow-up) dieser Stents erstreckt sich bis Juni 2011, also theoretisch 19,5 Jahre. 81,8 % dieser Stents (n = 18) wurden nach 34 Monaten (4 Monate–13,3 J) wieder chirurgisch entfernt. Bei der Explantation ist jedoch nur in 3 Fällen ein zu hoher Restgradient nach Stentimplantation als Operationsgrund angegeben. Die führende OP Indikation war in 4 Fällen eine zusätzlich bestehende, nicht intervenierbare Stenose und in insgesamt 10 Fällen ein Pulmonalklappenersatz (PKE), bei dem die Stents mitentfernt wurden.

Zwei Patienten (Diagnosen jeweils PA+VSD) verstarben 5 Monate sowie 11,3 Jahre nach Stentimplantation (Ursachen: 1 x Herzinsuffizienz/PAH, 1 x postoperativ nach Re-PKE).

Zwei, der von 1992 bis 1993 implantierten Stents, sind bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes dieser Studie noch in situ gewesen: Ein Wallstent in einer Homograft Anastomose und ein Strecker Stent bei einem Patienten mit PA+VSD.

Der Strecker Stent, welcher in die periphere RPA mit einem initialen Diameter von 5 mm implantiert wurde, wurde zweimal nach einem Zeitraum von 16 und 36 Monaten auf 6 mm aufdilatiert. In einer folgenden Kontroll-HK Untersuchung, 5,4 Jahre nach Implantation, zeigte der Stent eine komplette Thrombosierung. Hierauf erfolgte eine erfolgreiche Rekanalisation mit anschließender Implantation eines Jostents, wodurch die periphere RPA auf 8 mm aufdilatiert werden konnte. Nach weiteren 2 Jahren wurde der Jostent auf 10 mm aufdilatiert und verblieb bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes ohne Restenose in situ.

Der Wall Stent wurde initial bei einer 25 jährigen Patienten, d-TGA mit Pulmonalstenose und Zustand nach Korrekturoperation mit PKE und anschließender Homograftstenose, in den PA-Stamm implantiert. Der Wall Stent zeigte nach einem Follow-up von 14 Jahren keine interventionsbedürftige Restenose.

5.4 geschätzte Freiheit von einer Stentexplantation

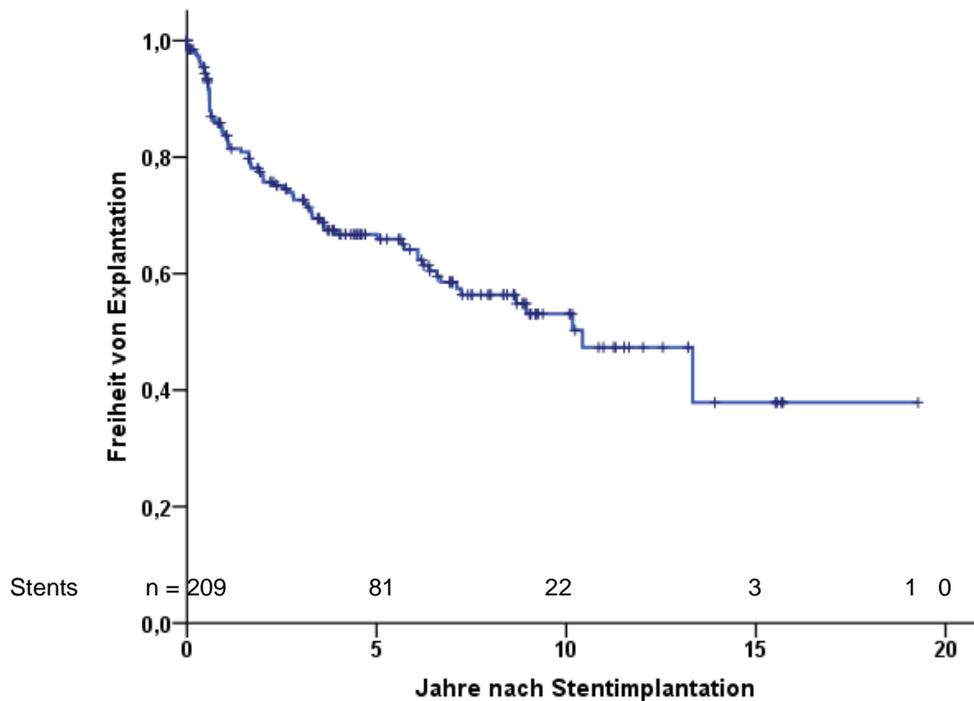


Abbildung 12: Kaplan Meier-Schätzkurve: Geschätzte in situ Stentverweildauer/Freiheit von Explantation aller in der Zeit von 1992–2007 in die Pulmonalarterien implantierter Stents am DHZB

Die Stents haben eine theoretische Nachbeobachtungszeit von 8,5 Jahren (3,4–19,5 J). In diesem Beobachtungszeitraum wurden 36,4 % der Stents (n = 76) wieder explantiert. Die geschätzte Freiheit von einer Explantation, d. h. die geschätzte Wahrscheinlichkeit für das in situ Verbleiben der implantierten Stents beträgt nach einem Jahr $83,7 \pm 2,7 \%$, nach 5 Jahren $66,7 \pm 3,6 \%$ und nach 10 Jahren $53 \pm 3,6 \%$. Nach 15 Jahren besteht noch eine Wahrscheinlichkeit von $37,9 \pm 9,6 \%$. Ein Follow-up bis 19,3 Jahre hat nur ein Stent. Die geschätzte Freiheit von Explantation beträgt 10,5 Jahre (95 %-KI: 6,8–14,1). 16 Patienten sind im Beobachtungszeitraum verstorben.

5.5 Betrachtung der Stentexplantation differenziert nach Kategorien

5.5.1 Stentverweildauer in Abhängigkeit vom Patientenalter

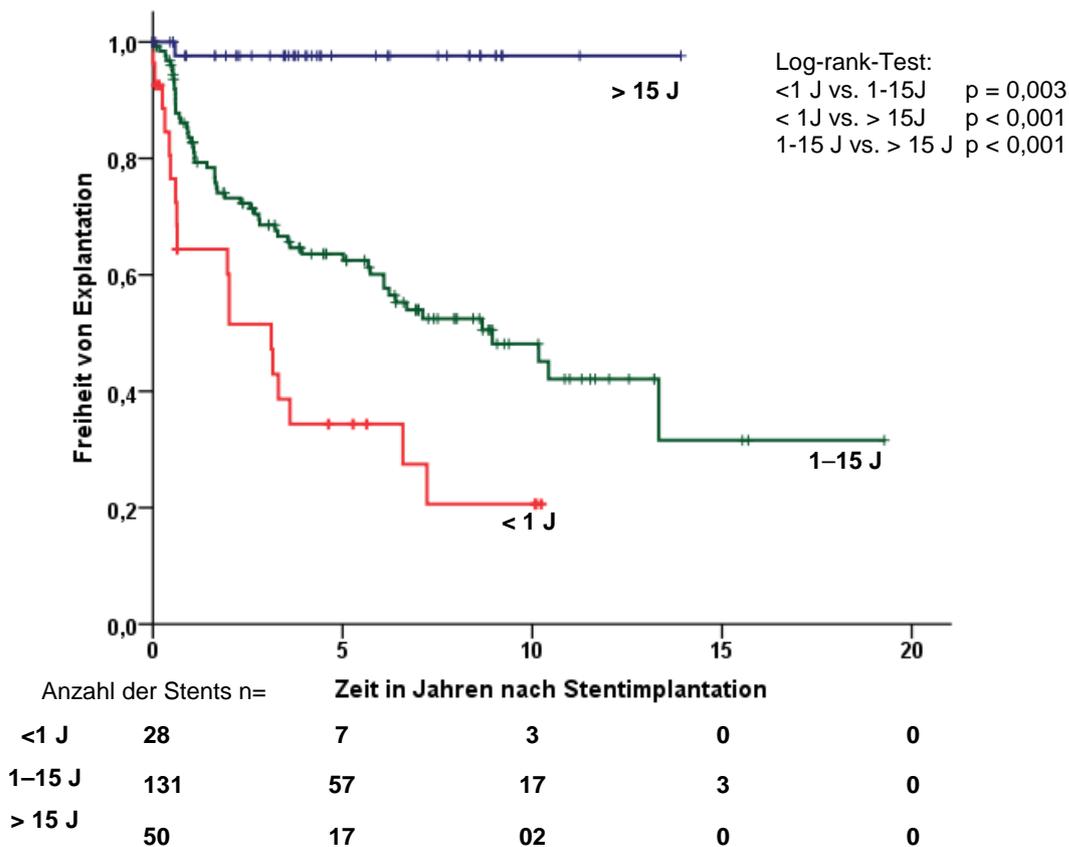


Abbildung 13: Kaplan Meier-Schätzkurve: Geschätzte in situ Stentverweildauer/Freiheit von Explantation in Abhängigkeit vom Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Stentimplantation, differenziert in 3 Altersgruppen: < 1 J; 1–15 J; sowie > 15 J,

Die kürzeste Stentverweildauer (Freiheit von Explantation) zeigen die Stents (n = 28), bei denen der Patient zum Zeitpunkt der Implantation jünger als 1 Jahr war.

In dieser Altersgruppe sind nach 5 Jahren bereits 16 von 28 Stents (57 %) explantiert. Die geschätzte Freiheit von Explantation beträgt in dieser Gruppe nach einem Jahr $64 \pm 9,6 \%$, nach 5 Jahren $34,4 \pm 9,7 \%$ und nach 10 Jahren $20,6 \pm 9,5 \%$. Das maximale Follow-up geht in der Altersgruppe < 1 Jahr bis maximal 10,2 Jahren.

In der Altersgruppe 1–15 Jahre implantierte Stents (n = 131) zeigen eine geschätzte Freiheit von Explantation nach einem Jahr von $83,6 \pm 3,4 \%$, nach 5 Jahren $63,6 \pm 4,5 \%$ und nach 15 Jahren $31,6 \pm 10,2 \%$.

Die Explantationswahrscheinlichkeit in den drei Altersgruppen unterscheidet sich signifikant voneinander. So beträgt die geschätzte in situ Verweildauer der Stents in der

jüngsten Altersgruppe (< 1 Jahr) 3,1 Jahre (95 %-KI: 1,72–4,5) und in der Altersgruppe Kinder (1–15 J) 8,94 Jahre (95 %-KI: 5,64–12,25). In der Altersgruppe > 15 Jahre hält sich die geschätzte Freiheit von Explantation bis zum maximalen Follow-up von 14 Jahren bei $97,6 \pm 2,4$ %.

Es wurden 50 Stents bei Patienten > 15 J implantiert. Von diesen Stents wurde im gesamten Beobachtungszeitraum (max. Follow-up 14 J) nur ein Stent nach einem Zeitraum von 7 Monaten wieder operativ entfernt.

Dabei handelte es sich um einen 22 jährigen Patienten mit postoperativ bedingter hochgradiger supra-valvulärer Pulmonalstenose (distale Anastomosenstelle bei Z. n. ROSS-Operation) und Pulmonalklappeninsuffizienz II.-III. Grades. Bei der Stentablage in den PA-Stamm kam es zu einer Dislokation des Stents ohne suffiziente Behebung der Anastomosenenge, so dass bei zusätzlich bestehender Pulmonalklappeninsuffizienz ein elektiver Re-Pulmonalklappenersatz und damit eine Stentexplantation 7 Monate nach der Implantation erfolgte.

5.5.2 Stentverweildauer in Abhängigkeit vom Patientengewicht

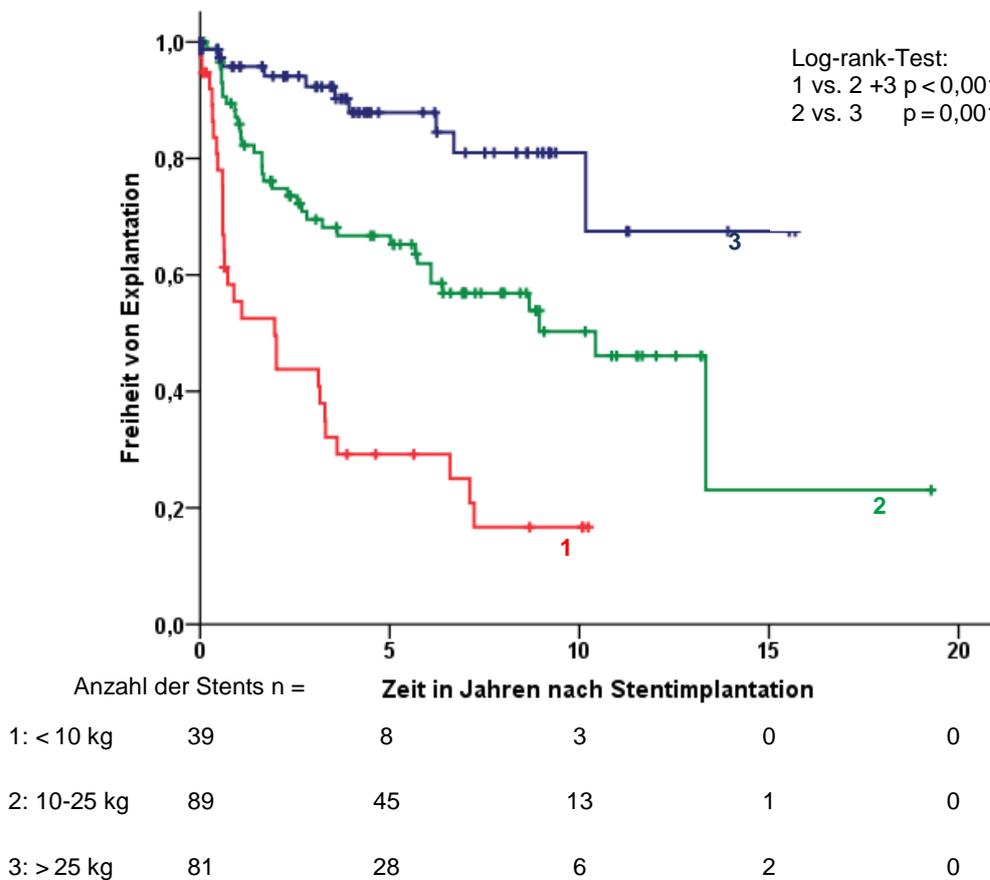


Abbildung 14: Kaplan Meier-Schätzkurve: Geschätzte in situ Stentverweildauer in Abhängigkeit vom Patientengewicht zum Zeitpunkt der Stentimplantation differenziert in 3 Gewichtsklassen:

- 1: < 10 kg (max. Follow-up: 10,2 J)
- 2: 10–25 kg (max. Follow-up: 19,3 J)
- 3: > 25 kg (max. Follow-up: 15,7 J)

Von den in der Gewichtsklasse < 10 kg implantierten 39 Stents sind nach 5 Jahren bereits 25 explantiert, so dass die geschätzte Freiheit von Explantation in dieser Gruppe nach 5 Jahren weniger als 30 % ($29,2 \pm 7,7$ %) und nach 10 Jahren nur noch $16,7 \pm 0,7$ % beträgt.

In der Gewichtsklasse 10–25 kg wurden 89 Stents implantiert und bis zum Ende der Beobachtungszeit 38 Stents wieder explantiert. Die geschätzte Freiheit von Explantation beträgt nach 5 Jahren $66,7 \pm 5,3$ %, nach 10 Jahren $50,3 \pm 6,8$ % und fällt anschließend auf 23 ± 16 % nach 15 Jahren. Das maximale Follow-up in dieser Gewichtsklasse beträgt 19,3 Jahre.

Am wenigsten wurden die Stents in der Gewichtsklasse > 25 kg (n = 81) explantiert. In dieser Patientengruppe wurden nur 10 der insgesamt 81 implantierten Stents entfernt. Nach 5 Jahren beträgt die geschätzte Verweildauer der Stents in dieser Gewichtsklasse $87,9 \pm 4,4$ %, nach 10 Jahren $81 \pm 6,2$ %, fällt kurz danach auf $67,5 \pm 13,4$ % und bleibt anschließend bis zum max. Follow-up von 15,7 Jahren unverändert.

Die Explantationswahrscheinlichkeit der Gewichtsklasse < 10 kg ist im Vergleich zu den beiden größeren Gewichtsklassen signifikant höher ($p < 0,001$). Der Unterschied zwischen den Gewichtsklassen 10–25 kg und > 25 kg ist ebenfalls signifikant ($p = 0,001$).

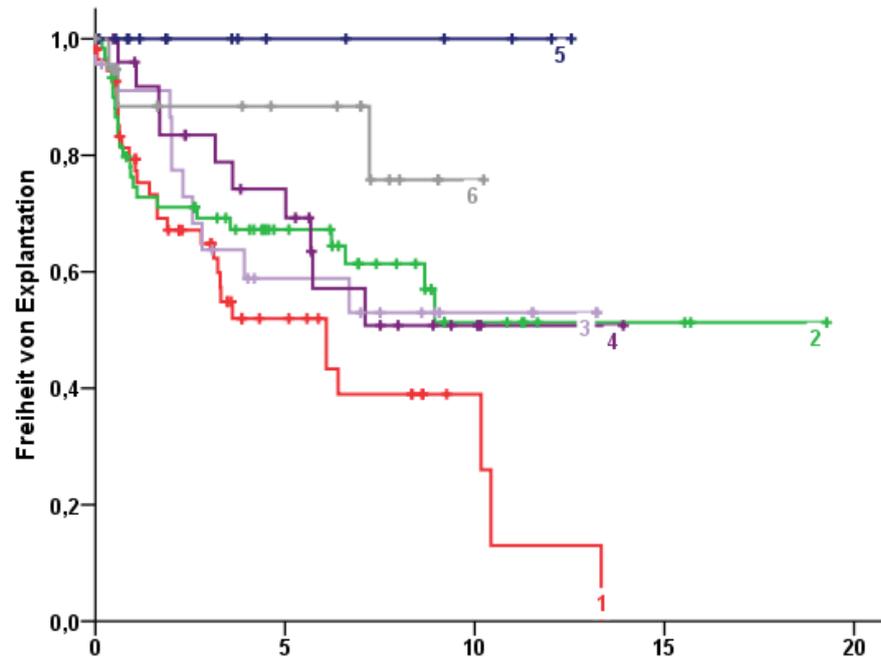
In der Gewichtsklasse < 10 kg beträgt die geschätzte Freiheit von Explantation 1,96 Jahre (95 %-KI: 0,39–3,54) und in der Gewichtsklasse 10–25 kg beträgt sie 10,4 Jahre (95 %-KI: 7,45–13,4). In der Gewichtsklasse > 25 kg liegt die Freiheit von Explantation bis zum maximalen Follow-up von 15,7 Jahren noch bei $67,5 \pm 13,4$ %.

Die Kaplan Meier Schätzkurve in den zuvor definierten Kategorien nach Körperoberfläche (KOF) ergab einen analogen Verlauf zu den Gewichtskategorien mit signifikant höherer Explantationsrate je kleiner die KOF war.

So ergab sich eine geschätzte in situ Verweildauer von 1,1 Jahre (95 %-KI: 0–2,5) der Stents, die bei Patienten mit einer KOF < 0,5 qm (n = 47) implantiert wurden.

Die geschätzte in situ Stentverweildauer bei Patienten mit einer KOF 0,5–1,3 qm (n = 98), betrug 10 Jahre (95 %-KI: 8–12,2). Die Stents, welche bei Patienten mit einer KOF > 1,3 qm (n = 64) implantiert wurden, zeigten bis zum maximalen Follow-up von 15,7 Jahren noch eine geschätzte in situ Verweildauer bzw. Freiheit von Explantation von $85 \pm 6,1$ %. Die geschätzte in situ Stentverweildauer/Freiheit von Explantation unterschied sich in den einzelnen KOF-Kategorien signifikant ($p < 0,001$).

5.5.3 Stentverweildauer in Abhängigkeit von der Diagnose



	Anzahl der Stents n=	Zeit in Jahren nach Stentimplantation			
1: TOF	60	15	3	0	0
2: PA+VSD	63	26	7	3	0
3:TAC	23	10	4	0	0
4: TGA	28	15	4	0	0
5: Fontan	15	5	3	0	0
6: PS/div	20	10	1	0	0

Abbildung 15: Kaplan Meier Schätzkurve: geschätzte in situ Stentverweildauer kategorisiert nach dem zugrunde liegenden Herzfehler (Diagnosen) der Patienten. Unter der x-Achse: Anzahl der noch zur Beobachtung stehenden Stents in den einzelnen Diagnosegruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten.

TOF: Fallot Tetralogie; PA+VSD: Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt; TAC: Truncus arteriosus communis, TGA: d-Transposition der großen Gefäße, Fontan: Z. n. Fontanoperation, PS/div: Pulmonalstenose oder andere Diagnosen als 1–5

Bei der Kategorisierung nach dem zugrunde liegenden Herzfehler zeigt sich, dass kein einziger Stent (n = 15), der bei Fontanpatienten implantiert wurde, im Beobachtungszeitraum wieder explantiert wurde (Fontan versus Fallot p = 0,001; Fontan vs. PA+VSD, TAC und TGA p < 0,05).

Es zeigt sich eine deutlich kürzere in situ Stentverweildauer bei TOF Patienten im Vergleich zu den hier weiter aufgeführten Diagnosen. In der TOF-Gruppe sind nach 5 Jahren bereits 23 explantiert, so dass die geschätzte Freiheit von Explantation nach 5 Jahren $52 \pm 7,5 \%$ und nach 10 Jahren $26 \pm 12 \%$ beträgt.

Die maximale Nachbeobachtungszeit in der TOF-Gruppe endet nach 13,3 Jahren. Zu diesem Zeitpunkt wird der noch zuletzt zur Beobachtung stehende Stent explantiert, so dass sich bei den TOF-Patienten eine geschätzte Stentverweildauer von 0 % nach 13,3 Jahren ergibt. Die geschätzte in situ Verweildauer für Stents in der TOF-Gruppe beträgt 6 Jahre (95 %-KI: 2,8–9,35).

Stents bei TOF-Patienten zeigen eine höhere Explantationswahrscheinlichkeit über die Zeit im Gegensatz zu den übrigen Diagnosegruppen. Dieser Unterschied ist jedoch im Vergleich zu PA+VSD-, TAC- und TGA-Patienten im Log-Rank Test nicht signifikant ($p = 0,054$).

In der Patientengruppe PA+VSD wurden insgesamt 24 von 63 Stents wieder explantiert. Die geschätzte Freiheit von Explantation beträgt nach 5 Jahren 67 ± 6 % und nach 10 Jahren immerhin noch $51 \pm 8,8$ %.

Die Diagnosegruppen PA+VSD, TGA und TAC zeigen einen sehr ähnlichen Kurvenverlauf ohne signifikante Unterschiede.

Tabelle 1: Alter, Gewicht und KOF zum Zeitpunkt der Stentimplantation in den verschiedenen Diagnosegruppen. Der Kruskal Wallis Test ergab keine signifikante Unterschiede ($p > 0,05$) in den verschiedenen Diagnosegruppen in Bezug auf das Alter, das Gewicht und die KOF.

	TOF (n = 60)	PA (n = 63)	TAC (n = 23)	TGA (n = 28)	Fontan (n = 15)	PS/div
Alter	7,5 J (2 LT–55 J)	5 J (2 LT–31 J)	4 J (0,1–22 J)	3,5 J (0,15–35 J)	5 J (2–33 J)	9,5 J (0–69 J)
Gewicht (kg)	20,8 (3,4–94)	17 (3,1–71)	20 (3–77)	17,2 (4–71)	16,2 (11–64)	27 (4–89)
KOF (qm)	0,83 (0,22–2,15)	0,72 (0,21–1,83)	0,82 (0,22–1,8)	0,71 (0,25–1,85)	0,69 (0,5–1,73)	0,99 (0,24–2,07)

Im Folgenden wird die Explantationshäufigkeit der Stents in den verschiedenen Diagnosegruppen dargestellt.

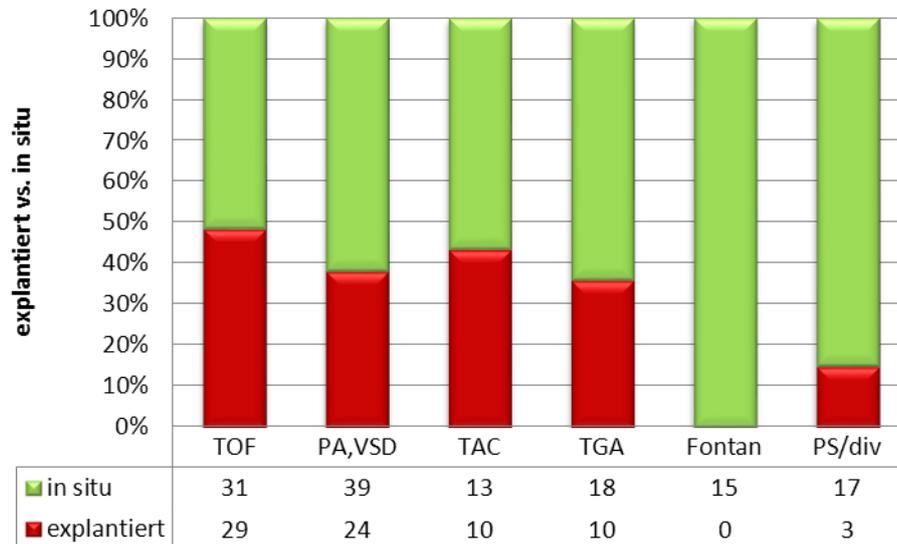
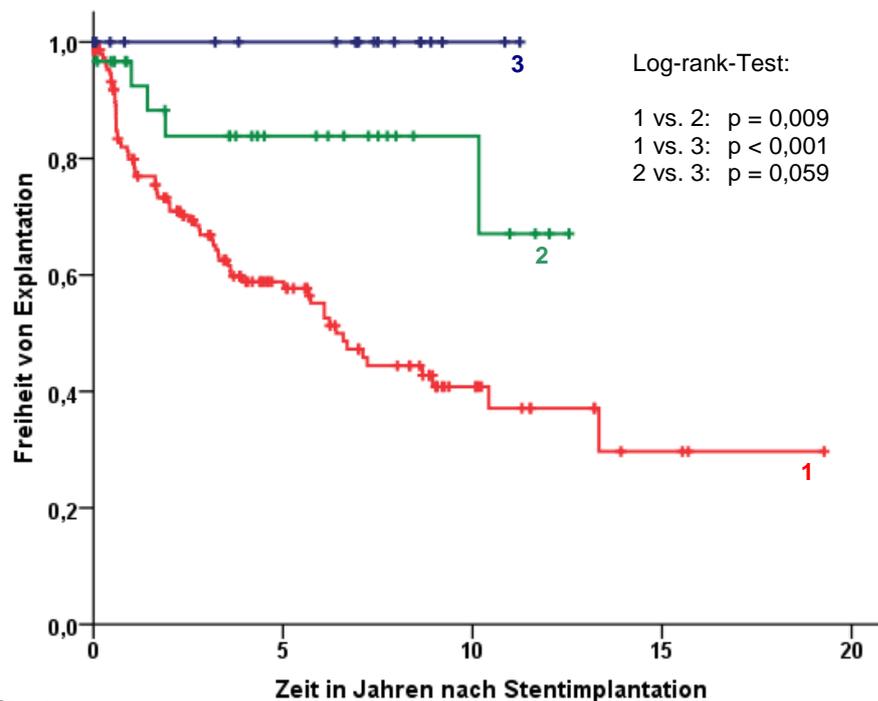


Abbildung 16: Anzahl der Stents in den verschiedenen Diagnosegruppen und deren Explantationshäufigkeit. Von den $n = 61$ bei TOF Patienten implantierten Stents wurden während des Beobachtungszeitraumes insgesamt 48 % der Stents ($n = 29$) wieder explantiert. In der PA+VSD Gruppe wurden 38 % der Stents ($n = 24$), bei den TAC 43 % ($n = 10$) und den TGA Patienten 35,7 % ($n = 10$) wieder explantiert. Kein Stent, der bei Fontanpatienten implantiert wurde, wurde wieder explantiert. In der Gruppe PS/div wurden 15 % ($n = 3$) der Stents wieder explantiert.

TOF: Fallot Tetralogie; PA+VSD: Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt; TAC: Truncus arteriosus communis, TGA: d-Transposition der großen Gefäße, Fontan: Z. n. Fontanoperation, PS/div: Pulmonalstenose oder andere Diagnosen als 1–5.

5.5.4 Stentverweildauer in Abhängigkeit vom Stenostyp



Anzahl der Stents		Zeit in Jahren nach Stentimplantation			
Gruppe1	154	52	15	3	0
Gruppe2	32	13	5	0	0
Gruppe3	23	16	2	0	0

Abbildung 17: Kaplan Meier Schätzkurve: Stentverweildauer/Freiheit von Explantation in Abhängigkeit vom Stenostyp (Gruppe 1–3):

Gruppe 1: Alle zentralen/den PA Stamm einbeziehenden Stenosen, max. Follow-up 19,3 J

Gruppe 2: Singuläre Stenosen ohne Einbeziehung des Stammes, max. Follow-up 12,5 J

Gruppe 3: Multiple periphere Stenosen, max. Follow-up 8,6 J

73,7 % aller Stents (n = 154) wurden in zentrale/den PA Stamm einbeziehende Stenosen (Gruppe 1) implantiert. Innerhalb des ersten Jahres nach Implantation wurden in dieser Gruppe 29 der Stents wieder explantiert, so dass die geschätzte Freiheit von Explantation bereits nach einem Jahr auf 80 ± 3 % sinkt. 52 Stents in dieser Gruppe haben ein längeres Follow-up als 5 Jahre. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden bereits 55 Stents wieder explantiert. Nach 5 Jahren beträgt die geschätzte in situ Verweildauer $58 \pm 4,3$ % und nach 10 Jahren $40,8 \pm 5$ %. Nach 13 Jahren sinkt sie weiter auf $29 \pm 8,2$ % ohne weitere Änderung bis zum maximalen Follow-up von 19,3 Jahren.

Die mediane in situ Verweildauer in zentrale Stenosen implantierter Stents beträgt 6,4 Jahre (95 %-KI: 5,0–7,7). Im Vergleich dazu zeigen die Stents, welche aufgrund einer einseitigen LPA/RPA Stenose (Gruppe 2, n = 32 Stents) oder aufgrund von multiplen

peripheren Stenosen (Gruppe 3, n = 23 Stents) implantiert wurden, eine deutlich geringere Explantationswahrscheinlichkeit über die Zeit ($p < 0,001$)

Bei den Stents in singulären LPA/RPA Stenosen (Gruppe 2) beträgt die geschätzte Freiheit von Explantation nach einem Jahr $96 \pm 3 \%$, nach 5 Jahren $83,8 \pm 7,5 \%$, und nach 10 Jahren $67,1 \pm 16 \%$. Das max. Follow-up beträgt 12,5 Jahre in dieser Gruppe.

Im Vergleich dazu haben die Stents, die bei Patienten mit multiplen peripheren Stenosen ohne Einbeziehung des Stammes implantiert wurde (Gruppe 3, n = 23 Stents) ein kurzes Follow-up von maximal 8,6 Jahren. In dieser Gruppe wurde im Beobachtungszeitraum kein einziger Stent wieder explantiert.

Tabelle 2: Alter, Gewicht und KOF der Patienten zum Zeitpunkt der Stentimplantation in den unterschiedlichen Stenostypen. Der Kruskal-Wallis Test ergab signifikante Unterschiede in Bezug auf das Alter ($p = 0,006$), das Gewicht ($p = 0,046$) und die KOF ($p = 0,032$).

Stenostyp	Zentrale Stenosen (n = 154)	LPA/ RPA ohne Stamm (n = 32)	Multiple periphere (n = 23)
Alter bei Implantation (J)	4 (2 LT–56 J)	7 (2 LT–69 J)	11 (1–55 J)
Gewicht (kg)	15,5 (3,4–94)	20,8 (3–92)	37 (11–64)
KOF (qm)	0,69 (0,21–2,15)	0,84 (0,22–2,09)	1,27 (0,51–1,74)

Stentverweildauer in Abhängigkeit vom Implantationsort

Es wurden insgesamt 38 Stents in den PA-Stamm/RVOT, 161 Stents in die LPA oder RPA und 11 Stents in die peripheren LPA/RPA Seitenäste implantiert. Hierbei zeigte sich eine signifikant häufigere und schnellere Explantation der Stents im PA-Stamm ($p < 0,001$). In den PA-Stamm implantierte Stents hatten eine geschätzte Freiheit von Explantation von nur 2,8 Jahren (95 %-KI: 0,85–4,77). In die hiläre LPA/RPA abgelegte Stents zeigten eine geschätzte in situ Verweildauer von 13,3 Jahren (95 %-KI: 9,9–17,65; $p < 0,001$). Bei den peripher implantierten Stents wurde bis zum max. Follow-up von 19,3 Jahren nur einer wieder explantiert.

5.5.5 Stentverweildauer und weitere mögliche Einflussfaktoren

Folgende Faktoren zeigten weder in den Kaplan Meier Schätzkurven, noch in der Coxregression einen signifikanten Einfluss auf die Stentverweildauer (siehe Tab. 4):

- Kardiochirurgische Voroperationen im Allgemeinen
- Eine vorherige operative Erweiterung im Bereich der betreffenden PA-Stenose
- Vorinterventionen im Bereich der betreffenden PA-Stenose
- das Vorhandensein von MAPCAs

Lediglich die Kategorisierung PAH zeigte signifikante Unterschiede.

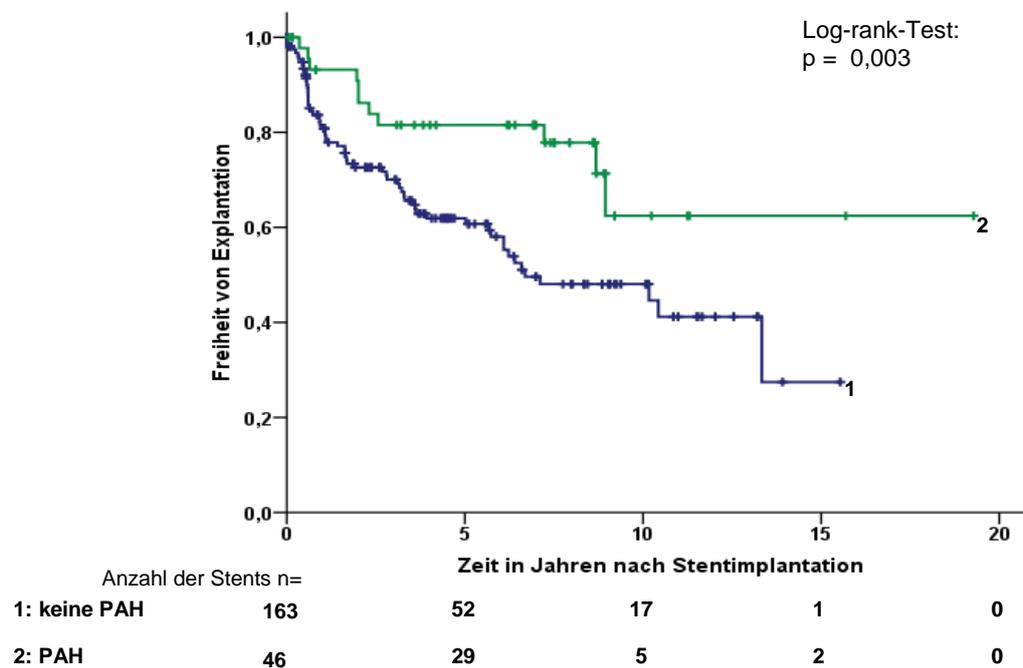


Abbildung 18: Kaplan Meier Schätzkurve: geschätzte in situ Stentverweildauer kategorisiert nach:
 1.) Stents bei Patienten ohne PAH (n = 163), max. Follow-up 15,5 J
 2.) Stents bei Patienten mit PAH (n = 46), max. Follow-up 19,3 J
 PAH: Pulmonal Hypertonie

Das maximale Follow-up der Stents (n = 163), die bei Patienten ohne PAH implantiert wurden, beträgt 15,5 Jahre. Bis zu diesem Zeitpunkt sinkt die geschätzte Freiheit von Explantation auf $27,5 \pm 12\%$. Die geschätzte medianen Verweildauer der Stents bei Patienten ohne PAH beträgt 6,7 Jahre (95 %-KI: 2,9–10,5). Im Gegensatz dazu bleibt die geschätzte Freiheit von Explantation der bei Patienten mit PAH implantierten Stents (n = 46) bis zum maximalen Follow-up von 19,3 Jahren bei $62,4 \pm 11\%$ (p = 0,003).

5.6 Auswertung der Explantationshäufigkeit nach Stent-Typen

5.6.1 Implantierte Stent-Typen und zeitlicher Wandel

Von den im Studienzeitraum (1992–2007) am DHZB in die PA eingesetzten Stents waren 23,9 % CP Stents (n = 50), 21,5 % Palmaz Stents (n = 45), 18,7 % periphere Jostents (n = 39), 13,9 % Open Cell Design Stents (n = 29), sowie 12 % Genesis Stents (n = 25). Der Anteil an Koronarstents (n = 10) machte mit 4,8 % aller Stents nur einen sehr geringen Anteil aus. 5,2 % der implantierten Stents waren diverse Stents (n = 11), hierunter sind Studienstents (unter anderem der Growth Stent (n = 7), sowie der Strecker, der Wall Stent und andere zusammengefasst.

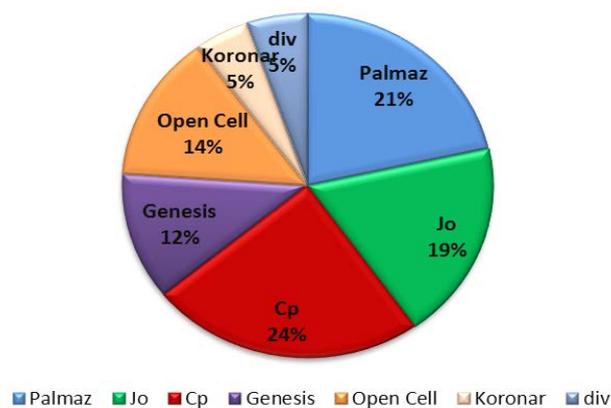


Abbildung 19: Prozentualer Anteil der unterschiedlichen Stent-Typen an der Gesamtzahl

Im Laufe der Zeit zeigt sich ein deutlicher Wandel in der Stentwahl.

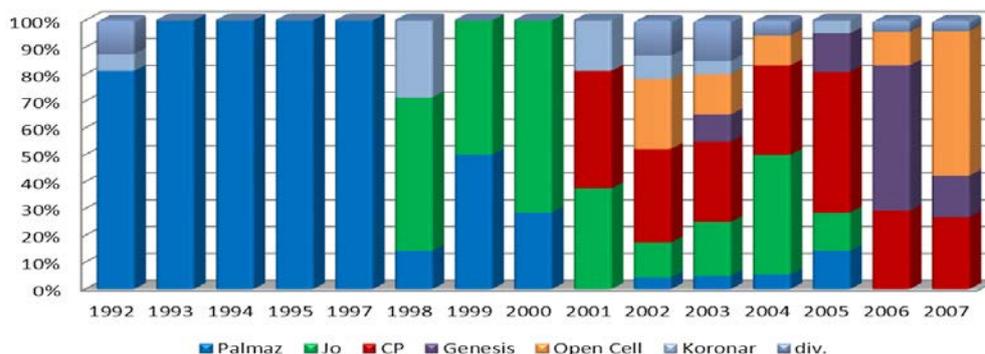
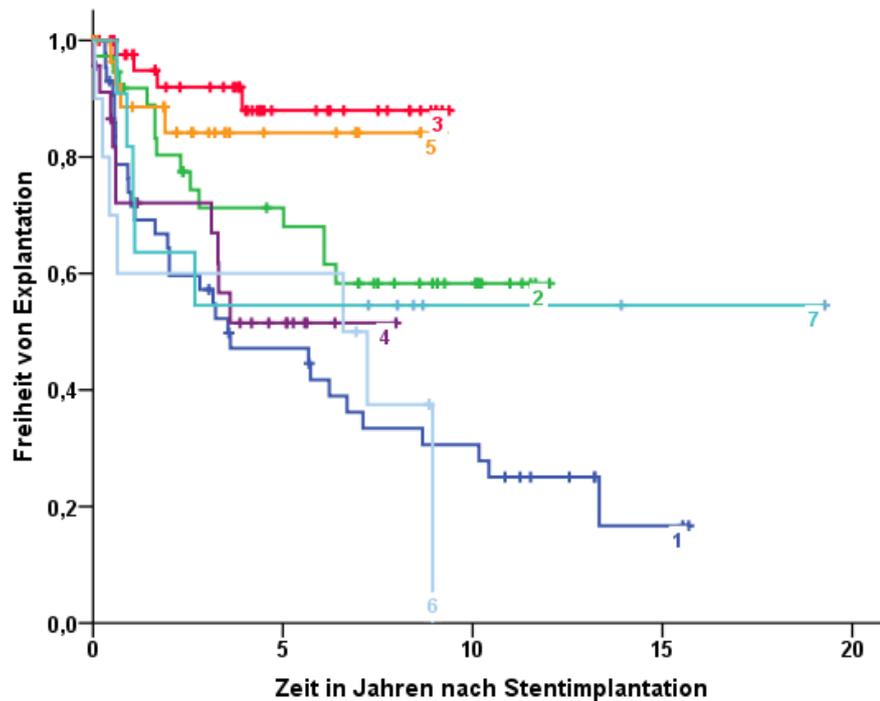


Abbildung 20: Darstellung des prozentualen Anteils der verwendeten Stent-Typen pro Kalenderjahr. 1992 begann die PA-Stent Implantation mit den Palmaz Stents, welche bis 1997 fast ausschließlich verwendet wurden. Ab 1998 wurden die Palmaz Stents zum Teil vom Jostent abgelöst, welcher bis 2005 verwendet wurde. Seit 2001 machen CP Stents einen Anteil von 25–45 % der pro Jahr in die PA implantierten Stents aus.

5.6.2 Stentverweildauer in Abhängigkeit vom Stent-Typ



1:Palmaz	45	18	11	2	0
2:Jostent	39	22	9	0	0
3:CP	50	14	0	0	0
4:Genesis	25	7	0	0	0
5:Open Cell	29	8	0	0	0
6:Koronar	10	6	0	0	0
7:div	11	6	2	1	0

Abbildung 21: Kaplan Meier Schätzkurve: Geschätzte in situ Stentverweildauer/Freiheit von Explantation in Abhängigkeit vom Stent-Typ 1–7 (siehe dazu die Legende unter der x-Achse inklusive der Anzahl der Stents, die zu den verschiedenen Zeitpunkten noch zur Beobachtung stehen).

Das maximale Follow-up der Palmaz Stents beträgt 15,7 Jahre, bis zu diesem Zeitpunkt fällt die geschätzte Freiheit von Explantation auf $16,7 \pm 8,3 \%$.

Zehn Jahre nach der Implantation der ersten Palmaz Stents stehen nur noch 11 von 45 Stents (24,4 %) zur Nachbeobachtung zur Verfügung. In diesem Zeitraum wurden 28 der implantierten Palmaz Stents wieder explantiert. Die geschätzte Freiheit von einer Explantation beträgt in dieser Stent-Kategorie nach 5 Jahren $47,2 \pm 7,8 \%$, nach 10 Jahren $30,6 \pm 7,4 \%$ und nach 15 Jahren $16,7 \pm 8,3 \%$. Die geschätzte in situ Verweildauer von Palmaz Stents beträgt 3,56 Jahre (95 %-KI: 0,13–6,98) bei einem maximalen Follow-up von 15,7 Jahren.

Die Palmaz Stents unterscheiden sich signifikant in ihrer Explantationswahrscheinlichkeit von den Jostents ($p = 0,013$), den Open Cell Design Stents ($p = 0,003$) und den CP Stents ($p < 0,001$). Der Unterschied zu den Genesis Stents ($p = 0,66$), den Koronarstents ($p = 0,90$) oder zu den Studienstents (div) war statistisch nicht signifikant ($p = 0,194$).

Der Genesis Stent ($n = 24$) wird erst seit 2003 implantiert und zeigt eine kurze Nachbeobachtungszeit (maximal 7,8 J). Eine Nachbeobachtungszeit von über 5 Jahren haben nur 7 Genesis Stents. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden bereits 10 Stents wieder explantiert ($n = 8$), so dass hier die geschätzte Freiheit von Explantation nach 5 Jahren $51,5 \pm 11 \%$ beträgt.

Die Jostents ($n = 39$) haben in dieser Studie eine maximale Nachbeobachtungszeit von 12 Jahren. 10 Jostents wurden in den ersten 5 Jahren und 4 weitere Stents im Zeitraum bis 10 Jahre nach Implantation wieder explantiert. Die geschätzte in situ Verweildauer der Jostents beträgt nach 5 Jahren $71 \pm 7,7 \%$ und nach 10 Jahren $58,3 \pm 8,6 \%$. Die geschätzte in situ Verweildauer/ Freiheit von Explantation der Jostents unterscheidet sich signifikant von den Palmaz Stents ($p = 0,013$), sowie von den CP Stents ($p = 0,017$), jedoch nicht von den übrigen Stent-Typen.

Von den implantierten 50 CP Stents wurden im Studienzeitraum nur 4 CP Stents wieder explantiert. Die geschätzte Freiheit von Explantation beträgt bei den CP Stents nach 5 Jahren $88,0 \pm 5,8 \%$ ohne weitere Änderung bis zum max. Follow-up von 9,4 Jahren.

Die geschätzte Freiheit von Explantation der CP Stents unterscheidet sich von den Palmaz-, den Genesis- und den Koronarstents (jeweils $p < 0,001$) sowie von den Jostents ($p = 0,017$). Nur zu den Open Cell Design Stents zeigt der CP Stent keinen signifikanten Unterschied in seiner Explantationsfreiheit ($p = 0,44$).

Open Cell Design Stents ($n = 29$), wie z. B. der Intrastent, Omnilink oder Herkulink, wurden ab 2002 implantiert und haben in dieser Studie ein maximales Follow-up von 6,4 Jahren. Die geschätzte Freiheit von Explantation beträgt bei den Open Cell Design Stents nach 5 Jahren $84,2 \pm 7,3 \%$ und ist nach den CP Stents im Vergleich zu den übrigen Stent-Kategorien am längsten.

Die Koronarstents ($n = 10$) zeigen eine 5 Jahres-Verweildauer von $60 \pm 15,5 \%$, welche nach 6 Jahren auf $50 \pm 15,8 \%$, nach 7 Jahren auf $37,5 \pm 16,1 \%$ und nach knapp 9 Jahren auf 0 % fällt. Die geschätzte in situ Verweildauer der Koronarstents beträgt 6,6 Jahre (95 %-KI: 0–15,6).

In der folgenden Abbildung wird der prozentuale Anteil der Stentimplantationen pro Stent-Typ veranschaulicht

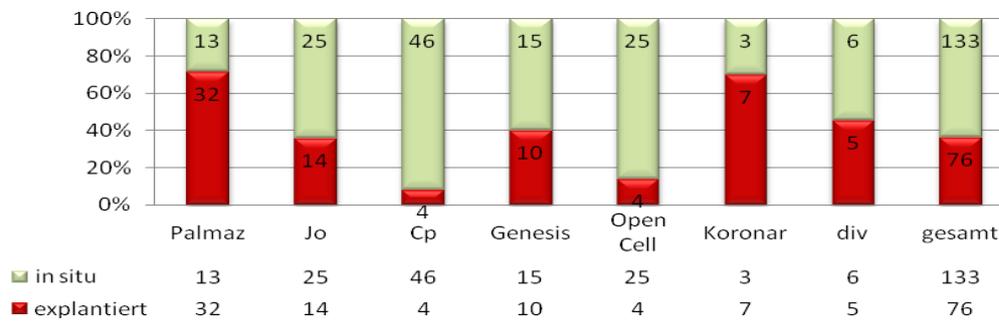


Abbildung 22: Darstellung der verwendeten Stent-Typen und deren Explantationsrate. Ca. 70 % der implantierten Palmaz und Koronarstents wurden explantiert. Die niedrigste Explantationsrate zeigen die CP Stents mit < 10 %.

Die verschiedenen Stent-Typen zeigen in Bezug auf Alter, Gewicht und KOF der Patienten signifikante Unterschiede im Kruskal Wallis Test ($p < 0,001$). So wurden z.B. die Koronarstents bei Patienten unter einem Jahr (2 LT–5 J) mit einem entsprechend niedrigen Körpergewicht von 5,2 kg (3–18 kg) und einer KOF von 0,3 qm (0,21–0,74 qm) implantiert. Im Gegensatz dazu wurden die CP Stents bei Patienten im Alter von 21,5 J (0–69 J), einem Gewicht von 57,5 kg (3–94 kg) und einer KOF von 1,7 qm (0,22–2,09 qm) implantiert ($p < 0,001$).

Lediglich ein Patient erhielt einen CP Stent im Säuglingsalter und das im Rahmen einer Hybridprozedur (intraoperative Stentimplantation in die RPA mit einem Diameter von 8mm).

Tabelle 3: Alter, Gewicht und KOF der Patienten zum Zeitpunkt der Stentimplantation, bei denen die unterschiedlichen Stent-Typen implantiert wurden. Die Alters-, Gewichts- und KOF-Unterschiede sind signifikant ($p < 0,001$).

	Palmaz (n = 45)	Jostent (n = 39)	CP (n = 50)	Genesis (n = 25)	Open-Cell (n = 29)	Koronar (n = 10)	div (n = 11)
Alter	4 J (0,1–39 J)	3 J (0,3–22 J)	21,5J (0,2–69 J)	1 J (2 LT–11 J)	6 J (1–55 J)	0 J (3 LT–5 J)	3 J (3 LT–25 J)
Gewicht (kg)	13,6 (4–64)	14 (4–94)	57,5 (3–92)	11 (4–30)	19 (10–87)	5,2 (3–18)	13 (5–56)
KOF (qm)	0,6 (0,24–1,74)	0,6 (0,24–0,61)	1,7 (0,22–2,09)	0,5 (0,23–1,1)	0,8 (0,46–0,76)	0,3 (0,21–0,74)	0,6 (0,3–1,66)

5.7 Cox-Regression: Mögliche Einflussfaktoren einer Stentexplantation

Tabelle 4: Univariate sowie multivariate Cox-Regression bezüglich einer Stentexplantation

Untersuchte Faktoren	Univariate Analyse			Multivariate Analyse*		
	HR	95 %-KI	p-Wert	HR*	95 %-KI*	p-Wert*
Patientenalter (Änderung pro Jahr)	0,91	0,86–0,96	<0,001			
Patientengewicht (Änderung pro kg)	0,97	0,95–0,99	<0,001			
Körperoberfläche (Änderung pro qm)	0,27	0,13–0,54	<0,001			
TOF (n = 60) vs. Rest	3,04	1,87–4,95	<0,001	2,5	1,55–4,0	<0,001
PA+VSD (n = 63) vs. Rest	0,956	0,58–1,15	0,887	1,1	0,67–1,84	0,62
TAC (n = 23) vs. Rest	1,02	0,52–2,00	0,955	0,91	0,46–1,78	0,78
TGA (n = 28) vs. Rest	0,94	0,48–1,84	0,86	0,64	0,32–1,27	0,177
Fontan(n = 15) vs. Rest ‡	‡			‡		
PAH ja (n = 46) vs. nein	0,29	0,14–0,61	0,001	0,51	0,27–0,98	0,04
Mapcas ja (n = 57) vs. nein	0,75	0,45–1,27	0,28	0,773	0,46–1,3	0,34
Voroperation ja (n = 188) vs. nein	0,88	0,47–1,65	0,698	0,5	0,24–1,1	0,056
Z. n. op. Erweiterung ja (n = 88) vs. nein	0,86	0,53–1,40	0,537	0,62	0,38–1,01	0,052
Vorinterventionen ja (n = 84) vs. nein	0,96	0,6–1,5	0,95	1,3	0,83–2,2	0,23
Stentdiameter: pro mm Zunahme	0,95	0,88–1,03	0,19	0,985	0,9–1,1	0,75
Palmaz Stents (n = 44) vs. Rest	2,45	1,54–3,9	<0,001	2,28	1,42–3,65	0,001
Jostents (n = 39) vs. Rest	0,805	0,45–1,44	0,466	0,473	0,26–0,86	0,013
CP Stents(n = 50) vs. Rest	0,195	0,07–0,54	0,001	0,931	0,26–3,27	0,91
Genesis Stents (n = 25) vs. Rest	1,662	0,86–3,26	0,14	0,897	0,446–1,8	0,761
Open Cell Design Stents (n = 29) vs. Rest	0,39	0,14–1,07	0,067	0,553	0,2–1,53	0,254
Koronarstents (n = 10) vs. Rest	2,02	0,92–4,4	0,079	1,275	0,57–2,83	0,55
Stent in PA-Stamm (n = 38) vs. Rest	5,95	2,84–14,7	<0,001	3,95	2,6–6,6	<0,001
Zentrale PA-Stenose (n = 154) vs. Rest	5,98	2,39–14,7	<0,001	4,2	1,71–10,73	0,002

HR: Hazard Ratio; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall

Multivariate Analyse *: adjustiert nach Alter und Gewicht

TOF vs. Rest: bei Patienten mit Fallot Tetralogie implantierte Stents (n=60) im Vergleich zu allen übrigen

PA+VSD: Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt

TAC: Truncus arteriosus communis

TGA: Transposition der großen Gefäße

Fontan ‡ aufgrund niedriger Fallzahl und fehlender Explantation in dieser Gruppe nicht valide auswertbar

PAH: Stents bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie vs. ohne PAH

MAPCAS: aortopulmonale Kollateralen ja: Stents bei Patienten mit MAPCAS versus ohne MAPCAS

Voroperationen: allgemeine kardiochirurgische Operationen vor Stentimplantation ja vs. nein

Z.n. operativer Erweiterung: Stentimplantation in einen Bereich, der zuvor bereits operativ erweitert wurde

Vorinterventionen: Stentimplantation in einen Bereich, der zuvor bereits interventionell behandelt wurde

In der univariaten Cox-Regression zeigt sich mit steigendem Alter, Gewicht und KOF ein sinkendes Risiko für eine Stentexplantation. Dies ist am deutlichsten an der KOF zu sehen: Mit Zunahme der KOF pro qm sinkt das Risiko für eine Stentexplantation um den Faktor 0,27 (95 %-KI: 0,13–0,54; $p < 0,001$). Mit Zunahme des Körpergewichtes pro kg sinkt das Explantationsrisiko um den Faktor 0,97 (95 %-KI: 0,95–0,99) und pro Lebensjahr um 0,91 ($p < 0,001$).

Wie bereits in den Kaplan Meier Kurven beschrieben, ist die Diagnose TOF ein großer Risikofaktor. Die Wahrscheinlichkeit für eine Stentexplantation ist bei den TOF Patienten mit einem Hazard Ratio (HR) von 3,04 (95 %-KI: 1,87–4,95) im Vergleich zu allen übrigen Diagnosegruppen signifikant erhöht ($p < 0,001$). Dieser Unterschied bleibt auch nach Adjustierung nach Alter und Gewicht mit einem HR von 2,5 (95 %-KI: 1,55–4,0) bestehen ($p < 0,001$).

Palmaz Stents zeigen in dieser Studie ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Explantation mit einem HR von 2,45 (95 %-KI: 1,54–3,9) im Vergleich zu den restlichen Stents ($p < 0,001$). Auch hier bleibt der Unterschied nach Adjustierung nach Alter und Gewicht mit einem HR von 2,28 (95 %-KI: 1,42–3,65) bestehen ($p = 0,001$).

Im Gegensatz dazu zeigen die CP Stents eine signifikant niedrigere Explantationswahrscheinlichkeit in der univariaten Analyse mit einem HR von 0,195 (95 %-KI: 0,07–0,54) im Vergleich zu allen anderen Stents ($p = 0,001$). Nach Adjustierung nach Alter und Gewicht hebt sich dieser Vorteil bei den CP Stents jedoch im Vergleich zu den restlichen Stents mit einem HR von 0,93 (95 %-KI: 0,26–3,27) wieder auf ($p = 0,91$).

Die Jostents zeigen im Vergleich zu den übrigen Stents in der univariaten Analyse einen nicht signifikanten Vorteil mit einem HR von 0,8 (95 %-KI: 0,45–1,44), ($p = 0,466$). Dieser Vorteil wird nach Adjustierung nach Gewicht und Alter jedoch noch deutlicher und signifikant mit einem HR von 0,47 (95 %-KI: 0,26–0,86), ($p = 0,013$).

Wie bereits aus den Kaplan Meier Kurven hervorging, zeigen Stents, welche bei zentralen Stenostypen implantiert wurden, eine sehr hohe Explantationswahrscheinlichkeit im Vergleich zu den übrigen Stents. Die HR für zentrale Stenostypen beträgt in der univariaten Analyse 5,98 (95 %-KI: 2,39–14,7; $p < 0,001$) und bleibt auch nach Adjustierung nach Alter und Gewicht mit 4,2 (95 %-KI: 1,71–10,73; $p < 0,001$) signifikant erhöht.

5.8 OP-Indikationen bei der Stentexplantation

Analysiert man die Gründe, warum 76 der 209 implantierten Stents explantiert wurden, so findet man als führende OP-Indikation:

- 1) Indikation zum PKE, Stent intakt (n = 34)
- 2) PKE und zusätzliche kontralaterale bzw. proximale Stenose, Bifurkationserweiterung indiziert, Stent intakt (n = 10)
- 3) PKE + proximale PA und Abgangsstenosen ipsi- oder kontralateral und Restgradient über Stent (n = 14)
- 4) Stent erfasst die Stenose nicht korrekt, da disloziert (n = 2)
- 5) Stent ist nicht weiter dilatierbar/zu klein (n = 6)
- 6) Stent mit hohem Rest-Druckgradienten und bestehende nicht intervenierbare Bifurkationsstenose (n = 10)

Somit wurden 57,9 % der explantierten Stents (n = 44) im Rahmen eines Pulmonal-Klappenersatzes bzw. bei einer Korrekturoperation mitentfernt, ohne dass eine unzureichende Behebung der Stenose durch den Stent vorlag.

5.9 Reinterventionen am implantierten Stent

Bei insgesamt 133 der implantierten Stents erfolgte mindestens eine Nachdilatation nach 6,5 Monaten (MIN 2 Tage, MAX 12 J). Bei $> 2/3$ der redilatierten Stents ($n = 90$) handelte es sich bei der ersten Nachdilatation um ein geplantes zweizeitiges Vorgehen der ursprünglichen Stentimplantation, so dass diese nicht als eigentliche Reintervention zu werten ist.

Dabei wurde der Gradient über dem Stent, welcher vor der Nachdilatation 25 mmHg (0–100 mmHg) betrug auf 5 mmHg (0–65 mmHg) gesenkt ($p < 0,001$). Der RV Druck fiel von 69 mmHg (34–150 mmHg) auf 56 mmHg (28–130 mmHg) ab ($p < 0,001$). Bei 51 Stents erfolgte eine 2. Nachdilatation nach 30,7 Monaten (2–116 Monate), bei 21 Stents eine 3. Nachdilatation nach 65 Monaten (13,3–127 Monate) und bei 5 Stents erfolgten 4 Nachdilatationen im Zeitraum von 79 Monaten (39–106 Monate). Bei der ersten Nachdilatation konnte der Gefäßdiameter im Vergleich zum Implantationsdiameter signifikant erweitert werden ($p < 0,001$).

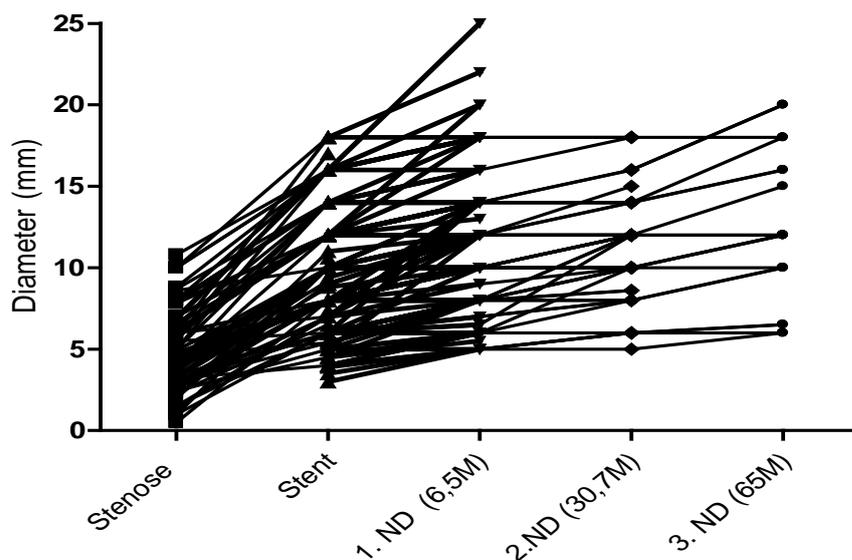


Abbildung 23: Durchmesser des PA Gefäßes an der Stenose und erreichte Gefäßdiameterzunahme durch die Stentimplantation (Stent), sowie bei den folgenden Nachdilatationen. Der minimale Diameter betrug an der Stenose 4,4 mm (0,5–10,8 mm). Durch die Stentimplantation ($n = 209$) wurde ein Diameter von 9,7 mm (3–18 mm) erreicht. Bei der 1. Nachdilatation ($n = 133$) nach 6,5 Monaten konnte ein Diameter von 12 mm (4–25 mm) erreicht werden, nach der 2. Nachdilatation ($n = 51$) nach 30,7 Monaten zeigt sich weiterhin ein Diameter von 12 mm (5–18 mm) und auch nach der 3. Nachdilatation ($n = 21$) nach 65 Monaten ist im Median ein Diameter von 12mm (6–20 mm) zu verzeichnen. Trotz im Median gleich bleibender Stent/Gefäßdiameter wurde jedoch durch jede Nachdilatation ein Diametergewinn des einzelnen Stents im Vergleich zum Vorwert (+1mm) erzielt.

5.9.1 Stents ohne jegliche Manipulation versus Stents mit Reintervention

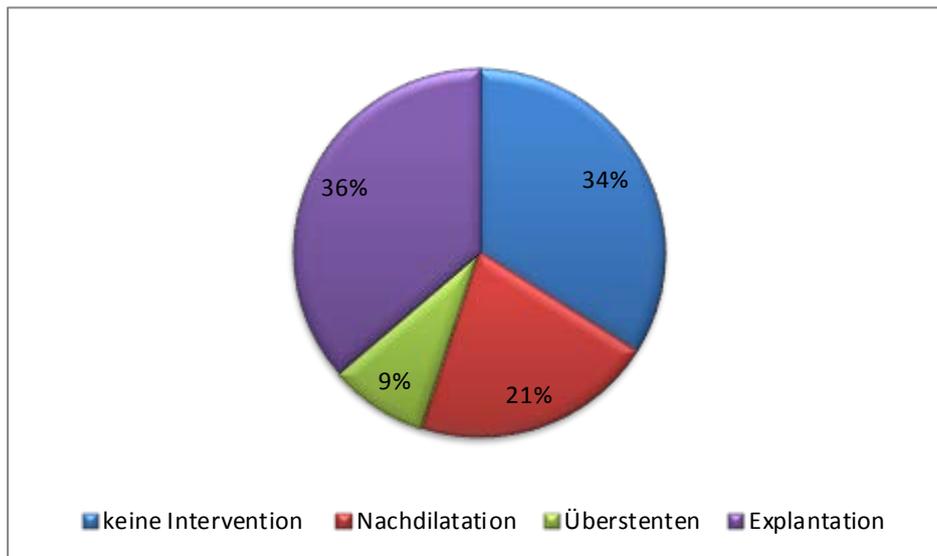


Abbildung 24: Differenzierung der Stents nach Folgeprozeduren in 1.) keine Intervention, 2.) Nachdilatation, 3.) Überstenten und 4.) Explantation. Zweizeitig implantierte Stents, die anschließend keine weitere Prozedur mehr erhielten, wurden zur Kategorie: „keine Intervention“ gezählt.

34 % aller implantierten Stents ($n = 71$) blieben im Studienzeitraum ohne jegliche Manipulation in situ. Darunter sind jedoch 21 Stents zweizeitig implantiert worden (d.h. mit einer geplanten Nachdilatation).

36,4 % aller implantierten Stents ($n = 76$) wurden explantiert. Dabei wurden 47 primär (inklusive 21 zweizeitig implantierter Stents), 23 nach mindestens einer Nachdilatation und 6 Stents nach vorheriger Nachdilatation und Überstenten explantiert.

29,6 % der implantierten Stents ($n = 62$) erhielten Reinterventionen ohne folgende Explantation. Dabei wurden 21 % aller Stents ($n = 44$) ausschließlich nachdilatiert (35 Stents: 1 Nachdilatation, 8 Stents: 2 Nachdilatationen, 1 Stent: 3 Nachdilatationen) und 8,6 % aller Stents ($n = 18$) wurden nach vorheriger Redilatation überstentet.

5.9.2 Freiheit von einer Reintervention

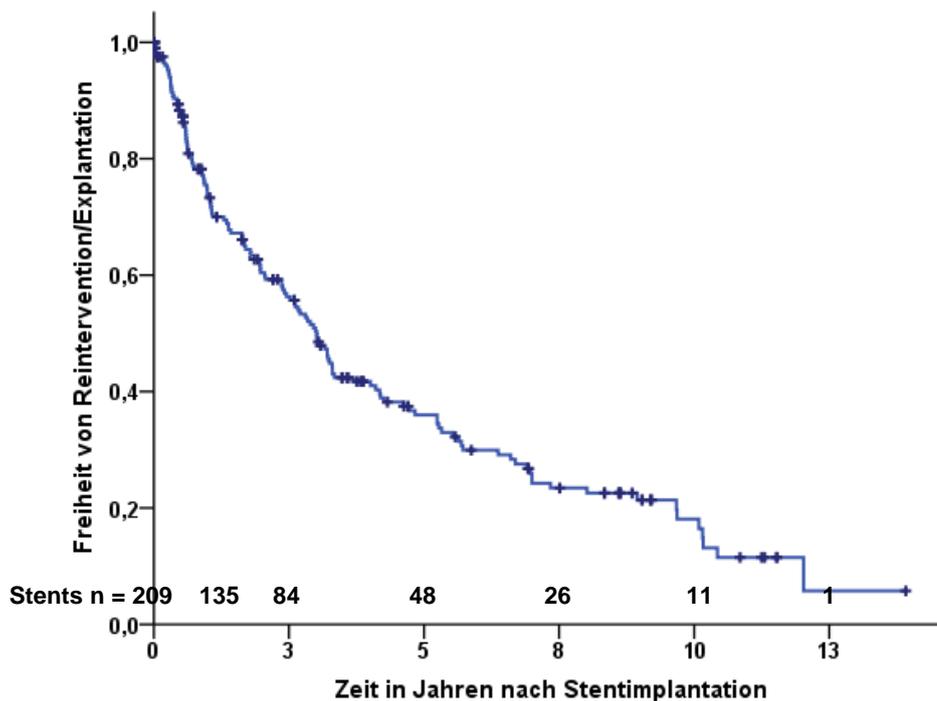


Abbildung 25: Kaplan Meier Schätzkurve bezüglich Freiheit von jeglicher Reintervention (interventionell oder operativ).

Die geschätzte Freiheit von jeglicher Reintervention inklusive der Stentexplantation beträgt nach einem Jahr $74 \pm 3\%$, nach 5 Jahren: $36 \pm 3,7\%$ und nach 10 Jahren $18,1 \pm 3,7\%$. Die maximale interventionsfreie Nachbeobachtungszeit endet nach 13,9 Jahren. Die geschätzte Freiheit von einer Reintervention oder Explantation beträgt 3 Jahre (95 %-KI: 2,5–3,5).

5.9.3 Faktoren, die eine Reintervention oder Stentexplantation begünstigen

Die Cox-Regression bezüglich des Risikos einer Reintervention (inklusive Stentexplantation) zeigt – wie auch die Cox-Regression bezüglich Explantation allein – eine Abhängigkeit vom Lebensalter, dem Körpergewicht und der Körperoberfläche des Patienten zum Zeitpunkt der Implantation: pro Lebensjahr sinkt das Risiko für eine Reintervention/Explantation um den Faktor 0,944 (95 %-KI: 0,92–0,97; $p < 0,001$). Beim Gewicht sinkt das Risiko pro kg Körpergewicht um den Faktor 0,98 (95 %-KI: 0,97–0,98; $p < 0,001$) und bei der KOF pro qm um den Faktor 0,38 (95 %-KI: 0,26–0,569; $p < 0,001$).

Aufgrund der deutlichen Alters- und Gewichtsabhängigkeit wurde mit den übrigen Faktoren eine multivariate Cox-Regression adjustiert nach Alter und Gewicht durchgeführt (siehe nachfolgende Tabelle 5)

Tabelle 5: Multivariate Cox Regression adjustiert nach Alter und Gewicht zur Ermittlung von Faktoren, die eine Reintervention am Stent (inklusive Stentexplantation) begünstigen

Untersuchte Faktoren	HR	95 %-KI	p-Wert
TOF (n = 60) vs. Rest	1,375	0,92–2,0	0,116
PA+VSD (n = 63) vs. Rest	1,43	1,01–2,05	0,046
TAC (n = 23) vs. Rest	0,886	0,54–1,46	0,634
TGA (n = 28) vs. Rest	0,69	0,43–1,11	0,128
Fontan (n = 15) vs. Rest	0,53	0,23–1,24	0,144
Div.+PS (n = 21) vs. Rest	0,67	0,35–1,29	0,234
PAH(n = 46) ja vs. nein	0,934	0,62–1,41	0,75
Mapcas ja (n=57) vs. nein	0,88	0,6–1,28	0,50
Voroperationen ja (n=188) vs. nein	0,619	0,37–1,02	0,062
Z. n. operativer Erweiterung ja (n=88) vs. nein	1,05	0,75–1,48	0,76
Vorinterventionen im Stentbereich ja (n=84) vs. nein	1,31	0,93–1,87	0,127
Stentdiameter: pro mm Zunahme	0,98	0,92–1,05	0,63
Palmaz Stents (n = 44) vs. Rest	1,63	1,05–2,52	0,029
Jostents (n = 39) vs. Rest	0,555	0,34–0,9	0,017
CP Stents (n = 50) vs. Rest	1,39	0,78–2,75	0,33
Genesis Stents (n = 25) vs. Rest	0,644	0,35–1,16	0,144
Open Cell Design (n = 29) vs. Rest	0,74	0,38–1,42	0,36
Koronarstents (n = 10) vs. Rest	0,84	0,38–1,83	0,66
Implantationsort PA-Stamm (n = 38) vs. Rest (n = 171)	3,3	1,58–6,48	0,001
Zentrale Stenose(n = 154) vs. Rest	2,4	1,16–4,93	0,018

HR: Hazard Ratio; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall

TOF vs. Rest: bei Patienten mit Fallot Tetralogie implantierte Stents im Vergleich zu allen übrigen

PA+VSD: Pulmonalatresie mit VSD

TAC: Truncus arteriosus communis

TGA: Transposition der großen Gefäße

PAH ja vs. nein: Stents bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie vs. ohne PAH

MAPCAS: aortopulmonale Kollateralen ja versus nein

Voroperationen: ja vs. nein: allgemeine kardiochirurgische Operationen vor Stentimplantation ja vs. nein

Z.n. operativer Erweiterung: Stentimplantation in einen Bereich, der zuvor bereits operativ erweitert wurde

Vorinterventionen: Stentimplantation in einen Bereich, der zuvor bereits interventionell behandelt wurde

In der multivariaten Cox-Regression für eine Reintervention oder Explantation zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko bei den Stents von PA+VSD Patienten im Vergleich zu den Stents der übrigen Diagnosegruppen (HR: 1,43; 95 %-KI: 1,01–2,05; $p = 0,046$). Es zeigte sich ebenfalls eine erhöhte Reinterventions- oder Explantationswahrscheinlichkeit bei den Stents in zentralen Stenosen im Vergleich zu den nicht-zentralen Stenosen (HR: 3,3; 95 %-KI: 1,58–6,48; $p = 0,018$), sowie bei den Palmaz Stents im Vergleich zu den restlichen Stents (HR: 1,63; 95 %-KI: 1,58–6,48; $p = 0,001$). Jostents zeigten ein erniedrigtes Risiko mit einem HR von 0,55 (95 %-KI: 1,01–2,05) im Vergleich zu den restlichen Stents ($p = 0,017$).

Überstentete Stents

11,5 % der Stents ($n = 24$ bei 17 Patienten) wurden nach einer Zeit von 28,4 Monaten (0,3–95,6 Monaten) überstentet, 6 davon zu einem späteren Zeitpunkt explantiert.

Alter der Patienten bei Implantation: 3,5 Jahre (0,5–28 J); KOF bei Implantation: 0,68 qm (0,3–1,83 qm); Gewicht bei Implantation: 15,7 kg (5,3–77 kg);

Diagnosen: 4 x TOF, 12 x PA+VSD, 2 x TAC, 4 x TGA, 2 x PS;

Stent-Typen: 3 Palmaz Stents, 3 Jostents, 5 CP Stents, 5 Genesis Stents, 1 Open Cell Design Stents, 2 Koronarstents, 4 Growth und 1 Strecker Stent.

Gründe für ein Überstenten waren:

- 11 verbliebene Restengen
- 6 Restengen mit zusätzlich gebrochenen Stents
- 1 Intimaproliferation/Restenge
- 2 Intimaproliferationen mit proximaler/distaler Stenose
- 1 proximale Enge
- 3 Growth Stents, die beim Nachdilatieren überstentet wurden

Stentbrüche kamen insgesamt 12 Mal vor, von denen 4 entfernt wurden. Als führende OP-Indikation wurde in zwei dieser Fälle ein PKE und in zwei der Fälle eine distale Homograft-Stenose genannt, so dass sie oben als nicht stentbedingte Explantationen miterfasst wurden. 6 der gebrochenen Stents wurden überstentet.

Bei den 12 gebrochenen Stents handelte es sich um 6 Genesis-, 4 CP-, 1 Palmaz- und 1 Mega LD-Stent.

5.10 Komplikationsrate bei der Stentimplantation/Herzkatheteruntersuchung

Bei der Implantation der 209 Stents sind insgesamt 16 (7,7 %) und bei den 131 Reinterventionen 4 Komplikationen (3 % bei 131 Reinterventionen) beschrieben.

Dabei handelte es sich in 10 Fällen um eine Stentdislokation, in jeweils 4 Fällen um eine Stentmigration oder ein Platzen des Ballons und in einem Fall um einen passageren AV-Block. Das Platzen des Ballons erbrachte jedoch keine nachteilige Konsequenz für die Patienten, der Stent konnte dennoch korrekt positioniert und entfaltet werden, so dass dies eher als ein technisches Problem als eine Komplikation betrachtet wird. Hervorzuheben ist nur eine schwere Komplikation, bei der es durch die Stentimplantation zu einer teilweisen Miterfassung eines Pulmonalklappensegels (Monocusp) kam, mit daraus resultierender Klappendysfunktion.

Verstorbene Patienten

Im Beobachtungszeitraum von 1/1992 bis 6/2011 sind 16 von den 133 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit $n = 24$ Stents verstorben. Der Abstand zur Stentimplantation betrug 8,1 Monate (3 Tage bis 15 J), das Alter bei der Implantation 9 Jahre (0–69 J) und das Körpergewicht 24 kg (3,1–68,5 kg). Die Diagnosen der verstorbenen Patienten und Anzahl der implantierten Stents waren: 6 Patienten mit TOF (10 Stents), 3 mit PA+VSD (4 Stents), 2 mit TAC (5 Stents), 2 mit TGA (2 Stents), 2 mit Fontan (2 Stents) und ein Patient mit Z. n. Herztransplantation (1 Stent).

Bei 6 dieser Patienten waren die Stents ($n = 10$) bereits explantiert gewesen. Todesursachen waren hierbei: postoperative Komplikationen ($n = 4$ Patienten), Endokarditis (1 Patient) und Herzinsuffizienz (1 Patient).

Todesursache bei den Patienten ($n = 10$) mit den nicht explantierten Stents ($n = 14$):

1. Herzinsuffizienz ($n = 5$ Patienten: 2 Fontan, 2 PAH, 1 TOF; insgesamt 8 Stents)
2. komplizierter Verlauf nach Korrekturoperation und folgenden Re-Operationen ($n = 2$ Säuglinge mit PA+VSD und TAC; insgesamt 2 Stents)
3. thorakale Blutung ($n = 1$ Patient, 6 Monate nach HLTX, nicht-stentbedingt; 1 Stent)
4. post-operative Komplikationen ($n = 2$ TOF Patienten, Alter 13 und 31 J, die Stentimplantation erfolgte direkt post-operativ bei RV Versagen, jedoch auch nach Stents anhaltend RV-Versagen; insgesamt 3 Stents)

6 Diskussion

Hämodynamische Änderungen

In dieser Studie wurde eine Verdopplung des Gefäßlumens von 4,8 mm (0,5–10,8 mm) auf 10 mm (3–18 mm) erreicht ($p < 0,001$). Damit wurde der Druckgradient von 45 mmHg (2–130 mmHg) auf 10 mmHg (0–100 mmHg) gesenkt ($p < 0,001$) und eine RV Druckreduzierung von ca. 3/4 auf ca. 1/2 Systemdruck erreicht ($p < 0,001$). Es handelt sich hierbei um eine heterogene Patientenpopulation, welche zum Teil auch noch native Herzfehler wie z. B. Patienten mit PA+VSD beinhaltet, die auch nach einer erfolgreichen Intervention hohe RV-Drücke aufweisen, so dass die hämodynamischen Veränderungen umso eindrucksvoller erscheinen.

Diese unmittelbaren hämodynamischen Veränderungen wurden bereits in den ersten experimentellen Studien beim Einsatz von PA-Stents von Lock und Kollegen beschrieben und führten zu einer schnellen Akzeptanz der interventionellen Therapie (3, 88, 89, 91, 115, 116). Durch ihren minimalinvasiven Ansatz hat sich die Stentimplantation als Therapie der Wahl vor der operativen Therapie durchgesetzt (94). Stent Implantationen zeigen sowohl ein exzellentes Akutergebnis, wie auch einen anhaltend verbesserten Diameter des gestenteten Gefäßes nach einem Jahr Follow-up, sowie eine Reduktion des RV-Druckes bei Patienten jeden Alters (116-118).

Betrachtung der in den Jahren 1992 und 1993 im DHZB implantierten Stents

Aufgrund ihrer besonders langen Nachbeobachtungszeit von 19,5 Jahren wurde der Verlauf der ersten am DHZB (1992 und 1993) eingesetzten Stents ($n = 22$) gesondert dargestellt. Es zeigt sich, dass die Stents initial hauptsächlich bei Patienten mit PA+VSD implantiert wurden. Dabei wurden die Stents zu 54,5 % ($n = 12$) im PA-Stamm bzw. RVOT, zu 40,9 % ($n = 9$) in die RPA und LPA und zu 4,5 % ($n = 1$) in der Peripherie abgelegt. Nach knapp 3 Jahren waren 81,8 % dieser Stents ($n = 18$) wieder explantiert. Die Explantation der Stents war in den meisten Fällen bereits durch eine noch ausstehende Korrekturoperation vorprogrammiert. Nur 16,7 % der Stentexplantationen ($n = 3$) wurden aufgrund einer nicht suffizienten Behebung der Stenose durchgeführt. Bereits in der initialen Phase des Einsatzes von PA-Stents bewies sich diese Therapieform somit als sehr effektiv. Der als einziger in der Peripherie eingesetzte Stent (Strecker Stent) blieb bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit von 19,5 Jahren in situ und konnte komplikationslos mehrmals

nachdilatiert werden. Und obwohl es zu einer kompletten Thrombosierung des Stents nach einem Zeitraum von 5,4 Jahren kam, konnte der Stent erfolgreich rekanalisiert und durch einen Jostent von initial 5 mm auf 8 mm und weitere zwei Jahre später, d. h. 7,5 Jahre nach initialer Stentimplantation auf zuletzt 10 mm aufdilatiert werden.

Dies zeigt, dass eine Therapie von peripheren PA-Stenosen, die chirurgisch sehr schwer oder kaum zugänglich sind, erfolgreich durch die Stent-Therapie behandelt werden können und wiederholte Eingriffe auch ohne jegliche Komplikationen im Langzeitverlauf möglich sind. Eine wiederholte Rekanalisation durch eine Operation wäre an dieser Stelle sowohl technisch kaum möglich gewesen als auch durch die damit einhergehenden Verwachsungen mit einem hohen Operationsrisiko verbunden. Durch die interventionelle Stent-Therapie kann man somit auch Patienten, die ein hohes Risiko für eine Operation aufweisen, einer Therapie zukommen lassen. Auch bei kleinen Lungenarealen ist die Stent-Therapie aufgrund des besseren Nutzen-Risikoverhältnisses im Gegensatz zur Chirurgie empfehlenswert.

Demographischer Wandel bei der Stentimplantation: Kinder vs. Erwachsene

In dieser Studie fällt ein Wandel des Patientenlientels über die Zeit auf. Zu Beginn der Studie erfolgten die Stentimplantationen hauptsächlich bei Kindern.

Dabei stellt sich die Frage, ob dies mit dem Wandel der Patientenpopulation von angeborenen Herzfehlern insgesamt zusammenhängt oder durch die steigende Erfahrung und Etablierung der Methode als Alternative zur Operation bedingt wurde?

Durch die verbesserte Diagnostik und Therapiemöglichkeiten hat sich die Lebenserwartung der Patienten mit AHF deutlich verbessert, immer mehr Patienten mit komplexen AHF erreichen das Erwachsenenalter. Diese benötigen im Verlauf immer wieder operative Re-Eingriffe oder Katheterprozeduren, so dass dies eine gute Erklärung für die zunehmend erwachsene Population darstellt (119, 120).

Des Weiteren fällt nach initial hoher Implantationsrate im Jahr 1992 ein deutlicher Rückgang in den Jahren 1993 bis 1994 auf. Hierbei ist zu beachten, dass die Stentimplantation 1992 noch einen experimentellen Ansatz darstellte. Mit dem Wechsel des Interventionalisten und somit des Behandlungskonzeptes im Haus, wurden in den folgenden Jahren die konservativen Therapiekonzepte bevorzugt, was den Rückgang der Zahlen miterklärt. Ab Mitte der 90 er Jahre hat sich die Stent-Therapie als eine gute Alternative zur chirurgischen Therapie etabliert und wurde zunehmend auch im Erwachsenenalter eingesetzt.

Geschätzte Explantationswahrscheinlichkeit aller in die PA implantierten Stents

Die geschätzte in situ Verweildauer der Stents, die im Beobachtungszeitraum in die PA-Gefäße implantiert wurden, beträgt 10,5 Jahre (95 %-KI: 6,8–14,1).

Der Einsatz von PA-Stents wurde nicht immer als ein definitiver Therapieansatz, sondern unter anderem auch als Teil eines Therapiekonzeptes durchgeführt. So wurden 10 % der Stents (n = 21) bei Patienten vor einer geplanten Korrekturoperation eingesetzt und 13,4 % der Stents (n = 28) bei Säuglingen implantiert, um eine bereits geplante bzw. indizierte Operation hinaus zu zögern.

Obwohl viele der hier eingesetzten Stents nicht im Sinne eines definitiven Therapiekonzeptes implantiert wurden, ist die geschätzte mediane Verweildauer der Stents in situ mit 10,5 Jahren doch beeindruckend lang.

Stentverweildauer in Abhängigkeit von Implantationsalter und somatischen Daten

In dieser Arbeit zeigt sich, ähnlich den Ergebnissen anderer Studien, dass Stents eine große Altersabhängigkeit bezüglich ihres langfristigen Therapieerfolges aufweisen. Hierbei wurde ein signifikanter Cut-Off bei einem Alter von < 1 Jahr bzw. einem Gewicht < 10 kg ermittelt. Die Altersabhängigkeit des Langzeiterfolges des Stenting von PA-Stenosen ist in der Literatur bereits mehrfach beschrieben und erklärt sich aufgrund noch nicht gelöster technischer Hindernisse, wie die maximale Größe der verwendeten Katheter und Stents im Säuglings- und Kleinkindalter, die nicht mitwachsen können, bzw. auf Größen nachdilatiert werden können, die für das Erwachsenenalter benötigt werden. Somit war bei Säuglingen nur der Einsatz von peripheren Nierenstents bzw. Koronarstents möglich. Diese konnten oft nur palliativ eingesetzt werden, da sie zum Teil aufgrund von Verkürzung (Foreshortening) und inadäquater maximal erreichbarer Diameter für das Erwachsenenalter nicht geeignet sind (2, 3, 96, 121-124). Aus diesem Grund wurde in früheren Arbeiten eine Stentimplantation bei Säuglingen und Kleinkindern nicht empfohlen bzw. sehr kontrovers diskutiert, wird jedoch aktuell als eine sichere und effektive Alternative gesehen, wenn eine Korrekturoperation zu einem späteren Zeitpunkt geplant ist (117). Durch die Stent-Implantation wird eine ausreichende pulmonale Perfusion generiert und der Zeitpunkt bis zur notwendigen Korrekturoperation herausgezögert. In dieser Zeit können sich die Pulmonalgefäße durch die antegrade Perfusion entwickeln und damit das Outcome der Korrekturoperation sogar verbessern (125). Eine Zusammenarbeit zwischen

Interventionalisten und Chirurgen ist daher zur optimalen Planung und Risiko-Nutzen-Abschätzung der verschiedenen Therapieoptionen essenziell (67, 125).

Zusätzlich zu dem allgemein bekannten Cut-Off Punkt von 10 kg bzw. einem Jahr, zeigt sich in dieser Arbeit ein weiterer Cut-Off Punkt zwischen den Gewichtsklassen < 25 und > 25 kg ($p = 0,001$). Noch eindrücklicher stellt sich der Cut-Off Punkt in den Alterskategorien dar. Bemerkenswert ist, dass fast kein einziger Stent in der Altersklasse > 15 Jahre wieder explantiert werden musste, bis auf einen Einzelfall, bei dem der Stent nicht optimal platziert worden war. In der univariablen Regressionsanalyse ergibt sich mit jedem steigenden Lebensjahr ein sinkendes Risiko für eine Explantation (HR: 0,911, 95 %-KI: 0,865–0,959; $p < 0,001$).

Aus diesen Ergebnissen kann man die Schlussfolgerung ziehen, dass im Gegensatz zum Säuglings- und Kleinkindalter, die Stent-Therapie bei größeren Kindern und Erwachsenen eine permanente Therapieoption darstellt.

Stentverweildauer in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Diagnose

Die größte Gruppe an Patienten stellen in dieser Studie hauptsächlich TOF und PA+VSD Patienten dar. Bei den TOF-Patienten handelt es sich um eine sehr heterogene Gruppe mit einer sehr breiten Palette an unterschiedlichen PA-Stenostypen. Es handelt sich jedoch im Allgemeinen um einen zentralen Stenostyp. TOF-Patienten, die initial mit einem transanulären Patch oder einem PKE versorgt wurden, benötigen im Verlauf eine erneute Operation mit PKE. Das könnte die hohe Explantationsrate in diesem Patientenkollektiv erklären. Diese Patientengruppe profitiert aktuell sehr von der Entwicklung der klappentragenden Stents (126-128), was aus dieser Studie jedoch noch nicht hervorgeht, da nur Stentimplantationen bis Juni 2007 eingeschlossen wurden. Viele der Stents, die in dieser Studie bei den TOF-Patienten entfernt wurden, wären aktuell, aufgrund der Möglichkeit eines interventionellen Klappenersatzes, wohlmöglich gar nicht mehr explantiert worden (129, 130).

Das Ergebnis der Patienten, die eine PA+VSD haben, unterscheidet sich hinsichtlich der in situ Stentverweildauer nicht signifikant von denen nach einer Switchoperation mit Lecomptemanöver oder denen mit TAC. Die arterielle Switchoperation mit Lecomptemanöver zur Korrektur der d-TGA birgt im lang- und mittelfristigen Verlauf ein nicht unerhebliches Risiko für die Entwicklung von PA-Stenosen (9). Sowohl die chirurgischen Ergebnisse als auch die alleinige Ballondilatation, zeigen eine hohe Rate

an Re-Stenosen, so dass in dieser Patientengruppe eine Stentimplantation favorisiert wird, obwohl die chirurgische Sanierung im Anschluss, durch die Stents sekundär noch erschwert werden kann, da auch die operative Erweiterung/Stentexplantation im Verlauf zu erneuten interventionsbedürftigen Restenosierungen führen kann (9, 12, 49).

Obwohl die TAC-Patienten eine andere Pathophysiologie und damit auch andere anatomische Schwierigkeiten aufweisen, erscheint es überraschend, dass die implantierten Stents sich kaum in ihrer Explantationshäufigkeit von den Stents der übrigen Diagnosegruppen unterscheiden.

Die pulmonale Distorsion ist ein erheblicher Risikofaktor für Patienten mit funktionell singulärem Ventrikel. Diese werden aggressiv mit Ballondilatation und Stentimplantationen therapiert. Diese Therapieoption ist eine in vielen Zentren inzwischen gut etablierte und eine sichere Methode für PA (131). Der Grund warum die Stents bei den Fontan-Patienten seltener explantiert werden, liegt weniger an der zugrunde liegenden Erkrankung, als vielmehr an den größeren Gefäßdiametern, stellt doch ein hypoplastisches PA-Gefäßbett eine Kontraindikation für einen Fontankreislauf dar. Zusätzliche Faktoren sind sicherlich, die eher seltener erforderlichen Nachoperationen im Vergleich zu TOF-Patienten, so dass Re-Stenosen hauptsächlich interventionell behoben werden. Eine eventuelle ungleiche Alters- bzw. Gewichtsverteilung bei der Implantation in den einzelnen Diagnosegruppen wurde mittels des Kruskal Wallis Testes als Ursache ausgeschlossen. Ein weiterer Aspekt ist, dass es bei den Fontanpatienten sicherlich zu keinem weiteren Gefäßwachstum mehr kommt (132).

Stentverweildauer in Abhängigkeit vom Stenostyp und Implantationsort

Der Hauptanteil der Stents wurde bei Patienten mit zentralen Stenosen implantiert. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede in der geschätzten in situ Verweildauer dieser Stents im Vergleich zu den singulären LPA/RPA- und zu den peripheren Stenostypen. Stents in zentralen Stenosen zeigten eine geschätzte in situ Verweildauer von 6,4 Jahren (95 %-KI: 5,09–7,7). Im Gegensatz dazu wurde kein einziger Stent aus der Gruppe der multiplen peripheren Stenosen ohne zentrale Komponente explantiert ($p < 0,001$). Bei der Betrachtung der Stentverweildauer differenziert nach Implantationsort erhält man analoge Ergebnisse. Hierbei zeigte sich eine signifikant häufigere und schnellere Explantation der Stents im PA-Stamm

($p < 0,001$). In den PA-Stamm implantierte Stents hatten eine geschätzte Freiheit von Explantation von nur 2,8 Jahren (95 %-KI: 0,85–4,77). Bei den peripher implantierten Stents wurde bis zum max. Follow-up von 19,3 Jahren nur einer wieder explantiert.

So kann man zusammenfassend formulieren, dass je zentraler die Lage des Stents ist, desto wahrscheinlicher die Explantation. Aus dieser Aussage kann man jedoch nicht auf die Funktionalität der Stents schließen. Die peripher gelegenen Stents sind bei Stentdysfunktion zumeist operativ nicht gut zugänglich und stellen keine alleinige Operationsindikation dar. Die Behandlung von peripheren PA-Stenosen distal des Lungenhilus stellt zudem eine sehr große chirurgische Herausforderung dar und ist zum Teil technisch nicht durchführbar (133). Zentral implantierte Stents hingegen, werden auch unabhängig von ihrer Funktion viel eher im Rahmen von Operationen im PA-Stammbereich wieder explantiert. So wurde z. B. bei supraavalvulären und Bifurkationsstenosen in früheren Publikationen eher eine chirurgische Erweiterung und bei peripheren Stenosen eine alleinige Ballondilatation von den Experten empfohlen (3, 67, 72). Inzwischen ist die Stenttherapie, durch die Möglichkeit der simultanen Stentablage, auch bei Bifurkationsstenosen die initial empfohlene Herangehensweise, ohne im Verlauf notwendig werdende chirurgische Folgeeingriffen zu behindern (130, 134, 135). Vranicar et al. berichten über höhere Re-Stenoseraten sowie Verlegungen von Seitenästen bei Stents, die in periphere PA implantiert werden (136). In dieser Arbeit wurde entgegen dieser Auffassung jedoch eine deutlich häufigere Explantation der eher zentral gelegenen Stents im Vergleich zu den peripher implantierten beobachtet.

Auswertung der Explantationshäufigkeit differenziert nach Stent-Typen

Von den initialen Anfängen bis 2007 wurden insgesamt 6 verschiedene Stent-Typen, sowie diverse Studienstents, inklusive des Growth Stent, verwendet.

Der im Haus am längsten eingesetzte Stent-Typ ist der Palmaz Stent und besitzt somit die längste Nachbeobachtungszeit von knapp 20 Jahren. Der Palmaz Stent ist der erste ballonexpandierbare Stent, der bei AHF eingesetzt wurde (88, 89, 92, 115).

Auffällig ist seine signifikant kürzere Verweildauer von nur 3,6 Jahren (95 %-KI: 0,13–6,98) im Vergleich zu den Jostents, den CP und den Open Cell Design Stents. Diese Beobachtung lässt sich sicherlich durch die Tatsache miterklären, dass der Palmaz Stent hauptsächlich in den Jahren 1992 bis 2000 verwendet wurde. In dieser Zeit war

der Einsatz von Stents hauptsächlich palliativ und wurde eher bei jüngeren Patienten durchgeführt.

Der Genesis Stent ist der Nachfolger des Palmaz Stent, welcher hier im Haus ab 2003 implantiert wurde und somit nur eine kurze Nachbeobachtungszeit von maximal 7,8 Jahren aufweist. Bis zu diesem Zeitpunkt beträgt die geschätzte Freiheit von Explantation 51 ± 11 %. Die geschätzte Freiheit von Explantation unterscheidet sich nicht von den Palmaz Stents ($p = 0,66$), bei jedoch deutlich jüngeren Patientenkollektiv (Alter der Patienten: 1 vs. 4 J). In einer Vergleichsstudie zwischen diesen beiden Stent-Typen (Palmaz vs. Genesis), sowie dem Intrastent als Vertreter der Open Cell Design Stents, zeigte sich im Hinblick auf Stentablage/ Schleusengröße und Radialkraft eine Überlegenheit der Genesis-Stents hinsichtlich besserer Faltbarkeit und somit der Möglichkeit der Implantation über eine kleinere Schleuse, sowie eine bessere Flexibilität und somit leichtere Ablagemöglichkeit im Vergleich zu den Palmaz Stents bei gleicher Radialkraft, und eine Überlegenheit in allen Punkten im Vergleich zu dem Intrastent (96). Der Genesis Stent kann bis zu einem Diameter von maximal 18 mm aufdilatiert werden, so dass man sich mit diesem Stent eine dauerhafte Therapieoption vom Kleinkind bis zum Erwachsenenalter versprochen hat. Somit war der Genesis Stent eine gute Wahl bei kleineren Kindern und Säuglingen < 10 kg, was sich bei der Betrachtung des Alters und des Gewichtes bei Implantation auch in dieser Studie zeigt. Die Genesis Stents wurden in der zweitjüngsten Patientengruppe mit einem medianen Alter von 1 Jahr (2.LT–11 J), sowie einem Gewicht von 11 kg (4–30 kg) und einer KOF von 0,5 qm (0,23–1,1 qm) implantiert. Daraus ergibt sich auch die gehäufte Explantation der Genesis Stents in dieser Studie, ohne dabei Rückschlüsse auf die Funktionalität des Stents ziehen zu können.

Der CP Stent ist mit $n = 50$ der am häufigsten am DHZB im Studienzeitraum implantierte Stent und wird seit 2001 am DHZB eingesetzt. Es wurden insgesamt nur 4 CP Stents im gesamten Beobachtungszeitraum explantiert. Eine Aussage über den langfristigen Erfolg durch den direkten Vergleich der in situ Verweildauer zwischen Palmaz und CP Stents ist jedoch nicht möglich, da die CP Stents hauptsächlich bei Jugendlichen und Erwachsenen implantiert wurden. Das mediane Alter betrug bei den CP Stents zum Zeitpunkt der Implantation 21,5 Jahre (0–69 J) bei einem Körpergewicht von 57,5 kg (3–92 kg). Im Gegensatz dazu waren die Patienten bei den Palmaz Stents signifikant jünger und kleiner ($p < 0,001$). Daher erfolgte zusätzlich eine multivariate

Regressionsanalyse adjustiert nach Alter und Gewicht. Dabei hob sich der Vorteil der CP Stents in Hinblick auf Explantationsfreiheit zum Gesamtkollektiv wieder auf.

Der Palmaz Stent zeigte sowohl vor als auch nach Adjustierung nach Alter und Gewicht ein 2,3 bis 2,5-fach erhöhtes Risiko für eine Explantation. Dies ist sicherlich auf seinen anfänglich experimentellen Einsatz und auf die Länge der Nachbeobachtungszeit zurück zu führen. Auch der Genesis Stent, der als Nachfolger des Palmaz Stents entwickelt wurde, wies eine höhere Explantationswahrscheinlichkeit im Vergleich zu den CP und den Open Cell Design-Stents auf. Diese Differenz wurde jedoch in der multivariaten Cox-Regression aufgehoben. Auch hier spielte das jüngere Alter die entscheidende Rolle für die Stentverweildauer und nicht der Stent-Typ.

In einer Vergleichsstudie von CP- vs. Palmaz Stents zur Behandlung von nativen und postoperativen Gefäßstenosen konnten Agnoletti et al. eine Überlegenheit des CP Stents gegenüber dem Palmaz Stent sowohl in Hinblick auf die Effektivität der Therapie als auch in Bezug auf die Stent-assoziierten Komplikationsraten verzeichnen (9 % vs. 27 %, $p = 0.007$). Die Inzidenz einer Stentmigration war in beiden Gruppen ähnlich (8 % und 6 %). Ein Platzen des Ballons trat kein einziges Mal in der CP-Gruppe auf, war jedoch häufig in der Palmaz-Gruppe (0 % vs. 11 %, $p = 0.001$). (137).

Der Jostent wurde seit 1998 implantiert und hat damit theoretisch die zweitlängste Nachbeobachtungszeit von 12 Jahren. Die geschätzte Freiheit von Explantation betrug in dieser Stentgruppe $71 \pm 7,7$ % nach 5 Jahren und $58,3 \pm 8,6$ % nach 10 Jahren. Der Jostent zeigt eine signifikant längere Stentverweildauer im Vergleich zu den Palmaz, Genesis und Koronar-Stents, obwohl der Jostent in einem ähnlichen jungen Patientenkollektiv implantiert wurde. Der Jostent wird aktuell jedoch nicht mehr vertrieben (Insolvenz der Fa. Jomed, Übernahme durch Abbot).

Koronarstents, welche eigentlich hauptsächlich bei Säuglingen als Bridging bis zur Korrekturoperation eingesetzt werden, zeigen hier sowohl eine relativ lange Spannbreite, als auch eine relativ lange geschätzte Verweildauer im Gegensatz zu den Palmaz-Stents. Dies ist am ehesten durch ihre zwei unterschiedlichen Einsatzorte, nämlich 1.) in zentrale Gefäße bei Säuglingen prä-operativ, sowie 2.) bei hypoplastischen PA Gefäßen in die Peripherie bedingt, wodurch sie chirurgisch nicht mehr explantierbar bzw. technisch nicht mehr zugänglich werden. Die Hauptpopulation, die einen Koronarstent in dieser Studie erhalten hat, waren Säuglinge.

Eine sehr wichtige Alternative zu den Koronarstents wäre die Möglichkeit des Einsatzes von biodegradierbaren Stents. Der Einsatz von biodegradierbaren Stents wurde bereits von Zartner et al. 2005 (110, 111) bei Kindern erprobt und ist bereits kommerziell für die Koronararterien erhältlich. Eine weitere Alternative sind gezielt aufbrechbare Stents wie der Oyspka Baby Stent und der Growth-Stent (105-108). In dieser Arbeit wurden insgesamt 7 Growth-Stents eingesetzt. Sie wurden hier unter „Diverse“ zusammengefasst, da die Fallzahl für eine statistische Auswertung zu klein war.

Die Open Cell Design Stents zeigen nach den CP Stents die geringste Explantationswahrscheinlichkeit. Ein wichtiger Aspekt ist die Tatsache, dass keine signifikanten Unterschiede in der Explantationswahrscheinlichkeit zwischen den geschlossenen und offenen Stent-Typen bestehen. Obwohl bei diesen beiden Stent-Typen deutliche Unterschiede diskutiert werden, wie z. B. die fehlende Adaptation an die Anatomie in Folge von hoher Rigidität bei den geschlossenen Stent-Typen vs. einer potenziellen Protrusion von Intima-Strukturen oder Plaque bei den offenen Stent-Typen.

Beim direkten Vergleich der Stent-Typen muss man jedoch berücksichtigen, dass sie nach ihrer Entwicklung und Verfügbarkeit zu unterschiedlichen Zeitpunkten implantiert wurden. Ältere Stentmodelle wurden durch Neuere ersetzt (siehe Abb. 20).

Parallel dazu gab es einen Wandel in der Chirurgie bei AHF. So hat sich in den letzten 10 Jahren durch technische Entwicklungen, die Hybridtherapie und die minimalinvasive Chirurgie und hier insbesondere die perkutane transluminale Klappenimplantation, in der Behandlung von AHF etabliert (47, 121, 126, 127, 138-141).

Analyse weiterer Faktoren mittels uni- und multivariater Cox-Regression

In dieser Arbeit wurden sowohl native als auch bereits zuvor operativ erweiterte PA-Stenosen mit Stents versorgt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Stentverweildauer festgestellt werden, so dass eine vorherige operative Erweiterung der Stenose das Explantationsrisiko nicht zu beeinflussen scheint. Auch alle weiteren untersuchten Faktoren, wie z. B. kardiochirurgische Voroperationen im Allgemeinen, vorherige Interventionen im Stenosebereich oder das Vorliegen von MAPCAs erbrachten keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Stentverweildauer. Es ergab sich lediglich ein erniedrigtes Explantationsrisiko für Patienten mit PAH. Diese Beobachtung ist sicherlich durch die eher restriktive Indikationsstellung von Folgeoperationen bei Patienten mit PAH mitbedingt.

Operationsindikationen bei der Stentexplantation

Bei der Betrachtung der führenden Operationsindikation bei der Stentexplantation stellte nicht etwa eine Stent-Dysfunktion sondern zu 57,9 % (n = 44) ein PKE bzw. eine notwendige Korrekturoperation, die führende Indikation dar. Bei nur insgesamt 10,5 % (n = 8) war eine nicht-suffiziente Behebung der Stenose durch den Stent die Ursache für die Operation. In 13,2 % (n = 10) der Fälle bestand bei Restgradient über dem Stent noch eine bestehende nicht intervenierbare Bifurkationsstenose und in 18,4 % (n = 14) der Fälle war die Indikation bei noch bestehendem Restgradienten über dem Stent zusätzliche Stenosen und ein PKE. Dies erklärt auch, warum die Stents bei TOF-Patienten sehr häufig wieder explantiert werden, da in dieser Patientengruppe häufig Re-PKE Operationen erfolgen. Dies bietet weiterhin einen Erklärungsansatz, weshalb zentral implantierte Stents im Verlauf eher explantiert werden als weiter peripher gelegene Stents.

Reinterventionen am implantierten Stent

Restenosen werden durch zwei verschiedene Mechanismen bedingt (142-144):

- 1) durch eine Hyperplasie der Intima (eine Lumenverengung um 1–2 mm ist in allen Fällen die Regel, aber zu einer Intimahyperplasie kommt es in nur 3 %),
- 2.) durch ein Herauswachsen („grown-out“ stenosis).

Restenosen bedingen eine Reintervention und bei frustraner Reintervention eine operative Erweiterung mit Stentexplantation.

In dieser Studie blieben 71 Stents ohne (ungeplante) Reintervention in situ, 44 der Stents wurden ausschließlich nachdilatiert, 24 wurden überstentet [von denen später 6 explantiert wurden] und 76 Stents wurden explantiert.

An unserem Institut wurde bewusst eine serielle Aufweitung bzw. ein zweizeitiges Vorgehen bei 43 % (n = 90) aller implantierten Stents (n = 209) gewählt, um eine Gefäßdissektion durch eine Überdehnung zu vermeiden. Dies hat zusätzlich den Vorteil einer langsamen Kreislaufadaptation mit Vermeidung eines Lungenödems (145). Die geplante Nachdilatation nach 6 Monaten, im Sinne einer zweizeitigen Implantation, wurde bei der Auswertung nach Freiheit von Reintervention/Explantation nicht als Reintervention gewertet. Würde man die geplante zweizeitige Implantation als eine Nachdilatation/Reintervention werten, ergäbe sich, dass 63,6 % (n = 133) der hier implantierten Stents mindestens einmal nachdilatiert wurden.

Nachdilatationen an den hier implantierten Stents wurden bis zu maximal viermal nach der initialen Implantation durchgeführt. Die Nachdilatationen waren mit keinem erhöhten prozeduralen Risiko verbunden und erbrachten einen weiteren signifikanten Durchmesserzuwachs.

Der direkte Vergleich unserer Studienpatienten mit den folgenden Studien ist hier sehr schwer, da 90 der insgesamt 131 ersten Stent-Nachdilatationen geplant als zweizeitige Implantation durchgeführt wurden. Die geplante zweizeitige Implantation erfolgte zeitlich um 6 Monate versetzt, wobei die Komplikationsrate bei der Re-HK-Untersuchung deutlich niedriger war als bei der Erstuntersuchung. Somit konnte auch mit unserer Studie bestätigt werden, dass eine serielle Implantation von Stents sicher und effektiv ist. Durch die serielle Implantation wird zusätzlich das Risiko von Katheter assoziierten Komplikationen minimiert. Am DHZB wurden im Studienzeitraum Nachdilatationen bis max. 12,7 Jahre nach der Implantation durchgeführt, ohne dabei mit einem größeren Risiko verbunden zu sein. Die Komplikationsrate betrug bei den Reinterventionen sogar nur 3 %, wobei es sich hierbei hauptsächlich um kleinere Komplikationen handelte. Dass der Einsatz von Stents sicher und effektiv ist und dass eine Nachdilatation dieser im Verlauf, um dem Größenwachstum gerecht zu werden, möglich ist, konnte bereits von O'Laughlin 1993 gezeigt werden und wird von neueren Langzeitverlaufsstudien bestätigt (89, 116, 121, 134, 143, 146, 147). So untersuchten Law et al. 2010 den Langzeitverlauf der Patienten, die im Rahmen der initialen FDA Studie von 1988 bis 1992 Stents in die PA erhielten und ein längeres Follow up als 5 Jahre aufwiesen. 91 % der Patienten (n = 39) zeigte einen klinischen Zustand von NYHA I-II, 7 Patienten erhielten nach folgende Operationen, die nicht stentbedingt waren. Bei 36 Patienten (55 Stents) wurden Re-HKs $7,2 \pm 4,3$ Jahre später, sowie im Schnitt $1,2 \pm 0,9$ Stentnachdilatationen durchgeführt. Bei 6 Re-HKs kam es zu Komplikationen (davon 1 Katheter assoziierter Todesfall). Law et. al. postulieren damit, dass die PA Stentimplantation eine sichere Methode und dauerhafte Therapieoption auch im Langzeitverlauf darstellt. Auch wenn wiederholte Interventionen notwendig sind, führt diese Prozedur zu einer Reduktion des RV-Druckes und stellt somit eine gute Alternative zur operativen Korrektur für Rest-PA-Obstruktionen dar. In der Untersuchung von Law et al. waren Stentfrakturen und Komplikationen bei den Redilatationen selten. Seitenäste, die durch den Stent abgehängt wurden, zeigten trotzdem einen erhaltenen Fluss und auch hier stellte sich eine verbesserte RV-

Funktion ein. Es traten keine unerwarteten Langzeitkomplikationen auf und die Mehrzahl der Patienten (91 %) blieb asymptomatisch (147).

In einer neueren Studie von Ing et al. (116) wurde retrospektiv der kurz und mittelfristige Verlauf nach einer einseitigen PA-Stentimplantation (n = 60 Stentimplantationen in 3 Zentren im Zeitraum von 6/2006 bis 6/20011) bei 58 Patienten (Alter $10,4 \pm 10,3$ J; $31,6 \pm 21,8$ kg KG) mit biventrikulärer Anatomie ausgewertet. Der Palmaz-Genesis Stent war der am häufigsten implantierte Stent (78 %). Die initiale Erfolgsrate lag bei 98 %. Dabei wurden 10 Komplikationen beschrieben (7 größere und 3 kleinere und keine akuten Todesfälle). Im 1 Jahr Follow-up zeigten 83 % (n = 48) der Patienten einen milden Anstieg des Druckgradienten über den Stent um ca. 10 mmHg. Im Follow-up HK zeigte sich jedoch keine signifikante Änderung des Stentdiameters, des Druckgradienten über den Stent oder des RV Druckes. Neun Patienten (16 %) erhielten Redilatationen über einen Zeitraum von 12 Tagen bis 25 Monaten. Auch in dieser Studie von Ing et al. kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass eine Stentimplantation sowohl unmittelbar als auch im Follow-up hervorragende Ergebnisse mit einer Verbesserung des Gefäßkalibers und einem reduzierten RV-Druck zeigt (116).

Cunningham et al. untersuchten den Langzeitverlauf von primär mit Stents versorgten Patienten mit isolierten PA-Stenosen, welche zum Zeitpunkt der Stentimplantation jünger als 5 Jahre waren. Die Freiheit von Reinterventionen betrug nach einem Jahr 38 ± 6 % und 22 ± 6 % nach 5 Jahren. Das Verhältnis RV Druck/Systemdruck sank von im Median 1,0 auf 0,53 bei der zuletzt durchgeführten HK-Untersuchung ($p < 0.001$) und 82 % der Patienten mit klinischem Follow-up blieben asymptomatisch (148)

Reinterventionen begünstigende Faktoren und Vergleich mit der Literatur

In der multivariaten Cox-Regression bezüglich Reintervention/Explantation ergab sich ein erhöhtes Risiko für Stents bei PA+VSD Patienten (HR 1,43, 95%-KI: 1,01-2,05; $p=0,046$). Die gehäuften Reinterventionen in dieser Patientengruppe kann durch den besonderen Therapieansatz erklärt werden: der interventionellen PK-Eröffnung folgt die Stentimplantation mit anschließend seriellen Nachdilatationen zur sequentiellen Erhöhung der antegraden pulmonalen Perfusion und im weiteren Verlauf erfolgt die Korrekturoperation mit PKE und Explantation der Stents.

Langzeitverläufe von PA-Stenosen nach operativer Korrektur zeigen nach 5 Jahren eine geschätzte Re-Stenoserate von 50–60 % (44). Stamm et al. berichten sogar über

interventionsbedürftige Re-Stenoserraten von bis zu 70 % nach 5 Jahren bei Korrekturoperationen von abgehängten PA (149).

Patel et al. konnten im Vergleich von chirurgisch versus interventionell behandelten Stenosen aufzeigen, dass die chirurgisch korrigierten Stenosen im Verlauf häufiger Reinterventionen benötigen (113). Law et al. berichten in ihrer Studie über den Langzeitverlauf von in PA-Gefäße implantierten Stents (bei n = 459 Patienten von 1989 bis 12/2006), die im Verlauf einen kardiochirurgischen Eingriff (n = 70) erhielten. Durch univariate Analysen konnte anschließend gezeigt werden, dass bei einem höheren Restdruckgradienten, einem niedrigeren Gewicht und durch eine Stentexplantation mit Aufpatchen des Stents, das Risiko für eine Katheter-Reintervention steigt. Der mittlere Zeitpunkt bis zu einer Reintervention betrug in der operativ manipulierten Gruppe 7,5 Jahre im Vergleich zu 11,5 Jahren in der unberührten Gruppe. Aus diesen Beobachtungen heraus schlussfolgern Law et al., dass falls technische oder anatomische Gegebenheiten eine präoperative Stentnachdilatation behindern, diese intraoperativ im Rahmen einer Hybridprozedur durchgeführt werden sollte, da eine Stentexplantation mit Patcherweiterung des Gefäßes aufgrund einer anschließend gestörten Gefäßintegrität mit höheren Reinterventionsraten verbunden sei (150).

Stentbrüche und Komplikationsraten

Stentbrüche werden in der Literatur mit einer relativ niedrigen Rate von 2,5 % als asymptomatisch und ohne wesentliches Risiko für eine Embolisation bei Implantation in die PA-Gefäße angegeben (151), im Gegensatz zu in den RVOT implantierten Stents, die ein deutlich erhöhtes Risiko für Stentbrüche aufweisen und dabei Stentfragmente auch embolisieren können. Eine Erklärung hierfür wäre der Druckunterschied mit niedrigen PA-Drücken im Gegensatz zu höheren im RVOT (134, 151). Bei Gonzales et al. zeigte sich nur bei 2 von 42 Genesis Stents ein Stentbruch. In unserer Studie liegt die Rate mit 6 von 24 Genesis Stents deutlich höher. Chakrabarti et al. stellten auch deutlich höhere Stentbrüche bei Genesis-Stents fest, diese waren jedoch in Aortenisthmusstenosen implantiert und sind deutlich höheren Drücken ausgesetzt, was die höhere Rate an Stentfrakturen erklären könnte (134, 152).

Stents sind eine optimale Behandlungsmöglichkeit bei PA-Stenosen mit Recoil-Charakter und zeigen ein sehr gutes Ergebnis im Kurz- und Langzeitverlauf in der Behebung von Flusssobstruktionen. Sie haben jedoch den Nachteil, dass ein implantierter Stent so gut wie unmöglich wieder zurückgezogen oder erneut positioniert

werden kann (67). Dies ist insbesondere bei einer möglichen Stentmigration bzw. Dislokation von großem Nachteil. Beim Stenting der PA ist eine Komplikationsrate von 4–5 % beschrieben. Dabei handelt es sich unter anderem um Embolisation, Ballonruptur, Dissektion, Aneurysma, Kompression von Seitenästen/Intimalflap und Obstruktion sowie um Thrombose des Stents oder Stentfraktur (3, 145, 153).

McMahon et al berichten 2002 über eine Serie von 664 Palmaz Stent Implantationen bei insgesamt 338 Patienten im Zeitraum von 1989 bis 6/2001. 70 % der Stents wurden bei TOF-Patienten, 17 % bei Patienten mit kongenitalen PA-Stenosen und jeweils ca. 5 % bei TGA Patienten und Fontan-Patienten implantiert. Das mittlere Alter bei der Implantation betrug 12,2 Jahre und das mittlere Körpergewicht 38 kg. Der Druckgradient und der RV-Druck im Verhältnis zum Systemdruck wurden dabei signifikant gesenkt. In der Langzeitbeobachtung (im Mittel 5,6 J) zeigte sich eine milde Restenosierung und eine Abnahme des Stentlumens. Komplikationen beinhalteten Stentmigrationen bei 8 Patienten und Lungenödeme, Hämopytsen und Todesfälle bei je 5 Patienten. Seit Juli 1997 (8 Jahre nach der initialen Einführung der Therapie) wurde kein einziger Todesfall mehr verzeichnet. Dies wird auf technische Veränderungen wie einer schonenden seriellen Dilatation in kongenitalen PA-Stenosen, der Vermeidung einer Überdehnung und auf die simultane Implantation von Stents in die rechte und linke PA in Fällen mit systemischem RV-Druck zurückgeführt. Technologische Fortschritte beinhalten kürzere Stents, bessere Ballonprofile und eine zentrale Inflation der Stents. Zusammenfassend ist die Kernaussage von McMahon, dass durch die Modifikation der Katheterprozedur bei der Stentimplantation und die steigende Erfahrung der Untersuchenden über die Jahrzehnte nahezu kein Risiko mehr für eine katheterassoziierte Morbidität und Mortalität beim Stenting von kongenitalen oder postoperativen PA-Stenosen besteht (145).

Verstorbene Patienten

In dieser Studie sind im Beobachtungszeitraum von 19 Jahren insgesamt 16 von 133 eingeschlossenen Studienpatienten verstorben. Die angegebenen Todesursachen lassen sich in 2 Kategorien einteilen:

- 1.) Terminale Herzinsuffizienz, z. B. bei failing Fontan oder PAH
- 2.) Postoperative Komplikationen in Folgeeingriffen, einschließlich direkt postoperativ implantierter Stents bei hämodynamisch relevanten Stenosen und postoperativem RV-Versagen.

Hervorzuheben ist dabei, dass keines dieser Todesfälle direkt prozedural oder Herzkatheter bedingt aufgetreten ist.

Limitationen

Aufgrund der retrospektiven Datenanalyse über einen Zeitraum von fast 20 Jahren, konnten nicht alle zu untersuchenden Parameter zur Evaluierung des Langzeiterfolges vollständig erfasst werden. Von den eingeschlossenen 133 Patienten haben 5 Patienten gar keine Nachbeobachtung, 16 Patienten sind aufgrund der zugrunde liegenden fortgeschrittenen Herzinsuffizienz verstorben, einige der Patienten erhielten aufgrund ihres Grundleidens oder multipler Stenosen gehäufte Re-Katheteruntersuchungen, in denen auch Nachdilatationen an Stents vorgenommen wurden, die für sich allein keine strenge Indikation für eine Reintervention gestellt hätten.

Die akuten hämodynamischen Veränderungen und deren Verlauf in den Re-HK-Untersuchungen sind aufgrund der retrospektiven Datenanalyse nicht vollständig wiedergegeben. Es zeigt sich jedoch eine signifikante Reduzierung des RVSP, eine Behebung des Druckgradienten, sowie eine signifikante Zunahme des Gefäßdiameters nach jeder Nachdilatation. Des Weiteren ist eine sichere Aussage über In-Stentstenosen und Re-Stenosen nur bedingt möglich, da nicht jeder Patient eine erneute HK-Untersuchung oder eine andere adäquate Bildgebung im Verlauf erhielt.

Erfreulich an dieser Studie ist die extrem niedrige Komplikationsrate auch in der sehr jungen Patientenpopulation. In den letzten Jahren seit 2008 hat sich am DHZB eine weitere Patientenentwicklung zu immer jüngeren Patienten mit vorübergehendem Stenting des Ductus oder von Shuntgefäßen im Rahmen einer Hybrid Norwood Operation, entwickelt. Diese Patientenpopulation ist in dieser Studie nicht miterfasst, da es sich hierbei um ein Bridging bis zum nächsten palliativen Operationsschritt handelt und die Stents nicht direkt in die PA Gefäße implantiert werden. Ziel dieser Arbeit war jedoch, nicht nur erneut die Effizienz der Therapie mittels Stenting darzustellen, wie es mehrfach schon in der Literatur beschrieben ist, sondern die Wahrscheinlichkeit einer lebenslang anhaltenden erfolgreichen Therapie mittels Stenting zu eruieren und mögliche Risikopopulationen innerhalb des gesammelten Patientenkollektivs zu ermitteln.

Ausblick

Durch die interventionelle Therapiemöglichkeit von PA-Stenosen und insbesondere die Stentimplantation konnte ein bahnbrechender Erfolg in dieser sehr heterogenen und sehr schwierig therapierbaren Patientenpopulation erzielt werden. Dabei ist bemerkenswert und hervorzuheben, dass von Beginn an ein sehr hoher Nutzen für alle Altersgruppen und Krankheitsbilder verzeichnet werden konnte, indem eine weitaus invasivere chirurgische Therapie herausgezögert, wenn nicht ganz vermieden wurde. Die Katheterprozeduren konnten von Anfang an mit einer niedrigen Komplikationsrate durchgeführt werden und die Nachdilatationen waren mit noch niedrigeren Komplikationsraten assoziiert. Die Entwicklung und Weiterentwicklung von bioresorbierbaren Stents und ihr Einsatz in sehr jungen Patienten ist ein Hoffnungsträger insbesondere für die Gruppe der Säuglinge und Kleinkinder. Da in der Patientenpopulation < 1 Jahr fast alle Stents wieder entfernt wurden, wäre dies die ideale Population für bioresorbierbare Stents. Hier könnte durch die Gefäßerweiterung der hypoplastischen Arterien eine stufenweise interventionelle Therapie ermöglicht werden, ohne dabei einen durch den Stent bedingten operativen Eingriff zu provozieren.

7 Zusammenfassung

Die interventionelle Therapie mittels Stenting von PA-Stenosen ist eine sichere und effektive Therapieoption. Mit der Stentimplantation wird durch die Weitung und Stabilisierung des Gefäßlumens eine Senkung des Druckgradienten und damit des RV-Druckes erzielt ($p < 0,001$).

Die in situ Stentverweildauer zeigt jedoch eine hohe Altersabhängigkeit bei Kindern. Bei jüngeren Kindern werden die Stents mit hoher Wahrscheinlichkeit im Verlauf aufgrund folgender chirurgischer Prozeduren wieder explantiert. Dabei zeigt sich hier eine allgemeine Altersgrenze bei einem Jahr sowie eine weitere signifikante Altersgrenze bei 15 Jahren. Analog zu der Altersgrenze konnten auch Cut-Off-Punkte für das Gewicht und die Körperoberfläche ermittelt werden: Die Stents, die bei Patienten mit einem Gewicht < 10 kg bzw. einer KOF < 0,5 qm implantiert wurden, zeigten die höchste Explantationswahrscheinlichkeit über die Zeit, der zweite Cut-Off-Punkt lag bei 25 kg bzw. bei einer KOF von 1,3 qm. Zusammenfassend ergibt sich, dass je kleiner und leichter der Patient bei der Stent-implantation ist, desto kürzer die Stentverweildauer ist.

Die Stentverweildauer ist jedoch nicht nur vom Alter und Gewicht des Patienten zum Implantationszeitpunkt abhängig, sondern auch von dem assoziierten Herzfehler, der Stenoseart und der Stenoselokalisierung (peripher/zentral). Dabei zeigten die den PA-Stamm miteinbeziehenden Stenosen die höchste Explantationswahrscheinlichkeit mit einem HR von 4,2 (95 %-KI: 1,71-10,73, $p=0,002$)

Stentimplantationen bei Patienten mit Fontanzirkulation zeigten exzellente Resultate in dieser Studie. Kein einziger Stent musste bei den Fontan Patienten ($n=15$) nach einem maximalen Follow-up von 9 Jahren explantiert werden. Die höchste Explantationswahrscheinlichkeit in der Kategorisierung nach zugrunde liegendem Herzfehler zeigten die Stents bei TOF Patienten mit einem 2,5-fach erhöhtes Risiko für eine Explantation im Vergleich zu allen übrigen Diagnosen ($p<0,001$).

Betrachtet man die Ursachen, die zu einer Stentexplantation führten, zeigt sich zu 57,9 % ein Pulmonalklappenersatz als führende Indikation und kann somit nicht als eine Stentdysfunktion gewertet werden.

Der Einfluss weiterer Faktoren, ob beispielsweise die PA-Stenose bereits zuvor operativ oder interventionell erweitert wurde oder MAPCAS vorlagen, konnte in dieser retrospektiven Analyse nicht nachgewiesen werden.

Von den 209 implantierten Stents blieben 34 % ($n=71$) ohne jegliche Reintervention in situ, 29,6 % ($n=62$) erhielten Reinterventionen im Rahmen nachfolgender Herzkatheteruntersuchungen und 36,4% ($n=76$) wurden operativ entfernt, wobei 42 % dieser explantierten Stents zuvor noch mindestens eine Nachdilatation erhielten.

Die Stentimplantation zur Behandlung von Stenosen im pulmonalarteriellen System ist eine sich über die letzten Jahrzehnte weiterentwickelte Therapieoption und stellt eine Alternative oder ein Bridging bis zur Korrekturoperation dar. Ein direkter negativer Rückschluss zwischen der in situ Stentverweildauer und dem Erfolg der interventionellen Therapie ist bei der Mehrzahl der im Kleinkindesalter implantierten Stents nicht zu ziehen, zumal in dieser Altersgruppe die Stentimplantation als Teil eines Therapiekonzeptes erfolgt.

Serielle Nachdilatationen an den implantierten Stents sind sicher und effektiv und können auch Jahre nach der Implantation mit einer sehr niedrigen Komplikationsrate durchgeführt werden. In dieser retrospektiven Datenanalyse über 19,5 Jahre zeigte sich kein einziger prozedurbedingter Todesfall.

8 Literatur

1. Freedom RM, Yoo S-Y, Mikailian H, Williams WG. The Natural and Modified History of Congenital Heart Disease. Futura, an imprint of Blackwell Publishing. 2004 2004; Chapter 13A-13C(ISBN: 1-4051-0360-4).
2. Mullins CE. Cardiac Catheterization in Congenital Heart Disease: Pediatric and Adult. Blackwell Publishing, Inc., 2006; ISBN-13: 978-1-4051-22009:597-622.
3. Bergersen L, Lock JE. What is the current option of first choice for treatment of pulmonary arterial stenosis? *Cardiology in the young*. 2006 Aug; 16(4):329-38.
4. Gay BB, Jr., French RH, Shuford WH, Rogers JV, Jr. The Roentgenologic Features of Single and Multiple Coarctations of the Pulmonary Artery and Branches. *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine*. 1963 Sep;90:599-613.
5. Gladman G, McCrindle BW, Williams WG, Freedom RM, Benson LN. The modified Blalock-Taussig shunt: clinical impact and morbidity in Fallot's tetralogy in the current era. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1997 Jul;114(1):25-30.
6. Sachweh J, Dabritz S, Didilis V, Vazquez-Jimenez JF, v Bernuth G, Messmer BJ. Pulmonary artery stenosis after systemic-to-pulmonary shunt operations. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998 Sep;14(3):229-34.
7. Laks H, Odim JN, Sadeghi AM, Allada V. The incisional pulmonary artery band. *The Annals of thoracic surgery*. 1999 Jun;67(6):1813-4.
8. Van Nooten G, Deuvaert FE, De Paepe J, Primo G. Pulmonary artery banding. Experience with 69 patients. *The Journal of cardiovascular surgery*. 1989 May-Jun;30(3):334-7.
9. Gandhi SK, Pigula FA, Siewers RD. Successful late reintervention after the arterial switch procedure. *The Annals of thoracic surgery*. 2002 Jan;73(1):88-93; discussion 4-5.
10. Kuroczynski W, Kampmann C, Choi YH, Hilker M, Wippermann F, David M, et al. [Treatment of supravulvar pulmonary stenosis after arterial switch operations (ASO)]. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 2001 Jul;90(7):498-502.

11. Kuroczynski W, Kampmann C, Peivandi AA, Hartert M, Knuf M, Heinemann MK, et al. Mid-term results of a modified arterial switch operation using the direct reconstruction technique of the pulmonary artery. *Cardiology journal*. 2010;17(6):574-9.
12. Losay J, Touchot A, Serraf A, Litvinova A, Lambert V, Piot JD, et al. Late outcome after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation*. 2001 Sep 18; 104(12 Suppl 1):I121-6.
13. Reddy VM, McElhinney DB, Amin Z, Moore P, Parry AJ, Teitel DF, et al. Early and intermediate outcomes after repair of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries: experience with 85 patients. *Circulation*. 2000 Apr 18; 101(15):1826-32.
14. Yagihara T, Yamamoto F, Nishigaki K, Matsuki O, Uemura H, Isizaka T, et al. Unifocalization for pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1996 Aug;112(2):392-402.
15. DeLeon SY, Ilbawi MN, Tubeszewski K, Wilson WR, Jr., Idriss FS. The Damus-Stansel-Kaye procedure: anatomical determinants and modifications. *The Annals of thoracic surgery*. 1991 Sep;52(3):680-7.
16. Nakano T, Fukae K, Sonoda H, Tachibana T, Kajimoto M, Ando Y, et al. Follow-up study of pulmonary artery configuration in hypoplastic left heart syndrome. *General thoracic and cardiovascular surgery*. 2008 Feb;56(2):54-61.
17. Shimazaki Y, Maehara T, Blackstone EH, Kirklin JW, Barger LM, Jr. The structure of the pulmonary circulation in tetralogy of Fallot with pulmonary atresia. A quantitative cineangiographic study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1988 Jun;95(6):1048-58.
18. Fellows KE, Smith J, Keane JF. Preoperative angiocardiology in infants with tetrad of Fallot. Review of 36 cases. *The American journal of cardiology*. 1981 Jun;47(6):1279-85.
19. Bakhtiary F, Dahnert I, Leontyev S, Schroter T, Hamsch J, Mohr FW, et al. Outcome and incidence of re-intervention after surgical repair of tetralogy of fallot. *Journal of cardiac surgery*. 2013 Jan;28(1):59-63.

20. Kirklin JW, Blackstone EH, Kirklin JK, Pacifico AD, Aramendi J, Barger LM, Jr. Surgical results and protocols in the spectrum of tetralogy of Fallot. *Annals of surgery*. 1983 Sep;198(3):251-65.
21. Kirklin JW, Blackstone EH, Pacifico AD, Kirklin JK, Barger LM, Jr. Risk factors for early and late failure after repair of tetralogy of Fallot, and their neutralization. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 1984 Aug;32(4):208-14.
22. Kirklin JW, Blackstone EH, Shimazaki Y, Maehara T, Pacifico AD, Kirklin JK, et al. Survival, functional status, and reoperations after repair of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1988 Jul;96(1):102-16.
23. Anderson RH, Thiene G. Categorization and description of hearts with a common arterial trunk. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1989;3(6):481-7.
24. Van Praagh R. Editorial: Classification of truncus arteriosus communis (TAC). *American heart journal*. 1976 Aug;92(2):129-32.
25. Fyfe DA, Driscoll DJ, Di Donato RM, Puga FJ, Danielson GK, McGoon DC, et al. Truncus arteriosus with single pulmonary artery: influence of pulmonary vascular obstructive disease on early and late operative results. *Journal of the American College of Cardiology*. 1985 May;5(5):1168-72.
26. Mair DD, Ritter DG, Danielson GK, Wallace RB, McGoon DC. Truncus arteriosus with unilateral absence of a pulmonary artery. Criteria for operability and surgical results. *Circulation*. 1977 Apr;55(4):641-7.
27. Mair DD, Ritter DG, Davis GD, Wallace RB, Danielson GK, McGoon DC. Selection of patients with truncus arteriosus for surgical correction; anatomic and hemodynamic considerations. *Circulation*. 1974 Jan;49(1):144-51.
28. Rossiter SJ, Silverman JF, Shumway NE. Patterns of pulmonary arterial supply in patients with truncus arteriosus. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1978 Jan;75(1):73-9.
29. Arlettaz R, Archer N, Wilkinson AR. Natural history of innocent heart murmurs in newborn babies: controlled echocardiographic study. *Archives of disease in childhood*. 1998 May;78(3):F166-70.

30. Chatelain P, Oberhansli I, Friedli B. Physiological pulmonary branch stenosis in newborns: 2D-echocardiographic and Doppler characteristics and follow up. *European journal of pediatrics*. 1993 Jul;152(7):559-63.
31. Miyake T, Yokoyama T. Evaluation of transient heart murmur resembling pulmonary artery stenosis in term infants by Doppler and M-mode echocardiography. *Japanese circulation journal*. 1993 Jan;57(1):77-83.
32. Elzenga NJ, Gittenberger-de Groot AC. The ductus arteriosus and stenoses of the pulmonary arteries in pulmonary atresia. *International journal of cardiology*. 1986 May;11(2):195-208.
33. Elzenga NJ, von Suylen RJ, Frohn-Mulder I, Essed CE, Bos E, Quaegebeur JM. Juxtaductal pulmonary artery coarctation. An underestimated cause of branch pulmonary artery stenosis in patients with pulmonary atresia or stenosis and a ventricular septal defect. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1990 Sep;100(3):416-24.
34. Luhmer I, Ziemer G. Coarctation of the pulmonary artery in neonates. Prevalence, diagnosis, and surgical treatment. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1993 Nov;106(5):889-94.
35. Zevallos-Giampietri EA, Thelmo WL, Anderson VM. Coarctation of the left pulmonary artery: effects on the pulmonary vasculature of infants. *Pediatric cardiology*. 1997 Sep-Oct;18(5):376-80.
36. Pool P, Vogel J, Blount S. Congenital unilateral absent of a pulmonary artery: the importance of flow in pulmonary hypertension. *The American journal of cardiology*. 1962;10:706-32.
37. Garson A, Jr., Nihill MR, McNamara DG, Cooley DA. Status of the adult and adolescent after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation*. 1979 Jun;59(6):1232-40.
38. Ovroutski S, Ewert P, Alexi-Meskishvili V, Peters B, Hetzer R, Berger F. Dilatation and stenting of the fontan pathway: impact of the stenosis treatment on chronic ascites. *Journal of interventional cardiology*. 2008 Feb;21(1):38-43.
39. Mayer JE, Jr., Helgason H, Jonas RA, Lang P, Vargas FJ, Cook N, et al. Extending the limits for modified Fontan procedures. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1986 Dec;92(6):1021-8.

40. Schneider M, Horke A. S2-Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Periphere Pulmonalarterienstenosen. AWMF online. 2010.
41. Greenberg SB, Crisci KL, Koenig P, Robinson B, Anisman P, Russo P. Magnetic resonance imaging compared with echocardiography in the evaluation of pulmonary artery abnormalities in children with tetralogy of Fallot following palliative and corrective surgery. *Pediatr Radiol*. 1997 Dec;27(12):932-5.
42. Cohn LH, Sanders JH, Jr., Collins JJ, Jr. Surgical treatment of congenital unilateral pulmonary arterial stenosis with contralateral pulmonary hypertension. *The American journal of cardiology*. 1976 Aug;38(2):257-60.
43. McGoon DC, Kincaid OW. Stenosis of Branches of the Pulmonary Artery: Surgical Repair. *The Medical clinics of North America*. 1964 Jul;48:1083-8.
44. Trant CA, Jr., O'Laughlin MP, Ungerleider RM, Garson A, Jr. Cost-effectiveness analysis of stents, balloon angioplasty, and surgery for the treatment of branch pulmonary artery stenosis. *Pediatric cardiology*. 1997 Sep-Oct;18(5):339-44.
45. Agnoletti G, Boudjemline Y, Bonnet D, Sidi D, Vouhe P. Surgical reconstruction of occluded pulmonary arteries in patients with congenital heart disease: effects on pulmonary artery growth. *Circulation*. 2004 May 18;109(19):2314-8.
46. Lund AM, Vogel M, Marshall AC, Emani SM, Pigula FA, Tworetzky W, et al. Early reintervention on the pulmonary arteries and right ventricular outflow tract after neonatal or early infant repair of truncus arteriosus using homograft conduits. *The American journal of cardiology*. 2011 Jul 1;108(1):106-13.
47. Menon SC, Cetta F, Dearani JA, Burkhart HA, Cabalka AK, Hagler DJ. Hybrid intraoperative pulmonary artery stent placement for congenital heart disease. *The American journal of cardiology*. 2008 Dec 15;102(12):1737-41.
48. Moore JW, Spicer RL, Perry JC, Mathewson JW, Kirkpatrick SE, George L, et al. Percutaneous use of stents to correct pulmonary artery stenosis in young children after cavopulmonary anastomosis. *American heart journal*. 1995 Dec;130(6):1245-9.
49. Delmo Walter EM, Miera O, Nasser B, Huebler M, Alexi-Meskishvili V, Berger F, et al. Onset of pulmonary stenosis after arterial switch operation for transposition of great arteries with intact ventricular septum. *HSR proceedings in intensive care & cardiovascular anesthesia*. 2011;3(3):177-87.

50. Kaneko Y, Okabe H, Nagata N, Ohuchi H, Kobayashi J, Kanemoto S, et al. Lay-open pulmonary arterioplasty for postoperative hilar pulmonary artery stenosis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1997 Sep;114(3):406-11; discussion 11-2.
51. Kim HK, Kim WH, Kim SC, Lim C, Lee CH, Kim SJ. Surgical strategy for pulmonary coarctation in the univentricular heart. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Jan;29(1):100-4.
52. Shinkawa T, Yamagishi M, Shuntoh K, Miyazaki T, Hisaoka T, Yaku H. Pulmonary arterial reconstruction for pulmonary coarctation in early infancy. *The Annals of thoracic surgery*. 2007 Jan;83(1):188-92.
53. Kannan BR, Qureshi SA. Catheterisation laboratory is the place for rehabilitating the pulmonary arteries. *Annals of pediatric cardiology*. 2008 Jul;1(2):107-13.
54. Petit A, d'Athis P, Baietto C, Kachaner J, Lusson JR, Worms AM. [Results of the surgical repair of branch pulmonary artery stenosis in tetralogy of Fallot]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 1992 May;85(5):533-9.
55. Vida VL, Rito ML, Zucchetta F, Biffanti R, Padalino MA, Milanese O, et al. Pulmonary artery branch stenosis in patients with congenital heart disease. *Journal of cardiac surgery*. 2013 Jul;28(4):439-45.
56. Forssmann W. *Experiments on Myself: Memoirs of a Surgeon in Germany*. New York: Saint Martin's Press. 1974:p. XIV.
57. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction. Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application. *Circulation*. 1964 Nov;30:654-70.
58. Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries. *Jama*. 1966 Jun 13;196(11):991-2.
59. Kan JS, White RI, Jr., Mitchell SE, Gardner TJ. Percutaneous balloon valvuloplasty: a new method for treating congenital pulmonary-valve stenosis. *The New England journal of medicine*. 1982 Aug 26;307(9):540-2.

60. Lock JE, Castaneda-Zuniga WR, Fuhrman BP, Bass JL. Balloon dilation angioplasty of hypoplastic and stenotic pulmonary arteries. *Circulation*. 1983 May;67(5):962-7.
61. Lock JE, Niemi T, Einzig S, Amplatz K, Burke B, Bass JL. Transvenous angioplasty of experimental branch pulmonary artery stenosis in newborn lambs. *Circulation*. 1981 Nov;64(5):886-93.
62. Edwards BS, Lucas RV, Jr., Lock JE, Edwards JE. Morphologic changes in the pulmonary arteries after percutaneous balloon angioplasty for pulmonary arterial stenosis. *Circulation*. 1985 Feb;71(2):195-201.
63. Ring JC, Bass JL, Marvin W, Fuhrman BP, Kulik TJ, Foker JE, et al. Management of congenital stenosis of a branch pulmonary artery with balloon dilation angioplasty. Report of 52 procedures. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1985 Jul;90(1):35-44.
64. Rocchini AP, Kveselis D, Dick M, Crowley D, Snider AR, Rosenthal A. Use of balloon angioplasty to treat peripheral pulmonary stenosis. *The American Journal of Cardiology*. 1984 Nov 1;54(8):1069-73.
65. Kan JS, Marvin WJ, Jr., Bass JL, Muster AJ, Murphy J. Balloon angioplasty--branch pulmonary artery stenosis: results from the Valvuloplasty and Angioplasty of Congenital Anomalies Registry. *The American journal of cardiology*. 1990 Mar 15;65(11):798-801.
66. Rothman A, Perry SB, Keane JF, Lock JE. Early results and follow-up of balloon angioplasty for branch pulmonary artery stenoses. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990 Apr;15(5):1109-17.
67. Bacha EA, Kreutzer J. Comprehensive management of branch pulmonary artery stenosis. *Journal of interventional cardiology*. 2001 Jun;14(3):367-75.
68. Bergersen LJ, Perry SB, Lock JE. Effect of cutting balloon angioplasty on resistant pulmonary artery stenosis. *The American journal of cardiology*. 2003 Jan 15;91(2):185-9.
69. Bush DM, Hoffman TM, Del Rosario J, Eiriksson H, Rome JJ. Frequency of restenosis after balloon pulmonary arterioplasty and its causes. *The American journal of cardiology*. 2000 Dec 1;86(11):1205-9.

70. Gentles TL, Lock JE, Perry SB. High pressure balloon angioplasty for branch pulmonary artery stenosis: early experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993 Sep;22(3):867-72.
71. Radtke W, Lock J. Balloon dilation catheters. *Pediatric clinics of North America*. 1990 Feb;37(1):193-213.
72. Bergersen L, Gauvreau K, Lock JE, Jenkins KJ. Recent results of pulmonary arterial angioplasty: the differences between proximal and distal lesions. *Cardiology in the young*. 2005 Dec;15(6):597-604.
73. Ettinger LM, Hijazi ZM, Geggel RL, Supran SE, Cao Q-L, Schmid CH. Peripheral Pulmonary Artery Stenosis: Acute and Mid-term Results of High Pressure Balloon Angioplasty. *Journal of interventional cardiology*. 1998 August 1998;11(4):337-44.
74. Hosking MC, Benson LN, Nakanishi T, Burrows PE, Williams WG, Freedom RM. Intravascular stent prosthesis for right ventricular outflow obstruction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992 Aug;20(2):373-80.
75. Zeevi B, Berant M, Blieden LC. Midterm clinical impact versus procedural success of balloon angioplasty for pulmonary artery stenosis. *Pediatric cardiology*. 1997 Mar-Apr;18(2):101-6.
76. Roguin A. Stent: the man and word behind the coronary metal prosthesis. *Circulation*. 2011 Apr 1;124(2):206-9.
77. O'Brien JC, Jr., Sparkman RS. What is a stent and where can you get one. *The American journal of cardiology*. 1997 May 1;79(9):1306.
78. Abbe R. Surgery of the hand. *NYmedJ*. 1894;59:33-40.
79. Carrel A. Permanent Intubation of the Thoracic Aorta. *The Journal of experimental medicine*. 1912 Jul 1;16(1):17-24.
80. Dotter CT. Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts. Long-term patency in canine popliteal artery. *Investigative radiology*. 1969 Sep-Oct;4(5):329-32.
81. Maass D, Zollikofer CL, Largiader F, Senning A. Radiological follow-up of transluminally inserted vascular endoprostheses: an experimental study using expanding spirals. *Radiology*. 1984 Sep;152(3):659-63.

82. Rousseau H, Puel J, Joffre F, Sigwart U, Duboucher C, Imbert C, et al. Self-expanding endovascular prosthesis: an experimental study. *Radiology*. 1987 Sep;164(3):709-14.
83. Palmaz JC, Richter GM, Noeldge G, Schatz RA, Robison PD, Gardiner GA, Jr., et al. Intraluminal stents in atherosclerotic iliac artery stenosis: preliminary report of a multicenter study. *Radiology*. 1988 Sep;168(3):727-31.
84. Palmaz JC, Sibbitt RR, Reuter SR, Tio FO, Rice WJ. Expandable intraluminal graft: a preliminary study. Work in progress. *Radiology*. 1985 Jul;156(1):73-7.
85. Schatz RA, Palmaz JC, Tio FO, Garcia F, Garcia O, Reuter SR. Balloon-expandable intracoronary stents in the adult dog. *Circulation*. 1987 Aug;76(2):450-7.
86. Levine MJ, Leonard BM, Burke JA, Nash ID, Safian RD, Diver DJ, et al. Clinical and angiographic results of balloon-expandable intracoronary stents in right coronary artery stenoses. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990 Aug;16(2):332-9.
87. Mullins CE, O'Laughlin MP, Vick GW, 3rd, Mayer DC, Myers TJ, Kearney DL, et al. Implantation of balloon-expandable intravascular grafts by catheterization in pulmonary arteries and systemic veins. *Circulation*. 1988 Jan;77(1):188-99.
88. O'Laughlin MP, Perry SB, Lock JE, Mullins CE. Use of endovascular stents in congenital heart disease. *Circulation*. 1991 Jun;83(6):1923-39.
89. O'Laughlin MP, Slack MC, Grifka RG, Perry SB, Lock JE, Mullins CE. Implantation and intermediate-term follow-up of stents in congenital heart disease. *Circulation*. 1993 Aug;88(2):605-14.
90. O'Laughlin M P. Balloon-expandable stenting in pediatric cardiology. *Journal of interventional cardiology*. 1995 Oct;8(5):463-75.
91. Hijazi ZM, al-Fadley F, Geggel RL, Marx GR, Galal O, al-Halees Z, et al. Stent implantation for relief of pulmonary artery stenosis: immediate and short-term results. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*. 1996 May;38(1):16-23.
92. Shaffer KM, Mullins CE, Grifka RG, O'Laughlin MP, McMahon W, Ing FF, et al. Intravascular stents in congenital heart disease: short- and long-term results from a large single-center experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998 Mar 1;31(3):661-7.

93. Spadoni I, Giusti S, Bertolaccini P, Maneschi A, Kraft G, Carminati M. Long-term follow-up of stents implanted to relieve peripheral pulmonary arterial stenosis: hemodynamic findings and results of lung perfusion scanning. *Cardiology in the young*. 1999 Nov;9(6):585-91.
94. Formigari R, Santoro G, Guccione P, Giamberti A, Pasquini L, Grigioni M, et al. Treatment of pulmonary artery stenosis after arterial switch operation: stent implantation vs. balloon angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2000 Jun;50(2):207-11.
95. Peters B, Ewert P, Berger F. The role of stents in the treatment of congenital heart disease: Current status and future perspectives. *Annals of pediatric cardiology*. 2009 Jan;2(1):3-23.
96. Forbes TJ, Rodriguez-Cruz E, Amin Z, Benson LN, Fagan TE, Hellenbrand WE, et al. The Genesis stent: A new low-profile stent for use in infants, children, and adults with congenital heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003 Jul;59(3):406-14.
97. Ebeid M. Balloon expandable stents for coarctation of the aorta: review of current status and technical considerations. *Images in paediatric cardiology*. 2003 Apr;5(2):25-41.
98. Gaxotte V, Laurens B, Haulon S, Lions C, Mounier-Vehier C, Beregi JP. Multicenter trial of the Jostent balloon-expandable stent-graft in renal and iliac artery lesions. *J Endovasc Ther*. 2003 Apr;10(2):361-5.
99. Gercken U, Lansky AJ, Buellesfeld L, Desai K, Badereldin M, Mueller R, et al. Results of the Jostent coronary stent graft implantation in various clinical settings: procedural and follow-up results. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002 Jul;56(3):353-60.
100. Cheatham JP. Stenting of coarctation of the aorta. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001 Sep;54(1):112-25.
101. Ewert P, Schubert S, Peters B, Abdul-Khaliq H, Nagdyman N, Lange PE. 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 (British Cardiac Society)*. 2005 Jul;91(7):948-53.
102. Tzifa A, Ewert P, Brzezinska-Rajszyz G, Peters B, Zubrzycka M, Rosenthal E, et al. Covered Cheatham-platinum stents for aortic coarctation: early and intermediate-term results. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 Apr 4;47(7):1457-63.

103. Kreutzer J, Rome JJ. Open-cell design stents in congenital heart disease: a comparison of IntraStent vs. Palmaz stents. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002 Jul;56(3):400-9.
104. Rutledge JM, Mullins CE, Nihill MR, Grifka RG, Vincent JA. Initial experience with intratherapeutics Intrastent Doublestrut LD stents in patients with congenital heart defects. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002 Aug;56(4):541-8.
105. Ewert P, Riesenkampff E, Neuss M, Kretschmar O, Nagdyman N, Lange PE. Novel growth stent for the permanent treatment of vessel stenosis in growing children: an experimental study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004 Aug;62(4):506-10.
106. Ewert P, Peters B, Nagdyman N, Miera O, Kuhne T, Berger F. Early and mid-term results with the Growth Stent--a possible concept for transcatheter treatment of aortic coarctation from infancy to adulthood by stent implantation? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008 Jan 1;71(1):120-6.
107. Schneider MB, Fischer G, Lange PE. First human use of a new PFM "Babystent". *Heart (British Cardiac Society).* 2003 Jan;89(1):83.
108. Sigler M, Schneider K, Meissler M, Koenig K, Schneider MB. Breakable stent for interventions in infants and neonates: an animal study and histopathological findings. *Heart (British Cardiac Society).* 2006 Feb;92(2):245-8.
109. Peuster M, Wohlsein P, Brugmann M, Ehlerding M, Seidler K, Fink C, et al. A novel approach to temporary stenting: degradable cardiovascular stents produced from corrodible metal-results 6-18 months after implantation into New Zealand white rabbits. *Heart (British Cardiac Society).* 2001 Nov;86(5):563-9.
110. Zartner P, Buettner M, Singer H, Sigler M. First biodegradable metal stent in a child with congenital heart disease: evaluation of macro and histopathology. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007 Feb 15;69(3):443-6.
111. Zartner P, Cesnjevar R, Singer H, Weyand M. First successful implantation of a biodegradable metal stent into the left pulmonary artery of a preterm baby. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005 Dec;66(4):590-4.
112. Lock JE, Keane JF, Fellows KE. The use of catheter intervention procedures for congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 1986 Jun;7(6):1420-3.

113. Patel ND, Kenny D, Gonzalez I, Amin Z, Ilbawi MN, Hijazi ZM. Single-center outcome analysis comparing reintervention rates of surgical arterioplasty with stenting for branch pulmonary artery stenosis in a pediatric population. *Pediatric cardiology*. 2014 Mar;35(3):419-22.
114. Feltes TF, Bacha E, Beekman RH, 3rd, Cheatham JP, Feinstein JA, Gomes AS, et al. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Jun 7;123(22):2607-52.
115. Fogelman R, Nykanen D, Smallhorn JF, McCrindle BW, Freedom RM, Benson LN. Endovascular stents in the pulmonary circulation. Clinical impact on management and medium-term follow-up. *Circulation*. 1995 Aug 15;92(4):881-5.
116. Ing FF, Khan A, Kobayashi D, Hagler DJ, Forbes TJ. Pulmonary artery stents in the recent era: Immediate and intermediate follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014 Jun 6.
117. Stanfill R, Nykanen DG, Osorio S, Whalen R, Burke RP, Zahn EM. Stent implantation is effective treatment of vascular stenosis in young infants with congenital heart disease: acute implantation and long-term follow-up results. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008 May 1;71(6):831-41.
118. Kenny D, Amin Z, Slyder S, Hijazi ZM. Medium-term outcomes for peripheral pulmonary artery stenting in adults with congenital heart disease. *Journal of interventional cardiology*. 2011 Aug;24(4):373-7.
119. Padalino MA, Vida VL, Lo Rito M, Daliento L, Stellin G. The role of cardiac surgery in adult patients with congenital heart disease. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)*. 2013 May;14(5):326-33.
120. Flanagan MF, Leatherman GF, Carls A, Keane JF, Selwyn AP, Lock JE. Changing trends of congenital heart disease in adults: a catheterization laboratory perspective. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*. 1986;12(4):215-8.
121. Angtuaco MJ, Sachdeva R, Jaquiss RD, Morrow WR, Gossett JM, Fontenot E, et al. Long-term outcomes of intraoperative pulmonary artery stent placement for congenital heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011 Feb 15;77(3):395-9.

122. Hatai Y, Nykanen DG, Williams WG, Freedom RM, Benson LN. Endovascular stents in children under 1 year of age: acute impact and late results. *British heart journal*. 1995 Dec;74(6):689-95.
123. Pass RH, Hsu DT, Garabedian CP, Schiller MS, Jayakumar KA, Hellenbrand WE. Endovascular stent implantation in the pulmonary arteries of infants and children without the use of a long vascular sheath. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002 Apr;55(4):505-9.
124. Sreeram N, Emmel M, Ben Mime L, Brockmeier K, Bennink G. Perioperative placement of stents for relief of proximal pulmonary arterial stenoses in infants. *Cardiology in the young*. 2008 Apr;18(2):158-64.
125. Ashwath R, Gruenstein D, Siwik E. Percutaneous stent placement in children weighing less than 10 kilograms. *Pediatric cardiology*. 2008 May;29(3):562-7.
126. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet (London, England)*. 2000 Oct 21;356(9239):1403-5.
127. Haas NA, Moysich A, Neudorf U, Mortezaeian H, Abdel-Wahab M, Schneider H, et al. Percutaneous implantation of the Edwards SAPIEN() pulmonic valve: initial results in the first 22 patients. *Clin Res Cardiol*. 2014 Feb;102(2):119-28.
128. Hascoet S, Acar P, Boudjemline Y. Transcatheter pulmonary valvulation: current indications and available devices. *Archives of cardiovascular diseases*. 2014 Nov;107(11):625-34.
129. Ong K, Boone R, Gao M, Carere R, Webb J, Kiess M, et al. Right ventricle to pulmonary artery conduit reoperations in patients with tetralogy of fallot or pulmonary atresia associated with ventricular septal defect. *The American journal of cardiology*. 2013 Jun 1;111(11):1638-43.
130. Stapleton GE. The role of cardiac catheterisation in patients with tetralogy of Fallot. *Cardiology in the young*. 2013 Dec;23(6):883-7.
131. Walayat M, McArthur K, Lilley S, Wilson N. Feasibility and safety of immediate perioperative implantation of intravascular stents in cavopulmonary pathways. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003 Sep;60(1):94-8; discussion 9-100.

132. Ovroutski S, Ewert P, Alexi-Meskishvili V, Holscher K, Miera O, Peters B, et al. Absence of pulmonary artery growth after fontan operation and its possible impact on late outcome. *The Annals of thoracic surgery*. 2009 Mar;87(3):826-31.
133. Trivedi KR, Benson LN. Interventional strategies in the management of peripheral pulmonary artery stenosis. *Journal of interventional cardiology*. 2003 Apr;16(2):171-88.
134. Gonzalez I, Kenny D, Slyder S, Hijazi ZM. Medium and long-term outcomes after bilateral pulmonary artery stenting in children and adults with congenital heart disease. *Pediatric cardiology*. 2013 Jan;34(1):179-84.
135. Stapleton GE, Hamzeh R, Mullins CE, Zellers TM, Justino H, Nugent A, et al. Simultaneous stent implantation to treat bifurcation stenoses in the pulmonary arteries: Initial results and long-term follow up. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009 Mar 1;73(4):557-63.
136. Vranicar M, Teitel DF, Moore P. Use of small stents for rehabilitation of hypoplastic pulmonary arteries in pulmonary atresia with ventricular septal defect. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002 Jan;55(1):78-82.
137. Agnoletti G, Marini D, Ou P, Vandrell MC, Boudjemline Y, Bonnet D. Cheatham platinum (CP) and Palmaz stents for cardiac and vascular lesions treatment in patients with congenital heart disease. *EuroIntervention*. 2009 Mar;4(5):620-5.
138. Hjortdal VE, Redington AN, de Leval MR, Tsang VT. Hybrid approaches to complex congenital cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002 Dec;22(6):885-90.
139. Holzer RJ, Chisolm JL, Hill SL, Olshove V, Phillips A, Cheatham JP, et al. "Hybrid" stent delivery in the pulmonary circulation. *The Journal of invasive cardiology*. 2008 Nov;20(11):592-8.
140. Maschietto N, Milanesi O. A concert in the heart: bilateral Melody valve implantation in the branch pulmonary arteries. *The Journal of invasive cardiology*. Apr;25(4):E69-71.
141. Venugopal PS, Luna KP, Anderson DR, Austin CB, Rosenthal E, Krasemann T, et al. Hybrid procedure as an alternative to surgical palliation of high-risk infants with hypoplastic left heart syndrome and its variants. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2010 May;139(5):1211-5.

142. Ing FF, Grifka RG, Nihill MR, Mullins CE. Repeat dilation of intravascular stents in congenital heart defects. *Circulation*. 1995 Aug 15;92(4):893-7.
143. McMahon CJ, El-Said HG, Grifka RG, Fraley JK, Nihill MR, Mullins CE. Redilation of endovascular stents in congenital heart disease: factors implicated in the development of restenosis and neointimal proliferation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001 Aug;38(2):521-6.
144. Morrow WR, Palmaz JC, Tio FO, Ehler WJ, VanDellen AF, Mullins CE. Re-expansion of balloon-expandable stents after growth. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993 Dec;22(7):2007-13.
145. McMahon CJ, El Said HG, Vincent JA, Grifka RG, Nihill MR, Ing FF, et al. Refinements in the implantation of pulmonary arterial stents: impact on morbidity and mortality of the procedure over the last two decades. *Cardiology in the young*. 2002 Oct;12(5):445-52.
146. Hallbergson A, Lock JE, Marshall AC. Frequency and risk of in-stent stenosis following pulmonary artery stenting. *The American journal of cardiology*. 2014 Feb 1;113(3):541-5.
147. Law MA, Shamszad P, Nugent AW, Justino H, Breinholt JP, Mullins CE, et al. Pulmonary artery stents: long-term follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010 Apr 1;75(5):757-64.
148. Cunningham JW, McElhinney DB, Gauvreau K, Bergersen L, Lacro RV, Marshall AC, et al. Outcomes after primary transcatheter therapy in infants and young children with severe bilateral peripheral pulmonary artery stenosis. *Circulation*. 2013 Aug;6(4):460-7.
149. Stamm C, Friehs I, Zurakowski D, Scheule AM, Moran AM, Lock JE, et al. Outcome after reconstruction of discontinuous pulmonary arteries. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2002 Feb;123(2):246-57.
150. Law MA, Breinholt JP, 3rd, Shamszad P, Justino H, Mullins CE, Ing FF. The outcome of pulmonary artery stents following surgical manipulation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011 Feb 15.
151. Breinholt JP, Nugent AW, Law MA, Justino H, Mullins CE, Ing FF. Stent fractures in congenital heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008 Dec 1;72(7):977-82.

152. Chakrabarti S, Kenny D, Morgan G, Curtis SL, Hamilton MC, Wilde P, et al. Balloon expandable stent implantation for native and recurrent coarctation of the aorta--prospective computed tomography assessment of stent integrity, aneurysm formation and stenosis relief. *Heart (British Cardiac Society)*. 2010 Aug;96(15):1212-6.
153. Bergersen L, Gauvreau K, Jenkins KJ, Lock JE. Adverse event rates in congenital cardiac catheterization: a new understanding of risks. *Congenital heart disease*. 2008 Mar;3(2):90-105.

9 Abkürzungsverzeichnis

AHF	angeborene Herzfehler
bds.	beidseitig
bzw.	beziehungsweise
HK(s)	Herzkatheteruntersuchung(en)
HR	Hazard Ratio
J	Jahr
KI	Konfidenzintervall
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
LPA	linke Pulmonalarterie
LT	Lebenstag
MAPCA	Aortapulmonale Kollateralen
MAX	Maximum
MIN	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
PA	Pulmonalarterie(n)
PA+VSD	Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt
PA-Stenose	Pulmonalarterienstenose
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie
PK	Pulmonalklappe
PKE	Pulmonalklappenersatz
RPA	rechte Pulmonalarterie
RV	rechter Ventrikel
RVSP	rechtsventrikulärer systolischer Druck
TAC	Truncus arteriosus communis
TGA	Transposition der großen Gefäße
TOF	Fallot Tetralogie
VSD	Ventrikelseptumdefekt
V.a.	Verdacht auf
vs.	versus
Z. n.	Zustand nach

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der radiologischen Klassifikation der PA-Stenosen durch Gay et al. (4).....	8
Abbildung 2: linkes Bild (A): ein expandierter Genesis Stent. Zur Optimierung der Flexibilität sind zwischen allen Zellen Sigma Gelenke eingesetzt. Das rechte Bild (B) zeigt die Flexibilität des Genesis Stents, hier auf einen Cordis PowerFlex Ballon montiert.....	18
Abbildung 3: der CP Stent™: gecouvert (rechts im Bild) und nicht gecouvert (links), jeweils im gekrimmten und im dilatierten Zustand.....	19
Abbildung 4: linkes Bild: Demonstrierung des Unterschiedes zwischen geschlossenen und offenen Zellen bei verschiedenen Stent-Typen. Bei Open Cell Design-Stents sind nicht alle Zellen miteinander verlötet, sondern es gibt Unterbrechungen an den Lotstellen, die zu inkompletten Zellen bzw. zu größeren offenen Arealen im Stentgitter führen.	20
Abbildung 5: rechtes Bild: expandierte Open Cell Design-Stents, welche auch in der Kinderkardiologie Anwendung finden. Quelle: http://www.ev3.net/assets/001/5045.pdf	20
Abbildung 6: Überblick über die Verteilung der von 1992 bis 2007 in die PA implantierten Stents auf das Patientenkollektiv.	26
Abbildung 7: HK Bilder eines Patienten mit Fontan-Zirkulation zur Demonstration einer LPA Abgangsstenose (Pfeile linkes Bild), die durch eine Stentimplantation (rechtes Bild) behoben wurde.....	30
Abbildung 8: Anzahl der PA-Stentimplantationen über die Jahre differenziert nach Kindern und Erwachsenen.....	32
Abbildung 9: Kategorisierung der Patienten nach Art ihrer PA-Stenosen in drei Stenostypen, sowie die Anzahl der pro Gruppe implantierten Stents.	33

Abbildung 10: Änderung der RV Druckwerte vor und nach Stentimplantation ($p < 0,001$), sowie Verhältnis des RV-Druckes zum Blutdruck.....	36
Abbildung 11: Der Druckgradient über die Stenose betrug 45 mmHg (2–130 mmHg) und fiel nach der Stentimplantation auf 10 mmHg (0–100 mmHg) ($p < 0,001$).....	36
Abbildung 12: Kaplan Meier-Schätzkurve: Geschätzte in situ Stentverweildauer/Freiheit von Explantation aller in der Zeit von 1992–2007 in die Pulmonalarterien implantierter Stents am DHZB.....	38
Abbildung 13: Kaplan Meier-Schätzkurve: Geschätzte in situ Stentverweildauer/Freiheit von Explantation in Abhängigkeit vom Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Stentimplantation, differenziert in 3 Altersgruppen: < 1 J; 1–15 J; sowie > 15 J,.....	39
Abbildung 14: Kaplan Meier-Schätzkurve: Geschätzte in situ Stentverweildauer in Abhängigkeit vom Patientengewicht zum Zeitpunkt der Stentimplantation differenziert in 3 Gewichtsklassen: 1.) < 10 kg, 2.) 10–25 kg, 3.) > 25 kg.....	41
Abbildung 15: Kaplan Meier Schätzkurve: geschätzte in situ Stentverweildauer kategorisiert nach dem zugrunde liegenden Herzfehler (Diagnosen) der Patienten. Unter der x-Achse: Anzahl der noch zur Beobachtung stehenden Stents in den einzelnen Diagnosegruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten.	43
Abbildung 16: Anzahl der Stents in den verschiedenen Diagnosegruppen und deren Explantationshäufigkeit. Von den $n = 61$ bei TOF Patienten implantierten Stents wurden während des Beobachtungszeitraumes insgesamt 48 % der Stents ($n = 29$) wieder explantiert. In der PA+VSD Gruppe wurden 38% der Stents ($n = 24$), bei den TAC 43% ($n = 10$) und den TGA Patienten 35,7% ($n = 10$) wieder explantiert. Kein Stent, der bei Fontanpatienten implantiert wurde, wurde wieder explantiert. In der Gruppe PS/div wurden 15% ($n = 3$) der Stents wieder explantiert.....	45
Abbildung 17: Kaplan Meier Schätzkurve: Stentverweildauer/Freiheit von Explantation in Abhängigkeit vom Stenostyp (Gruppe 1–3): Gruppe 1: Alle zentralen/den PA-Stamm einbeziehenden Stenosen, max. Follow-up 19,3 J; Gruppe 2: Singuläre Stenosen ohne Einbeziehung des Stammes, max. Follow-up 12,5 J; Gruppe 3: Multiple periphere Stenosen, max. Follow-up 8,6 J	46

Abbildung 18: Kaplan Meier Schätzkurve: geschätzte in situ Stentverweildauer kategorisiert nach: 1.) Stents bei Patienten ohne PAH (n = 163), max. Follow-up 15,5 J; 2.) Stents bei Patienten mit PAH (n = 46), max. Follow-up 19,3 J.....	48
Abbildung 19: Prozentualer Anteil der unterschiedlichen Stent-Typen an der Gesamtzahl	49
Abbildung 20: Darstellung des prozentualen Anteils der verwendeten Stent-Typen pro Kalenderjahr.1992 begann die PA-Stent Implantation mit den Palmaz Stents, welche bis 1997 fast ausschließlich verwendet wurden. Ab 1998 wurden die Palmaz Stents zum Teil vom Jostent abgelöst, welcher bis 2005 verwendet wurde. Seit 2001 machen CP Stents einen Anteil von 25–45 % der pro Jahr in die PA implantierten Stents aus.....	49
Abbildung 21: Kaplan Meier Schätzkurve: Geschätzte in situ Stentverweildauer/Freiheit von Explantation in Abhängigkeit vom Stent-Typ 1–7 (siehe dazu die Legende unter der x-Achse inklusive der Anzahl der Stents, die zu den verschiedenen Zeitpunkten noch zur Beobachtung stehen). Das maximale Follow-up der Palmaz Stents beträgt 15,7 Jahre, bis zu diesem Zeitpunkt fällt die geschätzte Freiheit von Explantation auf 16,7 ± 8,3 %	50
Abbildung 22: Darstellung der verwendeten Stent-Typen und deren Explantationsrate. Ca. 70 % der implantierten Palmaz und Koronarstents wurden explantiert. Die niedrigste Explantationsrate zeigen die CP Stents mit < 10 %.....	52
Abbildung 23: Durchmesser des PA Gefäßes an der Stenose und erreichte Gefäßdiameterzunahme durch die Stentimplantation (Stent), sowie bei den folgenden Nachdilatationen. Der minimale Diameter betrug an der Stenose 4,4 mm (0,5–10,8 mm). Durch die Stentimplantation(n = 209) wurde ein Diameter von 9,7 mm (3–18 mm) erreicht. Bei der 1. Nachdilatation (n = 133) nach 6,5 Monaten konnte ein Diameter von 12 mm (4–25 mm) erreicht werden, nach der 2. Nachdilatation (n = 51) nach 30,7 Monaten zeigt sich weiterhin ein Diameter von 12 mm (5–18 mm) und auch nach der 3. Nachdilatation (n = 21) nach 65 Monaten ist im Median ein Diameter von 12mm (6–20 mm) zu verzeichnen. Trotz im Median gleich bleibender Stent/Gefäßdiameter wurde jedoch durch jede Nachdilatation ein Diametergewinn des einzelnen Stents im Vergleich zum Vorwert (+1mm) erzielt.	56

Abbildung 24: Differenzierung der Stents nach Folgeprozeduren in 1.) keine Intervention, 2.) Nachdilatation, 3.) Überstenten und 4.) Explantation. Zweizeitig implantierte Stents, die anschließend keine weitere Prozedur mehr erhielten, wurden zur Kategorie: „keine Intervention“ gezählt.57

Abbildung 25: Kaplan Meier Schätzkurve bezüglich Freiheit von jeglicher Reintervention (interventionell oder operativ).58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Alter, Gewicht und KOF zum Zeitpunkt der Stentimplantation in den verschiedenen Diagnosegruppen. Der Kruskal Wallis Test ergab keine signifikante Unterschiede ($p > 0,05$) in den verschiedenen Diagnosegruppen in Bezug auf das Alter, das Gewicht und die KOF.....44

Tabelle 2: Alter, Gewicht und KOF der Patienten zum Zeitpunkt der Stentimplantation in den unterschiedlichen Stenostypen. Der Kruskal-Wallis Test ergab signifikante Unterschiede in Bezug auf das Alter ($p = 0,006$), das Gewicht ($p = 0,046$) und die KOF ($p = 0,032$).47

Tabelle 3: Alter, Gewicht und KOF der Patienten zum Zeitpunkt der Stentimplantation, bei denen die unterschiedlichen Stent-Typen implantiert wurden. Die Alters-, Gewichts- und KOF-Unterschiede sind signifikant ($p < 0,001$).....52

Tabelle 4: Univariate sowie multivariate Cox-Regression bezüglich einer Stentexplantation.....53

Tabelle 5: Multivariate Cox Regression adjustiert nach Alter und Gewicht zur Ermittlung von Faktoren, die eine Reintervention am Stent (inklusive Stentexplantation) begünstigen.....59

11 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12 Publikationsliste

Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure volume loops: in vivo and clinical application in patients with pulmonary hypertension. Kuehne T, Yilmaz S, Steendijk P, Moore P, Groenink M, Saaed M, Higgins CB, Ewert P, Fleck E, Nagel E, Schulze-Neick I, Lange P. *Circulation*. 2004 Oct 5, 110(14):2010-6. Epub 2004 Sep 27.

Catheter visualization with resonant markers at MR imaging-guided deployment of endovascular stents in swine. Kuehne T, Weiss S, Brinkert F, Weil J, Yilmaz S, Schmitt, Ewert P, Lange P, Gutberlet M. *Radiology*. 2004 Dec; 233(3):774-80. Epub 2004 Oct 21

Magnetic resonance imaging-guided transcatheter implantation of a prosthetic valve in aortic valve position: Feasibility study in swine. Kuehne T, Yilmaz S, Meinus C, Moore P, Saeed M, Weber O, Higgins C, Blank T, Elsaesser E, Schnackenburg B. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Dec; 44(11): 2247-9

Magnetic resonance imaging guided catheterisation for assessment of pulmonary vascular resistance: in vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. Kuehne T, Yilmaz S, Schulze-Neick I, Wellenhöfer E, Ewert P, Nagel E, Schulze-Neick I, Lange P. *Heart* 2005 Aug; 91(8):1064-9

Magnetic Resonance Imaging–Guided Balloon Angioplasty of Coarctation of the Aorta: A Pilot Study. Krueger J, Ewert P, Yilmaz S, Gelernter D, Peters B, Pietzner K, Bornstedt A, Schnackenburg B, Abdul-Khaliq H, Fleck E, Nagel E, Berger F, Kuehne T. *Circulation*. 2006; 113: 1093 – 1100

Left ventricular function after ASD closure and priming: evaluation by serial MRI. Yilmaz S, Kuehne T, Ewert P, Krueger J, Fleck E, Nagel E, Schulze-Neick I, Lange P. *Cardiol in the young* 2004, Abstract

Pressure volume loops and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension using MRI. Yilmaz S, Kuehne T, Groenink M, Ewert P, Fleck E, Nagel E, Schulze-Neick I, Lange P. *Cardiol in the young* 2004, Abstract

Druckvolumen Kurven und pulmoarterieller Widerstand: Messung mittels MRT.

Yilmaz S, Kuehne T, Groenink M, Ewert P, Fleck E, Nage E, Schulze-Neick I, Lange P.
Jahrestagung der Gesellschaft der pädiatrischen Kardiologie 2003, Abstract

MRI guided balloon angioplasty under MRI fluoroscopy using Resovist.

Yilmaz S, Kuehne T, Ewert P, Krueger J, Fleck E, Nagel E, Schulze Neick I, Lange P.
Journal of cardiac magnetic resonance imaging, abstract band 2005

The effect of surgery on lung volume and conventional monitoring parameters in ventilated newborn infants.

Proquitté H, Freiburger O, Yilmaz S, Bamberg C, Degenhardt P, Roehr CC, Wauer RR, Schmalisch G. Eur Respir J. 2010 May;35(5):1072-8. Epub 2009 Sep 24

Feasibility of customised unipolar conversion using bipolar temporary pacing wires in patients after surgical repair of congenital heart disease.

Peters B, Miera O, Ewert P, Yilmaz S, Berger F, Schmitt B. Cardiol Young. 2014 Aug; 24 (4): 610-5

13 Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Peter Ewert, ohne den diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Während unserer Zusammenarbeit war Herr Prof. Dr. med. Ewert stets sowohl fachlich wie menschlich immer ein Vorbild. Besonders danke ich ihm für die Weiterbetreuung auch nach seiner Berufung nach München.

Herrn Prof. Dr. med. Berger danke ich dafür, mir die Möglichkeit gegeben zu haben, in der Klinik für Angeborene Herzfehler arbeiten zu können und für die stetige Motivation zur Weiterbildung und zum wissenschaftlichem Arbeiten.

Frau Julia Stein danke ich für ihre Unterstützung bei der statistischen Auswertung, Frau Sonja Wibbeke und Frau Friederike Zerbe danke ich für die tatkräftige Unterstützung und ihr hilfsbereites und aufmunterndes Wesen.

Mein Dank geht auch an meine Familie und insbesondere an meine Schwester Fatma, die mich stets in allen meinen Arbeiten unterstützt und ermuntert hat weiterzumachen.

14 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sevim Yilmaz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Therapie der Pulmonalarterienstenosen mittels Stentimplantation – Langzeitergebnisse implantierter Stents von 1992 bis 2007 am DHZB“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Berlin, 20.6.2016

Unterschrift