

Aus der Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Kardiologie
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
Direktor: Professor Dr. med. R. Grabitz

LANGZEITVERLAUF BEI AORTENISTHMUSSTENOSE

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Ute Hana Brosig, geb. Buhmann
geboren am 04.07.1980 in Osnabrück
Gutachter: Professor Dr. Grabitz
PD Dr. Dähnert
Prof. Dr. Buerke

Datum der Verteidigung: 26.05.2011

Referat und bibliographische Beschreibung

Zielsetzung: Analyse der langfristigen klinischen, morphologischen und funktionellen Ergebnisse nach korrigierter Aortenisthmusstenose (ISTA) bei den über 20jährigen Patienten der Pädiatrischen Kardiologie des Universitätsklinikum Halle (UKH).

Methodik: Es wurden 2008 alle verfügbaren Daten von vor dem 1.1.1988 geborenen Patienten mit korrigierter ISTA retrospektiv analysiert. Bei 60 Patienten mit einer mittleren Beobachtungszeit von 17 ± 7 Jahren seit der letzten Intervention wird prospektiv der Status mittels Anamnese, klinischer Untersuchung, EKG, Echokardiographie, Langzeitblutdruckmessung (24-h-RR), Belastungstest (Spiroergometrie bzw. Ergometrie) und MRT erhoben.

Ergebnisse: Durch 135 Interventionen (116 operative Eingriffe, 19 Ballonangioplastien, 31 Reinterventionen), im Mittel 1988 bei einem mittleren Alter von 8 ± 6 Jahren durchgeführt, wurde der mittlere Blutdruck von 152 ± 23 mmHg auf 121 ± 14 mmHg und die mittlere Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität von 59 ± 23 mmHg auf 10 ± 12 mmHg gesenkt. Unmittelbar postinterventionell war in 88% der Fälle keine Reststenose und in 96% kein Hypertonus nachweisbar. Im Verlauf stiegen die Mittelwerte des Blutdruckes und der Blutdruckdifferenz an. Aktuell weisen bei einem mittleren Alter von 29 Jahren 60% (N=60) einen Hypertonus auf, von denen 75% subjektiv beschwerdefrei sind. Nur bei 53% von diesen lässt sich morphologisch eine Restenose zeigen, bei drei Patienten liegt ein Aortenaneurysma vor. Bei 17% der Patienten mit Belastungshypertonus und bei 10% mit Hypertonus im 24-h-RR, liegen normotensive Blutdrücke in den Einzelmessungen vor. Die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit der Patienten ist eingeschränkt.

Schlussfolgerungen: Eine Nachuntersuchung (inklusive 24-h-RR, Belastungstest und MRT) ist nach ISTA Korrektur langfristig regelmäßig notwendig, weil trotz subjektivem Wohlbefinden häufig subklinische, die Prognose einschränkende Befunde vorliegen. Der Großteil der Patienten weist mittel- und langfristig einen Hypertonus auf. Nur bei einem Teil der Patienten lässt sich dieser durch eine Restenose erklären.

Buhmann, Ute: Langzeitverlauf bei Aortenisthmusstenose. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 79 Seiten, 2010

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis.....I

1. Einleitung..... 1

1.1. Definition der Aortenisthmusstenose1

1.2. Häufigkeit1

1.3. Pathogenese1

1.4. Pathomorphologie.....2

1.5. Einteilung und Pathophysiologie3

1.6. Klinik3

1.7. Natürlicher Verlauf.....4

1.8. Diagnostik.....4

1.9. Therapie: Verfahren, kurzfristige Ergebnisse, Frühkomplikationen.....6

1.9.1. Operative Therapie6

1.9.2. Ballonangioplastie mit und ohne Stenteinlage7

1.9.3. Operative Therapie versus Ballonangioplastie mit u. ohne Stenteinlage 8

1.10. Prognose, Langzeitergebnisse, Spätkomplikationen9

1.10.1. Hypertonus.....9

1.10.2. Restenose.....11

1.10.3. Ektasie/ Aneurysma.....12

1.10.4. Körperliche Leistungsfähigkeit.....13

1.11. Nachsorge13

2. Zielstellung 15

3. Patienten und Methoden 16

3.1. Patienten16

3.2. Untersuchungsmethoden.....17

3.2.1. Retrospektive Datenerhebung.....17

3.2.2. Erhebung des aktuellen Gesundheitszustandes17

2.3. Geräte22

3.4. Begriffserklärungen.....22

3.4.1. Restenose	22
3.4.2. Hypertonus.....	23
3.4.3. Linksventrikuläre Hypertrophie, - Dilatation und - Funktion.....	23
3.4.4. Aneurysma/ Ektasie	24
3.4.5. Belastungstest	24
3.5. Statistische Auswertung	25
4. Auswertung.....	27
4.1. Retrospektive Datenerhebung	27
4.1.1. Patientenkollektiv.....	27
4.1.2. Alter bei Erstdiagnose	27
4.1.3. Symptomatik und Befund vor der ersten Intervention	28
4.1.4. Art und Zeitpunkt von Interventionen, Sofortkomplikationen.....	30
4.1.5. Kurzfristige Interventionsergebnisse.....	32
4.1.6. Mittel- und langfristige Entwicklung des Blutdrucks und der Blutdruckdifferenz	36
4.2. Erhebung des aktuellen Gesundheitszustands.....	39
4.2.1. Patientenkollektiv.....	39
4.2.2. Durchgeführte Untersuchungen	39
4.2.3. Anamnese	40
4.2.5. Elektrokardiogramm	43
4.2.6. Echokardiographie mit Doppler-Echokardiographie.....	43
4.2.7. Langzeitblutdruckmessung	44
4.2.8. Magnetresonanztomographie.....	45
4.2.9. Spiroergometrie/ Ergometrie.....	47
4.3. Zusammenfassung der Langzeitergebnisse	50
5. Diskussion.....	54
5.1. Aussagefähigkeit der Untersuchung	54
5.2. Zeitpunkt, Symptomatik und Befund bei Erstdiagnose	55
5.3. Kurzfristige Interventionsergebnisse und Frühkomplikationen	56
5.3.1. Beseitigung der Stenose.....	56
5.3.2. Beseitigung des Hypertonus	57

5.3.3. Frühkomplikationen.....	58
5.4. Mittel- und langfristige Ergebnisse und Spätkomplikationen.....	59
5.4.1. Restenose	59
5.4.2. Aneurysmen	60
5.4.3. Leistungsfähigkeit	60
5.4.4. Hypertonus.....	63
5.4.5. Hypertonus ohne Restenose	65
5.5. Nachuntersuchung.....	67
6. Schlussfolgerung	69
7. Zusammenfassung.....	70
8. LITERATURVERZEICHNIS.....	71
9. Thesen	77

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

24-h-RR	Langzeitblutdruckmessung
BA	Ballonangioplastie
BFmax	Atemfrequenz unter Maximalbelastung
CO₂	Kohlenstoffdioxid
DCoa/DAOD	Quotient aus den Durchmessern der Isthmusregion und der Aorta descendens auf Diaphragmahöhe
DVO₂/DWR	aerobe Kapazität
Echo	Echokardiographie
EKG	Elektrokardiogramm
EQCO₂	Atemäquivalent von Kohlenstoffdioxid
EQO₂	Atemäquivalent von Sauerstoff
HF	Herzfrequenz
HKU	Herzkatheteruntersuchung
ISTA	Aortenisthmusstenose
IVSd	enddiastolische Wanddicke des Interventrikularseptums
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVdD	enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels
LVHDd	enddiastolische Wanddicke der linksventrikulären Hinterwand
Max	größte beobachtete Variable
Min	kleinste beobachtete Variable
min	Minute
MRT	Magnetresonanztomographie
mV	Millivolt
m	Mittelwert
n	Anzahl
O₂	Sauerstoff
O₂-Puls	Sauerstoffpuls
OP	Operative Therapie
RER	respiratorischer Quotient

RR	Blutdruck
RR-Differenz	Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität
SD	Standardabweichung vom Mittelwert
UKH	Universitätsklinikum Halle
vAT	ventilatorische anaerobe Schwelle
VE	Ventilation/Atemminutenvolumen
Vmax	maximale Flussgeschwindigkeit in der Aorta
VO₂max	Sauerstoffaufnahme unter Maximalbelastung
VO₂vAT	Sauerstoffaufnahme bei vAT
Wmax	maximale Leistung

1. EINLEITUNG

In diesem Kapitel werden die wesentlichen Merkmale der Aortenisthmusstenose (ISTA), ihre Pathologie, ihre Folgen und die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten erörtert.

1.1. Definition der Aortenisthmusstenose

Bei der ISTA handelt es sich um eine angeborene Einengung der Lichtung der Aorta im Bereich des distalen Aortenbogens unterhalb des Abgangs der linken Arteria subclavia (Baden, 2002). Die erste Beschreibung einer ISTA geht auf Morgagni zurück, der bei einer Autopsie eines Affen 1760 eine Verengung im Isthmusbereich der Aorta vorfand (Gatzoulis, 2003)

1.2. Häufigkeit

Die Prävalenz der ISTA bei Patienten mit kongenitalen Herzfehlern (1% der Neugeborenen) wird in der Literatur mit 5-8% angegeben (Gatzoulis, 2003, Baden, 2002, Köster, 2001). Es findet sich eine unterschiedliche Geschlechterverteilung im Verhältnis männlich/weiblich von 1,3-2/1 (Gatzoulis, 2003).

Die ISTA kann kombiniert mit anderen Herz- oder Gefäßfehlbildungen auftreten (Diller et al., 2005). Häufig ist sie mit einer bikuspiden Aortenklappe kombiniert. Die Angaben in der Literatur liegen zwischen 45% (Apitz, 2003) und 85% (Gatzoulis, 2003). Seltener tritt die ISTA kombiniert mit anderen Herzfehlern wie einem Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekt, Mitralklappenveränderungen oder einer Subaortenstenose auf (Baden, 2002). 10% der Patienten mit einer ISTA haben zusätzlich Aneurysmen im Circulus arteriosus Willisii (Gatzoulis, 2003).

Die ISTA findet sich gehäuft in Kombination mit anderen Fehlbildungssyndromen wie beispielsweise dem Ullrich-Turner-Syndrom (Beekman, 1995).

1.3. Pathogenese

Die Entstehung der ISTA ist bis heute nicht endgültig geklärt. Als eine mögliche Ursache wird die physiologische Minderdurchblutung des Aortenisthmusbereiches während der Embryonalzeit diskutiert. Baden und Morrow berichten, dass der Aortenisthmus bei der Geburt physiologisch der engste Punkt sei, da pränatal die untere Körperhälfte vorwiegend über den offenen

Ductus arteriosus versorgt werde (Morrow et al., 1986, Baden, 2002). Normalerweise weite der Isthmus sich postnatal und gleiche sich mit dem Wachstum fast vollständig dem Durchmesser der Aorta ascendens und descendens an (Baden, 2002).

Eine andere Theorie geht davon aus, dass eine ISTA entsteht, wenn sich pränatal an der Isthmusregion durch die Hämodynamik des Blutflusses eine Abzweigung ausbildet. Nach einer pathologischen Untersuchung von resezierten ISTAs wurde festgestellt, dass die Morphologie der ISTA den Abzweigungen der Aorta ähnelt. Zu einer Abzweigung im Isthmusbereich käme es, wenn der Fluss über den Ductus größer sei als über den Aortenbogen. Dann teile sich der Blutfluss aus dem Ductus bei seiner aortalen Mündung auf und fließe zu einem Teil nach distal und einem Teil nach proximal. Als Ursache hierfür wird das Vorliegen von Herzfehlern mit erniedrigten linksventrikulären Schlagvolumen, wie zum Beispiel Aortenklappenfehlbildungen genannt (Kogel, 2007).

Außerdem wird angenommen, dass sich in den Isthmusbereich versprengtes duktales Gewebe postnatal kontrahiert (Jonas, 1991).

Schließlich spricht das häufigere Vorkommen des Krankheitsbildes bei Jungen und die Kombination mit anderen Fehlbildungssyndromen wie dem Ullrich-Turner-Syndrom für eine genetische Prädisposition (Beekman, 1995).

1.4. Pathomorphologie

Als pathomorphologisches Korrelat findet man veränderte Gefäßwände (Isner et al., 1987, Vogt et al., 2005, Beekman et al., 1983). Licht- und elektronenmikroskopisch wurde eine cystische Nekrose mit einer Verminderung der elastischen Fasern in der Media der Aorta ascendens und descendens nachgewiesen (Isner et al., 1987, Vogt et al., 2005). Diese Veränderungen führen zu einer verminderten Elastizität der Gefäßwände (Beekman et al., 1983). Die Ursachen der atherosklerotischen Veränderungen sind sowohl angeboren als auch erworben (Beekman et al., 1983). Aus diesen Tatsachen folgern mehrere Autoren, dass Patienten mit einer ISTA unter einer angeborenen Erkrankung des gesamten Gefäßbettes leiden, die auch nach erfolgreicher Korrektur der Stenose fortbesteht (Beekman et al., 1983, Hager et al., 2007).

1.5. Einteilung und Pathophysiologie

Die ISTA wird nach ihrer Lokalisation in Bezug auf den Ductus arteriosus in eine präduktale und in eine juxtaduktale beziehungsweise postduktale Form unterteilt (Baden, 2002).

Bei der präduktalen Form ist die Stenose proximal des Ductus lokalisiert. Über den offenen Ductus kommt es zu einem Rechts-Links-Shunt von der Arteria pulmonalis in die Aorta (Köster, 2001), welcher die Blutversorgung der unteren Körperhälfte gewährleistet. Meist dekompensiert diese Form bereits im Neugeborenenalter zum Zeitpunkt des Ductusverschlusses mit Zeichen einer Herzinsuffizienz (Köster, 2001).

Bei der juxta- oder postduktalen Form liegt die Verengung dem Ductus gegenüber (juxtaductal) oder befindet sich distal (postductal) davon (Köster, 2001). Der Ductus arteriosus ist meist verschlossen (Gatzoulis, 2003). Diese Form wird häufig erst zu einem späteren Zeitpunkt hämodynamisch relevant (Gatzoulis, 2003).

Die Einengung der Aorta bewirkt eine Erhöhung der Nachlast des linken Ventrikels und führt somit zu einer Druckbelastung mit daraus folgender Hypertrophierung des linksventrikulären Myokards (Baden, 2002). Es kommt zu einer prästenotischen Hypertension und zu einer poststenotischen Hypotension (Baden, 2002). Kompensatorisch können sich Kollateralkreisläufe über Spinalarterien, Interkostalarterien, Arteriae subclaviae und Arteriae mammae internae ausbilden (Baden, 2002).

1.6. Klinik

Die präduktale und die postduktale ISTA bieten ein unterschiedliches klinisches Bild (Baden, 2002). Die kritische präduktale ISTA im Neugeborenen- und Säuglingsalter manifestiert sich häufig mit den Zeichen einer Herzinsuffizienz, wie Dyspnoe, Tachypnoe, Trinkschwäche, Ödemen und Hepatomegalie (Baden, 2002). Nach Ductusverschluss kommt es zur Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Körperhälfte mit abgeschwächten Fußpulsen (Köster, 2001). Als Folge der Minderperfusion kann es im weiteren Verlauf zu einer Niereninsuffizienz und einer Azidose kommen (Baden, 2002).

Typische Symptome der adulten Form sind ein Hypertonus der oberen Extremität mit Kopfschmerzen, Schwindel und Nasenbluten und Zeichen einer

Minderperfusion der unteren Extremität häufig mit kalten Füßen, Muskelschwäche, Krämpfen und Schmerzen in den Beinen (Reinhardt, 2004). Allerdings verläuft die ISTA bei Erwachsenen auch häufig zunächst langfristig asymptomatisch (Gatzoulis, 2003).

1.7. Natürlicher Verlauf

Unbehandelt liegt die mittlere Lebenserwartung bei mittelgradiger ISTA bei 30-35 Jahren (Gatzoulis, 2003, Köster, 2001). 90% der Patienten mit unbehandelter isolierter ISTA versterben vor dem 50. Lebensjahr (Ovaert et al., 1998).

Dabei liegt die Mortalität innerhalb des ersten Lebensjahres bei Patienten mit isolierter symptomatischer hochgradiger ISTA bei 60% und bei Patienten, die zusätzliche angeborene Herz- und Gefäßmissbildungen aufweisen bei 90% (Gatzoulis, 2003). Die Todesursache ist im Neugeborenen- und Säuglingsalter in den meisten Fällen eine dekompensierte Herzinsuffizienz (Gatzoulis, 2003).

Wird das Erwachsenenalter erreicht, ist die Lebenserwartung deutlich verkürzt durch das Auftreten von arteriellem Hypertonus mit Atherosklerose, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Apoplex, Aortenaneurysmen mit Aortenruptur oder -dissektion (Baden, 2002, Ovaert et al., 1998).

1.8. Diagnostik

Zur Diagnostik bei einer nativen ISTA gehören eine klinische Untersuchung, ein Elektrokardiogramm (EKG), ein Röntgenbild vom Thorax, eine Echokardiographie (Echo) mit Doppler-Echokardiographie, eine Herzkatheteruntersuchung (HKU), eine Magnetresonanztomographie (MRT) und gegebenenfalls ein Belastungstest und eine Langzeitblutdruckmessung (24-h-RR) (Gatzoulis, 2003).

Bei der klinischen Untersuchung kann bei der präduktalen Form vor Ductusverschluss eine Differentialzyanose bei fehlender Blutdruckdifferenz auf Grund eines Rechts-Links-Shunts über den Ductus (Gatzoulis, 2003) sowie Dyspnoe, Tachypnoe, Ödeme und Hepatomegalie vorliegen (Köster, 2001). Nach Ductusverschluss kommt es zur Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Körperhälfte (Köster, 2001). Bei der postduktalen Form findet sich ein Hypertonus der oberen Körperhälfte und ein Hypotonus der unteren Körperhälfte mit einer Blutdruckdifferenz zwischen Armen und Beinen und

abgeschwächte Fuß- und Femoralispulse (Gatzoulis, 2003). Auskultatorisch wird typischerweise ein zwei bis drei Sechstel lautes spätsystolisches, bei starker Stenose bis in die Diastole reichendes Geräusch gehört. Dieses lässt sich links infraklavikulär, in der Axilla und zwischen den Schulterblättern auskultieren (Gatzoulis, 2003). Des Weiteren liegen abgeschwächte Pulse an den unteren Extremitäten vor (Gatzoulis, 2003).

Im EKG können sich Hinweise für eine Myokardhypertrophie ergeben (Baden, 2002).

Das Röntgenbild des Thorax zeigt einen betonten Aortenknopf, eventuell Rippenusuren und ein typisches Verengungsprofil (umgekehrtes ϵ -Zeichen) (Baden, 2002).

Mittels Echokardiographie können zusätzliche Herz- und Gefäßfehlbildungen und Zeichen einer Linksherzbelastung dargestellt werden (Reinhardt, 2004). Aus suprasternaler Schallkopfposition ist es möglich, die Einengung im 2D-Bild zu lokalisieren und im Doppler zu quantifizieren (Baden, 2002).

Die Anatomie der Aorta und der daraus abgehenden Gefäße kann durch eine HKU dargestellt werden. Hierbei lassen sich kombinierte Herzfehler finden, die linksventrikuläre Funktion und der Status der Koronararterien kann überprüft und der Druckgradient über der Stenose kann unmittelbar bestimmt werden (Gatzoulis, 2003).

Die MRT dient der noninvasiven Darstellung des Herzens, der Aorta und der daraus abgehenden Gefäße (Eichhorn and Ley, 2007). Sie liefert Informationen über die Morphologie des Aortenbogens (Eichhorn and Ley, 2007), über die Stelle, Ausdehnung und den Grad der Stenose, über Aneurysmen, den Blutfluss in der Aorta und über die Anatomie und Funktion des Herzens (Gatzoulis, 2003). Der über die Flussgeschwindigkeit ermittelte Gradient an der Stelle der Stenose korreliert mit dem echokardiographisch ermittelten Gradienten (Rupprecht, 2002). Bei der Darstellung der Morphologie der Aorta ist die MRT der Echokardiographie überlegen (Muhler et al., 1993). Bei einer Studie von Schneider et al. (Schneider et al., 2007) bei der die Ergebnisse der MR-Angiographie mit der Katheterangiographie verglichen wurden, zeigte sich eine deutliche Übereinstimmung bezüglich der Größenausdehnung eines Aneurysmas.

Belastungstests und 24-h-RRs liefern Hinweise auf das Verhalten des Blutdruckes unter Alltagsbedingungen beziehungsweise unter körperlicher Belastung (Apitz, 2003).

1.9. Therapie: Verfahren, kurzfristige Ergebnisse, Frühkomplikationen

Behandelt wird die ISTA entweder durch eine Operative Therapie (OP) (erstmalig 1944 von Crafoord und Nylin durchgeführt) oder durch eine Ballondilatation mittels Herzkatheter (erstmalig 1982 von Singer et al. durchgeführt) (Ovaert et al., 1998), die seit 1991 gelegentlich mit Stenteinlage erfolgt (Rosenthal, 2001). Die Vor- und Nachteile der Angioplastie mit oder ohne Stenteinlage und der verschiedenen operativen Techniken werden bis heute kontrovers diskutiert (Mullen, 2003, Musto et al., 2008, Collin, 2005, Fawzy et al., 2004, Carr, 2006, Ovaert et al., 1998, Ewert et al., 2003, Kuroczinski, 2002, Freund, 1998, Fletcher et al., 1995, Mendelsohn et al., 1994, Lock et al., 1983, Magee et al., 1999).

1.9.1. Operative Therapie

Die wichtigsten Verfahren der operativen Therapie sind die Resektion und End-zu-End-Anastomose, die Resektion mit Einsetzen eines Interponats, die Subclavian-flap-plastik nach Waldhausen, extraanatomische Bypassverfahren und die Patchplastik nach Vosschulte (Gatzoulis, 2003). Die Wahl des Operationsverfahrens ist abhängig vom Alter des Patienten und von der Art, Lage und Ausdehnung der Stenose (Gatzoulis, 2003).

Die Resektion mit End-zu-End-Anastomose ist die OP der Wahl bei Patienten mit kurzer Engstelle (Baden, 2002). Bei langstreckiger Stenose wird entweder nach Resektion des stenotischen Segments ein Interponat eingeführt oder eine Subclavian-flap-plastik durchgeführt (Baden, 2002). Extraanatomische Bypassverfahren kommen vor allem bei älteren Patienten mit brüchigen aortalen Gefäßwänden zum Einsatz (Gatzoulis, 2003). Die Patchplastik wird heutzutage nur noch selten angewandt, da die Inzidenz einer Aneurysmaentwicklung besonders hoch ist (Gatzoulis, 2003).

Einige Autoren beschreiben, dass der beste Zeitpunkt für eine elektive OP zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr sei (Gatzoulis, 2003, Cohen et al., 1989). Bei einem früheren OP-Zeitpunkt hat die Aorta noch nicht 55% des

Durchmessers der Aorta im Erwachsenenalter erreicht (Baden, 2002), und bei einer späteren Korrektur sei das Risiko hoch, dass der arterielle Hypertonus persistiere (Cohen et al., 1989, Gatzoulis, 2003, Heger et al., 2005).

Ziele der OP sind die Beseitigung der Engstelle mit daraus folgender Senkung des Blutdruckgradienten an der Stelle des Aortenisthmus und zwischen oberer und unterer Extremität und die Beseitigung eines Hypertonus (Gatzoulis, 2003, Gatzoulis MA, 2003). Dieses positive Sofortergebnis bestätigt sich in einer Untersuchung von Mullen et al. (Mullen et al., 1997), bei der bei 42 Patienten, die zwischen 1993 und 1996 operiert wurden, eine Senkung des Druckgradienten von präoperativ über 20 mmHg auf einen postoperativen Mittelwert von 4 mmHg nachgewiesen wurde.

Die perioperative Letalität beschreibt Rothman (Rothman, 1998) in einer Übersichtsarbeit, indem er 11 Studien auswertet, die zwischen 1989 und 1996 veröffentlicht wurden. Sie schließt insgesamt 2355 Patienten ein, die zwischen 1946 und 1994 operiert wurden. Die Auswertung ergab eine Operationsletalität von 3-32%. Die Todesrate korrelierte in dieser Arbeit mit der Komplexität zusätzlicher angeborener Herzfehler. Die Operationsletalität bei Patienten mit isolierter ISTA liegt heutzutage bei weniger als 1% (Gatzoulis, 2003). Mögliche Sofortkomplikationen einer operativen Korrektur sind eine Nachblutung, eine Recurrens- oder Phrenicusparese, ein Chylothorax, ein postoperativer Hypertonus, eine Reststenose sowie in seltenen Fällen eine Querschnittslähmung (0,5-1% (Connolly, 1998)) (Apitz, 2003). Die Sofortkomplikationsrate bei Jugendlichen und Erwachsenen wird mit 11% angegeben (Carr, 2006).

1.9.2. Ballonangioplastie mit und ohne Stenteinlage

Bei der BA wird mit Hilfe der perkutanen transluminalen Kathetertechnik die Engstelle durch das Aufblasen eines Ballons auf bis 8 atm für 5-10 Sekunden dilatiert. Die Ballongröße wird so gewählt, dass der Durchmesser nicht den Aortendurchmesser oberhalb des Zwerchfells überschreitet. Bei der Dilatation werden die Intima und Media der Aortawand eingerissen (Freund, 1998). Ist eine Stenteinlage geplant, wird der Stent bei der Dilatation plziert.

Die kurz- und mittelfristigen Ergebnisse bei der BA werden in zahlreichen Studien als zufrieden stellend gewertet (Musto et al., 2008, Fawzy et al., 2004,

Carr, 2006, Ewert et al., 2003, Mohamed, 2001, Maheshwari et al., 2000, Mann, 2001). In einem Reviewartikel von Oevert et al. (Ovaert et al., 1998) wird berichtet, dass durch die BA der Druckgradient über der Stenose von präinterventionell im Mittel 42 ± 18 mmHg bei 78-91% der Patienten auf Werte unter 20 mmHg gesenkt werden konnte.

Die Mortalität liegt unter 1% (Freund, 1998). Mögliche Sofortkomplikationen einer Angioplastie sind eine Reststenose, neurologische Ausfälle (< 2%) und eine Femoralarterienstenose (10-16%), die vor allem bei Neugeborenen und Kleinkindern auftritt (Ovaert et al., 1998), sowie die Entstehung von Aortendissektion und Aortenaneurysmen an der Stelle der BA (Carr, 2006). Ein postoperativer Hypertonus tritt deutlich seltener auf als nach einer OP (Ovaert et al., 1998). Die Sofortkomplikationsrate bei Erwachsenen und Jugendlichen wird mit 19% angegeben (Carr, 2006).

In zahlreichen Studien zeigte sich ein gutes kurz- und mittelfristiges Ergebnis nach BA mit Stenteinlage (Ewert et al., 2003, Magee et al., 1999, Chessa et al., 2005). Dabei wurde bei Erwachsenen eine niedrigere Rate an frühzeitigen Restenosen beobachtet als bei der BA ohne Stenteinlage (Ewert et al., 2003).

1.9.3. Operative Therapie versus Ballonangioplastie mit und ohne Stenteinlage

Es besteht inzwischen ein Konsens darüber, dass die BA mit oder ohne Stenteinlage bei Reststenose und Restenose bei Erwachsenen die Therapie der Wahl ist (Apitz, 2003, Gatzoulis, 2003, Ovaert et al., 1998). Mit Stenteinlage wurde bei Erwachsenen eine niedrigere Rate an frühzeitigen Restenosen beobachtet als ohne (Ewert et al., 2003).

Der Einsatz der BA bei nativer ISTA ist vor allem im Neugeborenen- und Kleinkindesalter umstritten (Ovaert et al., 1998, Eicken, 2008). Dabei spielen die Restenoserate, die Aneurysmagefahr und das Risiko einer Stenose der ileofemoralen Gefäße eine Rolle. Bei Neugeborenen und Kleinkindern wurde nach BA eine hohe Prävalenz einer Restenose beobachtet (Lock et al., 1983, Mendelsohn et al., 1994) und in dieser Altersgruppe kam es gehäuft postinterventionell zu Thrombosen der ileofemoralen Gefäße (Ovaert et al., 1998). Bei Erwachsenen und älteren Kindern konnten in einigen Studien gute

Ergebnisse durch BA einer nativen ISTA mit und ohne Stenteinlage erreicht werden (Ovaert et al., 1998, Eicken, 2008).

1.10. Prognose, Langzeitergebnisse, Spätkomplikationen

Patienten nach korrigierter ISTA können subklinische pathologische Befunde aufweisen, die die Prognose einschränken. Die Lebenserwartung ist trotz Therapie niedriger als in der Normalbevölkerung. Es besteht ein erhöhtes Risiko einen arteriellen Hypertonus, eine Restenosierung und ein Aortenaneurysma zu entwickeln (Apitz, 2003, Gatzoulis, 2003). Patienten, die zusätzlich eine bikuspidale Aortenklappe haben, weisen ein hohes Risiko auf mit zunehmendem Alter eine Aortenklappenstenose (59-81%) und –insuffizienz (13-22%) auszubilden (Sabet, 1999). Studien haben gezeigt, dass es bei einer bikuspiden Aortenklappe häufiger zu einer Dilatation der Aorta ascendens kommt als bei trikuspiden Aortenklappen (Hahn et al., 1992, Ando et al., 1998). Des Weiteren wird kontrovers diskutiert, ob die körperliche Leistungsfähigkeit bei Patienten mit korrigierten Herzfehlern eingeschränkt ist (Norozi et al., 2005, Diller et al., 2005, Trojnaraska et al., 2007).

Langzeitergebnisse einer operativen Korrektur wurden von Cohen et al. (Cohen et al., 1989) an einem Kollektiv von 646 Patienten mit isolierter ISTA untersucht, die zwischen 1946 und 1981 in der Mayo Klinik operiert wurden (Mayo-Studie). Die Analyse der Überlebensrate ergab, eine postoperative 10-Jahre-Überlebensrate von 91%, eine 20-Jahre-Rate von 84% und eine 30-Jahre-Rate von 72%. Die Haupttodesursache war eine koronare Herzkrankheit (KHK), gefolgt von Herzinsuffizienz, Apoplex und rupturiertem Aortenaneurysma. Das Sterberisiko lag bei Vorliegen eines postoperativen Hypertonus und bei einem späten Zeitpunkt der Operation höher.

Bei der interventionellen Therapie gibt es noch wenige Daten hinsichtlich der langfristigen Ergebnisse, da dieses Verfahren noch relativ neu ist.

Im Folgenden werden auf die die Prognose einschränkende Faktoren und die fraglich eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit eingegangen.

1.10.1. Hypertonus

Nach den derzeit gültigen WHO-Richtlinien (1999) gilt ein Blutdruckwert ab 140/90 mmHg als Hypertonus. Ein relevanter Teil der Patienten nach

korrigierter ISTA weist einen Hypertonus in Ruhe und/oder unter Belastung auf (Cohen et al., 1989, Gatzoulis, 2003). Die Prävalenz wird 10 bis 20 Jahre nach der operativen Korrektur mit 20-40% angegeben (Cohen et al., 1989, Vriend and Mulder, 2005). Je später der Zeitpunkt der Korrekturoperation und der Nachsorgeuntersuchung ist, desto höher ist die Prävalenz eines arteriellen Hypertonus (Cohen et al., 1989, Rothman, 1998).

Die Ursache für das gehäufte Auftreten eines Hypertonus bei Patienten nach korrigierter ISTA ist noch nicht abschließend geklärt. In vielen Fällen kann der Hypertonus durch eine Restenose oder eine Reststenose erklärt werden (Gatzoulis, 2003). Es gibt allerdings eine Anzahl von Patienten, die postoperativ unter einem Hypertonus leiden, ohne dass eine Restenose/Reststenose vorliegt (Hager et al., 2007). Die Ursachen, wie beispielsweise die hämodynamische Relevanz von mildereren Restenosen (Hager et al., 2007, Vriend and Mulder, 2005) und komplexe Gefäßwandveränderungen (Vriend and Mulder, 2005, Hager et al., 2007) werden kontrovers diskutiert.

Der Hypertonus ist ein entscheidender Faktor für die reduzierte Lebenserwartung (Gatzoulis, 2003, Cohen et al., 1989). Der arterielle Hypertonus begünstigt die Ausbildung von Arteriosklerose in den Herzkranzgefäßen mit der Folge von Angina pectoris, Herzinfarkt und plötzlichem Herztod (Mundal et al., 1994). Die frühzeitige Arteriosklerose ist mit 25-37% die häufigste Todesursache bei Patienten mit korrigierter ISTA (Vriend and Mulder, 2005). Des Weiteren kann der Hypertonus zu einer linksventrikulärer Hypertrophie und einer Herzinsuffizienz führen (Mundal et al., 1994, Hochdruckliga, 2005). Extrakardiale Komplikationen des arteriellen Hypertonus sind zerebrovaskuläre Erkrankungen wie ischämische Infarkte und Hirnblutungen, Retinopathie, die Ausbildung und Ruptur von aortalen Aneurysmen und bei Hypertonus distal des Isthmusbereiches eine Niereninsuffizienz (Gatzoulis, 2003, Hochdruckliga, 2005).

Die Erfassung und die prognostische Wertigkeit eines Belastungshypertonus bei normotensiven Werten in Ruhe sind noch nicht abschließend geklärt. Nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft besitzt weniger der maximale Blutdruckwert unter Belastung als vielmehr die Geschwindigkeit des Blutdruckanstiegs prognostische Bedeutung (Stoschitzky, 2002). Bei Vorliegen

eines Belastungshypertonus ist das Risiko erhöht, zu einem späteren Zeitpunkt einen Ruhehypertonus zu entwickeln (Stoschitzky, 2002, Franz., 2001, Hochdruckliga, 2005, Singh et al., 1999). Anhand der Daten der Framingham-Studie durch Franz (Franz., 2001) konnte an einem Kollektiv mit 1184 Männern gezeigt werden, dass bei Personen mit einem Belastungs-hypertonus nach vier Jahren das Risiko eines Hypertonus um das Vierfache erhöht ist. In einer Studie von Mundal et al (Mundal et al., 1994), in der über 16 Jahre 1999 Männer nachuntersucht wurden, wurde festgestellt, dass ein erhöhter systolischer Blutdruckwert unter Belastung ein unabhängiger Risikofaktor für die kardiovaskuläre Gesamtmortalität darstellt. Es wird davon ausgegangen, dass bei Vorliegen eines Belastungshypertonus bereits strukturelle Veränderungen der Arterien stattgefunden haben (Stoschitzky, 2002). Zu den therapeutischen Konsequenzen aus der Aufdeckung eines Belastungshypertonus gibt es noch keine einheitlichen Empfehlungen, da Studien fehlen, die zeigen, dass die medikamentöse Senkung des inadäquat erhöhten Blutdrucks bei Belastung auch tatsächlich zu einer Reduktion von Morbidität und/oder Mortalität führt (Stoschitzky, 2002).

1.10.2. Restenose

Es gibt in der Literatur verschiedene Definitionen, für das Vorliegen einer Stenose beziehungsweise Restenose, welche eine Indikation zur Intervention darstellt. Bei den AWMF-Leitlinien (Apitz, 2003) gelten als Indikationen ein systolischer Blutdruckgradient über 20 mmHg, ein diastolischer Run Off in der Dopplerechokardiographie und ein brachicephaler Hypertonus. In den Leitlinien der European Society of Cardiology (Deanfield, 2003) wird eine Intervention bei einer Blutdruckdifferenz über 30 mmHg und bei Vorliegen eines Ruhe- oder Belastungshypertonus empfohlen. Rosenthal (Rosenthal, 2001) definiert eine Restenose als Blutdruckdifferenz größer 20 mmHg oder bei Vorliegen einer Restenose in der Bildgebung. In der Echokardiographie und in der MRT wird von einer Restenose gesprochen, bei einem Gradienten ab 25 mmHg beziehungsweise ab einer Vmax von 2,5 m/s (Therrien et al., 2000). Stern et al. (Stern et al., 1991) fanden einen relevanten Gradienten in der HKU bei Patienten, bei denen der Quotient aus den Durchmessern von Stenose und Aorta descendens auf Höhe des Diaphragmas in der MRT < 60% beträgt

(DCoa/ DAOD < 60%). Diese Definition als Restenose ist in den Leitlinien bisher nicht vertreten (Apitz, 2003).

Die Prävalenz einer Restenose wird in der Literatur postoperativ mit 3-41% angegeben (Rothman, 1998). Sie variiert mit dem Alter zum Operationszeitpunkt (Bacha et al., 2001). So liegt sie bei Neugeborenen bei 44% (Bacha et al., 2001) und zwischen 0 und 9% bei älteren Kindern und Erwachsenen (Younoszai, 2002, Aris et al., 1999, Bouchart, 2000). Postinterventionell kommt es in 15% der Fälle zu einer Restenose (Carr, 2006). Bei Durchführung einer Angioplastie im Neugeborenen- und Säuglingsalter liegt die Häufigkeit einer Restenose zwischen 77-83% und bei älteren Kindern und Erwachsenen zwischen 7-10% (Rao et al., 1996, Mendelsohn et al., 1994). Unabhängig vom Therapieverfahren ist die Prävalenz einer Restenose höher bei kleiner Körpergröße und jungem Alter des Patienten zum Interventionszeitpunkt (Gatzoulis, 2003, Apitz, 2003).

1.10.3. Ektasie/ Aneurysma

Unter einer Ektasie versteht man eine umschriebene Ausweitung der Aorta auf einen Gefäßdurchmesser > 3,5 cm, bei einem Durchmesser > 4,5 cm spricht man von einem Aneurysma (Abbara, 2008). Es kommen bei Patienten mit ISTA sowohl Aneurysmen der Aorta ascendens als auch der Aorta descendens vor. Aneurysmen können durch eine Ruptur zu einer Blutung mit letalem Ausgang führen (Vriend and Mulder, 2005).

Die Prävalenz eines Aneurysmas wird postoperativ zwischen 5-9% (Vriend and Mulder, 2005, Gatzoulis, 2003) und nach Angioplastie mit 5-7% angegeben (Ovaert et al., 1998, Vriend and Mulder, 2005). Nach operativer Korrektur wird die niedrigste Prävalenz bei End-zu-End-Anastomose gefunden, bei Dracon-Patch-Plastik beträgt sie in älteren Studien bis zu 33-51% (Gatzoulis, 2003, Vriend and Mulder, 2005).

Die Ursachen für das Auftreten von Aneurysmen nach korrigierter ISTA sind noch nicht abschließend geklärt (Gatzoulis, 2003). Ursächlich für ihr Entstehen werden der Hypertonus einerseits und Veränderungen der Media der Aortenwand andererseits angesehen (Niwa et al., 2001, Vriend and Mulder, 2005b). Des Weiteren wird vermutet, dass bei der Entstehung von Aneurysmen

der Aorta ascendens ein geändertes Flussprofil an einer bicuspiden Aortenklappe eine Rolle spielt.

1.10.4. Körperliche Leistungsfähigkeit

Über die körperliche Leistungsfähigkeit bei Patienten mit korrigierten Herzfehlern wird kontrovers diskutiert. Norozi et al. (Norozi et al., 2005) fanden keine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei 84 Belastungstests mit Kindern mit korrigierten, einfachen, angeborenen Herzfehlern. Diller et al. (Diller et al., 2005) stellten dagegen bei der Durchführung von Belastungstests bei 335 Patienten eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit auch bei asymptomatischen Erwachsenen mit Herzfehlern fest. Sie fanden einen Zusammenhang zwischen eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit und dem Risiko von Hospitalisation und Tod. Trojnarska et al. (Trojnarska et al., 2007) fanden ebenfalls eingeschränkte körperliche Belastbarkeit bei Belastungstests von 74 Patienten mit korrigierter ISTA.

1.11. Nachsorge

Die ISTA ist trotz Therapiemöglichkeiten eine lebenslange Erkrankung (Gatzoulis, 2003). Auch wenn vorerst ein zufrieden stellendes Ergebnis erreicht wurde, kann es nach Jahren zu Komplikationen kommen (Gatzoulis, 2003, Vriend and Mulder, 2005). Deshalb werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, um eine Restenose, ein Aneurysma und einen arterieller Hypertonus auszuschließen (Apitz, 2003).

Zu diesem Zweck wird die regelmäßige Durchführung einer Anamnese, einer körperlichen Untersuchung und einer Echokardiographie empfohlen (Apitz, 2003). Ergänzend können zur Darstellung der Aorta und des Herzens eine MRT oder eine HKU durchgeführt werden (Apitz, 2003). In Nachuntersuchungen von Patienten mit korrigierter ISTA konnte gezeigt werden, dass einige Patienten trotz normotensiver Blutdruckwerte bei der Einzelmessung in Ruhe, in der 24-h-RR (Ruttenberg, 1999) oder im Belastungstest (Ruttenberg, 1999, Vriend and Mulder, 2005a, Sigurdardottir and Helgason, 1996, Heger et al., 1997, Instebo et al., 2004) hypertensive Blutdruckwerte aufweisen. Es wird daher empfohlen alle drei bis vier Jahre eine 24-h-RR sowie einen ergometrischen Belastungstest durchzuführen (Apitz, 2003).

Die Spiroergometrie wird bisher in der Nachuntersuchung von ISTA-Patienten nicht routinemäßig eingesetzt. Es handelt sich dabei um ein diagnostisches Verfahren, mit welchem qualitativ und quantitativ die Reaktionen und das Zusammenspiel von Herz, Kreislauf, Atmung und Stoffwechsel während einer kontinuierlich ansteigenden Belastung analysiert werden kann (Hollmann, 2006). Es ergänzt die Ergometrie um Informationen hinsichtlich der körperlichen Leistungsfähigkeit (Hollmann, 2006).

Nach den aktuellen Richtlinien ist bei einer nativen ISTA keine Endokarditisprophylaxe indiziert und bei der korrigierten ISTA nur im Falle von turbulenten Strömungen bei prothetischem Material (Wilson, 2007).

2. ZIELSTELLUNG

In dieser Arbeit werden die kurz- und langfristigen Ergebnisse bei erwachsenen Patienten mit korrigierter ISTA untersucht, die in der Pädiatrischen Kardiologie des Universitätsklinikum Halle (UKH) in Betreuung waren.

In dieser Arbeit soll nicht nur eruiert werden, welche kurzfristigen Ergebnisse nach den unterschiedlichen Interventionen in dem Kollektiv vorgelegen haben, sondern insbesondere auch der langfristige Verlauf anhand des Kollektivs mit einer langen Nachbeobachtungszeit beschrieben werden.

Besonderes Gewicht wird hierbei darauf gelegt, welche Probleme sich im Langzeitverlauf bei Patienten mit korrigierter ISTA ergeben. Dabei werden einerseits die Prognose einschränkende Faktoren wie Hypertonus, Restenose und Aneurysmen untersucht und andererseits wird geprüft, ob die objektiv messbare körperliche Leistungsfähigkeit des Kollektivs eingeschränkt ist. Von Interesse ist, ob die Patienten beschwerdefrei sind, obwohl pathologische, die Prognose einschränkende Befunde vorliegen.

Die Durchsicht der Literatur hat gezeigt, dass die Ursache bestimmter Probleme im Langzeitverlauf noch nicht abschließend geklärt ist. In dieser Arbeit wird versucht, einen Beitrag zu dieser Diskussion zu leisten, in dem eruiert wird, ob eine relevante Restenose alleine verantwortlich für das Auftreten des Hypertonus ist oder ob andere Faktoren zusätzliche eine Rolle spielen müssen. Außerdem wird untersucht, welche diagnostischen Methoden in der Langzeitbetreuung von Patienten nach ISTA-Korrektur eingesetzt werden sollten, um die spezifischen Probleme zu erkennen. Hierbei wird im Besonderen untersucht, ob sich durch die ergänzende Durchführung einer MRT, einer 24-h-RR und eines Belastungstestes neue diagnostische Aspekte mit therapeutischen Konsequenzen ergeben.

3. PATIENTEN UND METHODEN

Im Folgenden werden das Patientenkollektiv, die Untersuchungsmethoden und die Geräte dieser Arbeit beschrieben. Außerdem werden die verwendeten Begriffe definiert.

3.1. Patienten

Das Patientenkollektiv schließt alle Patienten ein, die in der Patientendatei der Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Kardiologie des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit der Teildiagnose ISTA am Stichtag 1. Oktober 2006 aufgeführt sind. In dieser Patientendatei sind alle Patienten aufgeführt, die zwischen 1976 und 2006 in der Pädiatrischen Kardiologie behandelt wurden. Einschlusskriterium ist die Diagnose ISTA, ein Geburtstag vor dem 01.01.1988 und eine durchgeführte Intervention. Ausschlusskriterien sind zusätzliche angeborene kardiovaskuläre Fehlbildungen, ausgenommen einem Persistierenden Ductus Arteriosus, einem Vorhofseptumdekektes, einem atypischer Abgang Hals- oder Armgefäße aus der Aorta, einer bikuspiden Aortenklappe und einer geringfügigen Aortenklappenstenose bzw. -insuffizienz. Das Patientenkollektiv besteht aus 192 Patienten.

Mit Hilfe der Akten wird der retrospektive Verlauf aller Patienten des Kollektivs aufgenommen. Voraussetzung für die Nachuntersuchung ist das Patienteneinverständnis nach Aufklärung mit Hilfe einer schriftlichen Patienteninformation. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg genehmigt. Die Patienten werden zur Erhebung des aktuellen Gesundheitszustandes in drei verschiedene Gruppen eingeteilt.

Gruppe A

Patienten, die nicht durch ein anderes kardiologisches Zentrum betreut werden, werden nachuntersucht.

Gruppe A1: Patienten, die keinen geplanten Nachuntersuchungstermin haben und laut Aktenangabe nicht anderswo kardiologisch betreut werden, werden zu einer Nachuntersuchung in der Ambulanz der Pädiatrischen Kardiologie eingeladen.

Gruppe A2: Die Patienten, die regelmäßig Vorsorgeuntersuchungen im Uniklinikum Halle wahrnehmen, werden nachuntersucht.

Gruppe B

Patienten, die in einem anderen kardiologischen Zentrum betreut werden, bekommen einen Fragebogen mit Fragen zum aktuellen Gesundheitszustand zugeschickt.

3.2. Untersuchungsmethoden

Die Untersuchung besteht aus einer retrospektiven Datenerhebung und aus einer klinischen Studie zur Erhebung des aktuellen Gesundheitszustandes.

3.2.1. Retrospektive Datenerhebung

Es werden folgende Variablen retrospektiv mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS 15.0 aus den stationären und ambulanten Akten erhoben:

- Alter bei Erstdiagnose
- Symptomatik und Befund vor der ersten Intervention
- Art und Zeitpunkt von Interventionen und gegebenenfalls aufgetretene Sofortkomplikationen
- aufgetretene Komplikationen im Verlauf u. a. Exitus letalis
- kurzfristige Interventionsergebnisse im ersten Jahr postinterventionell.
- mittel- und langfristiger Verlauf des systolischen Blutdruckes und der Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität bis 20 Jahre nach erfolgter Intervention.

3.2.2. Erhebung des aktuellen Gesundheitszustandes

Der aktuelle Gesundheitszustand wird 2007/2008 erhoben. Nach einer Anamnese mittels standardisiertem Fragebogen werden eine klinische Untersuchung, ein EKG, eine Echokardiographie, eine 24-h-RR, ein Belastungstest und eine MRT durchgeführt.

Anamnese/ Fragebogen

In dem Fragebogen werden die Beschwerden, der aktuelle Blutdruck, eine eventuell vorhandene antihypertensive Therapie, die aktuelle Betreuungssituation, die Häufigkeit von Kontrolluntersuchungen und eine Sportanamnese erfragt.

Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung erfolgt nach einem standardisierten Untersuchungsbogen. Körpergewicht und Körpergröße werden erfasst und der Body-Mass-Index wird nach der Formel Körpergewicht in kg/Körpergröße in m² errechnet. Der Blutdruck wird an allen vier Extremitäten in Ruhe mittels automatischen Blutdruckmessgerät Dinamap 8100 (siehe Tabelle 2) gemessen, wobei die passende Blutdruckmanschette abhängig von dem Extremitätenumfang ausgewählt wird. Zur Bestimmung der Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität wird die Differenz zwischen dem höheren systolischen Wert des rechten oder linken Oberarmes und dem höheren systolischen Wert der rechten oder linken unteren Extremität errechnet. Die Extremitätenpulse werden palpirt und Herz und Lunge werden auskultiert.

Elektrokardiogramm

Ein 12-Kanal-EKG in Ruhe wird mit dem Gerät Bioset 8000 (siehe Tabelle 2) abgeleitet. Analysiert wird es hinsichtlich Ischämiezeichen und Linksherzhypertrophiezeichen.

Echokardiographie mit Doppler-Echokardiographie

Die Untersuchung wird mit einem Farbdopplerechokardiographiegerät Vivid Five (siehe Tabelle 2) in M-Mode und 2D- Mode durchgeführt.

Mittels einer dopplerechokardiographischen Untersuchung mit suprasternaler Schallkopfposition bei rekliniertem Kopf werden bei den Patienten die Flussgeschwindigkeiten in der Aorta bestimmt. Der Druckgradient (ΔP) an der Stelle der ehemaligen Stenose wird mit Hilfe der vereinfachten Bernoulli-Gleichung aus der maximalen Flussgeschwindigkeit (V_{max}) errechnet.

$[\Delta P \text{ in mmHg}] = 4 \times [V_{max}^2 \text{ in m/s}]$	(Neuerberg-Heusler, 1999)
--	---------------------------

Des Weiteren wird echokardiographisch untersucht, ob ein diastolischer Run Off im Isthmusbereich vorliegt. Darunter wird ein kontinuierlicher Vorwärtsfluss während der gesamten Dauer der Diastole verstanden. Die echokardiographische Untersuchung schließt des Weiteren den Ausschluss von Ektasien und Aneurysmen, die Quantifizierung von Klappeninsuffizienzen und –

stenosen und die Untersuchung hinsichtlich einer möglichen linksventrikulären Hypertrophie oder –Dilatation ein.

Langzeitblutdruckmessung

Es erfolgt eine 24-h-RR über 24 Stunden am rechten Oberarm mit dem ECGpro 24-h-RR-Gerät (siehe Tabelle 2). Der Patient wird gebeten, während der Messung, sein normales Alltagsleben fortzuführen. Die passende Blutdruckmanschette wird abhängig von dem Extremitätenumfang ausgewählt. Der Blutdruck wird tagsüber alle 20 und nachts alle 30 Minuten gemessen. Evaluiert wird der durchschnittliche Blutdruck tagsüber, nachts und in 24 Stunden. Des Weiteren wird erfasst, ob eine normale Tag-Nacht-Rhythmik erkennbar ist.

Magnetresonanztomographie

Es wird eine MRT mittels Sonata Vision (siehe Tabelle 2) mit 1,5 Tesla Feldstärke durchgeführt. Die Flussgeschwindigkeiten in der Aorta ascendens und im Bereich des Aortenisthmus werden mit einer inplanen FLASH-Flussmessung bestimmt (Flipangle 30°, TR 41 ms, TE 3,2 ms, Schichtdicke 5 mm). Zur Darstellung der Anatomie der Aorta wird eine MR-Angiographie mittels T1-FLASH-3D nach Kontrastmittelgabe (0,1 mmol/kgKG) in der arteriellen Phase durchgeführt (Flipangle 20°, TR 2,93 ms, TE 1,29 ms, Schichtdicke 1,2 bis 1,5 mm). Aus der MR-Angiographie werden die Durchmesser der Aorta im Ascendensbereich, im Isthmusbereich und auf Höhe des Diaphragmas bestimmt. Zur Bestimmung der linksventrikulären Funktion und Masse werden Kurzachsenschnitte mit einer True-FISP-Cine-Sequenz aufgenommen (Flipangle 49°, TR 30 ms, TE 1,08, Schichtdicke 8-10 mm).

Spiroergometrie/ Ergometrie

Die Spiroergometrie wird mit einem ZAN 600 USB SpiroErgometriegerät (siehe Tabelle 2) durchgeführt. Vor jeder Untersuchung erfolgen eine Gaskalibration mit einem Kalibrationsgas (5% CO₂, 16% O₂, 79% N₂), eine Volumenkalibration und die Umgebungsbedingungen (Temperatur, Luftdruck und Luftfeuchtigkeit) werden erfasst. Der Patient wird auf der Grundlage der dokumentierten Patientenaufklärung „Spiroergometrie“ des proCompliance Verlag GmbH aufgeklärt. Eine Untersuchung findet nach Ausschluss von Kontraindikationen für einen Belastungstest entsprechend der Empfehlungen

der American Heart Association (Gibbons et al., 1997) statt. Eine Notfallausrüstung, einschließlich Defibrillator ist vorhanden.

Es wird ein Mehrstufentest als Rampe mit kontinuierlicher Erhöhung des Tretwiderstandes auf einem Fahrradergometer durchgeführt, wenn möglich bis zur Ausbelastung. Kriterien, die zu einem vorzeitigen Abbrechen der Untersuchung führen, sind in Tabelle 1 aufgeführt (Hollmann, 2006). Das Abbruchkriterium „Anstieg des systolischen Blutdrucks“ wird bei einem Wert von 220 mmHg festgelegt. Die Belastungssteigerung wird individuell im Belastungsprotokoll festgelegt. Das Protokoll wird so geplant, dass nach zehn Minuten 75% des von Geschlecht, Alter und Gewicht abhängigen Sollwertes für die maximale Leistung nach Wassermann (Kroidl, 2007) erreicht wären. Die Dauer der Belastungsphase wird zwischen acht bis zwölf Minuten geplant. Die Ruhephasen vor und nach Belastung betragen jeweils etwa fünf Minuten.

Während der gesamten Untersuchung, einschließlich der Ruhephasen, werden Messungen durchgeführt. Es wird kontinuierlich ein EKG mit einem PC-gebundenen 12-Kanal-EKG-Gerät abgeleitet und alle zwei Minuten wird automatisch der Blutdruck gemessen. Über einen Blendenspirozeptor wird permanent eine bestimmte Menge Luft abgesaugt. Mittels Analysatoren werden das Ventilationsvolumen, die O₂- und die CO₂-Konzentration im „Breath by Breath“ Verfahren bestimmt. Es werden die gewonnenen Messwerte online am PC-System von der Software GPI3.00 ausgewertet und zusätzliche Parameter aus diesen Werten berechnet.

Es werden bei der Spiroergometrie die folgenden Variablen erhoben:

- Blutdruck in Ruhe und unter Maximalbelastung in mmHg
- Herzfrequenz (HF) in Ruhe, bei vAT und unter Maximalbelastung in Schlägen/min
- pathologische EKG-Veränderungen (Herzrhythmusstörungen, Ischämiezeichen)
- subjektive Beschwerden
- maximal erreichte Leistung (W_{max}) und Leistung bei vAT absolut und als Prozent vom Referenzwert nach Wassermann in Watt und in Watt/kgKG Körpergewicht
- Ausdauerzeit
- Abbruchkriterium

- ventilatorische anaerobe Schwelle (vAT)
- Sauerstoffaufnahme in Ruhe, bei vAT (VO_{2vAT}) und unter Maximalbelastung (VO_{2max}) absolut und in Prozent vom Referenzwert nach Jones in ml/min und in ml/min/kg
- Sauerstoffpuls (O_2 -Puls) in Ruhe, bei vAT und unter Maximalbelastung absolut und in Prozent vom Referenzwert nach Jones in ml/ Herzschlag
- aerobe Kapazität (DVO_2/DWR) bei vAT und unter Maximalbelastung in ml/min/W
- respiratorischer Quotient (RER) in Ruhe, bei AT und unter Maximalbelastung

Tabelle 1: Abbruchkriterien in der Ergometrie (Hollmann, 2006)

Schwindel
Subjektive Erschöpfung
Angina pectoris
Dyspnoe
Kammertachykardien, gegebenenfalls Couplets, Salven, Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardien
Erregungsleitungsstörungen (auffällige QRS- Verbreiterungen oder Schenkelblöcke, höhergradige AV- Blockierungen, auffällige QT- Verlängerung)
Erregungsrückbildungsstörungen mit ST- Strecken- Senkungen über 0,2 mV in der Brustwandableitung, ST- Strecken- Hebungen
Herzfrequenz über 220 – Lebensalter
Fehlender Blutdruckanstieg oder Blutdruckabfall trotz höherer Belastungsstufe
Übermäßiger Blutdruckanstieg bei Belastung (>250 systolisch und/ oder 120 mmHg diastolisch)

2.3. Geräte

Tabelle 2: verwendete Geräte

Gerätetyp	Gerätebezeichnung	Hersteller
Spiroergometrie:		
Spirometer	ZAN 600 USB CPX	ZAN Messgeräte GmbH, Oberthulba
Blutdruckmessgerät	Basoblutdruckmessgerät Bosotron 2	ZAN Messgeräte GmbH, Oberthulba
Fahrradergometer	Ergoselect 200K + BP	ZAN Messgeräte GmbH, Oberthulba
Elektrokardiogramm	ZAN 800 EKG	ZAN Messgeräte GmbH, Oberthulba
Andere Untersuchungen:		
Langzeitblutdruckmessgerät	ECGpro 24-h-RR	AMEDTEC, Aue
Elektrokardiogramm	BIOSET 8000	Med. Technik HÖRMANN, Zwönitz
Blutdruckmessgerät	Dinamap 8100 NIBP Monitor	Critikon, Florida, USA
Echokardiographiegerät	Vivid Five	GE Medical Systems, Wisconsin, USA
Magnetresonanztomograph	Sonata Vision 1,5 Tesla	Siemens

3.4. Begriffserklärungen

3.4.1. Restenose

Es wird von einer Restenose gesprochen, wenn einer oder mehrere der folgenden Punkte zutreffen:

- systolische Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität > 20 mmHg (Apitz, 2003)
- Gradient an der Stelle der Stenose in der Doppler- Echokardiographie \geq 25 mmHg entsprechend einer $V_{max} \geq 2,5$ m/s (Therrien et al., 2000)

- Gradient an der Stelle der Stenose in der MRT ≥ 25 mmHg entsprechend einer $V_{\max} \geq 2,5$ m/s (Therrien et al., 2000)
- diastolischer Run Off in der Dopplerechokardiographie (Apitz, 2003)

3.4.2. Hypertonus

Als Hypertonus wird definiert, wenn einer oder mehrere der folgenden Punkte zutreffen:

- Einnahme von antihypertensiven Medikamenten
- Blutdruck in den Einzelmessungen $\geq 140/90$ mmHg (WHO(1999))
- Systolischer Mittelwert > 133 mmHg und/oder diastolischer Mittelwert > 78 mmHg in der 24-h-RR (Ohkubo et al., 1998)
- Belastungshypertonie, das heißt der während der Fahrradergometrie gemessene systolische Blutdruck, übersteigt auf einer submaximalen Belastungsstufe (ca. 100 Watt), den mit folgender Formel errechneten Wert (Franz., 2001):

$\text{Referenzwert} = 147 + 0,334 \times \text{Leistung in Watt} + 0,31 \times \text{Lebensalter in Jahren}$

3.4.3. Linksventrikuläre Hypertrophie, - Dilatation und - Funktion

Von einer linksventrikuläre Hypertrophie wird gesprochen, wenn echokardiographisch eine enddiastolische Wanddicke der linksventrikulären Hinterwand (LVHWD) oder des Interventrikularseptums (IVSd) ≥ 12 mm vorliegt (Erbel R, 1997). In der MRT liegt eine linksventrikuläre Hypertrophie vor, wenn die myokardiale Masse bei Männern > 83 g/m² und bei Frauen > 67 g/m² ist (Schulte B, 2005). Im EKG ist sie definiert als positiver Sokolow- Index (Summe aus R-Zacke in V5 oder V6 und S-Zacke in V1 oder V2 $> 3,5$ mV). Von einer linksventrikulären Dilatation wird gesprochen, wenn echokardiographisch der enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels (LVDd) > 56 mm ist (Köhler, 1992) oder wenn das enddiastolische Volumen bei Männern > 112 ml/m² und bei Frauen > 67 g/m² ist (Schulte, 2005). Von einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion wird gesprochen, wenn die Ejektionsfraktion $\leq 54\%$ ist (Buck, 2009).

3.4.4. Aneurysma/ Ektasie

Als Ektasie wird eine Aufweitung der Aorta mit einem Durchmesser $\geq 3,5$ cm und als Aneurysma $\geq 4,5$ cm definiert (Abbara, 2008).

3.4.5. Belastungstest

Relevante ST-Senkung

Eine relevante ST-Strecken-Senkung wird als eine Senkung der ST-Strecke unter Belastung $\geq 0,2$ mV definiert. Dies wird als Zeichen für eine Myokardischämie unter Belastung gewertet.

Ausbelastung

Als Ausbelastungskriterien sind folgende Vorgänge definiert:

- Levelling-Off: Plateaubildung der Sauerstoffaufnahme trotz ansteigender Belastung
- maximale Herzfrequenz (220 – Lebensalter)
- maximaler Respiratorischer Quotient $> 1,1$
- aximales Atemäquivalent von O₂ > 35
- fehlender Anstieg des Sauerstoffpulses trotz ansteigender Belastung
- Atemfrequenz über 30/min

Maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max)

Als maximale Sauerstoffaufnahme wird die höchstmögliche Sauerstoffaufnahme unter Maximalbelastung bezeichnet (Wonisch, 2003). Es handelt sich dabei um eine summative Messgröße für die O₂-aufnehmenden, O₂-transportierenden und O₂-verwertenden Funktionssysteme des Organismus. Sie ist ein objektives Maß der körperlichen Leistungsfähigkeit und definiert das obere Limit des kardiopulmonalen Systems (Fleg et al., 2000). Die Referenzwerte werden automatisch von der Software nach Jones errechnet.

Ventilatorische anaerobe Schwelle (vAT)

Unter ansteigender Belastung kommt es zu einem Anstieg von Laktat in den Muskeln und folglich im Blut. Daraus resultiert ein Anstieg von H⁺- Ionen, die unter anderem durch das Bikarbonatpuffersystem unter Entstehung von CO₂ abgepuffert werden (Schmidt, 1997). Zur Ermittlung der vAT können verschiedene Methoden angewendet werden. Zur besseren Vergleichbarkeit wird die vAT bei allen Patienten durch den Punkt festgelegt, an dem das

Atemäquivalent für Sauerstoff ohne das Atemäquivalent für Kohlendioxid ansteigt (Kroidl, 2007).

Sauerstoffaufnahme bei vAT (VO₂vAT)

Die Sauerstoffaufnahme bei der ventilatorischen Schwelle ist ein Wert, der objektiver als die VO₂max bestimmbar ist. Der Referenzwert wird automatisch nach Jones von der Software errechnet. Eine VO₂ bei vAT <40% wird als Hinweis auf einen pathologischen Befund gewertet (Kroidl, 2007).

Sauerstoffpuls (O₂-Puls)

Der Sauerstoffpuls ist die Menge an Sauerstoff, die pro Herzschlag vom Körper aufgenommen wird (Kroidl, 2007). Er wird aus dem Quotienten der Sauerstoffaufnahme und der Herzfrequenz bestimmt (VO₂/HF). Er dient der Abschätzung der myokardialen Funktion unter Belastung und wird als Korrelat des Schlagvolumens angesehen. Bei Patienten mit eingeschränkter Auswurfleistung kommt es zu einer frühen Plateaubildung bei eingeschränkten Maximalwerten (Wonisch, 2004, Zhang, 1991).

Respiratory Exchange Ratio (RER)

Der RER wird aus dem Quotienten VCO₂ und VO₂ gebildet. In Ruhe ist der RER von dem metabolischen Substrat der Energiegewinnung abhängig. Er beträgt bei reiner Kohlenhydratverwertung 1, bei reiner Proteinverbrennung 0,8 und bei reiner Fettverbrennung 0,7 (Schmidt, 1997). Unter ansteigender Belastung kann die CO₂-Abgabe die O₂-Aufnahme übersteigen, so dass der RER größer als eins wird (Wonisch, 2004).

Aerobe Kapazität (DVO₂/DWR)

Die Aerobe Kapazität beschreibt die Änderung der Sauerstoffaufnahme in Bezug auf die Änderung der Leistung bei kontinuierlicher Leistungssteigerung. Sie ermöglicht eine Schweregradbestimmung der kardialen Leistungseinschränkung (Wonisch, 2003). Als Normwert der Aeroben Kapazität wird ein Wert zwischen 10-12 ml/min/Watt bezeichnet (Itoh et al., 1990).

3.5. Statistische Auswertung

Von den kategorialen Variablen werden die absoluten und die relativen Häufigkeiten in Prozent angegeben. Zur Darstellung der Häufigkeitsverteilung der metrischen Variablen werden der Mittelwert (\bar{m}) und die Standardabweichung (SD) berechnet ($\bar{m} \pm SD$). In einigen Fällen werden

zusätzlich der Median, der minimale (Min) und der maximale Wert (Max) erfasst. Eine graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilungen der metrischen Variablen zu einem Zeitpunkt erfolgt mit Hilfe von Histogrammen. Um den Verlauf der metrischen Variablen jeder einzelnen Person des Kollektivs über die Zeit darzustellen erfolgt die graphische Darstellung mittels Spaghetti-Plot. Um Mittelwerte verbundener normalverteilter Stichproben zu vergleichen, werden Konfidenzintervalle berechnet und gepaarte T-Tests durchgeführt. Um Mittelwerte zweier unabhängiger normalverteilter Stichproben zu vergleichen wird ein T-Test für unabhängige Stichproben realisiert.

4. AUSWERTUNG

4.1. Retrospektive Datenerhebung

4.1.1. Patientenkollektiv

Von den 192 Patienten, die im UKH behandelt worden sind, konnten die retrospektiven Daten von 104 Patienten erfasst werden. 88 der 192 Patienten waren in den letzten 20 Jahren nicht in Behandlung im UKH, so dass keine Dokumentation vorlag.

Von den 104 Patienten sind 72 Personen männlich (69%) und 32 Personen weiblich (31%). Die Patienten sind zwischen dem 06.11.63 und dem 25.12.1987 geboren. Das Durchschnittsalter ist 30 ± 5 Jahre. Die Verteilung des Geburtsdatums des Patientenkollektivs ist in Abbildung 1 dargestellt.

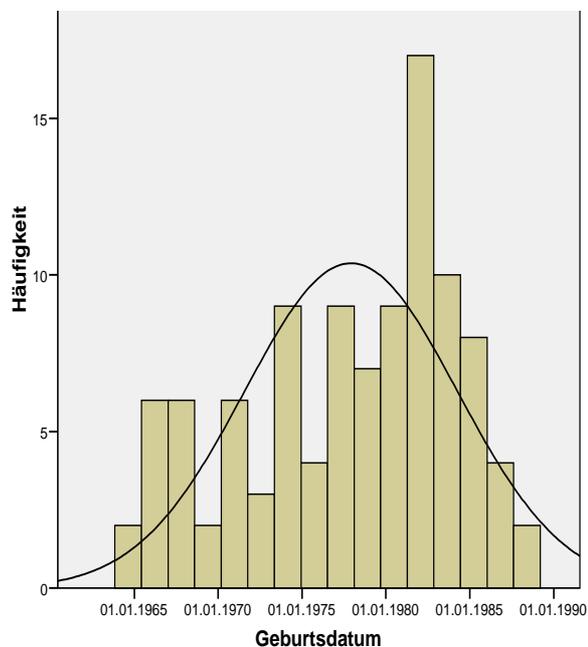


Abbildung 1: Altersverteilung des Patientenkollektivs

4.1.2. Alter bei Erstdiagnose

Das Alter, in dem die Erstdiagnose der ISTA gestellt wurde, konnte in 100 von 104 Fällen aus den Akten ermittelt werden. Die Diagnose ISTA wurde zwischen dem ersten Lebensmonat und 23 Jahren gestellt. Im Mittel wurde die Erstdiagnose in einem Alter von 38 ± 5 Monaten (3,2 Jahren) gestellt. Etwas mehr als die Hälfte der Fälle (52%) wurde innerhalb des ersten Lebensjahres diagnostiziert. Bis zum Beginn des siebten Lebensjahres, also bis zur Einschulung, ist bei 83% der Patienten die ISTA diagnostiziert worden. Nur eine ISTA wurde nach dem 18. Lebensjahr diagnostiziert.

4.1.3. Symptomatik und Befund vor der ersten Intervention

In diesem Teil werden die Symptomatik und der Befund vor der ersten Intervention beschrieben.

Symptome und Beschwerden

Das Leitsymptom, welches zu dem Erstverdacht auf eine Kardiopathie führte und die Beschwerden konnten bei 82 von 104 Patienten ermittelt werden. Das häufigste Leitsymptom war ein Herzgeräusch (29 Patienten, 35%). Seltener führten rezidivierende Bronchitiden (9 Patienten, 11%), Hypertonus (7 Patienten, 9%) und Trinkschwäche (4 Patienten, 5%) zu dem Verdacht auf eine Kardiopathie. In 9% der Fälle (7 Patienten) führten Symptome einer Herzinsuffizienz zu einem Erstverdacht. In 31% der Fälle lagen andere Leitsymptome vor. 26 von den 82 Personen (32%) waren nach Informationen aus den Akten vor der ersten Intervention beschwerdefrei. Bei 11 Patienten (13%) lagen Symptome einer Herzinsuffizienz mit Dyspnoe, Trinkschwäche und Schweißneigung vor. 19 Patienten (23%) wiesen eine Infektneigung auf, wobei 17 (20%) rezidivierend an bronchopulmonalen Infekten erkrankte. 13 (16%) litten unter rezidivierenden Kopfschmerzen, 13 (16%) unter einer eingeschränkten Belastbarkeit, 5 (6%) unter rezidivierender Epistaxis, 6 (7%) unter Gedeihstörung, 4 (5%) unter Schwindel, 3 (4%) unter kalten Füßen, 2 (2%) unter Thoraxschmerzen und 1 (1%) unter rezidivierenden Synkopen.

Klinischer Befund

Bei allen der 104 Patienten war ein systolisches Herzgeräusch auskultierbar. Die Fußpulse waren bei 60 Patienten (58%) nicht palpabel, bei 26 (25%) stark abgeschwächt, bei 17 (16%) leicht abgeschwächt und bei 1(1%) normal palpabel. Bei 14 Patienten (14%) lagen Einziehungen, bei 29 (28%) eine Hepatomegalie und bei 3 (2%) eine Hepatosplenomegalie als klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz vor.

Es wurde bei den meisten Patienten der Blutdruck an der oberen und unteren Extremität gemessen. Die Häufigkeitsverteilungen der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte am rechten Arm und der Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität sind in Tabelle 3 und Abbildung 2 dargestellt. Im Mittel war der Blutdruck vor der ersten Intervention $155\pm 21/89\pm 16$ mmHg und die Blutdruckdifferenz 63 ± 24 mmHg. Bei 84% war

der systolische Blutdruck ≥ 140 mmHg, bei 54% war der diastolische Blutdruck ≥ 90 mmHg und bei 99% war die Differenz > 20 mmHg.

Tabelle 3: Systolischer und diastolischer Blutdruck und die Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität vor der ersten Intervention

Messwert	n	m	SD	Median
Systolischer RR	103	155	21	150
Diastolischer RR	89	89	16	90
RR-Differenz	104	63	24	60

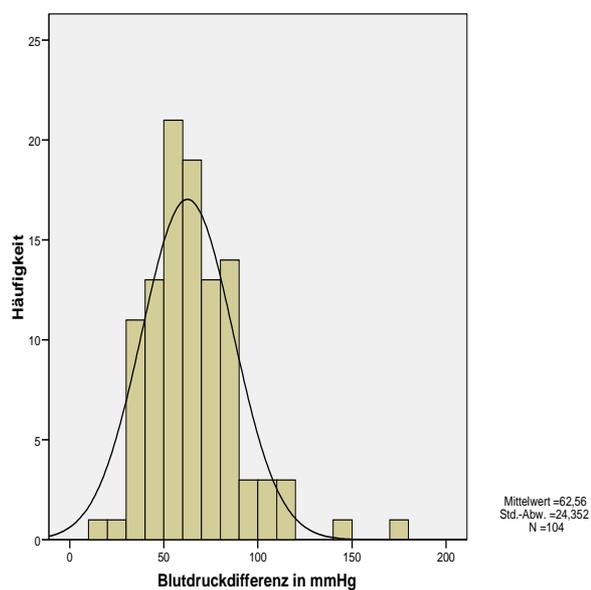


Abbildung 2: Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität vor der ersten Intervention

Ergebnisse der apparativen Diagnostik

Ergebnisse der Elektrokardiographie waren bei 92 von 104 Patienten aus den Akten zu entnehmen. Davon wiesen 41 Patienten (45%) vor der ersten Intervention Hypertrophiezeichen auf.

Der echokardiographische Gradient war im Mittel 47 ± 12 mmHg und der mittels HKU bestimmte Gradient 53 ± 30 mmHg. Er war bei allen ≥ 25 mmHg. Die Häufigkeitsverteilungen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Gradient an der ISTA in der Echo und in der HKU

Messwert	n	m	SD	Median
Gradient Echo	32	47	12	47
Gradient HKU	7	53	30	44

Zusätzliche angeborene kardiovasculäre Fehlbildungen

38 Patienten des Kollektivs (37%) weisen zusätzliche angeborene kardiovasculäre Fehlbildungen auf. Bei 25 Personen des Kollektivs (24%) wurde bei Erstdiagnose zusätzlich eine bicuspide Aortenklappe diagnostiziert. Bei 12 (12%) liegt ein PDA, bei sechs (6%) ein ASD, bei drei (3%) eine geringgradige Aortenstenose, bei einer (1%) eine geringgradige Aorteninsuffizienz und bei drei (3%) eine Stenose der Arteria subclavia vor. Bei einem Patienten (1%) wird zusätzlich ein atypischer Abgang der großen Gefäße aus der Aorta diagnostiziert.

Zusatzdiagnosen nicht kardiologischer Art

Nach Angaben aus den Akten haben fünf Patienten (5%) ein Ullrich-Turner-Syndrom. Fünf Patienten weisen Fehlbildungen oder Lageanomalien der Nieren auf. Ein Patient weist eine Skelettfehlbildung in Form einer Kraniostenose auf. Drei Patienten haben eine Skoliose. Des Weiteren sind neurologische Erkrankungen in dem Patientenkollektiv vertreten. Fünf Patienten sind psychomotorisch retardiert, zwei leiden an einer Epilepsie, einer an einer Hirnrindentrophie, einer an einer Depression und bei einem besteht der Verdacht auf ein Moya-Moya-Syndrom. Zwei Patienten sind beidseitig schwerhörig und zwei Patienten leiden unter einem Asthma bronchiale. Jeweils einmal kommen die Diagnosen Morbus Crohn, Migräne, Psoriasis vulgaris, Cholesteatom, ödematöse Pankreatitis und Neurodermitis in dem Patientenkollektiv vor.

4.1.4. Art und Zeitpunkt von Interventionen, Sofortkomplikationen**Art der Interventionen**

Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Methoden bei den Interventionen ist in Tabelle 5 als absolute Zahl und als Prozent der durchgeführten Interventionen dargestellt. Es wurden insgesamt 135 Interventionen bei dem Patientenkollektiv vorgenommen. Davon waren 19 Angioplastien und 116 operative Eingriffe. 31 der Interventionen waren Reinterventionen nach

Restenose. Eine Resektion mit End-zu-End-Anastomose wurde in mehr als der Hälfte der Fälle angewandt (57%).

Tabelle 5: Art der Interventionen

Art der Intervention	1.Intervention n=104	2.Intervention n=25	3.Intervention n=5	4.Intervention n=1	Gesamt n=135
Resektion und End-zu-End Anastomose	73 70%	3 12%	1 20%	0 0%	77 57%
Resektion und Einsetzen eines Interponates	3 3%	1 4%	1 20%	1 100%	6 4%
Patchplastik nach Vosschulte	21 20%	0 0%	2 40%	0 0%	23 17%
Subclavian-flap-plastik	4 4%	1 4%	0 0%	0 0%	5 4%
Extraanatomische Bypassverfahren	0 0%	3 12%	0 0%	0 0%	3 2%
Angioplastie	2 2%	16 64%	1 20%	0 0%	19 14%
Andere Verfahren	1 1%	1 4%	0 0%	0 0%	2 2%

Zeitpunkt der Interventionen

Die Interventionen wurden zwischen 1973 und 2005, im Mittel 1988 durchgeführt. Das Alter zum Zeitpunkt der Erstintervention konnte bei allen Patienten aus den Akten ermittelt werden. Die erste Intervention wurde zwischen dem elften Lebenstag und dem 32. Lebensjahr durchgeführt. Im Mittel fand sie in einem Alter von $8,4 \pm 5,8$ Jahren statt. Bei 14% der Patienten wurde die Intervention innerhalb des ersten Lebensjahres durchgeführt. Bis zum Beginn des siebten Lebensjahres, also bis zur Einschulung, hat bei 42% eine Erstintervention statt gefunden. Bei 25 Patienten (24%) wurde eine zweite Intervention durchgeführt. Diese fand im Mittel nach $10,8 \pm 6,1$ Jahren statt. Bei fünf Patienten (5%) wurde eine dritte Intervention vorgenommen. Im Mittel

erfolgte sie $2,61 \pm 3,31$ Jahre nach der zweiten Intervention. Nur bei einer Person wurde eine vierte Intervention durchgeführt. Diese erfolgte 3,25 Jahre nach der dritten Intervention.

Sofortkomplikationen

Bei den 135 insgesamt durchgeführten Interventionen kam es in 23 Fällen (17%) zu Sofortkomplikationen. Ein Patient verstarb am ersten postoperativen Tag, so dass die Frühmortalität 0,7% beträgt.

Bei den 19 BAs kam es bei zwei zu Sofortkomplikationen (11%). Eine davon war postoperatives Fieber und eine die Stenose der Arteria femoralis.

Bei den 116 Operationen kam bei 21 zu Sofortkomplikationen (18%). Es traten folgende Komplikationen auf. Ein achtjähriger Patient verstarb 1990 nach Resektion und End-zu-End-Anastomose am ersten postoperativen Tag durch Verbluten in Folge der Ruptur eines postoperativen Aneurysma dissecans. Zweimal kam es intraoperativ zu einer kardiorespiratorischen Insuffizienz ohne letalen Ausgang. Einmal kam es intraoperativ zu einer Aortenruptur. Viermal lag eine postoperative intrathorakale Blutung vor, die eine Rethorakotomie notwendig machte. Davon war die Blutungsquelle in drei Fällen die Nahtstelle und bei einem Fall eine Interkostalarterie. Dreimal kam es zu einem Pneumothorax, dreimal zu einer Anämie und zweimal zu einer passageren Tachykardie. Jeweils einmal kam es zu einer passageren Bradykardie, zu einer passageren Ateminsuffizienz, zu einer postoperativen Bronchopneumonie, zu einer passageren Beinparese, zu einer Hepatitis B Infektion, zu einer Hypokaliämie, zu einer Verbrennung 2. Grades und zu einem Perikarderguß.

4.1.5. Kurzfristige Interventionsergebnisse

Im Folgenden werden die kurzfristigen Ergebnisse der unterschiedlichen Interventionen beschrieben. Als Grundlage dazu dienen die erhobenen Messwerte bis zu einem Jahr nach der erfolgten Intervention. Es wird nicht zwischen Erst- und Folgeinterventionen unterschieden. Von 131 der 135 erfolgten Interventionen liegen Daten vor.

Blutdruck

Die Interventionen senkten den systolischen Blutdruck signifikant ($p < 0,0001$, Konfidenzintervall der Differenz von 95%: 28-34 mmHg), im Mittel von präinterventionell 153 ± 20 mmHg um 31 ± 18 mmHg auf 122 ± 14 mmHg. Die Prävalenz eines Blutdruckes ≥ 140 mmHg sank von 91% auf 4%. Auch der diastolische Blutdruck wurde signifikant gesenkt ($p < 0,0001$, Konfidenzintervall der Differenz von 95%: 7-14 mmHg), im Mittel von präinterventionell 84 ± 15 mmHg um 10 ± 15 mmHg auf 74 ± 12 mmHg. Die Prävalenz eines diastolischen Blutdruckes > 90 mmHg wurde von 44% auf 2% gesenkt. Die Häufigkeitsverteilungen sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Systolischen und diastolischer Blutdruck prä- und postinterventionell und der erreichten Blutdrucksenkung durch die Intervention in mmHg

	n	m	SD	Median
<u>Systolischer RR</u>				
präinterventionell	129	153	20	150
postinterventionell	129	122	14	120
RR-senkung	129	31	18	30
<u>Diastolischer RR</u>				
Präinterventionell	113	84	15	70
Postinterventionell	113	74	12	73
RR-senkung	113	10	15	0

Beseitigung der Stenose

Die Intervention senkte die Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität signifikant ($p < 0,0001$, Konfidenzintervall der Differenz von 95%: 43-52mmHg), im Mittel von präinterventionell 59 ± 23 mmHg um 48 ± 25 mmHg auf 11 ± 12 mmHg. Die Prävalenz einer Differenz > 20 mmHg wurde durch die Intervention von 97% auf 12% gesenkt. Die Intervention senkte auch den echokardiographischen Gradienten signifikant ($p < 0,0001$, Konfidenzintervall der Differenz von 95%: 21-27 mmHg), im Mittel von präinterventionell 50 ± 11 mmHg um 24 ± 12 mmHg auf 26 ± 12 mmHg. Die Prävalenz eines Gradienten im Echo ≥ 25 mmHg wurde durch die Intervention von 100% auf 44% gesenkt. Auch der mittels HKU ermittelten Gradient an der Stelle der Stenose wurde signifikant gesenkt ($p < 0,0001$, Konfidenzintervall der Differenz von 95%: 14-37 mmHg).

Der Gradient wurde im Mittel von präinterventionell 42 ± 13 mmHg um 26 ± 5 mmHg auf 15 ± 17 mmHg gesenkt. Die Prävalenz eines Gradienten ≥ 25 mmHg wurde durch die Intervention von 93% auf 12% gesenkt. Die Häufigkeitsverteilungen sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität und Gradient im Echo und in der HKU prä- und postinterventionell und die erreichte Senkung der Differenz bzw. des Gradienten

	n	m	SD	Median
<u>RR-Differenz</u>				
Präinterventionell	122	59	23	55
Postinterventionell	122	11	12	10
Senkung der Differenz	122	48	25	43
<u>Gradient Echo</u>				
Präinterventionell	53	50	11	49
Postinterventionell	53	26	12	23
Senkung des Gradienten	53	24	12	25
<u>Gradient HKU</u>				
Präinterventionell	15	42	13	43
Postinterventionell	15	15	17	14
Senkung des Gradienten	15	26	5	25

Kurzfristige Ergebnisse nach den unterschiedlichen Interventionsarten

In Tabelle 8 werden die Mittelwerte und die Standardabweichungen der kurzfristigen Ergebnisse der unterschiedlichen Interventionen dargestellt. Aufgeführt sind die postinterventionellen Werte und das Ausmaß der Senkung der Werte.

Tabelle 8: kurzfristige Ergebnisse bei den unterschiedlichen Interventionen

	1	2	3	4	5	6	7
Postinterventionelle Messwerte							
Systolischer RR (m±SD)	119±15 n=74	133±11 n=6	121±13 n=23	124±9 n=4	135±4 n=3	124±10 n=18	130 n=1
RR-Differenz (m±SD)	10±13 n=68	12±10 n=6	10±10 n=22	10±8 n=4	33±19 n=3	13±13 n=18	n=0
Gradient im Echo (m±SD)	24±9 n=24	17±7 n=3	26±11 n=12	n=0	14±7 n=3	30±15 n=17	n=0
Senkung der Werte							
Systolischer RR (m±SD)	34±17 n=74	31±17 n=6	31±21 n=23	29±31 n=4	15±13 n=3	20±12 n=18	55 n=1
RR-Differenz (m±SD)	52±21 n=68	51±31 n=6	48±26 n=22	76±54 n=4	24±17 n=3	28±12 n=18	80 n=1
Gradient im Echo (m±SD)	25±12 n=19	30±5 n=2	27±11 n=12	n=0	31±7 n=3	20±11 n=17	n=0

Art der Intervention: 1=Resektion und End-zu-End Anastomose, 2=Resektion mit Einsetzen eines Interponates, 3=Patchplastik, 4=Subclavian-flap-plastik, 5=extraanatomischer Bypass, 6=Angioplastie, 7=andere

Durch die OPs wurde die Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität von im Mittel 62±23 mmHg auf 11±12 mmHg gesenkt. Bei 89% liegt postinterventionell keine relevante Reststenose vor. Der systolische Blutdruck wurde von im Mittel 154±19 mmHg auf 122±15 mmHg gesenkt. Bei 96% ist der Blutdruck postinterventionell ≤ 140 mmHg.

Durch die BAs wurde die Blutdruckdifferenz von im Mittel 41±11 mmHg auf 13±13 mmHg gesenkt. Bei 83% liegt postinterventionell keine relevante Reststenose vor. Der systolische Blutdruck wurde von im Mittel 145±9 mmHg auf 124±10 mmHg gesenkt. Bei allen Patienten ist der Blutdruck postinterventionell ≤ 140 mmHg.

4.1.6. Mittel- und langfristige Entwicklung des Blutdrucks und der Blutdruckdifferenz

Im Folgenden werden die mittel- und langfristige Entwicklung des Blutdrucks und der Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität nach den 135 im Kollektiv erfolgten Interventionen beschrieben. Von 131 Interventionen liegen Messwerte vor. Es erfolgt eine Zeiteinteilung in Abständen von zwei Jahren, der alle vorhandenen Messwerte bis 20 Jahre nach jeder erfolgten Intervention zugeordnet werden. Wurden zu den festgelegten Zeitpunkten keine Messwerte in der Akte vermerkt, beispielsweise weil eine Reintervention stattgefunden hat oder der Patient nicht zur Nachuntersuchung erschienen ist, fehlt dieser Wert bei der Berechnung.

Der systolische Blutdruck, die Blutdruckdifferenz, die Prävalenzrate eines Hypertonus und einer Restenose haben im Verlauf in dem Kollektiv eine steigende Tendenz (Abbildung 3 und 4, Tabelle 9 und 10). In Abbildung 4 zeigt sich eine deutliche Senkung des Blutdruckes durch die Intervention. Anschließend kommt es zu einem langsamen Wideranstieg mit starken interindividuellen Schwankungen. Noch deutlicher wird durch die Intervention die Blutdruckdifferenz gesenkt (Abbildung 5). Bis sechs Jahre postinterventionell zeigt sich eine dezent ansteigende Tendenz der RR-Differenz mit anschließenden starken Fluktuationen der erhobenen Werte auf relativ konstantem Niveau. Im Mittel steigt der Blutdruck von 122 ± 14 mmHg auf 144 ± 15 mmHg und die Hypertonusprävalenz von 4 auf 69% an (Tabelle 9). Die Blutdruckdifferenz steigt von 11 ± 12 mmHg auf 16 ± 16 mmHg und die Restenoseprävalenz von 25 auf 46% an (Tabelle 10). Der Mittelwert ändert sich bei der Blutdruckdifferenz deutlich weniger als bei dem Blutdruck.

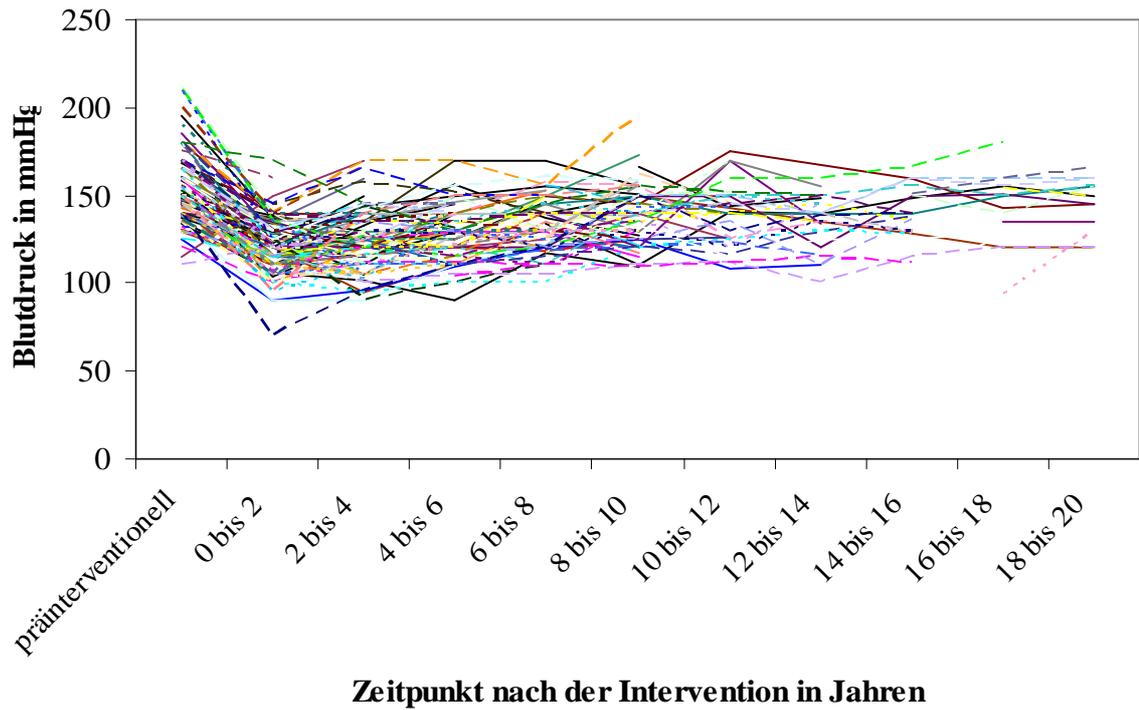


Abb. 3: Verlauf des Blutdruckes am rechten Arm von vor der Intervention bis 20 Jahre nach erfolgter Intervention (jede farbige Linie entspricht einem beobachtetem Fall)

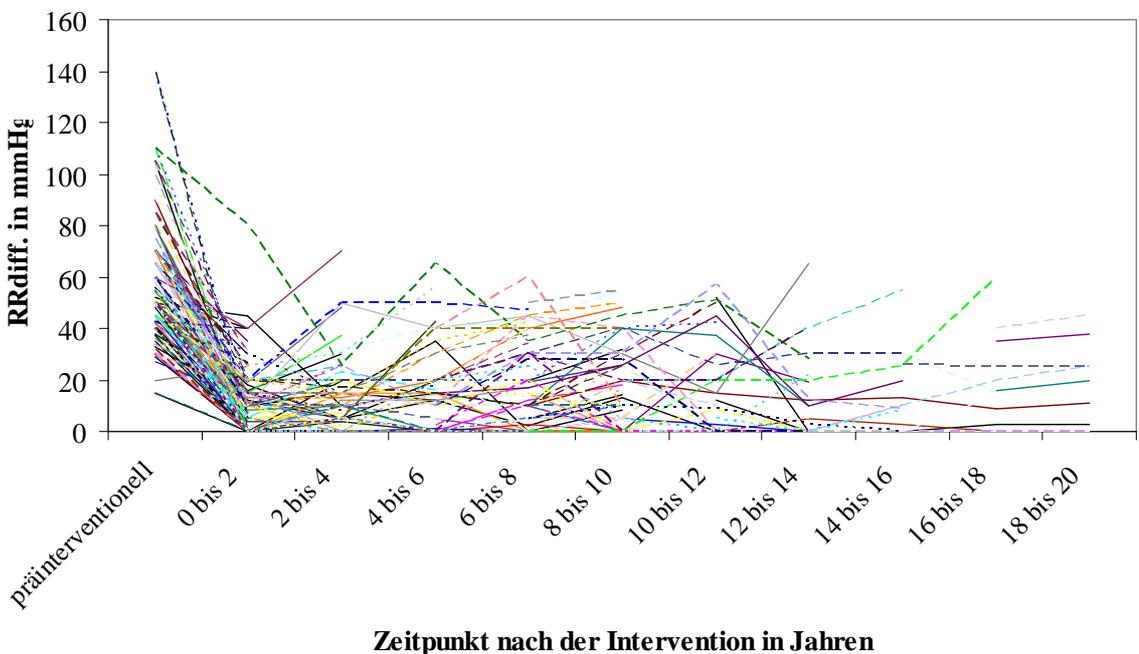


Abb. 4: Verlauf der Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität von vor der Intervention bis 20 Jahre nach erfolgter Intervention (jeder farbige Strich entspricht einem beobachtetem Fall)

Tabelle 9: Systolische Blutdruck und Anteil der Patienten mit RR-Werten ≥ 140 mmHg zum jeweiligen Nachuntersuchungszeitpunkt

Zeitpunkt der Nachuntersuchung	n	m	SD	Anteil mit Werten ≥ 140 mmHg
1. und 2. Jahr	129	122	14	4%
2.-4.Jahr	105	125	17	23%
4.-6.Jahr	85	128	17	29%
6.-8.Jahr	81	133	15	40%
8.-10.Jahr	71	137	17	52%
10.-12.Jahr	41	139	17	59%
12.-14.Jahr	35	137	17	49%
14.-16.Jahr	27	138	15	40%
16.-18.Jahr	18	142	20	61%
18.-20.Jahr	16	144	15	69%

Tabelle 10: Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität in mmHg und Anteil der Patienten mit einer relevanten Stenose zum jeweiligen Nachuntersuchungszeitpunkt

Zeitpunkt der Nachuntersuchung	n	m	SD	Anteil mit Werten ≥ 20 mmHg
1. und 2. Jahr	122	11	12	25%
2.-4.Jahr	73	13	14	26%
4.-6.Jahr	70	15	15	36%
6.-8.Jahr	75	16	16	37%
8.-10.Jahr	70	17	17	41%
10.-12.Jahr	37	16	18	38%
12.-14.Jahr	32	14	19	31%
14.-16.Jahr	22	11	14	27%
16.-18.Jahr	13	18	18	39%
18.-20.Jahr	11	16	16	46%

4.2. Erhebung des aktuellen Gesundheitszustands

4.2.1. Patientenkollektiv

Insgesamt konnte von 65 Patienten der aktuelle Gesundheitszustand erhoben werden. Davon sind 46 Personen männlich (70%) und 19 Personen weiblich (30%). Die Patienten sind zwischen dem 03.07.65 und dem 25.12.1987 geboren. Das Durchschnittsalter liegt bei 29 Jahren. Die Patienten werden im Mittel seit 23 ± 7 Jahren im UKH betreut. Die mittlere Nachbeobachtungszeit in dem Kollektiv, also der Zeitraum zwischen der letzten Intervention und der Erhebung des aktuellen Gesundheitszustandes, ist 18 ± 7 Jahre.

Das untersuchte Kollektiv hat sich folgendermaßen ergeben. Von den 192 Patienten, die dem Patientenkollektiv angehören, waren von 126 Patienten Adressen aus den Klinikdaten zu entnehmen. Eine Person ist postoperativ verstorben. 45 Personen hatten keinen regulären Nachsorgetermin in der Sprechstunde für angeborene Herzfehler des UKH vereinbart (Gruppe A1), 53 Personen besuchen regelmäßig kardiologische Längsschnittkontrollen im UKH (Gruppe A2). Bei 21 Personen war den Akten zu entnehmen, dass sie durch ein anderes kardiologisches Zentrum betreut werden (Gruppe B). Von den 66 Anschreiben an Gruppe A1 und B waren 33 nicht zustellbar, da die Personen unbekannt verzogen sind. 33 Personen haben das Anschreiben vermutlich erhalten. Von diesen haben 12 Personen (36%) geantwortet. Von Gruppe B haben 5 Personen den Fragebogen ausgefüllt und zurück gesendet. Von Gruppe A1 haben 7 Personen einen Termin zur Nachuntersuchung vereinbart. Am Telefon teilten vier Patienten mit, dass sie an der Studie nicht teilnehmen möchten. Die 53 Personen der Gruppe A2 konnten alle im Untersuchungszeitraum untersucht werden. Insgesamt fehlen aktuelle Befunde von 65% der ursprünglich im UKH betreuten Patienten, die nach Akteninformation noch leben (191 Personen), da die aktuellen Adressen nicht auffindbar waren, oder die Personen auf das Anschreiben nicht reagiert haben.

4.2.2. Durchgeführte Untersuchungen

Eine Anamnese konnte bei allen 65 Patienten erhoben werden. Eine klinische Untersuchung, die Ableitung eines EKGs in Ruhe und eine Echokardiographie wurden bei den 60 Patienten durchgeführt, die sich im UKH vorstellten. Bei 31

Personen wurde zusätzlich eine 24-h-RR realisiert. Bei 40 Patienten wurde ein Belastungstest durchgeführt, davon waren 25 Spiroergometrien. Bei 39 Patienten wurde eine MRT durchgeführt.

4.2.3. Anamnese

Die Anamnese wurde bei 60 Patienten persönlich erhoben und fünf Patienten sendeten einen ausgefüllten Fragebogen zurück.

Beschwerden

In dem Kollektiv leiden acht Personen rezidivierend unter Kopfschmerzen, eine Person unter rezidivierender Epistaxis, fünf Personen unter rezidivierendem Schwindel, acht Personen geben Dyspnoe unter Belastung an und eine Person hat eine Synkope erlitten. Vier Personen geben rezidivierende Thoraxschmerzen, zwei Personen intermittierende Beinschwäche, je eine Person taube Beine und Beinschmerzen an. Eine Person fühlt sich oft unruhig und drei Personen geben intermittierende Palpitationen an. 42 Patienten des Kollektivs (65%, N=65) sind beschwerdefrei.

Antihypertensive Medikation

23 der Patienten (35%, N=65) nehmen eine antihypertensive Pharmakotherapie ein. Die Pharmakotherapie wird zwischen zwei und 30 Jahren, im Mittel seit zehn Jahren eingenommen. Bei elf Personen wird eine Einfach-, bei sieben Personen eine Zweifach-, bei einer Person eine Dreifach- und bei einer Person eine Fünfachtherapie durchgeführt.

Betreuung

Von den 65 Personen sind 58 bezüglich der ISTA regelmäßig in ärztlicher Behandlung (89%). Kontrolluntersuchungen werden im Mittel alle $1,7 \pm 0,1$ Jahre realisiert. 85% gehen mindestens alle zwei Jahre zu einer spezifischen Nachuntersuchung.

55 Personen des Kollektivs werden durch eine Universitätsklinik betreut, davon 54 in der Pädiatrischen Kardiologie des Universitätsklinikums Halle, eine von Ihnen in dem Deutschen Herzzentrum Berlin. Die übrigen drei Personen werden regelmäßig durch einen Kardiologen betreut. Somit wird keiner der Patienten ausschließlich durch einen Hausarzt betreut.

Sieben Personen stellten sich wegen des Anschreibens wieder vor. Sie waren davor nicht in regelmäßiger Betreuung. Die letzte Kontrolluntersuchung lag zwischen 7 und 25, im Mittel 13 Jahre zurück.

Sportanamnese

45 Personen haben Angaben über ihre sportliche Betätigung gemacht. 40% davon betreiben keinen Sport. 36% üben ein bis zwei Stunden pro Woche eine sportliche Betätigung aus, 13% zwei bis fünf Stunden und 11% mehr als fünf Stunden pro Woche. Die meisten ausgeführten Sportarten haben überwiegend einen dynamischen Charakter. Nur zwei Personen betreiben Presssport.

Nikotinkonsum

30 Personen haben Angaben zum Nikotinkonsum gemacht. 33% davon geben an regelmäßig Nikotin zu konsumieren.

4.2.4. Klinischer Befund

Die 60 Patienten, die nachuntersucht wurden, sind im Mittel 173 ± 9 cm groß und im Mittel 74 ± 16 kg schwer. Der Body-Mass-Index liegt zwischen 18 und 43 und beträgt im Mittel 25 ± 5 . 14% sind untergewichtig (BMI < 20), 55% sind normgewichtig (BMI zwischen 20 und 25) und 30% weisen eine Adipositas auf (BMI > 25).

Bei 27% der Patienten ist kein systolisches Herzgeräusch auskultierbar. Bei 16% ist ein 1/6, bei 52% ein 2/6 und bei 7% ein 3/6 Systolikum auskultierbar. Der Puls der Arteria radialis rechts ist bei allen Patienten kräftig palpabel, der Puls der Arteria radialis links ist bei 7% leicht abgeschwächt und bei 3% stark abgeschwächt. Die Fußpulse sind bei 80% kräftig palpabel, bei 18% seitengleich leicht abgeschwächt und bei 2% seitengleich stark abgeschwächt.

Im Mittel liegt der systolische Blutdruck bei 138 ± 18 mmHg und der diastolische Blutdruck bei 73 ± 12 mmHg. Es liegen bei 42% hypertensive systolische Blutdruckwerte ≥ 140 mmHg und bei 8% hypertensive diastolische Blutdruckwerte ≥ 90 mmHg vor. Die Blutdruckdifferenz beträgt im Mittel 6 ± 9 mmHg. Bei 6 Patienten (10%) liegt eine Restenose mit einer Differenz ≥ 20 mmHg vor. Die Häufigkeitsverteilungen sind in Tabelle 11 und den Abbildungen 5 und 6 dargestellt.

Tabelle 11: Systolischer und diastolischer Blutdruck und Blutdruckdifferenz in mmHg

Messwert	n	m	SD	Median
Systolischer RR	60	138	18	138
Diastolischer RR	60	73	12	73
RR-Differenz	60	3	14	3

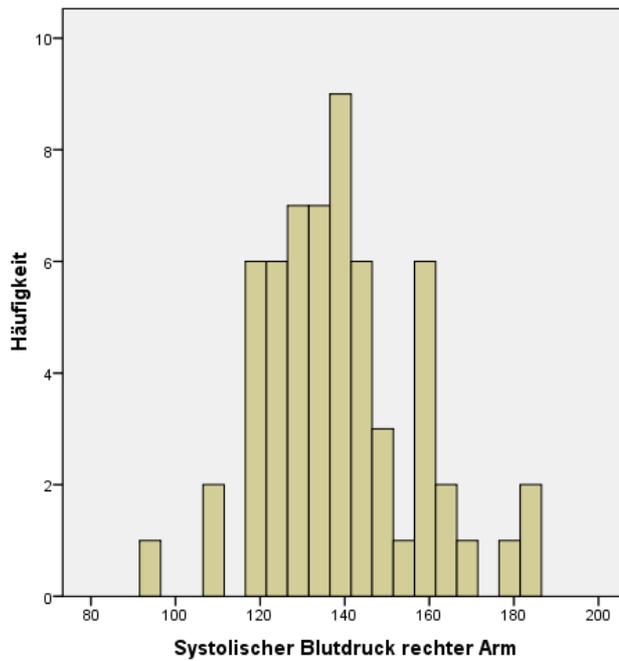


Abbildung 5: Systolischer Blutdruck am rechten Arm

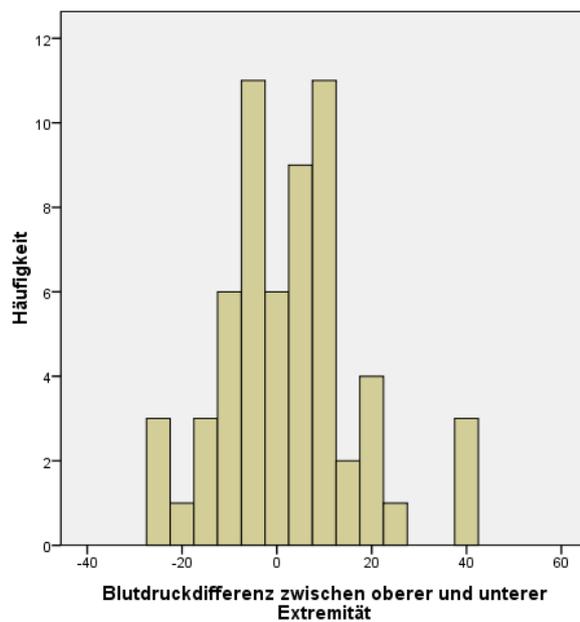


Abbildung 6: Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität

4.2.5. Elektrokardiogramm

Bei 14 der 60 Patienten (23%) liegen Zeichen für eine linksventrikuläre Hypertrophie im 12-Kanal-EKG vor. Bei zwei Patienten (3%) zeigen sich Erregungsrückbildungsstörungen.

4.2.6. Echokardiographie mit Doppler-Echokardiographie

Bei 60 Patienten wurde eine Echokardiographie realisiert. Im Mittel ist die V_{max} $2,2 \pm 0,65$ m/s. Daraus ergibt sich mittels der vereinfachten Bernoulli-Gleichung ein mittlerer Druckgradient von 21 ± 13 mmHg (siehe Abbildung 7 und Tabelle 12). Bei 18 Patienten (30%) liegt eine Restenose mit einem Gradienten ≥ 25 mmHg vor. Bei vier Patienten (6%) kommt echo-kardiographisch ein geringgradiger diastolischer Run Off zur Darstellung.

Tabelle 12: Gradient an der Isthmusregion in mmHg

n	m	SD	Median
60	21	13	17

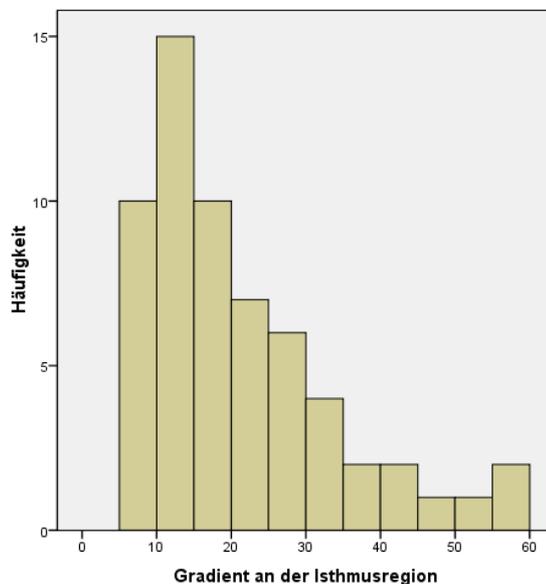


Abbildung 7: Gradient an der Isthmusregion in mmHg

Bei der morphologischen Untersuchung ergaben sich die folgenden Befunde. Die Aortenklappe öffnet bei 24 Patienten (41%) bicuspide, davon sind 14 funktionell bicuspide (58%) und 10 bicuspide angelegt (42%). Bei 16 Patienten (27%) liegt eine erstgradige und bei sechs Patienten (10%) eine zweitgradige Aortenklappeninsuffizienz vor. Bei acht Patienten (13%) liegt eine geringgradige

Aortenklappenstenose vor. Bei vier Patienten (7%) wurde echokardiographisch eine erstgradige, bei einem eine zweitgradige (2%) und bei einem eine drittgradige Insuffizienz der Mitralklappe diagnostiziert. Ein Patient weist eine zweitgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz auf.

Bei drei Patienten (5%) kommt eine Ektasie und bei zwei Patienten (3%) ein Aneurysmen der Aorta ascendens zur Darstellung. Bei diesen fünf Patienten liegt entweder eine funktionell bicuspide Aortenklappe oder eine bisupidal angelegte Aortenklappe vor. Bei keinem Patienten zeigt sich aktuell eine Ektasie der Aorta descendens.

Die Funktionsuntersuchung zeigt in dem Kollektiv eine Ejektionsfraktion von $75\pm 7\%$. Bei keinem ist die linksventrikuläre Funktion mit einer Ejektionsfraktion $\leq 54\%$ eingeschränkt. Die enddiastolische Wanddicke der linksventrikulären Hinterwand (LVHWd) ist in dem Kollektiv im Mittel $10,6\pm 2,7$ mm und bei 20% ≥ 12 mm. Die enddiastolische Wanddicke des Inter-ventrikularseptums (IVSd) ist im Mittel $9,9\pm 2$ mm und bei 14% ≥ 12 mm. Bei 23% liegt per Definition eine linksventrikuläre Hypertrophie mit mindestens einer der beiden gemessenen Wanddicken ≥ 12 mm vor. Der enddiastolische Durchmesser ist in dem Kollektiv im Mittel 50 ± 5 mm. Bei zwei Patienten (3%) liegt eine geringgradige linksventrikuläre Dilatation mit einem LVDd von 58 und 59 mm vor.

4.2.7. Langzeitblutdruckmessung

Bei den 31 durchgeführten 24-h-RRs beträgt tagsüber im Durchschnitt der mittlere Blutdruck systolisch 130 ± 14 mmHg diastolisch 75 ± 12 mmHg. Nachts wurde ein mittlerer Blutdruck von systolisch 116 ± 13 mmHg und diastolisch 63 ± 9 mmHg ermittelt. Bei neun Personen (29%) ist eine Tag-Nacht-Rhythmik nur eingeschränkt erkennbar. Im Durchschnitt liegt der über 24 Stunden gemittelte systolische Blutdruck bei 126 ± 13 mmHg. Bei zehn Patienten (32%) ist er > 133 mmHg. Der mittlere diastolische Blutdruck ist im Gesamt-durchschnitt 70 ± 11 mmHg. Bei 7 Patienten (23%) ist er > 78 mmHg.

Insgesamt liegt bei 13 Patienten (42%, N=31) ein Hypertonus in der 24-Stunden-Blutdruckmessung vor, mit einem mittleren systolischen Blutdruck über 133 mmHg und/oder einem diastolischen Blutdruck über 78 mmHg.

4.2.8. Magnetresonanztomographie

Es wurden 39 MRT-Untersuchungen durchgeführt. Bei 37 Patienten wurden im MRT die Vmax und der Volumenfluss an der Isthmusregion der Aorta bestimmt. Im Mittel fließen 49 ± 12 ml über den Isthmus. Im Mittel wurde eine Vmax von $2,03 \pm 0,57$ m/s gemessen. Daraus lässt sich ein mittlerer Druckgradient von 17 ± 10 mmHg berechnen (Tabelle 13, Abbildung 8). Bei 9 Patienten (26%, N=35) liegt eine Restenose mit einem Gradienten ≥ 25 mmHg vor. Bei drei Patienten mit Restenose im MRT liegt weder echokardiographisch noch bei der Blutdruckmessung zwischen oberer und unterer Extremität ein Hinweis auf eine Restenose vor.

Tabelle 13: Gradient im MRT an der Isthmusregion in mmHg

n	m	SD	Median
37	17	10	14

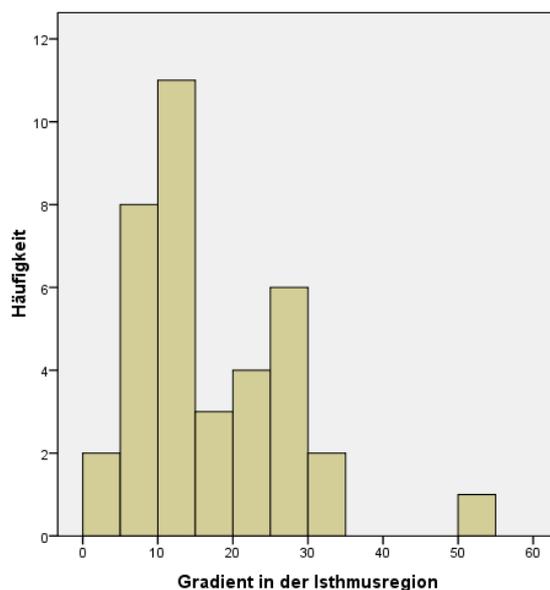


Abbildung 8: Gradient an der Isthmusregion in mmHg

Bei allen 39 Patienten wurden eine MR-Angiographie durchgeführt und die Durchmesser der Aorta ausgemessen. In der Isthmusregion ist der Durchmesser 11 ± 3 mm. Beim Durchtritt durch das Diaphragma weist die Aorta im Mittel einen Durchmesser von 18 ± 2 mm auf. Damit beträgt der Durchmesser der Aorta an der Aortenisthmusregion im Mittel $63 \pm 14\%$ des Durchmessers beim Durchtritt durch das Diaphragma. 15 Patienten (40%, N=39) weisen auf der Höhe der ISTA einen Durchmesser von $< 60\%$ der Weite der Aorta auf

Diaphragmahöhe auf. Der Aortenbulbus hat im Mittel einen Durchmesser von 28 ± 7 mm. Bei drei Patienten (8%, N=39) kommt eine Ektasie und bei zwei Patienten (5%, N=39) ein Aneurysma der Aorta ascendens zur Darstellung.

Die myokardiale Masse ist im Mittel 131 ± 38 g. Bei 12 Patienten (31%, N=39) liegt eine linksventrikuläre Hypertrophie vor. Bei einem Patienten (3%, N=39) liegt eine geringgradige linksventrikuläre Dilatation vor. Die Ejektionsfraktion ist in dem Kollektiv im Mittel $64\pm 5\%$. Bei keinem Patienten ist die linksventrikuläre Funktion mit einer Ejektionsfraktion $\leq 54\%$ eingeschränkt.

Bei 29 Patienten wurde die Aortenklappe mittels MRT speziell untersucht. Dabei kam bei 15 Patienten eine trikuspide Aortenklappe zur Darstellung. Bei 14 Patienten (48%, N=29) ist das Flussprofil bicuspide, wovon drei Klappen bicuspide angelegt sind, vier funktionell bicuspide sind und bei sieben Patienten durch die MRT keine Unterscheidung zwischen funktionell und anatomisch bicuspide möglich war. Bei drei Patienten (10%, N=29) kommt eine Aortenklappeninsuffizienz mit einer Regurgitation zwischen 3 und 5 ml und bei einem Patienten (3%, N=29) von 10 ml zur Darstellung.

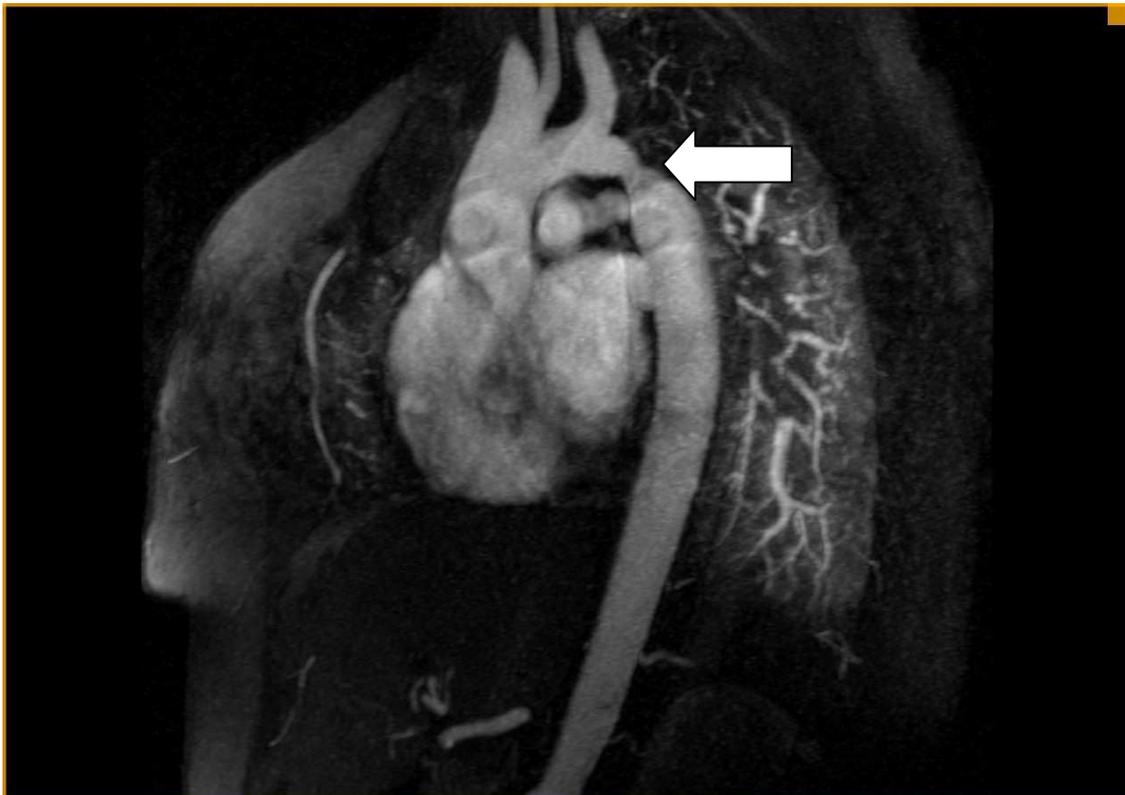


Abbildung 9: MR-Angiographie des Patienten ID-Nr. 65: Restenose (Vmax 2,7 m/s, DCoa/DAOD 32%)

4.2.9. Spiroergometrie/ Ergometrie

Bei 40 Patienten wurde ein Belastungstest durchgeführt. Davon waren 25 Spiroergometrien und 15 Ergometrien. Bei 11 Patienten musste der Belastungstest wegen einem pathologischen Blutdruckanstieg vorzeitig abgebrochen werden. Bei den übrigen 29 Patienten wurden die Belastungstests bis zur Ausbelastung oder bis zur Erschöpfung durchgeführt. Die Belastungsphase dauerte zwischen 4 und 13, im Mittel 8 ± 2 Minuten. Bei den 29 Personen, deren Belastungstests nicht abgebrochen werden mussten, dauerte die Belastungsphase zwischen sechs und 13, im Mittel 9 ± 2 Minuten.

Sechs Patienten (15%) gaben Beschwerden an. Vier Patienten litten unter Dyspnoe am Ende der Belastungsphase, ein Patient beklagte Kopfschmerzen und Unwohlsein unter Maximalbelastung bei einem Blutdruck von 233/68 mmHg und bei einem Patienten kam es in der Erholungsphase zu einer vegetativen Dysregulation mit einem raschen Blutdruckabfall mit Schwindel und Übelkeit.

Bei keinem der Patienten traten unter Belastung Herzrhythmusstörungen oder eine relevante ST-Streckensenkung auf.

Es wurde eine Maximalleistung zwischen 50 und 250 Watt, im Mittel 156 ± 45 Watt erreicht. Im Verhältnis zum Körpergewicht wurde eine Leistung zwischen 0,8 und 3,8 Watt/kgKG, im Mittel $2,14\pm 0,62$ Watt/kgKG erreicht. Es wurden im Mittel $82\pm 24\%$ des Referenzwertes erreicht (siehe Abbildung 10). 80% der Patienten erreichten weniger als den erwarteten Referenzwert. Bei den 29 Personen, bei denen die Belastung nicht abgebrochen werden musste, wurden zwischen 70 und 236 Watt, im Mittel $161,97\pm 42$ Watt beziehungsweise $2,3\pm 0,57$ Watt/kgKG erreicht ($90\pm 22\%$ des Referenzwertes). 66% erreichten weniger als den erwarteten Referenzwert.

Der systolische Blutdruck stieg im Mittel von in Ruhe 130 ± 20 mmHg auf 206 ± 34 mmHg unter Belastung an. Der diastolische Blutdruck stieg im Mittel von 78 ± 15 mmHg auf 90 ± 21 mmHg an. Bei 16 Patienten (40%) liegt ein Belastungshypertonus vor, wobei der systolische Blutdruck den errechneten Referenzwert bei submaximaler Belastung übersteigt.

Die Herzfrequenz stieg im Mittel von in Ruhe 80 ± 14 Schläge/min auf maximal 152 ± 23 Schläge/min unter Belastung an. Damit wurden $81\pm 14\%$ der

altersabhängigen maximalen Herzfrequenz erreicht (Abbildung 11). 90% der Patienten erreichten weniger als den Referenzwert. Bei den 29 Patienten, bei denen der Belastungstest nicht wegen dem Blutdruckanstieg abgebrochen werden musste, stieg die Herzfrequenz von im Mittel in Ruhe 83 ± 15 Schläge/min auf 162 ± 17 Schläge/min unter Maximalbelastung an ($87\pm 10\%$ des Referenzwertes). 92% erreichten eine niedrigere HFmax als der Referenzwert beträgt. 4 Patienten nehmen β -Blocker zum Zeitpunkt des Belastungstests ein (10%, N=40).

Bei den 25 Spiroergometrien kam es in drei Fällen zu Fehlmessungen der Atemgase, so dass die Messwerte aus den Untersuchungen nicht berücksichtigt werden können. Bei den verbleibenden 22 Spiroergometrien war der Ruhepuls 81 ± 14 Schläge/min und der Blutdruck in Ruhe $129\pm 16/79\pm 11$ mmHg. Die Sauerstoffaufnahme in Ruhe war im Mittel $0,28\pm 0,12$ l/min beziehungsweise $3,8\pm 1,6$ ml/min/kg, der Sauerstoffpuls $3,91\pm 1,9$ ml/Herzschlag, der respiratorische Quotient lag bei $0,7\pm 0,18$.

Bei 21 Personen wurde die anaerobe Schwelle bei der Spiroergometrie erreicht. Diese wurde im Mittel nach $6,3\pm 2,4$ Minuten bei einer mittleren Leistung von 120 ± 50 Watt beziehungsweise $1,5\pm 0,63$ Watt/kgKG erreicht ($60\pm 20\%$ des Referenzwertes für die Maximalleistung). Die Herzfrequenz war im Mittel bei 130 ± 20 Schlägen/min und der Blutdruck lag bei $181\pm 32/83\pm 18$ mmHg. Der RER war im Mittel $0,97\pm 0,9$. Die VO₂ lag bei $1,39\pm 0,49$ l/min beziehungsweise $18,52\pm 7,34$ ml/min/kg ($47\pm 15\%$ des Referenzwertes der VO₂max). Bei 30% der Patienten war die VO₂vAT kleiner als 40%. Der O₂-Puls war im Mittel $10\pm 3,8$ ml/Herzschlag ($68\pm 21\%$ des Referenzwertes) und die DVO₂/DWR lag bei 21 ± 5 ml/min/Watt ($80\pm 29\%$ des Referenzwertes).

Bei 14 Personen wurde bei der Spiroergometrie eine Ausbelastung erreicht. Diese wurde im Mittel nach $9,6\pm 1,9$ Minuten bei einer mittleren Leistung von 172 ± 52 Watt beziehungsweise $2,33\pm 0,66$ Watt/kgKG erreicht ($86\pm 19\%$ des Referenzwertes). Die Herzfrequenz war im Mittel bei 166 ± 120 Schlägen/min und der Blutdruck lag bei $197\pm 34/94\pm 19$ mmHg. Die RER war im Mittel $1,21\pm 0,16$. Die VO₂max lag bei $1,83\pm 0,46$ l/min beziehungsweise $24\pm 5,6$ ml/min/kg ($64\pm 14\%$ des Referenzwertes) (siehe Abbildung 12).

Der O₂-Puls war im Mittel $11 \pm 2,8$ ml/Herzschlag ($75 \pm 13\%$ des Referenzwertes) und die DVO₂/DWR lag bei $9,94 \pm 1,43$ ml/min/W ($83 \pm 13\%$ des Referenzwertes). 71% der Patienten weisen eine DVO₂/DWR auf, die unter 10 ml/min/W liegt.

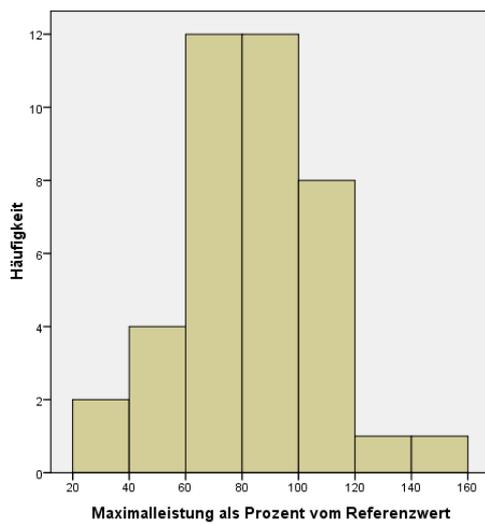


Abbildung 10: Maximalleistung in Prozent des Referenzwertes

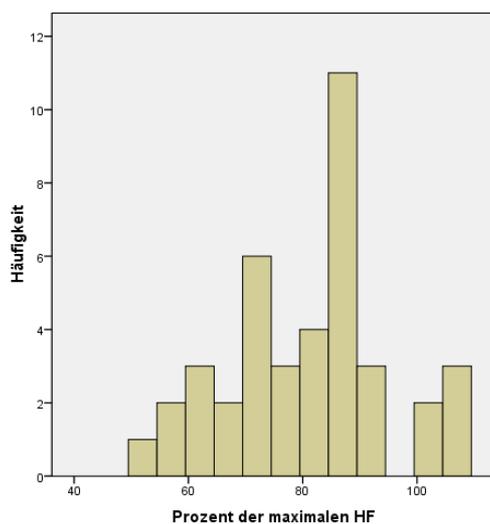


Abbildung 11: maximale Herzfrequenz in Prozent vom Referenzwert

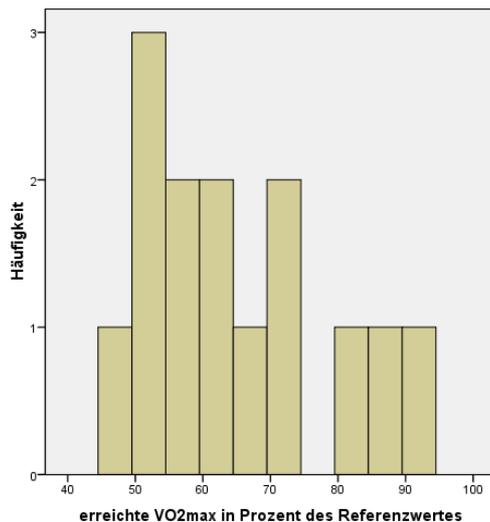


Abbildung 12: maximale Sauerstoffaufnahme in Prozent vom Referenzwert

4.3. Zusammenfassung der Langzeitergebnisse

Im Folgenden werden die Langzeitergebnisse und Spätkomplikationen nach ISTA-Korrektur anhand der Daten aus den Akten und den Ergebnissen der Nachuntersuchung von den 60 Patienten zusammengefasst, die im UKH nachuntersucht worden sind.

Aneurysma

Bei drei Patienten hat sich im Verlauf eine Ektasie (5%, N=60) und bei zwei Patienten ein Aneurysma der Aorta ascendens (2%, N=60) entwickelt. Diese fünf Patienten weisen alle eine funktionell bicuspidale oder bicuspidale angelegte Aortenklappe auf. Bei einem Patienten mit Zustand nach Subclavian-flap-plastik und Angioplastie entwickelte sich ein Aneurysma der Aorta descendens (2%, N=60).

Subclavian-Steal-Syndrom

Bei einem Patienten besteht der Verdacht auf ein Subclavian-Steal-Syndrom (2%, N=60).

Hypertonus

In dem Kollektiv leiden 36 der 60 Personen unter einem Hypertonus, die Prävalenzrate ist 60%. Von den 36 Patienten mit Hypertonus sind 27 beschwerdefrei (75%, N=36). Die Patienten mit Hypertonus setzen sich wie folgt zusammen. 20 Patienten (33%, N=60) nehmen eine antihypertensive Pharmakotherapie ein. Bei den Einzelmessungen des Blutdruckes in Ruhe liegen in dem Kollektiv bei 25 Patienten (42%, N=60) hypertensive Blutdrücke

vor. Bei 13 der durchgeführten 24-h-RRs (42%, N=31) zeigen sich hypertensive Werte. Bei drei Messungen (10%, N=31) wurde mittels der 24-h-RR ein Hypertonus diagnostiziert bei normotensiven Blutdruckwerten in der Einzelmessung.

Bei den durchgeführten Belastungstests musste dieser bei elf Patienten (28%, N=40) wegen eines pathologischen Blutdruckanstiegs abgebrochen werden. Bei 16 Patienten (40%, N=40) wurde ein Belastungshypertonus diagnostiziert. Bei sieben Belastungstests (17%, N=40) wurde ein Belastungshypertonus diagnostiziert bei normotensiven Blutdruckwerten in der Einzelmessung.

Zu hypertensiven Krisen im Verlauf kam es bei drei der Patienten des Kollektivs (5%, N=60).

Restenose

Nach der oben angeführten Definition ist bei 21 der 60 Personen eine Restenose nachweisbar, die Prävalenzrate ist 35%. Bei sechs Patienten (10%, N=60) ist die Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität > 20 mmHg. Bei 18 Patienten (30%, N=60) liegt echokardiographisch eine Restenose bei einer $V_{max} \geq 2,5$ m/s vor. Bei vier Patienten (6%, N=60) kommt ein grenzwertiges diastolisches Nachströmen zur Darstellung. Bei neun Patienten (26%, N=35) ist in der MRT eine Restenose bei einer $V_{max} \geq 2,5$ m/s nachweisbar, davon lag bei dreien weder klinisch noch echokardiographisch ein Hinweis auf eine Restenose vor. Betrachtet man den Quotienten des Diameters der ISTA und der Aorta descendens auf Diaphragmahöhe, weisen 15 Patienten (40%, N=39) einen Quotienten <60% auf und haben nach der Definition von Stern et al. (Stern et al., 1991) eine hämodynamisch wirksame Restenose. Würde man dieses Kriterium zur Definition einer Restenose mit berücksichtigen, dann würden 24 Patienten (40%, N=60) eine Restenose aufweisen.

Hypertonus versus Restenose

Von den 60 im UKH nachuntersuchten Patienten haben 36 einen Hypertonus und 21 eine Restenose. Die Prävalenzrate eines Hypertonus ist im Kollektiv 60% und die einer Restenose 35%. Damit ist die Prävalenzrate eines Hypertonus in dem Kollektiv 1,7 fach höher als die Prävalenzrate einer Restenose.

Bei 17 der 36 Patienten (47%, N=36), die einen Hypertonus aufweisen, liegt per Definition keine Restenose vor. Von den 17 Patienten mit Hypertonus weisen

drei Patienten eine milde Restenose nach der Definition von Stern et al. (Stern et al., 1991) mit einem DCoa/DAOd < 60% auf. Vergleicht man die Patienten ohne relevante Restenose mit Hypertonus (N=17) mit den Patienten die weder einen Hypertonus noch eine Restenose aufweisen (N=22), besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,97$) zwischen den Mittelwerten des DCoa/DAOd (jeweils N=10) in beiden Gruppen. Die Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität ist im Mittel bei den Patienten ohne Restenose mit Hypertonus (N=17) mit 2 ± 11 mmHg geringgradig höher als bei den Patienten ohne Hypertonus (N=22) mit -4 ± 12 mmHg. Der Unterschied der Mittelwerte der Blutdruckdifferenz verfehlt die Signifikanz ($p=0,72$). Zwei Patienten (3%, N=60) haben per Definition eine Restenose, ohne dass ein Hypertonus vorliegt.

Körperliche Leistungsfähigkeit

Die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit ist in dem untersuchten Kollektiv vermindert. Es sind in dem Kollektiv sowohl die maximale Leistungsfähigkeit (Wmax) als auch die Herzfrequenz unter Maximalleistung (HFmax) vermindert. Nur 10% der Patienten nehmen β -Blocker ein. Es zeigten sich unter dem erwarteten Referenzwerten liegende Mittelwerte bei der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO2max), bei dem Sauerstoffpuls (O2-Pulsmax) und bei der aeroben Kapazität (DVO2/DWR) (siehe Tabelle 14).

Die Sauerstoffaufnahme bei der anaeroben Schwelle war mit $18,5\pm 7,3$ ml/min/kg (N=21). Das entspricht $47\pm 15\%$ des Referenzwertes der VO2max. Bei 30% der Patienten war die VO2vAT kleiner als 40%, was ein Hinweis auf eine eingeschränkte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit ist.

Tabelle 14: Unter Maximalleistung in dem Kollektiv erreichte Werte

Messwert	n	m	% des Referenzwertes
Wmax	40	$2,1\pm 0,6$ Watt/kgKG	$82\pm 24\%$
HFmax	40	152 ± 23 Schläge/min	$81\pm 14\%$
VO2max	14	24 ± 6 ml/min/kgKG	$64\pm 14\%$
O2-Pulsmax	14	11 ± 3 ml/Herzschlag	$75\pm 13\%$
DVO2/DWR	14	10 ± 1 ml/min/Watt	$83\pm 13\%$

Patienten ohne regelmäßige kardiologische Betreuung

Sieben Patienten die nachuntersucht wurden, befanden sich vorher seit Jahren nicht in kardiologischer Betreuung. Bei 3 von 7 wurde eine Restenose, bei 5 von 7 ein behandlungsbedürftiger Hypertonus, bei 2 von 7 eine linksventrikuläre Hypertrophie und bei einem von 7 ein Aneurysma der Aorta ascendens diagnostiziert.

5. DISKUSSION

5.1. Aussagefähigkeit der Untersuchung

In die retrospektive Datenanalyse konnten nicht die Daten von allen erwachsenen Patienten, die seit 1976 im UKH in Behandlung waren aufgenommen werden, da auf die Akten von den Patienten, die über 20 Jahre nicht zu Kontrolluntersuchung waren, nicht zugegriffen werden konnte. Ein systematischer Fehler durch eine eigene Selektion der Patienten hat nicht stattgefunden, da die Daten von allen Patienten, deren Akten zugreifbar waren, in die Untersuchung einbezogen wurden.

Die Aussagefähigkeit der Nachuntersuchung der Patienten nach korrigierter ISTA ist dadurch eingeschränkt, dass nur ein kleiner Teil (35%) der Patienten, die ursprünglich im UKH wegen einer ISTA in Behandlung waren, nachuntersucht werden konnte. Eine Eigenselektion hat nicht stattgefunden, da alle Patienten angeschrieben wurden, von denen mit Hilfe von Akten, Computerarchiven des UKH oder online Telefonverzeichnissen eine Adresse des Patienten oder der Eltern auszumachen war. Es erfolgte ein Anruf bei den Patienten, mit bekannter Telefonnummer, um zu erfragen, ob eine Teilnahme an der Nachuntersuchung gewünscht wird. Von 65% der ursprünglich im UKH behandelten Patienten war die aktuelle Adresse nicht auffindbar oder die Teilnahme wurde abgelehnt oder es wurde auf das Anschreiben nicht reagiert. Bei einer Nachuntersuchung von Collin et al. konnten 10 Jahre postinterventionell in Salt Lake City in den USA 21 von 36 Patienten (58%) untersucht werden (Collin, 2005). Der Standort Halle in den neuen Bundesländern erklärt die Schwierigkeit der Patientenrekrutierung möglicherweise teilweise, da einerseits eine starke Abwanderung in andere Wohnorte und andererseits ein ausgeprägter Wechsel der Wohnungen innerhalb von Halle nach 1989 stattgefunden hat.

Bei dem nachuntersuchten Kollektiv handelt es sich um Patienten, die zu 88% regelmäßig in kardiologischer Betreuung sind. Möglicherweise handelt es sich bei diesem Kollektiv um die Patienten, die gesundheitsbewußter leben als die anderen. Von den sieben Patienten des Kollektivs, die vorher nicht regelmäßig kardiologisch betreut wurden, weist ein großer Anteil pathologische Befunde auf. Bei 3 von 7 wurde eine Restenose, bei 5 von 7 ein behandlungsbedürftiger

Hypertonus, bei 2 von 7 eine linksventrikuläre Hypertrophie und bei einem von 7 eine Ektasie der Aorta ascendens diagnostiziert. Es kann vermutet werden, dass diese Patienten exemplarisch aufzeigen, wie häufig pathologische Befunde bei Patienten vorliegen, die nicht regelmäßig in kardiologischer Behandlung sind.

Bei den Patienten, die nachuntersucht wurden, konnten leider nicht immer alle geplanten Untersuchungen durchgeführt werden. Die fehlende Motivation Zeit und Aufwand für zusätzliche Untersuchungen zu investieren, Sorge vor unangenehmen Untersuchungen und die Angst davor, dass ein pathologischer Befund erhoben wird, scheinen dabei eine Rolle zu spielen. Einige Patienten meldeten sich gar nicht für ergänzende Untersuchungen an, einige wollten keine Atemmaske während des Belastungstests aufsetzen und überraschend viele wollten keine 24-h-RR durchführen lassen.

5.2. Zeitpunkt, Symptomatik und Befund bei Erstdiagnose

Die Erstdiagnose wurde im Mittel mit 3,2 Jahren gestellt. Bei annähernd der Hälfte der Patienten (48%) wurde die Erstdiagnose erst nach Vollendung des ersten Lebensjahres gestellt. Wenn man bedenkt, dass zum Zeitpunkt der Erstdiagnose annähernd alle Patienten die typischen klinischen Zeichen einer ISTA (Herzgeräusch, Hypertonus, Blutdruckdifferenz) aufgewiesen haben, kann man vermuten, dass durch eine genauere Erhebung des klinischen Befundes mit Palpation, Auskultation und Blutdruckmessung an allen vier Extremitäten, bei einigen Patienten früher die Erstdiagnose gestellt hätte werden können. Insgesamt zeigt sich, dass der klinische Befund der Schlüssel zur Diagnosestellung ist, da die Beschwerden der Patienten nicht spezifisch für eine ISTA sind. Dies zeigte sich auch bei der Auswertung der Fragebögen bei den Patienten nach ISTA-Korrektur. Der Großteil der Patienten ist beschwerdefrei und die angegebenen Beschwerden sind eher unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen und Belastungsdyspnoe.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind bei 37% (N=104) der Patienten zusätzliche kardiovaskuläre Fehlbildungen diagnostiziert worden. Die häufigste zusätzliche Fehlbildung ist die bicuspide Aortenklappe, die initial bei 24% (N=104) der Patienten nachweisbar war. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung liegt die Prävalenz einer funktional bicuspiden Aortenklappe in dem

nachuntersuchten Kollektiv mit 41% (N=60) (davon 58% funktionell bicuspide und 42% bicuspide angelegt) deutlich höher. Dies ist mit dem technischen Fortschritt der Bildgebung erklärbar. Die Angaben in der Literatur liegen zwischen 45% (Apitz, 2003) und 85% (Gatzoulis, 2003).

5.3. Kurzfristige Interventionsergebnisse und Frühkomplikationen

In dem Kollektiv wurde keine BA mit Stenteinlage durchgeführt, so dass nur die Ergebnisse der BA und der OP beschrieben werden konnten.

5.3.1. Beseitigung der Stenose

In den meisten Fällen (88%) konnte als kurzfristiges Interventionsergebnis die Stenose erfolgreich beseitigt werden. Die Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität wurde durch die Interventionen signifikant gesenkt ($p < 0,0001$), im Mittel von 59 ± 23 mmHg auf 11 ± 12 mmHg. Bei 88% der 131 Interventionen war die Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität postinterventionell ≤ 20 mmHg. Die erhobenen Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen der Reviewartikel von Ovaert et al. (Ovaert et al., 1998) und Carr (Carr, 2006) überein.

Bei den 19 Angioplastien wurde die Blutdruckdifferenz von im Mittel 41 ± 11 mmHg auf 13 ± 13 mmHg gesenkt. Bei 83% (N=19) liegt postinterventionell per Definition keine relevante Reststenose vor. Bei Ovaert et al. zeigt sich eine erfolgreiche Beseitigung der Stenose durch eine Angioplastie bei 78-91% und bei Carr bei 78-92% (Mittelwert 85%, N=633) der Patienten.

Durch die 116 operativen Eingriffe wurde die Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität von im Mittel 62 ± 23 mmHg auf 11 ± 12 mmHg gesenkt. Bei 89% liegt postinterventionell keine relevante Reststenose vor. Bei Carr zeigt sich eine erfolgreiche Beseitigung der Stenose bei 91-100% (Mittelwert 98%).

Die Analyse der Daten des UKH hat in Übereinstimmung mit der Literatur ergeben, dass sowohl durch die unterschiedlichen operativen Verfahren als auch durch die Ballonangioplastie der Gradient in den meisten Fällen zunächst erfolgreich beseitigt werden kann. Der prozentuale Anteil an Reststenosen ist unmittelbar postinterventionell nach der Ballonangioplastie geringgradig höher als nach der operativen Korrektur.

5.3.2. Beseitigung des Hypertonus

Bei den meisten Patienten konnte der systolische Blutdruck durch die Intervention deutlich gesenkt werden. Der systolische Blutdruck wurde durch die 131 Interventionen signifikant gesenkt ($p < 0,0001$), im Mittel von 152 ± 19 mmHg auf 121 ± 14 mmHg. Bei 96% (N=131) ist er postinterventionell ≤ 140 mmHg.

Durch die 19 Angioplastien wurde der systolische Blutdruck von im Mittel 145 ± 9 mmHg auf 124 ± 10 mmHg gesenkt. Bei 100% ist der Blutdruck postinterventionell ≤ 140 mmHg. In dem Reviewartikel von Carr (Carr, 2006) zeigte sich eine Beseitigung des Hypertonus bei 18 bis 88% (Mittelwert 61%).

Durch die 116 operativen Eingriffe wurde der systolische Blutdruck von im Mittel 154 ± 19 mmHg auf 122 ± 15 mmHg gesenkt. Bei 96% ist der Blutdruck postinterventionell ≤ 140 mmHg. In dem Reviewartikel von Carr (Carr, 2006), zeigte sich eine erfolgreiche Beseitigung des Hypertonus in 13 bis 76% (Mittelwert 64%).

Da die meisten Interventionen in dem untersuchten Kollektiv im Kindesalter durchgeführt wurden und daher andere Normerte für die Definition eines Hypertonus als im Erwachsenenalter vorliegen, kann über die Prävalenz eines Hypertonus postinterventionell in dem Kollektiv nur eine eingeschränkte Aussage getroffen werden. Bei Kindern, bei denen der Blutdruck kleiner als 140 mmHg ist, kann dennoch ein Hypertonus mit einem Blutdruck oberhalb der größenabhängigen 97. Perzentile vorliegen. Folglich ist der tatsächliche Anteil an Patienten mit erfolgreich beseitigtem Hypertonus geringer als der angegebene Anteil der Patienten mit postinterventionellem Blutdruck ≤ 140 mmHg. Dies erklärt möglicherweise die Tatsache, dass in dem untersuchten Kollektiv der Anteil an Patienten mit einem postinterventionellem Blutdruck ≤ 140 mmHg deutlich größer ist als der Anteil an Patienten mit erfolgreich beseitigtem Hypertonus in dem Reviewartikel von Carr.

Insgesamt zeigt die Analyse der Daten und die Literaturrecherche, dass sowohl durch eine operative ISTA-Korrektur als auch durch eine Ballonangioplastie in dem Großteil der Fälle ein Hypertonus erfolgreich beseitigt werden kann. Die Erfolgsrate ist kurzfristig bei beiden Methoden annähernd gleich und nur geringgradig höher nach der Ballonangioplastie.

5.3.3. Frühkomplikationen

Bei 17% der 135 Interventionen, die zwischen 1973 und 2005 (im Mittel 1988) durchgeführt wurden, kam es zu Frühkomplikationen. Die Frühmortalität lag bei 0,7%.

Bei den 19 Ballonangioplastien ist in dem Kollektiv keiner der Patienten verstorben. Die Mortalität bei Angioplastien wird bei Freund (Freund, 1998) kleiner als 1% angegeben. Bei 11% (N=19) der Fälle kam es zu Frühkomplikationen, die alle nicht schwerwiegend waren. In dem untersuchten Kollektiv kam es bei einer Person zu einer Stenose der Arteria femoralis (5%) und bei einer anderen zu postoperativen Fieber (5%). In der Literatur finden sich als mögliche Sofortkomplikationen einer Angioplastie eine Femoralarterienstenose (10-16%), die vor allem bei Neugeborenen und Kleinkindern auftritt (Ovaert et al., 1998), sowie die Entstehung von Aortendissektion und Aortenaneurysmen an der Stelle der Ballondilatation und in seltenen Fällen (<2%) neurologische Ausfälle (Carr, 2006).

Die Frühmortalität bei den 116 Operationen betrug 0,9%. Ein Patient verstarb am ersten postoperativen Tag an einer Ruptur eines Aneurysma dissecans. Die in dem Kollektiv gezeigte geringe operative Frühmortalität stimmt mit den Angaben in der Literatur überein (Gatzoulis, 2003, Cohen et al., 1989)(Kuroczinski, 2002, Hager et al., 2009). Die Operationsletalität bei Patienten mit isolierter ISTA, die heutzutage operiert werden, wird bei Gatzoulis et al. (Gatzoulis, 2003) mit weniger als 1% angegeben. Bei Rothman (Rothman, 1998) wird eine höhere Operationsletalität von 3-32% beschrieben. Dieses liegt vermutlich daran, dass in seiner Analyse Daten von Patienten ausgewertet wurden die deutlich früher (zwischen 1946 und 1994) operiert wurden. Bei 18% der 116 Operationen traten Komplikationen auf, die teilweise lebensbedrohlich waren. Es gab drei schwerwiegende Frühkomplikationen. Zweimal kam es intraoperativ zu einer kardiorespiratorischen Insuffizienz und einmal zu einer Aortenruptur ohne letalen Ausgang. Weitere häufig aufgetretene Frühkomplikationen waren eine postoperative intrathorakale Blutung (3%, N=116), ein Pneumothorax (3%, N=116) und eine Anämie (3%, N=116). Das sind die Frühkomplikationen, die auch in der Literatur beschrieben werden (Apitz, 2003, Mullen, 2003, Hager, 2008). Eine Querschnittslähmung, die laut

Literatur in 0,5-1% der Fälle auftreten kann (Connolly, 1998), wurde erfreulicherweise nicht beobachtet.

In dem untersuchten Kollektiv ist in Übereinstimmung mit der Literatur die Komplikationsrate gering. Schwerwiegenden Komplikationen können im Einzelfall auftreten und werden bei operativer Korrektur häufiger als bei der Ballonangioplastie beobachtet.

5.4. Mittel- und langfristige Ergebnisse und Spätkomplikationen

5.4.1. Restenose

Bei den meisten Patienten konnte die ISTA durch die Interventionen mit einem guten Ergebnis korrigiert werden. Durch 88% der 131 Interventionen konnte die Stenose als kurzfristiges Interventionsergebnis erfolgreich beseitigt werden. Es lässt sich ein Anstieg der Prävalenz einer Restenose im postinterventionellen Verlauf beobachten. Zum Zeitpunkt der Erhebung des aktuellen Gesundheitszustandes bei den Patienten mit einem mittleren Alter von 29 Jahren und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 17 Jahren, ist bei 21 der 60 Patienten (35%) eine Restenose nachweisbar. Hager et al. (Hager et al., 2009) fanden bei der Analyse der Daten von 191 Patienten mit operativ korrigierter ISTA eine Prävalenz einer Restenose von 22%. Man beachte hierbei, dass die Angaben zur Restenoserate im Langzeitverlauf nach Ballonangioplastie abhängig davon variiert, ob eine native ISTA oder eine Rekoarktation dilatiert wird und in welchem Alter die Intervention durchgeführt wird. Bei Durchführung einer Angioplastie im Neugeborenen- und Säuglingsalter liegt sie zwischen 77-83% und bei älteren Kindern und Erwachsenen zwischen 7-10% (Rao et al., 1996, Mendelsohn et al., 1994).

Drei der Restenosen wurden in der MRT diagnostiziert, ohne dass klinisch oder echokardiographisch Hinweise auf eine Rekoarktation vorgelegen haben. Den ergänzenden Stellenwert der MRT zur Diagnostik einer Rekoarktation unterstützt auch eine Studie von Puranik et al. (Puranik et al., 2009). Es wurden 50 MRTs von Patienten mit korrigierter ISTA (im Mittel 20 Jahre nach der Intervention) retrospektiv analysiert, wovon 34% klinisch indiziert waren und 64% routinemäßig durchgeführt wurden. Es wurde bei 34% eine schwere und bei 34% eine milde Rekoarktation diagnostiziert, wobei zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede der Prävalenz vorgelegen haben.

5.4.2. Aneurysmen

Bei einem Patienten mit Zustand nach Subclavian-flap-plastik und Angioplastie entwickelte sich ein Aneurysma der Aorta descendens (2%, N=60). Die Häufigkeit eines Aneurysmas der Aorta descendens bei Patienten mit korrigierter ISTA im Langzeitverlauf variiert in der Literatur zwischen 0% (Puranik et al., 2009) und 9% (Hager et al., 2009).

Bei drei Patienten hat sich im Verlauf eine Ektasie (5%, N=60) und bei zwei Patienten ein Aneurysma der Aorta ascendens (2%, N=60) entwickelt. Die fünf Patienten mit Ektasie oder Aneurysma der Aorta descendens weisen alle eine funktionell bicuspidale oder bicuspidal angelegte Aortenklappe auf. Studien haben gezeigt, dass es bei einer bikuspidalen Aortenklappe häufiger zu einer Dilatation der Aorta ascendens kommt als bei trikuspidalen Aortenklappen (Puranik et al., 2009, Hahn et al., 1992, Ando et al., 1998). Diese tritt auch häufiger auf bei Patienten mit funktionell normalen bikuspidalen Klappen ohne Klappenstenose oder -insuffizienz. Diese Tatsache zeigt sich auch in anderen Studien (Ando et al., 1998, Hahn et al., 1992). Ursächlich für das Entstehen von Aneurysmen werden der Hypertonus einerseits und Veränderungen der Media der Aortenwand andererseits angesehen (Niwa et al., 2001, Vriend and Mulder, 2005b). Des Weiteren kann vermutet werden, dass bei der Entstehung von Aneurysmen der Aorta ascendens ein geändertes Flussprofil an einer bikuspidalen Aortenklappe eine Rolle spielt.

5.4.3. Leistungsfähigkeit

In der Literatur wird kontrovers diskutiert, ob bei Patienten mit korrigierter ISTA die körperliche Leistungsfähigkeit vermindert ist (Norozi et al., 2005, Diller et al., 2005, Trojnarska et al., 2007, Sigurdardottir and Helgason, 1996, Hager et al., 2008, Trojnarska et al., 2009). In dem untersuchten Kollektiv zeigt sich insgesamt eine verminderte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit. Sowohl die maximale Leistungsfähigkeit, die Sauerstoffaufnahme, der Sauerstoffpuls, die Aeroben Kapazität als auch die maximale Herzfrequenz sind im Vergleich zu den Referenzwerten erniedrigt.

In dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv zeigt sich eine maximale Leistungsfähigkeit von im Mittel 82% der erwarteten Referenzwerte (durchschnittlich 2,1 Watt/kgKG). Wenn nur die Ergebnisse der Belastungstests

berücksichtigt werden, die nicht frühzeitig abgebrochen werden mussten, zeigt sich eine mittlere Maximalleistung von 90% (durchschnittlich 2,3 Watt/kgKG). Heger et al. (Heger et al., 1997) kam bei der Untersuchung eines vergleichbaren Kollektivs (41 erwachsene Patienten im Alter von durchschnittlich 28 Jahren) zu einem ähnlichen Ergebnis von 89% Maximalleistung. Eine erniedrigte maximale Leistungsfähigkeit zeigte sich ebenfalls bei der Durchführung von Belastungstests mit einem größeren vergleichbaren Kollektiv nach ISTA-Korrektur (260 Patienten im Alter von durchschnittlich 30 Jahren) von Hager et al. (Hager et al., 2008). Die durchschnittlich erreichte Maximalleistung liegt in dieser Untersuchung mit 2,5 Watt/kgKG und etwas über dem Mittelwert des Kollektivs des UKHs. Zu einem anderen Ergebnis kamen Norozi et al. (Norozi et al., 2005). Es zeigte sich eine gleichwertige kardiopulmonale Leistungsfähigkeit bei Belastungstests mit 84 Kindern mit einfachen, korrigierten Herzfehlern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Die mittlere Maximalleistung liegt dabei mit 2,8 Watt/kgKG deutlich über dem Mittelwert in dem hier untersuchten Kollektiv. Möglicherweise kommt dieses Ergebnis dadurch zu Stande, dass das von Norozi untersuchte Kollektiv jünger ist und sich eine verminderte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit erst mit zunehmendem Alter entwickelt. Es wird dadurch deutlich, wie wichtig die Langzeitbetreuung der Patienten ist.

In dem Kollektiv zeigt sich eine erniedrigte maximale Herzfrequenz. Zu Bedenken ist, dass 10% der Patienten einen β -Blocker einnehmen, der einen Einfluss auf die maximale Herzfrequenz hat. Es liegt im Mittel eine maximale Herzfrequenz von 152/min vor. Das entspricht im Mittel 81% der altersabhängigen Referenzwerte. Auch unter Ausschluss der Patienten, die vorzeitig abbrechen mussten, zeigt sich eine maximale Herzfrequenz von 162/min. Dies entspricht 87% der Referenzwerte. Dem widerspricht das Ergebnis einer Studie von Siguroardottir et al. (Sigurdardottir and Helgason, 1996) mit 27 Patienten nach korrigierter ISTA und einer Kontrollgruppe von 27 Personen, bei der sich keine signifikanten Unterschiede der Pulsrate zwischen Patienten und Kontrollgruppe zeigte. Annähernd dasselbe Ergebnis, wie das im UKH untersuchte Kollektiv, zeigte eine Studie von Trojnarska et al. (Trojnarska et al., 2009). Es wurden bei 265 erwachsenen Patienten mit korrigierten angeborenen Herzfehlern, davon 74 Patienten mit korrigierter ISTA,

Spiroergometrien durchgeführt (mittleres Alter 34,4 Jahre, operiert mit im Mittel 9,2 Jahren). Dabei zeigte sich eine durchschnittliche maximale Herzfrequenz von 161/min (167/min bei den Patienten nach ISTA (Trojnarska et al., 2007)), was im Mittel 88% der Referenzwerte der maximale Herzfrequenz entspricht.

Bei dieser Studie zeigte sich in dem Kollektiv auch eine verminderte Sauerstoffaufnahme, die mit dem Schweregrad des angeborenen Herzfehlers korrelierte. Die maximale Sauerstoffaufnahme lag bei Patienten mit korrigierter ISTA bei der Studie von Trojnarska et al. (Trojnarska et al., 2009) im Mittel bei 27 ml/min/kg. Die VO₂max in dem im UKH untersuchten Kollektiv liegt mit 24 ml/min/kg in einer ähnlichen Größenordnung und entspricht im Mittel 64% der Referenzwerte. Bei der vAT liegt die O₂-Aufnahme im Mittel bei 19 ml/min/kg (im Mittel 47% der Referenzwerte für eine Maximalbelastung). Bei 30% der Patienten ist die VO₂vAT kleiner als 40% des Referenzwertes. Das ist ein Hinweis auf eine verminderte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit. Der O₂-Puls unter Maximalbelastung ist im Mittel niedriger als die Referenzwerte. Im Mittel werden 11 ml/Herzschlag erreicht (im Mittel 75% der Referenzwerte). Die aerobe Kapazität unter Maximalbelastung ist im Mittel niedriger als die Referenzwerte. Es werden im Mittel 10 ml/min/Watt erreicht (im Mittel 83% der Referenzwerte). Bei 71% ist sie kleiner als 10 ml/min/Watt als Ausdruck einer kardialen Leistungseinschränkung.

Die klinische Bedeutung einer eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit zeigt sich in einer Studie mit 335 Erwachsenen mit chronischen Herzerkrankungen von Diller et al. (Diller et al., 2005). Es liegt eine Korrelation zwischen einer niedrigen maximalen Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie und dem Risiko für Hospitalisation und Tod innerhalb von einem Nachbeobachtungszeitraum von zehn Monaten vor.

Die Gründe für eine verminderte Leistungsfähigkeit bei Patienten nach korrigierter ISTA sind noch unklar. Kardiale Funktionsstörungen als Folge der chronischen Druckbelastung des linken Ventrikels und Myokardminderperfusionsen bei frühzeitiger KHK sind wahrscheinlich. Zusätzlich spielt vermutlich ein Trainingsmangel eine Rolle. 40% der Patienten in dem untersuchten Kollektiv betreiben keinen Sport und 36% machen ein bis zwei Stunden pro Woche Sport. Eine Ursache dafür, dass in dem Kollektiv wenig Sport betrieben wird, liegt vermutlich darin, dass den Patienten entsprechend

früherer Lehrmeinungen in der Kindheit geraten wurde, nur eingeschränkt sportliche Aktivitäten durchzuführen. Der Trainingsmangel verstärkt das Risiko einer Adipositas, welche zusätzlich zur eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit beiträgt. 30% der Patienten des Kollektivs weisen eine Adipositas auf. Psychische Faktoren, wie die Autosuggestion ein „krankes Herz“ zu haben, könnten bei der eingeschränkten Leistungsfähigkeit ebenfalls eine Rolle spielen. Wenn heutzutage klar ist, dass die Hauptspätmortalität bei Patienten nach ISTA-Korrektur durch die Arteriosklerose der Herzkranzgefäße bedingt ist und Bewegungsmangel und Adipositas bekannte zusätzliche Risikofaktoren für einen Hypertonus und eine KHK sind, ist ein Umdenken notwendig. Sinnvoller als ein Sportverbot erscheint auf Grund des heutigen Wissensstandes die Ermutigung zu einer regelmäßigen adäquaten sportlichen Betätigung unter Vermeidung von Presssportarten, Spitzenbelastungen und starker Ausdauerbelastung.

5.4.4. Hypertonus

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass ein Großteil des Patientenkollektivs mit korrigierter ISTA unter einem arteriellen Hypertonus leidet. Zwar wurde die Prävalenz eines Blutdruckes ≥ 140 mmHg durch die durchgeführten 131 Interventionen von 91% auf 4% gesenkt. Es lässt sich jedoch ein Anstieg der Prävalenz eines Hypertonus im Verlauf beobachten. Zu dem Zeitpunkt der Erhebung des aktuellen Gesundheitszustandes bei den Patienten im mittleren Alter von 29 Jahren und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 17 Jahren leiden 60% (N=60) der Patienten an einem arteriellen Hypertonus. In einer Studie von Hager et al. (Hager et al., 2007) war die Prävalenz eines Hypertonus 57% in einem Kollektiv von 273 Erwachsenen mit im Mittel im neunten Lebensjahr korrigierter ISTA.

40% der Patienten (N=40) zeigen in den Belastungstests einen Belastungshypertonus. Bei sieben Belastungstests (17%, N=40) wird ein Belastungshypertonus diagnostiziert, obwohl die Patienten normotone Blutdrücke in den Einzelmessungen aufweisen. Das Vorkommen von Belastungshypertonus bei Patienten mit korrigierter ISTA wird auch in zahlreichen anderen Studien beschrieben (Sigurdardottir and Helgason, 1996, Heger et al., 1997, Instebo et al., 2004, Hager et al., 2008). Eine erhöhte

Prävalenz eines Belastungshypertonus von 28% zeigte sich bei der Durchführung von Belastungstests mit 260 Patienten nach ISTA-Korrektur (durchschnittliches Alter bei Nachuntersuchung 30 Jahre und zum Operationszeitpunkt 11 Jahre) von Hager et al. (Hager et al., 2008). Bei einer Studie von Heger et al. (Heger et al., 1997) zeigte sich bei Belastungstests mit 41 Erwachsenen nach ISTA-Korrektur bei fast der Hälfte der Patienten ein Belastungshypertonus (44%), davon hatten 56% normotone Blutdruckwerte in Ruhe.

Bei 13 der durchgeführten 24-h-RRs (42%, N=31) zeigen sich hypertensive Werte. Bei 3 Messungen (10%, N=31) wird mittels der 24-h-RR trotz normotensiver Blutdruckwerte in der Einzelmessung ein Hypertonus diagnostiziert. Hypertonus in der 24-h-RR bei normotonem Blutdruck in Einzelmessungen zeigt sich bei Patienten mit korrigierter ISTA auch in anderen Studien (Ruttenberg, 1999, Leandro et al., 1992). Leandro et al. (Leandro et al., 1992) führte eine Studie mit 20 Patienten mit korrigierter ISTA, die keine Hypertonus in Einzelmessungen und keine Restenose aufwiesen und einer Kontrollgruppe mit 20 Personen durch. Dabei zeigten die Personen nach korrigierter ISTA höhere Blutdrücke in der 24-h-RR als die Kontrollgruppe.

An möglichen Endorganschäden, die durch den Hypertonus verursacht werden können, wurde das Kollektiv hinsichtlich einer linksventrikulären Hypertrophie, Dilatation, Funktionseinschränkung und der Myokardperfusion unter Belastung untersucht. In dem Kollektiv zeigte sich echokardiographisch bei 23% (N=60) und in der MRT bei 31% (N=39) Prozent eine linksventrikuläre Hypertrophie. Bei 3% (N=60) zeigte sich echokardiographisch zusätzlich eine geringgradige linksventrikuläre Dilatation. Im MRT bestätigte sich diese (3%, N=39). Man beachte, dass sich bei der Studie von Leandro et al. gezeigt hat, dass schon leicht erhöhte Mittelwerte in der 24-h-RR mit dem Auftreten von einer höheren linksventrikulären Masse korrelieren. Eine linksventrikuläre Funktionsstörung mit verminderter Ejektionsfraktion zeigte sich bei keinem Patienten. In dem Kollektiv zeigte sich bei keinem Patienten eine relevante ST-Streckensenkung im Belastungstest als Hinweis auf eine Koronararteriosklerose mit Myokardischämie unter Belastung.

5.4.5. Hypertonus ohne Restenose

Nur ein Teil der Patienten mit einem arteriellen Hypertonus weist per Definition eine Rest- beziehungsweise Restenose im Isthmusbereich der Aorta auf. Bei 47% der Patienten, die einen Hypertonus aufweisen (N=36), liegt per Definition keine Restenose vor. Bei einer Studie von Hager et al. (Hager et al., 2007) weisen sogar 79% der Patienten mit Hypertonus keine Restenose auf. Dass das Risiko einen arteriellen Hypertonus zu entwickeln bei Patienten mit ISTA trotz erfolgreicher Korrektur höher als in der Normalbevölkerung ist, wurde in einer Studie von Heger et al. (Heger et al., 2005) demonstriert. An der Studie nahmen 36 Patienten mit korrigierter ISTA ohne relevante Restenose und eine Kontrollgruppe mit 25 Personen teil. Risikofaktoren für einen Hypertonus wie das Alter, der Body-Maß-Index, Nikotinkonsum und Hypercholesterinämie waren in beiden Gruppen gleichwertig verteilt. Diabetes mellitus kam in dem Kollektiv nicht vor. Von den Patienten mit erfolgreich korrigierter ISTA ohne Restenose wiesen 16 Patienten einen Hypertonus auf (44%). In der Kontrollgruppe litt keiner an Hypertonus, weder in Ruhe noch unter Belastung. Es gibt vielfältige Erklärungsansätze für die Ursachen eines Hypertonus bei Patienten, bei denen nach ISTA-Korrektur keine relevante Restenose vorliegt. Bei den durchgeführten Untersuchungen zeigt sich, dass es schon bei geringgradigeren Stenosen der Aorta, obwohl diese nicht nach den Kriterien der aktuellen Leitlinien (Apitz, 2003), Deanfield, 2003) einer relevanten Restenose entsprechen, zu einer hämodynamischen Auswirkung mit brachio-cephalen Hypertonus kommen kann. Bei den drei Patienten in dem Kollektiv des UKHs, die zwar keine Restenose nach den herkömmlichen Definitionen aufweisen, bei denen allerdings eine milde Restenose mit einem DCoa/DAOD < 60% nachweisbar ist, zeigt sich ausnahmslos ein arterieller Hypertonus. Es findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem mittleren DCoa/DAOD bei Patienten ohne relevante Restenose mit und ohne Hypertonus. Allerdings ist die mittlere Blutdruckdifferenz bei Patienten mit Hypertonus geringgradig höher. Vriend et al. (Vriend et al., 2005) fanden bei einer Untersuchung von 73 erwachsenen Patienten nach ISTA-Korrektur ohne Restenose (definiert als Hypertonus mit Blutdruckdifferenz ≥ 30 mmHg (Deanfield, 2003) und bzw. oder ein DCoa/DAOD <70) eine signifikante Korrelation zwischen einer milden

Restenose (definiert als niedriger DCoa/DAOD) und einem hohen Blutdruck in der 24-h-RR und der Intima-Media-Dicke der Carotiden als Hinweis auf einen atherosklerotischen Gefäßschaden.

Des Weiteren wird als mögliche Ursache eine angeborene und erworbene Gefäßwandveränderung mit daraus folgender Dysfunktion bei Patienten mit ISTA diskutiert (Niwa et al., 2001, Isner et al., 1987, Vriend et al., 2006, Gardiner et al., 1994, Heger et al., 2005). Eine Gefäßwandveränderung wurde in einigen Studien belegt. Isner et al. (Isner et al., 1987) fanden bei lichtmikroskopischen Untersuchungen der Aortenwand (N=33) bei Patienten mit ISTA eine zystische Medianekrose. Niwa et al. (Niwa et al., 2001) fanden bei der licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchung bei Patienten mit einer ISTA eine abnorme Struktur der Media, die prä- und poststenotisch gleich ausgeprägt war und bereits in der dritten Lebenswoche nachweisbar war. Vriend et al. (Vriend et al., 2006) fanden eine verdickte Media und Intima sowohl in den Carotiden als auch in den Femoralarterien von Patienten nach ISTA-Korrektur.

Die Gefäßfunktion wurde bei der Studie von Heger et al. (Heger et al., 2005) bei 36 Patienten nach ISTA-Korrektur und 25 Personen einer Kontrollgruppe mittels Ultraschalluntersuchung der Brachialarterie untersucht. Es wurden die Endothel-abhängige-Dilatation und die Endothel-unabhängige-Dilatation untersucht. Dabei wurde ein signifikant höherer Gefäßwiderstand bei Patienten nach ISTA-Korrektur im Vergleich zu der Kontrollgruppe gefunden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Gardiner et al. (Gardiner et al., 1994) bei der Untersuchung von 25 normotensiven Patienten mit korrigierter ISTA und 12 Kontrollpersonen. Bei der Untersuchung von Heger et al. (Heger et al., 2005) war die Gefäßdysfunktion stärker ausgeprägt bei Patienten, die nach dem neunten Lebensjahr operiert wurden. Dies wurde aber auch bei Patienten festgestellt, die davor operiert wurden. Daraus lässt sich ableiten, dass die Gefäßdysfunktion sowohl durch den präinterventionellen Hypertonus erworben ist, als auch Ausdruck einer angeborenen Prädisposition ist. Für eine genetische Prädisposition spricht auch das vermehrte Vorkommen der ISTA mit Syndromen wie beispielsweise dem Ullrich-Turner- und dem Marfan-Syndrom (Baden, 2002). Auch in dem untersuchten Kollektiv haben fünf der Patienten zusätzlich ein Ullrich-Turner Syndrom.

In mehreren Studien wurde belegt, dass das Risiko einen Hypertonus im Verlauf zu entwickeln größer ist, wenn vorher lange ein Hypertonus bestanden hat (Vriend and Mulder, 2005b, Sigurdardottir and Helgason, 1996, Heger et al., 2005). Von Vriend und Mulder (Vriend and Mulder, 2005) wird dieses durch einen positiven Feedbackmechanismus erklärt, demzufolge der Hypertonus zu einer vermehrten Steifheit der Gefäße führe und eine vermehrte Steifheit der Gefäße umgekehrt zu einem Anstieg des systemischen Blutdrucks führe. Die Folge der generalisierten Gefäßdysfunktion ist sicherlich, dass man die ISTA nicht nur als lokale Erkrankung der Aorta ascendens, sondern als Gefäßsystemerkrankung verstehen sollte. Diese lässt sich selbstverständlich weder durch eine Operation noch durch eine Ballonangioplastie endgültig heilen.

Als weitere Ursache der erhöhten Hypertonusprävalenz wird von einigen Autoren eine isoliert erhöhte Steifheit des Aortenrohres angenommen. Diese liege bei ISTA-Patienten sowohl nativ vor (Xu et al., 1997) als auch als Folge von verschiedenen Interventionen zur Korrektur der ISTA (Xu et al., 1997, Hager et al., 2007).

Beekman et al. (Beekman et al., 1983) fanden in einer Studie heraus, dass bei Patienten nach ISTA-Korrektur mit Hypertonus eine veränderte Barorezeptorfunktion vorliegt. Diese reagierten erst auf höhere arterielle Mitteldrücke. Ihre Sensitivität auf Veränderungen des arteriellen Druckes ist vermindert.

Als weitere Ursache werden ein hyperdynamer linker Ventrikel, ein vermindertes Wachstum des Aortenbogens, ein erhöhter Sympathikotonus und Veränderungen im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System durch die renale Minderperfusion diskutiert.

5.5. Nachuntersuchung

Diese Arbeit bestätigt, dass langfristig regelmäßige Nachuntersuchungen bei Patienten mit korrigierter ISTA notwendig sind. Darüber besteht auch in der Literatur ein Konsens (Hager et al., 2007, Apitz, 2003, Kuroczinski, 2002, Heger et al., 1997, Instebo et al., 2004, Vriend and Mulder, 2005). Die meisten Patienten haben keine subjektiven Beschwerden, obwohl pathologische Befunde, wie eine Restenose, ein Hypertonus, eine linksventrikuläre

Hypertrophie oder ein Aneurysma der Aorta, vorliegen. In dem untersuchten Kollektiv haben 41 der 60 nachuntersuchten Patienten keine subjektiven Beschwerden (68%). Davon leiden 26 (63%, N=41) unter einem arteriellen Hypertonus. Die klinische Untersuchung mit einer Blutdruckmessung an allen vier Extremitäten und der Palpation der Pulse, ein Elektrokardiogramm und eine Echokardiographie sind eine wichtige Grundlage zur Einschätzung des vorliegenden Befundes. Die morphologische Darstellung mittels MRT-Untersuchung ist eine notwendige Untersuchung, um die Diagnostik hinsichtlich einer Restenose, einer linksventrikulären Hypertrophie und eines Aneurysmas zu ergänzen, auch wenn klinisch oder echokardiographisch kein Hinweis auf einen pathologischen Befund besteht. In der Nachbetreuung der Patienten mit korrigierter ISTA ist es wichtig, eine sorgfältige Diagnostik hinsichtlich eines möglichen Hypertonus durchzuführen auch wenn kein Hinweis auf eine Restenose vorliegt. Dabei sollten ergänzend zur Blutdruckmessung in Ruhe an allen vier Extremitäten regelmäßig 24-h-RRs und Belastungstests durchgeführt werden, da einige Patienten einen pathologischen Blutdruckanstieg unter körperlicher Belastung oder einen Hypertonus in der Langzeitmessung bei normotonen Blutdruck in Ruhe aufweisen.

Von dem ursprünglichen Kollektiv, welches sich wegen einer ISTA im UKH in Betreuung befunden hat, geht nur noch ein kleiner Teil dort regelmäßig zu Kontrolluntersuchungen. Auch wenn möglicherweise einige der Patienten in anderen Zentren in Betreuung sind, ist zu vermuten, dass sich ein großer Teil der Patienten nicht in kardiologischer Betreuung befindet. Es sollte darauf hingearbeitet werden, den Patienten und ihren Familien von Anfang an bewusst zu machen, dass es sich bei der Intervention nicht um eine Heilung der Erkrankung handelt und regelmäßige Verlaufskontrollen auch bei subjektivem Wohlbefinden wichtig sind. Des Weiteren sollte auf Grund des aktuellen Wissenstandes auf das erhöhte Risiko eines arteriellen Hypertonus und die Entstehung einer KHK hingewiesen werden. Empfohlen werden sollte eine Lebensweise mit Vermeidung von zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Nikotinkarenz und mediterrane Ernährung. Außerdem sollten die Patienten zu einer regelmäßigen adäquaten sportlichen Betätigung ermutigt werden um die Risikofaktoren Bewegungsmangel und Adipositas zu vermeiden.

6. SCHLUSSFOLGERUNG

Als kurzfristiges Ergebnis kann durch die verschiedenen Interventionen in fast allen Fällen die Stenose beseitigt und der Blutdruck erfolgreich gesenkt werden. Die Ergebnisse bei OP und BA sind nahezu gleichwertig. Die Komplikationsrate und Mortalität ist heutzutage sowohl bei der OP als auch bei der BA niedrig.

Im Langzeitverlauf nach ISTA-Korrektur liegen häufig auch trotz subjektiver Beschwerdefreiheit pathologische Befunde wie Hypertonus, Restenosen und Aneurysmen vor, die die Prognose einschränken. Die erhöhte Prävalenz des Hypertonus im Langzeitverlauf nach korrigierter ISTA lässt sich nur teilweise durch eine relevante Restenose erklären. Vermutlich sind auch milde Restenosen hämodynamisch relevant. Zusätzlich spielen multiple Faktoren wie beispielsweise eine angeborene und erworbene Gefäßwandveränderung mit daraus folgender Dysfunktion als Ursache eine Rolle.

Regelmäßige Kontrolluntersuchungen (Anamnese, körperliche Untersuchung, EKG und Echokardiographie) sind langfristig indiziert. Ergänzt werden sollten die Untersuchungen regelmäßig durch einen Belastungstest und eine 24-h-RR, da sich in einigen Fällen ein Hypertonus in dem 24-h-RR und/oder im Belastungstest zeigt, obwohl normotone Blutdrücke in den Einzelmessungen vorliegen. Die MRT ist eine notwendige noninvasive Zusatzuntersuchung, mit Hilfe derer Aneurysmen und Restenosen diagnostiziert werden können, auch wenn klinisch und in der Echokardiographie kein Hinweis auf einen pathologischen Befund besteht. Die gesamten oben genannten diagnostischen Methoden sind notwendig um die Indikation für eine Reintervention exakt zu stellen.

Bei Patienten nach ISTA-Korrektur liegt eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit vor, die vermutlich durch Trainingsmangel und Adipositas bedingt ist. Regelmäßige adäquate körperliche Betätigung sollte den Patienten empfohlen werden, um Bewegungsmangel und Adipositas als Risikofaktor für einen Hypertonus und eine KHK zu vermeiden.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden die konsekutiven Daten von 104 erwachsenen Patienten mit korrigierter ISTA retrospektiv analysiert. Bei 60 Patienten mit einer mittleren Beobachtungszeit von 17 ± 7 Jahren seit der letzten Intervention wurde prospektiv der Status mittels Anamnese, klinischer Untersuchung, EKG, Echokardiographie, 24-h-RR, Belastungstest (Spiroergometrie bzw. Ergometrie) und MRT erhoben.

Durch 135 Interventionen (116 operative Eingriffe, 19 Angioplastien, 31 Reinterventionen), die im Mittel 1988 bei einem mittleren Alter von $8,4\pm 5,8$ Jahren durchgeführt wurden, wurde der mittlere Blutdruck von 152 ± 23 mmHg auf 121 ± 14 mmHg und die mittlere Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität von 59 ± 23 mmHg auf 10 ± 12 mmHg gesenkt. Unmittelbar postinterventionell war in 88% der Fälle keine Reststenose und in 96% kein Hypertonus mehr nachweisbar. Im Verlauf stiegen die Mittelwerte des Blutdruckes und der Blutdruckdifferenz an. Aktuell weisen bei einem mittleren Alter von 29 Jahren 60% der untersuchten Patienten einen Hypertonus auf, von denen 75% subjektiv beschwerdefrei sind. Nur bei 53% davon lässt sich morphologisch eine Restenose zeigen, bei drei Patienten liegt ein Aneurysma vor. Bei 17% der Patienten mit Belastungshypertonus und bei 10% mit Hypertonus im 24-h-RR, liegen normotensive Blutdrücke in den Einzelmessungen vor. Bei Patienten nach ISTA-Korrektur liegt eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit vor, die vermutlich durch Trainingsmangel und Adipositas bedingt ist. Regelmäßige adäquate körperliche Betätigung sollte den Patienten empfohlen werden, um diese Risikofaktor für einen Hypertonus und eine KHK zu vermeiden.

Eine Nachuntersuchung (inklusive 24-h-RR, Belastungstest und MRT) ist nach ISTA Korrektur langfristig regelmäßig notwendig, weil trotz subjektiven Wohlbefindens häufig subklinische, die Prognose einschränkende Befunde vorliegen. Der Großteil der Patienten weist mittel- und langfristig einen Hypertonus auf. Nur bei einem Teil der Patienten lässt sich dieser durch eine Restenose erklären.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- ABBARA S, WALKER T.: Diagnostic Imaging: Cardiovascular. WB Saunders / Amirsys, Philadelphia, 2008
- ANDO M, OKITA Y, MOROTA T, TAKAMOTOS (1998) Thoracic aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve. *Cardiovasc Surg* 6: 629-34.
- APITZ J, BREUER J, SCHMALTZ AA (2003) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Kardiologie: Aortenisthmusstenose. AWMF online. Aufruf am 03.04.2009.
- ARIS A, SUBIRANA MT, FERRES P, TORNER-SOLER M (1999) Repair of aortic coarctation in patients more than 50 years of age. *Ann Thorac Surg* 67: 1376-9.
- BACHA E A, ALMODOVAR M, WESSEL DL (2001) Surgery for coarctation of the aorta in infants weighing less than 2 kg. *Ann Thorac Surg* 71: 1260-4.
- BADEN W: Anomalien des Aortenbogens und des Aortenisthmus. In: APITZ J, BREUER J, SCHMALTZ AA (Hrsg): *Pädiatrische Kardiologie*. Steinkopf, Darmstadt, 2002, S. 265-286.
- BEEKMAN RH: Coarctation of the aorta. In: EMMANOULIDES GC, RIEMENSCHNEIDER T, ALLEN HD (ed): *Moss an Adams heart disease in infants, children and adolescents*. Williams and Wilkens, Baltimore, 1995, pp. 111-1132.
- BEEKMAN RH, KATZ BP, MOOREHEAD-STEFFENS C, ROCCHINI AP (1983) Altered baroreceptor function in children with systolic hypertension after coarctation repair. *Am J Cardiol* 52: 112-7.
- BOUCHART F DA, TABLEY A ET AL (2000) Coarctation of the aorta in adults: surgical results and long-term follow-up. *Ann. Thorac. Surg* 1483-1488.
- BUCK T, BREITHARDT O, FABER L ET AL (2009) Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl* 4: 3-51.
- CARR JA (2006) The results of catheter-based therapy compared with surgical repair of adult aortic coarctation. *Am Coll Cardiol* 47: 1101-7.
- CHESSA M, CARROZZA M, BUTERA G, PIAZZA L, NEGURA DG, BUSSADORI C, BOSSONE E, GIAMBERTI A., CARMINATI M (2005) Results and mid-long-term follow-up of stent implantation for native and recurrent coarctation of the aorta. *Eur Heart J* 26: 2728-32.
- COHEN M, FUSTER V, STEELE PM, DRISCOLL D, MCGOON DC (1989) Coarctation of the aorta. Long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation* 80: 840-5.
- COLLIN G, COWLEY M, GARTH S (2005) Long term, randomized comparison of balloon angioplasty and surgery for native coarctation of the aorta in childhood. *Circulation* 111: 3453-3456.
- CONNOLLY JE (1998) Hume Memorial lecture. Prevention of spinal cord complications in aortic surgery. *Am J Surg* 176: 92-101.
- DEANFIELD J, THAULOW E, WARNES C ET AL (2003) Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J* 24: 1035-84.
- DILLER GP, DIMOPOULOS K, OKONKO D, LI W, BABU-NARAYAN SV, BROBERG CS, JOHANSSON B, BOUZAS B, MULLEN MJ, POOLE-WILSON PA, FRANCIS DP GATZOULIS MA (2005) Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 112: 828-35.

- EICHHORN JG, LEY S (2007) Angeborene Fehlbildungen der Aorta im Kindes- und Jugendalter. *Radiologe* 47: 974-81.
- EICKEN A: Interventionelle Therapie. In: SCHUMACHER G, HESS J, BÜHLMAYER K (Hrsg): *Klinische Kinderkardiologie*. Springer, Heidelberg, 2008, S. 192-506.
- ERBEL R, KNEISSEL G, SCHWEIZER P ET AL (1997) Qualitätsleitlinien in der Echokardiographie des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung. *Kardiologie* 86 :387-403.
- EWERT P, BERGER F, KRETSCHMAR O, NURNBERG JH, STILLER B, NAGDYMAN N, SCHULZE-NEICK I, LANGE PE (2003) Stent implantation as therapy of first choice in adults with coarctation. *Kardiologie* 92: 48-52.
- FAWZY ME, AWAD M, HASSAN W, AL KADHI Y, SHOUKRI M, FADLEY F (2004) Long-term outcome (up to 15 years) of balloon angioplasty of discrete native coarctation of the aorta in adolescents and adults. *Am Coll Cardiol* 43: 1062-7.
- FLEG JL, PINA IL, BALADY GJ, CHAITMAN BR, FLETCHER B, LAVIE C, LIMACHER MC, STEIN RA, WILLIAMS M, BAZZARRE T (2000) Assessment of functional capacity in clinical and research applications: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 102: 1591-7
- FLETCHER SE, NIHILL MR, GRIFKA RG, O'LAUGHLIN MP, MULLIN CE (1995) Balloon angioplasty of native coarctation of the aorta: midterm follow-up and prognostic factors. *Am Coll Cardiol* 25: 730-4.
- FRANZ I: Ergometrie bei Bluthochdruck. In: LÖLLGEN H, ERDMANN E (Hrsg): *Ergometrie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2001, S. 279-285.
- FREUND M (1998) Etablierte interventionelle Verfahren in der Kinderkardiologie. *Monatsschr Kinderheilkd* 146: 502-512.
- GARDINER HM, CELERMAJER DS, SORENSEN KE, GEORGAKOPOULOS D, ROBINSON J, THOMAS O, DEANFIELD JE (1994) Arterial reactivity is significantly impaired in normotensive young adults after successful repair of aortic coarctation in childhood. *Circulation* 89: 1745-50.
- GATZOULIS MA, WEBB G, DAUBENEY PE: *Diagnosis and management of adult congenital heart disease*. Churchill Livingstone, Edinburgh, Schottland, 2003.
- GIBBONS RJ, BALADY GJ, BEASLEY JW, BRICKER JT, DUVERNOY WF, FROELICHER VF, MARK DB, MARWICK TH, MCCALLISTER BD, THOMPSON PD, WINTERS WL, YANOWITZ FG, RITCHIE JL, CHEITLIN MD, EAGLE KA, GARDNER TJ, GARSON A, LEWIS RP, O'ROURKE RA, RYAN TJ (1997) ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation* 96: 345-54.
- HAGER A, KANZ S, KAEMMERER H, HESS J (2008) Exercise capacity and exercise hypertension after surgical repair of isolated aortic coarctation. *Am J Cardiol* 101: 1777-80.
- HAGER A, KANZ S, KAEMMERER H, SCHREIBER C, HESS J: Coarctation Long-term Assessment (COALA) (2007) significance of arterial hypertension in a cohort of 404 patients up to 27 years after surgical repair of isolated coarctation of the aorta, even in the absence of restenosis and prosthetic material. *Thorac Cardiovasc Surg* 134: 738-45.

- HAGER A, SCHREIBER C, NUTZL S, HESS J (2009) Mortality and restenosis rate of surgical coarctation repair in infancy: a study of 191 patients. *Cardiology* 112: 36-41.
- HAHN RT, ROMAN MJ, MOGTADER AH, DEVEREUX RB (1992) Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves. *Am Coll Cardiol* 19: 283-8.
- HEGER M, GABRIEL H, KOLLER-STRAMETZ J, ATTENEDER M, FRANK H, BAUMGARTNER H, WOLLENEK G, WIMMER M, HUBER K (1997) Coarctio aortae-Langzeitverlaufskontrolle bei Erwachsenen. *Kardiologie* 86: 50-5.
- HEGER M, WILLFORT A, NEUNTEUFL T, ROSENHEK R, GABRIEL H, WOLLENEK G, WIMMER M, MAURER G, BAUMGARTNER H (2005) Vascular dysfunction after coarctation repair is related to the age at surgery. *Int J Cardiol* 99: 295-9.
- HOCHDRUCKLIGA DEUTSCHLAND: Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie. 2005, online. Aufruf am 02.05.2008.
- HOLLMANN W, STRÜDER H, PREDEL HG, TAGARAKIS C: Spiroergometrie. Schattauer, Stuttgart, 2006.
- INSTEBO A, NORGARD G, HELGHEIM V, ROKSUND OD, SEGADAL L, GREVE G (2004) Exercise capacity in young adults with hypertension and systolic blood pressure difference between right arm and leg after repair of coarctation of the aorta. *Eur J Appl Physiol* 93: 116-23.
- ISNER JM, DONALDSON RF, FULTON D, BHAN I, PAYNE DD, CLEVELAND RJ (1987) Cystic medial necrosis in coarctation of the aorta: a potential factor contributing to adverse consequences observed after percutaneous balloon angioplasty of coarctation sites. *Circulation* 75: 689-95.
- ITOH H, TANIGUCHI K, KOIKE A, DOI M (1990) Evaluation of severity of heart failure using ventilatory gas analysis. *Circulation* 81: 1131-7.
- JONAS RA (1991) Coarctation: do we need to resect ductal tissue? *Ann Thorac Surg* 52: 604-7.
- KOGEL H: Angiodysplasien. In: HEPP W, KOGEL H (Hrsg): *Gefäßchirurgie*. Urban & Fischer, München, 2007, S. 165-179.
- KÖHLER E: Ein- und zweidimensionale Echokardiographie mit Dopplertechnik. Enke, Stuttgart, 1992.
- KÖSTER R, STERN H, HAMM C: Angeborene Herz- und Gefäßfehlbildungen: Aortenisthmusstenose. In: BOB A, BOB K. (Hrsg): *Innere Medizin*. Thieme, Stuttgart, 2001, S. 2-249.
- KROIDL RF, SCHWARZ S, LEHNIGK B: *Kursbuch Spiroergometrie*. Stuttgart, Thieme, 2007.
- KUROCZINSKI W, KAMPMANN C, PEIVANDI A (2002) Aortenisthmusstenose bei Erwachsenen: operative Korrektur- mittel- und langfristige Ergebnisse. *Herz-Thorax- Gefäßchir* 16: 151-161.
- LEANDRO J, SMALLHORN J F, BENSON L, MUSEWE N, BALFE JW, DYCK JD, WEST L, FREEDOM R (1992) Ambulatory blood pressure monitoring and left ventricular mass and function after successful surgical repair of coarctation of the aorta. *Am Coll Cardiol* 20: 197-204.
- LOCK JE, BASS JL, AMPLATZ K, FUHRMAN BP, CASTANEDA-ZUNIGA W (1983) Balloon dilation angioplasty of aortic coarctations in infants and children. *Circulation* 68: 109-16.

- MAGEE AG, BRZEZINSKA-RAJSZYS G, QURESHI SA, ROSENTHAL E, ZUBRZYCKA M, KSIAZYK J, TYNAN M (1999) Stent implantation for aortic coarctation and recoarctation. *Heart* 82: 600-6.
- MAHESHWARI S, BRUCKHEIMER E, FAHEY JT, HELLENBRAND WE (2000) Balloon angioplasty of postsurgical recoarctation in infants: the risk of restenosis and long-term follow-up. *Am Coll Cardiol* 35: 209-13.
- MANN C, BRUCKHEIMER E, FAHEY JT ET AL (2001) Balloon dilatation for aortic recoarctation: morphology at the site of dilatation and long-term efficacy. *Cardiol Young* 11: 30-35.
- MENDELSON AM, LLOYD TR, CROWLEY DC, SANDHU SK, KOCIS KC, BEEKMAN RH (1994) Late follow-up of balloon angioplasty in children with a native coarctation of the aorta. *Am J Cardiol* 74: 696-700.
- MOHAMED A, HAMDAM M, SUNITA MAHESHAWARI MD ET AL (2001) Endovascular stents for coarctation of the aorta: initial and intermediate-term follow-up. *Am Coll Cardiol* 38: 1518-1523.
- MORROW WR, HUHTA JC, MURPHY DJ, MCNAMARA DG (1986) Quantitative morphology of the aortic arch in neonatal coarctation. *Am Coll Cardiol* 8: 616-20.
- MUHLER EG, NEUERBURG JM, RUBEN A, GRABITZ RG, GUNTHER RW, MESSMER BJ, VON BERNUTH G (1993) Evaluation of aortic coarctation after surgical repair: role of magnetic resonance imaging and Doppler ultrasound. *Br Heart J* 70: 285-90.
- MULLEN JC, BENTLEY MJ, TALWAR MK (1997) Coarctation of the aorta: tailoring the surgical approach. *Can J Cardiol* 13: 931-5.
- MULLEN MJ (2003) Coarctation of the aorta in adults: do we need surgeons? *Heart* 89: 3-5.
- MUNDAL R, KJELDSSEN SE, SANDVIK L, ERIKSSSEN G, THAULOW E, ERIKSSSEN J (1994) Exercise blood pressure predicts cardiovascular mortality in middle-aged men. *Hypertension* 24: 56-62.
- MUSTO C, CIFARELLI A, PUCCI E, PALADINI S, DE FELICE F, FIORILLI R, VIOLINI R (2008) Endovascular treatment of aortic coarctation: long-term effects on hypertension. *Int J Cardiol* 130: 420-5.
- NEUERBERG-HEUSLER D, HENNERICI M, KARASCH T, RAUTENBERG W: *Gefäßdiagnostik mit Ultraschall*. Thieme, Stuttgart, 1999.
- NIWA K, PERLOFF JK, BHUTA SM, LAKS H, DRINKWATER DC, CHILD JS, MINER PD (2001) Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease: light and electron microscopic analyses. *Circulation* 103: 393-400.
- NOROZI K, GRAVENHORST V, HOBBIEBRUNKEN E, WESSEL A (2005) Normality of cardiopulmonary capacity in children operated on to correct congenital heart defects. *Arch Pediatr Adolesc Med* 159: 1063-8.
- OHKUBO T, IMAI Y, TSUJI I, NAGAI K, ITO S, SATOH H, HISAMICHI S (1998) Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. *Hypertension* 32: 255-9.
- OVAERT C, BENSON LN, NYKANEN D, FREEDOM RM (1998) Transcatheter treatment of coarctation of the aorta: a review. *Pediatr Cardiol* 19: 27-47.
- PURANIK R, TSANG VT, PURANIK S, JONES R, CULLEN S, BONHOEFFER P, HUGHES ML, TAYLOR AM (2009) Late magnetic resonance surveillance of repaired coarctation of the aorta. *Eur J Cardiothorac Surg* 36: 91-95.

- RAO PS, GALAL O, SMITH PA, WILSON AD (1996) Five- to nine-year follow-up results of balloon angioplasty of native aortic coarctation in infants and children. *Am Coll Cardiol* 27: 462-70.
- REINHARDT D: Therapie der Krankheiten des Kindes- und Jugendalters. Springer, Heidelberg, 2004.
- ROSENTHAL E (2001) Stent implantation for aortic coarctation: the treatment of choice in adults? *Am Coll Cardiol* 38: 1524-7.
- ROTHMAN A (1998) Coarctation of the aorta: an update. *Curr Probl Pediatr* 28: 33-60.
- RUPPRECHT T, NITZ W, WAGNER M ET AL (2002) Determination of the pressure gradient in children with coarctation of the aorta by low-field magnetic resonance imaging. *Pediatr Cardiol* 23: 127-131.
- RUTTENBERG HD (1999) Pre- and postoperative exercise testing of the child with coarctation of the aorta. *Pediatr Cardiol* 20: 33-38.
- SABET HY, EDWARDS W, TAZELAAR HD, DALY RC (1999) Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2715 additional cases. *Mayo Clin Proc* 14-26.
- SCHMIDT RF, THEWS G: Physiologie des Menschen. Springer, Berlin, 1997.
- SCHNEIDER G, MASSMANN A, ALTMAYER K, KATOH M, BUCKER A (2007) MR imaging and MR angiography of the aorta. *Radiologe* 47: 993-1002.
- SCHULTE B, BOLDT A, BEYER D: MRT des Herzens und der Gefäße. Springer, Berlin, 2005.
- SIGURDARDOTTIR LY, HELGASON H (1996) Exercise-induced hypertension after corrective surgery for coarctation of the aorta. *Pediatr Cardiol* 17: 301-7.
- SINGH JP, LARSON MG, MANOLIO TA, O'DONNELL CJ, LAUER M, EVANS JC, LEVY D (1999) Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension. The Framingham heart study. *Circulation* 99: 1831-6.
- STERN HC, LOCHER D, WALLNOFER K, WEBER F, SCHEID KF, EMMRICH P, BUHLMEYER K (1991) Noninvasive assessment of coarctation of the aorta: comparative measurements by two-dimensional echocardiography, magnetic resonance, and angiography. *Pediatr Cardiol* 12: 1-5.
- STOSCHITZKY K (2002) Management des Hochdruckpatienten bei Borderline- und Belastungshypertonie. *Journal für Hypertonie* 6: 64-66.
- TERRIEN J, THORNE SA, WRIGHT A, KILNER PJ, SOMERVILLE J (2000) Repaired coarctation: a "cost-effective" approach to identify complications in adults. *Am Coll Cardiol* 35: 997-1002.
- TROJNARSKA O, GWIZDALA A, KATARZYNSKI S, KATARZYNSKA A, SZYSZKA A, LANOCHA M, GRAJEK S, KRAMER L (2009) Evaluation of exercise capacity with cardiopulmonary exercise test and B-type natriuretic peptide in adults with congenital heart disease. *Cardiol J* 16: 133-41.
- TROJNARSKA O, GWIZDALA A, LANOCHA M, KATARZYNSKA A, KATARZYNSKI S, OKO-SARNOWSKA Z, SZYSZKA A, CHMARA E (2007) Exercise testing in adults after repair of aortic coarctation: evaluation of cardiopulmonary exercise capacity and B-type natriuretic protein levels. *Tex Heart Inst J* 34: 412-9.
- VOGT M, KUHN A, BAUMGARTNER D, BAUMGARTNER C, BUSCH R, KOSTOLNY M, HESS J (2005) Impaired elastic properties of the ascending aorta in newborns before and early after successful coarctation repair: proof of a systemic vascular disease of the prestenotic arteries? *Circulation* 111: 3269-73.

- VRIEND JW, DE GROOT E, DE WAAL TT, ZIJTA FM, KASTELEIN JJ, MULDER BJ (2006) Increased carotid and femoral intima-media thickness in patients after repair of aortic coarctation: influence of early repair. *Am Heart J* 151: 242-7.
- VRIEND JW, MULDER BJ (2005a) Exercise-induced hypertension in patients after repair of aortic coarctation. *Eur J Appl Physiol* 93: 733-6.
- VRIEND JW, MULDER BJ (2005b) Late complications in patients after repair of aortic coarctation: implications for management. *Int J Cardiol* 101: 399-406.
- VRIEND JW, ZWINDERMAN AH, DE GROOT E, KASTELEIN JJ, BOUMA BJ, MULDER BJ (2005) Predictive value of mild, residual descending aortic narrowing for blood pressure and vascular damage in patients after repair of aortic coarctation. *Eur Heart J* 26: 84-90.
- WILSON W, TAUBERT K, GEWITZ M ET AL (2007) Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association. *Circulation* online. Aufruf am 04.07.2009.
- WONISCH M, FRUHWALD F, HÖLD R (2003) Spiroergometrie in der Kardiologie-Grundlagen der Physiologie und Terminologie. *Journal für Kardiologie* 10: 383-390.
- WONISCH M, POKAN R, HOFMANN P: Funktionsdiagnostik akuter und chronischer Anpassung der Atmungsorgane. In: POKAN F, HOFMANN, HÖRTNAGL, LEDL- KURKOWSKI, WONISCH (Hrsg): *Kompendium der Sportmedizin*. Springer, Wien, 2004, S. 133-143.
- WORLD HEALTH ORGANISATION-International Society of Hypertension (1999) Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *Hypertens* 17: 151-83.
- XU J, SHIOTA T, OMOTO R, ZHOU X, KYO S, ISHII M, RICE MJ, SAHN DJ (1997) Intravascular ultrasound assessment of regional aortic wall stiffness, distensibility, and compliance in patients with coarctation of the aorta. *Am Heart J* 134: 93-8.
- YOUNOSZAI AK, REDDY V, HANLEY FL, BROOK MM (2002) Intermediate term follow-up of the end-to-side aortic anastomosis for coarctation of the aorta. *Ann Thorac Surg* 74: 1631-1634.
- ZHANG YY, JOHNSON M, CHOW N, WASSERMANN K (1991) Effect of exercise testing protocol on parameters of aerobic function. *Med Sci Sports Exerc* 23: 625- 630.

9. THESEN

1. Die Aortenisthmusstenose (ISTA) ist eine angeborene Einengung der Lichtung der Aorta im Bereich des distalen Aortenbogens und weist eine Prävalenz von 5-8% aller kongenitalen Herzfehler auf. Sie führt zu einem brachiocephalen Hypertonus und unbehandelt zu einer auf 30-35 Jahre reduzierten Lebenserwartung.
2. Behandelt wird die ISTA entweder durch eine operative Therapie (OP) (seit ca. 60 Jahren) oder durch eine Ballonangioplastie (BA) (seit ca. 30 Jahren).
3. Betrachtet wurden alle konsekutiven Daten von Patienten der Pädiatrischen Kardiologie des UKH, mit der Diagnose ISTA, die vor dem 1.1.1988 geboren wurden. Von den 192 bis zu 45 Jahre alten Patienten konnten von 104 die Daten retrospektiv analysiert werden. Bei 60 Patienten konnte prospektiv ein Status mittels Anamnese, klinischer Untersuchung, EKG, Echokardiographie, Langzeitblutdruckmessung (24-h-RR), Belastungstest und Magnetresonanztomographie (MRT) erhoben werden. Damit konnte eine mittlere Nachbeobachtungszeit seit Diagnosestellung von 23 Jahren und seit der letzten Intervention von 18 Jahren abgebildet werden.
4. Bei den entsprechenden Interventionen (N=135, N=116 OPs, N=19 BAs, N=31 Reinterventionen) konnte in fast allen Fällen die Stenose beseitigt und der Blutdruck erfolgreich gesenkt werden. Die Ergebnisse bei OP und BA sind nahezu gleichwertig.
5. Die Komplikationsrate und Mortalität ist sowohl bei der OP als auch bei der BA niedrig. Schwerwiegende Komplikationen können im Einzelfall auftreten.
6. Im Langzeitverlauf nach ISTA-Korrektur liegen häufig trotz subjektiver Beschwerdefreiheit pathologische Befunde wie Hypertonus, Restenosen und Aneurysmen vor, die die Prognose einschränken.
7. Das hier untersuchte Kollektiv nach ISTA-Korrektur zeigt eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit, die möglicherweise durch Trainingsmangel und Adipositas bedingt ist. Regelmäßige adäquate körperliche Betätigung sollte den Patienten empfohlen werden, um Bewegungsmangel und Adipositas als Risikofaktor für einen Hypertonus und eine KHK zu vermeiden.

8. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen (Anamnese, körperlicher Untersuchung, EKG und Echokardiographie) sind langfristig indiziert. Ergänzt werden sollten diese Untersuchungen durch einen Belastungstest und eine 24-h-RR, da sich hier ein Hypertonus demaskieren kann, der in den Einzelmessungen nicht nachweisbar ist. Die MRT ist eine notwendige, noninvasive Zusatzuntersuchung, wodurch Restenosen und Aneurysmen diagnostiziert werden können, die klinisch und echokardiographisch nicht nachweisbar sind.
9. Die erhöhte Prävalenz des Hypertonus im Langzeitverlauf nach korrigierter ISTA lässt sich nur teilweise durch eine definitionsgemäß relevante Restenose erklären. Möglicherweise wirken sich auch mildere Restenosen hämodynamisch relevant aus. Zusätzlich spielen multiple Faktoren wie beispielsweise eine angeborene und erworbene Gefäßwandveränderung mit daraus folgender Dysfunktion als Ursache eine Rolle.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Ute Hana Brosig, geb. Buhmann

Geboren am 04.07.1980

verheiratet, Kind: Paul Aki Brosig, geb.: 16.09.2010

Familie

Mutter: Yoshi Buhmann, geborene Merseburger, geb.: 17.05.1951, Lehrerin

Vater: Alexander Buhmann, geb.: 02.03.1952, Lehrer

Bruder: Dr. Stefan Buhmann, geb.: 25.06.1977, Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Physik am Imperial College London

Schulbildung

1987-1991	Grundschule „Rückertschule“, Osnabrück
1991-1993	Orientierungsstufe „In der Wüste“, Osnabrück
1993-2000	Gymnasium „In der Wüste“, Osnabrück Abschluss: Abitur (Note: 2,0)
10.1997-7.1998	Schüleraustausch mit AFS: „Colegio Santodomingo de Guzman“, Guayaquil, Ecuador

Studium

- Studium der Humanmedizin an der „Martin-Luther Universität Halle Wittenberg“ von WS 2001 bis WS 2007
- Physikum am 17.09.2003 (Note: 2,0)
- Approbation als Ärztin am 12.11.2007 (Note: 1,50)

Pflegepraktika:

- Onkologie, Charite Berlin (8 Wochen)
- Gynäkologie, Klinikum Osnabrück (2 Wochen)
- Strahlenklinik, Klinikum Osnabrück (2 Wochen)

Famulaturen:

- Innere Medizin, Bebel Krankenhaus, Berlin (4 Wochen)
- Pädiatrie, Praxis Uibel und von Thaden, Köln (8 Wochen)

- Gesundheitsstation, DFA, „Vivir en Amor“ Yalanhuitz, Guatemala (8Wochen)
- Innere Medizin, Notaufnahme, Universitätsklinikum, Halle (3 Wochen)

Praktisches Jahr:

- Tertian: Pädiatrie, Universitätsklinikum Halle
- Tertian: Innere Medizin, Komfo Anoyke Hospital Kumasi, Ghana
- Tertian: Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Halle

Arbeit als Assistenzärztin

- 15.04.2008- 31.06.2009 Arbeit als Assistenzärztin an der Klinik für Pädiatrische Kardiologie an dem Universitätsklinikum Halle
- seit dem 01.07.2009 Assistenzärztin in der Kinderklinik des Klinikums Delmenhorst

Publikationen

- Buhmann U, Soevesandt D, Kunze C, Grabitz R (2009): Langzeitverlauf bei Aortenisthmusstenose im Erwachsenenalter als Single Center Experience. Abstracts 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie: 27
- Stoevesandt D, Grabitz R, Buhmann U, Voigt P, Kunze C (2009) Beurteilung von Aortenklappe und Aorta ascendens im MRT bei Patienten mit Aortenisthmusstenose. Radiologe 49: 785.
- Stoevesandt D, Grabitz R, Buhmann U, Spielmann RP, Kunze C: Morphologische Beurteilung der Aortenklappe mittels MRT und prognostische Wertigkeit bei der Ausbildung eines Aortenaneurysma bei der Aortenisthmusstenose. Postervorstellung auf den 3. Deutschen Kardiodiagnostiktagen 25-27.2.2010 in Stuttgart.
- Stoevesandt D, Grabitz R, Buhmann U, Voigt P, Kunze C (2010): Morphologische Beurteilung der Aortenklappe mittels MRT und prognostische Wertigkeit der bikuspiden Klappe bei der Ausbildung eines Aortenaneurysmas. Kind & Radiologie, Heft 24, 2/2010, S. 16-18

.....
Datum

.....
Unterschrift

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Ich erkläre hiermit, das ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

.....

Datum

.....

Unterschrift

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei allen Mitarbeitern der Kinderkardiologie des Universitätsklinikum Halle aus dem ärztlichen und pflegerischen Tätigkeitsbereich, bei Herrn Dr. Stoevesandt und Herrn Dr. Kunze aus der Radiologie, bei Herrn Professor Grabitz für die gute Betreuung und bei Philipp und meiner Familie für ihre Anregungen und Unterstützung.