

Aus der Klinik für Angeborene Herzfehler  
des Deutschen Herzzentrums Berlin

DISSERTATION

Langzeitergebnisse nach Stentimplantation bei Patienten mit  
Aortenisthmusstenose im Erwachsenenalter

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jan-Christoph Clausen

geb. in Preetz

Gutachter/in:     1. Priv.-Doz. Dr. med. P. Ewert  
                          2. Prof. Dr. A. Gamillscheg  
                          3. Priv.-Doz. Dr. med. I. Dähnert

Datum der Promotion: 09.09.2011

**Langzeitergebnisse nach Stentimplantation  
bei Patienten mit Aortenisthmusstenose  
im Erwachsenenalter**

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>6</b>
1.1. Intention und Zielsetzung der Arbeit .....	6
<b>2. Die Aortenisthmusstenose (ISTA)</b> .....	<b>7</b>
2.1. Definition und Pathophysiologie .....	7
2.2. Klinische Merkmale und Diagnosestellung.....	8
2.2.1. Arterielle Hypertonie als Folge der ISTA .....	8
2.2.2. Einteilung nach Komplexität der ISTA .....	9
2.2.3. Komplexe Aortenisthmusstenose .....	9
2.2.4. Isolierte (juxtaduktale) Aortenisthmusstenose.....	11
2.3. Chirurgische Korrekturverfahren.....	12
2.3.1. End-zu-End-Anastomose .....	12
2.3.2. Interposition einer Gefäßprothese .....	12
2.3.3. Plastische Erweiterung mit Flickern.....	12
2.3.4. Subclavian flap aortoplasty .....	13
2.3.5. Postoperative Komplikationen.....	13
2.4. Alternative Therapiemöglichkeiten heute .....	13
<b>3. Interventionelle Therapie der ISTA</b> .....	<b>14</b>
3.1. Entwicklung der Technologie.....	14
3.1.1. Der Weg bis zum heutigen Stent.....	14
3.1.2. Ballondilatation als Wegbereiter zum Einsatz von Stents bei ISTA.....	15
3.2. Stentimplantation als kausale Therapie der ISTA bei Erwachsenen .....	16
3.3. Technische Voraussetzungen.....	18
<b>4. Methode</b> .....	<b>19</b>
4.1. Patienten und Einschlusskriterien.....	19
4.2. Untersuchungsparameter.....	19
4.3. Nachbeobachtungszeitraum .....	20
4.4. Datenerhebung .....	20
4.5. Statistische Auswertung .....	21
<b>5. Aktuelle Langzeitergebnisse nach Stentimplantation</b> .....	<b>22</b>

<b>5.1. Daten vor der Intervention.....</b>	<b>22</b>
<b>5.2. Implantierte Stents .....</b>	<b>24</b>
<b>5.3. Follow-up .....</b>	<b>25</b>
5.3.1. Gradient über ISTA .....	25
5.3.2. Systolische Blutdrücke vor der Intervention und im Follow-up .....	26
5.3.3. Funktion und Hypertrophie des linken Ventrikels im Zeitverlauf.....	28
5.3.4. NYHA-Stadien vor der Intervention und im Follow-up.....	29
5.3.5. Medikamenteneinnahme vor der Intervention und im Follow-up .....	29
5.3.6. Postinterventionelle Beschwerden .....	32
<b>6. Diskussion .....</b>	<b>34</b>
<b>7. Zusammenfassung.....</b>	<b>46</b>
<b>8. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>48</b>
<b>9. Publikationsliste.....</b>	<b>60</b>
<b>10. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>61</b>
<b>11. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>62</b>
<b>12. Lebenslauf.....</b>	<b>64</b>
<b>13. Danksagung .....</b>	<b>65</b>
<b>14. Eidesstattliche Erklärung.....</b>	<b>66</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Intention und Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirksamkeit der Stentimplantation zur Behandlung der Aortenisthmusstenose (ISTA) im Erwachsenenalter anhand eigener Follow-up Daten von 48 Patienten wissenschaftlich zu überprüfen und mit aktuellen Studien auf diesem Gebiet zu vergleichen. Das Krankheitsbild der ISTA wird in seinen verschiedenen Formen und mit seinen spezifischen klinischen Symptomen und Komplikationen dargestellt. Zunächst werden die verschiedenen operativen Korrekturverfahren zur Behandlung der ISTA als etablierte Methoden kurz vorgestellt und kritisch überprüft. Anschließend werden interventionelle Verfahren in Form der Ballondilatation und Stentimplantation beschrieben. Die geschichtliche Entwicklung interventioneller Methoden zur Behandlung der ISTA soll dabei ebenso Gegenstand dieser Arbeit sein, wie die kritische Auseinandersetzung mit den Ergebnissen und Nebenwirkungen dieser relativ jungen Therapieform. Die Ergebnisse der etablierten operativen Korrekturverfahren werden mit denen interventioneller Methoden verglichen. Der Schwerpunkt wird in der Vorstellung der interventionellen Stentimplantation bei ISTA liegen. Dabei wird es vorrangig um die Frage der Wirksamkeit, mögliche Nebenwirkungen und Indikationen zur Anwendung gehen, um klare Aussagen darüber treffen zu können, für welche Patienten die Methode geeignet ist.

## 2. Die Aortenisthmusstenose (ISTA)

### 2.1. Definition und Pathophysiologie

Die Aortenisthmusstenose (ISTA), auch Coarctation genannt, gehört zur Gruppe der angeborenen Herzfehler. Anatomisch betrachtet, liegt der Erkrankung eine Verengung der Aorta am Übergang des Bogens in die Aorta descendens zugrunde, bei normal angelegtem, linksläufigem Aortenbogen also typischerweise zwischen dem Abgang der A. subclavia sinistra und des ersten Interkostalarterienpaares. Diese Verengung führt zu einem Druckgradienten in der Aorta, welcher sowohl von der Reduktion des Durchmessers als auch von der Länge der Stenose abhängt[1]. Da der Duktus Arteriosus während der Fetalzeit weit geöffnet ist und sich die Stenose teilweise erst post partum ausbildet, hat die Stenose bis zur Geburt meist keine hämodynamischen Auswirkungen. Die ersten Symptome treten je nach Ausmaß der Stenose zu unterschiedlichen Zeitpunkten und in unterschiedlicher Intensität auf. Heutzutage wird zwischen der komplexen Form, welche i.d.R. früh nach der Geburt symptomatisch wird, häufig mit weiteren Herzanomalien assoziiert ist und schnelle therapeutische Maßnahmen erfordert, und der isolierten Form der Aortenisthmusstenose unterschieden, die mitunter bis ins Erwachsenenalter unerkant bleibt, da sie als einziges Merkmal einen arteriellen Hypertonus zeigen kann [2-4] (siehe Kap. 2.2.2.).

Verschiedene Mechanismen sind beschrieben worden, um die Entstehung einer ISTA zu erklären. Machii und Becker untersuchten 1997 bei 19 Patienten die postnatale Entwicklung der Aorta anhand von Durchmessern einzelner Segmente, sowie zellulärer Adaptationsvorgänge. Sie konnten zeigen, dass das Wachstum der Aorta thoracica die Folge von spezifischen Umbauvorgängen ist, welche sich in veränderten Kollagen- und Elastin-Verteilungen innerhalb der Gefäßwand widerspiegeln und als Reaktion auf veränderte hämodynamische Bedingungen zu verstehen sind[5]. Bei den Untersuchungen fiel auf, dass die Isthmusregion unmittelbar nach der Geburt verhältnismäßig kleiner ausgebildet ist, als andere Aortensegmente. Diese Besonderheit wird von Machii und Becker auf das pränatale Strömungsvolumen in den einzelnen Abschnitten zurückgeführt. Während die Aorta ascendens auch pränatal schon Blut aus dem linken Ventrikel führt, um das Gehirn zu versorgen, wird der Blutfluss über die Isthmusregion durch den offenen Duktus Arteriosus größtenteils umgangen und resultiert in einer relativen Hypoplasie des Isthmussegmentes. Als Reaktion auf die veränderten hämodynamischen Bedingungen nach der Geburt, kommt

es normalerweise zu Anpassungsvorgängen in dieser Region. Gelingt dies nicht, zeigt sich das klinische Bild der Aortenisthmusstenose. Diese wird gegenwärtig, neben dem Vorhandensein eines hypoplastisch angelegten Aortenbogens, vor allem durch das Vorkommen von versprengtem Duktusgewebe erklärt, welches zirkulär um den Aortenisthmus angeordnet ist[6]. Dieses Duktusgewebe reagiert ähnlich wie die Muskelzellen des Duktus arteriosus Botalli auf das postnatale Absinken der Prostaglandinkonzentration: es kontrahiert und zieht sich zusammen. Je nach Verbreitung dieses Gewebes kommt es so zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Stenose des Aortenisthmus[7].

## **2.2. Klinische Merkmale und Diagnosestellung**

Die Folge einer Stenose im Bereich des Aortenisthmus ist eine verminderte Durchblutung der distal der Stenose liegenden Organe, sowie eine gesteigerte Druckbelastung des linken Ventrikels und der oberen Körperhälfte um trotz Stenose eine ausreichende Perfusion der unteren Körperhälfte zu erreichen. Der linke Ventrikel muss gegen eine erhöhte Nachlast auswerfen. Unbehandelt führt die Isthmusstenose bei 87 Prozent der Patienten bis zum 40. Lebensjahr zum Tode[8]. Gründe hierfür sind stromaufwärts der Stenose entstehende Aortenrupturen (21%), intrakranielle Blutungen (12%) sowie die Ausbildung einer globalen Herzinsuffizienz (26%)[9-11]. Kardinalsymptome einer ISTA sind Blutdruckunterschiede zwischen oberer und unterer Extremität, sowie abgeschwächte Femoralis- und Fußpulse. Der Nachweis erfolgt bei Verdacht über die Darstellung der Enge selbst mittels Echokardiographie oder Magnetresonanztomographie. Unter allen kongenitalen Herzfehlern tritt die Aortenisthmusstenose mit einer Häufigkeit von 6-10% auf. Jungen sind bis zu 2 mal häufiger betroffen als Mädchen. Die häufigsten Begleit anomalies sind bikuspidale Aortenklappen (30-50%), sowie Ventrikelseptumdefekte (6-13%)[12].

### *2.2.1. Arterielle Hypertonie als Folge der ISTA*

Für die Entstehung des arteriellen Hypertonus werden verschiedene Faktoren diskutiert. Dazu zählen u.a. eine (Fehl-)adaptation der Barorezeptoren, endotheliale Dysfunktionen sowie eine gesteigerte Renin-Angiotensin-Aktivität. Alle diese Faktoren können bei Fehlregulation, alleine oder auch gemeinsam zu einem Hypertonus führen, der auch nach einer Korrektur persistieren kann. Die systemischen Korrelate hierfür können gesteigerte Konzentrationen des Renins und seiner Metabolite sein, während

sich die lokale Dysfunktion durch verminderte endotheliale Stickstoffmonoxid-Bildung bemerkbar machen kann[3, 13]. Studien haben zudem gezeigt, dass sich die erhöhte Wandsteifigkeit der Aorta nach einer Korrektur in vielen Fällen nicht veränderte[14, 15]. Die Folgen einer längerfristigen ISTA-bedingten Hypertonie sind hingegen klar beschrieben. Insbesondere im Bereich der Koronararterien können sich bereits in der 1. Lebensdekade schwerwiegende arteriosklerotische Veränderungen der Gefäßwände ausbilden[16-18]. Als Folge der Gefäßveränderungen, können sich Aneurysmen der Aorta, der Interkostalarterien, sowie der intrakraniellen Arterien ausbilden[19, 20]. Mit dem Alter nimmt die Zahl dieser Aneurysmen und damit das Risiko cerebrovaskulärer Komplikationen überproportional zu [21, 22]. Einzelne Studien legen die Vermutung nahe, dass die Ausbildung von Aneurysmen überdurchschnittlich häufig mit einer bikuspiden Aortenklappe assoziiert ist[23, 24]. Liberthson et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Persistenz der Hypertonie mit dem Alter zum Zeitpunkt der Korrektur korreliert. So hatten lediglich 6% der Patienten die bis zum 5. Lebensjahr korrigiert wurden einen persistierenden Hypertonus, während dies bei 50-61% der Patienten der Fall war, die zum Zeitpunkt der Korrektur zwischen 20 und 40 Jahren alt waren[18, 25]. Auf dem Hintergrund dieser Risiken ist eine möglichst frühzeitige Entdeckung und Behandlung einer ISTA entscheidend für die Prognose der Patienten[26].

### *2.2.2. Einteilung nach Komplexität der ISTA*

Die Einteilung erfolgte früher anhand der räumlichen Beziehung zum Duktus Arteriosus Botalli. Es wurde die präduktale bzw. infantile von der postduktalen bzw. adulten Form unterschieden. Diese Einteilung ist heutzutage verlassen. Vielmehr führten Rudolph et al. 1972 die Bezeichnung der juxtaduktalen Aortenisthmusstenose ein, welche durch versprengtes Duktusgewebe entsteht und je nach Ausprägung früher oder später symptomatisch wird[27]. Somit ist die räumliche Zuordnung in Bezug zum Duktus Arteriosus Botalli zwar durchaus zulässig, beschreibt jedoch nur unzureichend das Zustandekommen der Stenose, die sich häufig nicht allein durch einen hypoplastisch angelegten Aortenbogen begründen lässt und zudem nur gering mit dem zeitlichen Auftreten von Symptomen korreliert. Vorteilhafter ist es daher von einer „komplexen“ und einer „isolierten“ Form zu sprechen.

### *2.2.3. Komplexe Aortenisthmusstenose*

Bei der komplexen Form kommt es frühzeitig zu Symptomen aufgrund einer signifikanten Lumeneinengung des Aortenisthmus. Diese wird durch einen

hypoplastischen Aortenbogen und durch versprengtes Duktusgewebe hervorgerufen, das sich post partum kontrahiert. Direkt nach der Geburt ist der Duktus Arteriosus Botalli offen, sodass Blut aus dem Herzen unter Umgehung der Stenose in die Aorta descendens fließen kann. Ist der Lungengefäßwiderstand noch hoch und der Rechts-Links-Shunt über den Duktus groß, kann das Neugeborene durch eine Differentialzyanose auffallen. Diese zeichnet sich durch eine normale Sauerstoffsättigung der oberen Extremitäten und des Kopfes aus, bei gleichzeitig bestehender Zyanose der unteren Körperhälfte. In dieser Situation bleibt der rechte Ventrikel druckbelastet und wird zusätzlich volumenbelastet. Schließt sich der Duktus spontan bzw. kontrahiert sich das versprengte Duktusgewebe, kommt es zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels. Da dieser Prozess innerhalb der ersten Lebenswochen stattfindet, bleibt dem Neugeborenen i.d.R. keine Zeit, Umgehungskreisläufe auszubilden. Die fehlende Kollateralisation, d.h. das fehlende Vorhandensein von Umgehungskreisläufen kann dann zur Mangelversorgung von Nieren, Leber und Darm, sowie zur kardialen Dekompensation führen. Man spricht von der „kritischen Aortenisthmusstenose des Neugeborenen“. Sie erfordert schnelle therapeutische Maßnahmen. Nur ca. 20% der Patienten mit komplexer ISTA haben einen präisthmisch normal weiten Aortenbogen. Noch seltener ist die ISTA Folge einer isolierten tubulären Hypoplasie ohne zirkumskripte Stenose [28]. Verschiedene Studien legen nahe, dass die Häufigkeit einer tubulären Hypoplasie mit einem verminderten Durchfluss durch die ascendierende Aorta assoziiert ist, welcher durch Obstruktionen im linksventrikulären Ausflusstrakt oder einen VSD verursacht sein kann [27, 29]. Zusätzliche Relevanz erhält diese Theorie durch Studien, die zeigten, dass Obstruktionen des rechtsventrikulären Ausflusstraktes, mit vermehrtem Aortenflow, selten bis kaum mit Aortenisthmusstenosen gemeinsam auftreten [30, 31]. Anfang der achtziger Jahre wurde die palliative Behandlung von Säuglingen mit komplexer ISTA durch die Einführung der Prostaglandin-Therapie maßgeblich verbessert. Coceani et al. konnten bereits 1973 zeigen, dass die Gabe von Prostaglandin E1 den Duktus offen hält. Leoni et al. zeigten schließlich 1984, dass die präoperative Gabe von Prostaglandinen die perioperative Mortalität bei der kritischen Aortenisthmusstenose signifikant reduziert [32, 33]. Dies lässt sich insbesondere dadurch erklären, dass die nicht-korrigierte Stenose durch ein Offenhalten des Duktus zumindest teilweise umgangen werden kann und das Herz weniger Arbeit aufbringen muss, um eine Perfusion der distal der Stenose liegenden Organe zu gewährleisten.

#### 2.2.4. Isolierte (juxtaduktale) Aortenisthmusstenose

Auch bei der isolierten Form reicht versprengtes Duktusgewebe bis in den Aortenisthmus hinein. Die durch Kontraktion dieses Gewebes hervorgerufene Stenose ist jedoch weniger stark ausgeprägt als bei der komplexen Form, und die Ausbildung von Kollateralkreisläufen über die A. subclavia sowie die Intercostalararterien ist möglich[34]. Sind sie ausgeprägt, können sie die ISTA zumindest teilweise kompensieren, sodass die isolierte Form lange Zeit asymptomatisch bleiben kann. Radiologisch können Druckusuren an den Rippen Hinweise geben, die ersten Symptome manifestieren sich aber in Form eines Hypertonus der oberen Körperhälfte, sowie einer konsekutiven Hypertrophie des linken Ventrikels. Die Hypertonie der oberen Körperhälfte ist ausgeprägt und führt bei 80-94% der Patienten bis zum 18. Lebensjahr zu Blutdruckwerten über der 90. Perzentile der altersentsprechenden Normwerte. Sie kann zu Schwindel, Kopfschmerzen und Nasenbluten führen[35-37]. Die Langzeitprognose dieser Patienten wird durch das Risiko der zerebralen Blutung, der Ausbildung von Aneurysmen, der Gefahr einer Aortenruptur sowie eines Linksherzversagens bestimmt.

### **2.3. Chirurgische Korrekturverfahren**

Knapp 40 Jahre lang, waren chirurgische Korrekturverfahren der einzige kurative Ansatz in der Behandlung von Aortenisthmusstenosen. Allen Operationsverfahren ist gemeinsam, dass sie die Isthmusregion im Regelfall über eine linksseitige, posterolaterale Thorakotomie freilegen. Die Unterschiede liegen in der jeweiligen Technik, die Stenose zu beseitigen. Bis heute konnte man sich auf keinen chirurgischen Goldstandard verständigen, was zum Teil an den morphologischen Unterschieden und dem unterschiedlichen Alter zum Zeitpunkt der Operation begründet liegt, sodass fast alle im folgenden beschriebenen Verfahren heute noch zum Einsatz kommen[38].

#### *2.3.1. End-zu-End-Anastomose*

Die erste erfolgreiche Korrektur einer Isthmusstenose erfolgte 1945 in Stockholm durch Crafoord und Nylin. Sie resezierten das stenotische Segment und führten anschließend eine direkte End-zu-End-Anastomose durch. Diese Technik erreichte zwar einen Blutdruckausgleich zwischen oberer und unterer Extremität und kam mehrfach zur Anwendung, ging jedoch zunächst mit einer hohen Rezidivrate einher[39-41]. Sie stellt dennoch nach wie vor insbesondere bei Säuglingen die Methode der Wahl dar, nachdem man erkannte, dass die Rezidivrate reduziert werden kann, indem versprengtes Duktusgewebe im Isthmusbereich sorgfältig reseziert wird[6, 42].

#### *2.3.2. Interposition einer Gefäßprothese*

Die erste Alternative zu diesem Verfahren wurde 1949 von Gross durchgeführt, welcher erstmalig das resezierte Segment durch ein Protheseninterponat aus Dacron ersetzte. Diese Technik wird im Erwachsenenalter bis heute insbesondere bei tubulären Stenosen angewendet[43].

#### *2.3.3. Plastische Erweiterung mit Flickern*

Aufgrund der hohen Rezidivrate unter Anwendung der End-zu-End-Anastomose gewann ein anderes, von Vosschulte beschriebenes Verfahren an Bedeutung, welches die Isthmusstenose mit Hilfe einer Erweiterungsplastik aus Kunststoffgewebe (Dacron) korrigierte. Hierbei wird ein ellipsenförmiger Patch in das stenotische Segment eingenäht und dieses dadurch erweitert. Die Rate der Recoarctationen ließ sich durch die indirekte Patcherweiterungsplastik nach Vosschulte auf 5 bis 12 Prozent senken[44]. Das Verfahren findet bis heute Anwendung. Allerdings kann es im Langzeitverlauf im Patchbereich zur Ausbildung von Aneurysmen kommen. Je nach

Studie wird die Inzidenz mit 12 bis 30 Prozent angegeben [45-48], so dass die Patcherweiterung heute vermieden wird.

#### *2.3.4. Subclavian flap aortoplasty*

1966 entwickelte Waldhausen zusammen mit seinen Mitarbeitern eine Operationsmethode, welche weitestgehend ohne körperfremdes Material durchführbar war. Bei dieser Technik wird die linke A. subclavia peripher durchtrennt und über das verengte Aortensegment nach kaudal geklappt. Im Gegensatz zur End-zu-End-Anastomose konnte die Restenose-Rate mit dieser Technik gesenkt werden. Das Verfahren nach Waldhausen ist heute weitestgehend verlassen worden, da die durchtrennte A. subclavia eine Schwächung des linken Armes und ein subclavian steal Phänomen nach sich ziehen kann [49].

#### *2.3.5. Postoperative Komplikationen*

In 37-100% der Fälle kommt es postoperativ zu einer paradoxen arteriellen Hypertonie mit einer Dauer von mehreren Tagen und einem erhöhten Risiko für Rupturen, Dissektionen, Mesenterialinfarkten, sowie einer Nahrunginsuffizienz. Die paradoxe Hypertonie kann mit Medikamenten gut eingestellt werden und ist i.d.R. reversibel[50, 51]. Das Risiko einer Re-Stenose wird mit 5-25% angegeben[52, 53]. Die Möglichkeit einer Re-Operation ist mit erhöhten Risiken verbunden[54, 55]. So steigt das Risiko von Aortendissektionen und Aortenaneurysmen bei Re-Operationen an[56, 57]. Eine Paraplegie, die als Folge der Ischämie des Rückenmarkes bei Aortenabklemmung droht, kommt heutzutage praktisch nicht mehr vor.

### **2.4. Alternative Therapiemöglichkeiten heute**

Lange Zeit war die operative Korrektur der einzige kurative Ansatz zur Behandlung einer ISTA. Mit Beginn der 1980er Jahre gewann jedoch die interventionelle Kardiologie zur Behandlung angeborener Gefäßstenosen zunehmend an Bedeutung. Zunächst wurden interventionelle Möglichkeiten in Form der Ballonangioplastie erprobt. Diese ebneten den Weg zum Einsatz von Stents in der Behandlung angeborener Herzfehler.

## 3. Interventionelle Therapie der ISTA

### 3.1. Entwicklung der Technologie

#### 3.1.1. Der Weg bis zum heutigen Stent

Die erste diagnostische Herzkatheteruntersuchung wurde 1929 von Forßmann durchgeführt. Diese war mit heutigen Standards zwar nicht vergleichbar, ebnete jedoch den theoretischen Weg für von Dotter, welcher die Technik ab 1964 weiterentwickelte und die Basis schuf für die bis heute anhaltende Weiterentwicklung interventioneller Techniken[58]. Von Dotter griff die Idee von Carrel auf, welcher 1912 erstmals im Tierversuch erprobt hatte, Gefäßstützen in arterielle Blutgefäße einzusetzen und dieses Prinzip als praktikabel beschrieb. Im Gegensatz zu Carrel verwendete von Dotter jedoch keine Glas-, sondern Plastikröhrchen[58, 59]. Die Verwendung durchgängiger Strukturen, sogenannte Vollstents, war allerdings assoziiert mit häufigen Thrombosen und Dislokationen, sodass von Dotter sich auf die Entwicklung von Metallstrukturen konzentrierte, welche nicht durchgängig verschlossen waren. Das Wort „Stent“ etablierte sich, nachdem von Dotter die Implantation einer „offenen coil-Konstruktion“ publizierte, welche er unter Fluoroskopie durchgeführt hatte[60]. Von Dotter konnte zeigen, dass die Verwendung von Nickeltitanium und medizinischem Edelstahl ein sofortiges Anheften von Fibroblasten und darüber die Ausbildung einer stabilen Oberfläche bewirkte.

Den nächsten Meilenstein erbrachten Maass et al. 1984 durch die Entwicklung selbst-expandierbarer Stents[61]. Die ersten Versuche waren vielversprechend, zeigten jedoch relativ hohe Thromboseraten. Daher konzentrierte man sich auf die Veränderung der Geometrie und konnte die Thromboserate durch die Verwendung einer „Doppel-Helix“ signifikant senken. In der Folge entwickelte Rousseau 1987 einen Stent mit gitternetzartigem Aufbau und setzte damit den Grundstein für die heute verwendeten „Wallstents“[62]. 1986 erfolgte die Genehmigung zur Anwendung am Menschen, zunächst nur bei plötzlichem Gefäßverschluss, Restenosen nach Angioplastie und Läsionen an Koronarbypässen[63]. In Ergänzung zur Entwicklung der selbst-expandierenden Stents wurde die Entwicklung ballon-expandierbarer Stents von Palmaz vorangetrieben[64]. Diese Stents überzeugten insbesondere durch ihre verbesserten Eigenschaften im Einsatz bei sehr starren und verkalkten Gefäßen, sowie durch ihre Regulierbarkeit des Durchmessers. Durch ballon-expandierbare Stents

entstand die Möglichkeit, Stents durch Nachdilatation nachträglich zu erweitern und dadurch die Größenverhältnisse des Stents an veränderte anatomische Verhältnisse anzupassen. Dieser Umstand ist insbesondere in der Kinderkardiologie von großer Bedeutung, in der Stents häufig in Gefäße implantiert werden müssen, die sich noch im Wachstum befinden. Entsprechend des durch Wachstum erweiterten Gefäßdurchmessers, müssen auch die zuvor implantierten Stents durch Nachdilatation erweitert werden.

### *3.1.2. Ballondilatation als Wegbereiter zum Einsatz von Stents bei ISTA*

Bevor die erste Stentimplantation zur Behandlung einer ISTA erfolgte, waren bereits zahlreiche Ballondilatationen durchgeführt worden – zunächst an post mortem resezierten Isthmusstenosen [65]. In der Folge bemühte man sich, die morphologischen Auswirkungen am dilatierten Gefäß anhand von histologischen und in vitro Studien nachzuvollziehen. Der erfolgreichen Ballondilatation liegt ein partieller Einriss der Intima und Media zugrunde, welcher dann zu morphologischen Umbauvorgängen führt[66]. Um die klinischen Implikationen dieser Beobachtungen zu überprüfen, begannen Lock et al. 1982 tierexperimentelle Untersuchungen[67]. Es folgten 1983 die ersten erfolgreichen Anwendungen am Menschen[68-70]. Es zeigte sich, dass die Erfolge bei Säuglingen weniger gut waren, als bei älteren Kindern. Dafür scheint es mehrere Gründe zu geben. Dazu zählen „Gefäßkinking“, worunter man Gefäßkrümmungen versteht, welche die Intervention erschweren, sowie versprengtes Duktusgewebe, das zunächst quasi plastisch dilatierbar ist, nach Dilatation jedoch erneut zur Kontraktion neigt. Auffallend ist die Beobachtung, dass die Restenoserate mit dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Eingriffes korreliert. Je jünger die Patienten zum Zeitpunkt des Eingriffes, umso höher die Restenoserate. Diese Beobachtung wiederum scheint mit einer altersabhängigen Elastizität und Aktivität des kontraktiven Duktusgewebes assoziiert zu sein[71]. Nachdem verschiedene Studien ermutigende Ergebnisse zum Einsatz der Ballondilatation bei älteren Kindern mit ISTA geliefert hatten, wurden gezielt Untersuchungen zur Wirksamkeit bei Erwachsenen durchgeführt[72-75]. Verschiedene ältere Studien beschreiben eine Inzidenz von Aneurysmen nach Ballondilatation zwischen 5% und 11,5%[73, 75, 76]. Dies wird u.a. auf die anfängliche Verwendung zu großer Ballondurchmesser zurückgeführt. Jüngere Studien konnten zeigen, dass die Re-Stenoserate und das Risiko für die Ausbildung von Aneurysmen bei älteren Kindern (>6 Monate) und unter Verwendung adäquater Ballondurchmesser deutlich niedriger ist[77, 78]. Koerselman et al. beschrieben 2000 in ihrer Studie an 19 Patienten, dass die

Ballondilatation bei erwachsenen Patienten eine sichere Alternative zur Operation sei. Der systolische Gradient und der systolische Blutdruck konnten in allen Fällen signifikant ( $p < 0,0001$ ) gesenkt werden[79]. In einer aktuellen Studie von Walhout et al., an 29 erwachsenen Patienten durchgeführt und mit einem mittleren Follow-up von 8,5 Jahren, wurde bei keinem Patienten ein Aneurysma nachgewiesen. Der mittlere Gradient konnte von 52 mmHg auf 7,2 mmHg gesenkt werden. Bei 67% bestand klinisch kein arterieller Hypertonus mehr[77]. Fawzy et al. zeigten in ihrer 2008 veröffentlichten Studie, dass die Komplikationsrate mit der Weiterentwicklung der Technologie die letzten Jahre deutlich gesunken ist. Sie analysierten die Daten von 58 Patienten mit einem Follow-up von bis zu 22 Jahren. Bei 50% der Patienten hatte sich der Blutdruck ohne Medikamente normalisiert[78]. Zudem konnte gezeigt werden, dass die nach operativer Korrektur häufig auftretende paradoxe arterielle Hypertonie, durch Ballondilatation kaum hervorgerufen und das operative Risiko der spinalen Schädigung vermieden wird[80, 81]. Einzelne Studien zeigten, dass Interventionen MRT-gestützt und ohne Röntgendurchleuchtung durchführbar sind[82].

### **3.2. Stentimplantation als kausale Therapie der ISTA bei Erwachsenen**

Als vorrangige Probleme der alleinigen Ballondilatation wurden einerseits die Notwendigkeit häufiger Re-Interventionen infolge von Gefäß-Recoil angesehen, worunter das Zurückfedern der Gefäße in ihre prä-interventionelle Ausgangslage verstanden wird[71]. Auf der anderen Seite bot die Ballondilatation Patienten mit Begleitkomplikationen wie Aortendissektionen oder Aneurysmen keine adäquate Behandlungsalternative zur operativen Korrektur. Daher wuchs das Interesse an einem Werkzeug, das diese Schwierigkeiten kausal lösen können sollte[71, 83]

In den letzten zwei Jahrzehnten ist die Verwendung von Stents ein elementarer Bestandteil in der Behandlung angeborener Herzfehler geworden[84-88]. Mit der Entwicklung ballon-expandierbarer Stents entstand ein Werkzeug, das für besonders große und starre Gefäße konzipiert worden war. Sie waren speziell für Patienten entwickelt worden, bei denen die Ballondilatation aufgrund von Gefäß-Recoil versagte und wirkten zudem über einen anderen Mechanismus als die Ballondilatation[89]. Es konnte gezeigt werden, dass der gerüstartige Aufbau der Stents das Wachstum des Endothels induziert, die Gefäßwand stabilisiert und darüber das Thromboserisiko reduziert[90]. Die erste Stentimplantation in eine ISTA wurde von O'Laughlin 1991 bei

einem erwachsenen Patienten durchgeführt. Der Gradient konnte von 50 mmHg auf 25 mmHg gesenkt werden [86]. Daraufhin begannen tierexperimentelle Studien an Schweinen[91]. Beekman et al. zeigten in einer Studie an sechs Hunden, dass die Implantation eines Stents in die Isthmusstenose den Gradient in allen Fällen signifikant ( $p < 0,04$ ) senken konnte[92]. Dennoch gab es bis Ende der 1990er Jahre nur wenige Publikationen zu dem Thema. Überwiegend finden sich in diesem Zeitraum Beschreibungen von einzelnen Fällen. Diethrich et al. berichteten 1995 von zwei Patienten mit ISTA, die jeweils erfolgreich mit einem Stent versorgt wurden. Die Follow-up Daten 6 und 12 Monate später zeigten eine anhaltende klinische Verbesserung[93]. Ein Jahr später veröffentlichten Bulbul et al. eine Studie an 6 Patienten mit ISTA und dokumentierten eine signifikante ( $p < 0,005$ ) Zunahme des Gefäßdurchmessers nach Stentimplantation[94]. Eine verbesserte Auflösung der Stenose gegenüber der Ballondilatation wurde 1996 von Harrison et al. beschrieben. Der Gradient konnte von durchschnittlich 46 mmHg auf 3 mmHg gesenkt werden[95]. Diese Ergebnisse wurden durch eine 2000 von Alcibar et al. veröffentlichte Studie an 14 Patienten unterstützt, die alle durch Stentimplantation erfolgreich behandelt werden konnten. Der Gefäßdurchmesser konnte ebenso signifikant ( $p < 0,0001$ ) gesenkt werden, wie der Gradient von durchschnittlich 43 mmHg auf 2 mmHg ( $p < 0,0001$ ). Nach einem Follow-up von 19 Monaten zeigte sich bei allen Patienten eine anhaltende klinische Verbesserung[96]. Um die erzielten Ergebnisse weiter zu verbessern, konzentrierte man sich auf die Entwicklung neuer Stents zur Anwendung speziell bei angeborenen Gefäßstenosen. Bis dahin waren fast ausschließlich ballon-expandierbare Stents vom Typ Palmaz® zum Einsatz gekommen. Cheatham et al. veröffentlichten 2001 eine Studie, in der erstmals die neu entwickelten NuMED® CP-Stents zum Einsatz kamen[97]. Die ersten umfangreichen Ergebnisse zur Wirksamkeit der CP-Stents bei ISTA wurden 2005 von Ewert et al. an 36 Patienten beschrieben. Die Implantation war bei allen Patienten erfolgreich und es traten keine akuten Komplikationen auf[98]. Die Vorteile gegenüber älteren Devices, scheinen demnach insbesondere in dem großen Potential zur späteren Nachdilatation zu liegen[99, 100]. So kann, falls notwendig, in mehreren Etappen eine gezielte Dehnung des Gefäßes erfolgen, ohne dass sich der Stent signifikant verkürzt. Dies ist sowohl bei der Anwendung im Erwachsenen-, als auch im Kindesalter von großer Relevanz. Darüber hinaus stehen heute gecoverte, d.h. mit PTFE (Teflon) beschichtete Stents zur Verfügung, die einerseits bei einem erhöhten Risiko für Gefäßrupturen oder bereits bestehenden Aneurysmen zusätzlichen Schutz

bieten und andererseits bei hochgradigen und langstreckigen Stenosen sowie bei älteren Patienten zum Einsatz kommen[84, 100-103]. Der erfolgreiche Einsatz von selbst-expandierenden, Nitinol-beschichteten Stents zur Behandlung von Patienten mit ISTA wurde vereinzelt berichtet[104]. Größer angelegte Studien liegen hierzu jedoch nicht vor.

### **3.3. Technische Voraussetzungen**

Die Interventionen werden in Herzkatheterlaboren durchgeführt, welche idealerweise über eine biplane Durchleuchtung verfügen. Während der gesamten Intervention werden die Vitalparameter kontrolliert. Auf Wunsch können die Patienten bei lokaler Betäubung der Punktionsstelle zunächst wach bleiben und gegebenenfalls erst im Verlauf sediert werden. Für die Stentimplantation werden die Patienten sediert, sie müssen jedoch nicht beatmet oder intubiert werden. Die Risiken einer Intubation und Vollnarkose werden also vermieden. Daher ist auch eine Verlegung auf die Intensivstation nach der Intervention nicht notwendig. Für den Notfall steht ein chirurgisches Team im Hintergrund bereit. Nach der Intervention sind die Patienten zeitnah, d.h. in der Regel noch im Katheterlabor, wieder bei Bewusstsein. Für die Intervention selbst stehen spezielle Einführschleusen, Drähte, Katheter, Ballons und Stents zur Verfügung. Vor der eigentlichen Intervention steht eine diagnostische Katheterisierung, die eine invasive Beurteilung der Anatomie und Physiologie ermöglicht und der genauen Interventionsplanung direkt im Anschluss dient. Nach Beendigung der Intervention stehen verschiedene Verschluss-Systeme zur Sofort-Hämostase an der Punktionsstelle der Arteria femoralis zur Verfügung. Da man bei der Stentimplantation im Aortenisthmus relativ große Stents und Ballonkatheter verwendet, benötigt man entsprechende Hämostasesysteme, die auch noch bei Einführschleusen bis 14 French (ca. 5mm Außendurchmesser) anwendbar sind. Dies gelingt zur Zeit nur mit Nahtverschlussystemen. Dabei werden perkutan über ein spezielles Nadelsystem auf der Arterienwand Einzelknopfnähte gesetzt, die mit einer speziellen Knotentechnik und einem Knotenschieber von perkutan festgezogen werden können. Indem man die Naht bereits vor Einführung der großen Implantationsschleusen in die Arterienwand vorplatziert, ist ein korrekter Sitz der Naht gewährleistet. Bei Systemen, die mit Pfropfen oder Ankern arbeiten, ist dieses Vorgehen bei entsprechend großen Schleusen nicht möglich[105-107].

## **4. Methode**

### **4.1. Patienten und Einschlusskriterien**

Es wurden retrospektiv alle erwachsenen Patienten ermittelt, die im Zeitraum vom Januar 1999 bis Februar 2009 im Deutschen Herzzentrum Berlin aufgrund einer Aortenisthmusstenose mit einem Stent versorgt worden sind. Die Patientendaten wurden gewonnen und ausgewertet anhand von Krankenakten, Telefonanrufen und Recherchen beim Hausarzt, sowie den ambulant behandelnden Kardiologen. Insgesamt konnten 48 Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen werden. Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Eingriffes lag bei 35,8 Jahren, das Minimum betrug 18,0 Jahre, das Maximum 67,0 Jahre. Unter den Patienten waren 31 Männer und 17 Frauen. Von den 48 Patienten waren vor der Intervention bereits 18 an der Isthmusstenose operiert und 2 dilatiert worden, 1 Patient war sowohl operiert als auch mit einem Stent im Aortenisthmus versorgt worden, 7 Patienten hatten eine bikuspidale Aortenklappe, jeweils 6 Patienten hatten ein Aortenaneurysma bzw. eine Aortenklappeninsuffizienz und jeweils 3 Patienten hatten eine koronare Herzkrankheit, eine Aortenklappenstenose, Vorhofflimmern, einen Vorhofseptumdefekt oder einen sekundären pulmonalen Hypertonus (s. Abb.1).

### **4.2. Untersuchungsparameter**

Das Krankheitsbild der Aortenisthmusstenose geht im Erwachsenenalter mit charakteristischen morphologischen Veränderungen einher, welche als Anpassungsvorgänge an die besonderen anatomischen Verhältnisse zu verstehen sind. Entsprechend der spezifischen Symptome der ISTA wurden die Untersuchungsparameter ausgewählt. Dazu zählen insbesondere die Blutdruckunterschiede zwischen oberen und unteren Extremitäten, sowie die invasiv messbaren Druckgradienten. In der Mehrzahl der Fälle wurden auch die indirekt dopplerechokardiographisch ermittelbaren Druckgradienten gemessen, in dieser Untersuchung jedoch nicht als Vergleichswert berücksichtigt, da die dopplerechokardiographische Gradientenbestimmung sehr ungenau und zum Teil irreführend ist. Dies liegt einerseits an der Schwäche der Echokardiographie, beim Erwachsenen die Isthmusstenose genau zu erfassen, und andererseits daran, dass der dopplerechokardiographisch bestimmte Gradient sehr von der Morphologie der Enge

abhängt[108]. Als ebenso entscheidend ist der Umstand zu berücksichtigen, dass der Stent im Isthmus aufgrund seiner Stentstreben Artefakte und Turbulenzen im Dopplersignal erzeugt, die einen Restgradienten vortäuschen.

Des Weiteren wurde die Ejektionsfraktion als Maß für die Herzfunktion ermittelt, sowie die NYHA-Stadien als Maß für die subjektive körperliche Belastbarkeit der Patienten. Da es aufgrund des Druckgradienten reaktiv häufig zu einer Linksherzhypertrophie kommt, wurden die Ventrikelseptumdicke und die posteriore Wanddicke des linken Ventrikels diastolisch bestimmt. Um das Patientenkollektiv näher zu beschreiben wurden außerdem der Nachbeobachtungszeitraum, die wichtigsten Komorbiditäten und Diagnosen berücksichtigt, sowie die Medikation im Zeitverlauf dargestellt. Um die individuellen Beschwerden der Patienten nach der Intervention beurteilen zu können, wurden 32 Patienten repräsentativ zu ihren postinterventionellen Beschwerden befragt. Hierbei wurde besonders nach Beschwerden an der Punktionsstelle, nach orthostatischen Dysfunktionen und depressiven Verstimmungen gefragt.

### **4.3. Nachbeobachtungszeitraum**

Die Nachbeobachtung schließt den Zeitraum Januar 1999 bis Februar 2009 ein. Der Nachbeobachtungszeitraum beträgt im Mittel 44 Monate (3,7 Jahre), der kürzeste 5 Monate und der längste 10,3 Jahre. Bei 17 von 48 Patienten (35%) lag die Intervention länger als 5 Jahre zurück, bei 12 Patienten (25%) länger als zwei Jahre.

### **4.4. Datenerhebung**

Die präinterventionellen Daten wurden allesamt in klinischen Voruntersuchungen am Deutschen Herzzentrum Berlin erhoben. Diese schließen die klinische Anamnese, die echokardiographische Untersuchung, bildgebende Verfahren (Röntgen-Thorax, CT, MRT), sowie diagnostische Herzkatheteruntersuchungen mit ein.

Die Daten zum Follow-up stammen einerseits aus Kontrolluntersuchungen, die postinterventionell am Deutschen Herzzentrum Berlin durchgeführt wurden und andererseits von ambulant betreuenden Kardiologen. Die repräsentative Befragung wurde mündlich bzw. fernmündlich in direktem persönlichen Kontakt mit den Patienten durchgeführt.

#### **4.5. Statistische Auswertung**

Die Auswertung der Daten und ihre grafische Darstellung erfolgte mit Hilfe der Statistik- und Grafikprogramme Excel (Microsoft® Excel Version 2000, Microsoft Corporation) und StatView (StatView for Windows Version 5.0.1, SAS Institute Inc®). Alle Daten sind als Mittelwert mit ihrer jeweiligen Standardabweichung (+/- SD) angegeben. Zur statistischen Auswertung wurde der gepaarte t-Test mit einem Konfidenzintervall von 95% angewendet. Als statistisch signifikant wurde das Signifikanzniveau  $p < 0,01$  definiert.

## 5. Aktuelle Langzeitergebnisse nach Stentimplantation

### 5.1. Daten vor der Intervention

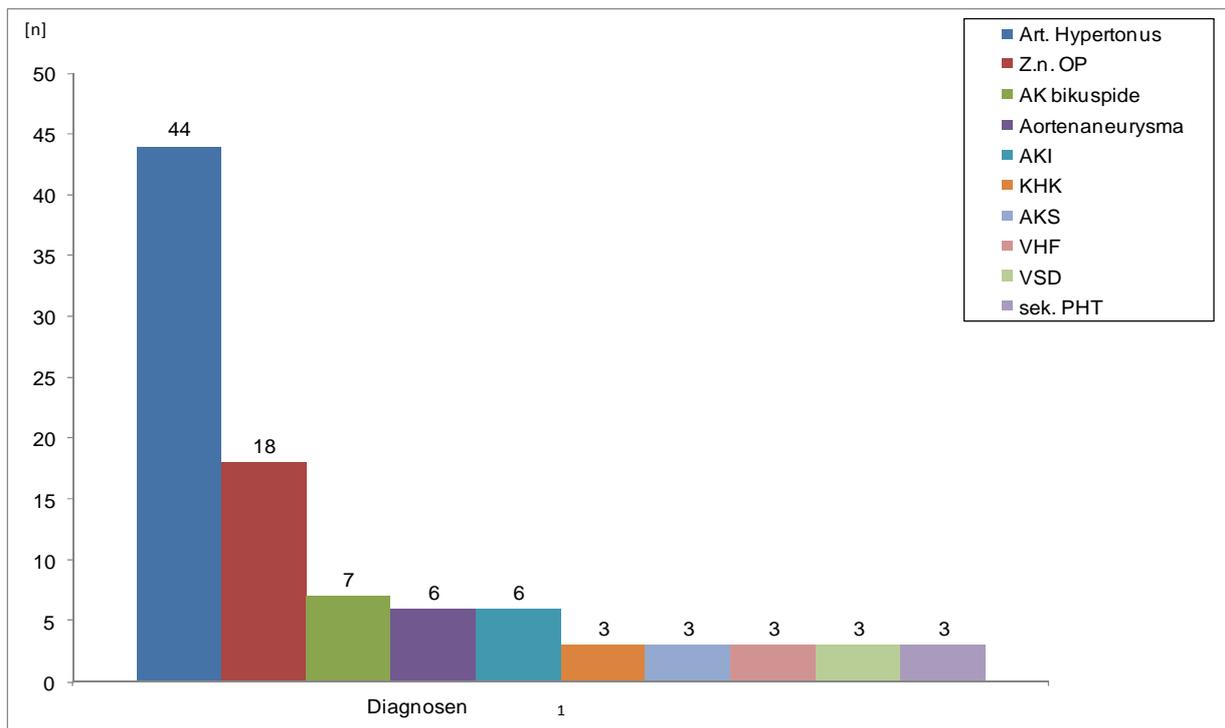
Die Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Intervention in den NYHA Stadien 1 bis 3, im Mittel bei 1,6 (+/- 0,8). Bei 44 Patienten bestand vor der Intervention ein Arterieller Hypertonus (Abb. 1). Von den 4 Patienten, die keinen Hypertonus aufwiesen, lagen 3 mit systolischen Werten zwischen 134-139 mmHg knapp unter der als hyperten definierten Grenze von 140 mmHg. Zwei dieser Patienten waren vor der Intervention bereits an der ISTA operiert, ein Patient war dilatiert worden. Alle 4 Patienten zeigten einen invasiv messbaren systolischen Gradienten >20 mmHg. 29 Patienten erhielten vor der Intervention eine antihypertensive Medikation, 7 Patienten eine antikoagulative, 4 Patienten ein Statin, 3 Patienten L-Thyroxin und 2 Patienten ein Antiarrhythmikum.

Der invasiv gemessene mittlere systolische Gradient über der ISTA lag zwischen 10 mmHg und 100 mmHg, im Mittel bei 43 mmHg (+/- 20,3 mmHg). Die systolischen Blutdruckwerte am Arm lagen zwischen 127 mmHg und 192 mmHg, im Mittel bei 158 mmHg (+/- 16,4 mmHg). An den Beinen lagen die systolischen Drücke vor der Intervention zwischen 94 mmHg und 182 mmHg, im Mittel bei 129 mmHg (+/- 23,8 mmHg). Die Ejektionsfraktion lag vor der Intervention zwischen 43% und 85%, im Mittel bei 68% (+/- 10,2%). Die interventrikuläre Septumdicke (IVSd) und die Dicke der posterioren Wand des linken Ventrikels (PWd) lagen zwischen 5mm und 20mm bzw. 5mm und 18mm, im Mittel bei 13mm (+/- 3,8mm) bzw. 11mm (+/- 2,6mm). Die Daten sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1:** Relevante Parameter der Patienten mit ISTA vor der Intervention

	Mittelwert	Spannbreite	+/- SD
Gradient	43 mmHg	10-100 mmHg	20 mmHg
Syst. RR Arm	158 mmHg	127-192 mmHg	16 mmHg
Syst. RR Bein	129 mmHg	94-182 mmHg	23 mmHg
NYHA	1,6	3	0,8
EF	68%	43-85%	10%
PWd	11mm	5-18mm	2,6mm
IVSd	13mm	5-20mm	3,8mm

Syst.: systolisch, RR: Blutdruck, EF: Ejektionsfraktion, PWd: posteriore Wanddicke diastolisch, IVSd: interventrikuläre Septumdicke diastolisch, SD: Standardabweichung

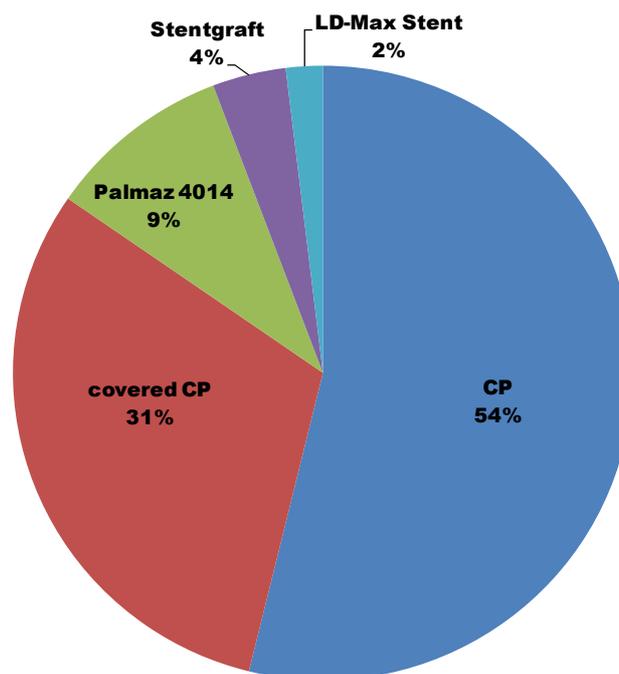


**Abbildung 1:** Nebendiagnosen der Patienten mit ISTA vor der Intervention: 44 Patienten (92%) hatten vor der Intervention einen Hypertonus, 18 Patienten (38%) waren an der ISTA voroperiert, 7 Patienten (15%) hatten eine bikuspide Aortenklappe und 6 Patienten (12,5%) ein Aortenaneurysma.

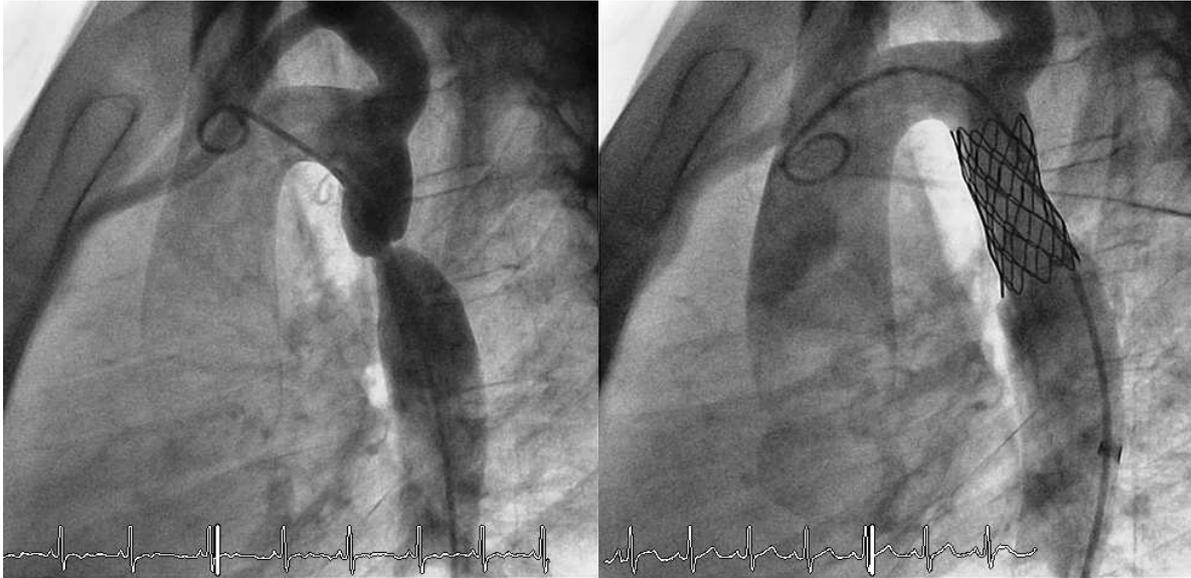
Art: arteriell, Z.n.: Zustand nach, AK: Aortenklappe, AKI: Aortenklappeninsuffizienz, KHK: koronare Herzkrankheit, AKS: Aortenklappenstenose, VHF: Vorhofflimmern, VSD: Ventrikelseptumdefekt, sek. PHT: sekundär pulmonale Hypertonie

## 5.2. Implantierte Stents

Insgesamt wurden 52 Stents in 48 Patienten implantiert. Bis zur Einführung der CP-Stents gab es kaum Alternativen zum Palmaz-Stent, sodass dieser am Anfang häufig (5 Stents), zuletzt aufgrund der Verfügbarkeit des CP-Stents jedoch kaum noch eingesetzt wurde. Bei unkomplizierten Fällen kamen überwiegend ungecoverte CP-Stents zum Einsatz (28 Stents). Bei Patienten mit größeren Risiken aufgrund von Aneurysmen, erhöhter Dissektionsgefahr, bei einem Alter jenseits des 40. Lebensjahres oder bei stark ausgeprägten Stenosen kamen hingegen zumeist gecoverte CP-Stents zum Einsatz (16 Stents). Speziell angefertigte Stents kamen vereinzelt bei Patienten zum Einsatz, die ein überdurchschnittlich großes Aneurysma im Isthmusbereich aufwiesen (extra lange CP-Stents oder Stentgrafts).



**Abbildung 2:** Implantierte Stents: In mehr als der Hälfte der Fälle kamen ungecoverte CP-Stents zum Einsatz, bei einem Drittel der Patienten gecoverte CP-Stents. Stents. Der Palmaz-Stent 4014 kam insbesondere in den ersten Jahren des Beobachtungszeitraums zum Einsatz und wurde später durch die CP-Stents verdrängt. Bei den Stentgrafts handelte es sich um Maßanfertigungen gemäß der individuellen Anatomie des Patienten.

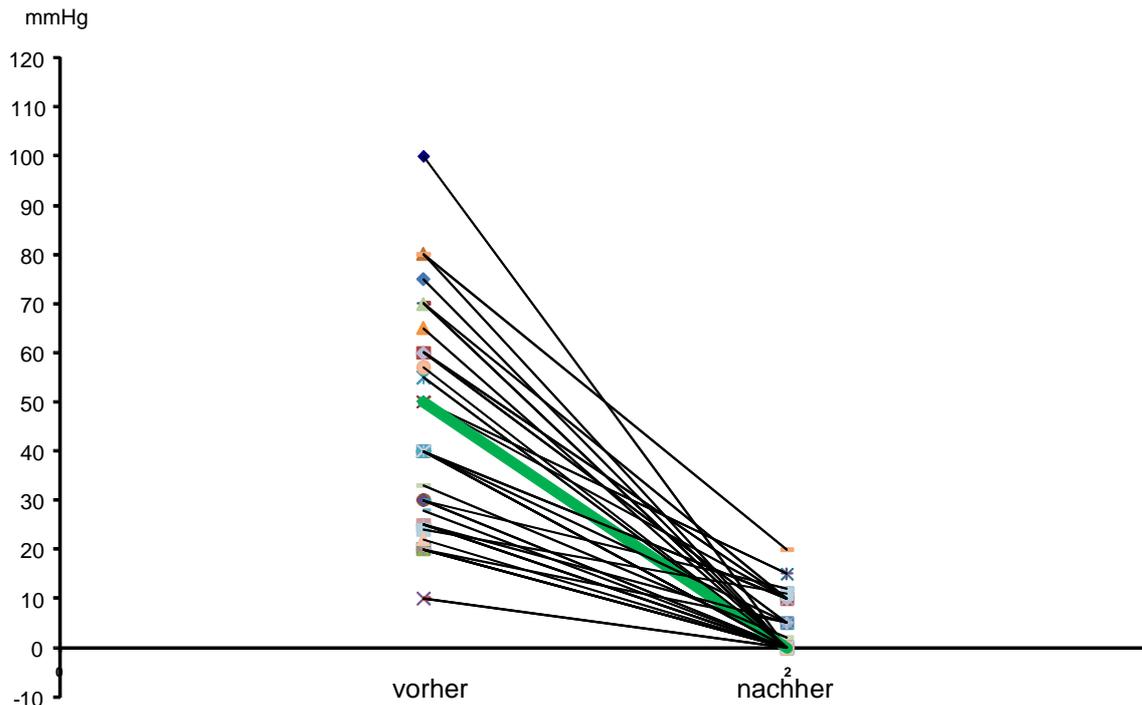


**Abbildung 3:** Angiographie einer nativen Aortenisthmusstenose einer 19-jährigen Patientin (links). Der Druckgradient betrug vor Intervention 55 mmHg. Es zeigt sich eine Therapie mit einem 39mm langen gecoverten CP-Stent, der auf einen Durchmesser von 18mm gedehnt wurde (rechts). Es verblieb kein Restgradient. (Beide Angiographien im lateralen Strahlengang, 90° LAO).

### 5.3. Follow-up

#### 5.3.1. Gradient über ISTA

Der Gradient über der Isthmusstenose ist einer der wesentlichen Parameter zur Bestimmung des Therapieerfolges. Ziel ist es, die Perfusionsverhältnisse distal der Stenose zu verbessern und damit den Hypertonus proximal der Stenose kausal zu behandeln. Dadurch wird nicht nur das Herz entlastet, sondern auch die Umbauvorgänge an den Gefäßen reduziert. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die Implantation eines Stents in den Aortenisthmus bei allen Patienten zu einer signifikanten Reduktion des Gradienten geführt hat. Der Gradient wurde von durchschnittlich 43mmHg (+/- 20mmHg) vor der Intervention auf durchschnittlich 4mmHg (+/- 5,5mmHg) nach der Intervention gesenkt. Die Reduktion des Druckgradienten war hoch signifikant ( $p < 0,0001$ ). In allen Fällen konnte der Gradient gesenkt werden. In keinem Fall lag der Gradient über der als interventionsbedürftig definierten Grenze von 20mmHg (Abb. 4).

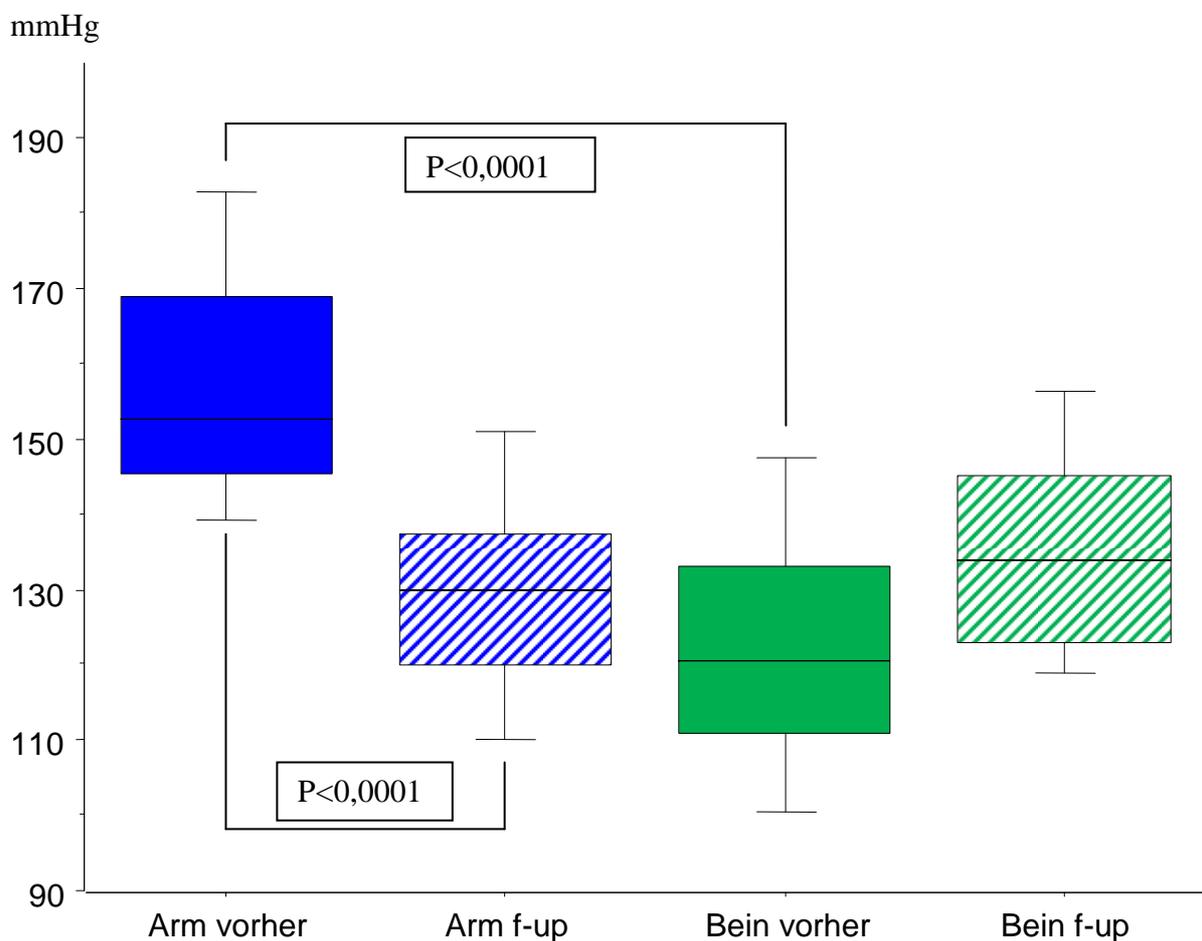


**Abbildung 4:** Systolischer Gradient vor und nach Intervention: Vor Intervention bestand bei 47 von 48 Patienten (98%) ein Gradient  $\geq 20$  mmHg. Nach Intervention hatten 29 Patienten (60%) keinen Rest-Gradienten, bei keinem der restlichen 19 Patienten (40%) lag der Gradient über 20 mmHg. Grün und fett dargestellt ist die durchschnittliche Trendlinie.

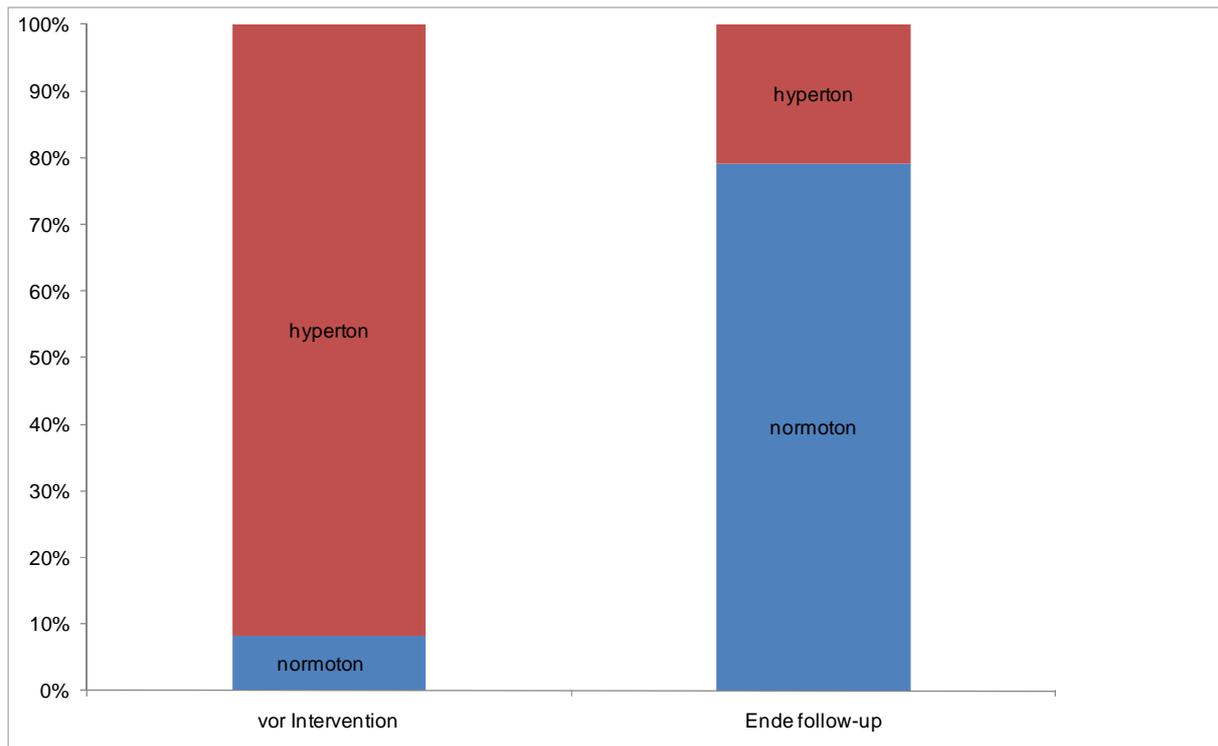
### 5.3.2. Systolische Blutdrücke vor der Intervention und im Follow-up

Die Absenkung des Druckgradienten über der ISTA hat primär das Ziel, die Perfusion der unteren Extremitäten zu verbessern, sowie die hypertonen Druckverhältnisse kranial und proximal der Stenose auszugleichen. Um diesen Umstand zu überprüfen, wurden die Blutdrücke an Armen und Beinen vor der Intervention verglichen mit den Werten am Ende des Follow-up (Abb. 5). Einen systolischen Blutdruck über 140mmHg haben wir gemäß den Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga als arterielle Hypertonie definiert [109]. Danach hatten vor der Intervention 44 Patienten einen klinisch manifesten Hypertonus, während es am Ende des Follow-up nur 8 Patienten waren (Abb. 6). Dies entspricht einer Reduktion von 82%. Die systolischen Blutdrücke an den Armen lagen vor der Intervention zwischen 127 mmHg und 192 mmHg, im Mittel bei 158 mmHg (+/- 16 mmHg). Am Ende des follow-up lagen sie zwischen 100 mmHg und 178 mmHg, im Mittel bei 131 mmHg (+/- 17 mmHg). Das entspricht einer durchschnittlichen Reduktion von 28 mmHg. Die Reduktion der systolischen

Blutdruckwerte an den Armen war hoch signifikant ( $p < 0,0001$ ). An den Beinen lagen die systolischen Drücke vor der Intervention zwischen 94 mmHg und 182 mmHg, im Mittel bei 129 mmHg (+/- 24 mmHg). Am Ende des follow-up lagen sie zwischen 100 mmHg und 168 mmHg, im Mittel bei 135 mmHg (+/- 16 mmHg). Das entspricht einem durchschnittlichen Anstieg von 6 mmHg. Diese Veränderung war nach Anwendung des gepaarten t-Tests nicht signifikant ( $p = 0,1669$ ). Vergleicht man hingegen die systolischen Druckwerte zwischen oberer und unterer Extremität, zeigt sich, dass hier vor der Intervention ein signifikanter Unterschied bestanden hat ( $p < 0,0001$ ). Dieser Unterschied war demgegenüber am Ende des Follow-up nicht mehr signifikant ( $p = 0,8097$ ).



**Abbildung 5:** Systolische Blutdrücke an Armen und Beinen vor der Intervention und am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes: Vor der Intervention bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Drücken an Armen und Beinen, dieser war am Ende des Follow-up nicht mehr signifikant. Der brachiocephale Hochdruck, gemessen am Arm, war am Ende des Follow-up signifikant niedriger als vor der Intervention. Die Drücke an den Beinen sind leicht, jedoch nicht signifikant gestiegen. f-up: Follow-up

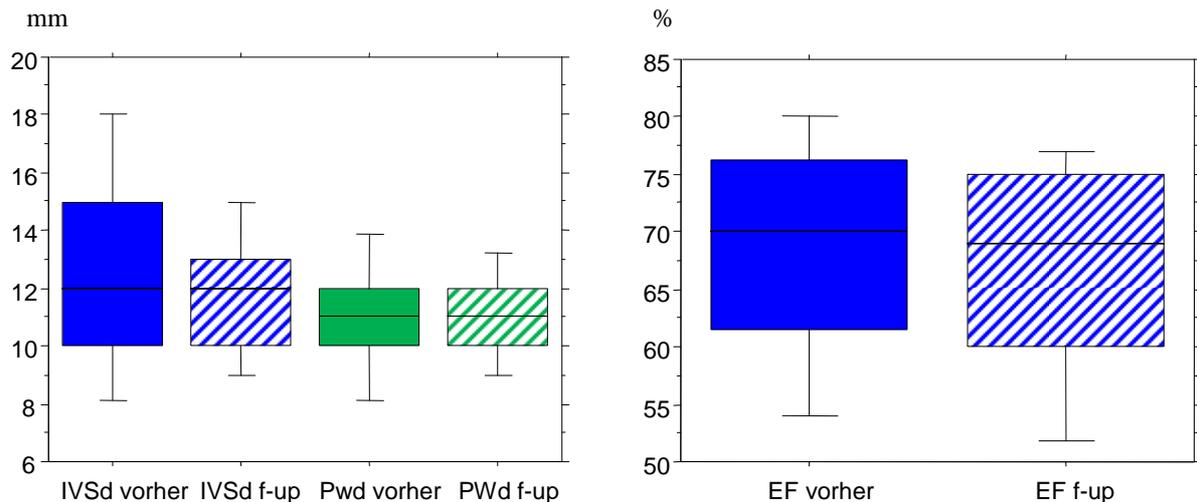


**Abbildung 6:** Patienten mit hypertonen Blutdruckwerten (>140 mmHg) vor der Intervention und am Ende des Follow-up: Vor der Intervention wurden bei 92% der Patienten hypertone Blutdruckwerte gemessen, am Ende des Follow-up lediglich bei 17%.

### 5.3.3. Funktion und Hypertrophie des linken Ventrikels im Zeitverlauf

Die Ejektionsfraktion, als Maß für die Funktion des linken Ventrikels, lag vor der Intervention zwischen 43% und 85%, im Mittel bei 68% (+/- 10%). Nach der Implantation des Stents lag sie zwischen 35% und 84 %, im Mittel bei 67% (+/- 11%). Diese Veränderung war nicht signifikant ( $p= 0,3409$ ).

Die Wanddicken als Maß für die Hypertrophie des linken Ventrikels, lagen für die posteriore Wand vor der Intervention zwischen 5mm und 18mm, im Mittel bei 11mm (+/- 2,6mm) (Abb. 7). Nach der Intervention lagen sie zwischen 7mm und 17mm, im Mittel bei 10,7mm (+/- 1,9mm). Diese Reduktion war nicht signifikant ( $p= 0,7064$ ). Die Werte des interventrikulären Septums lagen vor der Intervention zwischen 5mm und 20mm, im Mittel bei 12,7mm (+/- 3,8mm). Nach der Intervention lagen sie zwischen 6mm und 16mm, im Mittel bei 11,5mm (+/- 2,2mm) (Abb. 7). Diese Reduktion war nicht signifikant ( $p= 0,1680$ ).



**Abbildung 7:** Entwicklung der linksventrikulären Parameter nach Intervention: Sowohl die Ventrikelseptumdicke als auch die Dicke der Hinterwand des linken Ventrikels haben moderat abgenommen. Diese Veränderungen waren nicht signifikant. Die Ejektionsfraktion ist nahezu konstant geblieben.

IVSd: Ventrikelseptumdicke diastolisch, Pwd: posteriore Wanddicke diastolisch, f-up: Follow-up, EF: Ejektionsfraktion

#### 5.3.4. NYHA-Stadien vor der Intervention und im Follow-up

Vor der Intervention lag das NYHA-Stadium der Patienten im Mittel bei 1,63 (+/- 0,8), am Ende des Follow-up lag es im Mittel bei 1,37 (+/- 0,6). Diese Veränderung war nicht signifikant ( $p=0,268$ ).

#### 5.3.5. Medikamenteneinnahme vor der Intervention und im Follow-up

Neben den klinisch messbaren Veränderungen, spielt die Frage nach der Menge der eingenommenen Medikamente eine wichtige Rolle.

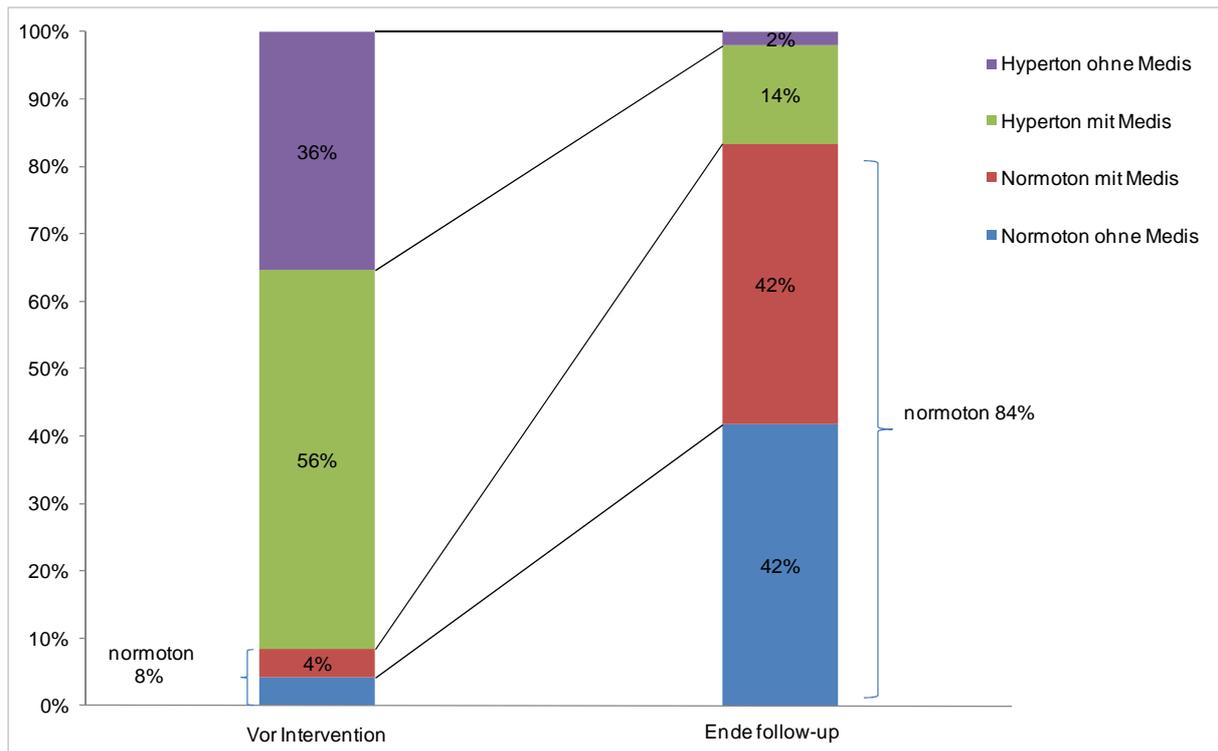
#### Antihypertensiva

Im Vergleich zeigt sich, dass vor der Intervention 29 Patienten (60%) und am Ende des follow-up 27 Patienten (57%) Antihypertensiva einnahmen (Abb.8). Von den anfänglich 29 Patienten mit antihypertensiver Medikation, nahmen am Ende des Follow-up noch 22 Patienten Antihypertensiva, 7 Patienten (15%) konnten die Medikamente absetzen. Gleichzeitig wurde im Zuge der Intervention der Hypertonus von 5 Patienten mit Antihypertensiva eingestellt, die trotz Therapiebedürftigkeit bis dahin nicht medikamentös eingestellt waren. Somit ist die absolute Zahl der Patienten mit

antihypertensiver Medikation zwar nur um zwei gesunken (4%), aber dennoch hat sich die Zahl der Hypertoniker von präinterventionell 44 (92%) auf postinterventionell 8 (17%) verringert. Darüber hinaus wurde die Menge bzw. die Dosis der Antihypertensiva untersucht: Im Vergleich zur Situation vor der Intervention zeigt sich im Follow-up, dass die Dosis der Antihypertensiva bei 18 von 27 Patienten gesenkt (13) oder ganz abgesetzt (5) werden konnte (Abb.9). Dies entspricht einer Reduktion der antihypertensiven Dosis bei 66% der Patienten. Bei einem Patienten (4%) lag die Dosis im Follow-up über der Dosis vor der Intervention. Bei acht Patienten (30%) blieb die Dosis unverändert.

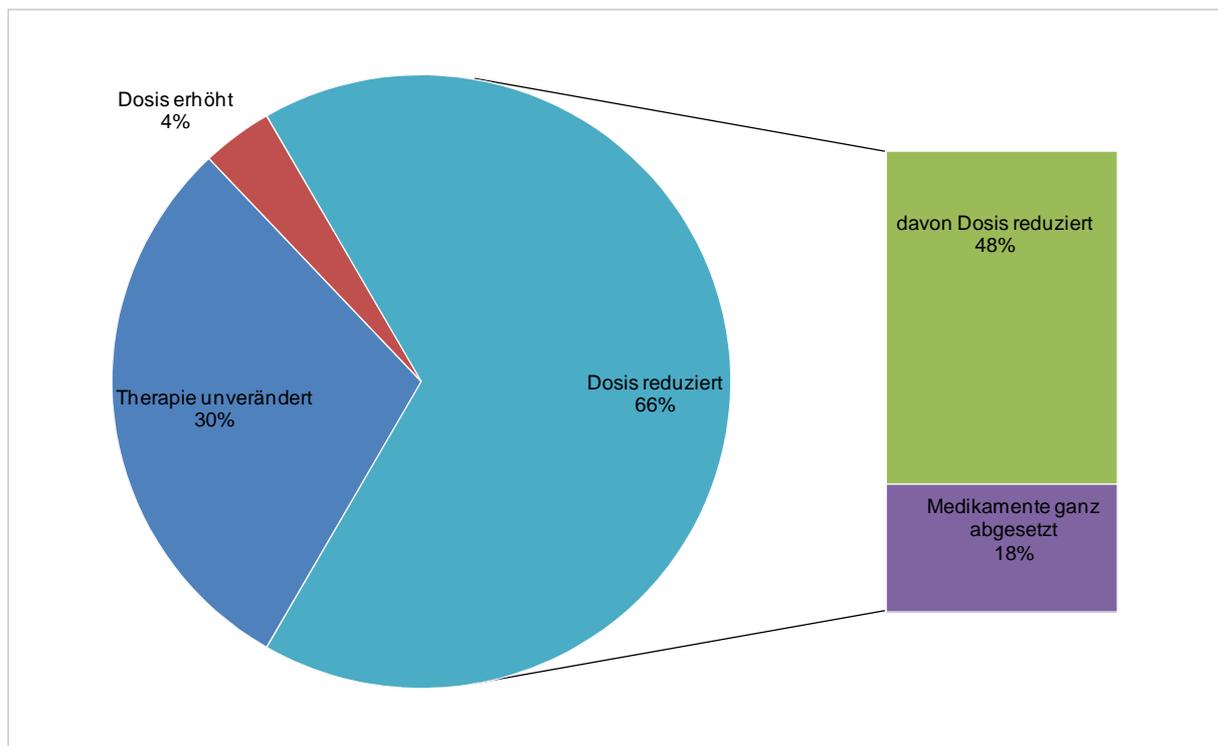
#### Sonstige Medikamente

Während die Zahl der Patienten, die überhaupt keine Medikamente einnahmen von 18 prä-interventionell zu 16 post-interventionell relativ konstant geblieben ist, fällt auf, dass die Anzahl an Patienten mit antikoagulativer Medikation von 6 prä-interventionell auf 21 post-interventionell angestiegen ist und sich damit mehr als verdreifacht hat. Des Weiteren hat sich die Zahl der Patienten, die ein Statin einnehmen, von anfangs 4 Patienten auf 7 Patienten im Follow-up nahezu verdoppelt.



**Abbildung 8:** Vergleich des Blutdruckverhaltens mit und ohne Medikamente vor der Intervention und am Ende des Follow-up: Vor der Intervention hatten nur 8% der Patienten normotone Werte, obwohl 60% mit antihypertensiven Medikamenten behandelt wurden. Am Ende des Follow-up hatten 84% normotone Werte, von denen nur die Hälfte Medikamente einnahm. Der Anteil an Patienten mit Hypertonus trotz Medikation sank von 56% auf 14%.

Medis: antihypertensive Medikamente

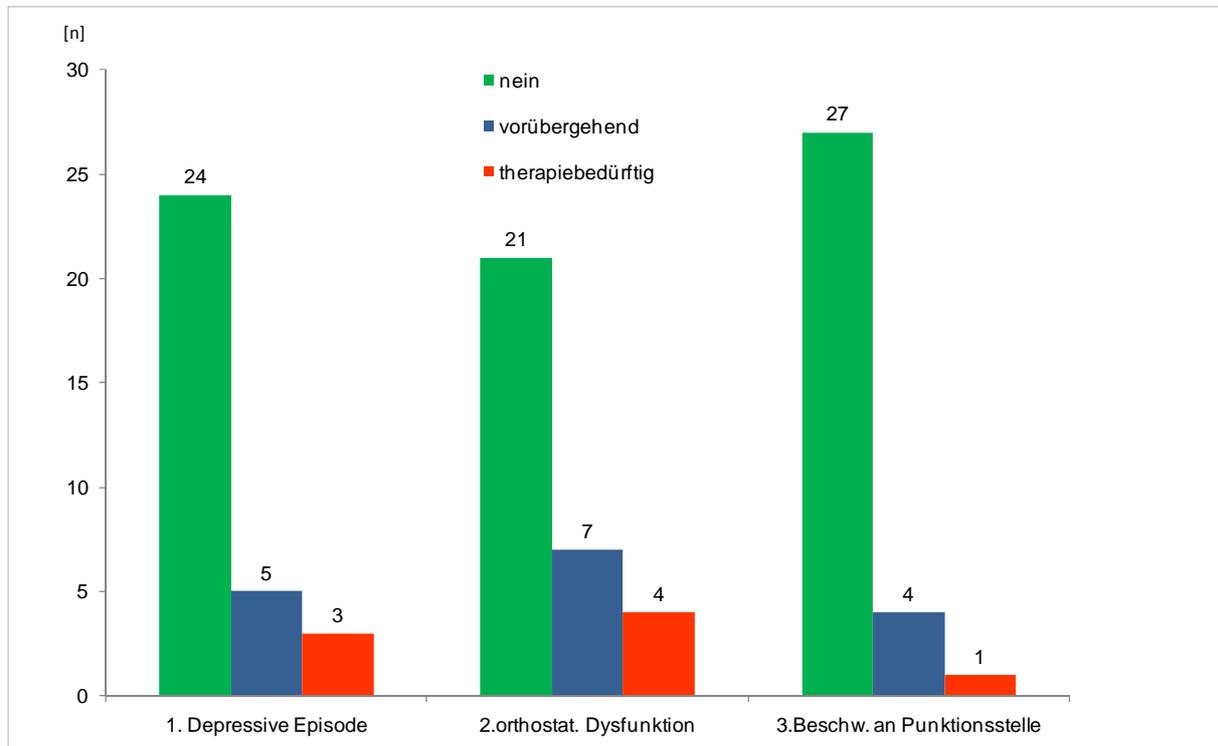


**Abbildung 9:** Entwicklung der antihypertensiven Medikation nach Intervention: Insgesamt konnten 66% der Patienten, die vor der Intervention antihypertensive Medikamente einnahmen, diese im Laufe des Follow-up reduzieren. 18% der Patienten konnten die Medikamente vollständig absetzen. Bei 30% blieb die Dosis unverändert und nur bei 4% musste die Dosis erhöht werden.

### 5.3.6. Postinterventionelle Beschwerden

Um die subjektiven Beschwerden der Patienten nach dem interventionellen Eingriff zu evaluieren, wurden 32 Patienten repräsentativ zu ihren Beschwerden befragt. Dabei wurde nach Beschwerden an der Punktionsstelle, nach orthostatischen Dysregulationen und nach Stimmungsveränderungen gefragt (Abb.10). Befragt nach Beschwerden an der Punktionsstelle, gaben 4 Patienten vorübergehende Beschwerden an, die nach wenigen Tagen verschwanden. 1 Patient musste aufgrund eines Aneurysma spurium behandelt werden. Die übrigen 27 hatten keinerlei Beschwerden. Orthostatische Dysfunktionen stellten 7 Patienten vorübergehend nach der Intervention fest und 4 Patienten dauerhaft. Diese äußerten sich in kurzzeitigem Schwindel nach Aufrichten aus liegender oder sitzender Position. 21 Patienten hatten keinerlei Beschwerden. Fünf Patienten berichteten von einer stärkeren Verunsicherung aufgrund des Eingriffes am Herzen, welche sich jedoch nicht einschränkend, sondern vielmehr sensibilisierend auf ihr Leben ausgewirkt hätte. Drei Patienten berichteten von einer depressiven

Verstimmung mit medikamentöser Behandlung. 24 Patienten hatten keinerlei Beschwerden.



**Abbildung 10:** Subjektive postinterventionelle Beschwerden bei 32 befragten Patienten: Drei (9%) Patienten wurden wegen depressiver Verstimmungen vorübergehend medikamentös behandelt. 4 Patienten (12,5%) berichteten von anhaltender orthostatischer Dysfunktion, ohne sich im Alltag eingeschränkt zu fühlen. Eine Patientin (3%) musste aufgrund eines Aneurysma spuriums an der Punktionsstelle nachbehandelt werden.

## 6. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Stentimplantation zur Therapie der Aortenisthmusstenose im Erwachsenenalter zu einer dauerhaften Beseitigung der Stenose führt und mit geringen Komplikationsrisiken verbunden ist. Der systolische Gradient als auch der systolische Blutdruck an den oberen Extremitäten werden durch die Stentimplantation signifikant reduziert. Der linke Ventrikel wird entlastet, der Bedarf an Medikamenten deutlich reduziert und die körperliche Belastbarkeit verbessert. Die Ergebnisse werden im Einzelnen wie folgt bewertet:

### Systolischer Gradient

Die signifikante Reduktion des Gradienten ist die direkte Folge der Erweiterung des stenosierten Gefäßabschnittes durch die Stentimplantation. In allen Fällen konnte der Gradient signifikant auf ein Niveau gesenkt werden, das ein operatives Vorgehen entbehrlich machte. In 16 Fällen wurde die Intervention zweizeitig durchgeführt. Der Stent wurde hierbei in einer ersten Intervention zwar platziert, jedoch nicht vollständig aufgedehnt, sondern gerade soweit in die Enge und die umliegenden Gefäßabschnitte eingepasst, dass die Stenose nur mäßig vorgedehnt wurde. In einer zweiten Intervention ca. 6 Monate später erfolgte dann eine kontrollierte Nachdilatation der Stenttaille mit zumeist kompletter Gradientenbeseitigung (Abb. 4). Dadurch soll bei besonders gefährdeten Patienten das Risiko für Rupturen oder Aneurysmenbildungen verringert und eine bessere Anpassung an die Kreislaufumstellung ermöglicht werden.

### Systolischer Blutdruck

Vor der Intervention bestand als Ausdruck der Isthmusstenose ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den systolischen Drücken an der oberen und der unteren Extremität. Nach der Intervention war dieser Unterschied demgegenüber nicht mehr signifikant. Zusätzlich kam es zur signifikanten Reduktion der systolischen Blutdrücke der oberen Extremität. Beides ist direkte Folge der Beseitigung der Stenose. Die hierdurch reduzierte Nachlast ermöglicht eine adäquate Perfusion der Organe bei einem niedrigeren Blutdruck. Von anfänglich 44 Patienten zeigten im Follow-up noch 8 Patienten Druckwerte über 140 mmHg. Dabei nahmen 4 dieser 8 Patienten keine oder nur unzureichende antihypertensive Medikamente ein und könnten bei adäquater Medikation möglicherweise normoton sein. Vor dem Hintergrund, dass vor der

Intervention die gleiche Anzahl von Patienten insgesamt höhere Dosen antihypertensiver Medikamente einnahm als im Follow-up und dennoch Blutdruckwerte weit außerhalb des Normbereiches aufwies, ist die Normalisierung der Blutdrücke direkt auf die Intervention zurückzuführen und unterstreicht eindrucksvoll die Wirksamkeit der Stenttherapie. Interessanterweise konnte auch gezeigt werden, dass die Arterielle Hypertonie entgegen der verbreiteten Annahme, sie sei bei älteren Patienten mit Aortenisthmusstenose aufgrund von chronischen Fehlregulationen und Gefäßveränderungen irreversibel[17, 18, 21, 25], bei der Mehrzahl der Patienten vollständig oder teilweise reversibel war. Weiterhin muss die Prävalenz der essentiellen Hypertonie unabhängig von einer bestehenden ISTA berücksichtigt und als möglicher Grund für einen persistierenden Hypertonus nach der Stentimplantation in Betracht gezogen werden. Die Prävalenz der essentiellen Arteriellen Hypertonie in der Normalbevölkerung liegt in Europa je nach Studienlage und bezogen auf die Altersgruppe der vorliegenden Arbeit zwischen 20% und 44%[110-112]. Auf die Daten der vorliegenden Arbeit bezogen bedeutet dies, dass bei 10-20 Patienten unabhängig von bzw. zusätzlich zur Hypertonie durch die ISTA eine essentielle Arterielle Hypertonie bestanden haben kann, die durch eine Beseitigung der Stenose alleine natürlich nicht beseitigt werden kann, aber medikamentös wesentlich besser therapierbar ist. Inwieweit die Genese des Hypertonus – essentiell vs. stenosebedingt - klinisch unterscheidbar ist, muss in weiteren Studien untersucht werden, um den Einfluss der Stentimplantation auf den Hypertonus nicht-essentieller Genese näher zu charakterisieren.

### Linksventrikuläre Funktion und Hypertrophie

Die Ejektionsfraktion hat sich in der gesamten Gruppe nicht signifikant verändert und lag vor der Intervention als auch im Follow-up im Normbereich (>60%). Bei acht Patienten war sie allerdings vor Intervention reduziert. Vier von ihnen zeigten auch nach Stentimplantation keine Erholung der Ventrikelfunktion. Bei ihnen lagen bedeutende Komorbiditäten vor:

in einem Fall handelte es sich um einen Patienten, der zusätzlich zu seiner ISTA unter einem großen Ventrikelseptumdefekt mit konsekutiver Eisenmenger-Reaktion litt. In einem anderen Fall handelte es sich um einen Patienten mit Zustand nach OP, Mitralklappenersatz und Herzschrittmacher, sowie deutlich herabgesetzter körperlicher Belastbarkeit. Im dritten Fall um einen Patienten mit Zustand nach PTCA,

Aortenklappenersatz, Vorhofflimmern, Adipositas und KHK und im vierten Fall um einen Patienten mit zweifacher Voroperation und Aneurysma im OP-Gebiet. Bei allen 4 Patienten waren somit bereits Eingriffe erfolgt, in 3 Fällen in Form einer Operation.

Unter den 4 Patienten, die bei denen sich die Ventrikelfunktion hingegen bis in den Normbereich erholte, waren sowohl junge als auch ältere Patienten (23, 33, 37 und 52 Jahre alt). Zwei dieser Patienten zeigten nach der Intervention eine Normalisierung ihres zuvor stark ausgeprägten Hypertonus und erreichten altersentsprechende Werte bei der Spiroergometrie. Alle vier stufen ihre körperliche Belastbarkeit mit NYHA I ein und verbesserten sich damit in einem Fall sogar von NYHA III auf NYHA I. Die interventionell erzielte Nachlastsenkung führte also zur Erholung der eingeschränkten Herzfunktion, was die Indikation zur Stenosebeseitigung auch im Erwachsenenalter unterstreicht. Darüber hinaus darf umgekehrt angenommen werden, dass bei den Patienten mit normaler EF die Gradientenreduktion eine protektive Maßnahme zur Erhaltung der LV-Funktion darstellt. Diese These wird dadurch unterstützt, dass auch die linksventrikuläre Hinterwanddicke sowie die Dicke des interventrikulären Septums, als Maß für die linksventrikuläre Hypertrophie, abgenommen haben. Diese Abnahme war zwar nicht signifikant, lässt sich jedoch am ehesten durch die verhältnismäßig kleinen Veränderungen bei relativ großer Streuung der Messwerte und dafür relativ kleiner Patientenzahl erklären. Dennoch zeigt sich eine Tendenz, welche die entlastende Wirkung der Stentimplantation unterstreicht. Dass die Patienten, gemessen an den NYHA-Stadien, im Follow-up körperlich insgesamt besser belastbar waren als vor der Intervention, unterstützt diese Schlussfolgerung. Verglichen mit anderen Untersuchungen auf diesem Gebiet, bei denen in der Mehrzahl kein positiver Effekt auf den linken Ventrikel festgestellt werden konnte[113-115], sind die vorliegenden Ergebnisse ermutigend und werden auch durch einzelne Studien anderer Untersucher gestützt[116, 117]. Dies könnte daran liegen, dass die gemessenen Veränderungen verhältnismäßig klein sind und aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz bisher nicht berücksichtigt wurden. Zudem ist eine gewisse Länge des Nachbeobachtungszeitraums notwendig, um die Veränderung der Parameter überhaupt messen zu können. Dabei scheint die Normalisierung des systolischen Blutdruckes mindestens ebenso wichtig zu sein, wie die Beseitigung des Gradienten. Die Beseitigung des Gradienten ist zwar Voraussetzungen für eine adäquate Einstellung des Blutdruckes, doch sind beide Faktoren entscheidend dafür, ob eine Nachlastsenkung resultiert oder nicht. Diese wiederum ist ein Regulator für die

Herzarbeit und induziert bei erhöhten Werten eine Hypertrophie des linken Ventrikels. In der vorliegenden Arbeit wurden die interventrikuläre Septumdicke und die posteriore Wanddicke untersucht, da sie die Ausprägung der linksventrikulären Hypertrophie deutlicher widerspiegeln, als das LV-Volumen und Veränderungen in diesen Parametern sensitiver messbar sind. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen wären hier wünschenswert, um diesen Zusammenhang näher zu charakterisieren und Richtwerte für die klinische Nachkontrolle von Patienten zu beschreiben.

### Medikamente

Auf den ersten Blick scheint sich der Bedarf an antihypertensiven Medikamenten vor und nach der Intervention kaum verändert zu haben (Abb.8). Dass trotz Beseitigung der Stenose die Hälfte der Patienten im Follow-up Antihypertensiva einnahm, muss allerdings differenziert beurteilt werden. Die Patienten haben bereits seit Jahren einen brachiocephalen Hochdruck, der in der allgemeinen Lehrmeinung umso eher irreversibel ist, desto später die Stenose beseitigt wurde[1]. Wenn man allerdings bedenkt, dass 5 Patienten (11%) nach der Intervention ohne jegliche antihypertensive Medikation normoton waren, obwohl der Druckgradient vor der Intervention z.T. über 70 mmHg lag, dann zeigt dies im Einzelfall eine erstaunlich gute Prognose. Wenn man weiterhin bedenkt, dass die Patienten mit antihypertensiver Medikation ein relativ hohes Durchschnittsalter von 41,4 Jahren aufweisen und die Medikation dennoch bei zwei Dritteln der Patienten in der Dosis gesenkt oder ganz abgesetzt werden konnten, ist das ein weiterer Ausdruck für die Effektivität der Stenttherapie, den Hypertonus auch im fortgeschrittenen Alter zu beseitigen oder zumindest zu mildern. Außerdem unterstreicht es die klinische Tatsache, dass eine durch ISTA bedingte Hypertonie nicht adäquat mit Medikamenten eingestellt werden kann, bevor die Stenose nicht beseitigt ist. Bei den Patienten mit Medikation muss man zudem, wie oben bereits erwähnt, das Alter, den Gradienten vor der Intervention sowie die altersspezifische Prävalenz der essentiellen Hypertonie berücksichtigen[110-112]. Das Durchschnittsalter der Patienten mit Medikation liegt knapp 6 Jahre über dem der Gesamtgruppe. Die systolischen Gradienten waren vor der Intervention mit durchschnittlich 47 mmHg stärker ausgeprägt als in der Gesamtgruppe und beinhalten auch die sehr hohen Gradienten von 70-100mmHg. Dies könnte eine Erklärung für die eingeschränkte Reversibilität des Hypertonus bei diesen Patienten sein. In einer groß angelegten Studie zur Prävalenz

der essentiellen Hypertonie von Wolf-Maier et al. aus dem Jahr 2003 ermittelten die Autoren in der Altersgruppe 40-45 Jahre in Deutschland eine Prävalenz von 38%[110]. In Deutschland wurden für die Berechnung 7124 Patienten eingeschlossen. Geht man von gleicher Prävalenz bei den 27 Patienten mit persistierendem Hypertonus nach Stentimplantation aus, so könnte bei etwa 10 von ihnen (38%) ein essentieller Hypertonus vorliegen, welcher von der Stentimplantation unbeeinflusst bliebe. Dann blieben letztlich nur ca. 17 von 38 Patienten ohne essentiellen Hypertonus übrig (45%), die aufgrund ihrer ISTA trotz kausaler Behandlung einen Hypertonus behielten. Unabhängig von diesen Spekulationen bleibt festzuhalten, dass sich die Anzahl von Patienten, die keine Medikamente einnahmen und dennoch normotensive Blutdruckwerte aufwiesen von 2 vor der Intervention auf 20 am Ende des Follow-up verzehnfacht hat. Dies ist ein eindrucksvoller Beleg für die Wirksamkeit der Stentimplantation auch in Bezug auf die Blutdruckregulation.

Eine deutliche Zunahme ist in der Verordnung antithrombotischer Medikamente nach Stentimplantation zu vermerken. Dies rührt von der Verordnung entsprechender Medikamente aufgrund des implantierten Stents her, obwohl es keine gesicherte Evidenz für eine derartige Medikation nach Stentimplantation in den Aortenisthmus im Erwachsenenalter gibt. Ob diese Verordnung daher in allen Fällen notwendig ist, kann zumindest in Frage gestellt werden, zumal es aufgrund der großen Stentdurchmesser sowie der Verwendung gecoverter Stents sicher nicht der Verhinderung von Restenosen oder von thrombotischen Verschlüssen des Stents dient, sondern allenfalls zur Vermeidung möglicher thrombembolischer Komplikationen. Berücksichtigt man jedoch, dass die Durchmesser der Gefäß-Lumina im Vergleich zu Koronargefäßen überdurchschnittlich groß und Flussgeschwindigkeit sowie Pulsatilität des Flusses vergleichsweise höher sind, ist es in vielen Fällen möglicherweise vertretbar, auf die antithrombotischen Medikamente aus dieser Indikation zu verzichten. [98, 100].

### Komplikationen

Komplikationen traten bei zwei Patienten (5%) an der Punktionsstelle auf, bei einem Patienten in Form eines Femoralarterienverschlusses nach Verwendung eines Nahtsystems, bei einem anderen in Form eines Aneurysma spurium. Beide Komplikationen ließen sich kausal behandeln.

### Postinterventionelle Ereignisse

Zwei Patienten (4%) starben im Verlauf des Follow-up an den Folgen von Erkrankungen, die nicht auf die Behandlung der ISTA zurückzuführen sind.

Ein Patient verstarb 6 Jahre nach der Stentimplantation mit 40 Jahren an einem Myokardinfarkt. Neben einem Hypertonus bestanden bereits vor der Intervention eine koronare 3-Gefäß-Erkrankung und eine Hyperlipidämie. Nach der Intervention zeigten sich in der Langzeit-Blutdruckmessung normotone Werte, die linksventrikuläre Hypertrophie nahm deutlich ab, und der Gradient konnte von zuvor 70 mmHg auf 0 mmHg gesenkt werden. Inwieweit die ISTA für die Koronarsklerose verantwortlich war, lässt sich nicht eindeutig bestimmen. In jedem Fall ist davon auszugehen, dass die Progression der Arteriosklerose durch die Hyperlipidämie begünstigt wurde. Auch nach der Intervention litt der Patient bei normotonen Blutdruckwerten an Angina pectoris. Kurz vor seinem Tod erhielt er Koronarstents. Theoretisch wäre denkbar, dass die Beseitigung der ISTA über die konsekutive Nachlastsenkung die Minderversorgung des Myokards begünstigt hat. Andererseits trat der Infarkt erst sechs Jahre nach der Stentimplantation auf, zu einem Zeitpunkt also, zu dem die linksventrikuläre Hypertrophie aufgrund der Isthmusstenose längst rückläufig war, so dass man ebenso gut postulieren kann, dass der Patient ohne Behandlung der ISTA möglicherweise bereits viel früher einen entsprechenden Infarkt erlitten hätte.

Der zweite Patient verstarb 5 Jahre nach der Intervention an den Folgen der Eisenmenger-Reaktion bei unkorrigiertem großen VSD.

### Postinterventionelle Beschwerden

Die Befragung nach den Beschwerden an der Punktionsstelle zeigte, dass Komplikationen verhältnismäßig selten auftreten und dann gut behandelbar sind. 4 Patienten (12,5%) fühlten sich 7-14 Tage in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt, mussten jedoch nicht behandelt werden. Bei der Alternativtherapie, der Operation, wären fast alle Patienten in diesem Zeitraum noch stationär, und es kann spekuliert werden, dass die Beschwerden durch die laterale Thorakotomie bei praktisch allen Patienten postoperativ wesentlich einschränkender für die körperliche Beweglichkeit wären. Bei einer Patientin (3%) trat ein Aneurysma spurium auf, das behandelt werden musste. Die Häufigkeit dieser Komplikation in der vorliegenden Arbeit deckt sich mit den Ergebnissen der bisher größten Studie zum Thema, bei der 580 Eingriffe berücksichtigt

wurden und die Häufigkeit eines Aneurysma spuriums bei 2,6% lag[87]. Bei einer Patientin (3%) kam es nach Verwendung eines Nahtverschluss-Systemes zum Verschluss der Femoralarterie. Diese konnte durch die Implantation eines selbst-expandierbaren Stents wieder geöffnet werden. Dies zeigt, dass zwar eine Komplikationsgefahr an der Punktionsstelle besteht, dennoch ist die Inzidenz mit 6% verhältnismäßig gering. Die Komplikationen sind gut behandelbar und führen i.d.R. zu keinen bleibenden Einschränkungen[118]. Es liegt nahe, dass die Erfahrung des Arztes bzw. des behandelnden Zentrums eine entscheidende Rolle spielt, um Komplikationen dieser Art zu vermeiden, frühzeitig zu erkennen und adäquat zu behandeln.

Die orthostatische Dysfunktion ist die Beschwerdesymptomatik, die von den meisten Patienten beklagt wurde (33%). Bei 4 von 32 Patienten (12,5%) sind die Beschwerden wenige Monate nach Intervention zwar besser geworden, jedoch bis heute anhaltend. Gründe hierfür sind möglicherweise in ungleichen Gefäßveränderungen zwischen oberer und unterer Extremität zu finden. So könnten die basiliocephalen Arterien infolge des chronischen und z.T. erheblichen Hypertonus über die Zeit irreversible degenerative Veränderungen erfahren haben, die mit einer eingeschränkten Elastizität und evtl. verminderter Regulationsfähigkeit einhergehen könnten, während die Arterien der unteren Körperhälfte aufgrund Normotension diese Veränderungen nicht aufweisen. Ob diese Theorie alleine ausreicht, um zu erklären, dass bei Lagewechsel die klassischen Symptome wie Schwindel und „schwarz vor Augen werden“ auftreten, muss in weiteren Untersuchungen überprüft werden. Relativierend sei aber gesagt, dass diese Beschwerden zwar ernst zu nehmen, aufgrund der Kurzfristigkeit und Erwartbarkeit jedoch kalkulierbar sind. Sie führten nie zu Synkopen, und es erscheint der Hinweis wichtig, dass keiner der Patienten sich durch die Symptome im Alltag eingeschränkt fühlte. Inwieweit die Dysfunktion ausschließlich auf die Stentimplantation zurückzuführen ist, müssen weitere Studien zeigen. Bislang liegen abgesehen von der vorliegenden Arbeit keine weiteren Studien vor, in denen dieser Zusammenhang untersucht wurde.

Die Patienten wurden auch nach depressiven Verstimmungen in der Zeit nach Intervention befragt. Fünf Patienten (15,6%) fühlten sich durch den Eingriff verunsichert. Sie nahmen zwar keine fachliche Hilfe in Anspruch, hätten sich jedoch eine stärkere psychologische Betreuung gewünscht. Drei Patienten (9,3%) wurden mit antidepressiven Medikamenten behandelt. Die Tatsache, dass sich unseren Daten zufolge jeder vierte Patient durch den Eingriff nachhaltig verunsichert fühlte und fast

jeder zehnte deswegen fachliche Hilfe in Anspruch nahm, scheint bemerkenswert. Zwar sind seelische Belastungen nach schweren operativen Eingriffen am Herzen beschrieben[119, 120], andererseits sind diese Beschwerden bei Patienten nach vergleichbar leichten Eingriffen wie beispielsweise dem interventionellem ASD-Verschluss nicht bekannt. Möglicherweise sind diese seelischen Störungen auf Adaptationsprobleme des Organismus auf die abrupt herbeigeführte Blutdrucksenkung in der oberen Körperhälfte zurückzuführen, wie sie auch als Nebenwirkungen einer antihypertensiven Therapie bei der Behandlung der essentiellen Hypertonie beobachtet werden können. Es wäre interessant, im Einzelfall zu prüfen, ob möglicherweise in einer Übergangsphase eine medikamentöse Stabilisierung des Blutdruckes Abhilfe schaffen könnte.

### Limitationen der Studie

Die Vorteile eines großen Zentrums liegen in den relativ hohen Fallzahlen bei der Behandlung seltener Erkrankungen wie der Aortenisthmusstenose im Erwachsenenalter. Die Patienten kommen allerdings aus einem großen Einzugsgebiet und können nicht in jedem Fall im eigenen Haus nachuntersucht werden. Hinzu kommt, dass die Patienten selbst z.T. sehr unregelmäßig zu Nachuntersuchungen gehen, sodass die Kontrollintervalle von Patient zu Patient unterschiedlich lang sind. Dementsprechend ist bei einer retrospektiven Studie das Follow-up lückenhaft. Dennoch konnte bei fast allen erhobenen Parametern eine Quote von über 90% erreicht werden. Erschwerend ist zusätzlich, dass die Kohorte mit 48 Patienten relativ klein ist, dennoch zählt die Arbeit zu den umfangreichsten ihrer Art.

### Nachbeobachtungszeitraum

Der Nachbeobachtungszeitraum lag im Mittel bei 44 Monaten. Bei 17 Patienten (35%) war es möglich, die postinterventionelle Entwicklung über 5-10 Jahre nachzuverfolgen. Bei keinem dieser Patienten traten Komplikationen auf, die im Zusammenhang mit der Stentimplantation standen. Alle zeigten anhaltend gute Ergebnisse in Form einer dauerhaften Beseitigung des systolischen Gradienten, sowie einer Normalisierung des Blutdruckes. Zwei Drittel der Patienten konnten seither die Dosis blutdrucksenkender Medikamente senken, fünf Patienten sogar gänzlich auf antihypertensive Medikamente verzichten, bei gleichzeitig verbesserter körperlicher Belastbarkeit. Die linksventrikuläre

Hypertrophie hat bei 61% der Patienten moderat abgenommen. Re-Interventionen waren – abgesehen von den elektiven zweizeitigen Interventionen im Abstand von 6 Monaten – bei keinem Patienten erforderlich. Dies zeigt, dass die Ergebnisse der Stentimplantation auch zehn Jahre nach der Intervention noch hervorragend und dauerhaft sind.

### Einordnung der eigenen Ergebnisse in die aktuellen literaturgängigen Ergebnisse

In einer groß angelegten, 2007 veröffentlichten Multicenter-Studie, wurden 588 Stentimplantationen bei ISTA analysiert und auf ihre Wirksamkeit untersucht. Bei 580 Patienten (98,6%) war die Intervention definitionsgemäß erfolgreich und resultierte in einer Absenkung des Gradienten unter 20 mmHg, sowie einer Erweiterung der Stenose auf das mindestens 0,8-fache der deszendierenden Aorta. Bei 13 Patienten (2,2%) fanden sich Aneurysmen, bei 9 Patienten (1,5%) Aortendissektionen und bei 6 Patienten (1%) cerebrovaskuläre Komplikationen[87]. Diese Daten werden durch eine aktuelle Studie von Chakrabarti et al. an 88 Patienten unterstützt. Die follow-up Daten wurden mit Hilfe von CT-Untersuchungen gewonnen und zeigten bei einem von 88 Patienten (1,1%) ein Aneurysma[121]. Die Einflüsse der Stentimplantation auf die systolischen Blutdrücke, sowie die vaskuläre Dysfunktion durch die ISTA wurden 2008 von Chen et al. an 12 erwachsenen Patienten untersucht. Demnach konnte zwar der systolische Blutdruck signifikant gesenkt werden ( $p < 0,01$ ), normalisierte sich jedoch nicht vollständig. Dies wird von den Autoren u.a. darauf zurückgeführt, dass sich die endotheliale Dysfunktion, gemessen durch NO-Stimulation, kaum veränderte[122]. Verschiedene weitere Faktoren werden für den bei vielen Patienten persistierenden Hypertonus diskutiert. Dazu zählen eine erhöhte Steifigkeit der Aorta und des linken Ventrikels, sowie eine veränderte Morphologie des Aortenbogens[1]. Systematische Untersuchungen zur Persistenz der linksventrikulären Hypertrophie liegen nicht vor. Qureshi et al. untersuchten die Auswirkungen der Stentimplantation auf die Aortenwand an 153 Patienten. Akute Verletzungen der Gefäßwand traten bei 2% der Patienten auf, sind bei fachgerechter Anwendung nach Ansicht der Autoren jedoch selten[123].

Die dargestellten Studien unterstreichen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zur Wirksamkeit der Stentimplantation bei erwachsenen Patienten mit ISTA. Im Gegensatz zu diesen traten in der vorliegenden Arbeit keine Aortenaneurysmen oder Aortendissektionen auf. Der Einfluss auf linksventrikuläre Parameter wurde zudem

genauer untersucht. Erstmals wurden darüber hinaus subjektive Beschwerden der Patienten im Langzeitverlauf untersucht.

### Operative Korrektur vs. Stentimplantation

Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Stentimplantation im Erwachsenenalter eine effektive und sichere Methode ist, um eine Aortenisthmusstenose langfristig zu beseitigen. Diese Schlussfolgerung wird durch zahlreiche aktuelle Studien zum Thema unterstützt, aus denen hervorgeht, dass die Stentimplantation der operativen Korrektur im Erwachsenenalter aufgrund vergleichbarer bzw. besserer Ergebnisse bei gleichzeitig deutlich geringeren Komplikationen und Kosten vorzuziehen ist[87, 88, 121, 123-127]. Verschiedene Untersuchungen zeigten zuletzt ein gehäuftes Auftreten von Aneurysmen nach operativer Patcherweiterung des Aortenisthmus[45, 48, 128]. Die Inzidenz liegt hierbei mit bis zu 30% erstaunlich hoch[46]. Demgegenüber ist die Häufigkeit lokaler Spätaneurysmen nach Stentimplantation in den letzten Jahren bei z.T. gleicher Nachbeobachtungszeit kontinuierlich gesunken[87, 121, 129] und lag mit 0-2,2% deutlich niedriger. Möglicherweise liegt dies z.T. an einer kürzeren Nachbeobachtungszeit im Vergleich zur Operation, dennoch scheint die Verwendung geeigneter Stents mit abgerundeten Enden und Membranen (covered Stents), mitsamt einer schonenden Implantationstechnik (ggf. zweizeitige Dilatation), hier eine entscheidende Rolle für die verbesserten Ergebnisse zu spielen. Folgerichtig trat im eigenen Untersuchungskollektiv diese Komplikation trotz relativ großer Patientenzahl, z.T. subatretischen Stenosen und langer Nachbeobachtung bei keinem Patienten auf. Auch die nach operativen Korrekturen beschriebenen neurologischen Komplikationen[130] traten nach interventionellen Eingriffen nicht auf, obwohl in unserem Kollektiv in Einzelfällen gecoverte Stents mit bis zu 8cm Länge verwendet wurden[127]. Ebenso konnten wir die nach operativer Korrektur häufig beschriebene paradoxe Hypertonie[131] nach Stentimplantation nicht beobachten. Die Rekonvaleszenz der Patienten beträgt nach operativen Eingriffen Wochen. Patienten, bei denen eine Stentimplantation erfolgte, können demgegenüber nach einer Woche wieder arbeiten[132]. Die Gefahr von Wundheilungsstörungen und damit verbundene Beschwerden sind bei interventionellen Verfahren deutlich geringer. Re-Operationen sind mit erheblich höheren Risiken und Komplikationen verbunden und führen

gelegentlich nicht zu den erwünschten Verbesserungen[128]. Demgegenüber sind Re-Interventionen aufgrund von Restenosierungen in unserem Kollektiv in keinem Fall nötig gewesen. Sie wurden aber bei einem Teil der Patienten elektiv geplant durchgeführt, um bei Patienten mit erhöhten Risiken (Alter über 40, Subatresie oder sehr festen, meist narbigen Stenosen) kontrolliert zweizeitig zu dehnen [84, 99].

Die Kosten einer Therapie mittels Stentimplantation sind darüber hinaus deutlich niedriger als die einer operativen Korrektur[126]. Interessant ist, dass von den 57 erwachsenen Patienten mit ISTA, die im Zeitraum von 2002 bis 2006 am Deutschen Herzzentrum Berlin behandelt wurden, nur 10 Patienten (18%) nicht interventionell versorgt werden konnten. Dabei handelte es sich in 9 von 10 Fällen um Re-Coarktationen nach Operation (3x zu enges Interponat, 2x Aneurysmen mit Nähe zu Kopf-Hals-Gefäßen, 2x spitzwinklige Anastomose, 1x hypoplastischer transversaler Bogen nach Rekonstruktion, 1x nicht dilatierbare Narbe), in einem Fall lag ein Aneurysma 5 Jahre nach Ballondilatation vor. Kein Patient mit primärer Stentimplantation musste re-interventioniert werden. Diese Befunde lassen vermuten, dass auch in Zukunft mit der primären Stentimplantation Re-Stenosierungen keine wesentliche Rolle mehr spielen dürften. Eigene Untersuchungen an Kindern mit Stents im Aortenisthmus haben darüber hinaus belegt, dass selbst Jahre nach Implantation die Stents problemlos nachdilatiert werden können, falls dies erforderlich werden sollte[99].

## Fazit

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit verdeutlichen die Vorteile der Stentimplantation gegenüber operativen Korrekturverfahren bei Patienten mit Aortenisthmusstenose im Erwachsenenalter. Die Fallzahl ist mit 48 Patienten zwar relativ klein, doch zählt die vorliegende Arbeit aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der im Vergleich zur Operation noch relativ jungen Therapieform zu den größten systematisch durchgeführten Untersuchungen dieser Art. Es wurden die Veränderungen zahlreicher relevanter Parameter systematisch auf ihre Signifikanz untersucht und erstmals individuelle postinterventionelle Beschwerden berücksichtigt. Der Nachbeobachtungszeitraum ist mit bis zu 10 Jahren verhältnismäßig lang und erlaubt zuverlässige Aussagen über mittelfristige Therapieerfolge. Die durch die Intervention erzielten guten Ergebnisse liegen in der Mehrzahl der Fälle über denen anderer Studien oder stimmen mit ihnen überein. Der Gradient konnte in allen Fällen signifikant gesenkt und die Stenose langfristig beseitigt werden. Bei keinem Patienten trat im Verlauf eine Re-Stenose auf. Kein Patient entwickelte ein Aneurysma oder eine Dissektion. Bei einem Patienten kam es zum klinisch stummen Stentbruch, der problemlos durch die Implantation eines zweiten Stents behoben werden konnte. Komplikationen an der Punktionsstelle waren selten, konnten gut behandelt werden und hatten keine anhaltenden Beschwerden zur Folge. Fast alle Patienten zeigten klinisch eine verbesserte Belastbarkeit, sowie eine Verbesserung der linksventrikulären Parameter.

Die Stentimplantation bei Patienten mit Aortenisthmusstenose im Erwachsenenalter ist hervorragend geeignet, die Stenose und den Gradienten langfristig zu beseitigen und die körperliche Belastbarkeit anhaltend zu verbessern.

## 7. Zusammenfassung

Die Aortenisthmusstenose (ISTA) ist eine angeborene Fehlbildung. Ihr liegt eine Verengung der Aorta am Übergang vom Aortenbogen in die Aorta descendens zugrunde. Als kausale Therapien stehen operative und interventionelle Korrekturverfahren zur Verfügung. In dieser Arbeit werden die Ergebnisse der interventionellen Stentimplantation bei 48 erwachsenen Patienten mit Aortenisthmusstenose vorgestellt, die im Zeitraum von 1999 bis 2009 im Deutschen Herzzentrum Berlin behandelt wurden. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 35,8 Jahren. Von den 48 Patienten waren 31 männlich und 17 weiblich.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Stentimplantation den systolischen Gradienten über der ISTA ebenso signifikant senkt, wie den systolischen Blutdruck an den oberen Extremitäten ( $p < 0,0001$ ). Die vor der Intervention signifikante Differenz des systolischen Blutdruckes zwischen oberer und unterer Extremität ( $p < 0,0001$ ) war nach der Stentimplantation nur noch so gering, dass sie statistisch insignifikant wurde ( $p = 0,8097$ ). Die subjektive Leistungsfähigkeit, gemessen an den NYHA-Stadien, konnte von durchschnittlich 1,63 vor der Intervention auf 1,37 im Follow-up verbessert werden. Bei zwei Drittel der Patienten konnte die antihypertensive Medikation in der Dosis gesenkt oder ganz abgesetzt werden. Drei Viertel der Patienten, die vor der Intervention deutlich hypertone Blutdruckwerte aufwiesen, hatten im Follow-up normotone Blutdrücke. Die linksventrikuläre Hypertrophie war in der Mehrzahl der Fälle nach der Intervention rückläufig, ohne dass sich die Ejektionsfraktion verschlechterte.

Akute Komplikationen traten bei einem Patienten (2%) in Form eines Femoralarterienverschlusses auf. Kein Patient entwickelte ein Aneurysma oder eine Aortendissektion. Beschwerden an der Punktionsstelle waren selten und dann gut behandelbar. Orthostatische Dysfunktionen traten bei 4 von 32 befragten Patienten (12,5%) anhaltend auf, depressive Verstimmungen vorübergehend bei 8 von 32 Patienten (25%).

Verglichen mit operativen Korrekturverfahren zeigt die Stentimplantation bei Erwachsenen ein geringes Risikoprofil, eine kurze Krankenhausliegedauer (ca. zwei Tage), abgesehen von der Punktionsstelle praktisch keine Rekonvaleszenzzeit bei

gleichzeitig hervorragenden Ergebnissen, die über Jahre hinweg stabil bleiben. Re-Interventionen waren im Untersuchungskollektiv nicht notwendig.

Die Stentimplantation bei erwachsenen Patienten mit Aortenisthmusstenose ist hervorragend geeignet, die Stenose langfristig zu beseitigen. Aufgrund geringerer Risiken ist die Stentimplantation bei erwachsenen Patienten der operativen Korrektur vorzuziehen und als Therapie der Wahl zu betrachten.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Tanous, D., L.N. Benson, and E.M. Horlick, *Coarctation of the aorta: evaluation and management*. Curr Opin Cardiol, 2009.
2. Valenzuela Garcia, L.F., R. Vazquez Garcia, L. Pastor Morales, et al., [*Aortic coarctation: different anatomo-clinical forms depending on the age of presentation*]. Rev Esp Cardiol, 1998. 51(7): p. 572-81.
3. Hager, A., *Hypertension in aortic coarctation*. Minerva Cardioangiol, 2009. 57(6): p. 733-42.
4. Bergua, C., E. Pueo, D. Viles, et al., *Unusual findings in hypertension screening: aortic coarctation, double orifice mitral valve, and patent ductus arteriosus*. Eur Heart J, 2009.
5. Machii, M. and A.E. Becker, *Morphologic features of the normal aortic arch in neonates, infants, and children pertinent to growth*. Ann Thorac Surg, 1997. 64(2): p. 511-5.
6. Jonas, R.A., *Coarctation: do we need to resect ductal tissue?* Ann Thorac Surg, 1991. 52(3): p. 604-7.
7. Liberman, L., W.M. Gersony, P.A. Flynn, et al., *Effectiveness of prostaglandin E1 in relieving obstruction in coarctation of the aorta without opening the ductus arteriosus*. Pediatr Cardiol, 2004. 25(1): p. 49-52.
8. Verheugt, C.L., C.S. Uiterwaal, D.E. Grobbee, et al., *Long-term prognosis of congenital heart defects: a systematic review*. Int J Cardiol, 2008. 131(1): p. 25-32.
9. Waldhausen, J.A., H. King, D.L. Nahrwold, et al., *Management of Coarctation in Infancy*. JAMA, 1964. 187: p. 270-5.
10. Chang, J.H. and J.D. Burrington, *Coarctation of the aorta in infants and children*. J Pediatr Surg, 1972. 7(2): p. 127-35.
11. Campbell, M., *Natural history of coarctation of the aorta*. Br Heart J, 1970. 32(5): p. 633-40.
12. Shinebourne, E.A., A.S. Tam, A.M. Elseed, et al., *Coarctation of the aorta in infancy and childhood*. Br Heart J, 1976. 38(4): p. 375-80.
13. Ibarra-Lara, L., L.G. Cervantes-Perez, F. Perez-Severiano, et al., *PPARalpha stimulation exerts a blood pressure lowering effect through different mechanisms in a time-dependent manner*. Eur J Pharmacol, 2009.

14. Xu, J., T. Shiota, R. Omoto, et al., *Intravascular ultrasound assessment of regional aortic wall stiffness, distensibility, and compliance in patients with coarctation of the aorta*. *Am Heart J*, 1997. 134(1): p. 93-8.
15. Senzaki, H., Y. Iwamoto, H. Ishido, et al., *Ventricular-vascular stiffening in patients with repaired coarctation of aorta: integrated pathophysiology of hypertension*. *Circulation*, 2008. 118(14 Suppl): p. S191-8.
16. Edwards, J.E., *Aneurysms of the thoracic aorta complicating coarctation*. *Circulation*, 1973. 48(1): p. 195-201.
17. Sehested, J., U. Baandrup, and E. Mikkelsen, *Different reactivity and structure of the prestenotic and poststenotic aorta in human coarctation. Implications for baroreceptor function*. *Circulation*, 1982. 65(6): p. 1060-5.
18. Liberthson, R.R., D.G. Pennington, M.L. Jacobs, et al., *Coarctation of the aorta: review of 234 patients and clarification of management problems*. *Am J Cardiol*, 1979. 43(4): p. 835-40.
19. Mercado, R., S. Lopez, C. Cantu, et al., *Intracranial aneurysms associated with unsuspected aortic coarctation*. *J Neurosurg*, 2002. 97(5): p. 1221-5.
20. Hudaoglu, O., S. Kurul, H. Cakmakci, et al., *Aorta coarctation presenting with intracranial aneurysm rupture*. *J Paediatr Child Health*, 2006. 42(7-8): p. 477-9.
21. Braimbridge, M.V. and A. Yen, *Coarctation in the Elderly*. *Circulation*, 1965. 31: p. 209-18.
22. Connolly, H.M., J. Huston, 3rd, R.D. Brown, Jr., et al., *Intracranial aneurysms in patients with coarctation of the aorta: a prospective magnetic resonance angiographic study of 100 patients*. *Mayo Clin Proc*, 2003. 78(12): p. 1491-9.
23. Schievink, W.I., B. Mokri, D.G. Piepgras, et al., *Intracranial aneurysms and cervicocephalic arterial dissections associated with congenital heart disease*. *Neurosurgery*, 1996. 39(4): p. 685-9; discussion 689-90.
24. Edwards, W.D., D.S. Leaf, and J.E. Edwards, *Dissecting aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve*. *Circulation*, 1978. 57(5): p. 1022-5.
25. O'Sullivan, J.J., G. Derrick, and R. Darnell, *Prevalence of hypertension in children after early repair of coarctation of the*

***aorta: a cohort study using casual and 24 hour blood pressure measurement. Heart, 2002. 88(2): p. 163-6.***

**26. Rao, P.S., *Coarctation of the aorta. Curr Cardiol Rep, 2005. 7(6): p. 425-34.***

**27. Rudolph, A.M., M.A. Heymann, and U. Spitznas, *Hemodynamic considerations in the development of narrowing of the aorta. Am J Cardiol, 1972. 30(5): p. 514-25.***

**28. Sinha, S.N., M.L. Kardatzke, R.B. Cole, et al., *Coarctation of the aorta in infancy. Circulation, 1969. 40(3): p. 385-98.***

**29. Shinebourne, E.A. and A.M. Elseed, *Relation between fetal flow patterns, coarctation of the aorta, and pulmonary blood flow. Br Heart J, 1974. 36(5): p. 492-8.***

**30. Gunthard, J., K.A. Murdison, H.R. Wagner, et al., *Tetralogy of Fallot and coarctation of the aorta: a rare combination and its clinical implications. Pediatr Cardiol, 1992. 13(1): p. 37-40.***

**31. Hutchins, G.M., *Coarctation of the aorta explained as a branch-point of the ductus arteriosus. Am J Pathol, 1971. 63(2): p. 203-14.***

**32. Cocceani, F. and P.M. Olley, *The response of the ductus arteriosus to prostaglandins. Can J Physiol Pharmacol, 1973. 51(3): p. 220-5.***

**33. Leoni, F., J.C. Huhta, J. Douglas, et al., *Effect of prostaglandin on early surgical mortality in obstructive lesions of the systemic circulation. Br Heart J, 1984. 52(6): p. 654-9.***

**34. Edwards, J.E., O.T. Clagett, and et al., *The collateral circulation in coarctation of the aorta. Mayo Clin Proc, 1948. 23(15): p. 333-9.***

**35. Strafford, M.A., S.P. Griffiths, and W.M. Gersony, *Coarctation of the aorta: a study in delayed detection. Pediatrics, 1982. 69(2): p. 159-63.***

**36. Schumacher, G., D.R. Peters, R. Schreiber, et al., *[Isolated aortic isthmus stenosis: operation indications and results]. Herz, 1984. 9(6): p. 362-70.***

**37. Glancy, D.L., A.G. Morrow, A.L. Simon, et al., *Juxtaductal aortic coarctation. Analysis of 84 patients studied hemodynamically, angiographically, and morphologically after age 1 year. Am J Cardiol, 1983. 51(3): p. 537-51.***

38. Duara, R., S. Theodore, P.S. Sarma, et al., *Correction of coarctation of aorta in adult patients--impact of corrective procedure on long-term recoarctation and systolic hypertension*. Thorac Cardiovasc Surg, 2008. 56(2): p. 83-6.
39. Craaford C, N.G., *Congenital coarctation of the aorta and its surgical management*. J Thorac Surg, 1945. 14: p. 347-62.
40. Michaud, P., H. Termet, J. Chassignolle, et al., [*Simultaneous surgical treatment of aortic coarctation (Crafoord's operation) and fissured aneurysm of the ascending aorta (prosthetic replacement)*]. Arch Mal Coeur Vaiss, 1968. 61(12): p. 1793-805.
41. Craaford, C., *Indications and results*. Minerva Cardioangiol, 1955. 1(3): p. 159-62.
42. Kaushal, S., C.L. Backer, J.N. Patel, et al., *Coarctation of the aorta: midterm outcomes of resection with extended end-to-end anastomosis*. Ann Thorac Surg, 2009. 88(6): p. 1932-8.
43. Gross, R.E., *Treatment of certain aortic coarctations by homologous grafts; a report of nineteen cases*. Ann Surg, 1951. 134(4): p. 753-68.
44. Vosschulte, K., [*Plastic surgery of the isthmus in aortic isthmus stenosis.*]. Thoraxchirurgie, 1957. 4(5): p. 443-50.
45. von Kodolitsch, Y., M.A. Aydin, D.H. Koschyk, et al., *Predictors of aneurysmal formation after surgical correction of aortic coarctation*. J Am Coll Cardiol, 2002. 39(4): p. 617-24.
46. Aebert, H., J. Laas, P. Bednarski, et al., *High incidence of aneurysm formation following patch plasty repair of coarctation*. Eur J Cardiothorac Surg, 1993. 7(4): p. 200-4; discussion 205.
47. Backer, C.L., K. Paape, V.R. Zales, et al., *Coarctation of the aorta. Repair with polytetrafluoroethylene patch aortoplasty*. Circulation, 1995. 92(9 Suppl): p. II132-6.
48. Piciucchi, S., L.R. Goodman, M. Earing, et al., *Aortic aneurysms: delayed complications of coarctation of the aorta repair using Dacron patch aortoplasty*. J Thorac Imaging, 2008. 23(4): p. 278-83.
49. Penkoske, P.A., W.G. Williams, P.M. Olley, et al., *Subclavian arterioplasty. Repair of coarctation of the aorta in the first year of life*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1984. 87(6): p. 894-900.
50. Sealy, W.C., *Paradoxical hypertension after repair of coarctation of the aorta: a review of its causes*. Ann Thorac Surg, 1990. 50(2): p. 323-9.

51. Dittrich, S., J. Germanakis, H. Dittrich, et al., *Comparison of sodium nitroprusside versus esmolol for the treatment of hypertension following repair of coarctation of the aorta*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2003. 2(2): p. 111-5.
52. Vriend, J.W. and B.J. Mulder, *Late complications in patients after repair of aortic coarctation: implications for management*. *Int J Cardiol*, 2005. 101(3): p. 399-406.
53. Yuan, S.M. and E. Raanani, *Late complications of coarctation of the aorta*. *Cardiol J*, 2008. 15(6): p. 517-24.
54. Etz, C.D., S. Zoli, F.A. Kari, et al., *Redo lateral thoracotomy for reoperative descending and thoracoabdominal aortic repair: a consecutive series of 60 patients*. *Ann Thorac Surg*, 2009. 88(3): p. 758-66; discussion 767.
55. Levelt, E. and N.G. Bellenger, *Complication of aortic coarctation repair surgery*. *Heart*, 2009. 95(13): p. 1090.
56. Hoimyr, H., T.D. Christensen, K. Emmertsen, et al., *Surgical repair of coarctation of the aorta: up to 40 years of follow-up*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006. 30(6): p. 910-6.
57. Peterson, J. and D. Moodie, *Aortic dissection late after repair of congenital aortic coarctation*. *Cardiol Young*, 2000. 10(4): p. 405-8.
58. Dotter, C.T. and M.P. Judkins, *Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction. Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application*. *Circulation*, 1964. 30: p. 654-70.
59. Carrel, A., *Results of permanent intubation of the thoracic aorta*. *Surg Gyn Obst*, 1912. 1912;15:245-8.
60. Dotter, C.T., *Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts. Long-term patency in canine popliteal artery*. *Invest Radiol*, 1969. 4(5): p. 329-32.
61. Maass, D., C.L. Zollikofer, F. Largiader, et al., *Radiological follow-up of transluminally inserted vascular endoprostheses: an experimental study using expanding spirals*. *Radiology*, 1984. 152(3): p. 659-63.
62. Rousseau, H., J. Puel, F. Joffre, et al., *Self-expanding endovascular prosthesis: an experimental study*. *Radiology*, 1987. 164(3): p. 709-14.

63. Priestley, K.A., J.R. Clague, N.P. Buller, et al., *First clinical experience with a new flexible low profile metallic stent and delivery system*. Eur Heart J, 1996. 17(3): p. 438-44.
64. Palmaz, J.C., R.R. Sibbitt, S.R. Reuter, et al., *Expandable intraluminal graft: a preliminary study. Work in progress*. Radiology, 1985. 156(1): p. 73-7.
65. Sos, T., K.W. Sniderman, B. Rettke-Sos, et al., *Percutaneous transluminal dilatation of coarctation of thoracic aorta post mortem*. Lancet, 1979. 2(8149): p. 970-1.
66. Ho, S.Y., J. Somerville, W.C. Yip, et al., *Transluminal balloon dilation of resected coarcted segments of thoracic aorta: histological study and clinical implications*. Int J Cardiol, 1988. 19(1): p. 99-105.
67. Lock, J.E., T. Niemi, B.A. Burke, et al., *Transcutaneous angioplasty of experimental aortic coarctation*. Circulation, 1982. 66(6): p. 1280-6.
68. Kan, J.S., R.I. White, Jr., S.E. Mitchell, et al., *Treatment of restenosis of coarctation by percutaneous transluminal angioplasty*. Circulation, 1983. 68(5): p. 1087-94.
69. Lock, J.E., J.L. Bass, K. Amplatz, et al., *Balloon dilation angioplasty of aortic coarctations in infants and children*. Circulation, 1983. 68(1): p. 109-16.
70. Sperling, D.R., T.J. Dorsey, M. Rowen, et al., *Percutaneous transluminal angioplasty of congenital coarctation of the aorta*. Am J Cardiol, 1983. 51(3): p. 562-4.
71. Yetman, A.T., D. Nykanen, B.W. McCrindle, et al., *Balloon angioplasty of recurrent coarctation: a 12-year review*. J Am Coll Cardiol, 1997. 30(3): p. 811-6.
72. Attia, I.M. and Z.A. Lababidi, *Early results of balloon angioplasty of native aortic coarctation in young adults*. Am J Cardiol, 1988. 61(11): p. 930-1.
73. Fawzy, M.E., B. Dunn, O. Galal, et al., *Balloon coarctation angioplasty in adolescents and adults: early and intermediate results*. Am Heart J, 1992. 124(1): p. 167-71.
74. Phadke, K., J.F. Dyet, C.P. Aber, et al., *Balloon angioplasty of adult aortic coarctation*. Br Heart J, 1993. 69(1): p. 36-40.
75. deGiovanni, J.V., G.Y. Lip, K. Osman, et al., *Percutaneous balloon dilatation of aortic coarctation in adults*. Am J Cardiol, 1996. 77(5): p. 435-9.

76. Tyagi, S., R. Arora, U.A. Kaul, et al., *Balloon angioplasty of native coarctation of the aorta in adolescents and young adults*. *Am Heart J*, 1992. 123(3): p. 674-80.
77. Walhout, R.J., M.J. Suttorp, G.J. Mackaij, et al., *Long-term outcome after balloon angioplasty of coarctation of the aorta in adolescents and adults: Is aneurysm formation an issue?* *Catheter Cardiovasc Interv*, 2009. 73(4): p. 549-56.
78. Fawzy, M.E., A. Fathala, A. Osman, et al., *Twenty-two years of follow-up results of balloon angioplasty for discreet native coarctation of the aorta in adolescents and adults*. *Am Heart J*, 2008. 156(5): p. 910-7.
79. Koerselman, J., H. de Vries, W. Jaarsma, et al., *Balloon angioplasty of coarctation of the aorta: a safe alternative for surgery in adults: immediate and mid-term results*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2000. 50(1): p. 28-33.
80. Rao, P.S., O. Galal, P.A. Smith, et al., *Five- to nine-year follow-up results of balloon angioplasty of native aortic coarctation in infants and children*. *J Am Coll Cardiol*, 1996. 27(2): p. 462-70.
81. Wong D, B.L., Van Arsdell GS, Karamlou T, McCrindle BW. and D.o.P. Division of Cardiology, University of Toronto, The Labatt Family Heart Centre, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada., *Balloon angioplasty is preferred to surgery for aortic coarctation*. 2008.
82. Krueger, J.J., P. Ewert, S. Yilmaz, et al., *Magnetic resonance imaging-guided balloon angioplasty of coarctation of the aorta: a pilot study*. *Circulation*, 2006. 113(8): p. 1093-100.
83. Zabal, C., F. Attie, M. Rosas, et al., *The adult patient with native coarctation of the aorta: balloon angioplasty or primary stenting?* *Heart*, 2003. 89(1): p. 77-83.
84. Ford, P.F. and M.A. Farber, *Role of endovascular therapies in the management of diverse thoracic aortic pathology*. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*, 2007. 19(2): p. 134-43.
85. Coles, J.G., I. Yemets, H.K. Najm, et al., *Experience with repair of congenital heart defects using adjunctive endovascular devices*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995. 110(5): p. 1513-9; discussion 1519-20.
86. O'Laughlin, M.P., S.B. Perry, J.E. Lock, et al., *Use of endovascular stents in congenital heart disease*. *Circulation*, 1991. 83(6): p. 1923-39.

87. Golden, A.B. and W.E. Hellenbrand, *Coarctation of the aorta: stenting in children and adults*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007. 69(2): p. 289-99.
88. Chessa, M., M. Carrozza, G. Butera, et al., *The impact of interventional cardiology for the management of adults with congenital heart defects*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2006. 67(2): p. 258-64.
89. Pedra, C.A., V.F. Fontes, C.A. Esteves, et al., *Stenting vs. balloon angioplasty for discrete unoperated coarctation of the aorta in adolescents and adults*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2005. 64(4): p. 495-506.
90. Palmaz, J.C., *Balloon-expandable intravascular stent*. *AJR Am J Roentgenol*, 1988. 150(6): p. 1263-9.
91. Grifka, R.G., G.W. Vick, 3rd, M.P. O'Laughlin, et al., *Balloon expandable intravascular stents: aortic implantation and late further dilation in growing minipigs*. *Am Heart J*, 1993. 126(4): p. 979-84.
92. Beekman, R.H., D.W. Muller, P.I. Reynolds, et al., *Balloon-expandable stent treatment of experimental coarctation of the aorta: early hemodynamic and pathological evaluation*. *J Interv Cardiol*, 1993. 6(2): p. 113-23.
93. Diethrich, E.B., R.R. Heuser, J.R. Cardenas, et al., *Endovascular techniques in adult aortic coarctation: the use of stents for native and recurrent coarctation repair*. *J Endovasc Surg*, 1995. 2(2): p. 183-8.
94. Bulbul, Z.R., E. Bruckheimer, J.C. Love, et al., *Implantation of balloon-expandable stents for coarctation of the aorta: implantation data and short-term results*. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1996. 39(1): p. 36-42.
95. Harrison, D.A. and P.R. McLaughlin, *Interventional cardiology for the adult patient with congenital heart disease: the Toronto Hospital experience*. *Can J Cardiol*, 1996. 12(10): p. 965-71.
96. Alcibar, J., N. Pena, A. Onate, et al., *[Primary Stent Implantation in Aortic Coarctation. Mid-Term Follow-up]*. *Rev Esp Cardiol*, 2000. 52(6): p. 797-804.
97. Cheatham, J.P., *Stenting of coarctation of the aorta*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2001. 54(1): p. 112-25.
98. Ewert, P., S. Schubert, B. Peters, et al., *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, 2005. 91(7): p. 948-53.

**99. Zanjani, K.S., T. Sabi, A. Moysich, et al., *Feasibility and efficacy of stent redilatation in aortic coarctation.*** Catheter Cardiovasc Interv, 2008. 72(4): p. 552-6.

**100. Tzifa, A., P. Ewert, G. Brzezinska-Rajszy, et al., *Covered Cheatham-platinum stents for aortic coarctation: early and intermediate-term results.*** J Am Coll Cardiol, 2006. 47(7): p. 1457-63.

**101. Kenny, D., R. Margey, M.S. Turner, et al., *Self-expanding and balloon expandable covered stents in the treatment of aortic coarctation with or without aneurysm formation.*** Catheter Cardiovasc Interv, 2008. 72(1): p. 65-71.

**102. Eicken, A., H. Kaemmerer, and P. Ewert, *Treatment of aortic isthmus atresia with a covered stent.*** Catheter Cardiovasc Interv, 2008. 72(6): p. 844-6.

**103. Ewert, P., H. Abdul-Khaliq, B. Peters, et al., *Transcatheter therapy of long extreme subaortic aortic coarctations with covered stents.*** Catheter Cardiovasc Interv, 2004. 63(2): p. 236-9.

**104. Haji-Zeinali, A.M. and M. Ghasemi, *Coarctoplasty with self-expandable stent implantation for treatment of coarctation of aorta in adults.*** Arch Iran Med, 2006. 9(4): p. 348-53.

**105. Aker, U.T., K.R. Kensey, R.R. Heuser, et al., *Immediate arterial hemostasis after cardiac catheterization: initial experience with a new puncture closure device.*** Cathet Cardiovasc Diagn, 1994. 31(3): p. 228-32.

**106. Carere, R.G., J.G. Webb, T. Ahmed, et al., *Initial experience using Prostar: a new device for percutaneous suture-mediated closure of arterial puncture sites.*** Cathet Cardiovasc Diagn, 1996. 37(4): p. 367-72.

**107. Kussmaul, W.G., M. Buchbinder, P.L. Whitlow, et al., *Femoral artery hemostasis using an implantable device (Angio-Seal) after coronary angioplasty.*** Cathet Cardiovasc Diagn, 1996. 37(4): p. 362-5.

**108. Lim, D.S. and M.A. Ralston, *Echocardiographic indices of Doppler flow patterns compared with MRI or angiographic measurements to detect significant coarctation of the aorta.*** Echocardiography, 2002. 19(1): p. 55-60.

109. Holzgreve, H., *[Blood pressure limits for beginning and goal of antihypertensive therapy (3). What is not proven but plausible?]*. *MMW Fortschr Med*, 2005. 147(27-28): p. 39-40.
110. Wolf-Maier, K., R.S. Cooper, J.R. Banegas, et al., *Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States*. *JAMA*, 2003. 289(18): p. 2363-9.
111. Johnson, M.C., C.J. Schneider, and A.M. Beck, *Management of Systemic Hypertension in Children and Adolescents: An Update*. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2007. 9(5): p. 381-390.
112. Lopez, A.D., C.D. Mathers, M. Ezzati, et al., *Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data*. *Lancet*, 2006. 367(9524): p. 1747-57.
113. Lam, Y.Y., M.J. Mullen, M.G. Kaya, et al., *Left ventricular long axis dysfunction in adults with "corrected" aortic coarctation is related to an older age at intervention and increased aortic stiffness*. *Heart*, 2009. 95(9): p. 733-9.
114. Eerola, A., E. Jokinen, T. Boldt, et al., *Left ventricular hypertrophy persists after successful treatment for coarctation of the aorta*. *Scand Cardiovasc J*, 2007. 41(6): p. 370-7.
115. Pacileo, G., C. Pisacane, M.G. Russo, et al., *Left ventricular remodeling and mechanics after successful repair of aortic coarctation*. *Am J Cardiol*, 2001. 87(6): p. 748-52.
116. Hassan, W., M. Awad, M.E. Fawzy, et al., *Long-term effects of balloon angioplasty on left ventricular hypertrophy in adolescent and adult patients with native coarctation of the aorta. Up to 18 years follow-up results*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007. 70(6): p. 881-6.
117. Musto, C., A. Cifarelli, E. Pucci, et al., *Endovascular treatment of aortic coarctation: long-term effects on hypertension*. *Int J Cardiol*, 2008. 130(3): p. 420-5.
118. Shennib, H., J. Rodriguez-Lopez, V. Ramaiah, et al., *Endovascular management of adult coarctation and its complications: intermediate results in a cohort of 22 patients*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009.
119. Moon, J.R., J. Huh, I.S. Kang, et al., *Factors influencing depression in adolescents with congenital heart disease*. *Heart Lung*, 2009. 38(5): p. 419-26.

120. Tully, P.J., R.A. Baker, D.A. Turnbull, et al., *Negative emotions and quality of life six months after cardiac surgery: the dominant role of depression not anxiety symptoms*. J Behav Med, 2009.
121. Chakrabarti, S., D. Kenny, G.J. Morgan, et al., *Balloon Expandable Stent Implantation for Native and Recurrent Coarctation of the Aorta - Prospective Computerised Tomography Assessment of Stent Integrity, Aneurysm Formation and Stenosis Relief*. Heart, 2009.
122. Chen, S.S., A.E. Donald, C. Storry, et al., *Impact of aortic stenting on peripheral vascular function and daytime systolic blood pressure in adult coarctation*. Heart, 2008. 94(7): p. 919-24.
123. Qureshi, A.M., D.B. McElhinney, J.E. Lock, et al., *Acute and intermediate outcomes, and evaluation of injury to the aortic wall, as based on 15 years experience of implanting stents to treat aortic coarctation*. Cardiol Young, 2007. 17(3): p. 307-18.
124. Mahadevan, V.S., I.F. Vondermuhll, and M.J. Mullen, *Endovascular aortic coarctation stenting in adolescents and adults: angiographic and hemodynamic outcomes*. Catheter Cardiovasc Interv, 2006. 67(2): p. 268-75.
125. Rodes-Cabau, J., J. Miro, A. Dancea, et al., *Comparison of surgical and transcatheter treatment for native coarctation of the aorta in patients > or = 1 year old. The Quebec Native Coarctation of the Aorta study*. Am Heart J, 2007. 154(1): p. 186-92.
126. George, J.C., D. Shim, J.C. Bucuvalas, et al., *Cost-effectiveness of coarctation repair strategies: endovascular stenting versus surgery*. Pediatr Cardiol, 2003. 24(6): p. 544-7.
127. Carr, J.A., *The results of catheter-based therapy compared with surgical repair of adult aortic coarctation*. J Am Coll Cardiol, 2006. 47(6): p. 1101-7.
128. Knyshov, G.V., L.L. Sitar, M.D. Glagola, et al., *Aortic aneurysms at the site of the repair of coarctation of the aorta: a review of 48 patients*. Ann Thorac Surg, 1996. 61(3): p. 935-9.
129. Forbes, T.J., S. Garekar, Z. Amin, et al., *Procedural results and acute complications in stenting native and recurrent coarctation of the aorta in patients over 4 years of age: a multi-institutional study*. Catheter Cardiovasc Interv, 2007. 70(2): p. 276-85.

**130. Peters, P., J.W. Brennan, C.F. Hughes, et al., *Late quadriplegia after adult coarctation repair.* Ann Thorac Surg, 2003. 75(1): p. 268-70.**

**131. Rocchini, A.P., A. Rosenthal, A.C. Barger, et al., *Pathogenesis of paradoxical hypertension after coarctation resection.* Circulation, 1976. 54(3): p. 382-7.**

**132. Shaddy, R.E., M.M. Boucek, J.E. Sturtevant, et al., *Comparison of angioplasty and surgery for unoperated coarctation of the aorta.* Circulation, 1993. 87(3): p. 793-9.**

## 9. Publikationsliste

Ewert P, Clausen JC, Schubert S, Peters B, Miera O, Ovrutskiy S, Nagdyman N, Berger F.  
Titel: **Langzeitergebnisse nach Stenimplantation bei Aortenisthmusstenosen im Erwachsenenalter – bei 75% der Patienten normalisiert sich der Blutdruck.**  
Tagung:42. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, 2010, Okt 2-5.  
In:Abstractband zur 42 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie.  
Verlagsort:Weimar: Jahr:2010; Seiten:20.

## 10. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AK:	Aortenklappe
AKI:	Aortenklappeninsuffizienz
AKS:	Aortenklappenstenose
Art.:	Arteriell
ASD:	Vorhofseptumdefekt
CP-Stent:	Cheatham-Platinum Stent
CT:	Computertomographie
EF:	Ejektionsfraktion
F:	French (Maßeinheit)
f-up:	follow-up
i.d.R.:	in der Regel
ISTA:	Aortenisthmusstenose
IVSd:	Dicke des interventrikulären Septums diastolisch
KHK:	Koronare Herzkrankheit
MRT:	Magnetresonanztomographie
PTFE:	Polytetrafluoroethylene
PWd:	Hinterwanddicke des linken Ventrikels diastolisch
RR:	Blutdruck
SD:	Standardabweichung
Sek. PHT:	Sekundäre pulmonale Hypertonie
Syst.:	systolisch
u.a.:	unter anderem
VSD:	Ventrikelseptumdefekt
Z.n.:	Zustand nach
z.T.:	zum Teil

## 11. Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Blutdrücke der Patienten mit ISTA vor der Intervention.....	23
Abbildung 1: Nebendiagnosen der Patienten mit ISTA vor der Intervention: 44 Patienten (92%) hatten vor der Intervention einen Hypertonus, 18 Patienten (38%) waren an der ISTA voroperiert, 7 Patienten (15%) hatten eine bikuspidale Aortenklappe und 6 Patienten (12,5%) ein Aortenaneurysma.....	23
Abbildung 2: Implantierte Stents: In mehr als der Hälfte der Fälle kamen ungecoverte CP-Stents zum Einsatz, bei einem Drittel der Patienten gecoverte CP-Stents. Stents. Der Palmaz-Stent 4014 kam insbesondere in den ersten Jahren des Beobachtungszeitraums zum Einsatz und wurde später durch die CP-Stents verdrängt. Bei den Stengrafts handelte es sich um Maßanfertigungen gemäß der individuellen Anatomie des Patienten.....	24
Abbildung 3: Angiographie einer nativen Aortenisthmusstenose einer 19-jährigen Patientin (links). Der Druckgradient betrug vor Intervention 55 mmHg. Es zeigt sich eine Therapie mit einem 39mm langen gecoverten CP-Stent, der auf einen Durchmesser von 18mm gedehnt wurde (rechts). Es verblieb kein Restgradient. (Beide Angiographien im lateralen Strahlengang, 90° LAO).....	25
Abbildung 4: Systolischer Gradient vor und nach Intervention: Vor Intervention bestand bei 47 von 48 Patienten (98%) ein Gradient $\geq 20$ mmHg. Nach Intervention hatten 29 Patienten (60%) keinen Rest-Gradienten, bei keinem der restlichen 19 Patienten (40%) lag der Gradient über 20 mmHg. Grün und fett dargestellt ist die durchschnittliche Trendlinie. ....	26
Abbildung 5: Systolische Blutdrücke an Armen und Beinen vor der Intervention und am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes: Vor der Intervention bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Drücken an Armen und Beinen, dieser war am Ende des Follow-up nicht mehr signifikant. Der brachiocephale Hochdruck, gemessen am Arm, war am Ende des Follow-up signifikant niedriger als vor der Intervention. Die Drücke an den Beinen sind leicht, jedoch nicht signifikant gestiegen. f-up: Follow-up.....	27
Abbildung 6: Patienten mit hypertonen Blutdruckwerten ( $>140$ mmHg) vor der Intervention und am Ende des Follow-up: Vor der Intervention wurden bei 92% der Patienten hypertone Blutdruckwerte gemessen, am Ende des Follow-up lediglich bei 17%. ....	28
Abbildung 7: Entwicklung der linksventrikulären Parameter nach Intervention: Sowohl die Ventrikelseptumdicke als auch die Dicke der Hinterwand des linken Ventrikels haben moderat abgenommen. Diese Veränderungen waren nicht signifikant. Die Ejektionsfraktion ist nahezu konstant geblieben.....	29
Abbildung 8: Vergleich des Blutdruckverhaltens mit und ohne Medikamente vor der Intervention und am Ende des Follow-up: Vor der Intervention hatten nur 8% der Patienten normotensive Werte, obwohl 60% mit antihypertensiven Medikamenten behandelt wurden. Am Ende des Follow-up hatten 83% normotone Werte, von denen nur die Hälfte Medikamente einnahm. Der Anteil an Patienten mit Hypertonus trotz Medikation sank von 57% auf 15%.....	31
Abbildung 9: Entwicklung der antihypertensiven Medikation nach Intervention: Insgesamt konnten 66% der Patienten, die vor der Intervention antihypertensive Medikamente einnahmen, diese im Laufe des Follow-up reduzieren. 18% der Patienten konnten die Medikamente vollständig absetzen. Bei 30% blieb die Dosis unverändert und nur bei 4% musste die Dosis erhöht werden. ....	32

Abbildung 10: Subjektive postinterventionelle Beschwerden bei 32 befragten Patienten: Drei (9%) Patienten wurden wegen depressiver Verstimmungen vorübergehend medikamentös behandelt. 4 Patienten (12,5%) berichteten von anhaltender orthostatischer Dysfunktion, ohne sich im Alltag eingeschränkt zu fühlen. Eine Patientin (3%) musste aufgrund eines Aneurysma spuriums an der Punktionsstelle nachbehandelt werden. .... 33

## **12. Lebenslauf**

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

## 13. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. med. Peter Ewert, ohne den diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Durch die Zusammenarbeit habe ich Herrn Ewert nicht nur als Fachmann sondern auch als Menschen sehr zu schätzen gelernt.

Herrn Prof. Berger danke ich dafür, mir die Möglichkeit gegeben zu haben, unter ausgesprochen professionellen Bedingungen in der Klinik für Angeborene Herzfehler arbeiten zu können.

Der Deutschen Herzstiftung e.V. danke ich für die großzügige Unterstützung.

Frau Anke Olsson danke ich für die tatkräftige Unterstützung und ihr hilfsbereites und aufmunterndes Wesen.

Frau Lorenz, Frau Neumann und Frau Wibbeke aus dem Chefsekretariat danke ich für die Geduld, die gute Laune und die zahlreichen Hilfestellungen und Dienste, die sie mir erwiesen haben.

Meiner Familie danke ich für die Unterstützung und Anteilnahme.

Ganz besonders danke ich meiner Lebensgefährtin Mara – sie weiß wofür.

## **14. Eidesstattliche Erklärung**

„Ich, Jan-Christoph Clausen, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Langzeitergebnisse nach Stentimplantation bei Patienten mit Aortenisthmusstenose im Erwachsenenalter selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 30.06.2011

Jan Clausen

