

ХИСТОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ И КЛАСИФИКАЦИЈЕ КОАРКТАЦИЈЕ АОРТЕ

Марина Милетић Ковачевић¹, Слободан Илић², Ирена Танасковић¹,
Весна Росић¹, Немања Јовичић¹, Маја Саздановић¹

¹ Катедра за Хистологију и ембриологију, Факултет Медицинских наука,
Универзитет у Крагујевцу

² Универзитетска дечја клиника, Медицински факултет, Универзитет у Београду

HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS AND CLASSIFICATIONS OF COARCTATION OF THE AORTA

Marina Miletic Kovačević¹, Slobodan Ilić², Irena Tanasković¹,
Vesna Rosić¹, Nemanja Jovičić¹, Maja Sazdanović¹

¹ Department of Histology and Embryology, Faculty of Medical Sciences,
University of Kragujevac

² University Children's Hospital, School of Medicine, Belgrade University

Примљен/Received: 24.9.2012.

Прихваћен/Accepted: 15.12.2012.

СКРАЋЕНИЦЕ:

AA – *aorta ascendens*
AB канал – атрио-вентрикуларни канал
AD – *aorta descendens*
AKKS – *a. carotis communis sinistra*
AP – *a. pulmonalis*
ASS – *a. subclavia sinistra*
BCD – вентрикуларни септални дефект
ETE – *end-to-end* анастомоза
sling – задебљање медије коарктационог сегмента аорте на месту дукталног припоја
SFA – ангиопластика артеријом супклавијом (енгл. *Subclavian Flap Aortoplasty* – SFA)
shelf – интимално задебљање задњег зида коарктационог сегмента аорте
артеријски канал – *ductus arteriosus*

САЖЕТАК

Коарктација торакалне аорте представља урођено сужење горњег дела десценденте аорте, непосредно уз припој артеријског канала или везе, које узрокује разлику у прити-

ABBREVIATIONS:

AA – *ascending aorta*
AV canal – *atrioventricular canal*
AD – *descending aorta*
AKKS – *left common carotid artery*
AP – *pulmonary artery*
ASS – *left subclavian artery*
VSD – *ventricular septal defect*
ETE – *end-to-end anastomosis*
sling – *thickening of the aortic media at the level of ductal insertion*
SFA – *subclavian flap aortoplasty*
shelf – *intimal thickening of the posterior aortic wall*

ABSTRACT

Coarctation of the thoracic aorta is defined as a congenital narrowing of the upper part of the descending aorta, adjacent to the place of joining of ductus arteriosum or ligament, which produces a difference in the pressure above the narrowing and below it. One of the most widely accepted

ску изнад и испод места сужења. Једна од најшире прихваћених класификација коарктације је подела према узрасту пацијента. Према овој класификацији, коарктација може да буде неонаталног или адултног типа.

Неонатални тип коарктације карактерише присуство дукталног *sling*-а и коарктационог *shelf*-а (задебљања) који је постављен проксимално у односу на ушће дуктуса. Код новорођенчади и млађе одојчади, *shelf* и суседни делови коарктационог сегмента садрже дуктално ткиво. Дуктално ткиво у зиду аорте образује *sling* који у попуности окружује јукстадукталну аорту. Клиничке карактеристике неонаталног типа коарктације су срчана инсуфицијенција у детињству, дифузно сужење аортног лука или тубуларна хипоплазија, као и често присуство отвореног дуктуса и других конгениталних срчаних мана.

У адултном типу коарктације присутна је цистична медијална некроза. Карактерише је некроза глатких мишићних ћелија, присуство цисти у еластичним ламелама испуњених базифилним мукополисахаридима и фиброза са ирегуларним распоредом фиброеластичног везивног ткива у медији. Адултни тип коарктације карактерише јасно ограничено спољашње сужење у облику пешчаног сата, обично на месту припоја дуктуса или лигамента, или непосредно дистално од њега. Удружене срчане мане се ређе срећу у овом типу коарктације.

Кључне речи: коарктација, аорта, урођене срчане мане

УВОД

Коарктација торакалне аорте представља урођено сужење горњег дела десцендентне аорте, непосредно уз припој артеријског канала или везе (ductus arteriosus, ligamentum), које проузрокује разлику у притиску изнад и испод места сужења¹. Коарктација се ређе јавља на другим местима, нпр. луку аорте, или абдоминалној аорти (2%)². Хемодинамски значајан градијент притиска у случајевима када је сужење ограничено на кратки сегмент аорте, настаје само уколико је лумен редукован у попречном пресеку за више од 50%, док дужа тубуларна констрикција може бити хемодинамски значајна и са мањим сужењем³. У коарктацији аорте, аортни лумен може да буде и атретичан, али су зидови изнад и испод атрезиије у континуитету, што представља специфичну разлику у односу на прекид аортног лука⁴. Псеудок-

classifications of the coarctation is its division on the basis of the age of patients. According to this classification, coarctation is divided into the *neonatal* and *adult* type.

The *neonatal* type of coarctation is characterized by the presence of the ductal sling and coarctational shelf placed proximally in relation to the ductal orifice. In newborn babies and younger nurslings, the shelf and neighboring parts of coarctational segment contain ductal tissue. The ductal tissue forms a "sling" which completely surrounds the juxtaductal aorta. Clinical characteristics of the neonatal type are heart insufficiency at infancy, diffused narrowing of the aortic arch, called tubular hypoplasia, together with the wide open ductus and other congenital heart diseases.

In the *adult* type of coarctation, the histological findings shows cystic medial necrosis. It is characterized by necrosis of smooth muscle cells, presence of cysts in the elastic lamellae filled with basophile mucopolysaccharides, followed by fibrosis with irregular fibroelastic tissue in the media. The adult type is characterized by clearly limited external narrowing of a short aorta segment in the shape of a sandglass, usually in place of the connection of ductus or ligament, or just distal. Concomitant heart diseases are rarely found in this type of coarctation.

Key words: coarctation, aorta, congenital heart diseases

INTRODUCTION

Coarctation of the thoracic aorta is a congenital narrowing of the upper part of the descending aorta, adjacent to the place of joining of the ductus arteriosus or ligamentum arteriosum, which causes the difference in pressure above and below the narrowing¹. Coarctation rarely occurs elsewhere, for example on aortic arch or abdominal aorta (2%)². A hemodynamically significant pressure gradient in cases when the constriction is limited to a short segment of the aorta, occurs only if the lumen is reduced in cross section by more than 50%, while the longer tubular constriction may be haemodynamically significant with a smaller narrowing as well³. In coarctation of the aorta, the aortic lumen may also be atretic, but the walls above and below the atresia are in continuity, which presents a specific difference in relation to the termination of the aortic arch⁴. Pseudocoarctation is a bulge and

арктација представља испупчење и савијање (*kinking*) аорте, али без опструкције протока крви⁵.

Иако се већ више од 50 година коарктација хируршки лечи, још увек постоје бројне недоумице у вези са патофизиолошким карактеристикама овог обољења, као и са избором адекватне хируршке процедуре⁶.

Варијабилност и комплексност аортне коарктације испољавају се у њеним анатомским, хистолошким и физиолошким карактеристикама, клиничкој презентацији, модалитетима лечења и касном исходу⁷. Коарктациона лезија најчешће је ограничена на кратак сегмент аорте, а познато је да се јавља и у форми тубуларне хипоплазије истмуса или хипоплазије трансверзалног аортног лука⁸. Ову комплексну промену може да прати и хипоплазија трансверзалног лука аорте, затим секундарне промене миокарда и коронарних артерија, колатерална циркулација, честа удруженост са другим урођеним манама срца као и бројне васкуларне и неваскуларне малформације⁷.

Коарктација не зависи искључиво од степена сужења аорте, него и од присуства удружених мана срца, попут проходног артеријског канала, дефекта вентрикуларног септума, аортне или митралне стенозе^{7,8}. Клиничка презентација аортне коарктације креће се у распону од изражене срчане инсуфицијенције праћене кардиогеним шоком код новорођенчета, до асимптоматске хипертензије или присутног шума код старијег детета⁹. Лечење коарктације укључује неколико различитих хируршких процедура или перкутану балон ангиопластику. Клинички исход лечења и прогноза зависе од узраста пацијента на операцији и присуства или одсуства удружених урођених мана срца. На прогнозу утичу и појава рекоарктације, хипертензија у миру или у току теста оптерећења, што се може јавити и након анатомски успешне корекције⁷.

У току првих 40 година лечења, метод корекције био је искључиво хируршки. Недоумице у вези са избором адекватне хируршке процедуре у лечењу коарктације у доба новорођенчета и одојчета наставља се и данас. Ресекција са *end-to-end* анастомозом (ETE), проширеном ETE анастомозом, ангиопластика артеријом супклавијом SFA (енгл. *Subclavian Flap Aortoplasty* – SFA), па чак и *patch* аортопластика, имају своје заговорнике и опоненте⁴. Још увек не постоји сагласност око оптималног узраста пацијента, типа опе-

kinking of the aorta, but without the obstruction of blood flow⁵.

Although for more than 50 years the coarctation was surgically treated, there are still many uncertainties regarding the pathophysiologic characteristics of this disease, as well as the selection of appropriate surgical procedures⁶.

Variability and complexity of aortic coarctation are manifested in its anatomical, histological and physiological characteristics, clinical presentation, treatment modalities and late outcome⁷. Coarctation lesion is usually limited to a short segment of the aorta, and is known to occur also in the form of tubular hypoplasia of the isthmus or the hypoplasia of the transverse aortic arch⁸. These complex changes may be accompanied by hypoplasia of the transverse aortic arch, then secondary changes of the myocardium and coronary artery, collateral circulation, frequent association with other congenital heart defects, as well as numerous vascular and non-vascular malformations⁷.

Coarctation does not depend solely on a degree of the aorta narrowing, but also on the presence of associated heart defects such ductus arteriosus persistens, a ventricular septum defect, aortic or mitral stenosis^{7,8}. The clinical presentation of aortic coarctation is ranging from manifested heart failure with cardiogenic shock in the newborn, asymptomatic hypertension or noise present in an older child⁹. The treatment of coarctation involves several different surgical procedures or percutaneous balloon angioplasty. The clinical outcome of the treatment and prognosis depend on the age of the patient undergoing surgery and the presence or the absence of associated congenital heart defects. A prognosis is affected by the appearance of re-coarctation, hypertension at rest or during exercise testing, which can occur after anatomically successful correction as well⁷.

During the first 40 years of treatment, the treatment method was exclusively surgical. A concern regarding the selection of appropriate surgical procedures for the treatment of coarctation during neonatal and infant period continues even today. The resection with *end-to-end* anastomosis (ETE), the extended ETE anastomosis, subclavian flap aortoplasty (SFA) and even patch aortoplasty have their proponents and opponents⁴. There is still no consensus on the optimal age of the patient, type of surgery and the

рације и третмана удружених срчаних мана. Ситуација је постала још комплекснија када је уведена балон дилатација^{7,10}. Ипак, постоји јасан тренд ка побољшању исхода лечења у хируршким студијама које су до данас публиковане⁷.

КЛАСИФИКАЦИЈЕ КОАРКТАЦИЈЕ АОРТЕ

Једна од најшире прихваћених класификација аортне коарктације је класификација на основу узраста пацијента. Према овој класификацији, издвајају се два типа коарктације: *неонатални* и *адултни тип*¹¹. Класификација на поменута два типа коарктације у корелацији је са различитим клиничким манифестацијама и хистолошким налазима који их карактеришу.

Према литературним подацима, *неонатални тип коарктације* карактерише присуство дукталног *sling*-а и коарктационог *shelf*-а, постављеног проксимално у односу на ушће дуктуса. Резултати неких студија показали су да се у случајевима неонаталне коарктације (код новорођенчета и млађег одојчета), дуктално ткиво циркумферентно „шири“ у аорту¹².

Клиничке карактеристике неонаталног типа коарктације су срчана инсуфицијенција у доба одојчета, дифузно сужење лука аорте и тубуларна хипоплазија, као и удруженост са широко отвореним артеријским каналом и другим урођеним манама срца⁷.

Код *адултног типа коарктације* хистолошки налаз показује цистичну медијалну некрозу коју карактерише некроза глатких мишићних ћелија, присуство цисти испуњених муцинима у еластичним ламелама медије, као и медијална фиброза праћена ирегуларним распоредом фиброеластичног ткива^{13,14,15}.

Адултну коарктацију карактерише и спољашње сужење аорте у облику пешчаног сата (Слика 1). Сужење је јасно ограничено и захвата кратки сегмент аорте, а обично се налази на месту припоја артеријског канала или везе или непосредно дистално. Удружене срчане мане се ретко јављају код овог типа коарктације, а симптоматологија обично није изражена¹⁶.

treatment of associated cardiac defects. The situation became even more complex when a balloon dilatation was introduced^{7,10}. However, there is a clear trend towards improving treatment outcomes in surgical studies published to date⁷.

THE CLASSIFICATION OF AORTIC COARCTATION

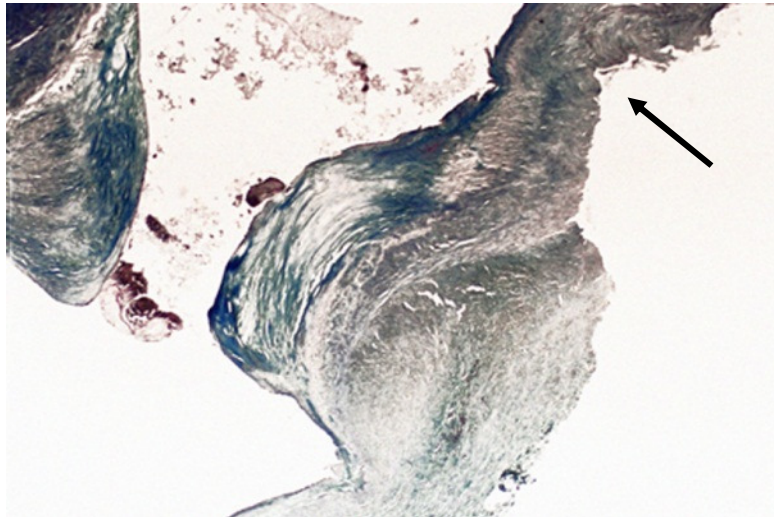
One of the most widely accepted classifications of aortic coarctation is a classification based on the age of the patient. According to this classification, there are two types of coarctation: *neonatal* and *adult type*¹¹. The classification of the two types of coarctation mentioned above is in correlation with different clinical presentations and histological findings that characterize them.

According to the literature data, the *neonatal type* of coarctation is characterized by the presence of ductal *sling* and the coarction *shelf*, set proximally in relation to the mouth of the ductus. The results of some studies have shown that in cases of neonatal coarctation (in newborns and young infants), ductal tissue is circumferentially "extended" in the aorta¹².

Clinical characteristics of the neonatal coarctation type are heart failure at infancy, a diffuse narrowing of the aortic arch and tubular hypoplasia, and the association with wide-open ductus arteriosus and other congenital heart defects⁷.

In *adult type coarctation* a histological finding showed cystic medial necrosis, characterized by the necrosis of smooth muscle cells, the presence of mucin-filled cysts in the elastic lamellae media and a medial fibrosis accompanied by an irregular arrangement of fibroelastic tissues^{13,14,15}.

An adult coarctation is characterized by an hourglass-shaped external narrowing of the aorta (Fig. 1). The narrowing is clearly limited and encompasses a short segment of the aorta, usually located at the point of the attachment of ductus, or just distal. Associated heart defects are rare in this type of coarctation, and the symptoms are not usually present¹⁶.



Слика 1. Адултна коарктација, дужни пресек. Запажа се спољашње сужење аорте у виду „пешчаног сата“ (Masson-trichrome техника, x 8).

Figure 1. Coarctation of adult type, longitudinal section. We can notice an external narrowing of the aorta in an "hourglass" shape (Masson-Trichrome technique, x 8).

Други аутори извршили су класификацију на основу интралуминалног положаја *shelf*-а, односно интималног задебљања које сужава лумен аорте. Према положају *shelf*-а у односу на артеријски канал (дуктус), коарктација по овој класификацији може да се окарактерише као *преддуктална*, *постдуктална* или *јукстадуктална*¹⁷.

Клиничке студије су показале да се сваки *shelf* налази у непосредној близини артеријског канала и самим тим заузима јукстадукталну позицију, међутим, *shelf* може да заузима различите положаје у односу на отвор канала. У највећем броју случајева, доминантан проток крви је из пулмоналног трункуса кроз артеријски канал у десцендентну аорту, што значи да је *shelf* лоциран изнад канала, односно у преддукталној је позицији. Ређе се *shelf* налази директно насупрот дуктално-истмичном споју или још ређе у постдукталној позицији^{16,18}. И ова класификација се показала непотпуном, мада је и данас неки аутори користе.

Утврђено је такође да је *shelf* код новорођенчади најчешће у преддукталној позицији, док је код старије деце постдуктално лоциран, што је сугерисало да су све коарктације иницијално преддукталне, са постепеном дисталном миграцијом *shelf*-а у току раста детета. Ова претпоставка је потврђена у резултатима бројних хируршких студија операција рекоарктације, у којима је утврђено присуство дистално помереног *shelf*-а¹⁹. Услед тога, опструкција која у извесном броју случајева може поново да се јави након прве

Other authors carried out a classification based on the intraluminal position of the *shelf*, that is, the intimal thickening that narrows the lumen of the aorta. According to the positions of the *shelf*, compared to ductus arteriosus, the coarctation of this classification can be characterized as *preductal*, *postductal* or *juxtaductal*¹⁷.

Clinical studies have shown that each *shelf* is located near the ductus arteriosus and thus takes juxtaductal position, however, the *shelf* can occupy different positions in relation to the ductal opening. In most cases, the dominant flow of blood is from the pulmonary artery through ductus arteriosus into descending aorta, which means that the *shelf* is located above the ductus, or in the preductal position. Rarely, the *shelf* is positioned directly across the ductal-isthmic circuit or even more rarely in postductal position^{16,18}. This classification has been proven to be incomplete, although it is still used by some authors.

It was also found that the *shelf* in newborns is usually in preductal position, while in older children it is postductally located, which suggested that all coarctations are initially preductal, with gradual distal migration of the *shelf* during growth of the child. This assumption is confirmed by the results of numerous studies of surgical operations of re-coarctation, where the presence of a distally moved *shelf* was confirmed¹⁹. As a result, the obstruction which in some cases can re-occur after the first palliative procedure, does not have to occur at the site of the initial *shelf*, but at a certain distance, usually distally²⁰.

палијативне процедуре, не мора да се појави на месту иницијалног *shelf*-а, већ на извесној дистанци, најчешће дистално²⁰.

Shelf је обично споља маркиран оштрим угнућем аортног зида, као да је врпца постављена око аорте и вуче аорту у правцу дуктуса. Угнуће или спољашње сужење може постојати и без интралуминалног *shelf*-а. Локализовано спољашње сужење се ретко запажа код неонаталних (предукталних) коарктација, а знатно чешће код адултних (постдукталних) коарктација. У овим случајевима, аорта испод сужења обично показује постстенотичну дилатацију. Парадоксално, аортни зид је дебљи испод сужења у односу на проксимални део где је притисак виши. Троугласти клинови фиброзног ткива испуњавају адвентицијалну страну зида аорте, тако да је спољашње сужење, у поређењу са интралуминалним сужењем, обично блаже^{12,18}.

Поред претходно наведених класификација, у клиничкој пракси честа је и подела на *изоловану* (са или без дуктуса) и *комплексну* (удружену са значајним срчаним аномалијама)²¹. У употреби је такође и класификација којом су обухваћена три типа коарктације: примарна коарктација аорте, коарктација аорте са хипоплазијом истмуса и коарктација аорте са хипоплазијом истмуса и сегмента лука аорте између леве каротидне артерије и леве поткључне артерије²². Сваки тип се може поделити на подтипове са вентрикуларним септалним дефектом или са комплексним удруженим срчаним манама.

Бројне морфолошке варијације доводе до тешкоћа у дефинисању степена сужења, односно тежине коарктације. Најчешће се помињу изрази блага, умерена и тешка ("критична") коарктација. Тежина коарктације је дефинисана као комбинација физиолошких (градијент притиска) и морфолошких карактеристика (дужина и дијаметар сужења)²³.

Међутим, код неонаталног типа коарктације, отворен дуктус отежава физиолошку процену опструкције на основу градијента притиска²⁴. Присутан је и додатни проблем метаморфозе артеријског канала јер се контракцијом и затварањем канала повећава степен тежине коарктације.

И код адултног типа, добро развијене колатерале често доводе до тешкоћа у дефинисању степена тежине коарктације¹¹. Постнатални развој колатерала може редуковати градијент притиска све до екстрема са комплетно оклудираним луменом који показује

The shelf is usually externally marked by a sharp dent of the aortic wall, as if the lace was placed around the aorta pulling it in the direction of the ductus. Dent or external constriction can exist even without intraluminal *shelf*. Localized external constriction is rarely observed in neonatal (preductal) coarctation, and more frequently in adult (postductal) type of coarctation. In these cases, the aorta below the narrowing usually shows poststenotic dilatation. Paradoxically, the aortic wall is thicker beneath the narrowing in relation to the proximal part where the pressure is higher. Triangular wedges of fibrous tissue fill the adventitial side of the aorta wall so that the external constriction is, compared with intraluminal narrowing, usually mild^{12,18}.

In addition to the above mentioned classification, a division to an *isolated* (with or without ductus) and *complex* (associated with congenital heart defects) coarctation is often used in clinical practice²¹. A classification which includes the three types of coarctation: primary aortic coarctation, coarctation of the aorta with the hypoplasia of the isthmus and coarctation of the aorta with the hypoplasia of the isthmus and the segment of the aortic arch between the left carotid and left subclavian artery is used as well.²² Each type can be divided into subtypes with ventricular septal defect or with associated complex heart defects.

A numerous morphological variations lead to difficulties in defining the degree of narrowing or coarctation severity. Frequently mentioned terms are mild, moderate and severe ("critical") coarctation. The severity of coarctation is defined as a combination of physiological (pressure gradient) and morphological characteristics (length and a diameter of narrowing)²³.

However, in neonatal type of coarctation, an open ductus makes it difficult to assess the physiological obstruction according to the pressure gradient²⁴. There is also an additional problem of the metamorphosis of ductus arteriosus since the contraction and the closure of the canal increases the degree of the severity of coarctation.

In the adult type, well developed collaterals often lead to difficulties in defining the degree of the severity of the coarctation¹¹. Postnatal development of the collaterals may reduce the pressure gradient to the extremes with a completely occluded lumen showing little or not showing

мали или уопште не показује градијент притиска између асцендентног и десцендентног дела аорте.

ХИПОТЕЗЕ О НАСТАНКУ КОАРКТАЦИЈЕ

Хипотеза дукталног *sling*-а

Према „Хипотези дукталног *sling*-а“, коарктација се развија као резултат миграције глатких мишићних ћелија дуктуса (артерија мишићног типа) у перидукталну аорту (артерија еластичног типа). Констрикција и фиброза у време затварања артеријског канала, обухватају дуктално мишићно ткиво, укључујући и оно у медији аорте и тиме доводе до стварања локализованог задебљања, *shelf*-а и последичног сужења лумена⁵. Ова хипотеза је у сагласности са чињеницом да коарктација често постаје клинички манифестна тек након затварања артеријског канала²⁵.

Резултати истраживања коарктационог сегмента код пацијената млађих од 3 месеца са синдромом хипоплазије левог срца, показали су присуство дукталног ткива које окружује аортни лумен (*sling*) и проминира проксимално и дистално од места дукталног ушћа у аорту. Осим тога, показано је да делови дукталног ткива из циркуферентног *sling*-а могу да проминирају и у десцендентну аорту најчешће у виду језичастих продужетака^{12,26}.

Утврђено је такође да циркуферентни *sling* дукталног ткива проминира проксимално кроз зид аорте у висини коарктационог *shelf*-а (који је код неонаталне коарктације предуктално постављен) али и изнад њега, у неким случајевима до истмуса. Нешто касније, доказана је и проксимална екстензија дукталног ткива у истмус²⁷.

Ипак, хипотеза дукталног *sling*-а не објашњава адекватно све узроке настанка коарктације. Коарктација може постојати и у присуству широко отвореног дуктуса²⁸. Такође, коарктација може бити лоцирана далеко од места аортног отвора артеријског канала, на пример на трансверзалном луку аорте или десцендентној аорти^{28,29}.

Хемодинамска хипотеза

Према „хемодинамској хипотези“ коарктација настаје као последица абнормалног феталног протока крви, односно, као последица хемодинамских поремећаја који додатно редукују проток кроз фетални аортни лук

any pressure gradient between the ascending and descending part of aorta.

HYPOTHESIS ABOUT THE ORIGIN OF COARCTATION

The hypothesis of ductal *sling*

According to "Ductal *sling* hypothesis", coarctation is developed as a result of the migration of smooth muscle cells of the ductus (muscle type artery) in periductal aorta (elastic type artery). Constriction and fibrosis at the time of the closing of the ductus are comprised of ductal muscle tissue, including the one in the media of the aorta and thus lead to the formation of localized thickening, *shelf* and a consequent narrowing of the lumen⁵. This hypothesis is consistent with the fact that coarctation often becomes clinically manifested only after the closure of the ductus²⁵.

Studies of the coarctation segment in patients younger than 3 months with hypoplastic left heart syndrome showed the presence of ductal tissue surrounding the aortic lumen (*sling*) and protruding proximally and distally from the place of the ductal confluence of the aorta. In addition, it was shown that the parts of ductal tissue in a circumferential sling can protrude into descending aorta usually in the form of tongue-shaped extensions^{12,26}.

It was also found that the circumferential sling of ductal tissue is protruding through the wall of the aorta proximally to the height of coarctation *shelf* (which is in neonatal coarctation preductally set) and in some cases above the isthmus. A little later the proximal extension of ductal tissue in the isthmus was proved²⁷.

However, the hypothesis of ductal *sling* does not adequately explain all the causes of coarctation. Coarctation may exist even in the presence of wide-open ductus²⁸. Also, coarctation may be located far from the place of the aortic opening of the ductus arteriosus, for instance on the transverse aortic arch or on the descending aorta^{28,29}.

Hemodynamic hypothesis

According to the "hemodynamic hypothesis" coarctation is the result of abnormal fetal blood flow, i.e., the result of the disturbances, which further reduce the flow through the fetal aortic arch and isthmus³⁰. Many congenital *in utero* heart defects cause the disruption of normal blood flow in large blood vessels leaving the

и истмус³⁰. Бројне урођене мане срца *in utero* узрокују поремећај нормалног протока у великим крвним судовима који излазе из срца. На основу промена у протоку крви, постављена је хипотеза о утицају урођених мана срца на развој аортног истмуса код фетуса. Ове алтерације су касније потврђене катетеризацијом неонатуса³¹.

У нормалној феталној хемодинамској расподели највећи део крви ударног волумена обе коморе (више од 50%) одлази у АП и аорту. У АА је велики проток. Више од 21% крви из АА одлази у АККС и АСС. Мање од 20% крви пролази кроз истмус у АД. Са друге стране преко 42% ударног волумена крви пролази кроз артеријски канал и из њега даље у АД. Из овога се види да је проток крви велики у АА и АД, као и у артеријском каналу, а да је редукован у истмусу. Вероватно је оваква хемодинамска расподела разлог смањеног дијаметра истмуса (свега 70% дијаметра аорте). Истраживања су потврдила да је насупрот томе, код урођених мана срца са редукованим протоком кроз АП, дијаметар аортног истмуса шири него нормално, због повећаног протока крви кроз АА и истмус³².

Неке урођене срчане мане додатно потенцирају разлику у протоку. Овом хипотезом се претпоставља да се дуктални *sling* развија у случајевима повећаног дукталног протока. Повећан дуктални проток проузрокује диспропорционални раст артеријског канала, његову хипертрофију, као адаптивни одговор, а тиме и лакшу пропацију дукталног ткива у аорту²⁷.

Екстремно ретко је коарктација аорте удружена са аномалијама које имају смањен дуктални проток, а повећан проток кроз асцендентну аорту, као што су стеноза или атрезија АП, *tetralogia Fallot*, трикуспидална атрезија са нормалним односом крвних судова, десни лук аорте и друге²⁵.

Насупрот томе, код лезија типа опструкције излазног тракта леве коморе, аортни лук је често хипопластичан, јер је код ових аномалија проток кроз асцендентну аорту додатно смањен, а дуктални проток повећан²⁹. Тако је повећана инциденца коарктације потврђена у одређеном типу ВСД-а и АВ канала, аортне стенозе, и аномалија митралне валвуле³³.

Према хемодинамској хипотези, интралуминални *shelf* може да настане као резултат повећаног дукталног протока у правцу задњег аортног зида³⁴. Аортни зид одговара

heart. Based on changes in blood flow, it is hypothesized about the effects of congenital heart defects on the development of the aortic isthmus in fetuses. These alterations were later confirmed by catheterization of neonates³¹.

In normal fetal hemodynamic distribution most of the blood of stroke volume of both ventricles (more than 50%) goes to the AP and the aorta. There is high blood flow in AA. More than 21% of the blood from AA goes to the AKKS and ASS. Less than 20% of the blood is passing through the isthmus in AD. On the other hand, over 42% of stroke volume of blood is passing through the ductus and from it further to AD. This shows that the blood flow is large in AA and AD, as well as in the ductus arteriosus, and is reduced in the isthmus. This is probably the reason for the reduced isthmus diameter (only 70% of the diameter of the aorta). The studies have confirmed that in contrast, for congenital heart disease with reduced flow through the AP, diameter of the aortic isthmus is wider than normal, due to the increased blood flow through the isthmus and AA³².

Some congenital heart defects further emphasize the difference in the flow. This hypothesis assumes that the ductal *sling* is developed in cases of increased ductal flow. Increased ductal flow causes a disproportional increase of ductus arteriosus, its hypertrophy, as an adaptive response, and thus easier propagation of ductal tissue in the aorta²⁷.

Extremely rarely coarctation of the aorta is associated with anomalies that have a reduced ductal flow and increased flow through the ascending aorta, such as stenosis or atresia of AP, *tetralogia Fallot*, tricuspid atresia with a normal ratio of blood vessels, right aortic arch and others²⁵.

In contrast, with obstruction-type lesions of the left ventricular outflow tract the aortic arch is often hypoplastic, because a flow in the ascending aorta is additionally reduced, and ductal flow increased²⁹. Thus, the increased incidence of coarctation was confirmed in a particular type of VSD and AV canal, aortic stenosis and mitral valve abnormalities³³.

According to the hemodynamic hypothesis, intraluminal *shelf* may occur as a result of increased ductal flow towards the rear of aortic wall³⁴. Aortic wall is corresponding to the conditions of increased pressure by remodeling, or compensatory dilatation and hypertrophy after that, which

на услове повећаног притиска ремоделовањем, односно компензаторном дилатацијом, а након тога хипертрофијом, што би било у сагласности са тенденцијом настанка *shelf*-а код оних урођених мана срца које имају повећан дуктални проток³³. Међутим коарктација може да се јави и у случајевима који нису праћени манама срца. Постојање изоловане јукстадукталне коарктације показује да аортна опструкција, односно коарктација, не мора да буде присутна у феталном животу, већ да се развија и постаје манифестна током затварања артеријског канала³⁵.

Када је артеријски канал широко отворен, проток крви има уобичајену хемодинамску расподелу (за феталну циркулацију) и нема опструкције у аорти. Крв из асцендентне аорте (око 20%) преко истмуса долази у аорту десценденс. Међутим, затварањем артеријског канала, које почиње од пулмоналне стране, а траје неколико дана/недеља до затварања аортне стране, проузрокује да се целокупни његов проток преусмерава кроз сужени истмус, што проузрокује ремоделовање аортног зида, хипертрофију интимае и стварање *shelf*-а. Овим преусмеравањем протока током затварања артеријског канала настаје клинички манифестна опструкција^{34,36,37}.

ХИСТОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ АОРТНЕ КОАРКТАЦИЈЕ

Коарктација торакалне аорте представља комплексну промену коју карактерише присуство тзв. коарктационог *shelf*-а (задебљања) и дукталног *sling*-а. Ове две карактеристике се најчешће јављају удружено у зиду аорте, али су описани и случајеви коарктације са присутном само једном од ове две промене³⁸.

Према доступним литературним подацима, коарктациони *shelf* се описује као интрофлексција медије аортног зида у лумен која формира испупчење. Ово задебљање је највише изражено на задњој страни аортног зида, наспрам артеријског канала који је постављен антеромедијално. Задебљање аортне медије је присутно и на латералним странама, али не и на дукталној. Близу слободне ивице *shelf*-а уочава се дезорганизација медије аорте, еластична влакна губе свој паралелан распоред, а хиперплазија интимае, названа *интимални вео*, циркумферентно се шири по *shelf*-у, додатно сужавајући лумен и формирајући ексцентрично постављен отвор¹⁰ (Слика 2).

would be consistent with the tendency of occurrence of *shelf* in those with congenital heart disease who are at increased ductal flow³³.

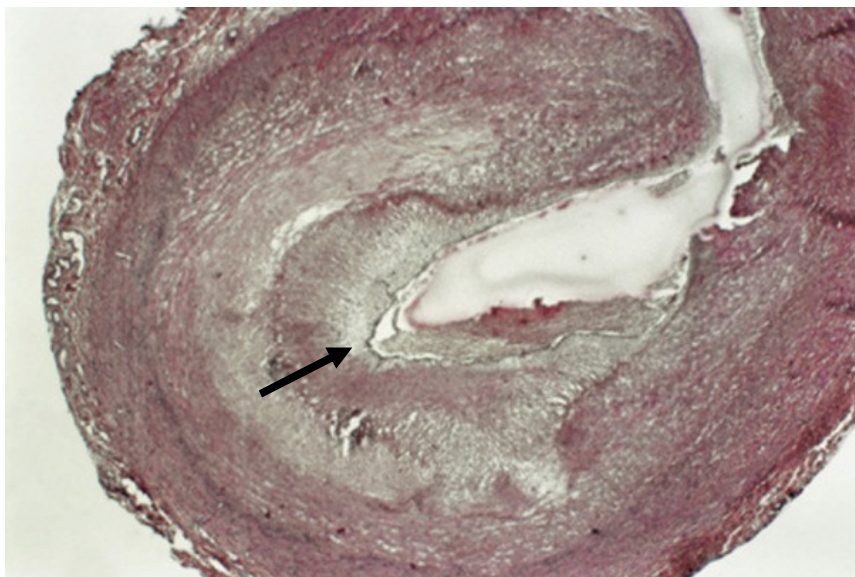
However, coarctation may occur in cases that are not accompanied by associated heart defects. The existence of an isolated juxtaductal coarctation shows that aortic obstruction or coarctation may not be present in fetal life, but can grow and become manifested during the closure of the ductus arteriosus³⁵.

When the ductus is wide open, blood flow has normal hemodynamic distribution (for the fetal circulation) and there is no obstruction in the aorta. The blood from the ascending aorta (20%) over the isthmus comes to the descendent aorta. However, the closure of the ductus, which starts from the pulmonary side, and takes a few days / weeks before the closure of the aortic side, causes the whole of its flow to be diverted through the narrow isthmus, which leads to remodeling of the aortic wall followed by intimal hypertrophy and the creation of a *shelf*. This diversion of blood flow during the closure of the ductus produces clinically manifested obstruction^{34,36,37}.

HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS OF AORTIC COARCTATION

Coarctation of the thoracic aorta is a complex change that is characterized by the presence of the so-called coarctation *shelf* (thickening) and ductal *sling*. These two features are the most frequently associated in the wall of the aorta, but the cases of coarctation with only one of these two changes were described as well³⁸.

According to the available literature data, coarctation *shelf* is described as the intro-flexion of the media aortic wall into the lumen forming a bulge. This thickening is mostly pronounced at the back of the aortic wall, opposite to the ductus arteriosus (which is set antero-medially). Thickening of the aortic media is present on the lateral sides, but not on the ductal. Close to the free edge of a *shelf* a disorganization of the media of the aorta is observed, elastin fibers lose their parallel arrangement and intimal hyperplasia, called *intimal veil*, circumferentially extends through the *shelf*, further narrowing the lumen and forming an eccentrically placed hole¹⁰ (Figure 2).



Слика 2. Неонатална коарктација са предукталном позицијом *shelf*-а – пресек у нивоу дукталног ушћа. Запажа се интимално задебљање (*shelf*) на задњој страни аортног зида (стрелица), наспрам дукталног ушћа (Хематоксилин-еозин, x 8).

Figure 2. Neonatal coarctation with preductal position of the *shelf*. Cross section at the level of a ductal confluence. We can notice an intimal thickening (*shelf*) on the posterior aortic wall, opposite to the ductus (Hematoxylin- eosin, x 8).

Теоријски и експериментално је доказано да снижавање латералног притиска на зид аорте, узроковано, по Бернулијевом принципу, повећањем брзине протока на месту сужења, доводи до хиперплазије ћелија интима и формирања *shelf*-а. Процес траје све док се не достигне проходност аорте за величину сонде. Новонастала стеноза смањује брзину протока, тако да пролиферација ћелија интима тада престаје³⁹.

Код новорођенчета и млађег одојчета, *shelf* и суседни делови коарктационог сегмента садрже дуктално ткиво⁴⁰. Дуктално ткиво формира *sling* који комплетно окружује јукстадукталну аорту. У старијем узрасту дуктално ткиво показује фиброзне промене и више га није могуће патохистолошки доказати. На препаратима после аутопсије неонатуса може се и макроскопски уочити ширење дукталног ткива⁴¹. Дуктално ткиво не захвата пуну дебљину аортног зида већ се најчешће описује као интралуминални обруч на месту преласка истмуса у десцендентну аорту²⁷. Веза између дукталног ткива и коарктације дуго је била дискутабилна, као и само присуство дукталног *sling*-а иако су га неке студије потврдиле³⁸. По неким ауторима, хистолошке карактеристике дукталног *sling*-а су сличне променама које се описују као задебљања ("јастучићи") на местима гра-

It was theoretically and experimentally proven that the decrease of the pressure on the lateral wall of the aorta is caused by (according to the Bernoulli principle) the increase in flow velocity at the site of narrowing, leading to hyperplasia of intimal cells and the formation of the *shelf*. The process continues until it reaches the progression of aorta for the size of the probe. The newly created stenosis reduces the flow rate, so the proliferation of intimal cells then stops³⁹.

In newborns and young infants, the *shelf* and adjacent parts of the coarctation segment contain ductal tissue⁴⁰. Ductal tissue forms a sling that completely surrounds juxtaductal aorta. At older ages ductal tissue shows fibrous changes and it cannot be proven histologically any more. At autopsy preparations of neonates the expansion of ductal tissue can be observed macroscopically⁴¹. Ductal tissue does not comprise the full thickness of the aortic wall, but is most often described as intraluminal ring at the crossing of the isthmus to the descending aorta²⁷. The link between ductal and coarctation tissue has long been controversial, as well as the presence of ductal *sling*, although it was acknowledged by some studies³⁸. According to some authors, the histological features of ductal *sling* are similar to the changes that are described as plaques ("pads") at

нања артерија⁴². Резултати новијих хистолошких студија потврдили су да доминантну промену у коарктационом сегменту аорте представља набирање задњег дела зида, које је најизраженије проксимално у односу на ушће артеријског канала. На овом месту, набирање интима није ограничено само на задњи аортни зид већ постоји дуж целе циркумференције аорте. Дебљина назначене проминенције смањује се у проксимално-дисталном смеру, да би на неколико сегмената изнад дукталног ушћа била потпуно у равни зида. Осим тога, промене у хистолошкој грађи нису ограничене само на интиму већ захватају цео зид крвног суда.

У нивоу дукталног припоја, интимално задебљање задњег зида аорте не проминира у лумен. Док се на задњем аортном зиду запажа интимално задебљање, у антеромедијалном делу зида, на месту самог дукталног припоја, запажају се обострана задебљања аортне медије, састављена из добро диференцираних глатких мишићних ћелија контрактилног фенотипа (Слика 2). Овакав налаз сугерише да би запажене ћелије могле да представљају делове дукталног ткива које улази у део аортног зида са исте стране (као да га "обухвата"), формирајући тзв. дуктални *sling* који остаје у континуитету са медијом артеријског канала⁴⁰. И други аутори су показали да делови дукталног *sling*-а проминирају кроз овај део зида проксимално до нивоа *shelf*-а и изнад њега, а да се ретко срећу и у дисталним деловима у форми језичастих продужетака²⁶. Друга истраживања показала су да се у дисталном делу зида, испод коарктације, не запажа проминенција неоинтима у лумен већ је као и у нивоу дукталног припоја, у равни луминалне површине зида. Промене се запажају у кратком сегменту зида, а након тога се постепено губе. На тај начин коарктациони сегмент постепено прелази у неизмењен аортни зид⁴³.

Сви претходно наведени литературни подаци сугеришу да коарктациони сегменти показују интималну и медијалну пролиферацију глатких мишићних ћелија. Описане промене у већој мери захватају страну зида наспрам артеријског канала и захватају све слојеве аортног зида. Процес у медији се одвија од унутрашње ка спољашњој страни и праћен је не само губитком контрактилних својстава глатких мишићних ћелија, већ и фенестрацијом, дупликацијом и исправљањем еластичних ламела.

the sites of arteries branching⁴². Recent results of histological studies confirmed that the dominant change in coarctation of the aorta is a crimp rear wall, which is mostly pronounced proximally in relation to the mouth of the ductus arteriosus. At this point, intimal creasing is not limited to the rear aortic wall but already exists along the entire circumference of the aorta. The thickness of the prominence decreases in proximal-distal direction, so that in several segments above the ductal confluence it is completely within the wall. In addition, changes in the histological structure are not limited only to intima, but encompass the entire vascular wall.

At the level of ductal insertion, intimal thickening of the posterior wall of the aorta is not protruding into the lumen. While on the rear wall of the aorta intimal thickening is observed, in the antero-medial part of the wall, in place of the ductal insertion, there is a bilateral thickening of the aortic media, composed of well-differentiated contractile smooth muscle cells (Figure 2). This finding suggests that the observed cells could represent parts of the ductal tissue that enters the part of the aortic wall on the same side (as if it "covers"), forming the so-called ductal *sling* which remains in continuity with the media of the ductus arteriosus⁴⁰. Other authors have shown that parts of the ductal sling protrude through the proximal part of the wall up to the *shelf*, and above it, and are rarely seen in the distal parts in the form of tongue-shaped extensions²⁶. Other studies have shown that in the distal part of the wall, below the coarctation, the prominence of neointima in the lumen is not observed, but it is as in the level of ductal insertion in the luminal surface of the wall plane. The changes are observed in the short segment of the wall, and then gradually lost. Thus gradually coarctation segment turns into the unchanged aortic wall⁴³.

All of the above literature data suggest that coarctation segments show intimal and medial smooth muscle cell proliferation. Changes described in greater extent encompass all layers of the aortic wall opposite to the ductus arteriosus. The process takes place in media from the inner to the outer side and is accompanied by not only the loss of contractile properties of smooth muscle cells, but also fenestration, duplication and disruption of elastic lamellae.

ЗАКЉУЧАК

Поређењем резултата студија које су за предмет истраживања имале аортну коарктацију анализирану са хистолошког аспекта са резултатима великог броја савремених студија које се баве васкуларним ремоделовањем, могло би да се претпостави да је у основи патогенезе аортне коарктације ремоделовање васкуларног зида у одговору на карактеристичне хемодинамске промене које прате ово сложено обољење. У том смислу, неонатална или предуктална коарктација би одговарала раној фази ремоделовања аортног зида коју карактерише компензаторна дилатација, а затим пролиферација ћелија у свим слојевима зида, док би адултна (постдуктална) коарктација одговарала касним фазама ремоделовања у којима се активира процес апоптозе, смањење броја ћелија и последична фиброза свих слојева зида.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Allan LD, Crawford DC, Tynan M. Evolution of coarctation of the aorta in intrauterine life. *Br Heart J* 1984; 52(4): 471-3.
- Lerberg BD, Hardesty LR, Siewers DR, Zuberbuhler RJ, Bahnson TH. Coarctation of the aorta in infants and children: 25 years of experience. *Ann Thorac Surg* 1982; 33(2): 159-70.
- Gupta TC, Wiggins CJ. Basic hemodynamic changes produced by aortic coarctation of different degrees. *Circulation* 1951; 3: 17-31.
- Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. Coarctation of the aorta and interrupted aortic arch. In: Kirklin JW, Barratt-Boyes BG, eds. *Cardiac Surgery*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1993: 1269-70.
- Russell GA, Berry PJ, Watterston K, Dhasmana JP, Wisheart JD. Patterns of ductal tissue in coarctation of the aorta in the first three months of life. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102(4): 596-601.
- Palatianos, MG, Thurer JR, Kaiser AG. Comparison of operations for coarctation of the aorta in infants. *J Cardiovasc Surg* 1987; 28(2): 128-31.
- Page DA, Levine MM. Left ventricular growth in a patient with critical coarctation of the aorta and hypoplastic left ventricle. *Pediatr Cardiol* 1995; 16(4): 176-8.
- Lacour-Gayet F, Bruniaux J, Serraf A, Planche C. Hypoplastic transverse arch and coarctation in neonates. Surgical reconstruction of the aortic arch: A study of sixty-six patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100(6): 808-16.
- Liberthson RR, Pennington GD, Jacobs LM, Daggett MW. Coarctation of the aorta: Review of 234 patients and clasification of management problems. *Am J Cardiol* 1979; 43(4): 835-40.
- Sade MR, Crawford AF, Hohn RA. Growth of the aorta after prosthetic patch aortoplasty for coarctation in infants. *Ann Thorac Surg* 1984; 38(1): 21-5.
- Campbell BD, Waldhausen AJ. Coarctation of the aorta: A surgical option revisited. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 863-71.
- Machii M, Becker EA. Nature of coarctation in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1491-4.
- Carlson RG, Walton-Lillehei CW, Edwards JE. Cystic medial necrosis of the ascending aorta in relation to age and hypertension. *Am J Cardiol* 1970; 25(4): 411-5.
- Isner JM, Donaldson RF, Fulton D, Bhan I, Payne D, Cleveland R. Cystic medial necrosis in coarctation of the aorta: a potential factor contributing to adverse consequences observed after percutaneous balloon angioplasty of coarctation sites. *Circulation* 1987; 75(4): 689-95.
- Schaltmann TJM, Becker AE. Histologic changes in the normal ageing aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. *Am J Cardiol* 1977; 39(1): 13-20.
- Reifenstein GH, Levine SA, Gross RE. Coarctation of the aorta. A review of 104 autopsied cases of the "adult type" 2 years of age or older. *Am Heart J* 1947; 33(2): 146-68.
- Johnson AL, Ferencz C, Wigglesworth FW, McRae DL. Coarctation of the aorta complicated by patency of the ductus arteriosus. Physiologic considerations in the classification of coarctation of the aorta. *Circulation* 1951; 4: 242-50.
- Matsui H, Adachi I, Uemura H, Gardiner H, Ho SY. Anatomy of coarctation, hypoplastic and interrupted aortic arch: relevance to interventional/surgical treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5(5): 871-80.
- Sanchez RG, Balsara KR, Dunn MJ. Recurrent obstruction after subclavian flap repair of coarctation of the aorta in infants. Can it be predicted or prevented? *J Thorac Cradiovasc Surg* 1986; 91(5): 738-46.

CONCLUSION

By comparing the results of studies that as the subject of investigation had aortic coarctation analyzed from the histological aspect with the results of many recent studies dealing with vascular remodeling, it could be assumed that the underlying pathogenesis of aortic coarctation is remodeling of the vascular wall in response to characteristic hemodynamic changes that accompany this complex disease. In this regard, the neonatal or preductal coarctation would match early remodeling stage of the aortic wall, which is characterized by compensatory dilatation, and proliferation of cells in all layers of the wall, while the adult (postductal) coarctation would match late stages of remodeling in which the processes of apoptosis, reduction in cell number and subsequent fibrosis of the vascular wall prevail.

20. Brouwer MHJR, Erasmus EM, Ebels T, Eijgelaar A. Influence of age on survival, late hypertension, and recoarctation in elective aortic coarctation repair. Including long-term results after elective aortic coarctation repair with follow-up from 25 to 44 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108(3): 525-31.
21. Becker AE, Becker J, Edwards JE. Anomalies associated with coarctation of the aorta: particular reference to infancy. *Circulation* 1970; 41: 1067-75.
22. Amato JJ, Galdieri JR, Cotroneo VJ. Role of extended aortoplasty related to the definition of coarctation of the aorta. *Ann Thorac Surg* 1991; 52(3): 615-20.
23. Mathew P, Moodie D, Blechman G, Gill CC. Long-term follow-up of aortic coarctation in infants, children and adults. *Cardiol Young* 1993; 3(1): 20-6.
24. Shinebourne EA, Tam ASY, Elseed AM, et al. Coarctation of the aorta in infancy and childhood. *Br Heart J* 1976; 38(4): 375-80.
25. Mulder JGHH, Kaan LG, Nijveld A, van Oort A, Barentsz J, Lacquet KL. Coarctation developing after arterial switch repair for transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 227-9.
26. Ilic S, Vukovic I, Hercog Đ, et al. Surgery for coarctation of the aorta in infants younger than three months. *Srp Arh Celok Lek*. 2004; 132(1): 27-33.
27. van Son AMJ, van Asten NJCW, van Lier JJH. A comparison of coarctation resection and subclavian flap angioplasty using ultrasonographically monitored postocclusive reactive hyperemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 100(6): 817-29.
28. Dobell RCA. The ductus and the coarctation. *Ann Thorac Surg* 1994; 57(1): 246-8.
29. Sabiston CD. *Textbook of Surgery*. 14th ed. Philadelphia–New York: W.B. Saunders Company, 1991.
30. Sabiston CD, Spencer CF. *Surgery of the Chest*. 6th ed. Philadelphia–New York: W.B. Saunders Company, 1995.
31. Rao PS, Galal O, Smith PA, Wilson AD. Five-to nine-year follow-up results of balloon angioplasty of native aortic coarctation in infants and children. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(2): 462-70.
32. Rao PS, Chopra SP, Kosciak R, Smith AP, Wilson DA. Surgical versus balloon therapy for aortic coarctation in infants <3 months old. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(6): 1479-83.
33. Campbell M. Natural history of coarctation of the aorta. *Br Heart J* 1970; 32: 633-40.
34. Xu C, Zarins CK, Glagov S. Gene expression of tropoelastin is enhanced in the aorta proximal to the coarctation in rabbits. *Exp Mol Pathol* 2002; 72(2): 115-23.
35. Clark EB. Neck web and congenital heart defects: a pathogenic association in 45 X-O Turner syndrome. *Teratology* 1984; 29(3): 355-61.
36. Nair R, Jones O, Walker RD. Surgical management of severe coarctation of the aorta in the first month of life. Review of 48 consecutive cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86(4): 587-90.
37. Xu C, Lee S, Singh T, Sho E, Li X, Sho M, Masuda H, Zarins C. Molecular mechanisms of aortic wall remodeling in response to hypertension. *J Vasc Surg* 2001; 33(3): 570-8..
38. Vukovic I, Lackovic V, Todorovic V, Kanjuh V, Ilic S. Cytohistologic and immunohistochemical characteristics of the aortic intima and media in coarctation of the aorta of the adult type. *Srp Arh Celok Lek* 2004; 132(1): 66-71.
39. Rodbard S. Physical factors in progression of stenotic vascular lesions. *Circulation* 1958; 17: 410-5.
40. Elzenga NJ, Gittenberger-de Groot AC. Localized coarctation of the aorta. An age dependent spectrum. *Br Heart J* 1983; 49(4): 317-23.
41. Ho SY, Anderson RH. Coarctation, tubular hypoplasia and the ductus arteriosus: histological study of 35 specimens. *Br Heart J* 1979; 41(3): 268-74.
42. Hutchins GM. Coarctation of the aorta explained as a branch point of the ductus arteriosus. *Am J Pathol* 1971; 63(2): 203-10.
43. Allen H, Gutgesell H, Clark E, Driscoll D. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. Including the Fetus and Young Adult*, 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
44. Vukovic I, Ilic S, Stankovic V, Lackovic V, Todorovic V. Cytohistology and immunocytochemistry characteristics of neointimal thickening in aortic coarctation of adult type. *Medicus* 2005; 6(1): 11-7.
45. Lackovic V, Vukovic I. Cytohistological and immunohistochemical characteristics of vascular remodeling in diseases of blood vessels. *Srp Arh Celok Lek* 2006; 134(1): 9-16.
46. Vukovic I, Arsenijevic N, Lackovic V. Immunocytochemical and ultrastructural analysis of aortic wall remodeling. *Atherosclerosis Supplements* 2007; 8(1): 105-6.
47. Vukovic I, Lackovic V, Raicevic R, et al. Recent views on cytohistological characteristics and pathogenic mechanisms of the atherosclerotic lesions types I, II and III. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67(12): 1007-14.