



**TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

TUM School of Medicine and Health

**Klinischer Verlauf von Erwachsenen mit Fallot'scher Tetralogie  
oder Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt über einem Alter  
von 40 Jahren**

**Laurent Louis Aloyse Schwall**

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades  
eines

**Doktors der Medizin (Dr. med.)**

genehmigten Dissertation.

Vorsitz:

Prof. Dr. Susanne Kossatz

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Peter Ewert

2. Prof. Dr. Alessandra Moretti

Die Dissertation wurde am 19.01.2023 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 08.11.2023  
angenommen.

# Gliederung

<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u> .....	<u>3</u>
<u>TABELLENVERZEICHNIS</u> .....	<u>4</u>
<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u> .....	<u>4</u>
<u>1. EINLEITUNG</u> .....	<u>5</u>
1.1 WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND .....	5
1.2 EPIDEMIOLOGIE UND DEMOGRAFIE .....	6
1.2.1 ANGEBORENE HERZFEHLER .....	6
1.2.2 ERWACHSENE MIT ANGEBORENEN HERZFEHLERN .....	6
1.2.3 ERWACHSENE MIT TOF ODER PA/VSD .....	8
1.3 TOF UND PA/VSD .....	10
1.3.1 ANATOMIE UND PATHOPHYSIOLOGIE .....	10
1.3.2 THERAPIE .....	13
1.4 PROBLEME IM VERLAUF BEI EMAH MIT TOF ODER PA/VSD .....	16
1.5 FRAGESTELLUNG .....	20
<u>2. MATERIAL UND METHODEN</u> .....	<u>22</u>
2.1 STUDIENDESIGN UND STUDIENPOPULATION .....	22
2.2 DATENQUELLEN UND DATENANALYSE .....	22
2.3 PRIMÄRER UND SEKUNDÄRER ENDPUNKT .....	27
2.4 STATISTISCHE METHODEN UND AUSWERTUNG .....	28
<u>3. ERGEBNISSE</u> .....	<u>29</u>
<u>4. DISKUSSION</u> .....	<u>38</u>
4.1 PRIMÄRER UND SEKUNDÄRER ENDPUNKT .....	40
4.2 KOMORBIDITÄTEN .....	48
4.3 AUSBLICK .....	58
<u>5. LIMITATIONEN</u> .....	<u>60</u>
<u>6. ZUSAMMENFASSUNG</u> .....	<u>60</u>
<u>7. WISSENSCHAFTLICHE ARBEIT</u> .....	<u>62</u>
7.1 KONGRESSBEITRÄGE .....	62
7.2 PUBLIKATIONSVERZEICHNIS .....	63
<u>8. LITERATURVERZEICHNIS</u> .....	<u>64</u>
<u>9. DANKSAGUNG</u> .....	<u>83</u>

## Abkürzungsverzeichnis

Fallot'sche Tetralogie	TOF
Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt	PA/VSD
Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern	EMAH
Angeborener Herzfehler	AHF
Major adverse cardiovascular events	MACE
Rechter Ventrikel	RV
Linker Ventrikel	LV
Pulmonalarterie	PA
Ventrikelseptumdefekt	VSD
Pulmonalklappe	PK
Pulmonalklappenersatz	PKE
Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt	RVOT
Rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion	RVOTO
Linksventrikulärer Ausflusstrakt	LVOT
Vorhofflimmern	VHF
Pulmonale Hypertonie	PHT
Herzinsuffizienz	HI
New York Heart Association	NYHA
Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator	ICD
Kardiale Resynchronisationstherapie plus Defibrillator/Schrittmacher	CRT-D/P
Plötzlicher Herztod	SCD
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	COPD
Forciertes expiratorisches 1-Sekunden-Volumen	FEV1
Forcierte Vitalkapazität	FVC
Akutes Nierenversagen	ANV
Chronisches Nierenversagen	CNV
Koronare Herzerkrankung	KHK
Rechtsschenkelblock	RSB
Linksschenkelblock	LSB
Ventrikuläre Tachykardie	VT
Elektrophysiologische Untersuchung	EPU
Aortokoronarer Bypass	AKB
Perkutane Koronarintervention	PCI
Magnetresonanztomographie	MRT

Modifizierte Blalock-Taussig-Thomas-Anastomose	mBTTA
Perkutane pulmonale Klappenimplantation	PPKI
Aufmerksamkeits-Defizits-Hyperaktivitäts-Syndrom	ADHS
Posttraumatische Belastungsstörung	PTBS
Diabetes mellitus	DM
Transitorische ischämische Attacke	TIA
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	PAVK

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b>	Erhobene Basisdaten
<b>Tabelle 2</b>	Echokardiografie-Befunde
<b>Tabelle 3</b>	Spiroergometrie-Befunde
<b>Tabelle 4</b>	Kardiale MRT-Befunde
<b>Tabelle 5</b>	Demografische Daten bei Studienbeginn
<b>Tabelle 6</b>	Prävalenz von Komorbiditäten bei Studienbeginn
<b>Tabelle 7</b>	Univariate und multivariate Prädiktoren des sekundären Endpunktes (MACE II)
<b>Tabelle 8</b>	Vergleich der Kohorte der aktuellen Studie mit Kohorten aus zuvor veröffentlichten Studien

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b>	Fallot'sche Tetralogie
<b>Abbildung 2</b>	Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt und hypoplastischen Pulmonalarterien
<b>Abbildung 3</b>	Modifizierte Blalock-Taussig-Thomas-Anastomose rechts
<b>Abbildung 4</b>	Korrigierte TOF mit transanulärem Patch
<b>Abbildung 5</b>	Korrigierte TOF ohne transanulären Patch
<b>Abbildung 6</b>	Kaplan-Meier-Kurve für NYHA-Klassen bei MACE II

# 1. Einleitung

## 1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund

Dank der Fortschritte in der Behandlung von angeborenen Herzfehlern überleben mehr betroffene Kinder bis zum Erwachsenenalter, was zu einer neuen Gruppe von Patienten führt: Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern (EMAH).

Die Anzahl von EMAH steigt stetig und die Patienten erreichen höhere Lebensalter, was eine ältere Patientenkohorte zur Folge hat. Diese Patienten haben hohe Mortalitätsraten und machen größeren Gebrauch von Gesundheitsleistungen im Vergleich zu gleichermaßen erkrankten Menschen jüngeren Alters (Afilalo et al., 2011) (Tutarel et al., 2014). Dabei scheinen erworbene Komorbiditäten wie die koronare Herzerkrankung zu den Schlüsselfaktoren zu gehören, was die Lebenserwartung dieser älteren EMAH-Population betrifft (Tutarel et al., 2014).

Die Fallot'sche Tetralogie (TOF) war eine der ersten angeborenen Herzerkrankungen, die Anfang der 50er Jahre durch einen operativen Eingriff am offenen Herzen behandelt werden konnte (Lillehei et al., 1955). Dies führte zu einer deutlich höheren Lebenserwartung bei den behandelten Patienten.

Doch trotz der Behandlungsfortschritte in den letzten sieben Jahrzehnten sind TOF-Patienten mit erhöhter Lebensdauer nach wie vor benachteiligt durch eine erhöhte Mortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Diller et al., 2015). Während die Situation von jüngeren TOF-Patienten bereits gründlich untersucht wurde, sind Daten bezüglich TOF-Patienten mittleren Alters recht selten.

Da unsere Patientenkohorte aber, wie bereits erwähnt, eine höhere Mortalität im Vergleich zu ihrem gleichaltrigen Gegenpart ohne angeborenen Herzfehler hat, und da gleichzeitig eine stetig wachsende Anzahl an Patienten die Altersschwelle von vierzig Lebensjahren überschreitet, ist es von Bedeutung, die aktuelle Situation älterer TOF-Patienten zu beschreiben und Hauptrisikofaktoren für einen schlechten Outcome zu identifizieren.

## 1.2 Epidemiologie und Demografie

### 1.2.1 Angeborene Herzfehler

Laut den Daten der PAN (Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany)-Studie aus dem Jahre 2010 kommen deutschlandweit 1,08 % aller lebend geborenen Kinder mit einem angeborenen Herzfehler (AHF) zur Welt (Lindinger, Schwedler, & Hense, 2010) - auf 10.000 geborene Kinder also 107,6 Fälle. Angeborene Herzfehler treten in 5,3 % der Fälle im Rahmen einer genetischen Anomalie auf; 2,3 % der Patienten haben zusätzlich Malformationen anderer Organe. Es fällt des Weiteren auf, dass Kinder mit angeborenen Herzfehlern öfter Frühgeborene sind und ein niedrigeres Geburtsgewicht haben als Kinder ohne AHF (Lindinger et al., 2010). Von den angeborenen Herzfehlern hat der Ventrikelseptumdefekt (VSD) mit 48,9 % die höchste Prävalenz. Der häufigste zyanotische Herzfehler hingegen ist die Fallot'sche Tetralogie (TOF) mit einem Anteil von 2,5 %. Rechnerisch kommen auf 10.000 geborene Kinder 2,69 Kinder mit einer TOF zur Welt (Lindinger et al., 2010).

### 1.2.2 Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern

Durch große Fortschritte in der Behandlung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern gibt es seit einigen Jahrzehnten Patientenkohorten, die das Kindesalter längst hinter sich gelassen haben und bis ins mittlere und hohe Erwachsenenalter überleben. Diese Patientengruppen nennt man Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) (Wren & O'Sullivan, 2001). Khairy et al. zeigten, dass sich der Todeszeitpunkt bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern vom Kindes- ins Erwachsenenalter verschoben hat, wobei die Lebenserwartung stetig steigt und die Mortalität zurückgeht (P. Khairy, Ionescu-Iltu, et al., 2010). Diese Zahlen spiegeln ein ähnliches Resultat wider wie die Studie von Moons et al., in der fast 90 % der Patienten mit angeborenen Herzfehlern das Erwachsenenalter erreichten (Moons, Bovijn, Budts, Belmans, & Gewillig, 2010).

Die genaue Anzahl von EMAH weltweit ist nicht bekannt (Meijboom & Mulder, 2010). Um die zukünftige Belastung des Gesundheitssystems mit den Fällen von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern abschätzen zu können, sind vermehrt Studien durchgeführt worden, die als Ziel eine Bestimmung der Gesamtzahlen von EMAH-Fällen hatten (Warnes et al., 2001) (Marelli, Mackie, Ionescu-Iltu, Rahme, & Pilote, 2007). Diese Studien basieren einerseits auf Berechnungen anhand von Geburtsraten, Prävalenzraten von angeborenen Herzfehlern bei Geburt und Überlebenswahrscheinlichkeiten (Warnes et al., 2001). Andererseits wurden Querschnittstudien durchgeführt, die alle AHF-Fälle aus großen administrativen Datenbanken in einer prädefinierten Population untersuchten (Marelli et al., 2007). Es besteht eine große Ungleichheit in den Studiendurchführungen, den Definitionen von angeborenen Herzfehlern und den Klassifikationen (Garne et al., 2012) (Hoffman & Kaplan, 2002) (Meijboom & Mulder, 2010). Deshalb ist die Interpretation der Resultate schwierig. In einer systematischen Übersichtsarbeit zu den Prävalenzen von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern aus dem Jahr 2012 wurde eine Gesamtprävalenz in der Erwachsenenbevölkerung von 3000 Fällen pro Million Erwachsene genannt (van der Bom, Bouma, Meijboom, Zwinderman, & Mulder, 2012), die in mehr als 15.000 Krankenhäusern weltweit behandelt werden (Mulder, 2012). Deutschlandweit wurde die Prävalenz von EMAH im Jahr 2019 auf ca. 330.000 Fälle geschätzt (R. Neidenbach et al., 2019).

Die angegebenen Mortalitätsraten reichen von 3 % in der westlichen Welt bis hin zu 20 % in den Entwicklungsländern; hier herrscht also ein enormer Unterschied (Mulder, 2012). In unterversorgten Regionen, in denen Patienten mit angeborenen Herzfehlern keinen Zugang zu adäquater medizinischer Versorgung und Therapie haben, sind die Mortalitätsraten höher. Dabei liegen die von Mulder et al. angegebenen Mortalitätszahlen von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern in den Entwicklungsländern möglicherweise unter dem tatsächlichen Niveau, da die meisten Studien lediglich Daten von Patienten aus Krankenhäusern der III. Versorgungsstufe berücksichtigen (tertiary centers) (Mulder, 2012). Unterschiedliche Mortalitätsraten in verschiedenen Studien hängen möglicherweise auch mit unterschiedlichem sozioökonomischem Status, unterschiedlichem Ausbildungsstand, Urbanisierung, Klimafaktoren und anderen Faktoren wie Komorbiditäten, unterschiedlichem Lebensstil, Empfindung der eigenen Krankheit (Mulder, 2012), aber sicherlich auch

unterschiedlichen Gesundheitssystemen, zusammen. In den Vereinigten Staaten sind die EMAH-Mortalitätsraten bei Weißen, nicht-hispanischen Patienten niedriger als bei Schwarzen, nicht-hispanischen Patienten (Boneva et al., 2001). In den Niederlanden ist die EMAH-Mortalität in nördlichen, ländlichen Regionen höher als im Rest des Landes (Zomer, Vaartjes, Uiterwaal, van der Velde, van den Merkhof, et al., 2012).

Insgesamt ist jedoch eine positive Entwicklung zu verzeichnen. Marelli et al. untersuchten in einer großen epidemiologischen Studie in Québec Prävalenzen und Altersverteilungen von EMAH im Zeitraum von 1985 bis 2000 (Marelli et al., 2007); sie beobachteten einen Anstieg der Prävalenzen um 85 % bei Patienten mit AHF im Erwachsenenalter. So lebten im Jahr 2000 in Québec mehr Erwachsene als Kinder mit angeborenem Herzfehler. Ähnliches berichten Gilboa et al.; sie schätzten im Jahr 2010 in den Vereinigten Staaten die Zahl der Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern auf 1,4 Millionen und die Zahl der Kinder mit angeborenen Herzfehlern auf 1 Million ein (Gilboa et al., 2016). O'Leary et al. sahen in einem Studienzeitraum von zwölf Jahren von 1998 bis 2010 zudem einen Anstieg der stationären Aufnahmen von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern um 87,8 %, während die Rate an stationären Aufnahmen von Kindern mit angeborenen Herzfehlern nur um 32,8 % anstieg (O'Leary, Siddiqi, de Ferranti, Landzberg, & Opatowsky, 2013).

### 1.2.3 Erwachsene mit TOF oder PA/VSD

Die Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern in unserer Studie leiden entweder an einer Fallot'schen Tetralogie oder an einer Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt. Der natürliche Verlauf der Fallot'schen Tetralogie ohne Behandlung ist meist ungünstig. Laut den Daten von Bertranou et al. aus dem Jahre 1978 lebten ohne operativen Eingriff nach einem Jahr noch 64 % aller TOF-Patienten, nach zwei Jahren 54 %, nach drei Jahren 47 % und nach zehn Jahren nur noch 24 % (Bertranou, Blackstone, Hazelrig, Turner, & Kirklin, 1978). Das Sterberisiko war am höchsten im ersten Lebensjahr, fiel dann leicht ab bis zum zehnten Lebensjahr und stagnierte nach dem zehnten Lebensjahr bei 6,4 % pro Jahr. Danach waren nach zwanzig Jahren noch 11 % und nach dreißig Jahren noch 6 % der Patienten am Leben. Nach vierzig Jahren lebten ohne Behandlung nur noch 3 % aller TOF-Patienten (Bertranou et al., 1978).



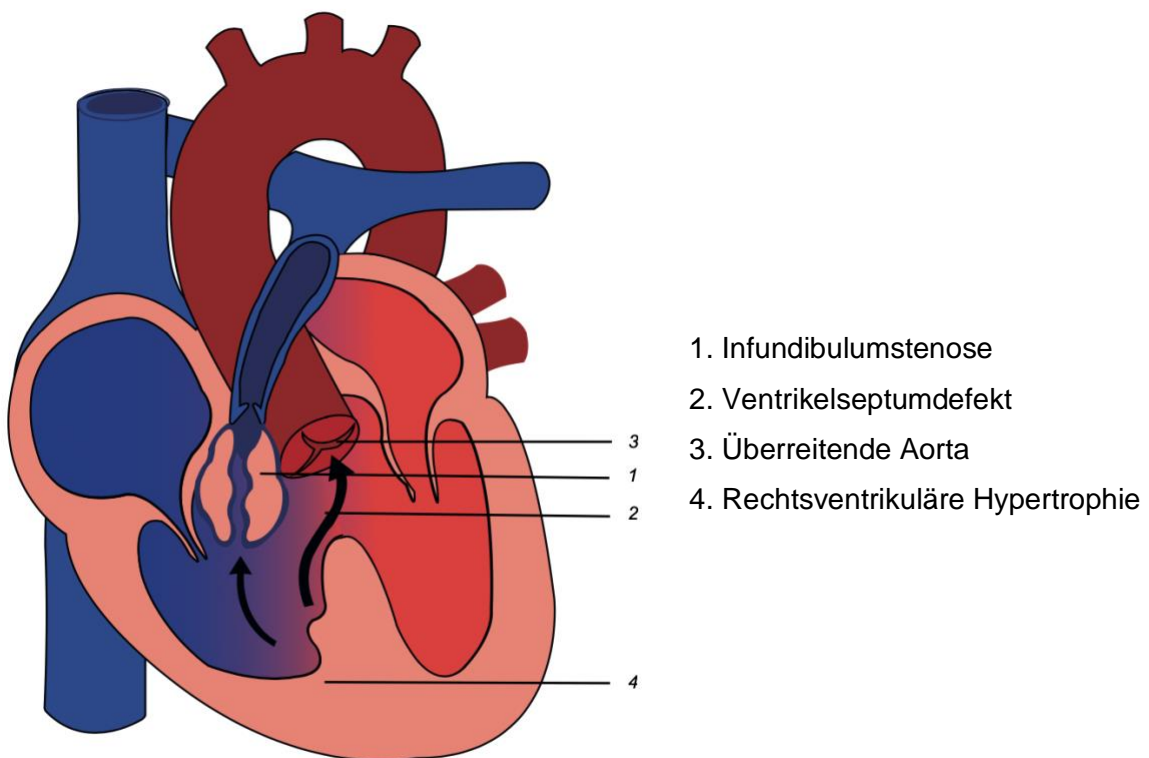
Patienten mit Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (PA/VSD) haben eine ungünstigere Prognose: hier lebten nach einem Jahr noch 50 % der Patienten, nach zwei Jahren 33 % und nach drei Jahren nur noch 25 % (Bertranou et al., 1978). Nach zehn Jahren lebten nur noch 8 % aller PA/VSD-Patienten. Betrachtet man die TOF-Fälle gesondert ohne PA/VSD-Fälle, lebten nach zehn Jahren immerhin noch ca. 45 % der Patienten, nach zwanzig Jahren noch ca. 20 %. Danach pendelte sich die Sterberate aber wieder auf dem hohen Niveau des oben genannten Patientenkollektivs (TOF+PA/VSD) ein.

Die Lebenserwartung von TOF- und PA/VSD-Patienten ist auch heute im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nach wie vor vermindert (Bokma, Winter, Kuijpers, et al., 2017) (Diller et al., 2015), ist aber über die letzten Jahrzehnte durch deutlich verbesserte Präventions- und Therapiemaßnahmen stark angestiegen. Llamosas-Falcón et al. sahen einen deutlichen Rückgang der altersgenormten Sterblichkeit ihrer TOF-Patienten im Zeitraum von 1981 bis 2016, verglichen mit der Sterblichkeit von TOF-Patienten in den Jahren davor (Llamosas-Falcón et al., 2019). Tutarel et al. konnten ein starkes Wachstum der Anzahl von TOF-Patienten über einem Alter von sechzig Jahren beobachten (Tutarel et al., 2014). Die Zahl der Erwachsenen mit TOF und PA/VSD steigt somit bedeutend an, ähnlich wie die Zahl der EMAH allgemein auch.

## 1.3 TOF und PA/VSD

### 1.3.1 Anatomie und Pathophysiologie

Die 'Maladie bleue', wie von Louis Arthur Etienne Fallot im Jahr 1888 beschrieben (Fallot, 1888), ist die klinische Beschreibung der Physiologie, die durch eine Anreihung anatomischer Malformationen entstanden ist und Fallot'sche Tetralogie genannt wird (TOF). Die Kardinalmerkmale bestehen aus einem Ventrikelseptumdefekt (VSD), einem biventrikulären Ursprung der Aortenwurzel, die über dem Ventrikelseptumdefekt (VSD) reitet, einer rechtsventrikulären Ausflusstraktobstruktion (RVOTO) sowie einer rechtsventrikulären Hypertrophie (RVH) (Becker, Connor, & Anderson, 1975) (**Abbildung 1**).



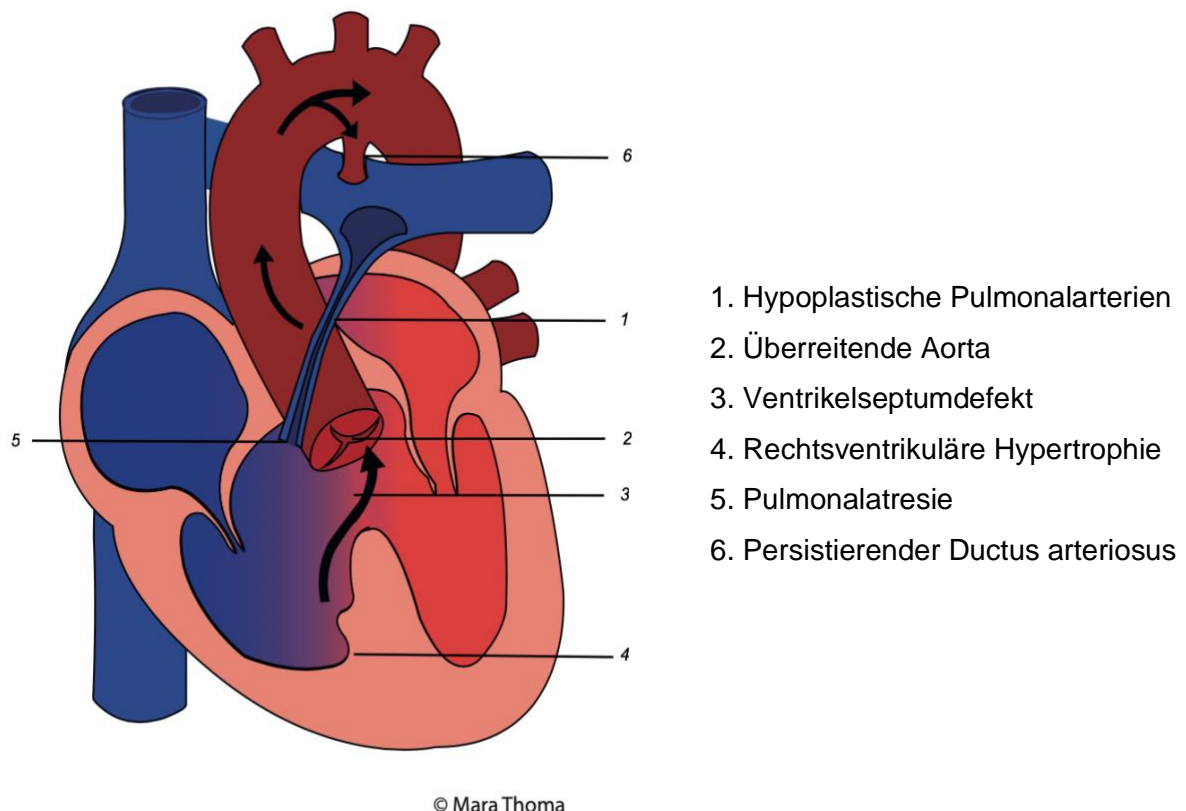
© Mara Thoma

**Abbildung 1:** Fallot'sche Tetralogie

Illustration mit freundlicher Genehmigung der Autorin Mara Thoma

Jede einzelne dieser Komponenten kann in ihrer Ausdrucksstärke variieren und damit die Manifestation sowie das Management der Krankheit beeinflussen. So hängt vom Schweregrad der rechtsventrikulären Ausflusstraktobstruktion das Ausmaß der Unterentwicklung des Pulmonalgefäßsystems ab (Guntheroth, Mortan, Mullins, & Baum, 1968). Hiervon wird letztlich auch die Klinik der TOF-Patienten mitbestimmt. Bei einer signifikanten subpulmonalen Obstruktion schlägt das Blut vor allem den Weg von rechts nach links durch den Ventrikelseptumdefekt ein, was einen Auswurf von desoxygeniertem Blut in die systemische Zirkulation durch den linken Ventrikel zur Folge hat; es kommt zur zentralen Zyanose. Das Ausmaß der rechtsventrikulären Ausflusstraktobstruktion kann exazerbiert werden durch Gabe von Katecholaminen oder intravasalen Volumenmangel. Diese Exazerbationen führen beim unbehandelten Patienten zu plötzlichen und akuten Episoden von Sauerstoffentsättigungen, den sogenannten "zyanotischen Anfällen" (van Roekens & Zuckerberg, 1995) (Kothari, 1992). Bei einer geringen subpulmonalen Obstruktion kommt es nur zu einer geringfügigen bis überhaupt keiner Zyanose, da der Links-Rechts-Shunt überwiegt. Ist die rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion schon anfangs sehr bedeutend, entsprechen die hämodynamischen und klinischen Verhältnisse größtenteils denen von PA/VSD-Patienten.

Die Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (PA/VSD) gilt als die Maximalvariante der Fallot'schen Tetralogie (Stuckey, Bowdler, & Reye, 1968). Sie ist vom Krankheitsgrad her als schwerwiegender einzustufen als die klassische Form der Fallot'schen Tetralogie. Die Verbindung des rechten Ventrikels zur Pulmonalarterie ist bei der PA/VSD komplett unterbrochen, sodass es oft zu hypoplastischen Pulmonalarterien kommt (Somerville, 1970) (**Abbildung 2**).



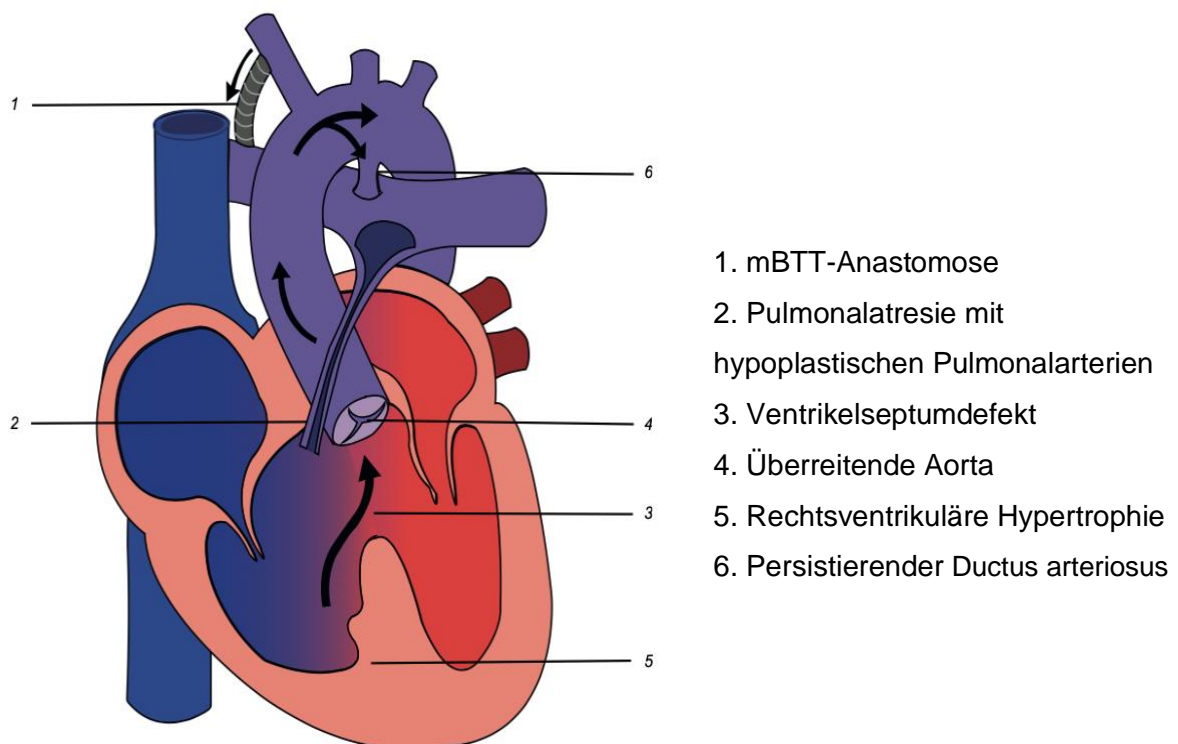
**Abbildung 2:** Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt und hypoplastischen Pulmonalarterien

*Illustration mit freundlicher Genehmigung der Autorin Mara Thoma*

In der Folge können sich Kollateralarterien entwickeln, um weiterhin einen ununterbrochenen Blutfluss zur Lunge zu gewährleisten. Dies kann zur sogenannten segmentalen pulmonalen Hypertonie (PHT) führen (Simonneau et al., 2013). Aus diesen Gründen kann die Lungenperfusion bei Patienten mit TOF, und noch mehr bei Patienten mit PA/VSD, auf lange Dauer gesehen mit Komplikationen behaftet sein.

### 1.3.2 Therapie

Die Prognose der Fallot'schen Tetralogie und der Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt ohne Behandlung ist ungünstig. Glücklicherweise sind im Laufe der Jahre operative und katheterinterventionelle Techniken entwickelt worden, mit denen man die Lebenserwartung der TOF- und PA/VSD-Patienten drastisch steigern konnte. Die erste Operation eines TOF-Patienten wurde im Jahre 1945 von Alfred Blalock und Helen Taussig beschrieben. Bei dieser palliativen, da nicht korrektiven Operation wurde eine Arteria subclavia des Patienten durchtrennt und mit der ipsilateralen Pulmonalarterie End-zu-Seit anastomosiert. So konnte ein Blutfluss in die Lungen gewährleistet und die zentrale Zyanose verringert werden (BLALOCK & TAUSSIG, 1945). Dieses Prozedere hat sich als lebensverlängernd erwiesen und wird deshalb in leicht abgewandelter Form in verschiedenen Indikationen bis zum heutigen Tage durchgeführt (modifizierte Blalock-Taussig-Thomas-Anastomose mBTTA) (Ahmad et al., 2008) (**Abbildung 3**).

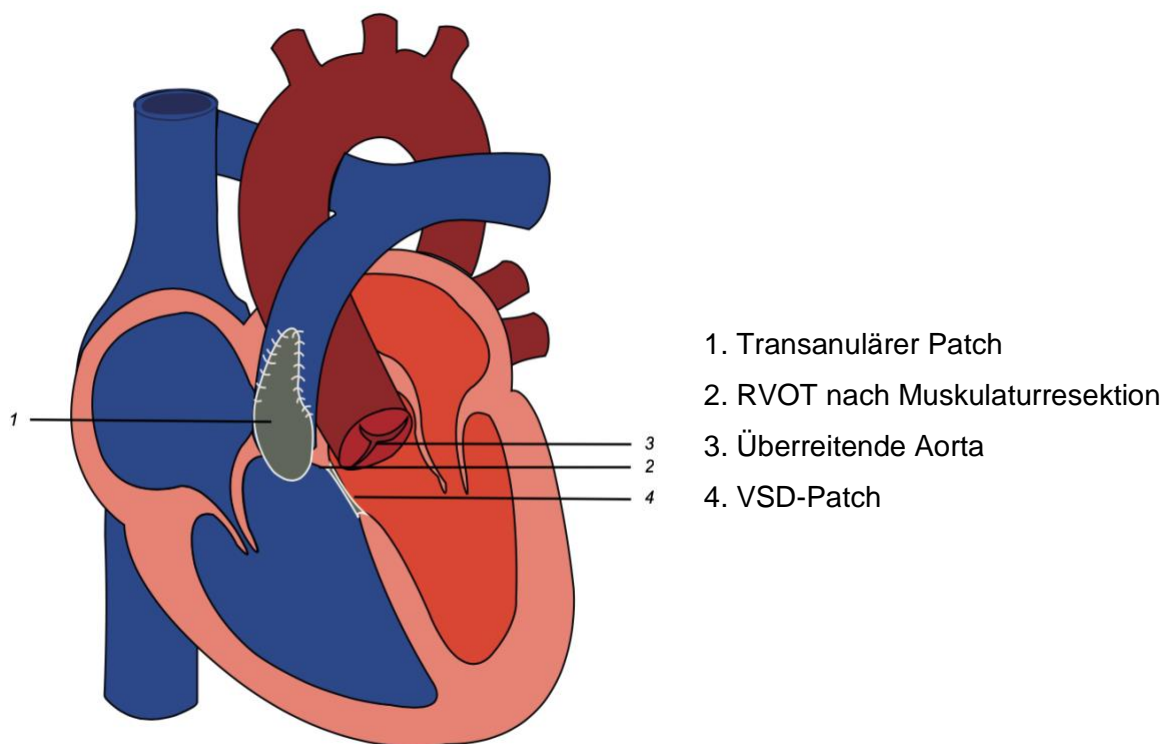


© Mara Thoma

**Abbildung 3:** Modifizierte Blalock-Taussig-Thomas-Anastomose rechts

Illustration mit freundlicher Genehmigung der Autorin Mara Thoma

Der erste korrigierende Eingriff wurde jedoch 1954 von Lillehei durchgeführt (Lillehei et al., 1955). Der korrigierende Eingriff hat als Ziel, annähernd normale hämodynamische Verhältnisse im Herzen herzustellen. Die Vorteile dieses Eingriffes sind zahlreich und offensichtlich: normales Wachstum und Entwicklung der Organe, Volumen- und Druckentlastung des rechten Ventrikels sowie Reduktion der Hypoxämie (Hirsch, Mosca, & Bove, 2000). Zu einem korrigierenden Eingriff gehört ein Verschluss des Ventrikelseptumdefektes, eine Entlastung der subpulmonalen Obstruktion sowie gegebenenfalls eine Rekonstruktion der Pulmonalklappe und der Pulmonalarterien (Bailliard & Anderson, 2009). Der Eingriff mit Pulmonalklappenring-Erweiterung mithilfe eines Patches hat den Vorteil einer verminderten residuellen rechtsventrikulären Ausflusstraktobstruktion im Vergleich zum ringerhaltenden Eingriff (Bacha et al., 2001), birgt aber potenziell die Gefahr einer residuellen Pulmonalklappeninsuffizienz, die im Verlauf negative Folgen haben kann (Hirsch et al., 2000) (**Abbildung 4**).

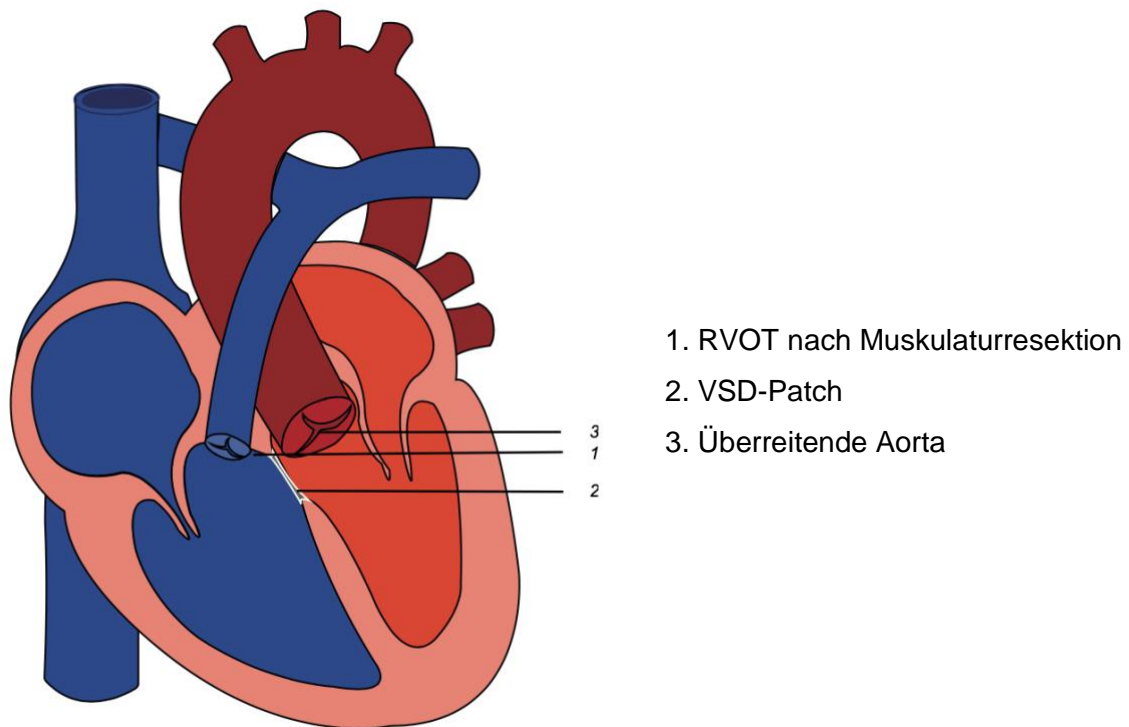


© Mara Thoma

**Abbildung 4:** Korrigierte TOF mit transannulärem Patch

Illustration mit freundlicher Genehmigung der Autorin Mara Thoma

Der Eingriff ohne Pulmonalklappenring-Erweiterung weist weniger postoperative Pulmonalklappeninsuffizienzen sowie einen besseren frühen postoperativen Verlauf auf (Stewart, Backer, Young, & Mavroudis, 2005). Allerdings hat der Eingriff oft eine bedeutende RVOTO sowie eine höhere Re-Operationsrate zur Folge (**Abbildung 5**).



© Mara Thoma

**Abbildung 5:** Korrigierte TOF ohne transannulären Patch

*Illustration mit freundlicher Genehmigung der Autorin Mara Thoma*

Die meisten TOF-Patienten brauchen nach Korrektur-OP im Laufe ihres Lebens dann einen sekundären Pulmonalklappenersatz, entweder aufgrund einer residuellen Pulmonalklappeninsuffizienz, oder aufgrund einer residuellen Pulmonalklappenstenose. Mittlerweile gibt es verschiedene Optionen für einen Pulmonalklappenersatz. Zwar können die operativen rechtsventrikulären Ausflusstrakt-Revision-OPs mit einer relativ geringen Mortalität durchgeführt werden (Kanter et al., 2002) (Bielefeld et al., 2001), bedeuten aber einen neuerlichen operativen Eingriff bei bereits voroperierten Patienten. Im Jahr 2000 hat eine Gruppe um Bonhoeffer et al. deshalb eine perkutane Pulmonalklappenimplantation (PPKI) über die Leiste mit einer stentmontierten Rinder-Jugularvenen-Klappe vorgestellt

(Bonhoeffer et al., 2000). Allerdings hängt die Machbarkeit dieses Verfahrens mit der bei jedem Patienten anders gestalteten Anatomie des RVOTs zusammen (Khambadkone et al., 2005). Patienten mit vorherigen ringerweiternden Interventionen steht dieser Eingriff wegen oft stark dilatiertem RVOT beispielsweise meist nicht zur Verfügung (Schievano et al., 2007). Neuere Klappen sind diesbezüglich weniger limitiert. Die perkutane Pulmonalklappenimplantation hat signifikante Implikationen auf den Eingriffszeitpunkt bei einer rechtsventrikulären Ausflusstraktproblematik und ist eine sichere Methode, um minimalinvasiv eine Verbesserung der Klappenfunktion zu erlangen (Georgiev et al., 2020) (L. Oechslin, Corti, Greutmann, Kretschmar, & Gaemperli, 2018). Davon profitieren EMAH mit TOF und PA/VSD im Verlauf.

#### 1.4 Probleme im Verlauf bei EMAH mit TOF oder PA/VSD

Mehrere Studien haben die Langzeitmortalität von EMAH untersucht und häufige Todesursachen identifiziert (E. N. Oechslin, Harrison, Connelly, Webb, & Siu, 2000) (Verheugt, Uiterwaal, van der Velde, Meijboom, Pieper, van Dijk, et al., 2010) (Zomer, Vaartjes, Uiterwaal, van der Velde, van den Merkhof, et al., 2012). Hierzu gehörten der plötzliche Herztod, perioperative Komplikationen oder eine progressive Herzinsuffizienz. Diese Todesursachen werden teilweise hervorgerufen durch ungünstige Umstände in den Lebensjahren zuvor. Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern haben aufgrund ihrer Vorgeschichte andere anatomische Voraussetzungen als ihr gleichaltriger Gegenpart ohne AHF; sie entwickeln öfter und früher Komorbiditäten (Diller et al., 2015) (Tutarel, 2014). Entsprechend sinkt auch die Anzahl an älteren TOF-Patienten ohne Komorbiditäten, während die Anzahl derer mit Komorbiditäten steigt (Opotowsky, Siddiqi, & Webb, 2009). Diese Komorbiditäten wirken sich mitbestimmend auf den klinischen Verlauf aus. Auch sind sie oft verbunden mit dem zugrundeliegenden angeborenen Herzfehler oder dessen operativen Reparatur, beziehungsweise dessen medikamentösen Behandlung. Nicht selten werden grundlegende Veränderungen in Hämodynamik, Physiologie sowie der neurologischen und psychosozialen Entwicklung beobachtet. Diese Veränderungen können den Lebensverlauf der EMAH negativ beeinflussen. Zu den häufig beschriebenen Komorbiditäten von EMAH gehören unter anderem die koronare Herzerkrankung, die arterielle Hypertonie sowie die chronische Niereninsuffizienz (Agarwal, Thombly, et al., 2019) (Burchill et al., 2018) (R. C. Neidenbach et al., 2018)



(Dimopoulos et al., 2008) (Maurer et al., 2021) (Tutarel et al., 2014) (Coutu, Poirier, Dore, Carrier, & Perrault, 2004). Aber auch Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Depressionen oder Adipositas sind Komorbiditäten, die deutlich häufiger bei EMAH vertreten sind als beim gleichaltrigen Gegenpart ohne AHF (Agarwal, Thombley, et al., 2019).

Wegen dieser Komorbiditäten werden EMAH öfter stationär eingewiesen. Opotowsky et al. beobachteten in einer Studie innerhalb von sieben Jahren eine Verdopplung der Hospitalisierungsraten von EMAH-Patienten (Opotowsky et al., 2009). Im gleichen Zeitraum nahmen die Hospitalisierungsraten der Allgemeinbevölkerung lediglich um 13 % zu (Levit et al., 2007). Mackie et al. verglichen über einen 5-Jahreszeitraum die Notwendigkeit der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen zwischen EMAH und Allgemeinbevölkerung (Mackie, Pilote, Ionescu-Iltu, Rahme, & Marelli, 2007). Mehr als die Hälfte der EMAH-Patienten wurden in dem 5-jährigen Beobachtungszeitraum hospitalisiert, 16 % wurden sogar auf Intensivstationen betreut. Verglichen mit der Allgemeinbevölkerung waren die Hospitalisierungsraten deutlich höher und die mittlere Aufenthaltsdauer länger bei EMAH-Patienten. Die besagten Hospitalisierungsraten von Mackie et al. sind vergleichbar mit denen von Moons et al.; hier wurden 20,3 % der EMAH-Patienten während eines Beobachtungszeitraums von einem Jahr hospitalisiert (Moons, Siebens, et al., 2001). Zudem waren die stationären Aufenthalte von EMAH meist von längerer Dauer, kostspieliger fürs Gesundheitswesen und mit einer erhöhten Mortalität verbunden als bei der Allgemeinbevölkerung (Burchill et al., 2018) (Agarwal, Dudley, Nah, Hayward, & Tseng, 2019). Mackie et al. fanden in ihrer Studie zudem, dass Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern, unabhängig von Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und Studienzeitpunkt, öfter Gesundheitsleistungen in Anspruch nehmen mussten und längere Aufenthaltsdauern hatten als Patienten mit milden angeborenen Herzfehlern.

Da die stationären Aufenthalte von EMAH-Patienten so stark ansteigen und höhere Kosten per Aufnahme verursachen, stellen die EMAH-Aufnahmen einen größeren Anteil an den Gesamtkrankenhauskosten dar. Zwischen 1998 und 2005 stiegen die Kosten pro EMAH-Aufenthalt in den Vereinigten Staaten, die Inflationsrate miteinberechnet, um 127 %, wohingegen die nationalen Krankenhausbehandlungskosten insgesamt nur um 66,7 % stiegen (Levit et al., 2007).

Insgesamt stiegen die nationalen Krankenhauskosten für EMAH-Aufenthalte um 357 %, die für nicht-EMAH-Aufenthalte nur um 82,3 % (Andrews & Elixhauser, 2006). Auf Basis dieser Daten stieg der Anteil an allen Krankenhauskosten bei den EMAH-Aufenthalten von 0,15 % im Jahr 1998 auf 0,36 % im Jahr 2005 an. Erhebliche Behandlungskosten entstehen also bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern im Laufe ihres Lebens und stellen damit einen weiteren wichtigen Punkt in der Entwicklung von adäquaten Präventionsmaßnahmen dar.

EMAH-Patienten sind während ihrer stationären Aufenthalte zudem substantiell jünger als Nicht-EMAH-Patienten. Dies liefert Hinweise dafür, dass EMAH trotz der operativen, interventionellen und medikamentösen Fortschritte nicht geheilt sind, sondern ein komplikationsträchtiges Leben führen (Burchill et al., 2018). Neben der offensichtlichen erhöhten Morbidität, wie kardialen Symptomen, reduzierter Ausdauerfähigkeit und der Notwendigkeit von elektrophysiologischen Untersuchungen, kathetergestützten Interventionen oder Operationen, ist auch die Gesamtmortalität bei diesen Patienten erhöht; sie brauchen entsprechend lebenslang spezialisierte medizinische Betreuung (Baumgartner et al., 2020).

Leider sind Studien zufolge bis zu 60 % der EMAH nicht in kardiologischer Langzeit-Betreuung (Kaemmerer et al., 2021) (Mackie et al., 2009) (Vis et al., 2011). Dies ist möglicherweise der weit verbreiteten, falschen Annahme geschuldet, dass die operierten Patienten "geheilt" sind; diese Patienten gehen zum Teil nicht mehr regelmäßig zum Arzt und entziehen sich somit dem Follow-up (Warnes, 2005). Besonders oft sind Teenager im Transitionsalter zum Erwachsenenalter betroffen, dem Zeitpunkt, wo der Übergang von der kinderärztlichen Betreuung zur Erwachsenenmedizin stattfinden sollte (M. Gurvitz et al., 2013) (Moons, Hilderson, & Van Deyk, 2008). Diese Transitionsperiode ist kritisch und ein ernstzunehmendes, potenzielles Risiko für ein dauerhaftes Ende der medizinischen Anbindung (M. Gurvitz et al., 2013) (Patel & Kogon, 2010). Mögliche Hindernisse für einen Zugang zu spezialisierter medizinischer Hilfe sind inadäquate Patientenschulung, Fehlen einer adäquaten Krankenversicherung, mangelndes Angebot an qualifizierten spezialisierten Zentren oder Ärzten sowie negative Erfahrungen im Bereich der Erwachsenenmedizin (Moons, De Volder, et al., 2001) (Reiss, Gibson, & Walker, 2005) (Lotstein, McPherson, Strickland, & Newacheck, 2005) (Hoffman, Kaplan, & Liberthson, 2004) (M. Z. Gurvitz et al., 2005).

Auch in Deutschland besteht ein Defizit in der Betreuung von EMAH im Verlauf (R. Neidenbach, Kaemmerer, Pieper, Ewert, & Schelling, 2017). Die Langzeitbetreuung von EMAH erfolgt laut Seidel et al. oft bestenfalls durch den Hausarzt (L. Seidel et al., 2020). Trotz eines bereits bestehenden flächendeckenden Angebotes an EMAH-zertifizierten Kardiologen und -Praxen sowie überregionalen EMAH-Zentren waren im Jahr 2018 weniger als 10 % der in Deutschland lebenden EMAH an ein EMAH-Zentrum angebunden (Herzstiftung eV, 2018). In einer Studie von Wacker et al. nutzten die Mehrzahl aller EMAH keine Nachbetreuungsmöglichkeit über einen Zeitraum von fünf Jahren (Wacker et al., 2005). Helm et al. befragten EMAH-Patienten in Deutschland und fanden heraus, dass nur 27,8 % der Befragten überhaupt wussten, was "EMAH-zertifiziert" heißt, immerhin 58,1 % wurden jährlich in einer EMAH-Klinik oder einer EMAH-Praxis untersucht (Helm et al., 2017). In einer Subanalyse der rezenten deutschen VEmAH-Studie (Versorgungssituation Erwachsener mit Angeborenen Herzfehlern) ([www.vemah.info](http://www.vemah.info)) zu der aktuellen EMAH-Versorgung in Deutschland waren 56,6 % aller EMAH von ihrem behandelnden Hausarzt noch nie an eine EMAH-Institution oder an einen EMAH-zertifizierten Arzt überwiesen worden, sogar bei eindeutig kardialen Problemen war eine Überweisung an ein EMAH-Zentrum nur in 29 % der Fälle erfolgt (Rhoia Neidenbach et al., 2021). Laut der VEmAH-Studie liegen die Ursachen für die mangelhafte Anbindung von EMAH an fachspezifische Zentren nicht nur beim Patienten. So besteht auch ein ausgeprägter Mangel an Kenntnissen bezüglich zugänglicher Versorgungsstrukturen sowie möglicher Langzeitkomplikationen bei EMAH auf Seiten der behandelnden Hausärzte; weniger als die Hälfte (48,4 %) aller befragten Hausärzte wusste, dass sogenannte EMAH-Zentren in Deutschland überhaupt existieren, 48,5 % der Befragten fühlten sich nicht ausreichend über bestehende Versorgungsstrukturen informiert (L. Seidel et al., 2020). Eine engere Kooperation zwischen Basisversorger und spezialisierten Zentren ist vonnöten, dafür sind auch Aufklärungskampagnen für die Hausärzte erforderlich. Durch eine engmaschige und fachspezifische EMAH-kardiologische Langzeitbetreuung der EMAH könnten möglicherweise fatale Folgeschäden, wie beispielsweise Arrhythmien oder eine pulmonale Hypertonie, die infolge einer ärztlich unbeaufsichtigten strukturellen Herzerkrankung entstehen könnten, minimiert werden (Patel & Kogon, 2010) (R. G. Williams, 2015) (R. Neidenbach et al., 2018a) (R. Neidenbach et al., 2019) (R. Neidenbach et al., 2018b) (Mylotte et al., 2014).

Auch TOF-Patienten entwickeln im Laufe ihres Erwachsenenlebens aufgrund der physiologischen Gegebenheiten ihrer Erkrankung relevante Komorbiditäten und Probleme, die ihre Morbidität und Mortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zusätzlich erhöhen (Nollert et al., 1997) (Bokma, Winter, Kuijpers, et al., 2017) (Diller et al., 2015) (Greutmann et al., 2015). Neben den bereits erwähnten, bei EMAH generell auftretenden Komorbiditäten, tragen Erwachsene mit TOF nach korrekativen Eingriffen öfter Pulmonalklappeninsuffizienzen davon. Auf Dauer führt die Pulmonalklappeninsuffizienz zu einer irreversiblen rechtsventrikulären Dilatation und kontraktile Dysfunktion sowie zu einer Abnahme der Ausdauerleistung. Damit verbunden sind ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Tachykardien und plötzlichen Herztod (Carvalho, Shinebourne, Busst, Rigby, & Redington, 1992) (Gatzoulis, Till, Somerville, & Redington, 1995) (Nollert et al., 1997) (G. K. Singh et al., 1998) (Gatzoulis et al., 2000) (Helbing et al., 2002) (Frigiola, Redington, Cullen, & Vogel, 2004) (Latus & Tutarel, 2018).

Eine weitere häufige und belastende Komplikation im Laufe des Lebens von EMAH mit TOF sind Arrhythmien. Insgesamt sind ventrikuläre Tachykardien mehrfach als die häufigste Art von Arrhythmie bei TOF und PA/VSD beschrieben worden (P. Khairy, Aboulhosn, et al., 2010) (P. Khairy & Stevenson, 2009) (P. Khairy et al., 2009) (Gatzoulis et al., 2000). Jedoch sind auch atriale Arrhythmien häufig und treten zu einem früheren Zeitpunkt auf als bei Nicht-EMAH-Patienten (Gatzoulis et al., 2000) (P. Khairy, Aboulhosn, et al., 2010). Vorhofflattern ist eine mögliche atriale Arrhythmie, die durch eine Trikuspidalklappeninsuffizienz gefördert werden kann (Gatzoulis et al., 2000), wohingegen Vorhofflimmern oft mit der linksventrikulären Funktion zusammenhängt (P. Khairy, Aboulhosn, et al., 2010). Auch die Häufigkeit von ventrikulären Arrhythmien steigt bei eingeschränkter Ventrikelfunktion (Carvalho et al., 1992) (Heiner Latus & Tutarel, 2018). Es wird zudem ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Arrhythmien und erfolgten kardialen Eingriffen beschrieben (P. Khairy, Aboulhosn, et al., 2010) (Gatzoulis et al., 2000). Erklärbar ist dies unmittelbar postoperativ durch Entzündungszustände, im Verlauf dann durch Myokardfibrose, Vernarbungen und iatrogen verursachte strukturelle Veränderungen am Myokard (Yadava, Hughey, & Crawford, 2016) (Raiten et al., 2015) (Gatzoulis, Freeman, Siu, Webb, & Harris, 1999). Bei Eingriffen auf Vorhofebene kann das Reizleitungssystem zudem beschädigt werden, was zu Überleitungsstörungen führen kann.

## 1.5 Fragestellung

Die bisherigen Studien zu Komorbiditäten handelten meist von EMAH-Patienten generell und nicht spezifisch von TOF-Patienten, zudem wurden bisher Populationen in anderen, oft deutlich höheren Altersklassen untersucht.

So existieren Studien über nicht-kardiale Komorbiditäten bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern im Allgemeinen (Billett, Cowie, Gatzoulis, Vonder Muhll, & Majeed, 2008) (S. B. Cohen, Ginde, Bartz, & Earing, 2013) (R. C. Neidenbach et al., 2018) (Agarwal, Thombly, et al., 2019) (Maurer et al., 2021) (S. Singh et al., 2018). Tutarel et al. haben eine Studie zum klinischen Verlauf von EMAH-Patienten durchgeführt, das untersuchte Patientenkollektiv war jedoch älter als sechzig Jahre (Tutarel et al., 2014). Bokma et al. untersuchten im Jahr 2017 kardiale Nebenerkrankungen bei über fünfzigjährigen TOF-Patienten (Bokma, Winter, Kuijpers, et al., 2017). Es gibt jedoch kaum Studien zu TOF- oder PA/VSD-Patienten über einem Alter von vierzig Jahren und ihre auftretenden Komorbiditäten.

In dieser Studie geht es um die Erfassung der aktuellen Morbidität und Mortalität und möglicher Risikofaktoren von Patienten mit Fallot'scher Tetralogie oder Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt, die bereits älter als vierzig Jahre sind.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Dies ist eine retrospektive Kohortenstudie, die alle Patienten mit Fallot'scher Tetralogie oder Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt einschließt, die sich im Untersuchungszeitraum von Januar 2005 bis März 2018 im Deutschen Herzzentrum München (DHM) in Behandlung befanden und in dieser Zeitspanne über vierzig Jahre alt waren. Der Einschlusszeitpunkt war entweder der vierzigste Geburtstag der Patienten oder, falls die Patienten im Januar 2005 schon über vierzig Jahre alt waren, das Datum ihres ersten Behandlungstermins ab Januar 2005. Es wurden dann zu zwei verschiedenen Zeitpunkten nach dem Erreichen des vierzigsten Lebensjahr Daten zu den Patienten erhoben und analysiert. Ende des Follow-ups war entweder der letzte Vorstellungstermin im Studienzeitraum oder das Todesdatum des Patienten.

### 2.2 Datenquellen und Datenanalyse

Demografische Daten und Informationen über die medizinische und chirurgische Vorgeschichte wurden aus den Krankenhausakten des Deutschen Herzzentrums München entnommen.

Zunächst wurden grundlegende Daten zu jedem Patienten, wie das Geburtsdatum, der Nachbeobachtungszeitraum, das Geschlecht, die Diagnose, die Bethesda-Klassifikation sowie das Datum der Korrektur-OP, erhoben.

Dann wurde zu zwei Zeitpunkten ein Status erfasst: Der erste Zeitpunkt war die erste Kontrolluntersuchung im DHM nach dem Erreichen des vierzigsten Geburtstages ab Januar 2005, der zweite Zeitpunkt war die letzte dokumentierte Kontrolluntersuchung vor März 2018.

Zu den genannten Zeitpunkten wurden jeweils folgende Basisdaten erhoben (**Tabelle 1**):

**Tabelle 1: Erhobene Basisdaten**

Datum des Untersuchungszeitpunktes	Tag/Monat/Jahr
Größe	in cm
Gewicht	in kg
NYHA-Klasse	I, II, III, IV
Pulmonalklappenersatz	ja/nein (j/n), deskriptiv: Typ PKE, Datum, Alter bei PKE
Ventrikelfunktion (LV und RV)	deskriptiv qualitativ: per transthorakalem Echokardiografie-Befund
Schrittmacher/Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator/Kardiale Resynchronisationstherapie plus Defibrillator/Pacer CRT-D/CRT-P	ja/nein, Datum
Rhythmus	deskriptiv: Sinusrhythmus, Schrittmacherrhythmus, Vorhofflimmern, Vorhofflattern, ventrikuläre Tachykardie, intraatriale Reentry-Tachykardie
Medikamente	deskriptiv
Zyanose	ja/nein
Pulmonale Hypertonie	ja/nein
Koronare Herzerkrankung	ja/nein
Vorhergegangener Myokardinfarkt	ja/nein
Arterielle Hypertonie	ja/nein
Diabetes mellitus	ja/nein
Hypercholesterinämie	ja/nein
Raucher	ja/nein
Schlaganfall/Transitorische Ischämische Attacke	ja/nein
Schilddrüsenerkrankung	ja/nein
Gastrointestinale Erkrankung	ja/nein
Depression	ja/nein
Nierenerkrankung	ja/nein
Lebererkrankung	ja/nein
Tumorerkrankung	ja/nein
Lungenerkrankung	ja/nein
Endokarditis	ja/nein
Freitext	deskriptiv
NT-pro-BNP	in pg/mL
Tod	ja/nein, deskriptiv: Todesursache

Zu den zwei Zeitpunkten wurden zudem die elektrophysiologischen Interventionen, die Operationen sowie die Katheterinterventionen untersucht. Hier wurden jeweils die Indikation, die Art sowie das Alter des Patienten zum Zeitpunkt des Eingriffs festgehalten.

## **NYHA-Klassifikation**

Die 'New York Heart Association' hat eine international anerkannte Klassifikation erstellt, nach der Kardiologen weltweit den symptomatischen Status der Herzinsuffizienz ihrer Patienten einteilen können (The Criteria Committee of the New York Heart, 1994). Diese Klassifikation wurde auch von uns benutzt, um die Patienten in funktionelle Klassen einzuteilen. Die Klassen reichen von NYHA I (keine Dyspnoe bei Belastung) über NYHA II (Dyspnoe bei schwerer Belastung) und NYHA III (Dyspnoe bei leichter Belastung) bis zu NYHA IV (Ruhedyspnoe).

## **Echokardiografie**

In der routinemäßig durchgeführten transthorakalen Echokardiografie wurde die linksventrikuläre sowie die rechtsventrikuläre systolische Funktion qualitativ als normal, leichtgradig-mittelgradig eingeschränkt sowie hochgradig eingeschränkt eingestuft (Bolger et al., 2002).

## **Komorbiditäten**

Wir definierten als Zyanose eine Ruhesauerstoff-Sättigung unter 90 %. Nierenerkrankungen und pulmonale Hypertonie wurden nach den aktuellen Leitlinien diagnostiziert ("K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification," 2002) (Galie et al., 2016). Die Kategorie Lungenerkrankung beinhaltete jegliche Formen davon (Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Emphysem etc.), während bei den Diabetikern sowohl Fälle vom Typ 1 als auch vom Typ 2 berücksichtigt wurden und die Diagnose gemäß den aktuellen Leitlinien gestellt wurde (Petersmann et al., 2018). Eine Adipositas wurde bei einem Body-Mass-Index > 30 kg/m<sup>2</sup> diagnostiziert (Global et al., 2016). Dyslipidämien wurden anhand der aktuellen ESC-Leitlinien klassifiziert (Mach et al., 2019). Eine koronare Herzerkrankung (KHK) wurde diagnostiziert, falls sie im Linksherzkatheter koronarangiografisch dargestellt wurde oder eine Vorgeschichte von perkutanen koronaren Interventionen (PCI) oder von aortokoronarer Bypass-OP (AKB) bestand. Die arterielle Hypertonie wurde nach den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology definiert (B. Williams et al., 2018). Als Schlaganfall haben wir jegliche Art von akut aufgetretenen zerebralen Durchblutungsstörungen, inklusive transitorischer ischämischer Attacken (TIA), gewertet.



## **Elektrophysiologische Interventionen**

In dieser Kategorie wurde analysiert, warum, wie oft und zu welchem Zeitpunkt die Patienten elektrophysiologisch untersucht wurden. Zu den elektrophysiologischen Untersuchungen (EPU) zählten sowohl diagnostische EPU als auch jegliche Arten von atrialen und ventrikulären Ablationstherapien. Des Weiteren wurde in dieser Kategorie die Notwendigkeit von elektrischen Kardioversionen analysiert.

## **Herzkathetereingriffe**

Es wurde festgehalten, wie viele Katheterinterventionen die Patienten zu welchem Zeitpunkt erhielten. Hierzu gezählt wurden sowohl Linksherz- als auch Rechtsherzkatheter.

## **Herzoperationen**

Es wurde festgehalten, ob die Patienten operiert worden sind und welcher Art der Eingriff war (palliativ/korrigierend). Auch der Zeitpunkt des Eingriffes wurde festgehalten. Als korrigierende OP bezeichneten wir die Herstellung eines biventrikulären Kreislaufes. Palliativ behandelte Patienten waren welche, die eine modifizierte Blalock-Taussig-Thomas-Anastomose erhielten, oder aber Patienten ohne jeglichen Eingriff.

## **Pulmonalklappenersatz**

Im Laufe ihres Lebens erhalten viele TOF-Patienten einen Pulmonalklappenersatz, unabhängig von ihrem ursprünglichen OP-Verfahren. Deshalb wurde den Krankenhausakten entnommen, welche Patienten nach welcher Art und zu welchem Zeitpunkt einen Pulmonalklappenersatz erhielten. Auch wurden jegliche Klappenfolgeoperationen und transkutane kathetergestützte Klappenimplantationen in dieser Kategorie dokumentiert.

Im Anschluss wurden zu den zwei Zeitpunkten die Daten erhoben, die in der **Tabelle 2**, **Tabelle 3** und **Tabelle 4** dargestellt sind.

**Tabelle 2: Echokardiografie-Befunde**

Linksventrikuläre Funktion	LV-Funktion
Rechtsventrikuläre Funktion	RV-Funktion
Mittlerer transtrikuspidaler Druckgradient	MTTD
Trikuspidalklappeninsuffizienz	TI (deskriptiv und Grad)
Trikuspidalklappenstenose	TS (deskriptiv und Grad)
Pulmonalklappeninsuffizienz	PI (deskriptiv und Grad)
Pulmonalklappenstenose	PS (deskriptiv und Grad)
Mitralklappeninsuffizienz	MI (deskriptiv und Grad)
Mitralklappenstenose	MS (deskriptiv und Grad)
Aortenklappeninsuffizienz	AI (deskriptiv und Grad)
Aortenklappenstenose	AS (deskriptiv und Grad)

**Tabelle 3: Spiroergometrie-Befunde**

Forcierte Vitalkapazität/Standardabweichung	FVC/SDS
Forciertes Einsekundenvolumen	FEV1
Vorhergesagtes forciertes Einsekundenvolumen	FEV1 % pred
Forciertes Einsekundenvolumen_Standardabweichung	FEV1_SDS
Forciertes Einsekundenvolumen_forcierte Vitalkapazität	FEV1_FVC
Forciertes Einsekundenvolumen_vorhergesagte forcierte Vitalkapazität	FEV1_FVC % pred
Forciertes Einsekundenvolumen_vorhergesagte forcierte Vitalkapazität_Standardabweichung	FEV1_FVC_SDS
Maximale Sauerstoffaufnahme/min/kgKörpergewicht	VO2max
Sauerstoffaufnahme bei Abbruch der Belastung	VO2peakres %
Steigung aus Atemminutenvolumen und CO2-Abgabe	VECO2slope
Maximale Leistung	Wattmax
Maximale Herzfrequenz	HFmax
Soll-Herzfrequenz	HF Soll
Maximaler respiratorischer Quotient	RQmax
Maximaler Blutdruck in Standardabweichung	RRSDSmax

**Tabelle 4: Kardiale MRT-Befunde**

Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion	RVEF
Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen	RVEDV
Rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen	RVESV
Rechtsventrikulärer enddiastolischer Volumenindex	RVEDVi
Rechtsventrikulärer endsystolischer Volumenindex	RVESVi
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	LVEF
Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen	LVEDV
Linksventrikuläres endsystolisches Volumen	LVESV
Linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex	LVEDVi
Linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex	LVESVi
Durchmesser der Pulmonalarterie (transversal und RVOT)	in mm
Durchmesser der Aorta ascendens (transversal und 3-Kammerblick)	in mm

### 2.3 Primärer und sekundärer Endpunkt

In der nachfolgenden Analyse wurde als primärer Endpunkt ein kombinierter Endpunkt definiert: das Auftreten von schweren unerwünschten kardialen Ereignissen (Major adverse cardiovascular events MACE I). Dieser beinhaltet den Tod jeglicher Ursache oder den verhinderten plötzlichen Herztod.

Als sekundärer Endpunkt (MACE II) wurde eine Kombination aus dem Auftreten vom Tod jeglicher Ursache, verhindertem plötzlichem Herztod, Implantation eines Herzschrittmachers nach dem vierzigsten Lebensjahr, neu auftretender Herzinsuffizienz oder neu auftretender Herzrhythmusstörungen, definiert. Zu den verhinderten plötzlichen Herztoden wurde das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien, die länger als dreißig Sekunden andauerten oder eine Kardioversion benötigten, sowie adäquate ICD-Schockabgaben gezählt. Zu den Herzschrittmachern zählten wir sowohl Ein-, Zwei-, als auch Dreikammersysteme mit oder ohne ICD-Funktion. Neu auftretende Herzinsuffizienzen wurden definiert als das Verordnen von

zuvor nicht eingesetzten Schleifendiuretika. Zu den neu auftretenden Herzrhythmusstörungen zählten wir jegliche Art von therapiebedürftigen supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien.

Für die Endpunkt-Analysen wurden Patienten mit Palliativeingriffen (nur mBTTA-Anlage oder kein operativer Eingriff) ausgeschlossen.

## 2.4 Statistische Methoden und Auswertung

Wir führten eine statistische Analyse mit SPSS Version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) und MedCalc Version 19.0.3.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgien) durch.

Kategorische Variablen werden im Folgenden als Häufigkeiten dargestellt (Prozentsätze). Kontinuierliche Variablen werden präsentiert als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder Median (Interquartilabstand). Anhand des T-Testes für unabhängige Stichproben wurde ein Vergleich zwischen Patienten mit Fallot'scher Tetralogie und Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt durchgeführt. Wir benutzten ein univariates Cox-Regressionsmodell (proportionale Hazard-Analyse), um eine Assoziation zwischen Variablen und den primären und sekundären Endpunkten herzustellen. Im Folgenden schlossen wir signifikante Variablen ( $p < 0,05$ ) schrittweise in ein multivariates Cox-Regressionsmodell (proportionale Hazard-Analyse) ein.

Ein  $p$ -Wert von  $< 0,05$  wurde als signifikant angenommen, zudem wurden alle Tests zweiseitig durchgeführt. Die Studie wurde von dem Ethik-Komitee der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigt.

### **3. Ergebnisse**

#### **Demografische Daten**

Insgesamt wurden in unsere Studie 184 Patienten eingeschlossen, davon waren 58,7 % männlich. Das mittlere Alter zum Einschlusszeitpunkt in unserer Studie betrug  $45,3 \pm 7,2$  Jahre (**Tabelle 5**).

149 Patienten befanden sich in der Altersklasse von 40 bis 50 Jahren, das sind 81 % der untersuchten Kohorte. 22 Patienten (12 %) waren in der Altersspanne von 50 bis 60 Jahren, und nur 13 Patienten (7,1 %) waren älter als 60 Jahre. 159 der untersuchten 184 Patienten (86,4 %) hatten eine Fallot'sche Tetralogie und 25 Patienten (13,6 %) eine Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt als Grunderkrankung. Die Anzahl der Patienten über einem Alter von 40 Jahren war und ist steigend; während zu Studienbeginn im Jahr 2005 nur 31 Patienten (27 TOF, 4 PA/VSD) im DHM in Behandlung waren, stieg diese Zahl im Laufe der Studie bis zum Jahr 2017 auf 93 Patienten (78 TOF, 15 PA/VSD) an.

#### **Echokardiografie und NYHA-Klassifikation**

Zu Studienbeginn hatte die Mehrzahl der Patienten eine normale rechts- (78,0 %) und linksventrikuläre (92,3 %) Funktion. Die durchschnittliche NYHA-Klasse der Patienten lag bei  $1,87 \pm 0,94$ .

#### **Pulmonalklappenersatz**

Insgesamt hatten 35,9 % aller Patienten bei Studienbeginn bereits einen sekundären Pulmonalklappenersatz erhalten.

**Tabelle 5: Demografische Daten bei Studienbeginn**

	<b>Alle (n = 184)</b>	<b>TOF (n = 159)</b>	<b>PA/VSD (n = 25)</b>	<b>p*</b>
Weiblich	76 (41,3 %)	65 (40,9 %)	11 (44,0 %)	0,768
Alter zum Einschlusszeitpunkt (Jahre)	45,3 ± 7,2	45,9 ± 7,5	41,0 ± 1,6	< 0,001
Alter bei Korrektur (Jahre)	10,0 ± 7,8	9,4 ± 7,4	16,7 ± 9,6	0,001
Pulmonalklappenersatz	66 (35,9 %)	49 (30,8 %)	17 (68,0 %)	< 0,001
<b>NYHA-Klasse</b>				
I	60 (43,8 %)	55 (45,8 %)	5 (29,4 %)	
II	45 (32,8 %)	43 (35,8 %)	2 (11,8 %)	
III	22 (16,1 %)	15 (12,5 %)	7 (41,2 %)	
IV	10 (7,3 %)	7 (5,8 %)	3 (17,6 %)	0,003
Unbekannt	47 (26,6 %)	39 (24,5 %)	8 (32,0 %)	
<b>Rhythmus</b>				
Sinusrhythmus	129 (70,1 %)	109 (68,6 %)	20 (80,0 %)	
Vorhofflimmern	31 (16,9 %)	27 (17,0 %)	4 (12,0 %)	
Schrittmacherrhythmus	25 (13,6 %)	23 (14,5 %)	2 (8,0 %)	0,408

NYHA: New York Heart Association; TOF: Fallot'sche Tetralogie; PA/VSD: Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt; \*TOF vs. PA/VSD

## **Herzkatheteruntersuchungen**

78 Patienten (42,4 %) erhielten mindestens eine perkutane kardiale Intervention nach dem vierzigsten Lebensjahr.

## **Herzoperationen**

Bei 180 Patienten (97,8 %) wurde mindestens eine Herzoperation durchgeführt, die bei 168 Patienten (91,3 %) von korrigierender und bei 12 Patienten (6,7 %) von palliativer Natur war. Die Patienten wurden operiert in der Zeitspanne von Juni 1958 bis November 2000. Das mittlere Alter zum Operationszeitpunkt lag bei  $10,0 \pm 7,8$  Jahren. Vier Patienten der TOF-Gruppe sowie zwölf Patienten der PA/VSD-Gruppe wurden überhaupt nicht korrigierend operiert.

## **Elektrophysiologische Interventionen**

48 Patienten (26,1 %) mussten sich nach dem 40. Lebensjahr einer elektrischen Kardioversion oder einer elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) unterziehen. Die EPU war entweder rein diagnostischer oder aber therapeutischer Natur, wie z. B. bei einer cavotrikuspidalen Isthmusablation bei typischem Vorhofflattern oder einer Pulmonalvenenisolation bei Vorhofflimmern.

## **Komorbiditäten**

126 Patienten (68,5 %) des untersuchten Kollektivs wiesen mindestens eine erworbene Komorbidität auf, 58 Patienten (31,5 %) hatten hingegen gar keine Komorbidität. 55 Patienten (29,9 %) hatten nur eine, 35 Patienten (19,0 %) zwei und 37 Patienten (20,1 %) drei oder mehr Komorbiditäten. 15 Patienten (8,2 %) hatten eine Zyanose (definiert als Ruhesauerstoff-Sättigung  $< 90$  %) und 14 Patienten (7,6 %) litten unter einer pulmonalen Hypertonie. Außerdem hatten 33 Patienten (17,9 %) eine arterielle Hypertonie und 11 Patienten (6,0 %) eine Hypercholesterinämie, während 9 Patienten (4,9 %) Raucher waren. Ein einziger Patient (0,5 %) hatte eine koronare Herzerkrankung, während 10 Patienten (5,4 %) unter Diabetes mellitus litten. Schilddrüsenerkrankungen kamen bei 22,3 % der Patienten vor, dies entspricht 41 Patienten. Ausführlichere Informationen hierzu sind in **Tabelle 6** aufgelistet.

**Tabelle 6: Prävalenz von Komorbiditäten bei Studienbeginn**

<b>Komorbidität</b>	<b>Alle (n = 184)</b>	<b>TOF (n = 159)</b>	<b>PA/VSD (n = 25)</b>
1 Komorbidität	55 (29,9 %)	50 (31,4 %)	5 (20,0 %)
2 Komorbiditäten	35 (19,0 %)	30 (18,9 %)	5 (20,0 %)
≥ 3 Komorbiditäten	37 (20,1 %)	25 (13,5 %)	12 (48,5 %)
Arterielle Hypertonie	33 (17,9 %)	31 (19,5 %)	2 (8,0 %)
Tumorerkrankung	7 (3,9 %)	6 (3,8 %)	1 (4,0 %)
Schlaganfall/TIA	13 (7,1 %)	10 (6,3 %)	3 (12,0 %)
Koronare Herzerkrankung	1 (0,5 %)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
Depression	17 (9,2 %)	14 (8,8 %)	3 (12,0 %)
Diabetes mellitus	10 (5,4 %)	9 (5,6 %)	1 (4,0 %)
Gastrointestinale Erkrankung	27 (14,7 %)	23 (14,5 %)	4 (16,0 %)
Hypercholesterinämie	11 (6,0 %)	7 (4,4 %)	4 (16,0 %)
Lebererkrankung	40 (21,7 %)	29 (18,2 %)	11 (44,0 %)
Lungenerkrankung	30 (16,3 %)	19 (11,9 %)	11 (44,0 %)
Pulmonale Hypertonie	14 (7,6 %)	4 (2,5 %)	10 (40,0 %)
Nierenerkrankung	21 (11,4 %)	14 (8,8 %)	7 (28,0 %)
Schilddrüsenerkrankung	41 (22,3 %)	33 (20,8 %)	8 (32,0 %)

---

TOF: Fallot'sche Tetralogie; PA/VSD: Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt;

TIA: Transitorische Ischämische Attacke; KHK: Koronare Herzerkrankung



## **Vergleich zwischen TOF- und PA/VSD-Patienten**

Patienten mit PA/VSD waren jünger ( $p < 0,001$ ) und in einer höheren NYHA-Klasse als Patienten mit Fallot'scher Tetralogie ( $p = 0,003$ ). Die meisten TOF-Patienten waren bei Studienbeginn in der NYHA-Klasse I, die meisten PA/VSD-Patienten in der NYHA-Klasse III.

Auch das Alter der Korrektur-OP divergiert zwischen den beiden Patientengruppen; so waren in unserer Patientenkohorte die PA/VSD-Patienten zum OP-Zeitpunkt im Durchschnitt deutlich älter ( $16,7 \pm 9,6$  Jahre) als die TOF-Patienten ( $9,4 \pm 7,4$  Jahre).

Ein sekundärer Pulmonalklappenersatz war ebenfalls deutlich häufiger bei PA/VSD-Patienten (68,0 %) als bei TOF-Patienten (30,8 %,  $p < 0,001$ ). Bezüglich der Komorbiditäten waren Erkrankungen der Lunge ( $p < 0,001$ ), der Leber ( $p = 0,004$ ) und der Niere ( $p = 0,005$ ) häufiger bei PA/VSD-Patienten vorhanden. Jedoch befanden sich PA/VSD-Patienten häufiger im Sinusrhythmus als TOF-Patienten, auch hatten sie weniger häufig Vorhofflimmern oder einen Schrittmacherrhythmus.

## **Primärer und sekundärer Endpunkt**

Für die Analyse des primären und sekundären Endpunktes wurden die Patienten, die keinen korrigierenden operativen Eingriff erhielten, ausgeschlossen. Während eines medianen Follow-ups von 3,1 Jahren [Interquartilabstand IQA 0,6 – 6,5] starben 3 Patienten (1,8 %) (ein Pat. durch einen kardiogenen Schock, ein Pat. während einer Intervention und ein Pat. durch eine pulmonale Blutung).

Der primäre Endpunkt trat bei 13 Patienten (7,7 %) während des Follow-ups ein. Darunter befanden sich drei Tode und zehn verhinderte plötzliche Herztode. In der univariaten Analyse waren ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Korrektur-OP (log) [HR: 13,2, 95 % KI: 1,6 – 107,1,  $p = 0,016$ ], das Alter zum Einschlusszeitpunkt [HR: 1,1, 95 % KI: 1,0 – 1,2,  $p = 0,017$ ] und vorhergehende Arrhythmien [HR: 3,4, 95 % KI: 1,1 – 10,8,  $p = 0,036$ ] signifikante Prädiktoren. In der multivariaten Analyse ohne Berücksichtigung des Alters zum Einschlusszeitpunkt blieb nur das höhere Alter zum Zeitpunkt der Korrektur-OP (log) [HR: 13,2, 95 % KI: 1,6 – 107,1,  $p = 0,016$ ] als Prädiktor. Wurde das Alter zum Einschlusszeitpunkt zu dem Modell hinzugefügt, blieb

es als einziger Prädiktor für den primären Endpunkt (MACE I) übrig [HR: 1,1, 95 % KI: 1,0 – 1,2,  $p = 0,014$ ].

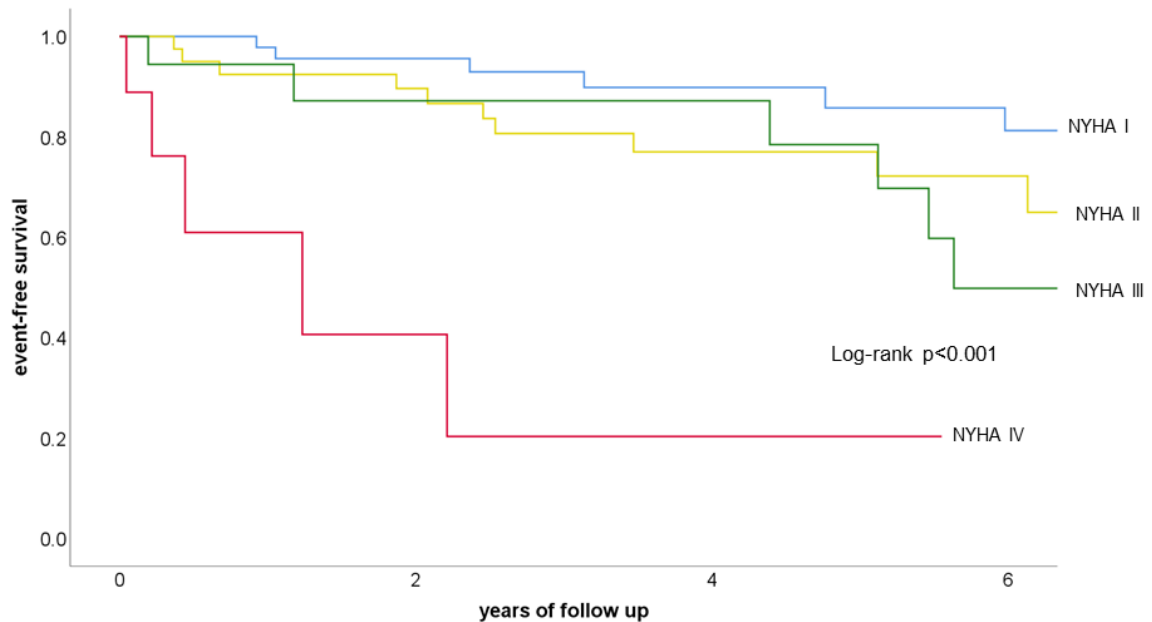
Der sekundäre Endpunkt trat bei 35 Patienten (21 %) ein (Tod:  $n = 3$ ; veränderter plötzlicher Herztod:  $n = 10$ ; Herzschrittmacherimplantation nach dem 40. Lebensjahr:  $n = 9$ ; neu aufgetretene Herzinsuffizienz:  $n = 8$ ; neu aufgetretene klinisch signifikante Arrhythmien:  $n = 5$ ). Zu Beginn des Follow-ups befanden sich 70,1 % der Patienten im Sinusrhythmus, 13,6 % hatten einen Schrittmacherrhythmus. 16,9 % des untersuchten Kollektivs (31 Patienten) befanden sich zu Studienbeginn im Vorhofflimmern. 55 Patienten (30,0 %) hatten Episoden von Arrhythmien schon einmal erlebt. Hierbei handelte es sich vor allem um Vorhoffarrhythmien. Im Laufe des Follow-ups erlebten 21 weitere Patienten (11,4 %) erstmalig arrhythmische Episoden. In der univariaten Analyse waren ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Korrektur-OP (log) [Hazardratio HR: 5,2, 95 % Konfidenzintervall KI: 1,6 – 16,7,  $p = 0,006$ ], das Alter zum Einschlusszeitpunkt [HR: 1,1, 95 % KI: 1,0 – 1,1,  $p = 0,001$ ], die rechtsventrikuläre systolische Funktion [HR: 1,5, 95 % KI: 1,1 – 2,1,  $p = 0,018$ ] und die NYHA-Klasse (HR: 2,0, 95 % KI: 1,3 – 3,1,  $p = 0,001$ ) Prädiktoren für den sekundären Endpunkt (MACE II) (**Tabelle 7**).

**Tabelle 7:** Univariate und multivariate Prädiktoren des sekundären Endpunktes MACE II

Variable	Univariate		Multivariate	
	HR (95 % KI)	$p$	HR (95 % KI)	$p$
Alter bei Korrektur (log)	5,2 (1,6 – 16,7)	0,006		
RV-Funktion	1,5 (1,1 – 2,1)	0,018		
Alter bei Einschluss	1,1 (1,0 – 1,1)	0,001	1,1 (1,0 – 1,2)	0,021
NYHA-Klasse	2,0 (1,3 – 3,1)	0,001	1,8 (1,1 – 3,3)	0,033

HR: Hazardratio; KI: Konfidenzintervall;  $p$ : statistisch signifikant mit  $p < 0,05$ ;  
RV: rechtsventrikulär; NYHA: New York Heart Association

In der multivariaten Analyse ohne Berücksichtigung des Alters zum Einschlusszeitpunkt blieb die NYHA-Klasse [Hazardratio HR: 2,1, 95 % KI: 1,2 – 3,6,  $p = 0,009$ ] als einziger unabhängiger Prädiktor für MACE II (**Abbildung 6**).



patients under risk

NYHA I	59	40	27	17
NYHA II	44	31	20	10
NYHA III	21	12	10	5
NYHA IV	9	2	1	0

**Abbildung 6:** Kaplan-Meier-Kurve für NYHA-Klassen bei MACE II

event-free survival: Ereignisfreies Überleben; years of Follow-up: Follow-up-Jahre; patients under risk: Risikopatienten; NYHA: New York Heart Association, (J. Hock et al., 2020)

Wenn man das Alter zum Einschlusszeitpunkt zu der multivariaten Analyse hinzufügen würde, wären sowohl die NYHA-Klasse [HR: 1,8, 95 % KI: 1,1 – 3,3,  $p = 0,033$ ] als auch das Alter zum Einschlusszeitpunkt [HR: 1,1, 95 % KI: 1,0 – 1,2,  $p = 0,021$ ] Prädiktoren für MACE II.

Wir verglichen zudem einige unserer erhobenen Daten mit anderen veröffentlichten Studien zu EMAH mit TOF oder PA/VSD aus der Literatur (**Tabelle 8**).

**Tabelle 8:** Vergleich der Kohorte der aktuellen Studie mit Kohorten aus zuvor veröffentlichten Studien

	<b>Aktuelle Studie (n = 184)</b>	<b>Bokma et al. (Bokma, Wilde, et al., 2017) (n = 575)</b>	<b>Valente et al. (Valente et al., 2014) (n = 873)</b>	<b>Bokma et al. (Bokma, Winter, Kuijpers, et al., 2017) (n = 167)</b>
Männlich	108 (58,7 %)	326 (57,0 %)	479 (55,0 %)	55,0 %
Alter bei Einschluss (in Jahren)	45,3 ± 7,2	31 ± 11,0	24,4 (median)	> 50
Alter bei Korrektur-OP (in Jahren, medianer IQA)	7,4 (5,7 – 11,5)	3,3 (1,4 – 6,7)	2,9	32,0 % > 18 Jahre
TOF	159 (86,4 %)	534 (92,9 %)	742 (85,0 %)	n. a.
PA/VSD	25 (13,6 %)	41 (7,1 %)	131 (15,0 %)	n. a.
Pulmonalklappenersatz	66 (35,9 %)	167 (29,0 %)	315 (36,0 %)	25,0 %
Tod/VT	13 (7,7 %)	25 (4,3 %)	32 (3,7 %)	26 (15,6 %)
Komorbiditäten	126 (68,5 %)	n. a.	197 (23,0 %)	n. a.

TOF: Fallot'sche Tetralogie, PA/VSD: Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt, VT: ventrikuläre Tachykardie, n. a.: nicht angegeben, (J. Hock et al., 2020) (Bokma, de Wilde, et al., 2017) (Valente et al., 2014) (Bokma, Winter, Kuijpers, et al., 2017)

Unsere Kohorte positioniert sich vom Einschlussalter her zwischen den Kohorten von Bokma, de Wilde et al. und Valente sowie der Kohorte von Bokma, Winter et al. und liefert somit Daten zu TOF-Patienten mittleren Alters (J. Hock et al., 2020) (Bokma, de Wilde, et al., 2017) (Valente et al., 2014) (Bokma, Winter, Kuijpers, et al., 2017).

Alle Studien haben gemeinsam, dass sie eine überwiegende Mehrheit von TOF-Patienten beinhalten. Entsprechend war ein Pulmonalklappenersatz bei einer vergleichbaren Rate an Patienten erfolgt; etwa ein Drittel der Patienten hat in allen untersuchten Patientenkohorten einen Pulmonalklappenersatz erhalten (J. Hock et al., 2020) (Bokma, de Wilde, et al., 2017) (Valente et al., 2014) (Bokma, Winter, Kuijpers, et al., 2017).

Auffällig ist bei der Untersuchung des ersten OP-Datums, dass die jüngeren Patienten von Bokma, de Wilde und Valente zu einem deutlich früheren Zeitpunkt operiert worden sind als die älteren Patienten aus unserer Studie sowie aus der Studie von Bokma und Winter (J. Hock et al., 2020) (Bokma, de Wilde, et al., 2017) (Valente et al., 2014) (Bokma, Winter, Kuijpers, et al., 2017). Es wäre interessant zu sehen, ob dies sich in der Folge positiv auf die Komorbiditäten auswirkt, sobald die Patienten von Bokma, de Wilde und Valente das mittlere Alter unserer Patienten erreichen.

In der ältesten der Kohorten, nämlich der von Bokma und Winter, besteht eine höhere Rate an ventrikulären Tachykardien oder Toden (Bokma, Winter, Kuijpers, et al., 2017). Was die Komorbiditäten angeht, sind in unserer Kohorte deutlich mehr vorhanden als beispielsweise in der deutlich jüngeren Kohorte von Valente et al. (J. Hock et al., 2020) (Valente et al., 2014).

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass Patienten mit Fallot'schen Tetralogie oder Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt über einem Alter von vierzig Jahren unter beträchtlicher Morbidität und Mortalität leiden. Außerdem haben sie in diesem Alter oft schon eine bedeutende Anzahl an Komorbiditäten, die in dieser Studie jedoch keine unabhängigen Prädiktoren für den klinischen Verlauf darstellen.

In unserer Kohorte waren die NYHA-Klasse sowie das Alter zum Korrektur-Zeitpunkt Prädiktoren für einen schlechteren Outcome. Dies deckt sich mit den Daten der INDICATOR-Kohorte (International Multicenter TOF Registry) (Valente et al., 2014). Ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Korrektur-OP war ein univariabler Prädiktor für einen kombinierten Endpunkt aus Mortalität jeglicher Ursache, verhindertem plötzlichem Herztod sowie durchgehenden ventrikulären Tachykardien (Valente et al., 2014). In der multivariaten Analyse blieb das Alter zum Korrektur-Zeitpunkt nicht im finalen Modell.

Leider waren, im Gegensatz zu der INDICATOR-Studie, in der Mehrzahl der Fälle bei unseren Patienten keine kardialen MRT-Daten vorhanden. Die Zusammensetzung der Kohorte der INDICATOR-Studie war auch anders als unsere, insbesondere bezüglich des Alters der Patienten; in der INDICATOR-Studie betrug das mediane Alter 24,4 Jahre (Valente et al., 2014). Ähnliches gilt für die Kohorte des CONCOR (CONgenital CORvitia)-Registers, wo das mittlere Alter der Patienten 34,0 Jahre betrug (**Tabelle 6**) (Bokma, de Wilde, et al., 2017). In unserer Studie betrug das mittlere Alter zum Einschlusszeitpunkt 45,3 Jahre. Unsere Patienten waren somit beträchtlich älter als die Patienten der vorangehenden Studien, und es ist somit, wie bei Patienten ohne AHF auch, mit mehr Komorbiditäten zu rechnen, bedingt durch das höhere Alter. Diese Erwartungen wurden bestätigt.

In unserer Kohorte war die Inanspruchnahme von vielen Gesundheitsleistungen notwendig. Beispielsweise wurde bei mehr als 40 % der Patienten nach ihrem vierzigsten Geburtstag mindestens eine kardiale Intervention unternommen, während bei mehr als 25 % der Patienten nach genanntem Zeitpunkt eine elektrophysiologische Untersuchung oder Elektrokardioversion durchgeführt werden musste.

Dies deckt sich mit den Erkenntnissen von Tutarel et al., die herausfanden, dass eine ältere Kohorte von EMAH-Patienten besonders häufig auf Gesundheitsleistungen zurückgreifen musste, mehr noch als jüngere EMAH-Patienten (Tutarel et al., 2014). Auch Mackie et al. hatten dies 2007 schon beobachtet und einen Zusammenhang mit der Schwere des zugrundeliegenden angeborenen Herzfehlers festgestellt (Mackie et al., 2007). Ebenso fanden Billett et al. 2008 in einer Studie, dass EMAH-Patienten öfter zu ihrem Hausarzt gingen, öfter zum Spezialisten überwiesen wurden und mehr Verschreibungen in Anspruch nahmen (Billett, Cowie, et al., 2008). In Untersuchungen zu Hospitalisierungsraten bei EMAH-Patienten waren stationäre Aufenthalte der EMAH-Patienten im Vergleich zu denen der Allgemeinbevölkerung mit deutlich erhöhten Kosten verbunden (Opotowsky et al., 2009) (Burchill et al., 2018) (Stefanescu Schmidt et al., 2016).

Bedingt durch die enormen Fortschritte in der Kinderkardiologie, der Kinderherzchirurgie sowie der Intensivmedizin hat sich der Sterbezeitpunkt der EMAH-Patienten vom Kindesalter ins hohe Erwachsenenalter verschoben (P. Khairy, Ionescu-Iltu, et al., 2010). Mehr als neunzig Prozent der EMAH-Patienten erreichen laut Schmaltz et al. mittlerweile das Erwachsenenalter (Schmaltz & Bauer, 2013). Eine Studie aus Großbritannien vermerkte während einer zwölfjährigen Studienperiode einen fast neunfachen Anstieg der EMAH-Patienten über dem Alter von sechzig Jahren (Tutarel et al., 2014). Auch Billett et al. berichteten über eine dreißigprozentige Steigerung der Rate an Hospitalisierungen der EMAH-Patienten über zehn Jahre gesehen (Billett, Majeed, Gatzoulis, & Cowie, 2008).

Diese Zahlen stimmen auch für EMAH-Patienten mit TOF- und PA/VSD.

In unserem Zentrum gab es einen fast dreifachen Anstieg der Patientenzahl während der Studienperiode. Das bedeutet gleichzeitig, dass man einen immer größer werdenden Beobachtungszeitraum hat. Wir sollten uns auf eine alternde TOF-Kohorte mit einzigartigen Herausforderungen vorbereiten, die etwas anders aussehen als die, die wir von jüngeren TOF-Patienten bereits kennen.

## 4.1 Primärer und sekundärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt trat in unserer Studie im Follow-up-Zeitraum bei 13 Patienten (7,7 %) ein. Todesereignisse gab es während des Follow-ups in unserer Studie lediglich bei drei Patienten, einmal durch eine pulmonale Blutung, einmal durch einen kardiogenen Schock und einmal durch eine Intervention.

Obwohl in allen Altersgruppen, und vor allem bei Kleinkindern, in den letzten Jahrzehnten die Mortalität deutlich gesunken ist (P. Khairy, Ionescu-Iltu, et al., 2010), haben Patienten mit Fallot'schen Tetralogie eine signifikant niedrigere Lebenserwartung als die Allgemeinbevölkerung (Greutmann et al., 2015). In einer Studie von Diller et al. am Royal Brompton Hospital in London mit fast 7000 EMAH-Patienten waren häufige Todesursachen chronische Herzinsuffizienz (42 %), Lungenentzündungen (10 %), plötzlicher Herztod (7 %), Tumorleiden (6 %), Blutungen (5 %) und perioperative Komplikationen (Diller et al., 2015). Oechslin et al. identifizierten in ihrer Beobachtungsstudie bei EMAH-Patienten als Haupttodesursachen den plötzlichen Herztod, die progressive Herzinsuffizienz sowie perioperative Komplikationen (E. N. Oechslin et al., 2000). Bei operierten TOF-Patienten werden der plötzliche Herztod sowie die Herzinsuffizienz als häufigste Todesursachen genannt (Villafañe et al., 2013) (Nollert et al., 1997).

In unserer Studie machte der verhinderte plötzliche Herztod einen Großteil der Fälle des primären Endpunktes aus (10 von 13 Fällen). Auch für den sekundären Endpunkt zeichnete der verhinderte plötzliche Herztod in einer Vielzahl der Fälle verantwortlich. Es ist bekannt, dass Patienten mit TOF oder PA/VSD ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod (SCD) haben; in einer rezenten Studie vom Nationalen Register für angeborene Herzfehler in Deutschland war der plötzliche Herztod in 26 % der Todesfälle von TOF- oder PA/VSD-Patienten die Ursache (Engelings et al., 2016). Silka et al. bezifferten das 10-Jahres-Risiko für einen plötzlichen Herztod in den ersten 20 bis 25 Jahren nach operativer Korrektur bei TOF-Patienten auf 2 % (Silka & Bar-Cohen, 2012).

Der verhinderte plötzliche Herztod ist im gleichen Atemzuge zu nennen wie das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien, da er oft die direkte Folge davon ist. Ventrikuläre Arrhythmien sind ein häufig beschriebenes Phänomen bei der



Falot'schen Tetralogie und sehr ernst zu nehmen; in Langzeitstudien wurden in 6 % der Fälle in der Folge das Auftreten von einem plötzlichen Herztod beschrieben (Baumgartner et al., 2010) (Valente et al., 2014) (Murphy et al., 1993). Laut Verheugt et al. stellen die ventrikulären Arrhythmien, zusammen mit der Herzinsuffizienz, sogar die häufigste Todesursache bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern dar (Verheugt, Uiterwaal, van der Velde, Meijboom, Pieper, van Dijk, et al., 2010).

Die Ätiologie dieser ventrikulären Arrhythmien ist bei TOF-Patienten wahrscheinlich multifaktoriell; strukturelle Abnormalitäten, rechtsventrikuläre Dysfunktion sowie Narbengewebe nach kardialen Eingriffen können Gründe sein (Baumgartner et al., 2020). Auch in unserer Studie stellten Arrhythmien eine große Belastung dar.

Zu Beginn des Follow-ups hatten 30 % der Patienten eine Vorgeschichte von Arrhythmien. Hierbei handelte es sich ausschließlich um atriale Arrhythmien. Während des Follow-ups sind bei weiteren 11 % der Patienten erstmalig arrhythmische Episoden aufgetreten. Khairy et al. fanden in einer Studie zu korrektiv operierten TOF im vergleichbaren mittleren Alter von 36,8 Jahren bei Studienbeginn Prävalenzraten für atriale Tachyarrhythmien von 20,1 % vor, wobei 7,4 % auf Vorhofflimmern zurückzuführen waren. 29,9 % der Patienten hatten durchgehende Tachyarrhythmien (P. Khairy, Aboulhosn, et al., 2010). Diese Daten sind vergleichbar mit unseren. Bernier et al haben die Daten aus Québec genutzt, um das Risiko zu analysieren, bei angeborenen Herzfehlern im klinischen Verlauf atriale Arrhythmien zu entwickeln (Bernier et al., 2010). Das Lebenszeitrisiko für atriale Arrhythmien lag bei 61 % für Patienten mit rechtsseitigen Herzfehlern, inklusive TOF-Patienten. Deshalb kann man annehmen, dass wir mit steigendem Lebensalter eine erhöhte Anzahl an atrialen und ventrikulären Arrhythmien bei unseren EMAH- und TOF/PA/VSD-Patienten beobachten werden. Wir müssen bessere Strategien entwickeln, um uns um diese Patienten zu kümmern. Einerseits geht es darum, die Risikopatienten zu identifizieren, andererseits darum, die identifizierten Patienten folglich adäquat zu behandeln.

Als Therapieoption von Rhythmusstörungen käme die Ablation infrage, die allerdings vor allem bei Vorhofflimmern eine hohe Rezidivgefahr birgt und wahrscheinlich mehrere Eingriffe benötigt. Um die Resultate zu optimieren, ist deshalb eine rechtzeitige Patientenüberweisung sowie eine sorgfältige Patientenselektion nötig (Guarguagli et al., 2019). Da ventrikuläre Tachykardien, wie schon erwähnt, den plötzlichen Herztod zur Folge haben können, beschäftigen sich mehrere Studien mit

ihrer Voraussage. Gatzoulis et al. konnten beispielsweise zeigen, dass eine Verlängerung der QRS-Zeit auf 180 Millisekunden (ms) oder mehr mit rechtsventrikulärer Dilatation, durchgehenden ventrikulären Arrhythmien sowie plötzlichem Herztod einhergeht (Gatzoulis et al., 1995), diese Daten wurden von Khairy et al. bestätigt (P. Khairy, Aboulhosn, et al., 2010). Bokma et al. erweiterten die Technik und konnten zeigen, dass das Ausmaß der QRS-Fragmentation mit myokardialer Fibrose assoziiert ist und noch sensitiver ist in der Vorhersage der Mortalität (Bokma, Winter, Vehmeijer, et al., 2017). Eine multizentrische Studie konnte zudem den diagnostischen und prognostischen Nutzen von programmierter ventrikulärer Stimulation zeigen, wobei sowohl induzierte monomorphe als auch induzierte polymorphe ventrikuläre Tachykardien (VT) zukünftige ventrikuläre Tachykardien und plötzliche Herztode voraussagen konnten (P. Khairy et al., 2004). Eine weitere diagnostische Möglichkeit zur Risikostratifizierung von ventrikulären Arrhythmien bei korrektiv operierten TOF-Patienten ist die kardiale Magnetresonanztomografie (MRT), die den Grad an ventrikulärer Fibrosierung nach TOF-Reparatur quantifizieren und Risikopatienten so frühzeitig identifizieren kann (Babu-Narayan et al., 2006). Leider waren bei unseren Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie oftmals keine kardialen MRT-Daten vorhanden.

Risikopatienten für ventrikuläre Arrhythmien und plötzlichen Herztod könnten beispielsweise von einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) profitieren. Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren könnten plötzliche Herztode verhindern – jedenfalls solche, die eine arrhythmische Ursache haben. Während die Patientenselektion in der Sekundärprävention von plötzlichen Herztoden relativ einfach ist, gestaltet sich die Indikationsstellung und das richtige Timing in der Primärprävention von plötzlichen Herztoden bei diesen Patienten jedoch relativ anspruchsvoll und ist Nährstoff vieler Diskussionen, da gut evaluierte prognostische Faktoren fehlen (P. Khairy et al., 2014). Aufgrund dieser vielen Diskussionen bezüglich der korrekten Indikationsstellung für eine ICD-Implantation entwickelten Khairy et al. anhand von multiplen Daten, wie beispielsweise der QRS-Dauer, den linksventrikulären enddiastolischen Drücken oder dem Vorhandensein einer Ventrikulotomienarbe, einen Risikoscore zur Vorhersage von adäquaten ICD-Schockabgaben (P. Khairy et al., 2008). Momentan empfiehlt die Europäische Gesellschaft für Kardiologie bei EMAH eine ICD-Implantation nach überlebtem

plötzlichen Herztod aufgrund von Kammerflimmern und nach durchgehender, hämodynamisch relevanter ventrikulärer Tachykardie (Baumgartner et al., 2020).

Hierbei basieren die Empfehlungen u. a. auf Positionspaper von Khairy et al. und Hernández et al. (P. Khairy et al., 2014) (Hernández-Madrid et al., 2018). In unserer Studie erhielten 9 von 35 Patienten (25,7 %), bei denen der sekundäre Endpunkt eintrat, einen ICD oder Schrittmacher nach dem 40. Lebensjahr. Dies macht einen beträchtlichen Anteil der Patienten aus, vor allem wenn man bedenkt, dass ICD-Implantationen im langfristigen Verlauf für die Patienten eine große Einschränkung der Lebensqualität bedeuten können. So untersuchten Santharam et al. bei einem gemischten EMAH-Patientenkollektiv über 5 Jahre das Auftreten, die Anzahl und die Art von ICD-Schockabgaben. Hier ergaben sich beeinträchtigende Komplikationen, wie u. a. inadäquate Schockabgaben (Santharam et al., 2017). Interessanterweise gab es keinen signifikanten Unterschied bei der Rate an adäquaten und inadäquaten Schockabgaben zwischen primär- und sekundärprophylaktisch implantierten ICDs. Auch gab es keinen signifikanten Unterschied bei der Rate an Komplikationen oder dem Überleben von TOF-Patienten zu den anderen EMAH-Patienten. Insgesamt bekamen im Untersuchungszeitraum jedoch mehr als dreimal so viele Patienten eine inadäquate Schockabgabe (45 %) als eine adäquate Schockabgabe (14,3 %).

Das Risiko für eine inadäquate Schockabgabe lag bei 9 % pro Jahr (Santharam et al., 2017). Yap et al. sahen bei ihrem heterogenen EMAH-Patientenkollektiv über einen Beobachtungszeitraum von lediglich 3,7 Jahren 41 % inadäquate Schockabgaben (Yap et al., 2007).

Diese Art von Problemen ist nicht neu und bei Herzinsuffizienz-Patienten im Allgemeinen seit langem bekannt; eine große Metaanalyse bezifferte das jährliche Risiko für inadäquate Schockabgaben bei Herzinsuffizienz-Patienten auf 6,4 %, von allen Schockabgaben belief sich der inadäquate Anteil damit auf 20 bis 70 % (Auricchio et al., 2017). Dies scheinen hohe Komplikationsziffern zu sein, die eine abschreckende Wirkung bei den Patienten generieren könnten. Khairy et al. untersuchten jedoch die Anzahl an Schockabgaben gezielt bei TOF-Patienten und kamen in einem Beobachtungszeitraum von ebenfalls 3,7 Jahren auf 30,6 % adäquate und 24,8 % inadäquate Schockabgaben, das jährliche Risiko für eine inadäquate Schockabgabe lag bei lediglich 5,8 % (P. Khairy et al., 2008). Auch Waldmann et al. untersuchten in einer rezenten Studie die Anzahl an adäquaten Schocks und den Langzeitverlauf bei

TOF-Patienten mit ICD (Waldmann et al., 2020). Sie beobachteten eine hohe Anzahl an adäquaten Schocks, sowohl bei primärprophylaktisch als auch bei sekundärprophylaktisch implantierten ICDs. Diese Daten sind vielversprechend und suggerieren, dass TOF-Patienten gegebenenfalls eher von einem ICD profitieren als andere EMAH-Patienten. Die ICD-Implantation ist also eine Möglichkeit, um plötzliche Herztode zu verhindern. Die Auswahl der Patienten sowie der Moment der Implantation bleiben jedoch weiterhin kontrovers (P. Khairy et al., 2014). TOF-Patienten scheinen bei rechtfertigender Indikation besonders von einem ICD zu profitieren (P. Khairy et al., 2008) (Waldmann et al., 2020).

Die NYHA-Klassifikation teilt die Herzinsuffizienz nach bestimmten Kriterien in klinische Stadien ein (The Criteria Committee of the New York Heart, 1994). In unserer Studie konnte als weiterer Risikofaktor für den sekundären Endpunkt eine schlechte NYHA-Klassifikation identifiziert werden. Dieses Erkenntnis deckt sich mit den Daten von Diller et al., die in einer Studie zu TOF-Patienten bei einem Großteil der Patienten eine progrediente Herzinsuffizienz als Todesursache identifizieren konnten (Diller et al., 2015). Generell ist bekannt, dass die Herzinsuffizienz bei EMAH-Patienten eine wichtige Ursache für die Morbidität und Mortalität darstellt (Shaddy & Webb, 2008). Eine Langzeitstudie von Verheugt et al. zeigte, dass in 40 % der Fälle eine progressive rechtsventrikuläre Herzinsuffizienz die Todesursache bei EMAH-Patienten ist (Verheugt, Uiterwaal, van der Velde, Meijboom, Pieper, van Dijk, et al., 2010). Auch Rodriguez et al. konnten in ihrer Studie zu den Hospitalisierungsraten von mehr als 84.000 EMAH-Patienten zeigen, dass das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz mit einer erhöhten Mortalitätsrate einherging (Rodriguez et al., 2013). Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Zomer et al., die das CONCOR-Register auf Herzinsuffizienz-Aufenthalte untersuchten und einen engen Zusammenhang zu erhöhten Mortalitätsraten feststellten (Zomer et al., 2013). Im Umkehrschluss konnten Possner et al. in einer rezenten Studie zeigen, dass eine erhaltene biventrikuläre systolische Funktion eine positive Auswirkung auf den Outcome der Patienten hat (Possner et al., 2020). In einer TOF-spezifischen Studie machten Bokma et al. die Herzinsuffizienz sogar als die häufigste kardiovaskuläre Komorbidität bei TOF-Patienten aus; dabei belief sich der Großteil der Herzinsuffizienzen auf Rechtsherz- sowie Globalinsuffizienzen (Bokma, Winter, Kuijpers, et al., 2017). Die Herzinsuffizienz bei EMAH wird meist verursacht durch die Pathophysiologie des angeborenen Herzfehlers

und begleitende Faktoren, wie verlängerte Zyanosezustände oder kardiale Eingriffe. Während in der Allgemeinbevölkerung die Herzinsuffizienz oft durch eine systolische Dysfunktion des linken Ventrikels entsteht, erleiden erwachsene TOF-Patienten eher eine rechtsventrikuläre Herzinsuffizienz durch eine diastolische rechtsventrikuläre Dysfunktion. Diese ist oft Folge einer residuellen rechtsventrikulären Ausflusstraktobstruktion oder einer rechtsventrikulären Volumenüberladung bei residueller Pulmonalklappeninsuffizienz nach Korrektur-OP in der Kindheit (Lange, Onnasch, Bernhard, & Heintzen, 1982) (G. K. Singh et al., 1998) (Frigiola et al., 2004) (Latus & Tutarel, 2018). Um den Volumenüberschuss zu reduzieren, kommt bei diesen Patienten ein Pulmonalklappenersatz infrage; dieser wird aber oft erst bei starker Pulmonalklappen-Dysfunktion in Erwägung gezogen (Bokma et al., 2016) (Geva et al., 2010) (Baumgartner et al., 2020). Der diastolischen RV-Dysfunktion folgen oft eine verminderte Ausdauerkapazität, Arrhythmien oder plötzlicher Herztod (Carvalho et al., 1992) (G. K. Singh et al., 1998) (Frigiola et al., 2004) (Latus & Tutarel, 2018). Kürzlich wurde zudem anerkannt, dass eine diastolische Dysfunktion bei Patienten ohne angeborenen Herzfehler überwiegend mit atrialen Arrhythmien, wie u. a. Vorhofflimmern, assoziiert werden kann (Rosenberg & Manning, 2012). Zu den Risikofaktoren für die diastolische Dysfunktion gehören Alter, arterielle Hypertonie, Adipositas sowie Diabetes mellitus (Aboulhosn et al., 2013). Ähnlich wie bei Patienten ohne angeborenen Herzfehler kann eine diastolische Dysfunktion auch bei Patienten mit angeborenen Herzfehler mit arterieller Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus sowie der Anzahl an vorheriger Herz-OPs assoziiert werden (Aboulhosn et al., 2013). Außerdem scheint die diastolische Dysfunktion mit einer erhöhten Anzahl von atrialen und ventrikulären Arrhythmien einherzugehen (Ramos et al., 2010) (Aboulhosn et al., 2013). Eine adäquate Behandlung von Komorbiditäten, wie z. B. der arteriellen Hypertonie, könnte zu einer Reduktion der diastolischen Dysfunktion bei EMAH-Patienten und folglich zu einer Verbesserung der Arrhythmie-Problematik führen.

Die medikamentöse Behandlung von strukturellen Herzinsuffizienzen bei EMAH ist anspruchsvoll und aufgrund der pathophysiologischen Gegebenheiten jedes einzelnen AHF und seiner Korrektur nur schwer generalisierbar (Budts et al., 2016). Bisher haben Kardiologen für die Behandlung von strukturellen Herzinsuffizienzen bei EMAH auf die Medikamente zurückgegriffen, mit denen sie auch herkömmliche Herzinsuffizienzen behandeln. So wird zum Beispiel Spironolacton von Zannad et al. in der

Herzinsuffizienztherapie bei der Allgemeinbevölkerung mit einer Verringerung der kardialen Fibrose assoziiert (Zannad, Alla, Dousset, Perez, & Pitt, 2000). Da man die Wichtigkeit der myokardialen Fibrose bei TOF-Patienten kennt (Broberg & Burchill, 2015) (Wong et al., 2012), wäre es gegebenenfalls hilfreich, frühzeitig eine Therapie mit Spironolacton zu initiieren. Studien in diese Richtung sollten eingeleitet werden. Babu-Narayan et al. untersuchten in einer randomisierten kontrollierten Studie die Wirkung von einer 6-monatigen Ramipril-Einnahme bei EMAH-Patienten und konnten positive Ergebnisse präsentieren; die biventrikuläre Funktion konnte durch eine Ramipril-Einnahme verbessert werden (Babu-Narayan et al., 2012). Einen besonderen Benefit könnten Patienten mit einer restriktiven rechtsventrikulären Physiologie, wie etwa verschiedene TOF- und PAVSD-Patienten, davontragen. Bedauerlicherweise gehen aber nicht alle Studien zur medikamentösen Herzinsuffizienztherapie bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern in die gleiche vielversprechende Richtung. So gibt es Hinweise darauf, dass vermeintlich logische Gedankenzüge, wie die medikamentöse Reduktion der Sympathikusaktivierung mit nachfolgender Verminderung der Myokardfibrosierung durch einen Betablocker, bei TOF-Patienten letztlich nicht zielführend sind. So konnten Norozi et al. in ihrer Studie zu Bisoprolol-Einnahme bei operierten TOF-Patienten keinen Benefit in puncto Ausdauerkapazität, NYHA-Klasse oder systolischer Funktion nachweisen, eher im Gegenteil: Der NT-pro-BNP-Wert stieg in der Bisoprolol-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe an (Norozi et al., 2007). Bokma et al. untersuchten den Effekt von Losartan auf die rechtsventrikuläre Funktion bei korrektiv operierten TOF-Patienten; es konnte keine Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion nachgewiesen werden (Bokma et al., 2018). Bei genannten Studien sollte jedoch berücksichtigt werden, dass es jeweils nur eine begrenzte Anzahl an teilnehmenden Patienten gab. Weitere Studien in größeren Populationen und ein noch besseres Verständnis der Physiologie der Herzinsuffizienz bei EMAH-Patienten werden dringend gebraucht, um eine sinnvolle und hilfreiche medikamentöse Therapie langfristig erfolgreich etablieren zu können.

Kardiale Resynchronisationstherapie-Geräte und Herzunterstützungssysteme stellen relativ neue therapeutische Optionen bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz dar, allerdings sind Daten für EMAH-Patienten recht rar. Mehrere retrospektive Studien in heterogenen EMAH-Kohorten konnten eine 32- bis 87-prozentige Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion oder NYHA-Klasse mithilfe eines kardialen

Resynchronisationstherapie (CRT)-Gerätes zeigen (Yin et al., 2019) (Janoušek & Kubuš, 2016) (Zeliha Koyak et al., 2017) (Paul Khairy et al., 2006). Mehr Daten, möglicherweise auch TOF-spezifisch, werden benötigt, um eine optimale Patientenselektion und ein optimales Timing für eine kardiale Resynchronisationstherapie bei TOF zu etablieren. Zu den Herzunterstützungssystemen gibt es leider noch weniger Daten, sie werden oft überbrückend benutzt bis zum Zeitpunkt einer Herztransplantation (Ministeri, Alonso-Gonzalez, Swan, & Dimopoulos, 2016). Auch hier werden weitere Daten benötigt, um endgültige Aussagen treffen zu können.

Die Herzinsuffizienz hat ebenfalls einen großen Einfluss auf die Morbidität und ist verantwortlich für etwa 20 % der Krankenhausaufenthalte bei EMAH-Patienten. Genauer gesagt ist die Inzidenz von erstmaligen stationären Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz mit 1,2 pro 1000 Patientenjahre bedeutend höher als beim Gegenpart ohne AHF, wo sich die Inzidenz auf 0,1 pro 1000 Patientenjahre beläuft (Book, 2005) (Wald, Valente, & Marelli, 2015) (Zomer et al., 2013). In den Vereinigten Staaten haben sich stationäre Aufnahmen von EMAH-Patienten wegen Herzinsuffizienz um 82 % gesteigert, wobei die Sterblichkeit im Krankenhaus um 4,1 % höher lag als die Sterblichkeit bei den Herzinsuffizienz-Aufnahmen ohne assoziierten angeborenen Herzfehler, sogar wenn man die Komorbiditäten miteinbezog (Rodriguez & Marelli, 2014). Risikofaktoren für stationäre Herzinsuffizienz-Aufenthalte sind die veränderte Herzanatomie, das Vorhandensein von multiplen Läsionen sowie vorhergegangene Operationen und Herzschrittmacherimplantationen. Unabhängige Faktoren, um die Mortalität während diesen stationären Aufenthalten vorauszusagen, sind männliches Geschlecht, Niereninsuffizienz, Vorhandensein eines Herzschrittmachers, Einnahme nicht-kardialer Medikation sowie lange Krankenhausaufenthalte (Book, 2005) (Zomer et al., 2013).

Die Herzinsuffizienz spielt also eine Schlüsselrolle in der steigenden Mortalität und Morbidität bei alternden TOF-Patienten und ist eine sehr wichtige Komponente, auch im Hinblick auf die festgelegten MACE in unserer Studie (Valente et al., 2014) (Z. Koyak et al., 2012) (Bokma et al., 2016)

## 4.2 Komorbiditäten

Besonders besorgniserregend war die signifikante Prävalenz von Komorbiditäten in unserer Kohorte, die höher war als in der Allgemeinbevölkerung (Busch, Schienkiewitz, Nowossadeck, & Gosswald, 2013) (Girndt, Trocchi, Scheidt-Nave, Markau, & Stang, 2016) (Heidemann, Du, Schubert, Rathmann, & Scheidt-Nave, 2013).

Keine dieser Komorbiditäten war in unserer Studie allerdings ein unabhängiger Prädiktor für den Outcome, was im Gegensatz steht zu Studien über eine ältere EMAH-Kohorte in Kanada, bei der multiple Komorbiditäten mit einem schlechteren klinischen Verlauf einhergingen (Afilalo et al., 2011). Dies beruht wahrscheinlich auf dem bedeutend jüngeren Durchschnittsalter unserer Kohorte im Vergleich zu dem der erwähnten Studie (45,3 vs. > 65 Jahre). In diesem Sinne füllt unsere Studie eine Lücke, da sie Daten dafür liefert, dass erworbene Komorbiditäten, die zu einem späteren Zeitpunkt im Leben (wie im Alter über 60 Jahren) mit einem schlechteren Outcome einhergehen, schon bei EMAH-Patienten in der Altersklasse von 40 bis 60 Jahren vorhanden sind. Ähnliche Trends waren schon von Stefanescu et al. beschrieben worden, die den höchsten Anstieg an Komorbiditäten bei TOF-Patienten sogar zu einem noch früheren Alterszeitpunkt von 18 bis 40 Jahren verzeichneten (Stefanescu Schmidt et al., 2016).

Maurer et al. untersuchten 4673 EMAH-Patienten aus dem Nationalen Register für angeborene Herzfehler in Deutschland auf ihre auftretenden Komorbiditäten und verglichen Patienten unter und über dem Alter von 40 Jahren (U40 und Ü40) (Maurer et al., 2021). 77,7 % der Patienten der Ü40-Gruppe hatten mindestens eine Komorbidität, bei der U40-Gruppe waren es nur 56,8 %. Bis auf geburtsassoziierte Nebenerkrankungen sowie Hauterkrankungen war nahezu jede einzelne Komorbidität häufiger in der Ü40-Gruppe vertreten. Es besteht also auch in dieser Studie ein Anstieg der Komorbiditäten mit höherem Patientenalter. Bei den Ü40-Patienten waren Erkrankungen des zirkulatorischen Systems am häufigsten (50,4 %), gefolgt von endokrinen und metabolischen Erkrankungen (50,2 %). Afilalo et al. haben in ihrer Studie zu EMAH-Patienten über 65 Jahren zeigen können, dass nicht-kardiale Nebenerkrankungen im Langzeit-Follow-up über fünfzehn Jahre gesehen einen sogar noch größeren Einfluss aufs Überleben haben als kardiale Nebenerkrankungen



(Afilalo et al., 2011). Eine andere Studie hat gezeigt, dass in 63 % der Notfalleinweisungen von EMAH eine nicht-kardiale Nebenerkrankung die Ursache war (Kaemmerer et al., 2008) (Verheugt, Uiterwaal, van der Velde, Meijboom, Pieper, Sieswerda, et al., 2010); diese Ergebnisse wurden von einer chinesischen Studie bestätigt (Koh, Yap, & Le Tan, 2011). Diese Umstände haben dazu geführt, dass die American Heart Association kürzlich ein Paper veröffentlichte, um auf diese nicht-kardialen Nebenerkrankungen bei EMAH hinzuweisen (Lui et al., 2017).

### **Erworbene kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Die Prävalenz von erworbenen kardiovaskulären Komorbiditäten steigt bei EMAH, während sie anfangen, so alt zu werden wie die Allgemeinbevölkerung (Maurer et al., 2021). Dies trifft auch auf TOF-Patienten zu (Bokma, Winter, Kuijpers, et al., 2017). Deshalb sollte eine regelmäßige Einschätzung der kardiovaskulären Risikofaktoren erfolgen und Präventivmaßnahmen, falls nötig, ergriffen werden.

Der wichtige Beitrag der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren (KVERF) wie der arteriellen Hypertonie, der Adipositas, der Hyperlipidämie, des Rauchens oder der Diabetes-Erkrankung zur Entwicklung von Atherosklerose ist in der Allgemeinbevölkerung nachgewiesen (Piepoli et al., 2016). In einer Studie über das Auftreten solcher Risikofaktoren bei 141 EMAH-Patienten mit koronarer Herzerkrankung hatte die Mehrzahl der Patienten (82 %) einen oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren; hierbei waren die arterielle Hypertonie (53 %) und die Hypercholesterinämie (25 %) am häufigsten vertreten (Yalonetsky et al., 2013). Eine belgische Studie fand sogar nur bei 20 % der EMAH-Patienten einen komplett herzgesunden Lebensstil ohne erworbene kardiovaskuläre Risikofaktoren vor (Moons, Van Deyk, Dedroog, Troost, & Budts, 2006). Dies ist alarmierend, da das mediane Alter in dieser Studie lediglich ca. 26 Jahre betrug. In unserer Studie hatten 17,9 % der Patienten eine arterielle Hypertonie, 5,4 % litten an Diabetes mellitus. Die Hypercholesterinämie war mit 6 % vertreten. Diese Werte sind niedriger als in oben genannten Studien. Eine mögliche Erklärung ist, dass wir keine Studie zu EMAH-Patienten mit koronarer Herzerkrankung geführt haben, sondern zu einem Querschnitt von TOF- und PAVSD-Patienten.

Die arterielle Hypertonie wird bei der Allgemeinbevölkerung mit Schlaganfällen, Herzinfarkten, plötzlichem Herztod, Herzinsuffizienz, peripherer arterieller Verschlusskrankheit sowie Nierenerkrankungen im Endstadium assoziiert (B. Williams et al., 2018). Ihre Prävalenz bei EMAH-Patienten wird mit 30 bis 50 % beziffert (Maurer et al., 2021) (Moons et al., 2006) (Afilalo et al., 2011) (S. Singh et al., 2018) und liegt damit in etwa im gleichen Bereich wie bei der Allgemeinbevölkerung (B. Williams et al., 2018).

Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern sind laut Moons et al. eher adipös als die allgemeine Bevölkerung (Moons et al., 2006). Die Weltgesundheitsorganisation WHO bezifferte im Jahr 2016 bei den Erwachsenen in der allgemeinen Bevölkerung die Adipositasprävalenz um 13 % (World Health, 2018). Maurer et al. beobachteten bei ihrem deutschlandweiten EMAH-Ü40-Kollektiv Adipositasraten von 14,7 %. Bauer et al. fanden in ihrer Studie zu EMAH sogar Adipositasraten von 50,2 % vor (Bauer et al., 2019). Ein Grund für diese erhöhte Prävalenz könnte sein, dass Patienten mit angeborenen Herzfehlern in der Vergangenheit oft geraten wurde, stärkere körperliche Aktivitäten zu vermeiden, was sie in der Folge zu einem sesshaften Lebensstil verleitete (Swan & Hillis, 2000). Wenig überraschend kam also das Resultat einer niederländischen Studie, dass EMAH weniger physisch aktiv sind als ihr Gegenpart ohne angeborenen Herzfehler (Opić et al., 2015). Dabei konnte eine Übersichtsarbeit von Tutarel et al. zeigen, dass bei den meisten EMAH sogar eine Empfehlung zur sportlichen Betätigung ausgesprochen werden kann, vorausgesetzt, sie basiert auf einer gründlichen Evaluation des zugrundeliegenden angeborenen Herzfehlers, Herzfunktion, Arrhythmien, pulmonaler Hypertonie, Dimensionen der Aorta sowie der individuellen Ausdauerleistung (Tutarel, Gabriel, & Diller, 2013). Weitere Arbeiten konnten in der Zwischenzeit Hinweise dafür liefern, dass Ausdauertraining bei EMAH-Patienten positive Auswirkungen haben kann (Dean et al., 2015) (Dulfer, Helbing, & Utens, 2017). So zeigten Gomes-Neto et al. in ihrer Metaanalyse, dass korrektiv operierte EMAH-Patienten durch Ausdauertraining ihre maximale Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max) und somit ihre Ausdauerleistung erhöhen konnten (Gomes-Neto, Saquetto, da Silva e Silva, Conceição, & Carvalho, 2016). Es ist also möglich, dass die Adipositasraten bei EMAH in Zukunft reduziert werden können.

Informationen bezüglich Dyslipidämie-Raten bei EMAH-Patienten divergieren und hängen möglicherweise mit dem Zyanosegrad der Patienten zusammen. Eine kleinere Studie von Martinez et al. berichtet über verminderte Spiegel von Gesamt-, LDL- sowie HDL-Cholesterinwerten bei EMAH im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung bei vergleichbaren Triglyceridspiegeln (Martinez-Quintana et al., 2010). Fyfe et al. diskutieren ähnliche Resultate (Fyfe, Perloff, Niwa, Child, & Miner, 2005).

Afilalo et al. berichten bei älteren EMAH-Patienten hingegen über eine Dyslipidämie-Prävalenz von 27 % (Afilalo et al., 2011). Yalonetsky et al. fanden bei ihren TOF-Patienten mit KHK sogar bei 75 % erhöhte Lipidwerte vor (Yalonetsky et al., 2013).

Maurer et al. sahen bei ihrem EMAH-Ü40-Patientenkollektiv Hyperlipidämie-Raten von 9,6 %, was vergleichbar ist mit den Raten in unserem Kollektiv (6 %) (Maurer et al., 2021). Zum Vergleich untersuchten Scheidt-Nave et al. deutschlandweit im Jahr 2013 die Prävalenz von Dyslipidämien bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 79 Jahren und kamen auf ca. 56,6 % bei Männern und 60,5 % bei Frauen (Scheidt-Nave et al., 2013). Dies sind sehr viel höhere Werte als die in unserer Studie, was mutmachend ist.

EMAH mit TOF sind also auch von Dyslipidämie betroffen, allerdings nicht unbedingt in einem größeren Umfang als die Allgemeinbevölkerung. Hierzu sei gesagt, dass in der Allgemeinbevölkerung viele Leute im hohen Lebensalter mit untersucht wurden, in dem erhöhte Cholesterinwerte physiologisch sind. Unsere TOF-Patienten erreichen diese hohen Alter nicht immer, sodass man die Daten nicht eins zu eins vergleichen darf.

Auch das Rauchen wird mit einem erhöhten Risiko für die meisten kardiovaskulären Erkrankungen, wie z. B. koronare Herzerkrankung oder Schlaganfälle, sowie auch mit nicht-kardiovaskulären Erkrankungen, wie beispielsweise Tumoren, assoziiert (Piepoli et al., 2016). Dies gilt auch für EMAH-Patienten (Engelfriet et al., 2008). Erfreulicherweise scheint der Anteil an Rauchern bei EMAH-Patienten jedoch geringer zu sein als in der Allgemeinbevölkerung (Moons et al., 2006) (Zomer, Vaartjes, Uiterwaal, van der Velde, Sieswerda, et al., 2012). Wenn man die destruktiven Folgen des Rauchens bedenkt, ist es trotzdem besorgniserregend, dass zwischen 13 und 23 % der EMAH Raucher sind (Moons et al., 2006) (Zomer, Vaartjes, Uiterwaal, van der Velde, Sieswerda, et al., 2012).

Schlussendlich berichten Studien einvernehmlich über Diabetes-Prävalenzraten von ca. 3 % bei EMAH-Patienten; diese Raten sind vergleichbar mit denen der Allgemeinbevölkerung (Billett, Cowie, et al., 2008) (Zomer, Vaartjes, Uiterwaal, van der Velde, Sieswerda, et al., 2012) (Martinez-Quintana et al., 2010). Maurer et al. fanden bei ihrem EMAH-Ü40-Patientenkollektiv Diabetes-Typ-II-Raten von 5,0 %, wohingegen bei EMAH unter 40 Jahren nur 0,8 % einen Typ II hatten (Maurer et al., 2021). In unserer Studie wiesen 5,4 % der Patienten einen Diabetes (Typ I oder II) auf. Man kann also schlussfolgern, dass EMAH-Patienten im mittleren Alter mindestens genauso oft an Diabetes mellitus erkranken wie die Allgemeinbevölkerung.

Zusammenfassend stellen wir fest, dass die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren für Atherosklerose bei einem beträchtlichen Anteil der EMAH-Patienten vorhanden sind, und dies oft zu einem früheren Zeitpunkt als bei der allgemeinen Bevölkerung. Damit verbundene Folgeerkrankungen sind mit stetig steigendem Alter der Patienten wahrscheinlich. Der Fokus unserer Bemühungen sollte sich zunehmend auf adäquate Präventivmaßnahmen richten.

### **Koronare Herzerkrankung**

Die Studiengruppen um Tutarel et al. sowie Afilalo et al. verbanden das Mortalitätsrisiko bei anatomisch leichtgradigen angeborenen Herzfehlern am häufigsten mit kardiovaskulären Erkrankungen wie koronarer Herzerkrankung, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (Afilalo et al., 2011) (Tutarel et al., 2014). Unabhängig von der Art des erfolgten korrekativen Eingriffs gibt es viele Studien, die über eine hohe Prävalenz von koronarer Herzerkrankung bei TOF-Patienten berichten (Coutu et al., 2004) (Cusimano & Guest, 1996) (Nollert et al., 1997). Dies ist insofern relevant, als die koronare Herzerkrankung neben ihren etablierten negativen Langzeitfolgen (Piepoli et al., 2016) von Tutarel et al. als starker prognostischer Faktor in der multivariaten Analyse sowie als Schlüsselfaktor für den Outcome bei EMAH-Patienten über einem Alter von 60 Jahren ausgemacht werden konnte (Tutarel et al., 2014). Maurer et al. berichten von 2,7 % ischämischer Herzerkrankungen bei ihren EMAH-Ü40-Patienten (Maurer et al., 2021). In unserer Kohorte hatte bloß ein einziger Patient eine koronare Herzerkrankung, was möglicherweise mit dem jüngeren Durchschnittsalter unserer Kohorte zusammenhängt.

Eine Reihe von Faktoren könnte die Entwicklung einer ischämischen Herzerkrankung bei EMAH-Patienten allerdings begünstigen. Ätiologisch sind beispielsweise angeborene Anomalien der Koronararterien des Öfteren bei der Fallot'schen Tetralogie beschrieben worden (Fellows et al., 1975) (Davis, Teske, Allen, Cohen, & Schauer, 1996) (O'Blenes, Freedom, & Coles, 1996). Auch ist eine Manipulation an den Koronararterien oft unvermeidlich während kardialen Eingriffen. Schlussendlich kann sich bei EMAH-Patienten über die Jahre, ähnlich wie bei der allgemeinen Bevölkerung auch, eine Atherosklerose entwickeln (Yalonetsky et al., 2013) (Flannery et al., 2018). Während über die Jahre große Anstrengungen in die Verbesserung der Operationstechniken gesteckt wurden, um negative Folgen der OPs auf die Koronarien zu begrenzen, wird der Prävention von Atherosklerose bei EMAH bisher leider nur sehr wenig Aufmerksamkeit beigemessen (Lentzner, Connolly, & Phoon, 2003).

### **Lungenerkrankung**

In einer Studie von Agarwal et al. hatten 6,52 % der EMAH-Patienten eine chronische Lungenerkrankung; in der Allgemeinbevölkerung lag die Prävalenz hierfür lediglich bei 3,35 % (Agarwal, Thombley, et al., 2019). Maurer et al. fanden bei 7,4 % ihrer EMAH-Ü40-Patienten eine Lungenerkrankung wie Asthma, COPD oder chronische Bronchitis vor, sogar 13,6 % hatten eine Erkrankung des respiratorischen Systems insgesamt (Maurer et al., 2021). In unserer Studie entwickelten 16,3 % der kombinierten Kohorte (TOF+PA/VSD) eine pulmonale Erkrankung (Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Emphysem). Wenn man nur die PA/VSD-Patienten betrachtet, bestand sogar eine Prävalenz von 44 %. Dies ist klinisch relevant.

Alonso-Gonzalez et al. konnten zeigen, dass eine moderat- bis schwerwiegende Einschränkung der Lungenfunktion ein unabhängiger Prädiktor für den Outcome bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern ist (Alonso-Gonzalez et al., 2013). Fredriksen et al. haben per Funktions-Spirometrie eine reduzierte forcierte Vitalkapazität bei diversen EMAH-Patienten nachweisen können, was sehr suggestiv für eine abnormale Lungenmechanik ist (Fredriksen et al., 2001); diese Ergebnisse konnten von Diller et al. bestätigt werden. Zusätzlich haben Diller et al. ein reduziertes forciertes Einsekundenexpirationsvolumen (FEV1) bei ihren EMAH-Patienten messen können (Diller et al., 2005). Weitere Studien haben anhand von pulmonalen Funktionstests und Spiroergometrie-Daten zeigen können, dass die

Lungenabnormalität bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern dem Muster einer restriktiven Lungenerkrankung folgt (Pianosi, Johnson, Turchetta, & Johnson, 2009) (Ginde et al., 2013). Vor allem bei TOF-Patienten haben Cohen et al. eine hohe Prävalenz (76 % der Patienten) dieser Erkrankung feststellen können (S. B. Cohen et al., 2013). Die eventuell erlittenen multiplen Thorakotomien wirken sich nicht förderlich auf die Lungenfunktion aus, da sie die Entwicklung von Skoliosen/Kyphosen und folglich einer restriktiven Lungenphysiologie mit reduzierter Ausdauerfähigkeit nochmals fördern (Herrera-Soto, Vander Have, Barry-Lane, & Myers, 2007) (Ginde et al., 2013). Diese reduzierte Ausdauerfähigkeit ist, wie schon erwähnt, recht verbreitet bei EMAH (Rigolin et al., 1997) (Fredriksen et al., 2001) (Diller et al., 2005) und geht mit erhöhten Hospitalisierungsraten sowie Mortalität einher (Inuzuka et al., 2012) (Diller et al., 2005). Als Grund dafür wird oft eine kardiale Ursache gesucht. Diller et al. sowie Cohen et al. konnten allerdings zeigen, dass die stärksten Prädiktoren für die Ausdauerfähigkeit bei EMAH tatsächlich die pulmonale Funktion und die maximale Herzfrequenz sind (Diller et al., 2005) (S. B. Cohen et al., 2013).

### **Pulmonale Hypertonie**

Noch deutlicher fällt der Vergleich beim Auftreten der pulmonalen Hypertonie aus; hierunter litten nur 2,5 % der TOF-Patienten, während 40 % der PA/VSD-Patienten zum Ende unseres Beobachtungszeitraumes eine pulmonale Hypertonie entwickelt hatten. Dieser Unterschied verwundert nicht, wenn man die anatomischen Unterschiede zwischen den beiden Erkrankungen kennt.

Die Ätiologie der pulmonalen Hypertonie ist, auf TOF-Patienten bezogen, wahrscheinlich multifaktoriell, wie bereits in der Einleitung dargelegt. Wenn die Pulmonalarterien hypoplastisch angelegt sind, können sie sich nicht adäquat entwickeln oder wachsen. Werden sie dann postoperativ reperfundiert, kann dies zu pulmonaler Hypertonie führen (Rabinovitch, Herrera-deLeon, Castaneda, & Reid, 1981). Diese führt zu einer schlechteren Ausdauerfähigkeit und Lebensqualität (Ginde et al., 2013). Auch in anderen Studien zu Komorbiditäten bei EMAH-Patienten wurde die pulmonale Hypertonie mehrfach erwähnt und eine gehäufte Prävalenz beschrieben (Agarwal, Thombley, et al., 2019) (R. C. Neidenbach et al., 2018).

## **Nierenerkrankung**

Dimopoulos et al. haben die renale Dysfunktion als nicht-kardiale Nebenerkrankung ausgemacht, die wichtige Konsequenzen haben kann (Dimopoulos et al., 2008). Hierfür haben sie die Prävalenz von Nierendysfunktion bei 1102 EMAH und ihre Beziehung zum Outcome untersucht. Bei 9 % der Patienten wurde eine moderate bis starke renale Dysfunktion gefunden, was einen großen Einfluss auf die Mortalität hatte (Dimopoulos et al., 2008). Maurer et al. sahen bei 5,7 % der EMAH über dem vierzigsten Lebensjahr eine renale Dysfunktion oder Erkrankung. Von den EMAH unter vierzig Jahren hatten jedoch nur 2 % eine renale Erkrankung (Maurer et al., 2021).

Dies deckt sich in etwa mit den Ergebnissen unserer Studie; wir beobachteten bei 11,4 % des Patientenkollektivs im Laufe des Lebens eine Nierenerkrankung. Zu erklären ist dies durch Zustände von Zyanose, die die Nierenfunktion sowohl direkt durch chronische Hypoxie und Ischämie, als auch indirekt durch eine reaktive Polyzythämie und somit erhöhte Blutviskosität mit anschließenden glomerulären Schäden und verminderter Perfusion, beeinträchtigt (Buelow et al., 2013). Auch ist der kardiopulmonale Bypass schon mehrfach als Risikofaktor für postoperatives Nierenversagen beschrieben worden (Karkouti et al., 2009) (Stafford-Smith, Patel, Phillips-Bute, Shaw, & Swaminathan, 2008) (Dittrich et al., 2000). Die Gründe hierfür liegen wohl in transienten Hypoperfusionsphasen sowie in einer postoperativen systemischen Entzündungsreaktion. Falls eine linksventrikuläre kardiale Dysfunktion besteht, kann ebenfalls eine verschlechterte Nierenfunktion die Folge sein, nach dem gleichen Prinzip, wie dies auch bei einer erworbenen Herzinsuffizienz der Fall sein kann (Dimopoulos et al., 2008).

Natürlich gelten für EMAH-Patienten aber auch die traditionellen Risikofaktoren für eine Niereninsuffizienz, nämlich die arterielle Hypertonie, kardiale Dysfunktion, hohes Alter, Diuretika-Einnahme sowie die Einnahme nephrotoxischer Medikamente (Vaidya & Aeddula, 2020). Im Umkehrschluss hat die Niereninsuffizienz auch einen negativen Einfluss auf die Herzfunktion, und zwar durch einen gestörten Natrium-Haushalt, Volumenüberschuss, Anämie sowie arterielle Hypertonie, angekurbelt durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (de Silva et al., 2006). Dies spiegelt sich auch in einer höheren NYHA-Klasse von niereninsuffizienten EMAH-Patienten wider (Dimopoulos et al., 2008).

## **Schilddrüsenerkrankung**

In unserer Studie konnten wir bei 22,3 % des gemischten Patientenkollektivs eine Schilddrüsenerkrankung im Laufe des Lebens beobachten, wobei PAVSD-Patienten sogar in 32 % der Fälle betroffen waren. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen anderer Studien; Neidenbach et al. fanden bei 21 % ihrer EMAH Schilddrüsenerkrankungen vor (R. C. Neidenbach et al., 2018), Maurer et al. bei 12,7 % der EMAH-Ü40 (Maurer et al., 2021). Agarwal et al. fanden bei 6 % ihrer EMAH-Patienten Hypothyreosen vor (Agarwal, Thombley, et al., 2019).

Die hohe Anzahl an Hypo- und Hyperthyreosen ist eventuell bedingt durch das oft Syndrom-gekoppelte Vorkommen von angeborenen Herzfehlern und Schilddrüsenerkrankungen sowie dem unter EMAH-Patienten weit verbreiteten Einsatz jodhaltiger Antiarrhythmika, wie beispielsweise Amiodaron (Agarwal, Thombley, et al., 2019) (B. Marino et al., 1996) (Digilio, Marino, Giannotti, & Dallapiccola, 1996) (Digilio, Marino, Giannotti, Toscano, & Dallapiccola, 1997) (Stratton & Payne, 1997) (Maeda et al., 2000) (Boudjemline et al., 2001).

## **Lebererkrankung**

In unserer Studie entwickelten 16,4 % des Patientenkollektivs im Laufe des Follow-ups eine Lebererkrankung. Dies könnte einer möglichen Rechtsherzschwäche im Rahmen des angeborenen Herzfehlers mit Blutrückstau in die Leber und anschließender Leberfibrose geschuldet sein, wie dies z. B. auch bei erworbenen Herzerkrankungen der Fall sein kann (Asrani et al., 2012). Auch Agarwal et al. und Neidenbach et al. haben ein gehäuftes Auftreten von Lebererkrankungen bei EMAH-Patienten beschrieben (Agarwal, Thombley, et al., 2019) (R. C. Neidenbach et al., 2018).

## **Depression und Angststörung**

In unserer Studie entwickelten 9,2 % des Patientenkollektivs eine Depression, was nach Angaben des Robert-Koch-Institutes exakt der deutschlandweiten Depression-Prävalenzrate von 2019 entspricht (Hapke, Cohrdes, & Nübel, 2019). Maurer et al. fanden mit 8,8 % eine sehr ähnliche Rate an mentalen Störungen und Verhaltensstörungen vor (Maurer et al., 2021).



Mehrere Studien fanden bei EMAH-Patienten sogar erhöhte Prävalenzen neurokognitiver Erkrankungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung vor (Kovacs et al., 2009) (Bromberg, Beasley, D'Angelo, Landzberg, & DeMaso, 2003) (Horner, Liberthson, & Jellinek, 2000) (Jackson, Leslie, & Hondorp, 2018) (Pauliks, 2013). Auch Westhoff et al. fanden in einer großen deutschen Studie bei EMAH eine erhöhte Prävalenz mentaler Erkrankungen generell gegenüber nicht-EMAH vor (Westhoff-Bleck et al., 2016), dabei machten Angststörungen den Großteil der Erkrankungen aus. Dies zeigt, dass mit der erhöhten Anzahl an EMAH-Patienten, die ein fortgeschrittenes Erwachsenenalter erreichen, auch Probleme bezüglich neurokognitiver Erkrankungen vermehrt in den Vordergrund rücken (Andonian et al., 2018).

Eine Erklärung ist wohl, dass EMAH-Patienten viele traumatisierende und beängstigende Ereignisse, wie häufige Hospitalisierungen und medizinische Eingriffe, in ihrer Kindheit erleben mussten, was solche Krankheiten begünstigen könnte (B. S. Marino et al., 2012) (van Rijen et al., 2004). Vor allem beim Eintritt ins Erwachsenenalter fühlen sich die Patienten oft überwältigt durch die Anzahl an Entscheidungen, die sie bezüglich ihrer weiteren Behandlung treffen müssen. Dazu kommen die Ängste, keinen Partner zu finden, keine Kinder bekommen zu können oder schlichtweg Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung (Horner et al., 2000). Diese psychiatrischen Erkrankungen sind keineswegs zu vernachlässigen; bei Depressionen nach Herzinfarkten konnten schlechtere Outcomes nachgewiesen werden (Lichtman et al., 2014) (Park, Tahk, & Bae, 2015) (van Melle et al., 2004) (Watkins et al., 2013). Auch von erworbenen Herzinsuffizienzen weiß man, dass zugleich auftretende Depressionen einen negativen Einfluss auf die kardiovaskuläre Funktion, Morbidität sowie Mortalität haben können (Lane, Chong, & Lip, 2005).

### **Zerebrovaskuläre Ereignisse und Entwicklungsstörungen**

Wie bereits erwähnt, wurden nach dem Einsatz von kardiopulmonalem Bypass mit hypothermischem Kreislaufstillstand schon des Öfteren Entwicklungsstörungen im Bereich von Intelligenz, akademischem Abschneiden, Exekutivfunktion, Sprache und motorischen Fähigkeiten beschrieben (Miller, Tesman, Ramer, Baylen, & Myers, 1996) (Limperopoulos et al., 2002) (Fallon, Aparicio, Elliott, & Kirkham, 1995). Dies ist wahrscheinlich bedingt durch Emboli im zentralen Nervensystem oder Perioden

globaler zerebraler Ischämie, die während solcher Eingriffen auftreten können (Shillingford & Wernovsky, 2004) (Kurth, Steven, Nicolson, & Jacobs, 1997). Hoffman et al. haben in einer sehr groß angelegten Studie mit über 25.000 EMAH-Patienten eine erhöhte Inzidenz von Schlaganfällen zeigen können. Hierbei war auffällig, dass die Patienten mit zerebralen Ischämiegeschehen signifikant weniger häufig im Sinusrhythmus waren (Hoffmann et al., 2010). Agarwal et al. beschrieben in ihrer Studie eine Schlaganfall-Prävalenz von 1,09 % bei EMAH-Patienten und von 0,15 % bei gleichaltrigen Nicht-EMAH-Patienten (Agarwal, Thombley, et al., 2019). Maurer et al. beobachteten sogar bei 6,3 % der EMAH-Patienten im mittleren Alter Schlaganfallgeschehen (Maurer et al., 2021). In unserer Kohorte erlitten 7,2 % der Patienten während des Follow-ups einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke. Diese Zahlen sind dramatisch hoch und sollten aufhorchen lassen.

### 4.3 Ausblick

Leider ist eine Primär- und Sekundärprävention für erworbene kardiovaskuläre Erkrankungen bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern immer noch nicht fest verankert (Bauer et al., 2019). So haben Studien beispielsweise gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit für ein regelrechtes Tumorscreening oder eine angemessene Statintherapie bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern geringer ist als bei der Allgemeinbevölkerung (Christman, Castro-Zarraga, Defaria Yeh, Liberthson, & Bhatt, 2013) (Flannery et al., 2018). Auch Neidenbach et al. sowie Seidel et al. konnten zeigen, dass EMAH medizinisch unterversorgt sind (R. Neidenbach et al., 2017) (Lavinia Seidel et al., 2020). Deshalb scheint die Zukunft unserer Patienten bedroht, wenn man die Wichtigkeit von Komorbiditäten in den erwähnten Studien und die Prävalenz von Komorbiditäten in unserer jüngeren Kohorte bedenkt. Präventive Maßnahmen und Strategien werden dringend benötigt.

Neue Scoring-Systeme könnten zu einer verbesserten Identifikation von Risikopatienten für einen schlechten Outcome führen. Norozi et al. versuchten, bei korrektiv operierten TOF-Patienten eine Methode zu entwickeln, um klinisch noch inapparente Herzinsuffizienzen frühzeitig zu demaskieren (Norozi et al., 2006). Hierfür untersuchten sie Echokardiografie-Befunde (genauer: Tei-Index) (Pellett, Tolar, Merwin, & Kerut, 2004), Spiroergometrie-Befunde (genauer: VO<sub>2</sub>-Max) und

neurohormonale Konzentrationen im Blut (genauer: NT-pro-BNP-Spiegel). Sie stützten sich dabei auf frühere Erkenntnisse, die einen Zusammenhang zwischen NT-pro-BNP-Anstieg und ventrikulärer Dysfunktion herstellen konnten (Bolger et al., 2002) (Norozi et al., 2005). Andere Quellen beschrieben zuvor eine Korrelation zwischen NT-pro-BNP-Anstieg und erhöhter Mortalität bei korrektiv operierten TOF-Patienten (Heng et al., 2015) (Giannakoulas, Mouratoglou, & Karvounis, 2015). Cohen et al. entwickelten kürzlich einen Risikoscore für EMAH-Patienten, der die 1-Jahres-Wahrscheinlichkeit, aufgrund von Herzinsuffizienz hospitalisiert zu werden, wiedergeben soll (S. Cohen et al., 2021). Zu den einbezogenen Faktoren gehören u. a. ein Alter über fünfzig Jahre, männliches Geschlecht, pulmonalarterielle Hypertonie und koronare Herzerkrankung. Dieser Score könnte in Zukunft weiterhelfen, Risikopatienten zu identifizieren und nach bestem vorhandenem Wissen zu therapieren.

Aber auch andere, einfachere Maßnahmen könnten für ein verlängertes Überleben eine Rolle spielen. So untersuchten Mylotte et al. den Einfluss des Behandlungsortes auf das Überleben bei EMAH-Patienten und fanden heraus, dass die Mortalität von EMAH drastisch reduziert werden kann, wenn sie sich an spezialisierte Zentren anbinden (Mylotte et al., 2014). Die Anzahl der von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zertifizierten EMAH-Zentren in Deutschland ist in den letzten Jahren steigend; aktuell (Stand 17.10.2022) gibt es deutschlandweit 22 überregionale EMAH-Zentren. Durch Bündelung des Fachwissens und optimierte Behandlungswege soll eine bessere Patientenversorgung gewährleistet werden. Über diese vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten müssen die behandelnden Hausärzte sowie die Patienten jedoch besser aufgeklärt werden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass es viele interessante Ansätze gibt, anhand derer man Fortschritte in der Prävention von unerwünschten kardialen Ereignissen (MACE) sowie längere Überlebenszeiten bei EMAH mit TOF oder PAVSD erzielen könnte. Einige Fortschritte sind diesbezüglich schon gemacht worden. Da die betroffenen Patientenkohorten jedoch, wie bereits erwähnt, zügig wachsen und damit unser Gesundheitssystem wahrscheinlich vor große und teils ungeahnte Herausforderungen stellen werden, muss sich unser Fokus noch mehr auf eine adäquate Prävention richten.

## 5. Limitationen

Eine Limitation unserer Studie ist ihre retrospektive Natur, mit all ihren offensichtlichen Nachteilen. So konnte man nur mit den Daten arbeiten, die in den Patientenakten des DHM vorhanden waren und keine Zusatzdaten erheben, da die Patienten zum Erhebungszeitpunkt nicht mehr vor Ort waren oder beträchtlich älter waren. Bei manchen Patienten fehlten Variablen wie die NYHA-Klasse oder NT-pro-BNP-Werte. Außerdem wurden kardiopulmonale Belastungstests zur Objektivierung der Belastungskapazität nicht regelmäßig durchgeführt, kardiale MRT-Daten waren nicht bei allen Patienten vorhanden. Auch war die Todesursache nicht bei allen Patienten bekannt. Der Anteil an Patienten mit Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt war zudem relativ limitiert (13,6 % der gesamten Kohorte).

## 6. Zusammenfassung

In den letzten Jahrzehnten konnten bei der Behandlung der Fallot'schen Tetralogie und der Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt bedeutende Fortschritte erzielt werden, sodass die Patienten nun oftmals ein hohes Erwachsenenalter erreichen. Erwachsene mit Fallot'scher Tetralogie oder Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt leiden unter signifikanter Morbidität und Mortalität. Das Ziel dieser retrospektiven Kohortenstudie war es, bei einer Patientenkohorte von Erwachsenen mit Fallot'schen Tetralogie oder Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt über einem Alter von 40 Jahren die aktuelle Morbidität und Mortalität zu erfassen und Risikofaktoren für einen schlechten Outcome zu identifizieren.

Unsere Studie konnte zeigen, dass eine höhere NYHA-Klasse mit einem schlechteren klinischen Verlauf einhergeht. Zudem sahen wir, dass das Alter der Patienten zum OP-Zeitpunkt für das Überleben entscheidend ist. Hierbei muss man berücksichtigen, dass sich die operative Herangehensweise bei PA/VSD-Patienten aufgrund des schwerwiegenderen Krankheitsgrades zu der Herangehensweise bei TOF-Patienten unterscheidet. Der Unterschied im Schweregrad beider Erkrankungen spiegelte sich in unserer Studie auch bei der Rate an Nebenerkrankungen, dem Alter bei

Pulmonalklappenersatz sowie dem generellen Überleben wider. Die Studie zeigte zudem, dass eine hohe Anzahl von Komorbiditäten bei TOF- und PA/VSD-Patienten über einem Alter von vierzig Jahren vorhanden ist, mehr noch als beim gleichaltrigen Gegenpart ohne AHF. Diese Erkrankungen sind oft kardialen Ursprungs, jedoch sind auch andere Organtrakte betroffen. Die Patienten mussten zudem überdurchschnittlich oft Gesundheitsleistungen in Anspruch nehmen.

Allerdings ist es immer noch so, dass der Prävention von Folgeerkrankungen bei EMAH zu wenig Aufmerksamkeit gewidmet wird. Auch besteht in gewissen Lebensjahren ein erhöhtes Risiko, die Patienten aus den Augen zu verlieren, weil sie aus unterschiedlichsten Gründen nicht mehr kardiologisch oder ärztlich angebunden sind. Hier gehen wichtige Jahre verloren, die für die Patienten fatale Folgen haben können. Begleitend zu den Kontrolluntersuchungen des angeborenen Herzfehlers werden systematisch angesetzte Vorsorgeuntersuchungen für Folgeerkrankungen dringend benötigt. Auch sollten die Patienten an zertifizierte EMAH-Zentren überwiesen werden. Mehrere Konzepte und diagnostische Möglichkeiten bezüglich einer besseren Prävention und vorzeitigen Behandlung von Risikozuständen existieren bereits, nur muss man auch methodisch darauf zurückgreifen. So könnte man das Überleben der Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern nochmals steigern. Ein Schritt in die richtige Richtung sind die kürzlich neu veröffentlichten Leitlinien zu Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (Baumgartner et al., 2020).

Zusammenfassend kann man sagen, dass TOF- und PA/VSD-Patienten durch stetig verbesserte Therapiemöglichkeiten immer älter werden. Verschiedene Faktoren, wie NYHA-Klasse oder Alter zum OP-Zeitpunkt, sind für das Überleben entscheidend. Im steigenden Alter erleiden EMAH mit TOF oder PA/VSD vermehrt Komorbiditäten, und dies zu einem früheren Zeitpunkt als die Allgemeinbevölkerung. Diese Komorbiditäten führen zu einer vermehrten Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen sowie zu einer erhöhten Mortalität. Der Fokus der Ärzte muss sich vermehrt auf eine frühzeitige Erkennung von auftretenden Komorbiditäten richten, um Folgeschäden zu minimieren. Dazu müssen bessere Vorsorgekonzepte und -strategien entwickelt und folglich auch angewandt werden.

## 7. Wissenschaftliche Arbeit

### 7.1 Kongressbeiträge

1. American Heart Association (AHA) Chicago 2018, Poster:

Hock J, Schwall L, Pujol C, Hager A, Oberhoffer R, Ewert P, Tutarel O.

Abstract 13352: Determinants of Outcome in Adults Over the Age of 40 Years With Tetralogy of Fallot or Pulmonary Atresia With VSD. In: Scientific Sessions American Heart Association. Originally published 5 Nov 2018 Circulation. 2018;138:A13352.

2. American Heart Association (AHA) Chicago 2018, Poster:

Hock J, Schwall L, Pujol C, Hager A, Oberhoffer R, Ewert P, Tutarel O.

Abstract 13361: Patients With Tetralogy of Fallot or Pulmonary Atresia With Ventricular Septal Defect Over the Age of 40 Years: A Population With High Resource Utilization and High Morbidity. In: Scientific Sessions American Heart Association. Originally published 5 Nov 2018 Circulation. 2018;138:A13361.

3. Deutschland-Österreich-Schweiz (D-A-CH)-Symposium Wien 2019, Poster:

Schwall L, Hock J, Pujol C, Hager A, Oberhoffer R, Ewert P, Tutarel O.

"Prognostic factors in adults over the age of 40 years with Tetralogy of Fallot or pulmonary atresia"

4. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK) Wiesbaden 2019, Vortrag von Hock J:

Hock J, Schwall L, Pujol C, Hager A, Oberhoffer R, Ewert P, Tutarel O.

"Comorbidities are present in a significant proportion of patients with Tetralogy of Fallot or pulmonary atresia with ventricular septal defect over the age of 40 years"

## 7.2 Publikationsverzeichnis

1. Journal of Clinical Medicine, Cardiology, 05/2020

Hock J, Schwall L, Pujol C, Hager A, Oberhoffer R, Ewert P, Tutarel O.

"Tetralogy of Fallot or Pulmonary Atresia with Ventricular Septal Defect after the Age of 40 Years: A Single Center Study"

(J. Hock et al., 2020)

2. Circulation, 11/2018

Hock J, Schwall L, Pujol C, Hager A, Oberhoffer R, Ewert P, Tutarel O.

Abstract 13352: "Determinants of Outcome in Adults Over the Age of 40 Years With Tetralogy of Fallot or Pulmonary Atresia With VSD". In: Scientific Sessions American Heart Association. Originally published 5 Nov 2018 Circulation. 2018;138:A13352.

(Julia Hock et al., 2018a)

3. Circulation, 11/2018

Hock J, Schwall L, Pujol C, Hager A, Oberhoffer R, Ewert P, Tutarel O.

Abstract 13361: "Patients With Tetralogy of Fallot or Pulmonary Atresia With Ventricular Septal Defect Over the Age of 40 Years: A Population With High Resource Utilization and High Morbidity". In: Scientific Sessions American Heart Association. Originally published 5 Nov 2018 Circulation. 2018;138:A13361.

(Julia Hock et al., 2018b)

## 8. Literaturverzeichnis

- Aboulhosn, J. A., Lluri, G., Gurvitz, M. Z., Khairy, P., Mongeon, F. P., Kay, J., . . . Broberg, C. S. (2013). Left and right ventricular diastolic function in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Can J Cardiol*, 29(7), 866-872. doi:10.1016/j.cjca.2012.11.003
- Afilalo, J., Therrien, J., Pilote, L., Ionescu-Iltu, R., Martucci, G., & Marelli, A. J. (2011). Geriatric congenital heart disease: burden of disease and predictors of mortality. *J Am Coll Cardiol*, 58(14), 1509-1515. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.041
- Agarwal, A., Dudley, C. W., Nah, G., Hayward, R., & Tseng, Z. H. (2019). Clinical Outcomes During Admissions for Heart Failure Among Adults With Congenital Heart Disease. *J Am Heart Assoc*, 8(16), e012595. doi:10.1161/jaha.119.012595
- Agarwal, A., Thombly, R., Broberg, C. S., Harris, I. S., Foster, E., Mahadevan, V. S., . . . Dudley, R. A. (2019). Age- and Lesion-Related Comorbidity Burden Among US Adults With Congenital Heart Disease: A Population-Based Study. *J Am Heart Assoc*, 8(20), e013450. doi:10.1161/jaha.119.013450
- Ahmad, U., Fatimi, S. H., Naqvi, I., Atiq, M., Moizuddin, S. S., Sheikh, K. B., . . . Javed, M. A. (2008). Modified Blalock-Taussig shunt: immediate and short-term follow-up results in neonates. *Heart Lung Circ*, 17(1), 54-58. doi:10.1016/j.hlc.2007.06.003
- Alonso-Gonzalez, R., Borgia, F., Diller, G. P., Inuzuka, R., Kempny, A., Martinez-Naharro, A., . . . Gatzoulis, M. A. (2013). Abnormal lung function in adults with congenital heart disease: prevalence, relation to cardiac anatomy, and association with survival. *Circulation*, 127(8), 882-890. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126755
- Andonian, C., Beckmann, J., Biber, S., Ewert, P., Freilinger, S., Kaemmerer, H., . . . Neidenbach, R. C. (2018). Current research status on the psychological situation of adults with congenital heart disease. *Cardiovasc Diagn Ther*, 8(6), 799-804. doi:10.21037/cdt.2018.12.06
- Andrews, R. M., & Elixhauser, A. (2006). The National Hospital Bill: Growth Trends and 2005 Update on the Most Expensive Conditions by Payer: Statistical Brief #42. In *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US).
- Asrani, S. K., Asrani, N. S., Freese, D. K., Phillips, S. D., Warnes, C. A., Heimbach, J., & Kamath, P. S. (2012). Congenital heart disease and the liver. *Hepatology*, 56(3), 1160-1169. doi:10.1002/hep.25692
- Auricchio, A., Hudnall, J. H., Schloss, E. J., Sterns, L. D., Kurita, T., Meijer, A., . . . Rogers, T. (2017). Inappropriate shocks in single-chamber and subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review and meta-analysis. *Europace*, 19(12), 1973-1980. doi:10.1093/europace/euw415
- Babu-Narayan, S. V., Kilner, P. J., Li, W., Moon, J. C., Goktekin, O., Davlouros, P. A., . . . Gatzoulis, M. A. (2006). Ventricular fibrosis suggested by cardiovascular magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of fallot and its relationship to adverse markers of clinical outcome. *Circulation*, 113(3), 405-413. doi:10.1161/circulationaha.105.548727
- Babu-Narayan, S. V., Uebing, A., Davlouros, P. A., Kemp, M., Davidson, S., Dimopoulos, K., . . . Gatzoulis, M. A. (2012). Randomised trial of ramipril in repaired tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation: the APPROPRIATE



- study (Ace inhibitors for Potential PRevention Of the deleterious effects of Pulmonary Regurgitation In Adults with repaired TEtralogy of Fallot). *Int J Cardiol*, 154(3), 299-305. doi:10.1016/j.ijcard.2010.09.057
- Bacha, E. A., Scheule, A. M., Zurakowski, D., Erickson, L. C., Hung, J., Lang, P., . . . Jonas, R. A. (2001). Long-term results after early primary repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 122(1), 154-161. doi:10.1067/mtc.2001.115156
- Bailliard, F., & Anderson, R. H. (2009). Tetralogy of Fallot. *Orphanet J Rare Dis*, 4, 2. doi:10.1186/1750-1172-4-2
- Bauer, U. M. M., Korten, M. A., Diller, G. P., Helm, P., Baumgartner, H., Ewert, P., & Tutarel, O. (2019). Cardiovascular risk factors in adults with congenital heart defects - Recognised but not treated? An analysis of the German National Register for Congenital Heart Defects. *Int J Cardiol*, 277, 79-84. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.009
- Baumgartner, H., Bonhoeffer, P., De Groot, N. M., de Haan, F., Deanfield, J. E., Galie, N., . . . Walma, E. (2010). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*, 31(23), 2915-2957. doi:10.1093/eurheartj/ehq249
- Baumgartner, H., De Backer, J., Babu-Narayan, S. V., Budts, W., Chessa, M., Diller, G. P., . . . Zeppenfeld, K. (2020). 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehaa554
- Becker, A. E., Connor, M., & Anderson, R. H. (1975). Tetralogy of Fallot: a morphometric and geometric study. *Am J Cardiol*, 35(3), 402-412. doi:10.1016/0002-9149(75)90034-x
- Bernier, M., Marelli, A. J., Pilote, L., Bouchardy, J., Bottega, N., Martucci, G., & Therrien, J. (2010). Atrial arrhythmias in adult patients with right- versus left-sided congenital heart disease anomalies. *Am J Cardiol*, 106(4), 547-551. doi:10.1016/j.amjcard.2010.03.068
- Bertranou, E. G., Blackstone, E. H., Hazelrig, J. B., Turner, M. E., & Kirklin, J. W. (1978). Life expectancy without surgery in tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*, 42(3), 458-466. doi:10.1016/0002-9149(78)90941-4
- Bielefeld, M. R., Bishop, D. A., Campbell, D. N., Mitchell, M. B., Grover, F. L., & Clarke, D. R. (2001). Reoperative homograft right ventricular outflow tract reconstruction. *Ann Thorac Surg*, 71(2), 482-487; discussion 487-488. doi:10.1016/s0003-4975(00)02521-2
- Billett, J., Cowie, M. R., Gatzoulis, M. A., Vonder Muhll, I. F., & Majeed, A. (2008). Comorbidity, healthcare utilisation and process of care measures in patients with congenital heart disease in the UK: cross-sectional, population-based study with case-control analysis. *Heart*, 94(9), 1194-1199. doi:10.1136/hrt.2007.122671
- Billett, J., Majeed, A., Gatzoulis, M., & Cowie, M. (2008). Trends in hospital admissions, in-hospital case fatality and population mortality from congenital heart disease in England, 1994 to 2004. *Heart*, 94(3), 342-348. doi:10.1136/hrt.2006.113787
- BLALOCK, A., & TAUSSIG, H. B. (1945). THE SURGICAL TREATMENT OF MALFORMATIONS OF THE HEART: IN WHICH THERE IS PULMONARY STENOSIS OR PULMONARY ATRESIA. *Journal of the American Medical Association*, 128(3), 189-202. doi:10.1001/jama.1945.02860200029009
- Bokma, J. P., de Wilde, K. C., Vliegen, H. W., van Dijk, A. P., van Melle, J. P., Meijboom, F. J., . . . Bouma, B. J. (2017). Value of Cardiovascular Magnetic

- Resonance Imaging in Noninvasive Risk Stratification in Tetralogy of Fallot. *JAMA Cardiol*, 2(6), 678-683. doi:10.1001/jamacardio.2016.5818
- Bokma, J. P., Winter, M. M., Kuijpers, J. M., Jongbloed, M. R., Duijnhouwer, A. L., Hoendermis, E. S., . . . Bouma, B. J. (2017). Role of Acquired Cardiovascular Disease in Tetralogy of Fallot Patients >50 Years of Age. *J Am Coll Cardiol*, 69(19), 2465-2466. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.529
- Bokma, J. P., Winter, M. M., Oosterhof, T., Vliegen, H. W., van Dijk, A. P., Hazekamp, M. G., . . . Bouma, B. J. (2016). Preoperative thresholds for mid-to-late haemodynamic and clinical outcomes after pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot. *Eur Heart J*, 37(10), 829-835. doi:10.1093/eurheartj/ehv550
- Bokma, J. P., Winter, M. M., van Dijk, A. P., Vliegen, H. W., van Melle, J. P., Meijboom, F. J., . . . Bouma, B. J. (2018). Effect of Losartan on Right Ventricular Dysfunction: Results From the Double-Blind, Randomized REDEFINE Trial (Right Ventricular Dysfunction in Tetralogy of Fallot: Inhibition of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System) in Adults With Repaired Tetralogy of Fallot. *Circulation*, 137(14), 1463-1471. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031438
- Bokma, J. P., Winter, M. M., Vehmeijer, J. T., Vliegen, H. W., van Dijk, A. P., van Melle, J. P., . . . Bouma, B. J. (2017). QRS fragmentation is superior to QRS duration in predicting mortality in adults with tetralogy of Fallot. *Heart*, 103(9), 666-671. doi:10.1136/heartjnl-2016-310068
- Bolger, A. P., Sharma, R., Li, W., Leenarts, M., Kalra, P. R., Kemp, M., . . . Gatzoulis, M. A. (2002). Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation*, 106(1), 92-99. doi:10.1161/01.cir.0000020009.30736.3f
- Boneva, R. S., Botto, L. D., Moore, C. A., Yang, Q., Correa, A., & Erickson, J. D. (2001). Mortality associated with congenital heart defects in the United States: trends and racial disparities, 1979-1997. *Circulation*, 103(19), 2376-2381. doi:10.1161/01.cir.103.19.2376
- Bonhoeffer, P., Boudjemline, Y., Saliba, Z., Merckx, J., Aggoun, Y., Bonnet, D., . . . Kachaner, J. (2000). Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet*, 356(9239), 1403-1405. doi:10.1016/s0140-6736(00)02844-0
- Book, W. M. (2005). Heart failure in the adult patient with congenital heart disease. *J Card Fail*, 11(4), 306-312. doi:10.1016/j.cardfail.2004.08.162
- Boudjemline, Y., Fermont, L., Le Bidois, J., Lyonnet, S., Sidi, D., & Bonnet, D. (2001). Prevalence of 22q11 deletion in fetuses with conotruncal cardiac defects: a 6-year prospective study. *J Pediatr*, 138(4), 520-524. doi:10.1067/mpd.2001.112174
- Broberg, C. S., & Burchill, L. J. (2015). Myocardial factor revisited: The importance of myocardial fibrosis in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*, 189, 204-210. doi:10.1016/j.ijcard.2015.04.064
- Bromberg, J. I., Beasley, P. J., D'Angelo, E. J., Landzberg, M., & DeMaso, D. R. (2003). Depression and anxiety in adults with congenital heart disease: a pilot study. *Heart Lung*, 32(2), 105-110. doi:10.1067/mhl.2003.26
- Budts, W., Roos-Hesselink, J., Rädle-Hurst, T., Eicken, A., McDonagh, T. A., Lambrinou, E., . . . Frogoudaki, A. A. (2016). Treatment of heart failure in adult congenital heart disease: a position paper of the Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease and the Heart Failure Association of the European

- Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 37(18), 1419-1427.  
doi:10.1093/eurheartj/ehv741
- Buelow, M. W., Dall, A., Bartz, P. J., Tweddell, J. S., Sowinski, J., Rudd, N., . . . Earing, M. G. (2013). Renal dysfunction is common among adults after palliation for previous tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol*, 34(1), 165-169. doi:10.1007/s00246-012-0408-3
- Burchill, L. J., Gao, L., Kovacs, A. H., Opotowsky, A. R., Maxwell, B. G., Minnier, J., . . . Broberg, C. S. (2018). Hospitalization Trends and Health Resource Use for Adult Congenital Heart Disease-Related Heart Failure. *J Am Heart Assoc*, 7(15), e008775. doi:10.1161/jaha.118.008775
- Busch, M. A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E., & Gosswald, A. (2013). [Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 656-660. doi:10.1007/s00103-012-1659-0
- Carvalho, J. S., Shinebourne, E. A., Busst, C., Rigby, M. L., & Redington, A. N. (1992). Exercise capacity after complete repair of tetralogy of Fallot: deleterious effects of residual pulmonary regurgitation. *Br Heart J*, 67(6), 470-473. doi:10.1136/hrt.67.6.470
- Christman, M. P., Castro-Zarraga, M., Defaria Yeh, D., Liberthson, R. R., & Bhatt, A. B. (2013). Adequacy of cancer screening in adult women with congenital heart disease. *ISRN Cardiol*, 2013, 827696. doi:10.1155/2013/827696
- Cohen, S., Liu, A., Wang, F., Guo, L., Brophy, J. M., Abrahamowicz, M., . . . Marelli, A. J. (2021). Risk prediction models for heart failure admissions in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*, 322, 149-157. doi:10.1016/j.ijcard.2020.08.039
- Cohen, S. B., Ginde, S., Bartz, P. J., & Earing, M. G. (2013). Extracardiac complications in adults with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*, 8(5), 370-380. doi:10.1111/chd.12080
- Coutu, M., Poirier, N. C., Dore, A., Carrier, M., & Perrault, L. P. (2004). Late myocardial revascularization in patients with tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg*, 77(4), 1454-1455. doi:10.1016/s0003-4975(03)01001-4
- Cusimano, R. J., & Guest, C. (1996). Coronary artery disease following repair of tetralogy of Fallot: implications and management. *Can J Cardiol*, 12(2), 172-174.
- Davis, J. T., Teske, D. W., Allen, H. D., Cohen, D. M., & Schauer, G. M. (1996). Anomalous course of the left main coronary artery in tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg*, 61(1), 229-231. doi:10.1016/0003-4975(95)00742-3
- de Silva, R., Nikitin, N. P., Witte, K. K., Rigby, A. S., Goode, K., Bhandari, S., . . . Cleland, J. G. (2006). Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J*, 27(5), 569-581. doi:10.1093/eurheartj/ehi696
- Dean, P. N., Gillespie, C. W., Greene, E. A., Pearson, G. D., Robb, A. S., Berul, C. I., & Kaltman, J. R. (2015). Sports Participation and Quality of Life in Adolescents and Young Adults with Congenital Heart Disease. *Congenital Heart Disease*, 10(2), 169-179. doi:<https://doi.org/10.1111/chd.12221>
- Digilio, M. C., Marino, B., Giannotti, A., & Dallapiccola, B. (1996). Exclusion of 22q11 deletion in Noonan syndrome with tetralogy of Fallot. *Am J Med Genet*, 62(4), 413-414. doi:10.1002/ajmg.1320620404

- Digilio, M. C., Marino, B., Giannotti, A., Toscano, A., & Dallapiccola, B. (1997). Recurrence risk figures for isolated tetralogy of Fallot after screening for 22q11 microdeletion. *J Med Genet*, *34*(3), 188-190. doi:10.1136/jmg.34.3.188
- Diller, G. P., Dimopoulos, K., Okonko, D., Li, W., Babu-Narayan, S. V., Broberg, C. S., . . . Gatzoulis, M. A. (2005). Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*, *112*(6), 828-835. doi:10.1161/circulationaha.104.529800
- Diller, G. P., Kempny, A., Alonso-Gonzalez, R., Swan, L., Uebing, A., Li, W., . . . Gatzoulis, M. A. (2015). Survival Prospects and Circumstances of Death in Contemporary Adult Congenital Heart Disease Patients Under Follow-Up at a Large Tertiary Centre. *Circulation*, *132*(22), 2118-2125. doi:10.1161/circulationaha.115.017202
- Dimopoulos, K., Diller, G. P., Koltsida, E., Pijuan-Domenech, A., Papadopoulou, S. A., Babu-Narayan, S. V., . . . Gatzoulis, M. A. (2008). Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. *Circulation*, *117*(18), 2320-2328. doi:10.1161/circulationaha.107.734921
- Dittrich, S., Kurschat, K., Dahnert, I., Vogel, M., Muller, C., Alexi-Meskishvili, V., & Lange, P. E. (2000). Renal function after cardiopulmonary bypass surgery in cyanotic congenital heart disease. *Int J Cardiol*, *73*(2), 173-179. doi:10.1016/s0167-5273(00)00217-5
- Dulfer, K., Helbing, W. A., & Utens, E. M. W. J. (2017). The Influence of Exercise Training on Quality of Life and Psychosocial Functioning in Children with Congenital Heart Disease: A Review of Intervention Studies. *Sports (Basel, Switzerland)*, *5*(1), 13. doi:10.3390/sports5010013
- Engelfriet, P. M., Drenthen, W., Pieper, P. G., Tijssen, J. G., Yap, S. C., Boersma, E., & Mulder, B. J. (2008). Smoking and its effects on mortality in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*, *127*(1), 93-97. doi:10.1016/j.ijcard.2007.05.008
- Engelings, C. C., Helm, P. C., Abdul-Khalik, H., Asfour, B., Bauer, U. M., Baumgartner, H., . . . Tutarel, O. (2016). Cause of death in adults with congenital heart disease - An analysis of the German National Register for Congenital Heart Defects. *Int J Cardiol*, *211*, 31-36. doi:10.1016/j.ijcard.2016.02.133
- Fallon, P., Aparicio, J. M., Elliott, M. J., & Kirkham, F. J. (1995). Incidence of neurological complications of surgery for congenital heart disease. *Arch Dis Child*, *72*(5), 418-422. doi:10.1136/adc.72.5.418
- Fallot, E. (1888). Contribution a l'anatomie pathologique de la maladie bleue (cyanotic cardiaque). *Marseille méd*, *25*, 77,138,207,341,403.
- Fellows, K. E., Freed, M. D., Keane, J. F., Praagh, R., Bernhard, W. F., & Castaneda, A. C. (1975). Results of routine preoperative coronary angiography in tetralogy of Fallot. *Circulation*, *51*(3), 561-566. doi:10.1161/01.cir.51.3.561
- Flannery, L. D., Fahed, A. C., DeFaria Yeh, D., Youniss, M. A., Barinsky, G. L., Stefanescu Schmidt, A. C., . . . Bhatt, A. B. (2018). Frequency of Guideline-Based Statin Therapy in Adults With Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol*, *121*(4), 485-490. doi:10.1016/j.amjcard.2017.11.009
- Fredriksen, P. M., Veldtman, G., Hechter, S., Therrien, J., Chen, A., Warsi, M. A., . . . Webb, G. (2001). Aerobic capacity in adults with various congenital heart diseases. *Am J Cardiol*, *87*(3), 310-314. doi:10.1016/s0002-9149(00)01364-3
- Frigiola, A., Redington, A. N., Cullen, S., & Vogel, M. (2004). Pulmonary regurgitation is an important determinant of right ventricular contractile dysfunction in

- patients with surgically repaired tetralogy of Fallot. *Circulation*, 110(11 Suppl 1), li153-157. doi:10.1161/01.CIR.0000138397.60956.c2
- Fyfe, A., Perloff, J. K., Niwa, K., Child, J. S., & Miner, P. D. (2005). Cyanotic congenital heart disease and coronary artery atherogenesis. *Am J Cardiol*, 96(2), 283-290. doi:10.1016/j.amjcard.2005.03.060
- Galie, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., . . . Hoeper, M. (2016). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 37(1), 67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
- Garne, E., Olsen, M. S., Johnsen, S. P., Hjortdal, V., Andersen, H., Nissen, H., . . . Videbaek, J. (2012). How do we define congenital heart defects for scientific studies? *Congenit Heart Dis*, 7(1), 46-49. doi:10.1111/j.1747-0803.2011.00581.x
- Gatzoulis, M. A., Balaji, S., Webber, S. A., Siu, S. C., Hokanson, J. S., Poile, C., . . . Redington, A. N. (2000). Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet*, 356(9234), 975-981. doi:10.1016/s0140-6736(00)02714-8
- Gatzoulis, M. A., Freeman, M. A., Siu, S. C., Webb, G. D., & Harris, L. (1999). Atrial arrhythmia after surgical closure of atrial septal defects in adults. *N Engl J Med*, 340(11), 839-846. doi:10.1056/nejm199903183401103
- Gatzoulis, M. A., Till, J. A., Somerville, J., & Redington, A. N. (1995). Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation*, 92(2), 231-237. doi:10.1161/01.cir.92.2.231
- Georgiev, S., Ewert, P., Eicken, A., Hager, A., Hörer, J., Cleuziou, J., . . . Tanase, D. (2020). Munich Comparative Study: Prospective Long-Term Outcome of the Transcatheter Melody Valve Versus Surgical Pulmonary Bioprosthesis With Up to 12 Years of Follow-Up. *Circ Cardiovasc Interv*, 13(7), e008963. doi:10.1161/circinterventions.119.008963
- Geva, T., Gauvreau, K., Powell, A. J., Cecchin, F., Rhodes, J., Geva, J., & del Nido, P. (2010). Randomized trial of pulmonary valve replacement with and without right ventricular remodeling surgery. *Circulation*, 122(11 Suppl), S201-208. doi:10.1161/circulationaha.110.951178
- Giannakoulas, G., Mouratoglou, S. A., & Karvounis, H. (2015). B-type natriuretic peptide: another brick in the wall towards better risk stratification in repaired tetralogy of Fallot. *Heart*, 101(6), 416-417. doi:10.1136/heartjnl-2014-306897
- Gilboa, S. M., Devine, O. J., Kucik, J. E., Oster, M. E., Riehle-Colarusso, T., Nembhard, W. N., . . . Marelli, A. J. (2016). Congenital Heart Defects in the United States: Estimating the Magnitude of the Affected Population in 2010. *Circulation*, 134(2), 101-109. doi:10.1161/circulationaha.115.019307
- Ginde, S., Bartz, P. J., Hill, G. D., Danduran, M. J., Biller, J., Sowinski, J., . . . Earing, M. G. (2013). Restrictive lung disease is an independent predictor of exercise intolerance in the adult with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*, 8(3), 246-254. doi:10.1111/chd.12010
- Girndt, M., Trocchi, P., Scheidt-Nave, C., Markau, S., & Stang, A. (2016). The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and

- Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int*, 113(6), 85-91. doi:10.3238/arztebl.2016.0085
- Global, B. M. I. M. C., Di Angelantonio, E., Bhupathiraju Sh, N., Wormser, D., Gao, P., Kaptoge, S., . . . Hu, F. B. (2016). Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*, 388(10046), 776-786. doi:10.1016/s0140-6736(16)30175-1
- Gomes-Neto, M., Saquetto, M. B., da Silva e Silva, C. M., Conceição, C. S., & Carvalho, V. O. (2016). Impact of Exercise Training in Aerobic Capacity and Pulmonary Function in Children and Adolescents After Congenital Heart Disease Surgery: A Systematic Review with Meta-analysis. *Pediatr Cardiol*, 37(2), 217-224. doi:10.1007/s00246-015-1270-x
- Greutmann, M., Tobler, D., Kovacs, A. H., Greutmann-Yantiri, M., Haile, S. R., Held, L., . . . Colman, J. M. (2015). Increasing mortality burden among adults with complex congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*, 10(2), 117-127. doi:10.1111/chd.12201
- Guarguagli, S., Kempny, A., Cazzoli, I., Barracano, R., Gatzoulis, M. A., Dimopoulos, K., & Ernst, S. (2019). Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with congenital heart disease. *Europace*, 21(9), 1334-1344. doi:10.1093/europace/euz157
- Guntheroth, W. G., Mortan, B. C., Mullins, G. L., & Baum, D. (1968). Venous return with knee-chest position and squatting in tetralogy of Fallot. *Am Heart J*, 75(3), 313-318. doi:10.1016/0002-8703(68)90087-2
- Gurvitz, M., Valente, A. M., Broberg, C., Cook, S., Stout, K., Kay, J., . . . Landzberg, M. (2013). Prevalence and predictors of gaps in care among adult congenital heart disease patients: HEART-ACHD (The Health, Education, and Access Research Trial). *J Am Coll Cardiol*, 61(21), 2180-2184. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.048
- Gurvitz, M. Z., Chang, R. K., Ramos, F. J., Allada, V., Child, J. S., & Klitzner, T. S. (2005). Variations in adult congenital heart disease training in adult and pediatric cardiology fellowship programs. *J Am Coll Cardiol*, 46(5), 893-898. doi:10.1016/j.jacc.2005.05.062
- Hapke, U., Cohrdes, C., & Nübel, J. (2019). Depressive Symptomatik im europäischen Vergleich - Ergebnisse des European Health Interview Survey (EHIS) 2. doi:10.25646/6221
- Heidemann, C., Du, Y., Schubert, I., Rathmann, W., & Scheidt-Nave, C. (2013). [Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 668-677. doi:10.1007/s00103-012-1662-5
- Helbing, W. A., Roest, A. A., Niezen, R. A., Vliegen, H. W., Hazekamp, M. G., Ottenkamp, J., . . . van der Wall, E. E. (2002). ECG predictors of ventricular arrhythmias and biventricular size and wall mass in tetralogy of Fallot with pulmonary regurgitation. *Heart*, 88(5), 515-519. doi:10.1136/heart.88.5.515
- Helm, P. C., Kaemmerer, H., Breithardt, G., Sticker, E. J., Keuchen, R., Neidenbach, R., . . . Bauer, U. M. M. (2017). Transition in Patients with Congenital Heart Disease in Germany: Results of a Nationwide Patient Survey. *Front Pediatr*, 5, 115. doi:10.3389/fped.2017.00115
- Heng, E. L., Bolger, A. P., Kempny, A., Davlouros, P. A., Davidson, S., Swan, L., . . . Babu-Narayan, S. V. (2015). Neurohormonal activation and its relation to

- outcomes late after repair of tetralogy of Fallot. *Heart*, 101(6), 447-454. doi:10.1136/heartjnl-2014-306398
- Hernández-Madrid, A., Paul, T., Abrams, D., Aziz, P. F., Blom, N. A., Chen, J., . . . Zeppenfeld, K. (2018). Arrhythmias in congenital heart disease: a position paper of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), and the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Grown-up Congenital heart disease, endorsed by HRS, PACES, APHRS, and SOLAECE. *Europace*, 20(11), 1719-1753. doi:10.1093/europace/eux380
- Herrera-Soto, J. A., Vander Have, K. L., Barry-Lane, P., & Myers, J. L. (2007). Retrospective study on the development of spinal deformities following sternotomy for congenital heart disease. *Spine (Phila Pa 1976)*, 32(18), 1998-2004. doi:10.1097/BRS.0b013e318131b225
- Herzstiftung eV, D. (2018). Deutscher Herzbericht 2018. *Frankfurt am Main*.
- Hirsch, J. C., Mosca, R. S., & Bove, E. L. (2000). Complete repair of tetralogy of Fallot in the neonate: results in the modern era. *Ann Surg*, 232(4), 508-514. doi:10.1097/00000658-200010000-00006
- Hock, J., Schwall, L., Pujol, C., Hager, A., Oberhoffer, R., Ewert, P., & Tutarel, O. (2018a). Abstract 13352: Determinants of Outcome in Adults Over the Age of 40 Years With Tetralogy of Fallot or Pulmonary Atresia With VSD. *Circulation*, 138(Suppl\_1), A13352-A13352. doi:doi:10.1161/circ.138.suppl\_1.13352
- Hock, J., Schwall, L., Pujol, C., Hager, A., Oberhoffer, R., Ewert, P., & Tutarel, O. (2018b). Abstract 13361: Patients With Tetralogy of Fallot or Pulmonary Atresia With Ventricular Septal Defect Over the Age of 40 Years: A Population With High Resource Utilization and High Morbidity. *Circulation*, 138(Suppl\_1), A13361-A13361. doi:doi:10.1161/circ.138.suppl\_1.13361
- Hock, J., Schwall, L., Pujol, C., Hager, A., Oberhoffer, R., Ewert, P., & Tutarel, O. (2020). Tetralogy of Fallot or Pulmonary Atresia with Ventricular Septal Defect after the Age of 40 Years: A Single Center Study. *J Clin Med*, 9(5). doi:10.3390/jcm9051533
- Hoffman, J. I., & Kaplan, S. (2002). The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 39(12), 1890-1900. doi:10.1016/s0735-1097(02)01886-7
- Hoffman, J. I., Kaplan, S., & Liberthson, R. R. (2004). Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J*, 147(3), 425-439. doi:10.1016/j.ahj.2003.05.003
- Hoffmann, A., Chockalingam, P., Balint, O. H., Dadashev, A., Dimopoulos, K., Engel, R., . . . Oechslin, E. (2010). Cerebrovascular accidents in adult patients with congenital heart disease. *Heart*, 96(15), 1223-1226. doi:10.1136/hrt.2010.196147
- Horner, T., Liberthson, R., & Jellinek, M. S. (2000). Psychosocial profile of adults with complex congenital heart disease. *Mayo Clin Proc*, 75(1), 31-36. doi:10.4065/75.1.31
- Inuzuka, R., Diller, G. P., Borgia, F., Benson, L., Tay, E. L., Alonso-Gonzalez, R., . . . Gatzoulis, M. A. (2012). Comprehensive use of cardiopulmonary exercise testing identifies adults with congenital heart disease at increased mortality risk in the medium term. *Circulation*, 125(2), 250-259. doi:10.1161/circulationaha.111.058719
- Jackson, J. L., Leslie, C. E., & Hondorp, S. N. (2018). Depressive and Anxiety Symptoms in Adult Congenital Heart Disease: Prevalence, Health Impact and Treatment. *Prog Cardiovasc Dis*, 61(3-4), 294-299. doi:10.1016/j.pcad.2018.07.015

- Janoušek, J., & Kubuš, P. (2016). Cardiac resynchronization therapy in congenital heart disease. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 27(2), 104-109. doi:10.1007/s00399-016-0433-7
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. (2002). *Am J Kidney Dis*, 39(2 Suppl 1), S1-266.
- Kaemmerer, H., Andonian, C., Ewert, P., Freilinger, S., Nagdyman, N., Neidenbach, R., . . . Huntgeburth, M. (2021). [Managing transition - Medical follow-up care for adults with congenital heart defects]. *Dtsch Med Wochenschr*, 146(18), 1192-1199. doi:10.1055/a-1332-4563
- Kaemmerer, H., Bauer, U., Pensl, U., Oechslin, E., Gravenhorst, V., Franke, A., . . . Hess, J. (2008). Management of emergencies in adults with congenital cardiac disease. *Am J Cardiol*, 101(4), 521-525. doi:10.1016/j.amjcard.2007.09.110
- Kanter, K. R., Budde, J. M., Parks, W. J., Tam, V. K., Sharma, S., Williams, W. H., & Fyfe, D. A. (2002). One hundred pulmonary valve replacements in children after relief of right ventricular outflow tract obstruction. *Ann Thorac Surg*, 73(6), 1801-1806; discussion 1806-1807. doi:10.1016/s0003-4975(02)03568-3
- Karkouti, K., Wijeyesundera, D. N., Yau, T. M., Callum, J. L., Cheng, D. C., Crowther, M., . . . Beattie, W. S. (2009). Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation*, 119(4), 495-502. doi:10.1161/circulationaha.108.786913
- Khairy, P., Aboulhosn, J., Gurvitz, M. Z., Opotowsky, A. R., Mongeon, F. P., Kay, J., . . . Broberg, C. S. (2010). Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Circulation*, 122(9), 868-875. doi:10.1161/circulationaha.109.928481
- Khairy, P., Dore, A., Poirier, N., Marcotte, F., Ibrahim, R., Mongeon, F. P., & Mercier, L. A. (2009). Risk stratification in surgically repaired tetralogy of Fallot. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 7(7), 755-762. doi:10.1586/erc.09.38
- Khairy, P., Fournier, A., Thibault, B., Dubuc, M., Thérien, J., & Vobecky, S. J. (2006). Cardiac resynchronization therapy in congenital heart disease. *International Journal of Cardiology*, 109(2), 160-168. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.06.065>
- Khairy, P., Harris, L., Landzberg, M. J., Viswanathan, S., Barlow, A., Gatzoulis, M. A., . . . Cecchin, F. (2008). Implantable cardioverter-defibrillators in tetralogy of Fallot. *Circulation*, 117(3), 363-370. doi:10.1161/circulationaha.107.726372
- Khairy, P., Ionescu-Iltu, R., Mackie, A. S., Abrahamowicz, M., Pilote, L., & Marelli, A. J. (2010). Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 56(14), 1149-1157. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.085
- Khairy, P., Landzberg, M. J., Gatzoulis, M. A., Lucron, H., Lambert, J., Marcon, F., . . . Walsh, E. P. (2004). Value of programmed ventricular stimulation after tetralogy of fallot repair: a multicenter study. *Circulation*, 109(16), 1994-2000. doi:10.1161/01.Cir.0000126495.11040.Bd
- Khairy, P., & Stevenson, W. G. (2009). Catheter ablation in tetralogy of Fallot. *Heart Rhythm*, 6(7), 1069-1074. doi:10.1016/j.hrthm.2009.02.042
- Khairy, P., Van Hare, G. F., Balaji, S., Berul, C. I., Cecchin, F., Cohen, M. I., . . . Warnes, C. A. (2014). PACES/HRS expert consensus statement on the recognition and management of arrhythmias in adult congenital heart disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart



- Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Can J Cardiol*, 30(10), e1-e63. doi:10.1016/j.cjca.2014.09.002
- Khambadkone, S., Coats, L., Taylor, A., Boudjemline, Y., Derrick, G., Tsang, V., . . . Bonhoeffer, P. (2005). Percutaneous pulmonary valve implantation in humans: results in 59 consecutive patients. *Circulation*, 112(8), 1189-1197. doi:10.1161/circulationaha.104.523266
- Koh, A. S., Yap, B. T., & Le Tan, J. (2011). Emergency admissions in Asians with adult congenital heart disease. *Int J Cardiol*, 151(1), 54-57. doi:10.1016/j.ijcard.2010.04.088
- Kothari, S. S. (1992). Mechanism of cyanotic spells in tetralogy of Fallot--the missing link? *Int J Cardiol*, 37(1), 1-5. doi:10.1016/0167-5273(92)90125-m
- Kovacs, A. H., Saidi, A. S., Kuhl, E. A., Sears, S. F., Silversides, C., Harrison, J. L., . . . Nolan, R. P. (2009). Depression and anxiety in adult congenital heart disease: predictors and prevalence. *Int J Cardiol*, 137(2), 158-164. doi:10.1016/j.ijcard.2008.06.042
- Koyak, Z., de Groot, J. R., Krimly, A., Mackay, T. M., Bouma, B. J., Silversides, C. K., . . . Harris, L. (2017). Cardiac resynchronization therapy in adults with congenital heart disease. *EP Europace*, 20(2), 315-322. doi:10.1093/europace/euw386
- Koyak, Z., Harris, L., de Groot, J. R., Silversides, C. K., Oechslin, E. N., Bouma, B. J., . . . Mulder, B. J. (2012). Sudden cardiac death in adult congenital heart disease. *Circulation*, 126(16), 1944-1954. doi:10.1161/circulationaha.112.104786
- Kurth, C. D., Steven, J. M., Nicolson, S. C., & Jacobs, M. L. (1997). Cerebral oxygenation during cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 113(1), 71-78; discussion 78-79. doi:10.1016/s0022-5223(97)70401-x
- Lane, D. A., Chong, A. Y., & Lip, G. Y. (2005). Psychological interventions for depression in heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*(1), Cd003329. doi:10.1002/14651858.CD003329.pub2
- Lange, P. E., Onnasch, D. G., Bernhard, A., & Heintzen, P. H. (1982). Left and right ventricular adaptation to right ventricular overload before and after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*, 50(4), 786-794. doi:10.1016/0002-9149(82)91235-8
- Latus, H., & Tutarel, O. (2018). Outcomes after pulmonary valve replacement in patients with repaired tetralogy of Fallot: end of a success story? *Heart*, 104(9), 717-718. doi:10.1136/heartjnl-2017-312431
- Lentzner, B. J., Connolly, D. M., & Phoon, C. K. (2003). Do paediatric cardiologists discuss cardiovascular risk factors with patients and their families? *Cardiol Young*, 13(6), 551-558.
- Levit, K., K. R., Elixhauser, A., E, S., Kassed, C., & R, C. (2007). *HCUP Facts and Figures: Statistics on Hospital-based Care in the United States in 2005*.
- Lichtman, J. H., Froelicher, E. S., Blumenthal, J. A., Carney, R. M., Doering, L. V., Frasure-Smith, N., . . . Wulsin, L. (2014). Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 129(12), 1350-1369. doi:10.1161/cir.0000000000000019
- Lillehei, C. W., Cohen, M., Warden, H. E., Read, R. C., Aust, J. B., Dewall, R. A., & Varco, R. L. (1955). Direct vision intracardiac surgical correction of the tetralogy of Fallot, pentalogy of Fallot, and pulmonary atresia defects; report of

- first ten cases. *Ann Surg*, 142(3), 418-442. doi:10.1097/00000658-195509000-00010
- Limperopoulos, C., Majnemer, A., Shevell, M. I., Rohlicek, C., Rosenblatt, B., Tchervenkov, C., & Darwish, H. Z. (2002). Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects. *J Pediatr*, 141(1), 51-58. doi:10.1067/mpd.2002.125227
- Lindinger, A., Schwedler, G., & Hense, H. W. (2010). Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr*, 222(5), 321-326. doi:10.1055/s-0030-1254155
- Llamosas-Falcón, L., Bermejo-Sánchez, E., Sánchez-Díaz, G., Villaverde-Hueso, A., Posada de la Paz, M., & Alonso-Ferreira, V. (2019). Tetralogy of Fallot in Spain: a nationwide registry-based mortality study across 36 years. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1), 79. doi:10.1186/s13023-019-1056-y
- Lotstein, D. S., McPherson, M., Strickland, B., & Newacheck, P. W. (2005). Transition planning for youth with special health care needs: results from the National Survey of Children with Special Health Care Needs. *Pediatrics*, 115(6), 1562-1568. doi:10.1542/peds.2004-1262
- Lui, G. K., Saidi, A., Bhatt, A. B., Burchill, L. J., Deen, J. F., Earing, M. G., . . . Yoo, S. J. (2017). Diagnosis and Management of Noncardiac Complications in Adults With Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 136(20), e348-e392. doi:10.1161/cir.0000000000000535
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., . . . Group, E. S. D. (2019). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, 41(1), 111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
- Mackie, A. S., Ionescu-Iltu, R., Therrien, J., Pilote, L., Abrahamowicz, M., & Marelli, A. J. (2009). Children and adults with congenital heart disease lost to follow-up: who and when? *Circulation*, 120(4), 302-309. doi:10.1161/circulationaha.108.839464
- Mackie, A. S., Pilote, L., Ionescu-Iltu, R., Rahme, E., & Marelli, A. J. (2007). Health care resource utilization in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol*, 99(6), 839-843. doi:10.1016/j.amjcard.2006.10.054
- Maeda, J., Yamagishi, H., Matsuoka, R., Ishihara, J., Tokumura, M., Fukushima, H., . . . Kojima, Y. (2000). Frequent association of 22q11.2 deletion with tetralogy of Fallot. *Am J Med Genet*, 92(4), 269-272. doi:10.1002/(sici)1096-8628(20000605)92:4<269::aid-ajmg9>3.0.co;2-l
- Marelli, A. J., Mackie, A. S., Ionescu-Iltu, R., Rahme, E., & Pilote, L. (2007). Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation*, 115(2), 163-172. doi:10.1161/circulationaha.106.627224
- Marino, B., Digilio, M. C., Grazioli, S., Formigari, R., Mingarelli, R., Giannotti, A., & Dallapiccola, B. (1996). Associated cardiac anomalies in isolated and syndromic patients with tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*, 77(7), 505-508. doi:10.1016/s0002-9149(97)89345-9
- Marino, B. S., Lipkin, P. H., Newburger, J. W., Peacock, G., Gerdes, M., Gaynor, J. W., . . . Mahle, W. T. (2012). Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement

- from the American Heart Association. *Circulation*, 126(9), 1143-1172.  
doi:10.1161/CIR.0b013e318265ee8a
- Martinez-Quintana, E., Rodriguez-Gonzalez, F., Nieto-Lago, V., Novoa, F. J., Lopez-Rios, L., & Riano-Ruiz, M. (2010). Serum glucose and lipid levels in adult congenital heart disease patients. *Metabolism*, 59(11), 1642-1648.  
doi:10.1016/j.metabol.2010.03.014
- Maurer, S. J., Bauer, U. M. M., Baumgartner, H., Uebing, A., Walther, C., & Tutarel, O. (2021). Acquired Comorbidities in Adults with Congenital Heart Disease: An Analysis of the German National Register for Congenital Heart Defects. *Journal of Clinical Medicine*, 10(2), 314. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/2/314>
- Meijboom, F., & Mulder, B. (2010). Problems in the organization of care for patients with adult congenital heart disease. *Arch Cardiovasc Dis*, 103(6-7), 411-415.  
doi:10.1016/j.acvd.2010.03.010
- Miller, G., Tesman, J. R., Ramer, J. C., Baylen, B. G., & Myers, J. L. (1996). Outcome after open-heart surgery in infants and children. *J Child Neurol*, 11(1), 49-53. doi:10.1177/088307389601100112
- Ministeri, M., Alonso-Gonzalez, R., Swan, L., & Dimopoulos, K. (2016). Common long-term complications of adult congenital heart disease: avoid falling in a H.E.A.P. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 14(4), 445-462.  
doi:10.1586/14779072.2016.1133294
- Moons, P., Bovijn, L., Budts, W., Belmans, A., & Gewillig, M. (2010). Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation*, 122(22), 2264-2272.  
doi:10.1161/circulationaha.110.946343
- Moons, P., De Volder, E., Budts, W., De Geest, S., Elen, J., Waeytens, K., & Gewillig, M. (2001). What do adult patients with congenital heart disease know about their disease, treatment, and prevention of complications? A call for structured patient education. *Heart*, 86(1), 74-80. doi:10.1136/heart.86.1.74
- Moons, P., Hilderson, D., & Van Deyk, K. (2008). Implementation of transition programs can prevent another lost generation of patients with congenital heart disease. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 7(4), 259-263.  
doi:10.1016/j.ejcnurse.2008.10.001
- Moons, P., Siebens, K., De Geest, S., Abraham, I., Budts, W., & Gewillig, M. (2001). A pilot study of expenditures on, and utilization of resources in, health care in adults with congenital heart disease. *Cardiol Young*, 11(3), 301-313.  
doi:10.1017/s1047951101000336
- Moons, P., Van Deyk, K., Dedroog, D., Troost, E., & Budts, W. (2006). Prevalence of cardiovascular risk factors in adults with congenital heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 13(4), 612-616.  
doi:10.1097/01.hjr.0000197472.81694.2b
- Mulder, B. J. (2012). Epidemiology of adult congenital heart disease: demographic variations worldwide. *Neth Heart J*, 20(12), 505-508. doi:10.1007/s12471-012-0335-1
- Murphy, J. G., Gersh, B. J., Mair, D. D., Fuster, V., McGoon, M. D., Ilstrup, D. M., . . . Danielson, G. K. (1993). Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med*, 329(9), 593-599.  
doi:10.1056/nejm199308263290901
- Mylotte, D., Pilote, L., Ionescu-Iltu, R., Abrahamowicz, M., Khairy, P., Therrien, J., . . . Marelli, A. (2014). Specialized adult congenital heart disease care: the

- impact of policy on mortality. *Circulation*, 129(18), 1804-1812.  
doi:10.1161/circulationaha.113.005817
- Neidenbach, R., Achenbach, S., Andonian, C., Bauer, U. M. M., Ewert, P., Freilinger, S., . . . Kaemmerer, H. (2021). Systematic assessment of health care perception in adults with congenital heart disease in Germany. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 11(2), 481-491. Retrieved from <https://cdt.amegroups.com/article/view/62523>
- Neidenbach, R., Achenbach, S., Andonian, C., Beckmann, J., Biber, S., Dittrich, S., . . . Kaemmerer, H. (2019). [Medical care of adults with congenital heart diseases : Present and future]. *Herz*, 44(6), 553-572. doi:10.1007/s00059-019-4820-9
- Neidenbach, R., Kaemmerer, H., Pieper, L., Ewert, P., & Schelling, J. (2017). [Striking Supply Gap in Adults with Congenital Heart Disease?]. *Dtsch Med Wochenschr*, 142(4), 301-303. doi:10.1055/s-0042-121501
- Neidenbach, R., Niwa, K., Oto, O., Oechslin, E., Aboulhosn, J., Celermajer, D., . . . Kaemmerer, H. (2018a). Improving medical care and prevention in adults with congenital heart disease-reflections on a global problem-part I: development of congenital cardiology, epidemiology, clinical aspects, heart failure, cardiac arrhythmia. *Cardiovasc Diagn Ther*, 8(6), 705-715. doi:10.21037/cdt.2018.10.15
- Neidenbach, R., Niwa, K., Oto, O., Oechslin, E., Aboulhosn, J., Celermajer, D., . . . Kaemmerer, H. (2018b). Improving medical care and prevention in adults with congenital heart disease-reflections on a global problem-part II: infective endocarditis, pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension and aortopathy. *Cardiovasc Diagn Ther*, 8(6), 716-724. doi:10.21037/cdt.2018.10.16
- Neidenbach, R. C., Lummert, E., Vigl, M., Zachoval, R., Fischereeder, M., Engelhardt, A., . . . Kaemmerer, H. (2018). Non-cardiac comorbidities in adults with inherited and congenital heart disease: report from a single center experience of more than 800 consecutive patients. *Cardiovasc Diagn Ther*, 8(4), 423-431. doi:10.21037/cdt.2018.03.11
- Nollert, G., Fischlein, T., Bouterwek, S., Bohmer, C., Klinner, W., & Reichart, B. (1997). Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair. *J Am Coll Cardiol*, 30(5), 1374-1383. doi:10.1016/s0735-1097(97)00318-5
- Norozi, K., Bahlmann, J., Raab, B., Alpers, V., Arnhold, J. O., Kuehne, T., . . . Buchhorn, R. (2007). A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled trial of beta-blockade in patients who have undergone surgical correction of tetralogy of Fallot. *Cardiol Young*, 17(4), 372-379. doi:10.1017/s1047951107000844
- Norozi, K., Buchhorn, R., Bartmus, D., Alpers, V., Arnhold, J. O., Schoof, S., . . . Wessel, A. (2006). Elevated brain natriuretic peptide and reduced exercise capacity in adult patients operated on for tetralogy of fallot is due to biventricular dysfunction as determined by the myocardial performance index. *Am J Cardiol*, 97(9), 1377-1382. doi:10.1016/j.amjcard.2005.11.057
- Norozi, K., Buchhorn, R., Kaiser, C., Hess, G., Grunewald, R. W., Binder, L., & Wessel, A. (2005). Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of right ventricular dysfunction in patients with tetralogy of Fallot after surgical repair. *Chest*, 128(4), 2563-2570. doi:10.1378/chest.128.4.2563

- O'Blenes, S. B., Freedom, R. M., & Coles, J. G. (1996). Tetralogy of Fallot with anomalous LAD: repair without conduit. *Ann Thorac Surg*, 62(4), 1186-1188. doi:10.1016/0003-4975(96)00448-1
- O'Leary, J. M., Siddiqi, O. K., de Ferranti, S., Landzberg, M. J., & Opatowsky, A. R. (2013). The Changing Demographics of Congenital Heart Disease Hospitalizations in the United States, 1998 Through 2010. *Jama*, 309(10), 984-986. doi:10.1001/jama.2013.564
- Oechslin, E. N., Harrison, D. A., Connelly, M. S., Webb, G. D., & Siu, S. C. (2000). Mode of death in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol*, 86(10), 1111-1116. doi:10.1016/s0002-9149(00)01169-3
- Oechslin, L., Corti, R., Greutmann, M., Kretschmar, O., & Gaemperli, O. (2018). Percutaneous pulmonary valve implantation in grown-up congenital heart disease patients: Insights from the Zurich experience. *J Interv Cardiol*, 31(2), 251-260. doi:10.1111/joic.12477
- Opić, P., Utens, E. M., Cuypers, J. A., Witsenburg, M., van den Bosch, A., van Domburg, R., . . . Roos-Hesselink, J. W. (2015). Sports participation in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*, 187, 175-182. doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.107
- Opatowsky, A. R., Siddiqi, O. K., & Webb, G. D. (2009). Trends in hospitalizations for adults with congenital heart disease in the U.S. *J Am Coll Cardiol*, 54(5), 460-467. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.037
- Park, J. H., Tahk, S. J., & Bae, S. H. (2015). Depression and anxiety as predictors of recurrent cardiac events 12 months after percutaneous coronary interventions. *J Cardiovasc Nurs*, 30(4), 351-359. doi:10.1097/jcn.0000000000000143
- Patel, M. S., & Kogon, B. E. (2010). Care of the adult congenital heart disease patient in the United States: a summary of the current system. *Pediatr Cardiol*, 31(4), 511-514. doi:10.1007/s00246-009-9629-5
- Pauliks, L. B. (2013). Depression in adults with congenital heart disease-public health challenge in a rapidly expanding new patient population. *World J Cardiol*, 5(6), 186-195. doi:10.4330/wjc.v5.i6.186
- Pellett, A. A., Tolar, W. G., Merwin, D. G., & Kerut, E. K. (2004). The Tei index: methodology and disease state values. *Echocardiography*, 21(7), 669-672. doi:10.1111/j.0742-2822.2004.04052.x
- Petersmann, A., Nauck, M., Müller-Wieland, D., Kerner, W., Müller, U. A., Landgraf, R., . . . Heinemann, L. (2018). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 126(7), 406-410. doi:10.1055/a-0584-6223
- Pianosì, P. T., Johnson, J. N., Turchetta, A., & Johnson, B. D. (2009). Pulmonary function and ventilatory limitation to exercise in congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*, 4(1), 2-11. doi:10.1111/j.1747-0803.2008.00244.x
- Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., . . . Binno, S. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 37(29), 2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
- Possner, M., Tseng, S. Y., Alahdab, F., Bokma, J. P., Lubert, A. M., Khairy, P., . . . Alsaied, T. (2020). Risk Factors for Mortality and Ventricular Tachycardia in

- Patients With Repaired Tetralogy of Fallot: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*, 36(11), 1815-1825. doi:10.1016/j.cjca.2020.01.023
- Rabinovitch, M., Herrera-deLeon, V., Castaneda, A. R., & Reid, L. (1981). Growth and development of the pulmonary vascular bed in patients with tetralogy of Fallot with or without pulmonary atresia. *Circulation*, 64(6), 1234-1249. doi:10.1161/01.cir.64.6.1234
- Raiten, J. M., Ghadimi, K., Augoustides, J. G., Ramakrishna, H., Patel, P. A., Weiss, S. J., & Gutsche, J. T. (2015). Atrial fibrillation after cardiac surgery: clinical update on mechanisms and prophylactic strategies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 29(3), 806-816. doi:10.1053/j.jvca.2015.01.001
- Ramos, R., Branco, L., Agapito, A., Oliveira, J. A., Sousa, L., Galrinho, A., . . . Ferreira, R. C. (2010). Usefulness of tissue Doppler imaging to predict arrhythmic events in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Rev Port Cardiol*, 29(7-8), 1145-1161.
- Reiss, J. G., Gibson, R. W., & Walker, L. R. (2005). Health care transition: youth, family, and provider perspectives. *Pediatrics*, 115(1), 112-120. doi:10.1542/peds.2004-1321
- Rigolin, V. H., Li, J. S., Hanson, M. W., Sullivan, M. J., Robiolio, P. A., Hearne, S. E., . . . Bashore, T. M. (1997). Role of right ventricular and pulmonary functional abnormalities in limiting exercise capacity in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol*, 80(3), 315-322. doi:10.1016/s0002-9149(97)00352-4
- Rodriguez, F. H., 3rd, & Marelli, A. J. (2014). The epidemiology of heart failure in adults with congenital heart disease. *Heart Fail Clin*, 10(1), 1-7. doi:10.1016/j.hfc.2013.09.008
- Rodriguez, F. H., 3rd, Moodie, D. S., Parekh, D. R., Franklin, W. J., Morales, D. L., Zafar, F., . . . Rossano, J. W. (2013). Outcomes of heart failure-related hospitalization in adults with congenital heart disease in the United States. *Congenit Heart Dis*, 8(6), 513-519. doi:10.1111/chd.12019
- Rosenberg, M. A., & Manning, W. J. (2012). Diastolic dysfunction and risk of atrial fibrillation: a mechanistic appraisal. *Circulation*, 126(19), 2353-2362. doi:10.1161/circulationaha.112.113233
- Santharam, S., Hudsmith, L., Thorne, S., Clift, P., Marshall, H., & De Bono, J. (2017). Long-term follow-up of implantable cardioverter-defibrillators in adult congenital heart disease patients: indications and outcomes. *Europace*, 19(3), 407-413. doi:10.1093/europace/euw076
- Scheidt-Nave, C., Du, Y., Knopf, H., Schienkiewitz, A., Ziese, T., Nowossadeck, E., . . . Busch, M. A. (2013). Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56(5), 661-667. doi:10.1007/s00103-013-1670-0
- Schievano, S., Migliavacca, F., Coats, L., Khambadkone, S., Carminati, M., Wilson, N., . . . Taylor, A. M. (2007). Percutaneous pulmonary valve implantation based on rapid prototyping of right ventricular outflow tract and pulmonary trunk from MR data. *Radiology*, 242(2), 490-497. doi:10.1148/radiol.2422051994
- Schmaltz, A. A., & Bauer, U. M. (2013). [Adults with congenital heart disease: treatment and medical problems]. *Herz*, 38(6), 639-651; quiz 652-634. doi:10.1007/s00059-013-3927-7
- Seidel, L., Nebel, K., Achenbach, S., Bauer, U., Ewert, P., Freilinger, S., . . . Neidenbach, R. (2020). Facts about the General Medical Care of Adults with

- Congenital Heart Defects: Experience of a Tertiary Care Center. *J Clin Med*, 9(6). doi:10.3390/jcm9061943
- Seidel, L., Nebel, K., Achenbach, S., Bauer, U., Ewert, P., Freilinger, S., . . . Neidenbach, R. (2020). Facts about the General Medical Care of Adults with Congenital Heart Defects: Experience of a Tertiary Care Center. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), 1943. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/6/1943>
- Shaddy, R. E., & Webb, G. (2008). Applying heart failure guidelines to adult congenital heart disease patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 6(2), 165-174. doi:10.1586/14779072.6.2.165
- Shillingford, A. J., & Wernovsky, G. (2004). Academic performance and behavioral difficulties after neonatal and infant heart surgery. *Pediatr Clin North Am*, 51(6), 1625-1639, ix. doi:10.1016/j.pcl.2004.07.007
- Silka, M. J., & Bar-Cohen, Y. (2012). A contemporary assessment of the risk for sudden cardiac death in patients with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*, 33(3), 452-460. doi:10.1007/s00246-012-0165-3
- Simonneau, G., Gatzoulis, M. A., Adatia, I., Celermajer, D., Denton, C., Ghofrani, A., . . . Souza, R. (2013). Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 62(25 Suppl), D34-41. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.029
- Singh, G. K., Greenberg, S. B., Yap, Y. S., Delany, D. P., Keeton, B. R., & Monroe, J. L. (1998). Right ventricular function and exercise performance late after primary repair of tetralogy of Fallot with the transannular patch in infancy. *Am J Cardiol*, 81(11), 1378-1382. doi:10.1016/s0002-9149(98)00171-4
- Singh, S., Desai, R., Fong, H. K., Sadolikar, A., Samani, S., & Goyal, H. (2018). Extra-cardiac comorbidities or complications in adults with congenital heart disease: a nationwide inpatient experience in the United States. *Cardiovasc Diagn Ther*, 8(6), 814-819. doi:10.21037/cdt.2018.09.12
- Somerville, J. (1970). Management of pulmonary atresia. *Br Heart J*, 32(5), 641-651. doi:10.1136/hrt.32.5.641
- Stafford-Smith, M., Patel, U. D., Phillips-Bute, B. G., Shaw, A. D., & Swaminathan, M. (2008). Acute kidney injury and chronic kidney disease after cardiac surgery. *Adv Chronic Kidney Dis*, 15(3), 257-277. doi:10.1053/j.ackd.2008.04.006
- Stefanescu Schmidt, A. C., DeFaria Yeh, D., Tabtabai, S., Kennedy, K. F., Yeh, R. W., & Bhatt, A. B. (2016). National Trends in Hospitalizations of Adults With Tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*, 118(6), 906-911. doi:10.1016/j.amjcard.2016.06.034
- Stewart, R. D., Backer, C. L., Young, L., & Mavroudis, C. (2005). Tetralogy of Fallot: results of a pulmonary valve-sparing strategy. *Ann Thorac Surg*, 80(4), 1431-1438; discussion 1438-1439. doi:10.1016/j.athoracsur.2005.04.016
- Stratton, R. F., & Payne, R. M. (1997). Frontonasal malformation with tetralogy of Fallot associated with a submicroscopic deletion of 22q11. *Am J Med Genet*, 69(3), 287-289. doi:10.1002/(sici)1096-8628(19970331)69:3<287::aid-ajmg13>3.0.co;2-n
- Stuckey, D., Bowdler, J. D., & Reye, R. D. (1968). Absent sixth aortic arch: a form of pulmonary atresia. *Br Heart J*, 30(2), 258-264. doi:10.1136/hrt.30.2.258
- Swan, L., & Hillis, W. S. (2000). Exercise prescription in adults with congenital heart disease: a long way to go. *Heart*, 83(6), 685-687. doi:10.1136/heart.83.6.685
- The Criteria Committee of the New York Heart, A. (1994). *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*, 253-256. Retrieved from <https://ci.nii.ac.jp/naid/20001333673/en/>

- Tutarel, O. (2014). Acquired heart conditions in adults with congenital heart disease: a growing problem. *Heart*, *100*(17), 1317-1321. doi:10.1136/heartjnl-2014-305575
- Tutarel, O., Gabriel, H., & Diller, G. P. (2013). Exercise: friend or foe in adult congenital heart disease? *Curr Cardiol Rep*, *15*(11), 416. doi:10.1007/s11886-013-0416-9
- Tutarel, O., Kempny, A., Alonso-Gonzalez, R., Jabbour, R., Li, W., Uebing, A., . . . Diller, G. P. (2014). Congenital heart disease beyond the age of 60: emergence of a new population with high resource utilization, high morbidity, and high mortality. *Eur Heart J*, *35*(11), 725-732. doi:10.1093/eurheartj/ehq257
- Vaidya, S. R., & Aeddula, N. R. (2020). Chronic Renal Failure. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.
- Valente, A. M., Gauvreau, K., Assenza, G. E., Babu-Narayan, S. V., Schreier, J., Gatzoulis, M. A., . . . Geva, T. (2014). Contemporary predictors of death and sustained ventricular tachycardia in patients with repaired tetralogy of Fallot enrolled in the INDICATOR cohort. *Heart*, *100*(3), 247-253. doi:10.1136/heartjnl-2013-304958
- van der Bom, T., Bouma, B. J., Meijboom, F. J., Zwinderman, A. H., & Mulder, B. J. (2012). The prevalence of adult congenital heart disease, results from a systematic review and evidence based calculation. *Am Heart J*, *164*(4), 568-575. doi:10.1016/j.ahj.2012.07.023
- van Melle, J. P., de Jonge, P., Spijkerman, T. A., Tijssen, J. G., Ormel, J., van Veldhuisen, D. J., . . . van den Berg, M. P. (2004). Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med*, *66*(6), 814-822. doi:10.1097/01.psy.0000146294.82810.9c
- van Rijen, E. H., Utens, E. M., Roos-Hesselink, J. W., Meijboom, F. J., van Domburg, R. T., Roelandt, J. R., . . . Verhulst, F. C. (2004). Medical predictors for psychopathology in adults with operated congenital heart disease. *Eur Heart J*, *25*(18), 1605-1613. doi:10.1016/j.ehj.2004.06.025
- van Roekens, C. N., & Zuckerberg, A. L. (1995). Emergency management of hypercyanotic crises in tetralogy of Fallot. *Ann Emerg Med*, *25*(2), 256-258. doi:10.1016/s0196-0644(95)70335-7
- Verheugt, C. L., Uiterwaal, C. S., van der Velde, E. T., Meijboom, F. J., Pieper, P. G., Sieswerda, G. T., . . . Mulder, B. J. (2010). The emerging burden of hospital admissions of adults with congenital heart disease. *Heart*, *96*(11), 872-878. doi:10.1136/hrt.2009.185595
- Verheugt, C. L., Uiterwaal, C. S., van der Velde, E. T., Meijboom, F. J., Pieper, P. G., van Dijk, A. P., . . . Mulder, B. J. (2010). Mortality in adult congenital heart disease. *Eur Heart J*, *31*(10), 1220-1229. doi:10.1093/eurheartj/ehq032
- Villafañe, J., Feinstein, J. A., Jenkins, K. J., Vincent, R. N., Walsh, E. P., Dubin, A. M., . . . Graham, T. P., Jr. (2013). Hot topics in tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*, *62*(23), 2155-2166. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.100
- Vis, J. C., van der Velde, E. T., Schuurings, M. J., Engelfriet-Rijk, L., Harms, I. M., Mantels, S., . . . Mulder, B. J. M. (2011). Wanted! 8000 heart patients: identification of adult patients with a congenital heart defect lost to follow-up. *Int J Cardiol*, *149*(2), 246-247. doi:10.1016/j.ijcard.2011.02.019
- Wacker, A., Kaemmerer, H., Hollweck, R., Hauser, M., Deutsch, M. A., Brodherr-Heberlein, S., . . . Hess, J. (2005). Outcome of operated and unoperated



- adults with congenital cardiac disease lost to follow-up for more than five years. *Am J Cardiol*, 95(6), 776-779. doi:10.1016/j.amjcard.2004.11.036
- Wald, R. M., Valente, A. M., & Marelli, A. (2015). Heart failure in adult congenital heart disease: Emerging concepts with a focus on tetralogy of Fallot. *Trends Cardiovasc Med*, 25(5), 422-432. doi:10.1016/j.tcm.2014.11.011
- Waldmann, V., Bouzeman, A., Duthoit, G., Koutbi, L., Bessiere, F., Labombarda, F., . . . Marijon, E. (2020). Long-Term Follow-Up of Patients With Tetralogy of Fallot and Implantable Cardioverter Defibrillator: The DAI-T4F Nationwide Registry. *Circulation*, 142(17), 1612-1622. doi:10.1161/circulationaha.120.046745
- Warnes, C. A. (2005). The adult with congenital heart disease: born to be bad? *J Am Coll Cardiol*, 46(1), 1-8. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.083
- Warnes, C. A., Liberthson, R., Danielson, G. K., Dore, A., Harris, L., Hoffman, J. I., . . . Webb, G. D. (2001). Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol*, 37(5), 1170-1175. doi:10.1016/s0735-1097(01)01272-4
- Watkins, L. L., Koch, G. G., Sherwood, A., Blumenthal, J. A., Davidson, J. R., O'Connor, C., & Sketch, M. H. (2013). Association of anxiety and depression with all-cause mortality in individuals with coronary heart disease. *J Am Heart Assoc*, 2(2), e000068. doi:10.1161/jaha.112.000068
- Westhoff-Bleck, M., Briest, J., Fraccarollo, D., Hilfiker-Kleiner, D., Winter, L., Maske, U., . . . Kahl, K. G. (2016). Mental disorders in adults with congenital heart disease: Unmet needs and impact on quality of life. *J Affect Disord*, 204, 180-186. doi:10.1016/j.jad.2016.06.047
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., . . . Desormais, I. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 39(33), 3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
- Williams, R. G. (2015). Transitioning youth with congenital heart disease from pediatric to adult health care. *J Pediatr*, 166(1), 15-19. doi:10.1016/j.jpeds.2014.09.054
- Wong, T. C., Piehler, K., Meier, C. G., Testa, S. M., Klock, A. M., Aneizi, A. A., . . . Schelbert, E. B. (2012). Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation*, 126(10), 1206-1216. doi:10.1161/circulationaha.111.089409
- World Health, O. (2018). *Noncommunicable diseases country profiles 2018*. Geneva: World Health Organization.
- Wren, C., & O'Sullivan, J. J. (2001). Survival with congenital heart disease and need for follow up in adult life. *Heart*, 85(4), 438-443. doi:10.1136/heart.85.4.438
- Yadava, M., Hughey, A. B., & Crawford, T. C. (2016). Postoperative Atrial Fibrillation: Incidence, Mechanisms, and Clinical Correlates. *Heart Fail Clin*, 12(2), 299-308. doi:10.1016/j.hfc.2015.08.023
- Yalonetsky, S., Horlick, E. M., Osten, M. D., Benson, L. N., Oechslin, E. N., & Silversides, C. K. (2013). Clinical characteristics of coronary artery disease in adults with congenital heart defects. *Int J Cardiol*, 164(2), 217-220. doi:10.1016/j.ijcard.2011.07.021
- Yap, S. C., Roos-Hesselink, J. W., Hoendermis, E. S., Budts, W., Vliegen, H. W., Mulder, B. J., . . . Drenthen, W. (2007). Outcome of implantable cardioverter defibrillators in adults with congenital heart disease: a multi-centre study. *Eur Heart J*, 28(15), 1854-1861. doi:10.1093/eurheartj/ehl306

- Yin, Y., Dimopoulos, K., Shimada, E., Lascelles, K., Griffiths, S., Wong, T., . . . Li, W. (2019). Early and Late Effects of Cardiac Resynchronization Therapy in Adult Congenital Heart Disease. *Journal of the American Heart Association*, *8*, e012744. doi:10.1161/JAHA.119.012744
- Zannad, F., Alla, F., Dousset, B., Perez, A., & Pitt, B. (2000). Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. *Circulation*, *102*(22), 2700-2706. doi:10.1161/01.cir.102.22.2700
- Zomer, A. C., Vaartjes, I., Uiterwaal, C. S., van der Velde, E. T., Sieswerda, G. J., Wajon, E. M., . . . Mulder, B. J. (2012). Social burden and lifestyle in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol*, *109*(11), 1657-1663. doi:10.1016/j.amjcard.2012.01.397
- Zomer, A. C., Vaartjes, I., Uiterwaal, C. S., van der Velde, E. T., van den Merkhof, L. F., Baur, L. H., . . . Mulder, B. J. (2012). Circumstances of death in adult congenital heart disease. *Int J Cardiol*, *154*(2), 168-172. doi:10.1016/j.ijcard.2010.09.015
- Zomer, A. C., Vaartjes, I., van der Velde, E. T., de Jong, H. M., Konings, T. C., Wagenaar, L. J., . . . Mulder, B. J. (2013). Heart failure admissions in adults with congenital heart disease; risk factors and prognosis. *Int J Cardiol*, *168*(3), 2487-2493. doi:10.1016/j.ijcard.2013.03.003

Illustrationen mit freundlicher Genehmigung der Autorin Mara Thoma

## 9. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bedanken bei meinem Betreuer, Herrn Professor Ewert. Als Direktor der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie am Deutschen Herzzentrum München hat er mir dieses spannende Thema überlassen. Des Weiteren hat er die Dissertation mit seinen gezielten Verbesserungsvorschlägen auf ein neues Niveau gehoben. Ein weiterer großer Dank geht in diesem Sinne an meinen geschätzten Mentor, Herrn Professor Tutarel. Er half mir immer wieder auf die Sprünge mit aufmunternden Telefonaten und unzähligen schriftlichen Verbesserungen der Dissertation. Auch für meine weitere berufliche Orientierung stand er mir mit Rat und Tat zur Seite. Ich bin ihm zu großer Dankbarkeit verpflichtet.

Des Weiteren bedanken will ich mich bei meiner gesamten EMAH-Forschungsgruppe, und ganz besonders bei Frau Dr. Julia Hock. Mit ihrem unermüdlichen Einsatz und ihrem Fleiß hat Julia maßgeblich zu den zahlreichen Annahmen unserer Abstracts bei Kongressen und zu der Publikation unseres gemeinsamen Papers beigetragen. Auch konnte sie mich zu Beginn der Arbeit mit ihrem Enthusiasmus für EMAH anstecken.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Freundin Mara für Ihre immer fortwährende und bedingungslose Unterstützung bei allem, was ich privat und beruflich angehe. Natürlich bin ich auch sehr glücklich über ihr künstlerisches Talent, dem ich die tollen Illustrationen in dieser Dissertation zu verdanken habe.

Zu guter Letzt bedanke ich mich von Herzen bei meinen Freunden und meiner Familie dafür, dass sie immer für mich da sind. Und bei meinen Eltern, weil sie mich auf den Weg der Medizin gelotst haben.