

**Elastizität der Aorta,
systolische und diastolische Ventrikelfunktion
sowie myokardiale Vitalität
nach Operation und Stentimplantation in den Aortenisthmus
bei Patienten mit Aortenisthmusstenose**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Pieper, Theresa

aus

Dortmund, Deutschland

Gießen **2019**

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde – Abteilung Kinderkardiologie,
unter der Leitung von Prof. Dr. Christian Jux
des Fachbereiches Medizin Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: PD Dr. Inga Voges
Gutachter: Prof. Dr. Joachim Kreuder

Tag der Disputation: 01.11.2019

Inhaltsverzeichnis

1.	Übersicht über das Krankheitsbild	1
1.1.	Einleitung	1
1.2.	Wissenschaftlicher Kenntnisstand zur Aortenisthmusstenose	2
1.2.1.	Krankheitsbild	2
1.2.2.	Pathogenese	3
1.2.3.	Klinische Symptome	3
1.2.4.	Diagnostik und spezielle Bildgebung	4
1.2.5.	Therapieverfahren im Vergleich	7
1.2.6.	Klinisches Outcome	12
1.2.7.	Gefäßveränderungen	13
1.3.	Wissenschaftliche Kenntnislücken und Zielsetzung der Arbeit	15
2.	Patienten und Methoden	16
2.1.	Allgemeiner Studienablauf	16
2.2.	Patientenkollektiv	16
2.3.	Bildgebung	19
2.3.1.	Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie	19
2.3.2.	Bestimmung der biventrikulären Größe, Muskelmasse und Funktion	21
2.3.3.	Bestimmung der linksatrialen Volumina und Funktionsparameter	22
2.3.4.	Dehnbarkeit der thorakalen Aorta und Pulswellengeschwindigkeit	24
2.3.5.	T1-Mapping des linken Ventrikels	28
2.4.	Echokardiographie	30
2.5.	Statistische Methoden	31
3.	Ergebnisse	32
3.1.	Patientencharakteristika	32
3.2.	Ergebnisse der Magnetresonanztomographie	35
3.2.1.	Biventrikuläre und linksatriale Größe, Muskelmasse und Funktion	35
3.2.2.	Dehnbarkeit und Pulswellengeschwindigkeit	36
3.2.3.	T1-Mapping	39
3.3.	Ergebnisse der Echokardiographie	43
3.4.	Ergebniszusammenfassung	44
4.	Diskussion	45

4.1.	Aortale Bioelastizität	45	
4.2.	Veränderungen der systolischen und diastolischen Ventrikelfunktion		48
4.3.	T1-Mapping zur Untersuchung der myokardialen Vitalität	49	
4.4.	Stärken des Untersuchungsverfahrens	53	
4.5.	Limitationen der Studie	55	
4.6.	Schlussfolgerung	57	
5.	Zusammenfassung	58	
6.	Summary	59	
7.	Abkürzungsverzeichnis	60	
8.	Abbildungsverzeichnis	62	
9.	Tabellenverzeichnis	63	
10.	Literaturverzeichnis	64	
11.	Anhang	82	
12.	Publikationsverzeichnis	83	
13.	Erklärung zur Dissertation	84	
14.	Danksagung	85	
15.	Curriculum vitae	87	

für meine Eltern

1. Übersicht über das Krankheitsbild

1.1. Einleitung

Das Krankheitsbild der Aortenisthmusstenose ist eine der häufigsten kardialen Fehlbildungen im Kindesalter. Ihre rechtzeitige Erkennung und Behandlung bilden dabei den Grundstein für eine erfolgreiche Therapie. (Voges, Kees et al. 2016) Dabei kann die Behandlung sowohl operativ, als auch interventionell erfolgen. (Wintersperger, Theisen et al. 2011)

Im Kindesalter ist die Methode der Wahl die Operation – dies gilt insbesondere bei der kritischen Form der Aortenisthmusstenose im Neugeborenenalter. (Haas, Ewert et al. 2013) Neben einer Vielzahl an operativen Verfahren stehen bei Jugendlichen und Erwachsenen auch Therapiemöglichkeiten mittels Ballondilatation und/oder endovaskulärem Stenteinsatz zur Verfügung. (Torok, Campbell et al. 2015, Dijkema, Leiner et al. 2017)

Derzeit geht man davon aus, dass eine frühe Therapie bevorzugt werden sollte, um die Langzeitkomplikationen nach Möglichkeit zu minimieren. (Cohen, Fuster et al. 1989) Ungeklärt ist jedoch, inwiefern die unterschiedlichen Behandlungsmethoden einen Einfluss auf Gefäßveränderungen haben.

Dank der neuesten magnetresonanztomographischen Untersuchungstechniken ist es möglich, die strukturellen und funktionellen Gefäßveränderungen der Aorta noch genauer zu beurteilen. Gegenstand einer Studie am Universitätsklinikum Gießen und Marburg war, anhand von Bioelastizitätsparametern der Aorta, sowie Parametern der systolischen und diastolischen Ventrikelfunktion und der myokardialen Vitalität die verschiedenen Therapiemöglichkeiten Operation und endovaskulärer Stenteinsatz miteinander zu vergleichen.

Die Studie diente als Grundlage dieser Inauguraldissertation und soll im Folgenden ausführlich dargestellt werden.

1.2. Wissenschaftlicher Kenntnisstand zur Aortenisthmusstenose

1.2.1. Krankheitsbild

Das Krankheitsbild der Aortenisthmusstenose (auch „Coarctation“ der Aorta), erstmals von Morgagni im Jahre 1760 beschrieben, bezeichnet eine angeborene Stenose der proximalen thorakalen Aorta von unterschiedlicher Ausprägung. Die Aortenisthmusstenose tritt mit einer Häufigkeit von 3 Erkrankungen unter 10.000 Geburten auf und machen damit 5 – 7 % aller angeborenen Herzfehler aus. (Torok, Campbell et al. 2015) In den meisten Fällen befindet sich die Stenose auf juxtaduktaler Ebene, welche für einen linksseitigen Aortenbogen (AoB) eine Lage direkt distal des Abgangs der A. subclavia sinistra im Bereich der Mündung des Ductus arteriosus Botalli bedeutet (s. **Abb. 1**).



Abb. 1: Unbehandelte, juxtaduktale Aortenisthmusstenose eines 58-jährigen Patienten; Darstellung via 3 Tesla MRT mit Centerline Rekonstruktion rechts; mit freundlicher Genehmigung von Bernd J. Wintersperger, Professor für Radiologie, Department of Medical Imaging, Toronto General Hospital, 1 PMB-273 585 University Avenue Toronto, Ontario, M5G 2N2

In dieser üblichen Position kann sie isoliert auftreten, ist aber auch häufig mit weiteren kardialen Fehlbildungen assoziiert. (Vergales, Gangemi et al. 2013) Dazu zählen u.a. Erkrankungen wie eine bikuspidale Aortenklappe (AoK), Vitien der

Atrioventrikularklappen (AV-Klappen), Kommunikationsfehlanlagen wie beispielsweise ventrikuläre und atriale Septumdefekte (VSD, ASD), ein persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA), Behinderungen des linksventrikulären Auswurftraktes einschließlich des hypoplastischen Linksherzsyndroms (HLHS) sowie eine Transposition der großen Arterien (TGA). Auch syndromale Erkrankungen sind mit der Aortenisthmusstenose vergesellschaftet, so beispielsweise das Turner-, Noonan-, oder DiGeorge-Syndrom. (Tawes, Berry et al. 1969, Becker, Becker et al. 1970, Cardoso, Abecasis et al. 2014, Dijkema, Leiner et al. 2017)

1.2.2. Pathogenese

Die genaue Pathogenese der Aortenisthmusstenose ist ungeklärt. Es existieren drei verschiedene Theorien bezüglich ihrer Entstehung.

Zum einen besteht die Annahme, dass es während der Embryogenese zu einer strukturellen Fehlentwicklung der Aorta kommt. Eine andere Theorie besagt, dass während der intrauterinen Entwicklung ein zu geringer Blutfluss durch die Aorta deren Minderentwicklung bedingt. Der dritte und letzte Erklärungsansatz geht davon aus, dass ursprüngliches Gewebe des PDA in der Aortenwand verbleibt und es dort zu einem unkoordinierten Wachstum und somit zu einer Enge im Isthmusbereich kommt. (Cardoso, Abecasis et al. 2014)

1.2.3. Klinische Symptome

Die klinische Ausprägung ist abhängig von der anatomischen Lokalisation und dem Grad der Stenose. Früher galt eine Einteilung in prä- und postduktale, bzw. infantile und adulte Aortenisthmusstenose, diese wurde jedoch verlassen. (Haas, Ewert et al. 2013)

Klinisch unterscheidet man heute zwischen einer kritischen Isthmusstenose des Neugeborenen und einer nicht kritischen Aortenisthmusstenose des älteren Kindes. Als kritisch wird eine Stenose bezeichnet, bei der die Durchblutung der unteren Körperhälfte ductusabhängig ist und die daher direkt nach der Geburt symptomatisch wird. Grund hierfür ist, dass durch die Lage der Stenose vor dem PDA der Blutfluss im unteren Körperkreislauf ausschließlich über die fetalen Umgehungskreisläufe aufrechterhalten wird. Schließt sich der PDA im Anschluss an die Geburt, resultiert eine akute

Minderdurchblutung der unteren Extremität mit ggf. fehlenden oder abgeschwächten Pulsen.

Bei einer pränatal nicht diagnostizierten kritischen Aortenisthmusstenose im Neugeborenenalter werden Patienten typischerweise durch Schock, Azidose, akute Herzinsuffizienz, Herzgeräusche, fehlende Femoralispulse, Blutdruckgradienten zwischen oberer und unterer Extremität sowie nekrotisierende Enterokolitiden (NEK) auffällig. (Dijkema, Leiner et al. 2017)

Nicht kritische Aortenisthmusstenosen äußern sich meist erst im Laufe des Lebens, da über einen längeren Zeitraum die Möglichkeit zur Kollateralenbildung besteht, zumeist in Form eines erhöhten Blutdruckes. (Haas, Ewert et al. 2013, Cardoso, Abecasis et al. 2014) Im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter können Kopfschmerzen und Leistungsminderung auftreten. Auch Nasenbluten und rezidivierende Wadenschmerzen (Claudicatio) sind häufig zu beobachten. Ersteres ergibt sich als direkte Folge eines erhöhten Blutdruckes durch die brachiozephale Hyperperfusion, während die Entstehung der Claudicatio auf die vasale Minderversorgung distal der Stenose zurückzuführen ist. Im Verlauf werden meist eine Blutdruck- und Pulsdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität sowie ein Herzgeräusch mit Punctum maximum infraklavikulär, zwischen den Schulterblättern und ggf. im Bereich der Bauchorta festgestellt. (Pees, Haas et al. 1999, Dijkema, Leiner et al. 2017)

1.2.4. Diagnostik und spezielle Bildgebung

Pränatal ist eine Aortenisthmusstenose schwierig zu erkennen und gehört daher zusammen mit der Pulmonalstenose (PS) und der Fallot'schen Tetralogien zu den am meisten verfehlten Diagnosen angeborener Herzfehler. (Lieberman, Getz et al. 2014) Wird die Diagnose pränatal gestellt, dann meist anhand eines Missverhältnisses zwischen linkem und rechtem Ventrikel, Disproportion der großen Arterien und Flussbeschleunigung im AoB und Aortenisthmus (AoI). (Dijkema, Leiner et al. 2017)

Bei postnatalem Verdacht auf eine Aortenisthmusstenose aufgrund o.g. Symptome wird die Blutdruckmessung an allen vier Extremitäten richtungsweisend durchgeführt. Ferner ist im Anschluss an die Geburt die standardmäßig durchgeführte Pulsoxymetrie im Rahmen der U2-Untersuchung indiziert, um eine Differenzialzyanose rechtzeitig

erkennen zu können. Durch eine 24-Stunden-Blutdruckmessung oder Ergometrie lässt sich das Blutdruckverhalten bei älteren Kindern noch weiter spezifizieren.

Als First-Line-Technik für die initiale Diagnostik sowie die Verlaufsdiagnostik gilt die Echokardiographie. (Fratz, Chung et al. 2013) Ihre Vorteile liegen darin, dass sie ein schnell verfügbares, strahlenfreies und nicht invasives Verfahren ist, mit deren Hilfe der Schweregrad der Erkrankung genau beurteilt und auch begleitende Herzfehler ausgeschlossen werden können. (Pees, Haas et al. 1999, Haas, Ewert et al. 2013, Torok, Campbell et al. 2015) Essentieller Bestandteil der Echokardiographie sind Dopplerflussmessungen, die im AoI durchgeführt werden. Außerdem ist sie besonders für eine adäquate Verlaufsbeobachtung z.B. nach erfolgreicher Stentimplantation geeignet. (Hajsadeghi, Fereshtehnejad et al. 2012)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) kann ergänzend zum Einsatz kommen, wenn die Echokardiographie nicht ausreicht, um die Anatomie der Aorta zu beurteilen – beispielsweise bei eingeschränkten akustischen Sichtfenstern – oder, um Interventionen anhand von dreidimensionalen Aufnahmen zu planen. (Globits, Frank et al. 1992, Woodard, Bhalla et al. 2008, Torok, Campbell et al. 2015) Außerdem stellt die MRT eine besonders geeignete Methode dar, um sowohl die gesamte Aorta funktionell und strukturell im Langzeitverlauf zu untersuchen, als auch Herzfunktion, myokardiale Vitalität und Perfusion mit sehr hoher Genauigkeit und ohne Strahlenbelastung nicht invasiv darzustellen. (Wintersperger, Theisen et al. 2011, Karaosmanoglu, Khawaja et al. 2015, Puntmann, Peker et al. 2016)

Heute kann die MRT als Standardverfahren bezüglich der Untersuchung von Patienten mit Aortenisthmusstenose angesehen werden. (Lee and d'Udekem 2014, Padang, Dennis et al. 2014)

Im Rahmen der MRT-Diagnostik werden seit einiger Zeit verschiedene Techniken eingesetzt, die eine genaue Darstellbarkeit von Myokardschäden ermöglichen.

Dazu gehört die sog. Late-Enhancement-Technik (LE-Technik), bei der durch Einbringen von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel (KM) das Anflut- und Auswaschverhalten geprüft und damit Rückschlüsse auf eine mögliche Erholung des Myokards nach Schädigung gezogen werden können. Sie eignet sich somit zur Vitalitätsdiagnostik und der Darstellung fokaler Fibrose. (Kim, Wu et al. 2000) Einsatzgebiete sind beispielsweise akute und chronische Infarktgeschehen, Kardiomyopathien, Myokarditiden oder ventrikuläre Thromben. (Fratz, Chung et al. 2013, Kali, Choi et al. 2015) Physiologischer

Weise sind einzelne Schichten des Myokards durch seine diffuse Struktur ungünstig abgrenzbar; dadurch kommt es bei der kontrastgesteuerten LE-Technik zu Schwierigkeiten in der Differenzierung von gesundem Gewebe. (Puntmann, Peker et al. 2016)

Das T1-Mapping ist ein neueres Verfahren, welches die quantitative Beurteilung diffuser, pathologischer Myokardveränderungen ermöglicht. Im Gegensatz zur LE-Technik erlaubt das T1-Mapping die genaue Darstellung nicht lokalisierter, reaktiver Fibrosen, die andernfalls nur per invasiver Myokardbiopsie zu beurteilen wären. (Dusenbery, Jerosch-Herold et al. 2014, de Meester de Ravenstein, Bouzin et al. 2015, Messroghli, Moon et al. 2017)

T1-Mapping wird anhand einer Verbildlichung der MRT-Aufzeichnungen vorgenommen, wobei hier die Darstellung der Voxel selbst und nicht die Kontrastdifferenz (s. LE-Technik) zur Beurteilung eingesetzt wird. (Taylor, Salerno et al. 2016) Die Aufnahmen geben an, wie schnell das Gewebe nach einer Spin-Magnetisierung, die durch einen Radiofrequenz-Impuls erfolgt, wieder in seinen longitudinalen Ausgangszustand zurückkehrt. Dabei ist der Erholungsprozess abhängig vom Energieaustausch der Protonen mit ihrem Umfeld. Als T1-Wert wird der Zeitpunkt bezeichnet, zu dem sich 63 % des Gewebes wieder im ursprünglichen Zustand befinden. So entsteht eine typischerweise exponentielle Kurve aus T1-Werten (Recovery-Kurve), die den Erholungsprozess der Zellen aufzeigt. Durch einen vergrößerten Anteil von Kollagen im Gewebe wird dieser prolongiert; ein erhöhter T1-Wert spricht damit für eine vermehrte Fibrose-Bildung. (Puntmann, Peker et al. 2016, Taylor, Salerno et al. 2016) Typischerweise kommen beim T1-Mapping intermittierende Single-Shot-Aufnahmen zum Einsatz, im Universitätsklinikum Gießen und Marburg sog. Modified Look-Locker Inversion Recovery Sequenzen (MOLLI). Diese werden während der Diastole aufgenommen. Dabei gilt es zu beachten, dass die Sequenzen in einem möglichst bewegungsfreien Intervall akquiriert werden, da die anatomische Gleichheit der Bilder die Messgenauigkeit erhöht. Neben der genannten MOLLI-Sequenz stehen weitere Techniken zur Verfügung, beispielsweise shMOLLI oder SASHA-Sequenzen. Diese werden an die technische Ausstattung des Institutes angepasst und nach ihren jeweiligen Vor- und Nachteilen (längere Aquisitionsdauer, höhere T1-Akcurität, etc.) gewählt. Da die MOLLI-Sequenz die am weitesten verbreitete Aufnahme-Methodik für T1-Mapping darstellt, kam sie in dieser Studie zum Einsatz. (Messroghli, Moon et al. 2017)

Die Beurteilung der Aufnahmen kann über die gemessenen T1-Werte in bestimmten Myokardregionen (Regions of Interest, im Folgenden ROI) oder für das gesamte Myokard erfolgen. Oft wird für letzteres eine Darstellung der T1-Werte im 16-Segment Modell verwendet (AHA-Segmente). Diese werden in einer sog. T1-Map zusammengefasst, worin ein Voxel die T1-Werte anhand der Signalintensität repräsentiert. (Riesenkampff, Messroghli et al. 2015, Puntmann, Peker et al. 2016, Taylor, Salerno et al. 2016, Ghonim, Voges et al. 2017)

Mittels T1-Mapping kann als weiterer Marker für eine diffuse myokardiale Fibrose das extrazelluläre Volumen (ECV) bestimmt werden. Das ECV fasst das Volumen des interstitiellen und des intravaskulären Raumes zusammen und betrachtet damit das Gesamtvolumen abzüglich dem der Myozyten. Ein erhöhtes ECV gilt als Marker für kollagenöse Veränderungen, welche Rückschlüsse auf die Gewebezusammensetzung zulassen. Auch bei nicht unmittelbar kardiologischen Erkrankungen wie z.B. Sklerodermie oder Anderson-Fabry Syndrom kann somit eine diffuse Fibrose des Herzmuskels anhand von Veränderungen des ECV nachgewiesen werden – auch, wenn keine kardiale Begleitsymptomatik vorliegt. (Ntusi, Piechnik et al. 2014, Messroghli, Moon et al. 2017)

Die Bestimmung des ECV erfolgt mithilfe von T1-Werten. Zusätzlich ist der Einsatz von KM erforderlich. (de Meester de Ravenstein, Bouzin et al. 2015) Dieses akkumuliert im Interstitium der Myozyten und führt zu einer Verkürzung der T1-Zeiten; ein verminderter T1-Wert nach KM entspricht somit einer Fibrosezunahme. Die zeitliche Verkürzungsfraction, die sich sowohl aus den nativen, als auch aus den im Anschluss an die KM-Gabe ermittelten T1-Werten berechnen lässt, gibt dabei einen Hinweis auf die Volumenzunahme des Extrazellularraumes. (Riesenkampff, Messroghli et al. 2015) Das ECV wird in Prozent angegeben. (Messroghli, Moon et al. 2017)

1.2.5. Therapieverfahren im Vergleich

Die Therapie der Aortenisthmusstenose zeigt einen langen Entwicklungsweg.

Die erste beschriebene Operation wurde 1944 von dem Schweden Crafoord in Form einer End-zu-End-Anastomose durchgeführt. (Crafoord and Alascio 1950) 1951 wurde die Technik mittels eines Grafts durch Gross ergänzt, um auch längere stenotische Abschnitte

der Aorta therapieren zu können. Dabei wurde aortales Gewebe oder Dacron verwendet. Die nicht wachstumsfähigen Einsätze beeinträchtigten jedoch die Entwicklung der kindlichen Aorta und es kam häufig zur Bildung von Aneurysmen. (Gross 1951, Vergales, Gangemi et al. 2013) Um eine Naht und dadurch Einengungen zu vermeiden, wurden 1961 die Isthmusplastik mittels eines Patches nach Vosschulte sowie 1966 die Subclavian-Flap-Methodik nach Waldhausen und Nahrwold eingeführt. Die Subclavian-Flap-Methode beschreibt einen Eingriff, bei dem die proximale A. subclavia als Patch-Ersatz über die Stenose gelegt wird, während die Vosschulte-Plastik eine Operation darstellt, bei der Patch-Material von außen eingebracht wird. (Vosschulte 1961, Waldhausen and Nahrwold 1966, Wintersperger, Theisen et al. 2011) Aufgrund schwerwiegender Langzeitkomplikationen, wie z.B. bleibende Hypertension und Aneurysmabildung, rückten diese Methoden für die Behandlung der einfachen Aortenisthmusstenose jedoch wieder in den Hintergrund. (Walhout, Lekkerkerker et al. 2003, Torok, Campbell et al. 2015)

Eine weitere Modifikation, deren Zielsetzung es war, Restenosen zu vermeiden, wurde erstmals 1977 von Amato et al. beschrieben. Hierbei wurde eine erweiterte End-zu-End-Anastomose mit einem Ausgleichsschnitt in den transversalen Bogen und die deszendierende Aorta eingeführt. Dabei konnte durch eine schräg geführte Anastomose auch ein häufig assoziierter hypoplastischer AoB ausgeglichen werden. (Amato, Rheinlander et al. 1977) Diese Methode wird heute bevorzugt angewandt. (Vitullo, DeLeon et al. 1999, Dodge-Khatami, Backer et al. 2000, Wintersperger, Theisen et al. 2011, Tulzer, Mair et al. 2016)

Zudem gilt seit Ende des 20. Jahrhunderts insbesondere eine frühe operative Therapie als erstrebenswert, um das Outcome zu verbessern. (Cohen, Fuster et al. 1989, Brili, Dernellis et al. 1998, de Divitiis, Pilla et al. 2001, Toro-Salazar, Steinberger et al. 2002, Voges, Kees et al. 2016) Vor allem sollen hierdurch die Entwicklung einer linksventrikulären Dysfunktion sowie das Auftreten von Atherosklerose und arterieller Hypertonie verhütet werden. (Lam, Mullen et al. 2009)

Eine Übersicht der operativen Techniken ist im Folgenden dargestellt (s. **Abb. 2**).

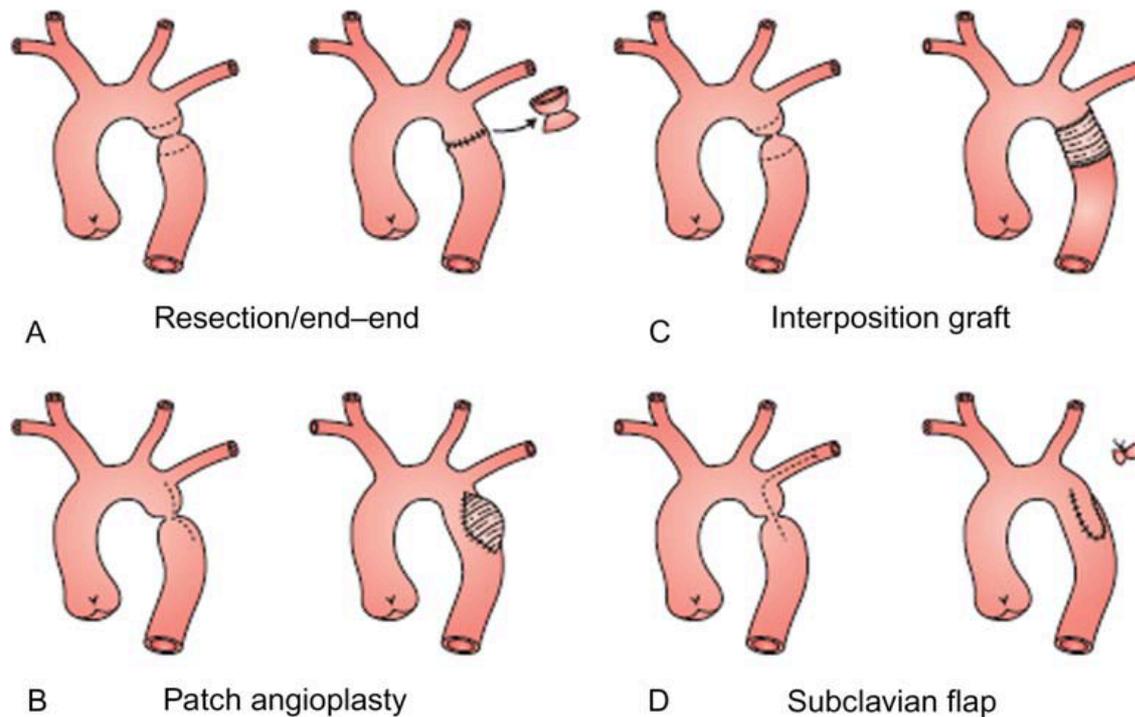


Abb. 2: Übersicht über die operativen Therapieverfahren;

A) End-zu-End-Anastomose nach Crafoord; B) Patch nach Vosschulte; C) Graft nach Gross; D) Flap nach Waldhausen und Nahrwold; mit freundlicher Genehmigung von Hussam Suradi, Direktor des Structural Heart & Valve Center, Interventional Cardiology, St. Mary Medical Center, Hobart, IN; Assistant Professor of Internal Medicine & Pediatrics, Rush University Medical Center, Chicago, IL (Suradi and Hijazi 2015)

Eine Zusammenschau von Studienergebnissen ließ die Vermutung zu, dass es auch nach erfolgreicher operativer Therapie zu nicht unerheblichen Langzeitfolgen kommen kann. Beispielsweise war einige Zeit unklar, warum trotz frühzeitiger Behandlung gehäuft Langzeitkomplikationen wie ein arterieller Hypertonus bei Patienten mit Aortenisthmusstenose auftraten.

Auf der Suche nach alternativen Therapiemöglichkeiten wurde 1982 von Lock et al. die Ballonangioplastie eingeführt, welche jedoch als Komplikationen vermehrt Restenosen sowie der Bildung von Aneurysmata zeigte. (Forbes, Kim et al. 2011) Daher kommt diese Technik oft nur als Übergangslösung vor einer Operation oder in Begleitung einer interventionellen Therapiemaßnahme bzw. als zeitliche Überbrückung bis zur

Stentimplantation zum Tragen. (Lock, Bass et al. 1983, Tynan, Finley et al. 1990, Dijkema, Leiner et al. 2017)

Ab 1991 wurden die ersten Stents eingesetzt, die eine bessere Stabilität der Aortenwand bieten. (Torok, Campbell et al. 2015)

Genutzt werden auf der einen Seite Stents ohne Beschichtung, auf der anderen Seite Kunststoff-ummantelte Stents, die weniger zu einer Restenose, dafür aber eher zu Aneurysmabildung neigen. (Sohrabi, Jamshidi et al. 2014, Torok, Campbell et al. 2015) Da sich die Stents jedoch aufgrund ihrer Größe nicht für den Einsatz bei jungen Patienten eignen, wird diese Form der Stenose-Therapie laut der momentanen Studienlage eher bei älteren Patienten oder zur Behandlung von Restenosen nach Operation bevorzugt. (Rosenthal 2001, Eicken, Pensl et al. 2006, Forbes, Garekar et al. 2007, Thanopoulos, Eleftherakis et al. 2008, Bondanza, Calevo et al. 2016)

Wie Holzer et al. beschreiben, sind hierbei die Komplikationen der Intervention gering, die Therapie effektiv und die Erfolgsquoten sehr hoch. (Holzer, Qureshi et al. 2010) Vor allem können durch eine Stentimplantation die akuten Komplikationen wie Blutungen etc. vermieden werden, die durch eine Operation bedingt sind. (Forbes, Kim et al. 2011) Die Ballondilatation mit Stentimplantation ist der alleinigen Ballondilatation insofern überlegen, als dass sie den Druckgradienten der Aorta und den Blutdruck im großen Körperkreislauf positiv beeinflusst und das Thrombose- und Hyperplasierisiko der Intima und somit das Risiko für Dissektionen der Aorta senkt. (Hamdan, Maheshwari et al. 2001, Cardoso, Abecasis et al. 2014, Sohrabi, Jamshidi et al. 2014) 2011 wurde in einer Studie von Babu-Narayan et al. publiziert, dass Erwachsene, deren Aortenisthmusstenose mithilfe eines Stents therapiert worden waren, ein besseres Ergebnis nach der erfolgten Therapie aufwiesen. Dies wurde anhand eines reduzierten Blutdrucks, einer verbesserten Dehnbarkeit der Aorta ascendens (AoA), einem Rückgang von Kollateralenbildung sowie einer Reduktion der linksventrikulären Masse festgemacht. (Babu-Narayan, Mohiaddin et al. 2011)

Der erfolgreiche Einsatz eines Stents in den Aortenisthmus ist beispielhaft im Folgenden dargestellt (s. **Abb. 3**).

Die Nachteile bei einer Therapie mittels Stent sind, dass diese sehr häufig entsprechend dem Wachstum des Kindes nachdilatiert werden müssen und ebenfalls

Begleitkomplikationen wie Dissektions- oder Aneurysmabildung aufweisen können. (Forbes, Kim et al. 2011)

Außerdem kann längere Zeit nach Therapie im Bereich des eingesetzten Stents ein nicht dehnbarer aortaler Abschnitt entstehen, der zu Problemen wie einem erhöhten systolischen Blutdruck führen kann. Diese Nachteile sollten als Limitation des Stenteinsatzes ebenfalls berücksichtigt werden. (Eicken, Pensl et al. 2006, Sohrabi, Jamshidi et al. 2014, Suradi and Hijazi 2015, Bondanza, Calevo et al. 2016)

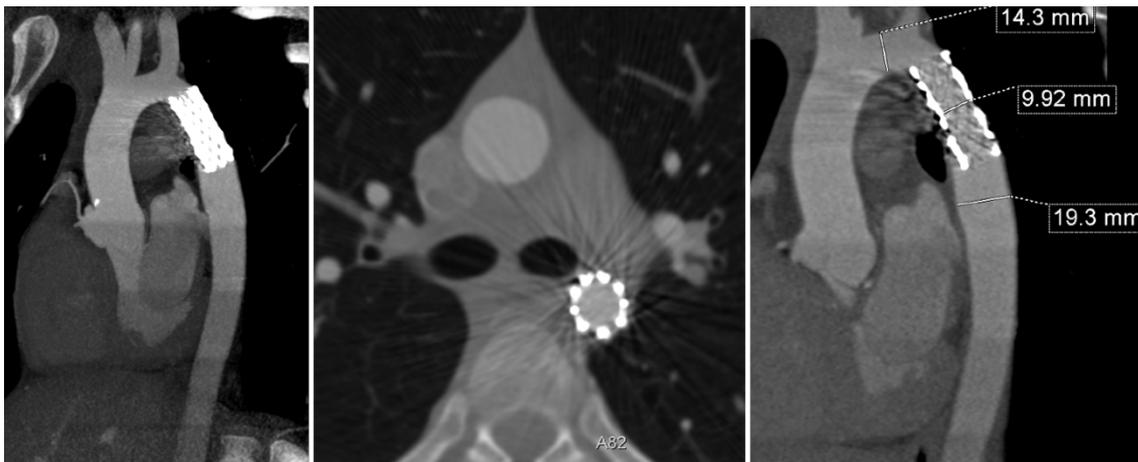


Abb. 3: *Stent im AoI;*

Darstellung via CT; mit freundlicher Genehmigung von PD. Dr. Inga Voges, Cardiovascular Magnetic Resonance Unit and Department of Paediatrics, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, Sydney Street, London SW6 3NP

Abschließend bleibt die Frage offen, wie die Langzeitergebnisse im Anschluss an die Behandlung mit operativen Verfahren im Vergleich mit interventionellen Techniken ausfallen. Dies gilt vor allem für Kinder in einem Alter von einigen Monaten bis zum Erreichen des Jugendalters. (Bondanza, Calevo et al. 2016)

Im Folgenden sind noch einmal alle therapeutischen Möglichkeiten zur besseren Übersicht aufgeführt (s. **Tab.1**).

Tab. 1: *Therapiemöglichkeiten im Überblick*

Operation				Intervention	
End-zu-End-Anastomose nach Crafoord	Graft nach Gross	Isthmus-Plastik nach Vosschulte	Subclavian-Flap-Methodik nach Waldhausen und Nahrwold	Ballon-dilatation	Endo-vaskulärer Stenteinsatz
Einfache oder erweiterte Resektion	Einbringen eines Grafts	Einbringen eines Patches	Einsatz der proximalen A. subclavia	Dilatation der Aorta	Dilatation inkl. Einbringen eines Stents

1.2.6. Klinisches Outcome

Wird die Aortenisthmusstenose nicht bemerkt und dementsprechend eine Behandlung sehr spät, bzw. gar nicht vorgenommen, ist das klinische Outcome ungünstig. Im Mittel versterben die Patienten mit 34 Jahren, die 75%-Mortalität liegt zwischen 43 und 46 Jahren. Hauptgründe für den frühen Tod bei Aortenisthmusstenose sind im Allgemeinen Herzversagen, arterielle Hypertension, Aortenruptur, Endokarditis oder Schlaganfall. (Cardoso, Abecasis et al. 2014, Torok, Campbell et al. 2015)

Auch wenn die Erkrankung rechtzeitig entdeckt wird, leiden die meisten Patienten unter den Langzeitkomplikationen. In Studien konnte gezeigt werden, dass eine linksventrikuläre Hypertrophie bei Patienten mit Aortenisthmusstenose zu finden ist. Aus der erhöhten Nachlast kann eine systolische und diastolische Dysfunktion mit Blutdruck-Fehlregulation resultieren. Dadurch kann es zu einem Auftreten von Komplikationen und somit zu einer Steigerung der kardiovaskulären Morbidität kommen. (Leandro, Smallhorn et al. 1992, Ong, Canter et al. 1992, Kass 2005, Balderrabano-Saucedo, Vizcaino-Alarcon et al. 2008, Babu-Narayan, Mohiaddin et al. 2011) Als Beispiele für häufige Komplikationen seien v.a. Restenosen, generelle Vaskulopathien, Aneurysmen sowie arterielle Hypertonien genannt. Dabei stellt die arterielle Hypertonie das Hauptproblem bezüglich der Mortalität dar und äußert sich häufig als

medikamentenresistent. (Meyer, Joharchi et al. 2005, Vriend and Mulder 2005, Hager, Kanz et al. 2007, Quennelle, Powell et al. 2015, Rinnstrom, Dellborg et al. 2016, Rinnstrom, Dellborg et al. 2016, Dijkema, Leiner et al. 2017) Eine frühe Behandlung der Aortenisthmusstenose ist von besonderem Vorteil für die Patienten, da diese die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Komplikationen vermindert und das Risiko für die Entstehung eines manifesten Hypertonus senkt. (Cohen, Fuster et al. 1989, Crepaz, Cemin et al. 2005, di Salvo, Pacileo et al. 2007, Ou, Celermajer et al. 2008, Brown, Burkhart et al. 2013)

1.2.7. Gefäßveränderungen

Eine bedeutende Rolle im Langzeitverlauf und in der Nachsorge von Patienten mit Aortenisthmusstenose stellen strukturelle und funktionelle Gefäßveränderungen insbesondere der Aorta dar.

Generell kommt der Aorta eine besondere Funktion bezüglich des Erreichens eines kontinuierlichen Blutflusses zu (sog. Windkesselfunktion). Die aortalen Gefäßstrukturen sind von elastischen Fasern (Elastin) durchzogen, welche in konzentrischen Lamellen angeordnet sind. Diese entwickeln sich bereits fetal und sind in der perinatalen Phase am stärksten ausgeprägt. Sie dienen vor allem dazu, die Windkesselfunktion der Aorta aufrecht zu erhalten, wodurch es nach der Systole zu einem ausgeglichenen Puls- und Mitteldruck kommt. Bereits im Anschluss an die Geburt kommt es zu einem Abbau der elastischen Fasern, der sich lebenslang fortsetzt und zunächst einen physiologischen Anpassungsprozess an veränderte Gegebenheiten im Organismus darstellt. Als ein weiterer, wichtiger Baustein gilt zusätzlich das sog. Smooth Muscle Myosin (SM-Myosin) als Bestandteil des kontraktiven Apparates von glatten Muskelzellen. (Glukhova, Frid et al. 1991, Martyn and Greenwald 1997, Metafratzi, Efremidis et al. 2002)

Bei Patienten mit Aortenisthmusstenose kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer Verminderung der Gefäßelastizität. Dies führt zu einer erhöhten aortalen Steifigkeit. (Brili, Dernellis et al. 1998, Vogt, Kuhn et al. 2005, Moutafi, Alissafi et al. 2012, Lombardi, Northrup et al. 2013) Nicht nur die aortale Elastizität, sondern auch die Flussgeschwindigkeit in der Aorta wird von der angeborenen Stenose beeinflusst. So kommt es bei Patienten mit Aortenisthmusstenose häufig zu einer Verlängerung der Pulswellengeschwindigkeit (engl. Pulse Wave Velocity, kurz PWV). (de Divitiis, Pilla et

al. 2001, Voges, Kees et al. 2016) Die Messungen der Dehnbarkeit der Aorta sowie der PWV sind mit Gewicht und Größe korreliert und lassen Rückschlüsse auf die allgemeine aortale Bioelastizität zu, wobei die PWV als verlässlichster Parameter gilt. (Cavalcante, Lima et al. 2011, Van Bortel, Laurent et al. 2012, Voges, Jerosch-Herold et al. 2012, Voges, Jerosch-Herold et al. 2015) Außerdem kommt es im Vergleich zu gesunden Probanden zu einer vermehrten Abnahme von elastischen und Zunahme von kollagenen Fasern sowie zu einer Abnahme von SM-Myosin. (Menon, Eddinger et al. 2012, Mizia-Stec, Trojnarska et al. 2012) Die Beurteilung des Gehaltes an SM-Myosin (s.o.) stellt ebenfalls eine Möglichkeit dar, Rückschlüsse auf den Elastizitätsgrad der Aorta zu ziehen. Dies liegt darin begründet, dass die Abnahme der elastischen Fasern und die Zunahme des Kollagen-Anteils mit einem Rückgang der SM-Zellen vergesellschaftet sind. (Sehested, Baandrup et al. 1982, Menon, Eddinger et al. 2012, Mizia-Stec, Trojnarska et al. 2012)

Zusätzlich kommt es bei Patienten mit Aortenisthmusstenose zu einer endothelialen Dysfunktion. Darunter versteht man Veränderungen am Endothel der Gefäße. Beispielsweise kommt es zu einer Zunahme der Gefäßdicke der Karotiden sowie zu einem verminderten Ansprechen der peripheren Gefäße auf reaktive Hyperämien. Dies lässt auf eine Veränderung der Intima schließen. Auch ein erhöhter Gehalt der aortalen Gefäßwand an proinflammatorischen Zytokinen wird beschrieben. Dabei gelten die Zytokine als Marker für eine Verringerung des Gehalts an NO im Endothel, was ebenfalls auf eine potenzielle Gefäßbelastung hinweist. (Gardiner, Celermajer et al. 1994, Brili, Tousoulis et al. 2005, Meyer, Joharchi et al. 2005, Mizia-Stec, Trojnarska et al. 2012, Moutafi, Alissafi et al. 2012)

Als Resultat der Gefäßveränderungen ist bei Patienten mit Aortenisthmusstenose häufig eine linksventrikuläre Hypertrophie mit systolischer und diastolischer Dysfunktion zu finden (s. Kapitel 1.2.6). (Voges, Jerosch-Herold et al. 2012, Lombardi, Northrup et al. 2013, Demirpence, Guven et al. 2015) Da die Gefäßveränderungen auch nach Therapie progressiv bleiben, besteht Grund zur Diskussion, ob die Aortenisthmusstenose eine vaskuläre Systemerkrankung darstellen könnte. Dies ist zurzeit jedoch umstritten und Gegenstand aktueller Forschung. (Brili, Tousoulis et al. 2005, Meyer, Joharchi et al. 2005, Vogt, Kuhn et al. 2005, Kühn, Baumgartner et al. 2009, Menon, Eddinger et al. 2012, Lombardi, Northrup et al. 2013)

1.3. Wissenschaftliche Kenntnislücken und Zielsetzung der Arbeit

Bereits im Kindesalter finden sich bei Patienten mit Aortenisthmusstenose strukturelle und funktionelle Gefäßveränderungen. Klinisch relevante Folge dieser aortalen Veränderungen können u. a. ein ungünstiges linksventrikuläres Remodeling und eine systolische und diastolische Dysfunktion sein. Wenig ist bisher über den Einfluss der interventionellen Stentimplantation als Behandlungsmethode auf die arterielle Elastizität sowie die links- und rechtsventrikuläre Funktion und Vitalität bekannt.

Die Zielsetzungen dieser MRT-Studie waren daher:

1. Untersuchung der Bioelastizität der Aorta bei Patienten mit Aortenisthmusstenose, die operativ oder mit endovaskulärer Stentimplantation behandelt wurden.
2. Untersuchung der systolischen und diastolischen Ventrikelfunktion sowie der myokardialen Struktur mittels T1-Mapping bei Patienten mit operativ und katheterinterventionell behandelter Aortenisthmusstenose.

2. Patienten und Methoden

2.1. Allgemeiner Studienablauf

Anhand der Operations- und Katheterlaborlisten des Hessischen Kinderherzzentrums am Universitätsklinikum Gießen und Marburg wurde ein Kollektiv von Patientinnen und Patienten (im Folgenden unter Patienten zusammengefasst) mit Aortenisthmusstenose erstellt, welches sich an bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien orientierte. Im Anschluss daran wurden die Patienten in **zwei Hauptgruppen** unterteilt (s. Kapitel 2.2.). Von allen Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigten lag nach ausführlicher mündlicher sowie schriftlicher Aufklärung eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie vor. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission am Fachbereich Medizin, Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen, genehmigt (Schreiben vom 23.07.15, AZ 128/15) und orientiert sich an den Prinzipien der Deklaration von Helsinki.

Alle Studienteilnehmer erhielten eine kardiovaskuläre MRT mit einem 3 Tesla MRT-System. Die erhobenen MRT-Datensätze wurden mittels einer speziellen Software ausgewertet (cmr42, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Canada) und anschließend erfolgte die statistische Analyse und Interpretation der Parameter mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics der 24. Version (IBM Corp. released 2016. IBM® SPSS® Statistics for Mac. Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) sowie die Zusammenfassung der Ergebnisse in der hier vorliegenden Form.

2.2. Patientenkollektiv

In diese prospektive Studie wurden 50 Patienten mit Aortenisthmusstenose ab einem Alter von 4 Jahren aufgenommen und mittels kardiovaskulärer MRT und Echokardiographie untersucht. Der Einschlusszeitraum betrug 2 Jahre. Eine Übersicht bezüglich der unternommenen Untersuchungen ist in **Tab. 2** dargestellt.

Tab. 2: *Patienten in der Übersicht*

	Patienten gesamt	Patienten männlich	Patienten weiblich	Echokardio- graphie	MRT
Anzahl	50	32	18	40	50
N (%)	100	64	36	80	100

Die Patienten wurden je nach Therapieform in zwei Gruppen eingeteilt: In der ersten Gruppe wurden alle Patienten mit operativ behandelter Aortenisthmusstenose zusammengefasst (s. **Abb. 4**). Die zweite Gruppe beinhaltete Patienten mit Aortenisthmusstenose, die mittels endovaskulärer Stentimplantation therapiert worden waren.

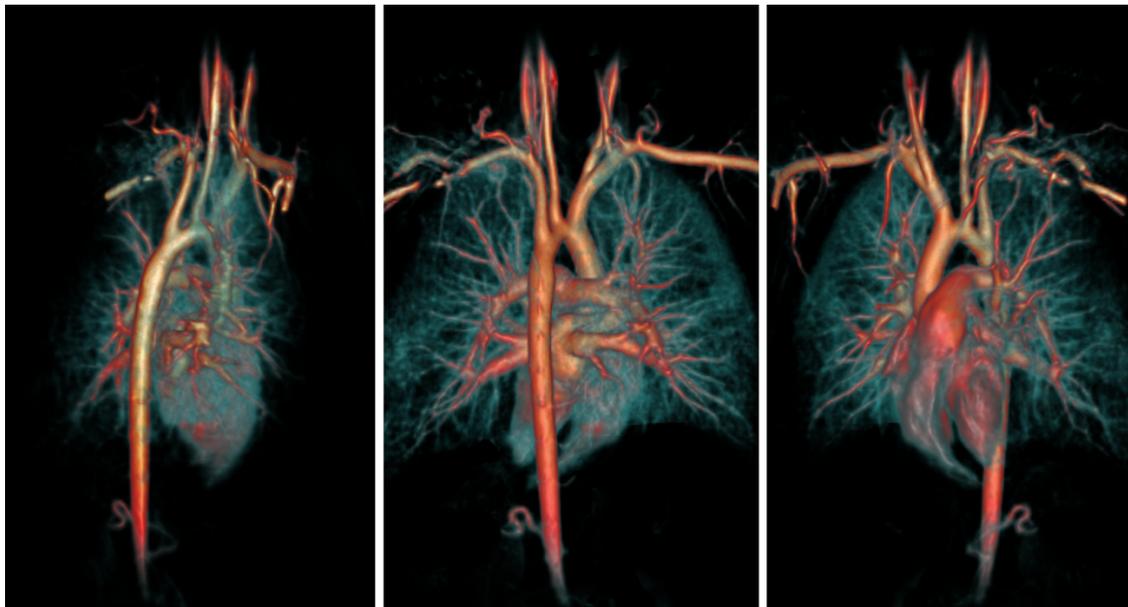


Abb. 4: *3D-Rekonstruktion der thorakalen Aorta eines Patienten mit operierter Aortenisthmusstenose (Beispielpatient für Gruppe 1); für die Rekonstruktion wurde der Bilddatensatz einer zeitaufgelösten und kontrastmittelverstärkten Magnetresonanztomographie verwendet*

Dabei wurden in der zweiten Gruppe auch diejenigen Patienten zusammengefasst, die erst eine Operation erhalten hatten, jedoch im weiteren Krankheitsverlauf einen endovaskulären Stent implantiert bekamen (s. **Tab. 3**).

Tab. 3: *Gruppenübersicht*

	OP	Stent	Stent allein	OP + Stent
Anzahl	32	18	10	8
N (%)	64	36	20	16

Bei allen Patienten wurden Alter zum Untersuchungszeitpunkt sowie zum Zeitpunkt der Operation/Intervention, Zeit seit operativer/interventioneller Behandlung, Gewicht, Größe, Body Mass Index nach Mosteller (BMI), Body Surface Area nach DuBois (BSA) (Verbraecken, Van de Heyning et al. 2006), Gelegenheitsblutdruck am rechten Arm, Herzfrequenz (HF), mittlerer Blutdruck und Pulsdruck bestimmt.

Zusätzlich wurden Fehlbildungen, die häufig mit einer Aortenisthmusstenose assoziiert sind (bikuspide AoK, Aortenklappenstenose, VSD, PDA, weitere Herzklappenerkrankungen wie eine Aortenklappen- oder Mitralklappeninsuffizienz) dokumentiert. Die aktuelle Medikation zum Zeitpunkt der MRT wurde ebenfalls erfasst.

Alle Patienten wurden auf das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie untersucht. Anhand einer Übersicht über Blutdruck-Normwerte bei Kindern und Jugendlichen in einem festgelegten Alter konnten die Ergebnisse der Blutdruck-Untersuchung eingeordnet werden. Zunächst wurde dazu die Perzentile durch ein Ablesen von Größe in cm gegen das aufgetragene Alter in Jahren von der Perzentilenkurve ermittelt. Für das Alter des Kindes und die zugehörige Perzentile wurde anschließend der durchschnittliche Blutdruck abgelesen und mit dem ermittelten Blutdruck verglichen. Dafür wurden Daten des Vierten Reportes bezüglich Diagnose, Evaluation und Behandlung eines erhöhten Blutdruckes bei Kindern und Jugendlichen der National High Blood Pressure Education Program Working Group verwendet. (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in and Adolescents 2004)

Dabei wurde ein arterieller Hypertonus als ein Durchschnittswert über der 95. Perzentile definiert. Für Erwachsene (≥ 18 . Lebensjahr) wurde ein arterieller Hypertonus für Werte gemäß den ‚Leitlinien für das Management von arterieller Hypertension der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC)‘ aus dem Jahr 2013 festgelegt. (Mancia, Fagard et al. 2013)

Ausschlusskriterien für die Studie waren eine mittelschwere bis schwere Aortenklappen- und/oder Mitralklappenstenose (AS, MS), eine mittelschwere bis schwere Aortenklappen- und/oder Mitralklappeninsuffizienz (AI, MI) sowie ein Blutdruckgradient zwischen oberer und unterer Extremität von ≥ 20 mmHg und/oder ein Dopplergradient von ≥ 3 m/s im AoI. Als mittelschwere AS galt in Anlehnung an die europäischen Leitlinien für Kardiologie und Kardiochirurgie von 2012 eine Klappenöffnungsfläche von $1 - 1,5$ cm² bzw. $0,6 - 0,9$ cm²/m² oder ein Gradient von $\geq 25-40$ mmHg unter normalen Flusskonditionen. (Vahanian, Alfieri et al. 2012) Die mittelschwere MS wurde anhand derselben Klappenöffnungsfläche oder einem Gradienten von $5 - 10$ mmHg klassifiziert. Eine mittelschwere AI lag bei einer Regurgitationsfraktion von $\geq 20\%$ vor. (Globits, Frank et al. 1992)

Als weitere Ausschlusskriterien galten eine absolute bzw. relative Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung, wozu Herzschrittmacher, Implantierbare Cardioverter Defibrillatoren (ICD), Cochlea-Implantate, Neurostimulatoren, Insulinpumpen oder frisch implantierte Endoprothesen gehören. Unkooperative Patienten, bei denen für die MRT eine Sedierung erforderlich geworden wäre, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Patienten, die aufgrund regulär erforderlicher Nachuntersuchungen ohnehin eine Sedierung erhielten, wurden in das Kollektiv mit aufgenommen. Eine Sedierung war bei einem Patienten notwendig.

2.3. Bildgebung

2.3.1. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie

Alle Patienten wurden mittels 3T-MRT (Magnetom® Verio, software version syngo, MR B 17, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany) untersucht, wobei zwei 16-Kanal-Phased-Array-Spulen (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) zum Einsatz kamen. Während der MRT wurden die HF sowie der Blutdruck nichtinvasiv am rechten Oberarm gemessen. Hierfür wurde ein MRT-kompatibles Monitor-System (Precess™, Invivo, Florida, USA) verwendet. Die Untersuchungen wurden anhand eines zu Beginn der Arbeit festgelegten Protokolls durchgeführt, welches im Folgenden dargelegt wird.

Zunächst wurden für die Darstellung der Ventrikelfunktion und -größe sog. Kurzachsenaufnahmen anhand von Gradient-Echo-Sine-Sequenzen (GE) bei angehaltenem Atem angefertigt. Generell erlauben diese Sequenzen eine Darstellung des bewegten Herzens. Zusätzlich konnte durch die verwendeten Steady-State-Free-Precession-Sequenzen (auch SSFP) der Vorteil genutzt werden, dass der Kontrast zwischen Myokard und Blut größer ist. (Pereles, Kapoor et al. 2001) Für die Ventrikelaufnahmen wurde ein Sichtfeld (Größe des Sichtfeldes; auch Field of View, kurz FOV) von 26 cm bis 36 cm, eine Voxelgröße von 1,6 x 1,6 x 7 mm und ein Quotient aus Repetitionszeit (Zeit, die zwischen zwei Anregungen vergeht; auch Wiederholungszeiten, kurz TR) zu Echozeit (Zeitintervall zwischen Anregung und Messung, kurz TE) von 47 / 1,5 ms mit einer flip angle von 60° und einer Schichtdicke von 7 mm eingesetzt.

Außerdem wurde ein axialer Bildstapel von oberhalb des AoB bis auf Zwerchfellhöhe akquiriert (FOV von 21 cm bis 34 cm, Voxelgröße 1,56 x 1,56 x 6 mm, TR/TE 78,3 x 2,6 ms, flip angle 12°, Schichtdicke 6 mm), der später für die Bestimmung der linksseitigen Vorhofvolumina und -funktionsparameter sowie der aortalen Querschnittsflächen verwendet wurde. Ferner wurden Cine-Aufnahmen der Aorta mit nachfolgend aufgeführten Sequenzparametern angefertigt: FOV von 16 cm bis 36 cm, Voxelgröße 1,56 x 1,56 x 6 mm, TR/TE 78,3 / 2,6 ms, flip angle 12°, Schichtdicke 6 mm, bei angehaltenem Atem. Alle Untersuchungen wurden jeweils mit 25 Herzphasen und 2 Wiederholungen durchgeführt. Die akquirierten Aufnahmen wurden genutzt, um die Volumina des linken Vorhofes sowie die Querschnittsflächen der Aorta und ihre Dehnbarkeit zu bestimmen.

Für die Bestimmung der PWV wurden die erwähnten Cine-Aufnahmen der Aorta und geschwindigkeitscodierte Phasen-Kontrast-Aufnahmen (PC) verwendet. Bei den PC-Aufnahmen ist das Signal der Helligkeit eines Voxels proportional zu der durchschnittlichen Flussgeschwindigkeit, die zum Moment der Aufnahme im Gefäß vorherrscht. Dabei errechnet sich die Flussrate aus dem Produkt der Durchschnittsgeschwindigkeit und dem sektionalen Gesamtdurchmesser des Gefäßes. (Fratz, Chung et al. 2013) Die Sequenzparameter für die PC-Aufnahmen waren wie folgt: FOV von 19 cm bis 40 cm, Voxelgröße 1,72 x 1,72 x 5 mm, TR/TE 34,4 / 2,9 ms, flip angle 25°, Schichtdicke 5 mm bei einer Geschwindigkeit von 200 bis 250 cm/s.

Für das T1-Mapping des linken Ventrikels wurde eine MOLLI-Sequenz verwendet (Sequenzparameter in dieser Studie: FOV 31 bis 36 cm, Voxelgröße 1,4 x 1,4 x 8 mm, TR/TE 4,9 / 1,2 ms, flip angle 35°, Schichtdicke 8 mm). Aufgenommen wurden drei Schichten basal, mittventrikulär sowie apikal. T1-Mapping des rechten Ventrikels wurde nicht vorgenommen, da das rechtsventrikuläre Myokard dünn und eine korrekte Messung der rechtsventrikulären T1-Werte daher schwierig ist. (Moon, Messroghli et al. 2013, Ghonim, Voges et al. 2017) Nur bei Patienten, die aufgrund anderer klinisch notwendiger Untersuchungen KM erhielten, wurden die T1-Messungen nach KM-Gabe wiederholt. Natives T1-Mapping vor KM Gabe wurde bei 38 Patienten durchgeführt, T1-Mapping nach KM Gabe mit ECV Bestimmung wurde bei 12 Patienten durchgeführt. Letztere erfolgte 10 Minuten nach der Gabe von 0.2 mmol/kg i.v. Gadobutrol (Gadovist®, Bayer Healthcare Germany).

2.3.2. Bestimmung der biventrikulären Größe, Muskelmasse und Funktion

Anhand von Kurzachsenschnitten des Herzens wurden enddiastolische und endsystolische Volumina (LVEDV, RVEDV, LVESV und RVESV) und Muskelmasse (LVmass/RVmass) für den linken und rechten Ventrikel mit der Simpson-Methode bestimmt. (Sarikouch, Koerperich et al. 2011, Voges, Kees et al. 2016)

Hierfür wurden endo- und epikardiale Konturen zum Zeitpunkt der Enddiastole und Endsystole manuell eingezeichnet (s. **Abb. 5**). Das Septum wurde definitionsgemäß zum linken Ventrikel und die Papillarmuskeln zum linksventrikulären Volumen gerechnet. (Fratz, Chung et al. 2013) Aus den erhaltenen Werten konnten das links- und rechtsventrikuläre Schlagvolumen (LVSV/RVSV), die Ejektionsfraktion für linken und rechten Ventrikel (LVEF/RVEF) und der Herzindex (Cardiac Index, kurz CI), ein weiterer Parameter zur Beurteilung der kardialen Leistung, mithilfe der unten aufgeführten Formeln berechnet werden.

1. $SV \text{ (ml)} = EDV - ESV$

2. $EF_{\text{links}} \text{ (\%)} = \frac{LVSV}{LVEDV}$

3. $EF_{\text{rechts}} \text{ (\%)} = \frac{RVSV}{RVEDV}$

4. $CI \text{ (l/min/ m}^2\text{)} = \frac{SV * HF}{KOF}$

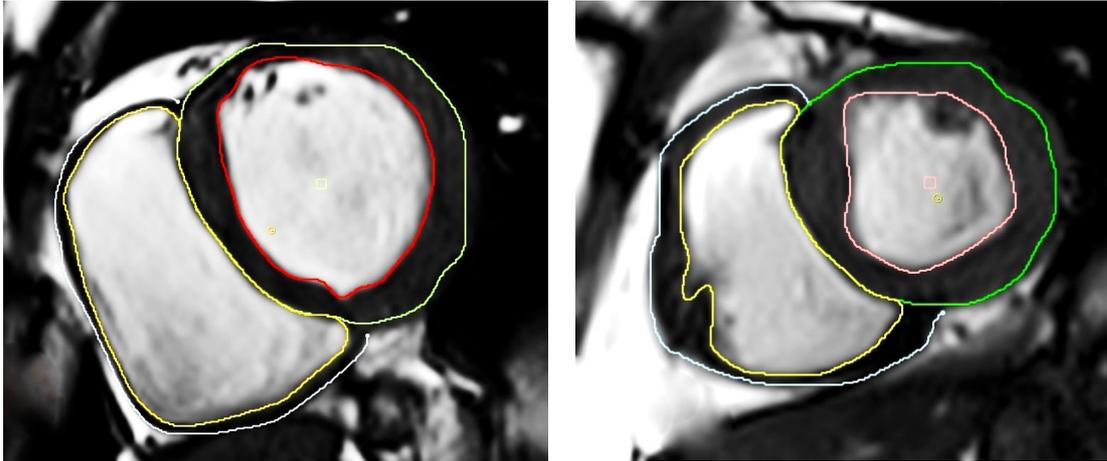


Abb. 5: Kurzachsenschnitte zum Zeitpunkt der Enddiastole (links) und Endsystole (rechts)

2.3.3. Bestimmung der linksatrialen Volumina und Funktionsparameter

Die linksatrialen Volumina wurden aus axialen SSFP-Aufnahmen (s.o.) ebenfalls unter Verwendung der Simpson Methode ermittelt. Diese gelten als Parameter der diastolischen Funktion. (Sarikouch, Koerperich et al. 2011, Voges, Kees et al. 2016) Dafür wurden manuell planimetrisch die linksatrialen Konturen zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Herzzyklus eingezeichnet: Zunächst wurde der Zeitpunkt der enddiastolischen Füllung vor der Mitralklappenöffnung (s. **Abb. 6, A**) und das maximale linksatriale Volumen bestimmt (LA_{max}). Dann wurde das endsystolische Vorhofvolumen nach gänzlichem Schluss der Mitralklappe ermittelt (LA_{min} , s. **Abb. 6, D**). Außerdem wurde das Vorhofvolumen vor der atrialen Kontraktion nach passiver linksventrikulärer Füllung (LA_{passem}) bestimmt (LA_{ac}). Dafür wurde die Konturzeichnung nach dem ersten primären Auswurf aus dem linken Atrium (s. **Abb. 6, B**) und dem ersten Primärschluss der Mitralklappe (s. **Abb. 6, C**) wiederholt. Aus den einzelnen eingezeichneten Flächen ergab sich das jeweilige Gesamtvolumen. (Voges, Jerosch-Herold et al. 2012, Voges, Kees et al. 2016)

Die ermittelten Volumina wurden im Weiteren für die Bestimmung von linksatrialen Parametern (Angabe in ml) verwendet. Anhand der erhobenen Volumina konnten das totale Entleerungsvolumen des linken Atriums (LA_{totemp}) und das Volumen, welches nach der passiven linksventrikulären Füllung aktiv bei der atrialen Kontraktion in den Ventrikel fließt (LA_{contr}) ermittelt werden. (Farzaneh-Far, Ariyarajah et al. 2011, Voges, Jerosch-Herold et al. 2013) Außerdem wurden mehrere linksatriale Funktionsparameter

errechnet: $LA_{EF_{reserve}}$, $LA_{EF_{passiv}}$, $LA_{EF_{contractile}}$ (Angabe in %). Die Volumina wurden auf die BSA bezogen.

1. $LA_{totemp} \text{ (ml)} = LA_{max} - LA_{min}$
2. $LA_{passemp} \text{ (ml)} = LA_{max} - LA_{ac}$
3. $LA_{contractile} \text{ (ml)} = LA_{ac} - LA_{min}$
4. $LA_{EF_{reserve}} \text{ (\%)} = (LA_{max} - LA_{min}) * \frac{100\%}{LA_{max}}$
5. $LA_{EF_{passiv}} \text{ (\%)} = (LA_{max} - LA_{ac}) * \frac{100\%}{LA_{max}}$
6. $LA_{EF_{contractile}} \text{ (\%)} = (LA_{ac} - LA_{min}) * \frac{100\%}{LA_{ac}}$

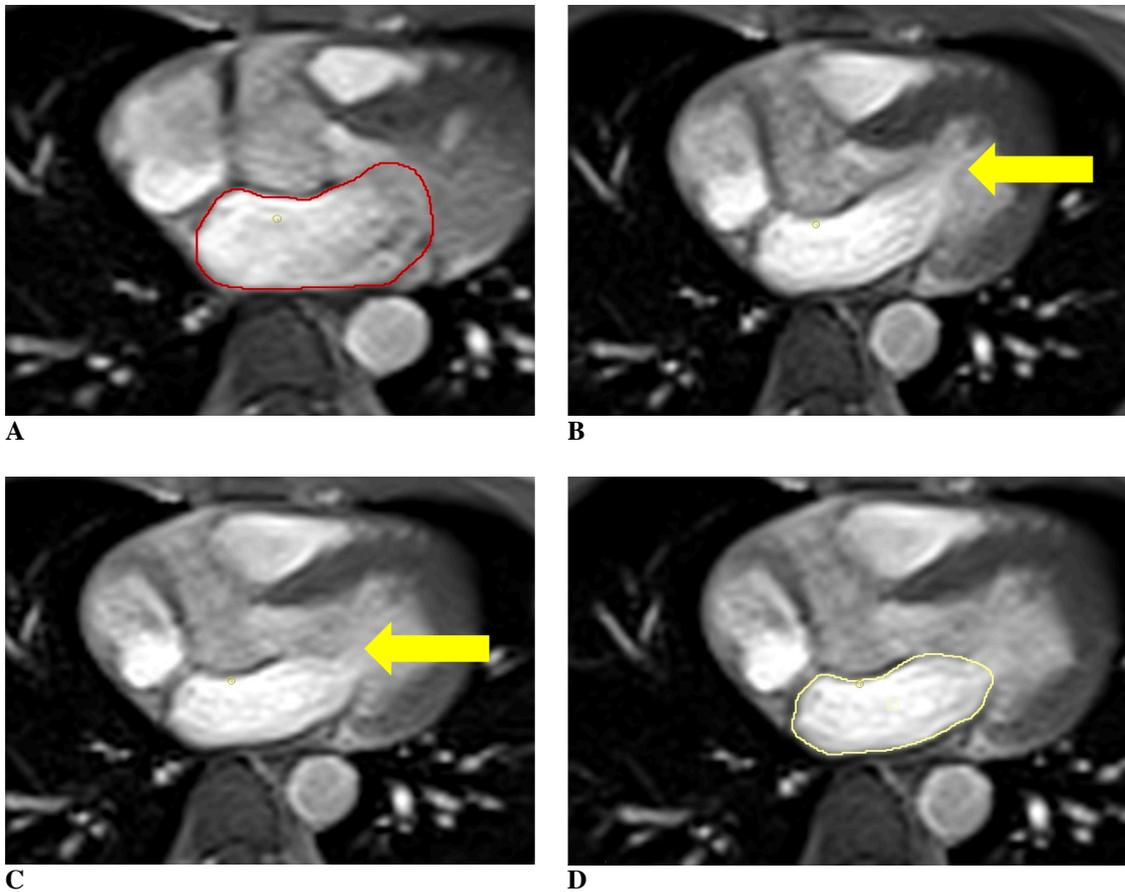


Abb. 6: Linksatriale Volumenbestimmung;

A) Enddiastole, Umfang des linken Atriums rot markiert; B) Beginn passive Systole, gelber Pfeil auf Mitralklappe; C) Endsystole, gelber Pfeil auf Mitralklappe; D) Umfang des linken Atriums gelb markiert

2.3.4. Dehnbarkeit der thorakalen Aorta und Pulswellengeschwindigkeit

Die Dehnbarkeit der thorakalen Aorta wurde an jeweils sechs verschiedenen Positionen ermittelt. Hierfür wurden die maximalen und die minimalen Querschnittsflächen (in mm²) im Bereich der Aortenwurzel (AoW), der AoA, des AoB, des AoI, der proximalen AoD distal des Isthmus' sowie der distalen AoD auf Höhe des Diaphragmas (AoDp) planimetrisch anhand axialer und angulierter Cine-Aufnahmen (s.o.) gemessen (s. **Abb. 7, 1-6**). In der vorhergegangenen Studie von Voges et al. wurde bereits die Dehnbarkeit an der AoW, der AoA, der proximalen AoD und der AoDp gemessen, weshalb diese Messpunkte als Vorgabe dienten. (Kawel-Boehm, Maceira et al. 2015, Voges, Kees et al. 2016) Die additive Untersuchung von AoB und AoI lag in dem Bestreben begründet, die Dehnbarkeit der Aorta an möglichst vielen Stellen miteinander vergleichen zu können. (Taviani, Hickson et al. 2011)

Die erhaltenen Werte und der zum Zeitpunkt der MRT gemessene Blutdruck bildeten die Grundlage für die Berechnung der Dehnbarkeit der thorakalen Aorta. Die Werte wurden in folgende Formel eingesetzt:

$$\text{Dehnbarkeit (10}^{-3} \text{ mmHg}^{-1}) = A_{\max} - A_{\min} / [A_{\min} * (P_{\max} - P_{\min})]$$

Dabei standen A_{\max} , bzw. A_{\min} für die maximale, bzw. minimale Ausdehnung der aortalen Fläche und P_{\max} , bzw. P_{\min} für den systolischen, bzw. diastolischen Blutdruck. Anhand der Ergebnisse konnte die Dehnbarkeit der Aorta an den jeweiligen Messpunkten

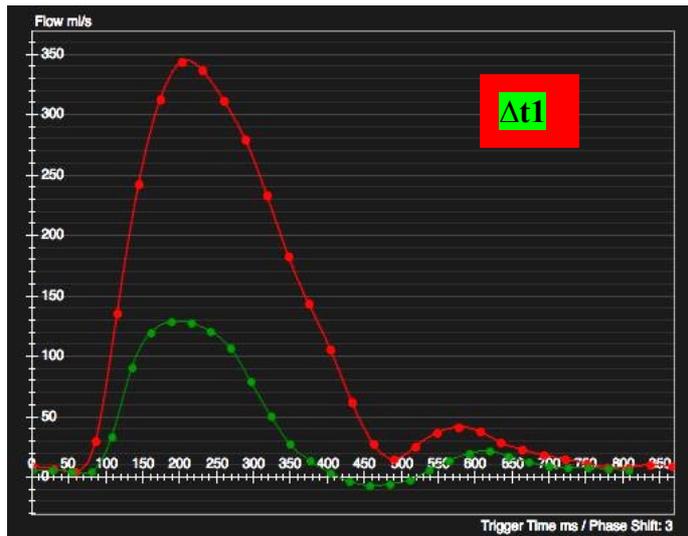
1. Da-AoW
2. Da-AoA
3. Da-AoB
4. Da-AoI
5. Da-AoD
6. Da-AoDp

ermittelt werden. (Metafratzi, Efremidis et al. 2002, Nollen, Groenink et al. 2004, Voges, Jerosch-Herold et al. 2012, Voges, Jerosch-Herold et al. 2013)



Abb. 7: Messpunkte entlang der Aorta zur Berechnung der Dehnbarkeit;
 1) AoW; 2) AoA; 3) AoB; 4) AoI; 5) AoD; 6) AoDp

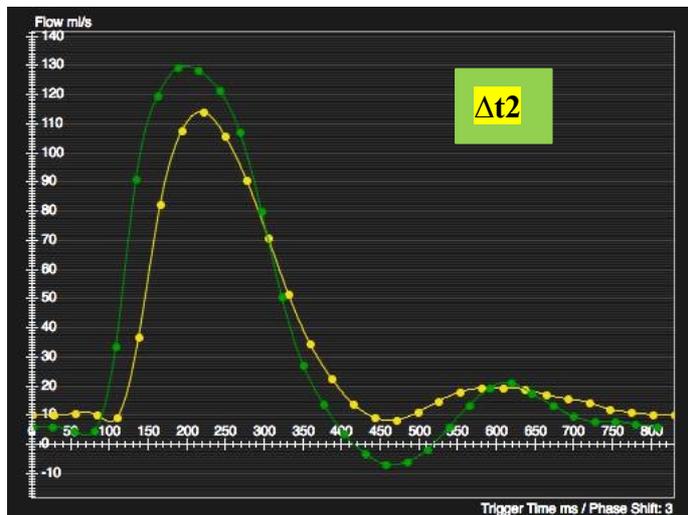
Für die Berechnung der PWV wurde in der AoA, in der proximalen AoD und in der thorakalen AoD auf Höhe des Diaphragmas unter Anwendung der o.g. PC-Technik der aortale Blutfluss ermittelt. (Metafratzi, Efremidis et al. 2002) Mithilfe der genannten Software wurden Flusskurven in der AoA, bzw. AoD erstellt (s. **Abb. 8, A**). Dafür wurden die Gefäßgrenzen markiert, wobei von besonderer Bedeutung war, umliegendes Gewebe nicht mit in die Kontur einzuschließen (s. **Abb. 8, B**). Daraus ergab sich mittels der Software der Flusskurvenverlauf, woraus sich die Zeitverzögerung (Δt) der distalen Kurve relativ zur proximalen Kurve berechnen ließ. (Voges, Jerosch-Herold et al. 2010) Dieses Verfahren wurde für die Berechnung des zeitlichen Versatzes für die AoD und AoDp wiederholt (s. **Abb. 8, C-D**).



A



B



C



D

Abb. 8: Bestimmung der Flusskurven (Δt) der Aorta ascendens, proximalen Aorta descendens und distalen thorakalen Aorta descendens (A, C) durch Einzeichnen von ROIs in den PC-Aufnahmen (B, D; gezeigt ist hier jeweils das Magnitudenbild)

In einem zweiten Schritt wurde der Abstand der Messpunkte von AoA zu proximaler AoD und von proximaler AoD zu distaler AoDp ermittelt. Dies ergab die Distanz Δx (s. **Abb. 9**).

Im letzten Schritt wurde die jeweilige Distanz mit der Zeitverzögerung des aortalen Blutflusses ins Verhältnis gesetzt, woraus sich die PWV ergab:

$$\text{PWV (m/s)} = \Delta x / \Delta t$$

Mithilfe dieser Formel konnte die PWV

1. im AoB (PWV-AoB)
2. in der AoD (PWV-AoD)

errechnet werden. (Voges, Jerosch-Herold et al. 2012)

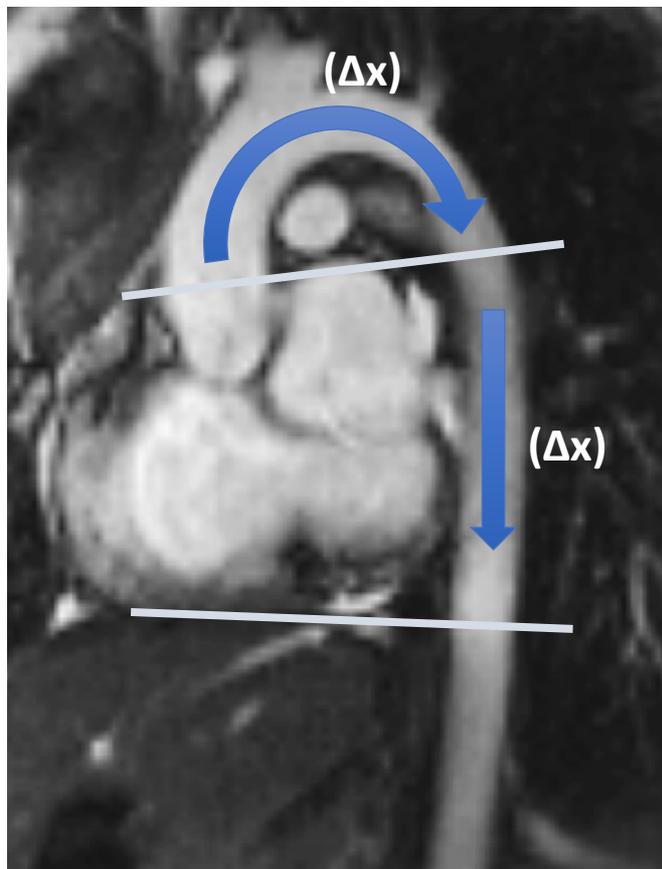


Abb. 9: Abstand der Messpunkte Δx ;
 Δx oben) AoA bis AoD; Δx unten) AoD bis AoDp

2.3.5. T1-Mapping des linken Ventrikels

Für die Auswertung der T1-Sequenzen wurden in einem ersten Schritt endo- und epikardiale Konturen des linken Ventrikels anhand von MOLLI-Aufnahmen eingezeichnet. Im Anschluss wurde eine ROI markiert, die sich über den Bereich des kompletten Septums erstreckte, da für diesen Bereich die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse als am signifikantesten gelten. Hierbei war es von Bedeutung, dass die ROI innerhalb des Myokards lag und nicht angrenzendes Blutvolumen oder anderen Organen zugehöriges Gewebe (Lunge, etc.) miteingeschlossen wurden. (Puntmann, Peker et al. 2016)

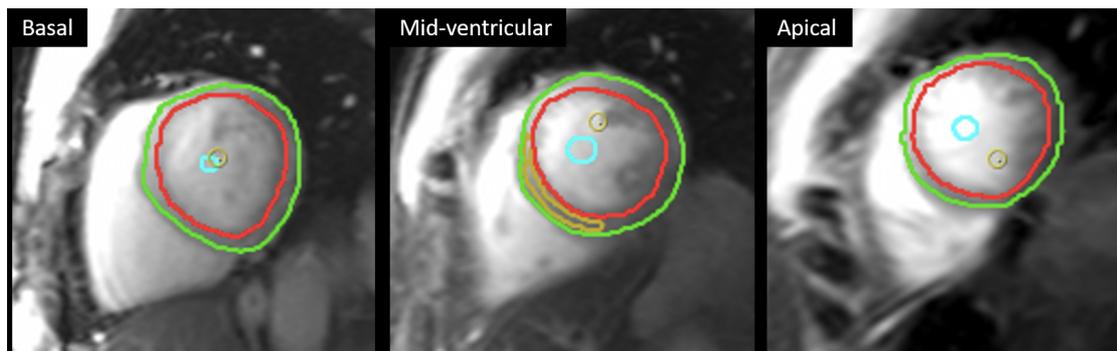
Dieses Vorgehen wurde in einem zweiten Schritt für alle Bilder der T1-Aufnahmen in jeder Schicht wiederholt (s. **Abb. 10, A**). (Messroghli, Radjenovic et al. 2004)

So konnten die globalen und septalen T1-Relaxationszeiten auf basaler, mittventrikulärer und apikaler Ebene sowie vor und nach KM-Gabe bestimmt werden. Im Anschluss wurden die basalen, mittventrikulären und apikalen T1-Zeiten gemittelt und folgende Werte erhoben:

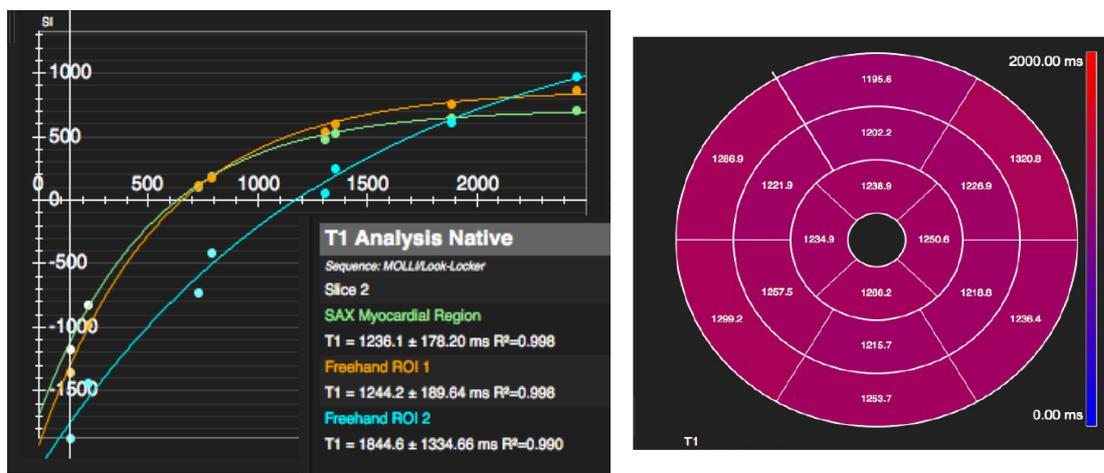
1. T1-Mittelwerte der basalen, mittventrikulären und apikalen Schicht des Myokards (average T1 pre und post KM)
2. T1-Mittelwerte der basalen, mittventrikulären und septalen ROI (septal pre und post KM)

Im vierten Arbeitsschritt wurde eine T1-Map erstellt, welche die ermittelten T1-Relaxationszeiten des linksventrikulären Myokards im 16-Segment-Modell anzeigte (s. **Abb. 10, B**). (von Knobelsdorff-Brenkenhoff, Prothmann et al. 2013, Taylor, Salerno et al. 2016, Ghonim, Voges et al. 2017) Hieraus wurden ebenfalls Mittelwerte für die T1-Werte gewonnen, in diesem Fall für die jeweilige untersuchte Region.

1. T1-Werte basal (basal pre KM und post KM)
2. T1-Werte mittventrikulär (mittventrikulär pre KM und post KM)
3. T1-Werte apikal (apikal pre KM und post KM)



A



B

Abb. 10: Analyse der T1-Werte;

A) Einzeichnung der linksventrikulären Ausdehnung und der ROI (links) mit beispielhafter Schichtendarstellung (rechts); B) Beispielhaft ist hier eine exponentielle Recovery-Kurve der Signalintensitäten zu verschiedenen Zeitpunkten für das basale linksventrikuläre und das interventrikuläre Septum dargestellt (links). T1-Map (rechts) mit T1-Zeiten für das basale, mittventrikuläre und apikale Myokard.

Die Auswertung der nach KM-Gabe aufgenommenen T1-Aufnahmen unterschied sich nicht von denen vor KM-Gabe (pre KM).

Im Anschluss daran konnte in einem fünften Schritt das durchschnittliche Extrazellulärvolumen (ECV) errechnet werden. Dafür wurde zusätzlich der T1-Blood-Wert (Blood T1 pre KM, Blood T1 post KM) ermittelt (s. **Abb. 11**). Dieser beschreibt die Relaxationszeit des Blutes. Er wurde zur Berechnung des ECV in die folgende Formel eingefügt. (Messroghli, Moon et al. 2017)

$$ECV (\%) = (100-Hkt) * \frac{\frac{1}{T1 \text{ post KM}} - \frac{1}{T1 \text{ pre KM}}}{\left(\frac{1}{T1 \text{ Blood post KM}} - \frac{1}{T1 \text{ Blood pre KM}} \right)}$$

Die Hämatokrit-Werte wurden dabei auf der Basis einer kanadischen Studie für das jeweilige Alter und Geschlecht ermittelt. (Adeli, Raizman et al. 2015)

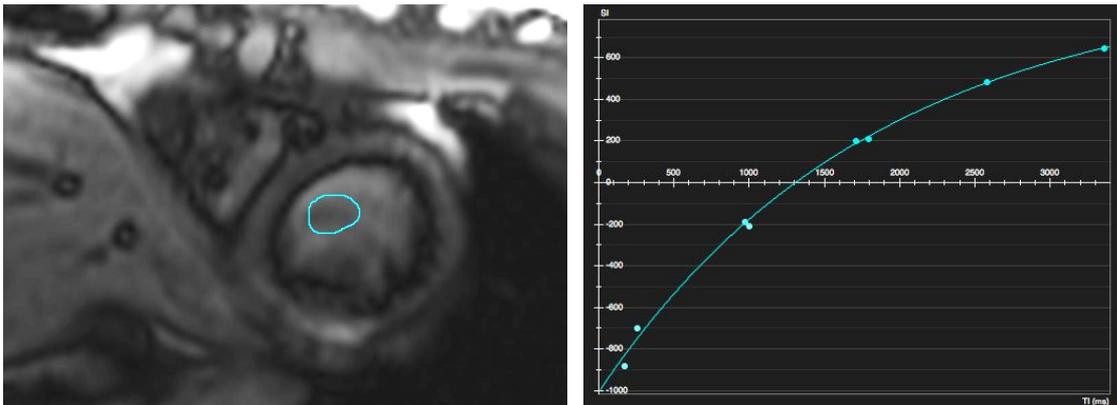


Abb. 11: Ermittlung des T1-Blutwertes mit Konturzeichnung im linken Ventrikel (links) und exponentieller Recovery-Kurve der Signalintensität des Blutes (rechts)

2.4. Echokardiographie

Die Untersuchungen der Patienten erfolgten mit Echogeräten der Serie Philips iE 33 und Epic 7 (Philips Medical Systems DMC GmbH, Hamburg).

Es wurden M-Mode Aufnahmen im parasternalen Längsschnitt nach den Standardkriterien der American Society of Echocardiography (ASE) durchgeführt. (Devereux, Alonso et al. 1986, Demirpence, Guven et al. 2015) Anhand dieser Aufnahmen wurden folgende Parameter erhoben: der Durchmesser der AoW (AoW-d) sowie die diastolische und systolische Septumdicke (IVS-d/s), die diastolischen und systolischen Diameter des linken Ventrikels (LVID-d/s), die diastolische und systolische Dicke der posterioren Hinterwand des linken Ventrikels (LVPW-d/s) und die Verkürzungsfraction (FS). Die Flussgeschwindigkeit im AoB (V_{\max} -AoB) und im AoI (V_{\max} -AoI) wurden per Doppler-Verfahren über einen suprasternalen Zugangsweg ermittelt.

2.5. Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung wurde IBM SPSS Statistics der 24. Version (IBM Corp. SPSS® Statistics for Mac. Version 24.0. New York) verwendet.

Normalverteilte Daten wurden in Form von Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Sobald im Kolmogorow-Smirnow-Test mit Modifikation nach Lilliefors eine nicht normalverteilte Datenlage auffällig wurde, wurde zur Darstellung der Median mit Angabe des 100%igen Interquantilintervalls (Spannweite Minimum – Maximum) verwendet. Die normal verteilten Werte wurden anhand des T-Tests, die nicht normal verteilten Daten anhand des Mann-Whitney-U-Tests überprüft.

Das Signifikanzniveau lag für alle durchgeführten Untersuchungen bei p-Werten $<0,05$. Um der durch die zahlreichen Hypothesen-Tests auftretende Akkumulation des Alphafehlers zu begegnen, wurde das Bonferroni-Verfahren angewendet und daher das Signifikanzniveau auf p-Werte $<0,005$ abgesenkt.

Im Anschluss wurden die Daten auf Korrelationen hin überprüft. Als parameterfreies Maß wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman eingesetzt, bei normalverteilten Daten der vollanaloge Korrelationskoeffizient nach Pearson.

Hierbei wurden die Zusammenhänge ab einem Korrelationskoeffizienten von $R < -0,5$ und $R > 0,5$ und einem Signifikanzniveau von Sig. $<0,05$ aufgeführt. Bei den Korrelationsanalysen wurde aufgrund der Weichheit der Daten auf eine Adjustierung verzichtet, ebenso wie bei den Patientencharakteristika. (Holm 1979)

3. Ergebnisse

50 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Von allen Patienten lagen kardiovaskuläre MR- und von 40 Patienten echokardiographische Untersuchungen vor, die anhand der beschriebenen Verfahren ausgewertet wurden. Bei einigen Patienten konnten nicht alle Parameter ermittelt werden, da die MRT-Untersuchung aus verschiedenen Gründen (Klaustrophobie, Artefakte nach Stentimplantation, etc.) vorzeitig abgebrochen wurde oder die Bildqualität nicht optimal war.

3.1. Patientencharakteristika

Zunächst wurde eine Übersicht über die Charakteristika aller Patienten erstellt (s. **Tab. 4**). Daraus ließ sich schließen, dass sich die Gruppen im Hinblick auf Größe, Gewicht, BMI, BSA, diastolischen und systolischen Blutdruck, HF, Alter zum Untersuchungszeitpunkt, Mitteldruck sowie Pulsdruck nicht signifikant voneinander unterschieden. Signifikante Unterschiede ergaben sich bezüglich des Alters zum Zeitpunkt der ersten Behandlung (Operation oder Stent) sowie der Zeitspanne nach der ersten Behandlung bis zum Follow-up. Anhand eines Boxplot-Diagramms ist die Verteilung bezüglich des Alters zum Zeitpunkt der Behandlung dargestellt (s. **Abb. 12**).

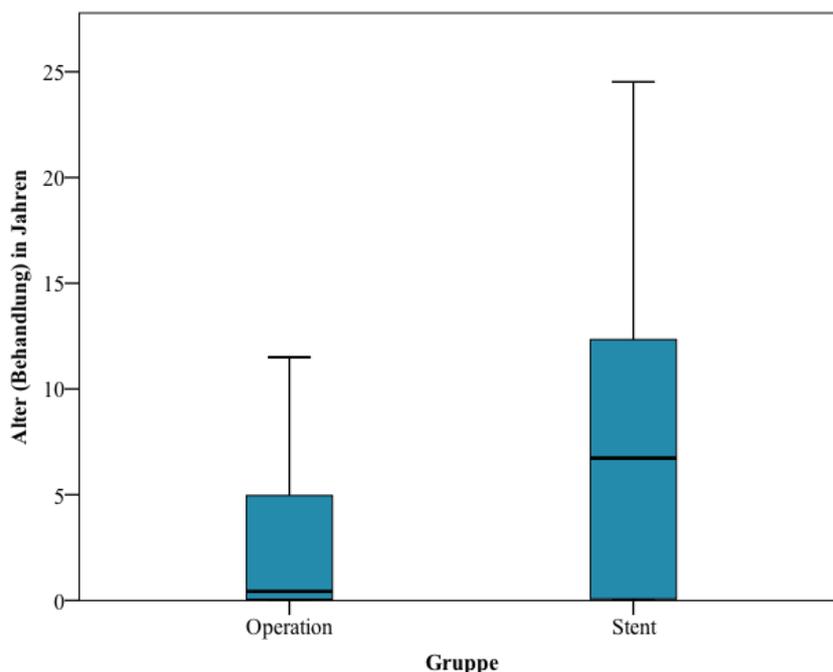


Abb. 12: *Boxplot-Diagramm, Alter zum Zeitpunkt der Behandlung*

Bei den von den Probanden eingenommenen Medikamenten und Begleiterkrankungen gab es keine auffälligen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Es handelte sich bei den Medikamenten vornehmlich um Sartane (16 Patienten) und Beta-Blocker (12 Patienten). Zwei der Patienten nahmen Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer) und einer Acetylsalicylsäure (ASS) ein.

Die Evaluation der Begleiterkrankungen ergab bei 28 Patienten eine bikuspidale AoK. Vier der Patienten kamen mit einem VSD zur Welt, der im Verlauf interventionell verschlossen wurde. 19 Patienten hatten zum Untersuchungszeitpunkt eine leichtgradige AS, 23 eine minimale AI. Eine leichte MI fand sich bei fünf und eine minimale Flussbeschleunigung über der Mitralklappe bei einem Patienten.

Bei 25 der Patienten lag ein arterieller Hypertonus vor, wobei 23 Patienten medikamentös antihypertensiv behandelt wurden. Während der MRT wurde bei fünf Patienten eine leichte Erhöhung der systolischen Blutdruckparameter festgestellt. Bei drei dieser fünf Patienten lag ein bekannter Hypertonus vor, der bereits medikamentös behandelt war, bei den übrigen zwei Patienten war bisher keine arterielle Hypertension diagnostiziert worden.

Es ist zu erwähnen, dass die Begleiterkrankungen in keinem Fall als klinisch-symptomatisch einzustufen waren.

Die erhobenen Daten bezüglich Medikation und Begleiterkrankungen können den Tabellen im Anhang (s. Anhang, **Tab. 13** und **14**) entnommen werden.

Tab. 4: *Patientencharakteristika*

Charakteristika	Gesamt N = 50	OP N = 32	Stent N = 18	p- Wert
Alter zur Behandlung (Jahre) ²	1,47 (0,00 – 24,52)	0,43 (0,003 – 12,56)	6,73 (0,02 – 24,53)	0,042
Jahre nach Behandlung (Jahre) ²	13,19 (0,67 – 38,72)	17,21 (3,95 – 34,99)	6,62 (0,67 – 38,72)	0,048
Alter zur MRT- Untersuchung (Jahre) ¹	20,52 ± 9,52	20,53 ± 9,68	20,5 ± 9,52	0,991
Gewicht (kg) ¹	60,65 ± 22,71	59,92 ± 24,00	61,94 ± 20,82	0,766
Größe (cm) ²	166 (111 – 195)	167 (111 – 195)	166 (118 – 190)	0,863
BMI (kg/m ²) ¹	21,64 ± 5,24	21,44 ± 4,65	21,99 ± 6,29	0,727
BSA (m ²) ¹	1,65 ± 0,39	1,63 ± 0,43	1,67 ± 0,34	0,695
RR diastolisch (mmHg) ^{1,3}	63,18 ± 9,44	62,72 ± 9,41	64,00 ± 9,70	0,650
RR systolisch (mmHg) ^{2,3}	117 (90 – 165)	115,5 (90 – 165)	118,5 (96 – 147)	0,073
Mitteldruck (mmHg) ^{1,3}	81,67 ± 9,62	80,64 ± 9,81	83,50 ± 9,26	0,317
Pulsdruck (mmHg) ^{1,3}	55,46 ± 12,52	53,75 ± 12,85	58,50 ± 11,63	0,201
HF (Schläge/min) ^{2,3}	74 (48 – 110)	74 (48 – 110)	71,5 (51 – 91)	0,27

um auf signifikante Unterschiede hin zu untersuchen, kamen bei den normal verteilten Daten (¹) der T-Test, bei den nicht normal verteilten Daten (²) der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz

¹ = alle Angaben als $MW \pm SD$, p-Wert: nach dem T-Test

² = alle Angaben als Median mit Minimum – Maximum, p-Wert: nach dem Mann-Whitney-U-Test

³ = zum Zeitpunkt der MRT erhobener Parameter

3.2. Ergebnisse der Magnetresonanztomographie

3.2.1. Biventrikuläre und linksatriale Größe, Muskelmasse und Funktion

Die Evaluation der Ventrikelvolumina, der ventrikulären Muskelmasse und der Ventrikelfunktion der beiden Patientenkollektive ergab, dass die Werte nach Bonferroni-Adjustierung des p-Niveaus nicht signifikant verschieden waren.

Die Ergebnisse der linksatrialen Volumina und Funktionsparameter zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen. Im Folgenden sind die auf die BSA bezogenen Werte (mit Ausnahme der Funktionswerte, diese sind in % angegeben) für den linken und den rechten Ventrikel (s. **Tab. 5**) sowie die linksatrialen Werte (s. **Tab. 6**) dargestellt.

Tab. 5: *Volumetrie des linken und rechten Ventrikels*

	OP N = 32	Stent N = 18	p- Wert
LVEDV (ml/m ²)	73,49 (55,36 – 102,28)	78,68 (60,75 – 129,55)	0,043
LVESV (ml/m ²)	26,34 (18,19 – 37,55)	26,47 (19,96 – 51,67)	0,407
LVSV (ml/m ²)	46,69 (35,14 – 70,57)	51,73 (36,58 – 77,88)	0,025
LVEF (%)	64,31 (55,11 – 75,85)	65,93 (56,14 – 70,69)	0,635
LVmass-d (g/m ²)	57,68 (31,78 – 75,83)	60,17 (28,14 – 116,47)	0,225
RVEDV (ml/m ²)	74,02 (51,71 – 109,82)	75,81 (55,36 – 111,36)	0,585
RVESV (ml/m ²)	28,68 (17,13 – 55,41)	30,87 (19,30 – 48,18)	0,920
RVSV (ml/m ²)	43,38 (26,54 – 68,36)	47,31 (9,80 – 68,48)	0,210
RVEF (%)	60,92 (34,34 – 69,92)	61,33 (16,90 – 73,30)	0,585
RVmass-d (g/m ²)	22,12 (15,14 – 59,06)	24,88 (14,02 – 51,24)	0,505

alle Angaben als Median mit Minimum – Maximum, p-Wert: nach dem Mann-Whitney-U-Test

Tab. 6: *Linksatriale Volumina und Funktionsparameter*

	OP	Stent	p-
	N = 32	N = 18	Wert
LA _{max} (ml/m ²)	30,79 ± 8,65	35,46 ± 7,16	0,063
LA _{min} (ml/m ²)	17,02 ± 5,99	18,98 ± 5,71	0,274
LA _{ac} (ml/m ²)	21,82 ± 6,35	22,93 ± 5,10	0,538
LA _{totemp} (ml/m ²)	13,77 ± 5,47	16,48 ± 5,01	0,096
LA _{passem} (ml/m ²)	8,96 ± 4,12	12,53 ± 3,85	0,006
LA _{contractile} (ml/m ²)	4,80 ± 2,85	3,95 ± 4,56	0,425
LAEF _{reserve} (%)	43,93 ± 12,73	46,64 ± 12,31	0,476
LAEF _{passiv} (%)	28,21 ± 10,56	35,18 ± 7,52	0,020
LAEF _{contractile} (%)	47,61 ± 20,72	48,13 ± 18,3	0,930

alle Angaben als MW ± SD, p-Wert: nach dem T-Test

3.2.2. Dehnbarkeit und Pulswellengeschwindigkeit

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den aortalen Diametern sowie der Dehnbarkeit und der PWV der beiden Patientenkollektive. Bei einem Patienten lagen Bildartefakte vor, sodass die Dehnbarkeit der AoA nicht berechnet wurde. Bei 5 Patienten wurde die PWV aufgrund einer unzureichenden Bildqualität der entsprechenden Cine-Aufnahmen nicht analysiert. Im Folgenden findet sich ein Überblick über die maximalen Aortendiameter (s. **Tab. 7**) sowie die errechneten Dehnbarkeitsparameter und die PWV, jeweils auf die BSA bezogen (s. **Tab. 8**).

In der Korrelationsanalyse zeigten sich negative Zusammenhänge zwischen der Dehnbarkeit der AoW und den Patientencharakteristika Gewicht, BMI, BSA sowie dem Alter zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung (s. **Tab. 9, Abb. 13, A-D**).

Tab. 7: Maximale aortale Querschnittsflächen

	OP	Stent	p-
	N = 32	N = 18	Wert
AoW (mm ² /m ²)	354,44 (162,24 – 674,79)	398,57 (240,81 – 693,55)	0,332
AoA (mm ² /m ²)	301,40 (150,14 – 390,22)	294,18 (202,67 – 563,77)	0,518
AoB (mm ² /m ²)	177,15 (121,05 – 266,40)	178,05 (113,82 – 353,43)	0,716
AoI (mm ² /m ²)	149,35 (91,60 – 272,04)	154,86 (85,53 – 354,54)	0,275
AoD (mm ² /m ²)	159,42 (109,35 – 366,02)	149,01 (114,05 – 314,35)	0,984
AoDp (mm ² /m ²)	159,18 (104,27 – 296,87)	146,71 (111,46 – 221,93)	0,258

alle Angaben als Median mit Minimum – Maximum, p-Wert: nach dem Mann-Whitney-U-Test

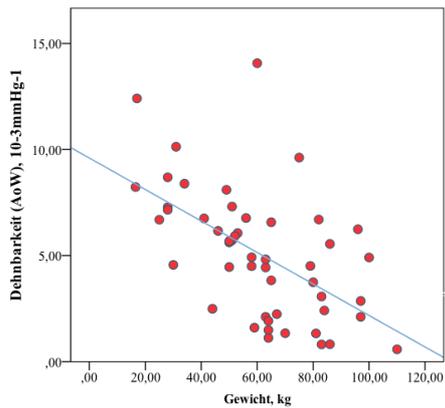
Tab. 8: Dehnbarkeit und PWV der Aorta

	OP	Stent	p-
	N = 32	N = 18	Wert
Da-AoW (10 ⁻³ mmHg ⁻¹) ¹	4,89 ± 2,60	5,37 ± 3,74	0,635
Da-AoA (10 ⁻³ mmHg ⁻¹) ¹	6,83 ± 4,66	6,01 ± 3,23	0,511
Da-AoB (10 ⁻³ mmHg ⁻¹) ¹	6,04 ± 3,00	6,18 ± 2,68	0,800
Da-AoI (10 ⁻³ mmHg ⁻¹) ¹	5,08 ± 3,30	4,82 ± 2,63	0,843
Da-AoD (10 ⁻³ mmHg ⁻¹) ¹	5,04 ± 2,51	5,01 ± 2,11	0,893
Da-AoDp (10 ⁻³ mmHg ⁻¹) ¹	7,43 ± 3,89	6,30 ± 2,45	0,277
PWV-AoB (m/s) ²	3,83 (2,04 – 9,97)	4,21 (1,87 – 7,71)	0,627
PWV-AoD (m/s) ²	4,40 (2,48 – 107,28)	4,44 (3,26 – 14,00)	0,337

¹ = alle Angaben als MW ± SD, p-Wert: nach dem T-Test

² = alle Angaben als Median mit Minimum – Maximum, p-Wert: nach dem Mann-Whitney-U-Test

Abb. 13: Aortale Dehnbarkeit, Korrelationen



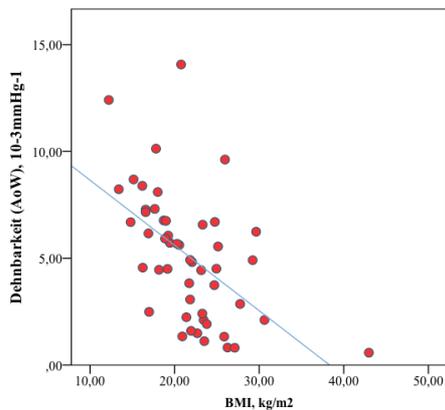
A)

Dehnbarkeit der AoW in Abhängigkeit vom Gewicht

y-Achse: Dehnbarkeit in 10^{-3}mmHg^{-1}

x-Achse: Gewicht in kg

$$r = -0,559$$



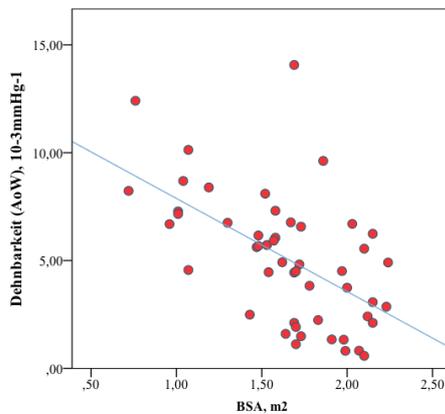
B)

Dehnbarkeit der AoW in Abhängigkeit vom BMI

y-Achse: Dehnbarkeit in 10^{-3}mmHg^{-1}

x-Achse: BMI in kg/m^2

$$r = -0,531$$



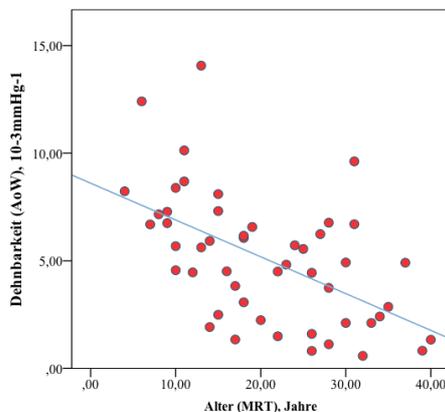
C)

Dehnbarkeit der AoW in Abhängigkeit von der BSA

y-Achse: Dehnbarkeit in 10^{-3}mmHg^{-1}

x-Achse: BSA in m^2

$$r = -0,562$$



D)

Dehnbarkeit der AoW in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der MRT

y-Achse: Dehnbarkeit in 10^{-3}mmHg^{-1}

x-Achse: Alter in Jahren

$$r = -0,540$$

Tab. 9: Aortale Dehnbarkeit, Korrelationen

		Da-AoW (10^{-3}mmHg^{-1})
Gewicht (kg)	R	-0,559
	Sig.	0,000
BMI (kg/m^2)	R	-0,531
	Sig.	0,000
BSA (m^2)	R	-0,562
	Sig.	0,000
Alter zur MRT (Jahre)	R	-0,540
	Sig.	0,000

alle Angaben nach dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson

R = Korrelationskoeffizient

Sig. = Signifikanz

3.2.3. T1-Mapping

Bei 38 Patienten wurde T1-Mapping vor KM-Gabe (Average T1 und Septal pre KM) durchgeführt. Bei diesen Patienten wurde auch die bereits beschriebene T1-Map unter Anwendung des AHA 16-Segment-Modells (basale, mittventrikuläre und apikale Werte pre und post KM) erstellt. Bei 12 Patienten erfolgte eine zusätzliche Analyse der T1-Werte nach KM-Gabe (Average T1 und Septal post KM), bei 9 der 12 Patienten erfolgte eine ECV-Analyse (Blood T1 pre und post KM, ECV). Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen. In der folgenden Tabelle (s. **Tab. 10**) findet sich eine Übersicht der Werte im Gruppenvergleich.

Bei der Korrelationsanalyse fielen negative Zusammenhänge mit den Patientencharakteristika Gewicht, BMI, BSA und dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung auf (s. **Abb. 14, A-F**). Zudem fand sich ein positiver Zusammenhang zwischen den T1-Durchschnittswerten nach KM-Gabe und der Dehnbarkeit im AoB. Außerdem wurde ein negativer Zusammenhang zwischen den T1-Durchschnittswerten nach KM-Gabe mit der PWV im AoB festgestellt. Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse sind in der folgenden Tabelle (s. **Tab. 11**) aufgelistet.

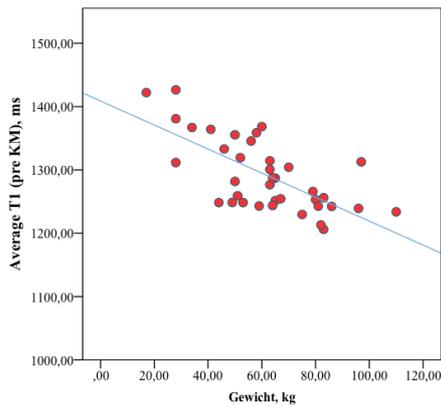
Tab. 10: *Durchschnittswerte T1-Mapping*

T1-Werte	OP N = 32	Stent N = 18	p- Wert
Average T1 pre KM (ms) ²	1262,53 (1206,10 – 1426,47)	1284,43 (1213,13 – 1422,10)	0,849
Average T1 post KM (ms) ²	390,28 (244,47 – 443,40)	430,47 (311,07 – 598,73)	0,132
Septal pre KM (ms) ²	1238,0 (1172,07 – 1301,67)	1240,93 (828,50 – 1317,20)	0,937
Septal post KM (ms) ²	393,42 (285,50 – 454,33)	441,08 (311,10 – 597,00)	0,180
Basal pre KM (ms) ¹	1120,03 ± 283,67	1211,56 ± 68,51	0,061
Basal post KM (ms) ¹	384,28 ± 80,69	448,60 ± 119,61	0,166
Mittventrikulär pre KM (ms) ¹	1131,75 ± 243,20	1217,73 ± 59,33	0,950
Mittventrikulär post KM (ms) ¹	376,15 ± 87,69	459,72 ± 102,23	0,128
Apikal pre KM (ms) ¹	1205,67 ± 300,96	1189,06 ± 166,10	0,751
Apikal post KM (ms) ¹	395,14 ± 54,96	483,69 ± 90,71	0,070
Blood T1 pre KM (ms) ²	1813,37 (1740,17 – 1961,23)	1813,87 (1665,10 – 1906,17)	1
Blood T1 post KM (ms) ²	294,70 (270,50 – 317,13)	306,80 (275,47 – 482,77)	0,537
ECV (%) ²	39,76 (36,23 – 63,12)	33,22 (25,00 – 41,08)	0,413

¹ = alle Angaben als *MW ± SD*, *p-Wert*: nach dem *T-Test*

² = alle Angaben als *Median mit Minimum – Maximum*, *p-Wert*: nach dem *Mann-Whitney-U-Test*

Abb. 14: T1-Mapping, Korrelationen



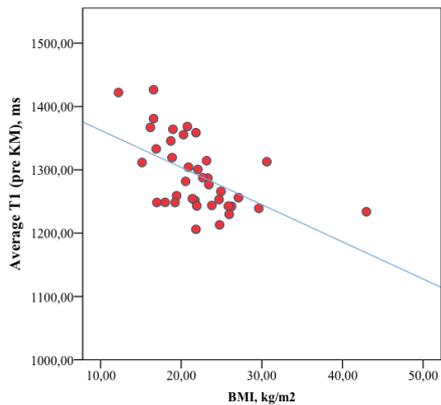
A)

T1-Werte vor KM-Gabe in Abhängigkeit vom Gewicht

y-Achse: T1 in ms

x-Achse: Gewicht in kg

$$r = -0,662$$



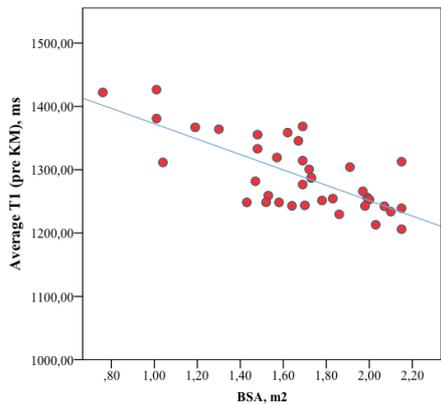
B)

T1-Werte vor KM-Gabe in Abhängigkeit vom BMI

y-Achse: T1 in ms

x-Achse: BMI in kg/m²

$$r = -0,610$$



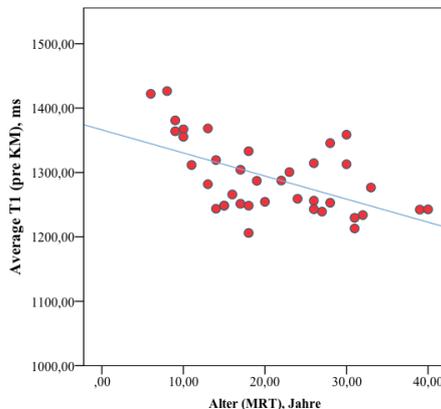
C)

T1-Werte vor KM-Gabe in Abhängigkeit von der BSA

y-Achse: T1 in ms

x-Achse: BSA in m²

$$r = -0,658$$



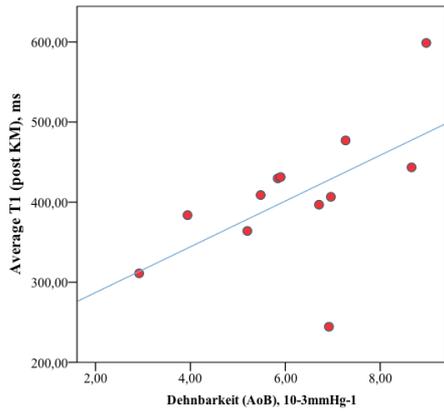
D)

T1-Werte vor KM-Gabe in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der MRT

y-Achse: T1 in ms

x-Achse: Alter in Jahren

$$r = -0,579$$



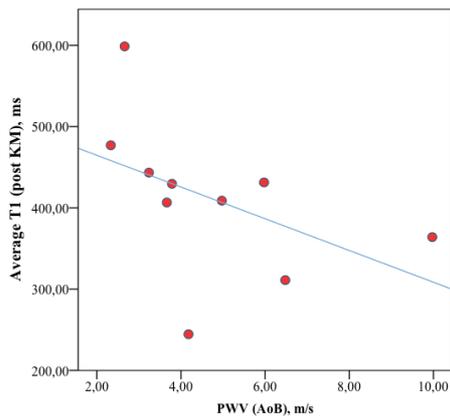
E)

TI-Werte nach KM-Gabe in Abhängigkeit von der Dehnbarkeit im AoB

y-Achse: TI in ms

x-Achse: Dehnbarkeit in 10^{-3}mmHg^{-1}

$r = 0,664$



F)

TI-Werte nach KM-Gabe in Abhängigkeit von der PWV im AoB

y-Achse: TI in ms

x-Achse: PWV in m/s

$r = -0,709$

Tab. 11: T1-Mapping, Korrelationen

Average T1 pre KM (ms)			Average T1 post KM (ms)		
Gewicht (kg)	R	-0,662	Da-AoB (10^{-3} mmHg ⁻¹)	R	0,664
	Sig.	0,000		Sig.	0,018
BMI (kg/m ²)	R	-0,610	PWV-AoB (m/s)	R	-0,709
	Sig.	0,000		Sig.	0,022
BSA (m ²)	R	-0,658			
	Sig.	0,000			
Alter zur MRT (Jahre)	R	-0,579			
	Sig.	0,000			

alle Angaben nach Spearman-Rho

R = Korrelationskoeffizient

Sig. = Signifikanz

3.3. Ergebnisse der Echokardiographie

40 Patienten erhielten eine Echokardiographie. Bei 10 Patienten konnten aus logistischen Gründen keine echokardiographischen Daten erhoben werden. Die Flussgeschwindigkeiten im AoB und AoI wurden bei 23 Patienten ermittelt. Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (s. **Tab. 12**).

Tab. 12: *Ergebnisse Echokardiographie*

	OP N = 32	Stent N = 18	p- Wert
Vmax-AoB (m/s)	144,88 ± 46,69	130,83 ± 28,51	0,322
Vmax-AoI (m/s)	156,19 ± 36,14	145,17 ± 35,26	0,455
AoW-d (cm)	28,81 ± 8,57	29,83 ± 5,71	0,53
IVS-d (cm)	10,31 ± 5,15	9,00 ± 1,67	0,568
LVID-d (cm)	44,00 ± 9,22	46,67 ± 10,50	0,106
LVPW-d (cm)	9,63 ± 2,16	10,00 ± 1,55	0,229
IVS-s (cm)	14,62 ± 8,38	14 ± 4,42	0,794
LVID-s (cm)	26,38 ± 6,51	26,50 ± 7,26	0,252
LVPW-s (cm)	11,06 ± 5,07	14,00 ± 4,20	0,053
FS (%)	39,37 ± 15,36	43,40 ± 5,48	0,757

alle Angaben als MW ± SD, p-Wert: nach dem T-Test

3.4. Ergebniszusammenfassung

An dieser Stelle sollen die wesentlichen Ergebnisse zusammenfassend dargestellt werden. Das Alter zur Behandlung sowie die Jahre nach Behandlung waren signifikant verschieden, da die Patientencharakteristika nicht adjustiert wurden. Ansonsten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die beiden Patientenkollektive. Die Korrelationsanalysen ergaben einen negativen Zusammenhang zwischen den Werten für die Dehnbarkeitsparameter und den Patientencharakteristika Gewicht, BMI, BSA und Alter zum Zeitpunkt der MRT (s. **Tab. 9**). Zwischen den Werten des T1-Mappings fielen positive Zusammenhänge mit den Dehnbarkeitsparametern auf. Negative Zusammenhänge fanden sich bezüglich der T1-Werte mit den bereits genannten Patientencharakteristika sowie der PWV im AoB (s. **Tab. 11**).

4. Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde die Bioelastizität der Aorta, die systolische und diastolische Ventrikelfunktion sowie die myokardiale Struktur von Patienten mit Aortenisthmusstenose sowohl nach operativer Therapie als auch nach endovaskulärer Stentimplantation untersucht.

Im Folgenden sollen nun die Ergebnisse unter Berücksichtigung des aktuellen Forschungsstands diskutiert werden.

4.1. Aortale Bioelastizität

Vorhergegangene Studien zeigen, dass es mit zunehmendem Alter physiologischer Weise zu einer Veränderung der bioelastischen Eigenschaften der Aorta kommt. Es existieren Studien an gesunden Erwachsenen, welche mittels Tonometrien, Fourier velocity encoded M-Mode MRT-Techniken und PWV-Messungen bei Erwachsenen besonders im höheren Lebensalter eine Zunahme der PWV und eine Veränderung der aortalen Diameter nachweisen konnten. (Rogers, Hu et al. 2001, Taviani, Hickson et al. 2011) Eine Untersuchung an Kindern wies eine Zunahme der Compliance mit steigendem Alter auf, welche auf die wachstumsbedingte Größenzunahme der Aorta zurückgeführt wurde. In der Studie konnte additiv gezeigt werden, dass die aortale Compliance auf die BSA bezogen mit dem Alter jedoch abnimmt. Hieraus wurde geschlossen, dass bereits im Kindesalter eine physiologische Abnahme der aortalen Dehnbarkeit vorliegt. (Senzaki, Akagi et al. 2002) Bei Patienten mit Aortenisthmusstenose ist bekannt, dass es frühzeitig und über das normale Maß hinausgehend zu strukturellen und funktionellen Gefäßveränderungen der Aorta kommen kann (s. Kapitel 1.2.7). Unklar ist jedoch, ob sich die verschiedenen Therapieoptionen unterschiedlich auf die Bioelastizität der Aorta auswirken. In der hier vorliegenden Studie wurden die Dehnbarkeit und PWV als Parameter für die Beurteilung der Elastizität der Aorta gewählt. Es wurde vermutet, dass es möglicherweise Unterschiede hinsichtlich der Bioelastizität der Aorta zwischen den beiden Behandlungsgruppen gibt. Sowohl der Einsatz eines Stents, als auch die Operation beeinflussen die natürliche Gefäßstruktur. Hinweise hierfür liefern Studien, die bei Patienten nach Stentimplantation zeigen konnten, dass diese Patienten zu nächtlichem Bluthochdruck neigen (sog. Non-Dipping). (Eicken, Pensl et al. 2006, Bondanza, Calevo

et al. 2016) Auf der anderen Seite wurde bei Patienten nach stattgehabter Operation beschrieben, dass Narbengewebe, welches sich im Anschluss an die Operation im aortalen Gefäßbett bildet, zum Auftreten von Langzeitkomplikationen wie einem arteriellen Hypertonus führen kann. (Kühn, Baumgartner et al. 2009)

Trotz einer signifikant auffälligen Altersdifferenz zum Behandlungszeitpunkt zeigten die Ergebnisse keine Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen für die Dehnbarkeit der Aorta und der PWV. Während die Operations-Gruppe im Median mit einem Alter von 0,43 Lebensjahren therapiert wurde, erhielten die Patienten der Stent-Gruppe ihre Behandlung erst in einem Alter von 6,73 Lebensjahren.

Als Erklärung ist denkbar, dass es bei Patienten mit Aortenisthmusstenose intrinsische Gefäßwandveränderungen vorliegen. Diese Überlegung lässt sich anhand verschiedener Studien stützen: Bereits 2001 wurde eine verminderte Dehnbarkeit der Aorta bei Patienten mit operativ therapierter Aortenisthmusstenose festgestellt. Hierbei war auffällig, dass die Patienten eine reduzierte Anpassungsfähigkeit der Gefäße an Blutdruckschwankungen auch nach erfolgreicher Operation zeigten. (de Divitiis, Pilla et al. 2001) Menon et al. analysierten 2012 die endothelialen Veränderungen vor und nach einer Aortenisthmusstenose-Korrektur bei Mäusen. Hierbei wurde deutlich, dass vaskuläres Remodeling und endotheliale Dysfunktion sowohl bei Tieren mit nativer, als auch mit behandelter Aortenisthmusstenose auftraten. Dies wurde daran festgemacht, dass es in beiden Gruppen zu einer Abnahme des SM-Myosins kam. (Menon, Eddinger et al. 2012) Eine Studie von Meyer et al. zeigt ebenfalls, dass Patienten, die vor einer erfolgreichen Operation keine arterielle Hypertonie als Begleiterkrankung aufwiesen, eine arterielle Hypertonie als Langzeitkomplikation während der Nachkontrollen, trotz frühzeitiger Behandlung, entwickelten. (Meyer, Joharchi et al. 2005) Die Ergebnisse einer Studie von Harris et al. aus dem Jahre 2007 ergänzen diese Auffälligkeiten. Die Autoren konnten nachweisen, dass es bei Aortenisthmusstenose auch zu Fibrosierungen im nicht unmittelbar betroffenen Operationsgebiet - sprich unabhängig vom Eingriff - kam. Somit wurde demonstriert, dass selbst eine frühzeitige operative Therapie der Aortenisthmusstenose die Langzeitkomplikationen nicht ausreichend verhindern kann. (Harris, Johnson et al. 2007) Man kann annehmen, dass bei Patienten mit Aortenisthmusstenose das Auftreten von Gefäßpathologien und deren Folgen vor allem auf intrinsische Veränderungen unter Aortenisthmusstenose zurückzuführen ist. Diese

könnten eine mögliche Erklärung darstellen weshalb die Ergebnisse in der hier vorliegenden Studie trotz der zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführten Therapie (Operation und Stentimplantation) nicht signifikant verschieden waren.

In anderen Studien wurde zusätzlich die Hypothese formuliert, dass es bei den betroffenen Patienten nicht nur zu intrinsischen Gefäßveränderungen kommt, sondern die Aortenisthmusstenose an sich eine Systemerkrankung darstellt. Warnes et al. diskutierten im Jahr 2003 die Möglichkeit, dass eine Aortenisthmusstenose in Kombination mit einer bikuspiden AoK auf den Komplex einer diffusen Gefäßpathologie hinweist, konnten dafür jedoch keine ausreichenden Hinweise liefern. (Warnes 2003) Nachfolgende Studien untermauerten diese Annahme. Beispielsweise beschrieben Polson et al., dass bereits vor Operation eine vagale Aktivitätsminderung sowie ein erhöhter Steifigkeitsgrades der Aorta bei Neugeborenen mit Aortenisthmusstenose gefunden werden konnten. (Polson, McCallion et al. 2006) In weiteren Studien konnte anhand der Renin-, Baroreflex- und Barorezeptor-Aktivitäten ein systemischer Einfluss der Aortenisthmusstenose auf den Zustand der Barorezeptoren und damit auf die Anpassung an Blutdruckschwankungen ermittelt werden. Dies macht den Verdacht auf eine Fehlentwicklung des RAAS-Systems sowie das Vorliegen einer autonomen Dysfunktion schon vor Beginn einer operativen Therapie wahrscheinlich. (Sehested, Baandrup et al. 1982, Beekman, Katz et al. 1983, Ross, Clapp et al. 1992, Lee, Hemmes et al. 2017) Geht man davon aus, dass die Fehlregulation des autonomen Nervensystems tatsächlich dem Vorliegen einer Aortenisthmusstenose geschuldet sein könnte, wären die Gefäßveränderungen unabhängig vom therapeutischen Eingriff zu sehen. Auf der Basis der genannten Studien ergibt sich somit die Vermutung, dass die Aortenisthmusstenose eine Systemerkrankung darstellt. Auch andere Autoren sind bisher zu diesem Ergebnis gekommen; die wissenschaftliche Diskussion hierzu ist jedoch noch nicht beendet und bedarf weiterer Studien. (Meyer, Joharchi et al. 2005, Vogt, Kuhn et al. 2005, Kühn, Baumgartner et al. 2009, Brown, Burkhart et al. 2013)

Anhand der Korrelationsergebnisse der aortalen Dehnbarkeitsparameter ließ sich zudem ein umgekehrter Zusammenhang der Werte mit Alter, Gewicht, BMI und BSA der Patienten feststellen. In einer Studie von Voges et al. fand sich eine Korrelation der PWV und der Dehnbarkeit mit Gewicht und Größe gesunder Jugendlicher. Es ist somit naheliegend, dass die Zusammenhänge bezüglich der Parameter Gewicht, BMI und BSA

das Wachstum der Patienten widerspiegeln, da sich die Patienten der Dissertations-Studie ebenfalls im Wachstum befanden. (Voges, Jerosch-Herold et al. 2012) Zudem konnten Autoren in einer anderen Studie einen Zusammenhang des Alters mit der PWV und der Dehnbarkeit der Aorta bei Patienten mit Aortenisthmusstenose feststellen. (Voges, Kees et al. 2016) Zwar gilt eine Zunahme der PWV mit dem Alter als physiologisch, es ist jedoch auffällig, dass die PWV in der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie schon im Kindes- und Jugendalter eine Abhängigkeit vom Alter zeigt. Die Bioelastizität von Patienten mit Aortenisthmusstenose nimmt daher möglicherweise früher ab als unter physiologischen Bedingungen. Dies könnte auf ein bereits im Kindes- und Jugendalter erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hindeuten. Es wäre somit ratsam, die Patienten engmaschig im Verlauf zu kontrollieren und eine Vermeidung von zusätzlichen Risikofaktoren wie Nikotin-Konsum oder Adipositas, die eine weitere Verschlechterung der Gefäßzustände bewirken könnten, anzustreben. (Lee and d'Udekem 2014)

In der Zusammenschau der Ergebnisse zeigt sich hinsichtlich der beiden Therapieverfahren Operation versus endovaskuläre Stentimplantation kein Unterschied in Bezug auf die Bioelastizität der Aorta. Es kann vermutet werden, dass insbesondere intrinsische Gefäßpathologien für die in der Literatur beschriebene reduzierte Bioelastizität bei Aortenisthmusstenose verantwortlich sind.

4.2. Veränderungen der systolischen und diastolischen Ventrikelfunktion

Ventrikuläre Veränderungen spielen bei der Einschätzung der Krankheitsentwicklung bei Patienten mit Aortenisthmusstenose ebenfalls eine große Rolle. Die kardiovaskuläre MRT ist der Goldstandard für die Beurteilung der Ventrikelvolumina und –funktion sowie die myokardiale Masse. Einige Autoren beschreiben zusätzlich zu der Volumetrie der Ventrikel die linksatrialen Volumenparameter als aussagekräftige Parameter für die linksventrikuläre Funktion. Da die ventrikuläre Füllung stark mit dem atrialen Reservoir korreliert, können Rückschlüsse auf eine diastolische Dysfunktion gezogen werden. Dies wiederum ermöglicht Aussagen bezüglich der kardiovaskulären Morbidität. (Lam, Mullen et al. 2009, Farzaneh-Far, Ariyaratnam et al. 2011, Kaminski, Steel et al. 2011, Sarikouch, Koerperich et al. 2011, Voges, Kees et al. 2016)

Verschiedene Autoren evaluierten einen Zusammenhang der aortalen Gefäßelastizität mit der linksventrikulären Masse bei Patienten mit Aortenisthmusstenose. Sie schlossen anhand der Ergebnisse, welche eine Erhöhung der linksventrikulären Masse aufwiesen, auf ein vergrößertes kardiovaskuläres Risiko. (Ong, Canter et al. 1992, Brili, Dernellis et al. 1998, di Salvo, Pacileo et al. 2007, Ou, Celermajer et al. 2008)

Andere Studien konnten zeigen, dass eine reduzierte Aortenelastizität mit einer diastolischen Dysfunktion einhergeht. Florianczyk et al. untersuchten 2011 anhand von echokardiographischen Daten die Vorhoffunktion bei Patienten mit Aortenisthmusstenose. Sie konnten einen verminderten linksatrialen Bluteinstrom zeigen. Dieses Ergebnis führte zur Annahme einer Störung der myokardialen Relaxation bei Patienten mit operativ therapierter Aortenisthmusstenose. (Florianczyk and Werner 2011) Von Voges et al. wurde 2016 beschrieben, dass das LA_{ac} sowie das LA_{min} in einer Studie mit Patienten mit operativ therapierter Aortenisthmusstenose signifikant erhöht waren. Zusätzlich waren die Funktionsparameter des linken Atriums signifikant erniedrigt. Die Autoren stellten ferner einen Zusammenhang zwischen diesen Veränderungen mit einer reduzierten Elastizität der Aorta her. (Voges, Kees et al. 2016)

In der vorliegenden MRT-Studie wurde eine Analyse der Ventrikel und des linken Atriums inklusive Volumen-, Funktions- und Muskelmassebestimmung durchgeführt. (Forbes, Kim et al. 2011, Torok, Campbell et al. 2015) Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Aortenisthmusstenose, die operiert wurden, und Patienten, die mittels endovaskulärer Stentimplantation behandelt wurden. Dies ist im Kontext mit den Ergebnissen für die Bioelastizität zu betrachten und unterstützt die unter Kapitel 4.1. erläuterte Annahme, dass bei Patienten mit Aortenisthmusstenose ein intrinsisches Gefäßproblem vorliegt.

4.3. T1-Mapping zur Untersuchung der myokardialen Vitalität

Bisher sind keine ausreichenden Untersuchungen bezüglich der Beziehungen zwischen dem T1-Mapping und weiteren Parametern wie z.B. dem Alter der Patienten oder der aortalen Bioelastizität durchgeführt worden. Zudem bestehen bisher keine Studien über Normwerte im Kindesalter. Riesenkampff et al. machten jedoch darauf aufmerksam, dass bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern die T1-Werte im Vergleich zu herzgesunden

Probanden erhöht sind. (Riesenkampff, Messroghli et al. 2015) Außerdem liegen Hinweise dafür vor, dass es bei Patienten mit Aortenisthmusstenose zu myokardialen Veränderungen kommen kann. Schon im Jahr 1980 beschrieben Cheitlin et al. einen erhöhten Gehalt an Fibrosen in der Myokardbiopsie verstorbener Patienten mit Aortenisthmusstenose. (Cheitlin, Robinowitz et al. 1980) Zurzeit wird diskutiert, dass diese auf die unter Kapitel 1.2.7 beschriebene endotheliale Dysfunktion zurückzuführen sind, aus welcher eine abnormale koronare Flussreserve resultiert. Die Perfusionsmessung der Koronararterien von Patienten mit Aortenisthmusstenose lieferte in einer Studie von Cook et al. erste Hinweise für eine Flussminderung. (Cook, Ferketich et al. 2009) Die Autoren untersuchten die myokardiale Perfusion mittels einer Stress-MRT unter Gabe eines Vasodilatators (Adenosin). Hierbei wurde auch ohne Hinweise auf das Vorliegen einer Atherosklerose oder pectoraler Beschwerden trotz operativer Behandlung eine Reduktion der Koronarreserve festgestellt. In der aufgeführten Studie wurde diskutiert, dass die steifere Aorta bei Patienten mit Aortenisthmusstenose zu einer erniedrigten Koronarperfusion führt und über den dadurch bedingten myokardialen Sauerstoffmangel eine Schädigung des Myokards hervorrufen kann. (Cook, Ferketich et al. 2009) Voges et al. diskutierten ferner, dass durch die erhöhte PWV ein diastolisch erniedrigter Blutdruck vorliegen kann, welcher sich potenziell ungünstig auf die Koronarperfusion auswirken könnte, insbesondere im Zusammenhang mit erhöhten enddiastolischen Drücken im Ventrikel. Zusammengenommen könnten somit der erhöhte myokardiale Sauerstoffverbrauch, die linksventrikuläre Hypertrophie und die reduzierte Koronarperfusion die Funktion des linken Ventrikels beeinträchtigen. (Voges, Kees et al. 2016) Auf Basis dieser Vermutungen wurde die Evaluation der T1-Werte im Rahmen der vorliegenden Studie durchgeführt und die Auswirkungen der verschiedenen Therapiemöglichkeiten auf das Myokard verglichen. Erhoben wurden native T1-Werte, T1-Werte nach KM-Gabe sowie das ECV.

Für die beiden Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, was die Vermutung zulässt, dass sich die Therapieoptionen Operation und endovaskulärer Stenteinsatz auch im Hinblick auf die Vitalität des Myokards nicht unterscheiden. In der hier vorliegenden Arbeit wurde außerdem der Zusammenhang der T1-Werte mit den Patientencharakteristika und den aortalen Elastizitätsparametern untersucht. Hierbei zeigte sich ein Zusammenhang der T1-Durchschnittswerte vor KM-Gabe mit den Patientencharakteristika Gewicht, BMI, BSA und Alter zum Zeitpunkt der MRT. Nach

KM-Gabe fiel ein Zusammenhang der T1-Durchschnittswerte mit der Dehnbarkeit und der PWV im AoB auf.

Ein Zusammenhang mit dem Alter ließ sich bereits in vorhergegangenen Studien herstellen. Roy et al. beschrieben Korrelationen der T1-Werte mit dem Alter und dem Geschlecht sowohl bei herzgesunden, als auch bei Patienten mit erhöhtem Risikoprofil. Sie erhoben in einer umfassenden Studie Normalwerte für das T1-Mapping mit Patienten ab einem Alter von über 20 Jahren. (Roy, Slimani et al. 2017) Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich in einer weiteren Studie von von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. aus dem Jahr 2013. Die Autoren untersuchten eine Gruppe von 60 Freiwilligen, für die Normalwerte für jeweils 20 Patienten in einem Alter von 20 bis 39, 40 bis 59 und 60 bis 80 Jahren erhoben wurden. (von Knobelsdorff-Brenkenhoff, Prothmann et al. 2013) Im gleichen Jahr zeigte eine andere Studie, dass die T1-Werte mit dem Alter und zusätzlich erhöhtem Fettanteil im Körper korrelierten. (Ferreira, Holloway et al. 2013) Bereits 2012 wurde von Ugander et al. diesbezüglich ein möglicher Pathomechanismus diskutiert: Die Autoren postulierten, dass mit voranschreitendem Alter die Myozyten an Masse verlieren, während es zu einer Zunahme an Kollagen kommt. Hieraus resultiert eine passive Steifigkeit des linken Ventrikels, woraus eine diastolische Dysfunktion mit Minderversorgung des Myokards entsteht. Die Autoren zeigten dies anhand einer Korrelation des ECV mit dem Alter der Probanden. (Ugander, Oki et al. 2012) Eine Korrelation der T1-Werte fand sich in einer weiteren Studie ausschließlich bei Risikopatienten mit Kardiomyopathie. (Puntmann, Voigt et al. 2013) In einer großen multiethnischen Studie mit Atherosklerose-Patienten (MESA) von Liu et al. konnte eine Korrelation von T1- sowie ECV-Werten mit dem Alter bei männlichen Probanden mit Risikoprofil erhoben werden. Frauen und gesunde Probanden hingegen wiesen keine Abhängigkeit vom Alter auf. Untersucht wurden Patienten ab einem Alter von über 50 Jahren. (Liu, Liu et al. 2013) Andere Studien hingegen konnten bei gesunden Erwachsenen keinen Zusammenhang der T1-Werte mit dem Alter nachweisen. (Dabir, Child et al. 2014)

Die hier präsentierten Ergebnisse ergänzen die Aussagen der beschriebenen Studien. Die Autoren Roy und von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al. konnten eine Abhängigkeit der T1-Werte vom Alter bei ab 20-jährigen Patienten ermitteln. Zudem konnte in den Studien von Puntmann und Liu et al. eine Altersabhängigkeit der T1-Werte bei Patienten mit Risikoprofil nachgewiesen werden. Dies stimmt ebenfalls mit den Ergebnissen der

vorliegenden Studie überein, da Patienten mit Aortenisthmusstenose als Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko klassifiziert werden können. Der Unterschied bezüglich der Ergebnisse für gesunde Probanden in der Studie von Dabir et al. lässt sich zusätzlich zu einem nicht vorhandenen gesundheitlichen Risiko daran erklären, dass die Alterspopulationen der Studien im Vergleich zu der vorliegenden Studie sehr differierten. Zusammenfassend ist somit von einer Abhängigkeit der T1-Werte vom Alter auszugehen. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurden in den erwähnten Arbeiten insbesondere Erwachsene und keine Kinder untersucht. Die Ergebnisse der dieser Arbeit hier zugrundeliegenden Studie zeigen daher soweit bekannt erstmals eine solche Korrelation der T1-Werte mit dem Alter bei Patienten, deren Studienpopulation auch Kinder und Jugendliche beinhaltete.

Die vorliegende Arbeit zeigt außerdem eine Abhängigkeit der T1-Werte von der körperlichen Konstitution der untersuchten Patienten. Es könnte vermutet werden, dass z.B. Risikofaktoren wie Adipositas mit der myokardialen Vitalität in Zusammenhang stehen. Die Hypothese würde die Ergebnisse der Studie von Ferreira et al. stützen, dass veränderte T1-Werte ggf. mit dem Fettanteil im Körper in Zusammenhang gebracht werden können. Es gilt jedoch zu beachten, dass in der vorliegenden Studie eine relativ kleine Anzahl an Patienten untersucht worden ist. Somit sind an dieser Stelle zukünftige Studien zu empfehlen, um die beobachteten Zusammenhänge weiterführend zu untersuchen.

Desweiteren bestand in der vorliegenden Studie eine Abhängigkeit der T1-Werte nach KM-Gabe von der Dehnbarkeit und der PWV. In mehreren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass niedrige T1-Werte nach KM-Gabe in myokardial veränderten Regionen bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion auftraten. (Messroghli, Radjenovic et al. 2004, Sibley, Noureldin et al. 2012) Es ist jedoch zusätzlich anzunehmen, dass auch eine erhöhte Steifigkeit der Aorta zu veränderten T1-Parametern führt. Bereits 2012 beschrieben Senzaki et al. die Erkrankung der Aortenisthmusstenose als sog. „Coupling Disease“. Damit sollte deutlich gemacht werden, dass die Elastizitätsminderung nicht nur die endotheliale Struktur von Gefäßen schädigt, sondern es auch zu einer Veränderung der Ventrikelstruktur kommt. (Senzaki, Iwamoto et al. 2008) Dies geht mit der von Cavalcante et al. beschriebenen Annahme einher, dass die myokardiale Veränderung möglicherweise mit der Elastizitätsminderung zusammenhängt. (Cavalcante, Lima et al. 2011)

Betrachtet man das vorliegende Ergebnis, kann von einer Abhängigkeit der T1-Werte im Kindes- und jüngeren Erwachsenenalter ausgegangen werden. Die Beziehung zwischen Pulswellengeschwindigkeit und nativen T1-Werten deutet darauf hin, dass eine aortale Elastizitätsminderung möglicherweise eine frühzeitige, diffuse, myokardiale Fibrose begünstigt. Damit ließe sich die zuvor beschriebene Annahme stützen, dass die diastolische Dysfunktion (widergespiegelt durch T1-Mapping) mit der aortalen Elastizität (widergespiegelt durch PWV und Dehnbarkeit) zusammenhängt. Insgesamt gilt es jedoch zu beachten, dass in der vorliegenden Studie eine sehr kleine Subgruppe der Patienten nach KM-Gabe untersucht worden ist. Somit sind an dieser Stelle weiterführende Studien zu empfehlen.

Zusammenfassend können aus den dargelegten Ergebnissen folgende Schlüsse gezogen werden: Zunächst lassen sich keine Unterschiede bezüglich der beiden Therapieverfahren Operation und endovaskuläre Stentimplantation finden. Die T1-Relaxationszeiten scheinen bei Patienten mit Aortenisthmusstenose jedoch bereits bei Kindern und Jugendlichen altersabhängig zu sein, was möglicherweise auf vermehrte myokardiale Strukturveränderungen schon im frühen Alter hindeutet. Außerdem konnte in der vorliegenden Studie eine Abhängigkeit der T1-Werte von der PWV ermittelt werden, welche auf eine ventrikuloarterielle Kopplung rückschließen lässt. Nicht zuletzt auch aufgrund des Zusammenhangs der T1-Werte mit dem Gewicht, dem BMI und der BSA der Patienten empfehlen sich daher eine rechtzeitige Behandlung, eine Reduktion etwaiger Risikofaktoren sowie engmaschige Kontrolluntersuchungen inklusive einer Evaluation der Gefäßzustände und des Myokards. (Sibley, Noureldin et al. 2012)

4.4. Stärken des Untersuchungsverfahrens

Im Rahmen der Diskussion soll auch auf die Vorteile der angewandten Untersuchungen eingegangen werden. Die kardiovaskuläre MRT ermöglicht eine optimale Darstellung der Blutgefäße und weist eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 82% bei der Erkennung und Beurteilung der Aortenisthmusstenose auf. (Fratz, Chung et al. 2013)

Als weiterer Vorteil gilt, dass der Einsatz ionisierender Strahlung vermieden wird. (Metafratzi, Efremidis et al. 2002, Farzaneh-Far, Ariyarahaj et al. 2011)

T1-Mapping ist ein neues Verfahren, welches Vorteile gegenüber anderen MRT-Techniken bietet. (Schelbert and Messroghli 2016) Messroghli et al. machten in ihrem zusammenfassenden Review von 2017 darauf aufmerksam, dass das T1-Mapping für die Detektion von myokardialer Fibrose und kardialem Remodeling eingesetzt werden kann und führten in diesem Zusammenhang angeborene Herzfehler als Erkrankungen auf, bei denen mit diesen Veränderungen zu rechnen sei. (Messroghli, Moon et al. 2017) Auch Sibley et al. konstatierten, dass der Einsatz des T1-Mappings zur Detektion myokardialer Fibrosen ergänzend zur LE-Technik als zuverlässige Methode zum Einsatz kommen kann. (Sibley, Noureldin et al. 2012)

Die hohe Intra- und Interobserver-Reproduktivität der Methodik ist zusätzlich zu erwähnen. Diese gilt in Bezug auf die MOLLI-Aufnahmen, die in dieser Arbeit akquiriert wurden. Roy et al. dokumentierten in ihrer Studie einen Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten von 0,81 bis 0,99 und einen Tagesvariationskoeffizienten von 6,2 % für das T1-Mapping und 11,5 % für die ECV-Analyse. (Roy, Slimani et al. 2017) Dies zeigt eine hohe Unabhängigkeit vom Durchführenden (Objektivität) sowie eine hervorragende Reproduzierbarkeit (Retest-Reliabilität) der Untersuchungsergebnisse. Außerdem lässt sich für die T1-Werte erwähnen, dass sich diese gut zur wiederholenden Begutachtung des Langzeitverlaufes eignen. (Bottini, Carr et al. 1995, Taylor, Salerno et al. 2016)

Ein weiterer Vorteil ist, dass für die nativen T1-Aufnahmen kein KM gebraucht wird. Obwohl Gadolinium-haltiges KM als generell gut verträglich gilt (die wenigen häufigen Auffälligkeiten umfassen vor allem Allgemeinsymptome wie Kopfschmerzen und Übelkeit), wurden trotzdem seltene Nierenschäden als mögliche Nebenwirkung beschrieben. (Fratz, Chung et al. 2013) In dieser Studie erhielt nur ein kleiner Anteil der rekrutierten Patienten KM (n = 12).

Die aufgeführten Aspekte zusammengenommen lässt sich sagen, dass die kardiovaskuläre MRT und das T1-Mapping als gut geeignete Verfahren für die vorliegende Studie erschienen.

4.5. Limitationen der Studie

Die Studie unterlag in ihrer Konstruktion verschiedenen Limitationen.

Generell gilt bei der Anwendung magnetresonanztomographischer Untersuchungsverfahren, dass es bei Patienten, die mittels eines Stents versorgt wurden, häufig zu einem Kontrastverlust im Interventionsbereich kommt. Vor allem SSFP-Sequenzen, die in dieser Studie zum Einsatz kamen, sind für diese Art von Störung insbesondere bei höheren Feldstärken anfälliger (s. **Abb. 15**).

Bezüglich der Flussmessungen gilt, dass diese in Abhängigkeit von der HF gemessen werden und somit eine Variation im Herzrhythmus ebenfalls einen Störfaktor darstellen kann. Desweiteren können bei Flussmessungen Turbulenzen in den Gefäßen zu einer Fehlermessung führen. (Fratz, Chung et al. 2013)

Die Erhebung der T1-Werte gilt als ebenso sensibel für Artefakte. Es ist hierbei vor allem eine Abhängigkeit von Patientenbewegungen im Gerät, kardialen Arrhythmien, renaler Clearance sowie dem Blutfluss zu beachten. (Puntmann, Peker et al. 2016)

Diese Einschränkungen wurden nach besten Möglichkeiten reduziert, indem ängstliche Patienten beruhigt wurden. Ein Patient wurde im Rahmen der klinisch notwendigen Untersuchung aufgrund des jungen Alters sediert. Patienten, bei denen die Aufnahmen aufgrund der reduzierten Bildqualität nicht auswertbar waren, wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen. Als Problem bei der Interpretation der T1-Werte ist bekannt, dass das Verfahren bisher noch nicht ausreichend standardisiert ist, um die Ergebnisse hinreichend mit anderen Studien vergleichen zu können. (Messroghli, Moon et al. 2017) Zudem liegen bislang keine Normwerte für Patienten im Kindes- und Jugendalter vor. (Riesenkampff, Messroghli et al. 2015) Hierbei wäre es von Vorteil gewesen, eine gesunde Vergleichsgruppe zu untersuchen.



Abb. 15: *Native 3-Tesla-MRT-Aufnahme eines Stents im Isthmusbereich; typische Kontrastminderung s. Pfeile*

Auch der klinische Ablauf barg Risiken für eine Fehleinschätzung der Ergebnisse. Zu erwähnen ist ferner, dass die Volumenentwicklung des Herzens in kindlichen und jugendlichen Körpern nicht exakt linear zum Verhältnis der Körperoberfläche gesehen werden kann. Nichtsdestotrotz wird der Bezug zur BSA auch in anderen Studien als gängige Praxis angewandt. (Fratz, Chung et al. 2013, Taylor, Salerno et al. 2016, Dijkema, Leiner et al. 2017) Außerdem waren geringe zeitliche Unterschiede der Bildakquisition im Anschluss an KM-Gaben nicht immer zu verhindern. Im Allgemeinen wird beim T1-Mapping ein Zuwarten von 10 – 30 min nach KM-Gabe empfohlen, bevor mit der Akquisition der Bilder begonnen wird. (Messroghli, Radjenovic et al. 2004) Schlussendlich ist zu berücksichtigen, dass sich die beiden Gruppen nicht ganz homogen zusammensetzten. Während die Operations-Gruppe nur aus Patienten bestand, die operiert worden sind, beinhaltete die Stent-Gruppe auch Patienten, die nachträglich einer Operation zugeführt wurden. Hierbei ist zu erwähnen, dass es teilweise schwierig war, Patienten für die Studie zu rekrutieren. Ein häufiges Problem war die Bereitschaft der Eltern, ihre chronisch kranken Kinder einer zusätzlichen Untersuchung zuzuführen. Daher wurde die Verteilung retrospektiv vorgenommen, ein Umstand, der die Ergebnisse beeinflusst haben könnte, da sich die Gruppen folglich aneinander anglichen. Der Grund für die retrospektive Neuverteilung war, dass somit die Stichproben für die statistischen Untersuchungen in ihrer Größe vergleichbar gehalten werden konnten.

4.6. Schlussfolgerung

Es gibt klare Hinweise, dass bei Patienten mit Aortenisthmusstenose die Bioelastizität der Aorta eingeschränkt ist und sich dieser Umstand möglicherweise ungünstig auf die Ventrikelfunktion und die Myokardstruktur auswirken kann. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob Unterschiede der aortalen Bioelastizität, der systolischen und diastolischen Ventrikelfunktion sowie der myokardialen Struktur zwischen den beiden Therapieverfahren Operation bzw. endovaskulärer Stentimplantation bestehen. Festgemacht wurde dies anhand von der aortalen Bioelastizität, der systolischen und diastolischen Ventrikelfunktion sowie der myokardialen Struktur.

In vorhergegangenen Studien wurde untersucht, welche klinisch relevanten Folgen die Behandlungsverfahren Operation und Stentimplantation nach sich ziehen. Ein direkter Vergleich der Operation mit einer interventionellen Technik sowie ein Vergleich dieser bezüglich der Bioelastizität fehlte jedoch bisher. Ein solcher Vergleich wurde in der vorliegenden Arbeit durchgeführt. Die vorliegenden Daten der Studie zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der aortalen Bioelastizität, der systolischen und diastolischen Ventrikelfunktion sowie der myokardialen Struktur zwischen den beiden Therapieverfahren. Dieses Ergebnis könnte den in vielen Studien angesprochenen Verdacht untermauern, dass bei Patienten mit Aortenisthmusstenose das Vorliegen einer intrinsischen Gefäßpathologie – ggf. in Form einer Systemerkrankung – denkbar ist.

In der vorliegenden Studie wurde zusätzlich T1-Mapping zur myokardialen Gewebecharakterisierung angewendet. Die Ergebnisse zeigten eine Abhängigkeit der nativen T1-Werte vom Alter und den Körpermaßen der Patienten. Die gezeigte Altersabhängigkeit der nativen T1-Werte sollte zusätzlich in weiteren Studien auch bei herzgesunden Kindern überprüft werden. Außerdem wurde der Rückschluss gezogen, dass eine frühmögliche Therapie mit engmaschigen Nachkontrollen sinnvoll ist. Diese Arbeit gibt weiterhin einen Anlass dazu, im Rahmen der Nachuntersuchung sowohl eine Kontrolle der Bioelastizität der Aorta und ggf. der myokardialen Vitalität zu empfehlen. Die kardiovaskuläre MRT ermöglicht neben Untersuchung der biventrikulären Funktion und der anatomischen Darstellung der Aorta auch die Beurteilung der aortalen Elastizität sowie der myokardialen Struktur.

5. Zusammenfassung

Einleitung: Die Aortenisthmusstenose kann mittels Operation oder endovaskulärer Stentimplantation therapiert werden. Eine Analyse der aortalen Elastizitätsparameter sowie der Ventrikel und Vorhöfe lässt Rückschlüsse bezüglich der Langzeit-Veränderungen unter den verschiedenen Therapiemaßnahmen zu. Ziel dieser MRT-Studie war es, Patienten nach Operation bzw. Stenteinsatz auf Unterschiede bezüglich ihrer aortalen Bioelastizität und Ventrikelstruktur zu vergleichen.

Methoden: 50 Patienten nach Behandlung einer Aortenisthmusstenose wurden in die Studie eingeschlossen und mittels 3-Tesla-MRT untersucht. Das durchschnittliche Patientenalter lag bei $20,52 \pm 9,52$ Jahren. Es wurde eine Volumetrie des linken und rechten Ventrikels (LVEDV, RVEDV, LVESV, RVESV) sowie des linken Atriums (LA_{max} , LA_{min} , LA_{ac}) durchgeführt. Zusätzlich wurden die ventrikulären und atrialen Funktionsparameter (LVSV, RVSV, LVEF, RVEF bzw. $LAEF_{reserve}$, $LAEF_{passiv}$, $LAEF_{contractile}$) erhoben, wobei die diastolische Funktion anhand der atrialen Funktion rückgeschlossen wurde. Ebenso wurde die Dehnbarkeit der Aorta an sechs und die PWV an zwei spezifischen Positionen evaluiert. Zusätzlich wurde eine Untersuchung des Myokards mittels nativem T1-Mapping vor KM-Gabe durchgeführt. Bei 12 Patienten erfolgte das T1-Mapping einschließlich ECV-Messung zusätzlich nach KM-Gabe. Außerdem wurde bei 40 Patienten eine Echokardiographie vorgenommen.

Ergebnisse: 18 Patienten nach interventioneller Stent-Therapie wurden mit 32 operierten Patienten verglichen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der beiden Patientenkollektive im Hinblick auf Volumetrie, Funktionsparameter, Dehnbarkeit, PWV und T1-Mapping. Die Dehnbarkeit der AoW korrelierte negativ mit jeweils Gewicht, BMI, BSA und dem Alter der Patienten ($r = -0,53$ bis $-0,56$; $p < 0,001$). Die nativen T1-Relaxationszeiten korrelierten negativ mit Gewicht, BMI, BSA und Alter der Patienten ($r = -0,58$ bis $-0,66$; $p < 0,001$). Die T1-Relaxationszeiten nach KM-Gabe korrelierten positiv mit der Dehnbarkeit ($r = 0,66$; $p < 0,05$) und negativ mit der PWV ($r = -0,71$; $p < 0,05$).

Fazit: Patienten mit Aortenisthmusstenose, die einer Operation zugeführt wurden, zeigten keine Unterschiede bezüglich der aortalen Elastizität zu denen, die mittels einer Stentimplantation behandelt wurden. Daher ist anzunehmen, dass andere Faktoren wie beispielsweise intrinsische aortale Wandveränderungen einen größeren Einfluss auf die Elastizität aufweisen als die Methode der Reparatur. Zusätzlich zeigten die T1-Daten eine Abhängigkeit vom Alter, sodass hier weitere Follow-up Studien zu empfehlen sind.

6. Summary

Background: Previous studies have shown impaired aortic bioelasticity and altered left ventricular mechanics in patients with aortic coarctation (CoA) even after successful CoA repair. However, only a few studies exist comparing patients after surgical and interventional CoA treatment. The aim of this cardiovascular magnetic resonance (CMR) imaging study was to assess aortic bioelasticity and LV properties in CoA patients who underwent endovascular stent implantation or surgical CoA repair.

Methods: 50 patients (20.5 ± 9.5 years, 64% male) underwent 3-Tesla CMR. Eighteen patients were treated with endovascular stent implantation and 32 patients had surgical CoA repair. We performed volumetric analysis of both ventricles (LV, RV) and left atrium (LA) to measure biventricular end-diastolic and -systolic volumes (LVEDV, LVESV, RVEDV, RVESV), ejection fractions (LVEF, RVEF), left atrial volumes (LA_{max} , LA_{min} , LA_{ac}), and functional parameters ($LAEF_{reserve}$, $LAEF_{passiv}$, $LAEF_{contractile}$). Furthermore, aortic distensibility at six specific aortic positions and aortic pulse wave velocity (PWV) at two locations were measured. Native T1 mapping was applied to examine LV myocardial tissue properties. In twelve patients additional post-contrast T1 mapping and ECV measurement was performed. Additional Echocardiography was performed in 40 patients.

Results: CMR measurements of LV, RV and LA parameters did not significantly differ between the surgical and the stent group. There was also no significant difference for aortic distensibility, PWV nor native T1 relaxation times between both groups. Distensibility of aortic root correlated negatively with age, BMI, BSA and weight ($r=-0.53$ to $r=-0.56$; $p<0.001$). Native T1 relaxation times correlated negatively with age, weight, BSA and BMI ($r=-0.58$ to $r=-0.66$; $p<0.001$). The subgroup analysis revealed that lower post-contrast T1 values were associated with lower aortic arch distensibility and with higher aortic arch pulse wave velocity ($r=0.66$ to $r=-0.71$; $p<0.05$).

Conclusions: CoA patients after surgical repair or endovascular stent implantation did not show significant difference of aortic elasticity. Thus, presumably other factors like intrinsic aortic wall abnormalities might have a greater impact on aortic wall elasticity than approach of repair. Interestingly, our data suggest that native T1 values are influenced by age so that an early follow up should be recommended.

7. Abkürzungsverzeichnis

<	kleiner als
>	größer als
≥	größer gleich
A.	Arterie
Abb.	Abbildung
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AoA	Aorta ascendens
AoB	Aortenbogen
AoD	Aorta descendens
AoDp	Aorta auf Höhe des Diaphragmas
AoI	Aortenisthmus
AoK	Aortenklappe
AoW	Aortenwurzel
AS	Aortenklappenstenose
ASD	Vorhofseptumdefekt
ASE	American Society of Echocardiography
AV-Klappe	Atrioventrikularklappe
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
bzw.	beziehungsweise
CI	Cardiac Index, Herzindex
CoA	dt. Aortenisthmusstenose, engl. coarctation of the aorta
ECV	Extrazelluläres Volumen
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
FOV	Field of View
ggf.	gegebenenfalls
HF	Herzfrequenz
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
ICD	Implantierbarer Cardioverter Defibrillatoren
KM	Kontrastmittel

KOF	Körperoberfläche
LE	Late enhancement
m/s	Meter pro Sekunde
MI	Mitralklappeninsuffizienz
min	Minuten
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MOLLI	Modified Look-Locker Inversion Recovery Sequenz
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MS	Mitralklappenstenose
MW	Mittelwert
NEK	Nekrotisierende Enterokolitis
PC	Phasen-Kontrast
PDA	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
post KM	nach Kontrastmittelgabe
pre KM	vor Kontrastmittelgabe
PS	Pulmonalstenose
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
ROI	Region of interest
SAX	Short Axis, Kurzachsenschnitt
s.	siehe
s.o.	siehe oben
SD	Standardabweichung
SM-Myosin	Smooth Muscle Myosin
sog.	sogenannte
SSFP	Steady-State-Free-Precession Sequenz
Tab.	Tabelle
TE	Echo Time
Tesla	SI-Einheit für magnetische Flussdichte
TGA	Transposition der großen Arterien
TR	Repetition Time
vgl.	vergleiche
Voxel	dreidimensionales Äquivalent eines Pixels
VSD	Ventrikelseptumdefekt

8. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Unbehandelte, juxtaduktale Aortenisthmusstenose eines 58-jährigen Patienten; 2
- Abb. 2:** Übersicht über die operativen Therapieverfahren; 9
- Abb. 3:** Stent im AoI; 11
- Abb. 4:** 3D-Rekonstruktion der thorakalen Aorta eines Patienten mit operierter Aortenisthmusstenose (Beispielpatient für Gruppe 1); 17
- Abb. 5:** Kurzachsenschnitte zum Zeitpunkt der Enddiastole (links) und Endsystole (rechts) 22
- Abb. 6:** Linksatriale Volumenbestimmung; 23
- Abb. 7:** Messpunkte entlang der Aorta zur Berechnung der Dehnbarkeit; 25
- Abb. 8:** Bestimmung der Flusskurven (Δt) der Aorta ascendens, proximalen Aorta descendens und distalen thorakalen Aorta descendens (A, C) durch Einzeichnen von ROIs in den PC-Aufnahmen (B, D; gezeigt ist hier jeweils das Magnitudenbild) 26
- Abb. 9:** Abstand der Messpunkte Δx ; 27
- Abb. 10:** Analyse der T1-Werte; 29
- Abb. 11:** Ermittlung des T1-Blutwertes mit Konturzeichnung im linken Ventrikel (links) und exponentieller Recovery-Kurve der Signalintensität des Blutes (rechts) 30
- Abb. 12:** Boxplot-Diagramm, Alter zum Zeitpunkt der Behandlung 32
- Abb. 13:** Aortale Dehnbarkeit, Korrelationen 38
- Abb. 14:** T1-Mapping, Korrelationen 41
- Abb. 15:** Native 3-Tesla-MRT-Aufnahme eines Stents im Isthmusbereich; 56

9. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Therapiemöglichkeiten im Überblick	12
Tab. 2: Patienten in der Übersicht	17
Tab. 3: Gruppenübersicht	18
Tab. 4: Patientencharakteristika	34
Tab. 5: Volumetrie des linken und rechten Ventrikels	35
Tab. 6: Linksatriale Volumina und Funktionsparameter	36
Tab. 7: Maximale aortale Querschnittsflächen	37
Tab. 8: Dehnbarkeit und PWV der Aorta	37
Tab. 9: Aortale Dehnbarkeit, Korrelationen	39
Tab. 10: Durchschnittswerte T1-Mapping	40
Tab. 11: T1-Mapping, Korrelationen	43
Tab. 12: Ergebnisse Echokardiographie	44
Tab. 13: Medikation zum Untersuchungszeitpunkt	82
Tab. 14: Begleiterkrankungen zum Untersuchungszeitpunkt	82

10. Literaturverzeichnis

Adeli, K., J. E. Raizman, Y. Chen, V. Higgins, M. Nieuwesteeg, M. Abdelhaleem, S. L. Wong and D. Blais (2015). "Complex biological profile of hematologic markers across pediatric, adult, and geriatric ages: establishment of robust pediatric and adult reference intervals on the basis of the Canadian Health Measures Survey." Clin Chem **61**(8): 1075-1086.

Amato, J. J., H. F. Rheinlander and R. J. Cleveland (1977). "A method of enlarging the distal transverse arch in infants with hypoplasia and coarctation of the aorta." Ann Thorac Surg **23**(3): 261-263.

Babu-Narayan, S. V., R. H. Mohiaddin, T. M. Cannell, I. V. Muhll, K. Dimopoulos and M. J. Mullen (2011). "Cardiovascular changes after transcatheter endovascular stenting of adult aortic coarctation." Int J Cardiol **149**(2): 157-163.

Balderrabano-Saucedo, N. A., A. Vizcaino-Alarcon, L. Reyes-de la Cruz, G. Espinosa-Islas, A. Arevalo-Salas and B. Segura-Stanford (2008). "[Left ventricular function in children after successful repair of aortic coarctation]." Rev Esp Cardiol **61**(11): 1126-1133.

Becker, A. E., M. J. Becker and J. E. Edwards (1970). "Anomalies associated with coarctation of aorta: particular reference to infancy." Circulation **41**(6): 1067-1075.

Beekman, R. H., B. P. Katz, C. Moorehead-Steffens and A. P. Rocchini (1983). "Altered baroreceptor function in children with systolic hypertension after coarctation repair." Am J Cardiol **52**(1): 112-117.

Bondanza, S., M. G. Calevo and M. Marasini (2016). "Early and Long-Term Results of Stent Implantation for Aortic Coarctation in Pediatric Patients Compared to Adolescents: A Single Center Experience." Cardiol Res Pract **2016**: 4818307.

Bottini, P. B., A. A. Carr, L. M. Prisant, F. W. Flickinger, J. D. Allison and J. S. Gottdiener (1995). "Magnetic resonance imaging compared to echocardiography to assess left ventricular mass in the hypertensive patient." Am J Hypertens **8**(3): 221-228.

Brili, S., J. Dernellis, C. Aggeli, C. Pitsavos, C. Hatzos, C. Stefanadis and P. Toutouzas (1998). "Aortic elastic properties in patients with repaired coarctation of aorta." Am J Cardiol **82**(9): 1140-1143, A1110.

Brili, S., D. Tousoulis, C. Antoniades, C. Aggeli, A. Roubelakis, S. Papathanasiu and C. Stefanadis (2005). "Evidence of vascular dysfunction in young patients with successfully repaired coarctation of aorta." Atherosclerosis **182**(1): 97-103.

Brown, M. L., H. M. Burkhart, H. M. Connolly, J. A. Dearani, F. Cetta, Z. Li, W. C. Oliver, C. A. Warnes and H. V. Schaff (2013). "Coarctation of the aorta: lifelong surveillance is mandatory following surgical repair." J Am Coll Cardiol **62**(11): 1020-1025.

Cardoso, G., M. Abecasis, R. Anjos, M. Marques, G. Koukoulis, C. Aguiar and J. P. Neves (2014). "Aortic coarctation repair in the adult." J Card Surg **29**(4): 512-518.

Cavalcante, J. L., J. A. Lima, A. Redheuil and M. H. Al-Mallah (2011). "Aortic stiffness: current understanding and future directions." J Am Coll Cardiol **57**(14): 1511-1522.

Cheitlin, M. D., M. Robinowitz, H. McAllister, J. I. Hoffman, S. Bharati and M. Lev (1980). "The distribution of fibrosis in the left ventricle in congenital aortic stenosis and coarctation of the aorta." Circulation **62**(4): 823-830.

Cohen, M., V. Fuster, P. M. Steele, D. Driscoll and D. C. McGoon (1989). "Coarctation of the aorta. Long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction." Circulation **80**(4): 840-845.

Cook, S. C., A. K. Ferketich and S. V. Raman (2009). "Myocardial ischemia in asymptomatic adults with repaired aortic coarctation." Int J Cardiol **133**(1): 95-101.

Crafoord, C. and R. Alascio (1950). "[Coarctation of the aorta]." Dia Med **22**(2): 41-44.

Crepaz, R., R. Cemin, C. Romeo, E. Bonsante, L. Gentili, D. Trevisan, W. Pitscheider and G. Stellin (2005). "Factors affecting left ventricular remodelling and mechanics in the long-term follow-up after successful repair of aortic coarctation." Cardiol Young **15**(2): 160-167.

Dabir, D., N. Child, A. Kalra, T. Rogers, R. Gebker, A. Jabbour, S. Plein, C. Y. Yu, J. Otton, A. Kidambi, A. McDiarmid, D. Broadbent, D. M. Higgins, B. Schnackenburg, L. Foote, C. Cummins, E. Nagel and V. O. Puntmann (2014). "Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study." J Cardiovasc Magn Reson **16**: 69.

de Divitiis, M., C. Pilla, M. Kattenhorn, M. Zadinello, A. Donald, P. Leeson, S. Wallace, A. Redington and J. E. Deanfield (2001). "Vascular dysfunction after repair of coarctation of the aorta: impact of early surgery." Circulation **104**(12 Suppl 1): I165-170.

de Meester de Ravenstein, C., C. Bouzin, S. Lazam, J. Boulif, M. Amzulescu, J. Melchior, A. Pasquet, D. Vancraeynest, A. C. Pouleur, J. L. Vanoverschelde and B. L. Gerber (2015). "Histological Validation of measurement of diffuse interstitial myocardial fibrosis by myocardial extravascular volume fraction from Modified Look-Locker imaging (MOLLI) T1 mapping at 3 T." J Cardiovasc Magn Reson **17**: 48.

Demirpence, S., B. Guven, M. M. Yilmazer, T. Oner, O. Doksoz, T. Mese and V. Tavli (2015). "Atrial Functions and Aortic Elasticity in Children with Aortic Coarctation." Zhonghua Minguo Xin Zang Xue Hui Za Zhi **31**(3): 183-192.

Devereux, R. B., D. R. Alonso, E. M. Lutas, G. J. Gottlieb, E. Campo, I. Sachs and N. Reichek (1986). "Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings." Am J Cardiol **57**(6): 450-458.

di Salvo, G., G. Pacileo, G. Limongelli, M. Verrengia, A. Rea, G. Santoro, S. Gala, B. Castaldi, A. D'Andrea, P. Caso, M. Giovanna Russo and R. Calabro (2007). "Abnormal regional myocardial deformation properties and increased aortic stiffness in normotensive patients with aortic coarctation despite successful correction: an ABPM, standard echocardiography and strain rate imaging study." Clin Sci (Lond) **113**(5): 259-266.

Dijkema, E. J., T. Leiner and H. B. Grotenhuis (2017). "Diagnosis, imaging and clinical management of aortic coarctation." Heart **103**(15): 1148-1155.

Dodge-Khatami, A., C. L. Backer and C. Mavroudis (2000). "Risk factors for recoarctation and results of reoperation: a 40-year review." J Card Surg **15**(6): 369-377.

Dusenbery, S. M., M. Jerosch-Herold, C. Rickers, S. D. Colan, T. Geva, J. W. Newburger and A. J. Powell (2014). "Myocardial extracellular remodeling is associated with ventricular diastolic dysfunction in children and young adults with congenital aortic stenosis." J Am Coll Cardiol **63**(17): 1778-1785.

Eicken, A., U. Pensl, W. Sebening, A. Hager, T. Genz, C. Schreiber, D. Lang, H. Kaemmerer, R. Busch and J. Hess (2006). "The fate of systemic blood pressure in patients after effectively stented coarctation." Eur Heart J **27**(9): 1100-1105.

Farzaneh-Far, A., V. Ariyarajah, C. Shenoy, J. F. Dorval, M. Kaminski, Z. Curillova, H. Wu, K. B. Brown and R. Y. Kwong (2011). "Left atrial passive emptying function during dobutamine stress MR imaging is a predictor of cardiac events in patients with suspected myocardial ischemia." JACC Cardiovasc Imaging **4**(4): 378-388.

Ferreira, V. M., C. J. Holloway, S. K. Piechnik, T. D. Karamitsos and S. Neubauer (2013). "Is it really fat? Ask a T1-map." Eur Heart J Cardiovasc Imaging **14**(11): 1060.

Florianczyk, T. and B. Werner (2011). "Assessment of left ventricular diastolic function in children after successful repair of aortic coarctation." Clin Res Cardiol **100**(6): 493-499.

Forbes, T. J., S. Garekar, Z. Amin, E. M. Zahn, D. Nykanen, P. Moore, S. A. Qureshi, J. P. Cheatham, M. R. Ebeid, Z. M. Hijazi, S. Sandhu, D. J. Hagler, H. Sievert, T. E. Fagan, J. Ringewald, W. Du, L. Tang, D. F. Wax, J. Rhodes, T. A. Johnston, T. K. Jones, D. R. Turner, C. A. Pedra, W. E. Hellenbrand and C. Congenital Cardiovascular Interventional Study (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**(2): 276-285.

Forbes, T. J., D. W. Kim, W. Du, D. R. Turner, R. Holzer, Z. Amin, Z. Hijazi, A. Ghasemi, J. J. Rome, D. Nykanen, E. Zahn, C. Cowley, M. Hoyer, D. Waight, D. Gruenstein, A. Javois, S. Foerster, J. Kreutzer, N. Sullivan, A. Khan, C. Owada, D. Hagler, S. Lim, J. Canter and T. Zellers (2011). "Comparison of surgical, stent, and balloon angioplasty treatment of native coarctation of the aorta: an observational study by the CCISC (Congenital Cardiovascular Interventional Study Consortium)." J Am Coll Cardiol **58**(25): 2664-2674.

Fratz, S., T. Chung, G. F. Greil, M. M. Samyn, A. M. Taylor, E. R. Valsangiacomo Buechel, S. J. Yoo and A. J. Powell (2013). "Guidelines and protocols for cardiovascular magnetic resonance in children and adults with congenital heart disease: SCMR expert consensus group on congenital heart disease." J Cardiovasc Magn Reson **15**: 51.

Gardiner, H. M., D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, D. Georgakopoulos, J. Robinson, O. Thomas and J. E. Deanfield (1994). "Arterial reactivity is significantly impaired in normotensive young adults after successful repair of aortic coarctation in childhood." Circulation **89**(4): 1745-1750.

Ghonim, S., I. Voges, P. D. Gatehouse, J. Keegan, M. A. Gatzoulis, P. J. Kilner and S. V. Babu-Narayan (2017). "Myocardial Architecture, Mechanics, and Fibrosis in Congenital Heart Disease." Front Cardiovasc Med **4**: 30.

Globits, S., H. Frank, H. Mayr, A. Neuhold and D. Glogar (1992). "Quantitative assessment of aortic regurgitation by magnetic resonance imaging." Eur Heart J **13**(1): 78-83.

Glukhova, M. A., M. G. Frid and V. E. Koteliansky (1991). "Phenotypic changes of human aortic smooth muscle cells during development and in the adult vessel." Am J Physiol **261**(4 Suppl): 78-80.

Gross, R. E. (1951). "Treatment of certain aortic coarctations by homologous grafts; a report of nineteen cases." Ann Surg **134**(4): 753-768.

Hager, A., S. Kanz, H. Kaemmerer, C. Schreiber and J. Hess (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**(3): 738-745.

Hajsadeghi, S., S. M. Fereshtehnejad, M. Ojaghi, H. A. Bassiri, M. R. Keramati, M. Chitsazan and S. Gholami (2012). "Doppler echocardiographic indices in aortic coarctation: a comparison of profiles before and after stenting." Cardiovasc J Afr **23**(9): 483-490.

Hamdan, M. A., S. Maheshwari, J. T. Fahey and W. E. Hellenbrand (2001). "Endovascular stents for coarctation of the aorta: initial results and intermediate-term follow-up." J Am Coll Cardiol **38**(5): 1518-1523.

Harris, M. A., T. R. Johnson, P. M. Weinberg and M. A. Fogel (2007). "Delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance identifies fibrous tissue in children after surgery for congenital heart disease." J Thorac Cardiovasc Surg **133**(3): 676-681.

Holm, S. (1979). "A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure." Scandinavian Journal of Statistics **6**(2): 65-70.

Holzer, R., S. Qureshi, A. Ghasemi, J. Vincent, H. Sievert, D. Gruenstein, H. Weber, L. Alday, A. Peirone, T. Zellers, J. Cheatham, M. Slack and J. Rome (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**(4): 553-563.

Kali, A., E. Y. Choi, B. Sharif, Y. J. Kim, X. Bi, B. Spottiswoode, I. Cokic, H. J. Yang, M. Tighiouart, A. H. Conte, D. Li, D. S. Berman, B. W. Choi, H. J. Chang and R. Dharmakumar (2015). "Native T1 Mapping by 3-T CMR Imaging for Characterization of Chronic Myocardial Infarctions." JACC Cardiovasc Imaging **8**(9): 1019-1030.

Kaminski, M., K. Steel, M. Jerosch-Herold, M. Khin, S. Tsang, T. Hauser and R. Y. Kwong (2011). "Strong cardiovascular prognostic implication of quantitative left atrial contractile function assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with chronic hypertension." J Cardiovasc Magn Reson **13**: 42.

Karaosmanoglu, A. D., R. D. Khawaja, M. R. Onur and M. K. Kalra (2015). "CT and MRI of aortic coarctation: pre- and postsurgical findings." AJR Am J Roentgenol **204**(3): W224-233.

Haas, N.A., P. Ewert, A. Hager, C. Schlensak, Kardiologie, D. G. f. p. (2013, 31.08.2013). "Aortenisthmusstenose im Kindes- und Jugendalter." from http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-0101_S2k_Aortenisthmusstenose_Kinder_Jugendliche_2014-06.pdf.

Kass, D. A. (2005). "Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology." Hypertension **46**(1): 185-193.

Kawel-Boehm, N., A. Maceira, E. R. Valsangiacomo-Buechel, J. Vogel-Claussen, E. B. Turkbey, R. Williams, S. Plein, M. Tee, J. Eng and D. A. Bluemke (2015). "Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children." J Cardiovasc Magn Reson **17**: 29.

Kim, R. J., E. Wu, A. Rafael, E. L. Chen, M. A. Parker, O. Simonetti, F. J. Klocke, R. O. Bonow and R. M. Judd (2000). "The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction." N Engl J Med **343**(20): 1445-1453.

Kühn, A., D. Baumgartner, C. Baumgartner, J. Hörer, C. Schreiber, J. Hess and M. Vogt (2009). "Impaired elastic properties of the ascending aorta persist within the first 3 years after neonatal coarctation repair." Pediatr Cardiol **30**(1): 46-51.

Lam, Y. Y., M. J. Mullen, M. G. Kaya, M. A. Gatzoulis, W. Li and M. Y. Henein (2009). "Left ventricular long axis dysfunction in adults with "corrected" aortic coarctation is related to an older age at intervention and increased aortic stiffness." Heart **95**(9): 733-739.

Leandro, J., J. F. Smallhorn, L. Benson, N. Musewe, J. W. Balfe, J. D. Dyck, L. West and R. Freedom (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**(1): 197-204.

Lee, M. G. and Y. d'Udekem (2014). "Coarctation of the aorta can no longer be considered a benign condition." Heart Lung Circ **23**(4): 297-298.

Lee, M. G. Y., R. A. Hemmes, J. Mynard, E. Lambert, G. A. Head, M. M. H. Cheung, I. E. Konstantinov, C. P. Brizard, G. Lambert and Y. d'Udekem (2017). "Elevated sympathetic activity, endothelial dysfunction, and late hypertension after repair of coarctation of the aorta." Int J Cardiol **243**: 185-190.

Liberman, R. F., K. D. Getz, A. E. Lin, C. A. Higgins, S. Sekhavat, G. R. Markenson and M. Anderka (2014). "Delayed diagnosis of critical congenital heart defects: trends and associated factors." Pediatrics **134**(2): e373-381.

Liu, C. Y., Y. C. Liu, C. Wu, A. Armstrong, G. J. Volpe, R. J. van der Geest, Y. Liu, W. G. Hundley, A. S. Gomes, S. Liu, M. Nacif, D. A. Bluemke and J. A. Lima (2013). "Evaluation of age-related interstitial myocardial fibrosis with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)." J Am Coll Cardiol **62**(14): 1280-1287.

Lock, J. E., J. L. Bass, K. Amplatz, B. P. Fuhrman and W. Castaneda-Zuniga (1983). "Balloon dilation angioplasty of aortic coarctations in infants and children." Circulation **68**(1): 109-116.

Lombardi, K. C., V. Northrup, R. L. McNamara, L. Sugeng and C. G. Weismann (2013). "Aortic stiffness and left ventricular diastolic function in children following early repair of aortic coarctation." Am J Cardiol **112**(11): 1828-1833.

Mancia, G., R. Fagard, K. Narkiewicz, J. Redon, A. Zanchetti, M. Bohm, T. Christiaens, R. Cifkova, G. De Backer, A. Dominiczak, M. Galderisi, D. E. Grobbee, T. Jaarsma, P. Kirchhof, S. E. Kjeldsen, S. Laurent, A. J. Manolis, P. M. Nilsson, L. M. Ruilope, R. E. Schmieder, P. A. Sirnes, P. Sleight, M. Viigimaa, B. Waeber, F. Zannad, J. Redon, A. Dominiczak, K. Narkiewicz, P. M. Nilsson, M. Burnier, M. Viigimaa, E. Ambrosioni, M. Caulfield, A. Coca, M. H. Olsen, R. E. Schmieder, C. Tsioufis, P. van de Borne, J. L. Zamorano, S. Achenbach, H. Baumgartner, J. J. Bax, H. Bueno, V. Dean, C. Deaton, C. Erol, R. Fagard, R. Ferrari, D. Hasdai, A. W. Hoes, P. Kirchhof, J. Knuuti, P. Kolh, P. Lancellotti, A. Linhart, P. Nihoyannopoulos, M. F. Piepoli, P. Ponikowski, P. A. Sirnes, J. L. Tamargo, M. Tendera, A. Torbicki, W. Wijns, S. Windecker, D. L. Clement, A. Coca, T. C. Gillebert, M. Tendera, E. A. Rosei, E. Ambrosioni, S. D. Anker, J. Bauersachs, J. B. Hitij, M. Caulfield, M. De Buyzere, S. De Geest, G. A. Derumeaux, S. Erdine, C. Farsang, C. Funck-Brentano, V. Gerc, G. Germano, S. Gielen, H. Haller, A. W. Hoes, J. Jordan, T. Kahan, M. Komajda, D. Lovic, H. Mahrholdt, M. H. Olsen, J. Ostergren, G. Parati, J. Perk, J. Polonia, B. A. Popescu, Z. Reiner, L. Ryden, Y. Sirenko, A. Stanton, H. Struijker-Boudier, C. Tsioufis, P. van de Borne, C. Vlachopoulos, M. Volpe and D. A. Wood (2013). "2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)." Eur Heart J **34**(28): 2159-2219.

Martyn, C. N. and S. E. Greenwald (1997). "Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension." Lancet **350**(9082): 953-955.

Menon, A., T. J. Eddinger, H. Wang, D. C. Wendell, J. M. Toth and J. F. LaDisa, Jr. (2012). "Altered hemodynamics, endothelial function, and protein expression occur with aortic coarctation and persist after repair." Am J Physiol Heart Circ Physiol **303**(11): H1304-1318.

Messroghli, D. R., J. C. Moon, V. M. Ferreira, L. Grosse-Wortmann, T. He, P. Kellman, J. Mascherbauer, R. Nezafat, M. Salerno, E. B. Schelbert, A. J. Taylor, R. Thompson, M. Ugander, R. B. van Heeswijk and M. G. Friedrich (2017). "Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI)." J Cardiovasc Magn Reson **19**(1): 75.

Messroghli, D. R., A. Radjenovic, S. Kozerke, D. M. Higgins, M. U. Sivananthan and J. P. Ridgway (2004). "Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart." Magn Reson Med **52**(1): 141-146.

Metafratzi, Z. M., S. C. Efremidis, A. S. Skopelitou and A. De Roos (2002). "The clinical significance of aortic compliance and its assessment with magnetic resonance imaging." J Cardiovasc Magn Reson **4**(4): 481-491.

Meyer, A. A., M. S. Joharchi, G. Kundt, P. Schuff-Werner, G. Steinhoff and W. Kienast (2005). "Predicting the risk of early atherosclerotic disease development in children after repair of aortic coarctation." Eur Heart J **26**(6): 617-622.

Mizia-Stec, K., O. Trojnarzka, L. Szczepaniak-Chichel, M. Gabriel, A. Bartczak, A. Cieplucha, J. Chudek, S. Grajek, A. Tykarski and Z. Gasior (2012). "Asymmetric dimethylarginine and vascular indices of atherosclerosis in patients after coarctation of aorta repair." Int J Cardiol **158**(3): 364-369.

Moon, J. C., D. R. Messroghli, P. Kellman, S. K. Piechnik, M. D. Robson, M. Ugander, P. D. Gatehouse, A. E. Arai, M. G. Friedrich, S. Neubauer, J. Schulz-Menger, E. B. Schelbert, I. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and C. Cardiovascular Magnetic Resonance Working Group of the European Society of (2013). "Myocardial

T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement." J Cardiovasc Magn Reson **15**: 92.

Moutafi, A. C., T. Alissafi, A. Chamakou, S. Chryssanthopoulos, V. Thanopoulos, C. Dellos, G. Xanthou, D. Tousoulis, C. Stefanadis, M. A. Gatzoulis and C. H. Davos (2012). "Neurohormonal activity and vascular properties late after aortic coarctation repair." Int J Cardiol **159**(3): 211-216.

National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in, C. and Adolescents (2004). "The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents." Pediatrics **114**(2 Suppl 4th Report): 555-576.

Nollen, G. J., M. Groenink, J. G. Tijssen, E. E. Van Der Wall and B. J. Mulder (2004). "Aortic stiffness and diameter predict progressive aortic dilatation in patients with Marfan syndrome." Eur Heart J **25**(13): 1146-1152.

Ntusi, N. A., S. K. Piechnik, J. M. Francis, V. M. Ferreira, A. B. Rai, P. M. Matthews, M. D. Robson, J. Moon, P. B. Wordsworth, S. Neubauer and T. D. Karamitsos (2014). "Subclinical myocardial inflammation and diffuse fibrosis are common in systemic sclerosis--a clinical study using myocardial T1-mapping and extracellular volume quantification." J Cardiovasc Magn Reson **16**: 21.

Ong, C. M., C. E. Canter, F. R. Gutierrez, D. R. Sekarski and D. R. Goldring (1992). "Increased stiffness and persistent narrowing of the aorta after successful repair of coarctation of the aorta: relationship to left ventricular mass and blood pressure at rest and with exercise." Am Heart J **123**(6): 1594-1600.

Ou, P., D. S. Celermajer, O. Jolivet, F. Buyens, A. Herment, D. Sidi, D. Bonnet and E. Mousseaux (2008). "Increased central aortic stiffness and left ventricular mass in normotensive young subjects after successful coarctation repair." Am Heart J **155**(1): 187-193.

Padang, R., M. Dennis, C. Semsarian, P. G. Bannon, D. J. Tanous, D. S. Celermajer and R. Puranik (2014). "Detection of serious complications by MR imaging in asymptomatic young adults with repaired coarctation of the aorta." Heart Lung Circ **23**(4): 332-338.

Pees, C., N. A. Haas and P. E. Lange (1999). "[The clinical diagnosis of aortic isthmus stenosis]." Dtsch Med Wochenschr **124**(45): 1329-1334.

Pereles, F. S., V. Kapoor, J. C. Carr, O. P. Simonetti, E. A. Krupinski, V. Baskaran and J. P. Finn (2001). "Usefulness of segmented trueFISP cardiac pulse sequence in evaluation of congenital and acquired adult cardiac abnormalities." AJR Am J Roentgenol **177**(5): 1155-1160.

Polson, J. W., N. McCallion, H. Waki, G. Thorne, M. A. Tooley, J. F. Paton and A. R. Wolf (2006). "Evidence for cardiovascular autonomic dysfunction in neonates with coarctation of the aorta." Circulation **113**(24): 2844-2850.

Puntmann, V. O., E. Peker, Y. Chandrashekar and E. Nagel (2016). "T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease: A Comprehensive Review." Circ Res **119**(2): 277-299.

Puntmann, V. O., T. Voigt, Z. Chen, M. Mayr, R. Karim, K. Rhode, A. Pastor, G. Carr-White, R. Razavi, T. Schaeffter and E. Nagel (2013). "Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy." JACC Cardiovasc Imaging **6**(4): 475-484.

Quennelle, S., A. J. Powell, T. Geva and A. Prakash (2015). "Persistent Aortic Arch Hypoplasia After Coarctation Treatment Is Associated With Late Systemic Hypertension." J Am Heart Assoc **4**(7).

Riesenkampff, E., D. R. Messroghli, A. N. Redington and L. Grosse-Wortmann (2015). "Myocardial T1 mapping in pediatric and congenital heart disease." Circ Cardiovasc Imaging **8**(2): e002504.

Rinnstrom, D., M. Dellborg, U. Thilen, P. Sorensson, N. E. Nielsen, C. Christersson and B. Johansson (2016). "Hypertension in adults with repaired coarctation of the aorta." Am Heart J **181**: 10-15.

Rinnstrom, D., M. Dellborg, U. Thilen, P. Sorensson, N. E. Nielsen, C. Christersson and B. Johansson (2016). "Left ventricular hypertrophy in adults with previous repair of coarctation of the aorta; association with systolic blood pressure in the high normal range." Int J Cardiol **218**: 59-64.

Rogers, W. J., Y. L. Hu, D. Coast, D. A. Vido, C. M. Kramer, R. E. Pyeritz and N. Reichek (2001). "Age-associated changes in regional aortic pulse wave velocity." J Am Coll Cardiol **38**(4): 1123-1129.

Rosenthal, E. (2001). "Stent implantation for aortic coarctation: the treatment of choice in adults?" J Am Coll Cardiol **38**(5): 1524-1527.

Ross, R. D., S. K. Clapp, S. Gunther, S. M. Paridon, R. A. Humes, Z. Q. Farooki and W. W. Pinsky (1992). "Augmented norepinephrine and renin output in response to maximal exercise in hypertensive coarctectomy patients." Am Heart J **123**(5): 1293-1299.

Roy, C., A. Slimani, C. de Meester, M. Amzulescu, A. Pasquet, D. Vancraeynest, J. L. Vanoverschelde, A. C. Pouleur and B. L. Gerber (2017). "Age and sex corrected normal reference values of T1, T2 T2* and ECV in healthy subjects at 3T CMR." J Cardiovasc Magn Reson **19**(1): 72.

Sarikouch, S., H. Koerperich, D. Boethig, B. Peters, J. Lotz, M. Gutberlet, P. Beerbaum and T. Kuehne (2011). "Reference values for atrial size and function in children and young adults by cardiac MR: a study of the German competence network congenital heart defects." J Magn Reson Imaging **33**(5): 1028-1039.

Schelbert, E. B. and D. R. Messroghli (2016). "State of the Art: Clinical Applications of Cardiac T1 Mapping." Radiology **278**(3): 658-676.

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

Senzaki, H., M. Akagi, T. Hishi, A. Ishizawa, M. Yanagisawa, S. Masutani, T. Kobayashi and S. Awa (2002). "Age-associated changes in arterial elastic properties in children." Eur J Pediatr **161**(10): 547-551.

Senzaki, H., Y. Iwamoto, H. Ishido, S. Masutani, M. Taketazu, T. Kobayashi, T. Katogi and S. Kyo (2008). "Ventricular-vascular stiffening in patients with repaired coarctation of aorta: integrated pathophysiology of hypertension." Circulation **118**(14 Suppl): S191-198.

Sibley, C. T., R. A. Noureldin, N. Gai, M. S. Nacif, S. Liu, E. B. Turkbey, J. O. Mudd, R. J. van der Geest, J. A. Lima, M. K. Halushka and D. A. Bluemke (2012). "T1 Mapping in cardiomyopathy at cardiac MR: comparison with endomyocardial biopsy." Radiology **265**(3): 724-732.

Sohrabi, B., P. Jamshidi, A. Yaghoubi, A. Habibzadeh, Y. Hashemi-Aghdam, A. Moin, B. Kazemi, S. Ghaffari, M. R. Abdolazadeh Baghayi and K. Mahmoody (2014). "Comparison between covered and bare Cheatham-Platinum stents for endovascular treatment of patients with native post-ductal aortic coarctation: immediate and intermediate-term results." JACC Cardiovasc Interv **7**(4): 416-423.

Suradi, H. and Z. M. Hijazi (2015). "Current management of coarctation of the aorta." Glob Cardiol Sci Pract **2015**(4): 44.

Taviani, V., S. S. Hickson, C. J. Hardy, C. M. McEniery, A. J. Patterson, J. H. Gillard, I. B. Wilkinson and M. J. Graves (2011). "Age-related changes of regional pulse wave velocity in the descending aorta using Fourier velocity encoded M-mode." Magn Reson Med **65**(1): 261-268.

Tawes, R. L., Jr., C. L. Berry and E. Aberdeen (1969). "Congenital bicuspid aortic valves associated with coarctation of the aorta in children." Br Heart J **31**(1): 127-128.

Taylor, A. J., M. Salerno, R. Dharmakumar and M. Jerosch-Herold (2016). "T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications." JACC Cardiovasc Imaging **9**(1): 67-81.

Thanopoulos, B. V., N. Eleftherakis, K. Tzanos, I. Skoularigis and F. Triposkiadis (2008). "Stent implantation for adult aortic coarctation." J Am Coll Cardiol **52**(22): 1815-1816.

Toro-Salazar, O. H., J. Steinberger, W. Thomas, A. P. Rocchini, B. Carpenter and J. H. Moller (2002). "Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair." Am J Cardiol **89**(5): 541-547.

Torok, R. D., M. J. Campbell, G. A. Fleming and K. D. Hill (2015). "Coarctation of the aorta: Management from infancy to adulthood." World J Cardiol **7**(11): 765-775.

Tulzer, A., R. Mair, M. Kreuzer and G. Tulzer (2016). "Outcome of aortic arch reconstruction in infants with coarctation: Importance of operative approach." J Thorac Cardiovasc Surg **152**(6): 1506-1513 e1501.

Tynan, M., J. P. Finley, V. Fontes, J. Hess and J. Kan (1990). "Balloon angioplasty for the treatment of native coarctation: results of Valvuloplasty and Angioplasty of Congenital Anomalies Registry." Am J Cardiol **65**(11): 790-792.

Ugander, M., A. J. Oki, L. Y. Hsu, P. Kellman, A. Greiser, A. H. Aletras, C. T. Sibley, M. Y. Chen, W. P. Bandettini and A. E. Arai (2012). "Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology." Eur Heart J **33**(10): 1268-1278.

Vahanian, A., O. Alfieri, F. Andreotti, M. J. Antunes, G. Baron-Esquivias, H. Baumgartner, M. A. Borger, T. P. Carrel, M. De Bonis, A. Evangelista, V. Falk, B. Lung, P. Lancellotti, L. Pierard, S. Price, H. J. Schafers, G. Schuler, J. Stepinska, K. Swedberg, J. Takkenberg, U. O. Von Oppell, S. Windecker, J. L. Zamorano, M. Zembala, E. S. C. C. f. P. Guidelines, C. Joint Task Force on the Management of

Valvular Heart Disease of the European Society of and S. European Association for Cardio-Thoracic (2012). "Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)." Eur J Cardiothorac Surg **42**(4): S1-44.

Van Bortel, L. M., S. Laurent, P. Boutouyrie, P. Chowienczyk, J. K. Cruickshank, T. De Backer, J. Filipovsky, S. Huybrechts, F. U. Mattace-Raso, A. D. Protogerou, G. Schillaci, P. Segers, S. Vermeersch, T. Weber, S. Artery, S. European Society of Hypertension Working Group on Vascular, Function and A. European Network for Noninvasive Investigation of Large (2012). "Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity." J Hypertens **30**(3): 445-448.

Verbraecken, J., P. Van de Heyning, W. De Backer and L. Van Gaal (2006). "Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study." Metabolism **55**(4): 515-524.

Vergales, J. E., J. J. Gangemi, K. S. Rhueban and D. S. Lim (2013). "Coarctation of the aorta - the current state of surgical and transcatheter therapies." Curr Cardiol Rev **9**(3): 211-219.

Vitullo, D. A., S. Y. DeLeon, L. C. Graham, B. W. Eidem, P. T. Roughneen, J. J. Javorski and F. Cetta (1999). "Extended end-to-end repair and enlargement of the entire arch in complex coarctation." Ann Thorac Surg **67**(2): 528-531.

Voges, I., M. Jerosch-Herold, J. Hedderich, C. Hart, C. Petko, J. Scheewe, A. C. Andrade, M. Pham, D. Gabbert, H. H. Kramer and C. Rickers (2013). "Implications of early aortic stiffening in patients with transposition of the great arteries after arterial switch operation." Circ Cardiovasc Imaging **6**(2): 245-253.

Voges, I., M. Jerosch-Herold, J. Hedderich, E. Pardun, C. Hart, D. Gabbert, J. Hansen, C. Petko, H.-H. Kramer and C. Rickers (2012). "Normal values of aortic dimensions,

distensibility, and pulse wave velocity in children and young adults: a cross-sectional study." Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance **14**(1): 77.

Voges, I., M. Jerosch-Herold, J. Hedderich, C. Westphal, C. Hart, M. Helle, J. Scheewe, E. Pardun, H. H. Kramer and C. Rickers (2010). "Maladaptive aortic properties in children after palliation of hypoplastic left heart syndrome assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging." Circulation **122**(11): 1068-1076.

Voges, I., M. Jerosch-Herold, P. Wegner, C. Hart, D. Gabbert, A. Al Bulushi, G. Fischer, A. C. Andrade, H. M. Pham, I. Kristo, H. H. Kramer and C. Rickers (2015). "Frequent Dilatation of the Descending Aorta in Children With Hypoplastic Left Heart Syndrome Relates to Decreased Aortic Arch Elasticity." J Am Heart Assoc **4**(10): e002107.

Voges, I., J. Kees, M. Jerosch-Herold, H. Gottschalk, J. Trentmann, C. Hart, D. D. Gabbert, E. Pardun, M. Pham, A. C. Andrade, P. Wegner, I. Kristo, O. Jansen, H. H. Kramer and C. Rickers (2016). "Aortic stiffening and its impact on left atrial volumes and function in patients after successful coarctation repair: a multiparametric cardiovascular magnetic resonance study." J Cardiovasc Magn Reson **18**(1): 56.

Vogt, M., A. Kuhn, D. Baumgartner, C. Baumgartner, R. Busch, M. Kostolny and J. Hess (2005). "Impaired elastic properties of the ascending aorta in newborns before and early after successful coarctation repair: proof of a systemic vascular disease of the prestenotic arteries?" Circulation **111**(24): 3269-3273.

von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., M. Prothmann, M. A. Dieringer, R. Wassmuth, A. Greiser, C. Schwenke, T. Niendorf and J. Schulz-Menger (2013). "Myocardial T1 and T2 mapping at 3 T: reference values, influencing factors and implications." J Cardiovasc Magn Reson **15**: 53.

Vossschulte, K. (1961). "Surgical correction of coarctation of the aorta by an "isthmusplastic" operation." Thorax **16**: 338-345.

Vriend, J. W. and B. J. Mulder (2005). "Late complications in patients after repair of aortic coarctation: implications for management." Int J Cardiol **101**(3): 399-406.

Waldhausen, J. A. and D. L. Nahrwold (1966). "Repair of coarctation of the aorta with a subclavian flap." J Thorac Cardiovasc Surg **51**(4): 532-533.

Walhout, R. J., J. C. Lekkerkerker, G. H. Oron, F. J. Hitchcock, E. J. Meijboom and G. B. Bennink (2003). "Comparison of polytetrafluoroethylene patch aortoplasty and end-to-end anastomosis for coarctation of the aorta." J Thorac Cardiovasc Surg **126**(2): 521-528.

Warnes, C. A. (2003). "Bicuspid aortic valve and coarctation: two villains part of a diffuse problem." Heart **89**(9): 965-966.

Wintersperger, B. J., D. Theisen and M. F. Reiser (2011). "[MRI for therapy control in patients with aortic isthmus stenosis]." Radiologe **51**(1): 23-30.

Woodard, P. K., S. Bhalla, C. Javidan-Nejad, A. Bierhals, F. R. Gutierrez and G. K. Singh (2008). "Cardiac MRI in the management of congenital heart disease in children, adolescents, and young adults." Curr Treat Options Cardiovasc Med **10**(5): 419-424.

11. Anhang

Tab. 13: *Medikation zum Untersuchungszeitpunkt*

	Gesamt	in Prozent
	N = 50	(%)
Beta-Blocker	12	24
Sartane	16	32
ACE-Hemmer	2	4
ASS	1	2

ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme, ASS: Acetylsalicylsäure

Tab. 14: *Begleiterkrankungen zum Untersuchungszeitpunkt*

	Gesamt	in Prozent
	N = 50	(%)
Bik. AOK	28	56
VSD	4	8
PDA	5	10
AI	23	46
AS	19	38
MI	5	10
MS	1	2
Art. Hypertonus	25	50

Bik. AOK: bikuspidale Aortenklappe, VSD: Ventrikelseptumdefekt, PDA: persistierender Ductus arteriosus Botalli, AI: Aortenklappeninsuffizienz, AS: Aortenklappenstenose, MI: Mitralklappeninsuffizienz, MS: Mitralklappenstenose, art. Hypertonus: arterieller Hypertonus

12. Publikationsverzeichnis

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsschrift wurden in Rahmen eines Vortrages durch mich, Theresa Pieper, auf der 52. Jahrestagung der Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) im Mai 2018 in Athen präsentiert.

Das Abstract hierzu wurde in der Zeitschrift *Cardiology in the Young* veröffentlicht: Pieper T., H. Latus, K. Gummel, B. Reich, I. Voges (2018). "Aortic elasticity after aortic coarctation correction: comparison of state of the art therapies by cardiovascular MRI." *Cardiol Young* 28:8.

Eine Veröffentlichung der der Dissertation zugrundeliegende Studie in einem anerkannten Journal ist in Planung. Zu diesem Zweck wurde die Studie kürzlich eingereicht.

13. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

14. Danksagung

Mein persönlicher Dank soll an dieser Stelle denjenigen gelten, die mich unterstützt und diese Arbeit zu einem Erfolg haben werden lassen.

Allen voran möchte ich mich bei meiner Doktormutter und Betreuerin PD. Dr. med. Inga Voges bedanken, die für alle meine Fragen immer ein geduldiges und offenes Ohr hatte. Auch wenn Du örtlich gesehen nicht immer in der Nähe warst – ich konnte mich immer auf Dich verlassen. Du hast mir mit endlos viel Motivation, Zeit, Optimismus und Perfektionismus zur Seite gestanden, um diese Dissertation zur Vollendung zu bringen. Dafür von Herzen ein Dankeschön.

Ebenso möchte ich mich in ganz besonderem Maße bei dem ehemaligen Studiendekan des Fachbereiches Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität und Kinderkardiologen Prof. Dr. med. Joachim Kreuder bedanken, der vorübergangsweise als mein Doktorvater trotz seiner limitierten Zeit die Betreuung der Arbeit in einer nicht selbstverständlichen Weise übernommen hat.

Des Weiteren gilt mein Dank dem gesamten Team des Hessischen Kinderherzzentrums am Uniklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, insbesondere Prof. Dr. med. Dietmar Schranz und Prof. Dr. med. Christian Jux für die Ermöglichung der Durchführung der Studie sowie der MRT Arbeitsgruppe mit Dr. med. Kerstin Gummel, Prof. Dr. med. Bettina Reich und Ali Rad. Vielen Dank, dass ihr für mich da wart und wir uns auch mal über andere Themen fernab der Medizin austauschen konnten.

Ich danke Helge Hudel, Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Statistik, für das Bewahren vor kritischen statistischen Fehlern und dem klaglosen Ertragen aller Änderungen.

Außerdem möchte ich meiner ganzen Familie und meinen Freunden danken.

Unendlich dankbar bin ich meinen Eltern, Martin und Anne Pieper. Ihr habt mir nicht nur den Weg ins Studium geebnet, sondern darüber hinaus den Menschen aus mir gemacht, der ich nun geworden bin. Dafür möchte ich euch in ganz besonderem Maße und von Herzen danken. Dir, Papa, möchte ich vor allem für den Idealismus danken, mit dem ich groß werden durfte und dem Bewusstsein dafür, dass die Medizin noch immer dazu da ist, Menschen zu helfen. Dir, Mama, möchte ich besonders für deine ausgleichende Gelassenheit und deine Positivität danken und dass du mir mit deiner Kreativität immer noch andere Horizonte eröffnet hast.

Ohne eure Unterstützung wäre ich niemals so weit gekommen.

Ein ebenso besonderer Dank gilt Sönke Ahrens. Du hast mich gestützt, wenn die Schritte für mich allein nicht zu bewältigen waren und mir immer wieder dabei geholfen, den Sinn in meinem Tun zu sehen. Du warst zu jeder Zeit mein sicherer Hafen.

Ich danke Marie Neumann und Hannah Brönneke dafür, dass sie in Gießen zu meiner neuen Familie geworden sind. Ohne euch hätte es vielleicht kein Physikum gegeben- und ohne Physikum kein Staatsexamen und ohne das keine Doktorarbeit.

Außerdem möchte ich Herrn Lehn danken. Sie haben den entscheidenden Schritt unterstützt, mir meine Gesundheit zurück zu schenken. Zusätzlich haben Sie mein Interesse an der Kinderkardiologie geweckt und gefördert. Ich wünsche Ihnen, dass Sie noch vielen weiteren kleinen kranken Herzen zur Gesundung verhelfen können.

Nicht als letztes erwähnen, sondern ein ganz besonderes Augenmerk möchte ich auf alle Teilnehmer der Studie lenken, die sich bereit erklärt haben, diesen kleinen Teil Wissenschaft voran zu treiben. Ihr mutiger Einsatz hat die Studie erst möglich gemacht, denn ohne sie wäre dieses Vorhaben sinnlos gewesen.

15. Curriculum vitae

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen zur Veröffentlichung entfernt.