

Aktuelle Bildgebungs-Strategien bei genetisch bedingten Erkrankungen der Aorta

Current and Emerging Imaging Techniques in Patients with Genetic Aortic Syndromes

Autoren

Julius Matthias Weinrich¹, Alexander Lenz¹, Evaldas Girdauskas², Gerhard Adam¹, Yskert von Kodolitsch³, Peter Bannas¹

Institute

- 1 Department of Diagnostic and Interventional Radiology and Nuclear Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
- 2 Department of Cardiovascular Surgery, University Heart Center Hamburg, Hamburg, Germany
- 3 Department of Cardiology, University Heart Center Hamburg, Hamburg, Germany

Key words

genetic aortic syndrome, Loeys-Dietz-syndrom, Ehlers-Danlos-syndrom, Marfan-syndrom

eingereicht 24.12.2018

akzeptiert 24.04.2019

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0914-3321>

Online-Publikation: 6.6.2019

Fortschr Röntgenstr 2020; 192: 50–58

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 1438-9029

Korrespondenzadresse

Dr. Julius Matthias Weinrich

Department of Diagnostic and Interventional Radiology and Nuclear Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, Martinstraße 52, 20246 Hamburg, Germany

Tel.: ++49/40/7 41 05 40 10

J.weinrich@uke.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Genetische Aortenerkrankungen wie das Marfan- oder Loeys-Dietz-Syndrom umfassen ein relativ kleines, jedoch wichtiges kardiovaskuläres Patientenkollektiv. Die betroffenen Patienten unterscheiden sich durch diverse Phänotypen, haben jedoch alle bereits in jungem Alter ein sehr hohes Risiko für ein akutes Aortensyndrom. Sowohl in der Akutsituation als auch im Rahmen der Vorsorge ist die Schnittbildgebung unverzichtbar. In diesem Übersichtsartikel

stellen wir die häufigsten genetischen Aortenerkrankungen und die für sie empfohlene Bildgebung vor. Darüber hinaus geben wir einen Ausblick auf moderne Methoden zur Erfassung der Hämodynamik bei Aortenerkrankungen.

Methode Diese Übersichtsarbeit basiert auf der Kombination publizierter Expertenmeinungen sowie den klinischen Standards unseres auf Aortenerkrankungen spezialisierten Zentrums.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen Die radiologische Bildgebung ist zentraler Bestandteil der initialen Diagnosestellung und Verlaufskontrolle genetischer Aortenerkrankungen und unterscheidet sich in Abhängigkeit der Grunderkrankung. Durch Kenntnis der Besonderheiten genetischer Aortenerkrankungen und der empfohlenen Bildgebungstechniken trägt der Radiologe wesentlich zur optimalen Patientenbetreuung bei. Die genaue Vermessung der Aortendiameter beeinflusst maßgeblich den interdisziplinären Beschluss eines prophylaktischen chirurgischen Aortenersatzes. Moderne Bildgebungstechniken wie die 4D-Fluss-MRT und die Pulswellengeschwindigkeit haben das Potenzial, die individualisierte Risikostratifizierung bei Patienten mit genetischen Aortenerkrankungen zu verbessern.

Kernaussagen:

- Patienten mit genetischen Aortenerkrankungen haben bereits in jungem Alter ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Komplikationen wie das akute Aortensyndrom.
- Die Schnittbildgebung ist sowohl in der Akutsituation als auch im Rahmen der Vorsorge unverzichtbar.
- Die empfohlenen Zeitabstände und die Zielorgane für bildgebende Verlaufuntersuchungen unterscheiden sich in Abhängigkeit von der Aggressivität der genetischen Aortenerkrankung.
- Die CT-Angiografie sollte nur in der Akutsituation oder in der präoperativen bzw. präinterventionellen Therapieplanung eingesetzt werden.
- Im Rahmen der Vorsorge empfiehlt sich die native MR-Angiografie der Aorta.

Zitierweise

- Weinrich JM, Lenz A, Girdauskas E et al. Current and Emerging Imaging Techniques in Patients with Genetic Aortic Syndromes. Fortschr Röntgenstr 2020; 192: 50–58

ABSTRACT

Background Patients with genetic aortic syndromes such as Marfan or Loeys-Dietz syndrome have a decreased life expectancy due to the risk of aortic dissection and rupture. Imaging plays an important role in the acute setting but also in the initial diagnosis and image-based monitoring. In this article, we provide an overview of the most common genetic aortic syndromes and recommended imaging strategies. Furthermore, we highlight modern imaging methods allowing for the quantification of hemodynamic changes in aortic disease.

Method This is a narrative review article on genetic aortic syndromes and recommended imaging strategies, where we take

into account expert opinions and standard-of-care practices from our own center.

Results and Conclusion Radiological imaging plays a key role in the initial diagnosis and surveillance of patients with genetic aortic syndromes. Radiologists contribute significantly to the multi-disciplinary setting of genetic aortic syndromes with knowledge of special features and recommended imaging methods. Accurate measurement of the aorta is crucial, particularly in terms of diameter-based surgical treatment algorithms. Modern imaging methods like 4D-flow MRI and pulse wave velocity have a potential to further improve individualized risk stratification in patients with genetic aortic syndromes.

Hintergrund

Das Marfan-Syndrom ist mit einer Prävalenz von 1,5 – 17,2/100 000 die häufigste genetisch bedingte Aortenerkrankung [1, 2]. Daneben gibt es eine Vielzahl weiterer genetischer Aortenerkrankungen, wie das Ehlers-Danlos- und das Loeys-Dietz-Syndrom [3]. Selbst beim nicht syndromalen akuten Aortensyndrom liegt bei etwa 20 % der Patienten eine familiäre Prädisposition vor [4]. Alle genetisch bedingten Aortenerkrankungen haben als gemeinsames Merkmal ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung eines Aneurysmas und der damit verbundenen lebensbedrohlichen Komplikation einer Aortendissektion [3]. Dies macht die Kenntnis der häufigsten genetischen Aortenerkrankungen und der jeweils empfohlenen Bildgebung für den Radiologen notwendig. Die Kenntnis der richtigen Bildgebungstechnik sowie die genaue Vermessung der Aortendiameter ist relevant für die Diagnosestellung, individuelle Risikostratifizierung und den Operationszeitpunkt eines prophylaktischen Aortenersatzes sowie bei der Planung komplexer Interventionen [5].

Auf Basis publizierter Expertenmeinungen sowie den klinischen Standards eines auf Aortenerkrankungen spezialisierten Zentrums stellen wir die häufigsten genetischen Aortenerkrankungen und die empfohlene Bildgebung vor. Darüber hinaus geben wir einen Ausblick auf moderne Techniken wie die 4D-Fluss-MRT und die MRT-basierte Messung der Pulswellengeschwindigkeit bei Aortenerkrankungen.

Bildgebende Verfahren

Transthorakale Echokardiografie (TTE)

Die TTE ist eine kostengünstige und weit verbreitete Bildgebungsmethode, die die Darstellung der Aortenwurzel (► **Abb. 1**) sowie anteilig auch der aufsteigenden Aorta und des Aortenbogens ermöglicht [6]. Neben den Aortendiametern können mittels TEE auch Klappen- und Ventrikelfunktion beurteilt werden.

Ein Großteil der Studien zur Erhebung von Normwerten der Aortenwurzel diameter basiert auf echokardiografisch erhobenen Werten [7]. Aufgrund der jahrzehntelangen klinischen Erfahrungen ist die TTE integraler Bestandteil der initialen Untersuchung

bei Verdacht auf eine genetische Aortenerkrankung. Häufig gehen genetische Aortenerkrankungen jedoch mit Veränderungen des Habitus einher [8]. Insbesondere beim Marfan-Syndrom kommen gehäuft Thorax-Deformitäten wie eine Pectus excavatum vor, sodass die Darstellung der Aortenwurzel erschwert sein kann.

Zusammenfassend hat die TEE sowohl in der initialen Diagnostik als auch für Verlaufuntersuchungen aufgrund ihrer weiten Verfügbarkeit sowie den weit verbreiteten klinischen Erfahrungswerten unverändert einen hohen Stellenwert.

Computertomografische Angiografie (CTA)

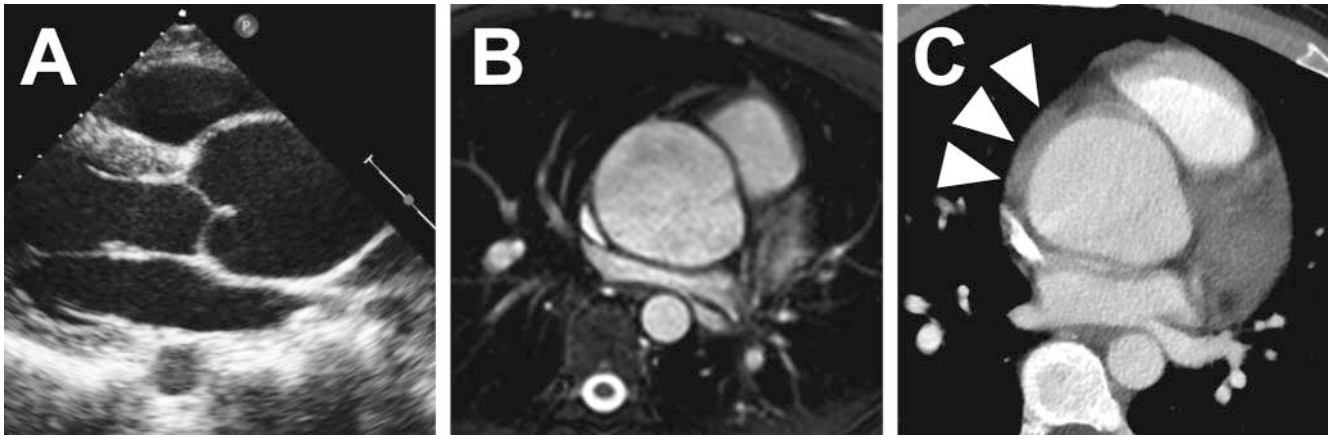
Die CTA ist weit verfügbar und kann die gesamte Aorta schnell und hochauflösend darstellen [7]. Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit post-prozeduraler multiplanarer Rekonstruktionen. Dadurch können arbiträre Bildebenen erzeugt werden, welche die orthogonale und somit exakte Vermessung der Aortendiameter erlauben. Die CTA ist beim akuten Aortensyndrom der Referenzstandard zum Ausschluss einer Dissektion (► **Abb. 1**) [6].

Als Limitationen der CTA gelten die Exposition mit ionisierender Röntgenstrahlung und die intravenöse jodhaltige Kontrastmittelgabe [5]. Da bei genetischen Aortenerkrankungen oftmals junge Patienten wiederholt und lebenslang mittels Schnittbildgebung untersucht werden müssen, sollte die CTA nur in der Akutsituation oder in der präoperativen bzw. präinterventionellen Therapieplanung eingesetzt werden [3]. Die CTA sollte nicht im Rahmen der Vorsorge eingesetzt werden.

Magnetresonanztomografie (MRA)

Die MRA ermöglicht eine multiplanare Schnittbild-Darstellung der gesamten Aorta ohne Einsatz ionisierender Strahlung [9]. Sie erlaubt die exakte Vermessung des Aortendiameters [10] und die Diagnose von Aortendissektionen [6] mit hoher diagnostischer Genauigkeit. Zusätzlich erlaubt sie eine Quantifizierung möglicher Insuffizienzen oder Stenosen der Aortenklappe. Der Nachteil der MRA ist die im Vergleich zur CTA längere Untersuchungszeit.

Die MRA kann sowohl nativ als auch kontrastmittelgestützt akquiriert werden. Vorteile der kontrastmittelgestützten MRA sind kurze Akquisitionszeiten, eine hohe räumliche Auflösung sowie die Möglichkeit, im Falle einer Dissektion die Perfusion des Falschlumens zu beurteilen [11]. Die Akquisition von 3D-Sequenzen mit iso-



► **Abb. 1** 21-jähriger Loey-Dietz-Patient mit Aortenbulbusaneurysma in der Echokardiografie **A** und nativen MRA **B** im Screening sowie mit intramuralem Hämatom in der CTA **C** bei akutem Aortensyndrom. Bei diesem Patienten wurde im Rahmen des Screenings aufgrund des in der Echokardiografie und MRA detektierten Aortenbulbusaneurysmas (5,9 cm) die Indikation zum chirurgischen Aortenwurzelersatz gestellt. 2 Wochen vor der geplanten Operation wurde der Patient mit einem akuten Aortensyndrom in der Notaufnahme vorstellig. In der notfallmäßigen kontrastmittelgestützten CTA zeigte sich ein intramurales Hämatom (IMH) (**C**, Pfeilspitzen). Der Patient konnte durch eine Not-OP gerettet werden.

tropen Datensätzen erlaubt multiplanare Rekonstruktionen (MPR), welche eine optimale Vermessung der Aortendiameter ermöglicht.

Mehrere Studien konnten zeigen, dass insbesondere die EKG-getriggerte native MRA, z. B. mittels steady-state-free-precession (SSFP)-Sequenzen, der kontrastmittelgestützten MRA im Rahmen der Vorsorge zur Vermessung der Aortendiameter ebenbürtig ist [9, 12, 13]. Auch die postoperative Verlaufskontrolle nach Aortenersatz-Operation kann mittels nativer MRA durchgeführt werden [14]. Somit empfehlen wir für die jährlichen Verlaufuntersuchungen von asymptomatischen Patienten mit genetischer Aortenerkrankung die native EKG-getriggerte MRA. Diese erlaubt die Darstellung und Vermessung der gesamten Aorta ohne die Risiken ionisierender Strahlung oder intravenöser Kontrastmittel.

4D-Fluss-MRT und Pulswellengeschwindigkeit

Bislang gelten die absoluten Aortendiameter sowie die jährliche Wachstumsrate eines Aortenaneurysmas als wichtigste Prädiktoren für das Auftreten einer lebensbedrohlichen Aortendissektion [6]. Dennoch treten bei Patienten mit genetischen Aortenerkrankungen Dissektionen auch bei normwertigen Diametern auf [15]. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, weitere Prädiktoren für das Auftreten von Dissektionen zu identifizieren. Vor diesem Hintergrund spielt die Erforschung neuer hämodynamischer Parameter und deren Wirkung auf die Gefäßwand eine entscheidende Rolle.

Einer dieser Parameter ist die Exzentrizität des Blutflusses im Gefäß, welche mittels 2D-Phasenkontrast (PC)-MRT quantifiziert werden kann. Kürzlich konnte bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappenerkrankung gezeigt werden, dass die Flussexzentrizität prädictiv für die Diameterzunahme der ascendierenden Aorta ist [16].

Die 4D-PC-MRT (4D-Fluss-MRT) ermöglicht die Koregistrierung von morphologischen Bildern und Geschwindigkeitsdaten [17, 18] und damit die Visualisierung und Quantifizierung physiologischer und pathologischer Blutflussprofile [19–21]. In großen Gefäßen wie der Aorta erlaubt die 4D-Fluss-MRT die Darstellung und Quantifizierung komplexer Veränderungen der Hämodynamik, wie z. B. Vortices und Helices (► **Abb. 2**) [17, 22]. Darüber hinaus kann die

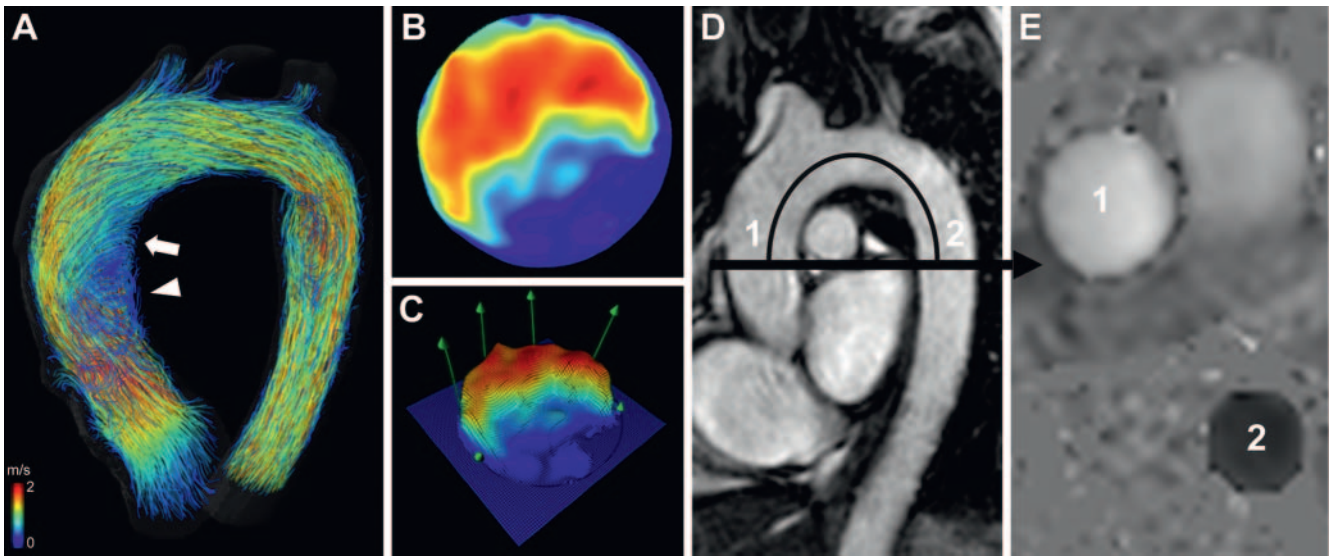
Wandschubspannung als Maß für die auf die Aortenwand einwirkenden Kräfte aus der 4D-Fluss-MRT abgeleitet werden [23]. Sowohl bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe als auch Marfan-Syndrom konnte eine Korrelation zwischen den hämodynamischen Veränderungen und der Morphologie der Aorta festgestellt werden [24–26]. Diese MRT-basierten Studien unterstützen die Theorie, dass pathologische Blutflussprofile (Flussexzentrizität, Helix, Vortex, Wandschubspannung) zur Entstehung von Aneurysmen beitragen.

Auch Veränderungen der globalen oder regionalen arteriellen Gefäßsteifigkeit wurde als Risikofaktor für den Progress einer Aortendilatation bei Patienten mit Marfan-Syndrom beschrieben [27]. Die Gefäßsteifigkeit der Aorta kann indirekt aus der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) abgeleitet werden. Die PWV ist bei steifer Gefäßwand erhöht und kann nichtinvasiv mittels PC-MRT (► **Abb. 2**) bestimmt werden [28]. Im Vergleich zu gesunden Probanden haben Patienten mit Marfan-Syndrom eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit [29]. Es konnte gezeigt werden, dass die Pulswellengeschwindigkeit eine Aortendilatation vorhersagen kann [30].

Diese ersten Ergebnisse zur 4D-Fluss-MRT und Pulswellengeschwindigkeit deuten ihr Potenzial zur zukünftigen Beurteilung von Aortenerkrankungen an. Größere prospektive Studien mit klinisch relevanten Endpunkten sind nötig, um den diagnostischen und prognostischen Wert dieser MRT-Techniken zu bestätigen.

Messung der Aortendiameter

Die genaue Messung des Aortendiameter ist entscheidend bei Patienten mit genetischen Aortenerkrankungen [5, 31]. Die Erweiterung des Aortenbulbus auf 5 cm ist bei Marfan-Patienten und bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und zusätzlichen Risikofaktoren (d. h. positive familiäre Anamnese, Hypertonie, schnelles Wachstum: > 3 mm/Jahr) eine Indikation für den prophylaktischen Aortenersatz [6]. Bei Marfan-Patienten ist ein jährliches Wachstum von > 3 mm ebenfalls ein weiterer Risikofaktor für eine Aortendissektion [6]. Daher sind einheitliche Messmethoden notwendig: Die Aortendiameter müssen standardisiert an bestimmten Aortenabschnitten (► **Abb. 3**) vermessen werden. Messungen



► **Abb. 2** 4D-Phasenkontrast (4D-Fluss) -MRT bei einem 24-jährigen Patienten mit bikuspidaler Aortenklappenerkrankung **A–C** sowie 2D-Phasenkontrast-MRT zur Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit bei einem 31-jährigen Patienten mit Marfan-Syndrom **D, E**. 4D-Fluss-MRT-basierte parasagittale Visualisierung pathologischer helikaler (Pfeil) und vertikaler (Pfeilspitze) Flussmuster in der Aorta ascendens aufgrund der asymmetrischen und stenosierte bikuspiden Aortenklappe. Orthogonaler Querschnitt der Aorta mit **B** geschwindigkeitskodierter Darstellung des exzentrischen und beschleunigten Blutflusses entlang der Gefäßwand sowie **C** vektorenbasierte Darstellung der Wandschubspannung in der Aorta ascendens (Länge der Vektoren = Grad der Wandschubspannung). **D** Parasagittale SSFP-MRA mit Messebenen orthogonal zur ascendierenden (1) und descendierenden (2) Aorta, zwischen welchen der Abstand vermessen wird. **E** Mit der 2D-Phasenkontrast-MRT wird die Zeitdifferenz der Pulswellen zwischen der ascendierenden (1) und descendierenden (2) Aorta bestimmt. Die Pulswellengeschwindigkeit wird aus dem Quotienten der Distanz zwischen den beiden Messpunkten und dem Zeitunterschied des Blutflusses berechnet.

des Aortendiameters müssen orthogonal zur anatomischen Achse der Aorta durchgeführt werden und dürfen daher nicht auf axialen Quellbildern einer CTA oder MRA durchgeführt werden [32]. Mendoza et al. konnten anhand von CTA-Daten zeigen, dass streng axial erhobene Durchmesser im Vergleich zu orthogonalen Durchmessern die Durchmesser-basierte Operationsindikation verdoppeln [33].

Bei Patienten mit genetischen Aortenerkrankungen ist die Bedeutung der standardisierten Messungen aufgrund der seriellen Verlaufskontrollen hervorzuheben. Es sollte der Aortendiameter sowohl in der letzten (jüngsten) als auch ersten (ältesten) Voruntersuchung, idealerweise vom selben Radiologen, vermessen werden [34]. Unserer Erfahrung nach lassen sich nur so langsame Durchmesserzunahmen im Millimeterbereich sicher identifizieren und ein graduelles Wachstum beurteilen.

Die gemessenen aortalen Durchmesser werden insbesondere im pädiatrischen Bereich in Z-Werte (englisch: Z-score) umgerechnet. Z-Werte beschreiben in standardisierter Form, wie weit ein Messwert von dem zu erwartenden Mittelwert einer Vergleichsgruppe abweicht. Der Z-Wert ist entsprechend ein an das Patientenalter und die Körperoberfläche adaptierter Wert [35].

Zusammenfassend ist es notwendig, Aortendiameter einheitlich und standardisiert zu erheben. Wir empfehlen daher die Erstellung einer Verfahrensweisung sowie einen Verweis im radiologischen Befund, in welcher Schnittebene und ggfs. Bildschicht der Aortendiameter erhoben wurden.

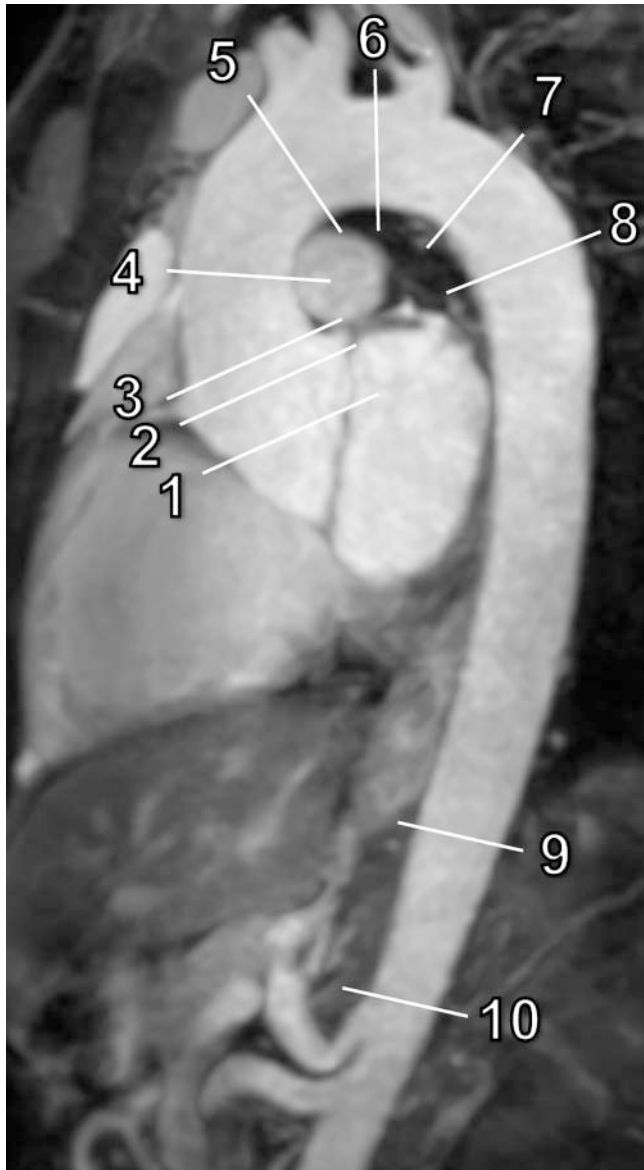
Genetisch bedingte Aortenerkrankungen: Ätiologie, Prävalenz und Besonderheiten der Bildgebung

Marfan-Syndrom

Das Marfan-Syndrom ist eine systemische, autosomal dominant vererbte Bindegewebserkrankung, die auf einer Mutation des Fibrillin-1-Gens (FBN1) beruht. Das Marfan-Syndrom tritt mit einer Prävalenz von 1,5–17,2/100 000 auf [1, 2]. Die Diagnose eines Marfan-Syndroms basiert nicht ausschließlich auf einer Genmutation, sondern sie bedarf zusätzlicher klinischer Kriterien, die im Detail in der 2010 überarbeiteten Version der Genter Nosologie festgelegt sind [1]. Ein entscheidendes Kriterium ist hierbei die Aortendilatation.

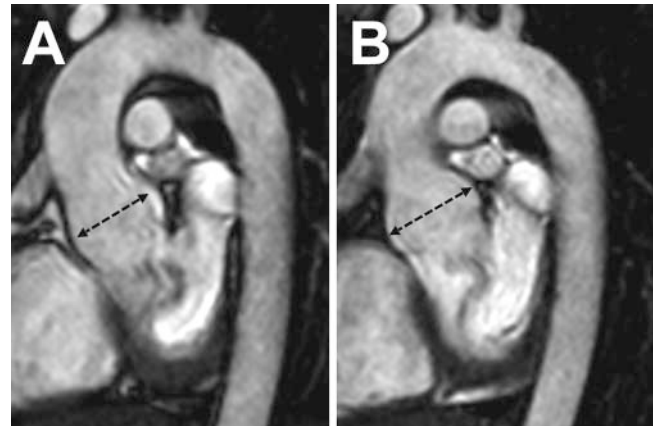
Beim Marfan-Syndrom ist das Risiko eines frühzeitigen Todes durch eine Aortenruptur oder -dissektion ohne regelmäßige Nachverfolgung mittels bildgebender Verfahren deutlich erhöht [6]. Der Dissektion geht in der Regel, aber nicht zwingend, eine aneurysmatische Erweiterung der Aortenwurzel voraus (► **Abb. 4A, B**) [36]. Es kann jedoch auch bei Patienten nach proximaler Aortenersatz-Operation zur Ausbildung von Aneurysmen und Dissektionen der distalen Aorta kommen [37]. Somit ist die Bildgebung der gesamten Aorta nicht nur entscheidend bei der initialen Diagnosestellung und den Verlaufskontrollen (► **Abb. 5A, B**), sondern auch bei der Nachverfolgung bei Aortenersatz-Operation [38]. Patienten mit Marfan-Syndrom müssen lebenslang einer Bildgebung der Aorta unterzogen werden.

Die fächerübergreifende US-amerikanische Leitlinie empfiehlt bei Erstdiagnose und in einem Abstand von 6 Monaten eine TTE

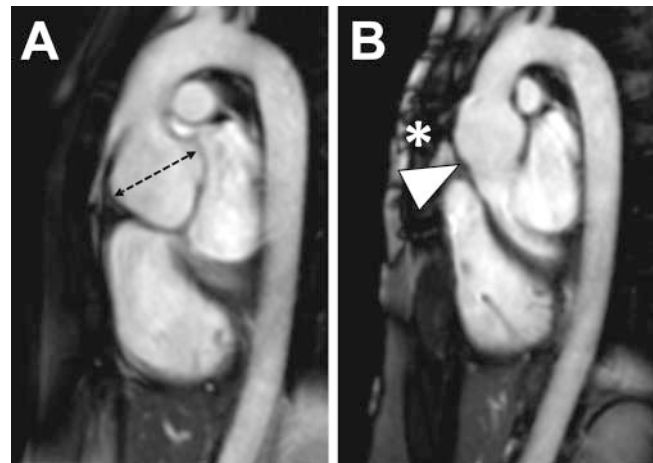


► **Abb. 3** Parasagittale Rekonstruktion einer nativen 3D-MRA mit Illustration der empfohlenen aortalen Messebenen. Folgende Aortenabschnitte sollten standardisiert vermessen werden: 1: Aortenannulus; 2: Aortenbulbus/Sinus Valsalva; 3: sinotubulärer Übergang; 4: Aorta ascendens auf Höhe des Truncus pulmonalis; 5: proximaler Aortenbogen am Abgang des Truncus brachiocephalicus; 6: mittlerer Aortenbogen zwischen der linken Arteria carotis communis und Arteria subclavia sinistra; 7: proximale Aorta descendens 2 cm distal der linken Arteria subclavia; 8: Aorta descendens auf Höhe des Truncus pulmonalis; 9: Aorta auf Höhe des Zwerfelldurchtritts; 10: Aorta oberhalb des Truncus coeliacus.

zur Beurteilung der Aortenwurzel und der proximalen Aorta ascendens [5]. Bei konstantem Diameter wird eine jährliche Bildgebung empfohlen. Bei Überschreiten eines absoluten Diameters von 4,5 cm oder eines signifikanten Wachstums wird eine Bildgebung in kürzeren Zeitabständen empfohlen [5].



► **Abb. 4** Sagittale native SSFP-MRA der thorakalen Aorta eines 35-jährigen Patienten mit Marfan-Syndrom mit progredienter Erweiterung des Aortenbulbus (A: Voraufnahme; B: aktuelle Aufnahme). Der Aortenbulbus zeigte innerhalb von 3 Jahren eine Diameterzunahme von 3,7 cm A auf 4,4 cm B.



► **Abb. 5** 33-jährige Marfan-Patientin vor A und nach B Aortenwurzelersatzung in der sagittalen nativen SSFP-MRA der thorakalen Aorta. A Aufgrund des im Screening detektierten Aneurysmas des Aortenbulbus auf 5,1 cm (gestrichelte Linie) wurde die Indikation zur elektiven Operation gestellt. Es wurde ein klappenerhaltender Aortenwurzelersatz nach David in Kombination mit einer Valsalva-Prothese durchgeführt. B Postoperativ ist die Aorta trotz einliegender Sternalzerklagen mit Suszeptibilitäts-Artefakten (B, Stern) in der nativen SSFP-MRA exzellent beurteilbar.

Loeys-Dietz-Syndrom

Das Loeys-Dietz-Syndrom ist eine 2005 erstbeschriebene autosomal dominant vererbte Bindegewebserkrankung mit einer Prävalenz von 1/100 000 [39, 40]. Es hat Ähnlichkeiten zum Marfan-Syndrom, hat jedoch sowohl in der phänotypischen Präsentation als auch in der Prognose wesentliche Unterschiede [41]. Die bekannten Subtypen (I-IV) basieren jeweils auf Genmutationen des transforming-growth-factors- β -Rezeptors 1 und 2 (TGFB1 und TGFB2) und der im selben Signalweg vorkommenden decapentaplegic-homolog-3-Proteine (SMAD3) und TGFB2. Die Prognose für Typ I und II ist am ungünstigen, da es bei diesen Patienten

auch schon bei normalen Gefäßdiametern zu Aortenrupturen kommen kann [39]. Typ I des Loeys-Dietz-Syndroms ist auf vaskulärer Ebene vorwiegend durch Aneurysmen der großen Gefäße und ausgeprägten Tortuositäten kleinerer Gefäße (► **Abb. 6**) gekennzeichnet. Typ II hingegen kann dem vaskulären Ehlers-Danlos-Syndrom ähneln und hat eine höhere peri-/postoperative Komplikationsrate als die übrigen Subtypen (Loeys-Dietz-Syndrom allgemein: 1,7 %; Typ II: 4,8 %) [42]. Es muss zwingend eine definitive Diagnosesicherung stattfinden, da die Indikationsstellung für eine Operation aufgrund der niedrigeren Inzidenz peri-/postoperativer Komplikationen für das Loeys-Dietz-Syndrom großzügiger gestellt wird als bei dem vaskulären Ehlers-Danlos-Syndrom (45 %) [42, 43]. Im Unterschied zum Marfan-Syndrom treten Aneurysmen beim Loeys-Dietz-Syndrom auch gehäuft abdominal oder intrakraniell auf, zudem ist der Verlauf aggressiver [15]. Neben den Aneurysmen sind ein offener Ductus Botalli, Vorhofseptumdefekte sowie Tortuositäten kleinerer Arterien mit dem Loeys-Dietz-Syndrom assoziiert [3].

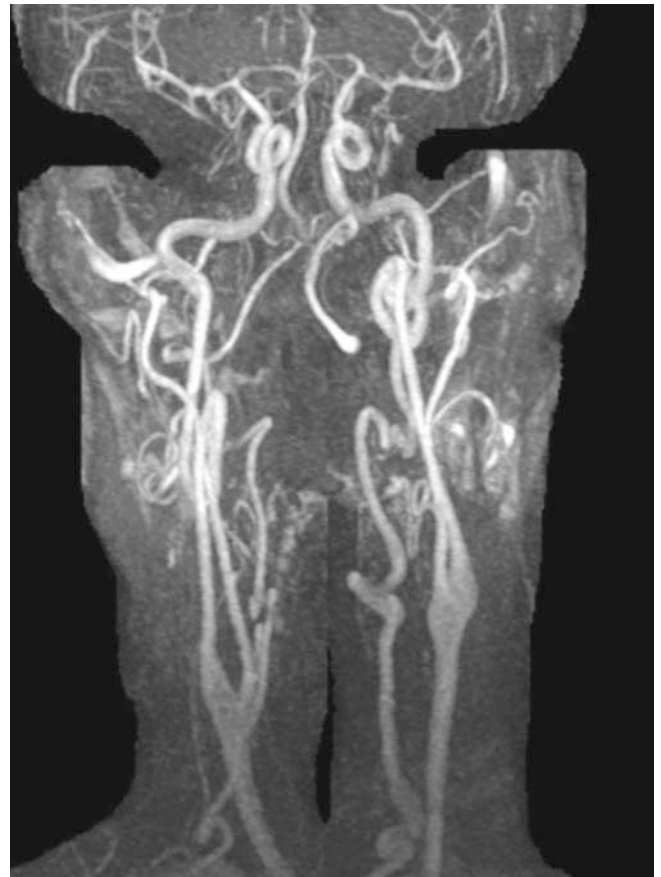
Die fächerübergreifende US-amerikanische Leitlinie empfiehlt im Vergleich zum Marfan-Syndrom für das Loeys-Dietz-Syndrom eine engmaschigere Bildgebung des Gefäßsystems von intrakraniell bis in das Becken [5]. Zum Diagnosezeitpunkt sowie nach 6 Monaten sollte eine CTA/MRA der gesamten Aorta erfolgen. Für die weiteren jährlichen Verlaufskontrollen wird eine Ganzkörper-MRA empfohlen [5]. Die Frequenz der Bildgebung erhöht sich abhängig der Befunde und wird regelmäßig im Mindestabstand von 2 Jahren empfohlen.

Ehlers-Danlos-Syndrom

Das Ehlers-Danlos-Syndrom umfasst eine genetisch und klinisch heterogene Gruppe von Bindegewebserkrankungen mit 13 Subtypen und einer Prävalenz von 4 – 10/100 000 [44, 45]. Aufgrund von Rupturen der Gefäße oder inneren Hohlorgane, insbesondere Kolon und Uterus, hat das Ehlers-Danlos-Syndrom eine hohe Letalität mit einer medianen Lebenserwartung von 40 – 50 Jahren. Der auf Mutationen im Typ-3-Prokollagen-Gen (COL3A1) basierte vaskuläre Subtyp (IV) tritt in 5 % auf und hat die schlechteste Prognose [46]. Schwangerschaften bei diesen Patientinnen (► **Abb. 7A, B**) resultieren aufgrund von Uterusrupturen oder perinatalen Gefäßrupturen in einer Sterblichkeit von 12 % [47]. Bei anderen Subtypen sind Dissektionen seltener. Hier ist insbesondere die kyphoskoliotische Form (Typ VI) mit der Ausbildung von arteriellen Aneurysmen und Rupturen assoziiert [48].

Vaskuläre Komplikationen des Subtyps IV betreffen in bis zu 82 % der Fälle arterielle Gefäße. Sie können in unterschiedlichen Aortenabschnitten, aber auch in kleineren Gefäßen auftreten [47]. Im Gegensatz zum Marfan-Syndrom sind Aneurysmen der Aortenwurzel selten und Gefäßtortuositäten wie beim Loeys-Dietz-Syndrom untypisch. Elektive prophylaktische Eingriffe sind kritisch abzuwägen, da es durch die Gefäßfragilität zu intraoperativen Komplikationen wie Blutungen und Dissektionen kommen kann.

Experten empfehlen eine primäre TTE und bei unauffälligem Befund keine weiteren bildgebenden Verlaufskontrollen für Erwachsene. Kinder sollen bis zum 18. Lebensjahr alle 3 Jahre kontrolliert werden [47]. Eine neuere Arbeit empfiehlt hingegen die initiale Darstellung des gesamten arteriellen Gefäßbaums



► **Abb. 6** 35-jähriger Loeys-Dietz-Patient in der nativen time-of-flight (TOF)-MRA der Hals- und basalen Hirnarterien. Beidseits zeigen sich deutliche, kornkornartige Tortuositäten der Halsarterien. Die Tortuositäten sind nicht mit einem erhöhten Risiko eines Aneurysmas oder Dissektion der betroffenen Gefäße vergesellschaftet. Dennoch sind sie mit einer insgesamt schlechteren Prognose hinsichtlich Komplikationen der Aorta assoziiert.

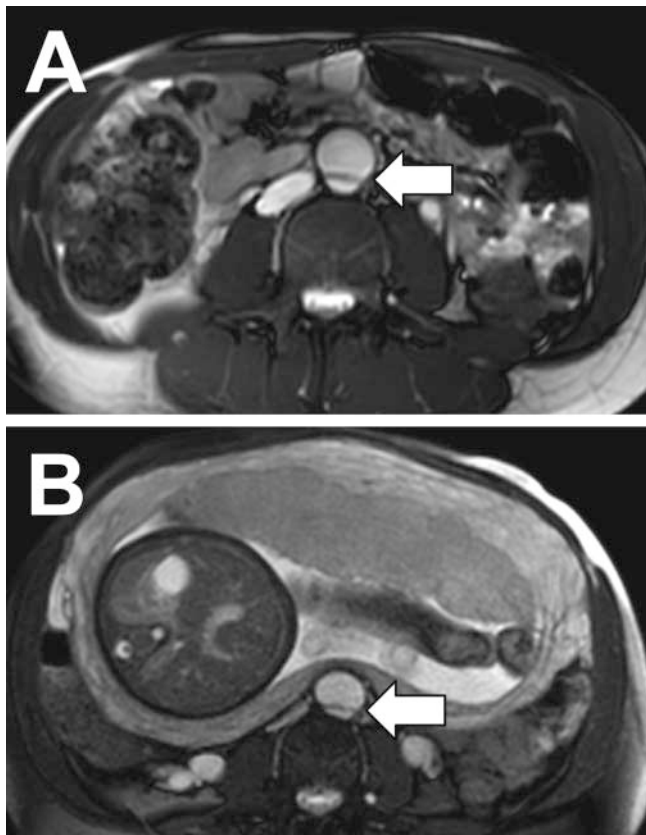
[46]. Letztlich bleibt jedoch festzuhalten, dass die unzureichende Studienlage bisher keine evidenzbasierte Empfehlung hinsichtlich der Frequenz der Bildgebung erlaubt.

Bikuspide Aortenklappenerkrankung

Die bikuspidale Aortenklappenerkrankung ist mit einer Prävalenz von ca. 1000 – 2000/100 000 die häufigste kardiovaskuläre Malformation [49]. Hier liegt ein polygenetisches Vererbungsmuster mit variabler Penetranz vor, häufig assoziiert mit den Mutationen des NOTCH1-Signalwegs. Das Erbmuster ist bislang nicht bekannt [49].

Die bikuspidale Aortenklappenerkrankung ist eine primäre Erkrankung der Aortenklappe, kann jedoch häufig zur simultanen Aortendilatation führen [50]. Mit einer Häufigkeit von 0,5 % bis 5 % [51, 52] ist eine Aortendissektion seltener als beim Marfan-Syndrom [53], jedoch bleibt sie aufgrund der höheren Prävalenz eine häufige Ursache einer Aortendissektion [54].

Sowohl bei begleitender Aortenklappenstenose als auch -insuffizienz kann eine Dilatation der aufsteigenden Aorta auftreten [55]. Ein Aneurysma oder eine Dissektion kann jedoch auch ohne Stenose oder Insuffizienz der bikuspidalen Aortenklappe entstehen



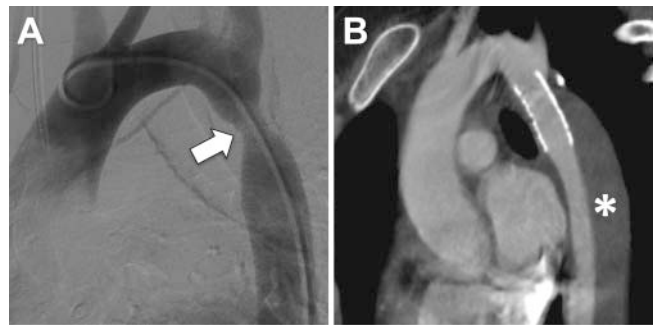
► **Abb. 7** 29-jährige Patientin mit vaskulärem Ehlers-Danlos-Syndrom und Typ-B-Aortendissektion in der axialen nativen SSFP-MRA **A** vor und **B** während der Schwangerschaft. **A** Die Aortendissektion (Pfeil) war vor der Schwangerschaft bereits aus den Screening-Untersuchungen bekannt und reichte von der abdominellen Aorta bis nach iliakal. **B** Die Dissektion wurde aufgrund der Gefahr einer zusätzlichen Komplikation während der Schwangerschaft weiter engmaschig bildgebend mittels nativer SSFP-MRA kontrolliert. Die Schwangerschaft verlief ohne weitere Komplikationen. Auch die Dissektion blieb konstant auf die abdominelle Aorta und linke Arteria iliaca communis beschränkt.

[49, 52]. Neben einem persistierenden Ductus Botalli, Koronar anomalies und Hirnaneurysmen kann auch eine Aortenisthmusstenose mit einer bikuspiden Aortenklappe assoziiert sein [49, 56]. Dies ist insofern relevant, da ein durch die Aortenisthmusstenose bedingter Hypertonus das Risiko einer Dissektion weiter steigert.

Die 2018 veröffentlichte spezifische Leitlinie der US-amerikanischen Gesellschaft für Thoraxchirurgie (American Association for Thoracic Surgery) empfiehlt eine initiale Vermessung der proximalen Aorta mittels TTE [49]. Sollten Abschnitte der Aorta nicht einsehbar sein oder der Aortendiameter 4,5 cm überschreiten, wird eine EKG-getriggerte MRA oder CTA empfohlen. Bei Vorliegen einer Aortenisthmusstenose wird zusätzlich der Ausschluss intrakranieller Aneurysmen empfohlen.

Turner-Syndrom

Das Turner-Syndrom ist durch das Fehlen eines X-Chromosoms und daraus resultierender Gonadendysgenese und Kleinwuchs gekennzeichnet [57]. Es betrifft ausschließlich das weibliche



► **Abb. 8** 32-jährige Patientin mit Turner-Syndrom **A** vor und **B** nach Versorgung einer Aortenisthmusstenose. **A** Periinterventionelle Aortografie vor Versorgung einer 40%igen Aortenisthmusstenose (Pfeil) mittels Stentgraft. **B** CT-Angiografie mit Darstellung einer postinterventionell nach Stentimplantation im Verlauf aufgetretenen Typ-B-Dissektion (*). Initial hatte die Aortenisthmusstenose bei der Patientin zu einem therapierefraktären Hypertonus geführt, welcher sich nach der Intervention normalisierte.

Geschlecht und hat eine Prävalenz von etwa 40/100 000. Darüber hinaus haben die Betroffenen eine bis zu 3-fach erhöhte kardiovaskuläre Mortalitätsrate [58]. Neben einer Aortenisthmusstenose (8%) ist die bikuspiden Aortenklappe mit 10–25% die häufigste kardiovaskuläre Malformation [6].

Die Mehrzahl an Dissektionen bei Patientinnen mit Turner-Syndrom treten bei assoziierten kongenitalen kardiovaskulären Malformationen auf (► **Abb. 8**) [59]. Der mit einem Turner-Syndrom vergesellschaftete Kleinwuchs erschwert die Beurteilung einer Aortendilatation: Referenzwerte einer normwüchsigen Population können somit zu einer Unterschätzung bei Turner-Patienten führen. Aus diesem Grund sollten die von Quezada et al. erhobenen und für das Turner-Syndrom spezifischen Aortendiameter werden [60].

Die klinischen Leitlinien des internationalen Turner-Syndrom-Symposiums von 2016 empfehlen die Abstände der bildgebenden Verlaufskontrollen in Abhängigkeit von Lebensalter, Z-Wert und dem Vorhandensein der 3 Turner-spezifischen kardiovaskulären Hauptrisikofaktoren: 1. bikuspiden Aortenklappe, 2. Aortenisthmusstenose (ISTA) und 3. arterieller Hypertonus [61]. Eine ISTA ist häufig auch bei nicht syndromalen Erkrankungen mit weiteren kardiovaskulären Fehlbildungen, wie z. B. Klappenvitien oder Hypoplasie des Aortenbogens, vergesellschaftet [62], sodass man auch von einem ISTA-Komplex spricht. Die Spannweite der Intervalle einer Verlaufsuntersuchung liegt zwischen 6 und 12 Monaten bei hohem Risiko und 5 und 10 Jahren bei niedrigem Risiko. Die Empfehlung der elektiven Bildgebung umfasst immer eine TTE und eine Herz-MRT inklusive MRA der gesamten Aorta.

Seltene genetische Aortenerkrankungen

Neben den oben beschriebenen Erkrankungen gibt es eine Vielzahl weiterer genetischer Aortenerkrankungen. Hier sind das Tortuositätssyndrom sowie das Aneurysma-Osteoarthritis-Syndrom zu erwähnen [3]. Für diese sehr seltenen Erkrankungen gibt es bisher keine eindeutigen Empfehlungen hinsichtlich der Bildgebung.

Zusammenfassung

Genetische Aortenerkrankungen sind vielfältig und haben aufgrund hoher Morbiditäts- und Mortalitätsraten einen besonderen Stellenwert. Die radiologische Bildgebung ist essenziell in der Diagnosestellung, Verlaufskontrolle und Indikationsstellung zum prophylaktischen Aortenwurzelersatz. Mit Kenntnis der Besonderheiten genetischer Aortenerkrankungen und der empfohlenen Bildgebungstechniken trägt der Radiologe entscheidend zur interdisziplinären Patientenbetreuung bei. Moderne Bildgebungstechniken wie die 4D-Fluss-MRT und die Pulswellengeschwindigkeit haben das Potenzial, die individualisierte Risikostratifizierung bei Patienten mit genetischer Aortenerkrankung zu verbessern.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] von Kodolitsch Y, De Backer J, Schüler H et al. Perspectives on the revised Ghent criteria for the diagnosis of Marfan syndrome. *Appl Clin Genet* 2015; 8: 137–155
- [2] Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1965–1976
- [3] Westerland O, Frigiola A, Robert L et al. Vascular manifestations of syndromic aortopathies: role of current and emerging imaging techniques. *Clin Radiol* 2015; 70: 1344–1354
- [4] Albornoz G, Coady MA, Roberts M et al. Familial Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections – Incidence, Modes of Inheritance, and Phenotypic Patterns. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1400–1405
- [5] Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: e27–e129
- [6] Erbel R, Aboyans V, Boileau C et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35: 2873–2926
- [7] Goldstein SA, Evangelista A, Abbara S et al. Multimodality imaging of diseases of the thoracic aorta in adults: from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging: endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 119–182
- [8] Mortensen K, Baulmann J, Rybczynski M et al. Augmentation Index and the Evolution of Aortic Disease in Marfan-Like Syndromes. *Am J Hypertens* 2009; 23: 716–724
- [9] von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Gruettner H, Trauzeddel RF et al. Comparison of native high-resolution 3D and contrast-enhanced MR angiography for assessing the thoracic aorta. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 651–658
- [10] Groth M, Henes FO, Müllerleile K et al. Accuracy of thoracic aortic measurements assessed by contrast enhanced and unenhanced magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2012; 81: 762–766
- [11] François CJ, Hartung MP, Reeder SB et al. MRI for acute chest pain: Current state of the Art. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 1290–1300
- [12] Veldhoen S, Behzadi C, Derlin T et al. Exact monitoring of aortic diameters in Marfan patients without gadolinium contrast: intraindividual comparison of 2D SSFP imaging with 3D CE-MRA and echocardiography. *Eur Radiol* 2015; 25: 872–882
- [13] Bannas P, Groth M, Rybczynski M et al. Assessment of aortic root dimensions in patients with suspected Marfan syndrome: intraindividual comparison of contrast-enhanced and non-contrast magnetic resonance angiography with echocardiography. *Int J Cardiol* 2013; 167: 190–196
- [14] Veldhoen S, Behzadi C, Lenz A et al. Non-contrast MR angiography at 1.5 Tesla for aortic monitoring in Marfan patients after aortic root surgery. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017; 19: 82
- [15] Williams JA, Loeys BL, Nwakanma LU et al. Early Surgical Experience With Loeys-Dietz: A New Syndrome of Aggressive Thoracic Aortic Aneurysm Disease. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: S757–S763
- [16] Burriss NS, Hope MD. 4D flow MRI applications for aortic disease. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2015; 23: 15–23
- [17] Dyverfeldt P, Bissell M, Barker AJ et al. 4D flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17: 72
- [18] Markl M, Frydrychowicz A, Kozerke S et al. 4D flow MRI. *J Magn Reson Imaging* 2012; 36: 1015–1036
- [19] Bannas P, Roldán-Alzate A, Johnson KM et al. Longitudinal Monitoring of Hepatic Blood Flow before and after TIPS by Using 4D-Flow MR Imaging. *Radiology* 2016; 281: 574–582
- [20] Motosugi U, Roldán-Alzate A, Bannas P et al. Four-dimensional Flow MRI as a Marker for Risk Stratification of Gastroesophageal Varices in Patients with Liver Cirrhosis. *Radiology* 2018: 180230
- [21] Chai P, Mohiaddin R. How we perform cardiovascular magnetic resonance flow assessment using phase-contrast velocity mapping. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005; 7: 705–716
- [22] Bannas P, Lenz A, Petersen J et al. Normalization of Transvalvular Flow Patterns After Bicuspid Aortic Valve Repair: Insights From Four-Dimensional Flow Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. *Ann Thorac Surg* 2018; 106: e319–e320
- [23] Potters WV, van Ooij P, Marquering H et al. Volumetric arterial wall shear stress calculation based on cine phase contrast MRI. *J Magn Reson Imaging* 2015; 41: 505–516
- [24] Wang HH, Chiu HH, Tseng WYI et al. Does altered aortic flow in marfan syndrome relate to aortic root dilatation? *J Magn Reson Imaging* 2016; 44: 500–508
- [25] Mahadevia R, Barker AJ, Schnell S et al. Bicuspid aortic cusp fusion morphology alters aortic three-dimensional outflow patterns, wall shear stress, and expression of aortopathy. *Circulation* 2014; 129: 673–682
- [26] Geiger J, Hirtler D, Gottfried K et al. Longitudinal Evaluation of Aortic Hemodynamics in Marfan Syndrome: New Insights from a 4D Flow Cardiovascular Magnetic Resonance Multi-Year Follow-Up Study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017; 19: 1–11
- [27] Nollen GJ, Groenink M, Tijssen JGP et al. Aortic stiffness and diameter predict progressive aortic dilatation in patients with Marfan syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 1146–1152
- [28] Whitlock MC, Hundley WG. Noninvasive Imaging of Flow and Vascular Function in Disease of the Aorta. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 1094–1106
- [29] Groenink M, de Roos A, Mulder BJ et al. Changes in aortic distensibility and pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta-blocker therapy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 82: 203–208
- [30] Kröner ESJ, Scholte AJHA, de Koning PJH et al. MRI-assessed regional pulse wave velocity for predicting absence of regional aorta luminal growth in marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2977–2982

- [31] Flachskampf FA. How Exactly Do You Measure That Aorta? Lessons From Multimodality Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 227–229
- [32] Elefteriades JA, Farkas EA. Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 841–857
- [33] Mendoza DD, Kochar M, Devereux RB et al. Impact of image analysis methodology on diagnostic and surgical classification of patients with thoracic aortic aneurysms. *The Ann Thorac Surg* 2011; 92: 904–912
- [34] Elefteriades JA, Rizzo JA, Coady MA. Thoracic aorta. *Radiology* 1999; 211: 889–889
- [35] Kehl HG, Kiski D, Orth A et al. Importance of Z scores in congenital heart disease. *Z Herz- Thorax- Gefäßschir* 2014; 28: 332–336
- [36] Dormand H, Mohiaddin RH. Cardiovascular magnetic resonance in Marfan syndrome. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 33
- [37] Engelfriet PM. Beyond the root: dilatation of the distal aorta in Marfan's syndrome. *Heart* 2006; 92: 1238–1243
- [38] von Kodolitsch Y, Rybczynski M, Vogler M et al. The role of the multidisciplinary health care team in the management of patients with Marfan syndrome. *J Multidiscip Healthc* 2016; 9: 587–614
- [39] Loughborough WW, Minhas KS, Rodrigues JCL et al. Cardiovascular Manifestations and Complications of Loews-Dietz Syndrome: CT and MR Imaging Findings. *Radiographics* 2018; 38: 275–286
- [40] Loews BL, Chen J, Neptune ER et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005; 37: 275–281
- [41] MacCarrick G, Black JH, Bowdin S et al. Loews-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med* 2014; 16: 576–587
- [42] Loews BL, Schwarze U, Holm T et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006; 355: 788–798
- [43] Lavall D, Schäfers HJ, Böhm M et al. Aneurysms of the ascending aorta. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 227–233
- [44] Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 32–39
- [45] Malfait F, Francomano C, Byers P et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175: 8–26
- [46] Eagleton MJ. Arterial complications of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *J Vasc Surg* 2016; 64: 1869–1880
- [47] Malfait F, De Paep A. The Ehlers-Danlos syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2014; 802: 129–143
- [48] D'hondt S, Van Damme T, Malfait F. Vascular phenotypes in nonvascular subtypes of the Ehlers-Danlos syndrome: a systematic review. *Genet Med* 2018; 20: 562–573
- [49] Borger MA, Fedak PWM, Stephens EH et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-related aortopathy: Full online-only version. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 156: e41–e74
- [50] Verma S, Siu SC. Aortic Dilatation in Patients with Bicuspid Aortic Valve. *N Engl J Med* 2014; 370: 1920–1929
- [51] Itagaki S, Chikwe JP, Chiang YP et al. Long-Term Risk for Aortic Complications After Aortic Valve Replacement in Patients With Bicuspid Aortic Valve Versus Marfan Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2363–2369
- [52] Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000; 83: 81–85
- [53] Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2011; 306: 1104–1112
- [54] Wojnarski CM, Svensson LG, Roselli EE et al. Aortic Dissection in Patients With Bicuspid Aortic Valve-Associated Aneurysms. *Ann Thorac Surg* 2015; 100: 1666–1673–discussion 1673–1674
- [55] Aydin A, Desai N, Bernhardt AMJ et al. Ascending aortic aneurysm and aortic valve dysfunction in bicuspid aortic valve disease. *Int J Cardiol* 2013; 164: 301–305
- [56] Schievink WI, Raissi SS, Maya MM et al. Screening for intracranial aneurysms in patients with bicuspid aortic valve. *Neurology* 2010; 74: 1430–1433
- [57] Ho VB. Major Vascular Anomalies in Turner Syndrome: Prevalence and Magnetic Resonance Angiographic Features. *Circulation* 2004; 110: 1694–1700
- [58] Marin A, Weir-McCall JR, Webb DJ et al. Imaging of cardiovascular risk in patients with Turner's syndrome. *Clin Radiol* 2015; 70: 803–814
- [59] Lin AE, Silberbach M. Focus on the heart and aorta in Turner syndrome. *J Pediatr* 2007; 150: 572–574
- [60] Quezada E, Lapidus J, Shaughnessy R et al. Aortic dimensions in Turner syndrome. *Am J Med Genet A* 2015; 167: 2527–2532
- [61] Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: G1–G70
- [62] Dijkema EJ, Leiner T, Grotenhuis HB. Diagnosis, imaging and clinical management of aortic coarctation. *Heart* 2017; 103: 1148–1155