

Prädiktiver Wert der quantitativen Angiographie im Rahmen der Ballonangioplastie und Stentimplantation in den Aortenisthmus

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Lisowski, Rafael

aus Oppeln

Gießen 2008

Aus dem Medizinischen Zentrum für Kinderheilkunde & Jugendmedizin
Abteilung Kinderkardiologie
des Universitätsklinikums Giessen und Marburg GmbH, Standort Giessen
Direktor: Prof. Dr. Klaus-Peter Zimmer
Abteilungsleiter Kinderkardiologie: Prof. Dr. Dietmar Schranz

Gutachter: Univ.Prof. Dr. Ina Michel-Behnke

Gutachter: Prof. Dr. Wigbert S. Rau

Betreuer: Univ.Prof. Dr. Ina Michel-Behnke

Tag der Disputation: 28.04.2009

» *Freude, mein Lieber,*
ist die Medizin des Lebens. «

Ernest Hemingway

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	ZIEL DER ARBEIT	2
3	GRUNDLAGEN.....	3
3.1	Definition.....	3
3.2	Historie	3
3.3	Einteilung und Epidemiologie	4
3.4	Embryologie	5
3.5	Pathogenese	7
3.6	Pathohistologie	8
3.7	Pathophysiologie und Klinik	9
3.8	Prognose	12
3.9	Apparative Diagnostik.....	13
3.9.1	EKG	13
3.9.2	Röntgen.....	13
3.9.3	Echokardiographie	14
3.9.4	CT / MRT.....	15
3.9.5	Herzkatheter.....	16
3.10	Therapie	16
3.10.1	Therapiewahl.....	16
3.10.2	Katheterinterventionen (Technik).....	19
3.10.2.1	Ballonangioplastie	19
3.10.2.2	Stentimplantation.....	22
3.10.3	Operationsverfahren.....	25
3.10.4	Komplikationen, Rest- und Folgezustände	30

3.10.5	Nachsorge	33
4	MATERIAL UND METHODE	35
4.1	Quantitative Gefäßanalyse.....	35
4.2	Datenerhebung.....	37
4.3	Patienten	42
4.4	Auswertung.....	43
4.5	Statistische Verfahren.....	43
4.5.1	Korrelationsanalyse mittels Spearman-Rho Korrelationskoeffizient	43
4.5.2	Mittelwertvergleich mittels ANOVA-Tabelle	45
4.5.3	T-Test für unabhängige Stichproben	46
4.5.4	Wilcoxon-Test.....	47
4.5.5	Kruskal-Wallis-Test.....	48
4.5.6	Kreuztabellen und Chi-Quadrat-(χ^2)-Test oder Fishers exakter Test.....	49
5	ERGEBNISSE	51
6	DISKUSSION	76
6.1	Kritische Betrachtung	76
6.2	Interpretation der Ergebnisse.....	78
6.3	Konklusionen.....	87
7	ZUSAMMENFASSUNG	90
8	LITERATURVERZEICHNIS	92
9	ANHANG	100
9.1	Abbildungsverzeichnis	100
9.2	Tabellenverzeichnis	102
9.3	Abkürzungsverzeichnis.....	103

10 ERKLÄRUNG.....	104
11 DANKSAGUNG.....	105

1 Einleitung

Die Aortenisthmusstenose zählt zu den häufigeren, angeborenen Erkrankungen des Herzens. Von besonderer Bedeutung sind insbesondere die frühen Formen dieser Verengung der körpereigenen Hauptschlagader bei Kindern und jungen Erwachsenen, da eine frühe und für den Patienten optimal ausgewählte Behandlung gravierende Spätschäden vermeiden kann.

Heutzutage stehen den behandelnden Ärzten verschiedene Behandlungsmethoden zur Verfügung. Neben der klassischen operativen Vorgehensweise, hat sich des Weiteren die katheterinterventionelle Behandlung als ebenfalls erfolgsversprechende Alternative etabliert. Es bleibt die Aufgabe der Chirurgen und Kardiologen dem Patienten und dessen Angehörigen die für ihn richtige Behandlung vorzuschlagen und die Entscheidungsfindung zu erleichtern. Aktuelle Publikationen der Fachpresse befassen sich noch immer mit der Fragestellung, ob die Katheterintervention der Operation als gleichwertiges Instrument gegenüber zu stellen ist.

Diese Arbeit soll dem geneigten Leser einen Einblick in die Materie der Behandlungsweisen der Aortenisthmusstenosen gewähren und die Bedeutung der katheterinterventionellen Verfahren in dieser Hinsicht verdeutlichen. Mit modernen, computerunterstützten Messmethoden ist es möglich präzise Daten von Patienten zu erhalten, die mit letztgenannter Methode therapiert wurden. Die Basis dafür bilden röntgenologische Aufnahmen des Herzens und der Aorta Betroffener, welche während Untersuchungen und Interventionen angefertigt wurden. Mit Hilfe der gemessenen Werte ist es möglich den Erfolg der Eingriffe zu beurteilen und eventuell eine Prognose abzugeben, inwieweit Behandelte von der Wahl dieser Therapieoption profitieren. Der verantwortliche Arzt bekommt hiermit nicht nur eine Hilfestellung bei der Beurteilung von Behandlungsstrategien, sondern erfährt Unterstützung bei der Prognoseabgabe. Einen Nutzen haben somit Betroffene und deren Angehörige vor und nach einer Entscheidungsfindung bezüglich der richtigen Vorgehensweise. Die folgenden Seiten befassen sich in diesem Sinne mit der Beurteilung dieses Werkzeugs der röntgenologischen Bilddarstellung und ihrer Auswertung, fundierend auf Patientendaten der Abteilung Kinderkardiologie des Zentrums für Kinderheilkunde des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen. Abschließend wird der prognostische Wert dieser, mit Hilfe modernster Messanlagen bestimmten, Ergebnisse evaluiert und kritisch diskutiert.

2 Ziel der Arbeit

Ist es möglich anhand von angiographischen Aufnahmen katheterinterventioneller Behandlungen einer Aortenisthmusstenose und deren Auswertung mittels computerunterstützter Messverfahren, Voraussagen über den postinterventionellen Verlauf eines Patienten zu treffen?

Lassen sich Messwerte identifizieren, anhand derer der behandelnde Arzt vor einer Behandlungssitzung kurz- und langfristige Erfolge (Outcome) einer Intervention abschätzen kann?

Gibt es Merkmale oder Eigenschaften eines Patienten, die Einfluss auf kurz- und langfristige Erfolge (Outcome) einer Intervention besitzen und sind diese mit angiographischen Messverfahren erfassbar?

3 Grundlagen

3.1 Definition

Die Bezeichnung *Aortenisthmus* beschreibt eine physiologische Enge der Aorta zwischen dem Abgang der Arteria subclavia sinistra und der aortalen Einmündung des Ductus arteriosus Botalli. Eine *Aortenisthmusstenose* (lat. *Coarctatio aortae*; Abk. *CoA*) stellt sich somit als unphysiologische Verengung der beschriebenen Region dar. [Herold 2005]

3.2 Historie

Die ersten, eine Aortenisthmusstenose beschreibenden, Aufzeichnungen stammen aus der Zeit um die Mitte des achtzehnten Jahrhunderts. Evans [Evans 1933] und Mendelson [Mendelson 1940] zogen Morgagni, J. B. als Ersten in Betracht, der seine Aufmerksamkeit auf diese spezielle Pathologie richtete. Morgagni habe bereits 1760, bei der Sektion eines Mönchs, Zeugnis von einer extremen Verengung der Aorta in kurzem Abstand zum Herzen abgelegt. Anders sahen dies Hamilton [Hamilton 1928] und Flexner [Flexner 1936]. Sie betrachteten Paris [Paris 1791], den französischen Anatomisten und Prosektor, als den Ersten, der 1789 und 1791 die typischen pathologischen Eigenschaften einer Aortenisthmusstenose vollständig beschrieb.

Von 1791 an wurden stetig mehr Fälle veröffentlicht. Dies lag jedoch nicht an einer sich erhöhenden Inzidenz, sondern lässt sich durch das damals geweckte Interesse der Ärzte an diesem Krankheitsbild und den sich entwickelnden medizinischen Fertigkeiten erklären. Bis 1928 konnten Hamilton und Abbott [Hamilton 1928] über 200 Patientenfälle zusammentragen. Bis 1946 konnten [Reifenstein 1947] weitere 104 Fälle des adulten Typs hinzufügen. 1827 entdeckte Meckel [Meckel 1827] an einem verstorbenen Patienten anastomosierende Interkostalgefäße und dadurch verursachte Erosionen an den Rippen. Rösler gelang es 1928 [Rösler 1928] diese Veränderungen röntgenologisch darzustellen und zu beschreiben. Im Jahre 1835 stellte Legrand [Legrand 1835] die erste klinische Diagnose anhand der Präsenz einer eindeutig evidenten arteriell, kollateralen Zirkulation am Brustkorb seines Patienten und reduzierten arteriellen Femoralpulsen. 1903 war es Bonnet [Bonnet 1903], der die, bis heute gültige, Einteilung der Stenosen in die des infantilen und adulten Typs einführte. Scheele [Scheele 1870] führte 1870 simultane Messungen der Radial- und Femoralpulse an Patienten mit Aortenisthmusstenose durch, wodurch eine Verspätung

der Femoralpulse im Vergleich zu radial demonstriert werden konnte. Bis zum Jahre 1934 erschienen etwa zwanzig Arbeiten, welche sich allein mit der Pulsdiagnostik befassten. Potain fügte der Forschung seine Arbeit über den Bluthochdruck der oberen Körperbereiche im Jahre 1892 hinzu [Potain 1892]. Den größten Beitrag lieferten dennoch die Ärzte, deren Forschungsarbeiten ab 1938 dazu beitrugen, dass am 19. Oktober 1944 am Karolinska Sjukhuset in Stockholm durch den schwedischen Chirurgen Dr. Clarence Crafoord die erste erfolgreiche chirurgische Operation einer Aortenisthmusstenose bei einem kleinen Jungen durchgeführt wurde. [Lüscher 2006][Proceedings of the staff meetings. Mayo Clinic 1948]

3.3 Einteilung und Epidemiologie

Die Aortenisthmusstenose zählt im übergeordneten Sinne zu den linksventrikulären Ausflusstraktstörungen. Eine Verengung des Aortenbogens kann von der lokalisierten Form der Stenose in der Umgebung eines persistierenden Ductus arteriosus oder Ligamentum arteriosum, über eine tubuläre Hypoplasie eines längeren Segments des Bereiches zwischen dem Truncus brachiocephalicus und dem Ligamentum arteriosum, bis hin zur völligen Unterbrechung des Aortenbogens reichen.

Bei den lokalisierten Formen wird zwischen der präduktalen (infantilen) und der juxta- oder postduktalen (adulten) Form der Aortenisthmusstenose differenziert. Bei ersterer befindet sich die Verengung zwischen dem Abgang der Arteria subclavia sinistra und vor dem offenen Ductus arteriosus Botalli, über den in diesem Fall die Versorgung der unteren Körperhälfte erfolgt. Diese Form ist vor allem in der Neugeborenen- und Säuglingszeit klinisch relevant. Relativ häufig liegen zusätzliche kardiale Fehlbildungen vor. Bei der zweiten, adulten Form liegt die Verengung direkt gegenüber oder befindet sich distal des, in der Regel verschlossenen, Ductus. Diese Form wird erst zu einem späteren Zeitpunkt hämodynamisch relevant. Gelegentlich ist auch die linke Arteria subclavia in die Verengung mit einbezogen. [Sitzmann 2002] Diese Klassifikation berücksichtigt nicht das Vorhandensein von Engstellen vor dem Abgang der linken Arteria subclavia und der Arteria carotis communis sinistra, wie es bei einigen Patienten zutrifft. Einige Autoren verlangen zur definitiven Diagnosestellung einer Aortenisthmusstenose in angiographischen Messungen einen signifikanten Druckgradienten von mindestens 20 mmHg über einer Stenose mit oder ohne proximaler, systemischer Hypertension. Letztere reicht anderen aus, sobald zeitgleich echokardiographisch oder angiographisch eine Stenose erkennbar wird.

Aortenisthmusstenosen zählen mit 7 % aller angeborenen Herzerkrankungen zu den häufigeren. Das Geschlechterverhältnis beschreibt eine zwei- bis fünfmal so hohe Manifestationsrate bei männlichen, als bei weiblichen Individuen. Es existiert ein hoher Grad an assoziierten chromosomalen Erkrankungen, wie beispielsweise dem Turner Syndrom oder dem Shone Komplex. X0-Patienten mit begleitendem Herzfehler zeigen in bis zu 50-70 % eine Aortenisthmusstenose, oftmals des postduktalen Typs. Begleitet werden Aortenisthmusstenosen des Öfteren von weiteren assoziierten Fehlbildungen des Herzens. Diese *komplexen Aortenisthmusstenosen* treten für gewöhnlich im Neugeborenen- und Säuglingsalter auf, während adult erkrankte Patienten klassisch mit *einfachen Aortenisthmusstenosen* diagnostiziert werden. Zu den fakultativen Fehlbildungen zählen unter anderem die bikuspidale Aortenklappe, die tubuläre Hypoplasie des Aortenbogens, ein persistierender Ductus arteriosus, atriale und ventrikuläre Septumdefekte sowie ein bleibender atrioventrikulärer Kanal und das univentrikuläre Herz. Des Weiteren finden sich verschiedene Formen der linksventrikulären, zum Teil valvulär bedingten, Ein- und Ausflussstörungen und Positionsanomalien der großen Arterien.

Abzugrenzen von der klassischen Variante ist die so genannte *Pseudocoarctatio aortae* oder auch *Kinking*. Zwar liegt makroskopisch eine Engstelle der Aorta vor, jedoch lässt sich kein pathologischer Blutdruckgradient, als Charakteristikum der echten Aortenisthmusstenose, nachweisen. [Braunwald 2008][Bliden 1973]

3.4 Embryologie

Zu Beginn der dritten Entwicklungswoche der Embryonalzeit kommt es zur Ausbildung von Vorläuferzellen des Blut- (Hämozytoblasten) und Gefäßsystems (Angioblasten). Sie entstehen verteilt im Chorion-, Dottersack- und Haftstielmesenchym des Embryos, auch Splanchnopleuramesenchym genannt. Dieses angiogenetische Gewebe entstammt dem extraembryonalen Zölon, einer Höhle (dritte Höhle) der jungen Frucht, welches das extraembryonale Mesenchym enthält und damit Amnion (erste Höhle) und Zytotrophoblast sowie den Dottersack (zweite Höhle) überzieht.

Im Bereich der Prächordalplatte bildet sich die Herzanlage aus. Sie besteht aus zwei mit Endothel ausgekleideten Endokardschläuchen und stellt die Grundlage für die spätere Herzentwicklung dar. Auch intraembryonal formieren sich Gefäßabschnitte. Im Mesoderm des Embryonalkörpers entstehen die paarig angelegten Aorten mit jeweils einer rechten und linken Aorta ventralis und einer rechten und linken Aorta dorsalis. Bis zu Beginn der vierten

Woche anastomosieren die verschiedenen Gefäßabschnitte und generieren somit einen ersten primitiven Dottersackkreislauf. Mit dem Fortschreiten der Entwicklung wird die prächordale kardiogene Zone in den Embryonalkörper einbezogen. Die ventralen Aorten fügen sich im proximalen Bereich zum Saccus aorticus zusammen. Jener dient zusammen mit dem proximalen Teil der Aortenwurzel, dem Truncus arteriosus, als arterielle Ausströmungsbahn des unreifen, aber bereits funktionstüchtigen, Herzens. Die ersten Pulsationen des Myocardium primitivum kann man zwischen dem 23. und 24. Tag registrieren. Durch sich ausbildende und nach kranial ausgerichtete Aortenbögen strömt das Blut in die dorsalen Aorten und von dort aus weiter in das venöse System. Es ist hierbei zu beachten, dass niemals alle Kiemenbogenarterien gleichzeitig ausdifferenziert sind. Die Entwicklung verläuft von den Bögen I (3. Entwicklungswoche) bis VI (4½. Entwicklungswoche) in kranio-kaudaler Richtung. Während sich die ersten, zweiten und die oftmals nicht oder nur kurzzeitig angelegten fünften Bögen größtenteils zurückbilden, gehen aus den dritten Arcus aortici die Karotiden, aus der rechten vierten Kiemenbogenarterie der Anfangsteil der Arteria subclavia dextra sowie aus dem jeweils rechten und linken sechsten Arcus, Truncus pulmonalis wie auch Ductus arteriosus Botalli hervor. Aus der vierten linken Kiemenbogenarterie entsteht im Verlauf der definitive Aortenbogen.

Die Anatomie der Aorta ascendens mit dem Abgang des Truncus brachiocephalicus und ihre Position zum Truncus pulmonalis im Körper des gesunden Neugeborenen ergibt sich aus der Septierung von Conus und Truncus arteriosus durch das im Ausflusstrakt auswachsende Septum aorticopulmonale unter Einbezug des Saccus aorticus. Der Conus arteriosus ist ein Bereich des wachsenden Herzens, welcher proximal des Truncus zu liegen kommt und sich aus dem Bulbus cordis entwickelt. Mittels eines nach links kranial torquierten Wachstums des Septum aorticopulmonale, kommt es zur typischen Lagebeziehung der beiden großen Gefäßen im adulten Körper und zur vollständigen Trennung von Körper- und Lungenkreislauf. Bedient man sich der Intersegmentalarterien der Wirbelsäule als Orientierungsmarker, so verschmelzen die dorsalen Aortae nach kaudal, ab der Höhe der achten dorsalen Intersegmentalarterien, über ihre gesamte Länge und bilden somit die thorakalen und abdominalen Abschnitte der Aorta descendens. Weiter höher gelegene Abschnitte der dorsalen Aortae beteiligen sich an der Versorgung der oberen Extremitätenknospen und der Entstehung der Arteriae vertebrales. Den siebten dorsalen Intersegmentalarterien entwachsen Großteile der Arteriae subclaviae. Der gesamte Prozess endet mit dem ungefähren Ablauf der vierten Embryonalwoche.

Die endgültige Lage des Herzens und der großen Gefäße definiert sich durch einen Deszensus dieser im Körper des Embryos, beginnend in der sechsten Entwicklungswoche und endend mit der achten. So gelangen die neu gebildeten Strukturen aus der kranial gelegenen Region des Embryokopfes in den Thorax. [Schiebler 1999][Harley 1959]

3.5 Pathogenese

Pathogenetisch soll der Aortenisthmusstenose Gewebe des Ductus arteriosus Botalli zu Grunde liegen, das die Aortenwand zangenartig umgibt (Brunner, 1898) und durch postnatale Schrumpfung, mittels mechanischen Zugs an der Insertionsstelle des Ductus, eine Stenose verursacht. Diese heute noch immer gültige, von Craigie [Craigie 1841] begründete und nach Josef Skoda benannte, Theorie (Skoda'sche Theorie) [Skoda 1855] erklärt jedoch nicht die Fälle in denen der stenotische Bereich in einiger Entfernung zum Ductus liegt oder Patienten mit gleichzeitigem Auftreten von infantiler und adulter Stenose. Bemängelt werden muss dieser Erklärungsansatz auch wegen des Vorhandenseins von Stenosen bei offenen Ductus und wegen fehlenden Fällen von gehäuft auftretenden Stenosen der linken Pulmonalarterie. Ursächlich für die Erkrankung sahen Edwards, Clagett und McDonald 1948 [Proceedings of the staff meetings. Mayo Clinic 1948], nach eigenen histologischen Forschungen, eher die Verdickung der eigenen aortalen Media als solche an, ohne eine plausible Erklärung dafür zu finden. Sie konnten jedoch bei keiner ihrer Untersuchungen ein Einwachsen duktales Gewebes in die Aortenwand nachweisen.

Eine weitere, die Skoda'sche Theorie und einen embryologischen Erklärungsansatz verbindende Theorie, wurde von Reynaud (1828) begründet und später von Rokitansky (1844) unterstützt. Sie fundiert auf der Annahme, dass es in der embryologischen Entwicklung der Aortenbögen zu Störungen kommt, deren Auswirkungen sich postpartal in der Form der Isthmusstenose manifestieren. Nach Loriga (1887) muss diese Abnormalität ihren Ursprung im deszendierenden Ast der primitiven linken Aorta haben, bei dem sich der linke vierte Bogen (spätere Aorta) mit dem fünften (rudimentär) und sechsten Bogen (späterer Ductus) der gleichen Seite verbindet. So scheint es, dass das distale Ende des vierten linken Bogens eine unnatürliche Verbindung mit dem sich später zum Ductus ausbildenden distalen Ende des sechsten Bogens eingeht und es somit durch mechanische Traktionskräfte bei der Involution des Ductus zur Stenose des aortalen Abschnitts kommt, ohne dass dabei Ductusgewebe in den Wandabschnitten der Aorta vorhanden ist. Unterstützend wirken sich hierbei Funde in einigen Patienten aus, in denen Residuen fünfter Bögen, in Form abnormer

Gefäßabgänge des Aortenbogens, zu finden sind. Dies würde die Annahme der Fehlentwicklung embryonaler Kiemenbogenarterien im Bereich des Aortenisthmus bestätigen. [Hamilton 1928]

Diskutiert wurde in der Vergangenheit gleichwohl der Einfluss eines verminderten embryonalen Durchflusses der sich entwickelnden Aorta. Insbesondere in der sechsten Embryonalwoche kommt es zu einem vermehrten Blutfluss durch den zu diesem Zeitpunkt physiologisch noch tubulär hypoplastischen Aortenbogen. Bleibt dieser Anstieg aus, resultieren Störungen der Entwicklung des Gefäßes, die unter anderem für die Ausbildung einer Isthmusstenose mitverantwortlich sein können. [Moulaert 1976] Gleichwohl könnten Strömungsveränderungen durch den Ductus arteriosus selbst, aufgrund Änderungen des Einmündungswinkel in die Aorta, zur dieser Pathologie beitragen. [Rudolph 1972]

3.6 Pathohistologie

Bei der histologischen Untersuchung im Bereich der Engstelle erkennt der Untersucher äußerlich eine Konkavität der Adventitia, welche den kranialen, ventralen und dorsalen Teil der Aortenwand umfasst. Der kaudale Teil der Wand kann konvex oder normal geformt sein. Der Gefäßdurchmesser der Aorta verjüngt sich graduell spitz zulaufend auf die engste Stelle der Stenose, um sich danach wieder in einen poststenotisch dilatierten Abschnitt aufzuweiten, welcher den normalen Durchmesser des Gefäßes übertrifft. Erst danach nimmt die Aorta in ihrem deszendierenden Verlauf wieder einen normalen Gefäßdurchmesser ein. Der Durchmesser des internen Lumens im Bereich der Stenose ist in der Regel geringer, als der äußere Durchmesser vermuten lässt. Dies kommt dadurch, dass das Gefäß von innen durch einen hervorspringenden Kamm der Aortenwand insbesondere im kranialen, anterioren und posterioren Abschnitt eingeeengt wird. Oftmals bildet der beschriebene Kamm eine diaphragma-ähnliche Struktur aus, welche das Lumen, quer zur Wand, überbrückt. Eine kleine, exzentrisch in Richtung der kaudalen Wand gelegene, Öffnung dient oftmals allein der Fortsetzung des Lumens. Auf der anliegenden, kaudalen Seite befindet sich der Ductus arteriosus oder dessen verschlossenes Residuum als Charakteristikum der juxtaduktalen Aortenisthmusstenose. Der Kamm entsteht durch eine eigentümliche Verformung und Verdickung der Media im betroffenen Gebiet. Diese Veränderung kann schon im Säuglingsalter beobachtet werden und wird im Erwachsenenalter oftmals durch eine Verdickung der Intima begleitet. Distal des stenosierten Abschnitts ist die Aortenwand meistens dünn und kann in einigen Fällen eine gerunzelte bzw. wellige Oberfläche aufweisen.

Eine fibröse Verdickung der Intima aufgrund veränderter Strömungsverhältnisse nach der Stenose (*jet lesion*) und eine mediale Verwindung sind hierfür ursächlich. [Blieden 1973] Die *Jet Lesion* verdient besondere Aufmerksamkeit aus zweierlei Gründen. Zum Ersten kann dieser veränderte, avaskularisierte Bereich der fibrösen Intima bei chirurgischen Interventionen im Areal der Anastomosennähte liegen und somit als Fremdkörper Ausgangspunkt für Heilungsstörungen sein. Zum Zweiten besteht die Möglichkeit, dass der Verlust von elastischen Fasern der Media zum späteren Auftreten von Aneurysmen im Operationsgebiet und Aortendissektionen unterhalb des operierten Areals führt. [Proceedings of the staff meetings. Mayo Clinic 1948]

3.7 Pathophysiologie und Klinik

Ein hoher systolischer und diastolischer Blutdruck in der oberen Körperhälfte, bei simultanem, niedrig systolischem und erhöhtem diastolischem Blutdruck in der unteren Körperhälfte, gilt als klassische Druckkonstellation bei Aortenisthmusstenosen. Die Entstehung des Hypertonus setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen. Zum einen bedient man sich der simplen Theorie der mechanischen Obstruktion, in deren Folge, zur Versorgung der poststenotischen Areale, das Herz proximal der Verengung mehr Volumen aufbringen muss. Die nächste, humorale Theorie greift auf die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems der Niere und assoziierter Organe zurück. Eine ständig drohende Minderversorgung der Nieren mit Blut und Nährstoffen wird hierfür als Erklärung hinzugezogen. [Scott, H. W., Jr. 1951][Scott, H. W., Jr. 1954][Strong 1970][Alpert 1979] Andere, das Blut-Kreislauf-System beeinflussende, körpereigene Regulationsmechanismen, wie eine Aktivierung des zentral-sympathischen Nervensystems, wurden ebenfalls diskutiert. [Bagby 1984] Der poststenotisch erhöhte diastolische Wert basiert auf einem gesteigerten, peripheren Widerstand der distal der Enge gelegenen Gefäße. [Stewart 1941] Veränderte Pulsqualitäten mit einem verzögerten Erreichen des Pulswellengipfels und, im Vergleich zu radial, verspäteten Femoralpulsen, zeichnen ein weiteres Charakteristikum dieser Erkrankung aus. [Brown, G. E. Jr. 1948] Myokardiale Hypertrophie ist eine übliche Folgeerscheinung eines Hypertonus. Potenziert werden kann die Hypertrophie durch das Vorhandensein einer bikuspiden Aortenklappe, welche eine eigene ausflussobstruktive Eigenschaft besitzt und das Herz zusätzlich in seiner Leistungsfähigkeit beansprucht. Hinzu kommt eine Insuffizienzeigenschaft dieser pathologischen Taschenklappe, die subvalvulär zu einer Verdickung des subaortalen Endokards führt. Beide Pathologien vergrößern das Risiko einer bakteriellen Endokarditis oder Aortitis, in Addition zu dem bereits vorhandenen Risiko einer

bakteriellen Infektion durch die Stenose selbst. Die häufigsten Erreger sind die Streptokokken, Staphylokokken, Enterokokken und andere gram-negative Bakterien. Thromboembolische Komplikationen sind im Rahmen einer Infektion durchaus zu erwarten und eine präventive Vorgehensweise angeraten. Weitere Folgen des Hypertonus können prä- und poststenotische Aneurysmen sein, deren Gefahr in der vollständigen Aortendissektion und der dadurch möglichen Aortenruptur liegt. Angeborene, koexistente intrakranielle Aneurysmen, die sich am Circulus arteriosus cerebri (Willis) manifestieren, sind Ausgangspunkt für Subarachnoidal- sowie seltener Intrazerebralblutungen.

In hohem Maße sind insbesondere Neugeborene, auf Grund eines unmittelbaren Anstiegs der linksventrikulären Arbeitsbelastung, von Linksherzversagen mit Tachykardie, Tachydyspnoe und abdomino-femorale Minderperfusion mit Oligo- oder Anurie sowie daraus resultierender metabolischer Azidose betroffen. Ursächlich ist hierfür die postpartale Umstellung des fetalen Kreislaufs auf den, einem Erwachsenen entsprechenden, Kreislauf des Neugeborenen, durch den schnell voranschreitenden, funktionellen Verschluss des Ductus arteriosus. Die linksventrikuläre Nachlast steigt rapide an und verursacht eine Erhöhung der systolischen und enddiastolischen Drücke in der linken Kammer. Eine pulmonale Hypertonie stellt eine mögliche Komplikation eines bestehenden Linksherzversagens dar. Der erhöhte linksventrikuläre Druck lässt den linksatrialen Druck ansteigen. Bei Bestehen oder bei Wiedereröffnung eines Foramen ovale kommt ein Links-Rechts-Shunt zu Stande. Bei verschlossenem Foramen ovale jedoch, resultiert eine Erhöhung des pulmonal-venösen Druckes und eine Lungenstauung. Folglich kommt es zur Konstriktion der pulmonalen Arteriolen und zum erhöhten pulmonal-arteriellen Druck. Eine Rechtsherzbelastung mit potentieller Hepatomegalie ist in diesem Fall ebenfalls die Folge dieser Veränderungen. Selten treten präsakrale oder periorbitale Ödeme auf. Bedingt durch keine oder einer nur geringen Stenose während der Fetalzeit, werden keine Kollateralkreisläufe ausgebildet. Damit ist erklärbar, dass die peripheren Pulse der Extremitäten nach der Geburt meist nur sehr schwach palpabel sind. Sodann lässt sich zumeist eine signifikante Blutdruckdifferenz zwischen Armen und Beinen messen, begleitet von einer palpablen Pulsdiskrepanz. Ausgehend vom Abgang der Arteria subclavia sinistra und der Lokalisation der Stenose, können niedrigere Blutdrücke am linken Arm im Vergleich zur rechten Seite resultieren. Herzgeräusche sind bei Neugeborenen nicht spezifisch für Aortenisthmusstenosen und können leicht mit anderen unphysiologischen Geräuschen anderer bestehender Pathologien des Kreislaufs verwechselt werden.

Im Kindes- und (jungen) Erwachsenenalter finden sich, neben den klassischen Symptomen, weitaus diskretere Hinweise auf eine bestehende Pathologie. Kinder, die nicht sofort nach der Geburt auffällig werden, entwickeln ihre Symptome schrittweise. Die meisten der Patienten beschriebenen Alters fallen durch fehlende oder verzögerte Femoralpulse und/oder Bluthochdruck der oberen Körperhälfte auf. Herzversagen tritt seltener auf, da das Herz allmählich hypertrophiert und der Körper genügend Zeit hat, die untere Körperhälfte versorgende, Kollateralkreisläufe in ausreichender Ausprägung auszubilden. Beschwerden wie Kopfschmerzen, thorako-brachiale Schmerzen, Sehstörungen, Epistaxis, Vertigo, Tinnitus, kalte Extremitäten distal der Enge, Schwäche in den Beinen und Claudicatio intermittens sind in dieser Altersgruppe zu beobachten. Die Betroffenen können unter Belastungsinsuffizienz und –dyspnoe leiden. Herzgeräusche in der Mitte der systolischen Austreibungsphase über der Brust, dem Rücken und dem Bereich der Processus spinosi sind am häufigsten und werden kontinuierlich hörbar, sobald die Verengung ein bestimmtes Maß erreicht hat. Systolische Geräusche mit Crescendo-decrescendo-Charakter werden potentiell über dilatierten Kollateralgefäßen interkostal sowie am lateralen und dorsalen Thorax auskultierbar. Bei einer vorliegenden bikuspiden Aortenklappe besteht die Möglichkeit eines vorhandenen, respiratorisch unabhängigen, aortalen Auswurftons (Klick), begleitet von einem intervallsystolischen Spindelgeräusch und einem diastolischen Decrescendogeräusch im Anschluss an den Aortenklappenschluss. Der Herzspitzenstoß wird hebend und verbreitert, aber durch die konzentrische Linkshypertrophie nicht verlagert, tastbar. Eine Behandlungsindikation wird für asymptotische Patienten bei Druckgradienten über 20-30 mmHg zwischen den oberen und unteren Extremitäten gestellt. Weitere Anzeichen für eine Behandlungsbedürftigkeit sind eine pathologische Gradientenzunahme zwischen aufsteigender und absteigender Aorta und ein pathologischer Blutdruckanstieg an der oberen Extremität in der Ergometrie. Je älter die Patienten werden, desto wahrscheinlicher wird auch das Auftreten von Angina pectoris, als Folge der kardialen Kompensationsmechanismen. Ebenso lassen sich, aufgrund langjähriger hypertoner Blutdruckwerte, funduskopische Veränderungen, als *Fundus hypertonicus*, an den retinalen Blutgefäßen erfassen. [Graham, T. P., Jr. 1994][Braunwald 2008]

Von außerordentlicher Bedeutung für die Aortenisthmusstenose sind die sich ausbildenden Umgehungskreisläufe, die oftmals bei Patienten im Adoleszenten- und Erwachsenenalter nachgewiesen werden können. Sie gewährleisten in schweren Fällen die Versorgung der poststenotischen Areale des arteriellen Gefäßsystems mit Blut und dienen bei weniger

gravierenden Stenosen als kompensierende Unterstützung bei der Versorgung distal gelegener Körperabschnitte. Wie auch in der Regel die prästenotischen Gefäßabschnitte, sind auch die Gefäße der Kollateralen in ihrem Querschnitt dilatiert. Es können drei verschiedene Varianten vorgefunden werden:

- (1) Das Blut fließt über die Arteriae subclaviae direkt sowie alternativ über abgehende Äste der Trunci costocervicales (Aa. intercostales supremae, Aa. intercostales) in die Arteriae mammae internae. Von dort erreicht der Blutstrom über die superiores und inferiores Arteriae epigastricae die Arteriae iliacae externae. Auch können bereits weiter kranial gelegene, aber bereits poststenotische, Äste der Arteriae mammae internae (Aa. intercostales anteriores, Aa. musculophrenicae) Blut in die descendierende Aorta leiten.
- (2) Hauptsächlich zur Versorgung der abdominal gelegenen Organe fließt Blut über, die Skapula versorgende, Gefäße in die descendierende Aorta. Dazu gehören, in anatomischer Abfolge, Äste der Trunci thyrocervicales (Aa. suprascapulares, Aa. transversae cervicis mit Rami superficiales et profundi) und die aus den Arteriae axillares abgehenden Aa. subscapulares und Aa. thoracicae laterales, welche alle über Arteriae intercostales laterales et posteriores in die Aorta descendens einmünden.
- (3) Als zusätzlicher Umgehungskreislauf kann gleichwohl die Arteria spinalis anterior dienen. In ihrem kranio-kaudalen Verlauf bekommt sie Blut von Wirbelsäulen versorgenden Gefäßen der Arteriae subclaviae, der Interkostal- und Lumbalarterien und versorgt so Bereiche der descendierenden und abdominalen Aorta.

Die ersten zwei Interkostalgefäße beider Seiten spielen bei der Ausbildung der Kollateralkreisläufe, aufgrund ihres Abgangs aus der Arteria intercostalis suprema, eine untergeordnete Rolle. Sie besitzen beide keine direkte Verbindung zur Aorta. [Bramwell 1941][Blieden 1973]

3.8 Prognose

Patienten mit klinisch relevanten Aortenisthmusstenosen haben in der Regel eine geringere Lebenserwartung als Menschen ohne diese Erkrankung. Besonders entscheidend für die Prognose von Betroffenen sind hierbei der, in der Regel, vorhandene Bluthochdruck der prästenotischen Areale des Gefäßsystems und begleitende Fehlbildungen an anderen Organen. Zu den häufigsten Todesursachen zählen Linksherzversagen, Aortenruptur (17 %),

intravaskuläre bakterielle Infektionen/Endokarditis (15 %) und intrakranielle Blutungen (7 %). [Hamilton 1928][Blackford 1928][Reifenstein 1947]

Die Beziehung des Ductus arteriosus zur Position der Stenose hat eine gewisse Auswirkung auf die Prognose des Patienten. Präduktale Stenosen sind maßgeblich an Linksherzversagen im Säuglingsalter beteiligt, während distal gelegene Verengungen als klassische Aortenisthmusstenosen mit typischem Krankheitsbild erst im jungen Erwachsenenalter oder später in Erscheinung treten. Unbehandelt versterben bei der infantilen Form etwa 90 % innerhalb des ersten Lebensjahres, während Patienten, die die ersten zwei Jahre überleben, zu 75 % das 20. Lebensjahr, zu 50 % das 32. Lebensjahr und zu 25 % das 46. Lebensjahr erreichen. Patienten, die unbehandelt das Erwachsenenalter erreichen, haben meist eine milde, postduktale Aortenisthmusstenose und können beschwerdefrei sein. [Braunwald 2008] [Herold 2005]

3.9 Apparative Diagnostik

3.9.1 EKG

Mittels EKG sind keine direkten elektrophysiologische Veränderungen einer Aortenisthmusstenose zu diagnostizieren. Allein Folgeschäden einer dauernden links- später auch rechtsventrikulären Arbeitsbelastung sind aufgrund Herzhypertrophie, mit Hilfe des Sokolow-Lyon-Indexes und anderer Interpretationshilfen, zu erfassen.

3.9.2 Röntgen

Die Röntgendarstellung des Thorax bietet in der diagnostischen Hinsicht weit reichende Einblicke. Es wird anhand von röntgenologischen Aufnahmen die Herzsilhouette und –größe bestimmt, die Rückschlüsse auf die Arbeitsbelastung des Herzens geben. Oftmals erkennt der Betrachter eine prästenotische Dilatation der Aorta ascendens. Sollte sich die Arteria subclavia sinistra vor der Engstelle befinden, beobachtet man gleichfalls deren Verbreiterung, in dem Sinne, wie auch alle anderen prästenotischen, aortalen Gefäßabgänge dilatiert sein können. Eine Stenose von mindestens 50 % des normalen Aortendurchmessers in Höhe des Zwerchfells gibt Anlass zur zeitnahen Intervention. Ein dilatiertes Segment nach der Stenose ist typisch. Gelegentlich findet man, bei der zu Hilfenahme von Barium als kontrastgebendes Mittel im Ösophagus, im Bereich der Aorta descendens, Knickbildungen und Doppelkonturen als Kompressionszeichen, so genannte *3er-* oder *Epsilon-Zeichen*, welche sich auf die prä- und poststenotische Dilatation der Aorta, respektive einmündende Kollateralarterien,

begründen. Bei den infantilen Aortenisthmusstenosen der Neugeborenenperiode findet sich des Öfteren eine arterielle und venöse Blutstauung in den pulmonalen Gefäßen. Typische Rippenusuren an den röntgenologischen Unterrändern der dritten bis neunten Rippen, entsprechend dem anatomischen, kranialen Bereich des Sulcus costae an der Innenseite einer Rippe [Pugh 1948], finden sich in 50 % der Fälle meist erst ab einem Patientenalter von über fünf Jahren. Man unterscheidet eine seichte von einer sehr tiefen Form, deren Ausprägungen jedoch äußerst konstant zu sein scheinen. Usuren rühren von schlaufenartigen Verwindungen der, in den Kollateralkreislauf eingebundenen, vergrößerten Interkostalararterien her. Die Anzahl der involvierten Interkostalgefäße hängt vom zugeführten Blutvolumen der Skapularregion ab. Die Reihenfolge der betroffenen Gefäße gliedert sich, nach der zurück zu legenden Fließstrecke des Blutes, von kranial nach kaudal, beginnend von der dritten Interkostalarterie und endend bei der neunten. Aufgrund des Blutzufusses im lateralen und dorsalen Bereich der Rippen, bilden sich Usuren konstant in nur diesem Areal, zwischen dem Abgang des Ramus cutaneus lateralis und dem Ramus dorsalis der Arteria intercostalis posterior, aus. Ein unilaterales Auftreten ist dann zu beobachten, sobald entweder die linke oder rechte Arteria subclavia sinistra poststenotisch aus der Aorta abgeht. [Bramwell 1941]

3.9.3 Echokardiographie

Die Anfang der 1950er Jahre vom Kardiologen Inge Edler und vom Physiker C. Hellmuth Hertz im schwedischen Lund entwickelte Idee, die bis dato in der marinen Navigation erfolgreich eingesetzte Ultraschalltechnik auf das Herz anzuwenden, führte zur beispiellosen Entwicklung der Echokardiographie. Zunächst mit Hilfe des M-Modes, dann mit der 2D-Bildgestaltung und schließlich mit der Verwendung der Doppler-Technik, wie sie heute im klinischen Alltag nicht mehr weg zu denken ist, revolutionierte dieses Verfahren die Untersuchungsmöglichkeiten des Herzens.

Die Aortenisthmusregion ist bei Kindern relativ gut, bei Erwachsenen nur bedingt, durch die hohe linke parasternale oder suprasternale Anlotung zu erkennen. Mittels dieser Technik kann die Morphe, das Ausmaß und die Lokalisation einer Stenose beurteilt werden. Nebenbei werden das Herz in seiner Gesamtheit und insbesondere der linksventrikuläre Diameter sowie die Ventrikelfunktion untersucht. Assoziierte kardiale Fehlbildungen, wie bikuspidale Aortenklappen, lassen sich sehr gut nachweisen. Unter zu Hilfenahme der Dopplerfunktion werden turbulente Flussmuster peripher der Stenose mit erhöhter Flussgeschwindigkeit darstellbar.

Eine Gradientenschätzung über die erweiterte Bernoulli-Gleichung ($\Delta P = 4(V_2^2 - V_1^2)$) [ΔP = unmittelbarer Spitzengradient; V_2 = poststenotische Spitzenfließgeschwindigkeit; V_1 = prästenotische Spitzenfließgeschwindigkeit] gehört zur Routinebestimmung bei Isthmusstenosen, kann aber bei ausgeprägtem Kollateralkreislauf unterschätzt werden. Besteht eine höhergradige Einengung des Aortenlumens kann ein Fluss auch in der Diastole registriert werden. Dieses diagnostische Hilfsmittel ist jedoch nur dann gut verwertbar, solange der Ductus arteriosus annähernd oder gänzlich verschlossen ist. Sollte er jedoch geöffnet sein, sind die angefertigten Messungen mittels Dopplerechokardiographie kaum verwertbar. Der übliche, dann vorhandene rechts-links Shunt, verursacht eine Ausbreitung des hohen pulmonal-arteriellen Druckes in die poststenotischen Abschnitte der Aorta und eine Verfälschung der wirklich vor Ort vorhandenen Druckverhältnisse. Eine andere Schwierigkeit ergibt sich bei einer assoziierten tubulären Hypoplasie, bei der Dopplergradienten, im Vergleich invasiven Messungen, überhöhte und weniger zuverlässige Werte liefern. Die Echokardiographie eignet sich besonders im Kindesalter zur Erkennung von Re-Stenosen. Im Erwachsenenalter bedient man sich hierbei der Untersuchung der Strömungsverhältnisse in der abdominalen Aorta. Eine verringerte Fließgeschwindigkeit mit verminderter systolischer Amplitude und persistierendem Fluss in der Diastole geben Hinweise auf eine vorliegende Pathologie. [Rao P. S. 1989][Braunwald 2008]

3.9.4 CT / MRT

Bei älteren Kindern, wie auch im Adoleszenten- und Erwachsenenalter gewinnt die MRT zunehmend an Bedeutung und entwickelt sich zum Goldstandard bei der Evaluation von Aortenisthmusstenosen sowie bei der Nachbetreuung behandelter Patienten. Mittels 3D-Rekonstruktion können Fälle in Hinsicht auf die optimale Behandlungstechnik bewertet und Entscheidungen getroffen werden. Die MRT hilft dem Untersucher bei der Darstellung der pathologischen Aorta und eventueller Umgehungskreisläufe im Detail und wird zunehmend zur Fluss- und Gradientenbestimmung genutzt. Äußerst hilfreich präsentiert sich diese Technologie bei der postinterventionellen Verlaufsbeobachtung zur Erkennung von Komplikationen, zum Beispiel Aneurysmen und Re-Stenosen, und erhöht somit ihren eigenen Stellenwert. Alternativ kann bei Problemen mit der Darstellung von stentversorgten Patienten die (3D-)CT eingesetzt werden, sollte im MRT die, in diesen Fällen genutzte, *black blood* Sequenz versagen. Im Neugeborenen- und frühem Kindesalter erfahren die Echokardiographie und die Kathetertechnik ihren bevorzugten Einsatz. [Anagnostopoulos 2006]

3.9.5 Herzkatheter

Obschon Werner Forssmann bereits 1929 eine erste Herzkatheteruntersuchung an sich selbst durchgeführt hatte [Forssmann 1929] und die Methode später durch verschiedene kardiologische Pioniere wie Mason Soanes und andere weiterentwickelt worden war, kam diese Untersuchung präoperativ erst in den 1950er Jahren und routinemäßig gar erst in den 1960er Jahren zur Anwendung. Vorangetrieben wurde diese Entwicklung durch die Einführung der perkutanen Technik nach Seldinger in den 50er Jahren, die ohne die Notwendigkeit der Arterienfreilegung die Untersuchungsprozedur wesentlich vereinfachte. [Seldinger 1953] Auch wenn der Herzkatheter heutzutage zur Diagnosestellung nicht zwingend erforderlich ist, eignet er sich besonders zur Darstellung der Anatomie im Bereich der Aorta und der supraaortalen Gefäße. Die exakte Bestimmung des Druckgradienten über der Isthmusregion zeichnet eine Eigenschaft dieser Untersuchungstechnik aus, obgleich ein hoher Gradient nicht mit der Enge der Stenose korreliert. Gleichwohl gehört der Nachweis assoziierter kardialer Anomalien, Umgehungskreisläufe und die Bewertung der linksventrikulären Funktion sowie die in einem Untersuchungsvorgang möglichen Beurteilung des Koronarstatus, zu den Vorzügen dieser Technik. Den größten Vorteil gegenüber allen bislang aufgeführten Untersuchungstechniken bietet jedoch die gleichzeitige Durchführung einer potentiell bereits kurativen Ballonangioplastie.

3.10 Therapie

3.10.1 Therapiewahl

Eine signifikante Hypertonie oder eine dekompensierte Herzinsuffizienz sind absolute Indikatoren für eine unmittelbare Intervention bei Neugeborenen und Säuglingen. Die Führung von Patienten im Neugeborenenalter beinhaltet für gewöhnlich zunächst den Versuch den Ductus arteriosus wieder zu eröffnen oder diesen offen zu halten. Standardmäßig werden dafür Infusionen mit Prostaglandin E1 (0,05-0,1 µg/kg/min) verwendet. Dadurch verschwindet die Druckdifferenz über der Engstelle, da fetale Kreislaufverhältnisse wieder reaktiviert werden. Dies hat einen weiteren Nutzen, da somit auch die renale Perfusion verbessert wird, welche oftmals zur Rückbildung einer begleitenden metabolischen Azidose beiträgt. Bei unmittelbarem Herzversagen werden des Weiteren Digitalispräparate und Diuretika zur akuten Kreislaufunterstützung verabreicht. Eine längerfristige präinterventionelle, antihypertensive Therapie wird nicht empfohlen, da eine kurative Intervention dieses Problem innerhalb kürzester Zeit beheben kann und angeraten ist. Darüber

hinaus muss eine übermäßige Absenkung des Blutdrucks in den poststenotischen Anteilen der Aorta mit Unterschreitung des Perfusionsdrucks z.B. der Nieren befürchtet werden.

Neben der überbrückenden medikamentösen Therapie wird bei Neugeborenen und Säuglingen, bedingt durch die besonderen pathoanatomischen Gegebenheiten, bislang die operative Vorgehensweise favorisiert. Das Vorgehen beinhaltet die Exzision des verengten Bereichs und die erweiterte End-zu-End- bzw. die End-zu-Seit-Anastomose mit absorbierbaren Nähten, welche ein zeitadaptiertes Remodelling der Aorta erlauben. Die früher oft benutzte Subclavian-Flap-Aortoplastie verliert wegen der Gefahr einer Ischämie des linken Armes jenseits der Neugeborenenperiode unter Operateuren zunehmend an Popularität. Gleichwohl glauben Experten auf dem Gebiet der Behandlung von Aortenisthmusstenosen, dass die Ballonangioplastie in diesem Alterssegment keine, respektive nur die Funktion der überbrückenden Therapie bis zur eigentlichen Operation übernimmt, nicht zuletzt aufgrund schlechter Erfolgsraten in Mittelzeitergebnissen. So liegt beispielsweise die Rate an Re-Stenosen bei Neugeborenen bei bis zu 83 %. Bei Betrachtung eines längeren Zeitraums, geht eine frühzeitige Operation zudem mit einer niedrigeren Inzidenz an überhöhten Blutdruckwerten und Aneurysmen im späteren Leben der Behandelten einher. [Lee 2007]

Die Wahl der optimalen Therapie bei Kindern ab dem Kleinkindesalter wird kontrovers diskutiert. Während zunehmend mehr Zentren bevorzugt mit der Ballonangioplastie behandeln und die chirurgische Vorgehensweise erst bei komplexeren Fällen, wie beispielsweise bei Aortenbogenhypoplasien und langstreckigen Stenosen, eingesetzt wird, nutzen andere Häuser die Ballonangioplastie erst sekundär bei postoperativen Re-Stenosen. [Cowley 2005] Im Falle der operativen Vorgehensweise sollte der Eingriff, angesichts eines dann erhöhten Risikos für eine residuelle Hypertonie, nicht über das fünfte Lebensjahr hinausgezögert werden. [Liberthson 1979] Als bevorzugte Operationstechniken kommen die erweiterte End-zu-End-Anastomose und in Ausnahmefällen Operationstechniken unter Zuhilfenahme von so genannten Patches (engl. *Flicken*) zum Einsatz. Im Allgemeinen führt die endovaskuläre Therapie bei Kindern im Vergleich zur Operation zu ähnlich guten Ergebnissen hinsichtlich Blutdruck- und Gradientenreduktion sowie der Notwendigkeit einer antihypertensiven Therapie. Hinzu kommen eine reduzierte Morbiditätsrate und Hospitalisationsdauer bei den nicht-operierten Patienten sowie eine damit verbundene geringere psychische Belastung der Kinder und ihrer Eltern. Allein eine erhöhte Rate an Reinterventionen und das vermehrte Auftreten von frühen, wie auch späten Aneurysmen

trüben die Vorteile der Kathetertechnik in dieser Altersgruppe ein. Die Möglichkeit der Stentimplantation ist in einem frühen Kindesalter, wegen fehlender Anpassungskapazitäten der Stents an die wachstumsbedingten Veränderungen der Aorta, eingeschränkt und bleibt bislang älteren Kindern vorbehalten. [Rodés-Cabau 2007] Die Anwendung von Redilatationstechniken und biologisch abbaubaren Stents könnten den Einsatz von Stents im frühen Kindesalter vorantreiben. [Duke 2003][Zartner 2005] [Schranz 2006][Presbitero 2007]

Bei der Wahl der optimalen Therapie im späteren Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter spielen viele Faktoren eine Rolle. Darunter fallen kurz- und langfristige Morbiditätsraten nach einer Intervention, die Mortalitätsraten, anderweitige Erkrankungen, wie beispielsweise ein Diabetes mellitus sowie auch die anfallenden Kosten. Die früher sehr hohe Mortalitätsrate von 31 % unter den ersten, chirurgisch behandelten Patienten des Erwachsenenalters der 1940er Jahre, verbesserte sich in den letzten Dekaden auf heutige Werte von 0-1 %. [Hoimyr 2006][Carr 2006] Die akute Mortalitätsrate der endovaskulären Therapie liegt im Allgemeinen ebenfalls zwischen 0-3 %. Zudem sind keine Spättodesfälle in einem Zeitraum von 15 Jahren zu verzeichnen. [Fawzy 2004][Paddon 2000] In Bezug auf Blutdruck- und Gradientenreduktion sowie der Rate an notwendiger antihypertensiver Therapie stehen sich hier katheterinterventionelle und chirurgische Therapie gleichwertig gegenüber. Im Vergleich zur Ballonangioplastie und operativen Vorgehensweise, geht die Stentimplantation mit einer leicht niedrigeren Morbiditätsrate einher. Die chirurgischen Maßnahmen bedingen im Vergleich der Methoden die geringsten Raten an Reinterventionen (0-9 %) [English 2006]. Die Weiterentwicklung der Stent-Technologie könnte dieses Bild in Zukunft jedoch gänzlich zu Gunsten der endovaskulären Therapie verschieben. Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer beträgt bei endovaskulären Eingriffen 48 Stunden, wohingegen operierte Patienten 5-14 Tage im Krankenhaus verbleiben müssen. Arbeitsfähig sind letztere meistens erst nach sechs Wochen bis drei Monaten, wobei katheterinterventionell versorgte Patienten nach spätestens einer Woche wieder arbeitstätig sein dürfen. Die Kosten einer Operation sind im Vergleich zu den endovaskulären Methoden durchschnittlich 58 % teurer. Zu beachten ist, dass bei Eingriffen nach dem 30. bis 40. Lebensjahr die Operationsletalität, wie auch die Morbidität bei Interventionen, wegen degenerativen Aortenwandveränderungen ansteigt. Weiterhin muss nach langjähriger Erkrankung mit begleitenden Organschäden und einer koronaren Herzerkrankung gerechnet werden, so dass in diesen Fällen die endovaskuläre, weil weniger traumatisierende, Therapie anzuraten ist. Zusammenfassend muss gesagt

werden, dass die endovaskuläre Therapie im Vergleich zu den chirurgischen Interventionen in vielen Zentren präferiert wird. Die chirurgische Vorgehensweise bleibt komplexen Fällen vorbehalten und sollte möglichst früh nach einer Diagnosenfindung erfolgen. [Rao 1995] [Anagnostopoulos-Tzifa 2007][Braunwald 2008]

3.10.2 Katheterinterventionen (Technik)

3.10.2.1 Ballonangioplastie

Die Ballonangioplastie (Dilatation) wurde erstmals im Jahre 1982 eingeführt. [Singer 1982] Damals gelang es Ärzten eine Re-Stenose bei einem als Neugeborenen voroperierten Säugling der siebten Lebenswoche zu beheben. Re- oder Reststenosen nach einer vorausgegangenen Operation werden derzeit immer noch als Hauptindikation für die Dilatation gesehen. Jedoch entscheiden sich immer mehr kardiologische Zentren die Ballonangioplastie jenseits des Neugeborenenalters als gleichwertige Technik zur operativen Vorgehensweise anzusehen.

Die Zugangswege für die Ballonangioplastie bilden die großen peripheren Arterien. Für gewöhnlich werden die Arteriae femorales nach örtlicher Betäubung und Sedierung des Patienten punktiert. Selten müssen die Arterien der oberen Extremitäten oder des Halses als Ausweichmöglichkeiten genutzt werden. Ein transumbilikaler Zugangsweg kann im Neugeborenenalter bei schwierigen Gefäßverhältnissen genutzt werden. Transvenös kann eine Sondierung der Aorta bei Patienten mit offenem Foramen ovale (transseptal) versucht werden. Die Patienten sind zum Zeitpunkt der Intervention heparinisiert und unter Antibiotikatherapie (Endokarditisprophylaxe). Bevor ein Katheter in die Aorta vorgeschoben werden kann, wird eine Schleuse in das Blutgefäß eingeführt, da der Katheter während einer Intervention öfters gewechselt werden muss. Die Schleuse dient als flexible Führungsschiene, durch deren Inneres der Katheter einer Stärke von 4F bis 6F (1 French (F) = 0,33mm) in das Blutgefäß gleiten kann, wobei gleichzeitig die Einstichstelle abgedichtet wird. Ein röntgendichter Führungsdraht von 0,014 bis 0,035 inch (1 inch (in) = 1 Zoll = 2,54 cm) wird danach ein- und durch die Stenose geführt sowie die Spitze dessen proximal der Stenose, meist in der Aorta ascendens positioniert. Über den liegenden Führungsdraht wird ein Angiographiekatheter geführt und Kontrastmittel appliziert. Zuvor erfolgt die invasive Druckmessung in der deszendierenden und aszendierenden Aorta mit Ermittlung des Blutdruckunterschieds (Gradient). Über diesen Führungsdraht wird dann im Austausch ein Ballonangioplastiekatheter von 3,5F bis 9F Stärke über der verengten Stelle des Isthmus

platziert werden. Je nach Herstellerangabe kann sodann der Ballon mit einem Druck von 3 bis 5 at (1 Atmosphäre (at) = 0,980665 bar) oder darüber hinaus mittels Kontrastmitteleinfüllung beliebig oft für ungefähr fünf Sekunden aufgeweitet werden. Der Ballondurchmesser sollte hierbei nie den Durchmesser der Aorta descendens auf Zwerchfellhöhe überschreiten. Durch die Aufweitung des Ballons werden kontrollierte Verletzungen der Intima und Media in Form von Rissen induziert, die nach ihrer Abheilung eine Stabilisierung der Wandverhältnisse bewirken sollen. Nach der Intervention werden Katheter, Führungsdraht und Schleuse entfernt und die Punktionsstelle mittels Druckverband versorgt. Falls nötig wird das punktierte Gefäß chirurgisch verschlossen.

Abbildung 3.1 verdeutlicht exemplarisch den Vorgang der Ballonangioplastie anhand von Angiographiebildern im Left-Anterior-Oblique-(LAO)-Strahlengang.

- (Oben links)* Mit Kontrastmittel gefüllt bilden sich auf der Aufnahme der kontrahierte, linke Ventrikel (end-systolisch) sowie der Aortenbogen und die Aorta descendens bis zum Diaphragma ab. Gut zu erkennen sind der Angiographiekatheter und der stenotische Bereich distal der Arteria subclavia sinistra.
- (Oben rechts)* Anstelle des Angiographiekatheters befindet sich nun der Ballonangioplastiekatheter in der Aorta. Der Ballon wird im stenotischen Areal positioniert (siehe röntgendichte Markierungen).
- (Mitte links)* Beginn der Kontrastmittelapplikation in den Ballon.
- (Mitte rechts)* Aufweitung des Ballons.
- (Unten links)* Vollständige Aufweitung des Ballons und Dilatation des stenotischen Areals.
- (Unten rechts)* Kontrolle des Dilatationserfolgs durch erneute Kontrastmittelapplikation.

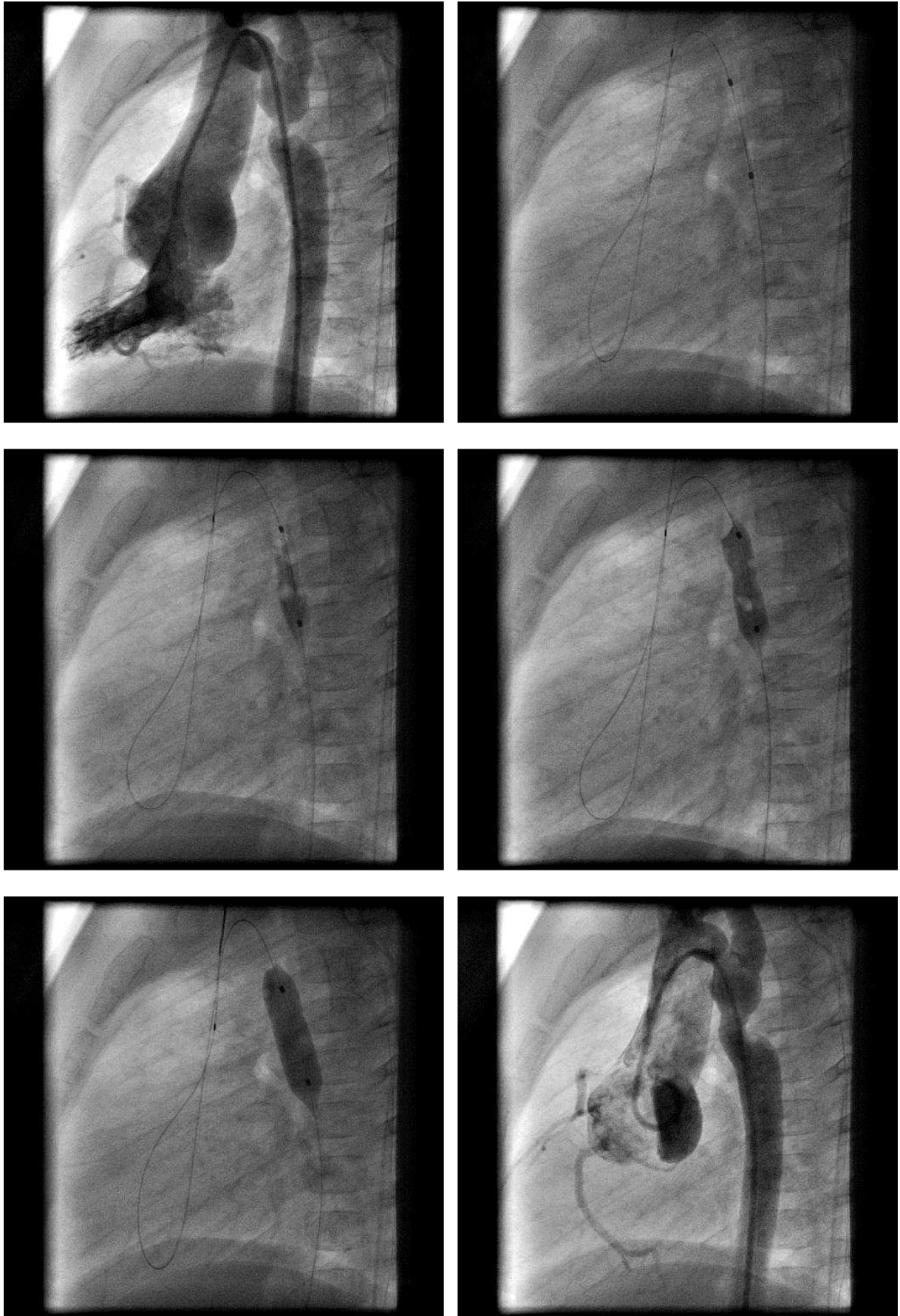


Abb. 3.1

3.10.2.2 Stentimplantation

Die ersten erfolgreichen Stentimplantationen in Patienten erfolgten zu Beginn der 1990er Jahre. [O'Laughlin 1991] Die Technik basiert in ihren Rahmenbedingungen auf der der Ballonangioplastie. Stents sind in ihrer ursprünglichen Form ein feines, röhrenförmiges Netz aus rostfreiem Edelstahl von 0,076 mm Dicke. Die Prototypen waren 3 cm lang und hatten einen Querschnitt von 3,4 mm im nicht-dilatierten Zustand und bis zu 20 mm in der Dilatation. Die zumeist von Hand auf die Dilatationsballons aufgebrachten Stents, werden über passende Schleusen auf steifen Führungsdrähten in Position gebracht, und soweit aufgedehnt, dass ihr Durchmesser den prä- und poststenotischen Querschnitten entspricht, jedoch nicht den aortalen Durchmesser auf Höhe des Zwerchfells übertrifft. Stents verkürzen sich bei ihrer Dilatation entsprechend ihres Aufbaus und der Konstruktion des Maschenwerks. Die Aufweitung erfolgt mit Inflation des Ballons von den Enden in Richtung der Stentmitte. Die resultierenden Lücken zwischen der Metallstruktur nehmen bis zu 90 % der gestenteten Fläche ein und sind bei ummantelten Stents nicht mehr vorhanden. In einigen Fällen muss das stenotische Segment vordilatiert werden, bevor ein Stent implantiert werden kann. Stents wurden seit ihrer Einführung ständig weiterentwickelt und sind mittlerweile in verschiedenen Größen und Ausführungen erhältlich. Selbst-expandierende Stents wurden in den letzten Jahren konzipiert, um die Nachteile der ballon-dilatierbaren Stents auszugleichen. So sollen sich selbst-expandierende Nitinol-(**N**ickel **T**itanium **N**aval **O**rdnance **L**aboratory)-Stents besser an die Aortenwand anlegen und somit seltener bei der Implantation dislozieren oder später in andere Areale der Aorta migrieren können. [Haji-Zeinali 2006]

Der erste ummantelte Stent wurde 1999 in einen 23-jährigen Patienten mit Aortenisthmusstenose und begleitendem Aneurysma erfolgreich implantiert. Hersteller des mit einer streckbaren Polytetrafluoroethanmembran besichteten, selbst-expandierenden Stents *AneuRx* war die Firma Medtronic aus Watford (UK). [Gunn 1999] Seither haben weitere Firmen besichtete Stents produziert: Darunter die Firma Jomed aus Rangendingen (Germany), die Firma Braile Biomedica aus Sao Jose do Rio Petro (Brazil) und die Firma NuMED Inc. aus Hopkington, New York (USA). Die von letzterer Firma 2001 eingeführten CP-Stents (Cheatham-Platinum-Stents) zählen zu den bevorzugten Stents bei Patienten über 65 Jahren mit Aortenisthmusstenosen und komplexen, angeborenen Läsionen, wie beinahe vollständigen Aortenbogenunterbrechungen oder komplexen Verdrehungen der Aorta. Hinzu kommt deren Einsatz in Fällen postinterventioneller Komplikationen, bei denen vorher implantierte Stents gebrochen respektive thrombosiert sind, oder sich Aortendissektionen oder

Aneurysmen ausbilden. Besonders geeignet erscheinen beschichtete Stents in Fällen der, die Aortenisthmusstenose oftmals begleitende, Aortenbogenhypoplasie der transversalen Aorta zu sein. Stenosen zwischen den Abgängen des Truncus brachiocephalicus bis zur Arteria subclavia sinistra können ohne größere Komplikationen behandelt werden. [Boshoff 2006] Die Nachteile von beschichteten Stents bestehen aus der möglichen Verlegung von abgehenden Seitenästen und der Unmöglichkeit diese ohne eine Beschädigung der Beschichtung nach- oder überzudilatieren.

Abbildung 3.2 verdeutlicht exemplarisch den Vorgang der Stentimplantation anhand von Angiographiebildern im Left-Anterior-Oblique-(LAO)-Strahlengang.

- (Oben links)* Mit Kontrastmittel gefüllt bildet sich auf der Aufnahme der Aortenbogen und die Aorta descendens ab. Nicht dargestellt sind der linke Ventrikel sowie das Diaphragma. Gut zu erkennen sind der Angiographiekatheter, der stenotische Bereich distal der Arteria subclavia sinistra und die poststenotische Dilatation der Aorta descendens.
- (Oben rechts)* Anstelle des Angiographiekatheters befindet sich nun der Ballonangioplastiekatheter mit aufgesetztem Stent in der Aorta. Der noch nicht dilatierte Stent wird im stenotischen Areal positioniert (siehe röntgendichte Markierungen und Maschenwerk des Stents).
- (Mitte links)* Beginn der Kontrastmittelapplikation in den Ballon und Stentdilatation.
- (Mitte rechts)* Der Aufweitung der Stentenden folgt die Dilatation der Stentmitte.
- (Unten links)* Vollständige Aufweitung des Stents und Stabilisierung des stenotischen Areals durch die metallische Struktur.
- (Unten rechts)* Kontrolle des Dilatationserfolgs durch erneute Kontrastmittelapplikation und Überprüfung der Stentposition.

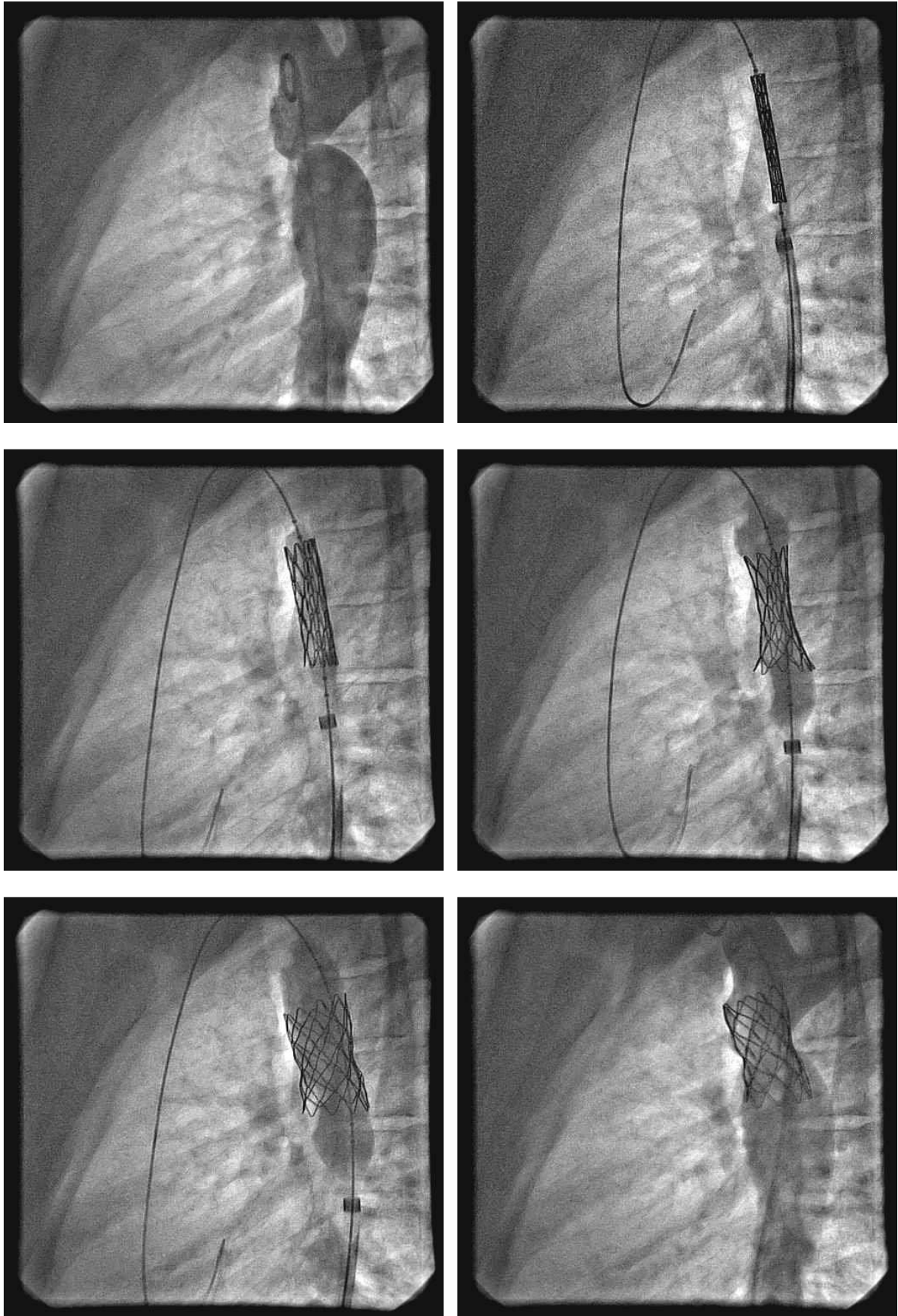


Abb. 3.2

3.10.3 Operationsverfahren

Resektion und End-zu-End-Anastomose

Am 19. Oktober 1944 wurde am Karolinska Sjukhuset in Stockholm durch den schwedischen Chirurgen Dr. Clarence Crafoord die erste erfolgreiche chirurgische Operation einer Aortenisthmusstenose in Form einer End-zu-End-Anastomose bei einem zwölf-jährigen Jungen durchgeführt. Mittels experimentellen Beobachtungen an Hunden zeigte Crafoord, dass die Perfusion der Organe für 27 Minuten abgeklemmt sein konnte, ohne dass erkennbare Folgeschäden für den Patienten auftraten, solange das Gehirn mit Blut versorgt wurde. Diese Technik verwendete Crafoord bei seinen ersten Patienten, um proximal und distal der Stenose die Aorta und ihre abzweigenden Äste, nach ihrer Mobilisation, abzuklemmen. Es stand somit, bei schlagendem Herzen, genügend Zeit zur Verfügung um den stenotischen Bereich herauszutrennen und die proximalen und distalen Enden der Aorta mittels einer Naht direkt wieder aneinander zu nähen. Dabei musste auf die spannungsfreie Adaptation beider Enden eines gleichgroßen Lumenquerschnitts geachtet werden. Ein eventuell persistierender und bei der Mobilisation störender Ductus arteriosus wurde, wie auch weitere hinderliche Interkostalgefäße, meistens ligiert und herausgenommen. [Crafoord 1945] Bis heute hat sich das Grundprinzip der Technik nicht verändert.

Resektion und End-zu-End-Anastomose mit Überbrückung durch Protheseninterposition

1949 war es Robert E. Gross aus Boston, der zum ersten Mal bei einem sieben-jährigen Patienten mit einer langstreckigen Aortenisthmusstenose ein aortales, homologes Transplantat eines Verstorbenen, welches zuvor 30 Tage konserviert war, erfolgreich implantierte. Zuvor bestanden große Schwierigkeiten langstreckige Stenosen mit der einfachen End-zu-End-Anastomosen-Technik zu operieren oder jene Patienten, oft älteren Alters, zu behandeln, deren pathologische Veränderungen der Aorta eine Resektion eines längeren Segments der Aorta notwendig erscheinen ließ. Dazu zählten auch Aneurysmen oder unvorhersehbare technische Komplikationen, wie beispielsweise langstreckige Einrisse der Aortenwand. [Gross 1949] Ende der 1960er und zu Beginn der 1970er Jahre wurden zunehmend Kunststofftransplantate zum Einsatz gebracht, von denen sich Teflon (Polytetrafluorethylen) und Dacron (Polyethylenterephthalat) durchsetzen konnten und bis heute in Gebrauch sind. Allen Interponaten gemein sind die niedrigen Komplikationsraten und die guten Operationsergebnisse. [Schuster 1962]

Resektion und Erweiterte End-zu-End-Anastomose

1977 entwickelten Amato et al. [Amato 1977] die Technik der End-zu-End-Anastomose weiter, um bei Patienten mit hypoplastischem Aortenbogen eine zufrieden stellend weite Anastomose zur Aorta descendens und damit eine ausreichende Reduzierung des Gradienten schaffen zu können. Mit der Erweiterung der bestehenden Methode konnten das intraaortale Lumen vergrößert und die Stenosegradientenreduzierung optimiert werden.

Über die Mobilisation des Truncus brachiocephalicus, der linken Arteria carotis communis und subclavia, kann der Aortenbogen kaudal in den Thorax platziert und somit eine später spannungsfreie Anastomosennaht gesetzt werden. Der linke Nervus laryngeus recurrens wird hierfür ebenfalls mobilisiert und medialisiert. Eine proximal der Stenose gesetzte Klammer verschließt die linke Arteria subclavia, die linke Arteria carotis communis und den transversalen Aortenbogen. Zur ausreichenden Mobilisation der Aorta descendens müssen Interkostalarterien abgetrennt werden. Es genügen in der Regel die ersten drei Paare und selten mehr als fünf. Falls möglich sollte jedoch versucht werden, so wenige Interkostalarterien wie möglich abzutrennen. Eine zweite Klemme wird in ausreichendem Abstand distal zur Stenose gelegt und mit ihrer Hilfe die Aorta descendens kranialisiert. Ein persistierender Ductus arteriosus wird ligiert und abgetrennt. Danach kann der verengte Aortenisthmus exzidiert werden. An der Unterseite des Aortenbogens wird nun vom offenen Enden derselbigen ein Schnitt bis zur linken Arteria carotis communis gesetzt, mit einer dazu passenden Gegeninzision an der thorakalen Aorta descendens. Die Anastomose wird mit Polypropylene-Nähten vernäht. Die ersten Nähte werden mittels Fallschirmtechnik eingebracht und die Enden der Aorta durch Zug adaptiert, bevor die Naht vervollständigt wird. Das Ergebnis dieser Operationstechnik resultiert in einer schrägen Naht im Bereich der Anastomose und einem größeren Lumen des operierten Aortenbogenabschnittes.

Resektion und End-zu-Seit-Anastomose

1996 entwickelte Hiranya A. Rajasinghe aus San Francisco, Kalifornien, basierend auf einer Technik zur operativen Korrektur von unterbrochenen oder hypoplastischen Aortenbögen via Sternotomie, eine neue Methode zur Behandlung von Aortenisthmusstenosen. Die Intention lag in den unbefriedigenden Resultaten anderer Operationstechniken zur Behebung von Stenosen im Neugeborenen- und Säuglingsalter, bedingt durch hohe Re-Stenose-Raten. Ziel war es, jegliches, potentiell vitale Duktusgewebe aus dem Anastomosenbereich auszuschließen, um eine möglichst niedrige Rate an Re-Stenosen zu erhalten. Über eine links, posterolaterale Thorakotomie werden mit dieser Technik zunächst die Aorta, der Ductus

arteriosus, die linke Arteria subclavia und carotis communis sowie der Truncus brachiocephalicus mobilisiert. Ein Abtrennen von Interkostalarterien ist bei genügender Mobilisation der deszendierenden Aorta nicht von Nöten. Über einen weiteren Schritt wird unmittelbar distal des Abgangs des Truncus brachiocephalicus eine Klemme auf den Aortenbogen gesetzt, über deren Verlängerung die linke Arteria subclavia und carotis communis, ebenfalls verschlossen werden. Ungefähr 1,5 cm unterhalb des Ductus arteriosus wird eine zweite Klemme auf die Aorta descendens gesetzt, über die die nächsten Interkostalarterien kontrolliert werden können. Nachdem der Ductus arteriosus nahe der Pulmonalarterie und die Aorta nahe der Arteria subclavia sinistra ligiert sind, wird der Isthmus und Ductus mit möglichst allem duktalem Gewebe entfernt. Über eine kaudale, längliche Inzision der Aorta nahe gegenüber dem Truncus brachiocephalicus, wird dann das distale Ende der Aorta an den Aortenbogen anastomosiert. Das distale Ende des Aortenbogens wird so zum Ausflusstrakt in Richtung Arteria subclavia sinistra. [Rajasinghe 1996]

Direkte und indirekte Isthmusplastik (Patchplastik) nach Vosschulte

Prof. Dr. med. Karl Vosschulte aus Giessen, Deutschland, befasste sich eingehend mit der Problematik der operativen Herangehensweise an hochsitzende und langstreckig, tiefsitzende Aortenisthmusstenosen. Inspiriert durch seinen Kollegen Friedrich Bernhard erfolgte am 23. Mai 1955 die erste *direkte Isthmusplastik* an einem 15-jährigen Schüler. Durch eine linksseitige Thorakotomie wird bei dieser Technik zunächst die hochsitzende Isthmusstenose freigelegt und übersichtlich dargestellt. Je nach vorliegender Anatomie wird die meist dilatierte Arteria subclavia hoch in der Pleurakuppe doppelt unterbunden und durchtrennt. Lässt sich zuletzt genannte Arterie jedoch ohne weitere Schwierigkeiten der poststenotisch erweiterten Aorta annähern, kann eine Durchtrennung unterbleiben. Es werden sodann die Gefäßwände der Arteria subclavia und Aorta seitlich inzidiert und die Schnitte verlängert, bis sie sich im Isthmus vereinigen. Beide Gefäßlumina liegen dann durch eine gemeinsame breit klaffende Öffnung frei. Durch die einfache Längsinzision werden die Aortenwandteile des Isthmus der Erweiterung des Gefäßrohres nutzbar gemacht. Die Nahtvereinigung der Vorder- und Hinterwand kann anschließend erfolgen, ohne dass eine zirkuläre Naht benötigt wird. Sollte ein Ductus arteriosus noch persistieren, so kann er anschließend sicher verschlossen werden.

Im Juni 1955 wurde an einem 45 Jahre alten Mann die erste *indirekte Isthmusplastik (Patchplastik)* durchgeführt. Vosschulte umging damit die Einpflanzung eines

Aortenzyklinders nach Resektion der Stenose und vereinfachte die Operabilität langstreckiger und rigider Aortenstenosen. Bei dieser Vorgehensweise wird zunächst der stenotische Isthmusbereich bis weit in das proximale und distale Aortenrohr, bei Bedarf bis in die Arteria subclavia sinistra, längs gespalten. Für die Versorgung der Stenose wird anschließend ein vorbereitetes Transplantat aus Dacron eingepasst und vernäht. Beide Varianten der Isthmusplastik sind mit geringem Zeitaufwand verbunden. [Vossschulte 1957] [Vossschulte 1961]

Subklavioplastik nach Waldhausen (Subclavian-flap)

Eine andere Möglichkeit der Behandlungsweise von langstreckigen Stenosen und solchen in hypoplastischen Aortenbögen von Neugeborenen und Säuglingen gelegenen, entwickelte John A. Waldhausen 1966. Nach Darstellung des Operationsgebietes und Mobilisierung der zu operierenden Gefäße, wird zunächst das Ligamentum oder der Ductus arteriosus durchtrennt. Proximal des Abgangs der Arteria subclavia sinistra und distal der Stenose wird die Aorta abgeklemmt. Nach Ligation der linken Arteria subclavia am Abgang der Arteria vertebralis, welche ebenfalls ligiert wird, wird erstere abgetrennt und seitlich eingeschnitten. Der Schnitt verläuft hierbei durch den Isthmus bis in das Areal der poststenotischen Dilatation. Die Ränder der offen klaffenden Arteria subclavia werden abgerundet und letztere auf den Bereich der aortalen Inzision gelegt und vernäht. Ein vergrößertes Lumen, ohne eine zirkuläre Naht, kann somit kreiert werden. Der Nachteil dieser Technik liegt in der Durchtrennung der Arteria subclavia sinistra und damit eventuell verbundenen trophischen Störungen der linken, oberen Extremität. [Waldhausen 1966]

Anlage eines Prothesenbypasses

Eine ungewöhnliche Pathoanatomie und oft bereits voroperierte Patienten bedürfen bisweilen spezielle operative Techniken. Fälle in denen eine Aortenisthmusstenose nicht angeboren, sondern durch inflammatorische Prozesse bedingt wurde, gehören gleichfalls zu den komplexen Kausalitäten. In den 1960er und 1970er Jahren wurden von verschiedenen Chirurgen operative Bypassverfahren entwickelt, die es dem Operateur auf dem einfachsten Weg erlauben, komplexe Stenosierungen zu umgehen und eine poststenotische Blutzirkulation herzustellen. Heutzutage werden zur Bypassimplantation Kunststofftransplantate aus Dacron verwendet.

Ein *Aszendens-Deszendens-Bypass* erfolgt von der Aorta ascendens auf die Aorta descendens. Über eine mediane oder laterale Thorakotomie wird das proximale Ende des

Gefäßtransplantates an die anterolaterale Seite der Aorta ascendens mit Hilfe einer seitlich anzubringenden Gefäßklemme anastomosiert. Unter dem Schutz einer Herz-Lungen-Maschine kann das Herz angehoben und das hintere Perikard inzidiert werden, um Zugang zur Aorta descendens zu erhalten. Wiederholt wird unter dem Einsatz einer seitlich anzubringenden Gefäßklemme das distale Ende des Grafts mit der Aorta anastomosiert. Die Prothese verläuft sodann ganzheitlich gesehen zunächst leicht nach rechts anterolateral, um dann in einem Bogen hinter das Herz die Aorta descendens zu erreichen.

Ein *Aszendens-Aortoabdominaler-Bypass* stellt eine verlängerte Variante des Aszendens-Deszendens-Bypasses dar. Anders als zuvor, muss der Operateur sich in diesem Falle Zugang zum Abdominalraum verschaffen. Sollte der distal-aortale Abschnitt kranial des Truncus coeliacus das Ziel sein, so genügt ein Bauchschnitt bis auf Höhe des Bauchnabels. Sollen tiefer gelegene Abschnitte der Aorta anastomosiert werden, so muss, additiv zur medianen Thorakotomie, eine vollständige mediane Laparotomie durchgeführt werden. Das Gefäßtransplantat wird vom Thoraxraum durch eine Öffnung im fibrösen Teil des Diaphragmas in den Abdominalraum durchgeführt. Für den Zugang zum supracoeliacalen Teil der Aorta, müssen Colon transversum und Magen nach kaudal, und die Leber nach rechts lateral verlagert werden. Für weiter distal gelegene Zielareale wird das Transplantat hinter den Mesenterialwurzeln am Pankreas vorbei gelegt. Eine mehr anteriore Lage der Prothese, in der sie anterior vom Omentum und posterior vom Peritoneum parietale bedeckt wird, ist ebenfalls möglich. Die Anastomosierungen werden ebenfalls mittels seitlich anzubringenden Gefäßklemmen an den entsprechenden Lokalisationen angefertigt.

Bereits 1944 schlugen A. Blalock und E. A. Park den *Arteria subclavia-Deszendens-Bypass* vor. [Blalock 1944] Mit dieser sehr alten Technik wird die linke Arteria subclavia End-zu-Seit mit der Aorta descendens verbunden, nachdem erstere ligiert und durchtrennt wurde. Die Interposition eines Transplantates zwischen beiden Gefäßen ist ebenfalls in Fällen wiederholter Re-Stenosen möglich. Die Voraussetzung für die Technik ist ein weites Lumen der Subclavia, welche mindestens den Querschnitt der distalen Aorta descendens aufweisen sollte. Die Gefahr dieser Methode liegt in einem potentiellen Abknicken der anastomosierten Arteria subclavia. [Heinemann 1997]

Ein möglicher *Deszendens-Deszendens-Bypass* wird bei Patienten mit zentral in der Aorta descendens gelegenen Stenosen angewandt.

Für komplexe Fälle weit distal des deszendierenden Aortenbogens empfiehlt sich der *Deszendens-Aortoabdominaler-Bypass*. Über einen tief ausgeführten Schnitt, beginnend im

siebten oder achten Interkostalraum, welcher entlang des Rippenbogens in den pararektalen Bereich des Abdomens führt, wird die Aorta descendens mit tiefer gelegenen aortalen Bereichen verbunden. Am Rand zum knöchernen Thorax wird das Diaphragma zirkumferentiell eingeschnitten. Der Retroperitonealraum kann sodann stumpf präpariert und die distale Anastomose gesetzt werden. Alternativ kann, zur Exploration der intraabdominellen Perfusion der Organe, ein transperitonealer Zugangsweg durch eine mediane Laparotomie gewählt werden. Das Transplantat wird bei der zweiten Variante durch die Bursa omentalis und einen Schlitz im Mesocolon zur endgültigen Anastomosenposition geführt.

3.10.4 Komplikationen, Rest- und Folgezustände

Den operativen Eingriffen folgt in kurzem Zeitabstand des Öfteren eine paradoxe Hypertonie, welche jedoch meistens von nur kurzer Dauer ist und eher jüngere Patienten betrifft. Dieses Phänomen wird bei ballongestützten Dilatationsverfahren auch, jedoch seltener beobachtet. Verantwortlich werden für die postoperative systemische Hypertension eine Neuadaptation der Barorezeptoren in den Karotiden sowie erhöhte postoperative Katecholaminspiegel im Blut gemacht. Die postoperative, systemisch hypertensive Phase wird in der Regel von einer zweiten Phase mit prolongierten systolischen und, nur mäßig erhöhten, diastolischen Blutdruckwerten abgelöst. Hierbei spielt das aktivierte Renin-Angiotensin-System der Niere und assoziierter Organe eine Rolle. [Sealy 1990] In Zusammenhang zu einem präoperativ vorherrschenden Bluthochdruck und den damit einhergehenden pathophysiologischen Veränderungen der Gefäße des Kreislaufsystems, werden solche Fälle gesehen, in denen postoperativ zwar kein Gradient über der ehemaligen Verengung mehr gemessen werden kann, aber eine Ruhe- oder Belastungshypertonie wider Erwarten bestehen bleibt. Ferner ist ein spätoperativer Bluthochdruck bekannt, der erst nach einer längeren Zeitspanne auftritt und die engmaschige Nachkontrolle operierter Patienten unverzichtbar macht. Ein abnormaler Genotyp könnte ferner die Erklärung für eine anhaltende Zunahme der linksventrikulären Masse bei Operierten sein, bei denen ebenfalls kein Gradient mehr über einer ehemaligen Aortenisthmusstenose messbar ist. Die Entscheidung zur Reintervention wird unter anderem anhand der zu messenden Blutdruckgradienten getroffen. Bei vorherrschendem Bluthochdruck, wird ein Blutdruckgradient von 25 bis 30 mmHg als absolute Indikation für einen erneuten Eingriff angesehen. Bei gut lokalisierbaren Re-Stenosen kommt für gewöhnlich die Ballonangioplastie zum Einsatz, welche bei Kombination mit expandierbaren Stents gute Erfolge aufweist. Das durch eine wiederholte Operation erhöhte Risiko

neurologischer Schäden in Patienten mit schlecht ausgebildeten Kollateralkreisläufen kann somit minimiert werden. Bei ausgedehnteren, komplexen Befunden werden trotz der Risiken operative Verfahren präferiert.

Neurologische Verletzungen zählen zu den typischen Komplikationen der operativen Behandlung. Lähmungen des Nervus phrenicus oder des Nervus laryngeus recurrens beider Seiten sind hier zu nennen. Mit der Komplikation der Nachblutung gehören diese zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen bei Operationen am Aortenisthmus. Zu den gefürchtesten Komplikationen der chirurgischen Verfahren zählt die, durch eine Rückenmarksischämie verursachte, Paraplegie bei Patienten mit schlecht entwickelten Kollateralen. Es besteht die Möglichkeit des Auftretens noch Wochen nach dem eigentlichen Eingriff. Jedoch zählt sie mit 0,3-2,6 % zu den seltenen Problemen und liegt damit in aller Regel unter dem Minimalwert an Mortalität aller gesamtchirurgischen Methoden von 1 %. [Keen 1987][Wong 2001] Eine engmaschige Nachbetreuung ist in Angesicht der verheerenden Folgen einer Rückenmarksischämie obligat. Die Rückbildung eines Hypertonus kann in 65-75 % aller Patienten eines Alters von 18-50 Jahren beobachtet werden. [Cohen 1989] Ein Wiederauftreten einer paradoxen Hypertonie ist trotz der Beseitigung einer Stenose möglich. Die Rate an Wiederverengungen des Isthmus nach Operationen variiert je nach Literatur in Abhängigkeit der getroffenen Definition, des Nachbeobachtungsintervalls und dem Patientenalter am Tage des Eingriffs, von 7 % bis 60 %. Die Wahl der individuell passenden Operationstechnik, mit deren Hilfe die Rate auf 0-9 % gebracht werden kann, scheint hierbei allerdings die ausschlaggebende Variable zu sein. Zudem treten wiederkehrende Stenosen je öfter auf, desto jünger der Patient ist. Die Ausbildung von wahren Aneurysmen zählt mit 2 % bis 27 % ebenfalls zu den häufigen Komplikationen. [Mendelsohn 1992] Operationen in Patch-Technik prädisponieren zu ihrem Auftreten am Ort der Naht oder gegenüber dieser und werden deswegen falls möglich vermieden. Die Änderung der operativen Vorgehensweise mit Bevorzugung der End-zu-End-Anastomosen hat die Rate an Aneurysmen und aortalen Dissektionen auf 5-8 % sinken lassen. [Knyshov 1996]

Bei endovaskulär therapierten Patienten zählen die lokalen Hämatome an der Einstichstelle, Nachblutungen, Okklusion des punktierten Gefäßes, Aortendissektion, Aneurysmenbildung und die Re-Stenose zu den häufigsten Komplikationen. Die Rate an Komplikationen kann durch den Einsatz von Stents erheblich reduziert oder bei Eintritt von unerwünschten

Ereignissen während einer Intervention sofort mit Hilfe von Stents behoben werden. Ballonrupturen, mit einer Häufigkeit von 0-9,5 %, gehören zu den technischen Problemen der Behandlung und gefährden den Patienten durch assoziierte Komplikationen bei der Rückgewinnung von teilembolisierten Ballonmaterials aus dem Gefäß. Die Häufigkeit mit der Re-Stenosen nach Ballonangioplastien auftreten wird mit 7-36 % beziffert. Die langfristige Bedeutung von persistierenden Aneurysmata für das Überleben und die Gesundheit des Patienten, welche in bis zu 20-43 % der Fälle eintreten, ist bislang noch nicht zufrieden stellend untersucht worden. Meistens sind diese Aneurysmata hämodynamisch irrelevant und werden konservativ weiter behandelt. Mit einer Häufigkeit von 22-58 % können Stenosen oder auch Okklusionen der iliofemorale Gefäße auftreten. In den meisten Fällen manifestieren sich Stenosen lediglich unter Belastung in einer Blutdruckdiskrepanz zwischen den beiden unteren Extremitäten. Zwar bemerken dies die Patienten nicht, jedoch beherbergt diese Komplikation das Potential für spätere arterielle Insuffizienzen. Bei der Notwendigkeit einer Reintervention, werden heutzutage immer öfter beschichtete Stents aufgrund guter Folgeresultate zur Nachbehandlung eingesetzt. [Shaddy 1993][Tzifa 2006] Eine bestehende Hypertension kann in 50 % der Fälle zunächst erfolgreich behandelt werden, jedoch im späteren Leben in 21-37 %, wenn auch teilweise nur belastungsabhängig, wiederkehren. Insbesondere geschieht dies dann, wenn die Ballonangioplastie in einem höheren Lebensalter zum Einsatz kommt. Gleichwohl sind bei diesen Vorgängen erhöhte Katecholamin- und Reninspiegel im Blut, bzw. Anpassungsstörungen der prästenotischen, Blutdruck regulierenden Systeme der Gefäße verantwortlich zu machen. Bemerkenswert ist, dass Patienten, deren Gradienten postinterventionell unter 10 mmHg liegen, seltener von Re-Stenosen betroffen sind. [Koerselman 2000]

Zu den typischen unerwünschten Ereignissen der Stentimplantation gehören neben den katheter-assoziierten Komplikationen, die Stentmigration oder späte Dislokation, Stentfrakturen, Endokarditiden, Verletzungen der führenden Gefäße durch scharfe Enden älterer Stentmodelle, Aortendissektion und Aortenruptur zu den häufigeren. Akute Hypotension und Volumenmangel sollten als Warnzeichen für eine mögliche retroperitoneale Hämorrhagie wahrgenommen werden. Eine akute Dissektion der Aorta und Aneurysmen zeigen sich postinterventionell in bis zu 13 % der Fälle. [Mahadevan 2006] Die Gefahr der Dissektion kann mit dem Einsatz beschichteter Stents minimiert werden. Das späte Auftreten von Aneurysmen wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 5 % der behandelten Patienten angegeben [Butera 2007], wohingegen das Auftreten von Re-Stenosen mit 0-25 % beziffert

wird [English 2006]. Eine Vor- und Überdilatation des Gefäßes scheint der ausschlaggebende Faktor für eine neointimale, das Stentlumen reduzierende, Proliferation zu sein. Ältere Patienten, deren Gefäßwände weniger elastische und mehr Kollagenfasern beinhalten, sind stärker von Komplikationen der Aortenwand betroffen. [Forbes 2007] Eine unerwünschte Stent-Migration vollzieht sich in 2-7 % aller Fälle der Stentimplantation. Das manuelle Aufbringen der Stents auf den dazugehörigen Ballon, ein zu kleiner Ballon oder eine Ballonruptur erhöhen das Risiko hierfür. Der Gebrauch einer Ballon-in-Ballon-Technik zur Aufweitung der Stents führt zu einer besseren Kontrolle des Dilatationsvorgangs. Ein kleiner Ballon innerhalb eines größeren Äußeren wird benutzt, um den Stent in Position zu fixieren, bevor dann der größere Ballon zur Dilatation eingesetzt wird. In 41-88 % der Fälle kann die antihypertensive Therapie reduziert oder gänzlich abgesetzt werden. [Magee 1999] [Thanopoulos 2000][Chessa 2005][Forbes 2007][Okur 2008]

In seltenen Fällen tritt nach der Behandlung einer Aortenisthmusstenose eine nekrotisierende Panarteritis der kleinen Gefäße im Gastrointestinaltrakt auf, die den Genesungsprozess erheblich verzögern kann und deren Ätiologie bislang unerforscht ist.

Langzeitstudien an hauptsächlich operierten Patienten zeigen, trotz der Erfolge in der Behandlung, immer noch eine erhöhte Rate an kardiovaskulären Erkrankungen und vorzeitigem Tod der Betroffenen. Die Langzeitüberlebensraten nach operativer Korrektur betragen ca. 90 % nach 10 Jahren, ca. 85 % nach 20 Jahren und ca. 70 % nach 30 Jahren. Das mittlere Todesalter von Spättodesfällen liegt bei 38 Jahren. Die koronare Herzerkrankung, infektiöse Endokarditiden und Spontanrupturen von Aorten- oder zerebralen Aneurysmen spielen auch hier eine kausale Rolle. Späte zerebrovaskuläre Ereignisse treten gehäuft bei den Patienten auf, bei denen ein Eingriff im Erwachsenenalter durchgeführt wurde und die unter anhaltendem Bluthochdruck leiden.

3.10.5 Nachsorge

Alle Patienten sollten sich nach einer Intervention regelmäßig in eine Nachkontrolle begeben, um frühzeitig Komplikationen abwenden oder behandeln zu können. (2-)3-Monats-Intervalle sind hierbei im ersten Jahr zu empfehlen. Danach können diese Intervalle, je nach Patient, auf 6-Monats- oder 1-Jahres-Intervalle ausgeweitet werden. Größere körperliche Anstrengungen sollten bis zu vier Monate nach einem Eingriff gemieden werden. Patienten mit Restgradienten von über 10 mmHg sollten besondere Aufmerksamkeit erfahren, da jene ein erhöhtes Risiko für späte kardiovaskuläre Ereignisse tragen. Diese Patienten können unter

Belastung Blutdruckwerte von über 200 mmHg systolisch erreichen, so dass Belastungstests bei diesen Patienten im Rahmen der Nachsorge erfolgen sollten, um diese herauszufiltern und nach zu behandeln. Eine Röntgenaufnahme des Thorax oder CT-/MRT-Aufnahmen von gestenteten Patienten sollte zum ersten Nachsorgetermin angefertigt werden, um die Lokalisation und Unversehrtheit des Stents und die Anatomie der Aorta auf Dissektionen oder Aneurysmen zu überprüfen. Operierten Patienten genügt in der Regel die echokardiographische Kontrolle, die erst bei klinischen Beschwerden um CT oder MRT erweitert werden sollte. Eine Endokarditisprophylaxe ist bei allen Patienten mit residuellen turbulentem Fluss in der Aorta und bei kardialen Fehlbildungen indiziert. Patienten, die vor einer Intervention antihypertensive Medikation erhielten, sollten falls möglich, ausschleichend nachtherapiert werden, auch wenn postinterventionell Normotension vorherrschen sollte. [Anagnostopoulos-Tzifa 2007][Braunwald 2008]

4 Material und Methode

4.1 Quantitative Gefäßanalyse

Die Quantitative Gefäßanalyse anhand Angiographiebilder (Quantitative Vessel Angiography, Abk. QVA) basiert auf den Grundlagen der Quantitativen Koronaranalyse (Quantitative Coronary Angiography, Abk. QCA). Diese Technik stellt dem Untersucher zwei Methoden zur Verfügung mit denen Informationen über die grundlegend anatomischen und, in Folge einer Erkrankung, pathologischen Veränderungen eines Gefäßabschnitts erworben werden können.

Zum einen kann die exakte Gefäßanatomie durch die Methode der automatischen Konturerkennung (Edge detection) bestimmt werden. Hierbei werden digitalisierte Angiographiebilder mit Hilfe abgeleiteter Funktionen zur Bestimmung der Helligkeitsprofile zeilenweise analysiert und summierte Helligkeitsunterschiede genutzt, um Gefäßkonturen zur Umgebung hin abzugrenzen. Die positionsabhängigen Durchmesser des quantifizierten Gefäßabschnitts werden in diesem Fall als kürzeste Strecke zwischen den sich direkt gegenüberliegenden Punkten definiert. Die gewonnenen relativen Zahlen können anhand eines Skalierungsgegenstands, wie beispielsweise einem Kontrastmittelkatheter, in absolute Zentimeterwerte gewandelt werden. Über die berechneten Durchmesser können weitere Werte zur Bestimmung von Flächen, interpolierten Referenzdurchmesser oder Stenosegrade generiert werden. Fehlerquellen dieser Methode treten potentiell bereits bei der angiographischen Bilderstellung auf. Dazu zählen Abweichungen im Aufnahmewinkel und – abstand zum Patienten, ein sich verändernder Tonus der Gefäßwand, Qualitätsunterschiede in der Durchmischung von Blut und Kontrastmittel sowie Schwankungen in den herstellerseitigen Größenangaben des eventuell zur Kalibrierung genutzten Katheters. Weiterhin ist die Bildverarbeitung der angiographischen Aufnahmen störanfällig aufgrund möglicher Fehler in der digitalen Bildprozessierung, wie auch anwenderabhängiger Auswahlverfahren von Referenzpunkten und manueller Korrekturen der Gefäßgrenzen. Selbstverständlich können diese und andere Fehlerquellen durch eine standardisierte Vorgehensweise in der angiographischen Bilderstellung und -auswertung minimiert werden. Der Gefäßtonus kann beispielsweise durch die präinterventionelle Applikation von Vasodilatoren kontrolliert werden. Um untersucherabhängige Fehler bei der Festlegung von Referenzpunkten und –durchmessern zu minimieren, werden interpolierte Messverfahren zur

Bestimmung des „normalen“ Gefäßverlaufs angewendet, mit denen dann Aussagen über das Ausmaß der vorliegenden Gefäßpathologie getroffen werden können. Während Nachkontrollen muss beachtet werden, dass postinterventionelle Veränderungen des gesamten Gefäßes Auswirkungen auf Referenzwerte besitzen, wenn beispielsweise dem Stenosebereich angrenzende Gefäßabschnitte in Re-Stenosierungsprozesse miteinbezogen werden. Demnach sind prozentuale Messwerte bedeutend anfälliger für Messschwankungen und Fehleinschätzungen von Durchmessern und Flächen könnten die Folge sein. [Foley 1994] [Reiber 1985]

Des Weiteren bietet sich die Videodensitometrie (Videodensitometry) an. Die Methode basiert auf der Annahme, dass die sich im Gefäßabschnitt befindliche Menge des applizierten Kontrastmittels proportional zur Verteilung der optischen Dichte auf der angiographischen Segmentaufnahme verhält. Durch den Vergleich der optischen Dichte gesunder Gefäßabschnitte mit denen von vermutlich pathologischen Segmenten eines Gefäßes, kann die relative Verengung eines ausgewählten Gefäßes abgeschätzt werden. Eine Funktion zur exakten Bestimmung der Querschnittsflächen wird durch die Erstellung von Dichteprofilen generiert, welche senkrecht zur Hauptachse des Gefäßes ausgerichtet sind. Diese Vorgehensweise basiert auf dem nach J.H. Lambert und A. Beer benannten Gesetz, nachdem der integrierte Helligkeitswert über einem Gefäßquerschnitt ein Maß für die Querschnittsfläche ist. Die Transformation der relativen in absolute Werte mit Hilfe eines Referenzdurchmessers erfolgt unter der Annahme einer kreisförmigen Fläche am Referenzpunkt. Da die Densitometrie an sich unabhängig von der eigentlichen Querschnittsflächenform funktioniert, bleibt die Gefäßform bei korrekter Referenzwahl vernachlässigbar. Dies ist zugleich der größte Vorteil dieser Methode. Der Videodensitometrie reicht zur Bestimmung einer Querschnittsfläche eine einzige Projektionsebene aus, sogar dann, wenn der Gefäßquerschnitt hoch asymmetrisch ist oder das zu bestimmende Lumen exzentrisch liegt. Insbesondere in der postinterventionellen Phase, wenn intimale Schäden intraluminale Irregularitäten hervorrufen können, kommt dieser Aspekt zum Tragen. Jedoch hat sich gezeigt, dass dieser Vorteil gegenüber der Methode der automatischen Konturerkennung im klinischen Alltag vernachlässigbar ist. Fehler treten bei dieser Art der Messmethodik, neben den bereits bei der Methode der automatischen Konturerkennung genannten systematischen und anwenderabhängigen Fehlerquellen, insbesondere bei Überlagerung des Gefäßabschnitts durch andere anatomische Strukturen und anders begründbare Fluktuationen in den Dichtegraden eines Analysebereichs auf. Ebenso

kann die nicht optimale Auswahl der Referenzdurchmesser, als Grundlage zur Berechnung der Querschnittsflächen, dazu beitragen ungenaue Folgewerte zu erheben. [Escaned 1993] [Sandor 1979][Haase 1993]

4.2 Datenerhebung

Es wurden in dieser Arbeit Daten von insgesamt 156 Patienten der Abteilung Kinderkardiologie aus dem Kinderherzzentrum des Universitätsklinikums Giessen und Marburg GmbH, Standort Giessen, ausgewertet. Es wurden alle Patienten erfasst, die sich vom 01. Januar 1999 bis zum 30. Juni 2007 im Kinderherzzentrum einer katheterinterventionellen Behandlung der bei ihnen diagnostizierten Aortenisthmusstenose unterworfen und deren angiographische Aufnahmen der Interventionen digital verfü- und auswertbar waren. Berücksichtigt wurden alle Betroffenen, welche zum Behandlungszeitpunkt im oben genannten Zeitraum das 30. Lebensjahr nicht überschritten hatten. Alle benötigten klinischen und demographischen Daten der Patienten ergaben sich aus den Krankenakten der kinderkardiologischen Abteilung und wurden anonymisiert erfasst und verarbeitet. Die angiographischen Vermessungen der prä- und postinterventionellen Aufnahmen der behandelten Aortenisthmusstenosen wurden mit einem AXIOM Artis FC/BC-System der Firma SIEMENS durchgeführt. Falls verfügbar, wurde jeweils die letzte Nachkontrolle der Patienten als Basis für die Beurteilung des Erfolges einer vorausgegangenen Behandlung ausgewählt.

Die Vermessungen der radiologischen Aufnahmen erfolgten mit der systemeigenen Software des AXIOM Artis FC/BC-Systems. Zur Auswertung wurden ausschließlich Aufnahmen im Left-Anterior-Oblique-(LAO)-Strahlengang genutzt. Bei jedem Patienten wurde das System zur exakten quantitativen Analyse der Bilder neu kalibriert. Dies war zur korrekten Wiedergabe der Originalabstände, aufgrund patientenabhängiger Variationen der Aufnahmebedingungen während Untersuchungen und Interventionen, notwendig. Aufnahmen ab dem Jahr 2002 wurden mit der automatischen Kalibrierung (Auto ISO) durchgeführt. Die Kalibrierung konnte aufgrund der bekannten Aufnahmegeometrie bei einem im Isozentrum (=Drehzentrum der Röntgeneinheit) liegenden Organ vollautomatisch durchgeführt werden. Der SIEMENS-Service führt für diese Aufnahmegeometrie eine genaue Kalibrierung bei der Installation der Anlage durch. Aufnahmen der Untersuchungsjahre 1999-2001 mussten mittels manueller Kalibrierung bearbeitet werden. Hierbei wurde die Kalibrierung mittels des bekannten Durchmessers des bei der Untersuchung genutzten Katheters durchgeführt. Die

Vorteile dieser Technik liegen in der Eigenschaft, dass sich der Katheter „vor Ort“, das heißt im Bereich der Stenosierung befindet. Es treten so geringe Unsicherheiten durch geometrische Verzerrungen auf. Außerdem ist der Katheterdurchmesser genau bekannt (meist in French-Einheiten). Nachteile ergeben sich bei einem relativ geringen Durchmesser des Katheters. Der bekannte Durchmesser entspricht somit nur relativ wenigen Pixeln im digital präsentierten Aufnahmebild. Prinzipiell kann daher die Messgenauigkeit beschränkt sein.

Die quantitative Gefäßanalyse erfolgte anhand ausgewählter Bilder aus der Untersuchungssequenz der jeweiligen Eingriffe. Es empfiehlt sich ein Bild nahe der diastolischen Phase des Herzzyklus auszuwählen. In dieser Herzphase bewegt sich die Aorta nur geringfügig, weshalb die Darstellungsgröße nur minimal variiert und die Reproduzierbarkeit der erkannten Konturen gewährleistet bleibt. Die durch Drehung einer eventuell asymmetrischen Aorta verursachten Konturänderungen werden so minimiert. Zusätzlich ist hierbei eine mögliche Bewegungsunschärfe infolge der Länge des Röntgenimpulses in der diastolischen Phase minimal. Dies alles führt zu einer verbesserten Bildqualität und exakteren Konturerkennung durch die Vermessungssoftware.

Nachdem eine Aortenabschnitt ausgewählt wurde, erkannte die automatische Arterienkonturerkennung mittels eines Konturerkennungsalgorithmus die Gefäßränder. Es wurden danach lediglich die Konturränder manuell nachkorrigiert, um Abweichungen in der Konturerkennung zu beseitigen. Sodann konnte mit der Vermessung der Aorta begonnen werden.

An auserwählten Werten wurden gemessen:

- **MLD** (Minimum Luminal Diameter) [mm]: Minimaler Gefäßdurchmesser an der Stelle an der die Stenose am stärksten ausgebildet ist.
- **MLA *densitometrisch*** (Minimum Luminal Area) [mm²]: Densitometrisch bestimmte Querschnittsfläche am Ort des MLD. Die Grundlage für die densitometrische Berechnung ist das Verhältnis zwischen der Kontrastmittelmenge an einer Stelle des Gefäßes und der Helligkeit an dieser Stelle im klinischen Bild. Der integrierte Helligkeitswert über einem Gefäßquerschnitt ist demnach ein Maß für die Querschnittsfläche (Lambert-Beer-Gesetz). In Fällen, in denen die densitometrische Messung versagt, kann die Kreisformel ($\frac{1}{4} \pi D^2$) genutzt werden, um bei einem runden Gefäßquerschnitt die Querschnittsfläche zu bestimmen (MLA *kreisförmig*).

Dies ist möglich, da die densitometrische Querschnittsfläche und die mit dem Durchmesser errechnete Fläche per Definition für ein rundes Gefäß gleich sind.

- **% MLD [%]**: Prozentsatz des minimalen Gefäßdurchmessers bezogen auf den Referenzdurchmesser: $\text{Stenosedurchmesser/Referenzdurchmesser} \times 100 \%$. Der Referenzdurchmesser wird auf der Grundlage der Durchmesser außerhalb des stenotischen Bereichs berechnet. 80 % aller Durchmesser liegen hierbei unterhalb des Referenzdurchmessers.
- **% MLA *dens.* [%]**: Densitometrisch bestimmter Stenosewert relativ zum Referenzwert. Die Dichte- und Durchmesserinformationen außerhalb des Stenosebereichs werden benutzt, um die Schwärzungseinheiten in Quadratmillimeter umzurechnen und entsprechend darzustellen. In Fällen, in denen die densitometrische Messung versagt, kann die Kreisformel ($\frac{1}{4} \pi D^2$) genutzt werden, um bei einem runden Gefäßquerschnitt die Querschnittsfläche relativ zum Referenzwert zu bestimmen (**% MLA *kreisf.***). Dies ist möglich, da die densitometrische Querschnittsfläche und die mit dem Durchmesser errechnete Fläche per Definition für ein rundes Gefäß gleich sind.
- **Ø AoA (Aortic Arch) [mm]**: Durchmesser des Aortenbogens vor dem Abgang der Arteria subclavia sinistra
- **Ø Ao. desc. (Aorta descendens) [mm]**: Durchmesser der Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas

Alle auserwählten Werte wurden bei jedem Patienten drei Mal vermessen. Die endgültige Wertausprägung eines Wertes wurde durch Mitteln der drei Messungen bestimmt.

Beispielhaft soll die Vermessung einer Aortenisthmusstenose bei zwei Patienten mit jeweils einer Ballonangioplastie und einer Stentimplantation bildlich dargestellt werden.

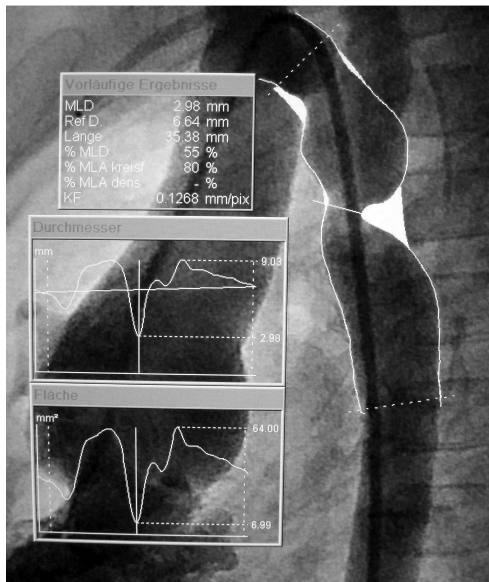
Siehe hierzu Abbildung 4.1 (S. 38) als Beispiel für eine Ballondilatation und Abbildung 4.2 (S. 39) als Beispiel für eine Stentimplantation in den Aortenisthmus.



Abb. 4.1

(Oben)

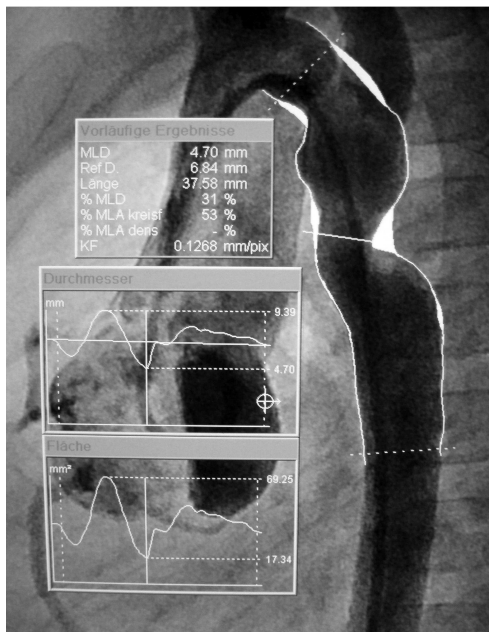
Die obere Abbildung zeigt die Vermessung des Aortenbogendurchmessers vor dem Abgang der Arteria subclavia sinistra ($\text{\O} \text{AoA}$ [mm]) ($X1 = 5,25$ mm) und die Vermessung des Durchmessers der Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas ($\text{\O} \text{Ao. desc.}$ [mm]) ($X2 = 6,55$ mm).



(Mitte)

Die mittlere Abbildung zeigt den ausgewählten Aortenabschnitt mit manuell korrigierter Konturerkennung vor Dilatation. Die Ergebnisse der quantitativen Gefäßanalyse werden schematisch und numerisch in separaten Fenstern angezeigt.

(MLD [mm] = 2,98; MLA *densitometrisch/kreisförmig* [mm²] = 6,99; % MLD [%] = 55; % MLA *dens./kreisf.* [%] = 80)



(Unten)

Die untere Abbildung zeigt den ausgewählten Aortenabschnitt mit manuell korrigierter Konturerkennung nach Dilatation. Die Ergebnisse der quantitativen Gefäßanalyse werden schematisch und numerisch in separaten Fenstern angezeigt.

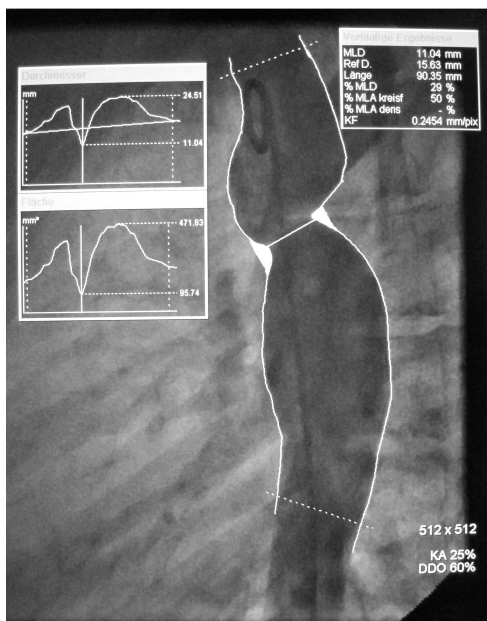
(MLD [mm] = 4,70; MLA *densitometrisch/kreisförmig* [mm²] = 17,34; % MLD [%] = 31; % MLA *dens./kreisf.* [%] = 53)



Abb. 4.2

(Oben)

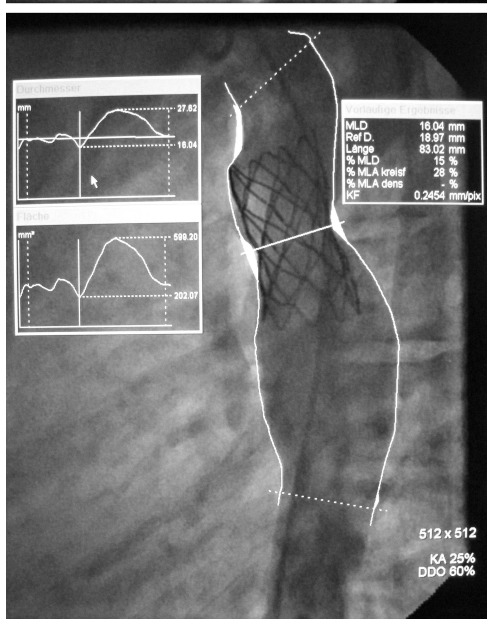
Die obere Abbildung zeigt die Vermessung des Aortenbogendurchmessers vor dem Abgang der Arteria subclavia sinistra (\emptyset AoA [mm]) (X1 = 16,26 mm) und die Vermessung des Durchmessers der Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas (\emptyset Ao. desc. [mm]) (X2 = 15,77 mm).



(Mitte)

Die mittlere Abbildung zeigt den ausgewählten Aortenabschnitt mit manuell korrigierter Konturerkennung vor Stentimplantation. Die Ergebnisse der quantitativen Gefäßanalyse werden schematisch und numerisch in separaten Fenstern angezeigt.

(MLD [mm] = 11,04; MLA *densitometrisch/kreisförmig* [mm²] = 35,74; % MLD [%] = 29; % MLA *dens./kreisf.* [%] = 50)



(Unten)

Die untere Abbildung zeigt den ausgewählten Aortenabschnitt mit manuell korrigierter Konturerkennung nach Stentimplantation. Die Ergebnisse der quantitativen Gefäßanalyse werden schematisch und numerisch in separaten Fenstern angezeigt.

(MLD [mm] = 16,04; MLA *densitometrisch/kreisförmig* [mm²] = 202,07; % MLD [%] = 15; % MLA *dens./kreisf.* [%] = 28)

4.3 Patienten

Der Altersdurchschnitt betrug 4,2 Jahre (\pm 6,4). Der Altersmedian lag bei 0,5 Jahren. Der jüngste Patient war fünf Tage alt, während der älteste 29,9 Jahre alt gewesen war. Die Patientenkohorte wurde zur statistischen Vergleichbarkeit in vier Altersgruppen unterteilt. Es wurde zwischen Neugeborenen (\leq 4. Lebenswoche) (n=39; 25 %), Säuglingen ($>$ 4. Lebenswoche und \leq 1. Lebensjahr) (n=50; 32,1 %) sowie zwischen Patienten des 1. bis 6. ($>$ 1. Lebensjahr und \leq 6. Lebensjahr) (n=25; 16 %) und des 6. bis 30. Lebensjahres ($>$ 6. Lebensjahr und \leq 30. Lebensjahr) (n=42; 26,9 %) unterschieden.

Die Geschlechterverteilung ergab eine Aufteilung von 94 (60,3 %) männlichen zu 62 (39,7 %) weiblichen Individuen. Das Geschlechterverhältnis stellte sich somit mit einem Quotienten von 1,5 (m/w) dar.

Insgesamt wurden 258 Interventionen ausgewertet. 156 Primärinterventionen dienten als Ausgangspunkt für die weitere Beobachtung der Patienten. Unter den ersten Behandlungsversuchen konnten zwei Gruppen mit jeweils unterschiedlichem katheterinterventionellen Therapieansatz definiert werden. Hierzu gehörten Patienten mit therapeutisch einfacher Ballonangioplastie (n=118; 75,6 %) und eine zweite Gruppe an Patienten mit Stentimplantation\-\nachdilatation (n=38; 24,4 %).

Insgesamt mussten 82 Patienten (52,6 %) wiederholt behandelt werden. Dabei verstrichen durchschnittlich 204 Tage (\pm 371) bis zur ersten Reintervention. Der Median hierfür lag bei 30 Tagen. 68 Patienten erhielten eine Reintervention, zehn Patienten wurden zweimal nachbehandelt, drei Patienten mussten insgesamt drei Mal nachtherapiert werden. Zu beachten ist, dass lediglich ein einziger Patient insgesamt fünf Nachbehandlungen erfuhr und die damit verbundenen Messwerte in allen Vergleichs- und Zusammenhangsanalysen stets konstant blieben. Zusammengefasst waren 102 Reinterventionen notwendig. 61 Patienten (39 %) mussten im Verlauf operiert werden. Im Durchschnitt wurde der operative Eingriff nach 90 Tagen (\pm 205) notwendig. Die Berechnung des Medians ergaben 22 Tage. 18 Patienten erhielten eine Stentnachdilatation, elf Patienten erhielten eine Stentimplantation und zwölf Patienten wurden nach vorausgegangener Ballonangioplastie erneut mit der gleichen Methode nachtherapiert.

Von allen behandelten Patienten hatten 106 zuvor noch keine Behandlung erfahren und wurden als native Aortenisthmusstenosen in die Studie aufgenommen (n=106; 68 %). 17 Betroffene waren bereits katheterinterventionell vorthera­piert worden und wurden den

postinterventionellen Aortenisthmusstenosen hinzugerechnet (n=17; 10,9 %). 33 Erkrankte waren voroperiert und wurden als postoperative Aortenisthmusstenosen gewertet (n=33; 21,1 %).

146 Patienten (94 %) konnten im postinterventionellen Verlauf nachkontrolliert werden. Bei 21 Patienten wurde das Entlassungsdatum nach der letzten Intervention als Datum der letzten Kontrolle definiert. Der Zeitraum nach welchem die letzte Nachkontrolle stattfand, schwankte somit von null bis 7,9 Jahre nach einer vorausgegangenen Intervention. Bedeutsam an dieser Stelle ist, dass nicht alle Nachkontrollen in der Abteilung Kinderkardiologie aus dem Kinderherzzentrum des Universitätsklinikums Giessen und Marburg GmbH, Standort Giessen, durchgeführt werden konnten. Aufgrund des großen Einzugsgebiets der Klinik und vieler verschiedener, zuweisenden Kliniken aus dem gesamten Bundesgebiet der Bundesrepublik Deutschland und in einigen Fällen darüber hinaus, wurden in dieser Arbeit auch Werte aus Nachkontrollen aus anderen Herzzentren und kardiologischen Praxen verwendet. Von einer korrekten Erfassung der relevanten Daten muss ausgegangen werden.

Sieben Patienten (4,5 %) verstarben im Beobachtungszeitraum. Ein Patient verstarb fünf Jahre nach einer Ballonangioplastie an einem Myokardinfarkt. Drei Patienten verstarben postoperativ im Zuge einer Reintervention innerhalb eines maximalen Zeitraumes von drei Monaten an einem Myokardinfarkt (1x) oder therapierefraktärer Hypoxie (2x). Ebenfalls drei Patienten verstarben während und nach der Implantation eines Stents oder seiner Nachdilatation an postinterventionellem multiplem Organversagen (1x) oder akuter Myokardischämie (2x).

4.4 Auswertung

Die gesammelten Daten wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel 2002 (SP3) aufgenommen und weiterverarbeitet. Die statistische Auswertung und grafische Aufarbeitung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 16 für Windows (Version 16.0.2).

4.5 Statistische Verfahren

4.5.1 Korrelationsanalyse mittels Spearman-Rho Korrelationskoeffizient

Unter Zuhilfenahme der Korrelationsanalysen werden Thesen überprüft, derenzufolge die Ausprägungen zweier Größen in bestimmter Weise zusammenhängen. Ein Maß für die Stärke und die Richtung des Zusammenhangs zweier Variablen ist der Korrelationskoeffizient. Der

Korrelationskoeffizient ist darauf beschränkt, lineare Zusammenhänge zu identifizieren. Er versucht die Stärke des linearen Zusammenhangs in einer einzigen zwischen -1 und +1 liegenden Maßzahl auszudrücken. Ein positiver Wert deutet dabei auf einen positiven linearen Zusammenhang hin, ein negativer Wert kennzeichnet entsprechend einen negativen linearen Zusammenhang. Der Betrag des Korrelationskoeffizienten ist umso größer, je stärker der lineare Zusammenhang zwischen den betrachteten Variablen ist. Als Orientierungshilfe können folgende Richtwerte genutzt werden:

Betrag des Korrelationskoeffizienten	Mögliche Interpretation
0	Keine Korrelation
Über 0 bis 0,2	Sehr schwache Korrelation
0,2 bis 0,4	Schwache Korrelation
0,4 bis 0,6	Mittlere Korrelation
0,6 bis 0,8	Starke Korrelation
0,8 bis unter 1	Sehr starke Korrelation
1	Perfekte Korrelation

Tab. 4.1

Ein Korrelationskoeffizient von 0 zeigt an, dass kein linearer Zusammenhang gemessen werden konnte. Da der Korrelationskoeffizient auf die Entdeckung linearer Zusammenhänge beschränkt ist, kann aber bei einem Koeffizienten von 0 ein perfekter, jedoch nicht linearer Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen vorliegen. Zu beachten ist bei der Interpretation von Korrelationskoeffizienten stets, dass eine starke Korrelation kein Beleg für einen kausalen Zusammenhang zwischen den Variablen ist. Vielmehr ist es denkbar, dass sich zwei Variablen etwa durch den Einfluss einer dritten Größe tendenziell in die gleiche bzw. in die entgegengesetzte Richtung entwickeln, so dass zwar eine Korrelation beobachtet werden kann, jedoch ohne dass sich die Variablen direkt gegenseitig beeinflussen. Für Variablen ab Intervallskalenniveau ist der Pearson Korrelationskoeffizient am gebräuchlichsten. Für Variablen, die diese Voraussetzungen nicht erfüllen, aber mindestens Ordinalskalenniveau besitzen, stehen die beiden Rangkorrelationskoeffizienten Kendalls Tau b und

Spearman's Rho zur Verfügung. Die für den Pearson Korrelationskoeffizienten gültige Forderung der Normalverteilung der Variablen in der Grundgesamtheit entfällt bei den Rangkorrelationskoeffizienten. Bei der Berechnung von Rangkorrelationen werden zunächst die Variablenwerte in Rangwerte umgewandelt. In jeder Variablen erhält der kleinste Wert den Rang 1, der nächstgrößere Wert den Rang 2 etc. Anschließend werden die Koeffizienten nicht anhand der ursprünglichen Variablenwerte, sondern auf der Basis der so erstellten Ränge bestimmt. In erster Linie ist von Interesse, ob überhaupt ein signifikanter Zusammenhang zwischen den betrachteten Variablen vorliegt, ob also aus den Stichproben geschlossen werden kann, dass in der Grundgesamtheit ein linearer Zusammenhang besteht. Hierfür wird mit Hilfe der t-Statistik ein Signifikanzwert berechnet, welcher die Hypothese testet, in der Grundgesamtheit liege kein Zusammenhang zwischen den Variablen vor, so dass der Korrelationskoeffizient dort 0 betrage. Bei Signifikanzwerten unter 0,05 bzw. 5,0 % kann die Nullhypothese sodann mit einer akzeptabel geringen Irrtumswahrscheinlichkeit zurückgewiesen werden. Da zu Beginn der Untersuchung noch nicht bekannt ist, ob ein positiver oder negativer Zusammenhang besteht, wird immer ein so genannter zweiseitiger Signifikanztest durchgeführt.

4.5.2 Mittelwertvergleich mittels ANOVA-Tabelle

Prozeduren für Mittelwertvergleiche dienen dazu, statistische Lage- und Verteilungsmaße wie den Mittelwert oder die Varianz getrennt für verschiedene Fallgruppen aus einer Datensammlung zu berechnen. Da man im Allgemeinen an Erkenntnissen über die Grundgesamtheit und nicht nur an Aussagen über eine bestimmte Stichprobe interessiert ist, werden beobachtete Mittelwertunterschiede mit Hilfe von Signifikanztests überprüft.

Die Einfaktorielle ANOVA (**A**nalysis of **V**ariance) führt eine einfache Varianzanalyse durch. Diese Prozedur dient dazu, beobachtete Mittelwertunterschiede daraufhin zu untersuchen, ob sie sich auf entsprechende Unterschiede in der Grundgesamtheit zurückführen lassen oder sich nur rein zufällig in der vorliegenden Stichprobe eingestellt haben. Die einfaktorielle ANOVA bildet das Pendant zu einem T-Test bei unabhängigen Stichproben. Es können hiermit auch mehr als zwei Gruppen miteinander verglichen werden. Die Daten müssen zur Analyse mindestens Intervallskalenniveau erreichen und durch eine Zufallsstichprobe aus einer normalverteilten Grundgesamtheit gezogen worden sein. Der einfaktoriellen ANOVA liegt die Annahme zugrunde, dass die Varianz der betrachteten Variablen in den verschiedenen Fallgruppen gleich groß ist. Die Varianzanalyse basiert auf der Überlegung, dass sich die gesamte Streuung der betrachteten Variablen in der vorliegenden Stichprobe

gedanklich aufteilen lässt in die Streuung innerhalb der einzelnen Fallgruppen einerseits und die Streuung zwischen den Gruppen andererseits. Die Streuung innerhalb der Gruppen gibt an, wie sehr die einzelnen Variablenwerte in den Fallgruppen um den jeweiligen Gruppenmittelwert streuen. Über alle Gruppen summiert errechnet sich die Streuung innerhalb der Gruppen als deren Quadratsumme (QSI). Die Streuung zwischen den Gruppen misst die Streuung der Gruppenmittelwerte um den Mittelwert der gesamten Stichprobe. Die Quadratsumme derer wird als QSZ bezeichnet. Aus einem Vergleich der QSI mit der QSZ lassen sich nun Rückschlüsse auf die Mittelwerte der Grundgesamtheit ziehen. Ist zum Beispiel die Streuung innerhalb der Gruppen sehr gering, während zugleich eine große Streuung zwischen den Gruppen vorliegt, zeigt dies an, dass die einzelnen Gruppen sehr unterschiedliche Mittelwerte aufweisen, innerhalb der Gruppen jedoch alle Werte sehr ähnlich sind. In so einem Fall ist es wahrscheinlich, dass sich die Mittelwertunterschiede nicht zufällig ergeben haben, sondern aus Mittelwertunterschieden in der Grundgesamtheit herrühren. Weisen umgekehrt die Gruppenmittelwerte nur eine sehr geringe Streuung auf, während die Streuungen innerhalb der Gruppen sehr groß sind, ist zu vermuten, dass sich die Mittelwerte in der Grundgesamtheit nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Bei einer Varianzanalyse werden daher die beiden Quadratsummen miteinander verglichen, indem ihr Quotient gebildet wird. Dabei werden zusätzlich die jeweiligen Freiheitsgrade berücksichtigt. Auf diese Weise erhält man die Maßzahl F. Da die Zufallsverteilung von F bekannt ist, kann die Wahrscheinlichkeit ermittelt werden, mit der F mindestens einen bestimmten Wert annimmt, wenn die Gruppenmittelwerte in der Grundgesamtheit identisch sind. Bei einer Wahrscheinlichkeit von unter 0,05 bzw. 5,0 % kann die Nullhypothese, derzufolge kein Unterschied zwischen den Mittelwerten besteht, zurückgewiesen werden.

4.5.3 T-Test für unabhängige Stichproben

Mit dem T-Test ist es möglich aus Beobachtungen einer Stichprobe, über den Mittelwert intervallskalierter Variablen, Rückschlüsse auf bestimmte Eigenschaften der Grundgesamtheit zu ziehen. Beim T-Test für unabhängige Stichproben werden zwei Mittelwerte miteinander verglichen. Dabei wird der Frage nachgegangen, ob sich aus den Stichprobenbeobachtungen schließen lässt, dass die beiden Mittelwerte in der Grundgesamtheit voneinander verschieden sind. Diese Prozedur ist jedoch nur dann zur Untersuchung dieser Frage geeignet, wenn die miteinander zu vergleichenden Mittelwerte aus zwei voneinander „unabhängigen“ Stichproben“ stammen. Neben dem Intervallskalenniveau setzt der T-Test voraus, dass die betrachteten Variablen in der Grundgesamtheit normalverteilt sind. Werden zwei unabhängige

Stichproben miteinander verglichen, so ist es des Weiteren von Bedeutung, ob die betrachtete Variable in den beiden miteinander verglichenen Teilgruppen die gleiche Varianz aufweist. Der T-Test verdankt seinen Namen dem zugrunde liegenden Prüfmaß t . Dieser Wert lässt sich aus den Stichprobenbeobachtungen berechnen und folgt einer bekannten Verteilung, der t -Verteilung. Dies ermöglicht es, durch einen Vergleich des für eine konkrete Stichprobe berechneten t -Wertes mit den Werten, die nach der t -Verteilung zu erwarten gewesen wären, Rückschlüsse auf die Gültigkeit bestimmter Annahmen, wie etwa der Annahme, dass die Mittelwerte zweier Variablen in der Grundgesamtheit identisch sind, zu ziehen. Der t -Wert hängt bei seiner Berechnung von den empirischen Mittelwerten und Varianzen sowie vom Umfang der Stichprobe ab. Sind die beiden miteinander zu vergleichenden Gruppenmittelwerte in der Stichprobe gleich groß, hat t den Wert 0. Auch wenn die miteinander verglichenen Mittelwerte in der Grundgesamtheit übereinstimmen sollten, wird dies aufgrund der zufälligen Einflüsse bei der Stichprobenziehung in der Stichprobe möglicherweise nicht der Fall sein. Dementsprechend wird auch t unter Umständen nicht den Wert 0 annehmen, obwohl die Mittelwerte in der Grundgesamtheit gleich groß sind. Da aber die Verteilung des Werts t bekannt ist, lässt sich bei gegebenen Stichprobenumfang bestimmen, mit welcher Wahrscheinlichkeit t einen bestimmten Wert annimmt, wenn die in der Stichprobe beobachteten Maßzahlen mit den entsprechenden Werten der Grundgesamtheit identisch wären. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 0,05 bzw. 5,0 % kann die Annahme gleicher Mittelwerte in der Grundgesamtheit aufgegeben werden. Ein solches Testergebnis lässt noch keinen Rückschluss auf das Ausmaß des Mittelwertunterschieds in der Grundgesamtheit zu. Insbesondere wäre es unzulässig, einfach davon auszugehen, die Mittelwertdifferenz in der Grundgesamtheit sei ebenso groß wie in der Stichprobe. Dennoch ist es möglich, genauere Aussagen über die Mittelwertdifferenz in der Grundgesamtheit zu treffen. Hierzu dient das Konfidenzintervall. Würde das Konfidenzintervall, also der Wertebereich, in dem die Mittelwertdifferenz mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit (nämlich 95 %) liegt, auch den Wert null einschließen, könnte daraus unmittelbar gefolgert werden, dass der Mittelwertunterschied nicht signifikant von null verschieden ist.

4.5.4 Wilcoxon-Test

Der Wilcoxon-Test entstammt der Gruppe der Nichtparametrischen Tests. Letztere dienen vor allem dazu, aus den Beobachtungen einer Stichprobe Rückschlüsse auf bestimmte Zusammenhänge oder Variableneigenschaften in einer Grundgesamtheit zu ziehen. Das wesentliche Merkmal der nichtparametrischen Tests ist dabei, dass diese deutlich geringere

Anforderungen an die Daten stellen und insbesondere keine weit reichenden Annahmen über die Verteilung der Werte in der Grundgesamtheit treffen. Des Weiteren stellen nichtparametrische Tests im Allgemeinen weniger starke Anforderungen an das Skalenniveau der zu untersuchenden Variablen. Dies hängt damit zusammen, dass ein Grossteil der nichtparametrischen Tests auf der Betrachtung von Rangzahlen basiert und daher oftmals Ordinalskalenniveau genügt. Auch der Wilcoxon-Test lässt sich ab Ordinalskalenniveau der Variablen einsetzen. Unter den nichtparametrischen Testverfahren zählt er zu den Tests für zwei verbundenen Stichproben. Zwei Stichproben werden als verbunden bezeichnet, wenn ihre Werte gemeinsam und damit paarweise auftreten und inhaltlich zusammenhängen. In dem Falle dieser Arbeit werden mit Hilfe dieses Tests prä- und postinterventionelle Messwerte verglichen. Es wird mit dem Wilcoxon-Test verglichen, ob zwei verbundene Stichproben aus Grundgesamtheiten mit gleicher Verteilung entstammen. Dies bedeutet, sollte die Nullhypothese, beide Stichproben entstammten einer Grundgesamtheit mit identischer Verteilung, widerlegt werden können, dass die Messwerte der prä- und postinterventionellen Messwerte sich signifikant unterscheiden und nicht zufällig gemessene Werte einer gleichen Grundgesamtheit darstellen. Der Wilcoxon-Test erstellt hierfür eine gemeinsame Rangfolge aller Werte aus beiden Stichproben (prä-/postinterventionell). Anschließend vergleicht er die Ränge der einzelnen Wertepaare miteinander. Dazu wird die Differenz zwischen den beiden Rängen eines Paares berechnet und der durchschnittliche Rang für alle positiven sowie für alle negativen Differenzen ermittelt. Anhand der Anzahl positiver und negativer Differenzen und deren Rangverteilung wird mit Hilfe eines zu errechnenden Z-Werts ein Signifikanztest durchgeführt. Bei einem Signifikanzwert unter 0,05 bzw. 5,0 % kann die Nullhypothese zurückgewiesen werden.

4.5.5 Kruskal-Wallis-Test

Der Kruskal-Wallis-Test entstammt gleich dem Wilcoxon-Test ebenfalls der Gruppe der Nichtparametrischen Tests. Er dient wie der Median-Test zum Vergleich mehrerer unabhängiger Stichproben. Es werden die Werte einer Variablen in verschiedenen Fallgruppen einer Datensammlung miteinander verglichen. Jede Fallgruppe bildet im Sinne des Tests eine unabhängige Stichprobe. Die Fallgruppen werden dabei mit Hilfe einer gruppierenden (kategorialen) Variablen aus der Datensammlung definiert. Der Kruskal-Wallis-Test erstellt eine gemeinsame Rangfolge aller Werte der unterschiedlichen Stichproben und testet anschließend die Nullhypothese, die mittleren Rangzahlen in den einzelnen Gruppen seien gleich. Die Testvariablen müssen hierfür mindestens

Ordinalskalenniveau aufweisen. Jedem Variablenwert wird dabei ein Rangwert entsprechend seiner Position in der Rangordnung zugewiesen. Anschließend werden die durchschnittlichen Rangwerte errechnet. Getestet wird anschließend mit einem Chi-Quadrat-Test, ob die durchschnittlichen Rangwerte in den einzelnen Stichproben gleich groß sind. Ergibt sich bei der Signifikanztestung ein Wert unter 0,05 bzw. 5,0 %, so kann die Nullhypothese abgelehnt werden.

4.5.6 Kreuztabellen und Chi-Quadrat- (χ^2) -Test oder Fishers exakter Test

Eine Kreuztabelle dient dazu, die gemeinsame Häufigkeitsverteilung zweier Variablen darzustellen. Kreuztabellen sind in erster Linie zur Betrachtung von kategorialen, nominal- oder ordinalskalierten Variablen geeignet. Wie bei der Häufigkeitstabelle, in der die Häufigkeitsverteilung einer einzelnen Variablen dargestellt wird, können auch bei der Kreuztabelle nicht nur die absoluten Häufigkeiten, sondern zudem verschiedene relative Häufigkeiten und so genannte erwartete Häufigkeiten ausgegeben werden. Auf den erwarteten Häufigkeiten basiert der Signifikanztest zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen den Variablen. Durch das Einbeziehen mehrerer Dimensionen in einer Kreuztabelle lässt sich auch die gemeinsame Häufigkeitsverteilung von mehr als zwei Variablen darstellen. Der Chi-Quadrat-Test untersucht, ob aus den Stichprobenbeobachtungen geschlossen werden kann, dass zwischen zwei kategorialen Variablen in der Grundgesamtheit ein Zusammenhang besteht, oder ob die Variablen umgekehrt unabhängig voneinander sind. Zur Berechnung des Chi-Quadrat-Wertes werden für jedes Feld der Tabelle die quadrierten Abweichungen der erwarteten von den tatsächlichen Häufigkeiten durch die erwarteten Häufigkeiten dividiert. Die Summe der Quotienten über alle Felder der Kreuztabelle bildet den Chi-Quadrat-Wert. Je größer die Abweichung in einem Feld der Tabelle ist, desto größer wird der Chi-Quadrat-Wert ausfallen. Ein großer Chi-Quadrat-Wert korrespondiert also mit großen Abweichungen der beobachteten von den erwarteten Häufigkeiten und deutet auf einen Zusammenhang zwischen den beiden Variablen hin. Es ist jedoch auch möglich, dass sich starke Abweichungen und damit ein hoher Chi-Quadrat-Wert für zwei Variablen nur zufällig in der jeweils vorliegenden Stichprobe ergaben, obwohl in der Grundgesamtheit kein Zusammenhang zwischen den Variablen vorliegt. Aus wahrscheinlichkeitstheoretischen Überlegungen lässt sich eine Verteilung für das Prüfmaß Chi-Quadrat herleiten. Anhand dieser Verteilung wiederum kann die Wahrscheinlichkeit ermittelt werden, mit der ein bestimmter Chi-Quadrat-Wert auch dann auftritt, wenn die Variablen in der Grundgesamtheit unabhängig voneinander verteilt sind. Diese Wahrscheinlichkeit hängt nicht nur von der Höhe

des Chi-Quadrat-Wertes, sondern zusätzlich von der Anzahl der Zeilen und Spalten der Kreuztabelle ab. Die Zeilen- und Spaltenzahl schlägt sich in den so genannten Freiheitsgraden nieder. Diese geben an, in wie vielen Zellen der Tabelle die Häufigkeiten bei gegebener Randverteilung „frei gewählt werden können“. Allgemein ergibt sich die Zahl der Freiheitsgrade einer Kreuztabelle als: $\text{Freiheitsgrade} = (\text{Zeilenzahl} - 1) \cdot (\text{Spaltenzahl} - 1)$. Mit Hilfe des Wertes Chi-Quadrat und der Anzahl der Freiheitsgrade wird durch den Chi-Quadrat-Test die Wahrscheinlichkeit bestimmt, mit der sich die vorliegende Abweichung zwischen beobachteten und erwarteten Häufigkeiten auch dann ergeben kann, wenn zwischen den Variablen in der Grundgesamtheit kein Zusammenhang besteht. Sollte die Irrtumswahrscheinlichkeit einen Wert unter 0,05 bzw. 5,0 % annehmen, kann die Nullhypothese, derzufolge kein Zusammenhang zwischen den Variablen besteht, zurückgewiesen werden. Bei 2x2-Tabellen mit geringer Fallzahl können sich Einschränkungen in der Zuverlässigkeit des Tests ergeben. Betrachtet man kleine Stichproben oder auch Tabellen mit wenigen Feldern, kann für diese Fälle Fishers exakter Test herangezogen werden. Dieser basiert auf einer hypergeometrischen Verteilung und ist für kleine Stichproben mit geringen erwarteten Häufigkeiten der genaueste Test. Der Chi-Quadrat-Test bietet sich insbesondere für Variablen mit Nominalskalenniveau an. Er ist zwar für höhere Skalenniveaus durchführbar, für diese stehen jedoch wesentlich leistungsfähigere Tests zur Verfügung. [Brosius 2006]

5 Ergebnisse

Unter Zuhilfenahme des Wilcoxon-Tests wurden zunächst die auserwählten Messwerte der quantitativen Gefäßanalyse in Hinsicht auf ihre Aussagekraft bezüglich des Erfolges einer Intervention, gleich jeder Art, untersucht. Hierfür wurden prä- und postinterventionelle (p.i.) Werte des Minimalen Gefäßdurchmessers an der engsten Stelle der Stenose (MLD) und die dazugehörige densitometrisch bestimmte Querschnittsfläche am Ort des MLD (MLA densitometrisch) sowie ihre Prozentualwerte (% MLD und % MLA dens.) auf einen aussagekräftigen Werteunterschied und ihre Signifikanz diesbezüglich hin überprüft. Als klinisch äußerst bedeutsamer Parameter wurde der manometrisch gewonnene systolische Druckgradient über dem Bereich der Stenose vor (Stenosegradient systolisch) und nach (Restgradient systolisch) einer Intervention in die Analyse mit aufgenommen.

Bei Betrachtung des Minimalen Gefäßdurchmessers an der engsten Stelle der Stenose (MLD) ließ sich ermitteln, dass bei insgesamt 144^a (92 %) der Patienten eine Aufweitung der Engstelle zu verzeichnen war. In neun^b Fällen (6 %) musste festgestellt werden, dass sich der Gefäßdurchmesser nach einer Intervention verringert hatte. Bei drei^c Individuen (2 %) konnte keine Veränderung dieses Wertes notiert werden. Gleichwohl ergaben sich vergleichbare Wertveränderungen für die prozentuale Verengung am Ort der Stenose (% MLD). Bei 144^d Patienten (92 %) nahm die prozentuale Verengung nach einer Intervention ab, während neun^e Patienten (6 %) eine weitere prozentuale Zunahme der Stenosierung hinnehmen mussten. In drei^f Fällen (2 %) wurde keine Veränderung konstatiert. Bei 147^h (94 %) der Patienten wurde eine Flächenzunahme des Querschnitts am Ort der Stenose (MLA densitometrisch) verzeichnet. Bei acht^g Betroffenen (5 %) nahm die Querschnittsfläche des noch durchgängigen Bereichs der Stenose ab. In einemⁱ Fall (1 %) änderte sich die Querschnittsfläche nicht. Die Anteile der prozentualen Veränderungen der Querschnittsfläche am Ort der Stenose (% MLA dens.) schlüsselt sich auf in 142^j Fälle (91 %) in denen die prozentuale Stenosierung der Fläche am Ort des MLD abnahm, zehn^k Fälle (6 %) in denen dieser Wert zunahm und vier^l Fälle (3 %) in denen sich keine Veränderungen ergaben. Bei in Einsichtnahme der systolischen Gradientenveränderungen im Bereich der Stenose profitierten 150^m (96 %) der Patienten von einer Abnahme des Gradienten nach einer Intervention. Bei fünfⁿ Patienten (3 %) wurde nach einer Behandlung eine Zunahme des Stenosegradienten

beobachtet. In einem^o Fall (1 %) konnten keine verlässlichen Gradientendaten ermittelt werden.

Siehe hierzu Tabelle 5.1.

Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Minimaler Gefäßdurchmesser p.i. – Minimaler Gefäßdurchmesser	Negative Ränge	9 ^a	22,39	201,50
	Positive Ränge	144 ^b	80,41	11579,50
	Bindungen	3 ^c		
	Gesamt	156		
MLD/Referenzdurchmesser x 100 % p.i. - MLD/Referenzdurchmesser x 100 %	Negative Ränge	144 ^d	80,62	11609,00
	Positive Ränge	9 ^e	19,11	172,00
	Bindungen	3 ^f		
	Gesamt	156		
Querschnittsfläche am Ort des MLD p.i. – Querschnittsfläche am Ort des MLD	Negative Ränge	8 ^g	44,56	356,50
	Positive Ränge	147 ^h	79,82	11733,50
	Bindungen	1 ⁱ		
	Gesamt	156		
MLA/Referenzwert x 100 % p.i. - MLA/Referenzwert x 100 %	Negative Ränge	142 ^j	80,63	11449,00
	Positive Ränge	10 ^k	17,90	179,00
	Bindungen	4 ^l		
	Gesamt	156		
Restgradient systolisch - Stenosegradient systolisch	Negative Ränge	150 ^m	80,42	12063,00
	Positive Ränge	5 ⁿ	5,40	27,00
	Bindungen	0 ^o		
	Gesamt	155		

Tab. 5.1

Die Signifikanzanalyse des Wilcoxon-Tests ergab für alle hier aufgeführten Werteunterschiede einen asymptotischen Signifikanzwert (2-seitig) von $p < 0,0005$. Dies bedeutet, dass sich im Vergleich zum Zustand vor einer Intervention postinterventionell für alle oben genannten Messwerte eine signifikante Veränderung feststellen ließ.

Siehe hierzu Tabelle 5.2.

Statistik zum Wilcoxon-Test

	Minimaler Gefäßdurchmesser p.i. – Minimaler Gefäßdurchmesser	MLD/Referenz-durchmesser x 100 % p.i. – MLD/Referenz-durchmesser x 100 %	Querschnittsfläche am Ort des MLD p.i. – Querschnittsfläche am Ort des MLD	MLA/Referenzwert x 100 % p.i. – MLA/Referenzwert x 100 %	Restgradient systolisch – Stenosegradient systolisch
Z	-10,365 ^a	-10,418 ^b	-10,163 ^a	-10,366 ^b	-10,752 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000

a. Basiert auf negativen Rängen.

b. Basiert auf positiven Rängen.

Tab. 5.2

Weiterhin interessierte inwieweit diese Werte einen prognostischen Wert in Bezug auf das allgemeine Outcome der Patienten besitzen.

Statistisch überprüft wurden die Zusammenhänge zwischen der erzielten Aufweitung der Stenose und der Anzahl an postinterventionell notwendig werdenden Reinterventionen. Dazu zählten erneute Ballonangioplastien, Stentimplantationen und –nachdilatationen oder eine definitive Operation des Aortenisthmus. Ein operativer Eingriff wurde als Endpunkt für die Zählung der Reinterventionsanzahl angesehen und davon separat als eigenständiges Merkmal des Outcome eines Patienten gewertet. Dem gleich, wurde ein postinterventioneller Hypertonus und die damit einhergehende Notwendigkeit der Einnahme einer Blutdruckmedikation sowie das Fortbestehen eines Bluthochdrucks im Verlauf nach einer Behandlung und die begleitende Dauermedikation gewertet. Als Referenzzeitpunkt für das Feststellen eines eventuell vorherrschenden persistierenden Hypertonus und die damit einhergehende antihypertensive Therapie, wurde der Tag der zuletzt stattgehabten klinischen Kontrollvorstellung des Patienten gewählt. Ebenfalls in diesen Vergleich hinzu kamen die

klinisch-apparativ feststellbaren Druckgradienten der behandelten Patienten, die sowohl direkt nach der Behandlungssitzung, wie auch am letzten Kontrolltermin klinisch-manometrisch und dopplersonographisch erfasst wurden. Die Druckgradienten wurden zur Schaffung weiterer, literarisch bedeutsamer Vergleichswerte in dichotome Variablen eingeteilt, die die Patienten in zwei Gruppen (< 20 mmHg) einteilen, und ebenfalls auf mögliche Zusammenhänge zu den angiographisch gewonnenen Messwerten hin überprüft. Die Differenzen der prä- und postinterventionellen Variablen MLD und MLA densitometrisch wurden zur besseren Vergleichbarkeit der Patienten in Relation zu den jeweiligen präinterventionellen Werten der MLD und MLA densitometrisch gesetzt. Abzugrenzen sind hiervon die beiden Variablen % MLD und % MLA dens., die ebenfalls als relative Variablen jedoch Bezug zu den Referenzwerten der softwaregestützten Auswertung haben und sich nicht auf die gemessenen Ausgangswerte von MLD und MLA densitometrisch beziehen.

Zu Beginn der Betrachtung der möglichen Zusammenhänge zwischen den angiographisch gemessenen Werten der quantitativen Gefäßanalyse und dem Outcome der Patienten erfolgte die Analyse bezüglich der Anzahl an Reinterventionen.

Es ergab sich keine signifikante Korrelation der relativen prä- und postinterventionellen MLD-Differenzen sowie der relativen prä- und postinterventionellen Differenzen der MLA mit der Anzahl an Reinterventionen. Mittels der nichtparametrischen Korrelationsanalyse zeigte sich für beide Variablen ein statistisch nicht signifikanter Zusammenhang zur Anzahl an Reinterventionen mit $p > 0,05$. Der Spearman-Rho Korrelationskoeffizient nahm hierbei für die relativen Differenzen der prä- und postinterventionellen MLD im Zusammenhang zur Anzahl an Reinterventionen einen Wert von $-0,042$ an. Gemäß der Orientierungstabelle 4.1 aus Kapitel 4 (4.4.1) bedeutet dies eine sehr schwache negative Korrelation zwischen den Werten. Für die Differenzen der relativen prä- und postinterventionellen MLA im Zusammenhang zur Anzahl an Reinterventionen betrug der Wert des Spearman-Rho Korrelationskoeffizienten $-0,001$. Gemäß der Orientierungstabelle 4.1 aus Kapitel 4 (4.4.1) wird dies als eine sehr schwache bis keine Korrelation zwischen den Werten gewertet. Die Differenzen der prä- und postinterventionellen Prozentualwerte % MLD und % MLA dens. zeigten ebenfalls keine statistisch signifikanten Korrelationen zur Anzahl an Reinterventionen. Beiderseitige Signifikanzniveaus lagen jeweils mit Werten $p > 0,05$ über dem Niveau einer akzeptablen Irrtumswahrscheinlichkeit.

Ähnliche Ergebnisse erzielte die Zusammenhangsanalyse der auserwählten Messwerte in Bezug auf die Notwendigkeit einer der Primärbehandlung nachfolgenden Operation. Die Analysen erfolgten in diesen Fällen mit Hilfe der Mittelwertvergleiche und Signifikanzauswertung mittels ANOVA-Tabellen.

Die Auswertung der Daten zeigte keinen signifikanten Mittelwertunterschied der relativen prä- und postinterventionellen MLD-Differenzen zwischen den Patienten mit und ohne nachfolgende Operationsnotwendigkeit. Während Patienten ohne nachfolgenden operativen Eingriff bei der Ausgangsintervention eine Aufweitung ihrer Stenose um im Mittel 48,2 % erfuhren, so ließ sich die Engstelle bei Betroffenen, die später nachoperiert werden mussten, um im Mittel 57 % aufweiten. Dieser Unterschied zwischen den Mittelwerten ging mit einem Signifikanzniveau von $p > 0,05$ einher. Diese Beobachtung ließ sich auch bei den relativen prä- und postinterventionellen MLA-Differenzen machen. Während Patienten ohne nachfolgenden operativen Eingriff bei der Ausgangsintervention eine Vergrößerung der stenosierte Durchflussfläche am Ort des MLD um im Mittel 146,5 % erfuhren, so ließ sich die Querschnittsfläche bei Betroffenen, die später nachoperiert werden mussten, um im Mittel 152,6 % aufweiten. Dieser Unterschied zwischen den Mittelwerten ging auch bei dieser Variablen mit einem Signifikanzniveau von $p > 0,05$ einher. Die Differenzen der prä- und postinterventionellen Prozentualwerte % MLD und % MLA dens. zeigten gleichwohl keine statistisch signifikanten Mittelwertsunterschiede in Bezug auf die Notwendigkeit einer nachfolgenden Operation im Verlauf nach der Ausgangsintervention. Die jeweiligen Signifikanzniveaus lagen mit Werten $p > 0,05$ über dem Niveau einer akzeptablen Irrtumswahrscheinlichkeit.

Die Analysen der auserwählten Messwerte in Bezug auf eine unmittelbar postinterventionelle Hypertonie erfolgten in dieser Konstellation ebenfalls mit Hilfe der Mittelwertvergleiche und Signifikanzauswertung mittels ANOVA-Tabellen.

Die Auswertung der Daten zeigte keinen signifikanten Mittelwertunterschied der relativen prä- und postinterventionellen MLD-Differenzen zwischen den Patienten mit oder ohne eine unmittelbar postinterventionellen Hypertonie. Während es bei Patienten, die keinen Bluthochdruck innerhalb eines kurzen Zeitabstands zur Initialbehandlung entwickelten, gelang die Stenose um im Mittel 42,1 % zu erweitern, so ließ sich die Engstelle bei Betroffenen, die im kurzen Zeitabstand zur Initialbehandlung einen Hypertonus entwickelten oder beibehielten, im Mittel um 55,7 % aufweiten. Dieser Unterschied zwischen den

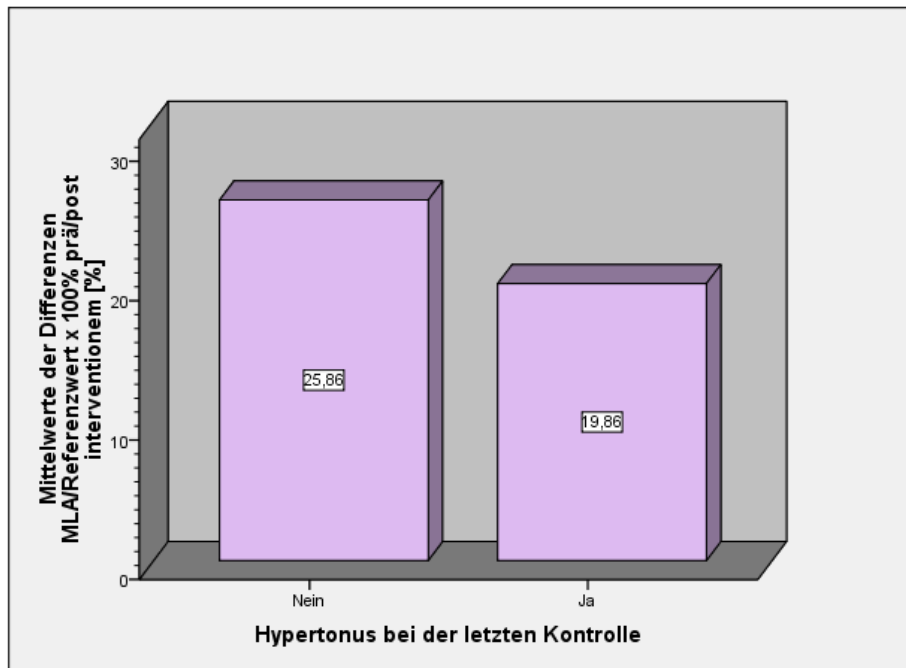
Mittelwerten ging mit einem Signifikanzniveau von $p > 0,05$ einher. Ähnliche Resultate wurden auch bei den relativen prä- und postinterventionellen MLA-Differenzen gemessen. Während es bei Patienten, die keinen Bluthochdruck innerhalb eines kurzen Zeitabstands zur Initialbehandlung entwickelten, gelang die Querschnittsfläche am Ort des MLD um im Mittel 114,5 % zu vergrößern, so konnte ein Zuwachs des Querschnitts bei Betroffenen, die im kurzen Zeitabstand zur Initialbehandlung einen Hypertonus entwickelten oder beibehielten, um im Mittel 163,6 % registriert werden. Dieser Unterschied zwischen den Mittelwerten ging mit einem Signifikanzniveau von $p > 0,05$ einher. Die Differenzen der prä- und postinterventionellen Prozentualwerte % MLD und % MLA dens. zeigten ebenfalls keine statistisch signifikanten Mittelwertsunterschiede in Bezug auf einen unmittelbar postinterventionellen Hypertonus. Die jeweiligen Signifikanzniveaus lagen mit Werten $p > 0,05$ über dem Niveau einer akzeptablen Irrtumswahrscheinlichkeit.

Die Zusammenhangsanalyse der angiographisch gewonnenen Werte mit einem langfristig bestehenden Hypertonus nach einer Intervention ergab, als eine der wenigen aussagekräftigen Korrelationen, einen signifikanten Zusammenhang zum prozentual stenosierte Anteil der Querschnittsfläche am Ort der größten Verengung (% MLA dens.). Die statistische Auswertung erfolgte durch einen Mittelwertvergleich mit Signifikanzauswertung mittels ANOVA-Tabelle.

Patienten deren stenosierter Querschnittsflächenanteil im Durchschnitt um 25,9 % verringert wurde, hatten im Verlauf keinen Hypertonus in den letzten klinischen Nachkontrollen. Dagegen konnte bei den Behandelten, die im langfristigen Verlauf einen Hypertonus beibehielten und deswegen antihypertensiv behandelt werden mussten, dieser Anteil um im Mittel lediglich 19,9 % gemindert werden. Patienten ohne einen Hypertonus im Nachbeobachtungszeitraum hatten somit eine signifikant größere Aufweitung des prozentual stenosierte Gefäßquerschnittes erfahren, als jene die im langfristigen Verlauf an Bluthochdruck erkrankt waren. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag hierbei bei $p < 0,05$.

Siehe hierzu Abbildung 5.1.

Zusammenhang zwischen der erzielten prozentualen Vergrößerung der Querschnittsfläche am Ort der Stenose und einem Hypertonus bei der letzten Kontrolle



Differenzen MLA% [%]: Mittelwerte (siehe Balken); $p < 0,05$

Abb. 5.1

Die Differenzen der relativen prä- und postinterventionellen Werte MLD und MLA densitometrisch sowie die Variable % MLD zeigten keine statistisch signifikanten Mittelwertsunterschiede in Bezug auf einen langfristig bestehenden Hypertonus nach einer Intervention. Die jeweiligen Signifikanzniveaus lagen mit Werten $p > 0,05$ über dem Niveau einer akzeptablen Irrtumswahrscheinlichkeit.

Die Betrachtung der Zusammenhänge zwischen den angiographisch gemessenen Werten der quantitativen Gefäßanalyse und dem systolischen Restgradienten direkt nach einer Intervention ergab keine signifikante Korrelation der relativen prä- und postinterventionellen MLD-Differenzen sowie der relativen prä- und postinterventionellen Differenzen der MLA. Mittels der nichtparametrischen Korrelationsanalyse zeigte sich für beide Variablen ein statistisch nicht signifikanter Zusammenhang zum systolischen Restgradienten mit $p > 0,05$. Der Spearman-Rho Korrelationskoeffizient nahm hierbei für die relativen Differenzen der prä- und postinterventionellen MLD im Zusammenhang zum systolischen Restgradienten einen Wert von -0,01 an. Gemäß der Orientierungstabelle 4.1 aus Kapitel 4 (4.4.1) bedeutet dies

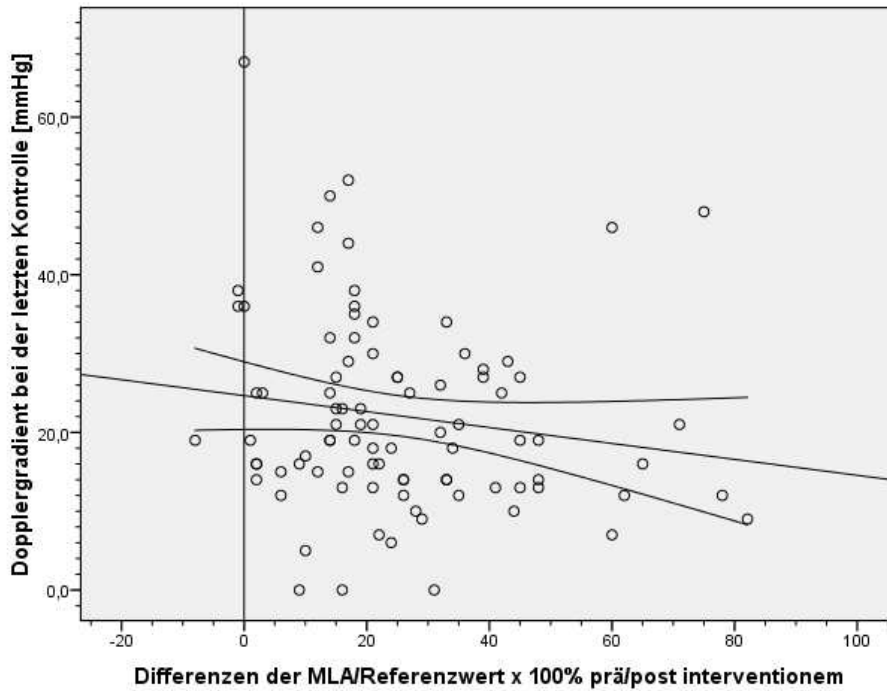
eine sehr schwache bis keine Korrelation zwischen beiden Variablen. Für die relativen Differenzen der prä- und postinterventionellen MLA im Zusammenhang zum systolischen Restgradienten unmittelbar nach einer Intervention betrug der Wert des Spearman-Rho Korrelationskoeffizienten $-0,001$. Gemäß der Orientierungstabelle 4.1 aus Kapitel 4 (4.4.1) bedeutet dies eine ebenfalls sehr schwache bis keine Korrelation zwischen den Werten. Die Differenzen der prä- und postinterventionellen Prozentualwerte % MLD und % MLA dens. zeigten ebenso keine statistisch signifikanten Korrelationen zum systolischen Restgradienten unmittelbar nach einer Intervention. Beiderseitige Signifikanzniveaus lagen jeweils mit Werten $p > 0,05$ über dem Niveau einer akzeptablen Irrtumswahrscheinlichkeit.

Passend zur vorangehenden Analyse verhielt sich der Vergleich der gewählten Werte zum gruppierten systolischen Restgradienten. Für einen Zusammenhang der literarisch bedeutsamen, gruppierten Variable für den systolischen Restgradienten (< 20 mmHg) nach einer Intervention, konnte kein statistisch signifikanter Nachweis zu den angiographisch gewonnenen Messwerten erbracht werden.

In Anbetracht eines längerfristigen Zeitraums konnte ein Zusammenhang zwischen der erzielten prozentualen Vergrößerung der Querschnittsfläche am Ort der Stenose (% MLA dens.) und dem Dopplergradienten bei den letzten Nachkontrollen im Nachbeobachtungszeitraum nach einer Intervention identifiziert werden. Die nichtparametrische Korrelationsanalyse mittels Spearman-Rho Korrelationskoeffizienten errechnete einen Wert von $-0,209$ für beide Variablen. Dies bedeutet in Anbetracht der Orientierungshilfe Tabelle 4.1 aus Kapitel 4 (4.4.1) eine schwache Korrelation zwischen den Werten dieser Variablen. Die Signifikanzanalyse bestätigte eine signifikante Korrelation mit $p < 0,05$. Schlussfolgernd besagt dies, dass je höher die prozentuale Aufweitung der densitometrisch bestimmten MLA ausfällt, desto niedriger ist der in den Nachkontrollen klinisch erfasste Dopplergradient im Verlauf nach einer ballonangioplastischen Behandlung oder einer Intervention mittels Stents.

Siehe hierzu Abbildung 5.2.

Zusammenhang zwischen der erzielten prozentualen Vergrößerung der Querschnittsfläche am Ort der Stenose und dem Dopplergradienten bei der letzten Kontrolle



Nichtparametrische Korrelation mittels Spearman-Rho Korrelationskoeffizient [- 0,209; $p < 0,05$]

Abb. 5.2

Solch ein Zusammenhang konnte statistisch signifikant nicht für die Differenzen der Variablenwerte MLD, MLA densitometrisch und % MLD konstatiert werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten lagen allseits bei $p > 0,05$.

Für einen Zusammenhang der literarisch bedeutsamen gruppierten Variablen für Blutdruck- und Dopplergradient ($< > 20$ mmHg) im Langzeitverlauf nach einer Intervention, konnte kein statistisch signifikanter Nachweis zu den angiographisch gewonnenen Messwerten erbracht werden.

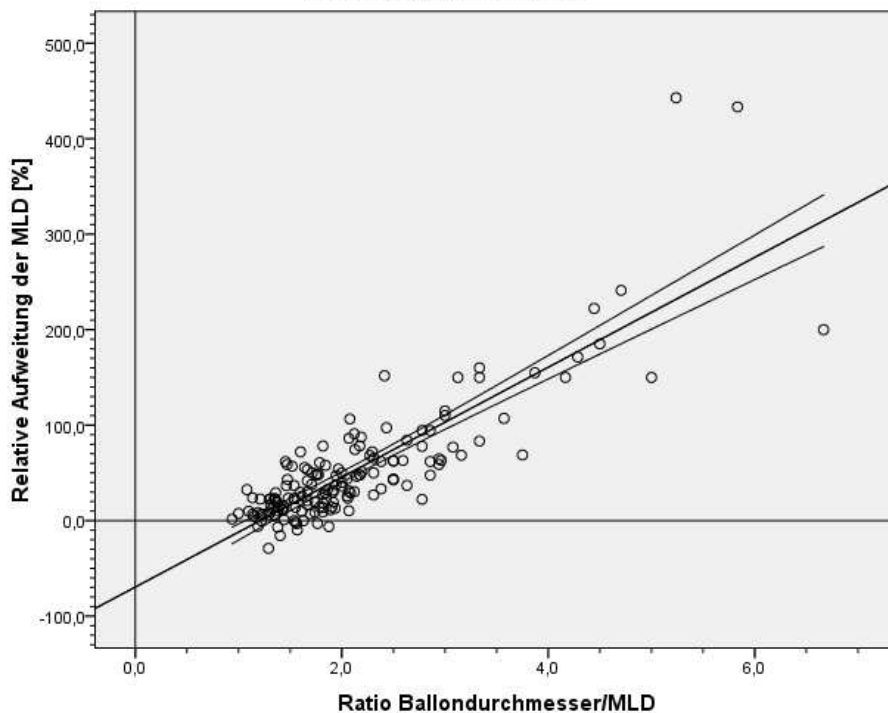
Als nächstes interessierte, ob man aus der Kombination verschiedener Messwerte und klinischen Parametern Rückschlüsse auf das Behandlungs-Outcome eines Patienten ziehen könne. Von besonderem Interesse waren hierbei die Ratio aus Ballondurchmesser und Durchmesser der Stenose an ihrer engsten Stelle und die Frage eines Zusammenhangs zur erzielten Aufweitung dieses Bereichs. Diese Fragestellung wurde mittels nichtparametrischer Korrelationsanalyse untersucht.

Statistisch signifikante Korrelationen der angiographisch gewonnenen Messwerte zur Ratio Ballondurchmesser/MLD zeigten sich für alle angiographisch gewonnenen Wert, nämlich den relativen prä- und postinterventionellen Differenzen der Variablen MLD und MLA densitometrisch sowie den Variablen % MLD und % MLA dens. Die Irrtumswahrscheinlichkeiten für alle vier Zusammenhangskombinationen zeigten einen Wert von $p < 0,0005$.

Der Spearman-Rho Korrelationskoeffizient für die relativen Differenzen der Variablen MLD zum errechneten Quotienten betrug 0,777. Gemäß der Orientierungstabelle 4.1 aus Kapitel 4 (4.4.1) bezeichnet dies eine starke Korrelation zwischen den Werten. Je größer der Betrag des Quotienten aus Ballondurchmesser und MLD war, desto höher fiel die relative Differenz zwischen prä- und postinterventioneller MLD aus und desto stärker konnte somit der verengte Bereich an der Stelle, an der die Stenose am stärksten ausgebildet war, aufgeweitet werden.

Siehe hierzu Abbildung 5.3.

Zusammenhang zwischen der Ratio Ballondurchmesser/MLD und der erzielten Aufweitung der Stenose



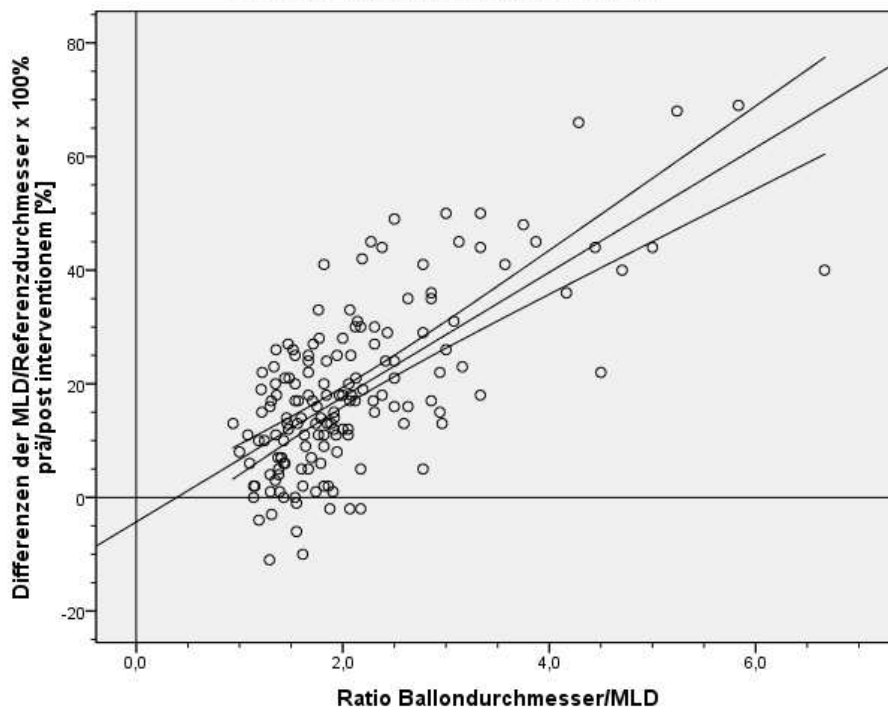
Nichtparametrische Korrelation mittels Spearman-Rho Korrelationskoeffizient [0,777; $p < 0,0005$]

Abb. 5.3

Der Spearman-Rho Korrelationskoeffizient für die Differenzen der Variablen % MLD zum errechneten Quotienten betrug 0,608. Gemäß der Orientierungstabelle 4.1 aus Kapitel 4 (4.4.1) bezeichnet dies eine starke Korrelation zwischen den Werten. Je größer der Betrag des Quotienten aus Ballondurchmesser und MLD war, desto höher fiel die Differenz zwischen prä- und postinterventionellem, prozentualem MLD aus. Der prozentuale Anteil des stenosierten Gefäßdurchmessers konnte somit stärker aufgeweitet werden.

Siehe hierzu Abbildung 5.4.

Zusammenhang zwischen der Ratio Ballondurchmesser/MLD und der erzielten prozentualen Aufweitung der Stenose



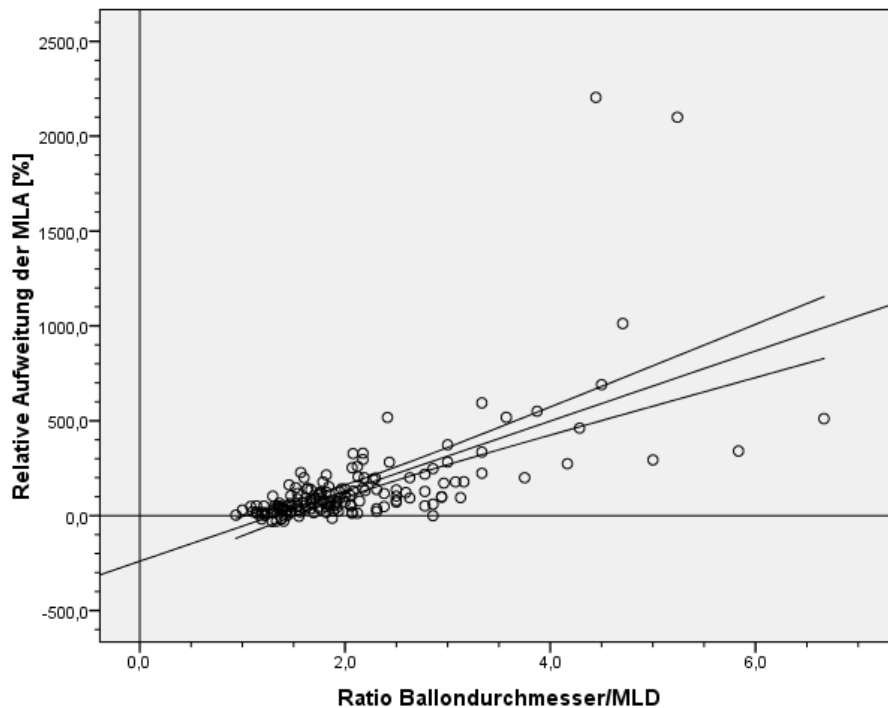
Nichtparametrische Korrelation mittels Spearman-Rho Korrelationskoeffizient [0,608; $p < 0,0005$]

Abb. 5.4

Der Spearman-Rho Korrelationskoeffizient für die relativen Differenzen der Variablen MLA dens. zum errechneten Quotienten betrug 0,683. Gemäß der Orientierungstabelle 4.1 aus Kapitel 4 (4.4.1) bezeichnet dies eine starke Korrelation zwischen den Werten. Je größer der Betrag des Quotienten aus Ballondurchmesser und MLD war, desto höher fiel die relative Differenz zwischen prä- und postinterventioneller MLA aus und desto stärker konnte somit die Querschnittsfläche an der Stelle, an der die Stenose am stärksten ausgebildet war, vergrößert werden.

Siehe hierzu Abbildung 5.5.

Zusammenhang zwischen der Ratio Ballondurchmesser/MLD und der erzielten Vergrößerung der Querschnittsfläche am Ort der Stenose



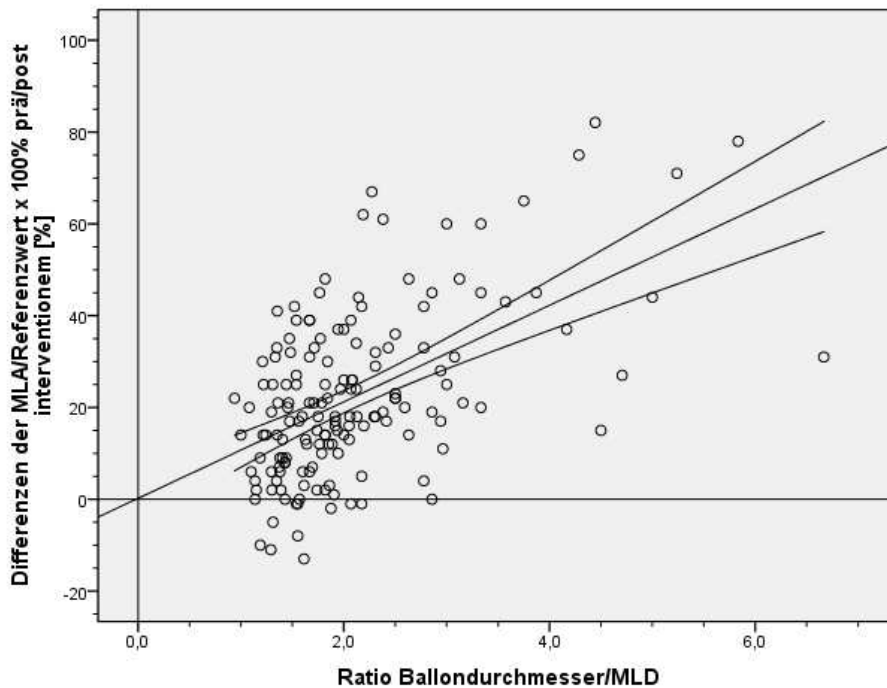
Nichtparametrische Korrelation mittels Spearman-Rho Korrelationskoeffizient [0,683; $p < 0,0005$]

Abb. 5.5

Der Spearman-Rho Korrelationskoeffizient für die Differenzen der Variablen % MLA zum errechneten Quotienten betrug 0,472. Gemäß der Orientierungstabelle 4.1 aus Kapitel 4 (4.4.1) bezeichnet dies eine mittlere Korrelation zwischen den Werten. Je größer der Betrag des Quotienten aus Ballondurchmesser und MLD war, desto höher fiel die Differenz zwischen prä- und postinterventioneller, prozentualer MLA aus. Der prozentuale Anteil der stenosierten Querschnittsfläche der Aorta konnte somit stärker aufgeweitet werden.

Siehe hierzu Abbildung 5.6.

Zusammenhang zwischen der Ratio Ballondurchmesser/MLD und der erzielten prozentualen Vergrößerung der Querschnittsfläche



Nichtparametrische Korrelation mittels Spearman-Rho Korrelationskoeffizient [0,472; $p < 0,0005$]

Abb. 5.6

Eine weitere Ratio wurde aus dem Querschnitt des Aortenbogens vor dem Abgang der Arteria subclavia sinistra (\emptyset AoA) und dem Stenosedurchmesser (MLD) gebildet. Dieser Quotient, wie auch die prä- und postinterventionelle Veränderung desselbigen, wurde in Hinsicht auf Zusammenhänge zu den bekannten klinischen Verlaufsparemern der Patienten nach einer Intervention hin überprüft, so wie es mit den angiographischen Messwerten der quantitativen Gefäßanalyse geschehen war. Es konnte keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zu den klinischen Verlaufsparemern gefunden werden. Bei den Zusammenhangsanalysen mit der Anzahl an Reinterventionen, der Notwendigkeit einer nachfolgenden Operation nach einer Intervention, einem postinterventionellen Hypertonus sowie einem pathologischen Blutdruckgradienten über dem stenotischen Bereich ergaben sich in allen Fällen Signifikanzwerte mit $p > 0,05$. Eine Variable zeigte nach einer nichtparametrischen Korrelationsanalyse mittels des Spearman-Rho Korrelationskoeffizienten ein Signifikanzniveau von $p = 0,053$. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,156. Gemäß der Orientierungstabelle 4.1 aus Kapitel 4 (4.4.1) bedeutet dies eine sehr schwache Korrelation zwischen den Werten. Diese Daten wurden bei der Zusammenhangsanalyse des oben

beschriebenen Quotienten und dem postinterventionellen systolischen Restgradienten erhoben. Zu schließen wäre daraus gewesen, dass je größer der Quotient aus dem Durchmesser der Aorta vor dem Abgang der Arteria subclavia sinistra gewesen wäre, desto höher wäre der systolische Restgradient nach einer Intervention ausgefallen.

Siehe hierzu Abbildung 5.7.

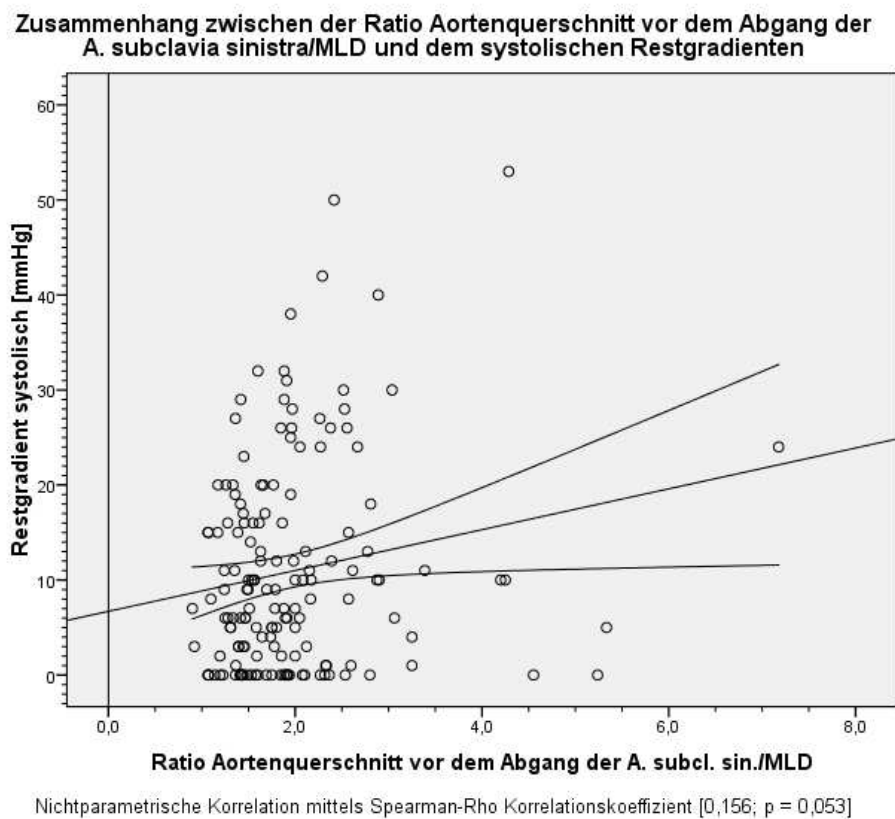


Abb. 5.7

Von weiterer Bedeutung bezüglich des Outcome der Patienten waren stichprobenspezifische Unterschiede in besonderen Merkmalen zwischen den Patienten. Es wurden zunächst, wie in Kapitel 4.2 beschrieben, vier Altersgruppen gebildet und diese gemäß ihrer Ausprägung hinsichtlich signifikanter Unterschiede zu den postinterventionellen Ergebnis- und Verlaufsparemtern hin analysiert.

Zum Einsatz kam hierbei zunächst der Kruskal-Wallis-Test. Der Vergleich der mittleren Rangwerte für die jeweiligen Altersgruppen mit der Anzahl an postinterventionell notwendigen Reinterventionen erbrachte einen statistisch signifikanten Unterschied. Ein hoher Rangwert korrelierte mit einer hohen Anzahl an notwendigen Reinterventionen, während niedrigere Rangwerte mit einer geringen Anzahl notwendiger Nachbehandlungen einhergingen. Die Signifikanztestung mittels Chi-Quadrat-Test zeigte eine

Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,0005$. Demzufolge müssen Patienten einer älteren Altersgruppe signifikant seltener nachbehandelt werden, als solche die einer jüngeren Altersgruppe angehören.

Siehe hierzu Abbildung 5.8.

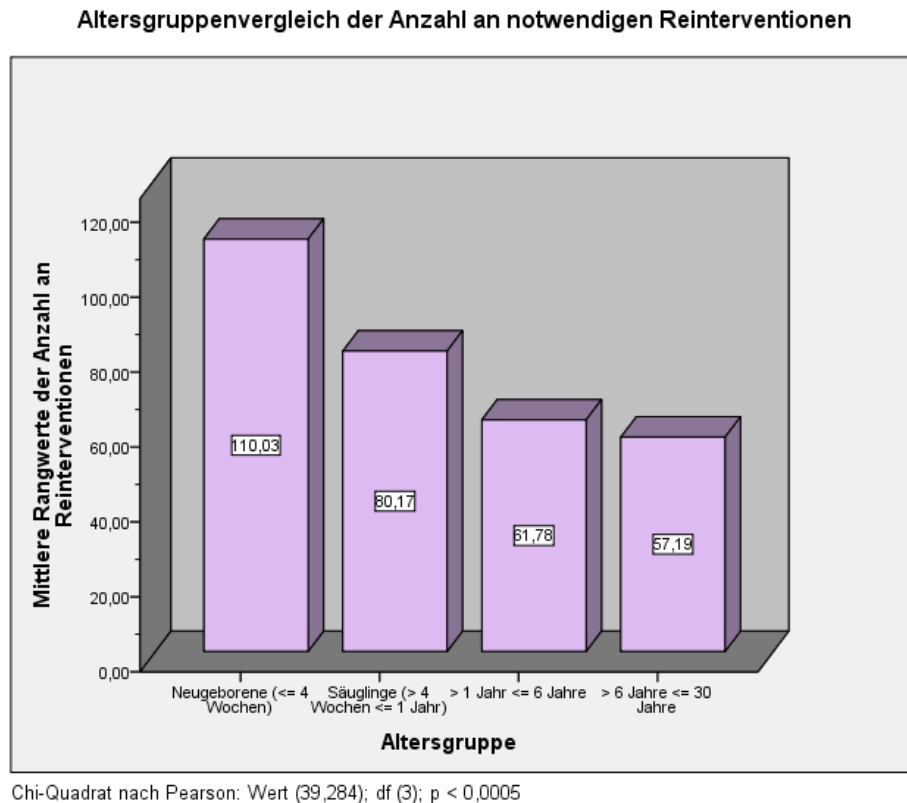


Abb. 5.8

Deutliche Unterschiede zwischen den Altersgruppen konnten auch bei ihrem Vergleich mit einer nachfolgenden Operationsnotwendigkeit festgestellt werden. Eine Kreuztabelle wurde genutzt, um die Unterschiede zu verdeutlichen. Demnach mussten 89,7 % der Patienten, die nicht älter als vier Wochen waren, nachoperiert werden. Dieser Wert sank rapide in der Gruppe der vier Wochen bis ein Jahr alten Säuglinge, von denen 44 % einer Operation zugeführt werden mussten. Die Gruppe der ein bis sechs Jahre alten Kinder benötigte in nur 8 % der Fälle eine operative Nachbehandlung, während aus der Gruppe aller älteren Patienten bis einschließlich des 30. Lebensjahres nur noch 4,8 % der Fälle operiert wurden. Die asymptotische Signifikanzanalyse (2-seitig) mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson zeigte eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,0005$ auf. Dies verdeutlicht, dass je älter ein Patient zum Zeitpunkt der nichtoperativen Intervention zur Behandlung einer

Aortenisthmusstenose war, desto seltener wurde postinterventionell ein operativer Eingriff als Reintervention nötig.

Siehe hierzu Abbildung 5.9.

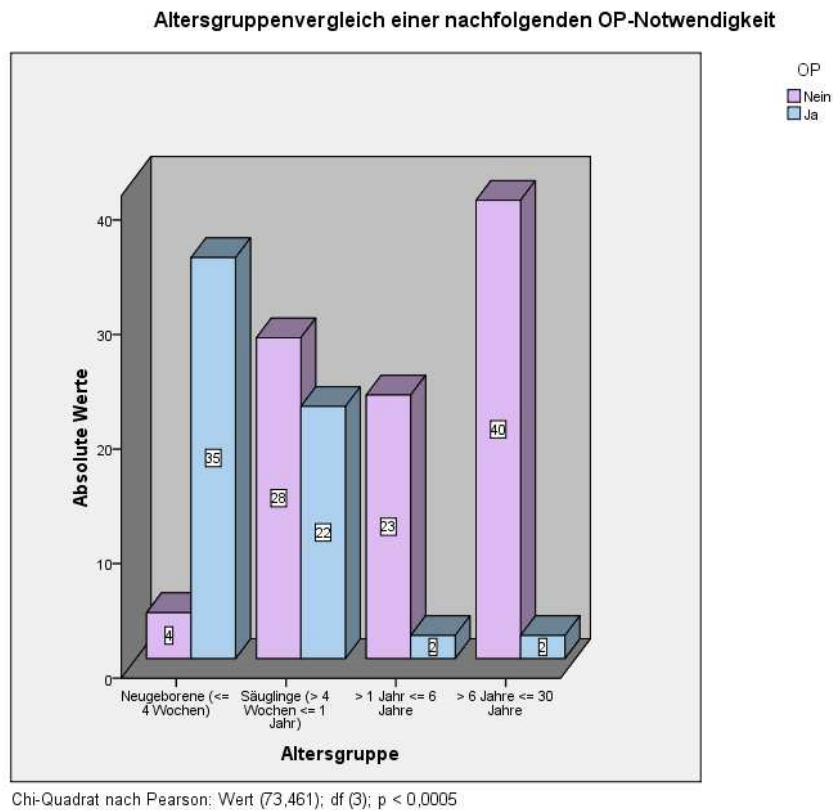


Abb. 5.9

Entsprechend signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen wurden ferner bei ihrem Vergleich mit einer postinterventionellen Hypertonie festgestellt. Gleichfalls kam hier eine Kreuztabelle zum Einsatz, um Unterschiede zu verdeutlichen. Demnach litten 38,5 % der Patienten, die nicht älter als vier Wochen waren, unter einer postinterventionellen Hypertonie. Dieser Wert nahm in der Gruppe der vier Wochen bis ein Jahr alten Säuglinge zu, bei denen in 72 % der Fälle unmittelbar nach der Behandlung Bluthochdruck festgestellt wurde. In der Gruppe der ein bis sechs Jahre alten Kinder hatten 76 % der Patienten einen überhöhten Blutdruck nach dem Eingriff, während die Gruppe aller älteren Patienten bis einschließlich des 30. Lebensjahres sogar in 92,9 % der Fälle hypertensiv waren. Die asymptotische Signifikanzanalyse (2-seitig) mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson zeigte eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,0005$ auf. Dies verdeutlicht, dass je älter ein Patient zum

Zeitpunkt der nichtoperativen Intervention zur Behandlung einer Aortenisthmusstenose war, desto häufiger stellte sich ein postinterventioneller, behandlungsbedürftiger Hypertonus ein.

Siehe hierzu Abbildung 5.10.

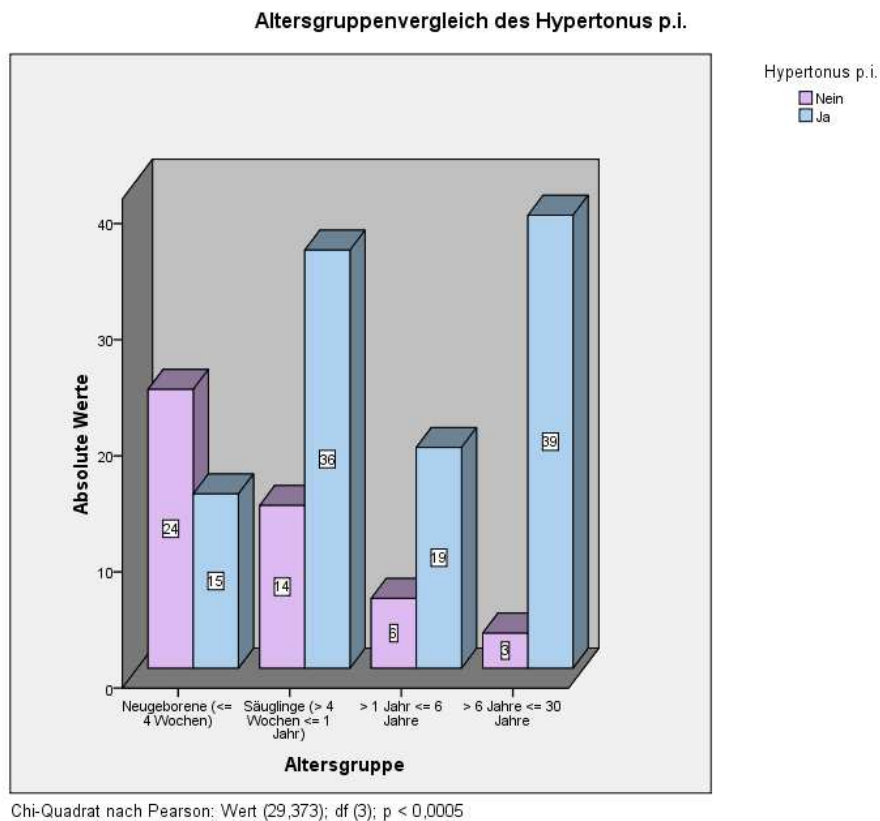


Abb. 5.10

Nur knapp verfehlte der Vergleich zwischen den Altersgruppen und der Variablen für einen langfristigen postinterventionellen Hypertonus (*Gemessen in Form des Blutdrucks bei den zuletzt stattgehabten Nachkontrollen nach einer Behandlung*) ein akzeptables Signifikanzniveau. Die asymptotische Signifikanzanalyse (2-seitig) mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson erbrachte in dieser Vergleichskonstellation eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,054$. Die Kreuztabelle zeigte demnach, dass 35,1 % der Patienten, die nicht älter als vier Wochen waren, unter einer dauerhaften Hypertonie nach der Ausgangsbehandlung litten. Dieser Wert nahm in der Gruppe der vier Wochen bis ein Jahr alten Säuglinge zu, bei denen sich in 46,7 % der Fälle ein Bluthochdruck im Verlauf manifestierte. In der Gruppe der ein bis sechs Jahre alten Kinder hatten 52,2 % der Patienten einen überhöhten Blutdruck im Verlauf, während die Gruppe aller älteren Patienten bis

einschließlich des 30. Lebensjahres in 65,9 % der Fälle dauerhaft hypertensiv waren. Somit wäre aufgezeigt worden, dass je älter ein Patient zum Zeitpunkt der nichtoperativen Intervention gewesen wäre, desto häufiger hätte sich ein dauerhaft behandlungsbedürftiger Hypertonus eingestellt.

Siehe hierzu Abbildung 5.11.

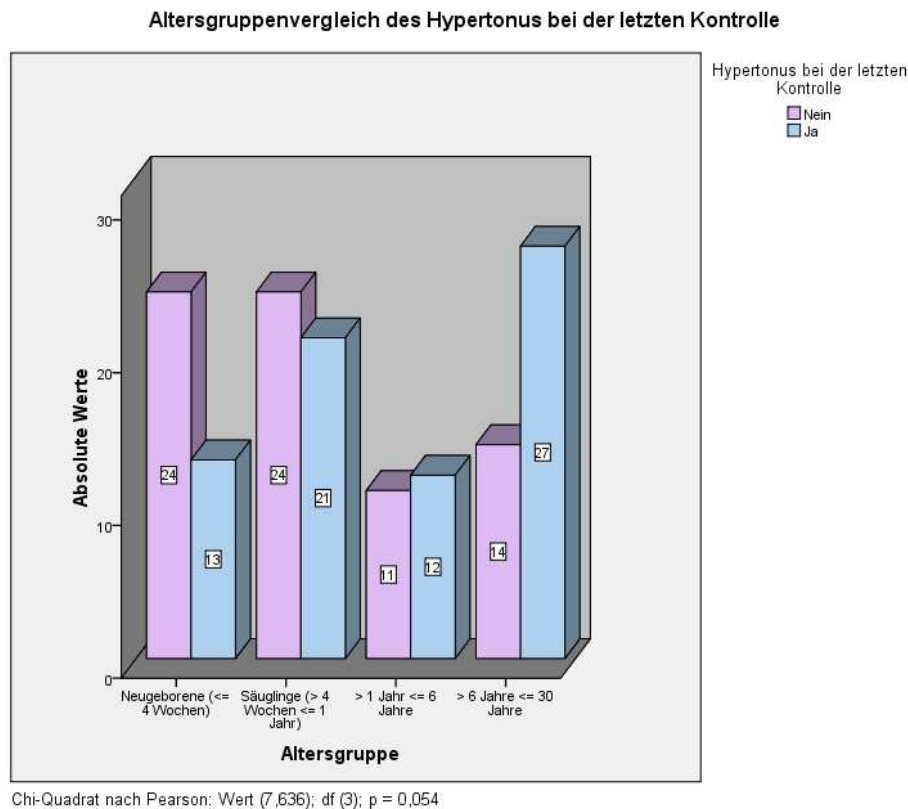


Abb. 5.11

Die Analyse der Langzeitparameter, in dieser Arbeit unter anderem in Form der Blutdruck- und Dopplergradienten, mittels des Kruskal-Wallis-Tests, zeigten ebenfalls Altersgruppen spezifische Unterschiede zueinander. Zwar bestanden bei beiden Variablen deutliche und statistisch signifikante Disparitäten zwischen allen Altersgruppen. Jedoch erwies sich die Unterscheidung zwischen Patienten, die jünger als ein Jahr waren und denen höheren Alters als aussagekräftigste Differenzierung im Vergleich zu den Blutdruck- und Dopplergradienten in den zuletzt durchgeführten klinischen Verlaufskontrollen nach einer Behandlung. Die mittleren Rangwertunterschiede hatten hier jeweils ihre größte Ausprägung. Bei beiden Laufvariablen ergab die Signifikanztestung mittels Chi-Quadrat-Test eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$. Zusammenfassend wurde deutlich, dass Patienten,

die innerhalb des ersten Lebensjahres eine Intervention per Ballonangioplastie oder Stentimplantation aufgrund einer Aortenisthmusstenose erhielten, im langfristigen Verlauf niedrigere klinisch-manometrisch erfassbare Blutdruck- und apparativ gemessene Dopplergradienten hatten, als Patienten deren Behandlungssitzung in einem höheren Alter stattfand.

Siehe hierzu Abbildung 5.12.

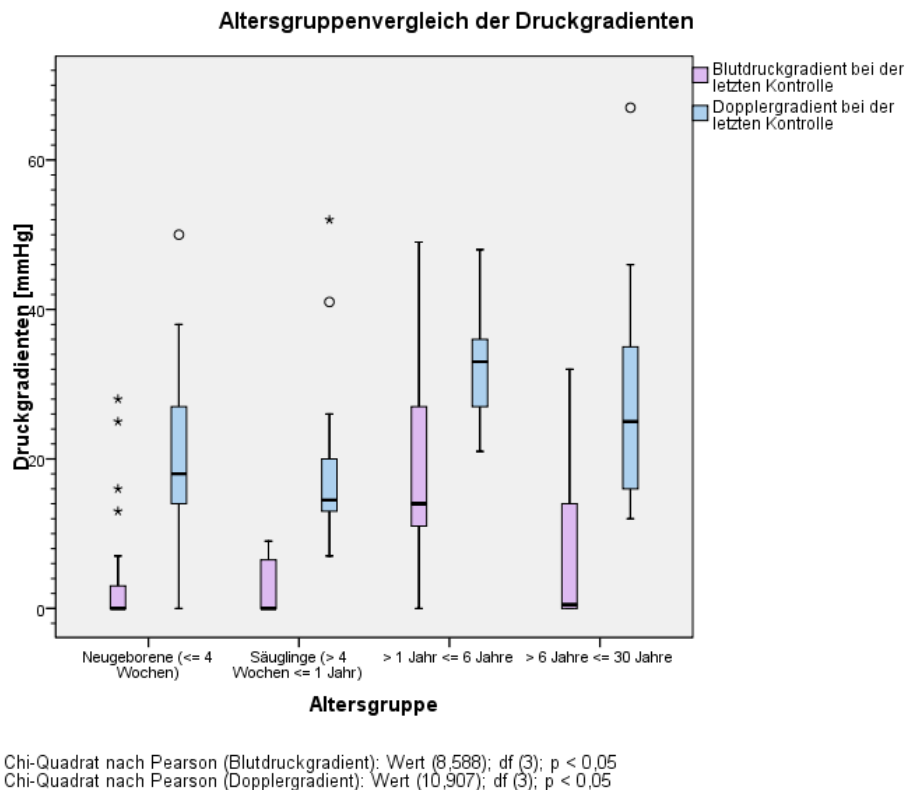


Abb. 5.12

Unter den gruppierten Gradientenvariablen, als Langzeitverlaufskontrollen zur Überprüfung der Gradientenentwicklung nach einer Intervention, erhoben bei den zuletzt durchgeführten klinischen Vorstellungsterminen der Patienten, konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen nur bei der Einteilung der Dopplergradienten festgestellt werden. Die Auswertung mittels Kreuztabelle erbrachte folgende Werte. Von den Patienten, die nicht älter als vier Wochen waren, hatten 40,7 % einen Dopplergradienten über 20 mmHg. Geringer fiel dieser Wert mit 29,2 % in der Gruppe der vier Wochen bis ein Jahr alten Säuglinge aus. In der Gruppe der ein bis sechs Jahre alten Kinder hatten 78,6 % der Patienten einen Dopplergradienten größer 20 mmHg, während die Gruppe aller älteren Patienten bis

einschließlich des 30. Lebensjahres in 50,2 % der Fälle zu letzt genannter Gruppe gehörten. Die mittleren Rangwertunterschiede hatten somit ihre größte Ausprägung in dem Vergleich der gruppierten Dopplergradienten in den Altersklassen über und unter einem Jahr, auch wenn zwischen allen Altersgruppen aussagekräftige Unterschiede bestanden. Die Signifikanztestung mittels Chi-Quadrat-Test ergab eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$. Dies bedeutet, dass wenn Patienten innerhalb des ersten Lebensjahres behandelt wurden, ihre später postinterventionell gemessenen Dopplergradienten eher Werte unter 20 mmHg annahmen, als von den Patienten, die nach dem ersten Lebensjahr einer Behandlung zugeführt wurden.

Siehe hierzu Abbildung 5.13.

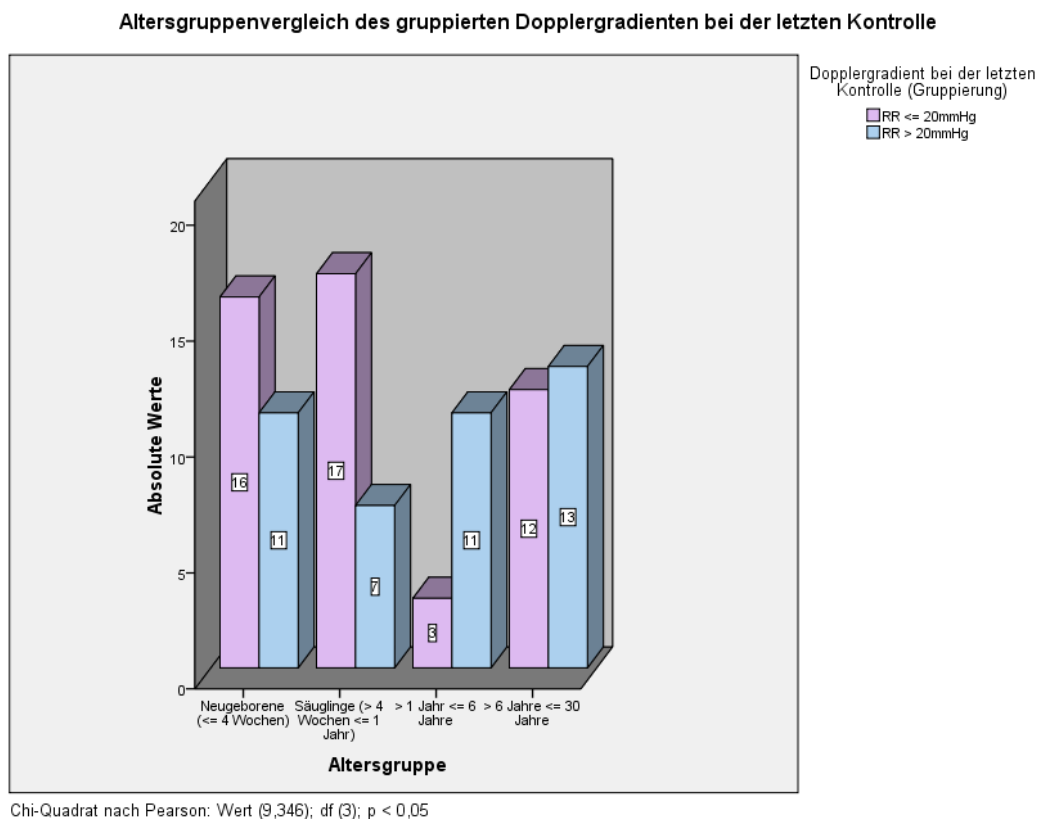


Abb. 5.13

Als nächstes interessierten mögliche Unterschiede im Outcome von Patientengruppen, die nach ihrem Vorbehandlungsstatus eingeteilt wurden. Es konnten Patienten mit einer nativen Aortenisthmusstenose von solchen Patienten mit einer vorausgegangenen katheterinterventionellen Behandlung und von voroperierten Individuen unterschieden werden.

In der Auswertung anhand einer Kreuztabelle wurde deutlich, dass zwischen den eingeteilten Gruppen aussagekräftige Unterschiede hinsichtlich einer nachfolgenden Operationsnotwendigkeit bestanden. Patienten mit einer nativen Aortenisthmusstenose mussten in 50 % der Fälle nachoperiert werden. Bereits katheterinterventionell vorbehandelte Patienten mussten hingegen nicht nachoperiert werden, während 24 % aller voroperierten Patienten im Verlauf nach der aktuellen Ausgangsintervention nochmals einem Chirurgen vorgestellt werden mussten. Die asymptotische Signifikanzanalyse (2-seitig) mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson zeigte eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,0005$ auf. Siehe hierzu Abbildung 5.14.

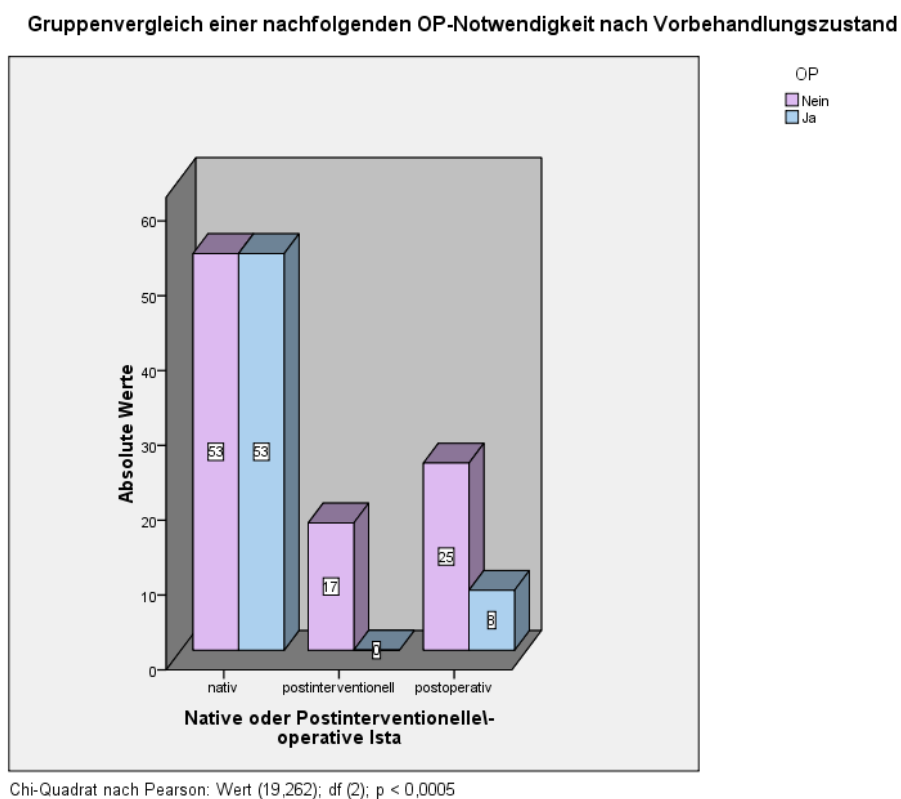


Abb. 5.14

Auch die Überprüfung dieser Patientengruppierung hinsichtlich einer postinterventionellen Hypertonie zeigte unter Anwendung einer Kreuztabelle deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen. Demnach litten 63 % der Patienten mit nativer Aortenisthmusstenose unter einer postinterventionellen Hypertonie. Dieser Wert erhöhte sich in der Gruppe der postinterventionellen Patienten, bei denen in 88 % der Fälle unmittelbar nach der Behandlung Bluthochdruck festgestellt wurde. In der Gruppe der Voroperierten hatten 81 % der Patienten einen überhöhten Blutdruck nach dem Eingriff. Die asymptotische Signifikanzanalyse (2-

seitig) mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson zeigte eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ auf. Dies verdeutlicht, dass bereits vorbehandelte Patienten eher dazu neigten einen behandlungsbedürftigen postinterventionellen Hypertonus zu entwickeln, als Patienten mit einer nativen Aortenisthmusstenose.

Siehe hierzu Abbildung 5.15.

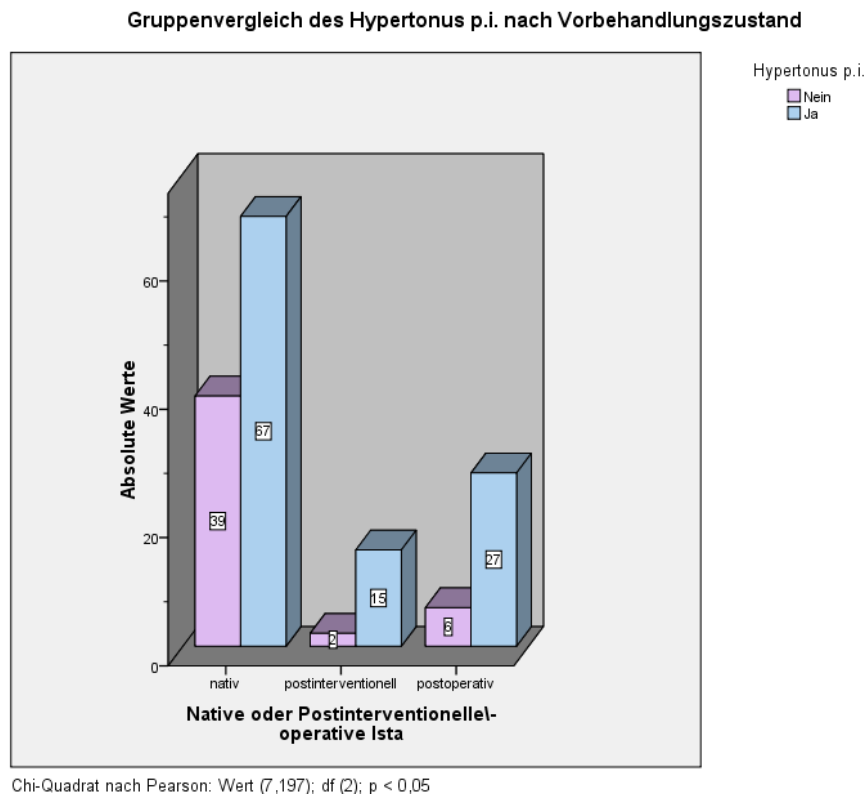


Abb. 5.15

Ausgeprägte Unterschiede erbrachte die Überprüfung der Patientengruppierung nach Vorbehandlungsstatus hinsichtlich eines persistierenden Hypertonus im Verlauf. Die Kreuztabelle zeigte folgende Wertunterschiede. Demnach hatten 42 % der Patienten mit nativer Aortenisthmusstenose eine persistierende Hypertonie im Verlauf nach der Ausgangsbehandlung. Dieser Wert nahm in der Gruppe der postinterventionellen Patienten zu, bei denen in 63 % der Fälle weiterhin ein Bluthochdruck in den Nachkontrollen messbar blieb. In der Gruppe der Voroperierten entwickelten sogar 69 % der Patienten einen überhöhten Blutdruck nach dem Eingriff, der sich zu den Nachkontrollen hin nicht mehr besserte. Die asymptotische Signifikanzanalyse (2-seitig) mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson zeigte eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ auf. Patienten mit einer nativen Aortenisthmusstenose hatten in dieser Studie somit bessere Chancen keinen

persistierenden Hypertonus zu entwickeln, als jene Patienten die zuvor schon eine katheterinterventionelle oder operative Therapie erfahren hatten.

Siehe hierzu Abbildung 5.16.

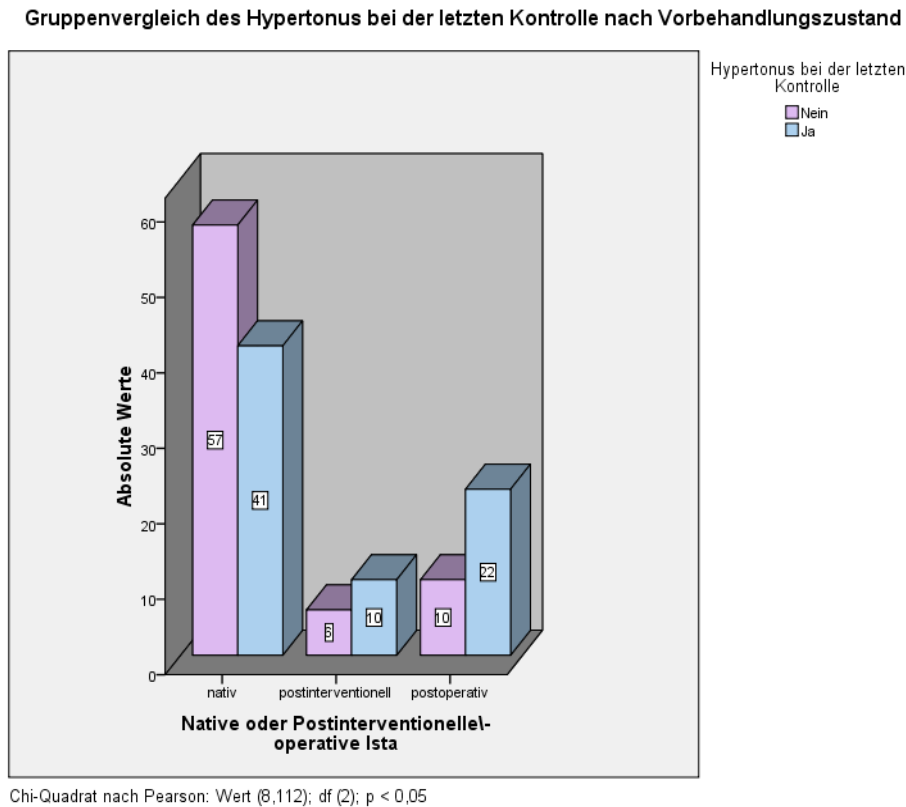


Abb. 5.16

Weitere signifikant unterscheidende Gruppenmerkmale bezüglich des Vorbehandlungszustand konnten in Hinsicht auf andere Outcomeparameter nicht festgestellt werden.

Eine andere einfache Unterteilung der Stichprobe betraf die Outcomeparameter bezüglich der Art der gewählten katheterbasierten Behandlung. So wurden zwei Gruppen gebildet, von denen die Patienten in einer Gruppe lediglich ballondilatiert wurden, während die Patienten der zweiten Gruppe zur Therapie mit einer Stentimplantation auserwählt waren. Der Vergleich der mittleren Rangwerte im Kruskal-Wallis-Test für die jeweilige nach der Behandlungsmethode unterschiedene Gruppe ergab einen zueinander statistisch signifikanten Unterschied für die Werte des systolischen Restgradienten. Die Signifikanztestung mittels Chi-Quadrat-Test zeigte eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ auf. Demzufolge wird bei Patienten deren Aortenisthmusstenose mit einer Stentimplantation behandelt wurde ein niedrigerer systolischer Restgradient erreicht, als bei ballondilatierten Patienten.

Siehe hierzu Abbildung 5.17.

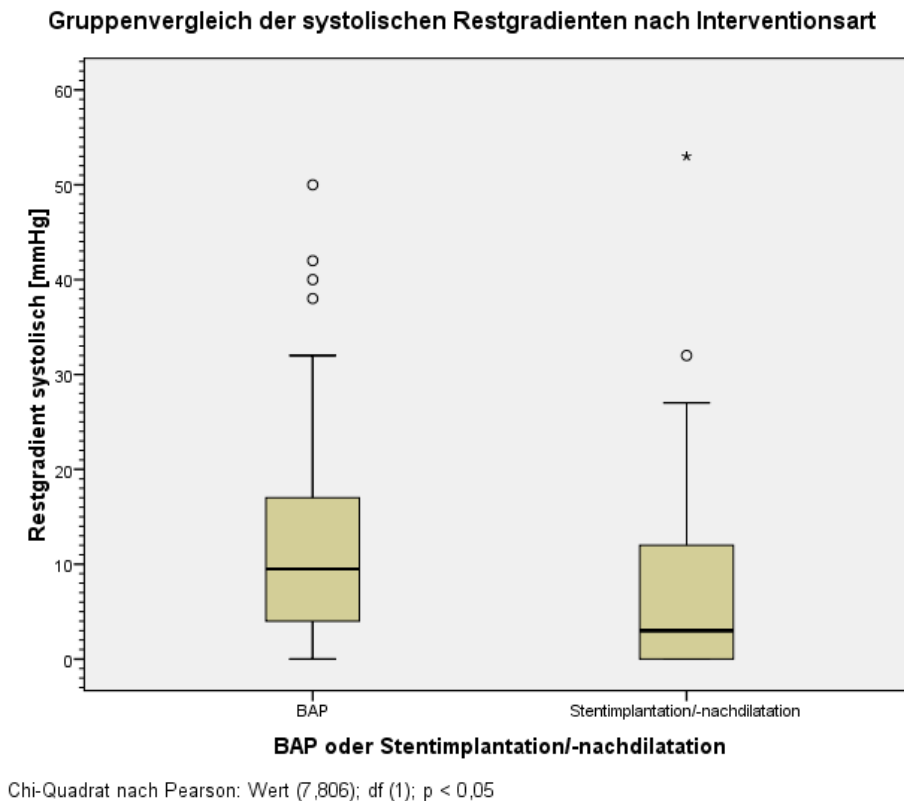


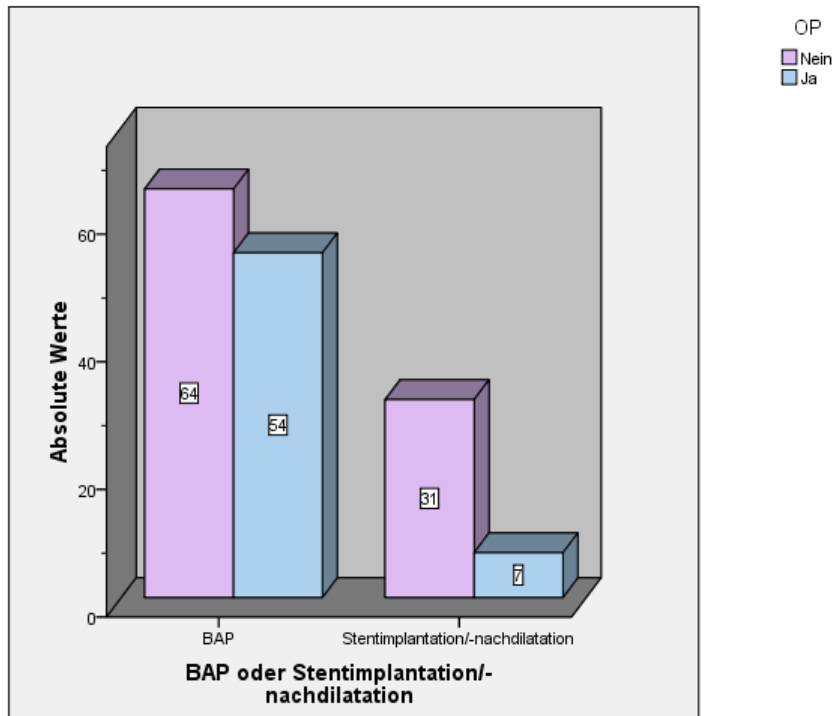
Abb. 5.17

Die Auswertung der Gruppenunterschiede mit Hilfe einer Kreuztabelle hinsichtlich einer nachfolgenden Operationsnotwendigkeit nach einer Behandlung verdeutlichte aussagekräftige Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Patienten, die mit der alleinigen Ballonangioplastie behandelt wurden, mussten in 45 % der Fälle nachoperiert werden. Dagegen mussten lediglich 18 % der Patienten einer operativen Nachbehandlung zugeführt werden, deren Aortenisthmusstenose mit einer Stentimplantation versorgt worden war. Die asymptotische Signifikanzanalyse (2-seitig) mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson zeigte eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ auf. Insgesamt müssen somit gestentete Betroffene seltener nachoperiert, werden als ballondilatierte Patienten.

Weitere aussagekräftige Unterschiede zwischen den nach Interventionsart eingeteilten Gruppen der Stichprobe konnten bei Signifikanzniveaus von $p > 0,05$ für weitere Outcomeparameter nicht festgestellt werden.

Siehe hierzu Abbildung 5.18.

Gruppenvergleich einer nachfolgenden OP-Notwendigkeit nach Interventionsart



Exakter Test nach Fisher: $p < 0,05$ (2-seitig)

Abb. 5.18

6 Diskussion

Auch wenn die moderne Computertomographie und die fortlaufend weiterentwickelte Magnetresonanztomographie zunehmend an Stellenwert in der Diagnostik und postinterventionellen Beobachtung von Aortenisthmusstenosen gewinnen, behält die konventionelle Röntgenangiographie weiterhin ihren Status als Goldstandard für die Evaluation von Aortenisthmusstenosen und ihren Stellenwert in der Behandlung dieser mit katheterinterventionellen Methoden. Mit Hilfe neuer Technik ist es vorstellbar die Funktionalität etablierter Untersuchungsmethoden wie der Röntgenangiographie zu erweitern und somit eine Steigerung ihres Nutzwertes zu erreichen.

6.1 Kritische Betrachtung

Die Bedeutung dieser Arbeit lag darin, den prognostischen Wert der quantitativen Angiographie im Rahmen der Ballonangioplastie und Stentimplantation zu untersuchen. Es wurden mit modernen, computerunterstützten Messmethoden präzise Daten von Patienten gewonnen, die mit letztgenannten Methoden therapiert wurden, und diese hinsichtlich ihrem prädiktivem Wert bezüglich des postinterventionellen Outcome der Patienten überprüft. Anhand dieses Studienaufbaus ist zu erkennen, dass es sich bei der hier vorliegenden Untersuchung um eine retrospektiv angelegte Studie handelt. Wie allgemein bekannt ist, haben retrospektive Studien relevante erkenntnistheoretische Nachteile. [Lorenz 1981] Sie können lediglich zur Generierung von Hypothesen dienen oder empirische Evidenz zur Stärkung von Hypothesen liefern. Jedoch ist es nicht möglich mit ihnen anerkannte Beweise zu generieren. Gründe hierfür sind, dass man die Richtung eines Kausalzusammenhangs nicht endgültig klären kann. Es ist stets zu überlegen, ob ein vermeintliches Ergebnis in Wirklichkeit die Basis für einen beobachteten Zusammenhang darstellt, oder ob nicht eine dritte Unbekannte (Confounder) Einfluss auf einen vorliegenden Zusammenhang hat. Zudem werden Ergebnisse retrospektiver Studien klar von der Qualität der zu Grunde liegenden Daten beeinflusst. Fehlende, falsche oder ungenaue Informationen aus Unterlagen oder Patientenakten können die Ergebnisse der statistischen Analysen beeinflussen und verfälschen. Oft liegt eine unterschiedliche Erhebungsart der Daten vor, die retrospektiv nicht mehr überprüfbar ist. Klare Ein- und Ausschlusskriterien zur Sicherung der Homogenität

einer Patientengruppe sind aufgrund des verfügbaren Patientenguts nicht immer anwendbar. Die Generierung von Kontrollgruppen gestaltet sich dementsprechend ebenfalls diffizil.

In Besonderen muss in dieser Arbeit auch die Vermessung der angiographisch gewonnenen Messwerte kritisch beurteilt werden. Auch wenn die Datenerhebung aus den Angiographiebildern computer- und softwaregestützt erfolgt, obliegt dem jeweiligen Untersucher eine große Pflicht an Sorgfalt im Umgang mit der Vermessungssoftware. Fehler während der Kalibrierung, die bei vielen Aufnahmen aufgrund ihres Alters manuell erfolgen muss, resultieren in zwangsläufig falschen und von der Realität abweichenden Messungen. Zudem basieren die in der Systemsoftware integrierten Erkennungsalgorithmen auf der zuvor durch den Untersucher getroffenen Vorauswahl und Markierung des interessierenden Aortenabschnitts. Zwar werden nach dieser Vorauswahl Gefäßkonturen automatisch erkannt, jedoch setzt dies eine hervorragende Qualität der Röntgenaufnahmen voraus. Fehler in der Erkennung von Gefäßabschnitten und ihrer Begrenzungen, wegen beispielsweise schlechten Kontrastverhältnissen, müssen vom Anwender manuell nachkorrigiert werden. Es ergeben sich hieraus anwenderspezifische Qualitätsunterschiede in der Erhebung der Daten aus der quantitativen Gefäßanalyse, welche die Grundlage für die statistischen Analysen in dieser Arbeit bilden.

Neben den Messwerten der quantitativen Gefäßanalyse bedürfen auch die klinisch erhobenen Daten einer kritischen Begutachtung. Dazu gehören sowohl Daten aus apparativen Messungen zur Bestimmung von beispielsweise Blutdruckgradienten mittels Dopplerechokardiographie oder manometrisch erhobene Blutdruckwerte, welche mittels Auskultation ermittelt wurden, als auch anamnestisch erhobene Befunde. Die größte Unsicherheit in diese Werte bringt zunächst der Umstand, dass nicht alle Nachkontrollen postinterventionell in einem Zentrum erfolgten. Unterschiede in der Erfahrung und der Qualität der Untersucher und unterschiedliches technisches Equipement führen potenziell zu nicht mehr nachvollziehbaren und korrigierbaren Abweichungen der erhobenen Werte. Einheitliche Untersuchungsstandards sind schwerer einzuhalten, als es in einem einzigen Zentrum möglich wäre. Zudem gab es keine einheitlichen Zeitabstände der Nachkontrollen zu den Ausgangsinterventionen. Prognosen über Veränderungen von Langzeitparametern, exemplarisch die Existenz einer persistierenden Hypertonie, können somit allein mit Einschränkungen abgegeben werden und bedürfen besonderer Interpretation. Hinzu kommt der Umstand, dass zwar 94 % (146/156) aller Patienten nachkontrolliert wurden, dass jedoch nicht bei allen Untersuchten alle klinisch erfassbaren Werte erhoben wurden. Patienten mit

fehlenden Werten konnten auf diese Weise nicht in allen statistischen Analysen berücksichtigt werden.

Nichts desto trotz, wurde bei der Datenerfassung genügend verwertbares Material erhoben, um aus den erzielten Resultaten der statistischen Analysen aussagekräftige Hypothesen zu generieren beziehungsweise bestehende Hypothesen zu unterstützen oder zu entkräften.

6.2 Interpretation der Ergebnisse

Die Analyse der prä- und postinterventionellen Messwerte aus der quantitativen Gefäßanalyse ergab, dass aussagekräftige Werteunterschiede durch eine Behandlung mit Ballonangioplastie oder Stentimplantation erreicht wurden. An Messwerten wurden der minimale Gefäßdurchmesser an der engsten Stelle der Stenose (MLD), die densitometrisch bestimmte Querschnittsfläche am Ort des MLD (MLA densitometrisch), der Prozentsatz des MLD bezogen auf den Referenzdurchmesser (% MLD) und der densitometrisch bestimmte Stenosewert der Querschnittsfläche relativ zum Referenzwert (% MLA dens.) überprüft. Die somit erzielte Sicherheit über die Aussagekraft dieser Variablen bezogen auf den unmittelbar messbaren metrischen Erfolg einer katheterinterventionellen Behandlung, sollte nun auch auf den möglicherweise statistisch signifikanten Bezug zu anderen Variablen und Parametern der therapierten Patienten hin überprüft werden.

Aussagekräftige Zusammenhänge zwischen den auserwählten Messwerten und den klinischen Verlaufsparemtern der nachkontrollierten Patienten konnten in zwei Vergleichskonstellationen festgestellt werden. Von besonderer Bedeutung scheint hier der densitometrisch bestimmte Stenosewert der Querschnittsfläche relativ zum Referenzwert (% MLA dens.) zu sein. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte zum einen zu einem im Langzeitverlauf persistierenden Hypertonus nach einer Intervention erhoben werden. Bei Patienten ohne persistierenden Hypertonus in den Nachkontrollen, konnte in den Ausgangsinterventionen eine signifikant größere relative Aufweitung der Querschnittsfläche erreicht werden, als bei Patienten mit einem anhaltenden Bluthochdruck und dem Bedarf einer andauernden antihypertensiven Therapie. In diesem Fall muss davon ausgegangen werden, dass die prozentuale Aufweitung der Querschnittsfläche relativ zum Referenzwert, stärker als die anderen Messwerte, Einfluss auf den postinterventionell vorherrschenden Blutdruck im Körper der Patienten und damit verknüpfte physiologische Regulationsmechanismen hat. Gleichfalls konnte ein Zusammenhang zur Höhe des in den Nachkontrollen erfassten Dopplergradienten aufgezeigt werden, welcher ein wichtiger

Kontrollparameter zur Erkennung von wiederkehrenden Re-Stenosen im Verlauf nach einer Intervention ist. Niedrigere Dopplergradienten in den Nachkontrollen gingen mit höher gemessenen Werten der % MLA dens. einher. Auch hier kann die Hypothese formuliert werden, dass die therapieinduzierte Aufweitung dieser Variable Einfluss auf den postinterventionell bestehenden Gradienten im Bereich des Aortenisthmus und seine Entwicklung im Langzeitverlauf nach einer Therapie mit Kathetertechnik besitzt. Beachtet werden müssen hierbei jedoch die oftmals kritisierten Einschränkungen in der zuverlässigen Wiedergabe der Gradientendrucke durch Messungen in Dopplertechnik. Während die präinterventionell erhobenen Dopplerdrücke gut mit den auskultierten, manometrischen Druckdifferenzen zwischen Armen und Beinen korrelieren, trifft dies nach einer Behandlung, welche die Anatomie im verengten Isthmusbereich verändert, nicht mehr zu. Die Verwendung der vereinfachten, wie auch der erweiterten, Bernoulli-Gleichung trägt zu einer systematischen Überschätzung der Druckgradienten bei, so dass ein möglicher Zusammenhang zur hier diskutierten Variablen einen systematischen Fehler beinhalten könnte. [De Mey 2001] Weiterhin hängt die Bestimmungsgenauigkeit eines vorliegenden Blutdruckgradienten nicht nur von der gewählten Methodik, sondern auch von einer weiteren Anzahl an Faktoren ab, zu denen unter anderem die Länge und die Form der Obstruktion, die Flussmenge durch die Isthmusstenose und die Präsenz und das Ausmaß der vorliegenden Kollateralkreisläufe gehören. Diese Unzulänglichkeiten in der Interpretation der postinterventionell echokardiographisch erhobenen Dopplerdrücke mindern den Wert eines potentiellen Vorhersageparameters zum Erfolg einer Behandlung in Form der hier diskutierten Variablen % MLA dens.

Korrelationen mit ausreichender Signifikanz zu anderen Verlaufsparemtern konnten nicht gefunden werden. Insbesondere für die Anzahl an postinterventionell notwendigen Reinterventionen, aufgrund klinisch bedeutsamer Re-Stenosen, und daraus hervorgehend für die bedeutende Notwendigkeit einer Operation in mancher dieser Fälle, war kein Zusammenhang zur Variablen % MLA dens. herstellbar. Letztgenannte Outcomeparameter erscheinen in ihrer Struktur zu komplex aufgebaut und von weiteren, in dieser Arbeit nicht erfassten, Variablen und Unbekannten beeinflusst, als dass eine direkte Korrelation zu den hier zunächst diskutierten metrischen Daten vorliegen könnte.

Während bei der Analyse der % MLA dens. aussagekräftige Zusammenhänge gefunden werden konnten, fällt bei Betrachtung aller anderen Messwerte aus der quantitativen Gefäßanalyse fällt auf, dass postinterventionell keine Korrelationen zu den nachverfolgten

Outcomeparametern der Patienten zu finden waren. Dies könnte folgende Ursachen haben. Zum einen beschreiben die Variablen MLD und % MLD eindimensionale Werte. Die Messung des Durchmessers an der engsten Stelle der Stenose in Millimeter gibt dem Untersucher zwar einen guten Eindruck vom Ausmaß der Verengung an sich. Jedoch beinhaltet der Vergleich der prä- und postinterventionellen Durchmesser in Relation zu den Ausgangswerten nur wenig verwertbare Informationen hinsichtlich hämodynamischer Veränderungen im gesamten stenosierten Gefäßabschnitt nach einem therapeutischen Eingriff mit dem Katheter. Mehr Informationen über Strömungs- und Druckverhältnisse im Aortenisthmus und ihre Bedeutung im Herz-Kreislauf-System eines Patienten inkludieren dagegen anscheinend die bereits zweidimensionalen Variablen MLA densitometrisch und % MLA dens. Es muss vermutet werden, dass die Zweidimensionalität allein an sich allerdings nicht die Informationstiefe mit sich bringt, die zur Generation von Zusammenhängen zu den Verlaufs- und Langzeitparametern von Nöten ist. Erst die Relation zu Referenzquerschnittsflächen abseits der Querschnittsfläche am Ort des minimalen Gefäßdurchmessers verfügt allem Anschein nach über genügend Aussagekraft betreffend dem erzielten Erfolg einer Behandlung und den damit in Beziehung stehenden Verlaufsparemetern der beobachteten Patienten. Die Variable % MLA dens. erhält durch die Relation zu den so gemessenen Referenzwerten eine ausschlaggebende Informationsebene in dritter Dimension. Obgleich doch die Wertigkeit einer wirklich dreidimensionalen Variable, welche potentielle Veränderungen im Volumen des untersuchten Gefäßabschnitts wiedergeben könnte, dadurch nicht erreicht werden kann. Eine solche Variable war im AXIOM Artis FC/BC-System nicht verfügbar.

Eindeutige Hinweise auf einen starken Zusammenhang eines in Relation gesetzten Wertepaares mit den metrischen Vermessungen der pathologischen Aorta ergab die Analyse der Ratio gebildet aus dem Ballondurchmesser und dem minimalen Lumendurchmesser (MLD). Alle vier Variablen (MLD, % MLD, MLA densitometrisch, % MLA dens.) wurden in ihrer Werteausprägung positiv von der Größe der Ratio Ballondurchmesser/MLD beeinflusst. Dabei gilt, dass je größer das Verhältnis von Ballondurchmesser zum MLD ausfällt, desto bessere Ergebnisse in der Aufweitung der Stenose werden erzielt. Diese Korrelation war in der Zusammenschau aller Patienten jeglichen Alters und unabhängig von der gewählten katheterinterventionellen Behandlungsmethode gültig. Dem behandelten Arzt wird mit diesem Quotienten eine aussagekräftige Variable zur Verfügung gestellt, anhand derer eine im Zweifel strittige Frage zur Größe des passenden Ballondurchmesser zur Dilatation einer

Aortenisthmusstenose leichter gemacht werden kann. Selbstverständlich sollten bei der richtigen Wahl des Ballondurchmessers etablierte Erfahrungswerte nicht außer Acht gelassen werden. Dazu zählt auch die gängige Praxis, den Durchmesser in der Art auszuwählen, dass dieser den Durchmesser der Aorta descendens außerhalb des stenotischen Bereiches im Allgemeinen auf Niveau des Diaphragmas nicht überschreitet. Zumal davon ausgegangen werden muss, dass der durch eine größere Ratio erreichte Erfolg auf einer stärkeren Verletzung der inneren Strukturen der Aortenwand basiert, wäre eine Erhöhung der Komplikationsrate bei der Behandlung, aufgrund vermehrter Aortenrupturen oder Aneurysmenausbildung, durchaus vorstellbar und ethisch nicht tragbar. [Mullen 2003] [Reich 2008] Dennoch sollte bei bestehender Möglichkeit und unter Ausschluss einer Patientengefährdung der Versuch nicht ausgelassen werden, die Stenose so weit wie möglich aufzudehnen. Speziell könnte der Patient, wie bereits erläutert, von der größtmöglichen Aufweitung der % MLA dens. langfristig profitieren. Die Entscheidungsfindung wäre, unter Einbezug der anatomischen Gegebenheiten, weiterhin ein fallspezifischer Prozess.

Weit weniger aussagekräftige Resultate erzielte die Analyse der Ratio aus dem Querschnitt des Aortenbogens vor dem Abgang der Arteria subclavia sinistra und dem prä- und postinterventionellen Stenosedurchmesser MLD. Dieser Quotient erscheint für den prädiktiven Wert der quantitativen Angiographie von geringer Bedeutung. Während alle statistischen Analysen zur Überprüfung eines Zusammenhangs zu den Outcomeparametern der Patienten Signifikanzwerte von $p > 0,05$ als Ergebnis aufzeigten, erreichte eine Analyse mit $p = 0,053$ annähernd Signifikanzniveau. Die Auswertung ergab zwar lediglich eine sehr schwache Korrelation zwischen der hier gewählten Ratio und dem systolischen Restgradienten unmittelbar postinterventionell, jedoch hätte dieser Zusammenhang unter Signifikanzniveau hypothetisch das Vermögen besessen, vor einem Eingriff Vorhersagen über die potentielle Gradientenreduzierung mit katheterinterventionellen Methoden zu treffen. Je größer der Unterschied zwischen dem prästenotischen Aortendurchmesser und dem dazugehörigen kleinsten Stenosedurchmesser ausgefallen wäre, desto höhere Restgradienten wären postinterventionell zu erwarten gewesen. Anscheinend verfügt das gewählte Verhältnispaar über genügend Informationsgehalt bezüglich des Ausmaßes der Stenosierung an sich und der durch die Behandlungen erwirkten anatomisch-geometrischen Veränderungen im betroffenen Aortenabschnitt. Da sich die räumlichen Lumenverhältnisse im Stenoseareal direkt auf den prä- und poststenotischen Blutdruck auswirken [Simpson 1988], wäre ein Zusammenhang zum hier besprochenen Quotienten durchaus denkbar gewesen.

Ein zweites Augenmerk dieser Dissertation richtete sich auf gruppenspezifische Unterschiede zwischen den zu den metrischen Variablen in Bezug gesetzten Outcomeparametern in den Stichproben der Patienten.

Der Altersgruppenvergleich in der Konstellation mit der Anzahl an postinterventionell notwendigen Reinterventionen zeigte die in der gängigen Literatur vertretene Erfahrung, dass insbesondere bei Patienten unterhalb des vollendeten ersten Lebensjahres öfters nachinterveniert werden musste, als bei Patienten, die das Säuglingsalter bereits verlassen hatten. Hinzu kommt, dass Patienten im Neugeborenen- und Säuglingsalter signifikant öfter einer Operation als Reintervention zugeführt werden, als Individuen einer älteren Altersklasse. [Toro-Salazar 2002] Beide Ergebnisse in der Zusammenhangsanalyse im Vergleich der Altersgruppen sprechen dafür, dass die katheterinterventionelle Therapie, in Anbetracht der Outcomeparameter „Anzahl an Reinterventionen“ und „nachfolgende OP-Notwendigkeit“, ihren größten Nutzen jenseits des vollendeten ersten Lebensjahres hat. Die Behandlung in Kathetertechnik kann durchaus repräsentative und zufrieden stellende Ergebnisse im Bereich der metrischen Aufweitung der Aortenisthmusstenosen in den ersten beiden Alterklassen bis zum ersten Lebensjahr liefern, jedoch sind diese Erfolge nicht von langfristiger Dauer. Längerfristige und andauernde Behandlungserfolge werden dagegen öfters in den Altersklassen jenseits des Säuglingsalters erreicht. Natürlich resultiert dieser Nachteil der katheterinterventionellen Technik zu großen Teil aus der in der Säuglingszeit vorliegenden Gefäßphysiologie. [Fiore 2005] Während die Gefäßelastizität mit steigendem Alter abnimmt, erhöht sich der Anteil an Kalziumsalzen in der Gefäßwand. [Schiebler 1999] Die Gefäßwand im Säuglingsalter ist weitaus elastischer und kann mangels, für diese Altersklasse, passenden Stents nicht ausreichend stabilisiert werden. Sie neigt somit eher zu Re-Stenosierungen. [Mullen 2003] Diese Situation könnte sich mit dem Einsatz von resorbierbaren und mitwachsenden Stents zu Gunsten der katheterinterventionellen Therapie verschieben. [Zartner 2005][Schranz 2006][Ewert 2008] Da zu den zwei oben genannten Verlaufsparemtern keine signifikante Verbindung zu den metrischen Vermessungen der quantitativen Gefäßanalyse erhoben werden konnte, ist für die verschiedenen Altersgruppen in diesem Bezug keine Vorhersage über den Erfolg einer Behandlungssitzung möglich.

Ein anders gerichtetes Bild ergab die Überprüfung der Altersgruppen hinsichtlich eines direkt postinterventionell bestehenden Hypertonus und einem arteriellen Hochdruck im langfristigen Verlauf nach einer Behandlung in Kathetertechnik. Zwar verfehlte die zuletzt genannte Korrelationsanalyse einen aussagekräftigen Signifikanzwert mit $p = 0,054$ nur knapp, jedoch

ist aufgrund beider Analysen ein eindeutiger Trend zwischen den Altersgruppen interpretierbar. In beiden Fällen profitieren die Patienten von einer möglichst frühen Intervention mittels Katheter in Hinsicht auf einen damit eher vermeidbaren postinterventionellen Hypertonus. Während in der Gruppe der Neugeborenen lediglich 38,5 % direkt postinterventionell hyperten waren und diese im Verlauf zu 35,1 % noch antihypertensive Therapie benötigten, litten in der Gruppe der über sechs-jährigen bis zu 92,9 % direkt postinterventionell an einer Hypertonie. Zwar fiel dieser Wert in der Nachverfolgung der Betroffenen auf 65,9 %, doch wird die Bedeutung des Altersunterschiedes bei Primärintervention in diesem Vergleich deutlich. Einen ebenfalls signifikanten Rückgang des Anteils an hypertonen Patienten auf deutlich niedrigerem Niveau konnte in den beiden Gruppen der Altersklassen der über vier Wochen bis ein Jahr alten (von 72 % auf 46,7 %) sowie der darüber hinaus bis zu sechs Jahre alten Kinder (von 76 % auf 52,2 %) verzeichnet werden. Auch auf diesem komplexen Gebiet der postinterventionellen Blutdruckregulierung scheinen die altersabhängigen pathophysiologischen Veränderungen ausschlaggebend für das erzielte Resultat zu sein. [Schiebler 1999] Zudem muss vermutet werden, dass der Körper in einem jungen Alter das größere Potential besitzt wieder normotensive Blutdruckwerte im Körperkreislauf herzustellen, da zu einem frühen Interventionszeitpunkt die durch Aortenisthmusstenosen bedingten Langzeitschäden an Gefäßen und Blutdruck regulierenden Systemen noch nicht so weit fortgeschritten sind. [Chen 2008] Auffällig bleibt jedoch ein konstanter Anteil unter den Betroffenen, der in diesen Untersuchungen die Normotension im Verlauf nicht erreichen konnte. Dort scheinen andere patho-anatomische Veränderungen vorzuliegen, wie etwa ein hypoplastischer Aortenbogen oder andere Malformationen des Herzens und Gefäßsystems, die den aufgeführten Anpassungsvorgängen nicht zugänglich sind. In Anbetracht des bereits festgestellten signifikanten Zusammenhangs zwischen der Aufweitung der % MLA dens. und einem persistierenden Hypertonus im Verlauf, ergibt sich die Möglichkeit der Formulierung einer weiteren Hypothese. Je jünger ein Patient zum Zeitpunkt des katheterinterventionellen Eingriffs ist und je höher die Aufweitung des densitometrisch bestimmten Stenosewerts der Querschnittsfläche relativ zum Referenzwert (% MLA dens.) ausfällt, desto eher kann im Verlauf nach der Behandlung mit normotensiven Blutdruckwerten gerechnet werden. Die metrische Variable könnte in diesem Fall für verschiedene Altersgruppen dazu benutzt werden, um eine Vorhersage über den Blutdruckverlauf nach einer Behandlung zu treffen.

Ähnlich zu den soeben diskutierten Ergebnissen, profitierten die Patienten, die im ersten Lebensjahr mittels Katheter behandelt wurden, stärker von einer frühen Intervention als Ältere, wenn man die Zusammenhänge zu den langfristig bestehenden Blutdruckgradienten überprüft. Diese Erkenntnis überträgt sich sowohl auf den manometrisch erhobenen Blutdruckgradienten zwischen Armen und Beinen, wie auch auf den dopplersonographisch errechneten Gradienten. Da, wie bereits bekannt, für die Outcomeparameter der Druckgradienten, speziell der sonographischen Erhebungen, ein Zusammenhang zu den metrischen Variablen hergestellt werden konnte, ist es möglich für verschiedene Altersgruppen eine Prognose über den Verlauf der dopplersonographisch ermittelten Blutdruckgradienten nach einer Behandlung abzugeben. Hierbei spielt wieder die Aufweitung der Variablen % MLA dens. eine maßgebliche Rolle, aufgrund derer folgende Hypothese formuliert werden kann. Je jünger ein Patient zum Zeitpunkt des katheterinterventionellen Eingriffs ist und je höher die Aufweitung des densitometrisch bestimmten Stenosewerts der Querschnittsfläche relativ zum Referenzwert (% MLA dens.) ausfällt, desto eher kann im Verlauf nach der Behandlung mit niedrigen Dopplergradienten und eventuell sogar mit einhergehenden niedrigen manometrisch gemessenen Blutdruckgradienten gerechnet werden. Es bestanden signifikante Unterschiede zwischen allen vier definierten Altersklassen, jedoch auch in den hier vorliegenden Vergleichen scheint die Grenze zum ersten Lebensjahr von besonderer Bedeutung. Doch muss auch in diese Beobachtung miteinkalkuliert werden, dass die Altersgruppen eine geordnete, aber dennoch willkürliche Unterteilung der Patienten bedeutet. Der Beobachter kann davon ausgehen, dass es fließende Übergänge zwischen den Altersgruppen gibt.

Um die Gradientenunterschiede in eine klinisch einfacher erfassbare und für die Entscheidungsfindung zur Reintervention besser verwertbare Ordnung zu bringen, wurden die Gradientenwerte der Patienten in Gruppen $<$ und $>$ 20 mmHg eingeteilt. Auch für diese Werteordnung konnten die altersgruppenspezifisch signifikanten Unterschiede für die dopplersonographisch gemessenen Gradienten eruiert werden, während die manometrisch erhobenen Gradientenunterschiede für diese Unterteilung ihre Signifikanz zwischen den verschiedenen Altersgruppen verloren. Dies ist trotz dessen relevant, da, wie bereits erwähnt, zu dem dopplersonographisch bestimmten Outcomeparameter eine Korrelation zur metrischen Variable % MLA dens. aufgezeigt werden konnte. Patienten unterhalb des vollendeten ersten Lebensjahres hatten eher einen dopplersonographisch ermittelten Gradienten unter 20 mmHg, als ältere Patienten. Einschränkungen für den Nutzwert der formulierten Hypothesen ergeben

sich dennoch durch das bereits erhobene Faktum, dass insbesondere Kinder im ersten Lebensjahr oftmals operativ nachtherapiert werden mussten und insbesondere die Bestimmung der dopplersonographischen Werte systematische Fehler, wie bereits beschrieben, beinhalten kann. [De Mey 2001] Dies muss bei der Interpretation der hier vorliegenden besonders niedrigen Gradientenwerte im ersten Lebensjahr beachtet werden.

Eine andere Form der Unterteilung erfolgte durch die Patientengruppierung nach Vorbehandlungszustand. Die Analyse in Hinsicht auf Unterschiede zwischen den Gruppen der behandelten Patienten mit nativer Aortenisthmusstenose, bereits katheterinterventioneller Vorbehandlung oder Patienten, die bereits voroperiert waren, ergab zunächst signifikante Unterschiede im Outcomeparameter einer weiteren nachfolgenden Operationsnotwendigkeit nach den, dieser Studie zu Grunde liegenden, Ausgangsinterventionen in Kathetertechnik. In der Gruppe der Patienten mit nativer Aortenisthmusstenose mussten 50 % nachoperiert werden. Bereits voroperierte Patienten erhielten im Verlauf nach ihrer Behandlung mittels reiner Ballonangioplastie oder Stentimplantation in nur 24 % der Fälle eine weitere operative Korrektur im Bereich des Aortenisthmus, während die Gruppe der ausschließlich katheterisierten Patienten im Beobachtungszeitraum nicht mehr nachoperiert werden musste. Der hohe prozentuale Anteil an operativen Nachbehandlungen in der Gruppe der Patienten mit nativer Aortenisthmusstenose ist eventuell durch die vorliegende Anzahl an Neugeborenen und Säuglingen ($n = 89$; 57,1 %) begründet, die in der hier vorliegenden Untersuchung miteinbezogen sind. Berücksichtigt man die Feststellung, dass insbesondere Patienten im ersten Lebensjahr häufiger als ältere Individuen nach einer Katheterintervention operativ nachbehandelt werden müssen [Cowley 2005] und diese aufgrund ihres Alters mit höherer Wahrscheinlichkeit noch keine Intervention erfahren haben, ergibt sich somit eine mögliche Erklärung für die 50-prozentige Nachoperationsrate bei den nativen Aortenisthmusstenosen in dieser Arbeit. Erfreulich zeigt sich der besonders niedrige Nachoperationsbedarf bei den katheterinterventionell Vorbehandelten. Zwar gehen die Kathetertechniken bekannterweise mit einer erhöhten Anzahl an Reinterventionen einher [Fiore 2005], jedoch lässt sich mit den hier eruierten Nachoperationshäufigkeiten die Hypothese formulieren, dass Stenosen bei bereits einmal katheterisierten Patienten, insbesondere ab dem ersten Lebensjahr, erfolgreicher mittels Katheter nachbehandelt werden können, als native wie auch bereits operierte Isthmusstenosen und somit ein operativer Eingriff auf längere Sicht eher vermieden werden kann. Die im Gegensatz zu den rein katheterinterventionell behandelten Betroffenen erhöhte Rate von 24 % unter den Operierten könnte ihren Hintergrund darin haben, dass die

Kathetertechnik oftmals dazu benutzt wird die zeitlichen Abstände zwischen zwei oder mehreren bereits im Vorherein geplanten Operationen zu überbrücken. Diese in der Praxis oftmals genutzte Vorgehensweise könnte sich in dem hier vorliegenden Wert niederschlagen. Dies und die bereits erwähnte Erklärung für den hohen Reoperationsanteil unter den nativen Aortenisthmusstenosen, muss in die Überlegungen des behandelnden Arztes miteinbezogen werden, um die Relevanz des Vorbehandlungsstatus richtig deuten zu können. Ein Zusammenhang zu den metrischen Variablen der quantitativen Gefäßanalyse konnte bei der hier gewählten Form der Patientenunterteilung nicht gefunden werden.

Die Überprüfung der nach Vorbehandlungszustand unterschiedenen Gruppen hinsichtlich eines direkt postinterventionell bestehenden Hypertonus und einem arteriellen Hochdruck im langfristigen Verlauf nach einer Behandlung in Kathetertechnik zeigte ebenfalls deutliche Unterschiede. Während in der Gruppe der Patienten mit nativen Aortenisthmusstenosen 63 % postinterventionell hyperton waren und im Verlauf 42 % einen Hypertonus beibehielten, waren in der Gruppe der bereits katheterinterventionell vorbehandelten Patienten 88 % direkt nach der Behandlung hyperton und behielten im langfristigen Verlauf einen Bluthochdruck in 63 % der Fälle bei. Ähnliche Werte zeigte auch die Gruppe der Voroperierten, in der 81 % der Patienten unmittelbar postinterventionell eine antihypertensive Therapie benötigten. In den Nachkontrollen wurden aus letzt genannter Gruppe noch 69 % der Patienten als hyperton identifiziert. Auch in dieser Vergleichskonstellation kann, aufgrund des aufgezeigten Zusammenhangs der Variable % MLA dens. zum Outcomeparameter eines persistierenden Hypertonus in den Nachkontrollen nach einer katheterinterventionellen Behandlung, eine Hypothese zum postinterventionellen Verlauf der nach Vorbehandlungszustand differenzierten Patienten formuliert werden. Demnach profitieren nicht vorbehandelte Patienten mit einer größtmöglichen Aufweitung des densitometrisch bestimmten Stenosewerts der Querschnittsfläche relativ zum Referenzwert mehr von einer Behandlung in Kathetertechnik als vorbehandelte Patienten, dadurch dass die postinterventionell gemessenen Blutdruckwerte im Langzeitverlauf niedriger und eher normotensiv ausfallen.

Die Analyse der in dieser Arbeit verglichenen katheterinterventionellen Behandlungsmethoden ergab im Falle zweier Outcomeparameter signifikante Unterschiede zwischen der reinen Ballonangioplastie und der ballongestützten Stentimplantation. Zum einen konnten die systolischen Restgradienten im Bereich des Aortenisthmus mit der Technik der Stentimplantation effektiver abgesenkt werden, als es mit der reinen Ballonangioplastie möglich war. Der Unterschied der bei dieser Analyse erhobenen Gradientenreduzierung

vermag von der wandstützenden Funktion der implantierten metallischen Netzhöhrchen herzurühren, welche ein Zurückbewegen der gedehnten Aortenwand im behandelten Gefäßabschnitt verhindern sollen. [Zabal 2003] Zudem konnte festgestellt werden dass mittels Stent behandelte Patienten in dieser Stichprobe wesentlich seltener (18 %) nachoperiert werden mussten, als lediglich rein ballondilatierte Patienten (45 %). In diesem Fall muss davon ausgegangen werden, dass die anatomisch stabilisierende Wirkung der Stents auf die behandelte Aortenwand den größten Anteil zu diesem Ergebnis beiträgt. Als Einschränkung für diese Resultate muss die in diesem Fall fehlende Korrelation zu den metrischen Variablen der quantitativen Gefäßanalyse gelten. Eine Prognose über die Entwicklung der im Zusammenhang zur gewählten Behandlungsmethode stehenden Outcomeparameter kann somit unmittelbar nach einem katheterinterventionellen Eingriff nicht getroffen werden.

6.3 Konklusionen

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es möglich ist anhand von angiographischen Aufnahmen katheterinterventioneller Behandlungen von Aortenisthmusstenosen und deren Auswertung mittels computerunterstützter Messverfahren, hypothetische Aussagen über den postinterventionellen Verlauf eines Patienten zu treffen. Allerdings muss hinzugefügt werden, dass nicht alle postinterventionellen Veränderungen der klinisch relevanten Verlaufparameter unter zu Hilfenahme der quantitativen Gefäßanalyse prognostizierbar sind. Der prognostische Wert der in dieser Arbeit genutzten Methoden und Technik bleibt in dieser Hinsicht eingeschränkt.

Aus der Vielzahl untersuchter Messvariablen bleibt dem Untersucher nur die Aufweitung des densitometrisch bestimmten Stenosewerts der Querschnittsfläche relativ zum Referenzwert (% MLA dens.) als einzige Variable mit deren Hilfe hypothetische Aussagen zu bestimmten Verlaufs- bzw. Outcomeparameter möglich sind. Zu diesen Parametern zählt zum einen der bei den Patienten in den Nachkontrollen erhobene Blutdruckwert sowie als Zweites der dopplersonographisch ermittelte Blutdruckgradient über dem behandelten Gefäßabschnitt im Bereich des Aortenisthmus. Die beobachteten Korrelationsparameter lassen jedoch nicht den Schluss zu, dass ein direkter Zusammenhang bestünde. Vielmehr würde es bedeuten einen Fehler zu begehen, aus der Aufweitung der % MLA dens. unmittelbar die zu erwartenden Blutdruckwerte und Dopplergradienten abzuleiten. Zumal viele der behandelten Patienten im Verlauf weitere Interventionen aufgrund Re-Stenosierungen erfahren und es in dieser retrospektiven Untersuchung nicht gelang angiographische Messwerte zu identifizieren, die

einen Bezug zur Anzahl und Art der Reintervention herstellen, bleibt die Prognose über die postinterventionelle Entwicklung anderer Verlaufsparemeter von anderen Unbekannten beeinflusst und somit schwerer abzuschätzen. Der in diesem Fall ermittelten Variablen % MLA dens. kann somit ein richtungsweisender Aspekt zugesprochen werden.

Es konnten keine Messwerte identifiziert werden anhand derer ein behandelnder Arzt vor einer Behandlungssitzung kurz- und langfristige Erfolge einer Intervention sowie das Outcome eines Patienten abschätzen könnte. Der Versuch war unternommen worden, durch die Kombination von Messwerten prognostische Aussagen treffen zu können. Dem aus dem Ballondurchmesser und dem minimalen Gefäßdurchmesser an der engsten Stelle der Stenose (MLD) gebildeten Quotient konnten zwar hochsignifikant prognostische Eigenschaften bezüglich der metrischen messbaren Aufweitung der Stenosierung selbst zugesprochen werden, in Hinsicht auf patientenbezogene Verlaufsparemeter waren jedoch keine Vorhersagen möglich. Letztendlich kann diese Ratio aber dazu genutzt werden, um Einfluss auf die Variable % MLA dens. zu nehmen und in Folge dessen die Verlaufsparemeter eines persistierenden Hypertonus und des Dopplergradienten zu beeinflussen.

Als statistisch nicht signifikant und in der Frage des prognostischen Werts unbrauchbar erwies sich der Quotient aus dem Querschnitt des Aortenbogens vor dem Abgang der Arteria subclavia sinistra und dem prä- und postinterventionellen Stenosedurchmesser MLD. Zwar sei bemerkt, dass ein Bezug zum direkt postinterventionellen systolischen Restgradienten annähernd Signifikanzniveau erreichte, jedoch beinhaltet das hier beschriebene Verhältnispaar keinerlei Informationen über die interessierenden Langzeitverlaufsparemeter. Eine Hilfestellung bei einer Prognoseabgabe über das langfristige Outcome eines Patienten ist von dieser Ratio nicht zu erwarten.

Bei der Analyse verschiedener Einteilungsformen und Gruppierungen der Patientenstichprobe stellte sich heraus, dass es Merkmale und Eigenschaften der Patienten gibt, die Einfluss auf den kurz- und langfristigen Erfolg (Outcome) einer katheterbasierten Intervention besitzen. Durch die Kombination signifikant unterschiedlicher Patientengruppen mit damit in Verbindung stehenden metrischen Variablen sind eventuell genauere Prognoseabgaben möglich. Hypothetisch profitieren demnach insbesondere Patienten unterhalb des sechsten Lebensjahres von einer Behandlung durch Ballondilatation oder Stentimplantation und einer möglichst großen Aufweitung der Variablen % MLA dens., wenn es darum geht im Langzeitverlauf niedrige Blutdruckwerte und Dopplergradienten zu erreichen sowie letzteren unter 20 mmHg einzustellen. Beachtet man hierbei, dass insbesondere Säuglinge und

Neugeborene von einer zu frühen Behandlung in dem Sinne benachteiligt sind, dadurch dass im weiteren Verlauf vermehrt nachintervenierte und –operiert werden muss, schränkt sich das Zeitfenster des optimalen Behandlungszeitpunkt somit hypothetisch auf das erste bis sechste Lebensjahr ein. Patienten mit nativen Aortenisthmusstenosen tragen dabei sogar einen höheren Nutzen davon als bereits Vorbehandelte, da bei ihnen mit einer größtmöglichen Aufweitung des Messwertes % MLA dens. niedrigere Blutdruckwerte direkt postinterventionell und auf Dauer erreicht werden können. Sollte es das Alter und die pathoanatomischen Voraussetzungen erlauben so profitieren die Behandelten zudem von einer Stentimplantation, indem die Nachoperationsrate und der direkt postinterventionell messbare systolische Restgradient niedriger ausfallen, als es bei der alleinigen Ballondilatation der Fall wäre. Eine prognostische Vorhersage über den fallspezifischen Verlauf hingegen ist bei der gewählten Interventionsart aufgrund fehlender Korrelation zu den metrischen Variablen nicht möglich.

7 Zusammenfassung

Angiographische Aufnahmen von 156 Patienten mit einer diagnostizierten Aortenisthmusstenose und einem Alter von unter 30 Jahren der Abteilung Kinderkardiologie aus dem Kinderherzzentrum des Universitätsklinikums Giessen und Marburg GmbH, Standort Giessen, behandelt zwischen dem 01. Januar 1999 und 30. Juni 2007, wurden mit Hilfe der Quantitativen Gefäßanalyse ausgewertet. Die gewonnenen Daten wurden auf ihren prognostischen Wert bezüglich des Patientenoutcome hin bewertet. Die Auswertung zeigte eine statistisch signifikante Korrelation der Messvariablen % MLA dens. zu den Outcomeparametern der Langzeitblutdruckwerte ($p < 0,05$) und den postinterventionell, dopplersonographisch ermittelten Blutdruckgradienten im Bereich des Aortenisthmus ($p < 0,05$). Die Aufweitung des densitometrisch bestimmten Stenosewerts der Querschnittsfläche relativ zum Referenzwert (% MLA dens.) kann als einzige Variable dazu benutzt werden, um hypothetisch prognostische Aussagen über den Verlauf von Outcomeparametern zu treffen. Hochsignifikante Vorhersagen über die postinterventionellen Veränderungen der metrischen Variablen, darunter auch die Variable % MLA dens., sind mit Hilfe des Quotienten aus Ballondurchmesser und dem minimalem Gefäßdurchmesser an der engsten Stelle der Stenose (MLD) möglich ($p < 0,0005$). Großen Einfluss auf das Outcome und damit auch auf die Prognose haben die Patienteneigenschaften Alter, Vorbehandlungsstatus und Interventionsart. Demnach profitieren Patienten zwischen dem ersten und sechsten Lebensjahr mit nativen Aortenisthmusstenosen und Stentimplantation hypothetisch am ehesten von einer katheterinterventionellen Behandlung.

Angiographic images of 156 patients with diagnosed coarctation of the aortic isthmus and age less than 30 years from the department for pediatric cardiology from the Pediatric Heart Center of the University Hospital Giessen and Marburg Corporation, location Giessen, who have been treated between January, the 1st, 1999 and June, the 30th, 2007, were evaluated with the help of the quantitative vessel analysis. The obtained data was assessed regarding the prognostic value with reference to patient's outcome. The evaluation showed a statistically significant correlation of the measured variable % MLA dens. with the outcomeparameters for long-term blood pressure ($p < 0,05$) and the postinterventional, duplex sonographic

ascertained pressure gradient in the area of the aortic isthmus ($p < 0,05$). The only useful variable to hypothetically make a prognostic statement about the process of the outcomeparameters is the enlargement of the densitometric measured narrowing value of the cross sectional area relative to the reference value (% MLA dens.). Highly significant forecasts about postinterventional changes of the metric variables, including the variable % MLA dens., are possible with the help of the quotient built from the balloon diameter and the minimal luminal diameter (MLD) ($p < 0,0005$). The patient's attributes like age, pretreatment status and method of intervention have great influence on the outcome and with it on the prognosis. Thus patients between the first and sixth year of life with native coarctation and stent implantation for treatment hypothetically profit the most by a catheterinterventional therapy.

8 Literaturverzeichnis

1. Alpert, B. S.; Bain, H. H.; Balfe, J. W.; et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive children with coarctation of the aorta. *The American Journal of Cardiology* **1979**, *43* (4) 828–834.
2. Amato, J. J.; Rheinlander, H. F.; R.Cleveland, R. J. A method of enlarging the distal transverse arch in infants with hypoplasia and coarctation of the aorta. *The Annals of Thoracic Surgery* **1977**, *23* (3) 261–263.
3. Anagnostopoulos, C.; Nihoyiannopoulos, P.; Bax, J.; Van der Wall, E. (eds.). *Noninvasive Imaging of Myocardial Ischemia*, 1. Ed.; Springer-Verlag: London, **2006**, pp. 287-305.
4. Anagnostopoulos-Tzifa, A. Management of aortic coarctation in adults: endovascular versus surgical therapy. *Hellenic journal of cardiology* **2007**, *48* (5) 290–295.
5. Bagby, S. B. Dissection of pathogenetic factors in coarctation hypertension, in Loggie JMH, Horan MJ, Hohn AR, et al (eds). *Proceedings of the NHLBI Workshop on Juvenile Hypertension* **1984**, pp. 253-266.
6. Blackford, L. M. Coarctation of the Aorta. *Archives of Internal Medicine* **1928**, *41* (May) 702–735.
7. Blalock, A.; Park, E. A. The Surgical Treatment of Experimental Coarctation (Atresia) of the Aorta. *Annals of Surgery* **1944**, *119* (3) 445–456.
8. Blieden, L. C.; Edwards, J. E. Anomalies of the thoracic Aorta: Pathologic considerations. *Progress in Cardiovascular Diseases* **1973**, *16* (1) 25–41.
9. Bonnet, L. M. Sur la lésion dite sténose congénitale de l'aorte, dans la région de l'isthme. *La revue de médecine* **1903**, *23*:108-126; 335-353; 418-438; 481-502.
10. Boshoff, D.; Budts, W.; Mertens, L.; et al. Stenting of hypoplastic aortic segments with mild pressure gradients and arterial hypertension. *Heart* **2006**, *92* (11) 1661–1666.
11. Bramwell, C.; Jones, A. M. Coarctation of the Aorta: The Collateral Circulation. *British Heart Journal* **1941**, *3* (4) 205–227.
12. Braunwald, Eugene; Libby; Bonow; Mann; Zipes. *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*, 8. ed.; Elsevier Saunders: Philadelphia, Pa., **2008**.
13. Brosius, Felix. *SPSS 14: Das mitp-Standardwerk*, 1. Aufl.; mitp-Verlag: Heidelberg, **2006**.
14. Brown, G. E. Jr.; Pollack, A. A.; Clagett, O. T.; Wood, E. H. Intra-arterial Blood Pressure in Patients with Coarctation of the Aorta. *Proceedings of the staff meetings. Mayo Clinic* **1948**, *23* (Mar.) 129–134.

15. Butera, G.; Piazza, L.; Chessa, M.; et al. Covered stents in patients with complex aortic coarctations. *American Heart Journal* **2007**, *154* (4) 795–800.
16. Carr, J. The results of catheter based therapy compared with surgical repair of adult aortic coarctation. *Journal of the American College of Cardiology (JACC)* **2006**, *47* (6) 1101–1107.
17. Chen, S. S. M.; Donald, A. E.; Storry, C.; et al. Impact of aortic stenting on peripheral vascular function and daytime systolic blood pressure in adult coarctation. *Heart* **2008**, *94* (7) 919–924.
18. Chessa, M.; Carrozza, M.; Butera, G.; et al. Results and mid–long-term follow-up of stent implantation for native and recurrent coarctation of the aorta. *European Heart Journal* **2005**, *26* (24) 2728–2732.
19. Cohen, M.; Fuster, V.; Steele, P. M.; et al. Coarctation of the aorta. Long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation - Journal of the American Heart Association* **1989**, *80* (4) 840–845.
20. Cowley, C. G.; Orsmond, G. S.; Feola, P.; et al. Long-Term, Randomized Comparison of Balloon Angioplasty and Surgery for Native Coarctation of the Aorta in Childhood. *Circulation - Journal of the American Heart Association* **2005**, *111* (25) 3453–3456.
21. Crafoord, C.; Nylin, G. Congenital coarctation of the aorta and its surgical treatment. *The journal of thoracic and cardiovascular surgery* **1945**, *14*:347–361.
22. Craigie, D. Instance of obliteration of the aorta beyond the arch, illustrated by similar cases and observation. *Edinburgh Medical and Surgical Journal* **1841**, *56*:427–462.
23. De Mey, S.; Segers, P.; Coomans, I.; et al. Limitations of Doppler echocardiography for the post-operative evaluation of aortic coarctation. *Journal of Biomechanics* **2001**, *34* (7) 951–960.
24. Duke, C.; Rosenthal, E.; Qureshi, S. A. The efficacy and safety of stent redilatation in congenital heart disease. *Heart* **2003**, *89* (8) 905–912.
25. English, K. M. Stenting the mildly obstructive aortic arch: useful treatment or oculo-inflatory reflex? *Heart* **2006**, *92* (11) 1541–1543.
26. Escaned, J.; Foley, D. P.; Haase, J.; et al. Quantitative angiography during coronary angioplasty with a single angiographic view: A comparison of automated edge detection and videodensitometric techniques. *American Heart Journal* **1993**, *126* (6) 1326–1333.
27. Evans, William. Congenital Stenosis (Coarctation), Atresia, and Interruption of the Aortic Arch. (A study of Twenty-eight Cases). *The Quarterly Journal of Medicine* **1933**, *2* (Jan.) 1–32.
28. Ewert, P.; Peters, B.; Nagdyman, N. Early and mid-term results with the Growth Stent - A possible concept for transcatheter treatment of aortic coarctation from infancy to

- adulthood by stent implantation? *Catheterization and Cardiovascular Interventions* **2008**, *71* (1) 120–126.
29. Fawzy, M. E.; Awad, M.; Hassan, W.; et al. Long-term outcome (up to 15 years) of balloon angioplasty of discrete native coarctation of the aorta in adolescents and adults. *Journal of the American College of Cardiology (JACC)* **2004**, *43* (6) 1062–1067.
30. Fiore, A. C.; Fischer, L. K.; Schwartz, T.; et al. Comparison of angioplasty and surgery for neonatal aortic coarctation. *The Annals of Thoracic Surgery* **2005**, *80* (5) 1659–1664.
31. Flexner, James. Coarctation of the aorta (adult type). Clinical and experimental studies. *American Heart Journal* **1936**, *11* (5) 572–580.
32. Foley, D. P.; Escaned, J.; Strauss, B. H.; et al. Quantitative coronary angiography (QCA) in interventional cardiology: clinical application of QCA measurements. *Progress in Cardiovascular Diseases* **1994**, *36* (5) 363–384.
33. Forbes, T. J.; Garekar, S.; Amin, Z.; et al. Procedural Results and Acute Complications in Stenting Native and Recurrent Coarctation of the Aorta in Patients Over 4 Years of Age: A Multi-Institutional Study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* **2007**, *70* (2) 276–285.
34. Forbes, T. J.; Moore, P.; Pedra, C. A. C.; et al. Intermediate Follow-Up Following Intravascular Stenting for Treatment of Coarctation of the Aorta. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* **2007**, *70* (4) 569–577.
35. Forssmann, W. Die Sondierung des rechten Herzens. *Klinische Wochenschrift* **1929**, *8* (45) 2085–2087.
36. Graham, T. P., Jr.; Johns, J. A. Aortic obstructions in infants and children: Pathophysiology and clinical presentation of coarctation of the aorta. *Progress in Pediatric Cardiology* **1994**, *3* (1) 37–44.
37. Gross, R. E. Surgical treatment for coarctation of the aorta; experiences from 60 cases. *The Journal of the American Medical Association* **1949**, *139* (5) 285–292.
38. Gunn, J.; Cleveland, T.; Gaines, P. Covered stent to treat co-existent coarctation and aneurysm of the aorta in a young man. *Heart* **1999**, *82* (3) 351.
39. Haase, J.; Escaned, J.; van Swijndregt, E. M.; et al. Experimental validation of geometric and densitometric coronary measurements on the new generation Cardiovascular Angiography Analysis System (CAAS II). *Catheterization and Cardiovascular Interventions* **1993**, *30* (2) 104–114.
40. Haji-Zeinali, A M.; Ghasemi, M. Coarctoplasty with self-expandable stent implantation for treatment of coarctation of aorta in adults. *Archives of Iranian Medicine* **2006**, *9* (4) 348–353.
41. Hamilton, W. F.; Abbott, Maude E. Coarctation of the aorta of the adult type II. A statistical study and historical retrospect of 200 recorded cases, with autopsy, of stenosis

- or obliteration of the descending arch in subjects above the age of two years. *American Heart Journal* **1928**, 3 (4) 381–421.
42. Harley, H. R. The development and anomalies of the aortic arch and its branches. With the report of a case of right cervical aortic arch and intrathoracic vascular ring. *The British Journal of Surgery* **1959**, 46 (200) 561–573.
43. Heinemann, M. K.; Ziemer, G.; Wahlers, T.; et al. Extraanatomic thoracic aortic bypass grafts: indications, techniques, and results. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* **1997**, 11 (1) 169–175.
44. Herold, Gerd. *Innere Medizin*; Verlag Arzt + Information: Köln, **2005**.
45. Hoimyr, H.; Christensen, T. D.; Emmertsen, K.; et al. Surgical repair of coarctation of the aorta: up to 40 years of follow-up. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* **2006**, 30 (6) 910–916.
46. Keen, G. Spinal cord damage and operations for coarctation of the aorta: aetiology, practice, and prospects. *Thorax* **1987**, 42 (1) 11–18.
47. Knyshov, G. V.; Sitar, L. L.; Glagola, M. D. Aortic aneurysms at the site of the repair of coarctation of the aorta: A review of 48 patients. *The Annals of Thoracic Surgery* **1996**, 61 (3) 935–939.
48. Koerselman, J.; de Vries, H.; Jaarsma, W.; et al. Balloon angioplasty of coarctation of the aorta: A safe alternative for surgery in adults: Immediate and mid-term results. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* **2000**, 50 (1) 28–33.
49. Lee, CL.; Lin, JF.; Hsieh, KS.; et al. Balloon angioplasty of native coarctation and comparison of patients younger and older than 3 months. *Circulation Journal* **2007**, 71 (11) 1781–1784.
50. Legrand, A. Du rétrécissement de l'aorte, du diagnostic et du traitement de cette maladie suivi d'un cas de guérison d'anévrysme du coeur par le docteur. *Archives générale de médecine* **1835**, 8:528.
51. Liberthson, R. R.; Pennington, D. G.; Jacobs, M. L.; et al. Coarctation of the aorta: Review of 234 patients and clarification of management problems. *The American Journal of Cardiology* **1979**, 43 (4) 835–840.
52. Lorenz, W. Retrospektive Studien in der Chirurgie. Eine Einführung in die Terminologie und Problematik. *Langenbecks Archiv für Chirurgie* **1981**, 355 (1) 387–391.
53. Lüscher, T. F.; Greutmann, M.; Prêtre, R.; Trindade, P. T. Erwachsene mit kongenitalen Vitien - Eine neue Herausforderung für die Kardiologie. *Kardiovaskuläre Medizin* **2006**, 9:296–301.
54. Magee, A. G.; Brzezinska-Rajszyk, G.; Qureshi, S. A.; et al. Stent implantation for aortic coarctation and recoarctation. *Heart* **1999**, 82 (5) 600–606.

55. Mahadevan, V. S.; Vondermuhll, I. F.; Mullen, M. J. Endovascular aortic coarctation stenting in adolescents and adults: Angiographic and hemodynamic outcomes. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* **2006**, 67 (2) 268–275.
56. Massoud, I. E. S.; Farghly, H. E.; Abdul-Monem, A.; et al. Balloon Angioplasty for Native Aortic Coarctation in Different Anatomic Variants. *Pediatric Cardiology* **2008**, 29 (3) 521–529.
57. Meckel, A. Verschlussung der Aorta am vierten Brustwirbel. *Archiv für Anatomie und Physiologie* **1827**;345–354.
58. Mendelsohn, A. M.; Crowley, D. C.; Lindauer, A.; et al. Rapid progression of aortic aneurysms after patch aortoplasty repair of coarctation of the aorta. *Journal of the American College of Cardiology (JACC)* **1992**, 20 (2) 381–385.
59. Mendelson, C. L. Pregnancy and Coarctation of Aorta. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **1940**, 39 (June) 1014–1021.
60. Moolaert, A. J.; Bruins, C. C.; Oppenheimer-Dekker, A. Anomalies of the aortic arch and ventricular septal defects. *Circulation - Journal of the American Heart Association* **1976** (53) 1011–1015.
61. Mullen, M. J. Coarctation of the aorta in adults: do we need surgeons? *Heart* **2003**, 89 (1) 3–5.
62. Okur, F.; Tavli, V.; Saritas, T.; et al. Short- and mid-term results of balloon angioplasty in the treatment of aortic coarctation in children. *Türk Kardiyoloji Derneği arşivi* **2008**, 36 (1) 26–31.
63. O'Laughlin, M. P.; Perry, S. B.; Lock, J. E.; et al. Use of Endovascular Stents in Congenital Heart Disease. *Circulation - Journal of the American Heart Association* **1991**, 83 (6) 1923–1939.
64. Paddon, A. J.; Nicholson, A. A.; Ettles, D. F.; et al. Long-term follow-up of percutaneous balloon angioplasty in adult aortic coarctation. *Cardiovascular and interventional radiology* **2000**, 23 (5) 364–367.
65. Paris, M. -. *Journal de Chirurgie de Desault* **1791**, 2:107.
66. Potain. Rétrécissement congénital de l'aorte. *Gaz. hebd. d. méd.* **1892**, 29:292.
67. Presbitero, P.; Lisignoli, V.; Zavalloni, D.; et al. Endovascular intervention in the treatment of congenital heart disease in adults. *Minerva cardioangiologica* **2007**, 55 (5) 669–679.
68. Proceedings of the staff meetings. Mayo Clinic. Symposium on coarctation of the aorta II. **1948**, 23 (15) 321–360.
69. Pugh, D. G. Value of Roentgenologic Diagnosis in Coarctation of the Aorta. *Proceedings of the staff meetings. Mayo Clinic* **1948**, 23 (July) 343–347.

70. Rajasinghe, H. A.; Reddy, V. M.; van Son, J. A. M.; et al. Coarctation repair using end-to-side anastomosis of descending aorta to proximal aortic arch. *The Annals of Thoracic Surgery* **1996**, *61* (3) 840–844.
71. Rao, P. S. Coarctation of the Aorta. *Seminars in Nephrology* **1995**, *15* (2) 87–105.
72. Rao, P. S.; Carey, P. Doppler ultrasound in the prediction of pressure gradients across aortic coarctation. *American Heart Journal* **1989**, *118* (2) 299–307.
73. Reiber, J. H.; Serruys, P. W.; Kooijman, C. J.; et al. Assessment of short-, medium-, and long-term variations in arterial dimensions from computer-assisted quantitation of coronary cineangiograms. *Circulation - Journal of the American Heart Association* **1985**, *71* (2) 280–288.
74. Reich, O.; Tax, P.; Bartáková, H.; et al. Long-term (up to 20 years) results of percutaneous balloon angioplasty of recurrent aortic coarctation without use of stents. *European Heart Journal* **2008**, *29* (16) 2042–2048.
75. Reifstein, G. H.; Levine, S. A.; Gross, R. E. Coarctation of the aorta A review of 104 autopsied cases of the “adult type,” 2 years of age or older. *American Heart Journal* **1947**, *33* (2) 146–168.
76. Rodés-Cabau, J.; Miró, J.; Dancea, A.; et al. Comparison of surgical and transcatheter treatment for native coarctation of the aorta in patients ≥ 1 year old. The Quebec Native Coarctation of the Aorta Study. *American Heart Journal* **2007**, *154* (1) 186–192.
77. Rösler, H. Beiträge zur Lehre von den angeborenen Herzfehlern. IV. Untersuchungen an zwei Fällen von Isthmusstenose der Aorta. *Wiener Archiv für Innere Medizin* **1928**, *15*:521–538.
78. Rudolph, A. M. Hemodynamic considerations in the development of narrowing of the aorta. *The American Journal of Cardiology* **1972**, *30* (5) 514–525.
79. Sandor, T.; Als, A. V.; Paulin, S. Cine-Densitometric Measurement of Coronary Arterial Stenoses. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* **1979**, *5* (3) 229–245.
80. Scheele. Aus der Medizinischen Klinik des Prof. Leyden zu Königsberg. *Berliner klinische Wochenschrift* **1870**, *7*:32.
81. Schiebler, Theodor H.; Schmidt, Zilles. *Anatomie: Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen*, 8. Aufl., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl.; Springer-Lehrbuch; Springer: Berlin, **1999**, ISBN 3-540-65824-6.
82. Schranz, D.; Zartner, P.; Michel-Behnke, I.; et al. Bioabsorbable Metal Stents for Percutaneous Treatment of Critical Recoarctation of the Aorta in a Newborn. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* **2006**, *67* (5) 671–673.

83. Schuster, S. R.; Gross, R. E. Surgery for coarctation of the aorta. A review of 500 cases. *The journal of thoracic and cardiovascular surgery* **1962**, 43:54–70.
84. Scott, H. W., Jr.; Bahnson, H. T. Evidence for a renal factor in the hypertension of experimental coarctation of the aorta. *Surgery* **1951**, 30:206–217.
85. Scott, H. W., Jr.; Collins, H. A.; Lango, A. M. Additional observations concerning the physiology of the hypertension associated with experimental coarctation of the aorta. *Surgery* **1954**, 36:445–459.
86. Sealy, W. C. Paradoxical hypertension after repair of coarctation of the aorta: a review of its causes. *The Annals of Thoracic Surgery* **1990**, 50:323–329.
87. Seldinger, S. I. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: a new technique. *Acta radiologica (Stockh.)* **1953**, 39:368–376.
88. Shaddy, R. E.; Boucek, M. M.; Sturtevant, J. E.; et al. Comparison of angioplasty and surgery for unoperated coarctation of the aorta. *Circulation - Journal of the American Heart Association* **1993**, 87 (3) 793–799.
89. Simpson, I. A.; Chung, K. J.; Glass, R. F.; et al. Cine magnetic resonance imaging for evaluation of anatomy and flow relations in infants and children with coarctation of the aorta. *Circulation - Journal of the American Heart Association* **1988**, 78 (1) 142–148.
90. Singer, M. I.; Rowen, M.; Dorsey, T. J. Transluminal aortic balloon angioplasty for coarctation of the aorta in the newborn. *American Heart Journal* **1982**, 103 (1) 131–132.
91. Sitzmann, Friedrich Carl; Bartmann, Peter. *Pädiatrie*, 2., vollst. überarb. Aufl; Duale Reihe; Thieme: Stuttgart, **2002**.
92. Skoda, J. Demonstration eines Falles von Obliteration der Aorta. *Wochenblatt der Zeitschrift der kaiserlich-königlichen Gesellschaft der Ärzte zu Wien* **1855**, 1:710–722.
93. Stewart, H. J.; Bailey, R. L., Jr. Cardiac Output and Other Measurements of the Circulation in Coarctation of the Aorta. *The Journal of Clinical Investigation* **1941**, 20 (2) 145–152.
94. Strong, W. B.; Botti, R. E.; Silbert, D. R.; Liebman, J. Peripheral and renal vein plasma renin activity in coarctation of the aorta. *Pediatrics* **1970**, 45 (2) 254–259.
95. Thanopoulos, B. D.; Hadjinikolaou, L.; Konstadopoulou, G. N.; et al. Stent treatment for coarctation of the aorta: intermediate term follow up and technical considerations. *Heart* **2000**, 84 (1) 65–70.
96. Toro-Salazar, O. H.; Steinberger, J.; Thomas, W.; et al. Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair. *The American Journal of Cardiology* **2002**, 89 (5) 541–547.

97. Tzifa, A.; Ewert, P.; Brzezinska-Rajszyk, G.; et al. Covered Cheatham-platinum stents for aortic coarctation. *Journal of the American College of Cardiology (JACC)* **2006**, *47* (7) 1457–1463.
98. Vosschulte, K. Isthmusplastik zur Behandlung der Aortenisthmusstenose. *Thoraxchirurgie* **1957**, *4* (5) 443–450.
99. Vosschulte, K. Surgical Correction of Coarctation of the Aorta by an “Isthmusplastic” Operation. *Thorax* **1961**, *16* (4) 338–345.
100. Waldhausen, J. A.; Nahrwold, D. L. Repair of coarctation of the aorta with a subclavian flap. *The journal of thoracic and cardiovascular surgery* **1966**, *51* (4) 532–533.
101. Wong, C. H.; Watson, B.; Smith, J.; et al. The use of left heart bypass in adult and recurrent coarctation repair. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* **2001**, *20* (6) 1199–1201.
102. Zabal, C.; Attie, F.; Rosas, M.; et al. The adult patient with native coarctation of the aorta: balloon angioplasty or primary stenting? *Heart* **2003**, *89* (1) 77–83.
103. Zartner, P.; Cesnjevar, R.; Singer, H.; et al. First successful implantation of a biodegradable metal stent into the left pulmonary artery of a preterm baby. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* **2005**, *66* (4) 590–594.

9 Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 3.1 Ballonangioplastie (Technik).....	21
Abb. 3.2 Stentimplantation (Technik).....	24
Abb. 4.1 Ballonangioplastie (Quantitative Gefäßanalyse).....	40
Abb. 4.2 Stentimplantation (Quantitative Gefäßanalyse).....	41
Abb. 5.1 Zusammenhang zwischen der erzielten prozentualen Vergrößerung der Querschnittsfläche am Ort der Stenose und einem Hypertonus bei der letzten Kontrolle	57
Abb. 5.2 Zusammenhang zwischen der erzielten prozentualen Vergrößerung der Querschnittsfläche am Ort der Stenose und dem Dopplergradienten bei der letzten Kontrolle	59
Abb. 5.3 Zusammenhang zwischen der Ratio Ballondurchmesser/MLD und der erzielten Aufweitung der Stenose	60
Abb. 5.4 Zusammenhang zwischen der Ratio Ballondurchmesser/MLD und der erzielten prozentualen Aufweitung der Stenose	61
Abb. 5.5 Zusammenhang zwischen der Ratio Ballondurchmesser/MLD und der erzielten Vergrößerung der Querschnittsfläche am Ort der Stenose	62
Abb. 5.6 Zusammenhang zwischen der Ratio Ballondurchmesser/MLD und der erzielten prozentualen Vergrößerung der Querschnittsfläche am Ort der Stenose.....	63
Abb. 5.7 Zusammenhang zwischen der Ratio Aortenquerschnitt vor dem Abgang der A. subclavia sinistra/MLD und dem systolischen Restgradienten.....	64
Abb. 5.8 Altersgruppenvergleich der Anzahl an notwendigen Reinterventionen.....	65
Abb. 5.9 Altersgruppenvergleich einer nachfolgenden OP-Notwendigkeit	66
Abb. 5.10 Altersgruppenvergleich des Hypertonus p.i.	67
Abb. 5.11 Altersgruppenvergleich des Hypertonus bei der letzten Kontrolle	68

Abb. 5.12 Altersgruppenvergleich der Druckgradienten	69
Abb. 5.13 Altersgruppenvergleich des gruppierten Dopplergradienten bei der letzten Kontrolle.....	70
Abb. 5.14 Gruppenvergleich einer nachfolgenden OP-Notwendigkeit nach Vorbehandlungszustand	71
Abb. 5.15 Gruppenvergleich des Hypertonus p.i. nach Vorbehandlungszustand.....	72
Abb. 5.16 Gruppenvergleich des Hypertonus bei der letzten Kontrolle nach Vorbehandlungszustand	73
Abb. 5.17 Gruppenvergleich der systolischen Restgradienten nach Interventionsart.....	74
Abb. 5.18 Gruppenvergleich einer nachfolgenden OP-Notwendigkeit nach Interventionsart.....	75

9.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 4.1 Korrelationskoeffizienten.....	44
Tab. 5.1 Wilcoxon-Test (Messwerte).....	52
Tab. 5.2 Signifikanzanalyse Wilcoxon-Test (Messwerte)	53

9.3 Abkürzungsverzeichnis

Aa.	Arteriae
Abk.	Abkürzung
Ao. desc.	Aorta descendens
AoA	Aortic Arch
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie
dens.	densitometrisch
kreisf.	kreisförmig
MLA	Minimum Luminal Area
MLD	Minimum Luminal Diameter
MRT	Magnetresonanztomographie
p.i.	post interventionem
QCA	Quantitative Coronary Arteriography
QVA	Quantitative Vessel Arteriography

10 Erklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die ich wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten 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.“

11 Danksagung

Hiermit möchte ich mich insbesondere bei Frau Univ. Prof. Dr. Ina Michel-Behnke für das Überlassen der Thematik und das mir entgegengebrachte Vertrauen bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken. Hervorzuheben ist bei der Erstellung dieser Dissertationsschrift die stets vorbildliche Betreuung durch Frau Michel-Behnke. Ohne sie wäre es mir nicht möglich gewesen, diese Arbeit in der hier vorliegenden Form zu verfassen.

Ich bedanke mich des Weiteren bei allen Mitarbeitern des Institutes der Medizinischen Informatik der Justus-Liebig-Universität Giessen und der Kinderkardiologischen Abteilung des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Giessen, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützend geholfen haben.

Abschliessend möchte ich meiner Familie danken, die mir durch ihre Unterstützung die Ausbildung zum Arzt und die Realisation dieser Dissertation ermöglichte. Ihr steter Zuspruch und ihre warmherzige Liebe gaben mir die Kraft hierfür.