

Aus der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
(Prof. Dr. med. I. Kutschka)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Chirurgische Behandlung der isolierten
Aortenisthmusstenose: Risiken und Komplikationen im
Langzeitverlauf**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Marilena Christin Quitzau

aus

Henstedt-Ulzburg

Göttingen 2021

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Prof. Dr. med. T. Tirilomis

Ko-Betreuer/in: PD Dr. med. M. Steinmetz

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. med. T. Tirilomis

Ko-Referent/in:

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Chirurgische Behandlung der isolierten Aortenisthmusstenose: Risiken und Komplikationen im Langzeitverlauf" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Prävalenz und Ätiologie.....	2
1.2 Begleitfehlbildungen.....	3
1.3 Pathophysiologie und Klinik.....	3
1.4 Diagnostik und Befunde.....	6
1.4.1 Körperliche Untersuchung.....	6
1.4.2 Nicht-invasive Diagnostik.....	6
1.4.3 Invasive Diagnostik.....	9
1.5 Therapie.....	9
1.5.1 Indikationen zur chirurgischen oder interventionellen Therapie.....	10
1.5.2 Generelle Prinzipien in der chirurgischen und interventionellen Behandlung.....	10
1.5.3 Mortalität und Komplikationen perioperativ und periinterventionell.....	11
1.5.4 Chirurgische Behandlungsverfahren.....	12
1.5.5 Katheterbasierte Behandlungsverfahren.....	15
1.6 Auswirkungen und Komplikationen.....	15
1.7 Zielsetzung der Arbeit.....	17
2 Material und Methoden.....	18
2.1 Einschlusskriterien.....	18
2.2 Datenerfassung.....	18
2.2.1 Stammdaten und relevante Nebendiagnosen.....	19
2.2.2 Präoperative Daten.....	19
2.2.3 Operationsdaten.....	20
2.2.4 Postoperative Daten.....	20
2.2.5 Daten zum Follow-up-Zeitpunkt.....	21
2.2.6 Komplikationen im langfristigen postoperativen Verlauf	21
2.3 Auswertung.....	22
2.3.1 Verwendete Programme und Verfahren.....	22
2.3.2 Umgang mit fehlenden Daten.....	23
3 Ergebnisse.....	24
3.1 Patientendaten.....	24
3.1.1 Stammdaten.....	24
3.1.2 Nebendiagnosen.....	24

3.1.3 Auffälligkeiten im Entwicklungsverlauf und assoziierte Syndrome.....	26
3.2 Erfassung der präoperativen Daten.....	27
3.2.1 Präoperative Untersuchungsbefunde.....	27
3.2.2 Antihypertensive Medikation präoperativ.....	30
3.2.3 Vergleich von Blutdruckmessung und Herzkatheteruntersuchung.....	31
3.3 Operationsdaten.....	33
3.3.1 Operationsalter.....	33
3.3.2 Operationsverfahren.....	34
3.3.3 Frühletalität.....	35
3.3.4 Komplikationen.....	35
3.4 Erfassung der frühpostoperativen Befunde.....	36
3.4.1 Frühpostoperative Untersuchungsbefunde.....	37
3.4.2 Medikation direkt postoperativ.....	39
3.5 Erfassung der Daten bei Follow-up.....	40
3.5.1 Follow-up-Intervalle.....	40
3.5.2 Untersuchungsbefunde bei Follow-up.....	41
3.6 Vergleich der erfassten Daten über die Zeit.....	44
3.6.1 Vergleich der Blutdruckmesswerte.....	44
3.6.2 Vergleich echokardiografischer Parameter.....	46
3.7 Erfassung der Komplikationen im mittel- bis langfristigen postoperativen Verlauf.....	50
3.7.1 Reinterventionen.....	50
3.7.2 Arterielle Hypertonie im postoperativen Verlauf.....	55
4 Diskussion.....	61
4.1 Hintergrund.....	61
4.2 Patientencharakteristika.....	61
4.2.1 Alter bei Erstdiagnose und bei primärer Operation.....	61
4.2.2 Verteilung der Nebendiagnosen.....	62
4.3 Operationsergebnisse und Komplikationen im kurzfristigen postoperativen Intervall.....	63
4.3.1 Beseitigung der Stenose und Blutdruckverhalten.....	63
4.3.2 Veränderung der linksventrikulären Funktion.....	64
4.3.3 Veränderung der Spitzengeschwindigkeit über die Stenose.....	65
4.3.4 Perioperative Mortalität.....	65
4.3.5 Perioperative Komplikationen.....	66
4.4 Langfristige Ergebnisse und Komplikationen im postoperativen Verlauf.....	67
4.4.1 Reinterventionen bei Restenosen.....	67
4.4.2 Andere kardiale Reinterventionen.....	70
4.4.3 Persistierender oder neu auftretender Hypertonus.....	71
4.5 Diskussion angewandter diagnostischer Verfahren.....	75
4.5.1 Messung des Blutdruckgradienten von oberer zu unterer Extremität.....	75
4.5.2 Blutdruckkontrolle in der postoperativen Nachsorge.....	76
4.5.3 Diagnostische Verfahren bei Verdacht auf Rest- oder Restenose.....	77
4.6 Ausblick.....	80

4.7 Limitationen dieser Arbeit.....	81
5 Zusammenfassung.....	83
6 Literaturverzeichnis.....	95
Danksagung.....	108
Lebenslauf.....	109

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung des präoperativ gemessenen Blutdruckgradienten von oberer zu unterer Extremität	38
Abbildung 2: Beschreibung der linksventrikulären Funktion in der präoperativen Echokardiografie	40
Abbildung 3: Korrelation zwischen nicht-invasiv gemessenem Blutdruckgradienten und invasiv gemessenem Druckgradienten im Herzkatheter	43
Abbildung 4: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der Messwertdaten aus klinischer Blutdruckmessung und invasiver Messung via Herzkatheter.....	44
Abbildung 5: Altersverteilung bei Operation	45
Abbildung 6: Verteilung des postoperativ gemessenen Blutdruckgradienten von oberer zu unterer Extremität	49
Abbildung 7: Beschreibung der linksventrikulären Funktion in der postoperativen Echokardiografie	50
Abbildung 8: Postoperativer Beobachtungsverlauf: Anzahl beobachteter Patientenfälle in Abhängigkeit von der Follow-up-Zeit in Jahren	52
Abbildung 9: Verteilung des Blutdruckgradienten von oberer zu unterer Extremität zum letzten dokumentierten Untersuchungszeitpunkt	53
Abbildung 10: Beschreibung der linksventrikulären Funktion zum letzten dokumentierten Untersuchungszeitpunkt im Follow-up	54
Abbildung 11: Vergleich der Blutdruckmesswerte am rechten Arm zu den Messzeitpunkten präoperativ/postoperativ/letzte Follow-up-Untersuchung	56
Abbildung 12: Vergleich der Blutdruckgradienten von oberer zu unterer Extremität zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten: präoperativ, postoperativ und letzte dokumentierte Untersuchung	57
Abbildung 13: Vergleich der <i>fraction shortening</i> (FS) in der echokardiografischen Untersuchung prä- und postoperativ und bei Follow-up	59

Abbildung 14: Beschreibung der LV-Funktion im Vergleich, präoperativ/postoperativ/bei Follow-up	60
Abbildung 15: Vergleich der Prävalenz linksventrikulärer Hypertrophie in den Echokardiografischen Untersuchungen: präoperativ, postoperativ, letzte dokumentierte Untersuchung im postoperativen Verlauf.....	61
Abbildung 16: Vergleich der Spitzengeschwindigkeit in der Aorta descendens in der Echokardiografie: präoperativ, postoperativ, letzte dokumentierte Untersuchung im postoperativen Verlauf	62
Abbildung 17: Durchgeführte Interventionen an der Aortenklappe bei Patienten mit bikuspidaler (BAV) und „physiologischer“ trikuspidaler Aortenklappe.....	66
Abbildung 18: Prävalenz der antihypertensiven Medikation und hypertoner Blutdruckwerte im Follow-up.....	68
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve: Medikamentenfreies Überleben in Jahren postoperativ.....	69
Abbildung 20: Medikamentenfreies Überleben postoperativ, Vergleich Alter zum OP-Zeitpunkt.....	70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stammdaten.....	33
Tabelle 2: Nebendiagnosen.....	34
Tabelle 3: Nebendiagnosen: Gefäßanomalien.....	35
Tabelle 4: Blutdruckmesswerte, präoperativ.....	37
Tabelle 5: Echokardiografische Untersuchungsergebnisse präoperativ.....	38
Tabelle 6: Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchung, präoperativ.....	39
Tabelle 7: Antihypertensive Medikation, präoperativ.....	40
Tabelle 8: Ergebnisse der präoperativen Messwerte: Nicht-invasiv vs. invasiv gemessener Druckgradient.....	41
Tabelle 9: Übersicht über die Operationsverfahren.....	44
Tabelle 10: Komplikationen postoperativ.....	46
Tabelle 11: Zusammenfassung der frühpostoperativen Blutdruckmesswerte.....	47
Tabelle 12: Echokardiografische Untersuchungsergebnisse, postoperativ.....	49
Tabelle 13: Antihypertensive Medikation unmittelbar postoperativ.....	50
Tabelle 14: Zusammenfassung der Blutdruckmesswerte vom letzten dokumentierten Untersuchungszeitpunkt.....	52
Tabelle 15: Echokardiografische Untersuchungsergebnisse vom letzten dokumentierten Untersuchungszeitpunkt.....	53
Tabelle 16: Reinterventionen an der ISTA.....	62
Tabelle 17: Andere kardiale Interventionen im postoperativen Verlauf.....	64
Tabelle 18: Antihypertensive Medikation nach Follow-up-Zeitpunkten.....	68
Tabelle 19: Restenoserraten, Übersicht wissenschaftlich relevanter Arbeiten.....	79

Abkürzungsverzeichnis

AHF	Angeborene(r) Herzfehler
AoDesc	Aorta descendens
ASD	Vorhofseptumdefekt
BAV	Bikuspide Aortenklappe
Diff	Differenz
EF	<i>Ejection fraction</i>
EKG	Elektrokardiogramm
EzE-Anastomose	End-zu-End-Anastomose
FS	<i>Fraction Shortening</i>
ISTA	Aortenisthmusstenose
LV-	Linksventrikulär
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Druck
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
Max	Maximum
Minimum	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MW/Mittelw.	Mittelwert
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PFO	Persistierendes Foramen ovale
SAS	Subaortenstenose
SSW	Schwangerschaftswoche
Stdabw	Standardabweichung
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VAS	Valvuläre Aortenstenose
V_{\max}	Maximale Flussgeschwindigkeit
VSD	Ventrikelseptumdefekt

1 Einleitung

Die embryonale Entwicklung der Aorta, der großen Schlagader des menschlichen Körpers, beginnt in etwa in der dritten Schwangerschaftswoche (SSW) (Schleich 2002). In einem sehr komplexen Prozess bilden sich in einem Verlauf über mehrere Wochen aus dem Truncus arteriosus eine jeweils paarig angelegte ventrale und dorsale Aorta, die durch sechs paarig angelegte Arterien, sogenannte Bogenarterien, beidseits miteinander verbunden sind. Die dorsalen Aorta fusionieren dabei kaudal, um die spätere Aorta descendens zu bilden, während sich der Aortenbogen aus der linken vierten Bogenarterie entwickelt. Die vierte Bogenarterie der rechten Seite hingegen bildet das proximale Segment der späteren rechten Arteria subclavia. Die linke Arteria subclavia wiederum entsteht aus einem Ast der Segmentalarterien, die der dorsalen Aorta entspringen (Hinrichsen 1990).

In der Vielschichtigkeit und komplexen zeitlichen Abfolge dieser einzelnen embryologischen Entwicklungsschritte liegt die große Anzahl möglicher Anomalien und angeborener Fehlbildungen des Herz-Kreislaufsystems begründet, die sich aus kleinen Abweichungen vom normalen Entwicklungsvorgang ergeben können. Allein für den Bereich der herznahen Aorta sind viele anatomische Varianten und angeborene Pathologien bekannt, darunter der doppelte Aortenbogen, ein rechtsseitiger Aortenbogen und die Arteria lusoria als Abgangsvariante der Arteria subclavia dextra aus der Aorta descendens (Kadir und Brothers 1991).

Eine aufgrund ihrer Prävalenz und klinischen Relevanz besonders bedeutsame Fehlbildung der Aorta ist die Aortenisthmusstenose (ISTA). Sie bezeichnet eine Engstelle am distalen Ende des Aortenbogens, meist kurz hinter dem Abgang der Arteria subclavia, gegenüber der Mündung des Ductus arteriosus Botalli (Hager und Seidel 2016). Die Obstruktion zieht lokale hämodynamische Veränderungen nach sich und resultiert in einer verminderten Perfusion der unteren Körperhälfte, die, abhängig von ihrem Ausmaß, bis zum Organversagen und damit zum Tode führen kann. Typischerweise fallen bei den betroffenen Neugeborenen abgeschwächte periphere Pulse und eine Differentialzyanose mit verminderten Werten der Sauerstoffsättigung der unteren Extremitäten auf, während in den prästenotischen Abschnitten der oberen Körperhälfte ein erhöhter Blutdruck gemessen werden kann. Diese Blutdruck-Differenz von oberer zu unterer Extremität kann durch nicht-invasive Blutdruckmessungen erfasst werden und als diagnostischer Hinweis auf eine ISTA dienen (Kaemmerer und Weil 2016).

Die ersten erfolgreichen Operationen zur Behandlung der ISTA an Patienten wurden 1944 von C. Craaford in Schweden und ein Jahr darauf von R. E. Gross in den Vereinigten Staaten durchgeführt, mit Resektion der Stenose und anschließender

Anlage einer direkten End-zu-End-Anastomose (Crafoord und Nylin 1945, Gross und Hufnagel 1945). Seither haben sich eine Vielzahl weiterer operativer und interventioneller Verfahren entwickelt, wie die erweiterte End-zu-End-Anastomose, die Subklavioplastik, das Einsetzen eines Interponats oder die Ballonangioplastie mit der Möglichkeit einer Dilatation oder Stentanlage. Eine Vielzahl an Studien hat diese Verfahren hinsichtlich ihrer langfristigen Ergebnisse und Komplikationen untersucht, in dem Bestreben, prognostische Variablen zu identifizieren und, abhängig von dem Alter und den anatomischen Gegebenheiten eines Patienten, die jeweils individuell beste Behandlung der ISTA zu evaluieren. Aufgrund der hohen Komplexität der Erkrankung ist eine genaue Abwägung der möglichen Therapieoptionen hinsichtlich des bestmöglichen langfristigen Outcomes dabei aktuell ebenso wichtig wie eine lebenslange Nachsorge, um spätere Komplikationen möglichst frühzeitig identifizieren und behandeln zu können (Presbitero et al. 1987, Dodge-Khatami et al. 2010, Forbes et al. 2011, Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018, Kaya et al. 2018).

1.1 Prävalenz und Ätiologie

Die Aortenisthmusstenose gehört zu den häufigeren angeborenen Herzfehlern, obgleich sich in der wissenschaftlichen Literatur unterschiedliche Angaben zu ihrer genauen Prävalenz finden lassen. In der PAN-Studie, die im Zeitraum von 2006-2008 die deutschlandweite Prävalenz angeborener kardialer Fehlbildungen analysierte, machte die ISTA einen Anteil von 3,6 % aller Lebendgeborenen mit angeborenem Herzfehler aus und steht damit an fünfter Stelle der häufigsten angeborenen Herzfehler (AHF) in Deutschland. Die Gesamtprävalenz aller AHF lag nach Studiendaten bei 1,1 % aller Lebendgeborenen in Deutschland (Schwedler et al. 2011). Zu berücksichtigen ist dabei, dass in der Studie nur Diagnosen erfasst wurden, die innerhalb des ersten Lebensjahres gestellt wurden. Zudem wurden Aortenisthmusstenosen, die zusammen mit anderen komplexen Fehlbildungen auftraten, unter dem jeweils führenden Herzfehler eingeordnet. In der amerikanischen Fachliteratur finden sich etwas höhere Angaben zur Prävalenz der ISTA, dort macht sie ca. 6-8 % aller AHF aus. Das männliche Geschlecht ist dabei in etwa doppelt so häufig betroffen wie das weibliche (Park 2014). Eine erhöhte Prävalenz kardialer Fehlbildungen und insbesondere der Aortenisthmusstenose bei Patientinnen mit Turner-Syndrom ist bekannt und wird in der Literatur mit ca. 12 % angegeben (Dawson-Falk et al. 1992, Ho et al. 2004). Die nicht-syndromale Form der Aortenisthmusstenose tritt vorwiegend sporadisch auf. In der Literatur gibt es Studien, die in einzelnen Familien eine familiäre Häufung einer ISTA und weiterer kardialer Fehlbildungen feststellen konnten (Loffredo et al. 2004). Am ehesten kann man in diesem Zusammenhang auf eine multifaktorielle Vererbung mit polygenetischer Komponente schließen (Boon und Roberts 1976). Nach Nora et al. (1991) steigt das Wiederholungsrisiko einer nicht-syndromalen ISTA von Geschwistern bei gesunden

Eltern mit einem betroffenen Kind von 2 % auf 6 % bei zwei betroffenen Kindern an. Daten aus neueren Studien implizieren zudem Veränderungen im *NOTCH1*-Gen als mitbedingenden Faktor in der Entwicklung einer ISTA. McBride et al. (2008) wiesen verschiedene Mutationen im *NOTCH1*-Gen bei ISTA-Patienten, wie auch bei anderen Pathologien des linksventrikulären Ausflusstrakts nach, die eine Assoziation dieser Fehlbildungen auf molekularer Ebene nahelegen. Freylikhman et al. (2014) konnten zudem eine signifikante Überrepräsentation einer bestimmten Variante des *NOTCH1*-Gens bei Patienten mit Aortenisthmusstenose feststellen.

1.2 Begleitfehlbildungen

Neben der eigentlichen ISTA finden sich bei einem Großteil der betroffenen Patienten weitere kardiale und vaskuläre Fehlbildungen. Sehr häufig ist die Assoziation mit einer bikuspiden Aortenklappe (BAV), deren Auftreten mit 44-62 % aller Patienten mit Aortenisthmusstenose beziffert wird (Becker et al. 1970, Presbitero et al. 1987, Roos-Hesselink 2003). Auch eine Stenose oder Insuffizienz der Aortenklappe wird gehäuft beobachtet (Presbitero et al. 1987). Ebenso kommt es vermehrt zu einer Persistenz fetaler Shuntverbindungen, wie dem Ventrikelseptumdefekt (VSD), dem persistierenden Foramen ovale (PFO) oder dem persistierenden Ductus arteriosus (PDA) sowie zu Anomalien des linksventrikulären Ausflusstrakts, insbesondere der Subaortenstenose (SAS). Auch die Mitralklappe kann verschiedene Anomalien aufweisen, darunter die Mitralklappenstenose oder -insuffizienz oder die dysplastische Mitralklappe (Becker et al. 1970). Das kombinierte Auftreten einer Parachute-Mitralklappe, einer supralvalvulären Mitralstenose und einer subvalvulären Aortenstenose mit der ISTA wird als Shone-Komplex bezeichnet, nach der Erstbeschreibung durch Shone et al. (1963).

Unter den vaskulären Fehlbildungen, die mit einer ISTA gemeinsam auftreten, finden sich unter anderem die Arteria lusoria als Abgangsvariante der rechten Arteria subclavia, eine Hypoplasie der Arteria subclavia sowie cerebrale Aneurysmen, die bei ca. 10 % der Patienten beobachtet wurden (Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018, Connolly et al. 2003).

1.3 Pathophysiologie und Klinik

Pathophysiologisch existieren verschiedene Theorien über die Entstehung der ISTA. Ein pränatal verminderter Blutfluss über die Stenoseregion wird diskutiert, ebenso wie in die Aorta versprengtes Ductusgewebe, das sich parallel zum postnatalen Ductusverschluss zusammenzieht und somit zur Stenose führt (Hager und Seidel 2016). Auch genetische Ursachen werden in Betracht gezogen (Freylikhman et al. 2014, McBride et al. 2008).

Der Begriff der Aortenisthmusstenose beschreibt anatomisch betrachtet keine einheitliche Pathologie, sondern umfasst vielmehr eine Gruppe anatomischer Varianten mit Unterschieden in der Ausprägung der stenotischen Region. Dabei variieren zum einen das Ausmaß und die Lage der eigentlichen Stenose – in Bezug auf den Ductus arteriosus lässt sich die Stenose als prä-, juxta- oder postductal beschreiben. Zum anderen besteht in vielen Fällen zusätzlich eine variabel ausgeprägte tubuläre Hypoplasie der prästenotischen Region der Aorta, also eine langstreckige Verengung des distalen Aortenbogens bzw. der Aorta descendens (Hoschitzky et al. 2010). Histologisch präsentiert sich die Stenose als eine leistenförmige Verdickung der Intima und Media, die sich von lateral und posterior in das Lumen der Aorta vorwölbt und so zur Verengung führt. Die fibröse Verdickung der Intima ist in der Regel mit steigendem Alter stärker ausgeprägt (Edwards und Christensen 1948).

Die Verengung an der Aorta bewirkt über eine erhöhte Nachlast eine Druckbelastung am Herzen, die zu erhöhter systolischer Wandspannung, ventrikulärer Dysfunktion und kompensatorischer Hypertrophie des Myokards führt (Borth-Bruhns et al. 2004, Beekman 2013). Dies wiederum resultiert in einer verminderten Perfusion der Koronarien mit nachfolgender Ischämie des Herzens und konsekutiv vermindertem Herzzeitvolumen. Der arterielle Blutdruck in den poststenotischen Gefäßen ist typischerweise erniedrigt, die peripheren Pulse schwach bis gänzlich fehlend (Borth-Bruhns et al. 2004). Durch die verminderte Auswurfleistung des Herzen kommt es zur Minderperfusion der unteren Körperhälfte mit möglicher metabolischer Azidose bei Niereninsuffizienz, einem erhöhten Risiko für eine Nekrotisierende Enterokolitis sowie für Leberfunktionsstörungen (Hasegawa et al. 1997, Baden 2002). Die maximale Ausprägung dieser Konstellation resultiert in einer Dekompensation der kardialen Funktion mit kardialen Schock und globalem Kreislaufversagen. Insbesondere bei Neugeborenen mit ductusabhängiger Perfusion der unteren Körperhälfte kann es nach Schluss des Ductus ganz plötzlich zur abrupten klinischen Verschlechterung kommen (Beekman 2013). Bleibt eine weniger kritische Stenose über längere Zeit bestehen, kommt es zu verschiedenen Kompensationsmechanismen, die sich am Herzen durch eine Hypertrophie des linksventrikulären Myokards äußern können. Es kommt zur Ausprägung von Kollateralkreisläufen arterieller Gefäße zwischen oberer und unterer Körperhälfte, um so eine ausreichende Durchblutung minderperfundierter Körperabschnitte zu gewährleisten (Baden 2002). In seltenen Fällen können sich diese Kollateralen schon intrauterin ausbilden und dann bereits bei Neugeborenen mit ISTA auffallen. Typischerweise fallen sie jedoch bei älteren Kindern oder Erwachsenen auf. Häufige Kollateralen sind Abgangsvarianten zusätzlicher Gefäße aus der linken oder rechten Arteria subclavia oder aus den Interkostalarterien (Borth-Bruhns et al. 2004, Hoschitzky et al. 2010).

Je nach Ausmaß der Stenose und eventuell vorhandenen Begleitfehlbildungen des Herzen resultiert postnatal eine sehr variabel ausgeprägte Beeinträchtigung der hämodynamischen Verhältnisse. Klinisch wird grob zwischen der kritischen ISTA des Neugeborenen und der nicht kritischen ISTA unterschieden (Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018).

Die kritische Aortenisthmusstenose stellt einen lebensbedrohlichen Notfall dar, der unmittelbare medizinische Intervention erfordert. Häufig spricht man bei dieser Form auch von einer Ductus-abhängigen systemischen Zirkulation: Der Verschluss des Ductus arteriosus führt, durch Wegfall des Blutflusses vom rechten Ventrikel über den Truncus pulmonalis in die Aorta descendens, zu einer akut reduzierten Perfusion der unteren Körperhälfte (Hoschtitzky et al. 2010). Durch die akute Druckbelastung durch die Stenose der Aorta bei fehlenden Kompensationsmechanismen kann das Herz des Neugeborenen kein ausreichendes Herzzeitvolumen aufrecht erhalten. Die betroffenen Patienten präsentieren sich daher mit den Symptomen einer akuten Herzinsuffizienz wie Trinkschwäche, Schwitzen, blass gräulichem Hautkolorit, Tachy- oder Dyspnoe, auskultatorisch hörbaren Rasselgeräuschen bei Lungenödem, peripherer Zyanose und Hepatomegalie (Borth-Bruhns et al. 2004, Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018). Blutdruck, Pulse und Sauerstoffsättigungen an den unteren Extremitäten sind typischerweise vermindert (Baden 2002). Im Verlauf kann es unter rascher Progredienz der Symptome zu kardialer Dekompensation mit Anzeichen des Schocks, Nierenversagen mit metabolischer Azidose, akutem Leberversagen und nekrotisierender Enterokolitis kommen (Hasegawa et al. 1997, Baden 2002, Borth-Bruhns et al. 2004, Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018).

Als nicht kritische Aortenisthmusstenose bezeichnet man die Erkrankungsfälle, in denen die betroffenen Neugeborenen über einen längeren Zeitraum asymptomatisch bleiben bzw. nur milde Symptome zeigen. Einerseits kann die hämodynamische Beeinträchtigung durch anatomische Gegebenheiten der Stenoseregion nur gering ausgeprägt sein. Andererseits kann bei sehr engen Stenosen eine bereits pränatale Entstehung ausgedehnter Kollateralen die durch die Aortenisthmusstenose verminderte Blutversorgung der unteren Körperhälfte kompensieren (Borth-Bruhns et al. 2004, Kaemmerer et al. 2018). Bei den betroffenen Patienten fallen häufig erst im Rahmen von Routineuntersuchungen oder diagnostischer Abklärung anderer Erkrankungen die für die ISTA typischen Untersuchungsbefunde auf. Eines der Hauptsymptome ist hierbei ein Hypertonus der oberen Extremität mit eventuell gehäuft auftretendem Nasenbluten oder Kopfschmerzen (Pees et al. 2008). Die Blutdrücke der unteren Körperhälfte sind dabei typischerweise normal oder vermindert bei eher kalten unteren Extremitäten (Borth-Bruhns et al. 2004). Meist besteht eine Pulsdifferenz von der oberen zur unteren Extremität (Strafford et al. 1982, Pees et al. 2008). Zeichen der chronischen Druckbelastung des linken Ventrikels können im Verlauf in der

Echokardiographie oder dem Elektrokardiogramm (EKG) sichtbar werden oder als ein Herzgeräusch in der Auskultation auffallen (Strafford et al. 1982, Borth-Bruhns et al. 2004, Pees et al. 2008, Beekman 2013, Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018).

1.4 Diagnostik und Befunde

1.4.1 Körperliche Untersuchung

Erste Hinweise auf das Vorliegen einer ISTA beim Neugeborenen liefern häufig klinisch auffällige Befunde in der eingehenden körperlichen Untersuchung. Wie im vorigen Abschnitt beschrieben, bedingen dabei morphologische und evolutive Eigenschaften der Stenose das Ausmaß der pathophysiologischen Beeinträchtigung von Hämodynamik und Oxygenierung des Körperkreislaufs (Schumacher et al. 2008, Hoschitzky et al. 2010). Eine Aortenisthmusstenose präsentiert sich folglich nicht zwangsläufig mit klinisch manifesten Symptomen einer Herzinsuffizienz. Eine erhöhte Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität, abgeschwächte oder im Extremfall gänzlich fehlende Femoralispulse sowie eine Differenzialzyanose als Differenz der arteriellen Sauerstoffsättigungen von oberer zu unterer Extremität sollten grundsätzlich Anlass zu weitergehender Diagnostik mithilfe bildgebender Verfahren geben (Borth-Bruhns et al. 2004, Pees et al. 2008). Auskultatorisch kann vor allem jenseits der Neugeborenenperiode ein Systolikum mit punctum maximum infraklavikulär und dorsal zwischen den Schulterblättern wegweisend sein, bei etwas älteren Kindern können Strömungsgeräusche am Rücken als Korrelat der sich ausprägenden Kollateralkreisläufe auffallen (Borth-Bruhns et al. 2004, Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018). Eventuell ergeben sich durch weitere Herzgeräusche Hinweise auf zusätzlich vorliegende Pathologien, wie zum Beispiel eine valvuläre Aortenstenose (VAS) oder einen PDA (Baden 2002, Hoschitzky et al. 2010). Da bei einer Stenose der Aorta nahe des Abgangs der linken A. subclavia diese in die Stenose mit einbezogen werden kann, ist grundsätzlich die Messung des Blutdrucks der oberen Körperhälfte am rechten Arm vorzunehmen. Im Idealfall werden Blutdruckmessungen an allen vier Extremitäten durchgeführt (Beekman 2013, Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018). Ergänzend können vor allem bei älteren Kindern mit Verdacht auf Aortenisthmusstenose eine 24 h-Blutdruckmessung oder eine Blutdruckmessung bei Belastung diagnostische Hinweise bezüglich des Blutdruckverhaltens liefern (Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018).

1.4.2 Nicht-invasive Diagnostik

Das Wichtigste bildgebende Verfahren in der Primärdiagnostik der Aortenisthmusstenose ist die Echokardiographie. Insbesondere im Neugeborenen- und Säuglingsalter kann hierüber sehr sensitiv die Stenose inklusive der Morphologie des Aortenbogens

erfasst werden. Bevorzugte Einstellung zur Visualisierung der ISTA ist der Blick von suprasternal oder rechts parasternal, bei Neugeborenen zusätzlich von subkostal (Haas und Kleideiter 2011). Eine dopplersonografische Bestimmung der Blutströmungsgeschwindigkeiten sowie die Evaluation der linksventrikulären Pumpfunktion können zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz der ISTA herangezogen werden. Auch der Nachweis assoziierter kardialer Fehlbildungen, wie einem VSD, PFO oder dem PDA, möglicher Anomalien des linksventrikulären Ausflusstrakts wie der SAS oder Pathologien der anderen Herzklappen, kann in der selben Untersuchung erfolgen. Wichtige Parameter, die in der echokardiografischen Untersuchung bestimmt werden, sind der Durchmesser des Aortenbogens, der Aortendurchmesser unmittelbar prä- und poststenotisch, die prä- und poststenotischen Flussgeschwindigkeiten mit Ermittlung des Flussgradienten über die Stenose, die maximale Strömungsgeschwindigkeit (V_{\max}) in der Aorta, der Durchmesser des linken Ventrikels enddiastolisch und endsystolisch (LVEDD, LVESD), die *fraction shortening* (FS), die Wanddicke des linken Ventrikels und die Qualität der linksventrikulären Pumpfunktion (Beekman 2013, Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018). Der Druckgradient über die Stenose kann mithilfe der Bernoulli-Gleichung, $\Delta P = 4 \times V_{\max}^2$, anhand der maximalen systolischen Flussgeschwindigkeit bis zu einer Flussgeschwindigkeit von 1,0-1,5 m/s abgeschätzt werden. Bei höheren Flussgeschwindigkeiten ist die erweiterte Bernoulli-Gleichung, $\Delta P = 4 (V_2^2 - V_1^2)$ mit V_1 = Geschwindigkeit (m/s) vor der Stenose und V_2 = Geschwindigkeit (m/s) auf Höhe der Stenose, anzuwenden (Hauser et al. 2016, Gatzoulis et al. 2018). In der *continuous-wave*-Dopplermessung von suprasternal stellt sich bei schweren Stenosen ein typisches Flussmuster dar, das sogenannte „Sägezahnmuster“ mit hoher systolischer Flussgeschwindigkeit und diastolisch kontinuierlichem Fluss, dem „*run-off*“ (Schumacher et al. 2008, Beekman 2013).

Ergänzend zu Blutdruckmessungen, Pulsstatus, Pulyoxymetrie und Echokardiographie können im Rahmen der nicht-invasiven Basisdiagnostik bei Verdacht auf Aortenisthmusstenose die Durchführung eines EKG und einer Röntgen-Thoraxaufnahme weitere diagnostische Hinweise liefern. Aufgrund der Strahlenbelastung der Röntgen-Thoraxaufnahme sollte diese jedoch insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern nur nach strenger Indikationsstellung durchgeführt werden. Für die primäre Diagnosestellung ist die Röntgenuntersuchung nicht obligat (Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018). Bei kritischer Aortenisthmusstenose fällt als Zeichen der dekompensierten Herzinsuffizienz eine Kardiomegalie mit vermehrter Lungengefäßzeichnung aufgrund des pulmonalvenösen Rückstaus auf. Bei nicht kritischer ISTA sind Herzform und -größe zunächst meist unauffällig, im Verlauf kann sich eine linksventrikuläre Hypertrophie entwickeln (Schumacher et al. 2008). Eine Dilatation des prä- und/ oder poststenotischen Aortenabschnitts kann im Röntgen Thorax als Vorwölbung der Aortenkontur im oberen Mediastinum sichtbar werden. Bei Einkerbung auf Höhe der Stenose ergibt sich

daraus das Bild einer „3“, dem sogenannten *three-sign* (Beekman 2013). Ein weiteres pathognomonisches Zeichen, das sich insbesondere bei älteren Kindern mit ISTA ab dem fünften Lebensjahr finden lässt, sind die beidseitigen Rippenusuren. So bezeichnet man Substanzdefekte am Unterrand der Rippen, die durch Kollateralkreisläufe über die Interkostalararterien entstehen und sich als Einkerbungen am Rippenunterrand, vorrangig von der dritten bis zur neunten Rippe, meist am deutlichsten an der vierten und fünften Rippe, im Röntgen Thorax präsentieren (Stäbler und Ertl-Wagner 2018, Park 2014, Schumacher et al. 2008).

Das EKG ist im unmittelbaren Neugeborenenalter häufig unauffällig. Später zeigen sich Zeichen der ventrikulären Hypertrophie und eventuelle Repolarisationsstörungen wie ST-Senkungen und T-Inversionen über den linkspräkordialen Ableitungen. Bei persistierendem Ductus arteriosus bei kritischer ISTA ist dabei primär das rechtventrikuläre Myokard betroffen, während sich bei geschlossenem Ductus im Verlauf eine linksbetonte ventrikuläre Hypertrophie mit Verlagerung der elektrischen Herzachse nach links zeigt (Haas und Kleideiter 2011, Schumacher et al. 2008). Die linksventrikulären Belastungszeichen können auch bei älteren Kindern zu finden sein, in ca. 20 % ergeben sich jedoch unauffällige EKG-Befunde (Park 2014).

Mit zunehmendem Alter lässt die diagnostische Genauigkeit der Echokardiographie zur Erfassung und Beurteilung einer Aortenisthmusstenose nach. In den Fällen, in denen durch die Echokardiographie nur unzureichende Befunde erhoben werden können, bietet die Magnetresonanztomographie (MRT) eine sehr sensitive Alternative bzw. Ergänzung in der Diagnosestellung (Simpson et al. 1988, Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018). Mittels hochauflösender Bildgebung werden die Anatomie des Aortenbogens sowie der herznah abgehenden Gefäße, ein potentiell hypoplastischer Aortenbogen, vorhandene Kollateralgefäße und eventuelle Begleitfehlbildungen erfasst. Mithilfe dreidimensionaler Bildgebung kann eine detaillierte Darstellung der anatomischen Gegebenheiten, insbesondere auch zur präoperativen Planung, erfolgen. Eine Einschätzung der Schwere der Stenose kann anhand von Blutströmungsgeschwindigkeiten in der auf- und absteigenden Aorta und des Druckgradienten über die Stenose gewonnen werden (Kaemmerer et al. 1999, Kaemmerer et al. 2000).

Von diagnostisch ähnlicher Wertigkeit und dabei schneller in der Durchführung sind CT-Untersuchungen, die allerdings aufgrund der nicht unerheblichen Strahlenbelastung in der Regel nur als Alternativmethode bei Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung oder weiteren Indikationen für eine CT-Untersuchung zum Einsatz kommen (Gatzoulis et al. 2018, Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018).

1.4.3 Invasive Diagnostik

Auf eine invasive Diagnostik via Herzkatheter kann im Rahmen der primären Diagnosestellung häufig verzichtet werden, insbesondere wenn mithilfe nicht-invasiver Untersuchungen bereits die relevanten Informationen zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung sowie zur Therapieplanung erfasst werden können. Eine Indikation zur Herzkatheteruntersuchung besteht bei geplanter therapeutischer Intervention sowie bei Unklarheiten bezüglich der anatomischen oder physiologischen Gegebenheiten in der nicht-invasiven Primärdiagnostik (Hoschtitzky et al. 2010, Beekman 2013, Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018). Sehr sensitiv können dabei durch invasive Messung die Druckgradienten über die Stenose und vom linken Ventrikel zur Aorta ascendens ermittelt werden. Angiokardiografisch werden Form, Größe und Funktion des linken Ventrikels, die Anatomie der Aortenklappe und des Aortenbogens, der Stenoseregion und begleitende kardiale Pathologien erfasst (Schumacher et al. 2008, Kaemmerer et al. 2018). Ein Druckgradient von >20 mmHg weist bei Patienten ohne ausgeprägte Kollateralzirkulation auf eine hämodynamisch signifikante ISTA hin (Guidelines grown-up congenital heart disease 2010, Kaemmerer et al. 2018).

1.5 Therapie

Es existiert keine medikamentöse Therapie zur primären Behandlung der ISTA, lediglich eine symptomatische Therapie der Herzinsuffizienz-Symptomatik kann mithilfe von inotropen Substanzen und Diuretika eine kurzfristige Stabilisierung des klinischen Zustands bewirken (Park 2014). Durch die Gabe von Prostaglandinen (PGE_1) kann insbesondere bei der kritischen ISTA des Neugeborenen eine Dilatation bzw. ein Offenhalten des Ductus arteriosus versucht werden, um so die Perfusion der unteren Körperhälfte und insbesondere der Bauchorgane sicherzustellen (Heymann et al. 1979). Als kausale Therapie der ISTA zur Beseitigung der Stenose ist eine frühzeitige Operation indiziert. Waldhausen et al. (1964) stellten eine signifikante Reduktion der Mortalität bei frühzeitiger Operation, insbesondere bei symptomatischer Stenose im Säuglingsalter, fest. Es existiert eine Vielzahl an verschiedenen chirurgischen und interventionellen Verfahren zur Behandlung der ISTA, deren Anwendung seit der ersten erfolgreichen Operation 1944 mit Resektion der Stenose und anschließender Anlage einer direkten End-zu-End-Anastomose einem ständigen Wandel unterlag. Die Auswahl des gewählten Verfahrens ist dabei abhängig von dem Vorliegen kardialer Begleitfehlbildungen, der Anatomie des Aortenbogens und dem Alter der Patienten. Im Rahmen des *'International Congenital Heart Surgery and Nomenclature Database Project'* postulierten Backer und Mavroudis (2000) ein Klassifikationssystem für die Aortenisthmusstenose, das drei Gruppen der ISTA unterscheidet: die isolierte ISTA, die ISTA mit assoziiertem VSD und die ISTA in Kombination mit komplexen intrakardialen Anomalien.

Zusätzlich werden hinsichtlich der isolierten ISTA drei Formen unterschieden: isolierte ISTA mit Hypoplasie des Aortenisthmus, mit Hypoplasie des Aortenbogens oder mit kombinierter Hypoplasie des Isthmus und des Aortenbogens.

1.5.1 Indikationen zur chirurgischen oder interventionellen Therapie

Eine Indikation zur chirurgischen oder interventionellen Therapie besteht grundsätzlich bei kritischer ISTA des Neugeborenen. Zusätzliche Indikationskriterien sind ein nicht-invasiv gemessener systolischer Blutdruckgradient von oberer zu unterer Körperhälfte ≥ 20 mmHg, ein dopplersonografisch ermittelter Gradient von ≥ 20 mmHg oder das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie mit dem Nachweis einer signifikanten Aortenisthmusstenose in der Bildgebung (Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018). Bei ausgeprägter Kollateralisierung ist gegebenenfalls schon bei einem niedrigeren Gradienten über die Stenose die Indikation zur operativen Therapie zu stellen (Kaemmerer et al. 2018).

1.5.2 Generelle Prinzipien in der chirurgischen und interventionellen Behandlung

Abhängig von den anatomischen Besonderheiten des Aortenbogens und dem Alter der Patienten wird ein chirurgisches oder interventionelles Behandlungsverfahren zur Beseitigung der Stenose ausgewählt. Bei Säuglingen und Kleinkindern wird eine chirurgische Therapie der Aortenisthmusstenose bevorzugt (Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018). Der Zugang erfolgt in der Regel über eine linksseitige posterolaterale Thorakotomie im dritten bis vierten Interkostalraum (Backer et al. 2013). Das Verfahren der Wahl ist die erweiterte End-zu-End-Anastomose, wobei in den meisten Fällen auf den Einsatz extrakorporaler Zirkulationsverfahren verzichtet werden kann. Ein Zugang über eine mediane Sternotomie ist bei sehr ausgeprägten anatomischen Befunden im Aortenbogenbereich oder bei Vorliegen von weiteren operationsbedürftigen kardialen Fehlbildungen indiziert. Die Operation kann dann mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und ggf. im Kreislaufstillstand in tiefer Hypothermie, eventuell mit selektiver Hirnperfusion, durchgeführt werden. In anderen Fällen kann der Einsatz eines Linksherzbypasses notwendig sein (Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018).

Bei der kritischen Aortenisthmusstenose erfolgt die dringliche operative Korrektur der ISTA nach initial medikamentöser Stabilisierung meist innerhalb der ersten Lebensstage bzw. innerhalb weniger Tage nach Diagnosestellung. Bei nicht-kritischer ISTA wird die Operation heutzutage in der Regel innerhalb der ersten Lebensjahre elektiv durchgeführt (Hoschtitzky et al. 2010).

Die Behandlung von älteren Kindern mit Aortenisthmusstenose erfordert häufig, aufgrund einer verminderten Mobilität der prä- und poststenotischen Aortenabschnitte,

die Anwendung von Protheseninterponaten oder Bypassverfahren alternativ zur erweiterten End-zu-End-Anastomose. Varianten dieser beiden Verfahren kommen auch bei primären Operationen der ISTA im Erwachsenenalter zum Einsatz (Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018). Weitere therapeutische Optionen bei älteren Kindern und Erwachsenen bieten zudem katheterinterventionelle Verfahren, mit Möglichkeiten der Ballondilatation und Stent-Implantation. Diese eignen sich insbesondere für die Beseitigung kurzstreckiger Stenosen (Harris et al. 2014, Yang et al. 2016).

Im Rahmen von notwendigen Reinterventionen an der ISTA bei Restenosierung kommen häufig katheterinterventionelle Verfahren zum Einsatz, aber auch Erweiterungsplastiken, Protheseninterponate und Bypassverfahren können je nach morphologischen Gegebenheiten angewendet werden (Brown et al. 2010).

1.5.3 Mortalität und Komplikationen perioperativ und periinterventionell

Die perioperative Mortalität bei chirurgischer Therapie der isolierten Aortenisthmusstenose ist in den vergangenen Jahrzehnten stark zurückgegangen. In mehreren Studien lag die Mortalität der nach 1981 operierten Patienten bei 0-2,6 % (Wood et al. 2004, Wright et al. 2005, Hager et al. 2009, Kaushal et al. 2009, Lehnert et al. 2019). Bei gleichzeitigem Vorliegen eines VSD oder anderer kardialer Pathologien ist das Risiko perioperativer Mortalität deutlich erhöht (Wood et al. 2004, Lehnert et al. 2019). Zudem bestehen je nach angewandtem Verfahren zusätzlich unterschiedliche spezifische Risiken.

Allgemeine perioperative Komplikationen umfassen ein erhöhtes Sepsis- und Infektionsrisiko besonders für pulmonale Infektionen, vorübergehende Lähmung des Nervus laryngeus recurrens, Verletzung des Nervus phrenicus, Wundheilungsstörungen im Operationsgebiet, das Risiko eines Chylothorax durch Verletzung des Ductus thoracicus (Kaushal et al. 2009, Kaemmerer et al. 2018) sowie das Auftreten einer paradoxen Hypertonie in den ersten Tagen bis Wochen postoperativ durch erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems und des Renin-Aldosteron-Angiotensin-Systems (Sealy et al. 1957, Verska et al. 1969, Rocchini et al. 1976, Sealy 1990). Eine weitere Komplikation im postoperativen Verlauf ist die Ausbildung von Aneurysmen der Aorta ascendens sowie auf Höhe der Resektionsstelle der ISTA, deren Auftreten nach Patchaortoplastie oder Subklavia-Flap-Plastik berichtet wurde (Hehrlein et al. 1986, Rheuban et al. 1986, Parikh et al. 1991). Eine glücklicherweise seltene aber schwerwiegende Komplikation ist die Querschnittslähmung, wie beispielsweise das Spinalis-anterior-Syndrom durch Schädigung des Rückenmarks durch intraoperative Minderperfusion (Brewer et al. 1972, Lerberg et al. 1982). Aufgrund residueller Stenosen oder im Verlauf auftretender Restenosierung kann darüber hinaus kurz- oder langfristig eine operative oder interventionelle Reintervention erforderlich sein (Wood et al. 2004, Wright et al. 2005). Die Restenoserate wird mit einer Häufigkeit von 5-10 % für die isolierte ISTA angegeben, bei komplexen Pathologien liegt die Restenoserate noch höher (Kaushal et al.

2009, Dodge-Khatami et al. 2010). Jahre nach erfolgreicher Operation an der ISTA ist das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen bei den betroffenen Patienten deutlich erhöht, mit einem besonders hohen Risiko für die Entwicklung eines langfristig persistierenden oder neu auftretenden Hypertonus (siehe 1.6 Auswirkungen und Komplikationen) (Presbitero et al. 1987, Cohen et al. 1989).

Auch die Anwendung katheterinterventioneller Verfahren ist, trotz hoher Erfolgsraten für die Beseitigung der Stenose mit bis zu 97,9 % im kurzfristigen Verlauf, mit speziellen Risiken und Komplikationen assoziiert. Die 30-Tage-Mortalität nach katheterinterventionellem Eingriff ist gering. Sie lag in der Meta-Analyse von Salcher et al. (2016) bei 0 % nach Ballondilatationen und knapp 1 % nach Stent-Implantationen. Hinsichtlich der Häufigkeit interventionsassoziierter Komplikationen ermittelten Forbes et al. (2007) für die nach 2002 durchgeführten Prozeduren eine Prävalenz von unter 10 %, Holzer et al. (2010) gaben die periprozedurale Komplikationsrate mit 5 % an.

Wichtige Komplikationen der Ballonangioplastie sind Verletzungen der Aortenwand mit Intimaeinrissen, Aortendissektion oder -ruptur sowie der Ausbildung von Aortenaneurysmen (Forbes et al. 2007, Jonas et al. 2014). Stent-Implantationen weisen, trotz der marginal höheren Mortalitätsrate im kurzfristig postoperativen Verlauf, ein im Vergleich zur Ballonangioplastie insgesamt niedrigeres Komplikationsrisiko auf. Auch hier kann es selten zur Ausbildung von Aneurysmen kommen. Weitere unerwünschte Ereignisse bei Stent-Implantation umfassen die Ballonruptur, Verletzung der Arteria femoralis und die Stent-Migration (Forbes et al. 2011). In Hinblick auf die langfristigen Komplikationen nach katheterassozierten Eingriffen steht die Restenosierung im Vordergrund. Angaben zur Rate von erforderlichen Reinterventionen variieren in der Literatur von 4-33 % (Qureshi et al. 2007, Holzer et al. 2010). Die Meta-Analyse von Salcher et al. (2016) ergab als zusammengefassten Schätzwert für Reinterventionen aufgrund von Restenosierung oder vaskulären Komplikationen eine Rate von 6,1 % nach Ballonangioplastie und 8,5 % nach Stent-Implantation.

1.5.4 Chirurgische Behandlungsverfahren

1.5.4.1 End-zu-End-Anastomose

Die erste chirurgische Behandlung einer Aortenisthmusstenose wurde 1944 von C. Craaford in Schweden durchgeführt. Dabei kam als erstes Verfahren die End-zu-End-Anastomose, mit Resektion des betroffenen Aortensegments und zirkumferentieller Direktnaht des proximalen und distalen Aortenabschnitts, zum Einsatz (Crafoord und Nylin 1945). Nachdem in mehreren Studien eine bedeutsame Rate an Restenosierungen nach Anlage einer End-zu-End-Anastomose beschrieben wurde, wird das Verfahren aktuell kaum noch angewendet (Williams et al. 1980, Ziemer et al. 1986).

1.5.4.2 Erweiterte End-zu-End-Anastomose

Als erste Variante des heutzutage primär angewandten Verfahrens zur operativen Therapie der isolierten ISTA beschrieb Amato et al. (1977) die erweiterte End-zu-End-Anastomose. Nach sorgfältiger Präparation des Aortenbogens, des Ductus arteriosus und der Aorta descendens wird dabei das stenosierte Aortensegment großzügig reseziert und der Aortenbogen an seiner Unterseite nach proximal inzidiert. Der Ductus arteriosus wird durchtrennt und der Stumpf ligiert. Durch Anlage einer schrägen End-zu-End-Anastomose werden anschließend die Aorta descendens und der inzidierte Aortenbogen miteinander vernäht (Mavroudis und Backer 2015). Die Anastomose sollte dabei nach forcierter Mobilisierung der Aorta descendens möglichst spannungsfrei erfolgen. Im Vergleich zu der einfachen End-zu-End-Anastomose bietet die erweiterte End-zu-End-Anastomose durch die proximale Inzision bis in den Aortenbogen, den Vorteil der gleichzeitigen Korrektur des häufig vorliegenden hypoplastischen Aortenbogens, was zu einer geringeren Restenoserate führt. Bei gleichzeitig niedriger verfahrensassoziierter Mortalität ist die erweiterte End-zu-End-Anastomose daher aktuell das Verfahren der Wahl, insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern mit Aortenisthmusstenose (Wright et al. 2005, Hager et al. 2009).

1.5.4.3 Patchaortoplastie

Als zweites Verfahren für die chirurgische Behandlung der ISTA wurde die Patchaortoplastie beschrieben. Für diese Technik wurden zwei Varianten beschrieben. Die „direkte Isthmusplastik“ wird für kurzstreckige Stenosen angewandt, wobei das stenosierende Segment longitudinal inzidiert und anschließend transversal vernäht wird, wodurch eine lokalisierte Erweiterung der verengten Aorta erreicht wird. Die „indirekte Isthmusplastik“ verwendet nach longitudinaler Inzision über die gesamte Länge der Stenose einen künstlichen Patch zur Erweiterung der Engstelle. Als prothetisches Material kommen Dacron und Gore-Tex zum Einsatz (Vossschulte 1961, Jonas et al. 2014). Vorteile dieser Technik liegen in der Vermeidung einer zirkumferentiellen Naht und geringer Mobilisierung der Aorta. Aufgrund eines bedeutsamen Risikos für die Ausbildung von Aneurysmen, wird die Patchaortoplastie heute nur noch in ausgewählten Fällen bei speziellen anatomischen Gegebenheiten oder Reoperationen an der ISTA angewandt (Hehrlein et al. 1986, Rheuban et al. 1986, Bromberg et al. 1989, Backer et al. 2013, Jonas et al. 2014).

1.5.4.4 Subklavia-Flap-Plastik

Von Waldhausen und Nahrwold (1966) wurde die Subklavia-Flap-Plastik beschrieben, bei der die Arteria subclavia als Patch in situ verwendet wird. Die Arteria subclavia wird dabei distal, nahe des Abgangs der linken Arteria vertebralis, abgesetzt und ligiert. Der proximale Arterienstumpf wird longitudinal inzidiert und die Inzision dann nach

kaudal über die Länge des stenosierenden Aortensegments fortgesetzt. Durch Umklappen des eröffneten Stumpfes der Arteria subclavia nach kaudal dient diese als autologer Patch zur Erweiterung des verengten Aortenabschnitts. Als Variante dieser Technik kann die umgekehrte Subklavia-Flap-Plastik bei Patienten mit hypoplastischem Aortenbogen durchgeführt werden. Hierbei wird der Stumpf der Arteria subclavia auf seiner rechten medialen Seite inzidiert und der so eröffnete Arterienanteil nach proximal zur Erweiterung des hypoplastischen Aortenbogens umgeschlagen und vernäht (Kanter et al. 2001). Die frühen Komplikations- und Mortalitätsraten nach Subklavia-Flap-Plastik wurden in Studien wiederholt als eher gering eingestuft, wobei jedoch eine erhöhte Rate an Restenosen in 11-15 % und Hinweise auf langfristig erhöhte Mortalität beobachtet wurden (Pandey et al. 2006, Barreiro et al. 2007). Auch kann durch den Eingriff an der Arteria subclavia die Perfusion der linken oberen Extremität beeinträchtigt sein, woraus jedoch allenfalls eine gering ausgeprägte Armlängenverkürzung linksseitig resultiert (Barreiro et al. 2007).

1.5.4.5 Protheseninterponate

Die Verwendung eines Protheseninterponats stellt insbesondere bei älteren Patienten mit ISTA eine therapeutische Option dar, da bei Erwachsenen durch das abgeschlossene Wachstum kein Mitwachsen der Prothese erforderlich ist. Bei sehr langstreckigen Stenosen und eingeschränkter Mobilität der Aorta kann durch Resektion des stenotischen Segments und Einsetzen eines Protheseninterponats die Engstelle in der Aorta spannungsfrei beseitigt werden. Auch bei erwachsenen Patienten mit konkomitantem Aneurysma der Aorta stellt die Resektion mit Protheseninterponat eine sinnvolle Behandlungsoption dar (Charlton-Ouw et al. 2015). Anfänglich kamen homologe Grafts zum Einsatz, im Verlauf wurden primär künstliche Rohrprothesen aus Dacron verwendet, mit guten kurz- und langfristigen Ergebnissen bezüglich perioperativer Mortalität und der Rate an Restenosen (Gross und Hufnagel 1945, Yousif et al. 2016). Die Verwendung von künstlichem prothetischen Material mit folglich erhöhtem Infektionsrisiko und die Notwendigkeit zweier Anastomosen sind als Nachteile dieser Methode zu beachten (Hoschtitzky et al. 2010).

1.5.4.6 Bypassverfahren

Auch Bypassverfahren mithilfe von Dacron-Prothesen zur extraanatomischen Überbrückung der Stenoseregion der Aorta kommen bevorzugt bei der Versorgung erwachsener Patienten zum Einsatz. Die proximale Anastomose kann dabei je nach Morphologie der Stenose im Aortenbogen oder der proximalen Arteria subclavia platziert werden, distal erfolgt die Anastomosierung in der Regel mit der Aorta descendens (Grinda et al. 1995, Aris et al. 1999). Auch Bypassvarianten zwischen Aorta ascendens und descendens sind bei geeigneter Anatomie möglich, gegebenenfalls auch im Rahmen

einer Reoperation nach vorangegangener Bypass-Operation (Grinda et al. 1995, Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018).

1.5.5 Katheterbasierte Behandlungsverfahren

Die ersten klinischen Studien zu der Anwendung katheterassoziierter Verfahren in der Behandlung der Aortenisthmusstenose wurden in den 1980er Jahren von Lock et al. (1983) sowie zehn Jahre später von Shaddy et al. (1993) durchgeführt. In frühen Studien wurden eine postinterventionelle Entstehung von Aneurysmen und Restenosen in bis zu 25 %, vornehmlich im Säuglings- und Kleinkindalter, beobachtet (Rao et al. 1996). In den 1990er Jahren wurden zur Vermeidung dieser Komplikationen erste Versuche einer endovaskulären Stent-Implantation bei ISTA durchgeführt (O’Laughlin et al. 1991, Morrow et al. 1993). Bezüglich der Komplikationsrate ist dabei die Stent-Implantation der alleinigen Ballonangioplastie deutlich überlegen und auch bei längerstreckigen Stenosen anzuwenden (Forbes et al. 2011). Mit einer hohen Erfolgsrate und guten kurz- bis mittelfristigen Ergebnissen bezüglich der Beseitigung der Stenose finden katheterbasierte Verfahren mit Stentimplantation daher sowohl in der Behandlung von Restenosen, als auch bei nativer ISTA immer breitere Anwendung (Yang et al. 2016, Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018). Insbesondere bei älteren Kindern und Erwachsenen sollte das Verfahren als Alternative zur primären operativen Versorgung in Betracht gezogen werden (Früh et al. 2011). Bei jüngeren Kindern besteht aufgrund des starken somatischen Wachstums gegebenenfalls die Notwendigkeit der Stent-Erweiterung (Weber und Cyran 2008). Neuere Stents bieten in diesen Fällen die Möglichkeit der Nachdilatation, ohne dabei eine signifikante Verkürzung des Stents zu bewirken (Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018).

Aufgrund der relativen Neuheit der Anwendung katheterbasierter Verfahren in der Therapie der Aortenisthmusstenose sind weitere Studien zur Evaluation von Langzeitergebnissen, insbesondere im Vergleich zu aktuellen chirurgischen Strategien, unerlässlich (Holzer et al. 2010).

1.6 Auswirkungen und Komplikationen

Inzwischen ist gesichert, dass es sich bei der Aortenisthmusstenose nicht bloß um eine lokale, auf die Stelle der Verengung bezogene, Pathologie handelt, sondern um eine weitaus umfassendere Krankheit mit weitreichenden Konsequenzen für den gesamten Organismus, die eine lebenslange medizinische Betreuung erfordert. Auch nach Beseitigung der Stenose bedingen späte kardiovaskuläre Ereignisse, wie koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, rupturierte Aortenaneurysmen oder zerebrovaskuläre Erkrankungen, die erhöhte Morbidität und Mortalität von Patienten mit Aortenisthmusstenose (Presbitero et al. 1987, Brouwer et al. 1994, Cohen et al. 1989).

Allgemeiner Risikofaktor für kardiovaskuläre Krankheiten ist dabei ein postoperativ persistierender oder neu auftretender Hypertonus. Rapsomaniki et al. (2014) belegen, dass Menschen mit Hypertonie im Alter von 30 Jahren ein Lebenszeitrisko für kardiovaskuläre Krankheiten von 63,3 % aufweisen, im Vergleich zu einem Risiko von 46,1 % bei Individuen mit normalem Blutdruck. Zudem liegt der Krankheitsbeginn im Durchschnitt etwa fünf Jahre früher als in der normotensiven Bevölkerung. Die Lebenszeitprävalenz einer arteriellen Hypertonie bei Patienten mit Aortenisthmusstenose beträgt laut Studienergebnissen – in Abhängigkeit von der beobachteten Studienpopulation, dem Beobachtungszeitraum und der Definition der hypertonen Grenzwerte – 17 % bis 47 % (Clarkson et al. 1983, Presbitero et al. 1987, Cohen et al. 1989, Seirafi et al. 1998, Toro-Salazar et al. 2002, Gillett et al. 2011). Dabei wurde mehrfach belegt, dass die langfristige Prognose bezüglich der Entwicklung eines persistierenden Hypertonus, und damit das allgemeine kardiovaskuläre Risiko, abhängig vom Alter der Patienten zum Interventionszeitpunkt ist (Cohen et al. 1989, Seirafi et al. 1998).

Neben dem Alter zum Operationszeitpunkt wurden die Bedeutungen residueller Stenosen, einer gestörten Funktion der Barorezeptoren sowie linksventrikulärer Hypertrophie und gesteigerter linksventrikuläre Kontraktilität in der Pathogenese der persistierenden arteriellen Hypertonie bei ISTA-Patienten untersucht (Beekman et al. 1983, Kimball et al. 1994, Vriend et al. 2005). Zudem widmeten sich jüngere wissenschaftliche Arbeiten vermehrt dem Einfluss vaskulärer sowie anatomischer Pathologien im prästenotischen Gefäßbett auf die physiologische Blutdruckregulation und damit ihrem Einfluss auf die Entwicklung langfristig persistierender arterieller Hypertonie bei ISTA-Patienten (Xu et al. 1997, Brili et al. 1998, Trojnarska et al. 2011). Forschungsschwerpunkte sind dabei unter anderem eine herabgesetzte Dehnbarkeit der Karotiden und der prästenotischen Aorta (Brili et al. 1998, Brili et al. 2005) sowie eine verminderte Mediator-vermittelte arterielle Dilatation der prästenotischen Gefäße (Gardiner et al. 1994, Heger et al. 2005).

Die genaue Entstehung und Pathophysiologie der späten systemischen Hypertonie bei Patienten mit Aortenisthmusstenose bleiben dabei trotz intensiver Forschung auf diesem Gebiet noch unbekannt, ein Zusammenspiel verschiedener ursächlicher Faktoren wird diskutiert. In jedem Fall ist aber eine umfassende lebenslange Nachsorge unabdingbar, um insbesondere kardiovaskuläre Komplikationen frühzeitig diagnostizieren und behandeln und so die langfristige Mortalität und Morbidität in dieser Patientengruppe senken zu können.

1.7 Zielsetzung der Arbeit

Auch nach erfolgreicher Operation mit optisch sowie hämodynamisch optimaler Beseitigung der Stenose, scheinen einige der primär durch hypertensive Strömungsverhältnisse bedingten, Veränderungen der Arterien langfristig bestehen zu bleiben und damit sekundär Einfluss auf die langfristige Entwicklung eines persistierenden Hypertonus und anderer kardiovaskulärer Komplikationen zu nehmen (de Divitiis et al. 2005). Eine lebenslange Nachsorge und sorgfältige engmaschige Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren stellen darum unverzichtbare Ziele in der Behandlung von Patienten mit Aortenisthmusstenose dar (Kaemmerer et al. 2018). Mit der hier vorliegenden Studie soll durch retrospektive Datenanalyse das Auftreten kardiovaskulärer Risiken und Komplikationen im Langzeitverlauf bei erfolgreich an der isolierten ISTA operierten Patienten evaluiert werden. Das Ziel ist es, durch genauere Kenntnisse der im Zusammenhang mit der ISTA auftretenden Komplikationen, die grundsätzliche Notwendigkeit, den bestmöglichen Zeitpunkt sowie Art und Umfang der Nachsorgeuntersuchungen im postoperativen Langzeitverlauf besser einschätzen zu können. Auch mögliche Einflussfaktoren für das Auftreten von Komplikationen sollen evaluiert werden.

Da die chirurgische Behandlung der ISTA in den vergangenen Jahrzehnten in Hinblick auf den Operationszeitpunkt und das bevorzugte Operationsverfahren einem ständigen Wandel unterlag, ist es zudem essentiell, aktuelle Daten zu der Häufigkeit und dem jeweiligen zeitlichen Auftreten der langfristigen Komplikationen zu erheben.

In der Vergangenheit durchgeführte wissenschaftliche Studien weisen große Unterschiede in Bezug auf die Zusammensetzung der beobachteten Kohorte, die durchgeführten Behandlungsverfahren sowie den Behandlungszeitpunkt auf. Daher existiert bislang keine vergleichbare Arbeit. Aus dem Bestreben, einheitliche Erkenntnisse über die Krankheitszusammenhänge der ISTA für die Sicherstellung optimal möglicher Behandlungsergebnisse auch langfristig zu erlangen, ergibt sich die hohe Relevanz dieses Forschungsvorhabens. Die Kenntnis dieser Daten soll eine differenziertere Bewertung der Qualität der derzeit angewandten chirurgischen Verfahren und Strategien in der Behandlung der isolierten ISTA ermöglichen.

2 Material und Methoden

Für diese Arbeit wurden retrospektiv Daten erhoben zu allen Patienten mit einer isolierten Aortenisthmusstenose, die in der Zeit von Anfang 1995 bis Ende 2014 in der Thorax-Herz-Gefäßchirurgie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) erstmalig eine operative Behandlung dieser Aortenisthmusstenose erhielten. Zusammengetragen wurden alle verfügbaren Daten aus den Unterlagen der Patienten, die im Zentralarchiv der UMG archiviert worden waren. Die meisten dieser Unterlagen lagen dabei als originale Patientenakten in Papierform vor, während aus den jüngeren Jahren Teile der Unterlagen als elektronische Akte im „ixserv“, dem elektronischen Befundmanagementsystem der UMG zugänglich waren.

2.1 Einschlusskriterien

Entscheidend für die Aufnahme eines Patienten in die Studie war zunächst die gesicherte Diagnose einer isolierten ISTA, also einer Aortenisthmusstenose ohne weitere schwerwiegende Herzfehler. Patienten mit komplexen kardialen Fehlbildungen, wie einem kompletten Atrioventrikulären-Kanal, einem hypoplastischen Linksherzsyndrom oder einer Transposition der großen Arterien, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Patienten mit einem VSD wurden nur dann in das Studienkollektiv mit aufgenommen, wenn dieser zum Operationszeitpunkt der ISTA hämodynamisch nicht so relevant war, dass sein Verschluss erforderlich gewesen wäre.

In Hinblick auf die Operation wurden nur die Fälle betrachtet, bei denen es sich um den erstmaligen operativen Eingriff an der ISTA handelte. Zu einer Reoperation aufgenommene Patienten wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

2.2 Datenerfassung

Um eine systematische und standardisierte Datenerfassung sicherzustellen, wurde ein allgemeiner Daten-Erfassungsbogen erstellt, der für jeden Patienten einzeln ausgefüllt wurde. Auf diesem wurden persönliche Stammdaten der Patienten, Nebendiagnosen, Angaben zur primären Operation und eventuellen Reinterventionen, sowie Untersuchungsdaten präoperativ, postoperativ und zum Follow-up-Zeitpunkt festgehalten. Alle Informationen wurden in einem Tabellendokument in OpenOffice Calc in anonymisierter bzw. pseudonymisierter Form zusammengetragen, sodass eine Zuordnung der Daten zu einzelnen Patienten für Dritte nicht möglich ist.

2.2.1 Stammdaten und relevante Nebendiagnosen

Anstelle des Namens wurde zur Bezeichnung und Einordnung der Patienten eine fortlaufende Nummerierung verwendet, um so die Möglichkeit einer Datenzuordnung durch Dritte zu verhindern. Als Stammdaten zu den Patienten wurden das Geburtsdatum, das Geschlecht, wenn vorhanden das Geburtsgewicht sowie eventuelle Angaben zu einer Frühgeburtlichkeit erhoben und Nebendiagnosen bzw. zusätzliche Anomalien, die zum Operationszeitpunkt bestanden, identifiziert. Als Nebendiagnosen wurden dabei ein PFO, ein hypoplastischer Aortenbogen, ein PDA, ein VSD – wenn dieser zum Operationszeitpunkt hämodynamisch nicht relevant war –, eine BAV, Vitien wie die Mitralklappeninsuffizienz oder -stenose, die Aortenklappeninsuffizienz oder -stenose, eine Subaortenstenose (SAS), eine periphere Pulmonalstenose, pulmonaler Hypertonus, eine dysplastische Mitralklappe, Gefäßanomalien und ein Shone-Komplex erfasst.

Zusätzlich wurden weitere Angaben zu den Patienten gesammelt, bei denen präoperativ oder in den ersten Jahren nach der Operation ein genetisch gesichertes Syndrom oder eine umschriebene Auffälligkeit des Entwicklungsverlaufs diagnostiziert wurde.

2.2.2 Präoperative Daten

Die für den präoperativen Zeitpunkt erhobenen Daten umfassen das zum Operationszeitpunkt aktuelle Gewicht und die Größe des Patienten, Blutdruckmessungen, Echokardiografische Untersuchungen, Herzkatheteruntersuchungen sowie eine präoperativ bestandene antihypertensive Medikation.

Bei den Blutdruckmessungen wurden nach Möglichkeit dokumentierte Werte aller vier Extremitäten erfasst und dabei die aktuellsten Werte kurz vor der Operation bevorzugt berücksichtigt. Aus diesen Werten wurde in einem zweiten Schritt der Blutdruckgradient zwischen oberer und unterer Extremität berechnet. Dazu wurde zunächst aus den systolischen Blutdruckwerten des rechten und linken Arms der systolische Blutdruck der oberen Extremität gemittelt. War nur ein Wert der jeweils linken oder rechten Seite dokumentiert, wurde dieser als Wert für die obere Extremität in den weiteren Berechnungen verwendet. Analog dazu wurde mit den systolischen Blutdruckwerten der unteren Extremität verfahren. Über die Differenz der gemittelten systolischen Blutdruckwerte der oberen und unteren Extremität konnte dann in einem nächsten Schritt der präoperative Blutdruckgradient abgeschätzt werden. Bei zwei Patienten war der systolische Blutdruckgradient als gesonderter Wert zusätzlich zum Blutdruck der oberen Extremität in den Unterlagen der präoperativen Diagnostik angegeben, worüber nachträglich der systolische Blutdruckwert der unteren Extremität berechnet werden konnte.

Aus den dokumentierten präoperativen echokardiografischen Untersuchungen wurden Angaben zur maximalen Flussgeschwindigkeit in der Aorta descendens (V_{\max} AoDesc),

in m/s, und die *fraction shortening* (FS) bzw. bei älteren Patienten die *ejection fraction* (EF), jeweils in %, entnommen.

Als Anhaltspunkt für eine Abschätzung der globalen Herzfunktion präoperativ diente die Beschreibung der Größenverhältnisse sowie der Funktion des linken Ventrikels. Berücksichtigt wurden dafür Befunde einer möglichen linksventrikulären Hypertrophie (LVH) und Messwerte des enddiastolischen linksventrikulären Durchmessers (LVEDD). Für die Ventrikelfunktion erfolgte nach den Angaben im Untersuchungsbefund eine Einordnung in fünf Gruppen: hyperdynam; gut; befriedigend; reduziert; schlecht.

Bei den Patienten, bei denen vor der Operation eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung stattgefunden hatte, ließen sich Messwerte des prä- und poststenotischen Drucks in der Aorta descendens sowie der Druck im linken Ventrikel erfassen. Die Druckdifferenz über die Stenose war in einigen Fällen gesondert mit angegeben. In allen anderen Fällen konnte der Gradient über die Differenz der prä- und poststenotischen systolischen Druckwerte berechnet werden. Der linksventrikuläre systolische Gradient wurde alternativ für die Berechnung verwendet, wenn Messwerte des prästenotischen Drucks fehlten.

2.2.3 Operationsdaten

Aufgenommen wurden Daten zum Operationszeitpunkt, dem gewählten Operationsverfahren, dem Operationszugang, der Verwendung extrakorporaler Zirkulationsverfahren sowie zu eventuellen Komplikationen im postoperativen Verlauf. Dabei wurde vorrangig nach schwerwiegenden Komplikationen wie einem Chylothorax, einer postoperativen Pneumonie, einer im postoperativen Verlauf notwendigen Beatmung über einen Zeitraum von 24 Stunden hinaus und Querschnittssyndromen gesucht.

2.2.4 Postoperative Daten

Entsprechend der präoperativ erfassten Untersuchungsbefunde wurden von allen Patienten auch postoperativ Blutdruckmesswerte und Echokardiografie-Befunde registriert. Dabei wurden, soweit verfügbar, primär die Werte am oder kurz vor dem Entlassungstag berücksichtigt. Anschließend erfolgte nach der gleichen Methode, wie schon für die präoperativen Blutdruckwerte beschrieben, eine Berechnung des postoperativen Blutdruckgradienten zwischen oberer und unterer Extremität aller Patienten. Als Parameter der echokardiografischen Untersuchungen wurden wiederum die maximale Flussgeschwindigkeit in der Aorta descendens, die FS, bzw. EF, der enddiastolische linksventrikuläre Druck, sowie Angaben zur linksventrikulären Hypertrophie und Ventrikelfunktion dokumentiert. Falls in den Akten eine direkt postoperativ begonnene antihypertensive Medikation dokumentiert war, wurde diese im selben Zuge mit erfasst.

2.2.5 Daten zum Follow-up-Zeitpunkt

Bei der Aktendurchsicht wurden alle verfügbaren Patientendaten im postoperativen Verlauf bis zum aktuellen Zeitpunkt der Recherche gesichtet. Die Daten der jeweils letzten, und damit aktuellsten, Kontrolluntersuchung wurden erfasst. Das Datum der Kontrolluntersuchung, bzw. der zeitliche Abstand zur Operation wurden registriert, sowie Größe und Gewicht der Patienten zum jeweiligen Termin. Nach der Formel 'Körpergewicht (kg)/ Körpergröße (m)²' konnte anschließend der Body-Mass-Index (kg/m²) errechnet werden.

Zudem wurden ein drittes Mal Blutdruckmesswerte und Echo-Befunde notiert, nach dem selben Prinzip wie zuvor für die prä- und postoperativen Werte beschrieben. Auch hier wurde anschließend aus den vorhandenen Werten der Blutdruckgradient von oberer zu unterer Extremität ermittelt.

Aus den in den Patientenakten vorhandenen Untersuchungsbefunden der UMG und den Arztbriefen von extern wurden zudem alle Informationen zur antihypertensiven Medikation im postoperativen Verlauf gesammelt.

Zur Bewertung der Blutdruckmesswerte bei Follow-up hinsichtlich der Prävalenz eines arteriellen Hypertonus erfolgte eine gesonderte Betrachtung der Patienten, die zum Follow-up-Zeitpunkt über dreieinhalb Jahre alt waren. Die Messwerte der dreieinhalb bis <18 Jahre alten Patienten wurden mit den geschlechts-, alters- und größenabhängigen Referenzwerten der KIGGS-Studie für oszillometrische Blutdruckmessungen (Neuhauser et al. 2013) sowie den US amerikanischen Referenzwerten für manuell und auskultatorisch erhobene Blutdruckmessungen (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents 2004) verglichen. Patienten, bei denen Größenangaben zum Follow-up-Zeitpunkt fehlten, oder bei denen die Blutdruckmessung statt am rechten, am linken Arm oder den Beinen durchgeführt wurde, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Als Hypertonus wurde in dieser Altergruppe ein am rechten Arm gemessener systolischer Blutdruckwert oberhalb der 95. Perzentile definiert. Für die Patienten, die zum Follow-up-Zeitpunkt über 17,5 Jahre alt waren, galt analog zum Grenzwert für Blutdruckmessungen bei Erwachsenen ein Wert von >140/90 mmHg als hypertensiv. Zu der Gruppe der Patienten mit arteriellem Hypertonus bei Follow-up wurden zudem die Patienten über dreieinhalb Jahre mit dokumentierter antihypertensiver Medikation gezählt. Eine Bewertung der Blutdruckmesswerte entfiel bei diesen Patienten.

2.2.6 Komplikationen im langfristigen postoperativen Verlauf

Alle Reinterventionen an der ISTA im postoperativen Verlauf bis zur letzten Kontrolluntersuchung wurden registriert, ebenso andere erfolgte kardiale Eingriffe. Ähnlich wie bei den Daten zur primären Operation wurden das Datum der Reintervention, das

Verfahren und der gewählte Operationszugang und schließlich mögliche Komplikationen aufgeführt.

Darüber hinaus wurden alle zugänglichen Untersuchungsbefunde im postoperativen Verlauf bis zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung nach möglicherweise erfolgter antihypertensiver Medikation durchgesehen und Angaben zu der Art, dem Beginn und der Dauer der erfolgten Medikation erfasst. In der anschließenden Auswertung zur Häufigkeit und Verteilung notwendiger antihypertensiver Medikation wurden primär die Fälle betrachtet, in denen beim letzten Kontrolltermin eine antihypertensive Medikation bestand oder neu angesetzt wurde. Die Patienten, bei denen nur über einen begrenzten Zeitraum postoperativ eine antihypertensive Medikation erfolgt war, wurden in der Auswertung wie die Patienten behandelt, die zu keinem Zeitpunkt eine antihypertensive Medikation erhalten hatten. Referenzwerte für arteriellen Hypertonus sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter wurden den jeweils aktuell gültigen Leitlinien entnommen. Die Berechnung von Blutdruckperzentilen im Kindesalter erfolgte mithilfe eines frei verfügbaren Perzentilenrechners unter <https://www.pedz.de/de/bp.html>.

2.3 Auswertung

2.3.1 Verwendete Programme und Verfahren

Für die Auswertung der Daten wurde bei einfacheren Berechnungen die Rechenfunktion des Tabellenprogramms OpenOffice Calc verwendet. Aufwendigere Berechnungen und Analysen wurden mit der Statistik-Software „STATISTICA“ des Herstellers StatSoft durchgeführt. Auch Abbildungen und Tabellen konnten mithilfe dieser beiden Programme erstellt werden.

Für alle kategorialen Variablen konnte die Verteilung durch Angaben zur absoluten und relativen Häufigkeit (in %) dargestellt werden. Für metrisch skalierte Variablen wurden zusätzlich Mittelwert (MW), Median und die Standardabweichung (Stdabw.) berechnet. In einigen Fällen war zudem die Ermittlung von Extremwerten (Min. und Max.) sinnvoll. Gerundet wurden die errechneten Werte nach sinnvoller Abwägung je nach Kontext auf ganze Zahlen oder die erste Dezimalstelle.

Eine grafische Darstellung der Ergebnisse wurde mithilfe von Tabellen und Histogrammen erreicht. Für eine Veranschaulichung der medikamentenfreien Zeit im postoperativen Beobachtungsintervall wurde eine Kaplan-Meier-Kurve gewählt. Ein Vergleich der Survival-Zeiten zwischen verschiedenen Altersgruppen erfolgte mithilfe des Log-Rank-Tests. Boxplot-Diagramme dienten dem visuellen Vergleich von Untersuchungsbefunden zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Als grafische Gegenüberstellung

zum Vergleich zweier Messmethoden fand das Bland-Altman-Diagramm Anwendung, das auf der Analyse der Differenzen der Messwerte beider Verfahren beruht.

Um die Mittelwerte metrisch skaliertes und normalverteilter Daten zu vergleichen, wurden t-Tests für verbundene Stichproben durchgeführt. Für die Untersuchungen, bei denen die Voraussetzungen eines metrischen Skalenniveaus oder der Normalverteilung nicht gegeben waren, wurde als Alternative der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Mit diesem konnten ordinalskalierte und nicht normalverteilte Variablen auf Gleichheit der zentralen Tendenz untersucht werden. Die Analyse des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen erfolgte mithilfe der Korrelationen nach Pearson und Spearman. Als statistisches Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von $\leq 0,05$ festgelegt.

2.3.2 Umgang mit fehlenden Daten

Patienten mit fehlenden Einzelwerten im Datensatz wurden von der statistischen Teilanalyse der jeweiligen Daten ausgeschlossen. So wurden für jede Auswertung getrennt nur die Fälle berücksichtigt, bei denen alle berücksichtigten Variablen gültige Ausprägungen aufwiesen. Beispielsweise wurden für die Berechnung der zeitlichen Veränderung des Blutdruckgradienten nur die Patientenfälle berücksichtigt, von denen zu allen Messzeitpunkten Blutdruckwerte vorlagen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientendaten

3.1.1 Stammdaten

Insgesamt wurden in der Studie 132 Patienten retrospektiv erfasst, die sich in den 20 Jahren von Anfang 1995 bis Ende 2014 in der Thorax-Herz-Gefäßchirurgie der UMG zur erstmaligen chirurgischen Behandlung einer isolierten Aortenisthmusstenose vorstellten.

Von diesen Patienten waren 81 männlich (61 %) und 51 weiblich (39 %). Das Geburtsdatum der Patienten lag zwischen Oktober 1937 und August 2014. Alle erfassten Stammdaten werden in Tabelle 1 veranschaulicht.

Tabelle 1: Stammdaten

Parameter	Patienten (N = 132)
Alter zum OP-Zeitpunkt	3,1 ± 9,1 Jahre
Geschlecht	51 weiblich, 81 männlich
Gestationsalter	<37.SSW N = 21 >37.SSW N = 87 (keine Angaben N = 24)
Geburtsgewicht	<3000g N = 42 >3000g N = 51 (keine Angaben N = 39)

3.1.2 Nebendiagnosen

Eine Übersicht über die Nebendiagnosen findet sich in der Tabelle 2. Bei nahezu allen Patienten fanden sich zum Operationszeitpunkt neben der ISTA weitere Nebendiagnosen bzw. Anomalien des Herzkreislaufsystems.

Tabelle 2: Nebendiagnosen

Nebendiagnosen	N =	Anteil in Prozent
Persistierendes Foramen ovale	80	61 %
Hypoplastischer Aortenbogen	72	55 %
Persistierender Ductus	59	45 %
- davon medikamentös bedingt	30	23 %
Bikuspide Aortenklappe	47	36 %
Ventrikelseptumdefekt	38	30 %
- muskulär	27	21 %
- perimembranös	9	7 %
- muskulär und perimembranös	3	2 %
Mitralklappeninsuffizienz	25	19 %
Valvuläre Aortenstenose	23	17 %
Gefäßanomalien	22	17 %
Mitralklappenstenose	15	11 %
Aortenklappeninsuffizienz	13	10 %
Periphere Pulmonalstenose	10	8 %
Subaortenstenose	10	8 %
Dysplastische Mitralklappe	9	7 %
Shone-Komplex	8	6 %
Pulmonaler Hypertonus	6	5 %

Die häufigste Nebendiagnose war mit 61 % (80 der 132 Patienten) ein PFO bzw. atrialer Septumdefekt Typ II (ASD II). Am zweithäufigsten war die ISTA bei 55 % der Patienten mit einer Hypoplasie des distalen Aortenbogens assoziiert. Als dritthäufigste Nebendiagnose fand sich bei 45 % aller Patienten ein PDA. Dieser war bei 30 der 59 Patienten durch ein medikamentöses Offenhalten mit Prostaglandinen bedingt.

In 36 % war die ISTA zudem mit einer BAV assoziiert. Von diesen 47 Patienten hatten 16 gleichzeitig eine VAS (34 %). Unabhängig von der BAV trat die VAS in weiteren sieben Fällen auf. Damit wurde sie insgesamt bei 17 % der Patienten diagnostiziert. Die Aorteninsuffizienz war etwas weniger häufig, mit 13 Fällen (10 %), ebenso die SAS mit 10 Fällen (8 %). Bei knapp einem Drittel der Patienten wurde ein VSD diagnostiziert, der gemäß der Einschlusskriterien der Studie zum Operationszeitpunkt hämodynamisch nicht so bedeutend war, dass er eine operative Behandlung erforderlich gemacht hätte. 27 der Ventrikelseptumdefekte waren im muskulären Teil des Septums lokalisiert, neun

im perimembranösen und drei Mal fanden sich gleichzeitig ein muskulärer sowie ein perimembranöser VSD. Mit rund 20 % kam die präoperativ bestehende Mitralklappeninsuffizienz ebenfalls bei einem entscheidenden Teil der Patienten vor. Die Mitralklappenstenose trat mit 11 % etwas weniger häufig auf. In fünf Fällen waren die Mitralklappenstenose und die Mitralklappeninsuffizienz als kombiniertes Vitium zu finden.

Ebenfalls bei rund 20 % der Patienten fanden sich diverse Gefäßanomalien. Atypische Gefäßabgänge der herznahen Gefäße machten dabei den größten Anteil aus, am zweithäufigsten fand sich eine linkspersistierende obere Hohlvene. Die weiteren Gefäßanomalien sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Nebendiagnosen: Gefäßanomalien

Gefäßanomalie	N =
Atypischer Gefäßabgang von/aus A. thyroidea inferior/ vertebralis/ subclavia	9
Linkspersistierende obere Hohlvene	7
Linkspersistierende untere Hohlvene	1
Atypischer Ductusabgang (AoDesc)	1
Doppelter Aortenbogen	1
Hypoplasie A. subclavia und Pulmonalarterien	1
A. lusoria	2
Azygoskontinuität u. Hemiazygoskontinuität	1
Truncus bicaroticus	1
Monostotisches Koronarsystem	1
Linker Aortenbogen mit rechter Aorta descendens	1

3.1.3 Auffälligkeiten im Entwicklungsverlauf und assoziierte Syndrome

Präoperativ sowie in den ersten Jahren nach der operativen Korrektur der ISTA wurde bei insgesamt rund einem Fünftel der Patienten ein genetisches Syndrom oder eine umschriebene Auffälligkeit des Entwicklungsverlaufs diagnostiziert.

Unter den 132 Patienten des Studienkollektivs waren vier Patienten mit einer Trisomie 21, darunter eine freie Trisomie. Weitere drei Patientinnen hatten ein Turner-Syndrom, in einem Fall als chromosomales Mosaik mit dem Karyotyp 45X0/47XXX. Andere genetisch gesicherte Syndrome, die bei jeweils einem Patienten des Studienkollektivs diagnostiziert wurden, waren das FG-Syndrom oder auch Opitz-Kaveggia-Syndrom, das

Williams-Beuren-Syndrom, das Cantu-Syndrom, das Pallister-Kilian-Syndrom, das Potocki-Lupski-Syndrom, das Currarino-Syndrom mit Verdacht auf Silver-Russell-Syndrom und das Apert-Syndrom. Bei insgesamt elf Patienten (8 %) wurde eine umschriebene Entwicklungsverzögerung der sprachlichen, kognitiven, psychischen und/oder motorischen Fähigkeiten diagnostiziert. Bei drei Patienten waren zudem dysmorphe Stigmata auffällig, wobei bei zweien dieser Patienten Chromosomenveränderungen im Sinne einer Duplikation und einer Mikrodeletion nachgewiesen werden konnten.

3.2 Erfassung der präoperativen Daten

Im Rahmen der präoperativen Diagnostik erfolgten bei den Patienten Blutdruckmessungen an einer oder mehreren Extremitäten, eine echokardiografische Untersuchung sowie in einigen Fällen eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung. Darüber hinaus wurde ermittelt, ob im Vorfeld der Operation eine antihypertensive Medikation bestanden hatte. Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der präoperativen Diagnostik betrug $2,3 \pm 13$ Jahre. Die erfassten Daten werden im Folgenden dargestellt.

3.2.1 Präoperative Untersuchungsbefunde

Der präoperativ gemessene Blutdruck des rechten Arms konnte bei 125 Patienten ermittelt werden. Er betrug durchschnittlich $108(\pm 32)/64(\pm 18)$ mmHg. Bei 115 Patienten konnte der Blutdruckgradient zwischen oberer und unterer Extremität berechnet werden bzw. aus den Unterlagen entnommen werden, wie unter 2.2.2 beschrieben. Blutdruckmesswerte aller vier Extremitäten waren bei 89 der 132 Patienten (67 %) dokumentiert. Der Arm-Bein-Blutdruckgradient betrug im Durchschnitt 28 ± 21 mmHg. Der maximale Gradient betrug 92 mmHg von oberer zu unterer Extremität. Von den 115 Patienten hatten 97 eine Blutdruckdifferenz von oberer zu unterer Körperhälfte von ≥ 5 mmHg (84 %). Bei 67 Patienten (58 %) lag der berechnete Blutdruckgradient ≥ 20 mmHg. Eine Zusammenfassung der präoperativen Blutdruckwerte zeigt Tabelle 4. Abbildung 1 stellt die Verteilung des präoperativ gemessenen Blutdruckgradienten grafisch dar.

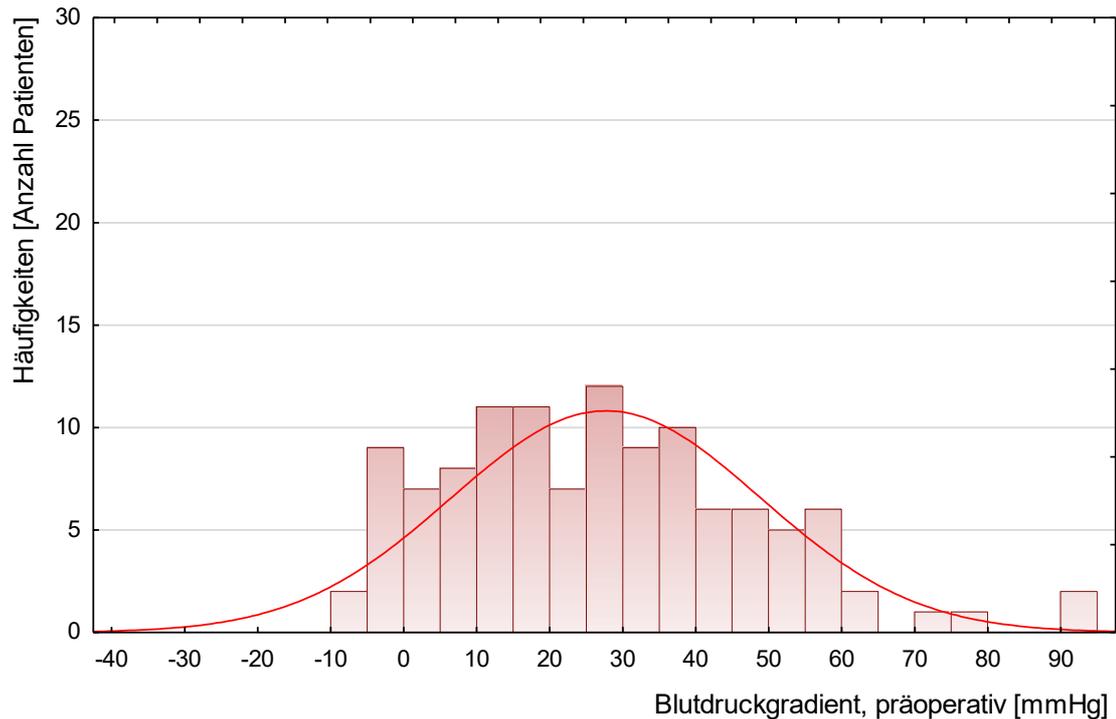


Abbildung 1: Verteilung des präoperativ gemessenen Blutdruckgradienten von oberer zu unterer Extremität (N = 115. Mittelwert 28 ± 21 mmHg).

— Normalverteilung erwartet.

Tabelle 4: Blutdruckmesswerte, präoperativ

Messgröße	Gültige N	Mittelw.	Stdabw.	Median
RR rechter Arm, systolisch (mmHg)	125	108	32	107
RR rechter Arm, diastolisch (mmHg)	125	64	18	64
RR obere Extremität, systolisch (mmHg)	115	103	29	102
RR untere Extremität, systolisch (mmHg)	115	76	20	74
RR-Gradient obere/untere Extremität (mmHg)	115	28	21	27

Bei insgesamt 110 der 132 Patienten waren zudem Untersuchungsergebnisse einer präoperativen Echokardiographie dokumentiert. Tabelle 5 zeigt die durchschnittlichen Messwerte für die maximale Flussgeschwindigkeit über der Stenose in der Aorta

descendens, die FS, die EF sowie den enddiastolisch gemessenen Durchmesser des linken Ventrikels.

Tabelle 5: Echokardiografische Untersuchungsergebnisse präoperativ

Messgröße	Gültige N	Mittelw.	Stdabw.	Median
V_{\max} AoDesc (m/s)	82	3,1	1,1	3,1
<i>fraction shortening</i> (%)	63	36	10	36
<i>ejection fraction</i> (%)	5	62	11	64
LVEDD (mm)	72	25	11	22

In den echokardiografischen Befunden fand sich bei 92 Patienten eine Angabe zur Pumpfunktion des linken Ventrikels. Von diesen hatten vier Patienten (4 %) eine hyperdynamie, 45 Patienten (49 %) eine gute und 21 Patienten (23 %) eine befriedigende Pumpfunktion. Bei 16 Patienten (17 %) war die Pumpfunktion leicht eingeschränkt und bei sechs Patienten (7 %) stark eingeschränkt. Der anschaulicheren Darstellung der Verteilung dient Abbildung 2.

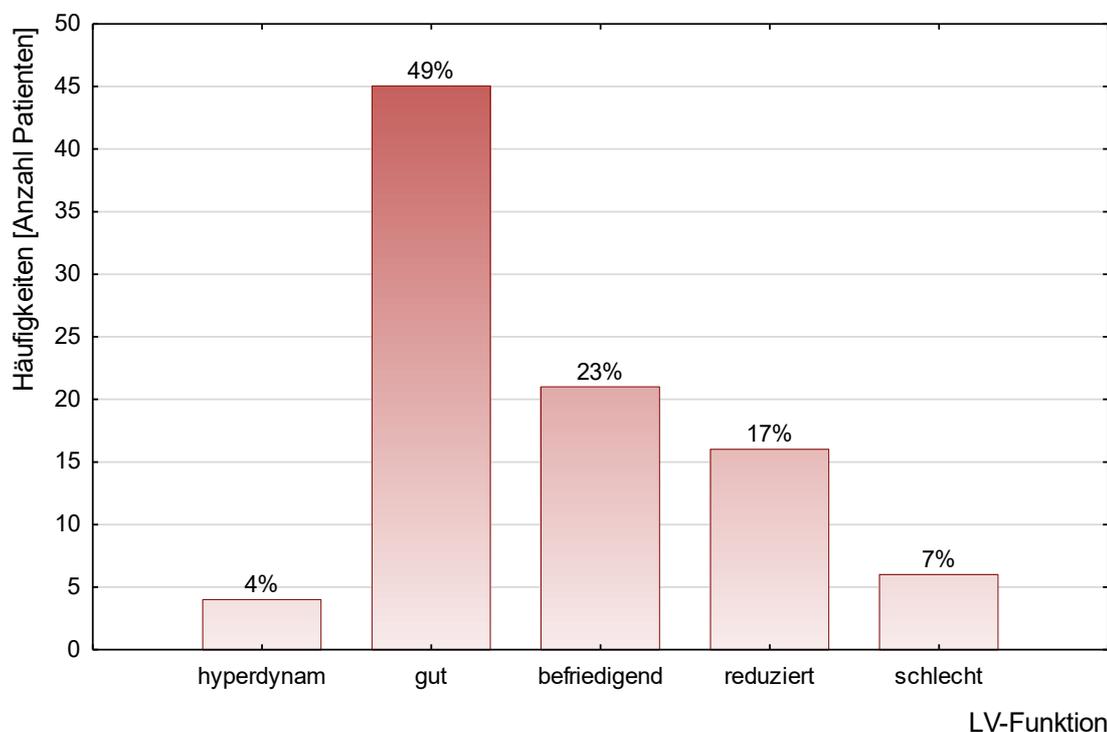


Abbildung 2: Beschreibung der linksventrikulären Funktion in der präoperativen Echokardiografie (N = 92).

Zudem wurden aus den Befunden der präoperativen Echokardiografie Angaben zur LVH erfasst. Angaben zur LVH konnten aus den Befunden von 64 Patienten ermittelt werden. Von diesen wiesen 44 Patienten (69 %) eine linksventrikuläre Hypertrophie auf.

Für 103 der in der Studie eingeschlossenen Patienten waren in den Akten die Befunde einer präoperativen Herzkatheteruntersuchung dokumentiert (Tabelle 6). Werte zu den Druckverhältnissen im linken Ventrikel, im prästenotischen Abschnitt der Aorta, sowie im poststenotischen Abschnitt der Aorta wurden erfasst. Vorzugsweise wurde der Gradient der Stenose über die Differenz der prä- und poststenotischen systolischen Druckwerte berechnet. Alternativ wurde der linksventrikuläre systolische Druck anstelle des prästenotischen verwendet. In zwei Fällen war der Gradient ohne Berechnung direkt aus den Unterlagen zu entnehmen. Insgesamt konnte so bei 69 Patienten der systolische Druckgradient über die Stenose ermittelt werden. Im Durchschnitt lag er bei 31 ± 24 mmHg.

Tabelle 6: Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchung, präoperativ

Messgröße	Gültige N	Mittelw.	Stdabw.	Median
Druck LV, systolisch (mmHg)	88	96	37	93
Druck prästenotisch, systolisch (mmHg)	48	116	39	113
Druck poststenotisch, systolisch (mmHg)	67	74	23	75
Gradient über die Stenose (mmHg)	69	31	24	28

3.2.2 Antihypertensive Medikation präoperativ

Präoperativ hatten sechs Patienten eine antihypertensive Medikation. Im Folgenden wird in Tabelle 7 ein Überblick über das Alter der Patienten, die Anzahl der Medikamente und deren Wirkstoffklassen bzw. Wirkstoffnamen gegeben.

Darüber hinaus bekamen fünf weitere Patienten präoperativ Herzglykoside zur Behandlung einer Herzinsuffizienz, vier von ihnen in Kombination mit einem Diuretikum.

Tabelle 7: Antihypertensive Medikation, präoperativ

Pat.	Alter bei OP (J)	Beta-blocker	Diuretikum	ACE-Hemmer	Kalzium-antagonist	Antisymphotonika	Sonstige
1.	0,7	X	X				
2.	5,6	X					X
3.	45		X	X	X		
4.	45,8	X		X			
5.	47		X	X		X	X
6.	61,4		X	X	X	X	X

3.2.3 Vergleich von Blutdruckmessung und Herzkatheteruntersuchung

Vor der Operation erfolgte eine Abschätzung des Druckgradienten über die Stenoseregion der ISTA mithilfe von Blutdruckmessungen an oberer und unterer Extremität, um darüber den Blutdruckgradienten von oberer zu unterer Körperhälfte zu ermitteln. Zusätzlich wurde bei einigen Patienten präoperativ eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, bei welcher der Gradient über die Stenose invasiv gemessen wurde (Tabelle 8).

Tabelle 8: Ergebnisse der präoperativen Messwerte: Nicht-invasiv vs. invasiv gemessener Druckgradient

	Blutdruckgradient, präop.	Gradient im Herzkatheter, präop.
Stichprobengröße	N = 55	N = 55
Mittelwert (mmHg)	24,85	27,36
Stdabw. (mmHg)	20,56	21,29
Max. (mmHg)	92,00	110,00
Min. (mmHg)	-5,50	-15,00

Um den Zusammenhang beider Messgrößen zu untersuchen und festzustellen, wie gut die extern gemessenen Werte der Blutdruckgradienten eine Abschätzung des invasiv gemessenen Druckgradienten zulassen, wurden die Rangkorrelationen nach Pearson und Spearman angewendet. Die Ergebnisse zeigten für beide Verfahren eine signifikante Korrelation der Wertepaare (N = 55, $p < 0.05$) bei einem Korrelationskoeffizienten nach

Spearman von $r = 0,62$ und einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von $r = 0,73$ (Abbildung 3).

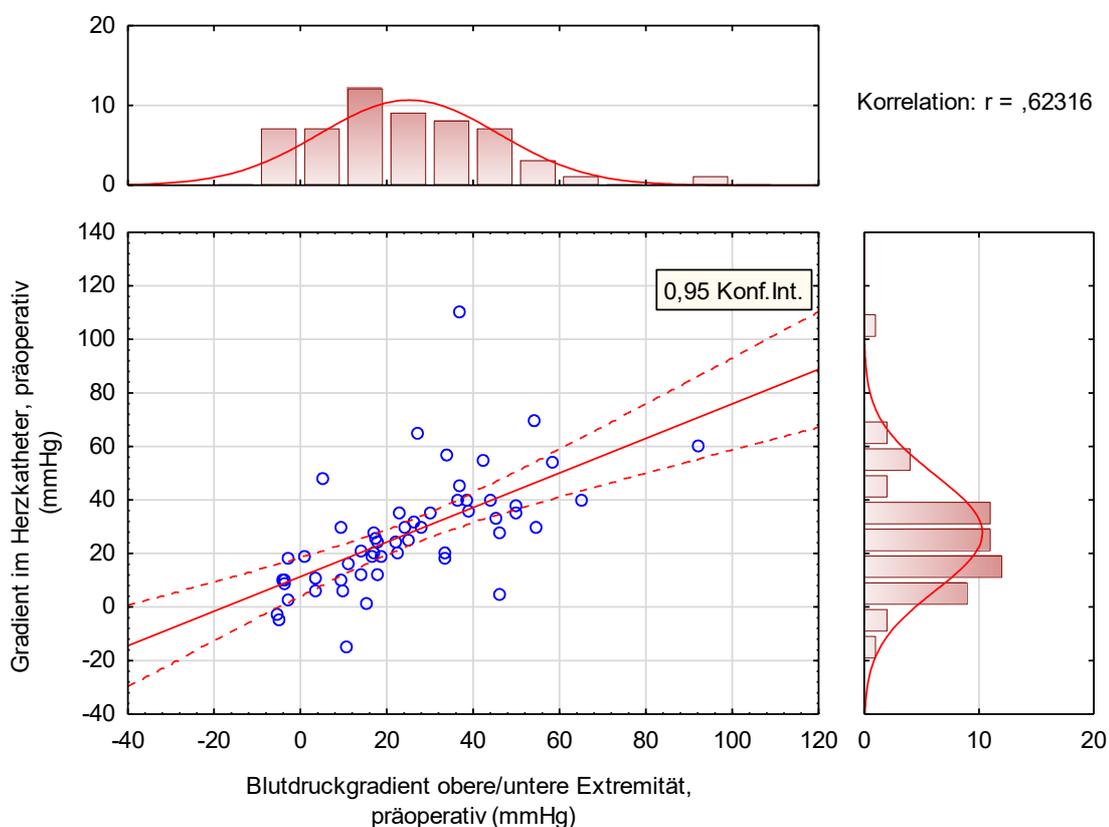


Abbildung 3: Korrelation zwischen nicht-invasiv gemessenem Blutdruckgradienten und invasiv gemessenem Druckgradienten im Herzkatheter (N = 55).

Der Vergleich der zwei Messmethoden im Bland-Altman-Diagramm ergab als mittleren Unterschied zwischen den Messwerten beider Methoden $-2,51 \pm 18,18$ mmHg. Die Grenzen des Übereinstimmungsbereichs, die sogenannten „*limits of agreement*“ (Mittelwert der Differenzen $\pm 1,96$ * Standardabweichung der Differenzen) lagen bei 33,13 mmHg und -38,15 mmHg, was einer großen Streubreite der Messwerte entspricht (Abbildung 4).

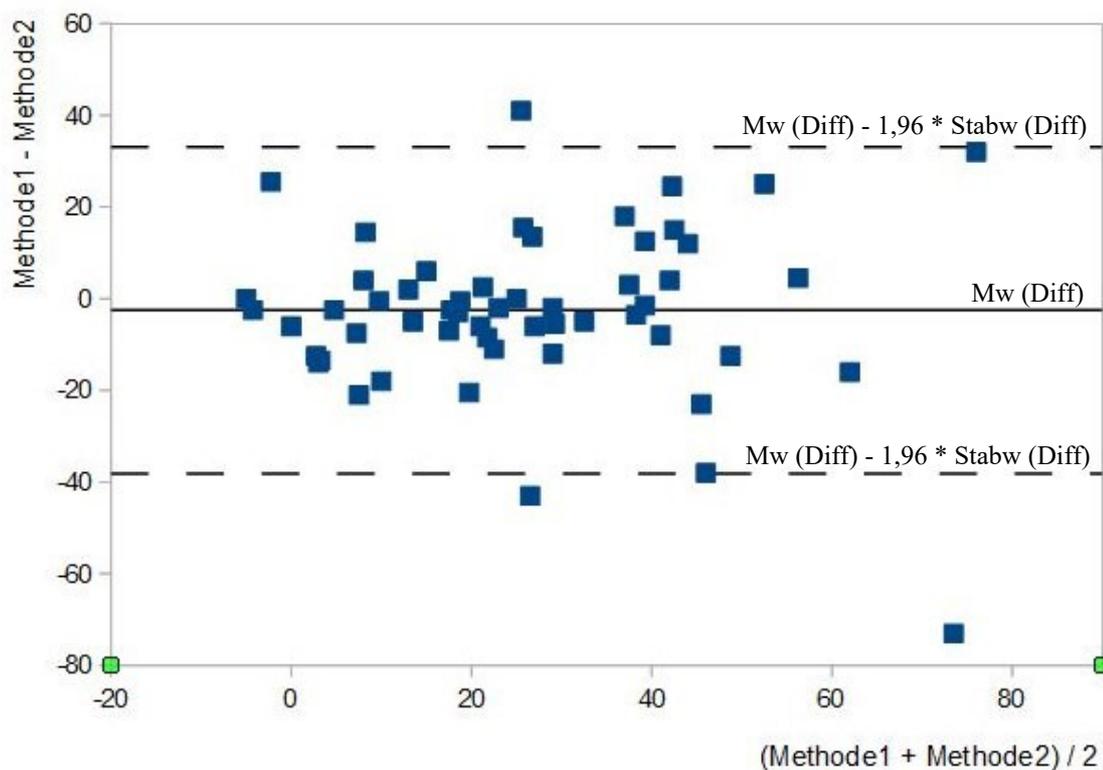


Abbildung 4: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der Messwertdaten aus klinischer Blutdruckmessung und invasiver Messung via Herzkatheter (N = 55).

Methode1 entspricht der klinischen Messung des Blutdruckgradienten von oberer zu unterer Extremität, Methode2 entspricht der Messung des invasiven Gradienten über die Stenose in der Herzkatheteruntersuchung. Messwertangaben in mmHg. Die Horizontalen bezeichnen die mittlere Differenz (Diff) zwischen Methode1 und Methode2 sowie die „limits of agreement“ nach Bland-Altman ($d - 1.96s$ und $d + 1.96s$).

3.3 Operationsdaten

3.3.1 Operationsalter

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Operationszeitpunkt betrug $3,1 \pm 9,1$ Jahre. 99 der 132 Patienten (75 %) wurden innerhalb ihres ersten Lebensjahres operiert, 14 Patienten (11 %) zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr, weitere 14 Patienten zwischen dem sechsten und zwanzigsten Lebensjahr und lediglich vier Patienten (3 %) wurden nach dem zwanzigsten Lebensjahr operiert. Der älteste Patient war zum Operationszeitpunkt 61 Jahre alt, der jüngste lediglich einen Tag alt. Abbildung 5 veranschaulicht die Verteilung des Operationsalters.

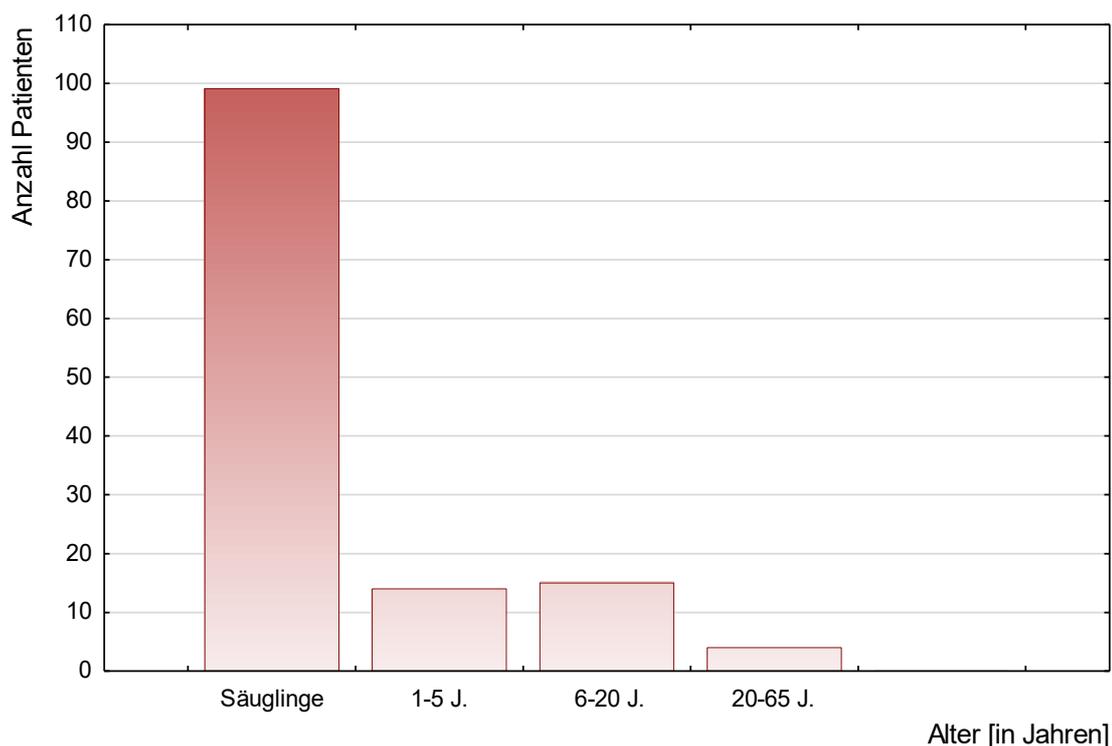


Abbildung 5: Altersverteilung bei Operation (N = 132).

3.3.2 Operationsverfahren

Das am häufigsten angewandte Operationsverfahren war die erweiterte End-zu-End-Anastomose. Sie wurde in insgesamt 105 Fällen durchgeführt (80 %). Bei 86 Patienten wurde dabei der distale Aortenbogen bis auf Höhe der Arteria subclavia inzidiert, bei 19 Patienten reichte die Anastomose bis in den proximalen Aortenbogen nahe des Abgangs des Truncus Brachiocephalicus. In einem Fall wurde eine Kombination aus erweiterter End-zu-End-Anastomose und einer Subklavioplastik durchgeführt. Bei 24 Patienten (18 %) wurde eine einfache End-zu-End-Anastomose angelegt und drei Patienten bekamen ein Interponat. Tabelle 9 zeigt einen Überblick über die angewendeten Verfahren.

Der Zugang zum Herzen erfolgte in 126 Fällen via Thorakotomie und in fünf Fällen über eine mediane Sternotomie. In einem Fall konnte der Operationszugang aus den Unterlagen nicht ermittelt werden. Eine Unterstützung durch extrakorporale Zirkulationsverfahren war bei neun Operationen notwendig. In fünf dieser Fälle kam eine Herz-Lungen-Maschine zum Einsatz, in den übrigen vier ein Linksherzbypass.

Tabelle 9: Übersicht über die Operationsverfahren

Operationsverfahren	Anzahl	Anteil in Prozent
Erweiterte End-zu-End-Anastomose	105	80 %
- bis auf Höhe der A. subclavia	86	65 %
- bis auf Höhe des Truncusabgangs	19	14 %
End-zu-End-Anastomose	24	18 %
Interponat	3	2 %
Erweiterte End-zu-End-Anastomose + Subklavioplastik	1	0,8 %

3.3.3 Frühletalität

Von den 132 Patienten verstarben zwei im perioperativen Verlauf. Damit lag die perioperative Mortalität bei 1,5 %. Bei einem weiblichen Säugling, der am zwölften Lebensstag operiert wurde, kam es intraoperativ zu einem Blutdruckabfall auf bis zu 30 mmHg für ungefähr 60 Minuten. Postoperativ erwachte die Patientin nicht, die Spontanatmung setzte nicht wieder ein und bei weiterhin weiten starren Pupillen wurde im postoperativen Verlauf der Hirntod diagnostiziert. Ein weiterer weiblicher Säugling, der im Alter von sechs Tagen operiert wurde, musste intraoperativ wegen eines Kammerflimmerns reanimiert werden. Nach der Operation kam es zum Laktatanstieg und schließlich zum Tod der Patientin im Linksherzversagen nach vergeblichen Reanimationsbemühungen.

3.3.4 Komplikationen

Die Häufigkeitsverteilung der häufigsten und wichtigsten Komplikationen im frühpostoperativen Verlauf, mit der Anzahl an aufgetretenen Fällen und ihrem jeweiligen Anteil an der Gesamtmenge aller Operationen in Prozent, ist in Tabelle 10 dargestellt. Als häufigste Komplikation kam es bei 16 Patienten (12,1 %) zu einer verzögerten Extubation im postoperativen Verlauf nach einem Zeitfenster von >48 Stunden. Ein Pneumothorax trat in 13 Fällen (9,8 %) als zweithäufigste Komplikation auf. Schwerwiegende Komplikationen wie Nervenlähmungen, Chylothorax, Pneumonie oder Querschnittssyndrome traten jeweils in $\leq 1,5$ % aller Operationen auf. Bei einem Patienten kam es nach der OP zu einem Querschnittssyndrom über die Segmente Th12 und L1 mit Verdacht auf ein Spinalis-Anterior-Syndrom und neurogener Blasen- und Mastdarmstörung. Die Lähmung der Beine bildete sich auch in den späten Jahren postoperativ nicht mehr vollständig zurück. Ein weiterer Patient zeigte nach der Intervention Strecktendenzen des rechten Armes und Beines sowie eine schlaffe Hemiparese. Die Funktion beider Extremitäten erholte sich jedoch im Verlauf wieder vollständig.

Tabelle 10: Komplikationen postoperativ

Komplikationen	Anzahl	Anteil in Prozent
Extubation >48h	16	12,1 %
Pneumothorax	13	9,8 %
Atelektase	8	6,0 %
Pleuraerguss	6	4,5 %
Wundheilungsstörung	4	3,0 %
Haut-/Weichteilemphysem	3	2,3 %
Perikarderguss	3	2,3 %
Tachyarrhythmische Herzrhythmusstörungen	3	2,3 %
Zwerchfellparese	2	1,5 %
Rekurrensparese	2	1,5 %
Chylothorax	2	1,5 %
Paresen	2	1,5 %
Horner-Symptomatik	1	0,8 %
Fazialisparese	1	0,8 %
Pneumonie	1	0,8 %
Sek. Thoraxverschluss	1	0,8 %
Nachblutung mit Rethorakotomie	1	0,8 %

Weitere direkt postoperative Komplikationen, die in der Tabelle 10 und in der quantitativen Auswertung nicht mit aufgeführt wurden, waren je eine Ileussympptomatik, postoperatives Durchgangssyndrom, muskulärer Hypertonus, eingeschränkte Diurese bis zum Harnverhalt, unbemerkter Verbleib eines falsch platzierten Führungsmandrins im Rahmen der präoperativen Katheterisierung, Hyperbilirubinämie. Die postoperative paradoxe Hypertonie als weitere Komplikation wird unter 3.4.2 gesondert betrachtet.

3.4 Erfassung der frühpostoperativen Befunde

Bei den 130 Patienten wurden vor der Entlassung neben den postoperativen Blutdruckkontrollen echokardiografische Kontrollen der Herzfunktion durchgeführt. Eine Herzkatheteruntersuchung wurde postoperativ nicht durchgeführt. Die dokumentierten Werte wurden aus den Befundberichten der Patientenakten zusammengetragen sowie Angaben zur postoperativen Medikation erfasst. Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der postoperativen Diagnostik betrug $3,2 \pm 9,2$ Jahre.

3.4.1 Frühpostoperative Untersuchungsbefunde

Der postoperativ gemessene Blutdruck des rechten Armes konnte bei 119 Patienten ermittelt werden. Hierbei wurde der jeweils letzte dokumentierte Blutdruckmesswert vor Entlassung berücksichtigt. Er betrug im Mittel $97(\pm 18)/57(\pm 14)$ mmHg. Bei 118 Patienten konnte wiederum, über die jeweiligen Mittelwerte, der Blutdruckgradient zwischen oberer und unterer Extremität berechnet werden. Er betrug im Durchschnitt 2 ± 10 mmHg. Der maximale Gradient betrug 30 mmHg von oberer zu unterer Extremität.

Bei neun Patienten (8 %) lag der berechnete Blutdruckgradient ≥ 20 mm Hg.

Eine Zusammenfassung der postoperativen Blutdruckwerte gibt Tabelle 11. In Abbildung 6 wird die Verteilung des postoperativ gemessenen Blutdruckgradienten veranschaulicht.

Tabelle 11: Zusammenfassung der frühpostoperativen Blutdruckmesswerte

Messgröße	Gültige N	Mittelw.	Stdabw.	Median
RR rechter Arm, systolisch (mmHg)	119	97	18	95
RR rechter Arm, diastolisch (mmHg)	119	57	14	57
RR obere Extremität, systolisch (mmHg)	129	96	18	93
RR untere Extremität, systolisch (mmHg)	118	92	19	88
RR-Gradient obere/untere Extremität (mmHg)	118	2	10	2

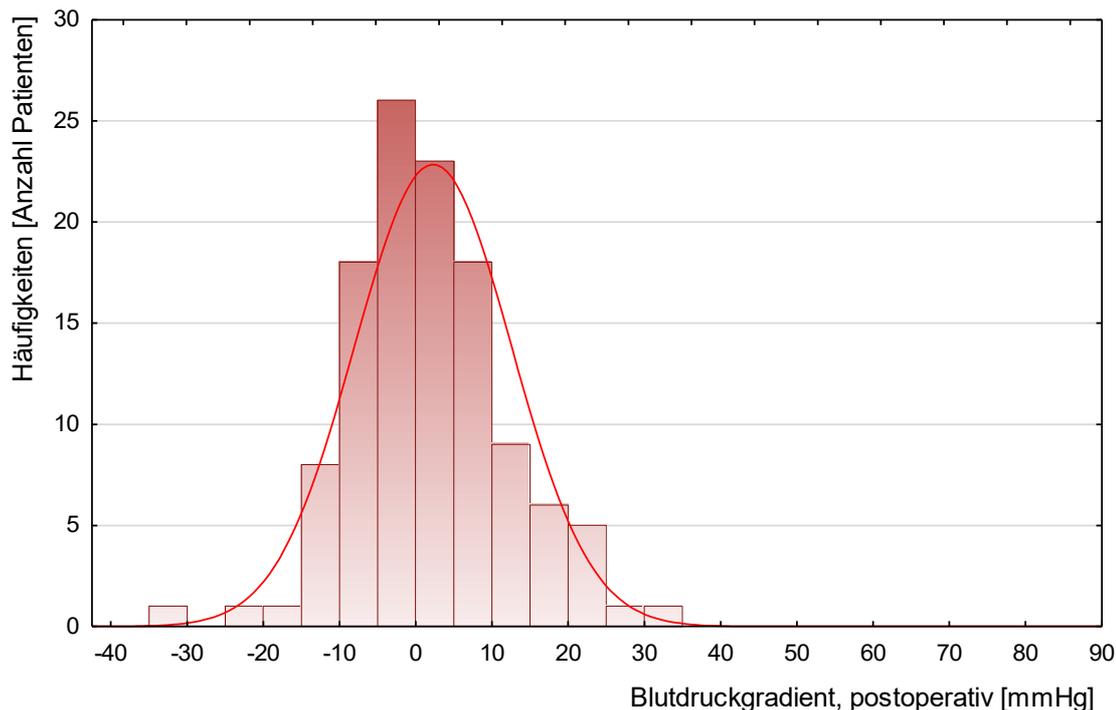


Abbildung 6: Verteilung des postoperativ gemessenen Blutdruckgradienten von oberer zu unterer Extremität (N = 118. Mittelwert 2 ± 10 mmHg).

— Normalverteilung erwartet.

Bei insgesamt 124 der 130 Patienten waren Untersuchungsergebnisse einer postoperativen Echokardiografie dokumentiert. Tabelle 12 stellt die Werte der metrischen Messgrößen dar.

Außerdem wurden aus den Befunden der postoperativen Echokardiografie Angaben zur linksventrikulären Hypertrophie sowie zur Pumpfunktion des linken Ventrikels erfasst. Angaben zur LVH konnten aus den Befunden von 76 Patienten ermittelt werden. Von diesen wiesen 43 Patienten (57 %) eine linksventrikuläre Hypertrophie auf. Eine Beurteilung der Pumpfunktion lag postoperativ bei 110 Patienten vor. Von diesen wiesen jeweils fünf Patienten eine hyperdynamie oder befriedigende Pumpfunktion auf, weitere sechs Patienten hatten eine reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion. Dies entsprach jeweils 5 % aller Patienten. Eine schlechte Pumpfunktion war in keinem Fall dokumentiert. Der Großteil der Patienten (94 Fälle, 85 %) zeigte eine gute Pumpleistung des linken Ventrikels. Abbildung 7 verdeutlicht diese Ergebnisse.

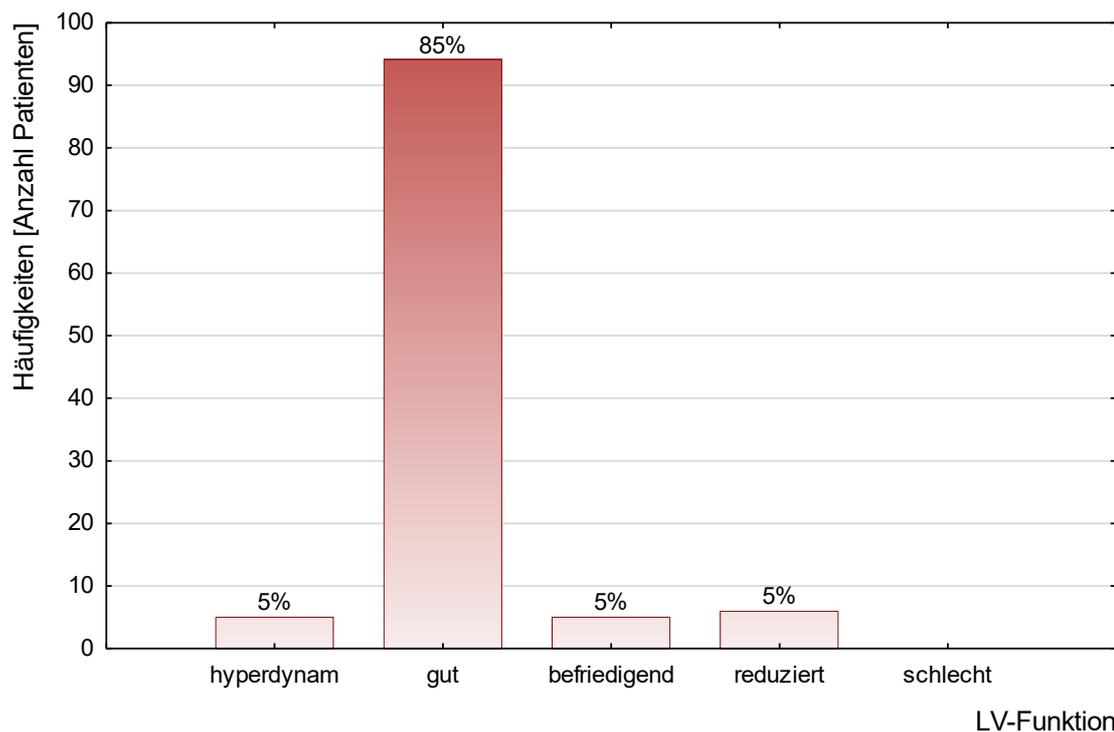


Abbildung 7: Beschreibung der linksventrikulären Funktion in der postoperativen Echokardiografie (N = 110).

Tabelle 12: Echokardiografische Untersuchungsergebnisse, postoperativ

Messgröße	Gültige N	Mittelw.	Stdabw.	Median
V_{\max} AoDesc (m/s)	114	1,9	0,6	1,9
<i>fraction shortening</i> (%)	87	39	7	38
LVEDD (mm)	95	24	9	21

3.4.2 Medikation direkt postoperativ

Bei 67 Patienten (52 %) wurde direkt postoperativ eine Gabe von Diuretika zur Entlastung des Herzen und Förderung der Diurese dokumentiert. Ebenso bekamen aufgrund einer paradoxen Hypertonie 67 Patienten (52 %) eine antihypertensive Medikation im unmittelbar postoperativen Verlauf, wenige Stunden bis Tage nach der Operation. Betablocker kamen dabei in 49 Fällen zum Einsatz, 18 Patienten bekamen zusätzlich oder alternativ ACE-Hemmer, drei Mal wurden Kalziumantagonisten gegeben. Zudem erhielten 23 Patienten Nitroglyzerin für einige Tage, in drei Fällen wurde Clonidin gegeben und in einem Fall Urapidil. Einen Überblick gibt Tabelle 13.

Tabelle 13: Antihypertensive Medikation unmittelbar postoperativ

Wirkstoffklasse/-name	Anzahl Patienten
Diuretika	67
Antihypertensive Medikation	67
- Betablocker	49
- ACE- Hemmer	18
- Kalziumantagonisten	3
- Nitroglyzerin	23
- Clonidin	3
- Urapidil	1

3.5 Erfassung der Daten bei Follow-up

3.5.1 Follow-up-Intervalle

Verlaufsdaten nach der Operation waren bei insgesamt 110 der 130 Patienten verfügbar. Insgesamt wurden 1040,8 Patientenjahre erfasst. Die mittlere Überwachungszeit betrug $9,5 \pm 6,2$ Jahre, das Durchschnittsalter der Patienten bei Follow-up betrug $11,8 \pm 9,7$ Jahre. Das kürzeste Follow-up-Intervall umfasste ein halbes Jahr postoperativ, während das längste 23,6 Jahre einschloss. Ein Patient verstarb ca. 3,3 Jahre nach der Operation an einem Atemwegsinfekt bei unklarer Lungenerkrankung mit respiratorischer Globalinsuffizienz. In den übrigen Fällen war das Ende des Überwachungszeitraum durch das letzte Erscheinen zur Kontrolluntersuchung an der UMG, bzw. durch den aktuellsten externen Arztbrief, bestimmt. In Abbildung 8 ist, in Abhängigkeit vom Überwachungszeitraum in Jahren, der Anteil der Patienten dargestellt, von dem zum jeweiligen Zeitpunkt noch Follow-up Daten verfügbar waren.

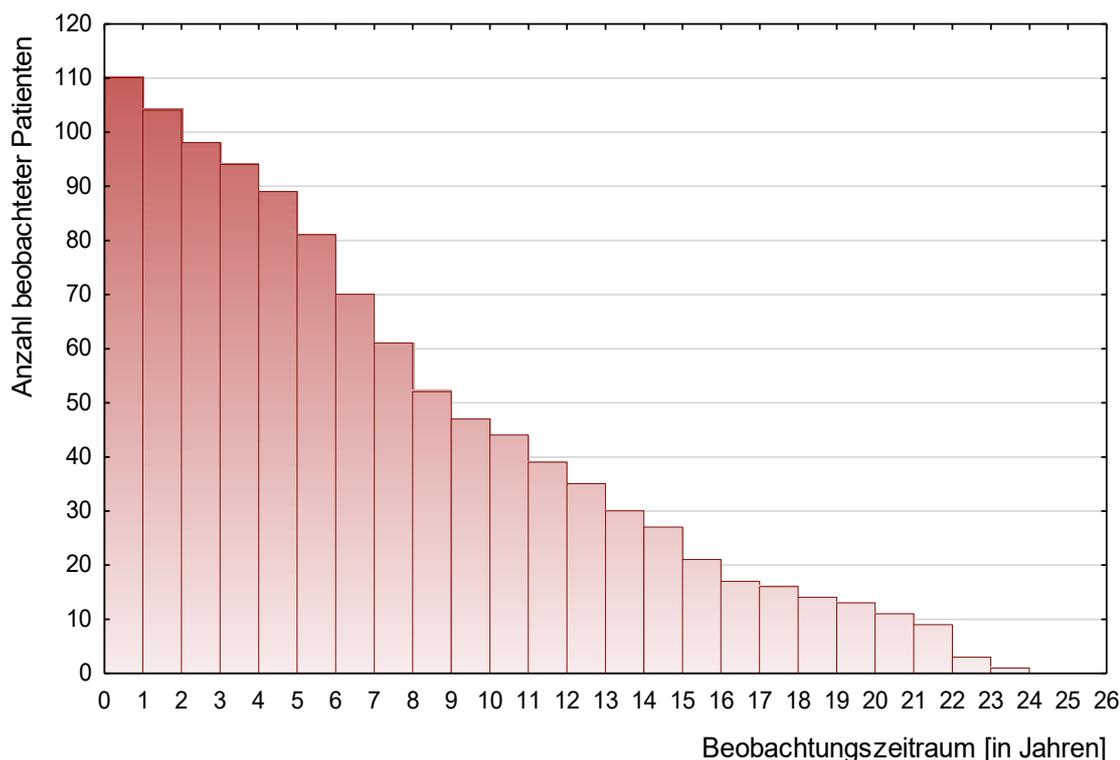


Abbildung 8: Postoperativer Beobachtungsverlauf: Anzahl beobachteter Patientenfälle in Abhängigkeit von der Follow-up-Zeit in Jahren (N = 110).

N = 110. Beobachtungszeitraum = Zeitraum von primärer OP an der ISTA bis zum Termin der letzten dokumentierten Untersuchung eines jeden Patienten. Mittlere Überwachungszeit $9,5 \pm 6,2$ Jahre, Durchschnittsalter bei Follow-up $11,8 \pm 9,7$ Jahre. Min. Follow-up-Intervall 0,5 Jahre, max. Intervall 23,6 Jahre.

3.5.2 Untersuchungsbefunde bei Follow-up

Die Auswertung der Follow-up Daten zeigt, dass lediglich bei sieben Patienten zum letzten Follow-up-Zeitpunkt eine aktuelle Blutdruckmessung über 24 Stunden dokumentiert war. Bei der letzten Follow-up-Untersuchung war bei 106 Patienten der Blutdruck des rechten Armes dokumentiert. Im Durchschnitt lag er bei $113(\pm 17)/63(\pm 11)$ mmHg. Bei fünf dieser Patienten überstieg der systolische Blutdruck 140 mmHg. Bei insgesamt 95 Patienten konnte der Blutdruckgradient der oberen zur unteren Extremität berechnet werden oder war direkt in den Befunden angegeben, siehe Abbildung 9. Er betrug im Durchschnitt -7 ± 12 mmHg. Durchschnittlich war damit der Blutdruck an den unteren Extremitäten etwas höher als an den oberen Extremitäten. Der maximale Gradient betrug 19,5 mmHg von oberer zu unterer Extremität. In keinem Fall überstieg der berechnete Blutdruckgradient 20 mmHg.

Eine Zusammenfassung der Blutdruckwerte bei der letzten Follow-up Untersuchung gibt Tabelle 14.

Tabelle 14: Zusammenfassung der Blutdruckmesswerte vom letzten dokumentierten Untersuchungszeitpunkt

Messgröße	Gültige N	Mittelw.	Stdabw.	Median
RR rechter Arm, systolisch (mmHg)	106	113	17	110
RR rechter Arm, diastolisch (mmHg)	106	63	11	63
RR obere Extremität, systolisch (mmHg)	107	110	16	108
RR untere Extremität, systolisch (mmHg)	96	118	18	116
RR-Gradient obere/untere Extremität (mmHg)	95	-7	12	-5

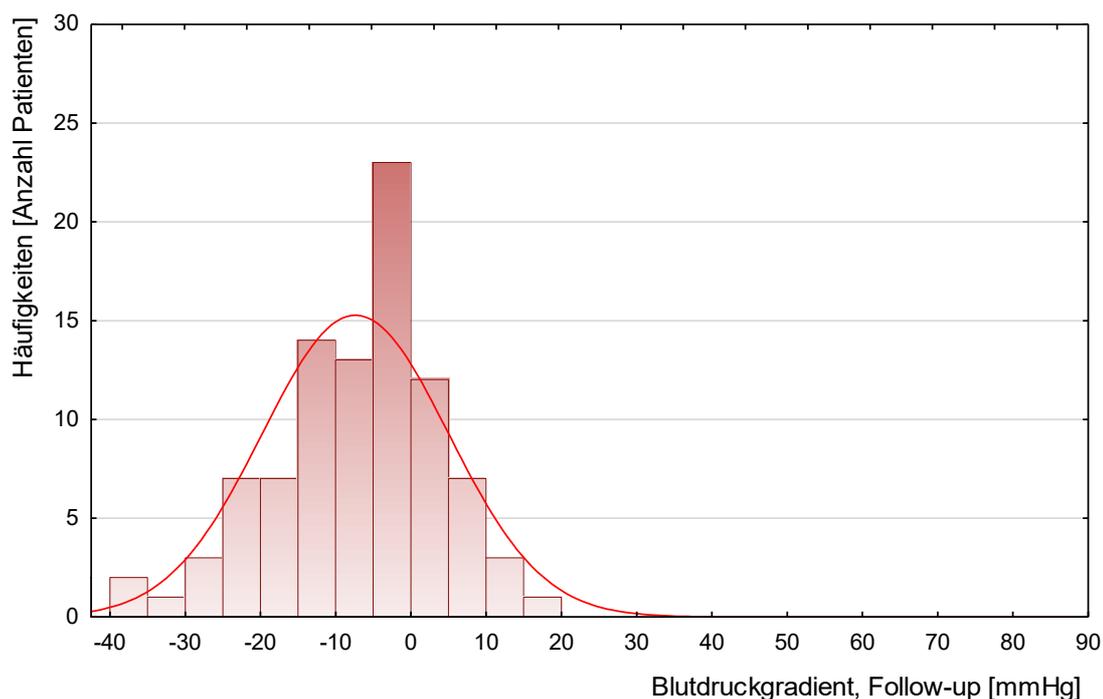


Abbildung 9: Verteilung des Blutdruckgradienten von oberer zu unterer Extremität zum letzten dokumentierten Untersuchungszeitpunkt (N = 95. Mittelwert -7 ± 12 mmHg).

— Normalverteilung erwartet. Berechnung des Blutdruckgradienten über die Differenz der gemittelten Blutdruck-Messwerte der oberen und unteren Extremität.

Im Rahmen der letzten dokumentierten Kontrolluntersuchung lagen bei insgesamt 105 der 130 Patienten Untersuchungsergebnisse einer echokardiografischen Untersuchung vor. Tabelle 15 stellt die Werte der metrischen Messgrößen dar.

Tabelle 15: Echokardiografische Untersuchungsergebnisse vom letzten dokumentierten Untersuchungszeitpunkt

Messgröße	Gültige N	Mittelw.	Stdabw.	Median
V_{\max} AoDesc (m/s)	92	2,1	0,5	2,1
<i>fraction shortening</i> (%)	86	40	6	39
<i>ejection fraction</i> (%)	32	65	8	65,5
LVEDD (mm)	86	41	9	40,7

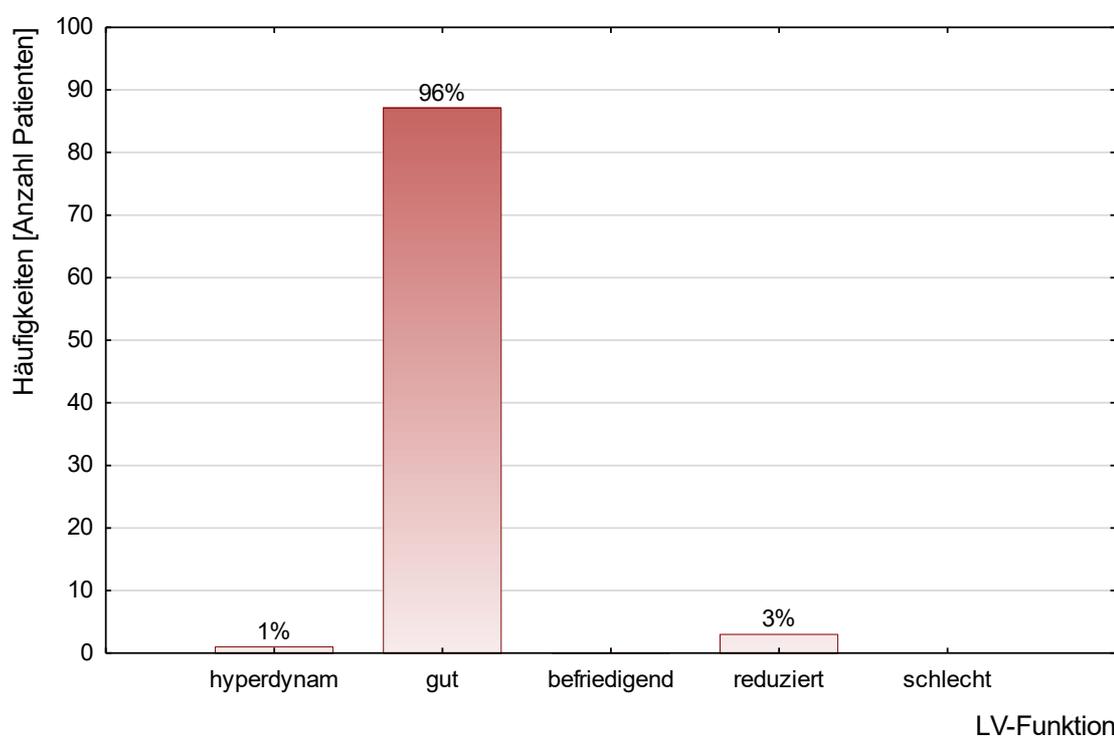


Abbildung 10: Beschreibung der linksventrikulären Funktion zum letzten dokumentierten Untersuchungszeitpunkt im Follow-up (N = 91).

Aus den Befunden der Echokardiografie bei Follow-up wurden zusätzlich Angaben zur linksventrikulären Hypertrophie sowie zur Pumpfunktion des linken Ventrikels erfasst. Angaben zur LVH konnten aus den Befunden von 78 Patienten ermittelt werden. Von diesen wiesen 11 Patienten (14 %) eine linksventrikuläre Hypertrophie auf. Eine Einschätzung der Pumpfunktion fand sich in den Unterlagen von 91 Patienten. Bei einem Patienten (1 %) war eine hyperdynamische Pumpfunktion angegeben, drei Patienten hatten eine reduzierte Pumpfunktion (3 %). Eine befriedigende oder schlechte Pumpfunktion war in keinem Fall dokumentiert. Der Großteil der Patienten (87 Fälle, 96 %)

zeigte eine gute Pumpleistung des linken Ventrikels. Abbildung 10 verdeutlicht diese Ergebnisse grafisch.

3.6 Vergleich der erfassten Daten über die Zeit

Zur Erfassung und Bewertung des mittel- und langfristigen postoperativen Verlaufs nach primärer Operation an der ISTA wurden die Parameter der Untersuchungszeitpunkte präoperativ, postoperativ und letztes Follow-up miteinander verglichen. Das Durchschnittsalter aller beobachteter Patienten zu den jeweiligen Messzeitpunkten betrug $2,3 \pm 13$ Jahre präoperativ, $3,2 \pm 9,2$ Jahre postoperativ und $11,8 \pm 9,7$ Jahre bei Follow-up. Um einen möglichst unverzerrten Vergleich der erfassten Parameter zu gewährleisten, wurde nach Möglichkeit für jeden Parameter jeweils nur der Teil des Patientenkollektivs in den Vergleich mit einbezogen, von dem zu jedem der relevanten Messzeitpunkte Daten verfügbar waren. Lediglich bei den Angaben zur linksventrikulären Funktion wurden zu den jeweiligen Messzeitpunkten alle verfügbaren Patientenwerte in den Vergleich mit einbezogen und dabei die prozentuale Veränderung der Verteilung in Abhängigkeit von der Zeit betrachtet.

3.6.1 Vergleich der Blutdruckmesswerte

Eine Durchführung der Blutdruckmessung an allen vier Extremitäten zu den drei Untersuchungszeitpunkten präoperativ, postoperativ und bei Follow-up wurde bei insgesamt 28 Patienten dokumentiert. Bei der Mehrzahl der Patienten fehlten zu einem oder mehreren Zeitpunkten die Messwerte einer oder mehrerer Extremitäten.

Für den Blutdruck des rechten Arms waren von 93 Patienten Messwerte zu allen drei Untersuchungszeitpunkten vorhanden, siehe Abbildung 11. Durch die Operation an der ISTA konnte der am rechten Arm gemessene Blutdruck signifikant gesenkt werden ($p < 0,05$). Für die 93 betrachteten Patientenfälle betrug der präoperativ gemessene Blutdruck am rechten Arm systolisch 106 ± 32 mmHg und konnte durch die Intervention um 9 ± 25 mmHg auf 96 ± 18 mmHg gesenkt werden ($t(92) = 3,7$; $p < 0.001$). Die diastolischen Blutdruckwerte des rechten Arms wurden von durchschnittlich 63 ± 19 mmHg um 6 ± 18 mmHg auf 57 ± 14 mmHg gesenkt ($t(92) = 2,9$; $p < 0.001$). Über den Beobachtungszeitraum von unmittelbar postoperativ bis zum Termin der letzten dokumentierten Untersuchung stieg der mittlere Blutdruck am rechten Arm signifikant von systolisch 96 ± 18 mmHg um 16 ± 16 mmHg auf 112 ± 16 mmHg ($t(92) = -9,6$; $p < 0.001$) und diastolisch von 57 ± 14 mmHg um 6 ± 14 mmHg auf 63 ± 11 mmHg an ($t(92) = -3,9$; $p < 0.001$). Hierbei ist die zum Teil erhebliche Altersdifferenz der Patienten zu den beiden Untersuchungszeitpunkten zu beachten und der damit einhergehende physiologische Blutdruckanstieg vom Kindes- zum Jugend-, bzw. Erwachsenenalter.

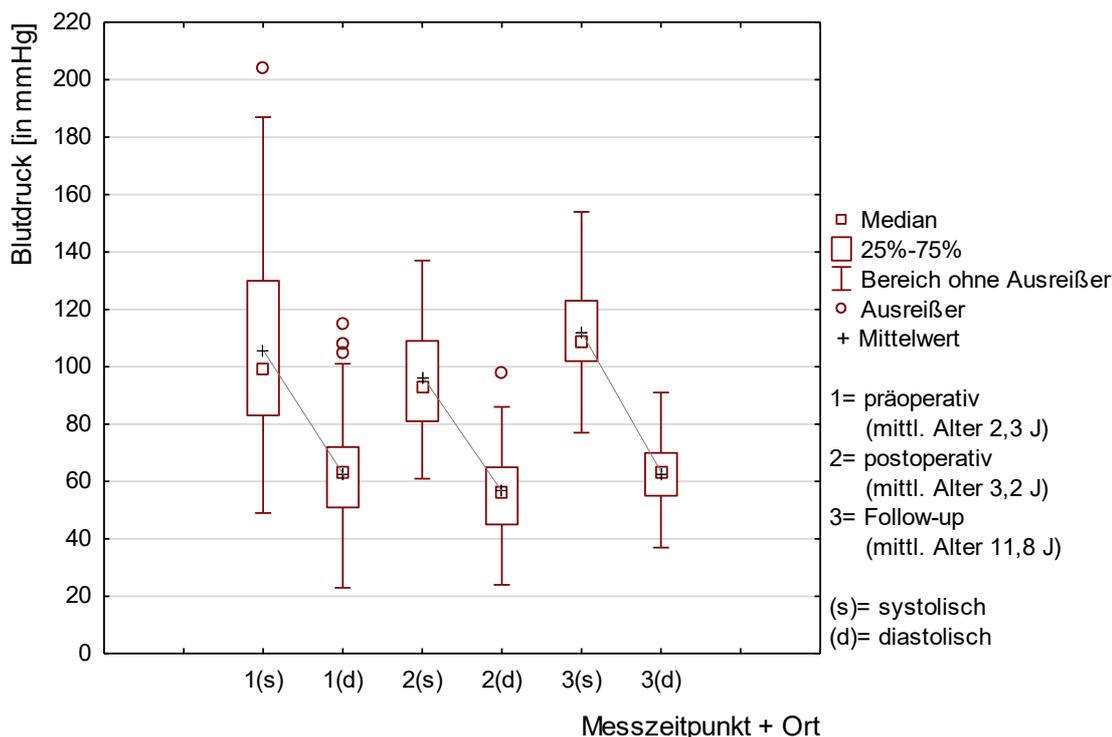


Abbildung 11: Vergleich der Blutdruckmesswerte am rechten Arm zu den Messzeitpunkten präoperativ/postoperativ/letzte Follow-up-Untersuchung (N = 93).

Abnahme des mittlere systolischen und diastolischen Blutdrucks des rechten Arms von prä- zu postoperativ statistisch signifikant, ($t(92) = 3,7$; $p < 0.001$) bzw. ($t(92) = 2,9$; $p < 0.001$). Anstieg im postoperativen Verlauf bis zum Zeitpunkt der letzten dokumentierten Nachsorgeuntersuchung ebenfalls statistisch signifikant ($t(92) = -9,6$; $p < 0.001$) bzw. ($t(92) = -3,9$; $p < 0.001$).

Um die Daten der gemessenen Blutdruckgradienten von oberer zu unterer Extremität präoperativ, postoperativ und zum Ende der Follow-up Zeit zu vergleichen, wurden lediglich die 83 Patienten betrachtet, bei denen sich der Blutdruckgradient zu allen drei Messzeitpunkten bestimmen ließ. Im Mittel wurde durch die Operation eine Reduktion des Blutdruckgradienten um 24 ± 21 mmHg, von präoperativ 26 ± 21 mmHg auf postoperativ 2 ± 11 mmHg, erreicht. Dieser Unterschied zwischen den prä- und postoperativen Blutdruckgradienten erwies sich im t-Test für verbundene Stichproben als hoch signifikant ($t(82) = 10,1$; $p < 0.001$). Im postoperativen Verlauf zeigte sich im Mittel eine weitere signifikante Reduktion des Gradienten um 10 ± 16 mmHg auf durchschnittlich -8 ± 12 mmHg ($t(82) = 5,7$; $p < 0,001$). Während präoperativ 45 der 83 Patienten (54 %) einen Gradienten von ≥ 20 mmHg hatten, waren es postoperativ nur noch sieben (8 %) und zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung kein Patient mehr. Eine visuelle Gegenüberstellung der Blutdruckgradienten zu den verschiedenen Messzeitpunkten zeigt Abbildung 12.

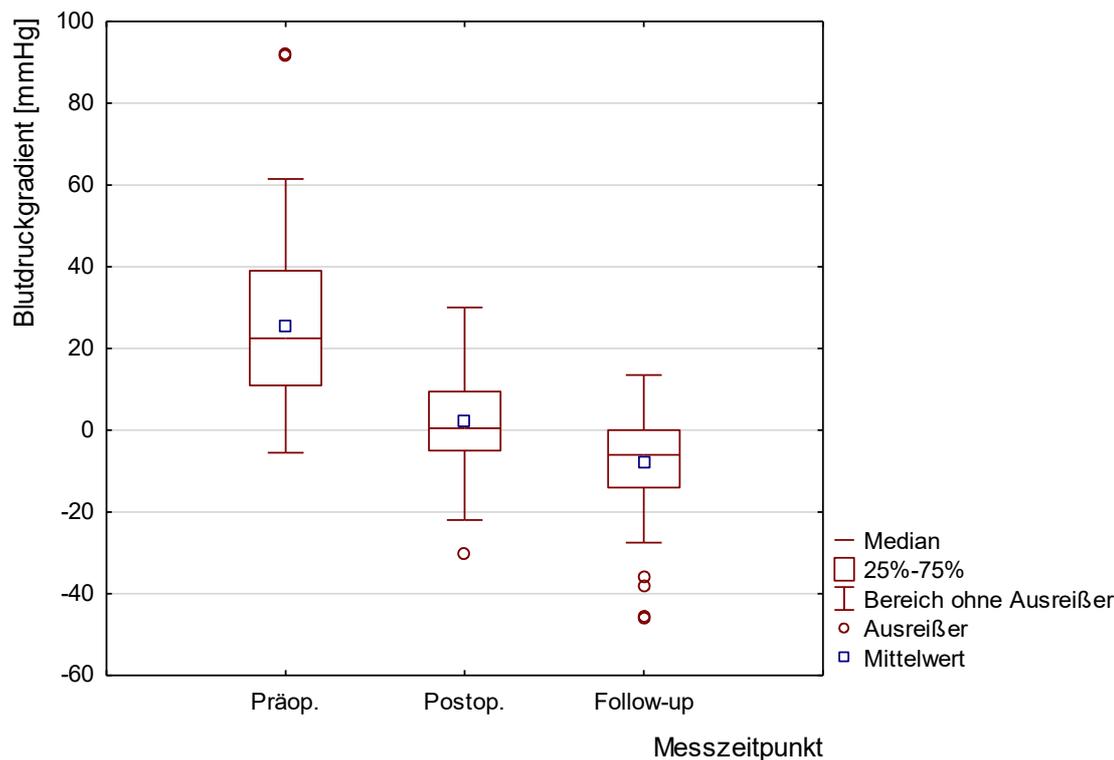


Abbildung 12: Vergleich der Blutdruckgradienten von oberer zu unterer Extremität zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten: präoperativ, postoperativ und letzte dokumentierte Untersuchung (N = 83).

Mittleres Alter präoperativ 2,3 Jahre, mittleres Alter postoperativ 3,2 Jahre, mittleres Alter bei Follow-up 11,8 Jahre. Senkung des mittleren systolischen Blutdruckgradienten von prä- zu postoperativ statistisch signifikant ($t(82) = 10,1$; $p < 0.001$). Weitere statistisch signifikante Reduktion des Gradienten im postoperativen Verlauf bis zum Zeitpunkt der letzten dokumentierten Nachsorgeuntersuchung ($t(82) = 5,7$; $p < 0,001$).

3.6.2 Vergleich echokardiografischer Parameter

Als Parameter zur Erfassung der linksventrikulären Funktion im postoperativen Verlauf wurden die FS, bzw. EF, sowie Angaben zur Ventrikelfunktion und linksventrikulären Hypertrophie aus den Untersuchungsbefunden dokumentierter Echokardiographien herangezogen. Über den Zeitraum von der präoperativen Untersuchung bis zur letzten Follow-up Untersuchung zeigte sich, über alle Patienten gemittelt, eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion.

Für lediglich 33 Patienten war ein direkter Vergleich zwischen der prä- und postoperativ sowie bei Follow-up gemessenen FS möglich. Hierbei zeigte sich ein Anstieg der FS nach erfolgter Intervention um 3,2 % von $34,8 \pm 9,2$ % auf $38 \pm 5,2$ %. Im postoperativen Verlauf bis zum Zeitpunkt der letzten Follow-up Untersuchung stieg die mittlere FS nochmals leicht um 1,6 % auf $39,6 \pm 6,1$ % an (vergleiche Abbildung 13). Beide

Veränderungen erwiesen sich jedoch im t-Test für verbundene Stichproben als nicht signifikant ($t(49) = -3,3; p < 0.002$).

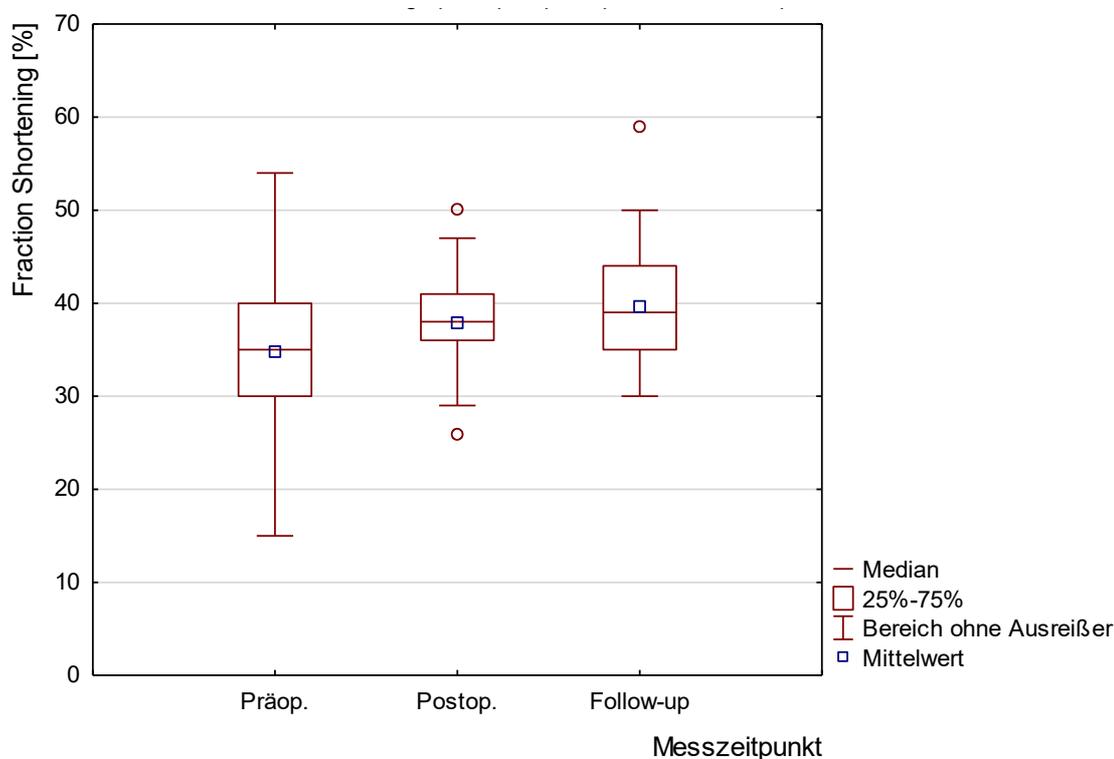


Abbildung 13: Vergleich der *fraction shortening* (FS) in der echokardiografischen Untersuchung prä- und postoperativ und bei Follow-up (N = 33).

Mittleres Alter präoperativ 2,3 Jahre, mittleres Alter postoperativ 3,2 Jahre, mittleres Alter bei Follow-up 11,8 Jahre.

Für den Vergleich der Beschreibung der linksventrikulären Funktion konnten 57 Patientenfälle herangezogen werden. Präoperativ zeigten drei Patienten (5 %) eine hyperdynamische Funktion des linken Ventrikels, 30 Patienten (53 %) eine gute und jeweils zwölf Patienten (21 % jeweils) eine befriedigende, bzw. reduzierte Pumpfunktion. Eine schlechte Pumpfunktion wurde zu keinem Messzeitpunkt bei einem der 57 Patienten festgestellt. Nach der Operation war eine hyperdynamische Ventrikelfunktion nur noch bei einem Patienten (2 %) angegeben. Der Anteil der Patienten mit einer guten Ventrikelfunktion stieg auf 51 Patienten (89 %) und eine befriedigende oder reduzierte Funktion wurde lediglich in drei, bzw. in zwei Fällen gemessen (6 %, bzw. 4 %). Die positive Veränderung der linksventrikulären Ventrikelfunktion, nach fallweisem Ausschluss der *missing data*, war nach dem Wilcoxon-Rang-Test für verbundene Stichproben signifikant ($Z(N = 25) = 3,5; p < 0.001$).

Bis zum Zeitpunkt der letzten Folgeuntersuchung stieg die Zahl der Patienten mit guter linksventrikulärer Pumpfunktion auf 55 (96 %) an. Nur noch in jeweils einem Fall war eine hyperdynamische oder reduzierte Pumpfunktion dokumentiert. Diese Veränderung

zeigte sich jedoch, nach fallweisem Ausschluss der missing data, statistisch als nicht signifikant ($Z(N = 8) = 1,12; p=0,26$).

Eine grafische Gegenüberstellung aller Angaben zur Beschreibung der linksventrikulären Funktion der 57 Patienten findet sich im Folgenden (Abbildung 14).

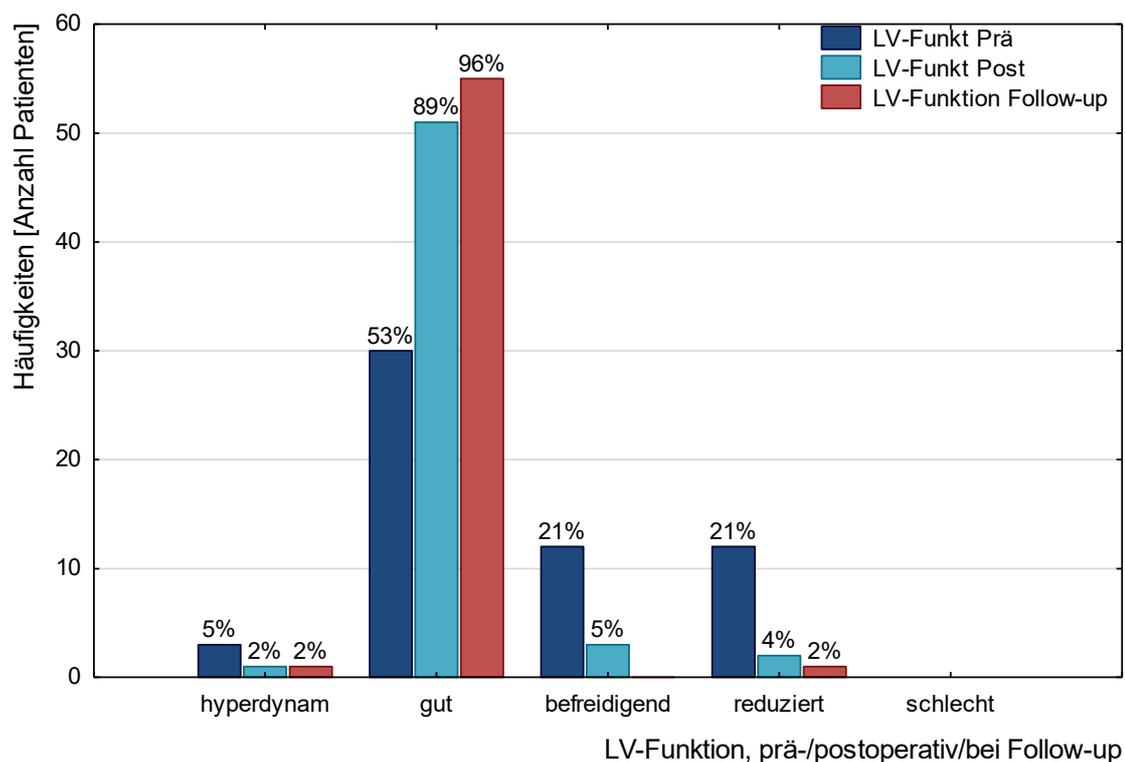


Abbildung 14: Beschreibung der LV-Funktion im Vergleich, präoperativ/postoperativ/bei Follow-up (N = 57).

Mittleres Alter präoperativ 2,3 Jahre. Mittleres Alter postoperativ 3,2 Jahre. Mittleres Alter bei Follow-up 11,8 Jahre.

Um die Angaben zur linksventrikulären Hypertrophie zu vergleichen, wurden zum prä- und postoperativen und zum jeweils aktuellsten Zeitpunkt die Anteile der Patienten mit und ohne LVH betrachtet. Insgesamt wurden die Untersuchungsdaten von 64 Patienten präoperativ, von 76 Patienten postoperativ und von 78 Patienten zum Follow-up-Zeitpunkt erfasst. Es war festzustellen, dass der jeweilige Anteil der Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie von präoperativ 69 % auf postoperativ 57 % und bis zum letzten Follow-up auf 14 % sank. Abbildung 15 fasst die Entwicklung in einem Diagramm zusammen.

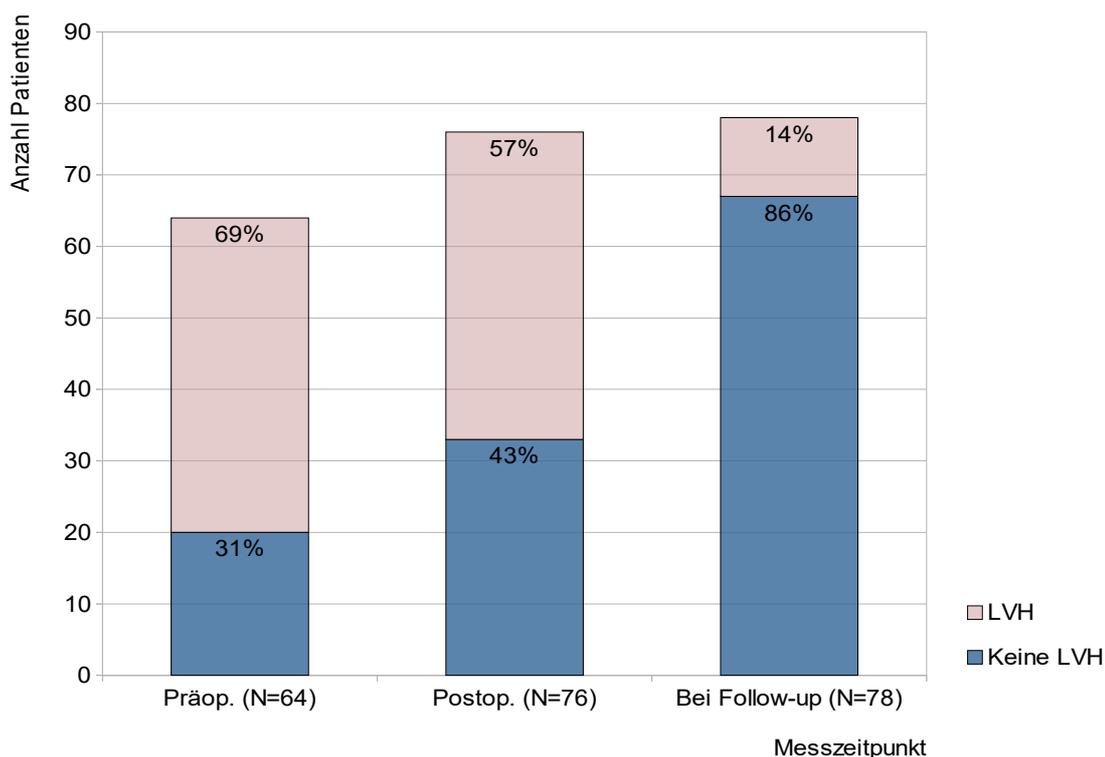


Abbildung 15: Vergleich der Prävalenz linksventrikulärer Hypertrophie in den Echokardiografischen Untersuchungen: präoperativ, postoperativ, letzte dokumentierte Untersuchung im postoperativen Verlauf.

In den echokardiografischen Untersuchungen präoperativ, postoperativ und bei den Verlaufskontrollen wurde häufig auch die Spitzengeschwindigkeit über die Stenose in der Aorta descendens gemessen. Für 50 Patienten waren zu jedem dieser Messzeitpunkte Werte dokumentiert und damit ein direkter Vergleich der maximalen Strömungsgeschwindigkeiten vor und nach der Intervention möglich (siehe Abbildung 16). Präoperativ lag die durchschnittliche Spitzengeschwindigkeit der 50 Patienten bei $3,09 \pm 1,12$ m/s und die höchste erreichte Geschwindigkeit bei 5,5 m/s. Postoperativ sanken die durchschnittliche Spitzengeschwindigkeit um $1,06 \pm 0,95$ m/s auf $2,03 \pm 0,58$ m/s und die höchste erreichte Geschwindigkeit auf 3,3 m/s. Die postoperative Reduktion der durchschnittlichen maximalen Flussgeschwindigkeit in der Aorta descendens erwies sich im t-Test für abhängige Stichproben als hoch signifikant ($t(49) = 7,9$; $p < 0,001$). Gemittelt über die Werte der letzten Follow-up Untersuchung lag die maximale Flussgeschwindigkeit in der Aorta descendens zum letzten Untersuchungszeitpunkt bei $2,19 \pm 0,5$ m/s. Als höchster Wert war eine Geschwindigkeit von 3,60 m/s dokumentiert. Dieser leichte Anstieg der maximalen Strömungsgeschwindigkeit um $0,16 \pm 0,50$ m/s im postoperativen Langzeitverlauf zeigte sich im t-Test für verbundene Stichproben ebenfalls signifikant ($t(49) = -2,3$; $p = 0,027$).

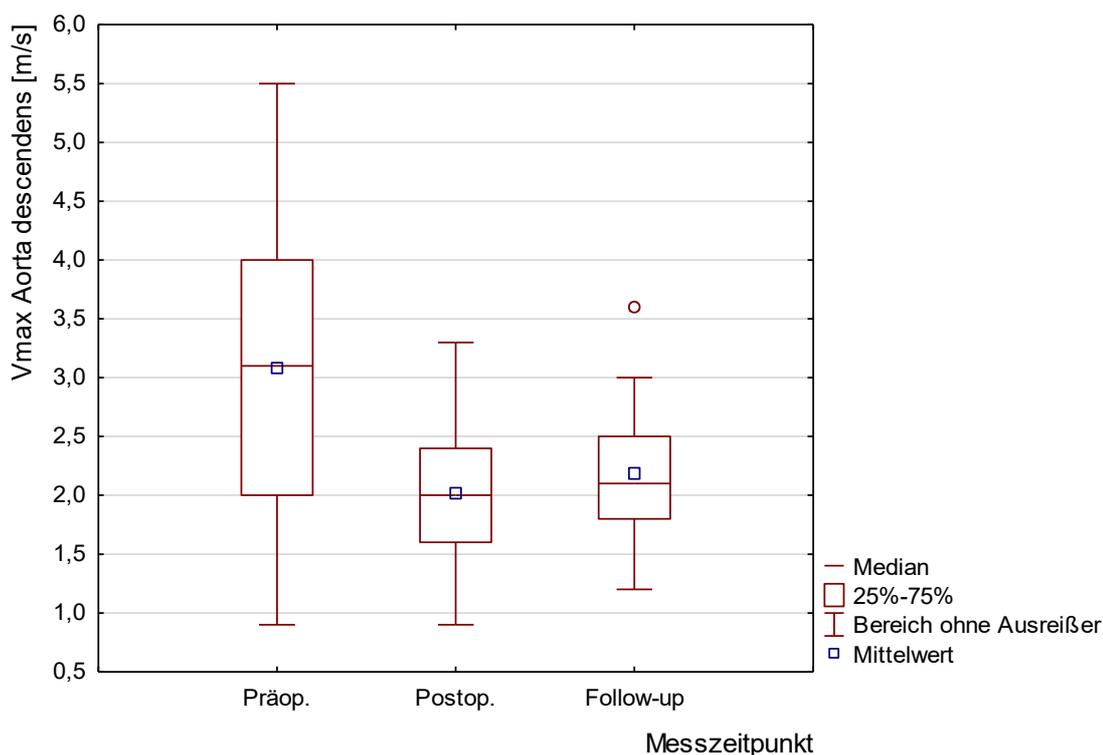


Abbildung 16: Vergleich der Spitzengeschwindigkeit in der Aorta descendens in der Echokardiografie: präoperativ, postoperativ, letzte dokumentierte Untersuchung im postoperativen Verlauf (N = 50).

3.7 Erfassung der Komplikationen im mittel- bis langfristigen postoperativen Verlauf

3.7.1 Reinterventionen

Innerhalb der mittleren postoperativen Beobachtungszeit von $9,5 \pm 6,2$ Jahren waren bei 12 der 110 Patienten (11 %) Reinterventionen an der ISTA notwendig. Alle dieser Patienten waren bei der primären Operation unter einem Jahr alt. Die Reinterventionsrate für die im Alter von unter einem Jahr operierten Patienten betrug damit 14 %. Die Reinterventionsrate der im Alter von über einem Jahr operierten Patienten im Beobachtungszeitraum dieser Studie betrug hingegen 0 %. Von den 12 Eingriffen wurden zehn noch innerhalb des ersten Jahres nach der primären Operation vorgenommen, was einem Anteil von 83 % entspricht. Ein weiterer Patient war zum Zeitpunkt der ersten Reintervention knapp neun Jahre alt, der letzte elf Jahre.

Sogar eine zweite Reintervention an der ISTA war viermal erforderlich. Diese folgte bei zwei der Patienten mit einem Abstand von wenigen Tagen bzw. Monaten auf die erste Reintervention. Ein Patient wurde ca. ein Jahr nach der ersten Reintervention erneut an der ISTA behandelt, während bei dem letzten der vier Patienten die zweite Reinterven-

tion mit einem Abstand von zwölf Jahren zur ersten erfolgte. Lediglich in einem Fall war eine dritte Reintervention in den Patientenakten verzeichnet. Hierbei handelte es sich um eine erneute Stentdilataion, die mit einem Abstand von rund viereinhalb Jahren auf die vorangegangene folgte. Der Patient war zu dem Interventionszeitpunkt knapp sechs Jahre alt.

Tabelle 16 zeigt einen Überblick über Zeitpunkt und Art der jeweiligen Reintervention an der ISTA sowie über den gewählten Zugangsweg und Alter des jeweiligen Patienten zum Interventionszeitpunkt.

Als unterschiedliche Verfahren kamen bei den Reinterventionen an der ISTA insgesamt zehn Ballonangioplastien, in einem Fall begleitet von einer Stent-Implantation, drei Stent-Dilatationen, eine erneute End-zu-End-Anastomose, vier erweiterte End-zu-End-Anastomosen sowie eine Subklavia-Plastik zum Einsatz. Die Begleitfehlbildungen/kardialen Probleme, die bei den einzelnen Reinterventionen operativ mit versorgt wurden, werden im nächsten Abschnitt noch einmal gesondert aufgeführt.

Tabelle 16: Reinterventionen an der ISTA

* Tdif = Zeit (in J) zwischen primärer OP und zweiter Reintervention, ** Tdif = Zeit zwischen erster und zweiter Reintervention, *** Tdif = Zeit zwischen zweiter und dritter Reintervention, (J) = Alter bei jeweiliger Reintervention, RI = Reintervention. Weitere Pathologien, deren chirurgische Korrektur zeitgleich mit der Reintervention an der ISTA erfolgte, sind durch ein „+“ gekennzeichnet.

Nr.	(J)	Tdif *	1. RI	(J)	Tdif **	2. RI	(J)	Tdif ***	3. RI
1	0,5	0,4	Ballonangioplastie	0,8	0,3	Erw. EzE-Anast. + Subklavioplastik			
2	0,2	0,2	Ballonangioplastie + Ballonvalvuloplastie bei Aortenklappen- stenose	0,2	0,0	Erw. EzE-Anast. + VSD-Patchverschluss + PFO-Verschluss			
3	0,5	0,4	Ballonangioplastie	12,2	11,7	Ballonangioplastie			
4	0,2	0,2	Ballonangioplastie						
5	0,3	0,2	Ballonangioplastie						
6	0,2	0,1	Ballonangioplastie + Stentimplant. + Ballondil. A. subclavia li.	1,3	1,1	Stentdilataion	5,9	4,6	Stentdilataion
7	0,5	0,2	Ballonangioplastie						
8	0,4	0,4	Erw. EzE-Anast.						
9	0,5	0,5	Ballonangioplastie						
10	0,3	0,2	EzE-Anastomose + Korrektur d. inkom- pletten AV-Kanals mit Patch + Naht des Spalts						
11	8,9	8,9	Ballonangioplastie						
12	11,6	11,6	Erw. EzE-Anast.						

Neben den zuvor beschriebenen Reinterventionen an der ISTA wurden bei 20 der 110 Patienten des Studienkollektivs (18 %) während des Beobachtungsintervalls zu insgesamt 26 Zeitpunkten weitere kardiale Interventionen durchgeführt (siehe Tabelle 17). Häufig wurden bei einem solchen Eingriff gleich mehrere Interventionen vorgenommen. Zeitlich lagen die Eingriffe im Mittel $5,3 \pm 6,3$ Jahre nach der primären Operation an der ISTA. Das kürzeste Intervall zwischen Operation an der ISTA und anderer kardialer Reintervention betrug wenige Monate, das längste rund 20 Jahre.

Die häufigste Intervention bildete die Resektion einer fibromuskulären Subaortenstenose, diese war insgesamt bei sieben Patienten dokumentiert. Am zweithäufigsten, insgesamt viermal bei drei Patienten, erfolgte eine Ballonvalvuloplastie bei VAS. Der Verschluss eines PFO, eines VSD sowie Schrittmacher- bzw. ICD-Implantationen wurden ebenfalls in jeweils vier Fällen durchgeführt. Insgesamt machten Interventionen an der Aortenklappe 55 % aller anderen kardialen Interventionen aus. Unter diesen elf Patienten, die eine Intervention an der Aortenklappe benötigten, waren acht Patienten mit einer BAV.

Bei der gesonderten Betrachtung notwendiger Eingriffe an der Aortenklappe im postoperativen Verlauf wurden bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe prozentual häufiger Interventionen an der Aortenklappe durchgeführt. Eine Intervention an der Aortenklappe war in der Gruppe der Patienten mit BAV (N = 39) in 21 % erforderlich, während in der Gruppe der Patienten mit „physiologischer“ trikuspidaler Aortenklappenmorphologie (N = 71) nur in 4 % der Fälle Aortenklappen-Eingriffe durchgeführt wurden (siehe Abbildung 17).

Tabelle 17: Andere kardiale Interventionen im postoperativen Verlauf

Art der Intervention	Anzahl
Resektion einer fibromuskulären Subaortenstenose	7
Ballonvalvuloplastie einer valvulären Aortenstenose	4
Verschluss eines persistierenden Foramen ovale (PFO)	4
Verschluss eines Ventrikelseptumdefekts (VSD)	4
Schrittmacher-/ CRTD-/ ICD-Implantation	4
Aortenklappenersatz - in einem Fall + Aorta-ascendens-Ersatz	3
Septummyektomie	3
Ross-OP, PK-Ersatz durch xenogene Klappe/Homograft	2
Verschluss eines Vorhofseptumdefekt (ASDII)	2
Aortenklappenrekonstruktion	2
Raffung eines Septumaneurysmas	1
Mitralklappenersatz	1
Aorto-coronare-Bypassoperation	1
Interventionelle Rekanalisierung A. subclavia	1
Ballondilatation A. subclavia li.	1
Transatrioseptale Spaltung eines singulären Papillarmuskels	1

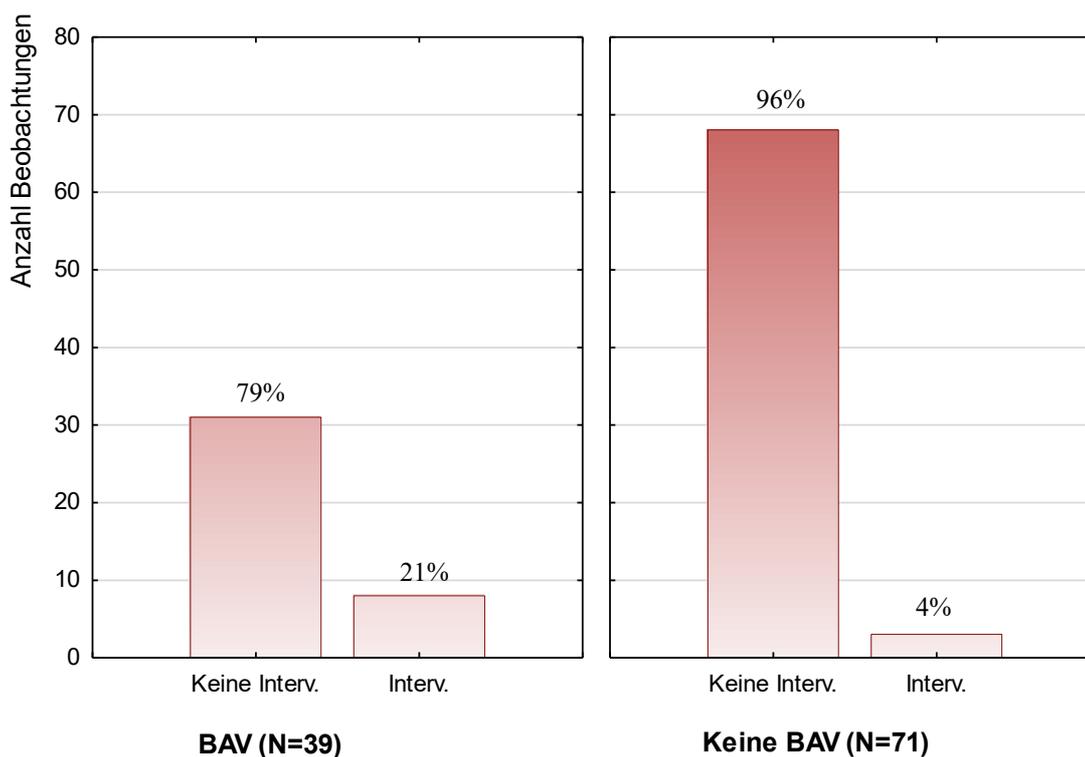


Abbildung 17: Durchgeführte Interventionen an der Aortenklappe bei Patienten mit bikuspider (BAV) und „physiologischer“ trikuspider Aortenklappe

3.7.2 Arterielle Hypertonie im postoperativen Verlauf

Die Analyse der gemessenen Blutdruckwerte bei Follow-up erfolgte, wie oben beschrieben, hinsichtlich der Prävalenz einer arteriellen Hypertonie.

Die Blutdruckmesswerte von 93 Patienten im Alter von vier bis 66 Jahren wurden mit den nach aktueller Leitlinie empfohlenen Referenzwerten verglichen (Leitlinie Arterielle Hypertonie 2015, Guidelines arterial hypertension 2018). Das Durchschnittsalter dieser Patientengruppe zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung betrug $13,3 \pm 9,7$ Jahre. Die Länge des postoperativen Intervalls bis zum Zeitpunkt der letzten dokumentierten Nachsorgeuntersuchung betrug im Mittel $10,6 \pm 5,9$ Jahre. Von den 93 Patienten bekamen 23 eine antihypertensive Medikation (25 %), bei weiteren 16 Patienten (17 %) lagen die dokumentierten Blutdruckmesswerte oberhalb der als normal geltenden Grenzwerte: oberhalb der 95. Perzentile bei den Kindern und Jugendlichen und über 140/90 mmHg bei den erwachsenen Patienten (Abbildung 18a). Eine deutlich erhöhte Prävalenz einer arteriellen Hypertonie gegenüber der Normalbevölkerung, von bis zu 42 % bei Follow-up in unserem Studienkollektiv, ist demnach anzunehmen.

Im zweiten Schritt wurde das Blutdruckverhalten in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen zum letzten dokumentierten postoperativen Follow-up-Zeitpunkt gesondert betrachtet. Die Daten von insgesamt 73 Kindern konnten ausgewertet werden. Das

durchschnittliche Alter der Patienten bei Operation betrug $0,9 \pm 2,2$ Jahre, im Mittel lag der Abstand zwischen Operation und der letzten dokumentierten Untersuchung bei $8,6 \pm 3,9$ Jahren. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren die Patienten im Schnitt $9,5 \pm 3,9$ Jahre alt. Der jüngste Patient dieser Gruppe war zum Untersuchungszeitpunkt 4,1 Jahre alt, der älteste Patient war 17,5 Jahre alt. Eine antihypertensive Medikation erhielten zehn (14 %) der Patienten. Unter diesen zehn Patienten war nur ein Patient, bei dem Reinterventionen aufgrund von Restenosen erfolgt waren. In 15 Fällen lagen die Werte der Blutdruckmessung am rechten Arm oberhalb der 95. Referenzperzentile. Zwei Drittel der Patienten hatten zum Follow-up-Zeitpunkt normotone Blutdruckwerte (Abbildung 18b).

Die Behandlung der Patienten mit antihypertensiven Medikamenten im postoperativen Intervall wurde zudem im zeitlichen Kontext analysiert. Zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung (0,5 bis 23,6 Jahre nach der Operation) war bei 25 von 110 Patienten eine antihypertensive Medikation dokumentiert. Dies entspricht einem Anteil von 25 % aller Patienten. Im Durchschnitt wurde die Medikation $6,6 \pm 6,9$ Jahre nach der Operation begonnen. Bei den Patienten mit dem geringsten zeitlichen Abstand zwischen Operation und Medikationsbeginn, wurde die Medikation direkt nach der Operation begonnen und danach kontinuierlich weitergeführt. Der größte erfasste Abstand zwischen Operation und Medikationsbeginn lag bei 19,4 Jahren postoperativ. Bei der Interpretation dieser Werte sind die großen Unterschiede in der Länge des Überwachungszeitraums aller Patienten zu berücksichtigen.

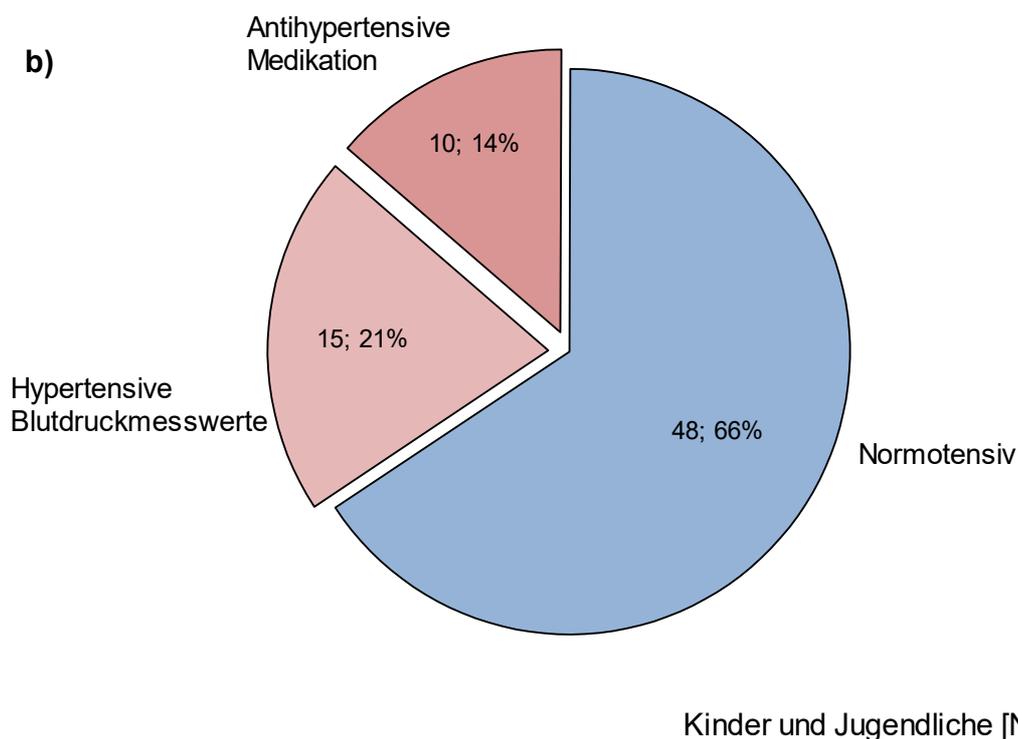
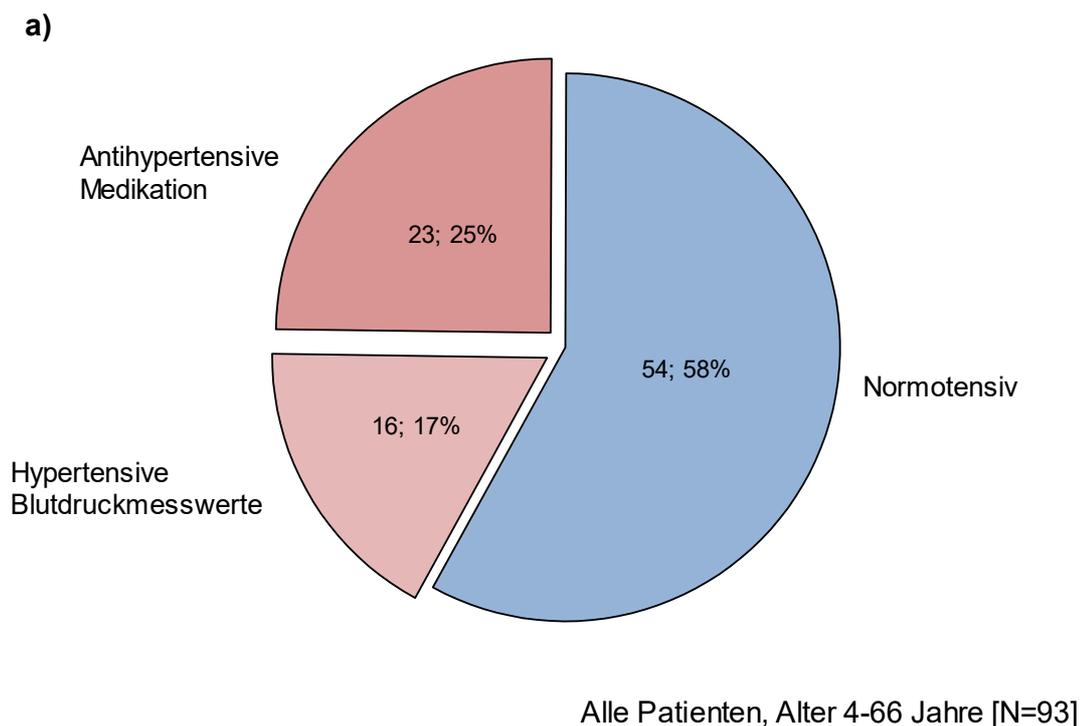


Abbildung 18: Prävalenz der antihypertensiven Medikation und hypertoner Blutdruckwerte im Follow-up.

a) Alle Patienten [N = 93], Durchschnittsalter dieser Patientengruppe zum Zeitpunkt der Erhebung: $13,3 \pm 9,7$ Jahre. b) Kinder und Jugendliche [N = 73], Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erhebung: $9,5 \pm 3,9$ Jahre. Definition hypertensiver Messwerte als Werte oberhalb der 95. Referenzperzentile für die <18-Jährigen, bzw. als Werte >140/90 mmHg für die über 18 Jahre alten erwachsenen Patienten.

Zur genaueren Differenzierung wurde der Anteil der Patienten mit antihypertensiver Medikation zu bestimmten Zeitintervallen postoperativ getrennt betrachtet. Als Beginn der Medikation wurde dabei jeweils der Zeitpunkt gewählt, zu dem erstmalig Angaben über eine erfolgte Medikamentengabe in den Akten zu finden waren. Nach zweieinhalb Jahren bekamen acht Patienten von 95 eine antihypertensive Medikation (8 %), nach fünf Jahren zehn von 82 Patienten (12 %), nach einem Intervall von zehn Jahren postoperativ sieben von 44 Patienten (16 %), nach 15 Jahren sechs von 21 Patienten (40 %) und nach 20 Jahren noch fünf von elf Patienten (45 %) (Tabelle 18).

Tabelle 18: Antihypertensive Medikation nach Follow-up-Zeitpunkten

	2,5 J postop.	5 J postop.	10 J postop.	15 J postop.	20 J postop.
Anzahl Patienten gesamt	95	82	44	21	11
Anzahl Patienten mit antihypertensiver Medikation	8	10	7	6	5
Anteil in %	8	12	16	40	45

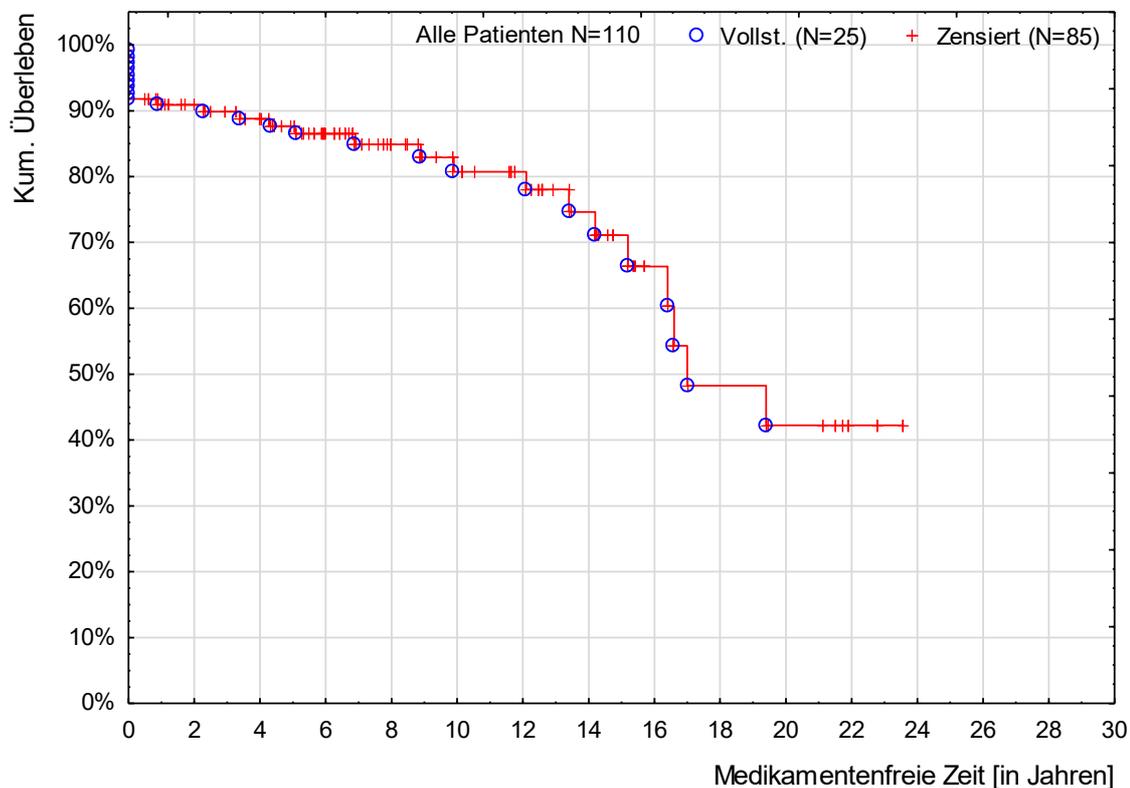


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve: Medikamentenfreies Überleben in Jahren postoperativ

Abbildung 19 zeigt die Ergebnisse der Survival-Analyse mithilfe einer Kaplan-Meier-Kurve, in der das kumulative medikamentenfreie Überleben in Abhängigkeit von der medikamentenfreien Zeit im postoperativen Follow-up-Intervall dargestellt ist. Die 5-Jahres-Rate für medikamentenfreies Überleben, also die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten fünf Jahre nach der Operation keine antihypertensive Medikation erhielten, lag bei ca. 86 %. Für die 10-Jahres-Überlebensrate ergaben sich ca. 81 %. Die mediane medikamentenfreie Zeit postoperativ betrug 16,9 Jahre.

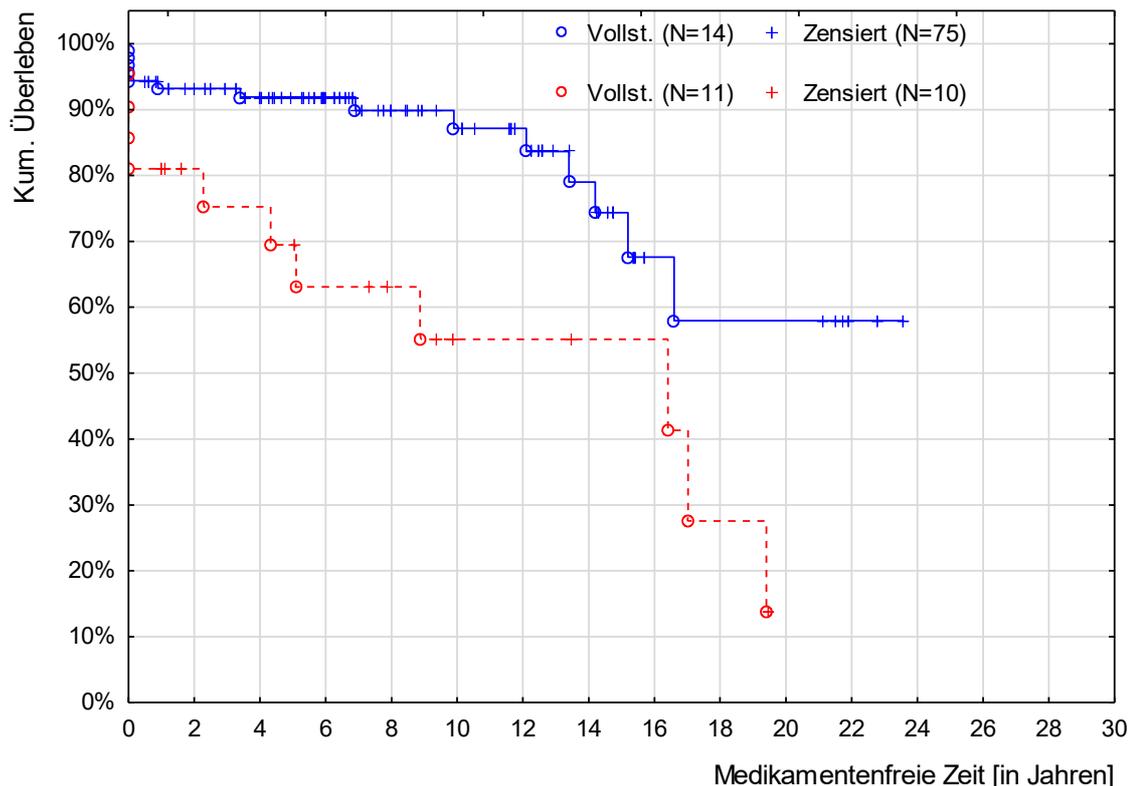


Abbildung 20: Medikamentenfreies Überleben postoperativ, Vergleich Alter zum OP-Zeitpunkt.

Gruppe 1 (—) = Alter zum Operationszeitpunkt < 18 Monate (N = 89)

Gruppe 2 (---) = Alter zum Operationszeitpunkt > 18 Monate (N = 21)

Das kumulative medikamentenfreie Überleben in Abhängigkeit von der medikamentenfreien Zeit im postoperativen Follow-up-Intervall wurde weiterhin in Abhängigkeit vom Alter zum Operationszeitpunkt für zwei Gruppen getrennt betrachtet (Abbildung 20). Gruppe 1 umfasst die 89 Patienten, die zum Operationszeitpunkt < 18 Monate alt waren, Gruppe 2 schließt 21 Patienten ein, die im Alter von > 18 Monate operiert wurden. 10 Jahre nach primärer Operation an der ISTA beträgt die Wahrscheinlichkeit für medikamentenfreies Überleben der im Alter von < 18 Monate operierten Patienten 87 %, während die Wahrscheinlichkeit für medikamentenfreies Überleben in der Gruppe der mit > 18 Monaten operierten Patienten bei nur 55 % liegt. Die mediane Überlebenszeit

für die medikamentenfreie Zeit postoperativ der mit >18 Monaten operierten Patienten betrug 11,7 Jahre. In der Gruppe der mit <18 Monaten operierten Patienten konnte die mediane Überlebenszeit nicht ermittelt werden. Zum Ende des beobachteten Follow-up-Zeitraums 23 Jahre postoperativ, lag die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit für medikamentenfreies Überleben bei 58 %. Der Vergleich der Survival-Analysen mit dem Log-Rank-Test ergab, dass in höherem Alter operierten Patienten eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer antihypertensiven Medikation im postoperativen Langzeitverlauf hatten ($p = 0,00208$).

4 Diskussion

4.1 Hintergrund

Die maßgeblichen Ziele in der chirurgischen Behandlung der Aortenisthmusstenose sind die Beseitigung der Stenose und die Reduktion bzw. Vermeidung assoziierter Komplikationen, die die Prognose der betroffenen Patienten im langfristigen Verlauf bestimmen. Im Zuge dessen ist eine regelmäßige Evaluation der Morbidität und Mortalität angewandter chirurgischer Verfahren im Kontext der aktuellen Behandlungsstrategien essentiell, um eine optimale Betreuung der Patienten im postoperativen Verlauf langfristig zu gewährleisten. Die frühzeitige Erkennung etwaiger Komplikationen und die Behandlung von Komorbiditäten bilden die Basis der lebenslangen Nachsorge des an einer ISTA operierten Patienten.

Die vorliegende retrospektive Studie liefert Erkenntnisse über den aktuellen Stand chirurgischer Therapien der Aortenisthmusstenose mit der erweiterten End-zu-End-Anastomose als primär angewandtem Verfahren und insbesondere Erkenntnisse bezüglich des postoperativen Langzeitverlaufs. Eine Diskussion der Ergebnisse im Kontext vorausgegangener Studien soll ihre Einordnung in diesen Bereich der wissenschaftlichen Forschung ermöglichen und etwaige Limitationen bei der Interpretation der Daten herausarbeiten.

4.2 Patientencharakteristika

4.2.1 Alter bei Erstdiagnose und bei primärer Operation

In den Jahren nach 1945, als die ersten Operationen an Patienten mit ISTA durchgeführt wurden, lag das Durchschnittsalter noch im jungen Adoleszentenalter (Brouwer et al. 1994). Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der präoperativen Diagnostik, das dem ungefähren Alter zum Diagnosezeitpunkt entspricht, betrug in unserer Patientenkohorte $2,3 \pm 13$ Jahre. Das Alter bei Operation betrug im Mittel $3,1 \pm 9,1$ Jahre. Die Mehrheit der Patienten (75 %) wurde innerhalb des ersten Lebensjahres operiert. Im Vergleich zu anderen Studien liegen das durchschnittliche Alter bei Diagnose und bei Operation damit aktuell in immer jüngeren Jahren (Toro-Salazar et al. 2002, Hager et al. 2007, Brown et al. 2013, Kaya et al. 2018).

Das optimale Operationsalter stand lange Zeit im Fokus der wissenschaftlichen Forschung. Nach aktuellem Kenntnisstand wird eine möglichst frühe Intervention innerhalb des ersten Lebensjahres bevorzugt, zum einen wegen einer dadurch erwarteten

Risikoreduktion für die langfristige Entwicklung eines persistierenden Hypertonus, linksventrikulärer Hypertrophie oder der Ausbildung von Aneurysmen, zum anderen wegen einer niedrigeren Gesamtmortalitätsrate (Cohen et al. 1989, Seirafi et al. 1998, Toro-Salazar et al. 2002, Trojarska et al. 2003, Bocelli et al. 2013).

Unsere Daten zeigen zwar einen Trend zur frühen Diagnosestellung und unmittelbar nachfolgender Operation – mit einem durchschnittlichen Alter von 2,3 Jahren scheint die Diagnose der Aortenisthmusstenose dennoch nach wie vor bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten erst nach dem ersten Lebensjahr gestellt zu werden. Eine zukünftig noch konsequentere Durchführung der möglichen diagnostischen Maßnahmen zur frühen Detektion einer ISTA wäre erstrebenswert.

4.2.2 Verteilung der Nebendiagnosen

Bei einem Großteil der Patienten unseres Studienkollektivs bestanden bei Erstdiagnose eine oder mehrere Nebendiagnosen. Analog zu den Angaben in der bestehenden Literatur fanden sich das PFO, die tubuläre Hypoplasie des Aortenbogens, der VSD und der PDA unter den am häufigsten aufgeführten Diagnosen (Becker et al. 1970, Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018). Letzterer war in etwa der Hälfte der Fälle durch die Gabe von Prostaglandinen bedingt. Auch Klappenfehler und Gefäßanomalien traten bei jeweils über 10 % der Patienten auf. Eine weitere, insbesondere in Hinblick auf später notwendige Reinterventionen relevante Nebendiagnose war die bikuspidale Aortenklappe, die bei über einem Drittel der Patienten gleichzeitig mit der ISTA vorlag. Damit lag die Prävalenz der BAV in unserer Studienpopulation etwas niedriger als sonst in der Literatur angegeben, mit ca. 44-62 % (Becker et al. 1970, Presbitero et al. 1987, Kappetein et al. 1991, Roos-Hesselink 2003).

Hervorzuheben aus unseren Daten ist ein mit rund 20 % vergleichsweise hoher Anteil an Patienten mit Auffälligkeiten im Entwicklungsverlauf oder definierten genetischen Syndromen. Die Assoziation der Aortenisthmusstenose mit verschiedenen genetischen Syndromen ist bekannt, Assoziationen mit dem Turner-Syndrom sind dabei relativ häufig. Mazzanti und Cacciari (1998) fanden in ihrer Studie bei rund 7 % der Patientinnen mit Turner-Syndrom eine Aortenisthmusstenose. Auch das Auftreten einer ISTA bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom wurde beschrieben (Zalzstein et al. 1991, Bruno et al. 2003). Bei unseren Patienten fanden sich unter den weiblichen Patientinnen drei (6 %) mit einem Turner-Syndrom und ein Patient (0,7 %) mit Williams-Beuren-Syndrom. In unserer Patientenkohorte fanden sich auch vier Patienten (3 %) mit einer Trisomie 21. Bei den restlichen Patienten wurden in sechs Fällen weitere genetisch gesicherte Syndrome und in elf Fällen eine umschriebene Entwicklungsverzögerung der sprachlichen, kognitiven, psychischen und/oder motorischen Fähigkeiten diagnostiziert. In drei Fällen fielen dysmorphe Stigmata auf, wobei bei zwei

dieser Patienten Chromosomenveränderungen im Sinne einer Duplikation und einer Mikrodeletion nachgewiesen werden konnten.

Das Feld genetischer Ursachenforschung auf dem Gebiet angeborener Herzfehler (AHF) ist sehr breit gefächert und zum Teil noch wenig verstanden. Die Ätiologie der AHF ist dabei mehrheitlich multifaktoriell bedingt und nur bei rund 15 % der Patienten lässt sich bisher eine definierte Ursache benennen (Nora et al. 1991). Dabei handelt es sich in 8-10 % der Fälle um chromosomale Aneuploidien, während in 3-5 % der Fälle monogenetische Defekte im Zusammenhang mit AHF gefunden werden – häufig in Kombination mit weiteren nicht-kardialen Fehlbildungen (Nora et al. 1991). Die Etablierung neuer moderner Techniken in der genetischen Forschung wird voraussichtlich zu einem genaueren Verständnis genetisch ursächlicher Faktoren der ISTA beitragen. Forschungsgegenstand jüngerer Arbeiten auf diesem Gebiet sind beispielsweise multiple Assoziationen subchromosomaler Veränderungen, den sogenannten Kopienzahlvarianten (*copy number variations*) mit wiederholten Fällen nicht-syndromaler ISTA (Hitz et al. 2013). Möglicherweise kann ein genaueres Verständnis genetischer Regulationsmechanismen in der Zukunft neue therapeutische Angriffspunkte auf molekularer Ebene aufzeigen.

Zum aktuellen Zeitpunkt ergibt sich die Relevanz des Wissens über den Zusammenhang genetischer Ursachen mit der ISTA jedoch primär aus den präventiven Konsequenzen in der Versorgung der betroffenen Patienten. Vor dem Hintergrund der hohen Prävalenz von Patienten mit Auffälligkeiten im Entwicklungsverlauf und definierten genetischen Syndromen, die in der vorliegenden Studie aufgezeigt wurde, sollte in der ambulanten Überwachung der ISTA-Patienten ein besonderes Augenmerk auf die ganzheitliche Entwicklung im Kindesalter gelegt werden. Morphologische, sprachliche, kognitive, motorische oder psychosoziale Defizite, deren kombiniertes Auftreten hinweisend auf das Vorliegen eines genetischen Syndroms sein kann, sollten erfasst und, soweit möglich, frühzeitig im Rahmen interdisziplinärer therapeutischer Möglichkeiten behandelt bzw. gefördert werden. Die Kenntnis der genetischen Ätiologie der Aortenisthmusstenose könnte in einigen Fällen, insbesondere bei Vorliegen zusätzlicher Anomalien, für das klinische Management der Patienten wegweisend sein.

4.3 Operationsergebnisse und Komplikationen im frühpostoperativen Intervall

4.3.1 Beseitigung der Stenose und Blutdruckverhalten

Als ein Zeichen des Erfolgs der chirurgischen Therapie sollte, bei Patienten mit einem präoperativ vorhandenen Blutdruckgradienten von oberer zu unterer Extremität, dieser

durch die operative Beseitigung der Stenose effektiv gesenkt werden (Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018).

Unsere Arbeit demonstriert sehr gute Auswirkungen der Operation auf das Blutdruckverhalten der Patienten frühpostoperativ. Die dokumentierte Gabe einer antihypertensiven Medikation unmittelbar postoperativ bei 52 % der Patienten ist am ehesten auf eine paradoxe Hypertonie zurückzuführen, die im Kontext postoperativer Komplikationen bei ISTA-Patienten bereits in früheren Studien beschrieben wurde (Kaushal et al. 2009, Kaemmerer et al. 2018). Im weiteren Verlauf zeigte sich eine signifikante Reduktion der präoperativ erhöhten Blutdruckwerte. Eine signifikante Reduktion konnte sowohl für den am rechten Arm gemessenen Blutdruck von durchschnittlich 106 mmHg auf 96 mmHg systolisch ($p < 0.001$) und 63 mmHg auf 57 mmHg diastolisch ($p < 0.001$), als auch für den mittleren Blutdruckgradienten von oberer zu unterer Extremität von präoperativ 26 mmHg auf postoperativ 2 mmHg ($p < 0.001$) nachgewiesen werden. Auch der Anteil der Patienten mit einem Gradienten von ≥ 20 mmHg sank von 54 % auf 8 %. Aufgrund dieser Ergebnisse ist von einer zufriedenstellenden Normalisierung der hämodynamischen Verhältnisse in der Region der resezierten Stenose auszugehen.

4.3.2 Veränderung der linksventrikulären Funktion

Zur Beurteilung des Operationserfolges ist neben dem Blutdruckverhalten auch die Verbesserung der linksventrikulären Funktion von entscheidender Bedeutung. Die Aortenisthmusstenose führt, abhängig von der Schwere der Stenose und der Ausbildung von Kollateralen, zu einer Erhöhung der Nachlast und einer Beeinträchtigung der normalen Pumpfunktion. Der linke Ventrikel reagiert über verschiedene Kompensationsmechanismen auf die Druckbelastung, beispielsweise über die Ausprägung einer ventrikulären Hypertrophie (Beekman 2013).

In unserer Studie bestand in der Vergleichsgruppe für die jeweils prä- und postoperativen Messwerte bei rund einem Fünftel der Patienten (21 %) zum Operationszeitpunkt eine leichte bis starke Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion, weitere 21 % hatten eine gerade noch kompensierte Pumpfunktion. Postoperativ wurde eine signifikante Verbesserung dieses Parameters beobachtet, der Großteil der Patienten (89 %) zeigte eine gute Pumpfunktion und der Anteil der Patienten mit einer reduzierten Pumpfunktion sank auf 4 %. Diese positive Veränderung blieb über die gesamte Länge des beobachteten Zeitraums konstant. Zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung zeigten 96 % eine gute Funktion des linken Ventrikels.

Die Beurteilung des linken Ventrikels zeigte präoperativ einen deutlichen Anteil von Patienten (69 %) mit Hypertrophie des linksventrikulären Myokards. Dieser Anteil sank im unmittelbar postoperativen Intervall nur leicht, auf 57 %. Da die Rückbildung des kardialen Remodelings jedoch längere Zeit in Anspruch nimmt, kann die definitive

Beeinflussung ventrikulärer Hypertrophie erst im späteren postoperativen Intervall abschließend beurteilt werden. Zum letzten dokumentierten Nachsorgetermin hatten von 78 Patienten mit Angaben zur Morphologie des linken Ventrikels nur noch elf Patienten (14 %) eine LVH. Die 86 % der Patienten mit normaler Ventrikelkonfiguration sprechen für ein insgesamt gutes langfristiges Operationsergebnis, bei dem die Beseitigung der Stenose zu einer Entlastung des linken Herzens und nachfolgender myokardialer Erholung führt.

4.3.3 Veränderung der Spitzenflussgeschwindigkeit über die Stenose

Anhand der maximalen systolischen Flussgeschwindigkeit über die Stenose in der Aorta descendens (V_{\max} AoDesc) kann durch Anwendung der Bernoulli-Gleichung der Druckgradient über die Stenose abgeschätzt werden (Hauser et al. 2016). Ein direkter Vergleich der errechneten Gradienten mit den im Herzkatheter ermittelten Gradienten ist dabei nicht uneingeschränkt anwendbar, gleichzeitig kann jedoch eine systolische Spitzengeschwindigkeit $\geq 3,2$ m/s auf eine signifikante Aortenisthmusstenose hindeuten (Kaemmerer et al. 2018). Als Normbereich für die maximale Flussgeschwindigkeit in der proximalen Aorta descendens gilt je nach Literatur der Bereich von 0,7-1,4 m/s (Goldberg 1988) oder 0,8-1,8 m/s (Snider et al. 1997). Bei Patienten mit ISTA werden typischerweise deutlich höhere Geschwindigkeiten gemessen (Wyse et al. 1984).

Unsere Arbeit wies eine signifikante Reduktion der mittleren Spitzengeschwindigkeit in der Aorta descendens von $3,09 \pm 1,12$ m/s präoperativ auf $2,03 \pm 0,58$ m/s postoperativ nach ($p < 0.001$). Analog zu der postoperativen Reduktion des Blutdruckgradienten lässt diese Veränderung auf eine deutliche Verbesserung der Hämodynamik in der Aorta descendens durch Beseitigung der Stenose schließen. Eine komplette Normalisierung der mittleren Flussgeschwindigkeiten im Bereich der angegebenen Normwerte wurde unmittelbar postoperativ nicht erreicht, wobei in diesem Zusammenhang auf den großen Streubereich und die generell geringe Verfügbarkeit etablierter Referenzwerte hinzuweisen ist. Die positive intraindividuelle Reduktion der V_{\max} AoDesc von prä- zu postoperativ sollte deshalb zur Beurteilung des Operationserfolges im Vordergrund stehen.

4.3.4 Perioperative Mortalität

Die perioperative Mortalität in unserer Studienpopulation betrug 1,5 %. Zwei der 132 Patienten verstarben unmittelbar postoperativ nach intraoperativem Kreislaufstillstand. Die von uns beobachtete Mortalitätsrate steht im Einklang mit den in der Vergleichsliteratur aufgeführten Zahlen, die für die nach 1981 operierten Patienten eine maximale Mortalitätsrate von 2,6 % angeben (Wood et al. 2004, Wright et al. 2005, Hager et al. 2009, Kaushal et al. 2009, Lehnert et al. 2019). Im Vergleich betrug die Mortalitätsrate von vor 1980 an einer isolierten ISTA operierten Patienten nach Brouwer et al. (1994) 5 % und nach Williams et al. (1980) 4 %, während in einer Studie von Lerberg et al.

(1982) die Mortalität der im Alter von unter einem Jahr operierten Patienten zwischen 1973 und 1977 noch bei 24 % lag. Insgesamt kann damit von einer deutlichen qualitativen Verbesserung der chirurgischen Behandlung von ISTA-Patienten über die letzten Jahrzehnte mit einer signifikanten Reduktion der operationsassoziierten Mortalitätsrate geschlossen werden.

4.3.5 Perioperative Komplikationen

In 49 von 130 Fällen (38 %) kam es perioperativ zu kleineren oder größeren Komplikationen. Respiratorische bzw. pulmonale Komplikationen wie eine auf >48 h verlängerte Zeit bis zur Extubation, ein Pneumothorax, eine Atelektase oder ein Pleuraerguss machten dabei mit rund einem Drittel den Großteil aus. Positiv zu bewerten ist die geringe Rate postoperativer Pneumonien. Lediglich ein Patient entwickelte postoperativ eine Lungenentzündung, was 0,8 % unserer Studienpopulation entspricht. Lokalisierte Komplikationen im Operationsgebiet wurden bei einem kleineren Teil der Patienten beobachtet: In acht Fällen kam es zu Wundheilungsstörungen oder Haut- und Weichteilemphysemen, bei einem Patienten war ein sekundärer Thoraxverschluss erforderlich. Dreimalig kam es zu einem Perikarderguss postoperativ. Ein Chylothorax trat zweimalig auf. Komplikationen durch Nervenverletzungen wie Zwerchfell-, Rekurrens-, Fazialis- oder andere Paresen der Extremitäten sowie eine Horner-Symptomatik wurden bei insgesamt acht Patienten festgestellt. Unter den Patienten mit Extremitätenparesen war die Symptomatik in einem Fall komplett regredient im Verlauf und im anderen Fall mit dem Verdacht auf ein Spinalis-Anterior-Syndrom bestand eine Lähmung der Beine, die sich auch im späten postoperativen Verlauf nicht vollständig zurückbildete.

Unter den unmittelbar postoperativen Komplikationen ist eine weitere zu nennen, deren Prävalenz in unserer Arbeit separat betrachtet wurde: die paradoxe postoperative Hypertonie. Bei knapp über der Hälfte der Patienten war über wenige Stunden bis mehrere Tage postoperativ eine antihypertensive Medikation für einen begrenzten Zeitraum erforderlich. Das erhöhte Auftreten hypertoner Blutdruckwerte bei Patienten kurz nach operativer Beseitigung der Aortenisthmusstenose wurde bereits von Sealy et al. (1957) beschrieben. Als pathophysiologische Mechanismen, die zur Entstehung dieser paradoxen postoperativen Hypertonie beitragen, werden, insbesondere innerhalb der ersten 24 h postoperativ, erhöhte Aktivitäten des sympathischen Nervensystems diskutiert. Diese beruhen vermutlich auf einer gestörten Funktion der Barorezeptoren (Verska et al. 1969, Sealy 1990). Ein verspäteter Blutdruckanstieg zwei bis vier Tage nach der Operation wird andererseits auf eine Aktivierung des Renin-Aldosteron-Angiotensin-Systems zurückgeführt (Rocchini et al. 1976). Bei hypertonen Blutdruckwerten sollte eine adäquate medikamentöse Blutdruckkontrolle erfolgen, auch zur Vermeidung des sogenannten Postkoarktektomiesyndroms, das eine Arteriitis Mesenterialis im Zusammenhang mit der späteren Form der postoperativen paradoxen Hypertonie

beschreibt und zu Beginn der chirurgischen Therapie der ISTA gehäuft beobachtet wurde (Ho und Moss 1972, Borth-Bruhns et al. 2004, Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018). Bei den Patienten unseres Studienkollektivs trat kein Fall eines Postkoarktektomiesyndroms auf. Zur postoperativen Blutdruckkontrolle wurden Betablocker, ACE-Hemmer, Nitroglyzerin, Kalziumantagonisten, Clonidin und Urapidil gegeben, als Monotherapie oder als Kombination verschiedener Wirkstoffklassen.

4.4 Langfristige Ergebnisse und Komplikationen im postoperativen Verlauf

4.4.1 Reinterventionen bei Restenosen

Restenosen stellen einen Kernpunkt im postoperativen Langzeitintervall nach primärer Operation an der ISTA dar. Die genaue Rate langfristig postoperativer Restenosierung zu benennen, wird jedoch aufgrund divergenter Studienergebnisse erschwert. Die Angaben zur Häufigkeit von Restenosen variieren in der Literatur je nach Zeitraum und Zeitspanne der Datenerhebung, den damit assoziierten primär angewandten chirurgischen Verfahren sowie dem Alter der Patienten bei Operation mit einer Häufigkeit zwischen 2 % und über 20 % (siehe Tabelle 19). In der Regel wird die Restenose durch einen nicht-invasiv gemessenen Blutdruckgradienten zwischen Arm und Bein von >20 mmHg definiert (Presbitero et al. 1987, Seirafi et al. 1998, Smith Maia et al. 2004, Hager et al. 2009). Eine kritische Diskussion der Anwendung dieses etablierten diagnostischen Kriteriums sollte in diesem Kontext grundsätzlich erfolgen.

Unsere Datenauswertung ergab eine Gesamtrestenoserate von 10 %. Von 110 Patienten musste bei 12 Patienten eine Reoperation oder Reintervention an der ISTA durchgeführt werden. Alle Patienten mit rekurrenten Stenosen waren zum Operationszeitpunkt unter einem Jahr alt gewesen. Die Gesamtrestenoserate der im Alter von unter einem Jahr operierten Patienten betrug damit 14 %. Bei den Patienten, die zum Operationszeitpunkt älter als ein Jahr waren, gab es keine Restenosen innerhalb unseres Überwachungszeitraumes.

Auf der Suche nach Ursachen für das Auftreten rekurrenter Stenosen, wurde früh der Bedeutung des Alters der Patienten zum Operationszeitpunkt nachgegangen, mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen. Mehrere Autoren formulierten die Hypothese, dass die Restenoserate mit steigendem Operationsalter sinkt (Brouwer et al. 1994). Ein jüngeres Alter bei Operation war bei McElhinney et al. (2001) mit einer kürzeren Zeitspanne bis zur erforderlichen Reintervention assoziiert, ebenso wie ein kleinerer Durchmesser des transversalen Aortenbogens. In anderen Arbeiten ließ sich hingegen keine signifikant erhöhte Restenoserate bei Säuglingen und Kleinkindern nachweisen (Presbitero et al. 1987, Seirafi et al. 1998). Während die Funktion der elastischen arteriellen

Gefäße bei frühzeitiger Operation im Alter von wenigen Monaten langfristig weniger beeinträchtigt zu sein scheint (de Divitiis et al. 2001), wurde ein demgegenüber höheres Risiko für das Auftreten von Restenosen bei den innerhalb des ersten Lebensjahres operierten Säuglingen beobachtet (Lehnert et al. 2019). Ein Aufschieben der Operation bei sehr früher Diagnosestellung bis zum Abschluss des ersten Lebensmonats sollte daher diskutiert werden.

Neben dem Alter zum Zeitpunkt der Operation fokussierten McElhinney et al. (2001) ihr Interesse auch auf das Operationsgewicht der Patienten als möglichen Risikofaktor für Restenosen, jedoch ließ sich keine Korrelation mit dem Restenoserisiko nachweisen. Auch Hager et al. (2009) widmeten sich der Rolle verschiedener Einflussfaktoren in Hinblick auf notwendige Reinterventionen an der ISTA. Lediglich für eine geringe Größe des Aortenbogens zeigte sich dabei eine signifikant erhöhte Restenoserate. Dies steht im Einklang mit den oben genannten Ergebnissen von McElhinney et al. (2001), die den Durchmesser des transversalen Aortenbogens als relevanten Risikofaktor für eine früh rezidivierende Aortenisthmusstenose identifizierten. Hager et al. (2009) schlussfolgerten, dass das Alter und Gewicht der Patienten zum Interventionszeitpunkt möglicherweise nur einen indirekten Einfluss auf die Restenoserate ausüben, angesichts der Korrelation dieser Parameter mit der Größe des Aortenbogens.

Weitere Faktoren, deren Einfluss auf die Restenoserate Gegenstand verschiedener Studien war, sind die Anwendung unterschiedlicher chirurgischer Techniken zur Beseitigung der ISTA, verschiedene klinische Patientencharakteristika, wie der postoperative Blutdruckgradient, das Geburtsgewicht oder Frühgeburtlichkeit, sowie neben der Größe auch weitere anatomische und morphologische Besonderheiten des Aortenbogens (McElhinney et al. 2001, Hager et al. 2009, Truong et al. 2014, Turek et al. 2018, Gropler et al. 2019). Eine differenzierte Betrachtung der verschiedenen Arbeiten verdeutlicht, dass zwar eine breite Studienlage zu diesem Thema besteht, diese jedoch sehr heterogene und zum Teil widersprüchliche Ergebnisse umfasst. Eine Metaanalyse von Dias et al. (2020) führte diese Heterogenität auf methodische Unterschiede zwischen den einzelnen Studiendesigns zurück, die die Vergleichbarkeit der Ergebnisse beträchtlich einschränken. Nach ihrer systematischen Erhebung und Zusammenfassung der vergleichbaren Daten ergab sich als wichtigste identifizierbare Einflussgröße auf die Restenoserate ein kleiner Aortenbogen. Unter den angewandten Verfahren zur Behandlung der ISTA war zudem die Ballonangioplastie mit einem erhöhten Restenoserisiko assoziiert.

Tabelle 19 zeigt eine Gegenüberstellung der Daten vergleichbarer wissenschaftlicher Arbeiten zur postoperativen Restenoserate bei ISTA-Patienten.

Tabelle 19: Restenoseraten, Übersicht wissenschaftlich relevanter Arbeiten
 Vergleich wissenschaftlicher Arbeiten zur postoperativen Restenoserate bei ISTA-Patienten.
 Definition der Restenose als nicht-invasiv gemessener Arm-Bein-Blutdruckgradient
 >20 mmHg, Angabe der Mittelwerte in Klammern, *=Median

Autor	Zeitraum	Alter [J]	Patienten	Follow-up [J]	Restenose
Presbitero et al. 1987	1954-1969	4-48 (20)	143	15-30 (20)	15 (10%)
Seirafi et al. 1998	1969-1995	0-33 (0,9)	176	0-24 (7,5)	27 (15%)
Smith Maia et al. 2004	1970-1996	0-14 (2,4)	103	0-26 (4,6)	14 (14%)
Wood et al. 2004	1986-2002	0-1 (0,04*)	181	0-16 (7,5*)	4 (2%)
Hager et al. 2009	1974-2003	0-1 (?)	186	?-30 (13)	42 (23%)

Neben den pathophysiologischen Ursachen der Restenosen ist auch deren zeitliches Auftreten im postoperativem Verlauf von zentralem Interesse. Kaushal et al. (2009) stellten fest, dass drei Viertel der in ihrer Studie beobachteten Restenosen innerhalb des ersten Jahres nach primärer Operation an der ISTA registriert wurden. Auch McElhinney et al. (2001) beobachteten den Großteil der Reinterventionen innerhalb dieses Zeitraums. Eine ähnliche Verteilung zeigt sich in unserer Studie: Demnach wurden 83 % der Reinterventionen innerhalb des ersten Jahres postoperativ durchgeführt. Andere kardiale Reinterventionen dagegen waren nach durchschnittlich $5,3 \pm 6,3$ Jahren erforderlich.

Man kann daraus schließen, dass hinsichtlich der regelmäßigen postoperativen Nachsorgeuntersuchungen insbesondere innerhalb des ersten Jahres postoperativ verstärkt auf das mögliche Auftreten einer Restenose am Aortenisthmus geachtet werden sollte. Eine engmaschige Kontrolle während dieser Zeit, in Abständen von drei bis vier Monaten, könnte helfen, die betroffenen Patienten frühstmöglich zu identifizieren und somit hämodynamische Folgeschäden aufgrund residueller oder rekurrenter Stenosen zu vermeiden. Im langfristigen Verlauf scheinen dann vermehrt Reinterventionen aufgrund anderer kardialer Pathologien den klinischen Verlauf der Patienten zu bestimmen.

4.4.2 Andere kardiale Reinterventionen

Aufgrund zahlreicher – insbesondere kardiovaskulärer – Begleitpathologien, die im Zusammenhang mit der ISTA bestehen können, sind im postoperativen Langzeitverlauf neben Reinterventionen an der ISTA häufig weitere herzchirurgische Eingriffe notwendig. In unserem Studienkollektiv wurden über den Follow-up-Zeitraum zu insgesamt 26 Zeitpunkten bei 20 der 110 Patienten (18 %) weitere kardiale Eingriffe durchgeführt. Im Mittel lag der erste notwendige Eingriff dabei $5,3 \pm 6,3$ Jahre nach der primären Operation an der ISTA. Neben Eingriffen aufgrund persistierender fetaler Shuntverbindungen wie dem PFO oder VSD und der mehrfachen Resektion einer fibromuskulären Aortenstenose sind die Interventionen an der Aortenklappe hervorzuheben, die mit 55 % knapp die Hälfte aller Interventionen ausmachten. Die verschiedenen Interventionen, die dabei durchgeführt wurden, waren Ballonvalvuloplastien bei VAS, Aortenklappenrekonstruktionen und Aortenklappenersatz.

Eine starke Assoziation der Aortenisthmusstenose mit dem gleichzeitigen Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe wurde in der Literatur wiederholt beschrieben. Die Prävalenz einer BAV bei ISTA-Patienten liegt zwischen 44-62 % aller Patienten mit Aortenisthmusstenose (Becker et al. 1970, Presbitero et al. 1987, Kappetein et al. 1991, Roos-Hesselink 2003). In der Gesamtbevölkerung beträgt die Prävalenz der BAV ca. 1-2 % und ist damit der häufigste angeborene Herzklappenfehler (Bédard et al. 2008, Guidelines grown-up congenital heart disease 2010). Bambul Heck et al. (2017) benannten die in Zusammenhang mit der ISTA bestehende BAV als einen der Hauptrisikofaktoren für erhöhte Mortalität und die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei den betroffenen Patienten. Das Risiko für eine spätere Aorteninsuffizienz oder -stenose ist dabei signifikant erhöht, ebenso wie das Risiko für aortale Dilatation und Dissektionen (Oliver et al. 2009, Lujendijk et al. 2013).

In Einklang mit diesen Daten zeigte sich auch in unserer Arbeit die Rate an notwendigen chirurgischen sowie katheterinterventionellen Eingriffen an der Aortenklappe in der Gruppe der Patienten mit BAV deutlich erhöht. Innerhalb des Überwachungszeitraumes lag die Reinterventionsrate der Patienten mit ISTA und BAV bei 21 %, im Vergleich zu einer Reinterventionsrate von 4 % in der Gruppe der Patienten ohne zusätzliche BAV.

Umgekehrt konnten Oliver et al. (2009) zeigen, dass auch das Vorhandensein einer ISTA bei Patienten mit BAV ein deutlich erhöhtes Risiko für Komplikationen der Aorta ascendens, wie Aortenaneurysma oder Aortendissektion, im Vergleich zu Patienten mit isolierter BAV bedingt. Das gemeinsame Vorliegen beider Pathologien scheint also das Risiko für Pathologien im Bereich der Aorta ascendens ganz entscheidend zu steigern.

Diese Erkenntnisse unterstreichen zum einen die Relevanz einer frühzeitigen Detektion einer bikuspiden Aortenklappe bei Patienten mit Aortenisthmusstenose. Zum anderen

verdeutlichen sie die Notwendigkeit einer intensivierten kardiologischen Betreuung der betroffenen Patienten.

4.4.3 Persistierender oder neu auftretender Hypertonus

4.4.3.1 Prävalenz später systemischer Hypertonie

Als unabhängigem kardiovaskulären Risikofaktor kommt der arteriellen Hypertonie bei erfolgreich an der ISTA operierten Patienten im postoperativen Langzeitverlauf eine große Bedeutung zu. Die Lebenszeitprävalenz systemischer arterieller Hypertonie innerhalb dieser Gruppe ist im Vergleich zur Normalbevölkerung mit 17 % bis 47 % gemeinhin erhöht (Clarkson et al. 1983, Presbitero et al. 1987, Seirafi et al. 1998, O'Sullivan 2002, de Divitiis et al. 2003, Gillett et al. 2011).

Unsere Daten bestätigen einen erheblichen Patientenanteil unter medikamentöser antihypertensiver Therapie oder mit hypertonen Blutdruckmesswerten im späteren postoperativen Verlauf. Dieser Anteil macht 42 % der über vierjährigen Patienten aus. In dieser Gruppe hatten nach durchschnittlich $8,6 \pm 3,9$ Jahren 14 % der Kinder eine antihypertensive Medikation bis zum Erreichen des Erwachsenenalters und der Anteil der Patienten mit Blutdruckmesswerten oberhalb der 95. Referenzperzentile lag bei 21 %. Nur zwei Drittel dieser Patienten zeigten ein normales Blutdruckverhalten.

Als Einzelmessungen sind die Blutdruckmesswerte aber nur eingeschränkt beurteilbar, da der Blutdruck natürlicherweise tageszeitabhängigen und situationsbedingten Schwankungen unterliegt. Die deutsche Leitlinie zur arteriellen Hypertonie im Kindesalter fordert in der Blutdruckdiagnostik daher standardisierte Messungen im Sitzen oder Liegen nach einer Ruhepause von mindestens fünf Minuten zu drei verschiedenen Zeitpunkten. Erst bei wiederholt erhöht gemessenen Werten liegt demnach ein manifester arterieller Hypertonus vor (Leitlinie Arterielle Hypertonie 2015). Durch die retrospektive Natur unserer Studie kann eine Einhaltung dieser Vorgaben bei den dokumentierten Blutdruckmessungen nicht nachträglich überprüft werden. Etwaige Differenzen in der Art der Durchführung sowie ein gewisser Einfluss von Interobserver-Variabilität der verschiedenen Untersucher ist folglich nicht auszuschließen. Dennoch repräsentiert die Tendenz der Daten die im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhte Prävalenz arterieller Hypertonie bei Patienten mit operierter ISTA. Definitionsgemäß beträgt die Prävalenz arterieller Hypertonie im Kindesalter 5 % oder weniger. In einer Schweizer Studie mit 5207 Kindern betrug der Anteil der Kinder mit systolischer Hypertonie 2,2 % (Chiolerio et al. 2007). Selbst unter Ausschluss der Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten in der Einzelmessung ohne erfolgte antihypertensive Medikation wurde in unserer Studie im postoperativen Verlauf mit 14 % ein deutlich höherer Anteil von Kindern mit behandlungsbedürftiger Hypertonie registriert.

Die Zahlen unserer Studie decken sich weiterhin mit den Ergebnissen vergleichbarer wissenschaftlicher Studien der Vergangenheit. Die Prävalenz erhöhter systolischer Blutdruckmesswerte in der ambulanten Blutdruckmessung im mittel- bis langfristigen postoperativen Verlauf bei ISTA-Patienten lag in diesen Studien um die 20%, auch in Abwesenheit relevanter Restenosen (Gillett et al. 2011, O'Sullivan 2002, de Divitiis et al. 2003). In Studien mit Langzeit-Blutdruckmessung über 24 h zeigten sich im postoperativen Langzeitintervall bei Patienten, die im Kindesalter an einer Aortenisthmusstenose operiert wurden, Prävalenzen von 27 % bis zu 54 % (O'Sullivan 2002, de Divitiis et al. 2003).

4.4.3.2 Einflussfaktoren in der Entwicklung systemischer Hypertonie

Verschiedene pathophysiologische Überlegungen bezüglich der deutlich erhöhten Prävalenz hypertoner Blutdruckwerte in diesem Patientenkollektiv wurden in diversen Studien untersucht. Mehrere Autoren konnten dabei in ihren Arbeiten einen Einfluss des Operationsalters auf die Entwicklung einer späten systemischen Hypertonie zeigen. Mit steigendem Alter bei Operation nimmt die Prävalenz arterieller Hypertonie im langfristigen Verlauf zu (Cohen et al. 1989, Seirafi et al. 1998, Heger et al. 2005). Unsere Ergebnisse bekräftigen diesen Zusammenhang. Der Vergleich der Survival-Analysen in Abhängigkeit vom Alter bei Operation ergab, dass die jüngeren Patienten (<18 Monate) eine signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer antihypertensiven Medikation im postoperativen Langzeitverlauf aufwiesen. Zehn Jahre nach primärer Operation an der ISTA war das medikamentenfreie Überleben bei diesen Patienten mit 87 % deutlich höher als bei älteren Patienten (>18 Monate), mit 55 %.

Unsere Daten zeigen jedoch auch, dass trotz frühzeitiger operativer Behandlung und optimaler Operationsergebnisse mit Beseitigung des Blutdruckgradienten und Normalisierung der hämodynamischen Verhältnisse, die Prävalenz eines arteriellen Hypertonus bei Patienten mit ISTA im Vergleich zur Normalbevölkerung noch deutlich erhöht ist. Von den 73 jüngeren Patienten (durchschnittliches Alter $0,9 \pm 2,2$ Jahre), die erstmals an der ISTA operiert wurden, bekamen zehn (14 %) bereits nach $8,6 \pm 3,9$ Jahren eine antihypertensive Medikation und bei weiteren 15 Patienten waren hypertone Blutdruckmessungen dokumentiert. Unter den zehn Patienten mit antihypertensiver Medikation war nur ein Patient, bei dem Reinterventionen aufgrund von Restenosen erfolgt waren. In einer großen Studie von Hager et al. (2009) zeigten sich in 30 % der Patienten hypertone Blutdruckwerte in Ruhe, trotz optimaler Operationsergebnisse ohne prothetischem Material und ohne residuellen Gradienten über die Stenose. Diese Erkenntnisse bekräftigen die Vermutung, dass neben dem Zeitpunkt der primären operativen Behandlung der ISTA weitere Faktoren eine entscheidende Rolle in der langfristigen Entwicklung eines arteriellen Hypertonus spielen.

Vriend et al. (2005) postulieren eine residuelle Stenose als Ursache für erhöhte Blutdruckwerte. Auch Hager et al. (2007) konnten zeigen, dass arterielle Hypertension bei ISTA-Patienten wesentlich durch leichtgradige Restenosen am Aortenisthmus bedingt wird – ein erhöhter Blutdruckgradient von Arm zum Bein, auch unter 20 mmHg, wurde als signifikanter Einflussfaktor identifiziert. Andere Studien konnten die Relevanz einer residuellen Stenose für die Pathologie des persistierenden Hypertonus allerdings relativieren, aufgrund der hohen Inzidenz hypertensiver Blutdruckwerte auch bei Patienten ohne Zeichen einer residuellen Stenose (O’Sullivan 2002, Trojarska et al. 2011). Einige Autoren evaluierten die Rolle einer abnormen Funktion der Barorezeptoren in Bezug auf die Blutdruckregulation bei ISTA-Patienten. Beekman et al. (1983) konnten eine gestörte Funktion der Barorezeptoren bei Probanden mit Aortenisthmusstenose im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen: Die Probanden zeigten eine verminderte Sensitivität der Barorezeptoren auf Veränderungen des arteriellen Blutdrucks und Adaptation an höhere mittlere Blutdruckwerte. Auch gesteigerte linksventrikuläre Hypertrophie und Kontraktilität wurden als Einflussfaktoren auf den Blutdruck diskutiert (Kimball et al. 1994). Dabei konnte keiner der zuvor genannten Faktoren für sich alleine alle Fälle persistierender Hypertonie bei Patienten mit ISTA hinreichend erklären.

Wie eingangs erwähnt, stehen insbesondere persistierende morphologische und funktionale Veränderungen arterieller Blutgefäße, als maßgebliches Element in der Pathogenese eines spät auftretenden Hypertonus im Fokus des wissenschaftlichen Interesses (Simsolo et al. 1988). Trotz erfolgreicher Operation mit Beseitigung der Stenose und Normalisierung der hämodynamischen Verhältnisse scheinen diese Veränderungen postoperativ bestehen zu bleiben, was das Verständnis der Aortenisthmusstenose als generelle vaskuläre Pathologie stärkt (Samánek et al. 1976). Anhand verschiedener Parameter wurden in verschiedenen Studien die erhöhte Steifigkeit arterieller Gefäße, Veränderungen innerhalb der Gefäßwände sowie die verminderte Vasodilatation peripherer Gefäße als Ausdruck einer Relaxationsstörung und diastolischer Dysfunktion bei effektiv an der ISTA operierten Patienten analysiert. Eine Studie untersuchte mithilfe von hochauflösendem Ultraschall die Funktion des Endothels sowie der glatten Muskulatur in der rechten Arteria brachialis bei 25 erfolgreich an einer isolierten Aortenisthmusstenose operierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Zeichen einer residuellen Stenose aufwiesen (Gardiner et al. 1994). Dabei zeigte sich bei den ISTA-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe das Ausmaß der flussvermittelten Vasodilatation nach postokklusiver reaktiver Hyperämie vermindert, ebenso wie die Glyceryltrinitrat-induzierte Vasodilatation. Dies deutet auf eine verminderte vasodilatatorische Kapazität der kleinen Widerstandsgefäße hin, wie auch auf eine Veränderung der größeren arteriellen Gefäße. Die beschriebenen Veränderungen waren hierbei in der Arteria femoralis der

Probanden nicht zu finden. Xu et al. (1997) konnten durch invasive Ultraschallmessungen an ISTA-Patienten vor und nach Ballonangioplastie eine erhöhte Steifigkeit der Aorta sowie eine verminderte Dehnbarkeit und Compliance auf Höhe der Stenose und in der Aorta proximal der Stenose untermauern. Auch Brili et al. (1998) konnten mithilfe transösophagealer Echokardiographie eine verminderte Elastizität des prästenotischen Aortenbogens im Vergleich zu poststenotischen thorakalen Aortenabschnitten bei erfolgreich an der ISTA operierten Patienten nachweisen. Bei den Probanden der Kontrollgruppe zeigte sich eine im Vergleich zur thorakalen Aorta erhöhte Elastizität des Aortenbogens. Ein residueller Gradient über die Stenose stand hierbei in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang mit veränderter aortaler Steifigkeit.

Während in der Vergangenheit in mehreren Studien wiederholt ein positiver Zusammenhang zwischen dem Alter bei Operation der ISTA und dem Ausmaß späterer persistierender Hypertonie und kardiovaskulärer Komplikationen bestätigt wurde, besteht bezüglich des Zusammenhangs zwischen vaskulären Veränderungen und einem frühzeitigen Operationszeitpunkt kein klarer Konsens in der wissenschaftlichen Literatur (Cohen et al. 1989, Koller et al. 1987, Brouwer et al. 1994, Seirafi et al. 1998). Gardiner et al. (1994) konnten in ihrer Studie keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den veränderten vaskulären Eigenschaften und dem Alter zum Operationszeitpunkt nachweisen, wohingegen aus den Ergebnissen von Brili et al. (1998) eine signifikante negative Korrelation zwischen der berechneten Dehnbarkeit des Aortenbogens und dem Alter bei Operation hervorgeht. Heger et al. (2005) konnten zwar keine signifikante Korrelation dieser Parameter nachweisen, sie zeigten aber, dass die vaskuläre Dilatation nach reaktiver Hyperämie und der Gabe von Nitroglycerin als Vasodilatator in der Gruppe von Patienten, die zum Operationszeitpunkt neun Jahre oder älter gewesen waren, signifikant vermindert waren. Für die Gruppe der im Alter von unter neun Jahren operierten Patienten ergab sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe. Gemischte Erkenntnisse offenbarten die Analysen von de Divitiis et al. (2001): Sie zeigten, dass durch frühzeitige operative Behandlung der ISTA die Funktion der elastischen Arterien – ermittelt anhand der Pulswellengeschwindigkeit in der Arteria brachioradialis – erhalten bleiben kann. Sowohl die flussvermittelte als auch die Nitroglycerin-induzierte Vasodilatation waren jedoch, unabhängig vom Operationsalter, signifikant vermindert bei den ISTA-Patienten.

Die Heterogenität der Studienergebnisse mag zum Teil durch die Unterschiede bezüglich des jeweiligen Studiendesigns und der Zusammensetzung der Studienpopulation zu erklären sein. Die Zusammenschau der Ergebnisse legt nahe, dass eine Konstellation verschiedener äußerer und patienteneigener Faktoren den individuellen Langzeitverlauf nach erfolgreicher chirurgischer Intervention bestimmt. Das jeweilige Alter zum Zeit-

punkt der Operation mag daher nur einer dieser Faktoren sein, die das Risiko persistierender vaskulärer Fehlfunktionen beeinflussen (Heger et al. 2005). Als gemeinsame Beobachtung weisen dabei alle Studien vermehrte vaskuläre Veränderungen und Beeinträchtigungen hämodynamisch relevanter Parameter im prästenotischen Gefäßbett bei ISTA-Patienten nach. Möglicherweise können schon in der frühen Neonatalperiode, durch die stenosebedingten besonderen hämodynamischen Verhältnisse, morphologische und funktionale Veränderungen der prästenotischen arteriellen Gefäße induziert werden, ähnlich wie bei Patienten mit essentieller Hypertonie (Panza et al. 1990, Folkow 1987). So wurde beispielsweise auch ein Zusammenhang zwischen der linksventrikulären Muskelmasse und dem Ausmaß postoperativ bestehender vaskulärer Anomalien nachgewiesen (Brili et al. 1998). Diskutiert werden auch mögliche angeborene vaskuläre Veränderungen im prästenotischen arteriellen Gefäßbett, die pathologisch wegweisend sein könnten.

Nach wie vor sind jedoch weitere umfassende Studien zum genaueren Verständnis dieser Zusammenhänge und zur Evaluation potentieller Chancen der Einflussnahme essentiell, um zukünftig die langfristige Mortalität und Morbidität von Patienten mit Aortenisthmusstenose weiter reduzieren zu können.

4.5 Diskussion angewandter diagnostischer Verfahren

4.5.1 Messung des Blutdruckgradienten von oberer zu unterer Extremität

Der Messung des Blutdruckgradienten von oberer zu unterer Extremität kommt im Rahmen der primären Diagnostik der Aortenisthmusstenose sowie in der postoperativen Nachsorge zur Detektion von Restenosen eine große Bedeutung zu. Wie unter 1.4.1 beschrieben, kann eine erhöhte Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität erste Hinweise auf das Vorliegen einer ISTA geben. Gleichzeitig besteht bei einem Gradienten von ≥ 20 mmHg die Indikation zur operativen Therapie (Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018). Ein Fehlen der Blutdruckdifferenz darf jedoch nicht als Ausschlusskriterium für das Vorliegen einer ISTA gewertet werden, da bei ausgeprägter Kollateralisierung normale Blutdruckwerte der unteren Extremitäten in der nicht-invasiven Messung resultieren können (Engvall et al. 1994, Kaemmerer und Weil 2016). In seltenen Fällen kann auch bei Vorliegen einer Abgangsvariante der rechten A. subclavia aus der Aorta distal der Stenose als Arteria lusoria, der Blutdruck an allen vier Extremitäten gleichermaßen vermindert sein und somit ein Blutdruckgradient von oberer zu unterer Extremität fehlen (Borth-Bruhns et al. 2004). Und insbesondere bei Neugeborenen, bei denen durch einen offenen Ductus arteriosus noch eine ausreichende Perfusion der unteren Körperhälfte gewährleistet wird, lässt sich gegebenenfalls nur ein milder Blutdruckgradient von oberer zu unterer Körperhälfte messen. Schließlich kann

auch bei schwerer Herzinsuffizienz durch die stark verminderte Auswurfleistung des Herzens ein nur schwach ausgeprägter Blutdruckgradient resultieren (Beekman 2013).

Unsere Ergebnisse repräsentieren diese Überlegungen. Die Auswertung der Daten der präoperativen Diagnostik zeigt, dass der durchschnittlich errechnete Blutdruckgradient von oberer zu unterer Körperhälfte, gemittelt über die Messwerte von 115 Patienten, mit 28 ± 21 mmHg präoperativ deutlich erhöht war. Eine Blutdruckdifferenz von ≥ 5 mmHg hatten 84 % der Patienten, jedoch lag der Gradient in lediglich 58 % der Fälle ≥ 20 mmHg. Die Ergebnisse unterstützen die Verwendung der Berechnung des Blutdruckgradienten von oberer zu unterer Extremität als primäres diagnostisches Kriterium bei Verdacht auf Vorliegen einer Aortenisthmusstenose. Als einfach durchzuführende Untersuchung kann die Blutdruckmessung an oberer und unterer Extremität bei einem Großteil der Patienten früh erste Hinweise auf das Vorliegen einer ISTA liefern. Dabei sollten auch nachweisbare Gradienten mit Werten unter 20 mmHg Anlass zur weiterführenden Diagnostik geben.

Ein besonderes Augenmerk ist gleichwohl auf die konsequente Messung des Blutdrucks an allen vier Extremitäten zu legen, wie sie in der aktuellen Leitlinie empfohlen wird (Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018). Dies gilt gleichermaßen für die primäre Diagnosestellung der ISTA und für die Detektion von Restenosen im postoperativen Verlauf. Aus unserer Studie werden enorme Diskrepanzen in der Qualität und Quantität der Dokumentation durchgeführter Messungen ersichtlich. Von den 132 Patienten unseres Patientenkollektivs waren nur bei 89 Patienten die präoperativen Blutdruckmesswerte aller vier Extremitäten dokumentiert. Von den 110 Patienten, die im Follow-up erfasst wurden, waren lediglich bei 28 Patienten zu jedem der drei Messzeitpunkte Blutdruckwerte aller vier Extremitäten dokumentiert. In der Mehrzahl der Fälle fehlte die Messung einer oder mehrerer Extremitäten zu einem oder mehreren Messzeitpunkten. Eine Messung an allen vier Extremitäten kann helfen, Einflussfaktoren auf den Blutdruckgradienten, wie das Vorliegen einer A. lusoria oder einer Miteinbeziehung der A. subclavia in die Stenoseregion, zu detektieren. Eine einheitliche, standardisierte Diagnostik ist zudem essentiell, um eine möglichst genaue interindividuelle Vergleichsebene für die erhobenen Werte zu schaffen und auch den individuellen Verlauf einzelner Patienten besser bewerten zu können.

4.5.2 Blutdruckkontrolle in der postoperativen Nachsorge

Ein anderer wichtiger Schritt zum genaueren Verständnis und möglichst optimalen Management eines systemischen Hypertonus, ist eine Verbesserung der ambulanten Blutdruckkontrolle im Rahmen der postoperativen Nachsorge. Eine konsequente und regelmäßige Durchführung von jährlichen Einzel- sowie Langzeit-Blutdruckmessungen sollte bei allen Patienten lebenslang erfolgen (Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018). Unsere Datenanalyse zeigt, dass lediglich bei sieben von 110 Patienten zum letzten

Follow-up-Zeitpunkt eine Blutdruckmessung über 24 Stunden dokumentiert war. In der großen Mehrheit der Fälle beschränkten sich die Blutdruckmessungen auf Einzelmessungen. Die aktuelle Studienlage zeigt jedoch große Differenzen zwischen der Anzahl der Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten in der Einzelmessung und den Patienten mit erhöhten Messwerten in der 24-h-Blutdruckmessung auf. Trotz normaler Blutdruckwerte in Ruhe, wurden in verschiedenen Studien bei einigen Patienten erhöhte Messwerte in der 24h-Blutdruckmessung registriert, vermutlich aufgrund veränderter Regulationsmechanismen als Reaktion auf körperliche Aktivität (Leandro et al. 1992, Eroglu und Öztunc 2000, O'Sullivan 2002, de Divitiis et al. 2003), mit zusätzlichen Unterschieden zwischen den Blutdruckprofilen tagsüber und nachts (Bald und Neudorf 2000). Andererseits wurden bei einem Teil der Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten in Ruhe in der Langzeitmessung normale Blutdruckwerte aufgezeichnet (Hauser et al. 2000). Die Sensitivität ambulanter Einzelmessungen als Screeningmethode für erhöhte 24-h-Blutdruckwerte wurde von O'Sullivan (2002) mit 66 % angegeben, während sie bei wiederholter Messung auf über 85 % steigt. Die leitliniengetreue Umsetzung einer umfassenden Diagnostik mit einer kombinierten Bewertung spontaner und langfristiger Blutdruckmesswerte kann somit die diagnostische Sicherheit in Bezug auf eine behandlungsbedürftige Hypertonie bedeutend steigern.

Wie die Auswertung der Daten zum medikamentenfreien Überleben postoperativ in der Gruppe der im Alter von unter eineinhalb Jahren operierten Patienten zeigt, beträgt die Medikamentenfreiheit nach zehn Jahren noch knapp unter 90 %, während die Wahrscheinlichkeit nach 16 Jahren auf unter 60 % sinkt. Neben der Qualität der Blutdruckdiagnostik ist demnach insbesondere die Quantität im zeitlichen Verlauf entscheidend. Je weiter die Operation zurückliegt, desto höher ist das Risiko dieser noch jungen Patienten, einen Hypertonus zu entwickeln. Es ist daher das Ziel, durch eine frühzeitige Diagnosestellung und die Einleitung einer konsequenten Therapie, die Mortalität und Morbidität von Patienten mit Aortenisthmusstenose langfristig zu senken.

4.5.3 Diagnostische Verfahren bei Verdacht auf Rest- oder Restenose

Im Rahmen der postoperativen Kontrolluntersuchungen bei erfolgreich an der ISTA operierten Patienten kommt der Evaluation möglicher Restenosen eine große Bedeutung zu. Die regelmäßige Nachsorge soll mögliche Restenosen frühzeitig erfassen, um bei hämodynamischer Relevanz die Einleitung einer frühzeitigen Reintervention oder alternativen Therapie zu ermöglichen. Es ist daher von enormer Wichtigkeit, diagnostische Möglichkeiten zu eruieren, die eine hämodynamisch relevante Restenosierung der Aorta möglichst einfach und zuverlässig detektieren können. Die Handlungsanweisung zur Nachsorge der deutschen S2k-Leitlinie für die Aortenisthmusstenose fordert jährliche klinische Untersuchungen der Patienten inklusive einer Blutdruckmessung an allen vier

Extremitäten, einer 24-h-Blutdruckmessung sowie einer Echokardiografie. Bei nicht aussagekräftigen Befunden in der Echokardiografie sollen alle fünf bis zehn Jahre MRT- oder Kernspintomografie-Untersuchungen erfolgen sowie alle drei bis fünf Jahre zusätzliche Belastungsuntersuchungen (Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018). Eine Anwendung dieser nicht-invasiven Messmethoden in der Diagnostik möglicher Restenosen setzt voraus, dass diese die intravasalen Druck- und Strömungsverhältnisse über die Stenose region adäquat abbilden können. Ein enger Zusammenhang mit den invasiv via Herzkatheteruntersuchung gemessenen Druckwerten sollte daher angenommen werden.

Viele Studien haben in der Vergangenheit die Bedeutung verschiedener Parameter aus dopplersonografischen oder MRT- Untersuchungen für die Abschätzung der hämodynamischen Verhältnisse und des invasiven Druckgradienten über die Stenose evaluiert. Mehrere Parameter wurden beschrieben, die unter bestimmten Voraussetzungen und in definierten Konstellationen eine enge Korrelation mit invasiv erhobenen Messdaten aufwiesen. Es konnte dabei jedoch kein Parameter identifiziert werden, dessen alleinige Messung ausreichend wäre, um zuverlässige und differenzierte Aussagen über die invasiven Druck- und Strömungsverhältnisse in Hinblick auf fragliche Rest- oder Restenosierung zu machen (Oshinski et al. 1996, Araoz et al. 2003, Wisotzkey et al. 2015, Shi et al. 2019). Weitere Arbeiten untersuchten den Zusammenhang zwischen der nicht-invasiven Bestimmung des Blutdruckgradienten durch Blutdruckmessung an allen vier Extremitäten mit dem invasiv gemessenen Gradienten im Herzkatheter, mit zum Teil divergenten Ergebnissen. Nach der aktuellen Leitlinie ist die Indikation zur Reintervention an der ISTA bei einem systolischen Blutdruckgradienten ≥ 20 mmHg gegeben, gemessen mithilfe einer Blutdruckmanschette an Arm und Bein oder ermittelt durch Abschätzung des dopplersonografischen Gradienten (Leitlinie Aortenisthmusstenose 2018).

Engvall et al. (1995) stellten eine enge Korrelation zwischen dem mit einer Blutdruckmanschette gemessenen systolischen Arm-Bein-Blutdruckgradienten und dem invasiv gemessenen Gradienten via Herzkatheter fest. Ein nicht-invasiver Gradient von über 35 mmHg detektierte mit einer Spezifität von 100 % zuverlässig diejenigen Patienten, die in der invasiven Messung gleich hohe Gradienten aufwiesen. In ihrer Untersuchung an 20 Patienten konnten Wisotzkey et al. (2015) dagegen keine statistisch signifikante Korrelation eines über 20 mmHg erhöhten Arm-Bein-Blutdruckgradienten mit dem in der Herzkatheteruntersuchung ermittelten Spitzengradienten über die Stenose nachweisen. In der prospektiven Studie von Wendel et al. (1992) an 22 Kindern und 16 Erwachsenen, zeigte sich in der Gruppe der Kinder eine höhere Korrelation ($r = 0,75$, SD 8,2 mmHg) der nicht-invasiven Gradientenmessung mit den via Herzkatheter ermittelten Spitzengradienten als in der Gruppe der Erwachsenen ($r = 0,49$, SD 20,1 mmHg). Christopher et al. (2018) wiederum fanden eine moderate Korrelation des nicht-invasiv

gemessenen Blutdruckgradienten von oberer zu unterer Extremität mit den invasiv via Herzkatheter gemessenen Spitzengradienten über die Stenose an 68 Patienten, unabhängig vom Patientenalter.

In der vorliegenden Arbeit wurden bei 55 Patienten die Messwerte des nicht-invasiven Blutdruckgradienten von oberer zu unterer Extremität mit den in der präoperativen Herzkatheteruntersuchung ermittelten Spitzengradienten von 55 Patienten verglichen. Dabei ergab sich eine moderate statistisch signifikante Korrelation der Wertepaare bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ (Spearman $r = 0,62$, Pearson $r = 0,73$). Nach Altman und Bland (1983) ist die Anwendung von Korrelationen zum Vergleich zweier Messmethoden jedoch grundsätzlich fehlerbehaftet, da eine Korrelation lediglich einen gleichgerichteten Zusammenhang zwischen zwei Messmethoden beschreibt, jedoch keine Aussage über die tatsächliche Übereinstimmung der Werte machen kann. Eine als Bland-Altman-Plot bekannte Methode, die auf der Analyse der Differenzen der Messwerte beruht, wurde von den gleichnamigen Autoren als alternatives Verfahren zur Bewertung der Übereinstimmung zweier diagnostischer Messmethoden beschrieben (Bland und Altman 1986). Die Anwendung dieser Methode auf die Daten der vorliegenden Studie zeigt, dass die Linie des Mittelwertes der Differenzen nahe bei null liegt und somit prinzipiell nicht von einer systematischen Abweichung im Sinne einer Verzerrung (Bias) zwischen den Methoden auszugehen ist. Der Übereinstimmungsbereich, also der Bereich zwischen den sogenannten „*limits of agreement*“, in dem 95 % der erwarteten Differenzen liegen, liegt jedoch sehr breit gestreut in einem Intervall von -38 bis 33 mmHg (siehe Abbildung 4, S.43). Die klinische Messung des Blutdrucks, basierend auf der Datenerhebung von 55 Patienten dieser Studie, liefert demnach in 95 % der Fälle einen Wert, der bis zu 38 mmHg unter dem im Herzkatheter gemessenen Wert liegt, bzw. 33 mmHg darüber. Eine Über- oder Unterschätzung der Druckverhältnisse über die Stenoseregion durch die nicht-invasive Blutdruckmessung ist folglich nicht auszuschließen.

Ein grundlegendes Problem der Vergleichbarkeit invasiver und nicht-invasiver Messwerte, das auch in unserer Arbeit zum Tragen kommt, liegt in der zeitlichen Abfolge der beiden Messungen. In der überwiegenden Mehrzahl der Studien wurden die invasive und nicht-invasive Messung zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt, wodurch situationsbedingte Abweichungen, insbesondere der nicht-invasiven Messungen, entstehen können. Ein prospektives Studiendesign, das die nicht-invasive Messung im engen zeitlichen Zusammenhang mit der Herzkatheter-Messung und unter möglichst standardisierten Bedingungen vorsieht, könnte die Aussagekraft des Vergleichs deutlich erhöhen.

Zusammenfassend besitzt die Bestimmung des Arm-Bein-Blutdruckgradienten als einfache und schnell durchzuführende Methode in der orientierenden Diagnostik zur Detektion von Restenosen grundsätzlich einen hohen Stellenwert. In Zusammenschau

unserer Ergebnisse mit den Daten der zuvor erwähnten Studien scheint die nicht-invasive Messung des Blutdruckgradienten jedoch als alleiniger Parameter zur möglichst exakten Bestimmung der Druckverhältnisse über der Stenoseregion der Aorta unzureichend zu sein. Wie auch Engvall et al. (1995) und Smith Maia et al. (2004) schlussfolgerten, wird daher eine komplementäre Nutzung verschiedener nicht-invasiver diagnostischer Methoden empfohlen. Eine leitlinienkonforme Durchführung weiterer diagnostischer Verfahren und eine anschließende Bewertung in sorgfältiger Abwägung aller Ergebnisse sollen sicherstellen, dass alle Fälle relevanter Restenosen zuverlässig detektiert werden. Wie bereits erwähnt, ist eine zeitlich noch engmaschigere Kontrolle der Patienten, alle drei bis vier Monate innerhalb des ersten Jahres postoperativ, zu empfehlen.

4.6 Ausblick

In der heutigen Zeit führt die operative Behandlung der Aortenisthmusstenose zu sehr guten Ergebnissen in Hinblick auf die Beseitigung der Stenose und Normalisierung der Strömungsverhältnisse in der Aorta descendens, bei insgesamt niedriger perioperativer Komplikationsrate. Auch die langfristige Komplikationsrate im postoperativen Verlauf ist über die Jahre immer weiter gesunken. Dennoch bleiben die Lebenserwartung und -qualität von Patienten mit ISTA aufgrund eines erhöhten kardiovaskulären Risikos weiterhin eingeschränkt. Trotz zahlreicher Studien auf diesem Gebiet bleiben die komplexen pathophysiologischen Vorgänge, insbesondere auf vaskulärer Ebene, in ihrer Gänze noch unverstanden. Wie in dieser Arbeit vielfach betont wurde, ist daher die Prävention kardiovaskulärer Komplikationen durch konsequente Nachsorgeuntersuchungen der Schlüssel zu einem bestmöglichen Management der betroffenen Patienten.

Eine Idee, wie die langfristige Einhaltung der laut Leitlinie vorgegebenen Untersuchungen sichergestellt werden könnte, ist die Einführung eines Nachsorge-Heftes speziell für ISTA-Patienten – ähnlich dem bereits etablierten Gelben Heft für die Früherkennungsuntersuchungen. Für die Patienten und ihre Familien böte das Heft eine Orientierungshilfe mit Überblick über die im Verlauf anstehenden Kontrolluntersuchungen. Die Eltern könnten leichter auf eine korrekte Einhaltung und Gestaltung der Nachsorgetermine achtgeben. Durch eine gesammelte Dokumentation aller Untersuchungsbefunde an einem Ort würde für unterschiedliche behandelnde Ärzte die Verlaufsbeurteilung der Patienten vereinfacht, da Befunde vorausgegangener Untersuchungen an anderen Kliniken nicht erst aufwendig angefordert werden müssten. Darüber hinaus würden die klaren Vorgaben zu den Untersuchungen in Form von Vordrucken es auch behandelnden Ärzten ohne detaillierte Kenntnis der zugehörigen

Leitlinie erleichtern, alle notwendigen Untersuchungen dennoch leitliniengetreu durchzuführen.

4.7 Limitationen dieser Arbeit

Die retrospektive Natur dieser Arbeit bedingt einige unvermeidliche Limitationen in der Erfassung, Analyse und Interpretation der Studiendaten.

Die Zusammensetzung des Studienkollektivs unterlag keiner willkürlichen Auswahl, sondern entsprach dem natürlichen vorkommenden Patientenspektrum im vorliegenden Erhebungszeitraum. Einerseits ermöglicht dies eine realitätsnahe Datenerfassung, bei der die Alters- und Geschlechterverteilung direkt die aktuelle Ausgangslage widerspiegeln, andererseits führt die inhomogene Patientenverteilung insbesondere in den Subgruppen zu sehr unterschiedlichen Gruppenstärken. Bei der Betrachtung des medikamentenfreien Überlebens in Abhängigkeit vom Alter zum Operationszeitpunkt fanden sich beispielsweise rund 89 der 110 Patienten in Subgruppe 1 (<18 Monate) wieder, während Subgruppe 2 (>18 Monate) lediglich 21 Patienten umfasste. Diese ungleiche Verteilung kann die Power der statistischen Auswertung einschränken.

Trotz standardisierter Vorgehensweisen, die sich für Untersuchungen wie Blutdruckmessungen, Echokardiografie und Herzkatheteruntersuchungen etabliert haben, unterliegen die Untersuchungsdaten zu einem gewissen Grad dennoch der individuellen Vorgehensweise und der generellen Expertise des jeweiligen Untersuchers und nicht zuletzt auch den äußeren Bedingungen der Untersuchungssituation. Ein unbestimmter Anteil an möglicher Verzerrung der Untersuchungsdaten kann daher nicht endgültig ausgeschlossen werden.

Bei der Interpretation der Daten zur antihypertensiven Medikation nach Follow-up-Zeitpunkten muss eine gewisse natürliche Selektion der Patienten angenommen werden. Es liegt nahe, dass im Laufe der Zeit insbesondere die Patienten zu den regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen erschienen, bei denen aufgrund auffälliger Untersuchungsbefunde oder der Notwendigkeit antihypertensiver Medikation die Patienten sowie die betreuenden Ärzte eine engmaschige Betreuung als notwendig erachteten. Das vermehrte Erscheinen der „kränkeren“ Patienten zu den Kontrollterminen kann zu der Zunahme des Patientenanteils mit antihypertensiver Medikation in Abhängigkeit von der Follow-up-Zeit beitragen.

Fehlende Werte im Datensatz, sogenannte *missing data*, konnten durch den retrospektiven Ansatz der Studie nicht nachträglich erhoben werden. Durch den fallweisen Ausschluss der *missing data* kann es teilweise zu deutlichem Informationsverlust bei erheblich reduzierter Stichprobengröße kommen, wodurch sekundär die Power der statistischen Aussagen eingeschränkt wird. Bezüglich der Follow-

up-Untersuchung ergab sich zudem eine große Streubreite des erfassten Beobachtungsintervalls, was die einheitliche Interpretation der Langzeitergebnisse erschwert.

In Bezug auf die erhobenen Daten der Blutdruckmessungen ist zu beachten, dass der Blutdruck physiologischerweise tageszeitlichen, emotional sowie aktivitätsbedingten Schwankungen unterliegt und somit einzelne Messungen nur bis zu einem gewissen Grad das langfristige Blutdruckniveau eines Patienten abbilden können.

Die therapeutischen Strategien der Aortenisthmusstenose unterlagen im Laufe der Jahre und Jahrzehnte einem stetigen Wandel, bedingt durch neu entdeckte Behandlungsverfahren und gleichzeitig wachsende Erfahrung mit den bis dato etablierten Verfahren. Eine Divergenz der therapeutischen Ergebnisse in Abhängigkeit von ihrem zeitlichen Kontext innerhalb des Erfassungszeitraums der Studie ist insofern nicht restlos auszuschließen.

5 Zusammenfassung

Die Aortenisthmusstenose steht an fünfter Stelle der häufigsten angeborenen Herzfehler in Deutschland. Pathophysiologisch handelt es sich um eine Engstelle am distalen Ende des Aortenbogens, die in einer verminderten Perfusion der unteren Körperhälfte resultiert. In Abhängigkeit von der Ausprägung der Stenose kann dies bis hin zu einer akut lebensbedrohlichen Situation bei den betroffenen Neugeborenen führen. Die aktuelle Therapie der Wahl besteht in der chirurgischen Beseitigung der Stenose, meist durch Anwendung einer erweiterten End-zu-End-Anastomose und innerhalb des ersten Lebensjahres. Auch nach erfolgreicher Operation besteht bei Patienten mit Aortenisthmusstenose im Vergleich zur Normalbevölkerung ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, das durch eine gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität bedingt wird. Die Ursachen hierfür sind aktuell Gegenstand zahlreicher Studien. Als wichtigster Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse gilt eine postoperativ persistierende oder im Verlauf neu auftretende arterielle Hypertonie dieser Patienten.

Die vorliegende retrospektive Arbeit hat die langfristigen Ergebnisse von 132 Patienten mit einer isolierten Aortenisthmusstenose evaluiert, die von Anfang 1995 bis Ende 2014 in der Thorax-Herz-Gefäßchirurgie der Universitätsmedizin Göttingen erstmalig eine operative Behandlung der Aortenisthmusstenose erhielten. Über einen Zeitraum von bis zu 23,6 Jahren postoperativ wurden zudem alle verfügbaren Untersuchungsbefunde und Daten hinsichtlich des langfristigen Outcomes und möglicher Komplikationen im postoperativen Langzeitverlauf analysiert. Insgesamt wurden 1040,8 Patientenjahre erfasst, mit einem mittleren Follow-up von $9,5 \pm 6,2$ Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten bei Follow-up betrug $11,8 \pm 9,7$ Jahre.

Als primäres Operationsverfahren wurde in 80 % eine erweiterte End-zu-End-Anastomose und in 18 % eine einfache End-zu-End-Anastomose angewandt. Die Mortalitätsrate betrug 1,5 %. Die perioperative Gesamtkomplikationsrate (major und minor) lag bei 38 %, wobei schwerwiegende Komplikationen wie Nervenlähmungen, Chylothorax, Pneumonie oder Querschnittssyndrome mit ca. 1,5 % selten waren. Durch die Operation wurde eine signifikante Reduktion des Arm-Bein-Blutdruckgradienten von 26 ± 21 auf 2 ± 11 mmHg sowie der maximalen Strömungsgeschwindigkeit in der Aorta descendens von $3,09 \pm 1,12$ auf $2,03 \pm 0,58$ m/s erreicht. Der Patientenanteil mit guter linksventrikulärer Pumpfunktion stieg von präoperativ 49 % auf postoperativ 85 %. Reinterventionen an der ISTA erfolgten bei 11 % der Patienten – alle betroffenen Patienten waren als Säuglinge operiert worden. Bei 18 % der Patienten wurden zudem andere kardiale Interventionen durchgeführt, von denen Interventionen an der Aortenklappe 55 % ausmachten. Diese waren bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe

signifikant häufiger verzeichnet als bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe. Im langfristigen Follow-up-Intervall zeigte sich ein deutlicher Patientenanteil (42 %) mit bereits erfolgter antihypertensiver Medikation oder hypertonen Blutdruckwerten in den ambulanten Blutdruckmessungen. Bei 14 % der über vierjährigen Kinder und Jugendlichen war eine antihypertensive Medikation erforderlich. Der Bedarf an einer antihypertensiven Medikation im postoperativen Langzeitverlauf war bei den Kindern, die im Alter von über 18 Monaten operiert wurden, gegenüber den jüngeren Kindern signifikant erhöht.

Die Datenanalyse zeigt gute Ergebnisse und eine insgesamt niedrige Komplikationsrate der aktuellen chirurgischen Behandlung der Aortenisthmusstenose. Die erfolgreiche Beseitigung der Stenose führt zu einer Normalisierung der hämodynamischen Verhältnisse mit effektiver Senkung des Blutdruckgradienten und der Strömungsgeschwindigkeit. Dennoch bestimmen nach wie vor kardiovaskuläre Probleme den Langzeitverlauf der erfolgreich an einer isolierten Aortenisthmusstenose operierten Patienten. Während Restenosen lediglich bei den im Alter von unter einem Jahr operierten Patienten auftraten, zeigte sich ein positiver Einfluss des frühen Operationsalters auf die Entwicklung einer systemischen Hypertonie. Dabei ist eine engmaschige Nachsorge bei allen Patienten zwingend notwendig, um Komplikationen wie Restenosen, andere kardiale Komplikationen oder eine systemische arterielle Hypertonie durch frühzeitige Diagnosestellung bestmöglich behandeln zu können. Die konsequente Blutdruckmessung an allen vier Extremitäten in Kombination mit regelmäßigen Langzeitblutdruckmessungen stellt im Rahmen der Blutdruckdiagnostik ein unverzichtbares Element dar. Der Vergleich von diagnostischen Methoden zur Detektion von Restenosen zeigt, dass der Arm-Bein-Blutdruckgradient als alleiniges diagnostisches Kriterium unzulänglich ist. Eine kombinierte Beurteilung durch weitere Diagnostik wie Echokardiografie und MRT ist dringend anzuraten. Die Nachsorge sollte zudem bis ins hohe Erwachsenenalter hinein und unter standardisierten Bedingungen erfolgen, um intra- und interindividuelle Vergleiche der Untersuchungsbefunde über die Zeit zu ermöglichen.

Die Auffassung der Aortenisthmusstenose als generalisierte Vaskulopathie ist essentiell, um die pathophysiologischen Vorgänge in der Entstehung von Langzeitkomplikationen verstehen zu können. Zukünftige Studien, die den Zusammenhang von vaskulären Veränderungen im prästenotischen Gefäßbett mit der Aortenisthmusstenose erforschen, könnten neue Erkenntnisse für ein noch genaueres Verständnis der Erkrankung liefern und möglicherweise neue therapeutische Ansätze aufzeigen. Bei guten primären Operationsergebnissen stellt die Vermeidung langfristiger Komplikationen das nunmehr vorherrschende Ziel in der Behandlung von Patienten mit Aortenisthmusstenose dar.

6 Literaturverzeichnis

- Altman DG, Bland JM (1983): Measurement in Medicine: The Analysis of Method Comparison Studies. *The Statistician* 32, 307
- Amato JJ, Rheinlander HF, Cleveland RJ (1977): A Method of Enlarging the Distal Transverse Arch in Infants with Hypoplasia and Coarctation of the Aorta. *Ann Thorac Surg* 23, 261–263
- Araoz PA, Reddy GP, Tarnoff H, Roge CL, Higgins CB (2003): MR findings of collateral circulation are more accurate measures of hemodynamic significance than arm-leg blood pressure gradient after repair of coarctation of the aorta. *J Magn Reson Imaging* 17, 177–183
- Aris A, Subirana MT, Ferrés P, Torner-Soler M (1999): Repair of aortic coarctation in patients more than 50 years of age. *Ann Thorac Surg* 67, 1376–1379
- Backer C, Kaushal S, Mavroudis C: Coarctation of the Aorta. In: Mavroudis C (Hrsg.): *Pediatric cardiac surgery*. 4. ed; Wiley Blackwell, Chichester, West Sussex, UK 2013, 256–282
- Backer CL, Mavroudis C (2000): Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: patent ductus arteriosus, coarctation of the aorta, interrupted aortic arch. *Ann Thorac Surg* 69, 298–307
- Baden W: Anomalien des Aortenbogens und des Aortenisthmus. In: Jürgen Apitz (Hrsg.): *Pädiatrische Kardiologie: Erkrankungen des Herzens bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Heranwachsenden*. Steinkopff, Darmstadt 2002, 265–286
- Bald M, Neudorf U (2000): Arterial hypertension in children and adolescents after surgical repair of aortic coarctation defined by ambulatory blood pressure monitoring: *Blood Press Monit* 5, 163–167
- Bambul Heck P, Pabst von Ohain J, Kaemmerer H, Ewert P, Hager A (2017): Survival and cardiovascular events after coarctation-repair in long-term follow-up (COAFU): Predictive value of clinical variables. *Int J Cardiol* 228, 347–351
- Barreiro CJ, Ellison TA, Williams JA, Durr ML, Cameron DE, Vricella LA (2007): Subclavian flap aortoplasty: still a safe, reproducible, and effective treatment for infant coarctation. *Eur J Cardiothorac Surg* 31, 649–653
- Beaton AZ, Nguyen T, Lai WW, Chatterjee S, Ramaswamy P, Lytrivi ID, Parness IA, Srivastava S (2009): Relation of Coarctation of the Aorta to the Occurrence of Ascending Aortic Dilation in Children and Young Adults With Bicuspid Aortic Valves. *Am J Cardiol* 103, 266–270
- Becker AE, Becker MJ, Edwards JE (1970): Anomalies associated with coarctation of aorta: particular reference to infancy. *Circulation* 41, 1067–1075

- Bédard E, Shore DF, Gatzoulis MA (2008): Adult congenital heart disease: a 2008 overview. *Br Med Bull* 85, 151–180
- Beekman RH: Coarctation of the Aorta. In: Allen HD (Hrsg.): *Moss and Adams heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adult*. 8th ed; Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2013, 1044–1060
- Beekman RH, Katz BP, Moorehead-Steffens C, Rocchini AP (1983): Altered baroreceptor function in children with systolic hypertension after coarctation repair. *Am J Cardiol* 52, 112–117
- Bland JM, Altman Douglas G (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet* 327, 307–310
- Bocelli A, Favilli S, Pollini I, Bini RM, Ballo P, Chiappa E, Zuppiroli A (2013): Prevalence and Long-Term Predictors of Left Ventricular Hypertrophy, Late Hypertension, and Hypertensive Response to Exercise After Successful Aortic Coarctation Repair. *Pediatr Cardiol* 34, 620–629
- Boon AR, Roberts DF (1976): A family study of coarctation of the aorta. *J Med Genet* 13, 420–433
- Borth-Bruhns T, Eichler A, Borth-Bruhns-Eichler: *Pädiatrische Kardiologie: mit 22 Tabellen*. Springer, Berlin 2004
- Brewer LA, Fosburg RG, Mulder GA, Verska JJ (1972): Spinal cord complications following surgery for coarctation of the aorta. A study of 66 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 64, 368–381
- Brili S, Dernellis J, Aggeli C, Pitsavos C, Hatzos C, Stefanadis C, Toutouzas P (1998): Aortic elastic properties in patients with repaired coarctation of aorta. *Am J Cardiol* 82, 1140–1143
- Brili S, Tousoulis D, Antoniadis C, Aggeli C, Roubelakis A, Papathanasiu S, Stefanadis C (2005): Evidence of vascular dysfunction in young patients with successfully repaired coarctation of aorta. *Atherosclerosis* 182, 97–103
- Bromberg BI, Beekman RH, Rocchini AP, Snider AR, Bank ER, Heidelberger K, Rosenthal A (1989): Aortic aneurysm after patch aortoplasty repair of coarctation: A prospective analysis of prevalence, screening tests and risks. *J Am Coll Cardiol* 14, 734–741
- Brouwer RM, Erasmus ME, Ebels T, Eijgelaar A (1994): Influence of age on survival, late hypertension, and recoarctation in elective aortic coarctation repair. Including long-term results after elective aortic coarctation repair with a follow-up from 25 to 44 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108, 525–531
- Brown ML, Burkhart HM, Connolly HM, Dearani JA, Hagler DJ, Schaff HV (2010): Late Outcomes of Reintervention on the Descending Aorta After Repair of Aortic Coarctation. *Circulation* 122, 81–84

- Brown ML, Burkhart HM, Connolly HM, Dearani JA, Cetta F, Li Z, Oliver WC, Warnes CA, Schaff HV (2013): Coarctation of the Aorta. *J Am Coll Cardiol* 62, 1020–1025
- Bruno E, Rossi N, Thüer O, Córdoba R, Alday LE (2003): Cardiovascular findings, and clinical course, in patients with Williams syndrome. *Cardiol Young* 13, 532–536
- Charlton-Ouw KM, Codreanu ME, Leake SS, Sandhu HK, Calderon D, Azizzadeh A, Estrera AL, Safi HJ (2015): Open repair of adult aortic coarctation mostly by a resection and graft replacement technique. *J Vasc Surg* 61, 66–72
- Chiolero A, Cachat F, Burnier M, Paccaud F, Bovet P (2007): Prevalence of hypertension in schoolchildren based on repeated measurements and association with overweight: *J Hypertens* 25, 2209–2217
- Christopher AB, Apfel A, Sun T, Kreutzer J, Ezon DS (2018): Diastolic velocity half time is associated with aortic coarctation gradient at catheterization independent of echocardiographic and clinical blood pressure gradients. *Congenit Heart Dis* 13, 713–720
- Clarkson PM, Nicholson MR, Barratt-Boyes BG, Neutze JM, Whitlock RM (1983): Results after repair of coarctation of the aorta beyond infancy: A 10 to 28 year follow-up with particular reference to late systemic hypertension. *Am J Cardiol* 51, 1481–1488
- Cohen M, Fuster V, Steele PM, Driscoll D, McGoon DC (1989): Coarctation of the aorta. Long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation* 80, 840–845
- Connolly HM, Huston J, Brown RD, Warnes CA, Ammash NM, Tajik AJ (2003): Intracranial aneurysms in patients with coarctation of the aorta: a prospective magnetic resonance angiographic study of 100 patients. *Mayo Clin Proc* 78, 1491–1499
- Crafoord C, Nylin G (1945): Congenital coarctation of the aorta and its surgical treatment. *J Thorac Surg* 14, 347–361
- Dawson-Falk KL, Wright AM, Bakker B, Pitlick PT, Wilson DM, Rosenfeld RG (1992): Cardiovascular evaluation in Turner syndrome: utility of MR imaging. *Australas Radiol* 36, 204–209
- de Divitiis M, Pilla C, Kattenhorn M, Zadinello M, Donald A, Leeson P, Wallace S, Redington A, Deanfield JE (2001): Vascular dysfunction after repair of coarctation of the aorta: Impact of Early Surgery. *Circulation* 104, 165–170
- de Divitiis M, Pilla C, Kattenhorn M, Donald A, Zadinello M, Wallace S, Redington A, Deanfield J (2003): Ambulatory blood pressure, left ventricular mass, and conduit artery function late after successful repair of coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol* 41, 2259–2265
- de Divitiis M, Rubba P, Calabrò R (2005): Arterial hypertension and cardiovascular prognosis after successful repair of aortic coarctation: A clinical model for the study of vascular function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 15, 382–394

- DGPK Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Aortenisthmusstenose. Haas NA, Rickers C, Kozlik-Feldmann R, Cesnjevar R (2018)
- Dias MQ, Barros A, Leite-Moreira A, Miranda JO (2020): Risk Factors for Recoarctation and Mortality in Infants Submitted to Aortic Coarctation Repair: A Systematic Review. *Pediatr Cardiol* 41, 561–575
- Dodge-Khatami A, Backer CL, Mavroudis C (2010): Risk Factors for Recoarctation and Results of Reoperation: A 40-Year Review. *J Card Surg* 15, 369–377
- Edwards JE, Christensen NA (1948): Pathologic considerations of coarctation of the aorta. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 23, 324–332
- Engvall J, Karlsson M, Ask P, Loyd D, Nylander E, Wranne B (1994): Importance of collateral vessels in aortic coarctation: computer simulation at rest and exercise using transmission line elements. *Med Biol Eng Comput* 32, S115–S122
- Engvall J, Sonnhag C, Nylander E, Stenport G, Karlsson E, Wranne B (1995): Arm-ankle systolic blood pressure difference at rest and after exercise in the assessment of aortic coarctation. *Heart* 73, 270–276
- Eroglu AG, Öztunc EF (2000): Ambulatory Blood Pressure Monitoring after Successful Repair of Coarctation of the Aorta at Mid-term Follow-up. *Jpn Heart J* 41, 49–58
- ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, et al. (2018). *Eur Heart J* 39, 3021–3104.
- ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, et al. (2010). *Eur Heart J* 31, 2915–2957
- Folkow B (1987): Structure and function of the arteries in hypertension. *Am Heart J* 114, 938–948
- Forbes TJ, Garekar S, Amin Z, Zahn EM, Nykanen D, Moore P, Qureshi SA, Cheatham JP, Ebeid MR, Hijazi ZM, et al. (2007): 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* 70, 276–285
- Forbes TJ, Kim DW, Du W, Turner DR, Holzer R, Amin Z, Hijazi Z, Ghasemi A, Rome JJ, Nykanen D, et al. (2011): Comparison of Surgical, Stent, and Balloon Angioplasty Treatment of Native Coarctation of the Aorta. *J Am Coll Cardiol* 58, 2664–2674
- Freylikhman O, Tatarinova T, Smolina N, Zhuk S, Klyushina A, Kiselev A, Moiseeva O, Sjoberg G, Malashicheva A, Kostareva A (2014): Variants in the NOTCH1 Gene in Patients with Aortic Coarctation. *Congenit Heart Dis* 9, 391–396

- Früh S, Knirsch W, Dodge-Khatami A, Dave H, Prêtre R, Kretschmar O (2011): Comparison of surgical and interventional therapy of native and recurrent aortic coarctation regarding different age groups during childhood. *Eur J Cardiothorac Surg* 39, 898–904
- Gardiner HM, Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, Deanfield JE (1994): Arterial reactivity is significantly impaired in normotensive young adults after successful repair of aortic coarctation in childhood. *Circulation* 89, 1745–1750
- Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF: Diagnosis and management of adult congenital heart disease. Elsevier, Philadelphia 2018
- Gillett C, Wong A, Wilson DG, Wolf AR, Martin RP, Kenny D (2011): Underrecognition of Elevated Blood Pressure Readings in Children After Early Repair of Coarctation of the Aorta. *Pediatr Cardiol* 32, 202–205
- Goldberg SJ (Hrsg.): Doppler echocardiography. 2nd ed; Lea & Febiger, Philadelphia 1988
- Grinda J-M, Macé L, Dervanian P, Folliguet TA, Neveux J-Y (1995): Bypass graft for complex forms of isthmic aortic coarctation in adults. *Ann Thorac Surg* 60, 1299–1302
- Gropler MRF, Marino BS, Carr MR, Russell WW, Gu H, Eltayeb OM, Mongé MC, Backer CL (2019): Long-Term Outcomes of Coarctation Repair Through Left Thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 107, 157–164
- Gross RE, Hufnagel CA (1945): Coarctation of the Aorta: Experimental Studies Regarding Its Surgical Correction. *N Engl J Med* 233, 287–293
- Guidelines arterial hypertension s. ESC/ESH-Guidelines 2018
- Guidelines grown-up congenital heart disease s. ESC-Guidelines 2010
- Haas NA, Kleideiter U (Hrsg.): Kinderkardiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2011
- Haas NA, Lewin MAG, Knirsch W, Nossal R, Ocker V, Uhlemann F (2005): Initial experience using the NuMED Cheatham Platinum (CP) stent for interventional treatment of coarctation of the aorta in children and adolescents. *Z Für Kardiologie* 94, 113–120
- Hager A, Seidel H (2016): Aortenisthmusstenose: Anatomie, Epidemiologie, genetische Aspekte, unbehandelter Verlauf. *J Für Angeborene Herzfehler* 04, 4–7
- Hager A, Kanz S, Kaemmerer H, Schreiber C, Hess J (2007): 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* 134, 738-745.e2
- Hager A, Schreiber C, Nutzl S, Hess J (2009): Mortality and Restenosis Rate of Surgical Coarctation Repair in Infancy: A Study of 191 Patients. *Cardiology* 112, 36–41

- Harris KC, Du W, Cowley CG, Forbes TJ, Kim DW, On Behalf of the Congenital Cardiac Intervention Study Consortium (CCISC) (2014): A prospective observational multicenter study of balloon angioplasty for the treatment of native and recurrent coarctation of the aorta: Angioplasty for Coarctation. *Catheter Cardiovasc Interv* 83, 1116–1123
- Hasegawa T, Yoshioka Y, Sasaki T, Iwasaki Y, Miki Y, Sumimura J, Koyama H, Dezawa T (1997): Necrotizing enterocolitis in a term infant with coarctation of the aorta complex. *Pediatr Surg Int* 12, 57–58
- Hauser M, Kuehn A, Wilson N (2000): Abnormal responses for blood pressure in children and adults with surgically corrected aortic coarctation. *Cardiol Young* 10, 353–357
- Hauser M, Kühn A, Oberhoffer R (2016): 2D- und Doppler-Echokardiographie bei Patienten mit Aortenisthmusstenose (CoA). *J Für Angeborene Herzfehler* 04, 14–19
- Heger M, Willfort A, Neunteufl T, Rosenhek R, Gabriel H, Wollenek G, Wimmer M, Maurer G, Baumgartner H (2005): Vascular dysfunction after coarctation repair is related to the age at surgery. *Int J Cardiol* 99, 295–299
- Hehrlein FW, Mulch J, Rautenburg HW, Schlepper M, Scheld HH (1986): Incidence and pathogenesis of late aneurysms after patch graft aortoplasty for coarctation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92, 226–230
- Heymann MA, Berman W, Rudolph AM, Whitman V (1979): Dilatation of the ductus arteriosus by prostaglandin E1 in aortic arch abnormalities. *Circulation* 59, 169–173
- Hinrichsen KV: Arterien des Rumpfes und der Gliedmaßen. In: *Humanembryologie Lehrbuch und Atlas der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen*. Springer, Berlin; Heidelberg 1990, 295–304
- Hitz M-P, Lemieux-Perreault L-P, Marshall C, Feroz-Zada Y, Davies R, Yang SW, Lionel AC, D'Amours G, Lemyre E, Cullum R, et al. (2013): Correction: Rare Copy Number Variants Contribute to Congenital Left-Sided Heart Disease. *PLoS Genet* 9
- Ho EC, Moss AJ (1972): The syndrome of „mesenteric arteritis“ following surgical repair of aortic coarctation. Report of nine cases and review of the literature. *Pediatrics* 49, 40–45
- Ho VB, Bakalov VK, Cooley M, Van PL, Hood MN, Burklow TR, Bondy CA (2004): Major vascular anomalies in Turner syndrome: prevalence and magnetic resonance angiographic features. *Circulation* 110, 1694–1700
- Holzer R, Qureshi S, Ghasemi A, Vincent J, Sievert H, Gruenstein D, Weber H, Alday L, Peirone A, Zellers T, et al. (2010): Stenting of aortic coarctation: Acute, intermediate, and long-term results of a prospective multi-institutional registry- Congenital cardiovascular interventional study consortium (CCISC). *Catheter Cardiovasc Interv* 76, 553–563

- Hoschitzky JA, Anderson RH, Elliott MJ: Aortic Coarctation and Interrupted Aortic Arch. In: Anderson RH (Hrsg.): Paediatric Cardiology, 3rd Edition, Expert Consult - Online and Print (An expert consult title - online + print). 3. ed; Elsevier, Churchill Livingstone, Philadelphia, Pa 2010, 945–966
- Jonas RA, Dodson R, Kumar TKS: Comprehensive surgical management of congenital heart disease. CRC Press, Boca Raton 2014
- Kadir S, Brothers MF: Atlas of normal and variant angiographic anatomy. 1st ed.; Saunders, Philadelphia 1991
- Kaemmerer H, Weil J (2016): Pathophysiologie und Klinik der Aortenisthmusstenose (CoA). *J Für Angeborene Herzfehler* 04, 8–13
- Kaemmerer H, Ibrahim T, Schwaiger M, Hess J (1999): Magnetresonanztomographie und Spiralcomputertomographie in der Diagnostik und Nachsorge von Erwachsenen mit angeborenen Herz- und Gefäßanomalien. *Herz* 24, 263–275
- Kaemmerer H, Stern H, Fratz S, Prokop M, Schwaiger M, Hess J (2000): Imaging in Adults with Congenital Cardiac Disease (ACCD)*. *Thorac Cardiovasc Surg* 48, 328–335
- Kaemmerer H, Szatmari A, Ewert P: Aortic Coarctation and Interrupted Aortic Arch. In: Diagnosis and management of adult congenital heart disease. Elsevier, Philadelphia 2018, 409–420
- Kanter KR, Vincent RN, Fyfe DA (2001): Reverse subclavian flap repair of hypoplastic transverse aorta in infancy. *Ann Thorac Surg* 71, 1530–1536
- Kappetein AP, Gittenberger-de Groot AC, Zwinderman AH, Rohmer J, Poelmann RE, Huysmans HA (1991): The neural crest as a possible pathogenetic factor in coarctation of the aorta and bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102, 830–836
- Kaushal S, Backer CL, Patel JN, Patel SK, Walker BL, Weigel TJ, Randolph G, Wax D, Mavroudis C (2009): Coarctation of the Aorta: Midterm Outcomes of Resection With Extended End-to-End Anastomosis. *Ann Thorac Surg* 88, 1932–1938
- Kaya U, Colak A, Becit N, Ceviz M, Kocak H (2018): Surgical Management of Aortic Coarctation from Infant to Adult. *Eurasian J Med* 50, 14–18
- Kimball TR, Reynolds JM, Mays WA, Khoury P, Claytor RP, Daniels SR (1994): Persistent hyperdynamic cardiovascular state at rest and during exercise in children after successful repair of coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol* 24, 194–200
- Koller M, Rothlin M, Senning A (1987): Coarctation of the aorta: review of 362 operated patients. Long-term follow-up and assessment of prognostic variables. *Eur Heart J* 8, 670–679

- Leandro J, Smallhorn JF, Benson L, Musewe N, Balfe JW, Dyck JD, West L, Freedom R (1992): Ambulatory blood pressure monitoring and left ventricular mass and function after successful surgical repair of coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol* 20, 197–204
- Lehnert A, Villemain O, Gaudin R, Méot M, Raisky O, Bonnet D (2019): Risk factors of mortality and recoarctation after coarctation repair in infancy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 29, 469–475
- Leitlinie Aortenisthmusstenose s. DGPK Leitlinie 2018
- Leitlinie Arterielle Hypertonie s. S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie, Pädiatrische Nephrologie und Pädiatrie 2015
- Lerberg DB, Hardesty RL, Siewers RD, Zuberbuhler JR, Bahnson HT (1982): Coarctation of the Aorta in Infants and Children: 25 Years of Experience. *Ann Thorac Surg* 33, 159–170
- Lock JE, Bass JL, Amplatz K, Fuhrman BP, Castaneda-Zuniga W (1983): Balloon dilation angioplasty of aortic coarctations in infants and children. *Circulation* 68, 109–116
- Loffredo CA, Chokkalingam A, Sill AM, Boughman JA, Clark EB, Scheel J, Brenner JJ (2004): Prevalence of congenital cardiovascular malformations among relatives of infants with hypoplastic left heart, coarctation of the aorta, and d-transposition of the great arteries. *Am J Med Genet* 124A, 225–230
- Luijendijk P, Stevens AWJM, de Bruin-Bon RHACM, Boekholdt SM, Vriend JWJ, Vliegen HW, Bouma BJ, Mulder BJM (2013): Rates and determinants of progressive aortic valve dysfunction in aortic coarctation. *Int J Cardiol* 167, 2841–2845
- Mavroudis C, Backer CL (Hrsg.): *Atlas of Pediatric Cardiac Surgery*. Springer London, London 2015
- Mazzanti L, Cacciari E (1998): Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. *J Pediatr* 133, 688–692
- McBride KL, Riley MF, Zender GA, Fitzgerald-Butt SM, Towbin JA, Belmont JW, Cole SE (2008): NOTCH1 mutations in individuals with left ventricular outflow tract malformations reduce ligand-induced signaling. *Hum Mol Genet* 17, 2886–2893
- McElhinney DB, Yang S-G, Hogarty AN, Rychik J, Gleason MM, Zachary CH, Rome JJ, Karl TR, DeCampli WM, Spray TL, Gaynor JW (2001): Recurrent arch obstruction after repair of isolated coarctation of the aorta in neonates and young infants: Is low weight a risk factor? *J Thorac Cardiovasc Surg* 122, 883–890
- Morrow WR, Palmaz JC, Tio FO, Ehler WJ, Vandellen AF, Mullins CE (1993): Re-expansion of balloon-expandable stents after growth. *J Am Coll Cardiol* 22, 2007–2013

- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents (2004): The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 114, 555–576
- Neuhauser H, Schienkiewitz A, Rosario AS, Dortschy R, Kurth B-M Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Robert Koch-Institut 2013
- Nora JJ, Berg K, Nora AH: Cardiovascular diseases: genetics, epidemiology, and prevention (Oxford monographs on medical genetics no. 22). Oxford University Press, New York 1991
- O’Laughlin MP, Perry SB, Lock JE, Mullins CE (1991): Use of endovascular stents in congenital heart disease. *Circulation* 83, 1923–1939
- Oliver JM, Alonso-Gonzalez R, Gonzalez AE, Gallego P, Sanchez-Recalde A, Cuesta E, Aroca A, Lopez-Sendon JL (2009): Risk of Aortic Root or Ascending Aorta Complications in Patients With Bicuspid Aortic Valve With and Without Coarctation of the Aorta. *Am J Cardiol* 104, 1001–1006
- Oshinski JN, Parks WJ, Markou CP, Bergman HL, Larson BE, Ku DN, Mukundan S, Pettigrew RI (1996): Improved Measurement of Pressure Gradients in Aortic Coarctation by Magnetic Resonance Imaging. *J Am Coll Cardiol* 28, 1818–1826
- O’Sullivan JJ (2002): Prevalence of hypertension in children after early repair of coarctation of the aorta: a cohort study using casual and 24 hour blood pressure measurement. *Heart* 88, 163–166
- Pandey R, Jackson M, Ajab S, Gladman G, Pozzi M (2006): Subclavian Flap Repair: Review of 399 Patients at Median Follow-Up of Fourteen Years. *Ann Thorac Surg* 81, 1420–1428
- Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE (1990): Abnormal Endothelium-Dependent Vascular Relaxation in Patients with Essential Hypertension. *N Engl J Med* 323, 22–27
- Parikh SR, Hurwitz RA, Hubbard JE, Brown JW, King H, Girod DA (1991): Preoperative and postoperative “aneurysm” associated with coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol* 17, 1367–1372
- Park MK: Park’s pediatric cardiology for practitioners: get full access and more at expertconsult.com (Pediatrics). 6. ed; Elsevier Saunders, Philadelphia, PA 2014
- Pees C, Haas NA, Lange PE (2008): Klinische Diagnostik der Aortenisthmusstenose. *DMW - Dtsch Med Wochenschr* 124, 1329–1334
- Presbitero P, Demarie D, Villani M, Perinetti EA, Riva G, Orzan F, Bobbio M, Morea M, Brusca A (1987): Long term results (15-30 years) of surgical repair of aortic coarctation. *Br Heart J* 57, 462–467

- Qureshi AM, McElhinney DB, Lock JE, Landzberg MJ, Lang P, Marshall AC (2007): Acute and intermediate outcomes, and evaluation of injury to the aortic wall, as based on 15 years experience of implanting stents to treat aortic coarctation. *Cardiol Young* 17, 307–318
- Rao PS, Galal O, Smith PA, Wilson AD (1996): Five- to nine-year follow-up results of balloon angioplasty of native aortic coarctation in infants and children. *J Am Coll Cardiol* 27, 462–470
- Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, White IR, Caulfield MJ, Deanfield JE, Smeeth L, et al. (2014): Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet Lond Engl* 383, 1899–1911
- Rheuban KS, Gutgesell HP, Carpenter MA, Jedeikin R, Damman JF, Kron IL, Wellons J, Nolan SP (1986): Aortic aneurysm after patch angioplasty for aortic isthmic coarctation in childhood. *Am J Cardiol* 58, 178–180
- Rocchini AP, Rosenthal A, Barger AC, Castaneda AR, Nadas AS (1976): Pathogenesis of paradoxical hypertension after coarctation resection. *Circulation* 54, 382–387
- Roos-Hesselink JW (2003): Aortic valve and aortic arch pathology after coarctation repair. *Heart* 89, 1074–1077
- S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie, Pädiatrische Nephrologie und Pädiatrie: Arterielle Hypertonie. Hager A, Wühl E, Bönner G, Hulpke-Wette M, Lärer S, Weil J (2015)
- Salcher M, Naci H, Law TJ, Kuehne T, Schubert S, Kelm M, on behalf of Cardioproof Consortium, Morley-Fletcher E, Kuehne T, Hennemuth A, et al. (2016): Balloon Dilatation and Stenting for Aortic Coarctation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 9
- Samánek M, Goetzová J, Fiserová J, Skovránek J (1976): Differences in muscle blood flow in upper and lower extremities of patients after correction of coarctation of the aorta. *Circulation* 54, 377–381
- Schleich J-M (2002): Development of the human heart: days 15-21. *Heart* 87, 487–487
- Schumacher G, Vogt M, Hauser M: Obstruktionen im Bereich des linken Herzens. In: Schumacher G, Hess J, Bühlmeier K, Barankay A (Hrsg.): Obstruktionen im Bereich des linken Herzens. 4., überarbeitete und erweiterte Auflage; Springer Medizin, Heidelberg 2008, 161–240
- Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense H-W (2011): Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany: A study of the competence network for congenital heart defects. *Clin Res Cardiol* 100, 1111–1117
- Sealy WC (1990): Paradoxical hypertension after repair of coarctation of the aorta: A review of its causes. *Ann Thorac Surg* 50, 323–329

- Sealy WC, Harris JS, Young WG, Callaway HA (1957): Paradoxical hypertension following resection of coarctation of aorta. *Surgery* 42, 135–147
- Seirafi PA, Warner KG, Geggel RL, Payne DD, Cleveland RJ (1998): Repair of coarctation of the aorta during infancy minimizes the risk of late hypertension. *Ann Thorac Surg* 66, 1378–1382
- Shaddy RE, Boucek MM, Sturtevant JE, Ruttenberg HD, Jaffe RB, Tani LY, Judd VE, Veasy LG, McGough EC, Orsmond GS (1993): Comparison of angioplasty and surgery for unoperated coarctation of the aorta. *Circulation* 87, 793–799
- Shi Y, Valverde I, Lawford PV, Beerbaum P, Hose DR (2019): Patient-specific non-invasive estimation of pressure gradient across aortic coarctation using magnetic resonance imaging. *J Cardiol* 73, 544–552
- Shone JD, Sellers RD, Anderson RC, Adams P, Lillehei CW, Edwards JE (1963): The developmental complex of „parachute mitral valve,“ supra-avalvular ring of left atrium, subaortic stenosis, and coarctation of aorta. *Am J Cardiol* 11, 714–725
- Simpson IA, Chung KJ, Glass RF, Sahn DJ, Sherman FS, Hesselink J (1988): Cine magnetic resonance imaging for evaluation of anatomy and flow relations in infants and children with coarctation of the aorta. *Circulation* 78, 142–148
- Simsolo R, Grunfeld B, Gimenez M, Lopez M, Berri G, Becú L, Barontini M (1988): Long-term systemic hypertension in children after successful repair of coarctation of the aorta. *Am Heart J* 115, 1268–1273
- Smith Maia MM da C, Cortês TM, Parga JR, de Ávila LFR, Aiello VD, Barbero-Marcial M, Ebaid M (2004): Evolutional aspects of children and adolescents with surgically corrected aortic coarctation: clinical, echocardiographic, and magnetic resonance image analysis of 113 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127, 712–720
- Snider AR, Serwer GA, Ritter SB: *Echocardiography in pediatric heart disease*. 2nd ed; Mosby, St. Louis 1997
- Stäbler A, Ertl-Wagner B: *Radiologie-Trainer: Körperstamm, innere Organe und Gefäße*. 3. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2018
- Strafford MA, Griffiths SP, Gersony WM (1982): Coarctation of the aorta: a study in delayed detection. *Pediatrics* 69, 159–163
- Toro-Salazar OH, Steinberger J, Thomas W, Rocchini AP, Carpenter B, Moller JH (2002): Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair. *Am J Cardiol* 89, 541–547
- Trojnarska O, Szyszka A, Ochotny R, Siwińska A, Cieśliński A (2003): Blood pressure, left ventricular mass and function in adult patients after successful repair of coarctation of the aorta. *Kardiologia Polska* 59, 312–319

- Trojnarska O, Szczepaniak-Chicheł L, Mizia-Stec K, Gabriel M, Bartczak A, Grajek S, Gašior Z, Kramer L, Tykarski A (2011): Vascular remodeling in adults after coarctation repair: impact of descending aorta stenosis and age at surgery. *Clin Res Cardiol* 100, 447–455
- Truong DT, Tani LY, Minich LL, Burch PT, Bardsley TR, Menon SC (2014): Factors Associated with Recoarctation After Surgical Repair of Coarctation of the Aorta by way of Thoracotomy in Young Infants. *Pediatr Cardiol* 35, 164–170
- Turek JW, Conway BD, Cavanaugh NB, Meyer AM, Aldoss O, Reinking BE, El-Hattab A, Rossi NP (2018): Bovine arch anatomy influences recoarctation rates in the era of the extended end-to-end anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 155, 1178–1183
- Verska JJ, De Quattro V, Woolley MM (1969): Coarctation of the aorta. The abdominal pain syndrome and paradoxical hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 58, 746–753
- Vossschulte K (1961): Surgical Correction of Coarctation of the Aorta by an „Isthmusplastic“ Operation. *Thorax* 16, 338–345
- Vriend JWJ, Zwinderman AH, de Groot E, Kastelein JJP, Bouma BJ, Mulder BJM (2005): Predictive value of mild, residual descending aortic narrowing for blood pressure and vascular damage in patients after repair of aortic coarctation. *Eur Heart J* 26, 84–90
- Waldhausen JA, Nahrwold DL (1966): Repair of coarctation of the aorta with a subclavian flap. *J Thorac Cardiovasc Surg* 51, 532–533
- Waldhausen JA, King H, Nahrwold DL, Lurie PR, Shumacker HB (1964): Management of Coarctation in Infancy. *JAMA* 187, 270–275
- Weber HS, Cyran SE (2008): Endovascular Stenting for Native Coarctation of the Aorta Is an Effective Alternative to Surgical Intervention in Older Children: Endovascular Stenting for Native Coarctation. *Congenit Heart Dis* 3, 54–59
- Wendel H, Teien D, Human DG, Nanton MA (1992): Assessment of blood pressures and gradients by automated blood pressure device compared to invasive measurements in patients previously operated on for coarctation of the aorta. *Clin Physiol* 12, 155–162
- Williams WG, Shindo G, Trusler GA, Dische MR, Olley PM (1980): Results of repair of coarctation of the aorta during infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 79, 603–608
- Wisotzkey BL, Hornik CP, Green AS, Barker PCA (2015): Comparison of invasive and non-invasive pressure gradients in aortic arch obstruction. *Cardiol Young* 25, 1348–1357
- Wood AE, Javadpour H, Duff D, Oslizlok P, Walsh K (2004): Is extended arch aortoplasty the operation of choice for infant aortic coarctation? Results of 15 years' experience in 181 patients. *Ann Thorac Surg* 77, 1353–1358

- Wright GE, Nowak CA, Goldberg CS, Ohye RG, Bove EL, Rocchini AP (2005): Extended Resection and End-to-End Anastomosis for Aortic Coarctation in Infants: Results of a Tailored Surgical Approach. *Ann Thorac Surg* 80, 1453–1459
- Wyse RK, Robinson PJ, Deanfield JE, Tunstall Pedoe DS, Macartney FJ (1984): Use of continuous wave Doppler ultrasound velocimetry to assess the severity of coarctation of the aorta by measurement of aortic flow velocities. *Heart* 52, 278–283
- Xu J, Shiota T, Omoto R, Zhou X, Kyo S, Ishii M, Rice MJ, Sahn DJ (1997): Intravascular ultrasound assessment of regional aortic wall stiffness, distensibility, and compliance in patients with coarctation of the aorta. *Am Heart J* 134, 93–98
- Yang L, Chua X, Rajgor DD, Tai BC, Quek SC (2016): A systematic review and meta-analysis of outcomes of transcatheter stent implantation for the primary treatment of native coarctation. *Int J Cardiol* 223, 1025–1034
- Yousif A, Kloppenburg G, Morshuis WJ, Heijmen R (2016): Repair of adult aortic coarctation by resection and interposition grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 23, 526–530
- Zalzstein E, Moes CAF, Musewe NN, Freedom RM (1991): Spectrum of cardiovascular anomalies in Williams-Beuren syndrome. *Pediatr Cardiol* 12, 219–223
- Ziemer G, Jonas RA, Perry SB, Freed MD, Castaneda AR (1986): Surgery for coarctation of the aorta in the neonate. *Circulation* 74, 125-31

Danksagung

Ich möchte mich hier bei allen bedanken, die mich bei der Arbeit an meiner Dissertation so großartig unterstützt haben.

Allen voran gilt mein Dank Herrn Professor Dr. med. Theodor Tirilomis, der mir dieses spannende Thema eröffnet und damit den Grundstein für die Arbeit gelegt hat. Danke für Ihre geduldige Unterstützung bei regelmäßigen gemeinsamen Treffen und für die unzähligen Emails zur Beantwortung meiner vielen Fragen. Danke für die Hilfestellung bei der Rechercharbeit, die konstruktiven Lösungsvorschläge zu allen kleineren und größeren Problemen und die regelmäßige Bestärkung, mit meinem Tun auf dem richtigen Weg zu sein.

Danke auch an die Mitarbeiter des Archivs der UMG, die mit ihrer fleißigen Bereitstellung aller gewünschten Akten zu einer effizienten Datenerfassung beigetragen haben.

Herrn Dr. John Wiedenhöft möchte ich für seine unerschöpfliche Geduld und weitreichende Expertise auf dem Feld der medizinischen Statistik danken, die in mehreren Beratungsgesprächen zu meiner statistischen Auswertung zum Tragen kamen.

Und danke schließlich an meine Familie und Freunde, die mir immer mit Rat und Tat in jeglichen kleineren und größeren Fragestellungen zur Seite standen. Hierbei sind insbesondere meine Mutter Dagmar, mein Freund Benedikt und meine Freundin Johanna hervorzuheben, die mit ihren kritischen Anmerkungen der Arbeit ihren letzten Schliff verpasst haben.

Danke an euch und Sie alle – ohne die geballte Unterstützung wäre diese Arbeit niemals so gut gelungen!