Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Natalia Dłużniewska

Obserwacja odległa dorosłych chorych po operacji tetralogii Fallota w dzieciństwie

Praca doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Lidia Tomkiewicz-Pająk, prof. UJ

Pracę wykonano w Klinice Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
Kierownik jednostki: prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec

Kraków, 2019 rok

Dziękuję mojemu Promotorowi,
Profesor Lidii Tomkiewicz-Pająk,
której pomoc i nieocenione wsparcie
umożliwiły realizację tej pracy doktorskiej

Spis treści

1. Wprowadzenie 4
2. Wykaz skrótów 6
3. Wstęp 7
4. Cele pracy 11
5. Materiał i metody 12
6. Podsumowanie wyników i wnioski 14
7. Streszczenie pracy doktorskiej w języku polskim 20
8. Streszczenie pracy doktorskiej w języku angielskim 23
9. Piśmiennictwo 25
10. Artykuły stanowiące monotematyczny cykl publikacji 30

Artykuł nr 1: „Effect of ventricular function and volumes on exercise capacity in adults with repaired Tetralogy of Fallot" Dłużniewska N., Podolec P., Miszalski-Jamka T., Krupiński M., Banyś P., Urbańczyk M., Suder B., Kopeć G., Olszowska M., Tomkiewicz-Pająk L. Indian Heart Journal 2018; 70(1): 87–92 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2017.07.021

Artykuł nr 2: „Quality of life in adults with repaired tetralogy of Fallot" Dłużniewska N., Podolec P., Olszowska M., Weryński P., Suder B., Kopeć G., Tomkiewicz-Pająk L. Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2018; 15 (2): 107–113 DOI: https://doi.org/10.5114/kitp.2018.76476

Artykuł nr 3: „Long-term follow-up in adults after tetralogy of Fallot repair" Dłużniewska N., Podolec P., Skubera M., Smaś-Suska M., Pająk J., Urbańczyk-Zawadzka M., Płazak W., Olszowska M., Tomkiewicz-Pająk L. Cardiovascular Ultrasound 2018; 16: 28 DOI: https://doi.org/10.1186/s12947-018-0146-7

11. Opinia Komisji Bioetycznej 54
12. Oświadczenia współautorów prac 56

1. Wprowadzenie

Niniejsza rozprawa doktorska pt.: „**Obserwacja odległa dorosłych chorych po operacji tetralogii Fallota w dzieciństwie**” powstała w oparciu o monotematyczny cykl trzech artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed oraz znajdujących się na liście Journal Citation Reports (Thomson Reuters, Clarivate Analytics).

Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską:

Tytuł publikacji	Punkty MNiSW	Impact factor
„Effect of ventricular function and volumes on exercise capacity in adults with repaired Tetralogy of Fallot” Dłużniewska N., Podolec P., Miszalski-Jamka T., Krupiński M., Banyś P., Urbańczyk M., Suder B., Kopeć G., Olszowska M., Tomkiewicz-Pająk L. Indian Heart Journal 2018; 70 (1): 87-92 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2017.07.021		
„Quality of life in adults with repaired tetralogy of Fallot” Dłużniewska N., Podolec P., Olszowska M., Weryński P., Suder B., Kopeć G., Tomkiewicz-Pająk L. Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2018; 15 (2): 107–113 DOI: https://doi.org/10.5114/kitp.2018.76476	14	
„Long-term follow-up in adults after tetralogy of Fallot repair” Dłużniewska N., Podolec P., Skubera M., Smaś-Suska M., Pająk J., Urbańczyk-Zawadzka M., Płazak W., Olszowska M., Tomkiewicz-Pająk L. Cardiovascular Ultrasound 2018; 16: 28 DOI: https://doi.org/10.1186/s12947-018-0146-7	20	1,652
Podsumowanie punktów	34	1,652

Rodzaj publikacji	Liczba	Impact Factor	Punktacja MNiSW
Prace włączone do rozprawy doktorskiej	3	1,652	34
Prace, które nie zostały włączone do rozprawy doktorskiej	11	5,848	124
Streszczenia zjazdowe	3		
Razem	17	7,5	158

2. Wykaz skrótów

BP – dolegliwości bólowe (*bodily pain*)

CMR – rezonans magnetyczny serca (*cardiac magnetic resonance*)

CPET – test spiroergometryczny (*cardiopulmonary exercise testing*)

ECG – elektrokardiografia (*electrocardiographic*)

EDV – objętość końcoworozkurczowa (*end – diastolic volume*)

EF – frakcja wyrzutowa (*ejection fraction*)

ESV – objętość końcowoskurczowa (*end – systolic volume*)

GH – ogólne poczucie zdrowia (*general health*)

LV – lewa komora (*left ventricle*)

MCS – wymiar mentalny jakości życia (*mental complex status*)

NYHA – New York Heart Association

PCS – wymiar fizyczny jakości życia (*physical complex status*)

PF – funkcjonowanie fizyczne (*physical functioning*)

PHT – czas połowicznego spadku (zmniejszenia) gradientu ciśnień (*pressure half time*)

PR – niedomykalność zastawki tętnicy płucnej (*pulmonary regurgitation*)

PRF – frakcja niedomykalności zastawki płucnej (*pulmonary regurgitation fraction*)

PVR – wymiana zastawki tętnicy płucnej (*pulmonary valve replacement*)

QoL – jakość życia (*quality of life*)

RE – ograniczenie w pełnieniu ról z powodu problemów emocjonalnych (*role emotional*)

MH – zdrowie psychiczne (*mental health*)

RP – ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (*role physical*)

RV – prawa komora (*right ventricle*)

RVOT – droga odpływu prawej komory (right ventricular outflow tract)

SF – funkcjonowanie społeczne (*social functioning*)

SF 36 – kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (*short Form-36 Health Survey (SF-36*)

TAPSE – amplituda ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej (*tricuspid annular-plane systolic excursion*)

ToF – tetralogia Fallota (*tetralogy of Fallot*)

VO_{2peak} – szczytowe zużycie tlenu (*peak oxygen uptake*)

VT – witalność (*vitality*)

3. Wstęp

Tetralogia Fallota (ToF) jest najczęstszą wrodzoną siniczą wadą serca. Stanowi około 10% wszystkich przypadków wrodzonych wad serca [1]. W skład zaburzeń występujących w tej wadzie wchodzi: zwężenie drogi odpływu z prawej komory serca (RVOT) z wtórnym przerostem prawej komory, ubytek w przegrodzie międzykomorowej (VSD) i dekstropozycja aorty [1].

W rozwoju zaburzeń hemodynamicznych wady istotne znaczenie ma zwężenie drogi RVOT, które powstaje w wyniku przemieszczenia przegrody stożka do przodu i do góry. VSD jest zwykle dużym, nierestrykcyjnym ubytkiem okołobłoniastym, odpływowym. W 75% przypadków zastawka tętnicy płucnej wykazuje cechy zwężenia i często jest ona dwupłatkowa. Dodatkowo mogą występować zwężenia pnia i/lub gałęzi tętnicy płucnej oraz brak jednej z gałęzi tętnicy płucnej. Dekstropozycja aorty może być różnego stopnia. Jeżeli sięga powyżej 50% i nie jest zachowana ciągłość mitralnoaortalna, to rozpoznaje się odejście obu tętnic z prawej komory. Do anomalii współistniejących z ToF zalicza się ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej, nieprawidłowe odejście i przebieg prawej tętnicy wieńcowej, prawostronny łuk aorty [1, 2].

Rozpoznanie wady stanowi wskazanie do leczenia chirurgicznego polegającego na całkowitej korekcji lub operacji paliatywnej [2].

Pełna korekcja chirurgiczna składa się z takich elementów jak: zniesienie zwężenia podzastawkowego drogi odpływu prawej komory i zwężeń śródkomorowych, poszerzenia zastawki płucnej poprzez plastykę jej spoideł i płatków, poszerzenia zwężeń pierścienia pnia płucnego oraz zamknięcia ubytków wewnątrzsercowych: międzykomorowego i międzyprzedsionkowego [2].

Większość z nieoperowanych w dzieciństwie pacjentów nie dożywa wieku powyżej 40 lat, natomiast po korekcji chirurgicznej 35-letnie przeżycie wynosi 85% [3]. Ze względu na to, iż korekcję wady wykonuje się z dobrym efektem już od ponad pół wieku, znacząco wzrosła przeżywalność dzieci urodzonych z tetralogią Fallota, przez co stanowią one rosnącą populację osób dorosłych po korekcji wrodzonej wady serca. W grupie osób po korekcji ToF należy brać pod uwagę występowanie odległych powikłań, będących również najczęstszymi wskazaniami do reinterwencji. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, iż częstość reoperacji w tetralogii Fallota wynosi od 1,8 do 13,3% i zależy od czasu obserwacji [4-7]. Najczęstszymi wskazaniami do reoperacji są: istotna niedomykalność

zastawki tętnicy płucnej, obecność resztkowego przecieku na poziomie przegrody międzykomorowej, zwężenie RVOT, tętniak aorty wstępującej oraz rzadziej – niedomykalność zastawki trójdzielnej, tętniak RVOT [7-9].

Niedomykalność zastawki tętnicy płucnej z czasem prowadzi do przeciążenia objętościowego, rozstrzeni i w konsekwencji do upośledzenia funkcji (zarówno skurczowej jak i rozkurczowej) prawej komory, związanej również z pooperacyjnym zbliznowaceniem mięśnia prawej komory. Również wraz z wiekiem u chorych z ToF dochodzi do pogorszenia funkcji skurczowej lewej komory, za co odpowiedzialne jest przewlekłe niedotlenienie mięśnia sercowego i zachodzące w nim zmiany włókniste.

Arytmie pod postacią złożonych komorowych zaburzeń rytmu występują u 12% chorych, natomiast nadkomorowe zaburzenia występują nawet u około 30% populacji operowanych dorosłych [11]. Ponadto, u większości dorosłych po operacji ToF odnotowuje się całkowity blok prawej odnogi pęczka Hissa. Komorowe zaburzenia rytmu występują głównie u chorych z istotną niedomykalnością zastawki pnia płucnego i są przyczyną 5-6% nagłych zgonów sercowych. Główną przyczyną ich powstawania jest rozstrzeń oraz wzrost ciśnienia końcoworozkurczowego prawej komory i obecność blizn pooperacyjnych. Ponadto częściej w tej grupie chorych obserwuje się wydłużenie czasu trwania zespołu QRS, będące wynikiem uszkodzenia miokardium i prawej odnogi pęczka Hissa [12, 13].

Dotychczasowe doniesienia wskazują, iż odległe powikłania strukturalne i funkcjonalne układu sercowo-naczyniowego u dorosłych chorych po korekcji ToF w dzieciństwie, korelują z przewidywaną długością oraz jakością życia. Wprawdzie przeprowadzenie operacji korekcyjnej znacząco poprawia wydolność fizyczną, zazwyczaj jednak pacjenci ci nie osiągają takiej aktywności fizycznej, jak ludzie zdrowi [3, 14-18]. Przyczynami tego są najprawdopodobniej zmiany hemodynamiczne wynikające ze zwłóknienia mięśniówki komór, przeciążenia prawej komory, zmniejszenia rzutu serca na skutek asynergii skurczu przegrody spowodowanej obecnością łaty zamykającej ubytek w przegrodzie międzykomorowej oraz obecności bloku prawej odnogi pęczka Hisa. Również wykonanie w przeszłości połączenia paliatywnego zwiększa obciążenie objętościowe lewej komory. Zmniejszoną wydolność fizyczną wykazano w badaniach opartych na obiektywnej ocenie za pomocą testu spiroergometryczego, pomimo, że w ocenie subiektywnej chorzy ci określali swoją tolerancję wysiłku fizycznego jako zadowalającą [19]. W analizach przeprowadzonych przez Firedireksena i wsp. [20] oraz Dillera i wsp. [21] zaobserwowano, iż maksymalne zużycie tlenu na szczycie wysiłku

fizycznego, wyrażone jako wartość procentowa, jest obniżone i wynosi od 51% do 95% normy. Obserwacja ta została potwierdzona w badaniach własnych na grupie chorych będących pod opieką Kliniki Chorób Serca i Naczyń w KSS im. Jana Pawła II w Krakowie oraz w Poradni Wrodzonych Wad Serca, wg których chorzy po korekcji tetralogii Fallota wykazują obniżone szczytowe zużycie tlenu na szczycie wysiłku fizycznego, wynoszące 67,2±16,7% przewidywalnej normy.

W dostępnych z piśmiennictwa danych związek pomiędzy wydolnością fizyczną a funkcją prawej komory pozostaje dotychczas słabo scharakteryzowany [21]. Carvalho i wsp. [19] wskazują, że wpływ na obniżoną tolerancję wysiłku fizycznego odgrywa obecność niedomykalności zastawki tętnicy płucnej, która powoduje przewlekłe przeciążenie objętościowe prawej komory. Większość autorów przyjmuje wartość >40% niedomykalności zastawki tętnicy płucnej jako istotną [22-25]. Obecnie jednak nie znaleziono zależności pomiędzy frakcją wyrzutową prawej komory a maksymalnymi parametrami na szczycie wysiłku fizycznego [26], co można wytłumaczyć, iż rozstrzeń i przerost mięśnia prawej komory w odpowiedzi na niedomykalność zastawki tętnicy płucnej, stanowią mechanizm adaptacyjny dla zachowania rzutu prawej komory. Przeprowadzone dotychczas badania własne wskazują na brak zależności pomiędzy frakcją wyrzutową prawej komory a wynikami testu wysiłkowego, a także na zależność masy prawej komory na wartości uzyskane na szczycie wysiłku w teście spiroergometrycznym. Z własnych analiz wynika, że objętość końcoworozkurczowa prawej komory i jej masa silnie korelują z zużyciem tlenu przy szczytowym wysiłku fizycznym, co podkreśla znaczenie wpływu funkcji prawej komory na wydolność fizyczną.

Obecnie zgodnie z wytycznymi ESC [27] u chorych po operacji ToF wskazaniami do wymiany zastawki tętnicy płucnej są: występowanie objawów klinicznych, a w przypadku chorych bezobjawowych postępujące zmniejszanie się wydolności wysiłkowej pacjentów, obniżenie frakcji wyrzutowej prawej i lewej komory oraz występowanie istotnych klinicznie zaburzeń rytmu serca [9, 28]. W dotychczas przeprowadzonych badaniach obserwowano poprawę funkcji prawej komory oraz lepszą tolerancję wysiłku fizycznego u chorych po wszczepieniu zastawki płucnej [22].

Z przeglądu piśmiennictwa wynikają rozbieżne opinie dotyczące negatywnego wpływu przeciążenia objętościowego prawej komory oraz jej rozstrzeni na funkcję lewej komory. W niewielkiej ilości badań wykazano obukomorową dysfunkcję u pacjentów po korekcji ToF [30]. Ponadto występowanie interakcji pomiędzy lewą a prawą komorą sugeruje, że upośledzona funkcja lewej komory może stanowić marker ciężkości

zaburzenia czynności prawej komory [29]. Z uwagi jednak na niewielką ilość danych w literaturze zasadne było przeprowadzenie dalszych badań dotyczących interakcji prawa – lewa komora u pacjentów po korekcji ToF.

Należy również zwrócić uwagę, że korekcja wrodzonej wady serca w dzieciństwie oraz występowanie powikłań odległych może w szczególny sposób zmieniać jakość życia dorosłych chorych [16, 18]. Z tych powodów w pracy przeprowadzona została ocena jakości życia oraz analiza czynników istotnie na nią wpływających u pacjentów w odległej obserwacji po operacji ToF.

Postęp w kardiologii oraz kardiochirurgii dziecięcej wydłużył życie chorych z wrodzonymi wadami serca oraz spowodował wzrost liczby chorych z wrodzonymi wadami serca po korekcjach oraz operacjach chirurgicznych, w tym również ToF. Pomimo zadowalających efektów operacji długoletnie przeżycie (ponad 30-letnie) jest niższe niż w zdrowej populacji i wiedza na temat długoterminowego funkcjonowania oraz stanu klinicznego w odległych obserwacjach jest słabo poznana. Ponadto większość opracowań dotyczy populacji dzieci i młodzieży. Dlatego ze względu na zwiększającą się liczbę dorosłych chorych po korekcji ToF oraz małą ilość badań dotyczących tej grupy słuszne wydaje się poszerzenie wiedzy na temat ich stanu klinicznego.

4. Cele pracy

1. Ocena rodzaju powikłań odległych oraz częstości ich występowania u dorosłych chorych po operacji tetralogii Fallota.

2. Ocena jakości życia u dorosłych chorych po operacji tetralogii Fallota.

3. Określenie wpływu funkcji prawej i lewej komory oraz niedomykalności zastawki tętnicy płucnej na wydolność fizyczną dorosłych chorych po operacji tetralogii Fallota.

5. Materiał i metody

Dobór grupy

Do badania włączono kolejnych 143 pełnoletnich pacjentów z rozpoznaną wrodzoną wadą serca – tetralogia Fallota oraz poddanych korekcji chirurgicznej wady w dzieciństwie, będących w opiece Poradni Wad Wrodzonych KSS im. Jana Pawła II oraz hospitalizowanych w Klinice Chorób Serca i Naczyń KSS im. Jana Pawła II w Krakowie. Grupę kontrolną stanowili zdrowi, dobrani pod względem płci i wieku ochotnicy. Bezwzględnym kryterium wykluczenia z badania był brak świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu.

Protokół badania

U każdego z pacjentów przeanalizowano następujące dane:

1. Badanie przedmiotowe i podmiotowe:

a) Historia choroby z uwzględnieniem:

Wywiadu lekarskiego, zawierającego informację o:

- wieku,
- płci
- współczynniku masy ciała - BMI (kg/m^2), wyliczonym na podstawie parametrów wzrostu (m) oraz masy ciała (kg)
- wieku korekcji chirurgicznej wady
- rodzaju przebytej operacji

b) Badanie fizykalne, uwzględniające klasę czynnościową wg NYHA.

2. Badanie echokardiograficzne przezklatkowe [wykonane aparatem VIVID 7 GE MEDICAL SYSTEM (nr urządzenia 1274, nr systemu PL1027US02) w Oddziale Klinicznym Chorób Serca i Naczyń KSS im. Jana Pawła II], na podstawie którego oceniono funkcję prawej komory, lewej komory oraz funkcję zastawek przedsionkowo-komorowych i głównych pni tętniczych. W ocenie stopnia niedomykalności zastawki tętnicy płucnej uwzględniono przepływ w Dopplerze kolorowym oraz w przepływie Dopplerowskim ciągłym i pulsacyjnym. Zgodnie z danymi dostępnymi w literaturze [23] czas połowiczego spadku gradientu ciśnień <100 msec uznano za istotną niedomykalność zastawki tętnicy płucnej.

3. Badanie rezonansu magnetycznego serca (wykonane przy użyciu aparatu Magnetom Sonata Maestro Class, Siemens, Erlangen, Germany, dostępnego w Ośrodku Diagnotyki KSS im. Jana Pawła II), uwzględniało parametry takie jak: masa, objętość i wymiar prawej komory, masa, objętość i wymiar lewej komory, frakcję wyrzutową prawej i lewej komory, powierzchnię prawego oraz lewego przedsionka.
4. Badanie 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera (Pathfinder SL wersja 1.7.1.4557) z określeniem rodzaju rytmu serca, maksymalnej, minimalnej i średniej częstości rytmu, obecności pobudzeń komorowych, par, tripletów, bigemini, częstoskurczy nadkomorowych, pobudzeń nadkomorowych, pauz i bradykardii, celem oceny zaburzeń rytmu.
5. Test spiroergometryczny na bieżni ruchomej z uwzględnieniem szczytowego zużycia tlenu – VO_{2peak} (ml/kg/min), szczytowego wentylacyjnego ekwiwalentu dwutlenku węgla – VE/VCO_{2peak}, oraz czasu trwania wysiłku – T (min) celem obiektywnej oceny wydolności fizycznej grupy badanej, wykonane przy użyciu modyfikowanego protokołu Bruce'a (Reynolds Medical System, ZAN-600).
6. Kwestionariusz Jakości Życia SF-36 (licencja numer QM037376) – ankieta dotycząca jakości życia wypełniana przez pacjentów, zawierająca pytania o tryb życia (aktywność lub unikanie wysiłku, intensywność wysiłku), aktualną lub wcześniejszą pracę zawodową, codzienne funkcjonowanie oraz samopoczucie fizyczne i mentalne.

Analiza statystyczna

Wszystkie dane zostały opracowane przy użyciu programów: Statistica PLsoftware [Dell Inc. version 12.5] Szczegółowy opis technik statystycznych został przedstawiony w artykułach stanowiących część dysertacji.

6. Podsumowanie wyników i wnioski

Artykuł numer 1

„Effect of ventricular function and volumes on exercise capacity in adults with repaired Tetralogy of Fallot"

Późnym powikłaniem korekcji ToF w dzieciństwie jest niedomykalność zastawki tętnicy płucnej, która może prowadzić do powiększenia prawej komory [15]. Dysfunkcja prawej komory może wpływać na funkcję lewej komory [31]. W celu uniknięcia tych konsekwencji możliwe jest wykonanie reoperacji polegającej na wymianie zastawki tętnicy płucnej (PVR) [15]. Oprócz kryteriów klinicznych, objętość i funkcja prawej komory są czynnikami decydującymi o wymianie zastawki płucnej [24]. Rezonans magnetyczny serca (CMR) jest aktualnym złotym standardem oceny wydolności prawej komory i niedomykalności zastawki płucnej u pacjentów po operacji ToF. Badanie spiroergometryczne (CPET) dostarcza obiektywnych informacji na temat wydolności fizycznej i zostało zaproponowane jako przydatne narzędzie do oceny stanu klinicznego przed planowaną reoperacją [21]. Poprzednie badania wykazały nietolerancję wysiłku u dorosłych po korekcji ToF [15, 19]. Babu-Narayan i wsp. [15] wykazali, że u pacjentów z ToF poddawanych PVR przedoperacyjny wychwyt tlenu był wskaźnikiem predykcyjnym wczesnej śmiertelności pooperacyjnej. Jednak związek między prawostronnymi zaburzeniami czynności serca, a wydolnością wysiłkową w tej grupie pacjentów jest słabo poznany.

Celem pierwszego badania było określenie wpływu funkcji prawej i lewej komory oraz nasilenia niedomykalności zastawki płucnej, ilościowo oznaczonej metodą CMR, a także określenie związku funkcji komorowej z tolerancją wysiłkową u dorosłych pacjentów po korekcji ToF.

Porównując wyniki CPET grupy 52 pacjentów z populacją kontrolną wykazano znacznie obniżony poziom maksymalnego zużycia tlenu na szczycie wysiłku (VO_{2peak}). Pacjenci po korekcji ToF mieli również niższe tętno na szczycie wysiłku.

W badaniu wykazano pozytywną korelację pomiędzy frakcją wyrzutową lewej i prawej komory ($r = 0,32$; $p = 0,03$) oraz negatywną korelację pomiędzy frakcją wyrzutową lewej komory i objętościami prawej komory (EDV $r = -0,29$; $p = 0,04$; ESV $r = -0,34$; $p = 0,01$) oraz jej masą ($r = -0,46$; $p < 0,001$). Masa prawej komory pozytywnie korelowała z objętościami lewej komory (EDV $r = 0,43$; $p = 0,002$; ESV $r = 0,54$; $p < 0,001$).

W zależności od stopnia niedomykalności zastawki tętnicy płucnej masa lewej komory oraz frakcja niedomykalność płucnej były istotnie różne u pacjentów po korekcji ToF. W grupie z istotną niedomykalnością płucną (PRF >40%), wykazano pozytywną korelację pomiędzy czasem trwania wysiłku, a parametrami lewej komory: wymiar rozkurczowy ($r = 0,63$; $p = 0,02$), wymiar skurczowy ($r = 0,56$; $p = 0,04$), objętość końcoworozkurczowa ($r = 0,50$; $p = 0,05$), objętość końcowoskurczowa ($r = 0,52$; $p = 0,04$). VO_{2peak} pozytywnie korelowało z objętościami lewej komory (EDV ($r = 0,63$; $p < 0,001$), ESV ($r = 0,57$; $p = 0,02$) oraz masą prawej komory ($r = 0,53$; $p = 0,04$) i jej objętością końcoworozkurczową ($r = 0,53$; $p = 0,04$).

U pacjentów z nieistotną niedomykalnością płucną (PRF < 40%), wykazano negatywną korelację pomiędzy objętościami lewej komory (EDV ($r = -0,68$; $p = 0,03$), ESV ($r=-0,73$; $p = 0,02$) i jej masą ($r = -0,7$; $p = 0,03$) a czasem trwania wysiłku. Ponadto VO_{2peak} negatywnie korelowało z PRF ($r = -0,77$; $p = 0,01$).

Na podstawie uzyskanych wyników wyciągnięto następujące wnioski: dorośli chorzy po operacji ToF mają znacznie obniżoną tolerancję wysiłku fizycznego w porównaniu do populacji zdrowej. Obniżona tolerancja wysiłku fizycznego związana jest z nieprawidłową funkcją prawej komory oraz może być powiązana z dysfunkcją lewej komory, co sugeruje prawo- i lewokomorową interakcję. Również istotna niedomykalność zastawki tętnicy płucnej i większa masa prawej komory związane są z gorszą wydolnością fizyczną.

Artykuł numer 2

„Quality of life in adults with repaired tetralogy of Fallot"

Obserwacje chorych poddanych naprawie ToF wskazują na dobrą długoletnią przeżywalność [32]. Jednak przedłużeniu życia nie zawsze towarzyszy poprawa jakości życia i zdrowia [33], co Światowa Organizacja Zdrowia określa jako stan całkowitego fizycznego, psychicznego i społecznego dobrostanu, a nie tylko brak choroby lub niepełnosprawności [34]. Późne powikłania korekcji ToF mogą oddziaływać na jakość życia pacjentów i postrzeganie ich stanu zdrowia, co może wpływać na wyniki leczenia [32]. Dotychczas z uwagi na ograniczenia liczby populacji dorosłych pacjentów po korekcji ToF brak było standaryzowanej oceny dotyczącej jakości życia grupy badanej.

W drugim artykule poddano ocenie jakość życia dorosłych pacjentów po korekcji ToF.

Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, iż samoocena poszczególnych domen zdrowia fizycznego oraz psychicznego znacząco różniła się w grupie badanej i kontrolnej. Obserwowano pozytywną korelację miedzy szczytowym VO_2 i domenami zdrowia fizycznego [VO_{2peak} *vs* funkcjonowanie fizyczne ($r = 0,6$; $p \leq 0,001$), ogólne postrzeganie zdrowia ($r = 0,36$; $p = 0,03$), skala zdrowa fizycznego ($r = 0,51$; $p = 0,001$)]. Procentowe szczytowe zużycie tlenu (VO_{2peak}%) pozytywnie korelowało z funkcjonowaniem fizycznym ($r = 0,43$; $p = 0,007$), ogólnym postrzeganiem zdrowia ($r = 0,39$; $p = 0,015$), skalą zdrowia fizycznego ($r = 0,49$; $p = 0,002$). Frakcja wyrzutowa prawej komory mierzona w rezonansie magnetycznym pozytywnie korelowała z wpływem funkcjonowania fizycznego na życie codzienne ($r = 0,38$; $p = 0,04$). W echokardiografii czas połowicznego zmniejszenia gradientu ciśnień pozytywnie korelował z funkcjonowaniem fizycznym ($r = 0,48$; $p = 0,004$) oraz z wpływem funkcjonowania fizycznego na życie codzienne ($r = 0,4$; $p = 0,02$).

Badanie to bezpośrednio porównywało jakość życia osób dorosłych po naprawie ToF w odniesieniu do zdrowych osób z grupy kontrolnej. Samoocena fizycznych i psychicznych obszarów zdrowia była znacznie gorsza u pacjentów z ToF niż w grupie kontrolnej. Stwierdzono silny związek między obiektywną oceną wydolności fizycznej a fizycznymi aspektami jakości życia. Również funkcja prawej komory i nasilenie niedomykalności zastawki tętnicy płucnej były związane z jakością życia pacjentów. Kompleksowa ocena jakości życia i obiektywnych narzędzi wydolności fizycznej powinny

być stosowane razem, aby uzyskać dokładny obraz stanu zdrowia pacjentów po korekcji ToF.

Artykuł numer 3

„Long-term follow-up in adults after tetralogy of Fallot repair"

Korekcja chirurgiczna stała się leczeniem z wyboru tetralogii Fallota [35]. W efekcie wskaźnik przeżycia 20–30 lat wynosi blisko 90% [29, 36, 37]. Dorośli po korekcji ToF rozwijają późne powikłania, takie jak postępująca nietolerancja wysiłku, zaburzenia rytmu i niewydolność serca [38, 39]. Powikłania te wynikają głównie z niedomykalności zastawki tętnicy płucnej, co prowadzi do dysfunkcji prawej komory [40]. Wcześniejsze badania koncentrowały się na wynikach wymiany zastawki płucnej [41, 42] i ocenie czynników ryzyka zdarzeń niepożądanych [37, 43], ale tylko nieliczne opisywały długoterminowe obserwacje pacjentów niepoddanych reoperacji.

Głównym celem trzeciego artykułu było opisanie i analiza długoterminowej obserwacji pacjentów po korekcji ToF.

Do analizy włączono kolejnych 83 pacjentów po korekcji wady, którzy nie przeszli wymiany zastawki tętnicy płucnej. Średni wiek wszystkich pacjentów wynosił 30,5 ± 10,7. W badanej populacji było 49 (59%) mężczyzn. Pacjentów podzielono na dwie grupy w zależności od czasu od naprawy (< 25 lat i ≥ 25 lat). Retrospektywnie analizowano dane z badań: elektrokardiograficznego, testu spiroergometrycznego, badania echokardiograficznego i rezonansu magnetycznego serca.

W CPET wartości nie różniły się znacząco w obu grupach. W CMR objętości lewej i prawej komory nie różniły się istotnie w obu grupach. Nie było różnic między grupami we frakcji wyrzutowej komór, masie komór lub frakcji niedomykalności płucnej. Wśród wszystkich pacjentów frakcja wyrzutowa oraz masa lewej i prawej komory, indeksowana objętość niedomykalności płucnej zmierzona metodą CMR nie korelowała z czasem od korekcji. W EKG u wszystkich pacjentów frakcja wyrzutowa prawej komory, mierzona w CMR, korelowała ujemnie z czasem trwania QRS ($r = -0,43$; $p < 0,001$). Wystąpiła dodatnia korelacja między czasem trwania zespołu QRS a końcową objętością rozkurczową prawej komory ($r = 0,30$; $p < 0,02$), indeksowaną końcową objętość rozkurczową prawej komory ($r = 0,29$; $p = 0,04$), masą prawej komory ($r = 0,36$; $p < 0,001$) oraz masą lewej komory ($r = 0,26$; $p = 0,04$).

Podsumowując, długotrwałe przeżycie i stan kliniczny po chirurgicznej korekcji ToF w dzieciństwie są na ogół dobre. Nasze obserwacje wskazują na optymistyczną funkcję kliniczną i wydolność wysiłkową u pacjentów operowanych ponad 25 lat temu. Czas trwania zespołu QRS może być użytecznym i łatwym czynnikiem oceny funkcji

prawej komory. Ponadto nadal potrzebne są dłuższe badania prospektywne, które mogą zapewnić lepsze zrozumienie tej grupy.

7. Streszczenie pracy doktorskiej w języku polskim

Wprowadzenie

Tetralogia Fallota (ToF) jest najczęstszą wrodzoną siniczą wadą serca. Dzięki korekcji chirurgicznej wskaźnik przeżycia 20–30 lat wynosi blisko 90%. Dorośli po korekcji ToF rozwijają późne powikłania, takie jak postępująca nietolerancja wysiłku, zaburzenia rytmu i niewydolność serca. Powikłania te wynikają głównie z niedomykalności zastawki płucnej. Wcześniejsze badania koncentrowały się na wynikach wymiany zastawki płucnej i ocenie czynników ryzyka w przypadku zdarzeń niepożądanych. Tylko nieliczne opisywały długoterminowe obserwacje pacjentów po naprawie ToF.

Cel

Celem pracy opartej na 3 oryginalnych publikacjach było opisanie i analiza odległej obserwacji pacjentów po korekcji ToF.

Metodyka

Do badania włączono kolejnych 143 pełnoletnich pacjentów z rozpoznaną wrodzoną wadą serca – tetralogia Fallota oraz poddanych korekcji chirurgicznej wady w dzieciństwie, będących w opiece Poradni Wad Wrodzonych KSS im. Jana Pawła II oraz hospitalizowanych w Klinice Chorób Serca i Naczyń KSS im. Jana Pawła II w Krakowie. Grupę kontrolną stanowili zdrowi, dobrani pod względem płci i wieku ochotnicy.

Ocenę kliniczną przeprowadzono na podstawie badań: elektrokardiograficznego, echokardiograficznego, rezonansu magnetycznego, testu spiroergometrycznego oraz kwestionariusza oceny jakości życia SF-36.

Wyniki

Analiza parametrów testu spiroergometrycznego wykazała znacznie obniżony poziom maksymalnego zużycia tlenu na szczycie wysiłku w porównaniu do grupy kontrolnej. Pacjenci po korekcji ToF mieli również niższe tętno na szczycie wysiłku.

Frakcja wyrzutowa lewej komory pozytywnie korelowała z frakcją wyrzutową prawej komory ($p = 0,03$) oraz negatywnie z objętościami prawej komory ($p = 0,01$) i jej masą ($p < 0,001$).

U pacjentów z istotną niedomykalnością zastawki płucnej wykazano pozytywną korelację pomiędzy czasem trwania wysiłku a parametrami lewej komory (EDV p = 0,05; ESV p = 0,04). Maksymalne zużycie tlenu pozytywnie korelowało z objętościami lewej komory (p < 0,001), masą prawej komory (p = 0,04) i jej objętością końcoworozkurczową (p = 0,04).

Samoocena poszczególnych domen zdrowia fizycznego oraz psychicznego znacząco różniła się w grupie badanej i kontrolnej. Obserwowano pozytywną korelację między szczytowym zużyciem tlenu i domenami zdrowia fizycznego (p < 0,001). Procentowe szczytowe zużycie tlenu pozytywnie korelowało z funkcjonowaniem fizycznym (p = 0,007). W rezonansie magnetycznym frakcja wyrzutowa prawej komory pozytywnie korelowała z wpływem funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (r = 0,38; p = 0,04). W echokardiografii czas połowicznego zmniejszenia gradientu ciśnień pozytywnie korelował z funkcjonowaniem fizycznym (p = 0,004).

W obserwacji odległej w zależności od czasu od operacji wartości testu spiroergometrycznego nie różniły się znacząco w obu grupach. W rezonansie magnetycznym frakcja wyrzutowa, masa obu komór, frakcja niedomykalności zastawki płucnej nie różniły się istotnie w obu grupach.

Wśród wszystkich pacjentów frakcja wyrzutowa i masa komór, indeksowana objętość niedomykalności płucnej mierzone w rezonansie magnetycznym nie korelowały z czasem od naprawy. W EKG frakcja wyrzutowa prawej komory ujemnie korelowała z czasem trwania QRS (p <0,001). Obserwowano pozytywną korelację między czasem trwania zespołu QRS, a objętością końcoworozkurczową prawej komory (p <0,02), indeksowaną objętością końcoworozkurczową prawej komory (p = 0,04), masą prawej (p <0,001) i lewej (p = 0,04) komory.

Wnioski

Dorośli chorzy po operacji ToF mają obniżoną tolerancję wysiłku fizycznego w porównaniu do populacji zdrowej. Obniżona tolerancja wysiłku fizycznego związana jest z nieprawidłową funkcją prawej komory oraz może być powiązana z dysfunkcją lewej komory, co sugeruje prawo- i lewokomorową interakcję.

Bezpośrednie porównanie jakości życia osób dorosłych po naprawie ToF wskazuje, że funkcja prawej komory i nasilenie niedomykalności zastawki płucnej są związane z jakością życia pacjentów. Dodatkowo złożona ocena i instrumenty jakości życia powinny

być stosowane razem, aby uzyskać dokładny obraz stanu zdrowia pacjentów po korekcji ToF.

Długotrwałe przeżycie i stan kliniczny po chirurgicznej korekcji ToF w dzieciństwie są na ogół dobre. Przedstawione obserwacje wskazują na optymistyczną funkcję kliniczną i wydolność wysiłkową u pacjentów operowanych ponad 25 lat temu.

8. Streszczenie pracy doktorskiej w języku angielskim

Summary

Introduction

Tetralogy of Fallot (ToF) is the most common congenital cyanotic heart defect. Thanks to surgical correction, the survival rate of 20-30 years is nearly 90%. Adults after ToF correction develop late complications, such as progressive exercise intolerance, arrhythmias and heart failure. These complications are mainly due to pulmonary valve insufficiency. Previous studies have focused on outcomes of pulmonary valve replacement and assessment of risk factors for adverse events. Only a few have described long-term observation of patients after ToF repair.

Aim

The aim of the study, based on 3 original publications, was to describe and analyze long-term follow-up of patients after ToF correction.

Methods

143 consecutive adult patients with diagnosed congenital heart disease – tetralogy of Fallot, and after repaired ToF in childhood, being in the care of the Department of Congenital Defects Jana Pawła II and hospitalized in the Department of Cardiac and Vascular Diseases of the KSS John Paul II in Krakow, were included. The control group consisted of age- and sex-matched healthy volunteers. Clinical evaluation was performed by reviewing data from electrocardiography, echocardiography, magnetic resonance, cardiopulmonary exercise testing and SF-36 quality of life questionnaire.

Results

In patients group peak oxygen uptake was markedly lower compared with control subject. Patients after the ToF correction had a lower heart rate. The left ventricular ejection fraction positively correlated with the right ventricular ejection fraction ($p = 0.03$) and negatively with the right ventricular chamber volumes ($p = 0.01$) and right ventricle mass ($p < 0.001$). Patients with significant pulmonary regurgitation showed a positive correlation between the duration of exercise and left ventricular parameters (EDV $p = 0.05$,

ESV p = 0.04). The maximum oxygen consumption positively correlated with the volumes of the left ventricle ($p < 0.001$), the right ventricular mass (p = 0.04) and right ventricle end – diastolic volume (p = 0.04).

The perceived physical and mental domains of health was significantly poorer in ToF patients than in controls. Positive correlation was observed between peak oxygen consumption and physical health domains ($p < 0.001$). The percentage peak oxygen consumption positively correlated with physical functioning (p = 0.007). In magnetic resonance imaging the right ventricle ejection fraction positively correlated with the influence of physical functioning on everyday life (p = 0.04). In echocardiography pressure halftime gradient positively correlated with physical functioning (p = 0.004).

In the long-term observation, depending on the time from the operation, the values cardiopulmonary exercise testing did not differ significantly in both groups. In magnetic resonance, ejection fraction, mass of both chambers, fraction of pulmonary regurgitation were not significantly different in both groups. Among all patients the ejection fraction and the mass of the ventricles, the indexed volume of pulmonary regurgitation measured by magnetic resonance imaging did not correlate with the time of repair. In the ECG, the right ventricle ejection fraction negatively correlated with the duration of QRS ($p < 0.001$). A positive correlation was observed between the duration of the QRS complex and the final right ventricular end-diastolic volume ($p < 0.02$), indexed right ventricular end – diastolic volume (p = 0.04), right mass ($p < 0.001$) and the left (p = 0.04) chamber.

Conclusions

Adult patients after ToF repair have reduced exercise tolerance compared to healthy population. The decreased exercise capacity is correlated with impaired right ventricular function and may be associated with left ventricular dysfunction which suggests right-to-left ventricular interaction. Direct comparison of the quality of life of adults after ToF repair shows that the function of the right ventricle and the severity of pulmonary regurgitation are associated with the quality of life of patients. In addition, complex assessment and quality of life instruments should be used together to obtain an accurate view of the health status of patients with repaired ToF. Long-term survival and clinical condition after surgical ToF correction in infancy is generally good. The observations presented indicate an optimistic clinical function and excercise capacity in patients operated more than 25 years ago.

9. Piśmiennictwo

1. Kubicka K., Kawalec W. Kardiologia dziecięca. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2003.
2. Maruszewski B., Kanasy A., Burczyński P., Zespół Fallota. Kardiochirurgia dziecięca red. Skalski J., Religa Z., wyd. Śląsk, 2003; rozdział 12.
3. Mizia-Stec K., Gąsior Z., Haberka M., Oleś R., Adamczyk T., Adult patient after correction of tetralogy of Fallot – diagnostics and therapeutic issues; Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2007; 117 (4): 38-43.
4. Suchoń E, Tracz W, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L. Cardiopulmonary capacity and hemodynamic changes in adults with atrial septal defect Przegl. Lek. 2008; 65(4): 177–9.
5. Vliegen H.W., van Straten A., de Roos A., Roest A. A.W., Schoof P.H., Zwinderman A.H., Ottenkamp J., van der Wall E.E., Hazekamp M.G. Magnetic Resonance Imaging to Assess the Hemodynamic Effects of Pulmonary Valve Replacement in Adults Late After Repair of Tetralogy of Fallot. Circulation. 2002; 106: 1703–1707.
6. Wójcicka-Urbańska B., Kucińska B., Wróblewska-Kałużewska M. Próba wysiłkowa u pacjentów po operacji zespołu Fallota. Folia Cardiol. 2001; 8: 433–437.
7. Yemets IM., Williams WG., Webb GD., et al. Pulmonary valve replacement late after repair of tetralogy of Fallot. Ann Thorac Surg. 1997; 64: 526–530.
8. Geva T. Repaired tetralogy of Fallot: the roles of cardiovascular magnetic resonance in evaluating pathophysiology and for pulmonary valve replacement decision support. J Cardiovasc Magn Reson. 2011; 13(1): 9.
9. Geva T. Indications and Timing of Pulmonary Valve Replacement After Tetralogy of Fallot Repair. Pediatr Card Surg Annu. 2006; 9(1): 11–22.
10. Babu-Narayan S.V., Kilner P.J., Li W., Moon J.C., Goktekin O., Davlouros P.A., et al. Ventricular fibrosis suggested by cardiovascular magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of fallot and its relationship to adverse markers of clinical outcome. Circulation. 2006 Jan 24; 113(3): 405–13.
11. Diller G.P., Kempny A., Liodakis E., Alonso-Gonzales R., Inuzuka R., Uebing A., Orwat S., Dimopoulos K., Swan L., Li W., Gatzoulis M., Baumgartner H., Left ventricular longitudinal function predicts life-threatening ventricular arrhythmia and death in adults with repaired tetralogy of Fallot. Circulation. 2012; 125: 2440–2446.

12. Müller J., Hager A., Diller G.P., Derrick G., Buys R., Dubowy K.O., et al. Peak oxygen uptake, ventilatory efficiency and QRS-duration predict event free survival in patients late after surgical repair of tetralogy of Fallot. Int J Cardiol. 2015; 196: 158–64.
13. Scherptong R.W.C., Hazekamp M.G., Mulder B.J.M., Wijers O., Swenne C.A., Van Der Wall E.E., et al. Follow-up after pulmonary valve replacement in adults with tetralogy of Fallot: Association between QRS duration and outcome. J Am Coll Cardiol. 2010; 56(18): 1486–92.
14. Kempny A., Dimopoulos K., Uebing A., Moceri P., Swan L., Gatzoulis M.A., Diller G.P. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life-single centre experience and review of published data.; Eur Heart J. 2012; Jun; 33(11): 1386–96.
15. Babu-Narayan S.V., Diller G-P., Gheta R.R., et al. Clinical outcomes of surgical pulmonary valve replacement after repair of tetralogy of Fallot and potential prognostic value of preoperative cardiopulmonary exercise testing. Circulation. 2014; 129(1): 18–27.
16. Trojnarska O., Gwizdała A., Łanocha M., Bryl W., Cieśliński A. Spiroergometryczna ocena wydolności wysiłkowej u dorosłych pacjentów po korekcji całkowitej tetralogii Fallota.; Folia Cardiol. 2005; 12(11): 765–774.
17. Trojnarska O., Siwińska A., Szyszka A., Ochotny R., Caliński A. Czynność skurczowa i rozkurczowa lewej komory serca a niedomykalność zastawki pnia płucnego u dorosłych pacjentow po całkowitej korekcji tetralogii Fallota. Folia Cardiol, 2003; 5: 675–681.
18. Trojnarska O., Kubzdela-Mularek T., Szyszka A., Oko-Sarnowska Z., Cieśliński A. Wydolność fizyczna dorosłych pacjentów w odległej obserwacji po korekcji całkowitej tetralogii Fallota. Folia Cardiol. 2003; 10(6), 791–798.
19. Carvalho J.S., Shinebourne E.A., Busst C., Rigby M.L., Redington A.N. Exercise capacity after complete repair of tetralogy of Fallot: deleterious effects of residual pulmonary regurgitation. Br Heart J. 1992; 67(6): 470–3.
20. Fredriksen P.M., Veldtman G., Hechter S., Therrien J., Chen A., Warsi M.A., et al. Aerobic capacity in adults with various congenital heart diseases. Am J Cardiol. 2001; 87(3): 310–4.
21. Diller G.-P., Dimopoulos K., Okonko D., Li W., Babu-Narayan S. V., Broberg C.S., et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity,

correlates, and prognostic implication. Circulation. 2005; 112(6): 828–35.

22. Jang W., Kim Y.J., Choi K., Lim H.G., Kim W.H., Lee J.R. Mid-term results of bioprosthetic pulmonary valve replacement in pulmonary regurgitation after tetralogy of fallot repair. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2012;.42(1):.1–8.
23. Mercer-Rosa L., Yang W., Kutty S., Rychik J., Fogel M., Goldmuntz E. Quantifying pulmonary regurgitation and right ventricular function in surgically repaired tetralogy of fallot a comparative analysis of echocardiography and magnetic resonance imaging. Circ Cardiovasc Imaging. 2012; 5(5): 37–43.
24. Oosterhof T., Van Straten A., Vliegen H.W., Meijboom F.J., Van Dijk A.P.J., Spijkerboer A.M., et al. Preoperative thresholds for pulmonary valve replacement in patients with corrected tetralogy of Fallot using cardiovascular magnetic resonance. Circulation. 2007; 116(5): 545–51.
25. Tobler D., Crean A.M., Redington A.N., Van Arsdell G.S., Caldarone C.A., Nanthakumar K., et al. The left heart after pulmonary valve replacement in adults late after tetralogy of Fallot repair. Int J Cardiol. 2012; 160(3): 165–70.
26. Roest A.A.W., Helbing W.A., Kunz P., van den Aardweg J.G., Lamb H.J., Vliegen H.W., et al. Exercise MR imaging in the assessment of pulmonary regurgitation and biventricular function in patients after tetralogy of fallot repair. Radiology. 2002; 223(1): 204–11.
27. Wytyczne ESC dotyczące leczenia dorosłych pacjentów z wrodzonymi wadami serca nowa wersja — 2010: 669–672.
28. Frigiola A., Tsang V., Nordmeyer J., Lurz P., van Doorn C., Taylor A.M., et al. Current approaches to pulmonary regurgitation. Eur J Cardio-thoracic Surg. 2008; 34(3): 576–81.
29. Geva T., Sandweiss B.M., Gauvreau K., Lock J.E., Powell A.J. Factors associated with impaired clinical status in long-term survivors of tetralogy of Fallot repair evaluated by magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol. 2004; 43(6): 1068–74.
30. Davlouros P.A., Kilner P.J., Hornung T.S., Li W., Francis J.M., Moon J.C.C., et al. Right ventricular function in adults with repaired tetralogy of Fallot assessed with cardiovascular magnetic resonance imaging: detrimental role of right ventricular outflow aneurysms or akinesia and adverse right-to-left ventricular interaction. J Am Coll Cardiol. 2002;.40(11):.2044–52.
31. Menting M.E., van den Bosch A.E., McGhie J.S., et al. Assessment of ventricular function in adults with repaired Tetralogy of Fallot using myocardial deformation

imaging. Eur Hear J Cardiovasc Imaging. 2015; 16(12): 1347–1357.

32. Bygstad E., Pedersen L.C., Pedersen T.A., Hjortdal V.E. Tetralogy of Fallot in men: quality of life, family, education, and employment. Cardiol Young 2012; 22: 417–423.
33. Daliento L., Mapelli D., Russo G., Scarso P., Limongi F., Iannizzi P., Melendugno A., Mazzotti E., Volpe B. Health related quality of life in adults with repaired te- tralogy of Fallot: psychosocial and cognitive outcomes. Heart 2005; 91: 213–218.
34. Lane D.A., Lip G.Y.H., Millane T.A. Quality of life in adults with congenital heart disease. Heart 2002; 88: 71–75.
35. Gatzoulis M.A., Balaji S., Webber S.A., Siu S.C., Hokanson J.S., Poile C., et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of ToF: a multicentre study. Lancet. 2000; 356(9234): 975–81.
36. Geva T. Indications and timing of pulmonary valve replacement after ToF repair. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu. 2006; 9(1): 11–22.
37. Cuypers J.A.A.E., Menting M.E., Konings E.E.M., Opiü P., Utens E.M.W.J., Helbing W.A., et al. The unnatural history of ToF: prospective follow-up of 40 years after surgical correction. Circulation. 2014;.130: 1944–53.
38. Oechslin E.N., Harrison D.A., Harris L., Downar E., Webb G.D., Siu S.S., et al. Reoperation in adults with repair of ToF: indications and outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999; 118: 245–51.
39. Dennis M., Moore B., Kotchetkova I., Pressley L., Cordina R., Celermajer DS. Adults with repaired tetralogy: low mortality but high morbidity up to middle age. Open Heart. 2017; 4:e000564.
40. Babu-Narayan S.V., Diller G.-P., Gheta R.R., Bastin A.J., Karonis T., Li W., et al. Clinical outcomes of surgical pulmonary valve replacement after repair of ToF and potential prognostic value of preoperative cardiopulmonary exercise testing. Circulation. 2014 Jan; 129(1): 18–27.
41. Therrien J., Siu S.C., McLaughlin P.R., Liu P.P., Williams W.G., Webb G.D., et al. Pulmonary valve replacement in adults late after repair of ToF: are we operating too late? J Am Coll Cardiol. 2000; 36: 1670–5.
42. Lee C., Kim Y.M., Lee C.-H., Kwak J.G., Park C.S., Song J.Y., et al. Outcomes of pulmonary valve replacement in 170 patients with chronic pulmonary regurgitation after relief of right ventricular outflow tract obstruction. J Am Coll Cardiol. 2012; 60(11): 1005–14.

43. Scherptong R.W.C., Hazekamp M.G., Mulder B.J.M., Wijers O., Swenne C.A., Van Der Wall E.E., et al. Follow-up after pulmonary valve replacement in adults with ToF: Association between QRS duration and outcome. J Am Coll Cardiol. 2010; 56(18): 1486–92.

10. Artykuły stanowiące monotematyczny cykl publikacji

„Effect of ventricular function and volumes on exercise capacity in adults with repaired Tetralogy of Fallot" Dłużniewska N., Podolec P., Miszalski-Jamka T., Krupiński M., Banyś P., Urbańczyk M., Suder B., Kopeć G., Olszowska M., Tomkiewicz-Pająk L. Indian Heart Journal 2018; 70(1): 87–92 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2017.07.021

Indian Heart Journal 70 (2018) 87–92

Contents lists available at ScienceDirect

Indian Heart Journal

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ihj

Original Article

Effect of ventricular function and volumes on exercise capacity in adults with repaired Tetralogy of Fallot

Natalia Dłużniewska[a,*], Piotr Podolec[a], Tomasz Miszalski-Jamka[b,c], Maciej Krupiński[b], Paweł Banyś[d], Małgorzata Urbańczyk[d], Bogdan Suder[e], Grzegorz Kopeć[a], Maria Olszowska[a], Lidia Tomkiewicz-Pająk[a]

[a] Department of Cardiac and Vascular Disease, Jagiellonian Collegium Medicum, Jagiellonian University, John Paul II Hospital, Krakow, Poland
[b] Department of Radiology and Diagnostic Imaging, John Paul II Hospital, Krakow, Poland
[c] Jagiellonian Centre for Experimental Therapeutic (JCET), Jagiellonian University, Krakow, Poland
[d] Magnetic Resonance Imaging Laboratory, John Paul II Hospital, Krakow, Poland
[e] Department of Cardiovascular Surgery and Transplantation, Collegium Medicum, Jagiellonian University, John Paul II Hospital, Krakow, Poland

ARTICLE INFO

Article history:
Received 1 February 2017
Accepted 29 July 2017
Available online 3 August 2017

Keywords:
Cardiopulmonary exercise test
Magnetic resonance
Fallot tetralogy

ABSTRACT

Objectives: Investigate the effects of left and right ventricular function and severity of pulmonary valve regurgitation, quantified by cardiac magnetic resonance (CMR), on exercise tolerance in adult patients who underwent ToF repair at a young age.
Methods: This is a retrospective cohort study of 52 patients after ToF surgery and 33 age- and sex-matched healthy volunteers. CMR and cardiopulmonary exercise testing (CPET) were performed on all patients; CPET was performed on control subjects.
Results: The main finding of CPET was a severe decrease in oxygen uptake at peak exercise VO_{2peak} in TOF patients. The patients were characterized also by lower pulse O_{2peak} and heart rate at peak exercise. Ejection fraction of the right and left ventricles was correlated (r = 0,32; p = 0,03). Left ventricle ejection fraction was negatively correlated with right ventricular volumes (r = −0,34; p = 0,01) and right ventricular mass (r = −046; p < 0,00). Right ventricular mass was positively correlated with left ventricular variables (left ventricle end diastolic volume, r = 0,43; p = 0,002; left ventricle end systolic volume, r = 0,54; p < 0,00) as was $VO_{2peak:}$ LVEDV (r = 0,38; p = 0,01); LVESV (r = 0,33; p = 0,03) and LV mass (r = 0,42; p = 0,006).
Conclusion: Exercise intolerance in adults with repaired ToF is markedly depressed. The decreased exercise capacity is correlated with impaired RV function and may be associated also with LV dysfunction, which suggests right-to-left ventricular interaction.
© 2017 Published by Elsevier B.V. on behalf of Cardiological Society of India. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

1. Introduction

Tetralogy of Fallot (ToF) is one of the most prevalent cyanotic congenital heart diseases requiring surgery early in life.[1] The common consequence of the primary surgery is pulmonary regurgitation, which may be well tolerated for decades. However, the presence of residual lesion can lead to progressive enlargement and dysfunction of the right ventricle (RV), exercise intolerance, ventricular and atrial arrhythmias, heart failure and sudden cardiac death.[2] RV dysfunction may also affect left ventricular (LV) function.[3] Implantation of the pulmonary valve may be performed to avoid these consequences[2]. Bedside clinical criteria, ventricular volume and function are factors in determining whether pulmonary valve replacement (PVR) is feasible.[4]

Cardiac magnetic resonance (CMR) is the current gold standard for evaluating RV performance and pulmonary valve regurgitation in patients after ToF operation. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) provides objective information about the function of the

Abbreviations: TOF, Tetralogy of Fallot; RV, right ventricle; CPET, cardiopulmonary exercise testing; CMR, cardiac magnetic resonance; PVR, pulmonary valve replacement; PR, pulmonary regurgitation; EDV, end diastolic volume; ESV, end systolic volume; LV, left ventricle; RV, right ventricle EF ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; VO2, oxygen uptake.

* Corresponding author.
E-mail address: natalia.dluzniewska@gmail.com (N. Dłużniewska).

http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2017.07.021
0019-4832/© 2017 Published by Elsevier B.V. on behalf of Cardiological Society of India. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

heart, lungs and muscles and has been proposed as a useful tool for optimal timing of PVR.[5] Previous studies have reported on exercise intolerance in adults with repaired ToF.[2,6] Babu-Narayan SV et al.[2] showed that in ToF patients undergoing PVR, preoperative oxygen uptake was predictive of early postoperative mortality. However, the relationship between right-side cardiac abnormalities and exercise capacity in this patient group is poorly understood.[7]

The goal of the present study was to determine the effect of the left and right ventricular function and severity of pulmonary valve regurgitation, quantified by CMR, and to determine the relationship of the ventricular function to exercise tolerance in adult patients who had undergone ToF repair at an early age.

2. Methods

2.1. Patient population

This is a retrospective cohort study. The echocardiography, CMR and CPET data for all patients with repaired ToF were reviewed retrospectively. Patients were referred for exercise testing as part of routine clinical follow-up at the Department of Cardiac and Vascular Diseases, Institute of Cardiology Jagiellonian University College of Medicine in the John Paul II Hospital in Krakow. A main diagnosis was determined for every patient from hospital records, and patients were included in the study if they had ToF as primary diagnosis (ToF variants were excluded). In addition, age- and sex-matched healthy controls for comparison were voluntarily recruited via an advertisement. The control subjects were healthy at clinical examination, and had no medical history, medication or current symptoms suggesting cardiovascular disease.

2.2. Study protocol

From the patients' medical records, we extracted all clinical and demographic variables. The New York Heart Association functional class was recorded, and selected vital signs were measured, i.e. weight and height, from which we computed the body mass index (weight/height^2 expressed in kg/m^2).[8] Information on cardiac malformation, type of previous cardiac operations, age at surgical repair, and current medications were recorded. CMR and CPET were performed on every patient; CPET only was performed on controls.

2.3. CMR: imaging protocol

Breath-hold, ECG-gated imaging was performed using cardiac phased-array coil on 1.5T whole-body scanner (Magnetom Sonata Maestro Class, Siemens, Erlangen, Germany) in LV and RV short-axis and axial views. After scout imaging, cine biventricular imaging, with breath-hold steady-state free precision gradient echo technique, and flow-sensitive imaging at the pulmonary valve level, with free-breathing phase-contrast technique, were acquired. The imaging plane for a flow sequence was oriented perpendicularly to the main pulmonary artery at the level of the pulmonary valve. The velocity encoding was set at 100–550 cm/s to avoid an aliasing artifact.

2.4. CMR: image analysis

Cine and flow images were assessed off-line by use of a dedicated software package (MASS Medis, Leiden, the Netherlands). For cine images, endocardial and epicardial borders were outlined on short-axis images as described.[9] If the basal slice contained both ventricular and atrial myocardium, contours were drawn up to their junction and joined by a straight line through the blood pool. In the basal slice, if the pulmonary valve was visible, only the volume below the pulmonary valve level was included. For calculation of RV inflow portion, blood volume was excluded from RV volume if the surrounding wall was thin and not trabeculated, as it was considered to be in right the atrium. LV and RV end-diastolic volume (LVEDV, RVEDV), end-systolic volume (LVESV, RVESV), myocardial mass and ejection fraction (LVEF, RVEF) were computed. EDV, ESV and myocardial mass were indexed to body surface area.

For flow images, vessel contours were drawn and propagated throughout the cardiac cycle. The forward flow and backward flow were calculated; backward flow was considered to represent the volume of pulmonary regurgitation. Based on the forward and backward flow volumes, the fraction of pulmonary regurgitation (PRF) was calculated and classified as mild (<20%), moderate (20% to 39%), or severe (≥40%). Based on Myerson et al.,[10] we decided to accept ≥40% regurgitation fraction as severe, and accordingly divided patients into those with severe or non-severe PR with respect to CPET and CMR imaging study variables.

2.5. Cardiopulmonary exercise testing

CPET was performed on a treadmill with a modified Bruce protocol (Reynolds Medical System, ZAN-600) as described.[11] To avoid pharmacologic influence, beta blockers were discontinued before CPET was done. Oxygen saturation and 12-lead electrocardiogram were continually monitored during the test, and blood pressure was measured manually every two minutes. Oxygen consumption (VO_2), carbon dioxide production (VCO_2), and minute ventilation (V_e) were measure with computerized breath-by-breath analyzer. Peak oxygen uptake (VO_2 peak) was defined as the highest value at peak workload and was expressed in ml/kg/min and as% of predicted value. Oxygen pulse (pulse O_2) was defined as the amount of oxygen consumed per heart beat. The ventilator equivalent for oxygen (V_e/VCO_2) was the amount of ventilation needed for the uptake of a given amount of oxygen; the ventilatory equivalent for carbon dioxide (V_e/VCO_2) was the amount of ventilation needed for the elimination of a given amount of carbon dioxide. The respiratory exchange ratio (RER) was calculated by dividing the VO_2 by VCO_2.

2.6. Statistical analysis

All statistical analyses were performed by use of the statistical software package StatSoft STATISTICA 12.5. All data are expressed as mean with 95% confidence interval or median with interquartile range. Continuous variables were tested for normal distribution by use of the Shapiro-Wilk test and compared by use of the two-tailed Student's *t*-test (in case of normal distribution) and Mann–Whitney *U* test (in case of non-normal distribution). Correlations between nominal variables were tested with Spearman's rank correlation coefficient or Pearson rank correlation coefficient test, depending on normal distribution of interval variables. Correlations between ordinal variables data were analyzed by use of Kendall's tau test. All ordinal and interval data were tested with Spearman test. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Population characteristics

Table 1 shows the demographics of the 52 patients with ToF repair and 33 control subjects. There were no significant differences between the patients and controls in the variables measured.

Table 2 gives the characteristics of the patients who underwent ToF repair.

Table 1
Demographics of patients with ToF repair and control subjects.

	Patients (n = 52)	Controls (n = 33)	P values
Age	29 ± 8.9	28 ± 4.7	>0.05
Male/female	30/22	24/0	>0.05
Height	168 ± 10.5	179 ± 9.9	>0.05
Weight	65.2 ± 14.5	73.3 ± 11.3	>0.05
BMI	23.2 ± 4.7	22.7 ± 1.6	>0.05
BSA	1.7 ± 0.2	1.9 ± 0.2	>0.05

BMI = body mass index; BSA = body surface area.

Table 2
Characteristics of the patients who underwent ToF repair.

Median age at repair (yr).	5.8 ± 3.0
Number with prior Blalock-Taussig repair	9
Number with pulmonary valve replacement	9
NYHA functional class	NYHA 0–11 (21.2%) NYHA I – 24 (46.2%) NYHA II – 16 (30.8%) NYHA III – 1 (1.8%) NYHA IV – 0
Median age of CEPT (yr)	27.0 ± 10.0
Median age of MRI study (yr)	27.2 ± 9.0

NYHA = New York Heart Association, CEPT = cardiopulmonary exercise testing; MRI = cardiac magnetic resonance.

Table 3
Results of cardiopulmonary test in patients and controls.

CPET parameter	Patients (n = 52)	Controls (n = 33)	P value
VO_2 peak (%N)	67.2 ± 16.7	123 ± 20.5	0.0001
VO_2 peak (ml/kg/min)	25.5 ± 8.0	48.0 ± 7.8	0.0001
Pulse O_2 peak	16.7 ± 4.8	29.4 ± 11.1	0.0001
Heart rate (beat/min)	149.8 ± 38.5	172 ± 37.6	0.004
Total time of exercise (min)	15.2 ± 4.5	16.1 ± 3.2	0.32
RER_{peak}	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.1	0.12
V_e/O_{2peak}	28.2 ± 9.4	30.5 ± 4.0	0.2
V_e/CO_{2peak}	25.8 ± 6.2	27.3 ± 3.5	0.21

3.2. Cardiopulmonary exercise testing

Table 3 illustrates the results of cardiopulmonary tests in the patients and control subjects. Markedly lower VO_{2peak} and O_{2peak} in patients compared with control subject is evident. However, RER $_{peak,}$ $VE/O_{2peak,}$ and VE/CO_{2peak} values were not significantly different in the two populations.

Table 4 illustrates that were no differences in CPET variables in ToF patients with severe PR (PRF ≥ 40%) compared with corresponding values in those with the mild or moderate PR (PRF < 40%).

3.3. CMR imaging study

Table 5 shows CMR results in ToF patients with severe PR (PRF ≥ 40%) or moderate (PRF < 40%). LV mass and PRF were significantly different between the two populations, but several other variables were not different.

We observed positive correlation between RVEF and LVEF (r = 0.32; p = 0.03). LVEF was negatively correlated with RV volumes (RVEDV r = −0.29; p = 0.04; RVESV r = −0.34; p = 0.01) and RV mass (r = −0.46; p < 0.001). RV mass was positively correlated with parameters of LV (LVEDV r = 0.43; p = 0.002; LVESV r = 0.54; p < 0.001).

VO_2 peak was positively correlated with LV parameters: LVEDV (r = 0.38; p = 0.01); LVESV (r = 0.33; p = 0.03) and LV mass (r = 0.42; p < 0.001). In patients with severe PRF (>40%), we found positive correlations between maximal time of exercise and LV diastolic diameter (r = 0.63; p = 0.02), LV systolic diameter (r = 0.56; p = 0.04), LVEDV (r = 0.50; p = 0.05), LVESV (r = 0.52; p = 0.04). Peak oxygen uptake per kg was positively correlated with LV systolic diameter (r = 0.56; p = 0.04), RV mass (r = 0.53; p = 0.04), and LVEDV (r = 0.63; p < 0.001), LVESV (r = 0.57; p = 0.02). VO_2 peak was positively correlated with RVEDV (r = 0.53; p = 0.04), LVEDV (r = 0.73; p < 0.001), LVESV (r = 0.70; p < 0.001), and LV mass (r = 0.69; p < 0.001). Scatter plots depicting these correlations are shown in Fig. 1.

In patients with non-severe PRF (<40%) we found negative correlations between LVEDV (r = −0.68; p = 0.03), LVESV (r = −0.73; p = 0.02) and LV mass (r = −0.7; p = 0.03) and maximal time of exercise. Also, in these patients, maximal oxygen uptake was negatively correlated with PRF (r = −0.77; p = 0.01).

4. Discussion

Impaired exercise capacity has been widely reported in adults after repair of ToF.[2,5,6] Our study also shows that exercise tolerance in these patients is reduced, and they had lower heart rate at peak exercise and lower pulse O_{2peak} compared to corresponding values in controls. Similar findings have been found in the *meta*-analysis of Roetes et al.[12,13]

We found that peak oxygen uptake, which is the conventional expression of exercise capacity, was significantly lower in repaired

Table 4
Results of patients' cardiopulmonary exercise testing.

CPET variable	Mean value ± SD whole group	PRF < 40%	PRF ≥ 40%	p-value
T, (min)	15.2 ± 4.5	16.3 ± 2.6	16.7 ± 2.8	0.78
HR_{peak} (beat/min)	149.8 ± 28.5	151.7 ± 29.2	156.9 ± 23.9	0.62
Pulse O_{2peak}	16.7 ± 4.8	18,22 ± 4,52	18.1 ± 3.6	0.94
VO_{2peak}	1.7 ± 0.6	1.8 ± 0.5	1.8 ± 0.6	0.88
$VO2_{peak}$ (%N)	67.2 ± 16.7	71.4 ± 11.9	73.6 ± 15.8	0.71
VO_2/kg_{peak}(ml/kg/min)	25.5 ± 8.0	26.9 ± 5.9	28.2 ± 6.5	0.61
VO_2/kg_{peak}(%N)	73.1 ± 18.4	75.0 ± 12.0	81,75 ± 15.8	0.26
$VCO2_{peak}$	1.8 ± 0.7	1.9 ± 0.5	2.0 ± 0.7	0.66
RER_{peak}	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.1	0.64
VE/O_{2peak}	28.2 ± 9.4	30.0 ± 10.1	29.7 ± 7.1	0.93
VE/VCO_{2peak}	25.8 ± 6.2	27.8 ± 5.7	27.2 ± 4.8	0.78
VE_{peak}	52.9 ± 22.1	56.9 ± 17.8	59.8 ± 22.0	0.73
BR_{peak}	72.6 ± 27.3	72.3 ± 27.4	67.5 ± 27.4	0.66
Bf_{peak}	36.1 ± 10.6	36.4 ± 12.2	37.2 ± 8.3	0.85

T = time; HR = heart rate; VO_{2peak} = peak oxygen uptake; VCO_{2peak} = peak carbon dioxide uptake; RER = respiratory exchange ratio; V_e/VO_{2peak} = peak ventilatory equivalent for oxygen; V_e/VCO_{2peak} = peak ventilatory equivalent for carbone dioxide; V_e = minute ventilation; BR = breathing reserve; Bf = breathing frequency.

Table 5
CMR data of patients with ToF.

CMR variables	Mean value and SD range	PRF < 40%	PRF ≥ 40%	p-value
Indexed RVEDV, mL/m^2	127.8 ± 40.5	118.5 ± 31.2	130.2 ± 42.6	0.42
Indexed RVESV, mL/m^2	63.7 ± 30.3	56.7 ± 21.4	65.5 ± 32.2	0.42
RVEF, %	50.2 ± 9.3	52.9 ± 7.8	49.6 ± 9.6	0.32
RV mass, g	52.2 ± 20.9	52.3 ± 31.0	52.1 ± 18.0	0.98
LVEF, %	57.2 ± 6.6	58.2 ± 5.3	57.0 ± 6.9	0.61
Indexed LVEDV, mL/	77.4 ± 21.8	82.4 ± 19.5	76.1 ± 22.3	0.42
Indexed LVESV, mL/m^2	33.1 ± 10.7	35.0 ± 11.8	32.6 ± 10.5	0.53
LV mass, g	108.8 ± 31.0	124.8 ± 44.8	104.8 ± 25.7	0.07
PRF, %	42.0 ± 9.4	32.0 ± 6.6	47.9 ± 4.3	<0.001

CMR = cardiacmagnetic resonance; ToF = Tetralogy of Fallot; RVEDV = right ventricle end-diastolic volume; RVESV = right ventricle end-systolic volume; RVEF = right ventricle ejection fraction; RV mass = right ventricle mass; LVEF = left ventricle ejection fraction; LVEDV = left ventricle end-diastolic volume; LVESV = left ventricle end-systolic volume; LV mass = left ventricle mass; PRF = pulmonary regurgitation fraction.

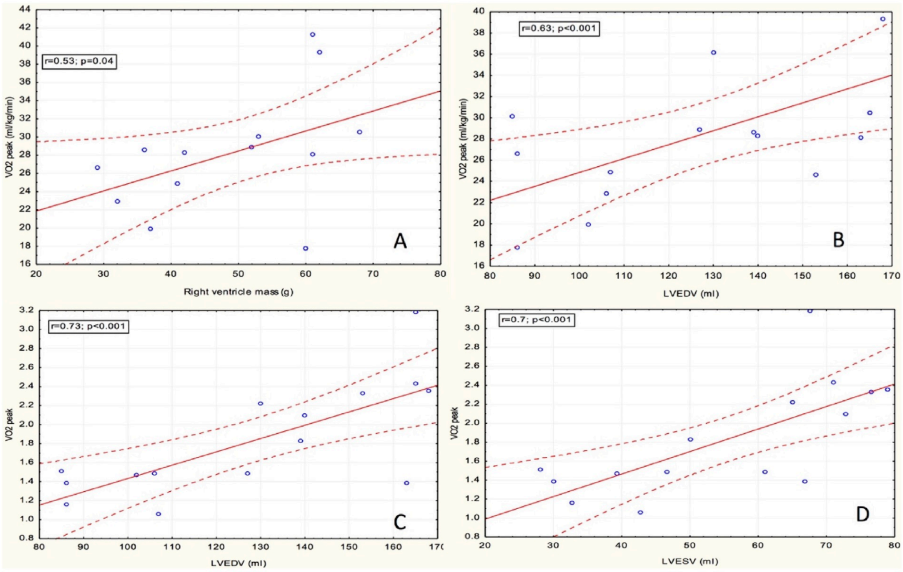

Fig. 1. Scatter plots showing the correlation between different parameters of exercise capacity and cardiac magnetic resonance: A. Correlation of peak oxygen uptake per kg versus right ventricle mass. B. Correlation of peak oxygen uptake per kg versus left ventricle end diastolic volume. C. Correlation of peak oxygen uptake versus left ventricle end diastolic volume. D. Correlation of peak oxygen uptake versus left ventricle end systolic volume.

ToF patients than in normal healthy volunteers. These findings correspond to those of Carvalho et al.,[6] who also noted lower maximal oxygen uptake, but, in contrast with our results, statistical significance was not achieved. In several studies in ToF patients, an average peak oxygen consumption, expressed as a percentage of predicted value, was 51% to 95%.[5,14] We found that exercise function, measured by% VO_{2peak}, was decreased (67.2 ± 16.7%) but not as low as that in the study of Fredriksen et al.,[14] who reported% VO_2 peak of 51% predicted.[14] Our data are also similar to those in a recent study by O'Meagher et al.,[15] which, together with our data, suggest that ToF patients have sufficient exercise cardiac response to maintain nearly normal exercise tolerance, despite a high prevalence of residual right sided-lesions.[15]

Significantly depressed peak VO_2 in ToF patients has been associated with abnormal right ventricle adaptation to exercise.[16] This observation might be explained by reported findings, in which patients with repaired ToF had increased RVEDV and RVESV during exercise.[1] Our study confirmed that peak VO_2 correlates positively with RVEDV in patients with significant PR. These results support the notion that right ventricle adaptation to volume overload could be helpful for maintaining functional capacity. The abnormal response of right ventricle dilation during exercise in ToF patients may suggest that compensatory hypertrophy, which is an adaptation of the right ventricle to hemodynamic insults, had positive effects on exercise capacity; this was demonstrated in our study by positive correlation between right ventricle mass and peak VO_2. Thus, there may be a role of RV diastolic dysfunction in limiting exercise capacity.

Impaired exercise capacity is reportedly related to changes in heart muscle and reduced heart rate response to exercise.[5] Carvalho et al. [6] have suggested that exercise capacity is related to the degree of residual pulmonary regurgitation.

Other potential factors responsible for depressed exercise tolerance in ToF patients are pulmonary artery stenosis, impaired lung function, chronotropic impairment, and ventricular dysfunction.[3] Pulmonary regurgitation causes chronic volume overload or the right ventricle and is related to right ventricle dysfunction.[17] In our study, we confirmed these findings; all parameters of right ventricle were abnormal on CMR.

Recent retrospective studies found that a pulmonary regurgitant fraction of approximately ≥40% should be considered severe,[10] which is supported by several authors (Jang et al.,[23] Tobler et al.,[18] Ooesternhof et al.,[4] Rosa et. al. [24]) who also identified patients with greater than moderate PR measured in CMR (PRF > 40%).[4,18] In previous studies, the relationship between exercise capacity and right ventricle function measured with CMR has been poorly characterised.[7,16] Other research has reported weak relationship between RVEF and peak exercise capacity[19], although Meadows et al. [16] found positive and independent correlation between RVEF and VO_2 peak and VO_2 at anaerobic threshold. Like Roest et al.,[1] who did not find a correlation between pulmonary regurgitation and right ventricle function and peak oxygen uptake, we found that RVEF in patients with severe PR had no influence on parameters of the cardiopulmonary exercise test. This finding might suggest an adaptive mechanism for preservation of RVEF despite dilatation of the right ventricle due to chronic severe PR. According to O'Meagher, et al.,[7] lack of correlation between RVEF and peak exercise parameters could mean that ejection fraction is of limited value for assessment of exercise tolerance. This opinion is supported by Yap et al.,[20] who did not find significant correlation between exercise capacity and either RVEF or right ventricle stroke volume.

A particularly interesting finding in our analysis is that exercise capacity in ToF patients correlates with both right and left ventricle parameters in CMR. The literature contains little information about right and left ventricular dysfunction in patients with ToF, and only a few studies have identified biventricular dysfunction,[21] although a negative ventricular–ventricular interaction has implied that left heart disease may be a marker of the severity of right heart disease in ToF patient.[17] In our analysis, LVEDV and LVESV correlated positively with peak oxygen uptake, as has been reported by O'Meagher et al.[7] In ToF patients, a major determinant of cardiac output and, thereby, exercise tolerance is left ventricle preload.[19,20] Left ventricle preload is resolved by right ventricle forward flow, taking into account the degree of pulmonary regurgitation.[19] The importance of left ventricle preload in determining exercise tolerance could be explained by our finding of a strong positive relationship between peak oxygen uptake and left ventricle and right ventricle volumes in patients with significant PRF.

Our study demonstrated ventricular interaction by finding significant correlation between ejection fraction of the right and left ventricles. Previously, it was found that relationship between ejection fraction of both ventricles is closely associated with clinical status, although the mechanism of right ventricle dysfunction linked with left ventricle function is incompletely understood.[21] Also, in our analysis, right ventricle mass positively correlated with parameters of left ventricle systolic function, which confirms that excessive right ventricle hypertrophy can impinge on left ventricle filling. This opinion is compatible with the results of studies by Kempny et al.[22] and Geva et al.,[17] recently confirmed by O'Meagher et al.,[7] which described significant ventricular–ventricular interaction. Previous studies have noted that right ventricle size has an impact on left ventricle function[20] and, consequently, exercise tolerance is preserved late after ToF repair despite right ventricle dilatation.[17] Oosterhof et al. [4] documented right-to-left ventricular interaction after PVR, and their findings referred to changes in right ventricle and left ventricle volumes.[4] Because of incomplete data about the impact of right ventricle mass on left ventricle function our findings deserves further investigation.

5. Conclusion

Exercise intolerance in adults with repaired ToF is markedly depressed compared to that in normal healthy control subjects. The decreased exercise capacity is correlated with impaired right ventricle function and may be associated also with left ventricle dysfunction, which suggests abnormal right-to-left ventricular interaction.

Conflicts of interest

The authors have none to declare.

Ethics approval of research

The study protocol was approved by the local Ethics Committee. Each participant provided informed consent to participate in this study (license number 122.6120.88.2016). All procedures involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards.

Acknowledgements

None of the authors contributed towards the study by making substantial contributions to conception, design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data. All authors are working for Jagiellonian University College of Medicine, John Paul II Hospital, Krakow, Poland.

References

1. Roest AAW, Helbing WA, Kunz P, et al. Exercise MR imaging in the assessment of pulmonary regurgitation and biventricular function in patients after tetralogy of fallot repair. *Radiology*. 2002;223(April (1)):204–211.
2. Babu-Narayan SV, Diller G-P, Gheta RR, et al. Clinical outcomes of surgical pulmonary valve replacement after repair of tetralogy of Fallot and potential prognostic value of preoperative cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2014;129(January (1)):18–27.
3. Menting ME, van den Bosch AE, McGhie JS, et al. Assessment of ventricular function in adults with repaired Tetralogy of Fallot using myocardial deformation imaging. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(12):1347–1357.
4. Oosterhof T, Van Straten A, Vliegen HW, et al. Preoperative thresholds for pulmonary valve replacement in patients with corrected tetralogy of Fallot using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2007;116(5):545–551.
5. Diller G-P, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005;112(August (6)):828–835.
6. Carvalho JS, Shinebourne EA, Busst C, Rigby ML, Redington AN. Exercise capacity after complete repair of tetralogy of Fallot: deleterious effects of residual pulmonary regurgitation. *Br Heart J BMJ Group*. 1992;67(June (6)):470–473.
7. O'Meagher S, Seneviratne M, Skilton MR, et al. Right ventricular mass is associated with exercise capacity in adults with repaired tetralogy of fallot. *Pediatr Cardiol Springer US*. 2015;1225–1231.
8. Must A, Dallal GE, Dietz WH. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht2) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr*. 1991;53(April (4)):839–846.
9. Miszalski-Jamka T, Klimeczek P, Tomala M, et al. Extent of RV dysfunction and myocardial infarction assessed by CMR are independent outcome predictors early after STEMI treated with primary angioplasty. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:12.
10. Myerson SG. Heart valve disease: investigation by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(Fig. 1):7.

11. Tomkiewicz-Pajak L, Olszowska M, Komnata K, et al. Lung function and exercise tolerance in adults after Fontan procedure. *Exp Clin Cardiol*. 2014;20 (1):2606–2613.
12. Sabate Rotes A, Johnson JN, Burkhart HM, Eidem BW, Allison TG, Driscoll DJ. Cardiorespiratory response to exercise before and after pulmonary valve replacement in patients with repaired tetralogy of fallot: a retrospective study and systematic review of the literature. *Congenit Heart Dis*. 2017;10(January (3)):263–270.
13. Diller G-P, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Heart rate response during exercise predicts survival in adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(6):1250–1256.
14. Fredriksen PM, Therrien J, Veldtman G, et al. Aerobic capacity in adults with tetralogy of Fallot. *Cardiol Young*. 2002;12(December (6)):554–559.
15. O'Meagher S, Munoz PA, Muthurangu V, et al. Mechanisms of maintained exercise capacity in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol. Elsevier Ireland Ltd*. 2014;177(1):178–181.
16. Meadows J, Powell AJ, Geva T, Dorfman A, Gauvreau K, Rhodes J. Cardiac magnetic resonance imaging correlates of exercise capacity in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*. 2007;100(November (9)):1446–1450.
17. Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, Lock JE, Powell AJ. Factors associated with impaired clinical status in long-term survivors of tetralogy of Fallot repair evaluated by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(March (6)):1068–1074.
18. Tobler D, Crean AM, Redington AN, et al. The left heart after pulmonary valve replacement in adults late after tetralogy of Fallot repair. *Int J Cardiol*. 2012;160 (October (3)):165–170.
19. Luo S, Li J, Yang D, Zhou Y, An Q, Chen Y. Right ventricular outflow tract systolic function correlates with exercise capacity in patients with severe right ventricle dilatation after repair of tetralogy of Fallot. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;16(February (133)):1656–1658.
20. Yap J, Le Tan J, Le TT, et al. Assessment of left ventricular preload by cardiac magnetic resonance imaging predicts exercise capacity in adult operated tetralogy of Fallot: a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14 (1):122.
21. Davlouros PA, Kilner PJ, Hornung TS, et al. Right ventricular function in adults with repaired tetralogy of Fallot assessed with cardiovascular magnetic resonance imaging: detrimental role of right ventricular outflow aneurysms or akinesia and adverse right-to-left ventricular interaction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(December (11)):2044–2052.
22. Kempny A, Diller G-P, Orwat S, et al. Right ventricular-left ventricular interaction in adults with Tetralogy of Fallot: a combined cardiac magnetic resonance and echocardiographic speckle tracking study. *Int J Cardiol*. 2012;154(February (3)):259–264.
23. Jang W, Kim YJ, Choi K, Lim HG, Kim WH, Lee JR. Mid-term results of bioprosthetic pulmonary valve replacement in pulmonary regurgitation after tetralogy of fallot repair. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2012;42(1):1–8.
24. Mercer-Rosa L, Yang W, Kutty S, Rychik J, Fogel M, Goldmuntz E. Quantifying pulmonary regurgitation and right ventricular function in surgically repaired tetralogy of fallot: a comparative analysis of echocardiography and magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):637–643.

„Quality of life in adults with repaired tetralogy of Fallot" Dłużniewska N., Podolec P., Olszowska M., Weryński P., Suder B., Kopeć G., Tomkiewicz-Pająk L. Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2018; 15 (2): 107–113

DOI: https://doi.org/10.5114/kitp.2018.76476

ORIGINAL PAPER

DOI: https://doi.org/10.5114/kitp.2018.76476

Quality of life in adults with repaired tetralogy of Fallot

Natalia Dłużniewska[1], Piotr Podolec[1], Maria Olszowska[1], Piotr Weryński[2], Bogdan Suder[3], Grzegorz Kopeć[1], Lidia Tomkiewicz-Pająk[1]

[1]Department of Cardiac and Vascular Disease, Jagiellonian University Medical College, John Paul II Hospital, Krakow, Poland
[2]Clinic of Pediatric Cardiology, Polish-American Institute of Pediatrics, Jagiellonian University Medical College, Children's University Hospital, Krakow, Poland
[3]Department of Cardiovascular Surgery and Transplantation, Jagiellonian University Medical College, John Paul II Hospital, Krakow, Poland

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2018; 15 (2): 107-113

Abstract

Introduction: Observations of patients after repair of tetralogy of Fallot (ToF) indicate good correction results and long-term survival. Few papers have been published in which the quality of life (QoL) of this population has been assessed.
Aim: To evaluate QoL in adults with repaired ToF.
Material and methods: We included 39 patients with repaired ToF and 40 age- and sex-matched healthy volunteers. Information recorded included echocardiography, cardiac magnetic resonance, cardiopulmonary exercise test, and self-reported health-related QoL questionnaire (SF-36).
Results: The perceived physical and mental domains of health were signi cantly poorer in ToF patients than in controls. A positive correlation between VO_2 peak and physical domains was observed: (VO_2 peak vs. physical domains (r = 0.6, $p \leq 0.001$), general health (r = 0.36, p = 0.03), and physical complex status (r = 0.51, p = 0.001). VO_2 peak % correlated with physical functioning (r = 0.43, p = 0.007), general health (r = 0.39, p = 0.015) and physical complex status (r = 0.49, p = 0.002). Right ventricle ejection fraction, determined with cardiac magnetic resonance, positively correlated with role physical (r = 0.38, p = 0.04). In echocardiography, pressure half time was posi- tively correlated with physical functioning (r = 0.48, p = 0.004) and role physical (r = 0.4, p = 0.02).
Conclusions: The QoL in adults after repair of ToF and healthy control subjects was compared directly. The self-perceived physical and mental domains of health were significantly poorer in ToF patients than in controls. Strong associations were found between objective exercise capacity and physical aspects of quality of life. Complex assessment and quality of life instruments should be used together to obtain an accurate view of health status of patients with repaired ToF.

Key words: tetralogy of Fallot, exercise tolerance, quality of life, SF-36.

Streszczenie

Wstęp: Obserwacje chorych poddanych operacji korekcji tetralogii Fallota (ToF) wskazują na dobre wyniki korekcji oraz długoletnią przeżywalność pacjentów. Dotychczas opublikowano niewiele prac, w których oceniano jakość życia (QoL) tej populacji chorych.
Cel: Ocena QoL dorosłych pacjentów po korekcji ToF.
Materiał i metody: Do badania włączono 39 pacjentów po korekcji ToF oraz 40-osobową grupę kontrolną, równoważną pod względem wieku i płci. Ocenę kliniczną przeprowadzono na podstawie badania echokardiograficznego, rezonansu magnetycznego, testu spiroergometrycznego oraz kwestionariusza oceny jakości życia SF-36.
Wyniki: Samoocena poszczególnych domen zdrowia fizycznego oraz psychicznego znacząco różniła się w grupie badanej i kontrolnej. Obserwowano pozytywną korelację między szczytowym VO_2 i domenami zdrowia fizycznego [VO_2 *peak vs* funkcjonowanie fizyczne (r = 0,6, $p \leq 0{,}001$), ogólne postrzeganie zdrowia (r = 0,36, p = 0,03), skala fizyczna (r = 0,51, p = 0,001)]. Procentowe szczytowe zużycie tlenu VO_2 *peak* % pozytywnie korelowało z funkcjonowaniem fizycznym (r = 0,43, p = 0,007), ogólnym postrzeganiem zdrowia (r = 0,39, p = 0,015), skalą zdrowia fizycznego (r = 0,49, p = 0,002). Frakcja wyrzutowa prawej komory mierzona w rezonansie magnetycznym pozytywnie korelowała z wpływem funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (r = 0,38, p = 0,04). W echokardiografii czas połowicznego zmniejszenia gradientu ciśnień pozytywnie korelował z funkcjonowaniem fizycznym (r = 0,48, p = 0,004) oraz z wpływem funkcjonowania fizycznego na życie codzienne (r = 0,4, p = 0,02).
Wnioski: Porównywano bezpośrednio jakość życia u dorosłych po korekcji ToF i zdrowych osób z grupy kontrolnej. Fizyczne i psychiczne obszary zdrowia były znacznie gorsze u pacjentów z ToF niż w grupie kontrolnej. Stwierdzono silny związek między obiektywną oceną wydolności fizycznej a fizycznymi aspektami QoL. Kompleksowa ocena QoL i obiektywnych narzędzi wydolności fizycznej powinna być używana jednocześnie w celu oceny statusu chorych po korekcji ToF.

Słowa kluczowe: tetralogia Fallota, tolerancja wysiłku fizycznego, jakość życia, SF-36.

Address for correspondence: Lidia Tomkiewicz-Pająk MD, PhD, Department of Cardiac and Vascular Disease, Jagiellonian University Medical College, 80 Prądnicka St, 31-202 Krakow, Poland, phone: +48 604 750 676, +48 12 614 22 87, fax: +48 12 423 43 76, e-mail: ltom@wp.pl
Received: 16.03.2018, **accepted:** 15.05.2018.

Introduction

The proportion of persons with congenital heart defects who survive into adulthood has increased to more than 90% in recent decades because of advances in surgical and medical treatment [1–4]. The most common congenital cyanotic cardiac defect is tetralogy of Fallot (ToF), and the population of adult patients who have undergone repair of ToF is increasing [2]. However, the prolongation of life is not always accompanied by improved quality of life and health [1], which is defined by the World Health Organization as a state of complete physical, mental and social well-being, and not merely the absence of disease or infirmity [5]. Late complications of repair of ToF are pulmonary regurgitation, pulmonary stenosis, residual ventricular septal defect, arrhythmias, and cardiac failure. These complications may affect patients' quality of life and perception of their health status, which can influence treatment outcomes [2]. Limitations in the numbers of patient diagnostic groups and lack of a standardized assessment have restricted investigations of the late functional health of adults with repaired ToF.

Aim

Thus, the present study aimed to evaluate the quality of life of adults with repaired ToF, using the self-reporting Short Form-36 Health Survey (SF-36). The second goal of the study was to assess the relationship between the quality of life and exercise capacity, measured by echocardiography, cardiac magnetic resonance (CMR), and cardiopulmonary exercise test (CPET).

Material and methods

Study participants

Between May 2016 and July 2017, 39 patients who agreed to complete the SF-36 survey, older than 18 years with repaired ToF (who were clinically stable before enrolment) were included in the study. Patients were referred for echocardiography, CMR, exercise testing and ECG Holter monitoring as part of routine clinical follow-up at the Department of Cardiac and Vascular Diseases, Institute of Cardiology Jagiellonian University College of Medicine in the John Paul II Hospital in Krakow. Forty healthy volunteers, matched with patients by gender and age, were recruited via an advertisement as controls. The control subjects were healthy at clinical examination, and had no medical history, medication or current symptoms suggesting cardiovascular disease.

Study protocol

Information on the following was recorded for each study participant: weight; height; history of cardiac operations; age at surgical repair; echocardiography; CMR; CPET; ECG Holter monitoring and SF-36. The study protocol was approved by the local Ethics Committee. Each participant provided informed consent to participate in the study (license number 122.6120.88.2016).

Echocardiography

During echocardiographic examination, ejection fraction of the left and right ventricle was measured according to European Society of Cardiology guidelines [6]. Valve regurgitation and stenosis were evaluated with continuous-wave Doppler and pulsed-wave Doppler. To estimate the severity of pulmonic stenosis, pulmonary gradient with continuous-wave Doppler was performed. The severity of pulmonary and tricuspid regurgitation was estimated with colour Doppler. A quantitative assessment of the severity of pulmonary regurgitation was based on the deceleration velocity of the regurgitant flow, known as pressure half time (PHT). The pressure half time was measured with continuous-wave Doppler, and values under 100/ms were considered an index of severe pulmonary regurgitation [7]. Function of the right heart was also assessed with echocardiography. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) measured the systolic excursion of the right ventricular annular plane toward the apex. Values of TAPSE lower than 18 mm were indicative of right ventricular longitudinal dysfunction. Tissue Doppler imaging, applied at the tricuspid annulus, was used for the assessment of right ventricular function. Isovolumic acceleration time was used to assess right ventricular contractility. The presence or absence of atrial and ventricular septal defect also was checked. Images were obtained with Vivid 7 GE Medical System, USA.

Cardiac magnetic resonance: imaging protocol

Breath-hold, electrocardiographic-gated imaging was performed using a cardiac-phased array coil on a 1.5T whole-body scanner (Magnetom Sonata Maestro Class, Siemens, Erlangen, Germany) in left ventricle and right ventricle short-axis and axial views. After scout imaging was performed, cine biventricular imaging, using breath-hold steady-state free precision gradient echo technique, and flow-sensitive imaging at the pulmonary valve level, using free-breathing phase-contrast technique, were performed. The imaging plane for a flow sequence was oriented perpendicularly to the main pulmonary artery at the pulmonary valve level. The velocity encoding was set at 100–550 cm/s to avoid an aliasing artefact.

Cardiac magnetic resonance: image analysis

Cine and flow images were assessed off-line with dedicated software package (MASS Medis, Leiden, the Netherlands). Myocardial mass, left ventricular and right ventricular end-diastolic volume, end-systolic volume, and ejection fraction were computed.

Flow images

The forward flow and backward flow through the pulmonic valve were calculated, and the backward flow was considered to represent the volume of pulmonary regur-

gitation. Like Myerson [8], we considered ≥ 40% regurgitation fraction severe. According to recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of ESC, preoperative indexed RV end diastolic volume above 160 ml/m^2 was considered significant.

Cardiopulmonary exercise testing

Cardiopulmonary exercise testing was performed on a treadmill, using a modified Bruce protocol (Reynolds Medical System, ZAN-600) as described [9]. Oxygen saturation and 12-lead ECG were continually monitored during the test, and blood pressure was measured manually every 2 min. Oxygen consumption (VO_2), carbon dioxide production (VCO_2) and minute ventilation (V_e) were measured with a computerized breath-by-breath analyser. Peak oxygen uptake (VO_2 peak) was defined as the highest value at peak workload and expressed in ml/kg/min and % of predicted value. Oxygen pulse (pulse O_2) was defined as the amount of oxygen consumed per heartbeat.

ECG Holter monitoring

Twenty-four-hour Holter monitoring, performed with a Pathfinder SL version 1.7.1.4557, was analysed for supraventricular arrhythmias and ventricular pauses. Twenty-four-hour Holter monitoring, performed with a Pathfinder SL version 1.7.1.4557, was analysed for supraventricular or ventricular arrhythmias and ventricular pauses. We defined significant arrhythmias as ventricular tachycardia ≥ 3 consecutive ventricular complexes at a rate > 100 bpm, atrial fibrillation – complete absence of P waves, supraventricular tachycardia (SVT) ≥ 3 consecutive supraventricular complexes at a rate > 100 bpm, ≥ 3 s pause, second degree Mobitz II or third degree AV block, or symptomatic bradycardia. Serious arrhythmias were defined as: ventricular tachycardia > 120 for 30 s, complete or third degree heart block, symptomatic second degree heart block, type II, pause > 6 s and symptomatic bradycardia < 40 beats per minute for > 30 s.

Quality of life assessment

Patients' quality of life was assessed with the SF-36 questionnaire (license number: QM037376). A Polish language version of the SF-36 questionnaire, prepared by the Institute of Cardiology, was used. The SF-36 is a generic measure that uses a multiple-item scale to assess each of the following eight domains: physical functioning, role functioning-physical, bodily pain, general health, vitality, social functioning, role limitations caused by emotional problems, and mental health [5]. Functional health assessment, using the SF-36, was completed in all 39 patients and 40 controls. Scores were analysed according to published guidelines described previously [10]. A score between 0 and 100 was calculated for each domain. The physical complex status and mental complex status also were calculated as the weighted combinations of the 8 scales of the SF-36.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using the statistical software package StatSoft Statistica 12.5. All data are expressed as mean with 95% confidence interval or median with interquartile range. A *p*-value of less than 0.05 was considered statistically significant. Categorical variables were expressed as frequency and percentage; continuous variables were expressed as mean and standard deviation. Continuous variables were tested for normal distribution using the Shapiro-Wilk test and compared using the two-tailed Student's *t*-test and Mann-Whitney *U* test where appropriate. Correlations between nominal variables were tested with Spearman's rank correlation coefficient test or Pearson's rank correlation coefficient test, depending on normal distribution of interval variables. Correlations between ordinal variables data were analysed by Kendall's tau test. All ordinal and interval data were tested by the Spearman test.

Results

Population characteristics

The study population consisted of 39 patients (20 male) who had ToF surgery and 40 controls (22 male). The mean age of patients at ToF repair was 4.9 ±5.3 years and at evaluation was 31.6 ±11.3 years; the control group had a mean age of 27.7 ±5.2 years at the time of evaluation.

Complete repair was performed using a transannular patch in 37 (94.9%) patients. In 4 (10.3%) patients, a palliative procedure with Blalock-Taussig shunt was performed; the mean age at Blalock-Taussig anastomosis was 3.3 ±2.4 years. Thirteen (35%) patients had reoperation due to significant pulmonary regurgitation (mean indexed RV end diastolic volume was 137.99 ±30.12 ml/m^2 and mean pulmonary regurgitation fraction was 43.7 ±10.5%); the mean age of reoperation was 27.4 ±8.6.

Reoperation is not planned for the rest of the group (26 patients) due to pulmonary insufficiency or because they do not comply with the European Society of Cardiology guidelines for pulmonary valve replacement (PVR). In this group mean indexed RV end diastolic volume was 114.14 ±28.23 ml/m^2, and mean PRF was 32.3 ±11.2%.

Quality of life

The perceived physical and mental domains of health of the ToF patients and controls are tabulated in Table I. The scores for physical functioning, role physical, general health, social functioning and role emotional were significantly lower for ToF patients than for control subjects. Mental complex status and physical complex status also were poorer for patients than for controls. There was no relationship of patients' quality of life with age, gender, weight, or height at first repair. Physical functioning, vitality, mental health, and mental complex status were negatively correlated with patients' age. Physical functioning and role physical negatively correlated with time since repair and presence of reoperation. We did not find a significant association with arrhythmias or quality of life.

Table I. Results for SF-36 questionnaire in patients after ToF repair and controls

Parameter	Patients after ToF repair	Controls	*P*-value
Age [years]	30.6 ±11.3	27.7 ±5.2	0.14
Male, *n* (%)	20 (52)	22 (55)	0.74
Physical functioning	75.06 ±22.89	97.25 ±4.5	< 0.001
Role physical	58.55 ±35.96	93.75 ±16.5	< 0.001
Bodily pain	72.44 ±25.09	81.5 ±22.34	0.09
General health	51.19 ±22.16	77.43 ±16.64	< 0.001
Vitality	57.14 ±15.39	63.25 ±15.3	0.08
Social functioning	73.4 ±20.11	86.43 ±19.21	0.004
Role emotional	72.6 ±40.37	91.67 ±23.57	0.012
Mental health	67.6 ±14.7	72.9 ±16.09	0.13
Mental complex status	46.43 ±9.22	78.56 ±14.56	< 0.001
Physical complex status	46.37 ±8.89	87.48 ±11.89	< 0.001

Correlation of quality of life scores with cardiopulmonary exercise test results

We investigated the correlation between domains of health and echocardiography, CMR, and CPET, as described below.

VO_2 peak, physical functioning ($r = 0.6$, $p \leq 0.001$), general health ($r = 0.36$, $p = 0.03$), and physical complex status ($r = 0.51$, $p = 0.001$) were positively correlated. Also, the percentage peak oxygen uptake per kg was positively correlated with physical functioning ($r = 0.43$, $p = 0.007$), general health ($r = 0.39$, $p = 0.015$) and physical complex status ($r = 0.49$, $p = 0.002$).

Right ventricle ejection fraction measured with CMR positively correlated with role physical ($r = 0.38$, $p = 0.04$). End-diastolic and end systolic volumes of both ventricles and pulmonary regurgitation parameters did not correlate with quality of life domains.

In echocardiography, pressure half-time was positively related to physical functioning ($r = 0.48$, $p = 0.004$), role physical ($r = 0.4$, $p = 0.02$), and physical complex status ($r = 0.46$, $p = 0.006$). Other parameters such as TAPSE and S' did not correlate with quality of life domains.

Table II shows SF-36 results in ToF patients with significant PHT (< 100/ms) compared with those with non-significant PHT (≥ 100/ms). Physical functioning and role physical were significantly lower in those who had significant PHT.

In Table III SF-36 results in ToF patients who did not undergo PVR compared with those who had PVR are shown. Only the scores for role physical and physical complex status were significantly different.

We also found that the presence of tricuspid valve regurgitation negatively correlated with role physical ($r = -0.34$, $p = 0.03$) and vitality ($r = -0.35$, $p = 0.03$).

Discussion

In the present study, using an objective questionnaire, we compared the quality of life of persons who had ToF repair with that of a healthy control group. Our investigation confirmed that adults with repaired ToF had significantly abnormal functional health in almost all physical functioning domains and in 2 domains of the mental component related to social function and role emotional. These findings are consistent with the reported results in all patients with congenital heart disease compared with those of similarly aged people in the general population [5]. In contrast to previous studies [1, 2, 4, 11], which did not find significant differences from the healthy population, except for physical functioning, we found impairments in the mental scale of the ToF patients. This finding illustrated that patients with repaired ToF do not adapt their psychosocial status, except for mental health and vitality, and indicate that they cope well with life and try to normalize functioning.

Our study showed an association between age and physical function and vitality, which supports suggestions that deterioration in ToF patients is progressive.

The relation between physical health status and adult reoperations is known and abnormal lower general functional health status scores were associated with time of repair and higher incidence of reoperation [4]. We found that role physical and physical complex status were lower in the group of patients who underwent PVR. This association also might be related to decreasing functional health with age.

Cardiopulmonary exercise testing and quality of life have been described in adults with congenital heart disease [4, 5, 12], and peak oxygen uptake is considered the best objective measure of exercise capacity [3]. Our report confirmed that exercise capacity, measured by peak oxygen uptake in CPET, correlates with physical functioning and general health. These results are concordant with those of others [3, 12, 13], who found a correlation of the physical function domain and exercise function. In contrast, Frigiola

Table II. Results for SF-36 questionnaire in patients after ToF repair who had significant pressure half time (PHT) (< 100/ms) or non-significant PHT (≥ 100/ms)

Quality of life domain	PHT < 100/ms (n = 23)	PHT ≥ 100/ms (n = 16)	*P*-value
Physical functioning	69.45 ±24.21	86.36 ±19.07	0.04
Role physical	52.17 ±35.29	79.55 ±35.03	0.04
Bodily pain	70.00 ±25.92	78.73 ±24.64	0.36
General health	50.07 ±21.58	52.63 ±26.68	0.76
Vitality	55.14 ±15.56	64.55 ±15.72	0.11
Social functioning	71.20 ±20.10	76.14 ±20.50	0.51
Role emotional	75.36 ±37.89	75.76 ±42.40	0.98
Mental health	66.18 ±15.00	73.45 ±13.89	0.19
Physical complex status	44.18 ±9.05	50.67 ±8.03	0.05
Mental complex status	46.63 ±9.58	47.87 ±9.03	0.72

et al. [11] reported that patients with repaired ToF may not have good objectively measured exercise capacity and good subjectively estimated quality of life in the physical domain score. However, those authors used a subjective health-related quality of life questionnaire that was different from ours.

Moreover, physical functioning is assessed by abilities and limitations in daily-life activities and sports [2]. For that reason, we closely examined other parameters that affect exercise performance, including predicted percentage peak oxygen uptake, maximal time of exercise, and maximal heart rate during CPET, which highlight relationships between physical component summary and exercise capacity.

This study also found not correlation of peak oxygen uptake with any of the psychosocial scales of the SF-36. This finding is similar to that of Gratz *et al.* [3, 13], who analysed adolescents and adults with various congenital heart diseases, not only ToF. Significant limitations in exercise capacity without associated mental component summary contrast with data of patients with acquired heart disease [14], and may be explained by the years-long adaptations of patients with congenital defects, both with physical and mental aspects of their illness.

In the present study, we also found impairments in physical scores to be associated with echocardiographic and CMR abnormalities.

Pulmonary regurgitation is often a late consequence of right ventricular outflow tract reconstruction in patients with ToF due to transannular patching [15, 16]. Previous investigations demonstrated that pulmonary regurgitation is directly linked with right ventricular function [17, 18] and can lead to volume overload, dilatation of the right ventricle and tricuspid regurgitation [4, 18]. Pulmonary and tricuspid regurgitation, measured in echocardiography, ap-

Table III. Results for SF-36 questionnaire in patients after ToF repair who did not undergo PVR and patients after ToF repair who did undergo PVR

Variable	Patients after ToF repair who did not undergo PVR	Patients after ToF repair who did undergo PVR	*P*-value
Physical functioning	81.4 ±18.17	68.46 ±20.65	0.05
Role physical	68.00 ±31.89	40.38 ±37.56	0.02
Bodily pain	68.35 ±29.77	69.38 ±24.05	0.91
General health	52.19 ±20.74	50.23 ±23.28	0.79
Vitality	58.33 ±15.48	52.69 ±14.23	0.28
Social functioning	74.92 ±21.19	70.15 ±18.09	0.49
Role emotional	74.32 ±39.25	69.23 ±44.02	0.72
Mental health	67.68 ±15.49	67.38 ±13.65	0.95
Mental complex status	46.85 ±8.83	47.32 ±9.2	0.88
Physical complex status	47.36 ±7.9	40.95 ±8.8	0.03

pear to be related to impaired physical function. Moreover, not only presence of pulmonary and tricuspid regurgitation influence the physical component. In our study, we proved that the degree of pulmonary regurgitation plays an important role in physical functioning. Similar findings on the echocardiogram have been described by Hickey *et al.* [4], who found that not solely tricuspid regurgitation, but also left ventricular dysfunction, residual septal defects, and high right ventricular systolic pressures are associated with abnormal physical performance. However, the assumption that quality of life will follow left ventricular performance was refuted in analyses for all patients with congenital heart diseases [19]. Moreover, right ventricular ejection fraction correlates with decreased role physical function. Lu *et al.* [20] described a correlation only between right ventricle ejection fraction when above ≥ 45% and physical component summary scores. According to Lu *et al.* [21], right ventricular end diastolic volume and pulmonary regurgitation did not influence the quality of life, an observation that suggests that cardiac dysfunction is not directly responsible for impaired quality of life.

Our study has three limitations: 1) the small patient population is a limitation, even though the patients were extensively studied, with echocardiography, CMR, CPET, and the SF-36 questionnaire, thus giving rich data for comparison of patients with healthy control subjects. 2) Apart from being selected on the grounds of the definition of the study population – patients with tetralogy of Fallot who underwent repair – patients in this study were not purposely selected. We were not informed about the reasons why patients who did not participate in the study refused. However, all patients were approached uniformly, and there were no significant differences in any of the baseline characteristics between patients who participated in the study. 3) The quality of life was assessed by only a single standardized questionnaire, the SF-36. Although different tests have been used in other studies, we chose the SF-36 because it is one of the most widely used. However, CMR is not readily available in all institutions and is not as readily accomplished in all patients as compared to echocardiography, which therefore remains the mainstay for routine assessment of the post-surgical TOF patient. As Mercer-Rosa *et al.* [22] reported, echocardiography was 97% sensitive to identify cases with regurgitation fraction > 20% (107 of 110 patients; 95% CI: 92–99%) qualitatively, and also to a pressure half time < 100 ms has good sensitivity and specificity for severe pulmonary regurgitation.

Conclusions

This study directly compared the quality of life in adults after repair of ToF with that of healthy control subjects. The self-perceived physical and mental domains of health were significantly poorer in ToF patients than in controls. Strong associations were found between objective exercise capacity and physical aspects of quality of life. Also, right ventricular function and severity of the pulmonary regurgitation were associated with patients' quality of life. Complex assessment and quality of life instruments should be used together to obtain an accurate view of health status of patients with repaired ToF.

Disclosure

Authors report no conflict of interest.

References

1. Daliento L, Mapelli D, Russo G, Scarso P, Limongi F, Iannizzi P, Melendugno A, Mazzotti E, Volpe B. Health related quality of life in adults with repaired tetralogy of Fallot: psychosocial and cognitive outcomes. Heart 2005; 91: 213-218.
2. Bygstad E, Pedersen LC, Pedersen TA, Hjortdal VE. Tetralogy of Fallot in men: quality of life, family, education, and employment. Cardiol Young 2012; 22: 417-423.
3. Hager A, Hess J, Hager A. Comparison of health related quality of life with cardiopulmonary exercise testing in adolescents and adults with congenital heart disease. Heart 2005; 91: 517-520.
4. Hickey EJ, Veldtman G, Bradley TJ, Gengsakul A, Webb G, Williams WG, Manlhiot C, McCrindle BW. Functional health status in adult survivors of operative repair of tetralogy of fallot. Am J Cardiol 2012; 109: 873-880.
5. Lane DA, Lip GYH, Millane TA. Quality of life in adults with congenital heart disease. Heart 2002; 88: 71-75.
6. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein S, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. 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.e14.
7. Silversides CK, Veldtman GR, Crossin J, Merchant N, Webb GD, McCrindle BW, Siu SC, Therrien J. Pressure half-time predicts hemodynamically significant pulmonary regurgitation in adult patients with repaired tetralogy of Fallot. J Am Soc Echocardiogr 2003; 16: 1057-1062.
8. Myerson S. Heart valve disease: investigation by cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson 2012; 14: 7.
9. Tomkiewicz-Pajak L, Podolec P, Kostkiewicz M, Tracz W. Lung function and exercise tolerance in patients with heart failure. Acta Cardiol 2002; 57: 80-81.
10. Smaś-Suska M, Dłużniewska N, Weryński P, Pająk J, Płazak W, Olszowska M, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L. What determine the quality of life of adult patients after Fontan procedure? Cardiol J 2018; 25: 72-80.
11. Frigiola A, Bull C, Wray J. Exercise capacity, quality of life, and resilience after repair of tetralogy of Fallot: a cross-sectional study of patients operated between 1964 and 2009. Cardiol Young 2014; 24: 79-86.
12. Kamphuis M, Ottenkamp J, Vliegen H, Vogels T, Zwinderman KH, Kamphuis RP, Verloove-Vanhorick SP. Health related quality of life and health status in adult survivors with previously operated complex congenital heart disease. Heart 2002; 87: 356-362.
13. Gratz A, Hess J, Hager A. Self-estimated physical functioning poorly predicts actual exercise capacity in adolescents and adults with congenital heart disease. Eur Heart J 2008; 30: 497-504.
14. Lavie C, Milani R. Adverse psychological and coronary risk profiles in young patients with coronary artery disease and benefits of formal cardiac rehabilitation. Arch Intern Med 2006; 166: 1878-1883.
15. Hickey EJ, Veldtman G, Bradley TJ, Gengsakul A, Manlhiot C, Williams WG, Webb GD, McCrindle BW. Late risk of outcomes for adults with repaired tetralogy of Fallot from an inception cohort spanning four decades. Eur J Cardiothorac Surg 2009; 35: 156-164.
16. Carvalho J, Shinebourne E, Busst C, Rigby ML, Redington AN. Exercise capacity after complete repair of tetralogy of Fallot: deleterious effects of residual pulmonary regurgitation. Br Heart J 1992; 67: 470-473.
17. Geva T, Sandweiss B, Gauvreau K, Lock JE, Powell AJ. Factors associated with impaired clinical status in long-term survivors of tetralogy of Fallot repair evaluated by magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1068-1074.
18. Lee C, Kim YM, Lee CH, Kwak JG, Park CS, Song JY, Shim WS, Choi EY, Lee SY, Baek JS. Outcomes of pulmonary valve replacement in 170 patients with

chronic pulmonary regurgitation after relief of right ventricular outflow tract obstruction. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 1005-1014.
19. Moons P, Van Deyk K, De Geest S, Gewillig M, Budts W. Is the severity of congenital heart disease associated with the quality of life and perceived health of adult patients? Heart 2005; 91: 1193-1198.
20. Lu JC, Christensen JT, Yu S, Donohue JE, Ghadimi Mahani M, Agarwal PP, Dorfman AL. Relation of right ventricular mass and volume to functional health status in repaired tetralogy of Fallot. Am J Cardiol 2014; 114: 1896-1901.
21. Lu J, Cotts T, Agarwal P, Attili AK, Dorfman AL. Relation of right ventricular dilation, age of repair, and restrictive right ventricular physiology with patient-reported quality of life in adolescents and adults with repaired tetralogy of Fallot. Am J Cardiol 2010; 106: 1798-1802.
22. Mercer-Rosa L, Yang W, Kutty S, Rychik J, Fogel M, Goldmuntz E. Quantifying pulmonary regurgitation and right ventricular function in surgically repaired tetralogy of Fallot: a comparative analysis of echocardiography and magnetic resonance imaging. Circ Cadiovasc Imaging 2012; 5: 637-643.

„Long-term follow-up in adults after tetralogy of Fallot repair" Dłużniewska N., Podolec P., Skubera M., Smaś-Suska M., Pająk J., Urbańczyk-Zawadzka M., Płazak W., Olszowska M., Tomkiewicz-Pająk L. Cardiovascular Ultrasound DOI: https://doi.org/10.1186/s12947-018-0146-7

Dłużniewska *et al. Cardiovascular Ultrasound* (2018) 16:28
https://doi.org/10.1186/s12947-018-0146-7

Cardiovascular Ultrasound

RESEARCH Open Access

Long-term follow-up in adults after tetralogy of Fallot repair

Natalia Dłużniewska[1], Piotr Podolec[1], Maciej Skubera[1], Monika Smaś-Suska[1], Jacek Pająk[2], Małgorzata Urbańczyk-Zawadzka[3], Wojciech Płazak[1], Maria Olszowska[1] and Lidia Tomkiewicz-Pająk[1*]

Abstract

Background: Tetralogy of Fallot (ToF) is the most common cyanotic congenital heart disease and the population of ToF repair survivors is growing rapidly. Adults with repaired ToF develop late complications. The aim of this study was to describe and analyze long-term follow-up of patients with repaired ToF.

Methods: This is a retrospective cohort study. Consecutive 83 patients with repaired ToF who did not undergo pulmonary valve replacement were included. Mean age of all patients was 30.5 ± 10.7. There were 49 (59%) male. Patients were divided into two groups according to the time since the repair (< 25 years and ≥ 25 years). The electrocardiographic (ECG), cardiopulmonary exercise testing (CPET), echocardiographic and cardiac magnetic resonance (CMR) data were reviewed retrospectively.

Results: In CPET values were not significantly different in the two groups. In CMR volumes of left and right ventricles were not significantly different in the two groups. There were no differences between the groups in ventricular ejection fraction, mass of ventricles, or pulmonary regurgitation fraction. Among all the patients, ejection fraction and left and right ventricle mass, indexed pulmonary regurgitation volume measured by CMR did not correlate with the time since repair. In ECG among all the patients, ejection fraction of the RV, measured in CMR, negatively correlated with QRS duration ($r = -0.43$; $p < 0.001$). There was a positive correlation between QRS duration and end diastolic volume of the RV ($r = 0.30$; $p < 0.02$), indexed end diastolic volume of the RV ($r = 0.29$; $p = 0.04$), RV mass ($r = 0.36$; $p < 0.001$) and left ventricle mass ($r = 0.26$; $p = 0.04$).

Conclusion: Long-term survival and clinical condition after surgical correction of ToF in infancy is generally good and the late functional status in ToF – operated patients could be excellent up to 25 years after the repair. QRS duration could be an utility and easy factor to assessment of right ventricular function.

Trial registration: The study protocol was approved by the local Ethics Committee. Each participant provided informed consent to participate in the study (license number 122.6120.88.2016 from 28.04.2016).

Keywords: Tetralogy of Fallot, Long term follow up, Cardiac magnetic resonance, Echocardiography cardiopulmonary exercise test

Background

Tetralogy of Fallot (ToF) is the most common cyanotic congenital heart disease [1, 2]. Surgical correction of ToF has become the treatment of choice over four decades ago [3] and is well established [4]. As a result, survival has improved significantly and the population of ToF repair survivors is growing rapidly [1], with a 20–30-year survival rate at near 90% [1, 2, 5]. Nevertheless, survival at 30 years is lower than in the normal population [2], and the risk of death in the third postoperative decade is more than triple [5]. Adults with repaired ToF develop late complications, such as progressive exercise intolerance, arrhythmias, and heart failure [4, 6]. These complications are mainly due to pulmonary regurgitation, which leads to right ventricle dysfunction [7]. Previous studies have focused on outcomes of pulmonary valve replacement [8, 9] and risk factors assessment for adverse events [2, 10], but few have

* Correspondence: ltom@wp.pl
[1]Department of Cardiac and Vascular Disease, Collegium Medicum, Jagiellonian University, John Paul II Hospital, Krakow, Poland
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

reported a long-term symptomatic status of patients after ToF repair.

The primary aim of this study was to describe and analyze long-term follow-up of patients with repaired ToF. The secondary aim was to assess the patients' exercise capacity and type and frequency of complications.

Methods

Patient population

This is a retrospective cohort study. Consecutive patients with repaired ToF were included from the outpatients registry if they were > 18 years of age. Patients were referred for clinical assessment as part of routine clinical follow-up at the Department of Cardiac and Vascular Diseases, Institute of Cardiology Jagiellonian University College of Medicine, in the John Paul II Hospital, in Krakow. A main diagnosis was determined for every patient from hospital records, and patients were included in the study if they had only ToF as the primary diagnosis (ToF variants were excluded). To the further analysis 83 patients who did not undergo PVR were included. Patients were divided into two groups according to the time since the repair (< 25 years and ≥ 25 years). In patients population who did undergo PVR the data were obtained after PVR.

Study protocol

All clinical and demographic variables were extracted from the patients' medical records. Body mass index (BMI) was computed as weight/ height^2 expressed in kg/m$^{2.}$ [11]. Information on cardiac malformations, type of previous cardiac operations, age at surgical repair, reoperations, and current medications were recorded. The electrocardiographic (ECG), cardiopulmonary exercise testing (CPET), echocardiographic and cardiac magnetic resonance (CMR) data for the patients who did not undergo pulmonary valve replacement were reviewed retrospectively.

The study protocol was approved by the local Ethics Committee (license number 122.6120.88.2016). Each participant provided informed consent to participate in the study. All procedures were conducted in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments, or comparable ethical standards. The study was funded by Jagiellonian Universtiy Collegium Medicum (CMUJ K/ZDS/007189; CMUJ K/ZDS/007820).

ECG and Holter monitoring

Standard (25 mm/s speed and 1 mV/cm) 12-lead surface ECGs were analysed for rhythm, PQ interval and QRS duration (defined as the maximal QRS length in any lead from the first inflection to the final sharp vector crossing the isoelectric line). ECGs in patients with a pacemaker were excluded from this comparison. Twenty-four-hour Holter monitoring, performed with a Pathfinder SL version 1.7.1.4557, was analysed for rhythm and conduction abnormalities.

Cardiopulmonary exercise testing

CPET was performed on a treadmill with a modified Bruce protocol (Reynolds Medical System, ZAN-600) as previously described [12]. To avoid pharmacologic influence, beta blockers were discontinued before CPET. Oxygen saturation and 12-lead ECG were continually monitored during the test, and blood pressure was measured manually every two minutes. Oxygen consumption (VO_2) and carbon dioxide production (VCO_2) were measured with computerized breath-by-breath analyzer. Peak oxygen uptake (VO_2 peak) was defined as the highest value at peak workload, expressed in ml/kg/min and as % of predicted value.

Echocardiography

During echocardiographic examination, ejection fraction of the left and right ventricle, according to the European Society of Cardiology guidelines, was measured [13]. Valves regurgitations and stenoses were evaluated with continuous wave Doppler and pulsed- wave Doppler. To estimate the severity of pulmonary stenosis, pulmonary gradient with continuous wave Doppler was measured. The severity of pulmonary and tricuspid regurgitation was estimated with the color Doppler. A quantitative assessment of the severity of pulmonary regurgitation was based on the deceleration velocity of the regurgitant flow, known as pressure half time (PHT). The PHT was measured with continuous wave Doppler. Function of the right heart was assessed by tricuspid annular-plane systolic excursion (TAPSE). Values of TAPSE lower than 18 mm were indicative of right ventricular longitudinal dysfunction [14]. Tissue Doppler imaging technique was applied at the tricuspid annulus to measure its systolic velocity (S′). The presence or absence of atrial and ventricle septal defect was checked. Images were obtained with Vivid 7 GE Medical System, USA.

Cardiac magnetic resonance: imaging protocol

Breath-hold, ECG-gated imaging was performed by use of cardiac phased-array coil on 1.5 T whole-body scanner (Magnetom Sonata Maestro Class, Siemens, Erlangen, Germany) in left and right ventricle short-axis and axial views. After scout imaging was performed, cine biventricular imaging, using breath-hold steady-state free precision gradient echo technique, and flow-sensitive imaging at the pulmonary valve level, using free-breathing phase-contrast technique, were acquired. The imaging plane for a flow sequence was oriented perpendicularly to

the main pulmonary artery at the pulmonary valve level. The velocity encoding was set at 100–550 cm/sec to avoid an aliasing artefact.

Cardiac magnetic resonance: image analysis

Cine and flow images were assessed off-line with dedicated software package (MASS Medis, Leiden, the Netherlands). Left ventricular and right ventricular end-diastolic volume, end-systolic volume, ejection fraction, and myocardial mass were computed. End-diastolic volume, end-systolic volume and pulmonary regurgitation fraction were indexed to body surface area.

Flow images

The forward flow and backward flow were calculated. Backward flow was considered to represent the volume of pulmonary regurgitation. Based on the forward and backward flow volumes, the fraction of pulmonary regurgitation (PRF) was calculated.

Statistical analysis

Data were analyzed by use of statistical software package StatSoft STATISTICA 12.5. A p value of < 0.05 was considered statistically significant. Continuous variables are presented as mean ± SD or median with range. Student's unpaired t-test and Mann-Whitney U test were used for comparison of continuous variables. All categorical variables were compared by use of the χ^2 test. The age difference between the groups according to the time after the surgery was compensated for in statistical analysis. To assess the effects of the time-dependent covariates, repeated multivariate analyses of variance were performed. In case of significant results of these analyses, post-hoc testing was applied. Correlations between nominal variables were tested with Spearman's rank correlation coefficient test or Pearson's rank correlation coefficient test, depending on the distribution of interval variables.

Results

Population characteristics

The total cohort of ToF patients was 109. The median age of all patients was 28 years (interquartile range 19–64). There were 64 (59%) male. 57 (52.3%) of patients were in I NYHA class, 38 (34.9%) in II NYHA class and 14 (12.8%) in III NYHA class. The corrective surgery was performed between 1964 and 2012; the median patients age of intracardiac repair was 3.0 years (interquartile range 0.0–31.0 years). The mean time from repair to study was 26.1 ± 8.3 years. Twenty (18%) patients had received a palliative shunt (Blalock-Taussig repair) prior to complete repair. The most common surgical procedure was transannular patch, performed in 54 (49%) patients. Twenty-six patients were qualified for reoperation according to European Society of Cardiology guidelines [15] and underwent pulmonary valve replacement. The median age at PVR was 30.5 (interquartile range 19–53). To the further analysis 83 patients (76%), of median age of 26 years (interquartile range 19–64), who did not undergo PVR were included. None of the patients of this population had the criteria for reintervention at the time of the study. Patients were divided into two groups according to the time since the repair (< 25 years and ≥ 25 years). Table 1 illustrates the demographics and surgical characteristics of patients who did not undergo PVR after ToF repair.

Cardiopulmonary exercise testing

The results of cardiopulmonary exercise test are presented in Table 2. Patients who were ≥ 25 years since the repair had significantly lower peak heart rate. Other values were not significantly differe in the two groups.

Echocardiography

Echocardiography was completed in all patients. The results of echocardiography are presented in Table 3. Moderate or severe pulmonary regurgitation was present in 69 subjects (83%), and severe tricuspid regurgitation was present in 4 (5%). Hemodynamically insignificant residual ventricular septal defect, was present in 16 patients (19%).

The patients with less than 25 years since the repair had significantly smaller right and left atria than did the patients operated before that time.

Cardiac magnetic resonance

The results of cardiac magnetic resonance are presented in Table 4. Volumes of left and right ventricles were not significantly different in the two groups. Also, there were no differences between the groups in ventricular ejection fraction, mass of ventricles, or pulmonary regurgitation fraction.

Among all the patients, ejection fraction and left and right ventricle mass, indexed pulmonary regurgitation volume measured by CMR did not correlate with the time since repair.

ECG and Holter monitoring

Patients' ECG and Holter monitor findings are illustrated in the figure below (Fig. 1). Among all the patients, 77 (93%) had sinus rhythm, 6 (7%) had persistent atrial fibrillation, which was the most common arrhythmia. Most of the patients (69, 83%) had right bundle branch block; 13 (17%) had episodes of ventricular tachycardia, 9 (11%) atrioventricular block; and 40 (48%) were treated with beta blocker.

Ventricular tachycardia and the need to use beta blocker medications were significantly less frequent in

Table 1 Baseline demographics and surgical characteristics of patients who did not undergo PVR

	All patients ($n = 83$)	Group 1 < 25 years since repair ($n = 51$)	Group 2 ≥ 25 years since repair ($n = 32$)	*P* values
Median age with interquartile range (yr)	26 (19–64)	25 (19–49)	37 (21–64)	< 0.001
Male/female	49/34	32/19	17/15	0.39
Height	168.3 ± 10.8	169.9 ± 12.2	165.8 ± 7.7	0.11
Weight	64.7 ± 14.8	63.5 ± 15.4	66.6 ± 14.0	0.40
BMI	22.8 ± 4.4	21.9 ± 4.5	24.1 ± 4.0	0.04
BSA	1.7 ± 0.2	1.7 ± 0.2	1.7 ± 0.2	0.94
Median age with interquartile range at ToF repair (yr)	3 (0–30)	3 (0–30)	3 (0–30)	0.66
Time since ToF repair (yr)	23 (6–53)	21 (6–24)	31 (25–53)	< 0.001
Number with prior Blalock – Taussig shunt	17	6	11	0.02
Number with transannular patch	39	29	10	0.02
NYHA functional class	NYHA I – 56	NYHA I – 38	NYHA I – 18	0.23
	NYHA II – 23	NYHA II – 13	NYHA II – 10	NYHA I – 0.08
	NYHA III – 4	NYHA III – 0	NYHA III – 4	NYHA II – 0.38
	NYHA IV – 0	NYHA IV –0	NYHA IV –0	NYHA III – 0.98

BMI Body mass index, *BSA* Body surface area, *NYHA* New York Heart Association

patients who were < 25 years since the repair as compared to operated later (13 vs 70; $p = 0.002$ and 40 vs 43; $p = 0.003$, respectively). There were no statistically significant differences between these groups in PQ interval duration (176 ms vs 191 ms; $p = 0.3$) or QRS interval duration (138 ms vs 132 ms; $p = 0.5$).

Among all the patients, ejection fraction of the right ventricle, measured in CMR, negatively correlated with QRS duration ($r = -0.43$; $p < 0.001$). There was a positive correlation between QRS duration and end diastolic volume of the right ventricle ($r = 0.30$; $p < 0.02$), indexed end diastolic volume of the right ventricle ($r = 0.29$; $p = 0.04$), right ventricle mass ($r = 0.36$; $p < 0.001$) and left ventricle mass ($r = 0.26$; $p = 0.04$).

Discussion

The main finding of the study is to show that the late functional status in ToF – operated patients could be excellent up to 25 years after the repair. However, after more than 25 years since the repair, significant changes can occur, manifesting itself as progressive RV dilation and dysfunction or clinical arrhythmia.

Good functional status up to 25 years after the operation corresponds with other reports of excellent long-term outcomes [17–19]. Most prior studies focused on risk factors for pulmonary valve regurgitation and preoperative or postoperative testing. In contrast with some studies [16], we did not evaluate patients who had undergone reoperation; thus, our data are unique in this regard.

Table 2 Results of patients' cardiopulmonary exercise testing of patients who did not undergo PVR

CPET variable	Mean value ± SD ($n = 83$)	Group 1 < 25 years since repair ($n = 43$)	Group 2 ≥ 25 years since repair ($n = 40$)	*p* value
T [min]	16.3 ± 3.3.4	16.9 ± 3.6	15.5 ± 2.8	0.08
HR peak [beat/min]	157 ± 29	164 ± 29	146 ± 26	< 0.001
HR peak [%N]	70 ± 33	71 ± 29	69 ± 35	0.27
SBP peak [mmHg]	141 ± 23	141 ± 18	141 ± 30	0.96
DBP peak [mmHg]	73 ± 12	71 ± 12	75 ± 12	0.23
VO2 peak	1.8 ± 0.7	1.9 ± 0.7	1.7 ± 0.6	0.42
VO2 peak [%N]	69.1 ± 23.0	67.1 ± 23.5	72.0 ± 22.3	0.39
VO2/kg peak [ml/min*kg]	27.6 ± 8.2	28.6 ± 8.6	25.9 ± 7.5	0.18
VO2max/kg [%N]	76.3 ± 22.1	73.4 ± 22.3	80.5 ± 21.5	0.19
VCO2 peak	2.0 ± 0.8	2.0 ± 0.9	1.9 ± 0.7	0.34
VCO2 peak [%N]	57.5 ± 18.3	56.8 ± 19.5	58.4 ± 16.8	0.72
RER peak	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.1	0.84

T Time, *HR* Heart rate, *SBP* Systolic blood pressure, *DBP* Diastolic blood pressure, VO_{2peak} Peak oxygen uptake, VO_{2peak}/kg Peak oxygen uptake per kilogram, VCO_{2peak} Peak carbon dioxide uptake, *RER* Respiratory exchange ratio

Table 3 Results of patients' echocardiography of patients who did not undergo PVR

Echocardiography parameter	Mean value ± SD ($n = 83$)	Group 1 < 25 years since repair ($n = 51$)	Group 2 ≥ 25 years since repair ($n = 32$)	p value
RVOT prox [mm]	30.5 ± 6.7	29.6 ± 5.8	31.9 ± 7.9	0.14
RDVs [mm]	36.1 ± 8.9	37.7 ± 9.3	33.9 ± 7.7	0.10
RDVd [mm]	71.6 ± 9.9	72.4 ± 10.6	70.3 ± 8.8	0.41
LVD [mm]	44.3 ± 5.9	43.9 ± 6.1	44.9 ± 5.6	0.45
LVS [mm]	28.2 ± 6.0	28.5 ± 4.7	27.7 ± 7.6	0.54
RA area [cm^2]	19.3 ± 7.2	17.9 ± 4.9	21.5 ± 9.4	0.04
LA area[cm^2]	14.9 ± 5.3	12.8 ± 2.3	17.8 ± 6.6	< 0.001
EF [%]	58.7 ± 20.3	57.9 ± 20.1	60.0 ± 20.8	0.64
PV gr.max [mmHg]	24.3 ± 21.2	22.5 ± 16.3	27.2 ± 27.1	0.33
PV gr.mean [mmHg]	14.0 ± 12.9	12.7 ± 8.6	16.0 ± 17.6	0.26
PV PHT	104.3 ± 58.9	91.1 ± 42.0	126.2 ± 75.2	0.01
Tricuspid annulus [mm]	36.5 ± 7.3	36.0 ± 7.6	37.4 ± 6.8	0.57
TAPSE [mm]	21.2 ± 4.3	21.3 ± 4.1	21.2 ± 4.5	0.94
S' [cm/s]	11.7 ± 2.0	11.8 ± 1.9	11.4 ± 2.1	0.43
RVSP (mmHg)	38.8 ± 16.5	36.0 ± 12.3	42.2 ± 20.4	0.20

RVOT Right ventricle outflow track, *RDVs* Right ventricle dimension at end systole, *RDVd* Right ventricle dimension at end diastole, *LVD* Left ventricle diastolic dimension, *LVS* Left ventricle systolic dimension, *LA* Left atrium, *RA* Right atrium, *EF* Ejection fraction, *PV gr max* Maximal pulmonary valve gradient, *PV gr min* Minimal pulmonary valve gradient, *PV PHT* Pulmonary valve pressure half time, *TAPSE* Tricuspid annular plane systolic excursion, *S'* Systolic velocity of tricuspid annulus, *RVSP* Right ventricular systolic pressure

Table 4 Results of patients' cardiac magnetic resonance of patients who did not undergo PVR

CMR parameter	Mean value ± SD ($n = 83$)	Group 1 < 25 years since repair ($n = 51$)	Group 2 ≥ 25 years since repair ($n = 32$)	p value
LA area [cm^2]	20.2 ± 5.1	19.6 ± 5.4	21.1 ± 4.5	0.18
RA area [cm^2]	26.3 ± 8.2	24.9 ± 7.2	28.4 ± 9.2	0.06
RV area [cm^2]	41.9 ± 10.3	43.2 ± 11.0	40.3 ± 9.4	0.42
LVD [cm]	4.8 ± 0.5	4.7 ± 0.5	4.8 ± 0.5	0.47
LVS [cm]	3.2 ± 0.5	3.2 ± 0.5	3.2 ± 0.5	0.72
RV EF [%]	50.7 ± 9.9	50.2 ± 8.9	51.5 ± 11.3	0.57
RV EDV [ml]	197.4 ± 61.9	202.6 ± 58.0	189.0 ± 67.8	0.33
RV EDV indexed [ml/m^2]	112.9 ± 33.8	118.4 ± 28.4	103.8 ± 40.0	0.07
RV ESV [ml]	104.0 ± 47.8	95.4 ± 35.8	122. ± 65.5	0.17
RV ESV indexed [ml/m^2]	59.8 ± 27.9	55.9 ± 16.8	66.7 ± 41.5	0.39
RV mass [g]	46.3 ± 19.5	47.3 ± 19.6	44.9 ± 19.5	0.59
RV mass indexed [g/m^2]	27.5 ± 10.6	28.8 ± 10.6	25.7 ± 10.4	0.23
LV EF [%]	57.7 ± 7.6	56.6 ± 7.5	59.3 ± 7.4	0.11
LV EDV [ml]	129.8 ± 35.1	129.9 ± 36.9	129.6 ± 32.5	0.97
LV EDV indexed [ml/m^2]	76.3 ± 17.0	76.3 ± 16.1	76.3 ± 18.7	0.99
LV ESV [ml]	56.1 ± 17.9	59.5 ± 18.9	49.7 ± 14.7	0.19
LV ESV indexed [ml/m^2]	31.6 ± 8.2	33.6 ± 8.7	28.7 ± 6.6	0.19
LV mass [g]	100.9 ± 31.2	99.6 ± 33.4	102.8 ± 27.9	0.66
LV mass indexed [g/m^2]	58.3 ± 14.8	58.3 ± 16.7	58.3 ± 11.8	0.98
PRV [ml]	54.4 ± 30.5	53.7 ± 26.8	55.6 ± 37.0	0.84
PRV indexed [ml/m^2]	30.0 ± 17.2	28.0 ± 13.1	34.3 ± 23.7	0.30
PRF [%]	42.0 ± 10.3	42.6 ± 10.7	40.9 ± 10.1	0.67

CMR Cardiac magnetic resonance, *LA* Left atrium, *RA* Right atrium, *RV* Right ventricle, *LVD* Left ventricle diastolic dimension, *LVS* Left ventricle systolic dimension, *RVEDV* Right ventricle end-diastolic volume, *RVESV* Right ventricle end-systolic volume, *RVEF* Right ventricle ejection fraction, *RV mass* Right ventricle mass, *LVEF* Left ventricle ejection fraction, *LVEDV* Left ventricle end-diastolic volume, *LVESV* Left ventricle end-systolic volume, *LV mass* Left ventricle mass, *PRV* Pulmonary regurgitation volume, *PRF* Pulmonary regurgitation fraction

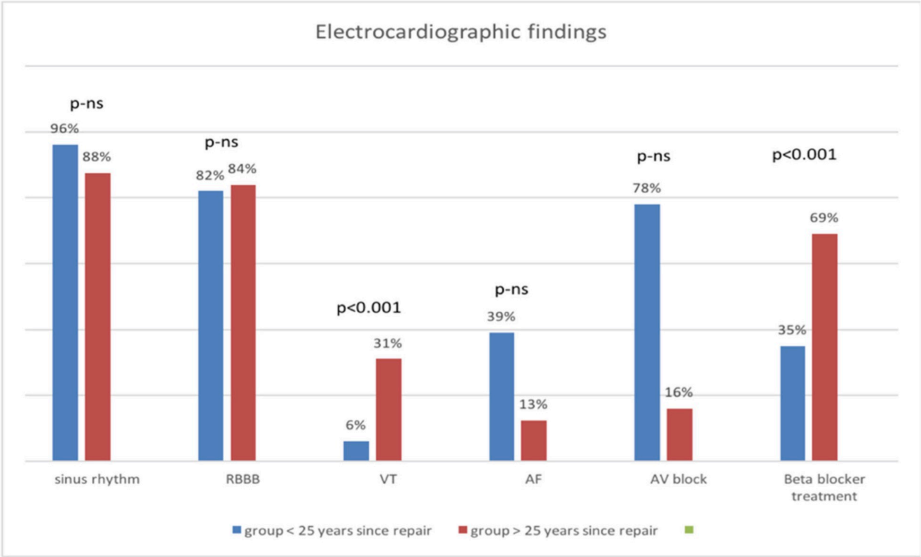

Fig 1 Patients' ECG and Holter monitor findings. *AF* Atrial fibrillation, *AV* Atrioventricular, *RBB* Right bundle branch block, *VT* Ventricular tachycardia

In our cohort, exercise performance in both groups did not have significant differences in regard to time since repair. O'Meagher et al. [21] found that the age at ToF repair did not explain the disparity in exercise capacity. Others [20] have reported that patients after ToF repair have markedly depressed exercise capacity but in comparison with healthy controls.

Chronic right ventricular overload due to pulmonary valve insuficiency can lead to right ventricle dilatation, dysfunction of both ventricles and arrhythmias [19, 21–23]. Although previous studies documented that pulmonary regurgitation can be well tolerated for many years [24, 25], our data extend these observations and showed, as did Bacha et al. [23], that right ventricular volume can be preserved without deterioration for more than 25 years.

QRS duration is strongly associated with right ventricular function [10], as was first recognized by Gatzoulis et al. [26], and QRS prolongation has been correlated with the presence of ventricular arrhythmias [19]. In contrast to previous findings [10], we found that QRS interval was not correlated with the length of follow-up and was not prolonged after 25 years from date of operation, even though the presence of ventricular tachycardia increased with time. This should be obviously noted that beta blockers may affect the QRS. The relationship between QRS duration and right ventricular enlargement and mass was found primarily in studies of Book et al. [27] and Neffke et al. [28]. In our study, we confirmed a significant correlation between QRS duration and right ventricular mass and end diastolic volume in patients with ToF; also, we made the new finding of a strong negative relationship between QRS duration and right ventricular ejection fraction.

Supraventricular and ventricular tachycardia are well-documented complications of ToF repair [6, 24]. We found an increasing incidence of these arrhythmias with time from the repair. Abnormal right atrial size has been shown as a strong predictor of tachyarrhythmia [6], and we found significant increases in right atrial area with time since the repair.

Pulmonary regurgitation is a frequent late consequence of repair in ToF patients [25] is associated with right ventricle dilatation. In natural history, pulmonary regurgitation leads to ventricular dysfunction and heart failure developing over time [29]. Our study did not confirm time related impairment both ventricles ejection fractions and relationship to pulmonary regurgitation volume. This finding supports those of studies which showed that the right ventricle fails after 40 years of successful adaptation [19]. Moreover, in our study, in both groups right ventricle parameters were not adequate

according to current guidelines to meet criteria of pulmonary valve replacement or right ventricular failure.

In conclusion, long-term survival and clinical condition after surgical correction of ToF in infancy is generally good. Our observations indicate an optimistic clinical function and exercise capacity in the patients operated more than 25 years ago. QRS duration could be an utility and easy factor to assessment of right ventricular function. Additionally longer prospective follow up is still needed and may provide a clearer understanding of this group.

Study limitations

The limitations of the study should be mentioned. First, the small sample of patients population and retrospective cohort study. Second, this is a cross sectional study and the parameters and the history of adverse event was collected at the time of patient enrollment.

Abbreviations

CMR: Cardiac magnetic resonance; CPET: Cardiopulmonary exercise testing; ECG: Electrocardiographic; PHT: Pressure half time; PVR: Pulmonary valve replacement; TAPSE: Tricuspid annular-plane systolic excursion; ToF: Tetralogy of Fallot; VO_2 peak: Peak oxygen uptake

Acknowledgements

None of the authors contributed towards the study by making substantial contributions to conception, design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data. All authors are working for Jagiellonian University College of Medicine, John Paul II Hospital, Krakow, Poland.

Funding

Project number CMUJ K/ZDS/007189; CMUJ K/ZDS/007820.

Availability of data and materials

All data generated or analysed during this study are available from the corresponding author or reasonable request.

Authors' contributions

ND acquisition of data, analysis of data and major contributor in writing the manuscript; PP involved in revising manuscript critically for important intellectual content; MS involved in revising manuscript; MSS- involved in revising manuscript; JP involved in revising manuscript; MUZ involved in revising manuscript; WP involved in revising manuscript critically for important intellectual content; MO involved in revising manuscript critically for important intellectual content; LTP made substantial contributions to conception and design, interpretation of data and involved in giving final approval of the version to be published. All authors read and approved the final manuscript.

Authors' information

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

The study protocol was approved by the local Ethics Committee (license number 122.6120.88.2016). Each participant provided informed consent to participate in the study. All procedures were conducted in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments, or comparable ethical standards.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

All authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

[1]Department of Cardiac and Vascular Disease, Collegium Medicum, Jagiellonian University, John Paul II Hospital, Krakow, Poland. [2]Paediatric Heart Surgery Department and General Paediatric Surgery Department, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland. [3]Department of Radiology and Diagnostic Imaging, John Paul II Hospital, Krakow, Poland.

Received: 8 August 2018 Accepted: 8 October 2018
Published online: 29 October 2018

References

1. Geva T. Indications and timing of pulmonary valve replacement after ToF repair. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu. 2006;9(1):11–22.
2. Cuypers JAAE, Menting ME, Konings EEM, Opiü P, Utens EMWJ, Helbing WA, et al. The unnatural history of ToF: prospective follow-up of 40 years after surgical correction. Circulation. 2014;130:1944–53.
3. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of ToF: a multicentre study. Lancet. 2000;356(9234):975–81.
4. Oechslin EN, Harrison DA, Harris L, Downar E, Webb GD, Siu SS, et al. Reoperation in adults with repair of ToF: indications and outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;118:245–51.
5. Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, Lock JE, Powell AJ. Factors associated with impaired clinical status in long-term survivors of ToF repair evaluated by magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol. 2004;43(6):1068–74.
6. Dennis M, Moore B, Kotchetkova I, Lynne Pressley RC, DSC. Adults with repaired tetralogy: low mortality but high morbidity up to middle age. Open Heart. 2017;4:e000564.
7. Babu-Narayan SV, Diller G-P, Gheta RR, Bastin AJ, Karonis T, Li W, et al. Clinical outcomes of surgical pulmonary valve replacement after repair of ToF and potential prognostic value of preoperative cardiopulmonary exercise testing. Circulation. 2014 Jan;129(1):18–27.
8. Therrien J, Siu SC, McLaughlin PR, Liu PP, Williams WG, Webb GD, et al. Pulmonary valve replacement in adults late after repair of ToF: are we operating too late? J Am Coll Cardiol. 2000;36:1670–5.
9. Lee C, Kim YM, Lee C-H, Kwak JG, Park CS, Song JY, et al. Outcomes of pulmonary valve replacement in 170 patients with chronic pulmonary regurgitation after relief of right ventricular outflow tract obstruction. J Am Coll Cardiol. 2012;60(11):1005–14.
10. Scherptong RWC, Hazekamp MG, Mulder BJM, Wijers O, Swenne CA, Van Der Wall EE, et al. Follow-up after pulmonary valve replacement in adults with ToF: Association between QRS duration and outcome. J Am Coll Cardiol. Elsevier Inc.;. 2010;56(18):1486–92.
11. Must A, Dallal GE, Dietz WH. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht2) and triceps skinfold thickness. Am J Clin Nutr. 1991 Apr;53(4):839–46.
12. Tomkiewicz-Pajak L, Podolec P, Kostkiewicz M, Tracz W. Lung function and exercise tolerance in patients with heart failure. Acta Cardiol. 2002; 57(1):80–1.
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, 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. EHJ - Cardiovasc Imaging. 2015;16(3):233–71.
14. O'Meagher S, Seneviratne M, Skilton MR, Munoz PA, Robinson PJ, Malitz N, et al. Right ventricular mass is associated with exercise capacity in adults with repaired ToF. Pediatr Cardiol Springer US. 2015;36(6):1225-31.
15. Michael A, Gatzoulis U, Gohlke C, Baerwolf GH, Kilner P, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010; 31(23):2915–57.
16. Cavalcanti PEF, Barros MP, Sá O, Cecília Y, Santos A, et al. Pulmonary valve replacement after operative repair of ToF meta-analysis and meta-regression of 3,118 patients from 48 studies. J Am Coll Cardiol. 2013;62:2227–43.

17. Katz NM, Blackstone EH, Kirklin JW, Pacifico AD, Bargeron LM. Late survival and symptoms after repair of ToF. Circulation. 1982;65(2):403–10.
18. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, et al. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of ToF. N Engl J Med. 1993;329(9):593–9.
19. Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, Böhmer C, Klinner W, Reichart B. Long-term survival in patients with repair of ToF: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair. J Am Coll Cardiol. 1997;30(5): 1374–83.
20. Dłużniewska N, Podolec P, Miszalski-Jamka T, Krupiński M, Banyś P, Urbańczyk M, et al. Effect of ventricular function and volumes on exercise capacity in adults with repaired ToF. Indian Heart J. 2018;70(1):87–92.
21. O'Meagher S, Munoz PA, Alison JA, Young IH, Tanous DJ, Celermajer DS, et al. Exercise capacity and stroke volume are preserved late after tetralogy repair, despite severe right ventricular dilatation. Heart. 2012;98(21):1595–9.
22. Sabate Rotes A, Johnson JN, Burkhart HM, Eidem BW, Allison TG, Driscoll DJ. Cardiorespiratory response to exercise before and after pulmonary valve replacement in patients with repaired tetralogy of Fallot: A retrospective study and systematic review of the literature. Congenit Heart Dis. 2015;10(3):263–70.
23. Bacha EA, Scheule AM, Zurakowski D, Erickson LC, Hung J, Lang P, et al. Long-term results after early primary repair of ToF. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001;122(1):154–61.
24. Discigil B, Dearani JA, Puga FJ, Schaff HV, Hagler DJ, Warnes CA, et al. Late pulmonary valve replacement after repair of ToF. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001;121(2):344–51.
25. Hickey EJ, Veldtman G, Bradley TJ, Gengsakul A, Manlhiot C, Williams WG, et al. Late risk of outcomes for adults with repaired ToF from an inception cohort spanning four decades. Eur J Cardio-Thoracic Surg Oxford University Press. 2009;35(1):156–64.
26. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN, Cordina R, Celermajer DS. Mechanoelectrical interaction in ToF. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. Circulation. Archives of Disease in childhood. 1995;92(2):231–7.
27. Book WM, Parks WJ, Hopkins KL, Hurst JW. Electrocardiographic predictors of right ventricular volume measured by magnetic resonance imaging late after total repair of ToF. Clin Cardiol. 1999;22(11):740–6.
28. Neffke JGJ, Tulevski II, Van Der Wall EE, Wilde AAM, Van Veldhuisen DJ, Dodge-Khatami A, et al. ECG determinants in adult patients with chronic right ventricular pressure overload caused by congenital heart disease: relation with plasma neurohormones and MRI parameters. Heart. 2002;88:266–70.
29. Bove T, Vandekerckhove K, Devos D, Panzer J, Groote K, De Wilde H, et al. Functional analysis of the anatomical right ventricular components: should assessment of right ventricular function after repair of ToF be refined? Eur J Cardio-thoracic Surg. 2014;45(2):6–12.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

BMC

11. Opinia Komisji Bioetycznej

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI W KRAKOWIE

OPINIA
nr. 122.6120.88.2016 z dnia28 kwietnia 2016 roku

Na zebraniu w dniu 28 kwietnia 2016 r. Komisja zapoznała się z wnioskiem z dnia 14 kwietnia 2016 r.
złożonym:
przez kierownika tematu: **dr hab. med. Lidia Tomkiewicz - Pająk**
zatrudnionego w: **Klinika Chorób Serca i Naczyń UJCM**
31 – 202 Kraków, ul. Prądnicka 80

oraz jego merytorycznym uzasadnieniem dotyczącym przeprowadzenia eksperymentu medycznego pt. „Ocena odległych wyników leczenia operacyjnego Tetralogii Fallota u dorosłych pacjentów po chiururgicznej korekcji wrodzonej wady serca – Tetralogia Fallota".

Komisja Bioetyczna
Uniwersytetu
Jagiellońskiego

Do wniosku dołączono:
1. Protokół badania.
2. Informacja dla pacjenta.
3. Świadoma zgoda na udział w badaniu klinicznym.
4. Oświadczenie o wyrażeniu zgody na przetwarzanie danych osobowych uczestnika badania klinicznego.
5. Życiorys naukowy wnioskodawcy.
6. Lista piśmiennictwa.
7. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska.
8. Oświadczenie o realizacji projektu w ramach prac badawczych UJ/UJCM.

Komisja wyraża pozytywną opinię w sprawie przeprowadzenia wnioskowanych badań - na warunkach określonych we wniosku oraz dodatkowo zastrzegając:
1/ obowiązek uzyskania pisemnej zgody każdej osoby wyrażającej wolę (gotowość) udziału w danym eksperymencie, zgodnie z obowiązującym przepisami,
2/ obowiązek przedstawienia Komisji:
- wszystkich zmian w protokole mających wpływ na przebieg oraz ocenę badania,
- zawiadomienia o przyczynach przedwczesnego zakończenia badania,
- sprawozdania w toku przeprowadzanych badań - co sześć miesięcy,
- raportu końcowego,
3/ warunek przeredagowania formularza „informacja dla pacjenta" poprzez skrócenie jego treści z zachowaniem najważniejszych informacji o przebiegu badania, stosowanych procedurach leczniczych, prawach i obowiązkach uczestnika badania,
4/ warunek wyjaśnienia użytych w formularzu „informacja dla pacjenta" skrótów np. RVOTO oraz zastąpienie użytego sformułowania o braku „konsekwencji" w przypadku wycofania zgody na udział w badaniu wyrażeniem o braku „wpływu na dalszą opiekę medyczną".

Badanie może być prowadzone do dnia 28 kwietnia 2017 roku.
Skład i działanie Komisji zgodne z GCP oraz wymogami lokalnymi.
Lista członków Komisji biorących udział w posiedzeniu stanowi załącznik do niniejszego dokumentu.

Kraków, dnia 28 kwietnia 2016 r.

ul. Grzegórzecka 20
PL 31-531 Kraków
tel. +48 (12) 433 27 39
kbet@cm-uj.krakow.pl
www.kbet.cm-uj.krakow.pl

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ UJ
DO WYŁĄCZNEGO WYKORZYSTANIA
DLA CELÓW STATUTOWYCH
UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO

Przewodniczący
Komisji Bioetycznej UJ
Prof. dr hab. n. med. Piotr Thor

Lista członków KOMISJI BIOETYCZNEJ UJ biorących udział w podjęciu uchwały dotyczącej opinii nr 122.6120.88.2016:

1. Przewodniczący: Prof. dr hab. n. med. Piotr Thor (urolog)
   Katedra Patofizjologii UJ CM
2. Z-ca Przewodniczącego: Mgr Alicja Widera (psycholog kliniczny)
   Szpital Uniwersytecki w Krakowie
3. Dr hab. Jerzy Brusiło OFMConv. (duchowny)
   Instytut Bioetyki, Uniwersytet Papieski Jana Pawła II w Krakowie
4. Prof. dr hab. n. med. Ryszard Lauterbach (neonatolog/pediatra)
   Klinika Neonatologii UJ CM
5. Mgr Leszek Kądziela (radca prawny)
6. Dr n. med. Stefan Bednarz (internista/przedstawiciel Okręgowej Rady Lekarskiej) Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii UJ CM
7. Dr n. med. Barbara Groszek (internista/toksykolog)
   Oddział Toksykologii i Chorób Wewnętrznych
   SS im. Ludwika Rydygiera w Krakowie
8. Dr hab. n. med. Grażyna Bochenek, prof. UJ (internista/alergolog/pulmonolog)
   II Katedra Chorób Wewnętrznych UJ CM
9. Dr hab. med. Roman Pfitzner (chirurg ogólny/kardiochirurg)
   Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii UJ CM
10. Dr n. med. Teresa Pawlik (internista/lekarz rodzinny)
    Przychodnia Podstawowej Opieki Zdrowotnej
    Szpital Uniwersytecki w Krakowie
11. Dr n. med. Bartosz Grabski (psychiatra/seksuolog)
    Katedra Psychiatrii UJ CM
12. Jolanta Kopeć (położna)
    Specjalistyczne Centrum Diagnostyczno-Zabiegowe
    "MEDICINA 2000 Sp. z o.o. w Krakowie

12. Oświadczenia współautorów prac

Kraków, 30.04.2019

lek. Natalia Dłużniewska
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Effect of ventricles function and volumes on an exercise capacity in adults with repaired tetralogy of Fallot"*, autorów: Dłużniewska, N., Podolec, P., Miszalski-Jamka T., Krupiński, M., Banyś P., Urbańczyk M., Suder B., Kopeć G, Olszowska, M., Tomkiewicz-Pająk, L., opublikowanej w Indian Heart Journal, 2017, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 52%, polegał na planowaniu badania, rekrutacji pacjentów, dyskusji wyników, analizie danych współtworzeniu i redakcji manuskryptu.

Natalia Dłużniewska

Kraków, 30.04.2019

prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Effect of ventricles function and volumes on an exercise capacity in adults with repaired tetralogy of Fallot"*, autorów: Dłużniewska, N., Podolec, P., Miszalski-Jamka T., Krupiński, M., Banyś P., Urbańczyk M., Suder B., Kopeć G, Olszowska, M., Tomkiewicz-Pająk, L., opublikowanej w Indian Heart Journal, 2017, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 5%, polegał na redakcji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Dłużniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wskazuje na indywidualny wkład lek. Natalii Dłużniewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu część eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Kraków, 30.04.2019

dr hab. n. med. Tomasz Miszalski-Jamka
Jagiellonian Centre for Experimental Therapeutics
Uniwersytet Jagielloński
Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej
KSS im. Jana Pawła II w Krakowie

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Effect of ventricles function and volumes on an exercise capacity in adults with repaired tetralogy of Fallot"*, autorów: Dłużniewska, N., Podolec, P., Miszalski-Jamka T., Krupiński, M., Banyś P., Urbańczyk M., Suder B., Kopeć G, Olszowska, M., Tomkiewicz-Pająk, L., opublikowanej w Indian Heart Journal, 2017, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 5%, polegał na ocenie merytorycznej manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Dłużniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wskazuje na indywidualny wkład lek. Natalii Dłużniewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu część eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

58

Kraków, 30.04.2019

dr n. med. Maciej Krupiński
Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej
KSS im. Jana Pawła II w Krakowie

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Effect of ventricles function and volumes on an exercise capacity in adults with repaired tetralogy of Fallot"*, autorów: Dłużniewska, N., Podolec, P., Miszalski-Jamka T., Krupiński, M., Banyś P., Urbańczyk M., Suder B., Kopeć G, Olszowska, M., Tomkiewicz-Pająk, L., opublikowanej w Indian Heart Journal, 2017, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 5%, polegał na redakcji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Dłużniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wskazuje na indywidualny wkład lek. Natalii Dłużniewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu część eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Kraków, 30.04.2019

mgr inż. Paweł Banyś
Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej
KSS im. Jana Pawła II w Krakowie

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Effect of ventricles function and volumes on an exercise capacity in adults with repaired tetralogy of Fallot"*, autorów: Dłużniewska, N., Podolec, P., Miszalski-Jamka T., Krupiński, M., Banyś P., Urbańczyk M., Suder B., Kopeć G, Olszowska, M., Tomkiewicz-Pająk, L., opublikowanej w Indian Heart Journal, 2017, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 5%, polegał na redakcji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Dłużniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wskazuje na indywidualny wkład lek. Natalii Dłużniewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu część eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

60

Kraków, 30.04.2019

lek. med. Małgorzata Urbańczyk-Zawadzka
Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej
KSS im. Jana Pawła II w Krakowie

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Effect of ventricles function and volumes on an exercise capacity in adults with repaired tetralogy of Fallot"*, autorów: Dłużniewska, N., Podolec, P., Miszalski-Jamka T., Krupiński, M., Banyś P., Urbańczyk M., Suder B., Kopeć G, Olszowska, M., Tomkiewicz-Pająk, L., opublikowanej w Indian Heart Journal, 2017, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 5%, polegał na redakcji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Dłużniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wskazuje na indywidualny wkład lek. Natalii Dłużniewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu część eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Małgorzata Urbańczyk
specjalista radiolog 1539264

61

Kraków, 30.04.2019

dr n. med. Bogdan Suder
Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Effect of ventricles function and volumes on an exercise capacity in adults with repaired tetralogy of Fallot"*, autorów: Dłużniewska, N., Podolec, P., Miszalski-Jamka T., Krupiński, M., Banyś P., Urbańczyk M., Suder B., Kopeć G, Olszowska, M., Tomkiewicz-Pająk, L., opublikowanej w Indian Heart Journal, 2017, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 5%, polegał na redakcji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Dłużniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wskazuje na indywidualny wkład lek. Natalii Dłużniewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu część eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Kraków, 30.04.2019

dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć, prof. UJ
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Effect of ventricles function and volumes on an exercise capacity in adults with repaired tetralogy of Fallot"*, autorów: Dłużniewska, N., Podolec, P., Miszalski-Jamka T., Krupiński, M., Banyś P., Urbańczyk M., Suder B., Kopeć G, Olszowska, M., Tomkiewicz-Pająk, L., opublikowanej w Indian Heart Journal, 2017, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 5%, polegał na redakcji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Dłużniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wskazuje na indywidualny wkład lek. Natalii Dłużniewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu część eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Kraków, 30.04.2019

prof. dr hab. n. med. Maria Olszowska
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Effect of ventricles function and volumes on an exercise capacity in adults with repaired tetralogy of Fallot"*, autorów: Dłużniewska, N., Podolec, P., Miszalski-Jamka T., Krupiński, M., Banyś P., Urbańczyk M., Suder B., Kopeć G, Olszowska, M., Tomkiewicz-Pająk, L., opublikowanej w Indian Heart Journal, 2017, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 5%, polegał na redakcji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Dłużniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wskazuje na indywidualny wkład lek. Natalii Dłużniewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu część eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Kraków, 30.04.2019

dr hab. n. med. Lidia Tomkiewicz-Pająk, prof. UJ
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Effect of ventricles function and volumes on an exercise capacity in adults with repaired tetralogy of Fallot"*, autorów: Dłużniewska, N., Podolec, P., Miszalski-Jamka T., Krupiński, M., Banyś P., Urbańczyk M., Suder B., Kopeć G, Olszowska, M., Tomkiewicz-Pająk, L., opublikowanej w Indian Heart Journal, 2017, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 8%, polegał na planowaniu badania, analizie danych, dyskusji wyników, współtworzeniu i redakcji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Dłużniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wskazuje na indywidualny wkład lek. Natalii Dłużniewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu część eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Lidia Tomkiewicz-Pająk

65

Kraków, 30.04.2019

lek. Natalia Dłużniewska
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Quality of life in adults with repaired tetralogy of Fallot"*, autorów: Natalia Dłużniewska, Piotr Podolec, Maria Olszowska, Piotr Weryński, Bogdan Suder, Grzegorz Kopeć, Lidia Tomkiewicz-Pająk, opublikowanej w Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska, 2018, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej , wynoszący 55%, polegał na planowaniu badania, rekrutacji pacjentów, dyskusji wyników, analizie danych współtworzeniu i redakcji manuskryptu.

Natalia Dłużniewska

66

Kraków, 30.04.2019

prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Quality of life in adults with repaired tetralogy of Fallot"*, autorów: Natalia Dłużniewska, Piotr Podolec, Maria Olszowska, Piotr Weryński, Bogdan Suder, Grzegorz Kopeć, Lidia Tomkiewicz-Pająk, opublikowanej w Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska, 2018, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 5%, polegał na redakcji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Dłużniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wskazuje na indywidualny wkład lek. Natalii Dłużniewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu część eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

67

Kraków, 30.04.2019

prof. dr hab. n. med. Maria Olszowska
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Quality of life in adults with repaired tetralogy of Fallot"*, autorów: Natalia Dłużniewska, Piotr Podolec, Maria Olszowska, Piotr Weryński, Bogdan Suder, Grzegorz Kopeć, Lidia Tomkiewicz-Pająk, opublikowanej w Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska, 2018, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 5%, polegał na redakcji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Dłużniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wskazuje na indywidualny wkład lek. Natalii Dłużniewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu część eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Kraków, 30.04.2019

dr n. med. Piotr Weryński
Klinika Kardiologii Dziecięcej Instytut Pediatrii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Quality of life in adults with repaired tetralogy of Fallot"*, autorów: Natalia Dłużniewska, Piotr Podolec, Maria Olszowska, Piotr Weryński, Bogdan Suder, Grzegorz Kopeć, Lidia Tomkiewicz-Pająk, opublikowanej w Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska, 2018, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 5%, polegał na redakcji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Dłużniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wskazuje na indywidualny wkład lek. Natalii Dłużniewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu część eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Kraków, 30.04.2019

dr n. med. Bogdan Suder
Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Quality of life in adults with repaired tetralogy of Fallot"*, autorów: Natalia Dłużniewska, Piotr Podolec, Maria Olszowska, Piotr Weryński, Bogdan Suder, Grzegorz Kopeć, Lidia Tomkiewicz-Pająk, opublikowanej w Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska, 2018, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 5%, polegał na redakcji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Dłużniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wskazuje na indywidualny wkład lek. Natalii Dłużniewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu część eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Kraków, 30.04.2019

dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć, prof. UJ
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Quality of life in adults with repaired tetralogy of Fallot"*, autorów: Natalia Dłużniewska, Piotr Podolec, Maria Olszowska, Piotr Weryński, Bogdan Suder, Grzegorz Kopeć, Lidia Tomkiewicz-Pająk, opublikowanej w Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska, 2018, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 5%, polegał na redakcji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Dłużniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wskazuje na indywidualny wkład lek. Natalii Dłużniewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu część eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

71

Kraków, 30.04.2019

dr hab. n. med. Lidia Tomkiewicz-Pająk, prof. UJ
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Quality of life in adults with repaired tetralogy of Fallot"*, autorów: Natalia Dłużniewska, Piotr Podolec, Maria Olszowska, Piotr Weryński, Bogdan Suder, Grzegorz Kopeć, Lidia Tomkiewicz-Pająk, opublikowanej w Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska, 2018, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 20%, polegał na planowaniu badania, analizie danych, dyskusji wyników, współtworzeniu i redakcji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Dłużniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wskazuje na indywidualny wkład lek. Natalii Dłużniewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu część eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Lidia Tomkiewicz-Pająk

Kraków, 30.04.2019

lek. Natalia Dłużniewska
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Long-term follow-up in adults after tetralogy of Fallot repair"*, autorów: Dłużniewska, N., Podolec, P., Skubera M., Smaś-Suska M., Pająk J., Urbańczyk-Zawadzka M., Płazak W., Olszowska, M., Tomkiewicz-Pająk, L., opublikowanej w Cardiovascular Ultrasound, 2018, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 55%, polegał na planowaniu badania, rekrutacji pacjentów, dyskusji wyników, analizie danych współtworzeniu i redakcji manuskryptu.

Natalia Dłużniewska

73

Kraków, 30.04.2019

prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Long-term follow-up in adults after tetralogy of Fallot repair"*, autorów: Dłużniewska, N., Podolec, P., Skubera M., Smaś-Suska M., Pająk J., Urbańczyk-Zawadzka M., Płazak W., Olszowska, M., Tomkiewicz-Pająk, L., opublikowanej w Cardiovascular Ultrasound, 2018, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 5%, polegał na redakcji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Dłużniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wskazuje na indywidualny wkład lek. Natalii Dłużniewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu część eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

74

Kraków, 30.04.2019

lek. Maciej Skubera
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Long-term follow-up in adults after tetralogy of Fallot repair"*, autorów: Dłużniewska, N., Podolec, P., Skubera M., Smaś-Suska M., Pająk J., Urbańczyk-Zawadzka M., Płazak W., Olszowska, M., Tomkiewicz-Pająk, L., opublikowanej w Cardiovascular Ultrasound, 2018, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 5%, polegał na redakcji manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Dłużniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wskazuje na indywidualny wkład lek. Natalii Dłużniewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu część eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Maciej Skubera

75

Kraków, 30.04.2019

lek. Monika Smaś-Suska
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Long-term follow-up in adults after tetralogy of Fallot repair"*, autorów: Dłużniewska, N., Podolec, P., Skubera M., Smaś-Suska M., Pająk J., Urbańczyk-Zawadzka M., Płazak W., Olszowska, M., Tomkiewicz-Pająk, L., opublikowanej w Cardiovascular Ultrasound, 2018, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 5%, polegał na redakcji manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Dłużniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wskazuje na indywidualny wkład lek. Natalii Dłużniewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu część eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Monika Smaś-Suska

76

Kraków, 30.04.2019

dr n. med. Jacek Pająk
Klinika Kardiochirurgii i Chirurgii Ogólnej Dzieci
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Long-term follow-up in adults after tetralogy of Fallot repair"*, autorów: Dłużniewska, N., Podolec, P., Skubera M., Smaś-Suska M., Pająk J., Urbańczyk-Zawadzka M., Płazak W., Olszowska, M., Tomkiewicz-Pająk, L., opublikowanej w Cardiovascular Ultrasound, 2018, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 5%, polegał na redakcji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Dłużniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wskazuje na indywidualny wkład lek. Natalii Dłużniewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu część eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

77

Kraków, 30.04.2019

dr n. med. Małgorzata Urbańczyk-Zawadzka
Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej
KSS im. Jana Pawła II w Krakowie

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Long-term follow-up in adults after tetralogy of Fallot repair"*, autorów: Dłużniewska, N., Podolec, P., Skubera M., Smaś-Suska M., Pająk J., Urbańczyk-Zawadzka M., Płazak W., Olszowska, M., Tomkiewicz-Pająk, L., opublikowanej w Cardiovascular Ultrasound, 2018, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 5%, polegał na redakcji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Dłużniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wskazuje na indywidualny wkład lek. Natalii Dłużniewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu część eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

KIEROWNIK
Zakładu Radiologii i Diagnostyki Obrazowej
Lek. med. Małgorzata Urbańczyk-Zawadzka
specjalista radiologii i diagnostyki obrazowej

78

Kraków, 30.04.2019

dr hab. n. med. Wojciech Płazak, prof. UJ
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Long-term follow-up in adults after tetralogy of Fallot repair"*, autorów: Dłużniewska, N., Podolec, P., Skubera M., Smaś-Suska M., Pająk J., Urbańczyk-Zawadzka M., Płazak W., Olszowska, M., Tomkiewicz-Pająk, L., opublikowanej w Cardiovascular Ultrasound, 2018, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 5%, polegał na redakcji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Dłużniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wskazuje na indywidualny wkład lek. Natalii Dłużniewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu część eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

PROF. UJ DR HAB. MED. WOJCIECH PŁAZAK
SPECJALISTA CHORÓB WEWNĘTRZNYCH
KARDIOLOG
8625525

79

Kraków, 30.04.2019

prof. dr. hab. n. med. Maria Olszowska
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Long-term follow-up in adults after tetralogy of Fallot repair"*, autorów: Dłużniewska, N., Podolec, P., Skubera M., Smaś-Suska M., Pająk J., Urbańczyk-Zawadzka M., Płazak W., Olszowska, M., Tomkiewicz-Pająk, L., opublikowanej w Cardiovascular Ultrasound, 2018,, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 5%, polegał na redakcji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Dłużniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wskazuje na indywidualny wkład lek. Natalii Dłużniewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu część eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Kraków, 30.04.2019

dr hab. n. med. Lidia Tomkiewicz-Pająk, prof. UJ
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Oświadczenie

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: *„Long-term follow-up in adults after tetralogy of Fallot repair"*, autorów: Dłużniewska, N., Podolec, P., Skubera M., Smaś-Suska M., Pająk J., Urbańczyk-Zawadzka M., Płazak W., Olszowska, M., Tomkiewicz-Pająk, L., opublikowanej w Cardiovascular Ultrasound, 2018, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej lek. Natalii Dłużniewskiej, wynoszący 10%, polegał na planowaniu badania, analizie danych, dyskusji wyników, współtworzeniu i redakcji manuskryptu oraz ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Dłużniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wskazuje na indywidualny wkład lek. Natalii Dłużniewskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu część eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Lidia Tomkiewicz-Pająk

81