

Prävalenz arterieller Verschlusskrankungen und Atherosklerose peripherer und zerebraler Gefäße bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Charlotte Maria Lea Begrich

aus Köln

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Carmen Pizarro
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Johannes Breuer

Tag der mündlichen Prüfung: 16.09.2025

Aus der Klinik und Poliklinik II für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Deutsche Zusammenfassung	7
1.1 Einleitung	7
1.2 Material und Methoden	8
1.2.1 Patient:innenkollektiv	8
1.2.2 Echokardiographische Untersuchung	9
1.2.3 Angiologische farbduplexsonographische Untersuchung	10
1.2.4 Vaskuläre Strainanalyse	11
1.2.5 Nichtinvasive angiologische Funktionsdiagnostik	12
1.2.6 Statistische Analyse	12
1.3 Ergebnisse	13
1.3.1 Farbduplexsonographische Untersuchungsbefunde	13
1.3.2 Ergebnisse der vaskulären Strainanalyse	14
1.3.3 Ergebnisse der angiologischen Funktionsdiagnostik	14
1.4 Diskussion	16
1.4.1 Limitation	21
1.4.2 Implikation	22
1.5 Zusammenfassung	22
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	23
2. Veröffentlichung	33
3. Erklärung zum Eigenanteil	34

4. Danksagung

36

Abkürzungsverzeichnis

ABI	Knöchel-Arm-Index (<i>engl.</i> : Ankle brachial index)
ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
AFC	Arteria femoralis communis
AFP	Arteria femoralis profunda
AFS	Arteria femoralis superficialis
ANOVA	Varianzanalyse (<i>engl.</i> : Analysis of Variance)
BMI	<i>engl.</i> : Body mass index
B-Mode	<i>engl.</i> : Brightness modulation mode
cAVK	Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit
C-Mode	Farbmodus (<i>engl.</i> : Colour mode)
d-TGA	Dextro-Transposition der großen Arterien (<i>engl.</i> : dextro-Transposition of the Great Arteries)
EF	Ejektionsfraktion
EMAH	Erwachsene mit angeborenem Herzfehler
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie (<i>engl.</i> : European Society of Cardiology)
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
HDL	High Density Lipoprotein
LDL	Low Density Lipoprotein
NT-pro BNP	<i>engl.</i> : N-terminal pro-brain natriuretic peptide

NYHA	<i>engl.:</i> New York Heart Association
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PW- Mode	<i>engl.:</i> Pulsed-Wave Doppler Mode
SGAR	<i>engl.:</i> Strain Gauge arterial reserve

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Weltweit weisen ungefähr 9 von 1000 der Neugeborenen einen angeborenen Herzfehler auf, Tendenz steigend (Liu et al., 2019). Dank des medizinischen Fortschritts erreichen jedoch über 90 % heute das Erwachsenenalter (Baumgartner et al., 2020). Damit ergibt sich ein Kollektiv, welches neuen Herausforderungen gegenübersteht. Die kardiovaskuläre Prävention nimmt an Bedeutung zu (Stout et al., 2018). Bis heute gibt es wenig Kenntnis über die Prävalenz von arteriellen Gefäßerkrankungen bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler (EMAH). Agarwal et al. (2016) bemerkten einen auffallend hohen Anstieg der Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren, die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) mit inbegriffen. Es wird diskutiert, ob angeborene Herzfehler, insbesondere solche, die in Kombination mit Defekten der Aorta stehen, zu einer Belastung des arteriellen Gefäßsystems und damit zur Entwicklung einer subklinischen Atherosklerose führen können (Egbe et al., 2019, Hlebowicz et al., 2021, Pickard et al., 2018). Einige Studien fanden bereits bei Kindern und Jugendlichen Hinweise auf eine subklinische Atherosklerose (Cardoso et al., 2020; Reiner et al., 2018). Andere zeigten eine erhöhte Intima-Media-Dicke bei Patient:innen mit Aortenisthmusstenose (Luijendijk et al., 2016; Meyer et al., 2005; Reiner et al., 2018; Vriend et al., 2006). Tarp et al. (2018) konnte zwar kein erhöhtes Atheroskleroserisiko bei Erwachsenen mit angeborenen zyanotischen Herzfehlern finden, jedoch eine verminderte reaktive Hyperämie (Tarp et al., 2020). Auch scheint in Deutschland die Prävalenz von pAVK bei EMAH ab dem 40. Lebensjahr zu steigen (Maurer et al., 2021). EMAH scheinen zwar grundsätzlich einen gesünderen Lebensstil zu führen (Zomer et al., 2012), weniger zu rauchen und seltener übergewichtig zu sein (Flannery et al., 2018; Zomer et al., 2012), dennoch haben sie ein ähnliches oder sogar erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus, vor allem bei zyanotischen Herzfehlern. Insbesondere Patient:innen mit Aortenisthmusstenose entwickeln häufiger eine arterielle Hypertonie (Agarwal et al., 2019; Billett et al., 2008; Madson et al., 2015; Maurer et al., 2021).

Die Ergebnisse dieser Studie wurden bereits 2023 unter dem Titel „Preclinical atherosclerotic burden in carotid and lower extremity arteries in adults with congenital

heart disease“ in VASA veröffentlicht (Momcilovic et al., 2023). Bei geteilter Erstautorinnenschaft trug Fr. Momcilovic zu gleichen Teilen der Studie bei. Hierbei setzte Fr. Momcilovic vor allem kardiologische Schwerpunkte. Um den persönlichen Eigenanteil der Publikation ausführlicher darzustellen, wird in dieser Dissertation der Schwerpunkt auf die angiologischen Untersuchungen gelegt. Die Publikation wird unter dem aktuellen Stand der Wissenschaft beleuchtet und in einen größeren Gesamtkontext gestellt. Zusätzlich zur Publikation wird die Untersuchung der endothelialen Funktion einbezogen. Diese Arbeit untersucht die Prävalenz von Atherosklerose sowie Veränderungen der arteriellen zerebralen und peripheren Gefäße in der Ultraschalluntersuchung und Funktionsdiagnostik an einem breiten Kollektiv Erwachsener mit angeborenem Herzfehler. Ziel der Arbeit ist es herauszufinden, ob für diese Patient:innen ein höheres Risiko zur Entwicklung atherosklerotischer Veränderungen besteht und ob bestimmte Untergruppen von Herzfehlern hiervon besonders häufig betroffen sind.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Patient:innenkollektiv

Die prospektive Beobachtungsstudie wurde zwischen April 2018 und November 2020 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II (Kardiologie, Angiologie und Pneumologie) des Universitätsklinikums Bonn durchgeführt. Es wurden 108 EMAH-Patient:innen (40.6 ± 15.0 Jahre, 50.0 % männlich) und 22 Kontrollproband:innen (39.3 ± 16.6 Jahre, 40.9 % männlich) eingeschlossen.

Die Studie wurde entsprechend der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt und durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Bonn genehmigt. Alle Teilnehmenden wurden über den Inhalt und die Risiken der Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und haben ihr Einverständnis gegeben.

Einschlusskriterien waren Volljährigkeit und das Vorliegen eines bereits diagnostizierten angeborenen und hämodynamisch relevanten Herzfehlers. Ausgeschlossen wurden dementsprechend nicht-hämodynamisch relevante Herzfehler, wie zum Beispiel ein

persistierendes Foramen ovale, ein Mitralklappen-Prolaps oder Patient:innen mit Marfan-Syndrom oder anderen erblichen Erkrankungen der thorakalen Aorta.

Als Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe galten vorbekannte Herzfehler oder Erkrankungen am arteriellen Gefäßsystem. Körpergröße und -gewicht wurden in den Body Mass Index (BMI) (Körpergewicht [Kg]) / (Körpergröße [m²]) umgerechnet und nach der Adipositas Klassifikation der World Health Organisation (World Health Organisation, 2000) eingeteilt.

Sowohl das Patient:innenkollektiv als auch die Kontrollgruppe wurden einer ausführlichen angiologischen Untersuchung unterzogen. In einem standardisierten Interview wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren und die aktuelle Medikation erfasst. Zudem wurden mittels venöser Blutprobe folgende Parameter untersucht: N-terminales pro-brain natriuretic peptide (NT-pro BNP), Triglyceride, Gesamtcholesterin, High Density Lipoprotein (HDL)-Cholesterin und Low Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin. Hyperlipidämie wurde definiert durch ein LDL-Cholesterin > 116 mg/dL (Mach et al., 2020).

1.2.2 Echokardiographische Untersuchung

Alle EMAH-Patient:innen erhielten eine transthorakale echokardiographische Untersuchung. Diese wurde durch erfahrene und auf EMAH spezialisierte Kardiolog:innen durchgeführt an einem Ultraschallsystem mit Phased-Array-Sonden (iE33, Philips Medical Systems, Andover, Massachusetts; GE Vivid E9, GE Health Medical, Horten, Norway). Die Patient:innen wurden bezüglich ihres Herzfehlers gemäß den Leitlinien des American College of Cardiology/ der American Heart Association in vier Untergruppen eingeteilt (Stout et al, 2018): Shunt-Läsionen (wie zum Beispiel ein persistierender Ductus arteriosus), linksseitig obstruktive Defekte (wie zum Beispiel eine supralvalvuläre Aortenstenose), rechtsseitige Defekte (wie zum Beispiel eine Ebstein-Anomalie) und komplexe Herzfehler (wie zum Beispiel ein Eisenmenger-Syndrom) (Stout et al, 2018). Es wurde die Ejektionsfraktion (EF) des Systemventrikels gemessen, um die Pumpfunktion des Herzens entsprechend der American Society for Echocardiography zu quantifizieren (Lang et al., 2015). In den Fällen, in denen der rechte Ventrikel die Funktion des Systemventrikels erfüllte, wurde eine Kardio-Magnetresonanztomographie veranlasst.

Das Klassifikationssystem der New York Heart Association wurde angewandt, um den Grad der Herzinsuffizienz hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit zu beurteilen (Dolgin et al., 1994).

1.2.3 Angiologische farbduplexsonographische Untersuchung

Die angiologische farbduplexsonographische Untersuchung wurde an einem Philips iE33-Ultraschallgerät (Philips Medical Systems, Andover, Massachusetts), ausgestattet mit einem L 11-7 Linearschallkopf, beziehungsweise an einem Philips EPIQ 7-Ultraschallgerät (Philips Medical Systems, Andover, Massachusetts), ausgestattet mit einem L 12-3 Linearschallkopf, durchgeführt. Gemäß den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) erfolgte ein Screening hinsichtlich einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und einer zerebralen arteriellen Verschlusskrankheit (cAVK) (Aboyans et al., 2017). Beidseits wurden die Arteria carotis communis (ACC), Arteria carotis interna (ACI), Arteria carotis externa (ACE), Arteria vertebralis, sowie die Arteria femoralis communis (AFC), Arteria femoralis superficialis (AFS), Arteria femoralis profunda (AFP) und Arteria poplitea im Longitudinal- wie auch Transversalschnitt, sowohl im Brightness modulation mode (B-Mode) als auch im Colour mode (C-Mode), aufgenommen. Die Flussgeschwindigkeit wurde mittels Pulsed-Wave Doppler-Mode (PW- Mode) erfasst. Die Gefäße wurden sowohl hinsichtlich atherosklerotischer Läsionen, Stenosen und kompletter Gefäßverschlüsse, als auch auf das Vorliegen eines Subclavian-Steal-Syndroms hin untersucht (Kopp et al., 2015). Läsionen mit einer Intima-Media-Dicke von über 1 mm wurden als atherosklerotisch gewertet. Patient:innen mit nachgewiesenem Plaque in den peripheren Gefäßen wurden entsprechend ihrer Symptomatik nach der Fontaine-Klassifikation eingestuft, bei Plaque-Nachweis in den zerebralen Gefäßen wurden die revidierten Ultraschallkriterien der DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) zur Graduierung von Stenosen der Arteria carotis angewandt (Arning et al., 2010).

1.2.4 Vaskuläre Strainanalyse

Zur Beurteilung der Wandmechanik wurden Strainanalysen der Arteria carotis communis durchgeführt (Larsson et al., 2014). Dafür wurde beidseits die ACC - 1 cm unterhalb des Bulbus caroticus - im B-Mode transversal über fünf Herzschläge hinweg aufgenommen. Zur weiteren Analyse wurden die Sequenzen auf einem separaten Computer in eine Mustererkennungssoftware (Image Arena™ Version 4.6, TomTec Systems GmbH, München, Deutschland) eingespeist. Der Durchführung anderer Publikationen folgend, wurde zunächst eine „region of interest“ entlang des Intima-Media-Komplexes gesetzt (Bjällmark et al., 2010; Larsson et al., 2014). Software-gestützt erfolgte dann die Berechnung des Bewegungsausmaßes der Gefäßwand. Wenn nötig konnte das automatisch generierte Muster manuell angepasst werden. Die Software unterteilte das Gefäß in sechs gleich große Teile, wertete diese separat aus und mittelte die Ergebnisse. Die radiale Geschwindigkeit [cm/s], die radiale Verschiebung [mm], der radiale und zirkumferentielle Strain [%] und die Strainrate [1/s] erlaubten eine Quantifizierung der Wandbewegung gegenüber der Zeit. Für radiale Geschwindigkeit und Strainrate wurden je die maximal gemessenen Werte der Bewegung oder Deformation verwendet, für die Parameter der Verschiebung und des Strains wurden die maximalen und minimalen Werte gemittelt (siehe Abb. 1).

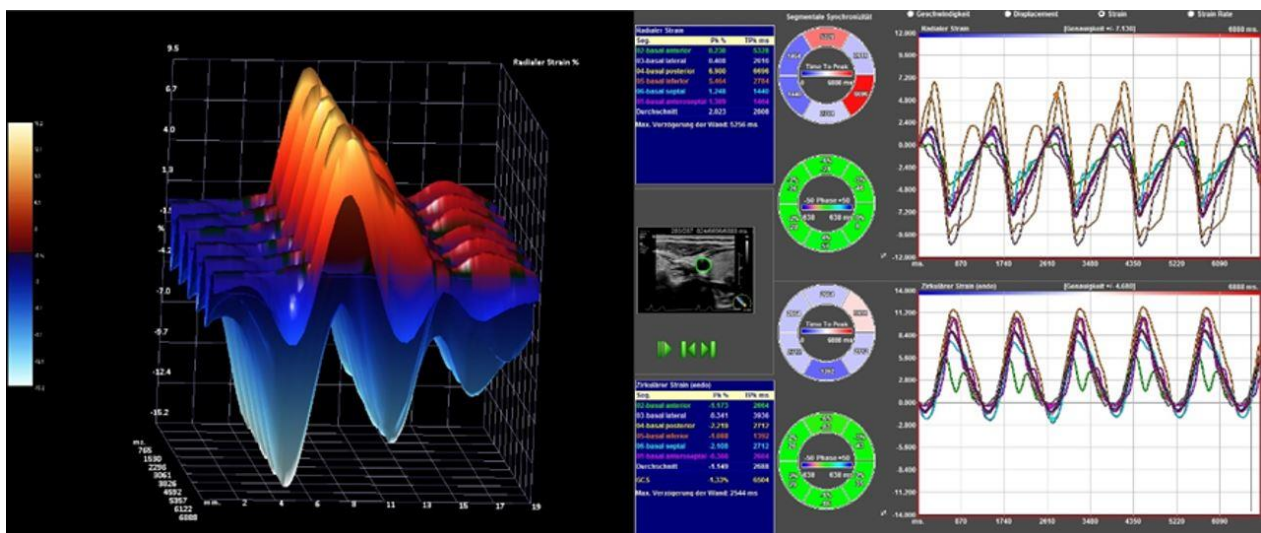


Abb. 1: Graphische Darstellung einer Strainanalyse der A. carotis communis

Bei einer systolischen Blutdruckdifferenz von weniger als 20 mmHg wurde die qualitativ bessere Aufnahme verwendet. Bestand eine Blutdruckdifferenz größer 20 mmHg, so wurden beide Seiten ausgewertet; um den Einfluss des Blutdrucks auf die Wandbewegung zu untersuchen (Stumpf et al., 2018).

1.2.5 Nichtinvasive angiologische Funktionsdiagnostik

An nichtinvasiver angiologischer Funktionsdiagnostik wurde mit Hilfe des Vasolab[®] 320 (ELCAT GmbH, Wolfratshausen, Deutschland) die Erhebung des Knöchel-Arm-Index (ABI) und die Strain Gauge Plethysmographie durchgeführt. Zur Berechnung des ABI wurde nach einer 10- minütigen Ruhephase in Rückenlage beidseits der brachiale systolische Blutdruck, sowie der systolische Blutdruck der Arteria tibialis posterior und der Arteria dorsalis pedis gemessen. Der Blutdruck der oberen Extremität wurde dabei oszillografisch bestimmt, der Blutdruck der unteren Extremität farbduplexsonographisch. Der systolische Blutdruck der unteren Extremität wurde durch den am Arm gemessenen systolischen Blutdruck dividiert. Ein ABI < 0,9 wurde als Nachweis einer pAVK definiert, ein ABI > 1,4 als Nachweis einer Mönckeberg-Mediasklerose (Kröger et al., 2017). Die Strain Gauge arterial reserve (SGAR) wurde zur Ermittlung der Spitzenflussperfusion durchgeführt. Gemessen wurde die reaktive Hyperämie nach einer 3 - minütigen Ischämiezeit. Werte < 8,13 ml / 100 ml Gewebe / min wurden als pathologisch gewertet. Die arterielle Ruhedurchblutung, also der in Ruhe gemessene Blutfluss, wurde bei Werten < 1,4 ml / 100 ml Gewebe/min als pathologisch angesehen. Die Normwerte ergaben sich durch den Vergleich mit der Kontrollgruppe (Kröger et al., 2017).

1.2.6 Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung wurde SPSS[®] 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) verwendet. Nominal und ordinal skalierte Variablen wurden als absolute Zahlen und in Prozent angegeben, metrische Werte als Durchschnitt und Standardabweichung. Beinhalteten die nominalen und ordinalen Daten nur 2 Ausprägungen, so wurde der Exakte Fisher-Test oder Pearson Chi- Quadrat-Test angewandt. Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen wurden mit dem Cramer's V ausgewertet. Vergleiche zwischen den

verschiedenen Untergruppen wurden bei metrisch skalierten Merkmalen mit dem ungepaarten t-Test oder der univariaten Varianzanalyse (ANOVA) errechnet, für Vergleiche zwischen den Untergruppen mit der Kontrolle wurde eine Post-hoc-Analyse durchgeführt. Korrelationen zwischen nominal und metrisch skalierten Daten wurden per Spearman oder Kendall tau Test berechnet. $P < 0,05$ wurde als signifikant definiert.

1.3 Ergebnisse

Die p-Werte beziehen sich auf den Gruppenvergleich inklusive der Kontrollgruppe, wenn nicht anders ausgewiesen. Die demographischen Daten und Charakteristika der Patient:innen und Kontrollproband:innen sind in Tabelle I der Publikation aufgeführt (vergleiche Publikation, Seite 260), für die Einteilung der verschiedenen Herzfehler in Untergruppen siehe Tabelle II (vergleiche Publikation, Seite 261).

1.3.1 Farbduplexsonographische Untersuchungsbefunde

22 von 105 EMAH (21 %) wiesen eine subklinische Kalzifizierung der Arteria carotis auf, während in der Kontrollgruppe in 4 von 22 Fällen (18,2 %) Veränderungen gefunden wurden. Es lag also kein signifikanter Unterschied vor ($p = 0,82$). In den peripheren Gefäßen der EMAH konnten in 18,4 % atherosklerotische Plaques gefunden werden, die zugehörige Prävalenz lag bei 15,8 % in der Kontrollgruppe. Auch diese Ergebnisse zeigten keine Signifikanz ($p = 0,20$). Jede nachgewiesene pAVK wurde nach Fontaine in Stadium I eingruppiert. Bei 51,8 % der Patient:innen mit Verschlusserkrankung fanden sich gleichzeitig eine cAVK und pAVK (vergleiche Publikation, Seite 262, Tabelle III). Bei 3 Patient:innen lagen komplette Verschlüsse der Arteria iliaca externa, AFC oder AFS ohne Hinweis auf eine atherosklerotische Genese vor. Bei 3 Probanden mit Aortenisthmusstenose und bei einem mit Fallot-Tetralogie wurde ein inkomplettes Subclavian-Steal-Syndrom gefunden. In keinem der Fälle war im Vorfeld eine Subclavian-Flap-Aortoplastie durchgeführt worden.

1.3.2 Ergebnisse der vaskulären Strainanalyse

In den Analysen des radialen Strains ergaben sich keine Unterschiede, weder im Vergleich zwischen EMAH- und Kontrollkollektiv, noch im Vergleich der einzelnen EMAH-Subgruppen untereinander (vergleiche Publikation, Seite 262, Tabelle IV). Bei den zirkumferentiellen Strains zeigten sich jedoch signifikante Unterschiede zwischen den EMAH-Untergruppen ($p = 0,046$), wobei allerdings bei keiner der EMAH-Untergruppen ein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe bestand. Zwischen der ventrikulären Pumpfunktion und den Ergebnissen der Strainanalyse konnte keine Korrelation gefunden werden. Bei 7,4 % der Patient:innen ($n = 8$) lag eine Blutdruckdifferenz > 20 mmHg im Seitenvergleich vor. Die Hälfte der Betroffenen hatte eine Aortenisthmusstenose, die andere Hälfte wies eine Aortenklappenstenose, einen Morbus Ebstein, einen Ventrikelseptumdefekt oder einen Atriumseptumdefekt auf. Jedoch ergab sich kein signifikanter Unterschied der mittels Strainanalyse ermittelten Parameter im Seitenvergleich.

1.3.3 Ergebnisse der angiologischen Funktionsdiagnostik

7,8 % ($n = 8$) der EMAH zeigten pathologisch niedrige ABI-Werte, was einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe (0,0 %, $n = 0$) darstellt ($p < 0,01$) (vergleiche Publikation, Seite 262, Tabelle III). 50 % der pathologischen ABI-Werte wurden bei Patient:innen mit Aortenisthmusstenose gemessen, die anderen 50 % wiesen alle einen komplexen Herzfehler auf (Fontan-Operation (75 %) und Dextro-Transposition der großen Arterien (d-TGA) (25 %)). Eine Mediasklerose konnte bei 14,7 % der EMAH und 4,5 % der Kontrollen nachgewiesen werden ($p = 0,07$).

Bei 81 der 108 EMAH-Patient:innen und 21 der 22 Kontrollen wurden die SGAR (zur Ermittlung der Spitzenflussperfusion) und die arterielle Ruhedurchblutung bestimmt. Hier ergaben sich zwischen EMAH und Kontrollen signifikante Unterschiede hinsichtlich der durchschnittlich gemessenen SGAR ($p < 0,01$) und der arteriellen Ruhedurchblutung ($p = 0,02$). Die SGAR war im EMAH-Kollektiv in 24,7 % der Fälle reduziert, bei den Kontrollen in 9,5 % der Fälle ($p > 0,05$). Die arterielle Ruhedurchblutung war bei 34,6 % der EMAH reduziert und bei 9,5 % der Kontrollen ($p < 0,001$) (Tabelle 1, Tabelle 2). Die SGAR und

die arterielle Ruhedurchblutung korrelierten negativ mit der NYHA-Klasse der Patient:innen (SGAR: $r = -0,252$, $p < 0,01$; arterielle Ruhedurchblutung: $r = -0,247$, $p < 0,01$) und dem NT-proBNP (SGAR: $r = -0,225$, $p = 0,01$; arterieller Ruhestrom: $r = -0,307$, $p < 0,01$), jedoch nicht mit der Ejektionsfraktion des Systemventrikels (SGAR: $r = 0,005$, $p = 0,67$; arterielle Ruhedurchblutung: $r = -0,002$, $p = 0,98$).

Tab.1: Ergebnisse der Strain Gauge Plethysmographie

	EMAH Gesamt- kollektiv	Shunt- Läsionen	Linksseitig obstruktive Läsionen	Rechts- seitige Läsionen	Komplexe Läsionen	Kontroll- kollektiv	p- Wert
n	81	20	25	16	20	21	
Mittlere SGAR [ml/ 100ml Gewebe / min]	10,7±8,3	11,5±8,6	13,3±8,6	7,7±7,7	10,1±9,7	16,8±8,0	0,003*
Verminderte SGAR	20 (24,7 %)	5 (25,0 %)	5 (20,0 %)	4 (25,0 %)	6 (30,0 %)	2 (9,5 %)	0,891*

EMAH: Erwachsene mit angeborenem Herzfehler; SGAR: Strain Gauge arterial reserve

*Die p- Werte beziehen sich auf den Datenvergleich zwischen allen Untergruppen inklusive der Kontrollen.

Tab. 2: Ergebnisse der arteriellen Ruhedurchblutungsmessung

	EMAH Gesamt- kollektiv	Shunt- Läsionen	Linksseitig obstruktive Läsionen	Rechts- seitige Läsionen	Komplexe Läsionen	Kontroll- kollektiv	p- Wert
n	81	20	25	16	20	21	
Mittlere. art. RD [ml / 100 ml Gewebe / min]	1,8±1,5	1,9±1,4	2,2±1,7	1,6±1,6	1,6±1,3	2,9±1,0	0,016*
Verminderte art. RD	28 (34,6 %)	12 (60,0 %)	13 (52,0 %)	1 (6,25 %)	12 (60,0 %)	2 (9,5 %)	< 0,001*

Art. RD: arterielle Ruhedurchblutung; EMAH: Erwachsene mit angeborenem Herzfehler

*Die p- Werte beziehen sich auf den Datenvergleich zwischen allen Untergruppen, inklusive der Kontrollen.

1.4 Diskussion

Ziel der Studie war es, die Prävalenz von peripheren und zerebralen arteriellen Gefäßerkrankungen bei EMAH-Patient:innen zu erheben. Agarwal et al. (2016) untersuchten die Hospitalisierungen von EMAH zwischen 2003-2012 mittels einer US-weiten Datenbank. Sie stellten hierbei einen auffallend hohen Anteil an kardiovaskulären Risikofaktoren und Folgeerkrankungen fest. Hieraus leitet sich die Frage ab, ob dies allein auf das steigende Alter der Patient:innen zurückzuführen ist oder EMAH-Patient:innen gegenüber der Allgemeinbevölkerung eine erhöhte Prädisposition für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen. In unserer Studie ergaben sich keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede für pAVK und cAVK, weder im Vergleich des EMAH-Kollektivs mit der Kontrollgruppe, noch im Vergleich der einzelnen EMAH-Subgruppen untereinander. Damit steht diese Arbeit im Einklang mit den Ergebnissen von Tarp et al. (2018) und Duffels et al. (2010) hinsichtlich des Atheroskleroserisikos. In letztgenannter Studie wurde sogar von einem verminderten kardiovaskulären Risiko bei einem vergleichbar alten Kollektiv an Erwachsenen mit zyanotischen angeborenen Herzfehlern berichtet. Als Ursache dafür wurden ein niedrigerer Blutdruck und niedrigere Cholesterinwerte vermutet. Andere Studien wiesen zudem erhöhte Bilirubinwerte, erniedrigte Thrombozytenwerte und hochregulierte Stickoxide (Fyfe et al. 2005, Lill et al., 2006; Perloff et al., 2004) als mögliche Erklärung für das verminderte Atheroskleroserisiko nach. Im Vergleich zur Kontrollgruppe präsentierte unser EMAH-Kollektiv signifikant niedrigere Gesamtcholesterinwerte. Bei 40,7 % der EMAH wurde eine arterielle Hypertonie nachgewiesen, was das Risiko für Atherosklerose wiederum erhöhen kann (Lawall et al., 2015). Im Vergleich zur Kontrollgruppe ergab sich diesbezüglich jedoch kein signifikanter Unterschied, sodass zumindest im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung aktuell nicht von einem erhöhten Risiko auszugehen ist. 2018 untersuchten Reiner et al. ein Kollektiv Erwachsener mit angeborenem Herzfehler ähnlichen Alters und beschrieben höhere Werte bei der Messung der Intima-Media-Dicke bei Patient:innen mit Aortenisthmusstenose. In unserer Studie war die Prävalenz von pAVK und cAVK nicht signifikant unterschiedlich im EMAH- und Kontrollkollektiv. Schlussfolgernd kann also auf Basis der erhobenen Daten die Annahme, dass lebenslange Unterschiede in der Hämodynamik zu einer signifikanten vorzeitigen Atherosklerose führen, zumindest für die

hier untersuchte Altersgruppe nicht bestätigt werden. Luijendijk et al. (2016), Meyer et al. (2005), Reiner et al. (2018) und Vriend et al. (2006) beschrieben eine höhere Intima-Media-Dicke bei Patient:innen mit Aortenisthmusstenose. Auch in unserer Studie wiesen Patient:innen mit Aortenisthmusstenose die niedrigsten ABI-Werte auf, sowohl im Vergleich zu den Kontrollen, als auch im Vergleich zum restlichen EMAH-Kollektiv. Als ursächlich hierfür ist am ehesten das ABI-Messverfahren anzusehen, bei dem der systolische Blutdruck der unteren Extremität durch den am Arm gemessenen dividiert wird, wobei gleichzeitig bei Aortenisthmusstenose der Blutdruck der unteren Extremität durch die Stenose vermindert sein kann (Stout et al. 2019). Die pathologischen ABI-Werte müssen somit nicht auf eine atherosklerotische Pathologie hinweisen, was die unauffälligen Duplexsonographiebefunde erklärt.

Arterielle Hypertension trat bei linksseitig obstruktiven Defekten doppelt so häufig auf wie bei den Kontrollen, vor allem Patient:innen mit Aortenisthmusstenose waren betroffen. Viele Studien haben bereits gezeigt, dass bei diesem angeborenen Herzfehler die Prävalenz von arterieller Hypertonie im Vergleich zu anderen Defekten signifikant höher ist und auch nach operativer Therapie erhöht bleibt (Hager et al., 2007; Panzer et al. 2022; Toro- Salazar et al., 2002). Egbe et al. (2019) untersuchten im Kollektiv von Patient:innen mit Aortenisthmusstenose die Prävalenz von Atherosklerose der Koronararterien und kamen zu dem Ergebnis, dass unter Berücksichtigung aller kardiovaskulären Risikofaktoren auch dort kein signifikanter Unterschied zu anderen EMAH-Defekten besteht. Dabei zeigten sie auf, dass in vielen Studien, die eine erhöhte Prävalenz von koronarer Atherosklerose fanden, die Betroffenen auch eine hohe Prävalenz von etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, arterielle Hypertension und dem männlichen Geschlecht aufwiesen (Brown et al., 2013; Cohen et al., 1989; Presbitero et al., 1987; Toro- Salazar et al., 2002). Die Patient:innen mit Aortenisthmusstenose unserer Studie wiesen - bis auf die arterielle Hypertonie - kein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil auf, was wiederum im Einklang mit den Ergebnissen von Egbe et al. (2019) steht.

In der Allgemeinbevölkerung liegt die Prävalenz der pAVK bei ca. 3-10 %, ab dem 70. Lebensjahr bei ca. 15-20 % (Lawall et al., 2015). In unserer Arbeit wurde bei EMAH eine pAVK-Häufigkeit von 18,4 % nachgewiesen, in der Kontrollgruppe lag die pAVK-

Prävalenz bei 15,8 %. In der groß angelegten PESA-Studie wurde die Prävalenz subklinischer Atherosklerose bei Gesunden untersucht (Fernández-Friera et al., 2015). In der Altersgruppe 40-44 Jahre betrug die Prävalenz 28,5 %, in der Altersspanne 40-54 Jahre sogar 41 % und damit deutlich häufiger als bei den EMAH in unserer Studie (18,4 %). Auch die Prävalenz subklinischer cAVK war in jener Studie etwas höher (23,5 % bzw. 30 % vs. 21 % in unserer Studie) (Fernández-Friera et al., 2015). Da die pathologischen ABI-Messungen, wie bereits oben erläutert, am ehesten auf ein Missverhältnis zwischen femoralem und brachialem arteriellen Blutdruck, zum Beispiel aufgrund einer Aortenisthmusstenose, zurückzuführen sind, scheint das Risiko für subklinische periphere oder zerebrale arterielle Gefäßerkrankungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nicht erhöht zu sein. Dies steht im Einklang mit der These von Duffels et al. (2010), Ciftel et al. (2012) und Fyfe et al. (2005), wonach das Vorliegen eines angeborenen Herzfehlers mit einem verringerten Atheroskleroserisiko einhergeht. Fyfe et al. (2010) vermuteten hinter den im Vergleich zu Kontrollen verminderten Cholesterinwerten, die auch nach operativer Beseitigung eines zyanotischen Herzfehlers persistierten, genetische Ursachen. Vergleicht man das kardiovaskuläre Risikoprofil des EMAH-Kollektivs mit dem der 18–64-jährigen Gesamtbevölkerung, so war auf der einen Seite der BMI etwas niedriger (25,9 vs. 26,6 kg/m²) (Damerow et al., 2020). EMAH rauchten deutlich seltener (18,5 % vs. 29,8 %) (RKI, 2015) und wiesen seltener einen Diabetes mellitus auf (2,8 % vs. 8,9 %) (Heidemann et al., 2021). Auf der anderen Seite bestand häufiger eine Dyslipidämie (36,1 % vs. 20,5 %) (RKI, 2012) und eine arterielle Hypertonie (40,7 % vs. 16,9 %) (RKI, 2015). Dies spiegelt die aktuelle Datenlage gut wider, denn es stützt die These von Zomer et al. (2012) und Flannery et al. (2018), dass EMAH einen gesünderen Lebensstil führen. Es bildet aber auch die häufige arterielle Hypertonie bei Aortenisthmusstenose (Agarwal et al., 2019; Billett et al., 2008; Madson et al., 2015; Maurer et al., 2021) sowie die Tendenz zur Dyslipidämie (Tarp et al. 2018) ab.

Charvat-Resl et al. (2016) zeigten an jungen gesunden Erwachsenen, dass sich vaskuläre Strainmessungen an verschiedenen Arterien des Körpers durchführen lassen. Bjällmark et al. (2010) wiesen nach, dass die vaskuläre Strainmessung an der Arteria carotis eine sensitive Methode ist, um die Elastizität des Gefäßes zu untersuchen, und konventionellen Untersuchungstechniken zur Evaluation der Gefäßrigidität sogar

überlegen ist. In unserer Studie ergaben die Strainmessungen keine signifikanten Unterschiede zwischen EMAH- und Kontrollgruppe, so dass die vaskuläre Elastizität in beiden Gruppen vergleichbar war.

Die Plethysmographie wies eine kompromittierte Strain Gauge arterielle Reserve und arterielle Ruhedurchblutung im EMAH-Arm nach. Berrazueta et al. (2010) konnten die endotheliale Dysfunktion als unabhängigen Prädiktor für Herzinsuffizienz identifizieren. Hierfür bestimmten sie die reaktive Hyperämie am Unterarm mittels Strain Gauge Plethysmographie. Sie zeigten, dass ein verminderter arterieller Ruhefluss mit einem erhöhten Risiko für kardiale Komplikationen einherging. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen unserer Arbeit, bei denen eine negative Korrelation mit der NYHA-Klasse und den NT-proBNP-Werten vorlag. Interessanterweise zeigte nur die EMAH-Untergruppe der rechtsseitigen Läsionen eine arterielle Ruhedurchblutung im Normbereich. Da es bei dieser Gruppe als Einzige nicht zu einem Vorwärtsversagen kommt, stützen die Ergebnisse die These, dass Herzfehler, die vorwärtsgerichtet sind, einen Einfluss auf den systemischen Blutkreislauf haben können. Die im Vergleich zur Ruheperfusion normalen Werte in der arteriellen Reservemessung sprechen dafür, dass der Blutfluss unter Belastung in der Regel dennoch gut kompensiert wird (Rosenberry et al., 2020), was die Ergebnisse von Tarp et al. (2020) und Petersen et al. (2009) stützt. In Anbetracht dessen, dass bei dieser Methode deutlich häufiger pathologische Werte gemessen wurden, als dass eine pAVK nachgewiesen werden konnte, lässt sich diskutieren, ob die Ergebnisse eher auf eine kardiale als vaskuläre Ursache hindeuten. Die meisten Studien, welche die endotheliale Funktion bei Patient:innen mit angeborenen Herzfehlern untersucht haben, beziehen sich auf zyanotische Herzfehler. Einige Studien haben die endotheliale Funktion an Hand der flussvermittelten Dilatation der Arteria brachialis untersucht. Bei dieser Untersuchung wird mittels Ultraschall nach Ablassen einer distalen Manschette die scherstressinduzierte NO-abhängige relative Arterienerweiterung der Arteria brachialis gemessen. Cordina et al. (2014), Tarp et al. (2020), Trojnarska et al. (2017) und Sabri et al. (2015) wiesen eine erniedrigte Funktion nach. Petersen et al. (2009) stellten keine signifikanten Unterschiede bei Erwachsenen mit angeborenen zyanotischen Herzfehlern fest. Goeder et al. (2022) untersuchten hingegen Erwachsene mit Fallot-Tetralogie mittels EndoPAT® (Itamar Medical, Israel). Bei

dieser Methode wird, sehr ähnlich zur Strain Gauge arteriellen Reservemessung, die reaktive Hyperämie im Zeigefinger, nach Ischämie durch eine proximal angelegte Manschette, gemessen (Rosenberry et al., 2020). Hierbei zeigte sich die reaktive Hyperämie nun reduziert. Marino et al. (2018) wiesen bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler mittels einem Laser-Speckle-Kontrast-Bildgebungssystem - gekoppelt mit Hautiontophorese endothelabhängiger (Acetylcholin) oder -unabhängiger (Natriumnitroprussid) Vasodilatoren und postokklusiver reaktiver Hyperämie - einen erhöhten Ruhefluss ohne signifikante Unterschiede bezüglich der reaktiven Hyperämie nach. All diese Ergebnisse basieren auf brachialen Untersuchungsmethoden, wobei davon ausgegangen wird, dass es in femoralen Messungen zu einem geringeren Anstieg des Blutflusses kommt (Newcomer et al., 2004). Insgesamt ist diese Arbeit ein Beitrag zur Festigung der aktuell noch ambivalenten Datenlage. Grundsätzlich kann diese Untersuchungsmethode für EMAH als unabhängiger Prädiktor für Herzinsuffizienz ein bereichernder diagnostischer Baustein sein. Bei schwerer Herzinsuffizienz ist sie jedoch nur mit Vorbehalt zu empfehlen, da es durch die reaktive Hyperämie zu einer der Patient:innen gefährdenden Hypotonie kommen könnte (Gröchenig und Knut, 2017).

Auch wurde das Vorliegen eines Subclavian-Steal-Syndroms untersucht. Das inkomplette Subclavian-Steal-Syndrom wird durch die Stenose der Arteria subclavia proximal der Arteria vertebralis verursacht. Folge ist eine systolische Entschleunigung des Blutstroms oder eine Pendelströmung in der Arteria vertebralis, diese präsentiert sich meist asymptomatisch. Beim kompletten Subclavian-Steal-Syndrom kommt es durch eine hochgradige Stenose oder den Verschluss der Arteria subclavia zu einer permanenten Strömungsumkehr. Hier kann es zu Schwindel und anderen zerebralen Symptomen kommen (Arning et al., 2002). Die genaue Prävalenz des Syndroms ist nicht bekannt und wird in der Literatur meist mit 0,6 % - 6,4 % beziffert (Tan et al., 2002). In unserer Studie konnte bei vier EMAH-Patient:innen ein inkomplettes Subclavian-Steal-Syndrom nachgewiesen werden. Der zugrundeliegende Herzfehler war bei dreien davon eine Aortenisthmusstenose und einmal eine Fallot-Tetralogie. Ein komplettes Subclavian-Steal-Syndrom konnte nicht detektiert werden. Keiner der Patient:innen mit Aortenisthmusstenose wurde mittels Subclavian-Flap-Technik operiert, sondern alle per End-zu-End-Resektion der Stenose. In der Literatur lassen sich einige wenige bereits beschriebene Fälle von Subclavian-Steal-Syndrom im Zusammenhang mit angeborenen

Herzfehlern finden (Chowning et al., 2012; Deeg et al., 1993; Elmaci et al., 2012; Saalouke et al., 1978). Die bisher beschriebenen Fälle traten am häufigsten im Zusammenhang mit einer Aortenisthmusstenose nach Subclavian-Flap Aortoplastie und pulmonalarteriellen Patch-Operationen auf (Elmaci et al., 2000; Gaca et al., 2008). Es sind aber auch Fälle von Subclavian-Steal-Syndrom nach klassischer Blalock-Taussig-Shunt-Prozedur bei Fallot-Tetralogie, sowie angeborenen Defekten des Aortenbogens oder der Arteria subclavia beschrieben (Elmaci et al., 2000; Potter et al., 2014). In unserem EMAH-Kollektiv war die Prävalenz des Subclavian-Steal-Syndroms nicht statistisch signifikant erhöht, was am ehesten auf die geringe Gesamtgröße des Kollektivs und die Seltenheit der Komplikation zurückzuführen ist. Beim Auftreten von Anzeichen wie Schwindel oder anderen zerebralen Symptomen sollte bei EMAH-Patient:innen dennoch stets die Möglichkeit eines Subclavian-Steal-Syndroms mitberücksichtigt werden.

In der farbduplexsonographischen Untersuchung der peripheren Arterien zeigten sich einige Gefäßverschlüsse. In keinem der Fälle bestand ein Hinweis auf Atherosklerose, jedoch sind alle Betroffenen seit frühester Kindheit Herzkatheteruntersuchungen unterzogen worden. Dies legt den Verdacht nahe, dass diese Veränderungen iatrogen verursacht sind, denn je nach Studie liegt die Inzidenz eines arteriellen Gefäßverschlusses nach einer Herzkatheteruntersuchung bei Kindern zwischen 0,7 % und 11,4 % (Kou et al., 2020). Dies ist ein wichtiger Hinweis für die Planung anstehender Herzkatheteruntersuchungen; eine vorherige farbduplexsonographische Untersuchung der Zugangswege könnte sich als sinnvoll erweisen, um gegebenenfalls einen alternativen Zugang zu wählen.

1.4.1 Limitationen

Die Limitation dieser Studie besteht insbesondere in der relativ kleinen Stichprobengröße von 108 Patient:innen. Hinzu kommt die große Varianz von insgesamt 13 verschiedenen Herzfehlern. Zwar wurden diese in funktionell sinnvolle Untergruppen eingeteilt, dennoch lässt sich nicht sagen, ob einzelne Herzfehler aufgrund ihrer spezifischen Hämodynamik nicht doch ein höheres Risiko zur Entwicklung atherosklerotischer Veränderungen tragen.

1.4.2 Implikationen

Mit einer multizentrischen Studie ließe sich ein deutlich größeres Kollektiv untersuchen. Zudem ist das hier gewählte Kollektiv mit einem Durchschnittsalter von 40 Jahren eher jung und es wäre aufschlussreich zu sehen, wie sich die Prävalenz im Vergleich zur Bevölkerung entwickelt, da das Risiko für Atherosklerose im höheren Alter deutlich steigt (Criqui et al., 2021). Zudem könnte man in einer weiteren Studie zusätzliche Parameter wie Bilirubinwerte, Thrombozytenwerte und Stickoxide einschließen, um hier die Datenlage zu erweitern. Eine andere interessante Forschungsperspektive ergibt sich aus den vaskulären Strain-Messungen. So könnte man bei Patient:innen mit Aortenisthmusstenose, bei denen eine Blutdruckdifferenz > 20 mmHg gemessen wird, untersuchen, welchen Einfluss der arterielle Blutdruck auf diese Methode hat.

1.5 Zusammenfassung

In unserem Kollektiv an Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler war die Prävalenz arterieller Verschlusskrankungen der Bein- und zerebralen Gefäße vergleichbar zu der der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit den Erkenntnissen einiger anderer Studien, insbesondere hinsichtlich Patient:innen mit zyanotischen Herzfehlern. In der Zusammenschau der Studienlage ergibt sich die Notwendigkeit weiterer Forschung, vor allem anhand eines größeren Patient:innenkollektivs sowie, in Anbetracht des medizinischen Fortschritts und der weiter steigenden Lebenserwartung dieser Patient:innengruppe, auch an einem älteren Kollektiv. Insgesamt konnte die Studie wertvolle Einblicke in die bisher wenig erforschten komplexen kardiovaskulären Folgeerkrankungen bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler liefern.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, Carlo M de, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The task force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J 2018; 39: 763-816

Agarwal A, Thombley R, Broberg CS, Harris IS, Foster E, Mahadevan VS, Joh A, Vittinghoff E, Marcus GM, Dudley RA. Age- and lesion- related comorbidity burden among US adults with congenital heart disease: A population-based study. J Am Heart Assoc 2019; 8: e013450

Agarwal S, Sud K, Menon V. Nationwide hospitalization trends in adult congenital heart disease across 2003–2012. Am Heart Assoc. 2016; 5: e002330

Arning C. Farbkodierte Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien: Ein Text-Bild-Atlas der methodischen Grundlagen, normalen und pathologischen Befunde. Stuttgart: Thieme, 2002

Arning C, Widder B, Reutern GM von, Stiegler H, Görtler M. Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna - Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade. Ultraschall Med 2010; 31: 251-257

Baumgartner H, Backer J de, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, Lung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. Eur Heart J 2021; 42: 563-645

Berrazueta JR de, Guerra-Ruiz A, García-Unzueta MT, Toca GM, Laso RS, Adana MS de, Martín MAC, Cobo M, Llorca J. Endothelial dysfunction, measured by reactive hyperaemia using strain-gauge plethysmography, is an independent predictor of adverse outcome in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 477-483

Billett J, Cowie MR, Gatzoulis MA, Vonder Muhll IF, Majeed A. 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* 2008; 94: 1194-1199

Bjällmark A, Lind B, Peolsson M, Shahgaldi K, Brodin L-A, Nowak J. Ultrasonographic strain imaging is superior to conventional non-invasive measures of vascular stiffness in the detection of age-dependent differences in the mechanical properties of the common carotid artery. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 630-636

Brown, ML, Burkhart HM, Connolly HM, Dearani JA, Cetta F, Li Z, Oliver WC, Warnes CA, Schaff HV. Coarctation of the aorta: lifelong surveillance is mandatory following surgical repair. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1020–1025

Cardoso SM, Honicky M, Moreno YMF, Lima LRA de, Pacheco MA, Back, I de C. Subclinical atherosclerosis in children and adolescents with congenital heart disease. *Cardiol Young* 2021; 31: 631-638

Charwat-Resl S, Niessner A, Mueller M, Bartko PE, Giurgea GA, Zehetmayer S, Willfort-Ehringer A, Koppensteiner R, Schlager O. Speckle-tracking-based evaluation of vascular strain at different sites of the arterial tree in healthy adults. *Ultraschall Med* 2016; 37: 503-508

Chowning S, Stowell D, Ponniah U. Carotid-subclavian bypass for subclavian steal syndrome following coarctation repair in infancy. *Ann Pediatr Cardiol* 2012; 5: 207-209

Çiftel M, Simsek A, Turan Ö, Kardelen F, Akçurur G, Ertug H. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in children with irreversible pulmonary hypertension due to congenital heart disease. *Ann Pediatr Cardiol* 2012; 5: 160

Cohen M, Fuster V, Steele PM, Driscoll D, McGoon DC. Coarctation of the aorta. Long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation* 1989; 80: 840–845

Cordina RL, Nakhla S, O'Meagher S, Leaney J, Graham S, Celermajer DS. Widespread endotheliopathy in adults with cyanotic congenital heart disease. *Cardiol. Young* 2015 ;25: 511-9

Damerow S, Rommel A, Prütz F, Beyer AK, Hapke U, Schienkiewitz A, Starker A, Richter A, Baumert J, Fuchs J, Gaertner B, Müters S, Lemcke J, Allen J. Die Gesundheitliche Lage in Deutschland in der Anfangsphase der COVID-19-Pandemie. Zeitliche Entwicklung ausgewählter Indikatoren der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. *Journal of Health Monitoring* 2020; 5:9

Deeg KH, Hofbeck M, Singer H. Diagnosis of subclavian steal in infants with coarctation of the aorta and interruption of the aortic arch by color-coded Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 1993; 12:713-8

Dolgin M, New York Heart Association Hrsg.. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. Boston, New York: Little Brown: 1994

Duffels MG, Mulder KM, Trip MD, de Groot E, Gort J, van Dijk AP, Hoendermis ES, Daliento L, Zwinderman AH, Berger RM, Mulder BJ. Atherosclerosis in patients with cyanotic congenital heart disease. *Circ J* 2010; 74: 1436-41

Egbe AC, Rihal CS, Thomas A, Boler A, Mehra N, Andersen K, Kothapalli S, Taggart NW, Connolly HM. Coronary artery disease in adults with coarctation of aorta: Incidence, risk factors, and outcomes. *J Am Heart Assoc* 2019; 18;8: e012056

Eindhoven JA, van den Bosch AE, Jansen PR, Boersma E, Roos-Hesselink JW. The usefulness of brain natriuretic peptide in complex congenital heart disease: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2140–2149

Elmaci TT, Onursal E, Aydoğan U, Dindar A. Congenital subclavian aortic steal syndrome: hypoplastic aortic arch with severe coarctation of the aorta of unusual location. *Ann Cardiothorac Surg* 2000; 70: 291-292

Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, Ibañez B, López-Melgar B, Laclaustra M, Oliva B, Mocoroa A, Mendiguren J, Martínez de Vega V, García L, Molina J, Sánchez-González J, Guzmán G, Alonso-Farto JC, Guallar E, Civeira F, Sillesen H, Pocock S, Ordovás JM, Sanz G, Jiménez-Borreguero LJ, Fuster. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study V. *Circulation* 2015; 131:2104-13.

Flannery LD, Fahed AC, DeFaria Yeh D, Youniss MA, Barinsky GL, Stefanescu Schmidt AC, Benavidez OJ, Meigs JB, Bhatt AB. Frequency of guideline-based statin therapy in adults with congenital heart disease. *Am J Cardio* 2018; 121: 485-490

Fyfe A, Perloff JK, Niwa K, Child JS, Miner PD. Cyanotic congenital heart disease and coronary artery atherogenesis. *Am J Cardiol* 2005; 96: 283-290

Gaca AM, Jaggars JJ, Dudley LT, Bisset GS. Repair of congenital heart disease: a primer-Part 2. *Radiology*. 2008; 248: 44-60

Goeder D, Oberhoffer-Fritz R, Brudy L, Willinger L, Meyer M, Ewert P, Müller J. Diminished Endothelial Function but Normal Vascular Structure in Adults with Tetralogy of Fallot. *J Clin Med* 2022; 11: 493

Hager A, Kanz S, Kaemmerer H, Schreiber C, Hess J. Coarctation Long-term Assessment (COALA): Significance of arterial hypertension in a cohort of 404 patients up to 27 years

after surgical repair of isolated coarctation of the aorta, even in the absence of restenosis and prosthetic material. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 738–745

Heidemann C, Scheidt-Nave C, Beyer AK, Baumert J, Thamm R, Maier B, Neuhauser H, Fuchs J, Kuhnert R, Hapke U. Gesundheitliche Lage von Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse zu ausgewählten Indikatoren der Studie GEDA 2019/2020-EHIS1. *Journal of Health Monitoring* 2021; 6

Hlebowicz J, Holm J, Lindstedt S, Goncalves I, Nilsson J. Carotid atherosclerosis, changes in tissue remodeling and repair in patients with aortic coarctation. *Atherosclerosis* 2021; 335: 47-52

Kopp H, Ludwig M. Checkliste Doppler- und Duplexsonographie: 31 Tabellen. 2., aktualisierte Aufl. Stuttgart, New York: Thieme; 2001

Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1-39

Kou L, Wang Q, Long WA, Tang F, Li L. Emerging predictors of femoral artery occlusion after pediatric cardiac catheterization. *Sci Rep* 2020; 10:14001

Kröger K, Gröchenig E. Nicht invasive Diagnostik angiologischer Krankheitsbilder. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, 1980

Larsson M, Heyde B, Kremer F, Brodin L-Å, D'hooge J. Ultrasound speckle tracking for radial, longitudinal and circumferential strain estimation of the carotid artery--an in vitro validation via sonomicrometry using clinical and high-frequency ultrasound. *Ultrasonics* 2015; 56: 399-408

Lawall H, Diehm C, Hoffmann U, Reinecke H. Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Epidemiologie, Komorbidität und Prognose. Dtsch Med Wochenschr 2015; 140: 1798-1802

Lawall H, Huppert P, Rümenapf G. S3 Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. VASA 2016; 45, Suppl. 95:1-96

Lill MC, Perloff JK, Child JS. Pathogenesis of thrombocytopenia in cyanotic congenital heart disease. Am J Cardiol 2006; 98: 254-258

Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy MK, Li N, Keavney BD. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. Int J Epidemiol 2019; 48: 455-463

Luijendijk P, Lu H, Heyneman FB, Huijgen R, Groot EE de, Vriend JWJ, Vliegen HW, Groenink M, Bouma BJ, Mulder BJM. Increased carotid intima-media thickness predicts cardiovascular events in aortic coarctation. Int J Cardiol 2014; 176: 776-781

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, Backer GG de, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111-188

Madsen NL, Marino BS, Woo JG, Thomsen RW, Videbæk J, Laursen HB, Olsen M. Congenital heart disease with and without cyanotic potential and the long-term risk of diabetes mellitus: a population-based follow-up study. J Am Heart Assoc 2015; 5: e003076

Marino P, de Oliveira Lopes G, Pereira Borges J, Terra Cola MC, Arkader Kopiler D, Tibirica E. Evaluation of systemic microvascular reactivity in adults with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2018; 13:978-987

Maurer SJ, Bauer UMM, Baumgartner H, Uebing A, Walther C, Tutarel O. Acquired comorbidities in adults with congenital heart disease: An analysis of the german national register for congenital heart defects. *J Clin Med* 2021; 10:314

Meijers WC, van der Velde AR, Muller Kobold AC, Dijck-Brouwer J, Wu AH, Jaffe A, Boer RA de. Variability of biomarkers in patients with chronic heart failure and healthy controls. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 357–365

Meyer AA, Joharchi MS, Kundt G, Schuff-Werner P, Steinhoff G, Kienast W. Predicting the risk of early atherosclerotic disease development in children after repair of aortic coarctation. *Eur Heart J* 2005; 26: 617-622

Mohammad Nijres B, Samuel BP, Vettukattil JJ. Subclinical atherosclerosis in patients with cyanotic congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2019; 282: 44

Momcilovic D, Begrich C, Stumpf MJ, Bosse B, Reznakova B, Schaefer CA, Schahab N, Nickenig G, Skowasch D, Pizarro C. Preclinical atherosclerotic burden in carotid and lower extremity arteries in adults with congenital heart disease. *VASA* 2023; 52 : 257–263

Newcomer SC, Leuenberger UA, Hogeman CS, Handly BD, Proctor DN. Different vasodilator responses of human arms and legs. *J Physiol* 2004; 556 : 1001-1011

Panzer J, Bové T, Vandekerckhove K, Wolf D de. Hypertension after coarctation repair-a systematic review. *Transl Pediatr* 2022; 11: 270-279

Perloff JK. The coronary circulation in cyanotic congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2004; 97 Suppl 1:c79-86

Pedersen CM, Schmidt MR, Mortensen B, Contractor H, Bøtker HE, Kharbanda RK, Sørensen KE. Preserved flow-mediated dilation in adults with cyanotic congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 965-70

Pickard SS, Gauvreau K, Gurvitz M, Gagne JJ, Opatowsky AR, Jenkins KJ, Prakash A. A national population-based study of adults with coronary artery disease and coarctation of the aorta. *Am J Cardiol* 2018; 122: 2120-2124

Potter BJ, Pinto DS. Subclavian steal syndrome. *Circulation* 2014; 129: 2320-2323

Presbitero P, Demarie D, Villani M, Perinetti EA, Riva G, Orzan F, Bobbio M, Morea M, Brusca A. Long term results (15-30 years) of surgical repair of aortic coarctation. *Br Heart J* 1987; 57: 462–467

Reiner B, Oberhoffer R, Häcker AL, Ewert P, Müller J. Carotid intima-media thickness in children and adolescents with congenital heart disease. *Can J Cardiol* 2018; 34: 1618-1623

Reiner B, Oberhoffer R, Häcker AL, Ewert P, Müller J. Is carotid intima-media thickness increased in adults with congenital heart disease? *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e013536

Robert Koch-Institut Hrsg.. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010". Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: RKI, 2012: 100

Robert Koch-Institut Hrsg.. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. Berlin: RKI, 2015: 219, 412

Rosenberry R, Nelson MD. Reactive hyperemia: a review of methods, mechanisms, and considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2020; 318: 605-618

Saalouke MG, Perry LW, Breckbill DL, Shapiro SR, Scott LP. Cerebrovascular abnormalities in postoperative coarctation of aorta. Four cases demonstrating left subclavian steal on aortography. *Am J Cardiol* 1978; 42: 97-101

Sabri MR, Darioushi H, Gharipour M. Endothelial function state following repair of congenital heart disease. *Cardiol Young* 2015; 25:222–7

Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosen JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, Crumb SR, Dearani JA, Fuller S, Gurvitz M, Khairy P, Landzberg MJ, Saidi A, Valente AM, van Hare GF. 2018 AHA/ACC Guideline for the management of adults with congenital heart disease: A report of the American college of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019; 139: e698-e800

Stumpf MJ, Schaefer CA, Krycki J, Schueler R, Pizarro C, Nickenig G, Steinmetz M, Skowasch D, Tuleta I. Impairment of vascular strain in patients with obstructive sleep apnea. *PLoS One* 2018; 13: e0193397

Tan T-Y, Schminke U, Lien L-M, Tegeler CH. Subclavian steal syndrome: can the blood pressure difference between arms predict the severity of steal? *J Neuroimaging* 2002; 12: 131-135

Tarp JB, Sørgaard MH, Christoffersen C, Jensen AS, Sillesen H, Celermajer D, Eriksson P, Estensen ME, Nagy E, Holstein-Rathlou NH, Engstrøm T, Søndergaard L. Subclinical atherosclerosis in patients with cyanotic congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2019; 277: 97-103

Tarp JB, Clausen P, Celermajer D, Christoffersen C, Jensen AS, Sørensen K, Sillesen H, Estensen ME, Nagy E, Holstein-Rathlou NH, Engstrøm T, Feldt-Rasmussen Bo, Søndergaard L. Vascular function in adults with cyanotic congenital heart disease. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020; 30:100632

Toro-Salazar OH, Steinberger J, Thomas W, Rocchini AP, Carpenter B, Moller JH. Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair. *Am J Cardiol* 2002; 89: 541-547

Trojnarska O, Szczepaniak-Chichel L, Gabriel M, Bartczak-Rutkowska A, Rupa-Matysek J, Tykarski A, Grajek S. Arterial stiffness and arterial function in adult cyanotic patients with congenital heart disease. *J Cardiol* 2017; 70: 62–67

Vriend JWJ, Groot E de, Waal TT de, Zijta FM, Kastelein JJP, Mulder BJM. Increased carotid and femoral intima-media thickness in patients after repair of aortic coarctation: influence of early repair. *Am Heart J* 2006; 151: 242-247

World Health Organisation: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894:i-xii, 1-253

Zomer AC, Vaartjes I, Uiterwaal CSP, van der Velde ET, Sieswerda GJT, Wajon EMC, Plomp K, van Bergen PFM, Verheugt CL, Krivka E, Vries CJ de, Lok DJA, Grobbee DE, Mulder BJM. Social burden and lifestyle in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1657-1663

2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Momcilovic D, Begrich C, Stumpf MJ, Bosse B, Reznakova B, Schaefer CA, Schahab N, Nickenig G, Skowasch D, Pizarro C. Preclinical atherosclerotic burden in carotid and lower extremity arteries in adults with congenital heart disease. VASA 2023; 52 : 257–263.

<https://doi.org/10.1024/0301-1526/a001073>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Neben mir waren folgende Personen an dieser Arbeit beteiligt: Dr.med. Diana Momcilovic, Dr. med. Max Jonathan Stumpf, Franziska Bosse, Dr. med. Barbora Jara-Režnáková, Dr. med. Christian Schäfer, Priv.- Doz. Dr. med. Nadjib Schahab, Univ.-Prof. Dr. med. Georg Nickenig, Prof. Dr. med. Dirk Skowasch und Prof. Dr. med. Carmen Pizarro.

Die Publikation, auf die sich diese Arbeit bezieht, wurde in geteilter Erstautor:innenschaft mit Dr.med. Diana Momcilovic veröffentlicht.

Bei der Planung dieser Arbeit bestand der Eigenanteil in der Literaturrecherche und Organisation der praktischen Umsetzung, wobei die grundsätzliche Idee von Dr.med. Diana Momcilovic und Prof. Dr. med. Carmen Pizarro stammt.

Univ.-Prof. Dr. med. Georg Nickenig, Priv.- Doz. Dr. med. Nadjib Schahab und Prof. Dr. med. Dirk Skowasch stellten die Infrastruktur, welche für die Arbeit notwendig war, zur Verfügung.

Da innerhalb der Arbeitsgruppe auch für weitere Forschungsfragen Proband:innen des gleichen Kollektivs gesucht wurden, erfolgte die Akquirierung, Befragung und Blutentnahme gemeinsam mit Franziska Bosse und Dr. med. Barbora Jara-Režnáková. Die Gewinnung der Proband:innen gelang hauptsächlich über die EMAH-Ambulanz des Universitätsklinikums Bonn, welche durch Dr.med. Diana Momcilovic betreut wurde. Dr.med. Diana Momcilovic führte zudem die transthorakalen Echokardiographien durch. Die Durchführung des FKDS sowie der Funktionsdiagnostik wurde wiederum durch mich vorgenommen, wobei Dr. med. Christian Schäfer und Dr. med. Max Jonathan Stumpf die angiologischen Befunde vidierten.

Die Auswertung inklusive Datenpflege mittels Excel, Datenanalyse mittels SPSS und die graphische Darstellung erfolgten vollständig in Eigenarbeit. Beratend wirkten an dieser Stelle Dr. med. Max Jonathan Stumpf sowie die Statistische Beratung der Universität Bonn mit.

Bezüglich der Interpretation bestand der Eigenanteil in der Erstellung des Erstmanuskripts der Publikation, welche im weiteren Verlauf gemeinsam mit Dr.med. Diana Momcilovic verfasst und durch Prof. Dr. med. Carmen Pizarro überarbeitet wurde.

Die Verfassung der Dissertation sowie die Interpretation der Strain Gauge Plethysmographie erfolgt in vollständiger Eigenarbeit.

4. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Entstehung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Zu allererst möchte ich mich bei meiner Doktormutter, Priv.-Doz. Dr. med. Carmen Pizarro, bedanken für das Thema dieser Doktorarbeit und dass ich von ihrer Erfahrung, wissenschaftlichen Expertise und strukturierten Herangehensweise viel lernen konnte.

Ich möchte mich bei meiner Betreuerin, Dr. med. Diana Momčilović, bedanken, die mir nicht nur erste Einblicke in die Kardiologie und die spannende Thematik der EMAH ermöglicht hat, sondern mich auch mit ihrer Begeisterungsfähigkeit immer wieder motiviert hat.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Dr. med. Max Jonathan Stumpf für sein Engagement und die Bereitschaft, seine Freude an wissenschaftlichen sowie klinischen Arbeiten zu teilen. Ebenso möchte ich mich bei Priv.-Doz. Dr. med. Christian Schaefer bedanken, der mir stets mit Rat, Tat und einer guten Portion Humor zur Seite stand.

Ein weiterer Dank geht an alle Mitarbeiter:innen der angiologischen und kardiologischen Ambulanz für die Geduld, die mir im häufig so stressigen Arbeitsalltag entgegengebracht wurde.

Auch möchte ich mich bei Univ.- Prof. Dr. med. Georg Nickenig und Priv.-Doz. Dr. med. Nadjib Schahab bedanken, ohne die eine Durchführung dieser Arbeit in der kardiologischen sowie angiologischen Ambulanz nicht möglich gewesen wäre.

Franziska Bosse, Dr. med. Barbora Jara-Režnáková, Max Fleddermann, Marina Wirtz, vielen Dank Euch für die enge Zusammenarbeit, den Austausch und die gegenseitige Unterstützung innerhalb unserer Arbeitsgruppe.

Vielen Dank an alle Freund:innen, deren moralische Unterstützung und motivierende Worte mir sehr geholfen haben. Ein ganz besonderer Dank geht an Paula Steinhoff, die für jede Frage immer ein offenes Ohr hatte. Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Mutter bedanken, die mich den gesamten Weg begleitet hat und immer für mich da war. Vielen Dank!