

Aus der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie
des Deutschen Herzzentrums Berlin

DISSERTATION

Stenttherapie der Aortenisthmusstenose bei Kindern

Extrapolation des Stentdurchmessers und der Anzahl der
Stentnachdilatationen im Laufe des Körperlängenwachstums –
retrospektive Studie an 155 Patienten

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Ga-Lem Ng
aus Berlin

Datum der Promotion: 4. September 2015

Zusammenfassung

Die Aortenisthmusstenose (ISTA) ist die fünfthäufigste angeborene kardiovaskuläre Fehlbildung und zeichnet sich durch eine Obstruktion der Aorta am Übergang des Aortenbogens in die Aorta descendens aus. Der veränderte Blutfluss aus dem linken Ventrikel führt zum brachiozephalen Hochdruck, der zu weiteren Sekundärerkrankungen führen kann. Die Stentimplantation wird zur Stenoseweitung bei Erwachsenen bereits seit über zwanzig Jahren erfolgreich als Therapie eingesetzt. Jedoch stellt sein Einsatz in der Kinderkardiologie aufgrund der wachstumsbedingten Gefäßveränderungen eine neue Herausforderung dar. Bis zum Ende des Körperwachstums gehören wiederholte Stentnachdilatationen zur Aufrechterhaltung eines stenosefreien Blutflusses über dem Aortenisthmus zum Behandlungskonzept. Die Frage, wie häufig und zu welchen Zeitpunkten ab dem Ersteingriff nachdilatiert werden muss, wird in dieser Dissertation beantwortet.

Die retrospektive Studie betrachtet die bei Aortenisthmusstenosen durchgeführten Stenttherapien mit neuen Stentimplantationen bzw. Stentnachdilatationen, die von 1999 bis 2013 in der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrums Berlin durchgeführt wurden. Es sind 218 Herzkatheteruntersuchungen bei 155 Patienten bis zu einem Alter von zwanzig Jahren eingeschlossen. Das Medianalter beträgt 10,1 Jahre (5 Tage bis 19,6 Jahre). Alle Patienten waren postinterventionell nahezu gradientenfrei, obwohl bei 75 Prozent der Behandelten der präinterventionelle systolische Blutdruckgradient über dem Aortenisthmus bei mehr als 20 mmHg lag.

Es wurden Korrelationsanalysen durchgeführt, um einen Zusammenhang zwischen dem Stentdurchmesser und verschiedenen körperlichen Parametern zu finden. Es zeigt sich eine signifikante Korrelation des Stentdurchmessers mit der Körperlänge, jedoch weist die Gesamtpopulation eine starke Streuung der Körperlängen auf. Ein linearer Zusammenhang beider Parameter bestätigt sich bei der Betrachtung der nach Körperlängen unterteilten Perzentilgruppen, die eine deutlich geringere Streuung aufweisen. Die Ergebnisse der in jeder Perzentilgruppe durchgeführten linearen Regressionsanalysen decken sich mit denen der Gesamtpopulation und eine Formel zur Berechnung des Stentdurchmessers wird abgeleitet. Diese Formel liefert für jeden Stentdurchmesser eine minimale und maximale Bezugskörperlänge, die von den Kindern bei unterschiedlicher Wachstumsgeschwindigkeit in einem unterschiedlichen Alter erreicht werden.

Die vorliegende Dissertation zeigt einen einfachen linearen Zusammenhang zwischen der Körperlänge und dem für einen gradientenfreien Blutfluss benötigten Stentdurchmesser. Die Anzahl der in Zukunft notwendigen Herzkatheteruntersuchungen lässt sich sehr gut aus dem Alter, der Körperlänge zum Zeitpunkt der ersten Stentimplantation und dem implantierten Stentdurchmesser bestimmen. Aus diesen Erkenntnissen entstehen geschlechtsspezifische Tabellen, die dem behandelnden Kinderkardiologen die Ermittlung der ungefähren Zeitpunkte für den Wechsel zu einem neuen Stentdurchmesser und der wahrscheinlichen Anzahl der Stentnachdilatationen im Laufe des Körperlängenwachstums ermöglichen.

Abstract

The coarctation of the aorta (CoA) ranks fifth for the congestive heart failures and is characterized by a narrowing of the aorta at the passage to the aortic arch and the descending aorta. The change in blood flow from the left ventricle results in brachiocephalic hypertension that might cause long-term complications. Stent implantation is already an established method for dilation of the stenosis with adult patients for more than twenty years. However, the use in pediatric cardiology poses a challenge because the blood vessels are still growing. Repetitive redilations are an obligatory part of the treatment concept, to improve the unrestrictive blood flow in the aortic isthmus. At which age and how often a redilation is necessary, this answered in this dissertation.

The retrospective study is surveying all stent implantations and stent redilations for CoA performed from 1999 to 2013 at the Department of Congenital Heart Disease/ Pediatric Cardiology of the Deutsches Herzzentrum Berlin. In total 218 cardiac catheterizations performed at 155 different patients are covered. The median age is 10.1 years (5 days to 19.6 years). While 75 percent of all patients had a pre-interventional systolic blood pressure of 20 mmHg or more, post-interventional all patients were virtually gradient free.

To find a connection between the stent diameter and different body parameters a correlation analysis is performed on the data. Regardless of the spread for the whole population a significant correlation between the stent diameter and the body length is found. A simple linear dependency is suggested and proven for the percentile groups formed regarding to the body length. The results of a linear regression, performed on each individual percentile group, are matching the regression results found for the whole population, subsequently a formula to calculate the stent diameter is derived. This formula yields a minimum and maximum reference body length for each stent diameter, which is reached at a different age for children with a different speed of growth.

This dissertation finds a simple linear relation between body length and the stent diameter required to allow a gradient free blood flow. By taking in account the age and the body length of the patient, it is possible to calculate the number of required repeated cardiac catheterizations. The results are developed into gender specific tables, allowing the pediatric cardiologists to quickly estimate the timing and the total number of the future stent redilations until the patient's body is fully grown.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BSA	Body surface area = Körperoberfläche
CoA	coarctation of the aorta, Aortenisthmusstenose
HKU	Herzkatheteruntersuchungen
ISTA	Isthmus-Stenose der Aorta, Aortenisthmusstenose
KG	Körpergewicht
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts
KL	Körperlänge
LFS-Kurven	Länge-für-Stent-Kurven
P	Perzentile
PG	Perzentilgruppe
RR	Blutdruck
Tab.	Tabelle

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung, Zielsetzung und Struktur der Dissertation	1
2	Einführung in die Thematik der Aortenisthmusstenose	3
2.1	Definition und Pathophysiologie einer Aortenisthmusstenose	3
2.2	Formen der Aortenisthmusstenose und assoziierte Fehlbildungen	5
2.3	Klinik und Diagnostik einer Aortenisthmusstenose	6
2.4	Behandlung einer Aortenisthmusstenose	10
2.4.1	Operative Therapieformen als historische Meilensteine	11
2.4.2	Ballonangioplastie als Alternative zur Operation	14
2.4.3	Stentimplantation zur perkutanen Therapie einer ISTA	16
2.4.4	Wichtige Verlaufskontrollen und Sekundärpräventionen	21
2.5	Nachdilatationen als Bestandteil der Stenttherapie	23
3	Vorstellung der Studienpopulation, Materialien und statistischen Methoden	25
3.1	Studienpopulation	25
3.1.1	Datenerfassung – Deutsches Herzzentrum Berlin	25
3.1.2	Patienten, Ein- und Ausschlusskriterien	26
3.2	Ablauf einer Herzkatheteruntersuchung mit Stentimplantation	27
3.3	Körperlänge und Perzentilen	29
3.4	Physiologischer Aortenisthmusdurchmesser	33
3.5	Statistische Analyse	35
3.5.1	Beschreibende Statistik	37
3.5.2	Lineare Regression und Korrelation	37
4	Ergebnisse und Abschätzungen der statistischen Untersuchungen	41
4.1	Deskriptive Statistik der Studiengruppe	41
4.2	Charakteristik der Stentimplantationen	43
4.3	Untersuchung des Stentdurchmessers	43
4.4	Bestimmung der Anzahl der Nachdilatationen im Laufe des Körperlängenwachstums	59
4.5	Vergleich der Stentdurchmesser mit physiologischen Aortenisthmusdurchmessern	63
5	Diskussion und Einordnung der Ergebnisse vor dem Hintergrund der Literatur	67
5.1	Stentimplantation als effektive und sichere Therapiealternative	67
5.2	Untersuchung des Körperlängenwachstums und Ende der Wachstumsphase	69
5.3	Abhängigkeit des Stentdurchmessers von der Körperlänge	71
5.4	Belastbarkeit der Stentformel im Literaturvergleich	73
5.5	Durchführbarkeit von Stentnachdilatationen	79

Inhaltsverzeichnis

5.6	Abhängigkeit der Anzahl der Stentnachdilatationen von der Wachstumsgeschwindigkeit	81
5.7	Limitationen und Stärken dieser Dissertation	86
6	Schlussfolgerung und Zukunftsperspektiven	89
	Literaturverzeichnis	93
	Abbildungsverzeichnis	101
	Tabellenverzeichnis	103
	Eidesstattliche Versicherung	105
	CURRICULUM VITAE	107
	Danksagung	109

1 Einleitung, Zielsetzung und Struktur der Dissertation

Eine Aortenstenose ist eine Veränderung der Aorta mit einem pathologischen Blutfluss vom linken Ventrikel in den systemischen Körperkreislauf. Bisher sind verschiedene anatomische und pathophysiologische Varianten bekannt [1], wobei die Aortenisthmusstenose mit 81 Prozent die häufigste Form ist. Bei 13 Prozent der betroffenen Patienten betrifft die Aortenstenose den distalen transversalen Aortenbogen und in weiteren 6 Prozent der Fälle kommt sie in anderen Abschnitten der thorakalen und abdominellen Aorta vor [2].

Die beschriebene Obstruktion führt vor allem zu einer Minderversorgung der unteren Extremitäten, die bei Kindern zu Wachstumsverzögerungen und weiteren Sekundärerkrankungen führen kann. Aus diesem Grund ist eine frühzeitige Therapie sinnvoll. Bei Erwachsenen wird die Stentimplantation bereits mit Erfolg und zufriedenstellenden Langzeitergebnissen eingesetzt. Jedoch stellt die Stentimplantation bei Kindern eine neue Herausforderung dar.

Kinder wachsen im Unterschied zu Erwachsenen, sodass ein implantierter Stent im Laufe des Körperlängenwachstums an die sich ändernden anatomischen Gefäßdimensionen angepasst werden muss. Bei Stentimplantationen im Neugeborenenalter oder bei Kleinkindern und Kindern gehören Stentnachdilatationen zur Aufrechterhaltung eines stenosefreien Blutflusses über dem Aortenisthmus zum Behandlungskonzept. Zur Planung der Stenttherapie wird eine Abschätzung benötigt, welcher Stentdurchmesser zu einem gegebenen Zeitpunkt notwendig ist und wie häufig ein Stent im Laufe des somatischen Wachstums eines Kindes nachdilatiert werden muss, um in allen Entwicklungsstadien eine weitestgehende Stenose-

1 Einleitung, Zielsetzung und Struktur der Dissertation

freiheit bis ins Erwachsenenalter zu gewährleisten.

Folgende Fragen werden im Laufe der Dissertation beantwortet:

1. Welche körperlichen Parameter weisen eine Korrelation mit dem implantierten Stentdurchmesser auf?
2. Wie ist das Körperlängenwachstum eines Kindes beschreibbar?
3. Bis zu welchem Alter vollzieht sich das Körperlängenwachstum?
4. Erzielt die Stentimplantation einen annähernd physiologischen Gefäßdurchmesser?
5. Wie viele Stentnachdilatationen benötigt ein Kind im Laufe seines Körperlängenwachstums?

Aufgrund der vereinfachten Lesbarkeit werden in der Dissertation einheitlich die männlichen Singularformen „Patient“, „Proband“ und „Arzt“ und die männlichen Pluralformen „Patienten“, „Probanden“ und „Ärzte“ benutzt. Die weibliche Form ist selbstverständlich mit eingeschlossen.

2 Einführung in die Thematik der Aortenisthmusstenose

Dieses Kapitel gibt einen Überblick über die Pathophysiologie einer Aortenisthmusstenose und ihre assoziierten Fehlbildungen. Nach der Darstellung der Klinik und der Diagnostik folgt eine exemplarische Übersicht über die drei heutzutage existierenden Therapieoptionen Operation, Ballonangioplastie und Stentimplantation. Eine kurze Erläuterung der Stentnachdilatation – als ein wichtiger Bestandteil der Stenttherapie – rundet dieses Kapitel ab.

2.1 Definition und Pathophysiologie einer Aortenisthmusstenose

Die Aortenisthmusstenose bzw. Isthmus-Stenose der Aorta (ISTA) hat eine Inzidenz von 4 auf 10 000 Lebendgeburten und zählt zu den drei häufigsten obstruktiven Erkrankungen des Herzens [3]. Sie nimmt einen Anteil von ungefähr vier Prozent aller angeborenen Herzfehlbildungen bei Kindern ein und ist damit die fünfthäufigste angeborene kardiovaskuläre Fehlbildung. Jungen sind im Vergleich zu Mädchen etwa doppelt so häufig betroffen [4]. 20 Prozent der ISTA sind mit einer weiteren kongenitalen nicht kardialen Erkrankung vergesellschaftet. Beispiele dafür sind z. B. das Turner-, Down- oder DiGeorge-Syndrom [5]. In der Abbildung 2.1 ist ein Aortogramm eines Patienten mit einer Aortenisthmusstenose dargestellt. Im Allgemeinen bezeichnet die Aortenisthmusstenose eine Obstruktion der

2 Einführung in die Thematik der Aortenisthmusstenose

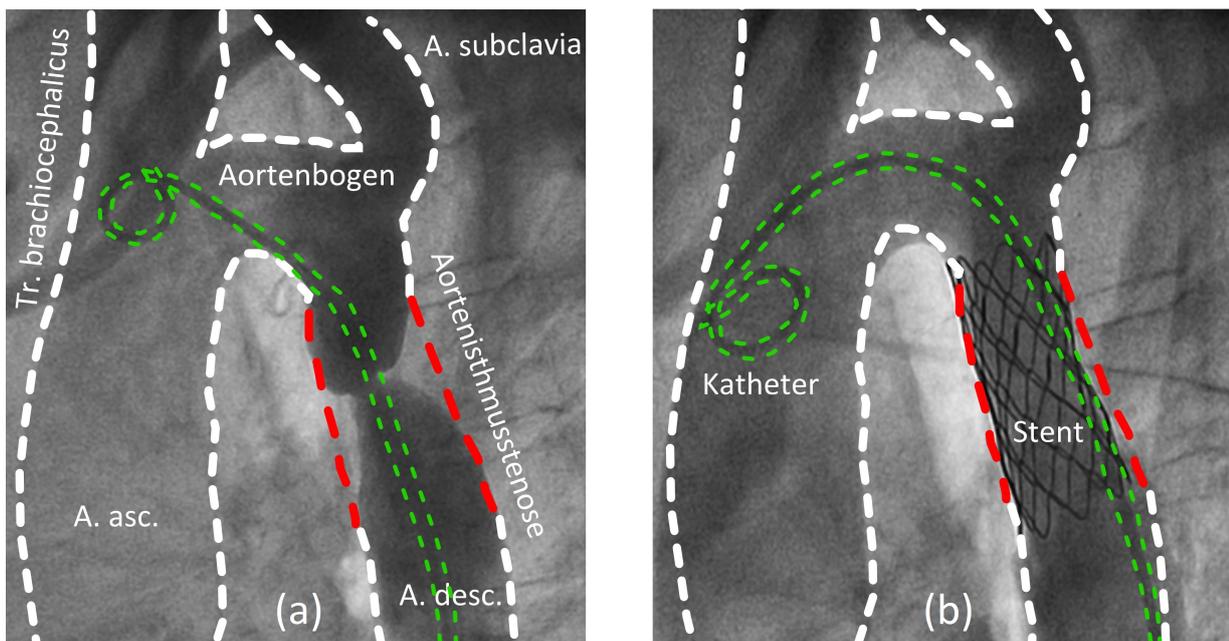


Abb. 2.1: Aortogramm eines Patienten mit Aortenisthmusstenose, Projektion 90° LAO (= Left Anterior Oblique, linke vordere Schrägposition). A. asc. = Aorta ascendens, A. desc. = A. descendens, Tr. = Truncus. (a) Aortenisthmusstenose vor der Stentimplantation. Der Aortenisthmus (rot gestrichelter Bereich) mit dem reduzierten Innenlumen befindet sich hinter dem Aortenbogen nach dem Abgang der A. subclavia. (b) Nach der Stentimplantation ist die Stenose geweitet und ein ungehinderter Blutfluss wird ermöglicht. Der Katheter ist grün eingefärbt.

Aorta am Übergang des Aortenbogens in die Aorta descendens. In einigen Fällen betrifft die Stenose zusätzlich weitere anatomische Strukturen, z. B. die Aorta transversa oder die Arteria subclavia [6].

Die Entwicklung dieser Fehlbildung beginnt bereits in der späten fetalen Herzentwicklung mit der Ausbildung einer endovaskulären Einstülpung, die sich gegenüber dem Abgang des Ductus arteriosus Botalli befindet. Diese stumpfwinklige Einstülpung der posterolateralen Aortenwand ruft eine wallartige, exzentrische Verengung des Aortenlumens hervor [1], daher die Beschreibung mit dem lateinischen Begriff „coarctatus“, das „zusammengezogen“, „verengt“ oder „zusammengepresst“ bedeutet [6]. Der betroffene Gefäßabschnitt hat eine unterschiedliche Gewebeszusammensetzung. Eine Zunahme an Kollagen bei gleichzeitiger Abnahme an glatter Muskulatur ist charakteristisch [7]. Eine Ausdehnung des duktales Gewebes über einen größeren Anteil als 30 Prozent des Aortendurchmessers führt zu einer Stenose mit einer Reduktion des Blutflusses.

Die Aortenisthmusstenose ist mit weiteren sekundären Erkrankungen assoziiert, die in

den beiden folgenden Unterabschnitten beschrieben werden. In der Studie von Campbell aus dem Jahre 1970 lag die durchschnittliche Lebenserwartung bei einem Patienten mit einer unbehandelten Aortenisthmusstenose bei 35 Jahren und 90 Prozent der unbehandelten Patienten verstarben noch vor ihrem 50. Lebensjahr [8].

2.2 Formen der Aortenisthmusstenose und assoziierte Fehlbildungen

Die Einteilung der Aortenisthmusstenose erfolgte früher in eine kindliche und erwachsene bzw. in eine prä- und postduktale Form. Stattdessen wird heute im klinischen Alltag die Einteilung in eine einfache und komplexe Form vorgenommen. Des Weiteren bezeichnet die native ISTA eine bisher noch nicht operativ oder interventionell therapierte Form [9], während eine Rekoarktation das erneute Auftreten einer Aortenisthmusstenose nach einer erfolgten Therapie beschreibt.

Die Aortenisthmusstenose tritt je etwa zur Hälfte isoliert bzw. in Assoziation mit weiteren angeborenen diskreten oder komplexen intrakardialen Fehlbildungen auf. Bei 21 Prozent der betroffenen Patienten ist die ISTA mit einem Ventrikelseptumdefekt assoziiert und bei weiteren 29 Prozent kommt sie in Verbindung mit schweren intrakardialen Anomalien als komplexe Aortenisthmusstenose vor [5]. Diese zeichnet sich durch eine Unterbrechung des Aortenbogens oder eine starke Torsion des Gefäßes aus. Letztere Anatomie geht mit einem höheren Risiko für die Entwicklung eines Aneurysmas einher [10]. Eine weitere Form der ISTA ist mit einer alleinigen Isthmus- bzw. mit einer langstreckigen Aortenbogenhypoplasie oder einer Kombination aus beidem assoziiert. Ihre Gesamtinzidenz beträgt ca. 31 Prozent [5]. Eine Isthmushypoplasie ist definiert als ein Isthmusburchmesser, der geringer als 40 Prozent des Durchmessers der Aorta ascendens beträgt. Wenn der Durchmesser des proximalen oder distalen Teils des Aortenbogens kleiner als die Hälfte des Durchmessers der Aorta ascendens misst, ist eine Aortenbogenhypoplasie vorhanden [11].

Eine bikuspidale Aortenklappe kommt als häufigste Klappenveränderung bei 38 Prozent

2 Einführung in die Thematik der Aortenisthmusstenose

bis 85 Prozent aller Patienten mit ISTA vor [5, 12, 13]. Von den zwei morphologischen Varianten tritt die Fusion der linken und der rechten Valvula semilunaris im Vergleich zur Fusion der rechten und der septalen Valvula semilunaris gehäuft bei der Aortenisthmusstenose auf [6].

Becker et al. [12] haben 1970 im Rahmen einer Studie 100 Einzelproben einer Aortenisthmusstenose bei Autopsien entnommen und untersucht. 77 Proben stammen von Patienten, die zum Todeszeitpunkt jünger als sechs Monate waren. Die Arbeitsgruppe fand bei 87 Prozent der Proben assoziierte Anomalien, u. a. einen abnormalen offenen Ductus arteriosus (38 Prozent), eine linksventrikuläre Ausflussobstruktion (37 Prozent) und einen Vorhofseptumdefekt (13 Prozent). Eine weitere Studie [14] von 2011 untersuchte bei 500 Patienten in einem Alter zwischen 5 und 79 Jahren im Rahmen einer Magnetresonanztomographie die assoziierten kardiovaskulären Fehlbildungen. Im Allgemeinen sind die Inzidenzen, bis auf die Häufigkeit des abnormalen offenen Ductus arteriosus (7 Prozent), mit denen von Becker et al. vergleichbar.

2.3 Klinik und Diagnostik einer Aortenisthmusstenose

Die klinische Manifestation der Aortenisthmusstenose ist abhängig von der Schwere der Obstruktion der Aorta. Im Allgemeinen erfolgt entsprechend ihrem klinischen Bild die Einteilung in eine kritische und eine nichtkritische ISTA. Die Tabelle 2.1 fasst die klinischen Symptome und die diagnostischen Untersuchungen zusammen.

Bei Neugeborenen und bei Kleinkindern mit einer schweren ISTA stellt u. a. der offene Ductus arteriosus den Blutfluss in die untere Körperhälfte sicher. Verschließt sich dieser nach der Geburt, besteht die Gefahr einer kritischen hämodynamischen Situation für das Neugeborene. Durch versprenkeltes Duktusgewebe im Aortenisthmus verengt sich das Gefäß weiter und die daraus resultierende schwerere Obstruktion führt möglicherweise zu einem Linksherzversagen und zu einem kardiogenen Schock. Im Unterschied dazu ist die Mehrheit der älteren Kinder und Jugendlichen asymptomatisch und die Erkrankung wird z. B. erst zufällig bei einer Abklärung einer arteriellen Hypertonie oder eines Herzgeräusches

Tab. 2.1: Klinik und Diagnostik der Aortenisthmusstenose

Untersuchungsart	Parameter
Klinisch	Arterielle Hypertonie Blutdruck-, Temperaturdifferenz Arm(e)-Bein(e) Strömungsgeräusch am Rücken Abgeschwächte oder fehlende Fußpulse Parästhesien, Claudicatio intermittens der unteren Extremitäten
Apparativ	Echokardiographie <ul style="list-style-type: none"> – Hypertrophie des linken Ventrikels – Linksventrikuläre Druckbelastung – Darstellung einer ISTA – Darstellung eines pathologischen Flussprofils in der Aorta abdominalis („Sägezahnmuster“) Magnetresonanztomographie (ggf. mit Flussmessung) Computertomographie Herzkatheter mit Angiographie und Druckmessung

entdeckt [15, 16].

Durch eine Aortenisthmusstenose ist der ausreichende Bluttransport vom linken Ventrikel in die untere Körperhälfte erschwert. Daher passiert das Blut über die Ausbildung von thorakalen und spinalen Kollateralarterien die Aortenisthmusstenose, um sauerstoffreiches Blut von der oberen in die untere Körperhälfte zu transportieren. Bei dem Kollateralkreislauf fließt das Blut zunächst von der Aorta ascendens über den Arcus aortae in die Arteria subclavia, dann über die Arteria thoracica interna in die Arteriae intercostales anteriores, die Verbindungen zu den Arteriae intercostales posteriores besitzen. Diese wiederum werden von der Aorta thoracica gespeist. Über diesen Umgehungskreislauf gelangt bei einer Aortenisthmusstenose weiterhin das mit Sauerstoff angereicherte Blut von dem Aortenbogen in die Aorta thoracica und die nachfolgenden Gefäße. Eine Minderversorgung der unteren Extremitäten bzw. der inneren Organe wird vorgebeugt [17, 18]. Durch den erhöhten Blutfluss durch die Interkostalararterien entstehen dilatierte und verschlängelte Gefäße, die auf den Röntgenbildern vom Thorax als Rippenusuren erkennbar sind [18]. Bei der klinischen Untersuchung sind diese Gefäße gelegentlich tastbar und ein spätsystolisches Geräusch ist auskultierbar.

Wenn die linke proximale Arteria subclavia durch die ISTA verlegt und der Blutfluss an

2 Einführung in die Thematik der Aortenisthmusstenose

dieser Stelle unterbunden ist, bilden sich auf der linken Körperseite keine arteriellen Kollateralen aus. Aufgrund eines Druckgefälles gelangt das Blut über eine Anastomose retrograd von der kontralateralen Arteria vertebralis in die ipsilaterale Arteria vertebralis bzw. Arteria subclavia und stellt auf diesem Weg die Durchblutung der linken oberen Extremität sicher. Intrakraniell bilden beide Arteriae vertebrales mit den beiden Arteriae carotides internae Anastomosen, die für eine Durchblutung des Gehirns von klinischer Bedeutung sind. Diese natürlich vorkommenden Anastomosen werden zur Flussumkehr genutzt. Bei einer verstärkten Durchblutung des linken Armes entsteht aufgrund dieses Kollateralkreislaufes ein Subclavian-Steal-Syndrom. Dabei wird dem Gehirn die notwendige Blutmenge für eine ausreichende Durchblutung zugunsten des linken Armes entzogen und der Patient klagt dementsprechend über Schwindelattacken, Bewusstseinsverluste oder einer Claudicatio des linken Armes [17].

Mittels eines höheren Druckes erfolgt der Bluttransport durch den verengten Aortenisthmus, sodass eine systemische arterielle Hypertonie resultiert. In einer Studie von 2006 [19] wurden 8 Neugeborene mit nativer Aortenisthmusstenose mit 13 gesunden Säuglingen unter dem Aspekt der autonomen kardialen Funktionen verglichen. Die Unterschiede der Herz-Kreislauf-Regulationen deuteten auf eine vorprogrammierte Veränderung in der Blutdruckregulation hin, die bereits in der Fetal- oder Neugeborenenperiode vorhanden waren. Dieser Unterschied erklärt, weshalb auch bereits therapierte Patienten im Laufe ihres Lebens an einer Hypertonie und somit an einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität leiden. Diese Studie verdeutlicht, dass die Aortenisthmusstenose eine lebenslange Erkrankung ist.

Zwei weitere Erklärungsansätze des Bluthochdruckes sind in der Literatur beschrieben [6]. Die neuronale Theorie geht davon aus, dass durch eine Zunahme an Kollagen und eine Reduktion an glatter Muskulatur eine reduzierte Dehnbarkeit des insgesamt steifen und verdickten Gefäßes vorliegt. Bereits in Ruhe ist eine Erhöhung des systolischen Blutdruckes vorhanden. Daraus folgt, dass die Barorezeptoren im Sinus carotis erst bei höherem Druck aktiviert werden und der Patient bei einer isotonischen körperlichen Belastung unter einem unproportionalen Anstieg des Blutdruckes und der Herzfrequenz leidet.

2.3 Klinik und Diagnostik einer Aortenisthmusstenose

Im Unterschied besagt die renale Theorie, dass ein Bluthochdruck lediglich in der oberen Körperhälfte vorhanden ist. Die untere Körperhälfte ist vergleichsweise schlechter durchblutet. Aufgrund hormoneller Regelkreise (Hypothalamus-Hypophysen-Nebenniere-Niere-System bzw. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) werden bei einer Minderperfusion der Nieren der systemische Blutdruck zur Erhöhung des Nierenperfusiondruckes zusätzlich erhöht [6].

Eine arterielle Hypertonie begünstigt weitere sekundäre Erkrankungen, z. B. eine arteriosklerotische Erkrankung [2] oder ein Herzinfarkt. Schlaganfall, rupturierte intrakranielle Aneurysmen und intrazerebrale Blutungen/Hämatome sind als neurologische Komplikationen beschrieben [20]. Campell [8] hat 1970 verdeutlicht, dass die Herzinsuffizienz vor allem zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr für 25,5 Prozent aller Todesfälle im Rahmen einer Aortenisthmusstenose verantwortlich war. Die Aortenruptur (21 Prozent), die bakterielle Endokarditis (18 Prozent) und die intrakranielle Hämorrhagie (11,5 Prozent) waren weitere Todesursachen.

Neben der rein klinischen Diagnostik kommen apparative Methoden zur Diagnosestellung einer Aortenisthmusstenose zum Einsatz (siehe Tabelle 2.1). Bei einer (nicht)invasiven Blutdruckmessung sind stets die Blutdrücke der oberen als auch der unteren Extremitäten zu messen [1]. Auf Röntgenbildern vom Thorax sind Rippenusuren durch die Kollateralgefäße und das „3“-Zeichen als Abbild der Aorteneinkerbung bei älteren Kindern und Erwachsenen sichtbar [15]. Eine transthorakale Echokardiographie visualisiert eine Hypertrophie des linken Ventrikels, eine linksventrikuläre Druckbelastung oder ermöglicht die direkte Darstellung einer ISTA. Eine Doppler-Sonographie zeichnet ein pathologisches Flussprofil in der Bauchaorta („Sägezahnmuster“) auf. Die Magnetresonanztomographie oder die Computertomographie ergänzen die nicht invasive Diagnostik. Die invasive Herzkatheteruntersuchung mit Angiographie und Druckmessung dient sowohl der Diagnostik als auch der Therapie, wenn eine Ballondilatation bzw. Stentimplantation zum Einsatz kommt.

Über 50 Prozent aller Aortenisthmusstenosen werden im ersten Lebensmonat, weitere 30 Prozent im zweiten und dritten Lebensmonat und die restlichen nach dem dritten

Lebensmonat diagnostiziert [4]. Besonders bei älteren Patienten besteht das Risiko, dass eine Aortenisthmusstenose aufgrund der in der Bevölkerung häufig auftretenden arteriellen Hypertonie leicht übersehen wird.

2.4 Behandlung einer Aortenisthmusstenose

Generell ist die Indikation für eine Therapie gegeben, wenn der systolische Blutdruckgradient zwischen der oberen und der unteren Körperhälfte unter Ruhebedingungen größer als 20 mmHg ist [2, 21] oder der Patient klinische Symptome, beispielsweise eine signifikante arterielle Hypertonie oder einen übermäßigen Blutdruckanstieg über zwei Standardabweichungen unter Belastung hat. Außerdem stellen eine linksventrikuläre Dysfunktion und eine progressive Linksherzhypertrophie weitere Therapieindikationen dar [1].

Im Folgenden werden die drei bis heute bekannten Therapieoptionen zur Behandlung einer Aortenisthmusstenose mit ihren Vor- und Nachteilen vorgestellt. Die Abbildung 2.2 gibt einen Überblick über einige wichtige Meilensteine bei der Entwicklung der Therapie bei der Aortenisthmusstenose.

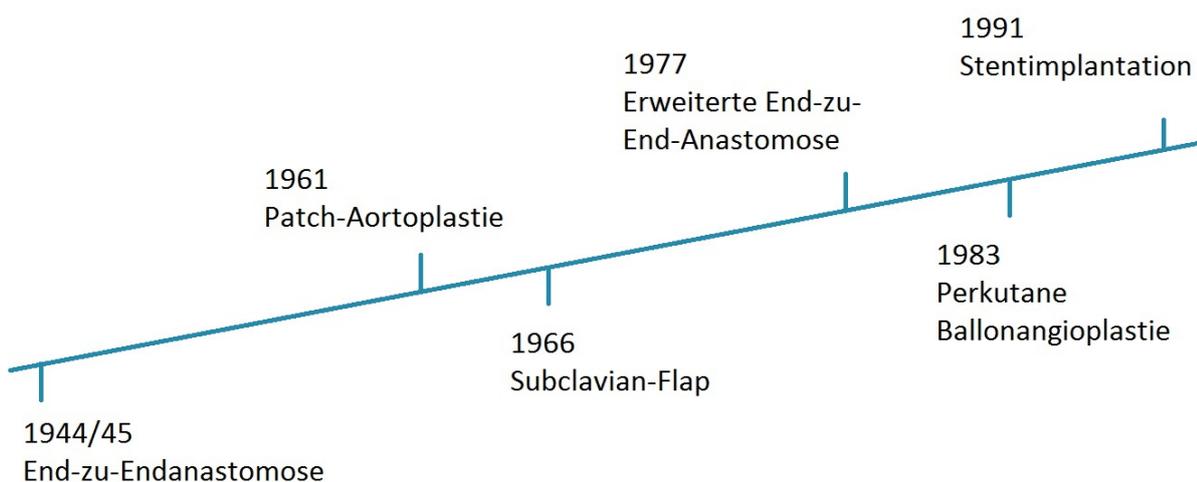


Abb. 2.2: Dieser Zeitstrahl gibt einen Überblick über einige wichtige Schritte bei der Entwicklung verschiedener bisher bekannter Therapieformen bei der Aortenisthmusstenose.

2.4.1 Operative Therapieformen als historische Meilensteine

Erläuterung einiger wichtiger operativen Methoden

Die Ära der operativen Therapie einer Aortenisthmusstenose begann 1944/45 mit der einfachen End-zu-End-Anastomose. Entsprechend einer Studie [22] wurde diese sowohl von Herrn Dr. Crafoord als auch Herrn Dr. Gross unabhängig voneinander beschrieben. Bei dieser Technik wird der betroffene Gefäßabschnitt nach dem Unterbinden des Ductus Botalli proximal und distal der Aortenisthmusstenose entfernt. Die Resektionsränder beider Gefäßenden werden mittels einer einfachen End-zu-End-Anastomose für einen ungehinderten Blutfluss miteinander verbunden. Eine sehr variable Restenosierungsrate zwischen 6 Prozent und 86 Prozent wurde bei Langzeitnachuntersuchungen festgestellt. Für die hohe Inzidenz sind die inadäquate Resektion des duktales Gewebes, das fehlende Mitwachsen der Naht oder die fehlende Resektion eines vorhandenen hypoplastischen Aortenbogens mögliche Ursachen. Aus diesem Grund wurde die einfache End-zu-End-Anastomose im Laufe der Jahre schrittweise durch andere Techniken ergänzt [1, 23].

Vosschulte [24] führte 1961 die Anastomose mit einem Patch, einem Stück Fremdmaterial aus Kunststoff, als indirekte Isthmusplastik ein. Bei dieser Operationstechnik erfolgt eine großzügige Längsöffnung des Gefäßes entlang der Stenose, ohne Gefäßmaterial zu entnehmen. Das Einsetzen und Einnähen eines passenden Patches in die Gefäßwand deckt die Gefäßwunde ab. Eine 2000 publizierte Metastudie von Dodge-Khatami et al. [23], die in einem 40-jährigen Überblick die Risikofaktoren für eine Rekoarktion und die Ergebnisse der operativen Therapie an 271 Patienten beschreibt, dokumentiert nach der Isthmusplastik eine postinterventionelle Restenosierungsrate zwischen 2 Prozent und 21 Prozent. Bei Neugeborenen liegt die Restenosierungsrate zwischen 21 Prozent und 50 Prozent. Diese Technik erlaubt die Erhaltung von Kollateralen und eine zugfreie Anastomose der Gefäßenden. Eine mögliche Komplikation der Patch Operation ist die Aortenaneurysmenbildung auf der gegenüberliegenden Seite des Patches. Ihre Häufigkeit hängt von dem eingesetzten Patch Material ab (5 Prozent bis 13 Prozent).

Die Subclavian-Flap-Korrektur wurde erstmals 1966 von Waldhausen und Nahrwold be-

2 Einführung in die Thematik der Aortenisthmusstenose

schrieben [25]. Zunächst erfolgt eine Durchtrennung der Arteria subclavia und die Längsöffnung des proximalen Gefäßendes entlang der Isthmusstenose. Danach folgt ein Umlegen der Arteria subclavia, um das Stenosegebiet zu verschließen. Das neu entstandene Lumen ist größer. Bei dieser Methode tritt die postoperative Restenose bei 12 Prozent bis 23 Prozent aller behandelten Patienten wieder auf [23]. Die größten Vorteile dieser Technik sind die Benutzung von autologem Material und die Wachstumsmöglichkeit des neuen Gefäßabschnittes. Die Nachteile sind eine mögliche Retention von duktalem Gewebe mit Gefahr einer Restenosierung und die Resektion der linken Arteria subclavia für den Subclavian-Flap. Eine Wachstumsverzögerung des linken Armes, gelegentliche Ischämien der Hand oder ein Subclavian-Steal-Syndrom sind mögliche Folgen dieser Operationsart.

Eine aufwändige Resektion mit erweiterter End-zu-End-Anastomose wurde 1977 von Amato [26] beschrieben. Nach einer Resektion des Gefäßabschnittes der Aortenisthmusstenose einschließlich des Ductus Botalli werden die Gefäßenden zur Eröffnung des verengten Segmentes proximal und distal der Stenose längs aufgeschnitten. Es folgt eine Verbindung der Resektionsränder entsprechend der Windung des Gefäßverlaufes als End-zu-End-Anastomose. Die Restenosierungsrate liegt zwischen 0 Prozent und 12 Prozent, wobei die Patienten mit einem schwereren hypoplastischen Aortenbogen vergleichsweise höhere Restenosierungsraten aufweisen (12 Prozent statt 2 Prozent) [23]. Die Vorteile dieser Methode sind die komplette Resektion des duktalem Gewebes, die Korrektur des hypoplastischen Aortenbogens und die Benutzung von autologem Material mit der Möglichkeit eines Gefäßwachstums. Eine mögliche Komplikation ist der „gotische (Spitz-)Bogen“, der eine Rekoarkatation begünstigt.

Weitere Techniken umfassen die Protheseninterposition und die Umgehungsprothese. Die Umgehungsprothese verläuft von dem Aortenbogen bzw. der Arteria subclavia zur Aorta descendens („bucket-handle“ graft). Der extra-anatomische Bypass von der Aorta ascendens zur Aorta descendens kommt bei Patienten mit einer komplexen Aortenisthmusstenose oder einer Aortenhypoplasie zum Einsatz, die mit traditionellen Techniken nicht behandelbar sind [27].

Die chirurgische Korrektur einer Aortenisthmusstenose war bis zu den 90er des 20. Jahrhunderts für über 40 Jahre die Standardtherapie [1, 28]. Die Operationsstellen konnten trotz einer zirkumferenten Anastomose wachsen und die veränderte Aorta erreichte annähernd eine Erwachsenengröße [28]. Heutzutage liegt die Mortalität der operativen Therapie bei Kindern bei niedrigen 2,6 Prozent [29]. Präoperative kardiale Funktionen und zusätzliche kardiale und nicht kardiale Erkrankungen beeinflussen die perioperative Mortalität in der Neugeborenenperiode. Der Einsatz von Prostaglandin E₁ bei einer kritischen ISTA hält den Ductus arteriosus offen bzw. eröffnet diesen wieder und eine zusätzliche Obstruktion durch versprenkeltes Duktusgewebe in der Aortenwand wird gemindert [30]. Klinisch kritische Patienten müssen daher nicht mehr als Notfälle operiert werden [29].

Komplikationen einer operativen Therapie

Die beschriebenen operativen Therapieformen haben die bekannten Komplikationen, z. B. Blutungen [31] und Wundinfektionen. Schwere Komplikationen im Sinne von notfallmäßigen Reinterventionen und Bluttransfusionen kommen bei sieben Prozent der chirurgischen Therapieformen vor [32]. Einfache Komplikationen mit einer Häufigkeit von 50 Prozent der Operationen umfassen Komplikationen an der Zugangsstelle, das Vorkommen eines Pleuraergusses oder eines Chylothorax und die Schocklunge. Die paradoxe Hypertonie kommt bei 36 Prozent der operierten Patienten vor und ist die häufigste einfache Komplikation [32]. Ein Anstieg der Plasma-Katecholamin- und der Plasma-Renin-Aktivität in den ersten beiden postoperativen Tagen ist als Hauptmechanismus für die zuletzt genannte Komplikation verantwortlich. 1987 besagt eine Hypothese, dass eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems und eine chirurgische Manipulation der Aorta die paradoxe Hypertonie auslösen [33]. Zur effektiven Therapie sind die beiden Medikamente Esmolol und Natrium-Nitroprussid einsetzbar [34]. Seltene in der Literatur erwähnte Komplikationen sind Paralysen des Nervus phrenicus [35] und Querschnittslähmungen [36].

Ein hypoplastischer Aortenbogen, eine geringe Körperlänge, ein geringes Körpergewicht und ein niedriges Operationsalter stellen zum Zeitpunkt der Operation wichtige Risiko-

2 Einführung in die Thematik der Aortenisthmusstenose

faktoren für eine Rekoarktation dar [23, 29]. 2009 lag die Inzidenz einer postoperativen Restenosierung zwischen 5 Prozent und 50 Prozent [5]. Sie war aber auch stark davon abhängig, welche Kriterien und Methoden zur Diagnosestellung „Restenose“ genutzt wurden. Dabei war die Restenosierungsrate im Vergleich zu früheren publizierten Studien unabhängig von der Form der durchgeführten Operation und der Komplexität der Aortenisthmusstenose; vielmehr hatte allein das Alter zum Zeitpunkt der Operation einen Einfluss auf die Restenosierungsrate.

2.4.2 Ballonangioplastie als Alternative zur Operation

Die perkutane Ballonangioplastie wurde 1983 von Lababidi [37] als Therapie einer Aortenisthmusstenose zuerst angewendet, nachdem 1979 Sos et al. [38] die Durchführbarkeit einer postmortem Dilatation einer Aortenstenose an menschlichen Versuchsobjekten bekannt gab. Seitdem zeigen verschiedene Studien, dass die Ballonangioplastie mit oder ohne den Stenteinsatz eine native ISTA oder eine Rekoarktation effizient therapiert [5, 31]. Zunächst wurde die Ballonangioplastie in der Behandlung von Herzversagen bei Neugeborenen und Kleinkindern mit ISTA eingesetzt, bald darauf erweiterte sich ihr Einsatzspektrum auf ältere Kinder und Erwachsene [1, 31, 39].

Eine Studie von 1987 [40] zeigt, dass die Ballonangioplastie eine geeignete Therapieform bei Kindern mit einer nativen bzw. diskreten Aortenisthmusstenose ist und sie eine Alternative für eine Operation darstellt, wenn der Blutdruckgradient unter 50 mmHg liegt. Bei einem Gradienten über 50 mmHg, der z. B. bei einem hypoplastischen Isthmus oder einer schweren diffusen Stenose auftritt, ist eine Ballonangioplastie als Therapieoption weniger geeignet. Der Ablauf einer Ballonangioplastie wird bei der Erläuterung der hier durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen mit Stentimplantationen im Abschnitt 3.2 näher beschrieben.

Die Ergebnisse einer Angioplastie bei Patienten jenseits des ersten Lebensjahres mit geeigneter Morphologie ist mit denen einer Operation vergleichbar [32]. Allerdings ist postinterventionell mit einer Schrumpfung des Gefäßes durch elastische Rückstellkräfte zu

rechnen [28, 31]. Die tatsächliche Aortengröße fällt kleiner als der Ballondurchmesser aus, sodass im Verlauf Restenosen möglich sind. In der Literatur sind altersabhängige Restenosierungsraten beschrieben. Die Inzidenz der Restenose erreicht bei Neugeborenen bis zu 83 Prozent [31, 41]. Bei Kleinkindern liegt sie bei 39 Prozent und bei älteren Kindern sinkt sie auf 8 Prozent [41].

Im höheren Alter geht die Ballonangioplastie mit einem suboptimalen Erfolg einher, da es im Bereich der Gefäßobstruktion zu einem fibrotischen Umbau der Aortenwand kommt. Eine zystische Medianekrose nach einer Ballonangioplastie stellt einen potentiellen Risikofaktor für die Entstehung eines Aneurysmas oder einer Rekoarktation dar [10, 39, 42]. Die zystische Medianekrose ist durch einen Verlust und eine Unordnung der normalerweise parallel verlaufenden Lamellen des elastischen Gewebes in der Tunica media definiert. Bei Vorkommen der Nekrose bei der Aortenisthmusstenose bietet sie möglicherweise die pathologische Grundlage für eine postinterventionelle Aneurysmenformation.

Isner et al. [22] haben 1987 bei 33 Gewebeproben aus einer pathologischen Aortenisthmusregion eine zystische Medianekrose festgestellt. Bei 67,7 Prozent der Fälle fanden sich ausgedehnte Nekrosen über die gesamte Dicke der Tunica media. Es ist allerdings unklar, inwieweit diese Veränderungen angeboren oder erworben sind. Eine direkte Verbindung zwischen dem Schweregrad einer zystischen Medianekrose und dem Schweregrad einer Aortenisthmusstenose wurde nicht gefunden.

Komplikationen einer Ballonangioplastie

Aufgrund einer notwendigen Verletzung der Gefäßwand bei der Dilatation treten bei bis zu 55 Prozent der Patienten nach einer Ballonangioplastie aortale Aneurysmen auf [31, 32, 39, 41], wobei 50 Prozent dieser Aneurysmen weitere Interventionen benötigen [32]. Diese Aneurysmenregion ist durch eine dünne Tunica media mit fokaler Fibrose, einer Proliferation der Tunica intima und einer Beschädigung der inneren Lamina elastica gekennzeichnet [31].

Aufgrund der höheren Restenosierungsrate besitzt eine perkutane Ballonangioplastie im Vergleich zu einer Operation höhere Reinterventionsraten. Die Morbidität bei der kathe-

2 Einführung in die Thematik der Aortenisthmusstenose

tergestützten Therapieform liegt in den technischen Problemen und den Aortengefäßkomplikationen begründet, z. B. Aortenrupturen (2 Prozent) [32]. Weitere Komplikationen sind akute Herzbeutelamponaden (4 Prozent), Verletzungen der Femoralarterie und pulslose untere Extremitäten (13 Prozent). Eine frühe oder späte Ischämie der unteren Extremitäten werden durch Thrombenbildungen ausgelöst, wenn diese weder mittels Heparin noch mit Hilfe von gewebespezifischem Plasminogenaktivator auflösbar sind. Daraus resultieren irreversible Okklusionen der Femoralarterien und eine mögliche Wachstumsstörung des ipsilateralen Beines [31].

Während die Ballonangioplastie als eine weniger invasive Alternative zur Behandlung von postoperativer Rekoarktationen bei Kindern akzeptiert ist, bleibt die alleinige Ballonangioplastie bei nativen Aortenisthmusstenosen bei Neugeborenen und Kleinkindern umstritten. Vor allem 50 Prozent der Kinder unter drei Lebensmonaten zeigen bereits bei der Kurzzeitverlaufskontrolle eine Restenose [29]. Einige Autoren sind der Meinung, dass diese Behandlungsform allenfalls als eine palliative Methode zur akuten Entlastung einer Herzinsuffizienz bei Neugeborenen und bei Kindern in Betracht gezogen werden sollte [16, 31, 39]. Eine Ballonangioplastie stabilisiert den Körper sowohl metabolisch als auch hämodynamisch, damit zu einem späteren Zeitpunkt eine chirurgische Therapie unter einer gebesserten klinischen Situation möglich ist [16].

Dennoch hat die Ballonangioplastie Vorteile gegenüber einer chirurgischen Therapie, da eine Intubation, eine Anästhesie, wiederholte Thorakotomien, Blutungen bei der Abtrennung des obstruktiven Segmentes und eine postoperative intensivmedizinische Überwachung vermieden werden [43]. Die kürzere Erholungszeit bzw. Hospitalisationsdauer und die geringeren Therapiekosten sind weitere Vorteile einer Ballonangioplastie [5, 32].

2.4.3 Stentimplantation zur perkutanen Therapie einer ISTA

Exemplarischer Überblick über einige verschiedene Stentarten

Stents werden nach ihrer Materialeigenschaft, ihrer Zielregion, ihrer Konfiguration und ihrer Größe in verschiedene Kategorien eingeteilt. Eine weitere Klassifikation unterscheidet

ballonexpandierbare vs. selbstexpandierbare Stents. Zur Therapie der Aortenisthmusstenose kommen Stentdurchmesser zwischen 3 mm und 25 mm zum Einsatz [42]. Eine Publikation von 2009 gibt einen Überblick über die Entwicklung verschiedener Stents [42]. Hier erfolgt ein exemplarischer Überblick über einige in der Studie verwendeten Stentarten.

Die ballonexpandierbaren Stents der *Palma[®]-Reihe* sind die ersten verfügbaren Stents, die für die Therapie der kongenitalen Herzerkrankungen herangezogen wurden. Der *Cheatham Platinum (CP) StentTM* (NuMED, Hopkinton, New York) gehörte zu den ersten Stents, die exklusiv für den Einsatz bei angeborenen Herzfehlern entwickelt wurden. Der *Cheatham Platinum StentTM* ist als reiner Metallstent oder in einer mit Polytetrafluorethylen (PTFE) beschichteten Variante verfügbar („*covered Cheatham Platinum Stent*“). Aufgrund der relativ großen Einführschleusen werden sie erst ab einem Gewicht von 15 kg empfohlen [42].

Unterschiedliche Zellkonstruktionen der Stents sind vorhanden. Bei der geschlossenen Form bilden die Zellen eine fortlaufende Ringkonstruktion, siehe Abbildung 2.3 a. Brückenelemente verbinden die einzelnen Überlappungssegmente miteinander, sodass sie bei der Entfaltung verbunden bleiben und die Zellen in Form gehalten werden. Jede Verbindung hat Kontakt zu mindestens drei Elementen. Ein Beispiel dieser Konstruktion ist der *GenesisTM Stent* mit seinem sigmoidalen Gelenk. Im Gegensatz dazu bleibt bei den offenen Zellen die Zellenform bei der Entfaltung nicht konstant. Bei dieser Konstruktion sind nicht alle Kontaktpunkte miteinander fest verbunden, sodass bei der Stentdilataion inkomplette und offene Zellen mit einem größeren Areal entstehen (Abbildung 2.3 b). Ein Beispiel dafür ist der *ev3 IntraStent[®] LD MaxTM*.

Eine besondere Stentform stellt der *Growth Stent* dar. Dieser besitzt zwei separate longitudinale Hälften, die durch in V-Form angeordneten bioabsorbaren Nähten zu einem zirkulären Stent miteinander verbunden sind. Je nach Beschaffenheit der Fäden dauert die Resorption der Naht zwischen Wochen und Monaten an [45], sodass danach die beiden Stenthälften getrennt vorliegen und konzeptionell das Gefäßwachstum begrenzt behindern. Der praktische Nachweis dieses Konzepts in Form von klinischen Langzeituntersuchungen

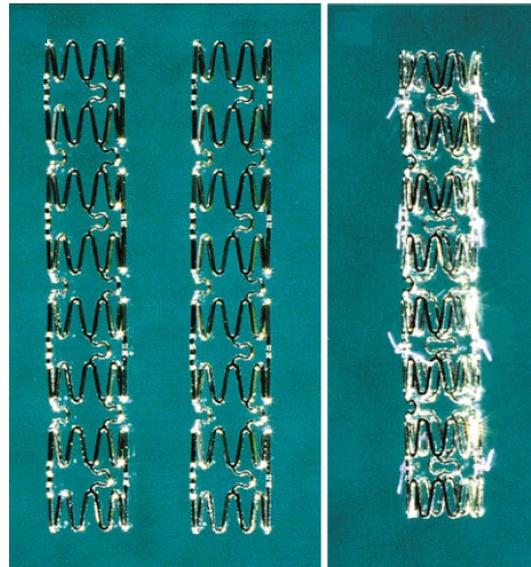
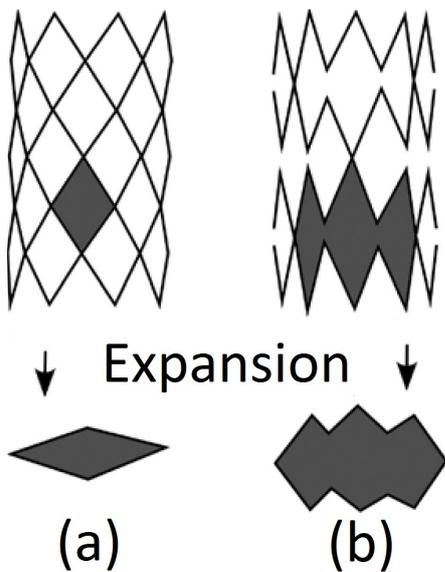


Abb. 2.3: (a) Geschlossene und (b) offene Zelle. Modifiziert nach Peters et al. [42].

Abb. 2.4: *Growth Stent* aus zwei longitudinalen Hälften. Entnommen aus Ewert et al. [44].

steht noch aus.

Der *Advanta V12 LD Stent* (Atrium Medical, Hudson, New Hampshire) ist mit Polytetrafluoroethylen beschichtet. Aufgrund des Open-Cell-Designs ist eine Dilatation bis 22 mm möglich. Ein Zugangssystem von 9–11 French ermöglicht einen Einsatz bei kleineren Kindern [46]. Dieser Stent ist im Laufe des Körperlängenwachstums nachdilatierbar. Nachteile sind das Verlegen von abgehenden Gefäßen [47] und die stark schwankenden Schrumpfun-gen des Stentdurchmessers (Recoil) bis zu 25 Prozent, die möglicherweise auf die elastische Beschichtung mit Polytetrafluoroethylen zurückzuführen ist [48].

Der *AndraStent XL* (Andramed, Reutlingen) mit einem Durchmesser zwischen 8 mm und 25 mm und der *AndraStent XXL* mit einem Durchmesser von 10 mm bis 32 mm gehören zu den größeren Stents. Die Kobalt-Chrom-Stents haben ein halboffenes Hybrid-Cell-Design. Sie bieten eine hohe Radialkraft sowie eine gute Sichtbarkeit bei MRT-Untersuchungen. Bei Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 10 kg und 20 kg ist ein Zugang über die Vena femoralis notwendig. Ein Einsatz über die Arteria femoralis ist erst bei einem Mindestgewicht von 20 kg möglich [49].

Seit der Einführung der Stenttherapie sind viele verschiedene Stentarten entwickelt worden, um unterschiedlichen Anforderungen gerecht zu werden. Daher wurde die originale

Palmaz[®]-Reihe weitestgehend durch modernere Stentformen ersetzt. Aktuell beschäftigt sich die Stententwicklung mit dem jüngeren Einsatzalter und der Biokompatibilität der Stents [42].

Stenttherapie bei der Aortenisthmusstenose

1991 wurde die Stentimplantation zum ersten Mal als Therapie der Aortenisthmusstenose durchgeführt [50]. 1995 veröffentlichten Suárez de Lezo et al. [51] eine Studie mit den unmittelbaren Ergebnissen von ballongestützten Stentimplantationen bei schwerer Aortenisthmusstenose bei 10 Patienten im Alter von einem Monat bis 43 Jahren und einem medianen Alter von 6 Jahren. Die Arbeitsgruppe stellt fest, dass bei der schweren Aortenisthmusstenose die Stentimplantation im Vergleich zu einer alleinigen Ballondilatation erfolgreicher ist.

Marshall et al. [52] beschrieben im Jahr 2000 die wichtige Rolle von Stents bei der Behandlung von milden Rekoarkatationen nach einer operativen Therapie. Eine Stentimplantation ermöglicht eine wirksame Reduktion des Blutdruckgradienten über der Stenose und eine Stabilisierung des erweiterten Aortendurchmessers. Sogar Patienten mit einer ungewöhnlichen Anatomie im Sinne einer Hypoplasie des Aortenisthmus oder des distalen Aortenbogens, profitieren von einer Stentimplantation [45, 53].

Das Einsetzen eines Stents hat Vorteile gegenüber einer alleinigen Ballondilatation, da für die Stentimplantation ein Ballondurchmesser gewählt wird, der den gewünschten Gefäßdurchmesser besitzt. Bei einem begrenzten elastischen Recoil ist eine Überdilatation des Gefäßes nicht notwendig. Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit, geschwächte Gefäßbereiche durch einen Stent zu stabilisieren und die Inzidenz der Aneurysmenbildungen herabzusetzen. Im Allgemeinen verursachen Stents weniger Gefäßschäden als eine alleinige Ballondilatation und vermindern das Risiko einer erneuten Obstruktion [1, 10, 50, 54]. Beschichtete Stents werden unter anderen zur Überbrückung von vorhandenen Aneurysmen benutzt, um die pathologischen Gefäßweiterungen vom Blutfluss zu trennen [10, 42, 54, 55].

Studien zeigen nach erfolgreicher Stentimplantation in fast allen Fällen eine Reduktion

2 Einführung in die Thematik der Aortenisthmusstenose

des Blutdruckgradienten über der Stenose auf unter 20 mmHg. Des Weiteren erzielt eine Stentimplantation mehr vorhersagbare Ergebnisse als eine alleinige Ballonangioplastie. Stents senken zudem effektiver den brachiozephalen Hochdruck [2, 10, 21, 42, 50, 56].

Eine Stenttherapie gilt als erfolgreich, wenn der postinterventionelle Blutdruckgradient geringer als 10 mmHg beträgt oder wenn das Verhältnis des Durchmessers an der ehemaligen Aortenisthmusstenose zum Durchmesser der Aorta descendens mindestens größer als 0,8 ist und keine schweren Komplikationen auftreten (z. B. Tod, Notwendigkeit einer Operation oder permanente Behinderung) [1, 2]. In einigen Fällen ist postinterventionell häufig bei einer verbleibenden Obstruktion bei Aortenbogenhypoplasie weiterhin ein Restgradient messbar [50].

Komplikationen einer Stentimplantation

Die Komplikationen einer Stentimplantation umfassen Probleme der Technik oder Komplikationen an der Aorta bzw. an den peripheren Gefäßen.

Stentbezogene Komplikationen kommen bei rund 13 Prozent der behandelten Patienten vor [1, 2, 42]. Das Congenital Cardiovascular Interventional Study Consortium (CCISC) hat insgesamt 588 Stentimplantationen bei der Aortenisthmusstenose durchgeführt. Dabei wurden bei 4,8 Prozent der Fälle Stentmigrationen, bei 1 Prozent Stentfrakturen und bei 2,2 Prozent Ballonrupturen festgestellt. 69 Prozent der Ballonrupturen traten in Verbindung mit dem *PalmaZ[®] Stent* auf [1]. Bei einem Alter über 40 Jahren steigt das Risiko für technische Komplikationen von 10,5 Prozent auf 23,8 Prozent (OR = 2,65; $p = 0,01$) [2]. Eine Anästhesie reduziert signifikant die Komplikationsraten der Herzkatheteruntersuchungen von 19,8 Prozent auf 5,8 Prozent (OR = 0,25; $p \leq 0,001$). Die gefäßbezogenen Komplikationen umfassen Intimaeinrisse (1,3 Prozent), Dissektionen (1,5 Prozent bis 4,6 Prozent) und Aneurysmaformationen (2,2 Prozent). Höheres Alter ist ebenfalls mit einem höheren Risiko für Aortenverletzungen und einer höheren Rate an Schlaganfällen assoziiert, vor allem wenn die Patienten bereits vor der Intervention an einem arteriellen Bluthochdruck und an arteriosklerotischen Gefäßveränderungen leiden [2].

Bei hochgradigen Stenosen werden Komplikationen am Implantationsort vermieden, wenn der bei der Erstimplantation eingebrachte Stent teilweise auf seine gewünschte Endgröße geweitet wird. In einer zweiten Sitzung nach 6 bis 12 Monaten erfolgt die Dilatation des Gefäßes auf seine Zielgröße [50].

Weitere Komplikationen umfassen blutende Gefäßschäden der Arteria bzw. Vena femoralis (2,3 Prozent). Gefäßverschlussysteme verhindern starke Nachblutung [9, 42]. Im Vergleich zu einer alleinigen Ballondilatation treten Gefäßschäden bei einer Stentimplantation im Kindesalter aufgrund eines größeren Gefäßzuganges für die Einfuhr des Stent-Ballon-Systems häufiger auf [53]. Die Rate an zerebrovaskulären Schäden (1,0 Prozent) und die interventionsbezogene Mortalität (0,3 Prozent) sind bei einer Stentimplantation sehr gering [1, 42].

2.4.4 Wichtige Verlaufskontrollen und Sekundärpräventionen

Die Aortenisthmusstenose ist eine lebenslange Erkrankung, deshalb beinhaltet die klinische Behandlung nicht nur die alleinige Beseitigung der angeborenen Gefäßobstruktion. Eine regelmäßige klinische Überwachung des Patienten hilft postinterventionelle Komplikationen oder Sekundärkrankheiten rechtzeitig zu entdecken und eine frühzeitige Therapie einzuleiten. Die klinischen Nachkontrollen erfolgen spätestens sechs bis zwölf Monate postinterventionell und anschließend einmal jährlich [39].

Die Untersuchungen bei den klinischen Nachkontrollen und die Klinik einer Rekoarkta-tion gleichen denen einer nativen ISTA (Tabelle 2.1 im Abschnitt 2.3). Jeder Arztbesuch umfasst die Messung der Vital- und Körperparameter. Regelmäßige Blutdruckuntersuchun-gen helfen Druckveränderungen frühzeitig zu erkennen. Trotz einer frühzeitigen und er-folgreichen Therapie der Aortenisthmusstenose betrifft die postinterventionelle Hypertonie 25 Prozent bis 68 Prozent der Patienten [57]. Lässt sich erneut ein systolischer Blutdruck-gradient über 20 mmHg über dem behandelten Segment feststellen, ist eine Rekoarkta-tion wahrscheinlich [16]. Einige Patienten besitzen nach dem Eingriff einen normotensiven Blutdruck in Ruhe. Erst bei körperlicher Belastung oder bei Alltagsbewältigungen wer-

2 Einführung in die Thematik der Aortenisthmusstenose

den die Blutdruckspitzen demaskiert. Daher helfen Langzeitblutdruckuntersuchungen und Belastungstests, z. B. eine Fahrradergometrie, bestehende Blutdruckdysregulationen festzustellen. Die postinterventionelle Hypertonie hat eine hohe klinische Relevanz, da ein hypertensiver Dauerzustand zu Schädigungen im Herz-Kreislauf-System führt [28, 52, 58]. Der Bluthochdruck und die linksventrikuläre Hypertrophie beeinflussen die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität [59]. Sogar ein gutes morphologisches Therapieergebnis schützt vor keiner Hypertonie, da die Aortenisthmusstenose eine systemische Gefäßerkrankung ist [60]. Folglich wird die Empfehlung ausgesprochen, in regelmäßigen Abständen die Notwendigkeit bzw. die adäquate Dosierung einer antihypertensiven Therapie zu überprüfen [10].

Mittels einer transthorakalen Echokardiographie werden eine Ventrikelhypertrophie, eine eingeschränkte diastolische Funktion und eine Druckerhöhung im rechten Ventrikel als klinische Zeichen der hypertonen Herzbelastung bei Rekoarktation gedeutet. Eine Magnetresonanztomographie des Herzens hilft, die Diagnose einer erneuten Gefäßverengung und die Indikation für eine erneute Herzkatheteruntersuchung ggf. mit Interventionsbedarf zu stellen [61]. Außerdem empfehlen einige Autoren die Durchführung einer Computertomographie oder Magnetresonanztomographie einen Monat bzw. sechs Monate nach der Intervention, um frühe bzw. späte Aneurysmen zu entdecken bzw. diese im Verlauf zu kontrollieren [1, 54, 62]. Des Weiteren beurteilt die Bildgebung den Stentsitz, die Durchlässigkeit im Stentlumen und die Durchgängigkeit der Hals- und Kopfgefäße [10]. Farbduplexsonographien der Leistengegend helfen neben der manuellen Palpation die Funktionalität der Gefäße der unteren Extremitäten zu bestätigen [21].

Es ist schwierig, eine Rekoarktation mit nicht invasiven Methoden exakt zu messen und zu bestimmen. Die nicht invasive Blutdruckmessung an allen vier Extremitäten und die MRT-Untersuchung sind im klinischen Alltag die wichtigsten Untersuchungen in der Betreuung der Patienten.

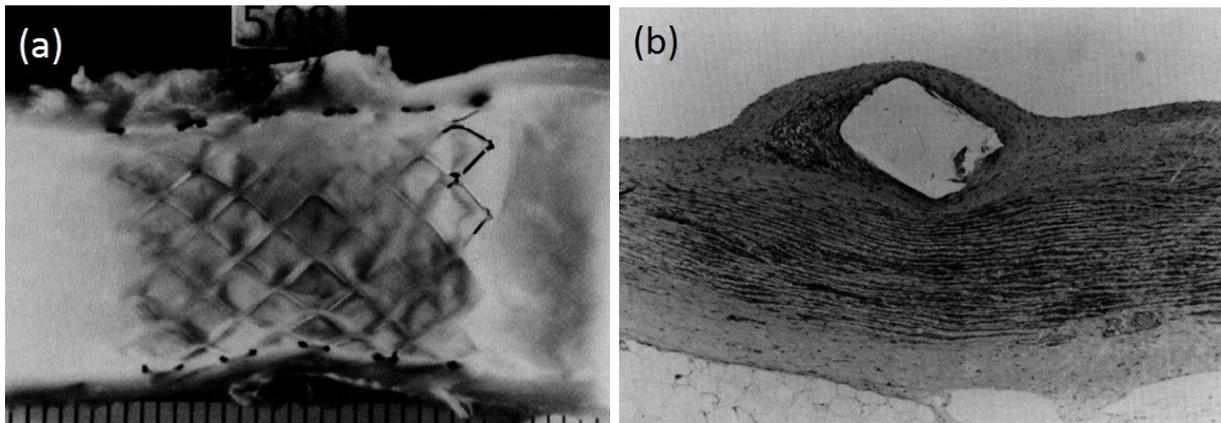


Abb. 2.5: Eine dünne Schicht aus Neointima bedeckt das Stentgerüst. (a) Gewebeprobe. Luminale Aufsicht der Aortenwand eines jungen Schweins nach einer Stentimplantation. Im distalen Bereich (rechts vom Bild) ist der reine Metallstent zu sehen. (b) Lichtmikroskopisches Bild einer Aorta. Modifiziert nach Morrow et al. (1994) [63].

2.5 Nachdilatationen als Bestandteil der Stenttherapie

Stentnachdilatationen sind aus verschiedenen Gründen notwendig. Zuerst sind die Nachdilatationen geplanter Art zu nennen. Zur Reduzierung der vaskulären Schäden, der unkontrollierten Intimaeinrisse und Aneurysmenbildungen werden einige schwere Aortenisthmusstenosen zweizeitig therapiert [50].

Stentnachdilatationen sind aber auch notwendig, wenn mit zunehmendem Körperlängenwachstum der Stentdurchmesser proportional zu klein ist [55, 61]. Bei einem gesunden Kind ist aufgrund des Körperlängenwachstums auch ein physiologischer Wachstum der Herzgefäße zu erwarten [64]. Da jedoch der Stent aufgrund seiner Materialbeschaffenheit nicht mitwächst, muss dieser nachdilatiert bzw. mit einem nächstgrößeren Stent überstentet werden. Beim Überstenten kommt ein neuer Stent in einen bereits implantierten Stent, sodass der letztere durch den neuen Stent passiv entfaltet wird.

Weitere Ursachen für Nachdilatationen sind z. B. signifikante Restenosierungen durch eine neointimale Proliferation bei einem kleinen Stentdurchmesser. Die neointimale Proliferation ist eine Hyperplasie der endothelialen Tunica intima. Sie ist im Angiogramm als eine dünne endotheliale Schicht zwischen dem Stent und dem Lumen sichtbar. Die Abbildung 2.5 (a) zeigt eine Gewebeprobe eines Schweines nach einer Stentimplantation. Eine dünne Schicht aus Neointima bedeckt das Stentgerüst. In der Abbildung 2.5 (b) ist das

2 Einführung in die Thematik der Aortenisthmusstenose

lichtmikroskopische Bild einer Aorta nach einer Stentimplantation dargestellt. Der Stent wurde vom Gewebe überwachsen.

Eine Lumenverengung von 1 mm bis 2 mm durch eine neointimale Proliferation ist normal [42, 61]. Proliferationsfördernde Faktoren umfassen junges Alter bzw. geringes Körpergewicht zum Zeitpunkt der Therapie [65]. Ob jedoch eine Stentüberdilatation [61] oder ein kleiner postinterventioneller Aortendurchmesser [65] eine neointimale Proliferation begünstigt, ist noch nicht abschließend geklärt. Komplikationen einer Nachdilatation gleichen den Komplikationen einer Stentimplantation (siehe Abschnitt 2.4.3). Die wichtigste und gefährlichste Komplikation bei einer Nachdilatation ist die Gefäßruptur [61], die aus praktischer Erfahrung heutzutage im klinischen Alltag seltener vorkommt.

Die Zielgruppe für Stentimplantationen wird mit der Weiterentwicklung der Stenttherapie tendenziell jünger. Beim Einsatz von Stents im Neugeborenenalter oder bei Kleinkindern sind Stentnachdilatationen zwangsläufig Teil des Behandlungskonzeptes. Aus diesem Grund ist eine Abschätzung von großem Interesse, wie häufig ein Stent im Laufe des somatischen Wachstums eines Kindes nachdilatiert werden muss, um eine weitestgehende Stenosefreiheit bis ins Erwachsenenalter zu gewährleisten. Um diese Frage zu beantworten, wurde die vorliegende Dissertation verfasst.

3 Vorstellung der Studienpopulation, Materialien und statistischen Methoden

Dieses Kapitel widmet sich der Datenerfassung und der in dieser Dissertation verwendeten Methoden. Zunächst werden die Ein- und Ausschlusskriterien der Studienpopulation erläutert, dann folgt die beispielhafte Darstellung eines Ablaufes einer Herzkatheteruntersuchung mit Stentimplantation. Außerdem ist der Thematik Körperlänge und Referenzperzentilen bzw. dem physiologischen Aortenisthmusdurchmesser je ein Abschnitt zugeordnet. Zuletzt werden die statistisch verwendeten Methoden und einige mathematische Begriffe erörtert.

3.1 Studienpopulation

3.1.1 Datenerfassung – Deutsches Herzzentrum Berlin

Die Dissertation basiert auf retrospektiven Daten der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrums Berlin. Die elektronische Datenbank wurde nach den unter Abschnitt 3.1.2 genannten Kriterien im Zeitraum vom 1. Januar 1999 bis 31. Dezember 2013 untersucht. Bei jeder Herzkatheteruntersuchung wurde ein standardisiertes elektronisches Herzkatheterprotokoll mit den in der Tabelle 3.1 genannten Informa-

Tab. 3.1: Informationen eines Herzkatheterprotokolls

Kategorie	Informationen
Stammdaten	Name, Patientenummer Geburtsdatum, Alter Körperlänge, Körpergewicht, Körperoberfläche Diagnosen
Intervention	Stenttyp Länge und Durchmesser des eingesetzten Stents Ort des eingesetzten Stents Größe des Gefäßzugangs
Sonstiges	Gefäßdurchmesser an verschiedenen Messorten Blutdruck, Herzfrequenz Eingesetzte Medikamente

tionen angelegt. Alle Informationen wurden in einer neuen, dieser Dissertation zugrunde liegenden Datenbank zusammengefasst. Der Kinderkardiologe ermittelte den dokumentierten Stentdurchmesser durch eine manuelle Ausmessung am Angiogramm. Anschließend erfolgte eine Sortierung der Datenreihen nach dem Patientenalter bei der Herzkatheteruntersuchung in Tagen und eine Beschriftung durch eine Interventionsnummer 1–218. Dadurch ist die Anonymität bei der Auswertung der Ergebnisse und der Anfertigung dieser Dissertation gewährleistet. Auf die Einwilligung der einzelnen Personen wurde verzichtet. Diese Dissertation berücksichtigt die Grundsätze der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis.

3.1.2 Patienten, Ein- und Ausschlusskriterien

Die Tabelle 3.2 fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen. Die Hauptdiagnose der eingeschlossenen Patienten war eine Aortenisthmusstenose. Diese wurde entweder mit einer Stentimplantation der Aortenisthmusregion bzw. einer Nachdilatation eines im Aortenisthmus eingesetzten Stents therapiert. Die obere Altersgrenze der Studienpopulation lag bei zwanzig Jahren. Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen, wenn sie einen Stent in den transversalen Aortenbogen erhielten. Weiterhin wurden Patienten mit komplexer Aortenbogenanomalie, z. B. Patienten mit einem doppelten Aortenbogen oder einem

3.2 Ablauf einer Herzkatheteruntersuchung mit Stentimplantation

Tab. 3.2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studiengruppe

Kategorie	Kriterium
Einschluss	Aortenisthmusstenose als Hauptdiagnose Stentimplantation bzw. Stentnachdilatation in der Isthmusregion Herzkatheteruntersuchung im Zeitraum vom 1. Januar 1999 bis 31. Dezember 2013 am Deutschen Herzzentrum Berlin Alter unter zwanzig Jahren
Ausschluss	Stent im transversalen Aortenbogen oder in der Aorta thoracica Komplexe Aortenbogenanomalie – doppelter Aortenbogen – hypoplastisches Links-Herz-Syndrom Vorangegangene Norwood Operation Postinterventioneller Restgradient über dem Aortenisthmus > 10 mmHg Fehlende Angaben zur Körperlänge bzw. zum Körpergewicht zum Zeitpunkt der Intervention

hypoplastischen Links-Herz-Syndrom nach Norwood Operation, nicht berücksichtigt. Des Weiteren wurden alle Herzkatheteruntersuchungen mit einem postinterventionellen Restgradient über 10 mmHg von den Berechnungen ausgeschlossen. Einige Patienten erhielten im Beobachtungszeitraum von 15 Jahren mehrere Herzkatheteruntersuchungen, sodass die Studiengruppe 155 verschiedene Patienten mit insgesamt 218 individuellen Herzkatheteruntersuchungen umfasst.

3.2 Ablauf einer Herzkatheteruntersuchung mit Stentimplantation

Die Indikation für eine Stentimplantation war eine Einengung der Aorta in der Aortenisthmusregion. Jeder Patient hatte vor dem Eingriff entweder über der Stenose einen systolischen Blutdruckgradienten größer als 20 mmHg oder er war trotz eines geringeren Ruhegradienten klinisch symptomatisch im Sinne einer arteriellen Hypertonie und demnach therapiebedürftig.

Das Angiogramm wird in posterior-anteriorem oder wenige Grad schrägem Strahlengang sowie in streng lateraler Projektion aufgenommen. In manchen Fällen ist auch eine Projek-

3 Vorstellung der Studienpopulation, Materialien und statistischen Methoden

tion in 60° rechter vorderer Schrägposition (Right-Anterior-Oblique, RAO) und 60° linker vorderer Schrägposition (Left-Anterior-Oblique, LAO) bzw. eine leicht kaudale Kippung des Bildwändlers sinnvoll.

Nach einer Prämedikation mit Midazolam wird eine intravenöse Sedierung während des Eingriffes mit Propofol bzw. Ketanest aufrechterhalten. Zur Thromboseprophylaxe wird gewichtsadaptiert intravenöses Heparin als Bolus verabreicht. In Lokalanästhesie erfolgt dann die Punktion der Arteria femoralis in Seldinger Technik.

Nach Einlegen einer Schleuse beginnt der diagnostische Teil der Prozedur. Es erfolgt eine invasive Druckmessung in den prä- und poststenotischen Gefäßabschnitten, um den Druckgradienten über der Stenose zu ermitteln. Die Angiographie des Aortenbogens ist ein wichtiger Bestandteil für die Planung und Durchführung der Therapie. Sie dient nicht nur dazu, die Zielregion genau zu lokalisieren, sondern auch die Dimensionen der Gefäßobstruktion und der umliegenden Gefäßabschnitte exakt zu vermessen. Bestimmt werden vor allem der Durchmesser und die Länge der Aortenisthmusstenose und ihr Abstand zu den brachiozephalen Gefäßen.

Anhand der Messdaten wird die Größe des Implantationsballons und die Stentlänge ausgewählt. Die Stentweite ist durch die Wahl des Dilatationsballons festgelegt. Als Orientierung dient dabei der Mittelwert des Durchmessers des transversalen Aortenbogens und der Aorta descendens am Übergang durch das Zwerchfell. Der Stent wird per Hand auf den Ballon des Katheters montiert. Die Schleuse in der Arteria femoralis ist abhängig vom Kaliber des einzubringenden Katheters mit dem montierten Stent. Die Schleusenlänge wird so ausgewählt, dass sie von der Einstichstelle in der Leiste bis über die Enge im Aortenisthmus reicht. Über die mit einem steifen Führungsdraht stabilisierte Schleuse wird das Ballon-Stent-System sicher ins Zielgebiet vorgeschoben. Außerdem ermöglicht sie die Lage des Stents vor Inflation des Ballons im Aortenisthmus mittels Kontrastmittelinjektionen über das Schleusenlumen zu kontrollieren.

Nachdem der Stent seine endgültige Position erreicht hat, wird der Implantationsballon unter Beachtung der Gefäßdehnbarkeit mit einer verdünnten Kontrastmittellösung ent-

faltet. Eine passive Dilatation entfaltet den Stent und durch seine Radialkraft verankert er sich in der Stenose an der Aortenwand. Bei hochgradiger Stenose erfolgt die Stentimplantation zweizeitig. Es kommt zunächst ein Ballon zum Einsatz, der den Stent im Stenosebereich nicht auf seinen maximalen Durchmesser dehnt. Erst bei einer zweiten Untersuchung nach ca. drei bis sechs Monaten erfolgt dann die Dilatation auf die gewünschte Zielgröße. Eine abschließende Angiographie und eine Druckmessung über den Stent kontrolliert das morphologische und funktionelle Ergebnis. Der letztlich im Herzkatheterprotokoll dokumentierte Stentdurchmesser wird durch eine manuelle Ausmessung am Angiogramm bestimmt.

Zum Abschluss der Intervention werden der Katheter und die Schleuse gezogen und die Zugangsstelle entweder manuell komprimiert oder mithilfe eines perkutanen Nahtsystems verschlossen. Die postinterventionelle Überwachung betrifft insbesondere den Fußpuls und die Punktionsstelle. Der Fußpuls soll gut tastbar sein und die Punktionsstelle nicht nachbluten. Nach der endovaskulären Stentimplantation bekommen die Patienten täglich 300–400 IU Heparin pro Kilogramm Körpergewicht für die nächsten 48 Stunden. Anschließend erhält der Patient 2–3 mg Aspirin pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag für die kommenden sechs Monate.

3.3 Körperlänge und Perzentilen

Das Körperlängenwachstum eines Kindes erfolgt nach einer individuellen Wachstumsgeschwindigkeit. Um die individuelle Körperlänge mit der anderer Kinder zu vergleichen, werden Referenzperzentilen für das Körperlängenwachstum aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [66] vom Robert Koch-Institut verwendet. Biometrische Daten, z. B. die Körperlänge und das Körpergewicht, werden bei Kindern meist altersbezogen erhoben und die Verteilung durch Perzentilen dargestellt.

Ein Quantil ist ein Lagemaß in der Stochastik, um eine Stichprobe, dessen Werte der Größe nach sortiert wurden, zunächst in Bereiche zu untergliedern. Ein Perzentil ist die Unterform davon, die eine Stichprobe in hundert gleich große Einheiten teilt. Ein Perzentil

gibt die kumulative Häufigkeit an [67]. Das x . Perzentil teilt eine Population in zwei Bereiche, sodass $x \cdot 100\%$ der Werte kleiner und $(1-x) \cdot 100\%$ der Werte größer als das x . Perzentil sind. Die Abbildung 3.1 visualisiert anhand einer Gesamtpopulation von hundert Werten die Definition einer Perzentile bzw. die daraus resultierenden Perzentilgruppen. Die rot gestrichelten Linien markieren jeweils eine Perzentile, die blauen Balken stellen jeweils eine Perzentilgruppe dar. Die 50. Perzentile entspricht dem Median. Sie teilt die Gesamtpopulation in zwei gleich große Hälften, da sich 50 Prozent der Gesamtmenge unterhalb bzw. oberhalb der 50. Perzentile befinden. Die 25. Perzentile entspricht dem unteren Quartil und die 75. Perzentile dem oberen Quartil. Die 10. Perzentile teilt die Gesamtmenge in zwei ungleich große Hälften, da 10 Prozent der Referenzpopulation sich unterhalb und dementsprechend 90 Prozent sich oberhalb der 10. Perzentile befinden. Entsprechend den sieben Perzentilen des KiGGS werden in dieser Dissertation acht Perzentilgruppen [PG1] bis [PG8] definiert (siehe Abbildung 3.1 und Tabelle 3.3).

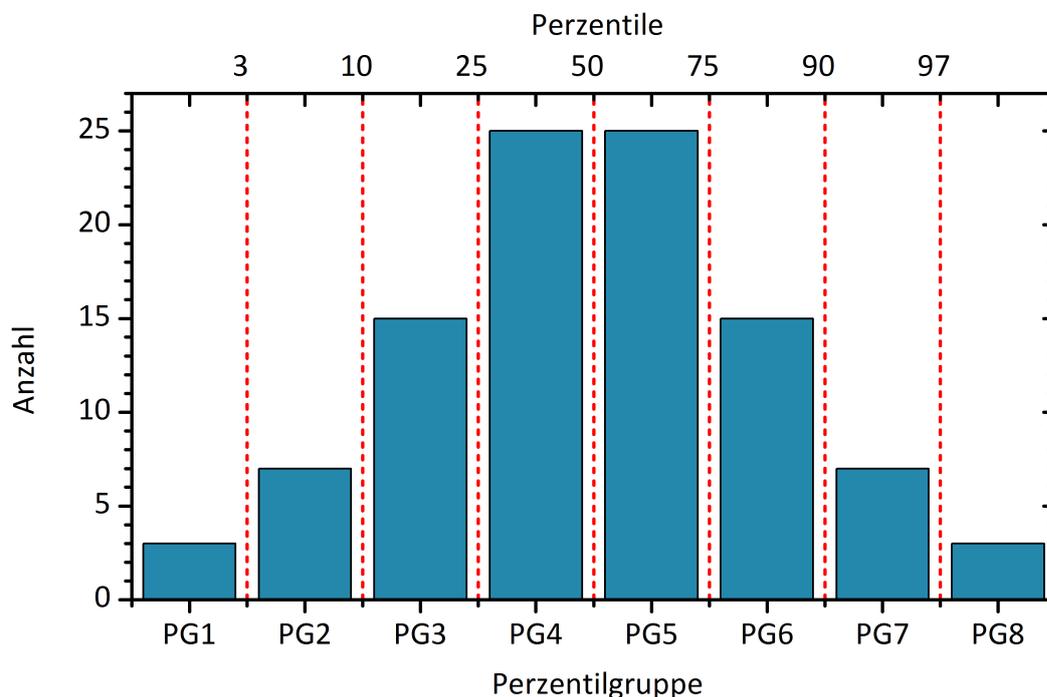


Abb. 3.1: Definitionserläuterung an einer Beispielgruppe mit 100 Werten. Durch eine Unterteilung mittels der Perzentilen (rot gestrichelte Linien) werden Perzentilgruppen (blaue Balken) definiert.

Die Abbildung 3.2 veranschaulicht die Bedeutung von Perzentilen anhand von zwei bei-

Tab. 3.3: Definition der Perzentilgruppen

Perzentilgruppe	Definition
[PG1]	Körperlänge $< 3.$ Referenzperzentile
[PG2]	Körperlänge $\geq 3.$ Referenzperzentile und $< 10.$ Referenzperzentile
[PG3]	Körperlänge $\geq 10.$ Referenzperzentile und $< 25.$ Referenzperzentile
[PG4]	Körperlänge $\geq 25.$ Referenzperzentile und $< 50.$ Referenzperzentile
[PG5]	Körperlänge $\geq 50.$ Referenzperzentile und $< 75.$ Referenzperzentile
[PG6]	Körperlänge $\geq 75.$ Referenzperzentile und $< 90.$ Referenzperzentile
[PG7]	Körperlänge $\geq 90.$ Referenzperzentile und $< 97.$ Referenzperzentile
[PG8]	Körperlänge $\geq 97.$ Referenzperzentile

Anhand der sieben Referenzperzentilen (3., 10., 25., 50., 75., 90. und 97. Referenzperzentile) erfolgt eine Unterteilung der Studienpopulation in acht verschiedene Perzentilgruppen [PG1] bis [PG8].

spielhaften Datensätzen aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) [66]. In dem Diagramm (a) sind die Körperlängen von 13-jährigen Jungen dargestellt. Die Spanne liegt zwischen 140 cm und 180 cm. In diesem Beispiel haben 75 Prozent der gleichaltrigen Kinder eine geringere Körperlänge als 164,73 cm. 25 Prozent liegen mit ihrer Körperlänge über diesem Wert, sodass dieser Referenzwert bei 164,73 cm die 75. Perzentile markiert. In dem Diagramm (b) sind Körperlängen von 8-jährigen Mädchen aufgetragen. Die Spanne reicht von 115 cm bis 145 cm. Hier liegt die 25. Perzentile bei einem Wert von 125,70 cm, d.h. 25 Prozent der Gleichaltrigen haben eine vergleichsweise kleinere Körperlänge und 75 Prozent besitzen eine Körperlänge größer als 125,70 cm.

Die Referenzperzentilen des KiGGS [66] sind für ein Alter bis 18 Jahren angelegt. Allerdings zeigt der Vergleich der Referenzkörperlänge eines durchschnittlichen 18-jährigen Mannes (50. Perzentile des KiGGS) mit der Körperlänge eines durchschnittlich großen Erwachsenen aus dem Mikrozensus von 2009 [68] einen Werteunterschied (siehe Tabelle 3.4). Daraus folgt, dass das Körperlängenwachstum der Männer mit 18 Jahren noch nicht abgeschlossen ist. Die Durchschnittsgrößen für Männer und Frauen aus dem Mikrozensus [68] wurden für die Interpolation der Wachstumskurven des KiGGS über das 18. Lebensjahr hinaus zugrunde gelegt. Ein Wachstumsstopp wurde als eine Längenveränderung von unter 2,4 cm pro Jahr bzw. unter 0,2 cm pro Monat definiert. Die Interpolation hat ergeben, dass im Mittel das Wachstum der Mädchen/Frauen bis zu einem Alter von 16,2 Jahren erfolgt

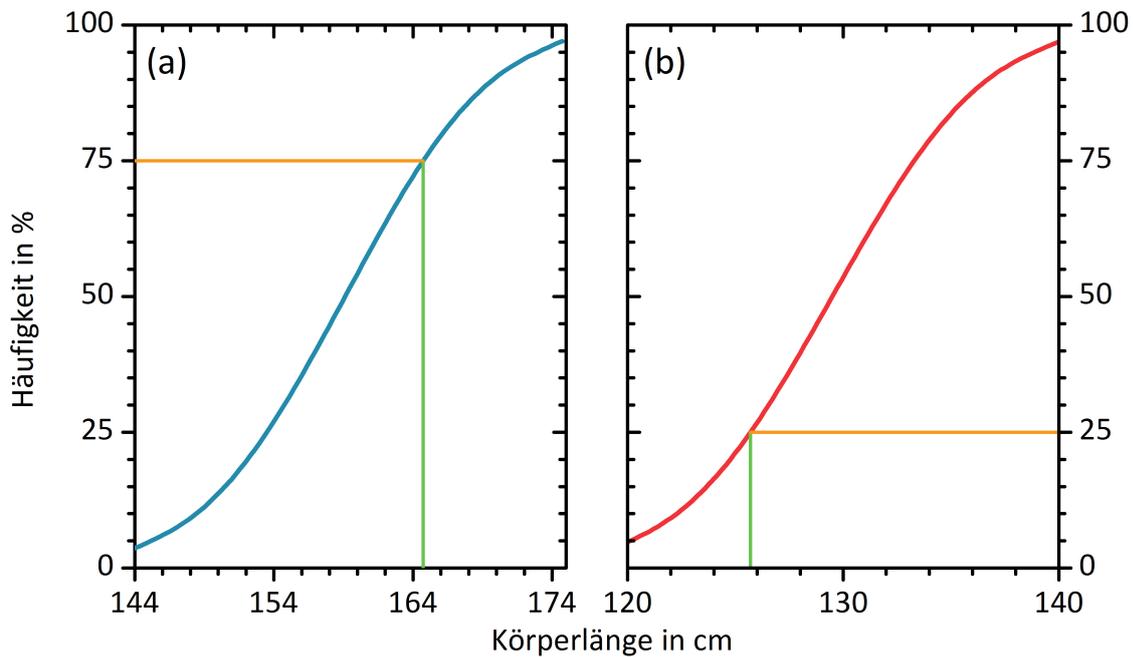


Abb. 3.2: Daten aus dem KiGGS [66]: (a) In der Gruppe der 13-jährigen Jungen sind 75 % der Jungen kleiner als 164,73 cm und maximal 25 % der Gleichaltrigen sind größer. Somit markiert dieser Wert die 75. Perzentile. (b) In der Gruppe der 8-jährigen Mädchen liegt die 25. Perzentile bei 125,70 cm, da 25 % der Referenzpopulation mit der Körperlänge kleiner als dieser Referenzwert ist.

und die Jungen/Männer bis zu einem Alter von 19,9 Jahren wachsen. Daher wird in dieser Dissertation eine obere Altersgrenze von 20 Jahren festgelegt, um alle Körperlängen bis zum Ende des Körperlängenwachstums einzuschließen.

Die Abbildung 3.3 zeigt die sieben erweiterten Referenzperzentilen bis zum Ende des Körperlängenwachstums. Die Werte für die gestrichelten Linien am Ende der Referenzperzentilen zwischen dem 18. und 20. Lebensjahr wurden mittels der oben genannten Interpolation errechnet. Zusätzlich wurde eine achte gepunktete Linie als die größte Referenzperzentile in dem Diagramm des jeweils anderen Geschlechts eingezeichnet. Der geschlechtsspezifische Unterschied der Körperlängen ist deutlich: Mädchen (rot) sind im Durchschnitt kleiner als Jungen (blau).

Die Daten der erweiterten Referenzperzentilen wurden als Referenzwerte der Körperlänge für die vorliegende Dissertation verwendet und alle Patienten der Studiengruppe

Tab. 3.4: Körperlängen und Körpergewichte von Erwachsenen aus dem Mikrozensus 2009

Alter Jahre	Körperlänge		Körpergewicht	
	cm		kg	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
18–20	181	168	75,5	61,1
20–25	181	168	78,0	62,6
25–30	180	168	80,7	64,4
30–35	180	167	83,4	65,8
35–40	180	167	84,8	67,1
40–45	180	167	85,1	67,7
45–50	179	166	85,7	68,5
50–55	178	165	85,8	69,4
55–60	177	165	85,9	70,7
60–65	176	164	85,2	71,0
65–70	176	164	84,4	71,2
70–75	174	163	83,3	71,3
über 75	173	161	79,0	67,4
im Mittel	178	165	83,4	68,1

Mikrozensus 2009 [68]. Durchschnittliche Körperlängen und Körpergewichte der Männer bzw. Frauen in verschiedenen Alterskategorien. Zudem wurde eine mittlere Körperlänge bzw. ein mittleres Körpergewicht der männlichen und weiblichen Gesamtpopulation berechnet.

wurden entsprechend den Definitionen aus der Tabelle 3.3 einer der acht Perzentilgruppen zugeordnet. Der Empfehlung zur richtigen Alterszuordnung bei der Anwendung der Perzentilkurven des KiGGS wurde gefolgt: Der im KiGGS-Datensatz tabellierte Wert, z. B. für 7 Jahre, wurde für Kinder im Alter von 6,75 bis 7,25 Jahren herangezogen [66].

3.4 Physiologischer Aortenisthmusdurchmesser

Kaiser et al. [64] publizierten Normwerte für Aortendurchmesser bei Kindern und Jugendlichen. Die an mehreren Stellen gemessenen Gefäßdimensionen wurden mittels einer kontrastmittelgestützten Kardio-Magnetresonanz-Angiographie ermittelt (engl. contrast-enhanced cardiac magnetic resonance angiography, CE-CMRA). Die Gruppe bestand aus 53 Kindern ohne kardiovaskuläre Erkrankungen. Das mediane Alter betrug 9 Jahre (2 Jahre bis 20 Jahre), das mediane Körpergewicht lag bei 30 kg (12 kg bis 75 kg), die mediane Körperlänge bei 131 cm (81 cm bis 184 cm) und die mediane Körperoberfläche bei 1,05 m²

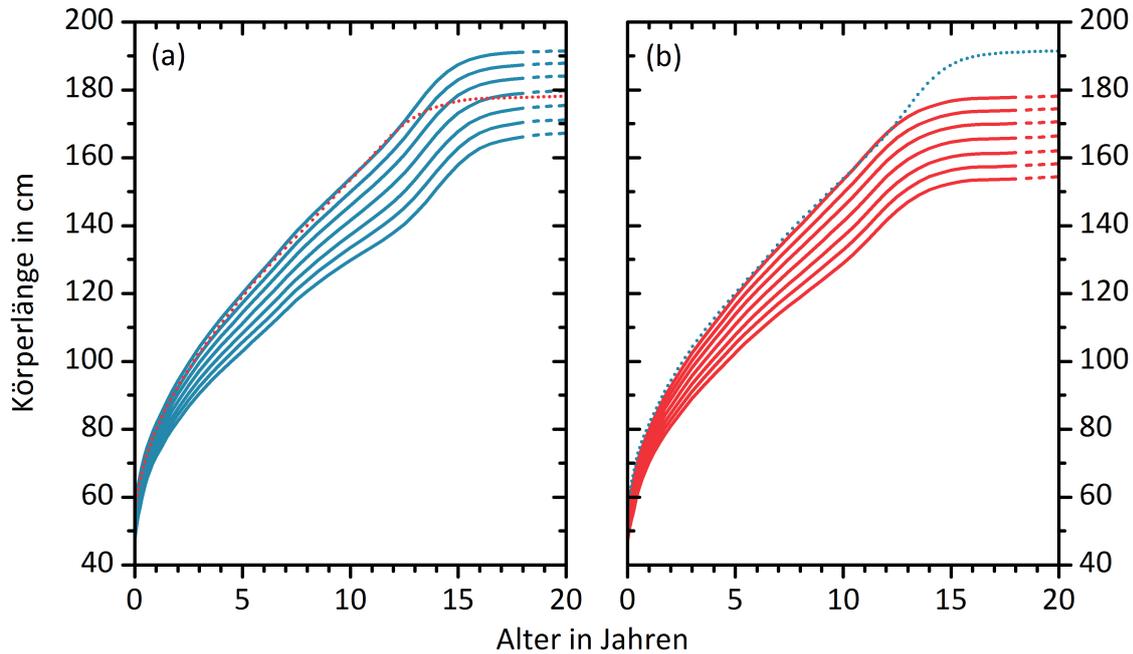


Abb. 3.3: Erweiterte Referenzperzentilen der Körperlänge des Robert Koch-Instituts. Es sind sieben Perzentilen dargestellt (3., 10., 25., 50., 75., 90. und 97. Perzentile). (a) Jungen/Männer, (b) Mädchen/Frauen. Die durchgehend gepunktete Linie stellt die 97. Perzentile des anderen Geschlechts dar. Die Werte für die gestrichelten Linien am Ende der Wachstumskurven wurden mittels einer Interpolation errechnet. Nach: KiGGS, Robert Koch-Institut (2013) [66].

(0,52 m² bis 1,9 m²). Die Aortendurchmesser wurden an neun definierten Stellen mit maximaler Kontrastmittelfüllung am MRA-Bild ausgemessen. Eine lineare Abhängigkeit der Gefäßdurchmesser war zu der Wurzel der Körperoberfläche (\sqrt{BSA}) beobachtet worden. Der Durchmesser des Aortenisthmus (y_{Isth}) in Millimetern errechnet sich mit folgender Formel:

$$y_{Isth} = -3,37 + 16,52 \cdot \sqrt{BSA} \quad (3.1)$$

Die Standardabweichung ist 1,46 mm. Der Korrelationskoeffizient beträgt $r = 0,9$. Da in der oben zitierten Studie keine Angaben zur Berechnung der Körperoberfläche gemacht wurden, erfolgte in dieser Dissertation die Berechnung der Körperoberfläche nach der Haycock-Formel [69]. Diese Formel wurde 1978 aus Messungen von 81 Patienten unter Verwendung einer multiplen Regression ermittelt und liefert für die Berechnung der Kör-

peroberfläche bei Kleinkindern, Kindern und Erwachsenen gute Ergebnisse ($r = 0,998$). Unter Kenntnis der Körperlänge (KL) in Zentimetern und des Körpergewichtes (KG) in Kilogramm wird die Körperoberfläche (BSA) in Quadratmetern nach folgender Gleichung berechnet:

$$BSA = 0,024265 \cdot KL^{0,3964} \cdot KG^{0,5378} \quad (3.2)$$

Mithilfe der Referenzwerte des KiGGS [66] für Körperlängen und Körpergewicht werden für Kinder jeder Perzentile bis zu einem Alter von 18 Jahren Referenzkörperoberflächen berechnet.

Im nächsten Schritt erfolgt in Anlehnung an die sieben Perzentilen die Berechnung der physiologischen Aortenisthmusdurchmesser mit der Formel 3.1. Zur Verdeutlichung und Visualisierung der Anwendung der beiden Formeln wird beispielhaft der physiologische Aortenisthmusdurchmesser berechnet. Die Datensätze der Referenzkörperlänge und des Referenzkörpergewichtes für Jungen auf der 50. Perzentile werden dem KiGGS [66] entnommen. In dem Diagramm (a) der Abbildung 3.4 ist das Körpergewicht (blaue Linie) bzw. die Körperlänge (rote Linie) gegen das Alter aufgetragen. In dem Diagramm (b) ist die Körperoberfläche gegen das Alter aufgetragen (blaue Linie). Die Berechnung der Referenzkörperoberfläche erfolgt nach der Formel 3.2. Anschließend wird mit der bekannten Referenzkörperoberfläche nach der Formel 3.1 die 50. Perzentile des zu erwartenden physiologischen Aortenisthmusdurchmessers (rote Linie) für Jungen bis zu einem Alter von 18 Jahren errechnet.

3.5 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics for Windows 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, Vereinigte Staaten) aufbereitet und statistisch ausgewertet. Für die mathematischen Berechnungen wurde das Softwareprogramm Mathematica 10 (Wolfram Research, Champaign, Illinois, Vereinigte Staaten) und für die

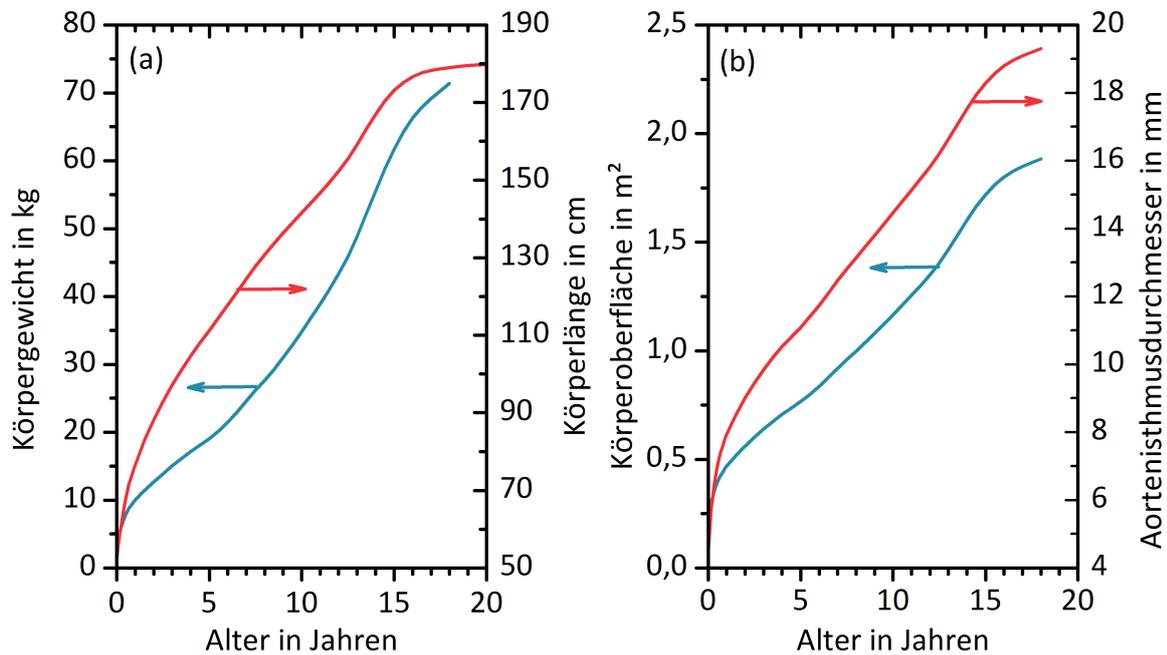


Abb. 3.4: Beispiel für Jungen mit Körperlängen und Körpergewichten auf der 50. Perzentile. Die Daten sind dem KiGGS [66] entnommen. Die Körperoberfläche und der physiologische Aortenisthmusdurchmesser wurden anhand der Formeln 3.2 und 3.1 berechnet.

Erstellung der Diagramme die Datenanalyse- und Grafiksoftware OriginPro 8 (OriginLab Corporation, Northampton, Massachusetts, Vereinigte Staaten) verwendet.

Im Ergebnisteil werden die Altersjahre als rationale Zahlen ausgedrückt, also eineinhalb Jahre sind als 1,5 Jahre angegeben. Für den klinischen Gebrauch und der besseren Handhabung werden im Diskussionsteil die Altersangaben wieder in der Duodezimal-Schreibweise in Jahren und Monate angegeben. Dabei stehen die gerundeten Monatsangaben in Klammern hinter den ganzzahligen Jahreszahlen: eineinhalb Jahre wird in Form von 1 (6) dargestellt.

Bei Annahme eines Datensatzes, dessen Werte durch eine mathematische Funktion beschreibbar sind, liefert eine Interpolation fehlende Werte innerhalb des bekannten Wertebereichs. Im Unterschied dazu lassen sich mit einer Extrapolation Werte berechnen, die über den bekannten Wertebereich hinausreichen [70].

3.5.1 Beschreibende Statistik

Der arithmetische Mittelwert (μ) beschreibt quantitative Merkmale. Er ist definiert als die Summe der beobachteten Werte, geteilt durch die Gesamtanzahl und wird gemeinsam mit der Standardabweichung (σ) angegeben. Die Standardabweichung ist die Wurzel der Varianz, die sich aus dem Quotienten der Summe der quadrierten Differenzwerte vom Mittelwert und den um eins verminderten Stichprobenumfang ($n - 1$) ergibt [71]. Die Standardabweichung gibt eine Streuung und ein Konfidenzintervall um einen Mittelwert an, in dem sich mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit der Wert der interessierenden Parameter befindet [72]. Im Intervall $\mu \pm \sigma$ befindet sich mit einer Wahrscheinlichkeit von 68,3 Prozent der Erwartungswert. Bei einer Vergrößerung des Intervalls auf $\mu \pm 2\sigma$ steigt die Wahrscheinlichkeit auf 95,4 Prozent.

Bei schiefen, unsymmetrischen Messwerten ist die Angabe des Medians mit Wertbereich (kleinster bis größter Wert) sinnvoll [73]. Entsprechend den Erläuterungen im Abschnitt 3.3, teilt der Median als 50. Perzentile eine Stichprobe in zwei gleich große Hälften. Extreme Werte beeinflussen dieses Maß kaum. Der Modalwert ist der am häufigsten in der Population vorkommende Wert.

Die Odds beschreibt als Chance das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis eintritt, zur Gegenwahrscheinlichkeit. Sei a eine Wahrscheinlichkeit, so berechnet sich die Chance aus $\text{Odds} = \frac{a}{1-a}$. Die Odds Ratio spiegelt das Verhältnis zweier Chancen wieder und ist ein Maß für die Stärke des Zusammenhangs zweier Merkmale. Bei einer Interventionsgruppe mit der Wahrscheinlichkeit a und in einer Kontrollgruppe mit der Wahrscheinlichkeit b ist die Odds Ratio $\text{OR} = \frac{b \cdot (1-a)}{a \cdot (1-b)}$. Bei $\text{OR} = 1$ gibt es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen, bei $\text{OR} < 1$ ist die Chance in der Interventionsgruppe kleiner und bei $\text{OR} > 1$ die Chance in der Kontrollgruppe größer [74].

3.5.2 Lineare Regression und Korrelation

Die Regressionsanalyse bietet die Möglichkeit, den Zusammenhang zwischen Merkmalen (z. B. Körperlänge und Stentdurchmesser) statistisch zu beschreiben. Bei einem linearen

3 Vorstellung der Studienpopulation, Materialien und statistischen Methoden

Zusammenhang erfolgt anhand einer Geradengleichung mit der Formel $f(x) = a \cdot x + b$ die Vorhersage einer abhängigen Variable $f(x)$ aus einer unabhängigen Variable x . Die Variable „a“ beschreibt als Steigung der Geraden den Regressionskoeffizienten und die Variable „b“ den Achsenabschnitt. Zur Quantifizierung des beobachteten Zusammenhangs zwischen den Merkmalen wird im Rahmen einer Korrelationsanalyse das Bestimmtheitsmaß R^2 verwendet. Dieses setzt sich aus der Summe der quadratischen Abweichungen der Einzelwerte von der Regressionsgeraden zusammen. Der Absolutbetrag des Korrelationskoeffizienten ist die Wurzel aus dem Bestimmtheitsmaß, also $|r| = \sqrt{R^2}$. Der Korrelationskoeffizient nimmt Werte zwischen -1 und $+1$ an. Bei $+1$ besteht ein positiver und bei -1 ein negativer Zusammenhang zwischen den untersuchten Merkmalen. Je größer der Betrag des Korrelationskoeffizienten, desto stärker der Bezug. Bei einem Koeffizienten von Null ist kein Zusammenhang nachweisbar. Im Allgemeinen beschreibt eine Korrelationsanalyse mit seinem Korrelationskoeffizienten einen Zusammenhang zwischen zwei Parametern, jedoch gibt sie keine Auskunft darüber, welcher Faktor von wem anhängig ist oder ob noch weitere Faktoren einen Einfluss auf die Korrelation haben [75].

Für die Korrelationsanalysen ist normalerweise ein Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ festgelegt. Eine Analyse mit einem Signifikanzwert (p -Wert) von $p \leq 0,05$ wird als statistisch signifikant angesehen.

Korrelationsanalyse nach Kendall

Bei einer nicht normalverteilten Stichprobe ist eine Korrelationsanalyse mittels einer Rangkorrelation sinnvoll. Diese dient der Überprüfung eines bivariaten Zusammenhangs von ordinal- bzw. intervallskalierten Merkmalen. In zwei Rangreihen werden die Datenpaare ihrer Größe nach sortiert und durch eine Rangordnung versehen. Die Korrelationsanalyse nach Kendall [76] wurde der Spearman-Korrelation vorgezogen, da in dieser Studiengruppe Bindungen in Form von mehrmaligem Vorkommen gleicher Werte auftreten. Für die Korrelationsanalyse nach Kendall werden hier zweiseitige Signifikanztests auf einem Signifikanzniveau von $p = 0,01$ durchgeführt. Zweiseitige Signifikanztests werden bei Fragestel-

lungen durchgeführt, wenn Abweichungen von der Nullhypothese, also kein Unterschied zwischen den Merkmalen, in beide Richtungen entdeckt werden sollen. Die Hypothese wird vor Kenntnis der Daten aufgestellt. Dabei wird das Ziel gesetzt, die Nullhypothese mit einer Alternativhypothese zu widerlegen und die Alternativhypothese mit Nachweis eines Unterschiedes anzunehmen. Einseitige Signifikanztests werden eingesetzt, wenn nur eine Abweichungsrichtung von Interesse ist [77].

4 Ergebnisse und Abschätzungen der statistischen Untersuchungen

Im Ergebnisteil werden die im letzten Kapitel erwähnten Methoden und statistischen Untersuchungen verwendet, um die erhobenen Daten der Studiengruppe aus 155 Patienten mit 218 Herzkatheteruntersuchungen der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrums Berlin auszuwerten. Das Ziel dieses Kapitels ist herauszufinden, welcher körperliche Parameter am besten mit dem Stentdurchmesser für einen gradientenfreien Blutfluss korreliert und wie häufig ein im Neugeborenenalter eingesetzter Stent im Laufe des Körperlängenwachstums nachdilatiert werden muss. Außerdem ist von Interesse, ob der erzielte Stentdurchmesser näherungsweise den physiologischen Aortenisthmusdurchmessern von gleichaltrigen gesunden Kindern entspricht.

4.1 Deskriptive Statistik der Studiengruppe

Die Tabelle 4.1 fasst die deskriptiven Informationen der Studiengruppe zusammen. Die gesamte Studienpopulation bestand aus 155 Patienten mit 218 Herzkatheteruntersuchungen. 101 Patienten waren männlich und 54 weiblich. Der männliche Anteil betrug 65,2 Prozent. Zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung hatten die Patienten ein medianes Alter von 10,1 Jahren (5 Tage bis 19,6 Jahre). Das mediane Körpergewicht lag bei 32,3 kg (2,0 kg bis 99,0 kg) und die mediane Körperlänge war 137 cm (45 cm bis 186 cm).

Bei den meisten Herzkatheteruntersuchungen wurden invasive Blutdruckmessungen proximal (RR1) und distal (RR2) der Aortenisthmusstenose durchgeführt (siehe Tabelle 4.2).

Tab. 4.1: Deskriptive Statistik der Studiengruppe

Parameter	Einheit	Anzahl	Min	Max	Median	Modalwert
Alter	Jahre	218	0	19,6	10,1	0,2*
Körpergewicht	kg	218	2,0	99,0	32,3	15
Körperlänge	cm	218	45	186	137	143*
Körperoberfläche	m ²	218	0,16	2,25	1,1	0,65*

Die Studiengruppe bestand aus 155 Patienten, davon waren 101 männlich (65,2%) und 54 weiblich. Die Körperoberfläche wurde nach der Haycock-Formel [69] berechnet. * = Bei mehreren Modi ist der kleinste Wert gezeigt.

Tab. 4.2: Deskriptive Statistik – invasive Blutdruckmessung

Parameter	Einheit	Anzahl	Min	Max	Median	Modalwert
RR1-systolisch	mmHg	203	44	165	104	100
RR1-diastolisch	mmHg	203	20	110	53	60
RR2-systolisch	mmHg	132	52	126	80	80
RR2-diastolisch	mmHg	132	10	85	52	45
Ruhe-Druckgradient	mmHg	210	0	80	25	20
Dobutamin-Druckgradient	mmHg	34	0	65	20	20

Präinterventionell wurden invasiv Blutdrücke proximal (RR1) und distal (RR2) der Aortenisthmusstenose gemessen. In einigen Fälle erfolgte eine Blutdruckgradientenmessung nach Dobutaminstress.

Die Tabelle 4.3 schlüsselt die gemessenen systolischen Blutdruckgradienten in verschiedene Kategorien auf. Ab einem Blutdruckgradienten über 20 mmHg oder bei einem geringeren Gradienten mit symptomatischer Klinik ist eine Therapie indiziert. Der systolische Druckgradient lag im Median bei 25 mmHg (0 mmHg bis 80 mmHg). Bei 12,4 Prozent der Messungen lag der Gradient unter 10 mmHg. Der größte Anteil der Patienten hatte einen systolischen Blutdruckgradienten zwischen 20 mmHg und 30 mmHg (34,4 Prozent). Zwei Patienten waren präinterventionell komplett gradientenfrei. Bei 34 Patienten wurde ein Gradient unter Dobutamin-Stress gemessen.

Ungeachtet der gemessenen präinterventionellen Blutdruckgradienten waren alle Patienten nach der neuen Stentimplantation bzw. Stentnachdilatation über der ehemaligen Aortenisthmusstenose gradientenfrei oder der gemessene postinterventionelle Restgradient lag unter 10 mmHg.

Tab. 4.3: Deskriptive Statistik – präinterventioneller systolischer Druckgradient

Parameter	Kategorie	Anzahl	Prozent
Präinterventioneller systolischer Druckgradient	≤ 10 mmHg	27	12,4
	$> 10 - < 20$ mmHg	19	8,7
	$\geq 20 - < 30$ mmHg	75	34,4
	$\geq 30 - < 40$ mmHg	47	21,6
	$\geq 40 - < 50$ mmHg	34	15,6
	≥ 50 mmHg	8	3,7
	keine Angabe	8	3,7
	Gesamt	218	100

Der größte Anteil der Patienten hatte einen systolischen Blutdruckgradienten zwischen 20 mmHg und 30 mmHg (34,4 Prozent). Ab einem Druckgradienten über 20 mmHg oder bei einem geringeren Gradienten mit symptomatischer Klinik ist eine Therapie indiziert.

4.2 Charakteristik der Stentimplantationen

Bei 161 von 218 Herzkatheteruntersuchungen wurde eine alleinige Stentimplantation als Therapieoption gewählt, unabhängig davon, ob es die erste Untersuchung oder eine Folgeuntersuchung war. Die Tabelle 4.4 gibt die im Rahmen der Herzkatheteruntersuchungen gemessenen Gefäßdimensionen und Stentdurchmesser wieder. Postinterventionell wurde der Blutdruckgradient über dem Aortenisthmus bestimmt. Alle Patienten der 218 Herzkatheteruntersuchungen hatten entweder keinen oder einen geringen Restgradienten unter 10 mmHg.

Insgesamt wurden bei 57 von 218 Interventionen ein bereits eingesetzter Stent erfolgreich nachdilatiert, darunter waren sechs *covered Cheatham Platinum StentsTM* (2,8 Prozent). Die Tabelle 4.5 schlüsselt die eingesetzten bzw. die bei einer Nachdilatation entfalteten Stenttypen auf. Bei fünf Herzkatheteruntersuchungen fehlen die Angaben zum Stentmaterial.

4.3 Untersuchung des Stentdurchmessers

In diesem Abschnitt steht die Untersuchung im Vordergrund, ob der Stentdurchmesser mit verschiedenen körperlichen Attributen korreliert. Dazu wurden Korrelationsanalysen nach Kendall mit den Parametern Stentdurchmesser, Alter, Körpergewicht und Körper-

Tab. 4.4: Deskriptive Statistik der Stentimplantation – Gefäßdimensionen und Stentdurchmesser

Parameter	Einheit	Anzahl	Min	Max	Median	Modalwert
Aorta ascendens	mm	23	4,5	34,0	18,0	20,0
Aortenbogen	mm	126	4,0	25,0	12,9	12,0
Isthmus	mm	130	2,0	17,0	8,0	8,0
Aorta descendens	mm	94	4,8	22,3	13,0	12,0
Stentdurchmesser	mm	218	4,0	24,0	12,0	12,0

Der mediane Aortenisthmusdurchmesser war 8,0 mm (2,0 mm bis 17,0 mm). Dieser konnte mittels einer Stentimplantation auf einen medianen Durchmesser von 12,0 mm (4,0 mm bis 24,0 mm) angehoben werden.

länge durchgeführt (siehe Tabelle 4.6). Die Korrelationskoeffizienten nach Kendalls τ_b sind angegeben. Die Bedeutung des Korrelationskoeffizienten ist im Abschnitt 3.5.2 erläutert. Die zweiseitigen Signifikanztests wurden auf einem Signifikanzniveau von $p = 0,01$ durchgeführt.

Die Korrelationsanalysen zeigen, dass der Stentdurchmesser am besten mit der Körperlänge korreliert. Der Korrelationskoeffizient nach Kendalls τ_b ist $\tau_b = 0,742$ ($p \leq 0,001$). Die Abbildung 4.1 fasst die Erkenntnisse der Untersuchungen zusammen.

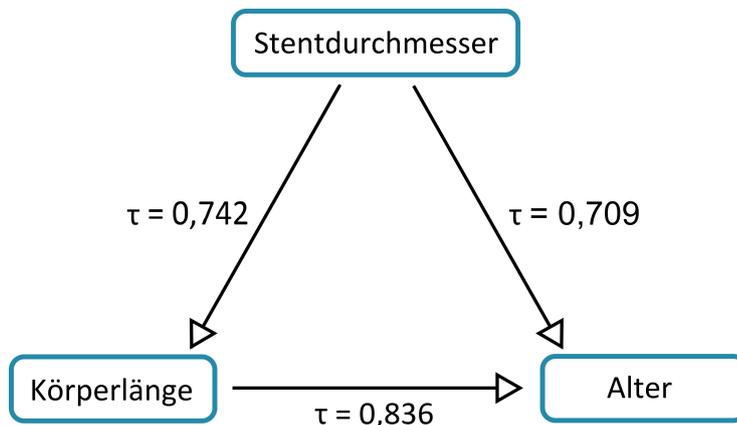


Abb. 4.1: Ergebnis der Korrelationsanalyse nach Kendall. Die Korrelationskoeffizienten nach Kendalls τ_b jeder Analyse ist angegeben.

In der Abbildung 4.2 erfolgt die graphische Darstellung des Zusammenhanges zwischen dem Stentdurchmesser und der Körperlänge. Es zeigt sich eine Abhängigkeit des erzielten Stentdurchmessers von der Körperlänge: Je größer die Körperlänge des Patienten, desto größer ist auch sein Stentdurchmesser. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass ein linearer

Tab. 4.5: Deskriptive Statistik der Stentimplantation – Stenttypen

Material	Kategorie	Anzahl	Prozent
Cheatham Platinum Stent TM	bare-metal	61	28,0
	covered	30	13,8
IntraStent [®]	Mega TM LD	44	20,2
	Maxi TM LD	17	7,8
Growth Stent		22	10,1
Palmaz [®]		15	6,9
AndraStent	bare-metal	11	5,0
	covered	1	0,5
Sonstiges	Jostent [®]	4	1,8
	Formula [®]	3	1,4
	Coroflex [®] Blue	2	0,9
	Atrium Stent, covered	1	0,5
	Palmaz [®] Genesis TM	1	0,5
	Liberté [®]	1	0,5
Keine Angabe		5	2,3
Gesamt		218	100

Die Stenttypen sind nach der Einsatzhäufigkeit geordnet. Der *Cheatham Platinum StentTM* wurde am häufigsten verwendet (41,8 Prozent), gefolgt von der *IntraStent[®]*-Gruppe (28 Prozent) und den *Growth Stents* (10,1 Prozent). Der *Palmaz[®] Stent* war zu 6,9 Prozent vertreten.

Zusammenhang zwischen den beiden Parametern besteht und dieser durch die Funktion $f(x) = a \cdot x + b$ beschreibbar ist. Aus den 218 Messdaten der Gesamtpopulation wird mittels einer linearen Regressionsanalyse die Regressionsgerade $f(x) = 0,0856 \cdot x + 1,637$, $r = 0,87$ und $p \leq 0,001$ ermittelt.

Aufgrund einer Streuung der Körperlängen in der Gesamtpopulation und einer möglichen daraus resultierenden Ungenauigkeit wird die Studiengruppe in Untergruppen geteilt. Die Erläuterung der Zuordnung der Patienten in die einzelnen Perzentilgruppen findet sich im Abschnitt 3.3. Die folgenden Untersuchungen basieren auf der Einteilung in Perzentilgruppen und dienen der Beantwortung der Frage, ob der beobachtete lineare Zusammenhang auch in jeder Perzentilgruppe gleichermaßen gilt.

Die Tabelle 4.7 gibt einen Überblick über die genaue Zusammensetzung der einzelnen Perzentilgruppen. Alle 155 Patienten werden entsprechend ihrer Körperlänge anhand der erweiterten Referenzperzentilen einer der acht verschiedenen Perzentilgruppen [PG1] bis [PG8] zugeordnet. In der Studiengruppe sind viele sehr kleine und einige wenige große

Tab. 4.6: Korrelationskoeffizienten der Korrelationsanalysen nach Kendall

Parameter	Stentdurchmesser	Körperlänge	Körpergewicht	Alter
Einheit	mm	cm	kg	Jahre
Stentdurchmesser	1,000	0,742	0,732	0,709
Körperlänge	0,742	1,000	0,865	0,836
Körpergewicht	0,732	0,865	1,000	0,817
Alter	0,709	0,836	0,817	1,000

Für jede Korrelation sind die Kendalls τ_b angegeben. Die zweiseitigen Signifikanztests wurden bei einem Niveau von $p = 0,01$ durchgeführt, alle Korrelationen sind mit $p < 0,01$ signifikant. Sowohl das Alter ($\tau_b = 0,836$) als auch der Stentdurchmesser ($\tau_b = 0,742$) korrelieren am besten mit der Körperlänge ($p < 0,001$).

Tab. 4.7: Zusammensetzung der Perzentilgruppen [PG1] bis [PG8]

Perzentilgruppe	Anzahl der Patienten pro Perzentilgruppe			Anteil (Prozent)
	Männlich	Weiblich	Beide Geschlechter	
[PG1]	21	22	43	(19)
[PG2]	12	6	18	(8)
[PG3]	19	11	30	(14)
[PG4]	37	11	48	(22)
[PG5]	25	9	34	(16)
[PG6]	14	14	28	(13)
[PG7]	7	2	9	(4)
[PG8]	7	1	8	(4)
Gesamt	142	76	218	(100)

In Abhängigkeit der altersbezogenen Körperlänge sind Patienten einer Perzentilgruppe zugeordnet. Bei 43 von 218 Interventionen (19%) gehörten die Patienten der [PG1] an. Bei 139 Interventionen (63,7%) waren die Patienten kleiner als der Durchschnitt der gleichgeschlechtlichen Altersgenossen.

Kinder. 19 Prozent der Patienten gehören zu den kleinsten 3 Prozent bzw. bei 8 von 218 Interventionen (4 Prozent) gehören die Patienten zu den größten 3 Prozent, da ihre Körperlänge unter der 3. bzw. über der 97. Perzentile lagen. Knapp 64 Prozent der Kinder sind mit ihrer Körperlänge kleiner als der Durchschnitt der gleichgeschlechtlichen Altersgenossen (50. Perzentile) und befinden sich daher in den Gruppen [PG1] bis [PG4].

In den Abbildungen 4.3 und 4.4 ist jeder Perzentilgruppe [PG1] bis [PG8] ein Diagramm zugeordnet. In allen Diagrammen ist die Körperlänge in Zentimetern gegen das Alter in Jahren aufgetragen. Die erweiterten Referenzperzentilkurven des KiGGS [66] sind eingefügt. Zur besseren Unterscheidung sind die Geschlechter farblich unterteilt: Jungen bekommen

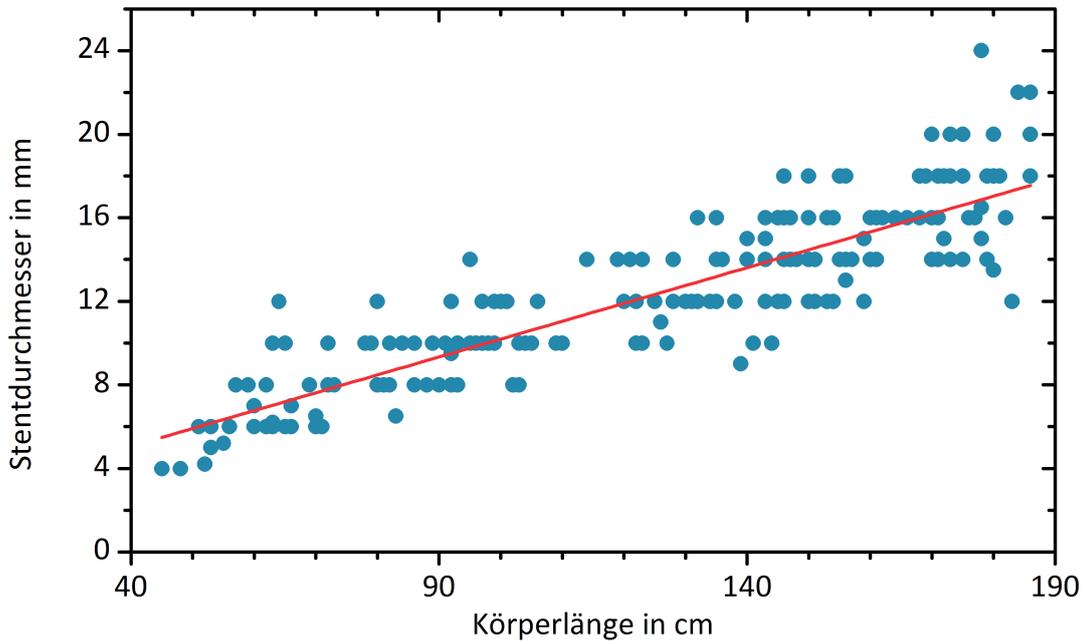


Abb. 4.2: 218 Herzkatheteruntersuchungen. Die rote Regressionsgerade $f(x) = 0,0856 \cdot x + 1,637$ verdeutlicht den signifikanten positiven linearen Zusammenhang des Stentdurchmessers mit der Körperlänge, $r = 0,87$ und $p \leq 0,001$.

die Farbe Blau und Mädchen die Farbe Rot.

In jedem Diagramm sind die einer Perzentilgruppe begrenzenden Referenzperzentilen eingetragen, d. h. in dem Diagramm für die [PG3] sind die 10. und die 25. Referenzperzentilkurven dargestellt. Die Randgruppen [PG1] und [PG8] werden nur von einer Referenzperzentile begrenzt, daher ist für jedes Geschlecht nur eine Perzentilkurve eingetragen. Durch die Zuordnung der Patienten nach den im Abschnitt 3.3 beschriebenen Kriterien liegen die Körperlängen in den Gruppen [PG2] bis [PG7] genau auf oder zwischen zwei verschiedenen Referenzperzentilkurven. Abweichungen von den Kurven gibt es lediglich in den beiden Randgruppen [PG1] und [PG8]. Kinder der [PG1] haben Körperlängen kleiner als die 3. Referenzperzentile, sodass die Werte unterhalb der Perzentilkurve liegen. Andersherum sind in der [PG8] Kinder mit großen Körperlängen, sodass ihre Werte sich oberhalb der 97. Referenzperzentilkurve befinden.

Im nächsten Schritt werden die Stentdurchmesser innerhalb der acht verschiedenen Perzentilgruppen untersucht. In den Abbildungen 4.5 und 4.6 ist erneut jeder Perzentilgruppe

4 Ergebnisse und Abschätzungen der statistischen Untersuchungen

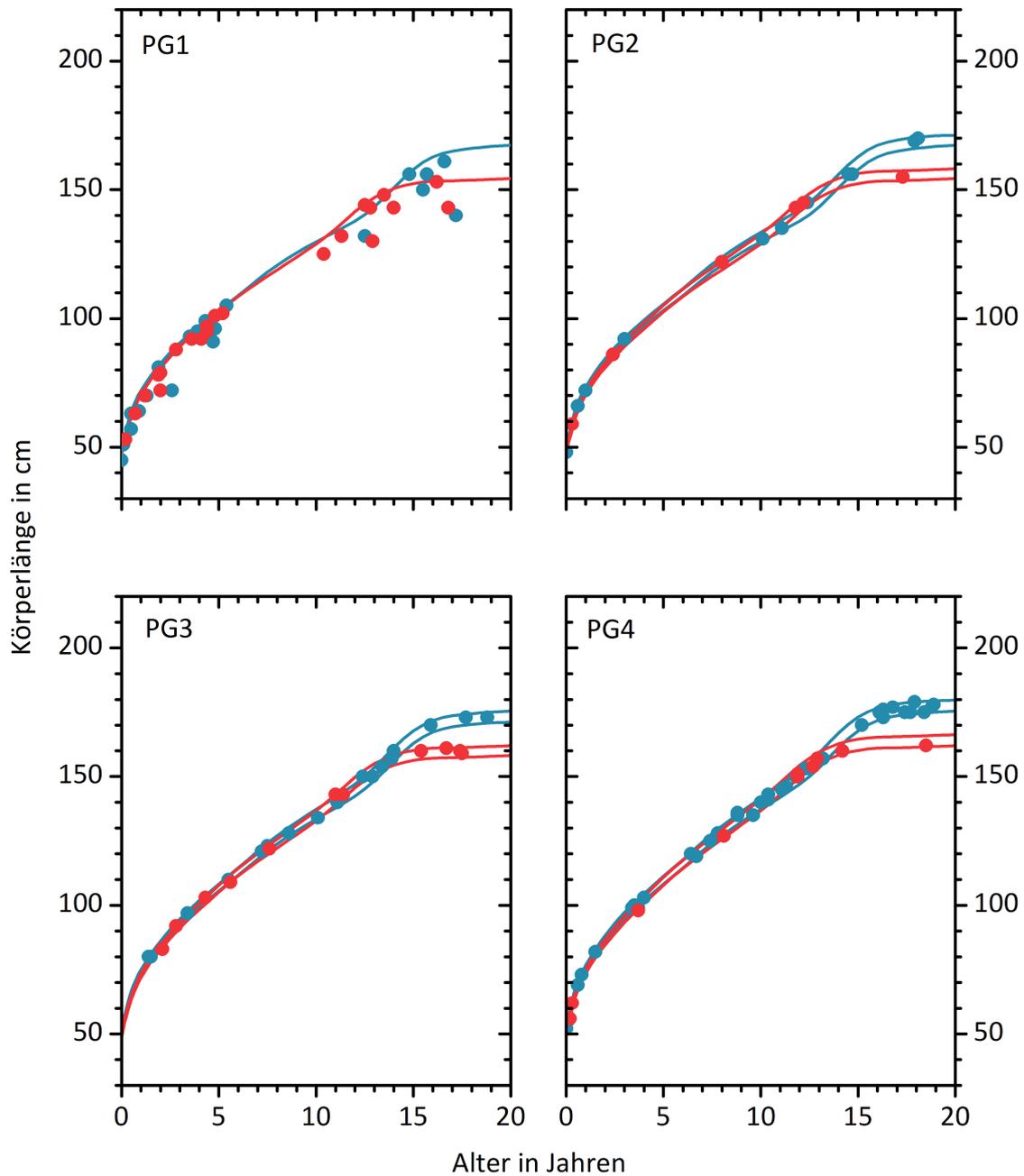


Abb. 4.3: Die Patienten sind entsprechend ihrer Körperlänge mithilfe der erweiterten Referenzwerte des KiGGS [66] einer Perzentilgruppe [PG1] bis [PG4] zugeordnet. Die eine Gruppe begrenzenden Referenzperzentilen sind abgebildet. Einige Punkte liegen überlappend. Männlich (blau), weiblich (rot).

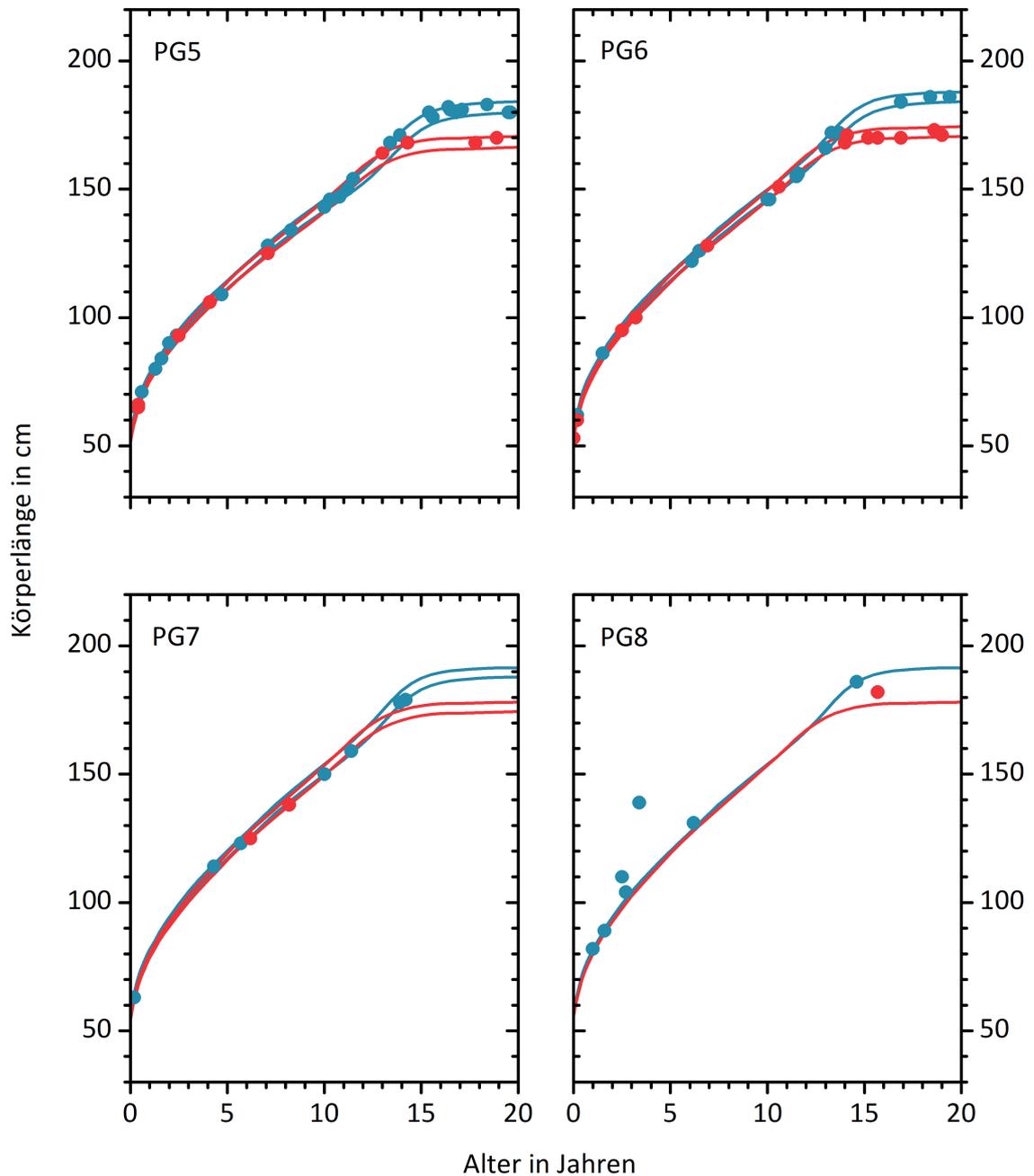


Abb. 4.4: Die Patienten sind entsprechend ihrer Körperlänge mithilfe der erweiterten Referenzwerte des KiGGS [66] einer Perzentilgruppe [PG5] bis [PG8] zugeordnet. Die eine Gruppe begrenzenden Referenzperzentilen sind abgebildet. Männlich (blau), weiblich (rot).

4 Ergebnisse und Abschätzungen der statistischen Untersuchungen

([PG1] bis [PG8]) ein Diagramm zugeordnet. Hier zeigt sich der bekannte lineare Zusammenhang des Stentdurchmessers mit der Körperlänge. Mittels linearer Regressionsanalysen werden die grauen Regressionsgeraden zur Beschreibung der linearen Abhängigkeit ermittelt. Die Parameterschätzungen für den Regressionskoeffizienten a und den Achsenabschnitt b der acht Regressionsgeraden sind in der Tabelle 4.8 zusammengefasst.

Tab. 4.8: Parameterschätzungen der Regressionsgeraden in den Abbildungen 4.5 und 4.6

Perzentilgruppe	Regressionskoeffizient	Achsenabschnitt	r
[PG1]	$a = 0,0778$	$b = 2,766$	0,82
[PG2]	$a = 0,0807$	$b = 1,775$	0,89
[PG3]	$a = 0,0907$	$b = 0,365$	0,86
[PG4]	$a = 0,0869$	$b = 1,434$	0,87
[PG5]	$a = 0,0840$	$b = 2,058$	0,87
[PG6]	$a = 0,0958$	$b = 0,563$	0,91
[PG7]	$a = 0,1013$	$b = -0,594$	0,72
[PG8]	$a = 0,0823$	$b = 1,599$	0,81
μ für [PG1] bis [PG8]	$a = 0,0874 \pm 0,008$	$b = 1,246 \pm 1,071$	
μ für [PG1] bis [PG6]	$a = 0,0860 \pm 0,006$	$b = 1,494 \pm 0,912$	

Lineare Regressionsanalysen ermitteln die Parameterschätzungen der Regressionsgeraden zur Beschreibung des Zusammenhang zwischen dem Stentdurchmesser und der Körperlänge. In allen acht Perzentilgruppen haben die Geraden eine ähnliche Steigung, sodass der Mittelwert μ gebildet wird. Bei einer geringen Besetzung in [PG7] und [PG8] mit je 4% spiegelt der Mittelwert der Gruppen [PG1] bis [PG6] den linearen Zusammenhang genauer wider. Für jede Regressionsanalyse ist der Korrelationskoeffizient r angegeben.

Die Korrelationskoeffizienten r jeder Regressionsanalyse sind ebenfalls angegeben. Es ist deutlich, dass alle Geradensteigungen in einem positiven Bereich zwischen 0,07 und 0,1 liegen. Der Wertunterschied der Regressionskoeffizienten ist gering, sodass eine Mittelung der Werte möglich ist. Bei der Mittelwertbildung der Regressionskoeffizienten wird beachtet, dass die beiden Perzentilgruppen [PG7] und [PG8] von 9 bzw. 8 Patienten besetzt sind. Aus diesem Grund spiegelt eine Mittelwertbildung des Regressionskoeffizienten bzw. des Achsenabschnittes mit den Werten der Gruppen [PG1] bis [PG6] den linearen Zusammenhang genauer wider. Unter Beachtung der Standardabweichung σ ergibt sich für das 1σ -Konfidenzintervall ($\mu \pm \sigma$) folgende Aussage:

1. [PG1] bis [PG6]: a hat einen Wert zwischen 0,08 und 0,09.

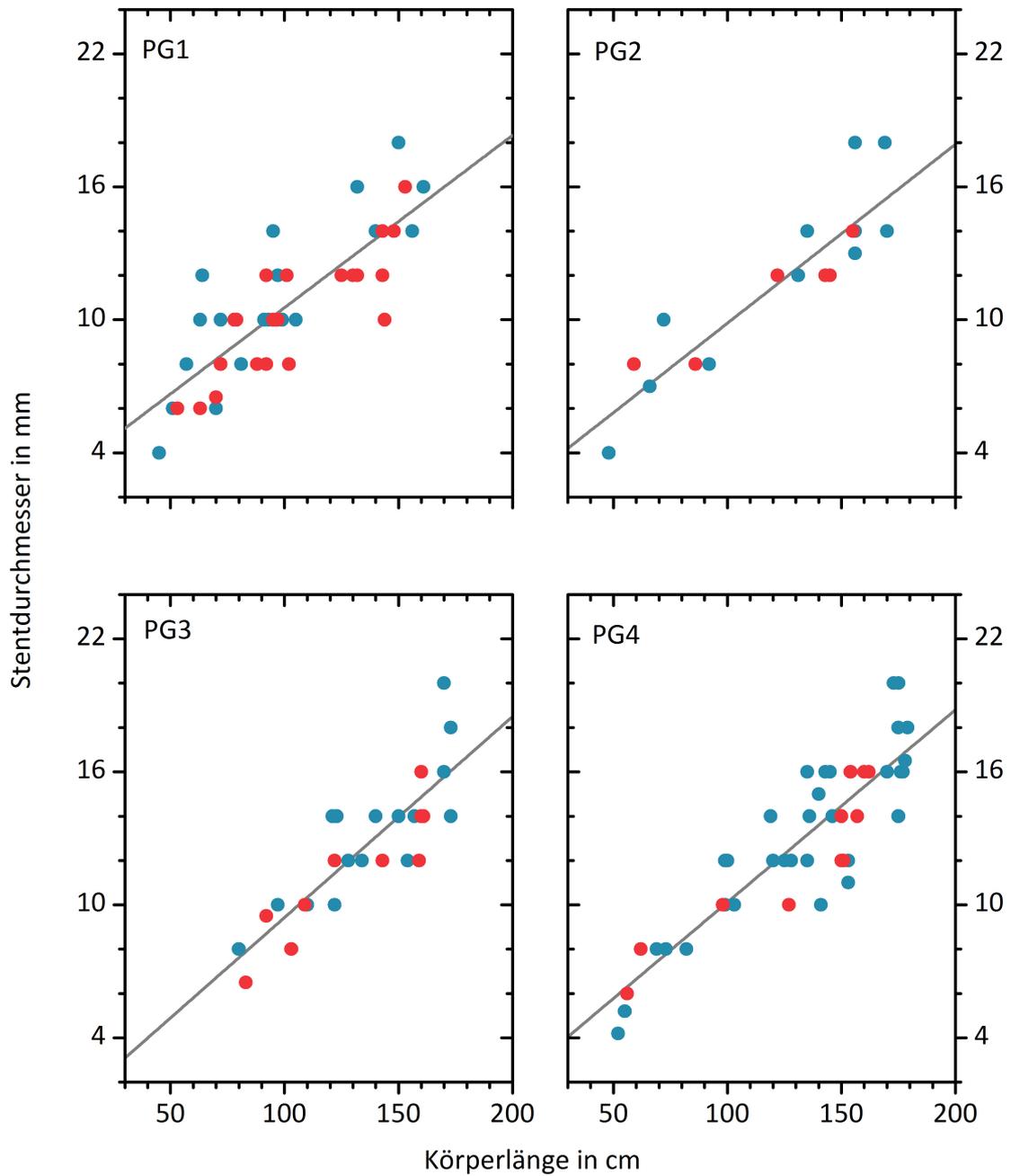


Abb. 4.5: Die Stentdurchmesser der Perzentilgruppen [PG1] bis [PG4] sind gegen die Körperlänge aufgetragen. Einige Punkte liegen überlappend. Männlich (blau), weiblich (rot). Eine lineare Regressionsanalyse ermittelt die Regressionsgerade. Die Tabelle 4.8 listet die Parameter der vier grauen Regressionsgeraden der [PG1] bis [PG4] auf.

4 Ergebnisse und Abschätzungen der statistischen Untersuchungen

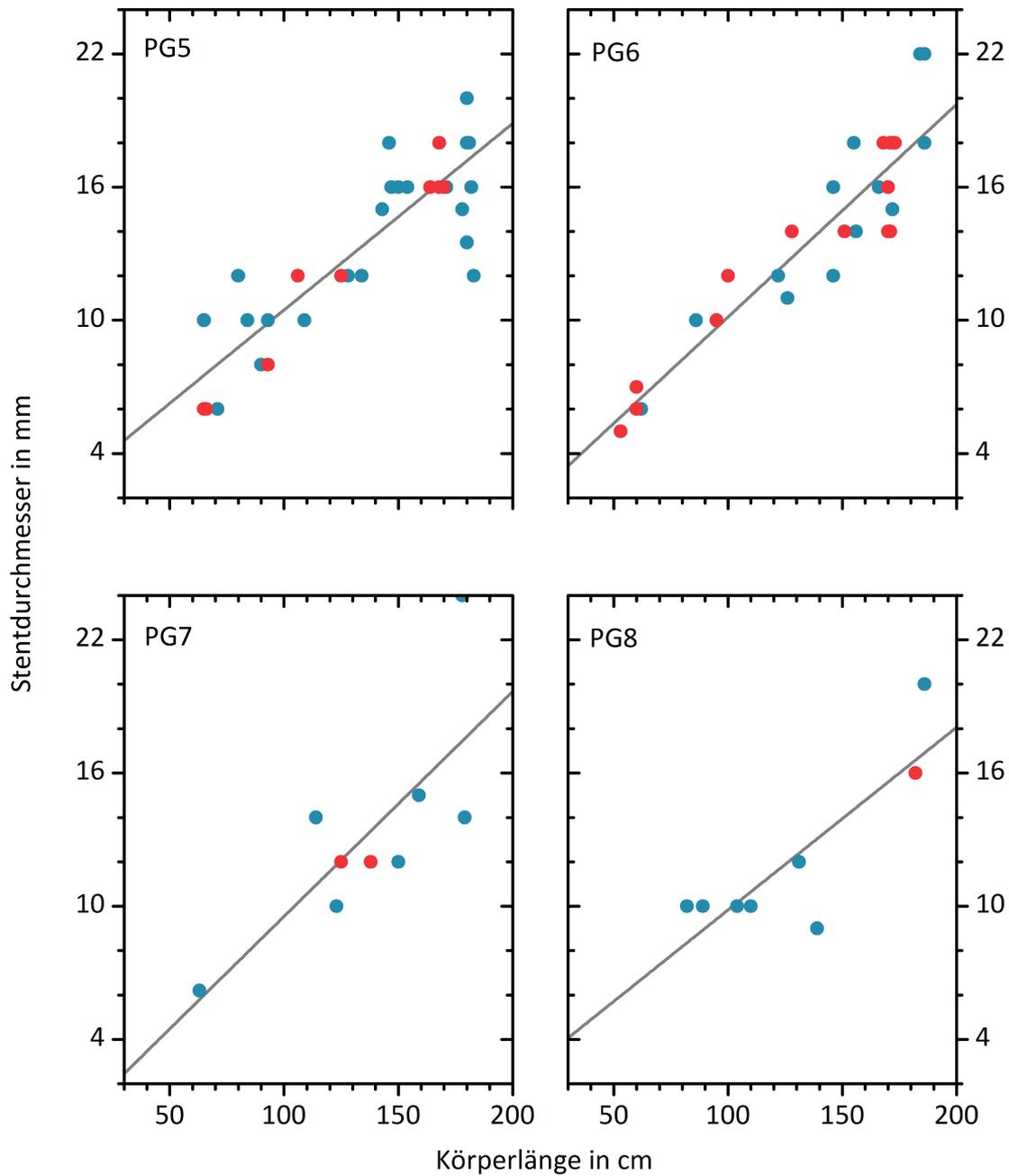


Abb. 4.6: Die Stentdurchmesser der Perzentilgruppen [PG5] bis [PG8] sind gegen die Körperlänge aufgetragen. Einige Punkte liegen überlappend. Männlich (blau), weiblich (rot). Eine lineare Regressionsanalyse ermittelt die Regressionsgerade. Die Tabelle 4.8 listet die Parameter der vier grauen Regressionsgeraden der [PG5] bis [PG8] auf.

2. [PG1] bis [PG6]: b hat einen Wert zwischen 0,5 und 2,4.

Die berechneten Werte des Regressionskoeffizienten ($a = 0,0856$) und des Achsenabschnittes ($b = 1,637$) der Regressionsgeraden durch die gesamte Studienpopulation (Abbildung 4.2) liegen innerhalb des errechneten 68,3%-Konfidenzintervalls der Parameterschätzungen für a und b . Aus diesem Grund erfolgt die Entscheidung, dass im Mittel der Zusammenhang zwischen dem Stentdurchmesser in Millimetern ($f(x)$) und der Körperlänge in Zentimetern (x) durch die mittlere Regressionsgerade der gesamten Studienpopulation wiedergegeben werden soll. Die Formel zur Berechnung des Stentdurchmessers hat die Grundform $f(x) = a \cdot x + b$ und lautet:

$$f(x) = 0,0856 \cdot x + 1,637 \quad (4.1)$$

Die Funktion 4.1 hat eine Anpassungsgüte von $R^2 = 0,76$ bzw. $r = 0,87$ und ist mit einem p-Wert von $p \leq 0,001$ signifikant. Der positive Zusammenhang zwischen dem Stentdurchmesser und der Körperlänge ist mit einem Regressionskoeffizienten $a > 0$ beschrieben.

Bereits die Abbildung 4.1 hat dargestellt, dass die Körperlänge mit dem Alter eines Kindes korreliert, sodass zwischen dem Alter und dem Stentdurchmesser auch eine Korrelation besteht. Diese Erkenntnisse der Korrelationen sind als Länge-für-Stent-Kurven in den Abbildungen 4.7 bis 4.10 zusammengefasst.

Die Länge-für-Stent-Kurven (LFS-Kurven) gleichen den bekannten Wachstumskurven. Auf der Abszisse befindet sich das Alter in Jahren. Auf der linken Ordinate ist die Körperlänge in Zentimetern und auf der rechten Ordinate der Stentdurchmesser in Millimetern aufgetragen. Die horizontalen rosafarbenen Linien markieren die kommerziell im Studienzentrum verfügbaren Stentdurchmesser und verbinden diese mit ihrer Bezugskörperlänge, die sich mittels der Formel 4.1 errechnen lässt. Die gestrichelten Linien sind die sieben LFS-Kurven. Diese beinhalten einerseits die Informationen der sieben erweiterten Referenzperzentilen P3 bis P97 der altersbezogenen Körperlänge als auch die Informationen über den Zusammenhang zwischen dem Stentdurchmesser und dem Alter. Aus diesem Grund werden die LFS-Kurven auch in Form von sieben Perzentilkurven (P3 bis P97) dargestellt.

4 Ergebnisse und Abschätzungen der statistischen Untersuchungen

Die Kurven sind geschlechtsspezifisch farblich unterteilt: blaue Linien für Jungen und rote Linien für Mädchen. Durch die sieben LFS-Kurven entstehen insgesamt acht Perzentilgruppen ([PG1] bis [PG8]), die jeweils einer eigenen Farbe zugeordnet sind ([PG1] = grün bis [PG8] = gelb).

Die Abbildungen 4.7 und 4.8 geben die sieben LFS-Kurven für Jungen und die Abbildungen 4.9 und 4.10 die sieben LFS-Kurven für Mädchen wider. Zur übersichtlichen Darstellung der Werte werden für jedes Geschlecht vier Alterskategorien (0 bis 1,5 Jahre, 1,5 bis 5 Jahre, 5 bis 10 Jahre, 8 bis 20 Jahre) definiert und jede ist einem eigenen Diagramm zugeordnet.

Die Kategorien sind so festgelegt, dass der Wechsel zum nächstgrößeren Stentdurchmesser verdeutlicht wird. An den Schnittpunkten einer LFS-Kurve mit einer horizontalen rosafarbenen Linie ist im Mittel ein neuer Stentdurchmesser notwendig. Das dazugehörige Alter in Jahren ist auf der Abszisse angegeben. Die LFS-Kurve der 97. Perzentile kreuzt die horizontale rosafarbene Linie bereits bei einem jüngeren Alter als die LFS-Kurve der 3. Perzentile. Die horizontalen Linien verdeutlichen, dass jeder Stentdurchmesser eine feste Bezugskörperlänge hat und dass das Erreichen dieser Bezugskörperlänge den Zeitpunkt eines neuen Stentdurchmessers festlegt. Somit ist der Stentdurchmesser zweitrangig über die Körperlänge vom Alter und Geschlecht abhängig. Als Beispiel benötigen alle Kinder mit einer Körperlänge über 120 cm im Mittel einen Stentdurchmesser von 12 mm, siehe Abbildung 4.8 bzw. 4.10. Dabei ist es unerheblich, ob das Kind ein großer 5-jähriger Junge bzw. ein kleiner 10-jähriger Junge oder ein Mädchen ist.

Die Tabelle 4.9 fasst die mittleren geschlechtsunabhängigen Bezugskörperlängen einzelner kommerziell verfügbarer Stentdurchmesser zusammen. Sie entspricht somit einer Zusammenfassung der horizontalen rosafarbenen Linien aus den LFS-Diagrammen. Bei einer Körperlänge unter 51 cm ist ein Stentdurchmesser von 4 mm sinnvoll. Die Berechnung und die Bedeutung der ebenfalls in dieser Tabelle gelisteten mittleren Altersgrenzen für jeden einzelnen Stentdurchmesser werden im nächsten Abschnitt 4.4 näher erläutert.

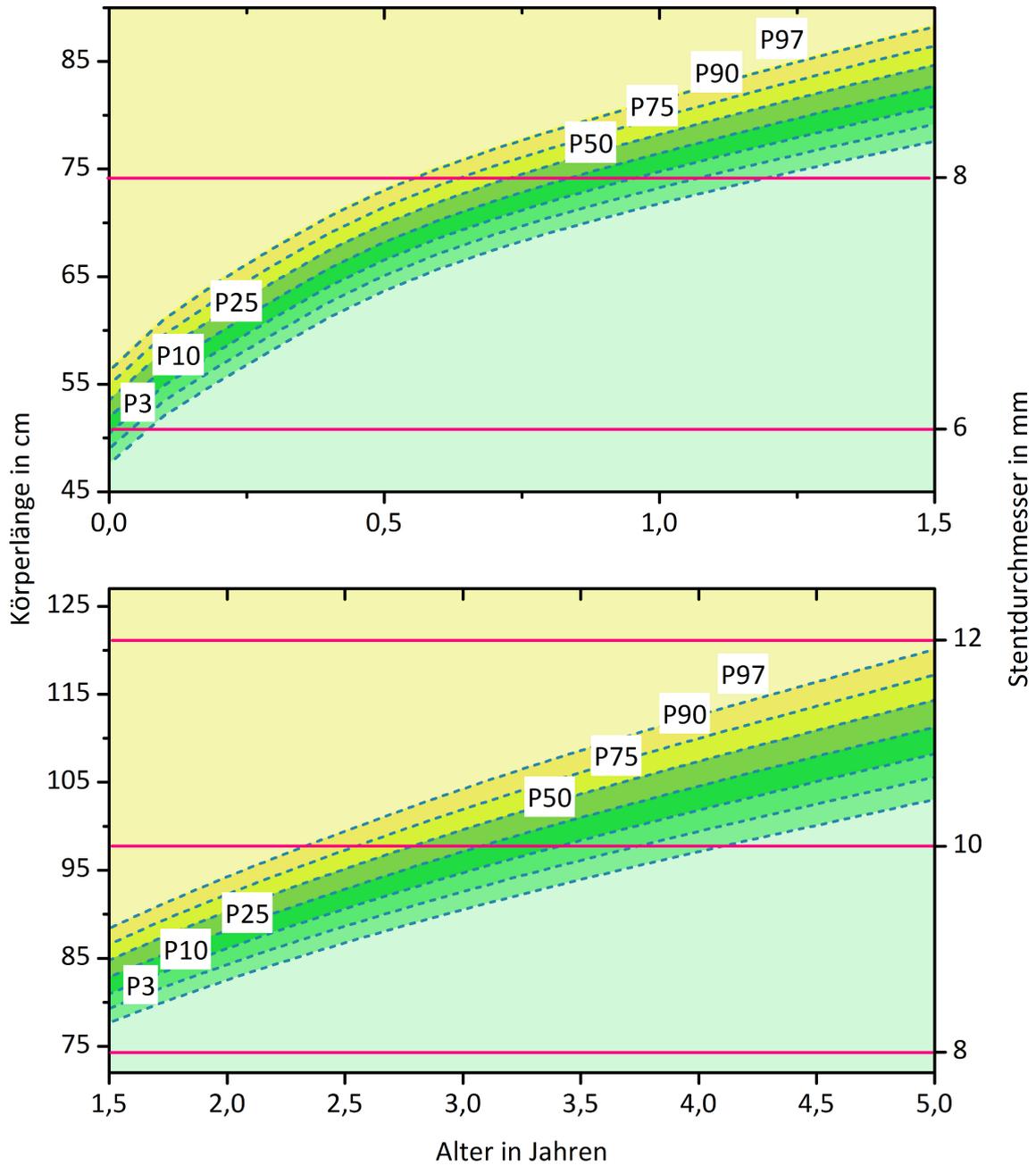


Abb. 4.7: LFS-Kurven für Jungen bis zu einem Alter von 5 Jahren (Referenzperzentile P3 bis P97). Jede Perzentilgruppe ist einer Farbe zugeordnet. Die horizontalen rosafarbenen Linien verbinden ein Stentdurchmesser mit seiner Bezugskörperlänge.

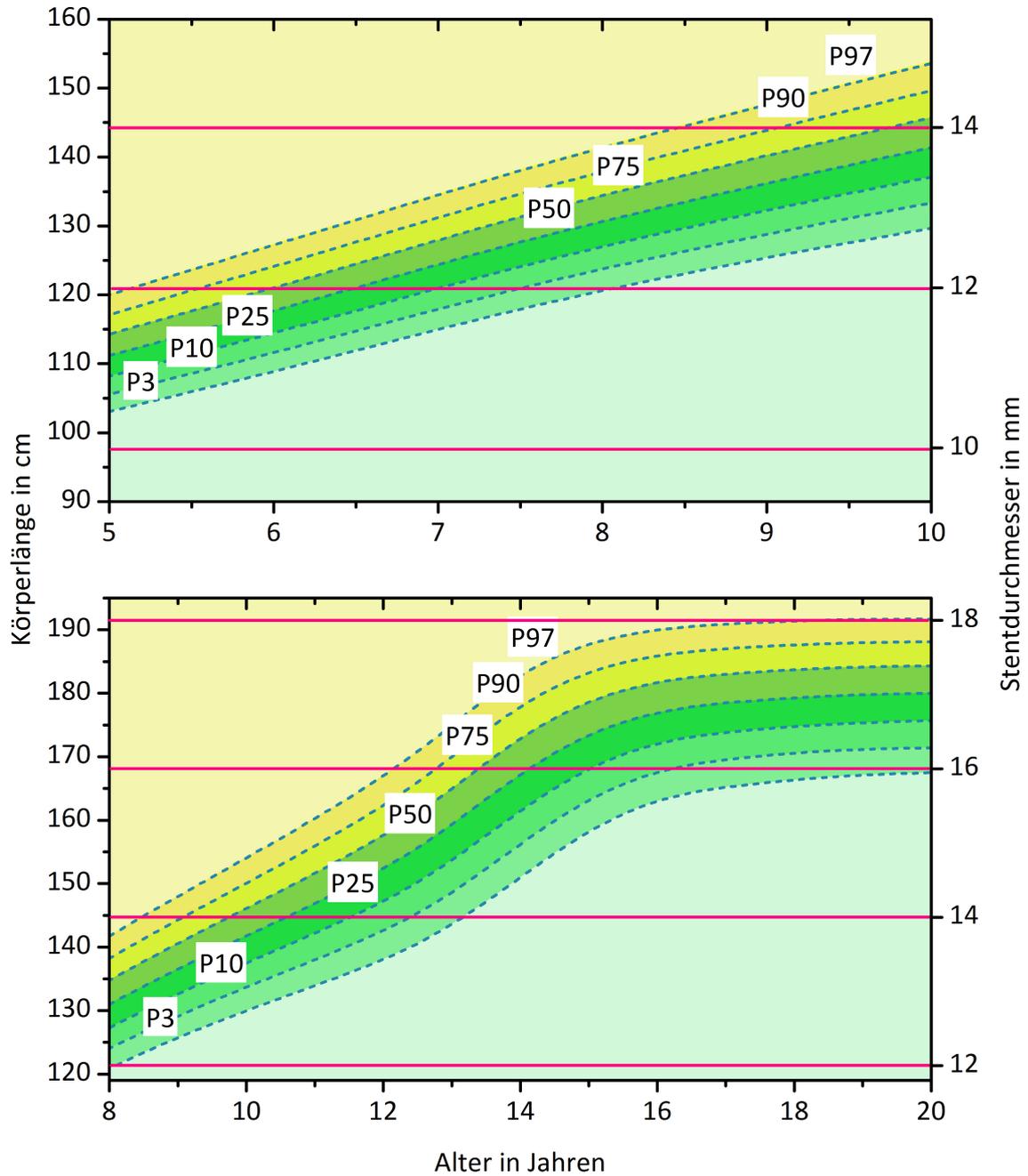


Abb. 4.8: LFS-Kurven für Jungen bis zu einem Alter von 20 Jahren (Referenzperzentile P3 bis P97). Jede Perzentilgruppe ist einer Farbe zugeordnet. Die horizontalen rosafarbene Linien verbinden ein Stentdurchmesser mit seiner Bezugskörperlänge.

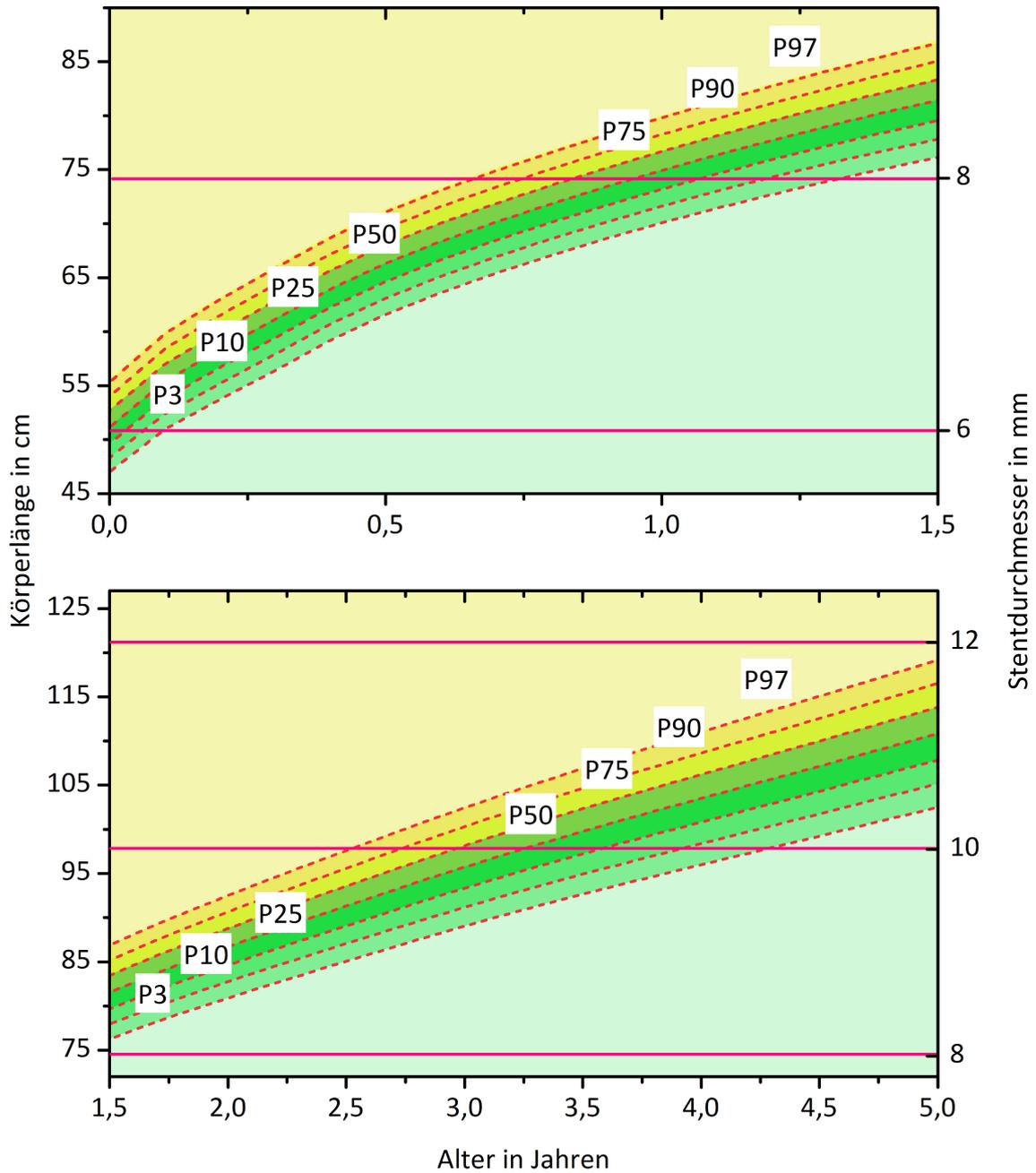


Abb. 4.9: LFS-Kurven für Mädchen bis zu einem Alter von 5 Jahren (Referenzperzentile P3 bis P97). Jede Perzentilgruppe ist einer Farbe zugeordnet. Die horizontalen rosafarbenen Linien verbinden ein Stentdurchmesser mit seiner Bezugskörperlänge.

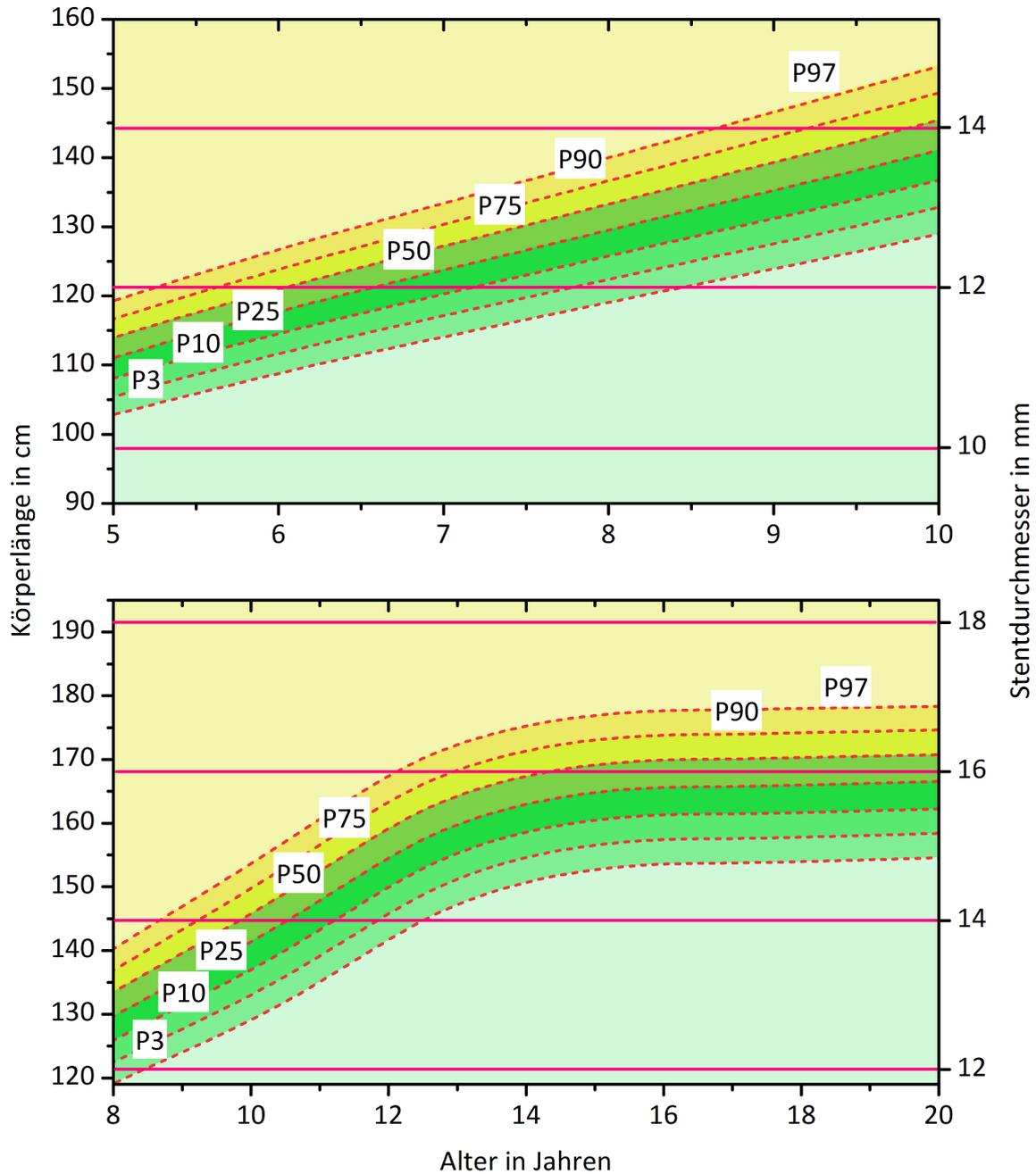


Abb. 4.10: LFS-Kurven für Mädchen bis zu einem Alter von 20 Jahren (Referenzperzentile P3 bis P97). Jede Perzentilgruppe ist einer Farbe zugeordnet. Die horizontalen rosafarbenen Linien verbinden ein Stentdurchmesser mit seiner Bezugskörperlänge.

4.4 Bestimmung der Anzahl der Nachdilatationen im Laufe des Körperlängenwachstums

Tab. 4.9: Mittlere Bezugskörperlängen und Altersgrenzen einzelner Stentdurchmesser

Stentdurchmesser mm	Bezugskörperlänge cm	min. Einsatzalter Jahre	max. Einsatzalter Jahre
4	< 51,0	0	0,1
6	51,0	0	1,4
8	74,3	0,6	4,3
10	97,7	2,4	8,5
12	121,1	5,2	13,2
14	144,4	8,5	20,0
16	167,8	12,2	20,0
18	191,2	18,4	20,0

Die Formel 4.1 errechnet für jeden Stentdurchmesser eine mittlere minimale Bezugskörperlänge. In der Abbildung 4.11 legt der Schnittpunkt der rosafarbenen Linie mit der 97. Perzentile der LFS-Kurven der Jungen das minimale Einsatzalter eines Stentdurchmessers fest. Der Schnittpunkt mit der 3. Perzentile der LFS-Kurven der Mädchen bzw. Jungen bestimmt das maximale Einsatzalter.

4.4 Bestimmung der Anzahl der Nachdilatationen im Laufe des Körperlängenwachstums

Bisher wurde gezeigt, dass aufgrund der linearen Abhängigkeit des Stentdurchmessers von der Körperlänge eine minimale Bezugskörperlänge definierbar ist, bei der im Mittel ein nächstgrößerer Stentdurchmesser notwendig wird (siehe Tabelle 4.9). Aus diesem Grund hat jeder Stentdurchmesser sein körperlängenbezogenes Einsatzgebiet. Da das Körperlängenwachstum mit dem Alter in Korrelation steht, wird für jeden Stentdurchmesser ebenfalls ein altersspezifisches Einsatzgebiet definiert (siehe Abbildung 4.11). Das Diagramm verdeutlicht den Zusammenhang zwischen dem Durchmesser des implantierten Stents bzw. des nachdilatierten Stents in Millimetern und dem Alter bei der Herzkatheteruntersuchung in Jahren.

Sowohl für Jungen (blaue Kurven) als auch für Mädchen (rote Kurven) sind die Korrelationen zwischen dem Stentdurchmesser und dem Alter in Form von sieben LFS-Kurven wiedergegeben. Die kommerziell verfügbaren Stentdurchmesser des Studienzentrums unterscheiden sich jeweils um zwei Millimeter. Die Schnittpunkte der LFS-Kurven mit den Stentdurchmessern geben das mittlere minimale und maximale Einsatzalter jedes einzelnen Stentdurchmessers an. Das minimale Alter ist durch den Schnittpunkt der 97. Perzentile

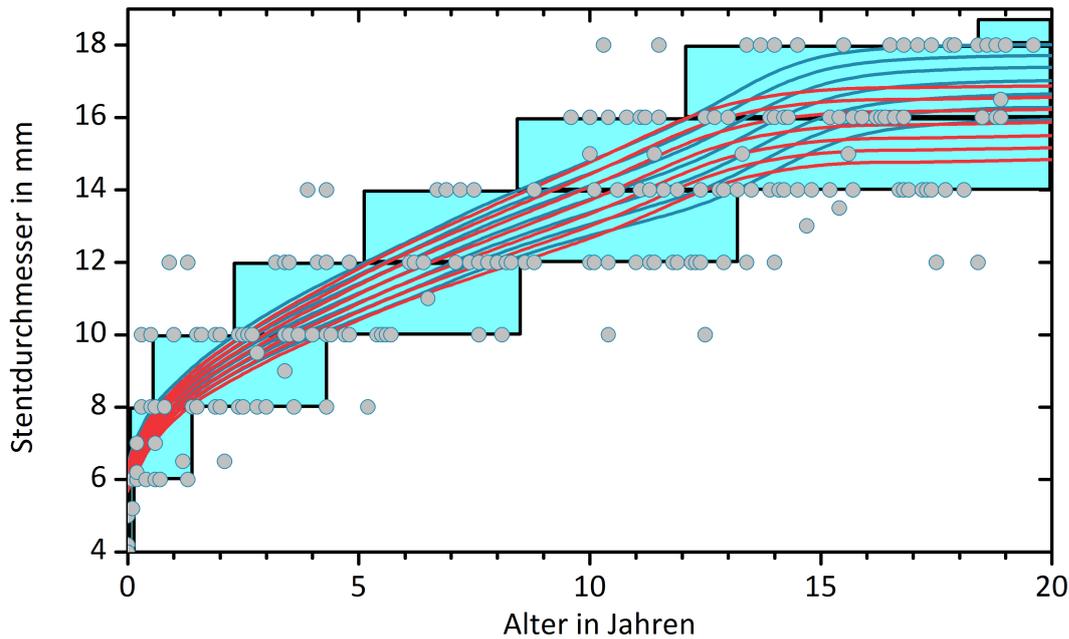


Abb. 4.11: Sieben LFS-Kurven der Jungen (blau) bzw. Mädchen (rot). Die blau hinterlegten rechteckigen Flächen spiegeln den Altersbereich für jeden Stentdurchmesser wieder. Die Altersgrenzen der Rechtecke sind in der Tabelle 4.9 festgehalten. Die Stentdurchmesser der Studiengruppe sind als Kreise dargestellt.

der LFS-Kurven der Jungen und das maximale Alter durch den Schnittpunkt der 3. Perzentile der LFS-Kurven der Mädchen bzw. der Jungen bestimmt. In der Tabelle 4.9 ist für jeden zwischen 4 mm und 18 mm großen Stentdurchmesser sein minimales und maximales Einsatzalter festgehalten. Zum Beispiel kommt ein Stentdurchmesser von 12 mm sowohl bei einem großen 5,2-jährigen Jungen mit einer Körperlänge auf der 97. Perzentile als auch bei einem kleinen 13,2-jährigen Jungen mit einer Körperlänge auf der 3. Perzentile zum Einsatz. Der Stentdurchmesser wird maßgeblich von der Körperlänge bestimmt.

Die blauen rechteckigen Flächen visualisieren die Altersspanne für jeden einzelnen Stentdurchmesser. Es ist deutlich, dass mit der Zunahme des Stentdurchmessers auch das Patientenspektrum und die Altersspanne größer werden. Beim Wechsel von einer blauen Fläche zur nächsten ist konzeptionell ein neuer Stentdurchmesser notwendig. Dieser Durchmesser wird entweder durch eine Stentnachdilatation oder durch eine neue Stentimplantation erzielt. Die Abbildung 4.11 bringt zum Ausdruck, dass im Mittel im Laufe des Körperlängen-

4.4 Bestimmung der Anzahl der Nachdilatationen im Laufe des Körperlängenwachstums

Tab. 4.10: Mindestalter einzelner Stentdurchmesser für Jungen

Perzentile	Stentdurchmesser in mm								HKU Anzahl
	4	6	8	10	12	14	16	18	
P3	0	0,1	1,2	4,2	8,1	13,2	-	-	6
P10	0	0,1	1,1	3,8	7,6	12,4	16,3	-	7
P25	0	0,1	1,0	3,5	7,1	11,6	15,1	-	7
P50	-	0	0,9	3,1	6,6	10,6	14,2	-	6
P75	-	0	0,8	2,8	6,1	9,8	13,4	-	6
P90	-	0	0,7	2,6	5,6	9,1	12,8	-	6
P97	-	0	0,6	2,4	5,2	8,5	12,2	18,4	7

HKU = Herzkatheteruntersuchungen. Diese Tabelle gibt in Abhängigkeit von der Körperlängenperzentile das mittlere Mindestalter in Jahren für jeden Stentdurchmesser wieder. Als Beispiel benötigt ein Junge mit einer Körperlänge auf der P25 mit einem Alter von 3,5 Jahren einen Stentdurchmesser von 10 mm. Im Unterschied dazu ist ein 10 mm großer Stent bei einem großen Jungen mit einer Körperlänge über der 97. Perzentile bereits mit 2,4 Jahren sinnvoll.

wachstums maximal acht verschiedene Stentdurchmesser notwendig sind, wobei ein Stent mit einem kleinen Durchmesser von 4 mm eher bei einigen ganz kleinen Neugeborenen mit einer Körperlänge unter 51 cm eingesetzt wird. Ebenso kommt ein großer Stentdurchmesser von 18 mm eher bei Kindern mit einer Körperlänge über 191,2 cm zum Einsatz.

Die 209 eingezeichneten Kreise entsprechen den bei den Herzkatheteruntersuchungen gemessenen Stentdurchmessern. Insgesamt waren neun Stentdurchmesser über 18 mm, diese wurden wegen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt. 191 von 209 Stentdurchmessern liegen innerhalb der rechteckigen Flächen, sodass 91,4 Prozent der erzielten Stentdurchmesser im Erwartungsbereich liegen. Acht Stentdurchmesser lagen mit einem kleineren Wert links und zehn mit einem größeren Wert rechts von dem berechneten Erwartungsbereich.

Aufgrund unterschiedlicher Wachstumsgeschwindigkeiten erreichen Kinder mit einem Körperwachstum entlang unterschiedlicher Perzentilkurven auch zu unterschiedlichen Zeitpunkten die in der Tabelle 4.9 für jeden Stentdurchmesser genannte minimale Bezugskörperlänge. Daraus definieren sich für ein Körperwachstum entlang der sieben Perzentilen P3 bis P97 unterschiedliche Alterszeitpunkte, zu denen ein neuer Stentdurchmesser sinnvoll ist. In den beiden Tabellen 4.10 und 4.11 werden geschlechtsspezifisch in Abhängigkeit von der Körperlängenperzentile jedem Stentdurchmesser ein mittleres Mindestalter in Jahren zugeordnet. Dieses Bezugsalter gibt einen Zeitpunkt vor, an dem wahrscheinlich ein neuer

Tab. 4.11: Mindestalter einzelner Stentdurchmesser für Mädchen

Perzentile	Stentdurchmesser in mm							HKU Anzahl
	4	6	8	10	12	14	16	
P3	0	0,1	1,4	4,3	8,5	12,6	-	6
P10	0	0,1	1,2	4,0	7,8	11,9	-	6
P25	0	0,1	1,1	3,6	7,2	11,3	-	6
P50	-	0	1,0	3,3	6,6	10,6	-	5
P75	-	0	0,9	3,0	6,1	9,9	14,4	6
P90	-	0	0,8	2,8	5,7	9,3	13,0	6
P97	-	0	0,7	2,6	5,3	8,7	12,2	6

HKU = Herzkatheteruntersuchungen. Diese Tabelle gibt in Abhängigkeit von der Körperlängenperzentile das mittlere Mindestalter in Jahren für jeden Stentdurchmesser wieder. Als Beispiel benötigt ein weibliches Neugeborenes mit einer Körperlänge auf der 3. Perzentile initial einen Stentdurchmesser von 4 mm. Aufgrund der kleinen Körperlänge ist mit 12,6 Jahren ein maximaler Stentdurchmesser von 14 mm notwendig. Im Vergleich dazu wird ein Mädchen mit einer Körperlänge über der 97. Perzentile den 14 mm-Durchmesser im Mittel bereits mit 8,7 Jahren brauchen.

Stentdurchmesser notwendig wird.

Neugeborene mit einer Körperlänge unter der 50. Perzentile benötigen aufgrund der geringen Körperlänge zunächst einen kleinen Stentdurchmesser von 4 mm. Ein Junge mit einem Körperlängenwachstum entlang der 50. Perzentile erhält als Neugeborener einen Stentdurchmesser von 6 mm. Mit 0,9 Jahren ist ein Stentdurchmesser von 8 mm notwendig, mit 3,1 Jahren braucht er einen Durchmesser von 10 mm und mit 6,6 Jahren wird der nächstgrößere Stentdurchmesser von 12 mm fällig. Ein Stentdurchmesser von 14 mm kommt mit 10,6 Jahren zum Einsatz. Die letzte Stentnachdilatation bzw. Stentimplantation (16 mm) im Laufe des Körperlängenwachstums erfolgt mit einem Alter von 14,2 Jahren. Entsprechend den Berechnungen erreicht im Mittel ein durchschnittlich großer Junge mit einem Körperlängenwachstum entlang der 50. Perzentile die Körperlänge für einen 18 mm-Durchmesser nicht. Somit wären insgesamt nach einer Stentimplantation im ersten Lebensjahr im Laufe seines Körperlängenwachstums noch ungefähr fünf weitere Herzkatheteruntersuchungen mit Stentnachdilatationen bzw. neuen Stentimplantationen notwendig. Im Unterschied dazu benötigt ein Junge mit einem Körperlängenwachstum entlang oder über der 97. Perzentile mit 18,4 Jahren einen 18 mm-Stentdurchmesser, sodass insgesamt sieben Herzkatheteruntersuchungen notwendig werden.

4.5 Vergleich der Stentdurchmesser mit physiologischen Aortenisthmusdurchmessern

Eine Gegenüberstellung der geschlechtsspezifischen Werte aus den Tabellen 4.10 und 4.11 verdeutlicht, dass aufgrund der unterschiedlichen Wachstumsgeschwindigkeiten der Jungen und der Mädchen sich verschiedene Zeitpunkte für die jeweiligen Stentdurchmesser ergeben. Die Altersangaben weichen minimal voneinander ab. Ein Stentdurchmesser von 10 mm wird bei einem durchschnittlich großen Jungen mit 3,1 Jahren und bei einem durchschnittlich großen Mädchen mit 3,3 Jahren eingesetzt. Ein auffälliger Unterschied ist bei dem maximalen Stentdurchmesser zu beobachten. Mädchen werden im Allgemeinen aufgrund der geringeren Körperlänge keinen Stentdurchmesser von 18 mm benötigen. Auch Stents mit einem 16 mm-Durchmesser werden erst bei Mädchen mit einer Körperlänge über der 75. Perzentile zum Einsatz kommen. Aufgrund der geringeren Körperlänge der Mädchen verringert sich insgesamt die Anzahl der Stentnachdilatationen bei den weiblichen Patienten auf sechs bzw. fünf für ein Körperlängenwachstum entlang der 50. Perzentile.

4.5 Vergleich der Stentdurchmesser mit physiologischen Aortenisthmusdurchmessern

Um die Stentdurchmesser nach erfolgter neuer Stentimplantation oder Stentnachdilatation zu evaluieren, erfolgt ein Vergleich mit physiologischen Aortenisthmusdurchmessern. Kaiser et al. [64] publizierten die Formel 3.1 zur Berechnung des Aortenisthmusdurchmessers unter Kenntnis der Körperoberfläche. Die Berechnung der Aortenisthmusdurchmesser ist im Abschnitt 3.4 genauer erläutert. Die Arbeitsgruppe empfiehlt die Verwendung ihrer Formel erst bei Kindern mit einer Körperoberfläche über $0,5\text{ m}^2$. Aus diesem Grund werden für den Vergleich nur 183 Herzkatheteruntersuchungen berücksichtigt. In der Abbildung 4.12 ist auf der Abszisse die Körperoberfläche und auf der Ordinate die Durchmesser des Aortenisthmus bzw. der Stents aufgetragen. Die Stentdurchmesser sind als blaue Punkte dargestellt. Die rote Linie spiegelt die physiologischen Aortenisthmusdurchmesser wieder. Das 2σ -Konfidenzintervall liegt innerhalb der beiden gestrichelten Linien. Wie erwartet, liegt ein Großteil der in dieser Studie erzielten Stentdurchmesser innerhalb

4 Ergebnisse und Abschätzungen der statistischen Untersuchungen

des 2σ -Konfidenzintervalls. Bei einigen Kindern mit größeren Körperoberflächen ist die Tendenz vorhanden, dass vergleichsweise kleinere Stentdurchmesser als der physiologische Aortenisthmusdurchmesser eingesetzt wurden.

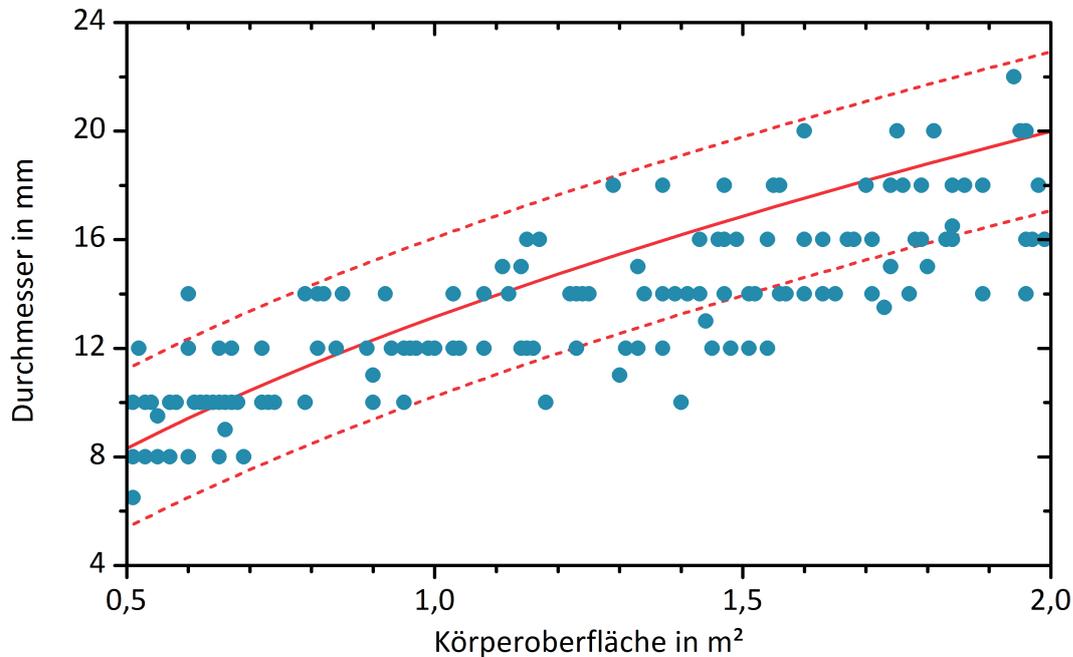


Abb. 4.12: 183 Stentdurchmesser (blaue Punkte) werden mit den nach der Formel 3.1 berechneten physiologischen Aortenisthmusdurchmessern der Studie von Kaiser et. al [64] verglichen. Das 2σ -Konfidenzintervall liegt innerhalb der beiden gestrichelten Linien.

In der nächsten Abbildung 4.13 wird der Vergleich auf das Alter in Jahren bezogen. Auf der Abszisse sind die Körperlängen und auf der Ordinate die Durchmesser des Aortenisthmus bzw. der Stents aufgetragen. Die Formel 3.1 von Kaiser et al. [64] liefert für jedes Kind bis zum 18. Lebensjahr mit einem Körperlängenwachstum und einem Gewichtsverhalten entlang einer definierten Perzentile seinen für die Perzentile zu erwartenden physiologischen Aortenisthmusdurchmesser.

Bis zum 18. Lebensjahr sind alle Körperlängen zwischen der 3. Perzentile und der 97. Perzentile entsprechend den sieben Referenzperzentilen des KiGGS [66] beschreibbar. Über die Entwicklung der Körperlänge unterhalb der 3. Perzentile ist keine Aussage möglich, da deren Wachstumsverhalten bisher nicht untersucht wurde. Daher wurden alle Stentdurchmesser von Patienten mit einer Körperlänge unter der 3. Referenzperzentile für den Vergleich

4.5 Vergleich der Stentdurchmesser mit physiologischen Aortenisthmusdurchmessern

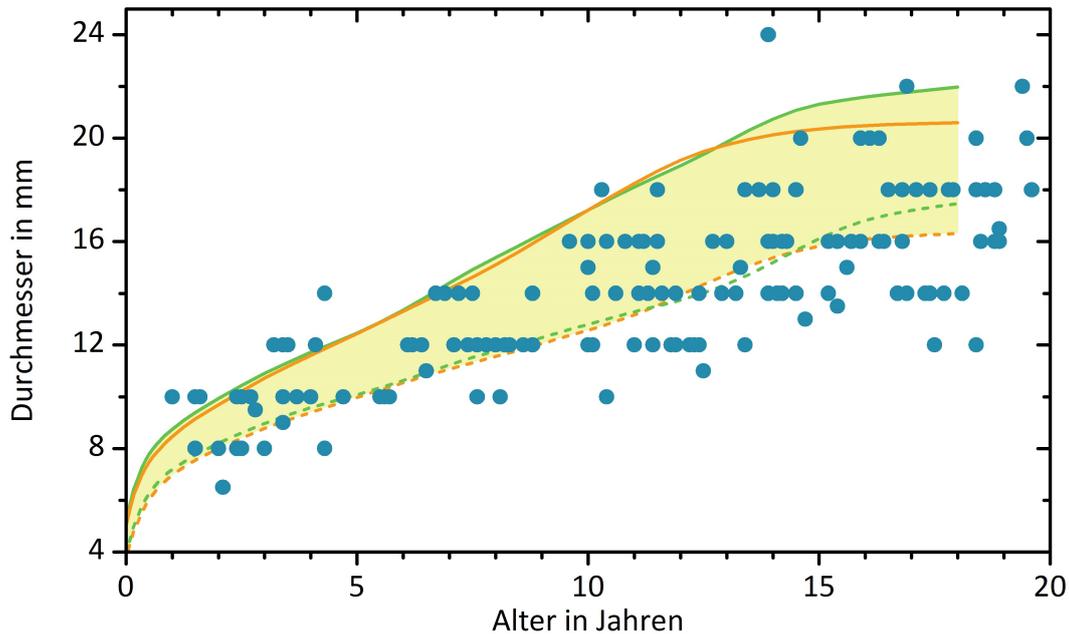


Abb. 4.13: Stentdurchmesser (blaue Punkte). Die physiologischen Aortenisthmusdurchmesser wurden mithilfe der Formel 3.1 und den Referenzwerten für Körperlänge und Körpergewicht des KiGGS [66] bis zum 18. Lebensjahr errechnet. Die 3. bzw. 97. Perzentile der Aortenisthmusdurchmesser sind als unterbrochene bzw. durchgehende Linien dargestellt (grün = Jungen, orange = Mädchen). Einzelne erzielte Stentdurchmesser liegen unterhalb der 3. Perzentile des physiologischen Aortenisthmusdurchmessers – dennoch ohne einen Restgradienten zu verursachen.

nicht herangezogen. Außerdem wurden für den Vergleich nur Patienten mit einer Körperoberfläche über $0,5 \text{ m}^2$ eingeschlossen. Durch diese beiden Einschränkungen wurden für den Vergleich lediglich die Stentdurchmesser von insgesamt 153 Herzkatheteruntersuchungen verwendet.

Zur vereinfachten Übersicht werden die kleinsten und die größten physiologischen Aortenisthmusdurchmesser entsprechend der 3. und der 97. Perzentile für jedes Geschlecht aufgetragen. Die grünen Linien entsprechen den zu erwartenden Aortenisthmusdurchmessern bei Jungen und die orangefarbenen Linien den Durchmessern bei Mädchen. Die 3. Perzentile ist als unterbrochene und die 97. Perzentile als durchgezogene Linie dargestellt. Die gelbe Fläche markiert den Erwartungsbereich für die physiologischen Aortenisthmusdurchmesser zwischen der 3. und 97. Perzentile. Es zeigt sich eine Überlappung der bei den Herzkatheteruntersuchungen erzielten Stentdurchmesser mit dem gelben Bereich. Da die

4 Ergebnisse und Abschätzungen der statistischen Untersuchungen

Studiengruppe Patienten bis zu einem Alter von zwanzig Jahren einschließt, liegen einige Stentdurchmesser rechts vom Erwartungsbereich der physiologischen Aortenisthmusdurchmesser. Bei einem Alter über achtzehn Jahren ist kein Vergleich mehr möglich.

Hier zeigt sich erneut eine Tendenz, dass bei kleineren Kindern vergleichsweise eher größere Stentdurchmesser (Werte über der 97. Perzentile der Aortenisthmusdurchmesser) und bei größeren Kindern eher kleinere Stentdurchmesser (Werte unter der 3. Perzentile der Aortenisthmusdurchmesser) eingesetzt wurden. Obwohl vereinzelte Stentdurchmesser unterhalb der 3. Perzentile und demnach außerhalb des Erwartungsbereiches des physiologischen Aortenisthmusdurchmessers liegen, hat der durch die Stentimplantation bzw. Stentnachdilatation erzielte kleinere Gefäßdurchmesser bei keinem Patienten einen signifikanten Restgradienten verursacht.

5 Diskussion und Einordnung der Ergebnisse vor dem Hintergrund der Literatur

In diesem Kapitel werden die Erkenntnisse dieser retrospektiven Studie an 155 Patienten mit 218 Herzkatheteruntersuchungen mit Ergebnissen publizierter Studien verglichen. Der Literaturvergleich bewertet sowohl die Stentimplantation als Therapieoption als auch die Sicherheit der notwendigen Stentnachdilatationen. Außerdem werden die Korrelation des Stentdurchmessers mit der Körperlänge und die Belastbarkeit der Stentformel 4.1 überprüft. Des Weiteren wird die Beschreibung des Körperlängenwachstums und die Berechnung des Zeitpunktes des Wachstumsabschlusses beurteilt. Die kritische Auseinandersetzung mit den Limitationen und Stärken dieser Dissertation schließen dieses Kapitel ab.

5.1 Stentimplantation als effektive und sichere Therapiealternative

Verschiedene Studien stellen seit der Einführung der katheterassoziierten Therapie die Wirksamkeit und die Ergebnisse einer perkutanen Therapie denen einer Operation gegenüber. Die Literaturrecherche verdeutlicht, dass die perkutane Interventionstherapie mit oder ohne Stentimplantation bei einer Aortenisthmusstenose im Laufe der letzten Jahre mit der steigenden Erfahrung der Kinderkardiologen an Sicherheit und Effizienz gewonnen

hat.

Die Ergebnisse dieser Dissertation bestätigen, dass eine Stenttherapie sicher und mit guten Ergebnissen durchführbar ist. Bei allen 218 Herzkathetereingriffen mit Stentimplantationen bzw. Stentnachdilatationen hatten die Patienten nach der Intervention über dem Aortenisthmus entweder keinen oder einen geringen Restgradienten unter 10 mmHg.

2007 haben Rodés-Cabau et al. [32] die chirurgische Therapie und die perkutane Ballonangioplastie mit oder ohne Stentimplantation bei der nativen Aortenisthmusstenose bei 80 Kindern über einem Lebensjahr (12 ± 10 Jahre) untersucht. Die Arbeitsgruppe kommt zu dem Ergebnis, dass die Ergebnisse einer Ballonangioplastie und einer operativen Therapie vergleichbar sind. Durch eine perkutane Therapie wird die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer bei chirurgischen Eingriffen von sieben Tagen auf einen Tag reduziert. Jedoch stellt eine höhere Inzidenz von Aortenaneurysmen von 24 Prozent statt unter 1 Prozent einen signifikanten Nachteil dar (Signifikanzwert $p = 0,01$).

Eine mögliche Ursache für die unterschiedliche Inzidenz der Aortenaneurysmen liegt möglicherweise in der histopathologischen Ursache begründet. Bereits im Abschnitt 2.4.2 wurde beschrieben, dass eine Medianekrose eine Aneurysmenbildung begünstigt. Da bei einer operativen Resektion des pathologischen Aortenabschnittes gegebenenfalls auch eine beginnende bzw. eine vorhandene zystische Medianekrose entfernt wird, treten nach einer erfolgreichen Operation Aneurysmen weniger auf. Diese Gefahr bleibt bei einer Ballonangioplastie und einer Stentimplantation bestehen, da hierbei keine Gewebeentfernung erfolgt.

2011 haben Forbes et al. [78] in einer nicht randomisierten Beobachtungsstudie an 350 Patienten (0,1 Jahre bis 74,3 Jahre) mit nativer Aortenisthmusstenose die Sicherheit und die Effizienz der drei Therapieformen (Operation, Ballonangioplastie und Stentimplantation) untersucht und untereinander verglichen. Die fehlende Randomisierung, die Altersunterschiede, die unterschiedliche Gruppengröße als auch externe Faktoren erschweren den direkten Vergleich zwischen den drei Gruppen. Dennoch zeigt diese Studie die Überlegenheit der Stentimplantationen. Die Patienten haben nach einer Stenttherapie kürzere

5.2 Untersuchung des Körperlängenwachstums und Ende der Wachstumsphase

Krankenhausaufenthalte als nach einer chirurgischen Intervention (2,4 Tage bzw. 6,4 Tage; $p \leq 0,001$) und weniger akute Komplikationen als nach einer chirurgischen Therapie oder einer Ballonangioplastie (2,3 Prozent, 8,1 Prozent bzw. 9,8 Prozent; $p \leq 0,001$). Nach einer Stentimplantation sind die Inzidenzen einer akuten oder späten Aortenwandverletzung niedriger als nach einer Ballonangioplastie bzw. Operation (3,1 Prozent, 21,4 Prozent bzw. 11,5 Prozent; $p \leq 0,004$). Jedoch benötigen die Patienten nach einer Stentimplantation vergleichsweise häufiger einen erneuten Eingriff.

Die Ergebnisse der zitierten Studien und dieser Dissertation zeigen, dass die Stentimplantation eine effektive und sichere Therapiealternative bei der Behandlung der Aortenisthmusstenose ist. Die Stenttherapie wird bereits bei erwachsenen Patienten mit großem Erfolg eingesetzt [42, 59]. Bei Neugeborenen und Kindern stellt sie aufgrund des Körperlängenwachstums und der regelmäßig benötigten neuen Stentdurchmesser mit wiederholten Herzkatheteruntersuchungen eine neue Herausforderung dar. Aufgrund der relativ kurzen Nachbeobachtungszeit seit der Einführung der Stenttherapie in der Kinderkardiologie lässt sich bisher nur bedingt eine Vorhersage treffen, inwieweit die Stentimplantation sich als Standardtherapie bei der Aortenisthmusstenose bei Neugeborenen und Kindern etablieren kann. Dennoch geben die Ergebnisse bereits publizierter Studien und auch dieser Dissertation die Hoffnung, dass die Aortenisthmusstenose bei Kindern mit einer Stentimplantation erfolgreich behandelt werden, sodass diese Therapieform auch bei jüngeren Patienten anwendbar ist.

5.2 Untersuchung des Körperlängenwachstums und Ende der Wachstumsphase

Diese Dissertation untersucht die Stenttherapie bei der Aortenisthmusstenose im Laufe des Körperlängenwachstums. Zunächst wurde ein Alter für das Wachstumsende definiert, das gleichzeitig die obere Altersgrenze für die Studienpopulation festlegte.

Um die individuelle Körperlänge eines Patienten mit der anderer Kinder zu vergleichen,

5 Diskussion und Einordnung der Ergebnisse vor dem Hintergrund der Literatur

werden die sieben Referenzperzentilen für das Körperlängenwachstum aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [66] verwendet. Diese spiegeln im Vergleich zu den Wachstumskurven der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bzw. des amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [79] die Körperlängen der deutschen Population besser wieder [80]. Im Rahmen des KiGGS [66] hat das Robert Koch-Institut zwischen 2003 und 2006 verschiedene Körpermaße von insgesamt mehr als 17 000 Kinder und Jugendliche im Alter von 4 Monaten und 17,98 Jahren standardisiert vermessen. Der KiGGS-Datensatz wurde um Daten zum Zeitpunkt der Geburt aus den Perinatalerhebungen von 1995 bis 2000 ergänzt. Anhand des Verlaufs der Wachstumskurven der WHO erfolgte eine Interpolation der Werte für den ersten und zweiten Lebensmonat [66].

Aufgrund der älteren Perinataldaten und der Interpolationen sind die Werte unter vier Monaten mit gewissen Ungenauigkeiten behaftet. Des Weiteren muss die obere Altersgrenze bei 18 Jahren kritisch gewertet werden, denn ein Vergleich der mittleren Körperlängen aus dem KiGGS mit den mittleren Körperlängen aus dem Mikrozensus 2009 [68] verdeutlicht, dass das Körperlängenwachstum der Männer mit dem 18. Lebensjahr noch nicht abgeschlossen ist. Der Mikrozensus ist eine amtliche Repräsentativstatistik über die Bevölkerung in Deutschland. Die Befragung erfolgt nach dem Zufallsprinzip und alle ausgewählten Haushalte haben eine persönliche Auskunftspflicht, sodass Ausfälle mit rund drei Prozent sehr gering sind [68].

Auf Grundlage der beiden genannten Datensätze erfolgte eine Interpolation der Körperlängen für das Alter zwischen 18 und 20 Jahren. Ein Wachstumsstopp wurde in dieser Dissertation als eine Längenveränderung von unter 2,4 cm pro Jahr bzw. unter 0,2 cm pro Monat definiert. Rechnerisch liegt das Ende des Körperlängenwachstums bei 16,2 Jahren bei Mädchen/Frauen und bei 19,9 Jahren bei Jungen/Männern. Im Unterschied dazu fanden Roelants et al. [81] ein vernachlässigbar geringes Wachstum erst nach dem 21. Lebensjahr mit weniger als 1 mm/Jahr. Das bedeutet, dass die bisher verwendeten Wachstumskurven des KiGGS zumindest bei der männlichen Bevölkerung wegen der fehlenden

5.3 Abhängigkeit des Stentdurchmessers von der Körperlänge

Berücksichtigung des Wachstumsendes nicht vollständig sind. Die Angabe für die weibliche Bevölkerung gleicht dem Ergebnis der Interpolation.

Die Literaturrecherche zeigt, dass die Datengrundlage bezüglich existierender Referenzwerte für Kinder und Jugendliche in Deutschland unbefriedigend sind [66] und bisher der Abschluss des Körperlängenwachstums von Kindern unzureichend untersucht wurde. In welchem tatsächlichen Alter das somatische Wachstum zum Stillstand kommt, muss in zukünftigen Studien unter Einbeziehung einer größeren Altersspanne untersucht werden. Zudem sind die Wachstumskurven in Hinblick auf eine mögliche säkulare Akzeleration, d. h. die Größenzunahme in allen Altersgruppen mit einer beschleunigten Körperentwicklung und einem früheren Abschluss des Körperlängenwachstums, ebenfalls regelmäßig zu aktualisieren [81].

Bis zur Erstellung neuer Wachstumskurven ist der KiGGS die bisher größte bundesweite repräsentative Untersuchung des Körperlängenwachstums, da ein Kind stellvertretend für etwa 800 Kinder seines Alters steht. Durch die Interpolationen zu Beginn und am Ende der Perzentilkurven stellen die hier verwendeten erweiterten Referenzperzentilen (Abbildung 3.3) eine gute statistisch annähernde Beschreibung der realen Körperlängen dar.

5.3 Abhängigkeit des Stentdurchmessers von der Körperlänge

In bisherigen Studien wurde der Stent- bzw. Ballondurchmesser so ausgewählt, dass dieser nicht größer als 1–2 mm des prästenotischen Gefäßabschnittes war. Aus diesem Grund haben einige Stents in dem dilatierten poststenotischen Gebiet keine Anheftung an die Gefäßwand [1]. Am Deutschen Herzzentrum Berlin haben die Kinderkardiologen den Stentdurchmesser so ausgesucht, dass dieser genau die Hälfte der Summe des Aortendurchmessers am transversalen Aortenbogen und auf Höhe des Zwerchfells beträgt. Es stellt sich nun die Frage, ob der Stentdurchmesser nur mittels einer manuellen Ausmessung am Angiogramm während der Herzkatheteruntersuchung bestimmt werden kann oder ob dieser bereits prä-

5 Diskussion und Einordnung der Ergebnisse vor dem Hintergrund der Literatur

interventionell definierbar ist. Zur Untersuchung einer Gesetzmäßigkeit und Abhängigkeit des Stentdurchmessers von körperlichen Parametern erfolgen Korrelationsanalysen.

Die Tabelle 4.6 und die Abbildung 4.1 fassen die Ergebnisse der Korrelationsanalysen nach Kendall mit dem Stentdurchmesser und den Körperparametern Alter, Körpergewicht und Körperlänge zusammen. Die Körperlänge wird als Bezugsgröße für den Stentdurchmesser gewählt, da dieser Parameter in den Auswertungen einerseits eine signifikante positive Korrelation ($\tau_b = 0,742$; $p = 0,001$) aufweist und andererseits im klinischen Alltag schnell, einfach und zuverlässig erhebbar ist. Nach graphischer Darstellung wird die Hypothese aufgestellt, dass der Stentdurchmesser linear von der Körperlänge abhängig ist (Abbildung 4.2) und der Zusammenhang durch eine lineare Funktion $f(x) = a \cdot x + b$ beschreibbar ist. Da jedoch die Gesamtpopulation eine große Streuung der Körperlängen aufweist und das möglicherweise zu einer Ungenauigkeit der Berechnung führt, wird im nächsten Schritt die Studienpopulation in Unterpopulationen mit geringerer Streuung aufgeteilt.

Entsprechend den erweiterten Referenzperzentilen erfolgt die Einteilung der Patienten ihrer Körperlänge nach in die acht verschiedenen Perzentilgruppen (Abbildung 4.3 und 4.4). Erneute lineare Regressionsanalysen innerhalb der Perzentilgruppen (Abbildungen 4.5 und 4.6) ermitteln die in der Tabelle 4.8 gelisteten Schätzungen des Regressionskoeffizienten a und des Achsenabschnittes b . Die Parameterschätzungen der einzelnen Perzentilgruppen zeigen einen minimalen Werteunterschied. Die Korrelationskoeffizienten r liegen in einem positiven Bereich zwischen 0,07 und 0,1. Bei einer geringen Besetzung der [PG7] und [PG8] mit neun bzw. acht Patienten (je vier Prozent der Studienpopulation) werden deren ungenaueren Parameterschätzungen bei der Mittelwertbildung nicht berücksichtigt. Die Standardabweichung der Mittelwerte für a und b der Gruppen [PG1] bis [PG6] sind vergleichsweise kleiner. Die Werte des Regressionskoeffizienten und des Achsenabschnittes der Regressionsgeraden durch die gesamte Studienpopulation (Abbildung 4.2) liegen innerhalb des 1σ -Konfidenzintervalls der Parameterschätzung für a und b , sodass die Regressionsgerade durch die Gesamtpopulation für die Abschätzung des Stentdurchmessers aus der Körperlänge verwendet wird. Es wird betont, dass der lineare Zusammenhang

5.4 Belastbarkeit der Stentformel im Literaturvergleich

zwischen diesen beiden Parametern bei einem Patientenkollektiv bis zu einem Alter von zwanzig Jahren beobachtet wurde.

Bereits 1977 haben van Meurs-van Woezik et al. [82] die physiologischen Kaliber von verschiedenen Herzstrukturen in Bezug zu verschiedenen körperlichen Parametern untersucht. Ihre Berechnungen zeigen, dass eine lineare Korrelation zwischen der Körperlänge und den Aortendurchmessern vorliegt. Die Körperlänge ist außerdem ein sinnvoller Parameter, da sie im Vergleich zum Körpergewicht keinen kurzfristigen Schwankungen unterliegt. Hager et al. [83] bestätigen die signifikanten Zusammenhänge bei Kindern zwischen den körperlichen Attributen Körperlänge, Körpergewicht oder Körperoberfläche mit den Aortendimensionen.

Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigen, dass die Stenttherapie durch eine Darstellung des Stentdurchmessers als lineare Funktion der Körperlänge zu jedem Zeitpunkt beschreibbar und planbar ist. Im klinischen Alltag vereinfacht die graphische Darstellung der Formel 4.1 in Form von Länge-für-Stent-Kurven (LFS-Kurven, Abbildung 5.1) die Auswahl eines passenden Stentdurchmessers. Der Aufbau der sieben geschlechts- und altersbezogenen LFS-Kurven gleicht den bekannten Wachstumskurven. Zusätzlich verbinden horizontale rosafarbene Linien die kommerziell zum Zeitpunkt der Interventionen am Deutschen Herzzentrum Berlin verfügbaren Stentdurchmesser mit ihren minimalen Bezugskörperlängen. Die LFS-Kurven beinhalten nicht nur die Informationen, ab welcher Bezugskörperlänge welcher Stentdurchmesser notwendig ist, sondern auch in welchem Alter, in Abhängigkeit von der Körperlängenperzentile, die Körperlänge für den nächstgrößeren Stentdurchmesser erreicht wird.

5.4 Belastbarkeit der Stentformel im Literaturvergleich

Um die Effizienz und die Belastbarkeit der Formel 4.1 zur Berechnung des Stentdurchmessers aus der Körperlänge zu überprüfen, wird sie mit den Ergebnissen aus zwei publizierten Studien verglichen.

Eine MRT-Studie von Garcier et al. [84] aus dem Jahr 2003 untersuchte den mittleren

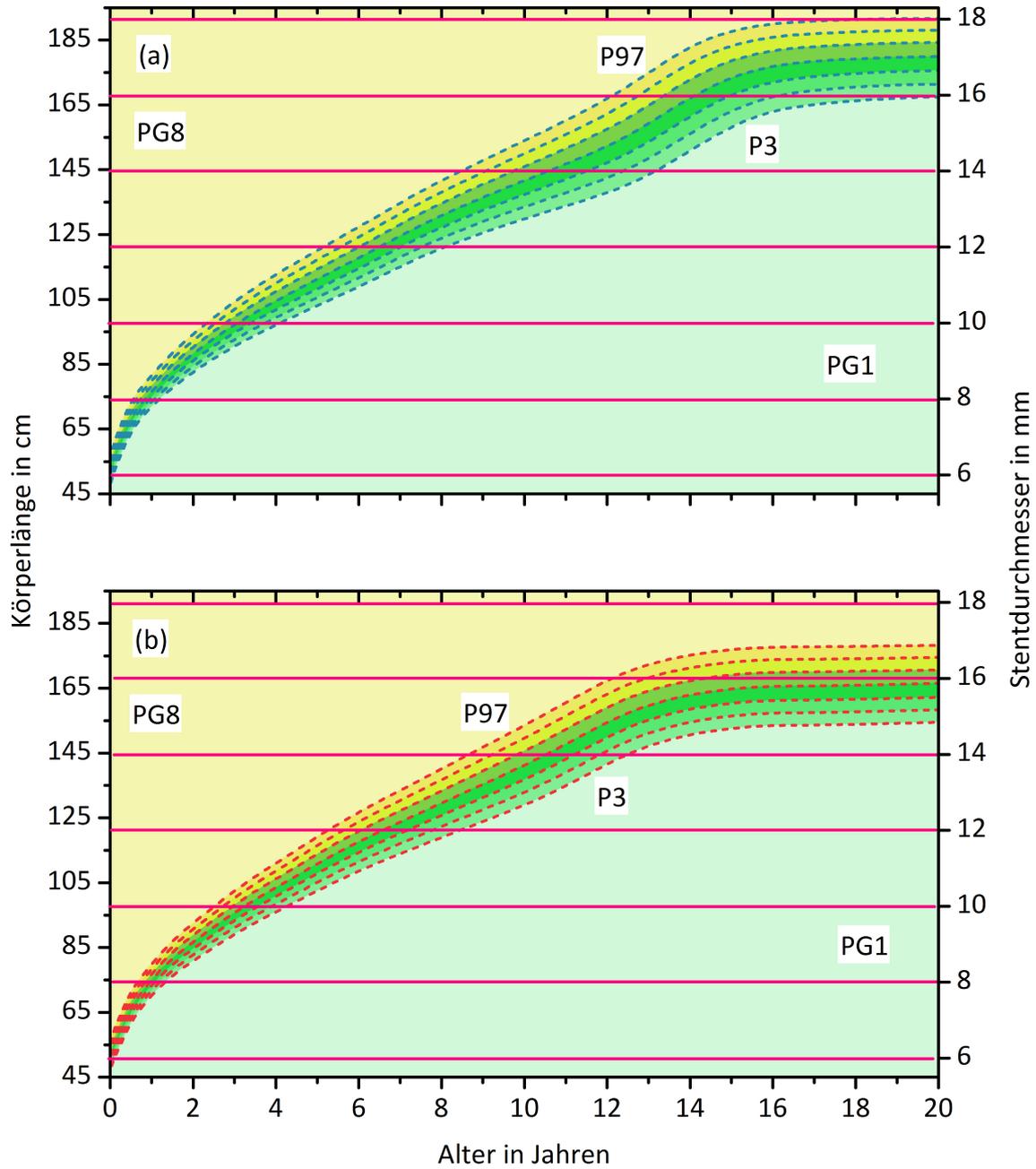


Abb. 5.1: LFS-Kurven für (a) Jungen und (b) Mädchen bis zu einem Alter von 20 Jahren. Für jedes Geschlecht sind die sieben Referenzperzentilen P3 bis P97 dargestellt. Jede Perzentilgruppe [PG1] bis [PG8] ist einer Farbe zugeordnet.

5.4 Belastbarkeit der Stentformel im Literaturvergleich

Durchmesser des distalen Aortenbogens bei 66 herzgesunden erwachsenen Patienten mit einem mittleren Alter von 44,1 Jahren (19,1 Jahre bis 82,4 Jahre). Frauen haben einen kleineren mittleren Durchmesser von $21,1 \pm 3,2$ mm als Männer ($26,1 \pm 4,3$ mm). Im Mittel wird ungeachtet des Geschlechts ein Gefäßdurchmesser von $25 \pm 4,6$ mm gefunden.

Anhand der Formel 4.1 kann der mittlere zu erwartende Stentdurchmesser für einen gradientenfreien Blutfluss durch den Aortenisthmus für junge durchschnittlich große Männer und Frauen berechnet werden. Die Durchschnittsgröße eines Mannes bzw. einer Frau (50. Perzentile) sind dem Mikrozensus 2009 [68] entnommen. Bei jungen Männern mit einer durchschnittlichen Körperlänge von 178 cm ist ein mittlerer Stentdurchmesser von $0,0856 \cdot 178 + 1,637 = 16,87$ mm notwendig. Junge Frauen mit einer durchschnittlichen Körperlänge von 165 cm benötigen einen Stent mit einem mittleren Durchmesser von $0,0856 \cdot 165 + 1,637 = 15,76$ mm.

Der Vergleich der von Garcier et al. [84] publizierten Aortendurchmesser mit den errechneten Werten der Formel 4.1 zeigt, dass die geschätzten Stentdurchmesser dieser Dissertation kleiner ausfallen. Eine mögliche Erklärung ist, dass aufgrund einer geringeren Körperlänge ein kleinerer Stentdurchmesser eingesetzt wurde, als bei gesunden Probanden gleichen Alters und Geschlechts zu erwarten wäre. Bei 63 Prozent der Studienpatienten waren die Körperlängen geringer als die 50. Referenzperzentile. 19 Prozent der Kinder gehörten aufgrund ihrer geringen Körperlänge sogar in die kleinste Perzentilgruppe [P3] (Tabelle 4.7). Durch die starke Gewichtung der kleinen Körperlängen und den daraus resultierenden kleineren Stentdurchmessern basiert demnach die Stentformel tendenziell auf kleineren Werten.

Eine weitere Erklärung für diesen Unterschied ist die Tatsache, dass die Studie von Garcier et al. [84] eine ältere Population mit einem mittleren Alter von 44,1 Jahren untersuchte. Im Gegensatz dazu wurden die Berechnungen dieser Dissertation an Kindern und jungen Erwachsenen bis zu einem Alter von zwanzig Jahren durchgeführt. Das hat zur Folge, dass die Vorhersage des Stentdurchmessers mittels der vorliegenden Formel 4.1 nur im Laufe des Körperlängenwachstums aussagekräftig ist. Wir empfehlen diese Formel bei Patienten

5 Diskussion und Einordnung der Ergebnisse vor dem Hintergrund der Literatur

über einem Lebensalter von zwanzig Jahren nicht mehr anzuwenden, da Gefäßveränderungen und Stentdurchmesser bei einem älteren Patientenkollektiv hier nicht untersucht wurden. Eine Zunahme der Aortendurchmesser im Erwachsenenalter wurde von Hager et al. [83] beschrieben, jedoch war diese am Aortenisthmus nicht signifikant. Zudem konnte keine Korrelation der Gefäßdurchmesser mit den biometrischen Daten (Körperlänge, Körpergewicht und Körperoberfläche) beobachtet werden. Wie der Aortenisthmus sich nach dem Körperlängenwachstum weiterentwickelt und ob dieser ähnlich der Aortenwurzel mit jedem Jahrzehnt weiterwächst [64], kann im Rahmen dieser Dissertation nicht beantwortet werden. Die Untersuchung des Stentverhaltens bei einer älteren Studienpopulation und die Anpassung der Formel 4.1 für einen Einsatz über das 20. Lebensjahr hinaus ist das Ziel zukünftiger Studien.

Der zweite Literaturvergleich erfolgt mit einer Studie von Kaiser et al. [64]. Der Vergleich in der Abbildung 4.12 basiert auf der Körperoberfläche. Die bei den Herzkatheteruntersuchungen erzielten Stentdurchmesser (blaue Punkte) werden in Bezug zu den nach der Formel 3.1 errechneten physiologischen Aortenisthmusdurchmesser (durchgezogene rote Linie) gesetzt. Hier zeigt sich eine gute Überlappung der 183 Stentdurchmesser mit dem 2σ -Konfidenzintervall innerhalb der gestrichelten roten Linien. Bei einigen Kindern mit größeren Körperoberflächen ist der erzielte Stentdurchmesser vergleichsweise kleiner als der zu erwartende Aortenisthmusdurchmesser.

Der nächste Vergleich in der Abbildung 4.13 basiert auf das Alter. Die physiologischen Aortenisthmusdurchmesser wurden nach der Formel 3.1 für jedes Alter und den altersbezogenen Referenzkörperlängen und Referenzkörpergewichten aus dem KiGGS [66] berechnet. Da im KiGGS-Datensatz bis zu einem Alter von achtzehn Jahren Referenzkörpergewichte angegeben sind, wurden dementsprechend die Referenzkörperoberflächen auch nur bis zu einem Alter von achtzehn Jahren berechnet. Aus diesem Grund sind Aussagen über die physiologischen Aortenisthmusdurchmesser für das Alter zwischen achtzehn und zwanzig Jahren nicht möglich. Des Weiteren ist das Wachstumsverhalten der Patienten mit einer Körperlänge unter der altersspezifischen 3. Referenzperzentile bisher nicht untersucht wor-

5.4 Belastbarkeit der Stentformel im Literaturvergleich

den, sodass der Vergleich mit Patienten mit einer Körperlänge innerhalb des beschreibbaren Bereichs zwischen der 3. und 97. Perzentile durchgeführt wird. Außerdem empfehlen Kaiser et al. [64], deren Formel zur Berechnung der Aortendurchmesser nicht bei Kindern mit einer geringeren Körperoberfläche als $0,5 \text{ m}^2$ zu benutzen.

Aus den oben genannten Gründen werden für den Vergleich die Stentdurchmesser von 153 Herzkatheteruntersuchungen einbezogen. Die geschlechtsspezifischen durchgezogenen Linien (grüne für Jungen und orangefarbene für Mädchen) markieren die 3. und die 97. Perzentile der zu erwartenden Aortenisthmusdurchmesser. Die gelbe Fläche zwischen diesen beiden Perzentilen spiegelt 94 Prozent der zu erwartenden physiologischen Werte wider. Es wird deutlich, dass ein Großteil der Stentdurchmesser innerhalb des errechneten Wertebereiches der physiologischen Aortenisthmusdurchmesser liegt. Dennoch sind auch einige Stentdurchmesser kleiner als die 3. Perzentile der physiologischen Werte. Zudem wird die Tendenz ersichtlich, dass bei kleineren Kindern eher größere Stentdurchmesser und bei älteren Kindern eher kleinere Stentdurchmesser zum Einsatz kamen. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist, dass Neugeborene mit Aortenisthmusstenose noch eine vergleichsweise normale Körperlänge besitzen, jedoch wird das Körperlängenwachstum durch die lebenslange Erkrankung beeinflusst, sodass im Mittel geringere Körperlängen als gleichaltrige Kinder erreicht werden. Aus diesem Grund werden auch kleinere Stentdurchmesser als der zu erwartende physiologische Aortenisthmusdurchmesser eingesetzt, sodass die Stentformel 4.1 auf vergleichsweise kleinere Stentdurchmesser basiert. In der Abbildung 5.2 entsprechen die blauen Linien die 3. und 97. Perzentile der nach der Formel 4.1 geschätzten Stentdurchmesser. Es wird deutlich, dass der beobachtete Unterschied zwischen den physiologischen Aortenisthmusdurchmessern und den geschätzten Stentdurchmessern mit dem Alter zunimmt und die Kurven im Laufe des Körperwachstums auseinander weichen.

Eine weitere Erklärung für die tendenziell kleineren Stentdurchmesser in der Studiengruppe ist die unterschiedliche Zusammensetzung der Beobachtungsgruppen. Sowohl die MRT-Studie von Garcier et al. [84] als auch die Studiengruppe von Kaiser et al. [64] haben herzhafte Patienten bzw. Probanden untersucht, während alle Patienten dieser Disser-

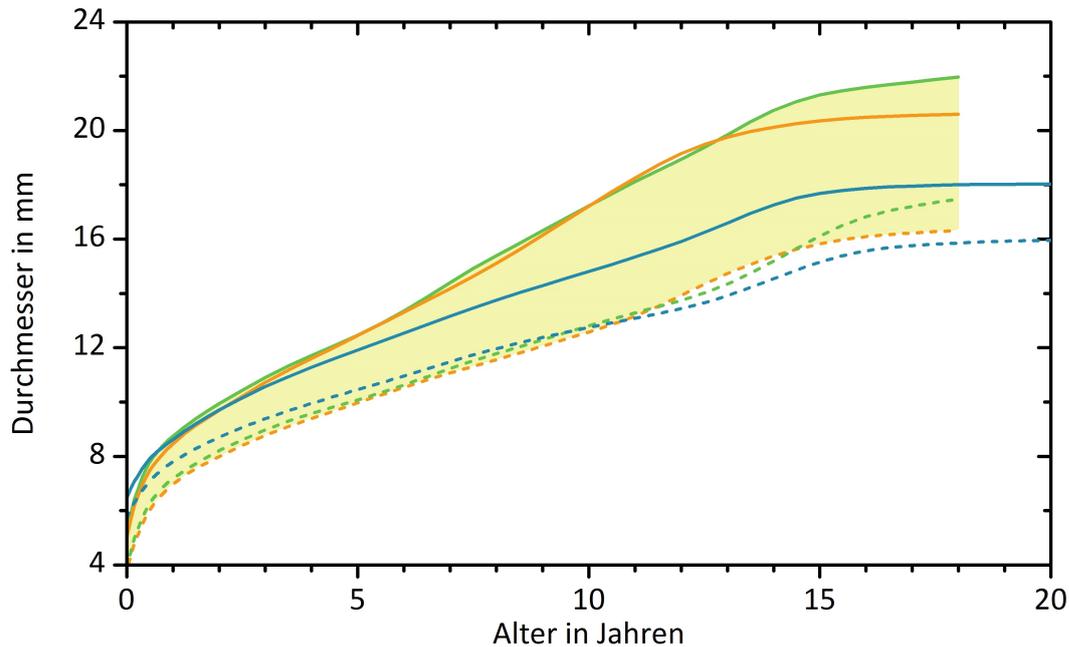


Abb. 5.2: Die errechneten physiologischen Aortenisthmusdurchmesser wurden mithilfe der Formel 3.1 aus der Studie von Kaiser et al. [64] und den Referenzwerten des KiGGS [66] für Körperlänge und Körpergewicht bis zum 18. Lebensjahr errechnet. Die 3. bzw. die 97. Perzentile der Aortenisthmusdurchmesser werden als unterbrochene bzw. durchgehende Linien dargestellt (grün = Jungen, orange = Mädchen). Die blauen Linien geben die 3. und 97. Perzentile der mit der Stentformel 4.1 errechneten Stentdurchmesser wieder.

tation an einer Aortenisthmusstenose mit einem zu kleinen Isthmusedurchmesser erkrankt waren. Das Ziel der Behandlung einer Aortenisthmusstenose ist primär die Symptomfreiheit. Durch eine Dilatation mittels eines Stenteinsatzes konnte der Aortenisthmus aufgrund der veränderten Anatomie näherungsweise auf einen physiologischen Durchmesser angeho- ben werden.

Des Weiteren hatten einige Patienten zusätzlich eine postoperativ vernarbte Gewebeum- gebung, die keine zu große passive Dehnung erlaubte. Um die betroffenen Patienten vor einer gefährlichen Überdilatation und damit einhergehenden Komplikationen, beispielswei- se Intimaeinrisse, Blutungen oder Aneurysmen, zu schützen, wurden in einigen Fällen die Stentimplantation von vornherein zweizeitig geplant [50], sodass bei der ersten Stentim- plantation gezielt ein kleinerer Stentdurchmesser implantiert wurde. Diese vergleichsweise kleineren Stentdurchmesser wurden bei der Erstellung der Formel 4.1 berücksichtigt, so-

5.5 Durchführbarkeit von Stentnachdilataationen

dass die Abschätzung tendenziell kleinere Werte ermittelt als bei gleichgeschlechtlichen und gleichaltrigen gesunden Kindern zu erwarten wäre (Abbildung 5.2).

Darüber hinaus lässt sich anmerken, dass in dieser Dissertation die Stentdurchmesser am angiographischen Bild präferentiell in der endsystolischen Phase ausgemessen wurde. Die Messungen bei den beiden Vergleichsstudien erfolgten an MRT-Bildern, die eine Summation von Aufnahmen aus verschiedenen kardialen Phasen darstellen. Durch die unterschiedlichen Untersuchungstechniken wird die Zuverlässigkeit des Vergleichs zusätzlich erschwert.

Der Literaturvergleich zeigt eine hervorragende Übereinstimmung des Großteils der implantierten Stentdurchmesser mit den physiologisch zu erwartenden Aortenisthmusdurchmessern. Obwohl in einigen Fällen ein Unterschied besteht, waren alle Studienpatienten der 218 Herzkatheteruntersuchungen postinterventionell über dem Aortenisthmus komplett gradientenfrei oder der gemessene postinterventionelle Restgradient lag unter 10 mmHg, sodass alle durchgeführten Stentimplantationen bzw. Stentnachdilataationen als erfolgreich gewertet werden.

Die Frage, ob ein gradientenfreier Blutdurchfluss auch unter anderen Bedingungen, z. B. bei körperlicher Belastung bzw. unter Stressbedingungen gewährleistet ist, kann in dieser Dissertation nicht beantwortet werden. Es ist denkbar, dass es einen Unterschied zwischen den Ruhe- und Belastungssituationen gibt, der möglicherweise die Entwicklung einer späteren arteriellen Hypertonie bedingt. Aus diesem Grund lautet die Empfehlung, dass alle Patienten nach einer Stenttherapie weiterhin im Rahmen von regelmäßigen Verlaufskontrollen nachuntersucht werden, um mögliche Spätkomplikationen der Aortenisthmusstenose oder eine frühzeitige Rekoarktation rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln.

5.5 Durchführbarkeit von Stentnachdilataationen

Die Einführung unter Abschnitt 2.4 hat bereits erläutert, dass jede heutzutage eingesetzte Therapieform der Aortenisthmusstenose das Risiko einer möglichen Restenosierung besitzt. Tritt eine Rekoarktation nach einer Stentimplantation auf und führt diese erneut zu klinischen Symptomen, ist sie mit einer Stentnachdilataation behandelbar. In dieser Dissertation

5 Diskussion und Einordnung der Ergebnisse vor dem Hintergrund der Literatur

wurde insgesamt bei 57 von 218 Herzkatheteruntersuchungen ein implantierter Stent erfolgreich nachdilatiert. Sechs Nachdilataationen wurden an beschichteten *Cheatham Platinum StentsTM* durchgeführt.

Kurz nach der Einführung der Stentimplantation bei Kindern postulierten Grifka et al. [85] 1993 die Durchführbarkeit von Stentnachdilataationen im Tierexperiment an sechs jungen Minischweinen. Intravaskulär einzeln oder in Reihe eingesetzte Stents bieten eine Langzeitdurchgängigkeit in einem eingeeengten Gefäß. Bei einer Restenosierung wird der bereits eingesetzte Stent mittels der Einzel- oder der Doppel-Ballon-Technik ohne Komplikationen auf die angrenzenden Aortendurchmesser dilatiert. Diese Erkenntnisse der Arbeitsgruppe lässt die Schlussfolgerung zu, dass eine Stentimplantation aufgrund möglicher Stentnachdilataationen das normale Körperwachstum nicht beeinträchtigt und somit eine Stenttherapie bei kleinen Kindern ebenfalls durchführbar ist.

Eine weitere retrospektive Studie von Zanjani et al. [55] aus 2008 bestätigt, dass Nachdilataationen bei Patienten mit einem medianen Alter von 6,5 Jahren (1 Monat bis 24 Jahre) und einer Aortenisthmusstenose sicher und effektiv sind. Eine Nachdilataation reduziert signifikant den Blutdruckgradienten von $26 \pm 13,8$ mmHg auf $7,9 \pm 6,5$ mmHg ($p \leq 0,001$). Außerdem wird eine signifikante Dilataation des Stentdurchmessers von $9,2 \pm 3,3$ mm auf $12,1 \pm 3,7$ mm ($p \leq 0,001$) erzielt. Eine Befürchtung, dass ein mit Polytetrafluoroethylen beschichteter Stent aufgrund einer möglichen Beschädigung der Beschichtung nicht reexpandierbar ist und demnach sein Einsatz bei noch wachsenden Kindern vermieden werden sollte [54], wurde durch Qureshi [50] widerlegt. Er hat beschichtete Stents sechs Monate postinterventionell dilatiert und einen zuvor verbliebenden Restgradienten behoben.

Da jede Stentnachdilataation mit einem erneuten Herzkathetereingriff verbunden ist, wurde eine neue Stentform mit dem Namen *Growth Stent* für die Behandlung von Aortenisthmusstenosen bei Kleinkindern und Kindern entwickelt. Durch die resorbierbaren Nähte zwischen den beiden Stenthälften wird konzeptionell das Gefäßwachstum nicht behindert. Diese Stents minimieren das Auftreten einer Restenosierung und halten die Anzahl der Nachdilataationen gering. Bei Zunahme der Körpergröße entfaltet sich der Stent selbststän-

5.6 Abhängigkeit der Anzahl der Stentnachdilatationen von der Wachstumsgeschwindigkeit

dig weiter und passt sich somit von alleine an den größer werdenden Aortendurchmesser des Kindes an [45, 56].

In dieser Dissertation bilden die *Growth Stents* die drittgrößte Stentfraktion und bereits bei 10 Prozent der Herzkatheteruntersuchungen wurde dieser neue Stenttyp verwendet. Jedoch ist der Beobachtungszeitraum dieser Dissertation zu klein, um belastbare Aussagen bezüglich der Langzeitprognose zu treffen. Ob und mit welchem Erfolg die *Growth Stents* in der Behandlung einer Aortenisthmusstenose bei Kindern eingesetzt werden und ob durch ihren Einsatz die Anzahl der notwendigen Stentnachdilatationen effektiv verringert werden, wird sich erst in zukünftigen Studien zeigen.

Die Ergebnisse vorheriger Studien und dieser Dissertation zeigen, dass Stentnachdilatationen sicher und effektiv durchgeführt werden, sodass die Stentimplantation als Therapieoption der Aortenisthmusstenose bei noch wachsenden Neugeborenen und Kindern ermöglicht wird.

5.6 Abhängigkeit der Anzahl der Stentnachdilatationen von der Wachstumsgeschwindigkeit

Beim Einsatz von klassischen Stentsorten bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern sind Stentnachdilatationen zwangsläufig Teil des Behandlungskonzeptes. Aus diesem Grund ist eine Abschätzung interessant, wie häufig ein Stent im Laufe des somatischen Wachstums eines Kindes nachdilatiert werden muss, um eine weitestgehende Stenosefreiheit bis ins Erwachsenenalter zu gewährleisten.

Eine retrospektive Beobachtungsstudie von Duke et al. [61] aus dem Jahr 2003 zeigt, dass Stents normalerweise innerhalb von sechs Monaten nach Implantation mit einer dünnen Schicht aus Neointima überwachsen werden. Diese Intimaneubildung führt auf der einen Seite zu einer festen Verankerung des Stentgerüsts in die Gefäßwand, auf der anderen Seite besteht die Gefahr einer Reduktion des Stentlumens. Eine geringe Lumenverkleinerung bis zu 2 mm wird in der Regel vom Körper gut toleriert. Eine höhergradige Lumeneinschrän-

5 Diskussion und Einordnung der Ergebnisse vor dem Hintergrund der Literatur

kung des gestenteten Segmentes führt jedoch zu einer Restenosierung. Insbesondere fällt die Dicke der Neointima bei kleineren Stentdurchmessern bzw. bei nicht komplett entfaltenen Stents größer ins Gewicht. Aus dieser Studie wird gefolgert, dass bei einer Lumenreduktion von 2 mm eine Stentnachdilatation bzw. eine neue Stentimplantation notwendig wird, um mögliche Gefäßverengungen zu beseitigen und einen ungehinderten Blutfluss durch den Stent wiederherzustellen. Die heutzutage kommerziell verfügbaren Stents unterscheiden sich jeweils um zwei Millimeter in ihren Durchmessern. Im nächsten Schritt wird untersucht, in welchen zeitlichen Abständen im Laufe des Körperlängenwachstums der nächstgrößere Stentdurchmesser zum Einsatz kommt.

Die Abbildung 5.3 fasst die Länge-für-Stent-Kurven (LFS-Kurven) für beide Geschlechter bis zu einem Alter von zwanzig Jahren zusammen. Die Schnittpunkte der LFS-Kurven mit den kommerziell verfügbaren Stentdurchmessern (horizontale rosafarbene Linien) geben für jeden Stentdurchmesser in Hinblick auf seine Bezugskörperlänge sein im Mittel minimales und maximales Bezugsalter als Begrenzung der rechteckigen Flächen an. Der Abbildung ist zu entnehmen, dass ein Stentdurchmesser von 12 mm sowohl bei einem großen 5,2-jährigen Jungen mit einer Körperlänge auf der 97. Perzentile als auch bei einem kleinen 13,2-jährigen Jungen mit einer Körperlänge auf der 3. Perzentile zum Einsatz kommt. Die blauen rechteckigen Gebiete visualisieren die Altersspanne für jeden einzelnen Stentdurchmesser: Je größer der Stentdurchmesser, desto größer wird auch die Altersspanne. Beim Wechsel von einem blauen Gebiet zum nächsten wird im Mittel ein neuer Stentdurchmesser notwendig werden. Dieser Durchmesser kann durch eine Stentnachdilatation oder durch eine neue Stentimplantation erzielt werden. Die Abbildung 5.3 verdeutlicht, dass im Laufe des Körperlängenwachstums im Mittel maximal acht verschiedene Stentdurchmesser von 4 mm bis 18 mm zum Einsatz kommen, wobei ein Stentdurchmesser von 4 mm eher bei einigen sehr kleinen Neugeborenen eingesetzt werden bzw. ein Stentdurchmesser von 18 mm eher bei jungen Erwachsenen mit einer Körperlänge über 191,2 cm zum Einsatz kommen.

In der Tabelle 4.9 ist für jeden Stentdurchmesser eine mittlere minimale Bezugskörperlänge angegeben. Aufgrund unterschiedlicher Wachstumsgeschwindigkeiten ergeben sich für

5.6 Abhängigkeit der Anzahl der Stentnachdilatationen von der Wachstumsgeschwindigkeit

Tab. 5.1: Altersabhängige Stentdurchmesser und Anzahl der Herzkatheteruntersuchungen für Jungen

[PG]	Stentdurchmesser in mm							HKU Anzahl	
	4	6	8	10	12	14	16		18
[PG2]	0	(1)	1 (2)	4 (2)	8 (1)	13 (2)	-	-	6
[PG3]	0	(1)	1 (1)	3 (10)	7 (7)	12 (5)	16 (4)	-	7
[PG4]	0	(1)	1 (0)	3 (6)	7 (1)	11 (7)	15 (1)	-	7
[PG5]	-	0	(11)	3 (1)	6 (7)	10 (7)	14 (2)	-	6
[PG6]	-	0	(10)	2 (10)	6 (1)	9 (10)	13 (5)	-	6
[PG7]	-	0	(8)	2 (7)	5 (7)	9 (1)	12 (10)	-	6
[PG8]	-	0	(7)	2 (5)	5 (2)	8 (6)	12 (2)	18 (5)	7

HKU = Herzkatheteruntersuchungen. Diese Tabelle verdeutlicht in Abhängigkeit von der Perzentilgruppe [PG], in welchem Alter in Jahren und Monaten welcher Stentdurchmesser notwendig ist. Die Monatsangaben sind in Klammern angegeben. Für jede Perzentilgruppe [PG2] bis [PG8] ist zudem die mittlere Anzahl der Herzkatheteruntersuchungen aufgelistet.

Tab. 5.2: Altersabhängige Stentdurchmesser und Anzahl der Herzkatheteruntersuchungen für Mädchen

[PG]	Stentdurchmesser in mm							HKU Anzahl
	4	6	8	10	12	14	16	
[PG2]	0	(1)	1 (5)	4 (4)	8 (6)	12 (7)	-	6
[PG3]	0	(1)	1 (2)	4 (0)	7 (10)	11 (11)	-	6
[PG4]	0	(1)	1 (1)	3 (7)	7 (2)	11 (4)	-	6
[PG5]	-	0	1 (0)	3 (4)	6 (7)	10 (7)	-	5
[PG6]	-	0	(11)	3 (0)	6 (1)	9 (11)	14 (5)	6
[PG7]	-	0	(10)	2 (10)	5 (8)	9 (4)	13 (0)	6
[PG8]	-	0	(8)	2 (7)	5 (4)	8 (8)	12 (2)	6

HKU = Herzkatheteruntersuchungen. Diese Tabelle verdeutlicht in Abhängigkeit von der Perzentilgruppe [PG], in welchem Alter in Jahren und Monaten welcher Stentdurchmesser notwendig wird. Die Monatsangaben sind in Klammern angegeben. Für jede Perzentilgruppe [PG2] bis [PG8] ist zudem die mittlere Anzahl der Herzkatheteruntersuchungen aufgelistet.

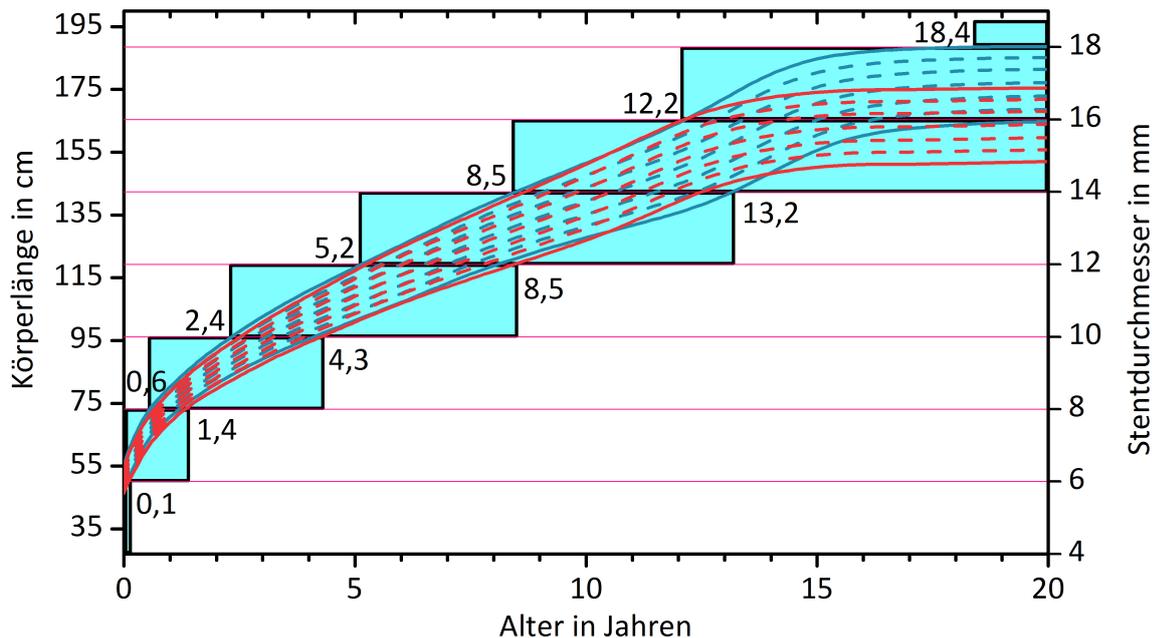


Abb. 5.3: LFS-Kurven der Jungen (blau) und der Mädchen (rot). Die 3. und die 97. Perzentile sind als durchgezogene Linien dargestellt. Die horizontalen rosafarbenen Linien verbinden die Stentdurchmesser mit ihren Bezugskörperlängen. Die blauen rechteckigen Gebiete spiegeln den Altersbereich für jeden Stentdurchmesser wieder. Die Altersgrenzen sind in der Tabelle 4.9 zusammengefasst.

jede Perzentilgruppe unterschiedliche Alterszeitpunkte, an dem ein Kind die Bezugskörperlänge für einen neuen Stentdurchmesser überschreitet. Die Tabellen 4.10 und 4.11 listen für jede Perzentilgruppe das Bezugsalter der einzelnen Stentdurchmesser und die mittlere Gesamtanzahl der Herzkatheteruntersuchungen im Laufe des Körperlängenwachstums auf. Um die praktische Handhabung im klinischen Alltag zu vereinfachen, wird die Darstellung der Altersangaben überarbeitet. Die Berechnungen basieren auf einem Dezimalsystem. Doch für den klinischen Gebrauch ist das Duodezimalsystem sinnvoller und das Alter wird in Form von Jahren und Monaten ausgedrückt. Die Monatsangaben stehen in Klammern hinter den ganzzahligen Jahreszahlen. Bei der Umwandlung vom Dezimalsystem in ein Duodezimalsystem werden die Monatsangaben auf ganzzahlige Monate gerundet. Das Ergebnis ist in den Tabellen 5.1 und 5.2 sichtbar.

Im Normalfall behält ein Kind seine Wachstumsgeschwindigkeit im Laufe der Entwick-

5.6 Abhängigkeit der Anzahl der Stentnachdilatationen von der Wachstumsgeschwindigkeit

lung bei, sodass das Körperlängenwachstum entlang einer Perzentilkurve verläuft und das Kind zu einer definierten Perzentilgruppe zuordenbar ist. Für die Perzentilgruppe [PG1] mit Körperlängen unterhalb der 3. Perzentile ist aufgrund fehlender standardisierter Angaben zum Körperlängenwachstum auch keine sichere Vorhersage über das Stentverhalten möglich. Aus diesem Grund sind in den Tabellen 5.1 und 5.2 nur die Perzentilgruppen [PG2] bis [PG8] dargestellt. Die Angaben der [PG8] beziehen sich auf ein Körperlängenwachstum entlang der 97. Perzentile.

Da im Allgemeinen Mädchen kleiner als Jungen sind, werden Mädchen im Mittel weniger Eingriffe brauchen. Bei einem Körperwachstum mit einer Körperlänge zwischen der 3. und 97. Perzentile werden insgesamt bei weiblichen Patienten im Mittel mindestens fünf bis sechs Herzkatheteruntersuchungen und bei männlichen Patienten im Mittel mindestens sechs bis sieben Herzkatheteruntersuchungen im Laufe des Körperlängenwachstums notwendig sein, um zu allen Zeitpunkten des Wachstums einen ausreichend großen Gefäßdurchmesser mit einem zufriedenstellenden Blutfluss durch den Aortenisthmus zu gewährleisten.

Zusammenfassend wird bei einem durchschnittlich großen Kind im Neugeborenenalter ein Stentdurchmesser von 6 mm eingesetzt. Mit knapp einem Jahr folgt der nächstgrößere Durchmesser von 8 mm. Weitere Stentdurchmesser werden mit ca. 3 Jahren (10 mm), mit ca. sieben Jahren (12 mm) und mit ca. 11 Jahren (14 mm) notwendig werden. Die letzte Herzkatheteruntersuchung im Laufe des Körperlängenwachstums mit dem Einsatz eines Stentdurchmessers von 16 mm wird bei einer mittleren Körperendgröße bei knapp über 14 Jahren liegen. Durch die Anwendung der Tabellen 5.1 und 5.2 in der Kinderkardiologie wird sich zeigen, ob diese Vorhersagen sich mit den Erfahrungen im klinischen Alltag decken. Diese Tabellen helfen dem behandelnden Kinderkardiologen und den Eltern, eine Übersicht über die Stenttherapie mit der notwendigen Anzahl an Herzkatheteruntersuchung mit Stentnachdilatationen bzw. neuen Stentimplantationen im Laufe des Körperlängenwachstum zu bekommen. Diese Abschätzungen in dieser Dissertation machen die Stenttherapie planbarer und leisten einen wichtigen Beitrag, den Stenteinsatz zur Thera-

pie der Aortenisthmusstenose auch in der jüngeren Population zu ermöglichen.

5.7 Limitationen und Stärken dieser Dissertation

Die Hauptlimitation dieser Dissertation ist die retrospektive Datenauswertung und die Untersuchung eines einzigen Patientenkollektivs ohne die Möglichkeit einer Randomisierung der Studiengruppe bzw. eines direkten Vergleiches der Ergebnisse mit einer zweiten Studiengruppe.

Für die Anfertigung dieser Dissertation wurde die Datenbank der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrums Berlin nach den Einschluss- und Ausschlusskriterien (Tabelle 3.2) untersucht. Die Studiengruppe umfasst insgesamt 218 Herzkatheteruntersuchungen mit Stentimplantationen bzw. Stentnachdilatationen bei 155 Patienten mit Aortenisthmusstenose. Mit dieser mittelgroßen Studiengruppe ist es schwierig, signifikante Rückschlüsse und aussagekräftige Richtwerte für die klinische Tätigkeit zu etablieren. Jedoch hat die Literaturrecherche ergeben, dass wenige Literaturwerke zu Stentimplantationen bei Aortenisthmusstenosen bei Kindern existieren. Aus diesem Grund spiegelt diese Studienpopulation, soweit uns bekannt, eine der größten Kohorten an Kindern und jungen Erwachsenen mit Aortenisthmusstenosen und Stentimplantationen wider. Die Geschlechtsverteilung mit einem höheren männlichen Anteil von 65,2 Prozent stimmt mit der bekannten Geschlechtsverteilung bei der Aortenisthmusstenose überein.

Die Gefahr einer kleinen Studienpopulation ist die relativ zu große Gewichtung der Ausreißer, da diese in einer kleineren Population proportional mehr gewichtet werden und demnach mehr Einfluss auf die Ergebnisse nehmen. Das mediane Alter von 10,1 Jahren bei einer Studiengruppe mit einer oberen Altersgrenze von 20 Jahren zeigt eine gute Verteilung der Altersgruppen. Dennoch fällt in der Tabelle 4.7 die relativ große Gewichtung der Patienten mit sehr kleinen Körperlängen, vor allem unter der 3. Referenzperzentile des KiGGS [66] auf. Insgesamt gehörten 27 Prozent der Patienten zu den kleinsten 10 Prozent ihres Alters und Geschlechts. Aus der ungleichen Verteilung der Studienpopulation auf die acht Perzentilgruppen folgt eine Ungenauigkeit der Bestimmung des Stentdurchmessers,

5.7 Limitationen und Stärken dieser Dissertation

die möglicherweise die Anwendung der Formel 4.1 in einer normalverteilten Population erschwert. Daher fällt im Vergleich zu anderen Studien [64, 84] auf, dass die altersbezogenen Stentdurchmesser und demnach die postinterventionellen Aortendimensionen ungeachtet einer Stenttherapie kleiner ausfallen. Eine weitere Erklärung für diese Beobachtung ist, dass alle Studienpatienten an einer Aortenisthmusstenose litten, die sich klinisch als kleine Aortendurchmesser äußern. Durch die Intervention war es gelungen, bei einem großen Teil der Patienten näherungsweise physiologische Durchmesser bei einem nahezu gradientfreien Blutdurchfluss unter Ruhebedingungen zu erreichen. Ob der im Diagramm 4.13 beobachtete Unterschied im Aortendurchmesser letzten Endes einen Einfluss auf die Entwicklung von Spät komplikationen hat und ob dadurch zum Beispiel die Progression einer arteriellen Hypertonie begünstigt wird, kann in dieser Dissertation nicht beantwortet werden.

Die große Stärke dieser Dissertation ist der lange Beobachtungszeitraum vom 1. Januar 1999 bis 31. Dezember 2013, sodass insgesamt 15 Jahre der ärztlichen Tätigkeit in der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie am Deutschen Herzzentrum Berlin eingeschlossen und evaluiert wurden. Die Stenttherapie ist eine junge Therapieform und sie unterliegt daher einem stetigen Wandel und klinischen Weiterentwicklungen. Diese Dissertation hilft mit den geschätzten Extrapolationen des Stentdurchmessers und der Anzahl der Herzkatheteruntersuchungen mit Stentnachdilatationen bzw. neuen Stentimplantationen im Laufe des Körperlängenwachstums die Stenttherapie bei Neugeborenen von vornherein planbarer zu gestalten. In zukünftigen Studien sollte einerseits die Qualität der Formel 4.1 zur Berechnung des Stentdurchmessers und andererseits die klinische Relevanz der sieben Länge-für-Stent-Perzentilkurven evaluiert werden.

6 Schlussfolgerung und Zukunftsperspektiven

Die Aortenisthmusstenose ist eine lebenslange Erkrankung. Sie ist durch eine Obstruktion der Aorta am Übergang des Aortenbogens in die Aorta descendens gekennzeichnet und führt zu einer Minderversorgung der unteren Körperhälfte. Diese vorliegende retrospektive Studie legt den Fokus auf die Stenttherapie der Aortenisthmusstenose bei Kindern im Laufe des Körperlängenwachstums. Bei Erwachsenen wird die Stentimplantation bereits mit Erfolg und zufriedenstellenden Langzeitergebnissen eingesetzt. Bei Kindern jedoch stellt die Stentimplantation eine neue Herausforderung dar. Kinder wachsen im Unterschied zu Erwachsenen, sodass ein implantierter Stent im Laufe des Körperlängenwachstums an die anatomischen Gefäßdimensionen angepasst werden muss. Das bedeutet für die betroffenen Kinder, dass bis zum Erreichen der endgültigen Erwachsenengröße in regelmäßigen Abständen neue Stentdurchmesser erforderlich sind.

Die Studiengruppe schließt insgesamt 218 Herzkatheteruntersuchungen mit Stentimplantationen bzw. Stentnachdilatationen bei 155 Patienten bis 20 Jahren mit einer Aortenisthmusstenose ein. Die Interventionen wurden im Zeitraum von Januar 1999 bis Dezember 2013 in der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie am Deutschen Herzzentrum Berlin durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigen, dass die Stenttherapie bei der Aortenisthmusstenose im Allgemeinen bei Neugeborenen und Kindern bis zum Abschluss des Körperlängenwachstums effektiv und sicher durchführbar ist und demnach eine gute Alternative zur chirurgischen Intervention oder alleinigen perkutanen

6 Schlussfolgerung und Zukunftsperspektiven

Ballonangioplastie darstellt.

Mithilfe der exakt gemessenen Körperlänge in Zentimetern (x) eines Kindes bzw. eines jungen Erwachsenen bis zum 20. Lebensjahr ist aufgrund einer linearen Abhängigkeit mit der Formel $f(x) = 0,0856 \cdot x + 1,637$ der notwendige Stentdurchmesser in Millimetern ($f(x)$) definierbar. Die Tabellen 5.1 und 5.2 geben für jede Perzentilgruppe ([PG2] bis [PG8]) Auskunft über die Alterszeitpunkte für den nächstgrößeren Stentdurchmesser. Daraus folgt, dass bei einem durchschnittlich großen Kind folgende Stentdurchmesser bei den Stentimplantationen bzw. Stentnachdilataationen angestrebt werden, um zu jedem Zeitpunkt des Heranwachsens einen ausreichenden Blutfluss durch den Aortenisthmus zu gewährleisten: Säuglingsalter (6 mm), Kleinkindalter (8 mm), Vorschulalter (10 mm), Grundschulalter (12 mm), Jugendalter (14 mm) und nach der Pubertät (16 mm). In Abhängigkeit vom Geschlecht und von der Körperlänge sind ca. vier bis sechs Stentnachdilataationen im Laufe des Körperlängenwachstums notwendig.

Die mithilfe der Formel 4.1 errechneten Stentdurchmesser stellen orientierende Werte dar und sollten keineswegs als strenge Richtlinie für eine Therapieplanung übernommen werden. Jedes Kind wächst individuell und mit seiner eigenen Geschwindigkeit. Dementsprechend sollen die Stenttherapie und die Stentdurchmesser bzw. die Anzahl der Herzkatheteruntersuchungen mit den Stentnachdilataationen bzw. neuen Stentimplantationen an die hämodynamischen Anforderungen und die körperliche Verhältnisse eines Kindes adaptiert werden. Die Tabellen 5.1 und 5.2 geben Zeitpunkte einer möglichen Stentnachdilataation im Laufe des Körperlängenwachstums wieder. Diese Informationen helfen dem behandelnden Kinderkardiologen und den Eltern des betroffenen Patienten die Stenttherapie von vornherein zu planen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die perkutane Therapie der Aortenisthmusstenose eine sehr wirkungsvolle und komplementäre Alternative zur chirurgischen Therapie ist und überaus relevante Vorteile bietet. Diese Dissertation belegt die hervorragenden Ergebnisse der Stenttherapie bei Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern und jungen Erwachsenen. Die Abschätzungen geben den Eltern eines Patienten die Möglichkeit, einen Überblick

über die Stenttherapie zu bekommen. Die Aortenisthmusstenose ist eine lebenslange Erkrankung, aus diesem Grund sind die Informationen über den Ablauf einer Stenttherapie mit den obligatorischen Stentnachdilatationen besonders wichtig.

Literaturverzeichnis

- [1] Golden AB, Hellenbrand WE, Coarctation of the aorta: stenting in children and adults. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:289–299. [DOI:10.1002/ccd.21009] [PubMed:17191237].
- [2] Forbes TJ, 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;70:276–285. [DOI:10.1002/ccd.21164] [PubMed:17630670].
- [3] Hoffman JI, Kaplan S, The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890–1900. [PubMed:12084585].
- [4] Lindinger A, Schwedler G, Hense HW, Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr* 2010;222:321–326. [DOI:10.1055/s-0030-1254155] [PubMed:20665366].
- [5] Brown JW, et al., Recurrent coarctation: is surgical repair of recurrent coarctation of the aorta safe and effective? *Ann Thorac Surg* 2009;88:1923–1930. [DOI:10.1016/j.athoracsur.2009.07.024] [PubMed:19932264].
- [6] Perloff JK, The variant associations of aortic isthmic coarctation. *Am J Cardiol* 2010;106:1038–1041. [DOI:10.1016/j.amjcard.2010.04.046] [PubMed:20854971].
- [7] Elzenga NJ, Gittenberger-de Groot AC, Localised coarctation of the aorta. An age dependent spectrum. *Br Heart J* 1983;49:317–323. [PubMed Central:PMC481306] [PubMed:6830664].
- [8] Campbell M, Natural history of coarctation of the aorta. *Br Heart J* 1970;32:633–640. [PubMed Central:PMC487385] [PubMed:5470045].
- [9] Ewert P, et al., [Stent implantation as therapy of first choice in adults with coarctation]. *Z Kardiol* 2003;92:48–52. [DOI:10.1007/s00392-003-0863-1] [PubMed:12545301].

- [10] Tzifa A, et al., Covered Cheatham-platinum stents for aortic coarctation: early and intermediate-term results. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1457–1463. [DOI:10.1016/j.jacc.2005.11.061] [PubMed:16580536].
- [11] Backer CL, Mavroudis C, Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: patent ductus arteriosus, coarctation of the aorta, interrupted aortic arch. *Ann Thorac Surg* 2000;69:298–307. [PubMed:10798436].
- [12] Becker AE, Becker MJ, Edwards JE, Anomalies associated with coarctation of aorta: particular reference to infancy. *Circulation* 1970;41:1067–1075. [PubMed:5482904].
- [13] Edwards JE, The congenital bicuspid aortic valve. *Circulation* 1961;23:485–488. [PubMed:13725804].
- [14] Teo LL, et al., Prevalence of associated cardiovascular abnormalities in 500 patients with aortic coarctation referred for cardiovascular magnetic resonance imaging to a tertiary center. *Pediatr Cardiol* 2011;32:1120–1127. [DOI:10.1007/s00246-011-9981-0] [PubMed:21512788].
- [15] Rosenthal E, Coarctation of the aorta from fetus to adult: curable condition or life long disease process? *Heart* 2005;91:1495–1502. [PubMed Central:PMC1769162] [DOI:10.1136/hrt.2004.057182] [PubMed:16230458].
- [16] Liang CD, et al., Balloon angioplasty for native coarctation of the aorta in neonates and infants with congestive heart failure. *Pediatr Neonatol* 2009;50:152–157. [DOI:10.1016/S1875-9572(09)60054-1] [PubMed:19750889].
- [17] Taylor CL, Selman WR, Ratcheson RA, Steal affecting the central nervous system. *Neurosurgery* 2002;50:679–688. [PubMed:11904017].
- [18] Bramwell C, Jones AM, COARCTATION OF THE AORTA: THE COLLATERAL CIRCULATION. *Br Heart J* 1941;3:205–227. [PubMed Central:PMC503469] [PubMed:18609884].
- [19] Polson JW, et al., Evidence for cardiovascular autonomic dysfunction in neonates with coarctation of the aorta. *Circulation* 2006;113:2844–2850. [DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602748] [PubMed:16769911].
- [20] LeBlanc FE, et al., Neurological complications of aortic coarctation. *Can Med Assoc J* 1968;99:299–303. [PubMed Central:PMC1924418] [PubMed:5676082].
- [21] Ewert P, 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;91:948–953. [PubMed Central:PMC1768992] [DOI:10.1136/hrt.2004.040071] [PubMed:15958369].
- [22] Isner JM, et al., Cystic medial necrosis in coarctation of the aorta: a potential factor contributing to adverse consequences observed after percutaneous balloon angioplasty of coarctation sites. *Circulation* 1987;75:689–695. [PubMed:2951035].
- [23] Dodge-Khatami A, Backer CL, Mavroudis C, Risk factors for recoarctation and results of reoperation: a 40-year review. *J Card Surg* 2000;15:369–377. [PubMed:11678458].
- [24] Vosschulte K, Surgical correction of coarctation of the aorta by an isthmusplasticöperation. *Thorax* 1961;16:338–345. [PubMed Central:PMC1018648] [PubMed:13926829].
- [25] Waldhausen JA, Nahrwold DL, Repair of coarctation of the aorta with a subclavian flap. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1966;51:532–533. [PubMed:5931951].
- [26] Amato JJ, Rheinlander HF, Cleveland RJ, A method of enlarging the distal transverse arch in infants with hypoplasia and coarctation of the aorta. *Ann Thorac Surg* 1977; 23:261–263. [PubMed:849035].
- [27] Kanter KR, et al., Extra-anatomic aortic bypass via sternotomy for complex aortic arch stenosis in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:885–890. [DOI:10.1067/mtc.2000.110462] [PubMed:11044314].
- [28] Sanders SP, Endovascular stent treatment of aortic coarctation. *Am Heart J* 2000; 139:936–938. [DOI:10.1067/mhj.2000.106617] [PubMed:10827371].
- [29] Hager A, et al., Mortality and restenosis rate of surgical coarctation repair in infancy: a study of 191 patients. *Cardiology* 2009;112:36–41. [DOI:10.1159/000137697] [PubMed:18580057].
- [30] Liberman L, et al., Effectiveness of prostaglandin E1 in relieving obstruction in coarctation of the aorta without opening the ductus arteriosus. *Pediatr Cardiol* 2004;25:49–52. [PubMed:15043008].
- [31] Fiore AC, et al., Comparison of angioplasty and surgery for neonatal aortic coarctation. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1659–1664. [DOI:10.1016/j.athoracsur.2005.03.143] [PubMed:16242435].
- [32] Rodés-Cabau J, 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;154:186–192. [DOI:10.1016/j.ahj.2007.03.046] [PubMed:17584575].

- [33] Choy M, et al., Paradoxical hypertension after repair of coarctation of the aorta in children: balloon angioplasty versus surgical repair. *Circulation* 1987;75:1186–1191. [PubMed:2952372].
- [34] Dittrich S, 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;2:111–115. [DOI:10.1016/S1569-9293(02)00115-9] [PubMed:17670004].
- [35] Pace Napoleone C, Gabbieri D, Gargiulo G, Coarctation repair with prosthetic material: surgical experience with aneurysm formation. *Ital Heart J* 2003;4:404–407. [PubMed:12898805].
- [36] Abad C, et al., [Paraplegia following surgical repair of a ductus and of a coarctation of the aorta in childhood]. *Cir Pediatr* 1993;6:84–87. [PubMed:8357730].
- [37] Lababidi Z, Neonatal transluminal balloon coarctation angioplasty. *Am Heart J* 1983; 106:752–753. [PubMed:6225324].
- [38] Sos T, et al., Percutaneous transluminal dilatation of coarctation of thoracic aorta post mortem. *Lancet* 1979;2:970–971. [PubMed:91072].
- [39] Suarez de Lezo J, et al., Percutaneous interventions on severe coarctation of the aorta: a 21-year experience. *Pediatr Cardiol* 2005;26:176–189. [DOI:10.1007/s00246-004-0961-5] [PubMed:15868319].
- [40] Beekman RH, et al., Percutaneous balloon angioplasty for native coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:1078–1084. [PubMed:2959709].
- [41] Rao PS, 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;27:462–470. [PubMed:8557921].
- [42] Peters B, Ewert P, Berger F, The role of stents in the treatment of congenital heart disease: Current status and future perspectives. *Ann Pediatr Cardiol* 2009;2:3–23. [PubMed Central:PMC2840765] [DOI:10.4103/0974-2069.52802] [PubMed:20300265].
- [43] Rao PS, Chopra PS, Role of balloon angioplasty in the treatment of aortic coarctation. *Ann Thorac Surg* 1991;52:621–631. [PubMed:1832851].
- [44] Ewert P, et al., Novel growth stent for the permanent treatment of vessel stenosis in growing children: an experimental study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;62:506–510. [DOI:10.1002/ccd.20136] [PubMed:15274161].

- [45] Ewert P, et al., Transcatheter therapy of long extreme subaortic aortic coarctations with covered stents. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:236–239. [DOI:10.1002/ccd.20119] [PubMed:15390250].
- [46] Bruckheimer E, et al., Coarctation of the aorta treated with the Advanta V12 large diameter stent: acute results. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:402–406. [DOI:10.1002/ccd.22280] [PubMed:19885914].
- [47] Schranz D, et al., Large-diameter graft-stent (Advanta V12) implantation in various locations: early results. *Cardiol Young* 2011;21:66–73. [DOI:10.1017/S1047951110001459] [PubMed:20977825].
- [48] Ohno N, et al., Experience with the Atrium Advanta covered stent for aortic obstruction. *J Interv Cardiol* 2013;26:411–416. [DOI:10.1111/joic.12043] [PubMed:23941655].
- [49] Venczelova Z, Tittel P, Masura J, First experience with AndraStent XL implantation in children and adolescents with congenital heart diseases. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;81:103–110. [DOI:10.1002/ccd.24505] [PubMed:22639461].
- [50] Qureshi SA, Use of covered stents to treat coarctation of the aorta. *Korean Circ J* 2009;39:261–263. [PubMed Central:PMC2771817] [DOI:10.4070/kcj.2009.39.7.261] [PubMed:19949609].
- [51] Suárez de Lezo J, et al., Balloon-expandable stent repair of severe coarctation of aorta. *Am Heart J* 1995;129:1002–1008. [PubMed:7732957].
- [52] Marshall AC, et al., Early results and medium-term follow-up of stent implantation for mild residual or recurrent aortic coarctation. *Am Heart J* 2000;139:1054–1060. [DOI:10.1067/mhj.2000.106616] [PubMed:10827387].
- [53] Baykan A, Karagoz T, Celiker A, Endovascular stent implantation for coarctation of the aorta in children and young adults: intermediate follow-up results from Turkey. *Turk J Pediatr* 2009;51:116–119. [PubMed:19480321].
- [54] Chessa M, et al., Results and mid-long-term follow-up of stent implantation for native and recurrent coarctation of the aorta. *Eur Heart J* 2005;26:2728–2732. [DOI:10.1093/eurheartj/ehi491] [PubMed:16186136].
- [55] Zanjani KS, et al., Feasibility and efficacy of stent redilatation in aortic coarctation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:552–556. [DOI:10.1002/ccd.21701] [PubMed:18814229].

- [56] Ewert P, et al., Early and mid-term results with the Growth Stent—a possible concept for transcatheter treatment of aortic coarctation from infancy to adulthood by stent implantation? *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:120–126. [DOI:10.1002/ccd.21397] [PubMed:18098214].
- [57] Canniffe C, et al., Hypertension after repair of aortic coarctation—a systematic review. *Int J Cardiol* 2013;167:2456–2461. [DOI:10.1016/j.ijcard.2012.09.084] [PubMed:23041096].
- [58] Calderón-Colmenero J, Attie F, [Aortic coarctation. Important considerations in long-term follow-up after correction]. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1117–1119. [PubMed:19000484].
- [59] Eicken A, et al., The fate of systemic blood pressure in patients after effectively stented coarctation. *Eur Heart J* 2006;27:1100–1105. [DOI:10.1093/eurheartj/ehi748] [PubMed:16434415].
- [60] Hager A, et al., Coarctation Long-term Assessment (COALA): significance of arterial hypertension in a cohort of 404 patients up to 27 years after surgical repair of isolated coarctation of the aorta, even in the absence of restenosis and prosthetic material. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:738–745. [DOI:10.1016/j.jtcvs.2007.04.027] [PubMed:17723827].
- [61] Duke C, Rosenthal E, Qureshi SA, The efficacy and safety of stent redilatation in congenital heart disease. *Heart* 2003;89:905–912. [PubMed Central:PMC1767765] [PubMed:12860870].
- [62] Hager A, Hypertension in aortic coarctation. *Minerva Cardioangiol* 2009;57:733–742. [PubMed:19942845].
- [63] Morrow WR, et al., Balloon angioplasty with stent implantation in experimental coarctation of the aorta. *Circulation* 1994;89:2677–2683. [PubMed:8205681].
- [64] Kaiser T, et al., Normal values for aortic diameters in children and adolescents—assessment in vivo by contrast-enhanced CMR-angiography. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:56. [PubMed Central:PMC2615773] [DOI:10.1186/1532-429X-10-56] [PubMed:19061495].
- [65] Forbes TJ, et al., Intermediate follow-up following intravascular stenting for treatment of coarctation of the aorta. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70:569–577. [DOI:10.1002/ccd.21191] [PubMed:17896405].

- [66] Neuhauser H, et al., Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. unter http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile, 2013. [Stand: 1. März 2014].
- [67] Lange S, Bender R, [Quantiles, cumulative distribution function, and box-plot]. Dtsch Med Wochenschr 2007;132 Suppl 1:3–4. [DOI:10.1055/s-2007-959025] [PubMed:17530591].
- [68] Statistisches Bundesamt, Mikrozensus 2009 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. unter https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile, 2010. [Stand: 4. Oktober 2014].
- [69] Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH, Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. J Pediatr 1978;93:62–66. [PubMed:650346].
- [70] Broniatowski M, Celant G, Some overview on unbiased interpolation and extrapolation designs. <http://arxiv.org/abs/1403.5113v1>, 2014. [arXiv:arXiv:1403.5113v1].
- [71] Lange S, Bender R, [Measures of variability]. Dtsch Med Wochenschr 2007;132 Suppl 1:5–6. [DOI:10.1055/s-2007-959026] [PubMed:17530599].
- [72] Bender R, Lange S, [What is a confidence interval?]. Dtsch Med Wochenschr 2007;132 Suppl 1:e17–18. [DOI:10.1055/s-2007-959031] [PubMed:17530586].
- [73] Lange S, Bender R, [Median or mean?]. Dtsch Med Wochenschr 2007;132 Suppl 1:1–2. [DOI:10.1055/s-2007-959024] [PubMed:17530583].
- [74] Bender R, Lange S, [The 2 by 2 table]. Dtsch Med Wochenschr 2007;132 Suppl 1:e12–14. [DOI:10.1055/s-2007-959029] [PubMed:17530584].
- [75] Lange S, Bender R, [Linear regression and correlation]. Dtsch Med Wochenschr 2007; 132 Suppl 1:9–11. [DOI:10.1055/s-2007-959028] [PubMed:17530606].
- [76] Kendall MG, A New Measure of Rank Correlation. Biometrika 1938;30:pp. 81–93. .
- [77] Lange S, Bender R, [What is a significance test? General issues]. Dtsch Med Wochenschr 2007;132 Suppl 1:19–21. [DOI:10.1055/s-2007-959032] [PubMed:17530587].

- [78] Forbes TJ, et al., Comparison of surgical, stent, and balloon angioplasty treatment of native coarctation of the aorta: an observational study by the CCISC (Congenital Cardiovascular Interventional Study Consortium). *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2664–2674. [DOI:10.1016/j.jacc.2011.08.053] [PubMed:22152954].
- [79] Kuczmarski R, et al., 2000 CDC growth charts for the United States: methods and development. Data From the National Health Examination Surveys and the National Health and Nutrition Examination Surveys. unter http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm, 2002. [Stand: 2. Februar 2014].
- [80] Rosario AS, Schienkiewitz A, Neuhauser H, German height references for children aged 0 to under 18 years compared to WHO and CDC growth charts. *Ann Hum Biol* 2011;38:121–130. [DOI:10.3109/03014460.2010.521193] [PubMed:20939749].
- [81] Roelants M, Hauspie R, Hoppenbrouwers K, References for growth and pubertal development from birth to 21 years in Flanders, Belgium. *Ann Hum Biol* 2009;36:680–694. [DOI:10.3109/03014460903049074] [PubMed:19919503].
- [82] van Meurs-van Woezik H, Klein HW, Krediet P, Normal internal calibres of ostia of great arteries and of aortic isthmus in infants and children. *Br Heart J* 1977;39:860–865. [PubMed Central:PMC483332] [PubMed:901679].
- [83] Hager A, et al., Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:1060–1066. [PubMed:12063451].
- [84] Garcier JM, et al., Normal diameter of the thoracic aorta in adults: a magnetic resonance imaging study. *Surg Radiol Anat* 2003;25:322–329. [DOI:10.1007/s00276-003-0140-z] [PubMed:12838371].
- [85] Grifka RG, et al., Balloon expandable intravascular stents: aortic implantation and late further dilation in growing minipigs. *Am Heart J* 1993;126:979–984. [PubMed:8213458].

Abbildungsverzeichnis

2.1	Prä- und postinterventionelles Aortogramm	4
2.2	Zeitstrahl der Therapieformen einer Aortenisthmusstenose	10
2.3	Verschiedene Ringkonstruktionen eines Stents	18
2.4	<i>Growth Stent</i>	18
2.5	Neointima nach Stentimplantation	23
3.1	Definition von Perzentilen und Perzentilgruppen	30
3.2	Beispielhafte Erläuterung von Perzentilen	32
3.3	Erweiterte Referenzperzentilen für die Körperlänge	34
3.4	Beispielhafte Berechnung des physiologischen Aortenisthmusdurchmessers .	36
4.1	Ergebnis der Korrelationsanalyse nach Kendall	44
4.2	Korrelation zwischen dem Stentdurchmesser und der Körperlänge	47
4.3	Zusammenhang zwischen der Körperlänge und dem Alter - Teil I	48
4.4	Zusammenhang zwischen der Körperlänge und dem Alter - Teil II	49
4.5	Zusammenhang zwischen dem Stentdurchmesser und der Körperlänge - Teil I	51
4.6	Zusammenhang zwischen dem Stentdurchmesser und der Körperlänge - Teil II	52
4.7	LFS-Kurven für Jungen bis 5 Jahren	55
4.8	LFS-Kurven für Jungen von 5 bis 20 Jahren	56
4.9	LFS-Kurven für Mädchen bis 5 Jahren	57
4.10	LFS-Kurven für Mädchen von 5 bis 20 Jahren	58
4.11	Altersintervalle der Stentdurchmesser I	60
4.12	Stentdurchmesser im Literaturvergleich	64
4.13	Stentdurchmesser im Literaturvergleich	65
5.1	LFS-Kurven für Jungen und Mädchen	74
5.2	Stentformel im Literaturvergleich	78
5.3	Altersintervalle der Stentdurchmesser II	84

Tabellenverzeichnis

2.1	Klinik und Diagnostik der Aortenisthmusstenose	7
3.1	Informationen eines Herzkatheterprotokolls	26
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien der Studiengruppe	27
3.3	Definition der Perzentilgruppen	31
3.4	Körperlängen und Körpergewichte von Erwachsenen (Mikrozensus 2009) .	33
4.1	Deskriptive Statistik der Studiengruppe	42
4.2	Deskriptive Statistik – invasive Blutdruckmessung	42
4.3	Deskriptive Statistik – präinterventioneller systolischer Druckgradient . . .	43
4.4	Deskriptive Statistik der Stentimplantation – Gefäßdimensionen und Stent- durchmesser	44
4.5	Deskriptive Statistik der Stentimplantation – Stenttypen	45
4.6	Korrelationskoeffizienten der Korrelationsanalysen nach Kendall	46
4.7	Zusammensetzung der Perzentilgruppen	46
4.8	Parameterschätzungen der Regressionsgeraden	50
4.9	Mittlere Bezugskörperlängen und Altersgrenzen einzelner Stentdurchmesser	59
4.10	Mindestalter einzelner Stentdurchmesser für Jungen	61
4.11	Mindestalter einzelner Stentdurchmesser für Mädchen	62
5.1	Altersabhängige Stentdurchmesser, Anzahl der Herzkatheteruntersuchungen für Jungen	83
5.2	Altersabhängige Stentdurchmesser, Anzahl der Herzkatheteruntersuchungen für Mädchen	83

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Ga-Lem Ng, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Stenttherapie der Aortenisthmusstenose bei Kindern, Extrapolation des Stentdurchmessers und der Anzahl der Stentnachdilatationen im Laufe des Körperlängenwachstums – retrospektive Studie an 155 Patienten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

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

Berlin, 20. März 2015

Ga-Lem Ng

CURRICULUM VITAE

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

Danksagung

Bei der Anfertigung dieser Dissertationsschrift wurde ich von vielen Menschen unterstützt, denen ich an dieser Stelle meinen herzlichen Dank aussprechen möchte.

Insbesondere danke ich meinem Doktorvater und Mentor Herrn Professor Dr. med. Peter Ewert für die Überlassung des interessanten Themas, für seine kompetente Betreuung und seinen fachlichen Rat, zum größten Teil sogar von München aus. Ich danke außerdem Frau Lunow, Frau Wibbecke und Frau Zerbe aus dem Sekretariat der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrums Berlin und Frau Weisenstein und Frau Obernberger aus dem Sekretariat der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrums München für ihre unerschöpfliche Energie bei der Unterstützung der internen Organisation und Kommunikation.

Der Studienstiftung des deutschen Volkes e. V. und der Deutschen Herzstiftung e. V. danke ich für die finanzielle und ideelle Förderung meines Studiums der Humanmedizin und die Unterstützung bei der Fertigstellung meiner Dissertation.

Besonders möchte ich auch meinen Freunden danken, die mir stets Kraft und Motivation zugesprochen haben.

Ein großer Dank gebührt ebenfalls Herrn Dr. rer. nat. Jens Bethge für seine unermüdliche Unterstützung und seine hilfreichen Ratschläge bei der Korrektur der Dissertationsschrift. Frau Susanne Kopp danke ich für die redaktionelle Hilfe bei der Überprüfung des Manuskripts.

Mein innigster Dank geht an meine beiden Brüdern und meine geliebten Eltern, die mich jederzeit unterstützt und immer an mich geglaubt haben.