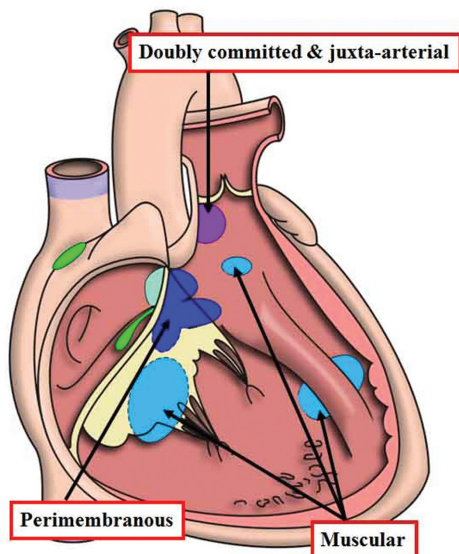


VENTRIKKEELSEPTUMDEFEKT

Thomas Möller, Toronto Congenital Cardiac Centre for Adults,
Peter Munk Cardiac Centre / Toronto General Hospital

En ventrikkelseptumdefekt (VSD) er definert som en diskontinuitet i ventrikkelseptum som fører til shunting av blod mellom venstre og høyre side i hjertet. En VSD som isolert defekt, eventuelt i kombinasjon med andre strukturelle hjerteanomali-er, er oftest medfødt. En VSD kan en sjelden gang også oppstå som følge av iskemisk myokardnekrose (1) eller traume, for eksempel ved iatrogen perforasjon (2). Denne oversiktsartikkelen omhandler imidlertid den hyppigste formen for VSD som isolert medfødt hjerteefeil. Benevnelsen av de medfødte VSD-ene avhenger både av defektens lokalisasjon (innløp, utløp, apikal), av strukturene som danner kanten av hullet i septum (muskulær, membranøs) og av defektens hemodynamiske effekt på den systoliske trykkforskjellen mellom høyre og venstre hjertekammer (restriktiv versus non-restriktiv defekt). Defektens lokalisasjon har betydning for både diagnostikk, lukningsindikasjon, lukningsmetoder



Figur 1. Klassifisering av VSD-er etter lokalisasjon. Hentet fra Wilcox' "Surgical anatomy of the heart" (4), gjengitt med tillatelse fra prof. Robert H Anderson.

og prognose. Ofte finnes det en rekke, av og til forvirrende, synonymer for VSD-er av samme lokalisasjon som fremhever viktige relasjoner til forskjellige anatomiske strukturer.

Anatomiske varianter

For utdypende forklaring av alle anatomiske relasjoner og variasjoner og resulterende benevnelse av defekten vises til Sotos klassifisering fra 1980 (3) som senere har blitt presisert og modifisert (figur1) (4).

Lokalisasjoner av de fleste isolerte VSD-er kan sammenfattes i en forenklet oversikt:

Perimembranøs VSD (synonym: membranøs, konoventrikulær)

Som navnet tilsier ligger defekten i den øvre membranøse delen av septum, mer eller mindre nær aortaklaffen (subaortal) eller trikuspidalklaffeapparatet. Dette er av betydning for så vel behandlingsindikasjon (risiko for aortainsuffisiens ved subaortale defekter) som spontanlukningstendens (spontan aneurysmatisk lukning ved hjelp av aksessorisk trikuspidalvev).

Muskulær VSD

Defektens kant er dannet utelukkende av det muskulære septum. Defektens beliggenhet kan være i det marginale septum (anterior, posterior), midtmuskulært eller apikalt. Multiple muskulære VSD-er kan sette spesielle krav til diagnostikk og behandling.

Innløps-(inlet) VSD

Dette er en muskulær VSD som ligger i innløpsdelen av høyre ventrikel. Defekten ligger således nær klaffeapparatet og ledningssystemet, noe som er relevant både for diagnostikken (VSD som del av en AVSD med felles AV-klaffeapparat) og kirurgisk lukning (fare for kirurgisk AV-blokk).

Supracristal VSD (synonym: subpulmonal, doubly committed)

Denne defekten ligger også i det membranøse septum, men overfor crista terminalis i høyre ventrikkels utløp, nærmere pulmonalklaffen enn den mer vanlige perimembranøse VSD.

Eksempler på VSD-er som del av komplekse medfødte hjertefeil

VSD som del av en atrioventrikulær septumdefekt (AVSD). Mange innløps-VSD-er vil affisere den fibrøse kontinuiteten og det felles AV-klaffeapparatet og vil således klassifiseres under AVSD som her ikke er omhandlet. VSD inngår som en komponent av Fallots tetralogi og ligger da under en overridende aorta. Pulmonalstenosen virker som en naturlig "banding" av lungearterien. Ved kombinert VSD og transposisjon av de store arterier (D-TGA) kan VSD-ens anatomi ha betydning for den kirurgiske akuttbehandlingen.

Epidemiologi/etiologi

Hvis man forstår en bikuspid aortaklaff som biologisk variant og ikke som hjertefeil, er VSD den hyppigste medfødte hjertefeil overhodet. Selv om en stor andel av muskulære VSD-er og en mindre andel perimembranøse VSD-er lukker seg spontant over tid, utgjør de isolerte VSD-ene fortsatt en stor andel av alle persisterende medfødte hjertefeil (5, 6). At dette faktum ikke nødvendigvis gjenspeiles i en gjennomsnittlig pasientpopulasjon som sees av en kardiolog, henger sammen med lange kontrollintervaller og at mange VSD-pasienter ikke blir kontrollert rutinemessig fordi deres VSD ikke ansees som hemodynamisk relevant, eller fordi den har blitt lukket uten restdefekter.

Som ved alle andre medfødte hjertefeil vet vi foreløpig lite om de genetiske årsakene til VSD. Ser man bort fra kromosomale aberrasjoner som trisomi 21, som ofte medfører kardialet defekter som affiserer septum (AVSD, VSD), er forskningen omkring genetiske årsaker til hjertets ufullstendige prenatale septasjon i begynnerstadiet. Interessant er at noen gener som er identifisert i så måte, også er sterkt relatert

til utviklingen av lungekarsykdom (7, 8) som er en kjent langtidskomplikasjon etter septale defekter med venstre-til-høyre-shunt.

Naturlig forløp

Å lese beretninger fra 50- og 60-tallet om hvordan prognosen for VSD-pasienter var, eksemplifiserer det totale fremskritt som åpen hjertekirurgi har medført for denne i våre øyne relativ ukompliserte pasientgruppen. I 1971 angir Campelle at den kalkulerede dødsrisiko var ved store VSD-er ca 40 % de første 20 årene og nesten 80 % ved slutten av 30 års alderen (9). En generasjon senere har mortaliteten blitt redusert til 2-4 % avhengig av oppfølgingsintervallet inn i voksenalder og er oftest relatert til komorbiditet (5, 10). Men også i tidsalderen med hjerte-lunge-maskin og avanserte kirurgiske teknikker er forløpet ikke alltid like ukomplisert (se langtidsmorbiditet). I tillegg må vi huske at ikke alle pasienter har hatt eller har tilgang til moderne hjertekirurgi. Innvandringen til Norge gjør at vi alltid vil se pasienter med langtidskomplikasjoner på grunn av sen eller manglende VSD-lukning. Voksne pasienter som får oppfølging for sine medfødte hjertefeil reflekterer alltid også historiske epoker av hjertekirurgien med mindre briljante kirurgiske resultater enn det som oppnås i dag. Dagens voksne pasienter med VSD og Eisenmenger fysiologi, som ikke kunne eller skulle (trisomi 21) opereres på 60- og 70-tallet, hører således med i det kliniske bilde av voksne pasienter med VSD.

Diagnostikk

Klinisk undersøkelse avslører en VSD som regel tidlig i livet, oftest allerede ved barselundersøkelsen av det nyfødte barnet. Alle hemodynamisk relevante VSD-er av middels eller liten størrelse er lett hørbare med en holosystolisk middel- eller høyfrekvent bilyd, avhengig av defektstørrelsen. Er defekten så stor at den fører til trykkutlikning og hastigheten over defekten er lav (= ikke hørbar), vil defekten derimot bli oppdaget pga. symptomene som en stor venstre-til-høyre-shunt gir. En nyoppdaget VSD i voksen alder hos en pasient som er vokst opp i et land med et adekvat helseve-

sen, er derfor svært sjelden. Når pasienter med kliniske følgetilstander skal undersøkes (for eksempel aortainsuffisiens eller pulmonal hypertensjon/Eisenmengers fysiologi), kommer selvsagt andre kliniske kjennetegn og undersøkelsesfunn til anvendelse.

Røntgen thorax og EKG var hjelpe-midlene man hadde til rådighet i æraen før ekkokardiografi ble allment tilgjengelig. Selv om ikke diagnosen baseres på disse modaliteter lenger, kan røntgen thorax fortsatt være et supplement når en skal avgjøre hvorvidt en antatt liten VSD bør lukkes eller ikke, avhengig av graden på hjerteforstørrelse og lungeperfusjonen.

Hypertrofi- eller belastningstegn i EKG kan dokumenteres, men bidrar nok verken til å etablere en diagnose eller lukningsindikasjon. Å dokumentere at pasienten er i sinusrytme før en lukningsintervensjon er imidlertid påkrevd pga. fare for skade på ledningssystemet akutt eller subakutt.

Doppler-ekkokardiografi har en dominerende stilling i metodene for diagnostikk og oppfølging av VSD-pasienter, både pre- og postoperativt og ved konservativ behandling. I diagnostikken av VSD-er har ekkokardiografien flere viktige oppgaver:

- Beskrive defektlokalisasjon, antall, størrelse, anatomiske relasjoner
- Beskrive graden av volum- og trykkbelastning
- Utelukke andre kombinerte hjertefeil

I oppfølgingen av lukkede defekter bør ekkokardiografien brukes til å:

- Beskrive residualdefekter.
- Beskrive funksjonen og størrelse av både høyre og venstre ventrikel (Obs.: M-mode er upålitelig ved store patchlukket defekter), utelukke utløpsobstruksjoner
- Utelukke/gradere aorta- og/eller trikuspidalinsuffisiens
- Vurdere trykkforhold i pulmonalarterien ved hjelp av høyre ventrikkels systoliske trykk (måling av hastigheten i trikuspidalinsuffisiensen)

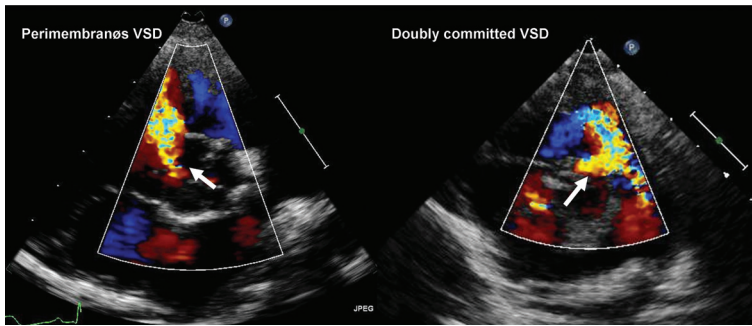
Defektlokalisasjon, antall, størrelse, anatomiske relasjoner

Den korrekte anatomiske VSD-varianten og følgelig terminologien bestemmes ved hjelp av standard ekkokardiografiske projeksjoner. For muskulære defekter er dette ofte relativt enkelt. Man skal imidlertid huske at en ekkokardiografisk tilsynelatende stor muskulær (apikal) defekt, som krever lukning, kan være veldig vanskelig å identifisere av kirurgen intraoperativt på grunn av den sterke apikale trabekuleringen i høyre ventrikkels kavitet. Ved beskrivelsen av membranøse defekter er det avgjørende å ikke blande sammen en ordinær perimembranøs defekt og en subpulmonal "doubly comitted" VSD. Når en kirurg benytter en vanlig transatrial/transatrikuspidal tilgang til de perimembranøse og muskulære defektene, vil en subpulmonal VSD ikke være synlig eller tilgjengelig for lukning. Defektene kan skilles i både parasternal kortakse og ved framstilling av høyre ventrikkels utløp. En subpulmonal VSD er i kortakse bilde lokalisert ved "kl.12-2" til høyre for crista terminalis når aorta er i sentrum, en perimembranøs VSD ligger i område "kl.09-12".

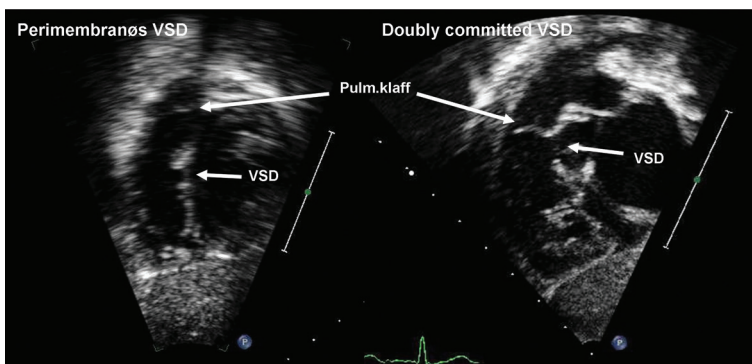
Hvis man får til RVOT-framstilling fra subcostal posisjon hos en voksen pasient, er forskjellen mellom en perimembranøs og supracristial VSD opplagt på grunn av nærheten av den supracristale (=subpulmonale) defekten til pulmonalklaffen (figur 2 og 3)

For de perimembranøse defektene er det viktig å beskrive distansen til aortaklaffen, som avgjør risikoen for VSD-relatert aortainsuffisiens og dermed influerer operasjonsindikasjonen.

Tredimensjonal ekkokardiografi tillater framstilling av hjertets strukturer fra alle ønskelige vinkler og retninger. Det er derfor et nyttig verktøy ved hjelp av visualisering av septums overflate sett fra høyre eller venstre ventrikkels kavitet. Defektens "sanne" tredimensjonale utseende blir dermed lettere å framstille før et lukningsforsøk gjøres.



Figur 2. Ekkokardiografisk skille mellom perimembranøs og supracristal VSD i en parasternal kortakse i aortaklaffenivå. Bildet er gjengitt med tillatelse fra Hospital For Sick Children, Toronto/Canada.



Figur 3. Defektframstilling i forhold til pulmonalklaffen i høyre ventrikkels utløp sett fra subcostalt/subxiphoidalt. Bildet er gjengitt med tillatelse fra Hospital For Sick Children, Toronto/Canada.

Volum- og trykkbelastning

Lukningsindikasjonen bestemmes i all hovedsak av trykkbelastningen i høyre ventrikkel og lungesirkulasjonen og av volumbelastningen i venstre siden av hjertet og lungekarsengen. Hos barn er symptomene relatert til det siste. Kroppens motreaksjon mot økt pulmonal minuttvolum er vasokonstriksjon i lungearteriolene. Dette kan på kort sikt redusere symptomene, men på lang sikt fører venstre-til-høyre-shunt til kronisk lungekarsykdom, motstandsøkning og i siste konsekvens til Eisenmengers fysiologi med shuntreversering.

Volumbelastningen vurderes ekkokardiografisk ved dilatasjon av venstre ventrikkel, venstre atrium og lungearterien med sidegrener. På røntgen thorax er hjertet forstørret og lungekartegningen økt. Trykkbelastningen av høyre ventrikkel

avgjøres som regel ved at hastigheten av blodstrømmen gjennom VSD-en måles og en trykkgradient beregnes. Man bør imidlertid alltid prøve og "krysspeile" for å se om anatomien og målingene stemmer overens med hverandre og målingene seg imellom. Kan man estimere høyre ventrikkels systoliske trykk (RVSP) ved hjelp av en liten trikuspidalinsuffisiens, så bør trykkdifferansen mellom venstre ventrikkel i systolen (=systolisk blodtrykk) og vår estimerte RVSP stemme med trykkgradienten i VSD-en. Hvis ikke må man revurdere funnene. Hvis man mener å ha funnet en trykkrestriktiv liten VSD og RVSP er unormalt høyt,

bør man lete etter en høyresidig utløpsobstruksjon eller revurdere VSD-målingen. Regelen her som ved all ekkokardiografi ved medfødte hjertefeil er at man kan ikke ta noen anatomiske eller sirkulatoriske forhold for gitt: Sjekk hemodynamikken fra flest mulig angrepsvinkler og ikke ignorer målinger som er utført riktig, men "ikke kan stemme".

De aller fleste VSD-er skal kunne diagnostiseres og kartlegges tilstrekkelig med transtorakal ekkokardiografi. Unntaksvis kan kardial MR komme inn som supplerende diagnostisk verktøy for å kartlegge spesielle anatomiske forhold. Hjertekateterisering var tidligere standard preoperativt ved VSD, men er i dag som regel kun indisert ved mistanke om pulmonal hypertensjon og hvis man ønsker å teste

om det er mulig å medikamentelt redusere motstanden i lungekarene.

Lukningsindikasjoner

Som lukningsindikasjon anses et volumbelastet hjerte som vanligvis tilsvarer en shuntrelasjon (Qp:Qs) på mer enn 1,5. Det er viktig å være klar over at supracristale defekter kan ha store shuntvolum selv om defekten anatomisk ser liten ut. Nærhet av defekten til aortaklaffen med eller uten manifest klaffeinsuffisiens trekker i retning lukning. Ved sekundær pulmonal hypertensjon, men fortsatt reversibelt forhøyet lungekarmotstand, må et preoperativt behandlingsforsøk med vasodilatatorer vurderes. Ved etablert kronisk pulmonal hypertensjon og Eisenmengers fysiologi finnes ingen rasjonale bak VSD-lukningen.

I Norge er all hjertekirurgi for medfødte hjertefeil sentralisert til Oslo universitetssykehus (OUS) Rikshospitalet. De samme kirurgene som utfører inngrepene på nyfødte og barn, utfører også hjertekirurgien hos voksne pasienter med medfødte hjertefeil. Dette er ikke et særnorsk fenomen, men en velbegrunnet og velprøvd ordning i de fleste land med høyspesialisert oppfølging for voksne med medfødte hjertefeil. Den endelige vurderingen av lukningsindikasjonen påhviler derfor det kirurgiske senteret.

Lukningsmetoder

Lukningen av medfødte VSD-er skjer nesten alltid kirurgisk ved median sternotomi. Tilgangen til septum er gjennom høyre atrium og trikuspidalklaffen med eller uten mobilisering av deler av klaffen. Små defekter lukkes ved hjelp av direkte sutur, større defekter lukkes med patchteknikk (for eksempel Gore-Tex®). Ved vanskelig kirurgisk tilgang, for eksempel ved apikale defekter, er av og til hybrid-inngrep å foretrekke hvor defekten lukkes med kateterteknikk på det åpne hjertet. Ved multiple muskulære VSD-er ("Swiss cheese defect") kan en kirurgisk lukning være umulig. En palliasjon i form av pulmonal banding kan da være alternativet for å beskytte lungesirkulasjonen mot kronisk volum- og trykkbelastning.

Rent intervensjonelle VSD-lukninger forekommer, men kan ikke regnes som rutineinngrep. Etter en fase med stor eufori for kateterbaserte lukninger av perimembranøse defekter så man raskt et økende antall pasienter med sent debuterende prosedyrerelatert AV-blokk. I dag gjøres kun et fåtall kateterbaserte lukninger av midtmuskulære defekter som ligger godt til rette. Det dreier seg her om færre enn ti inngrep per år på OUS Rikshospitalet som er det eneste senteret i Norge som gjennomfører intervensjonelle VSD-lukninger (personlig meddelelse fra G. Døhlen, OUS Rikshospitalet).

Komplikasjoner ved lukning

En kirurgisk VSD-lukning som oftest skjer i barnealder, forutsetter selvsagt åpen hjertekirurgi og bruk av hjerte-lunge-maskin med all risiko for komplikasjoner dette generelt medfører. I tillegg kommer risikoen som er spesiell for inngrepet som avhengig av lokalisasjonen medfører manipulasjon og suturering nær klaffeapparatet og nær ledningssystemet (AV-knute). En viss prosentandel postoperativ total AV-blokk, angitt som 3,1 % i et nyere materiale (11), og påfølgende pacemakerinnleggelser er derfor neppe til å unngå. Det er bemerkelsesverdig at pacemakerbehovet også forekommer som senkomplikasjon etter operativ VSD-lukning i 4 % av tilfellene (10).

Den andre hovedkomplikasjonen er en restdefekt eller ufullstendig lukning av defekten(-e) som forekommer i opptil 31 % av kirurgisk behandlede VSD-er (11), som da også innbefatter små trykkrestriktive restdefekter uten reell hemodynamisk påvirkning.

Kirurgisk VSD-lukning i voksen alder er i samme grad beheftet med komplikasjoner som AV-blokk og aortainsuffisiens. Bruk av patchteknikk og bruk av transøsofagosekkokardiografi under operasjonen angis å redusere komplikasjonsfrekvensen (12).

Prognose

Langtidsprognosen ved VSD bør betraktes separat for pasienter med små åpne defekter hvor lukningen ikke ble ansett som indisert, og pasienter med kirurgisk lukkede defekter. Pasientgruppen med intervensjo-

nelt lukkede defekter er foreløpig liten og oppfølgingstiden kort.

For voksne pasienter med små trykkrestriktive defekter er prognosen utmerket. Gabriel et. al. (13) beskriver i et nyere materiale en risiko lik normalbefolkningen for arytmi, venstre ventrikkeldysfunksjon, aortainsuffisiens eller pulmonal hypertensjon. I et norsk materiale av ungdommer og unge voksne med små ikke-lukkete VSD-er fant vi imidlertid unormalt forhøyet RVSP under anstrengelse i 33 % av tilfellene (14). Funnets langtidsbetydning er foreløpig uklar. Aerob kapasitet som uttrykk for den totale kardio-respiratoriske reserven er lik den i normalbefolkningen (13, 14).

Langtidsresultater etter kirurgisk lukning både i barne- og i voksenalder er generelt gode (5, 10, 12), men som nevnt forekommer både aortainsuffisiens, sinusknutesykdom, AV-blokk, samt pulmonal hypertensjon som komplikasjon. Gruppen med pasienter som har en vedvarende pulmonal hypertensjon etter defektlukning er utsatt for de mest alvorlige langtidskomplikasjonene og for plutselig død (10). Aerob belastningskapasitet er redusert i gruppen med kirurgisk lukkede defekter til tross for tilsynelatende fullstendig og komplikasjonsfri lukning (14, 15). Livskvalitet eller helselatert livskvalitet har blitt undersøkt i en rekke studier og med forskjellige instrumenter (16-19). Felles for de aller fleste studiene er at voksne med medfødte hjertefeil har god livskvalitet. I særdeleshet gjelder dette for dem med enkle hjertefeil som isolert VSD (ubehandlet eller lukket). Denne gruppen har en livskvalitet på linje med normalbefolkningen. Dette til tross for påvisbar redusert belastningskapasitet for gruppen med kirurgisk lukkede defekter (20).

Oppfølging

I august 2010 publiserte *European Society of Cardiology* (ESC) reviderte retningslinjer for oppfølging av voksne med medfødte hjertefeil (21). Godkjenningen av ESC-retningslinjene fra Norsk Cardiologisk Selskap gjenstår. Følgende punkter bør ifølge anbefalingene være i fokus for oppfølgingskontroller med ekkokardiografi hos alle pasienter med behandlet eller ubehandlet VSD:

- Aortainsuffisiens

- Trikuspidalinsuffisiens
- Rest-VSD (NB: kan opptre sent etter patchlukning, om enn ikke hyppig)
- Venstre ventrikkels (dys-)funksjon
- Forhøyet lungearterielt trykk estimert ved hjelp av hastighetsmålingen i trikuspidalklaffeinsuffisiensjeten
- Utvikling av "double chambered" høyre ventrikkel (som er meget sjelden)
- Utvikling av fibrøs subaortastenose (som ikke er så sjelden).

Kontrollintervall anbefales av ESC som følger:

- Ved ubehandlet asymptomatisk VSD hvert 3.-5. år
- For intervensjonelt lukket VSD hyppige kontroller de første 2 år, deretter hvert 2.-4. år alt etter resultat
- For kirurgisk lukket VSD uten restdefekt hvert 5. år.

For alle pasienter som har residualtilstander (restdefekt, aortainsuffisiens, trikuspidalinsuffisiens, venstre ventrikkeldysfunksjon, obstruksjoner i utløpet fra høyre eller venstre ventrikkel) anbefaler ESC at kontrollene bør foregå på et spesialisert senter, som i Norge kun eksisterer i form av "GUCH-tilbudet" på OUS Rikshospitalet. Legg merke til at ESC ikke anbefaler at oppfølgingskontrollene bør avsluttes helt for noen av disse pasientgruppene.

Graviditet

Hos kvinner med lukket VSD eller liten trykkrestriktiv VSD ansees svangerskap og fødsel ikke forbundet med økt risiko (21), men sekundær pulmonal hypertensjon under graviditet tross vellykket reparert VSD ser ut til å forekomme (22). Residualtilstander (se ovenfor) krever spesialisert kardiologisk oppfølging under svangerskapet og den første tiden etter forløsning. Kvinner med stor ubehandlet VSD og Eisenmengers fysiologi stiller i en egen gruppe som sterkt frarådes graviditet grunnet uakseptabel høy maternell dødelighet (30-50 %) (23, 24). Reviderte europeiske retningslinjer for hjertesykdom under svangerskap vil trolig foreligge om ikke lenge.

Endokardittprofylakse

For pasienter med isolert VSD har virkeligheten med tanke på endokardittprofylakse endret seg betydelig med de reviderte retningslinjene fra 2008. Denne endringen for diagnosen VSD utgjør trolig en stor del av den tallmessige reduksjonen av pasienter som trenger endokardittprofylakse. Det er nå kun i tre situasjoner pasienter med isolert VSD skal bruke endokardittprofylakse:

- Ved tidligere gjennomgått bakteriell endokarditt
- De første seks månedene etter patchlukning ved hjelp av syntetisk material
- Ved restdefekt i tilknytning til en VSD-patch av syntetisk materiale

Referanser

1. Di Summa M, Actis Dato GM, Centofanti P, Fortunato G, Patane F, Di Rosa E, et al. Ventricular septal rupture after a myocardial infarction: clinical features and long term survival. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1997 Dec;38(6):589-93.
2. Dehghani P, Ibrahim R, Collins N, Latter D, Cheema AN, Chisholm RJ. Post-traumatic ventricular septal defects--review of the literature and a novel technique for percutaneous closure. *J Invasive Cardiol*. 2009 Sep;21(9):483-7.
3. Soto B, Becker AE, Moulart AJ, Lie JT, Anderson RH. Classification of ventricular septal defects. *Br Heart J*. 1980 Mar;43(3):332-43.
4. Wilcox BR, Cook AC, Anderson RH. *Surgical anatomy of the heart*. 3rd ed. Cambridge, UK ; New York: Cambridge University Press; 2004.
5. Meberg A, Otterstad JE, Froland G, Lindberg H, Sorland SJ. Outcome of congenital heart defects--a population-based study. *Acta Paediatrica*. 2000;89(11):1344-51.
6. Hoffman JJ, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J*. 2004 Mar;147(3):425-39.
7. Jiao K, Langworthy M, Batts L, Brown CB, Moses HL, Baldwin HS. Tgfbeta signaling is required for atrioventricular cushion mesenchyme remodeling during in vivo cardiac development. *Development*. 2006;133(22):4585-93.
8. Moller T, Leren TP, Eiklid KL, Holmstrom H, Fredriksen PM, Thaulow E. A novel BMP2 gene mutation associated with exercise-induced pulmonary hypertension in septal defects. *Scand Cardiovasc J*. 2010 Dec;44(6):331-6.
9. Campbell M. Natural history of ventricular septal defect. *Br Heart J*. 1971 Mar;33(2):246-57.
10. Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spijtaels SE, Van Domburg R, Van Rijen EH, Utens EM, et al. Outcome of patients after surgical closure of ventricular septal defect at young age: longitudinal follow-up of 22-34 years. *European Heart Journal*. 2004;25(12):1057-62.
11. Nygren A, Sunnegardh J, Berggren H. Preoperative evaluation and surgery in isolated ventricular septal defects: a 21 year perspective. *Heart*. 2000;83(2):198-204.
12. Mongeon FP, Burkhart HM, Ammash NM, Dearani JA, Li Z, Warnes CA, et al. Indications and outcomes of surgical closure of ventricular septal defect in adults. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010 Mar;3(3):290-7.
13. Gabriel HM, Heger M, Innerhofer P, Zehetgruber M, Mundigler G, Wimmer M, et al. Long-term outcome of patients with ventricular septal defect considered not to require surgical closure during childhood. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(6):1066-71.
14. Moller T, Brun H, Fredriksen PM, Holmstrom H, Peersen K, Pettersen E, et al. Right ventricular systolic pressure response during exercise in adolescents born with atrial or ventricular septal defect. *American Journal of Cardiology*. 2010;105(11):1610-6.
15. Fredriksen PM, Veldtman G, Hechter S, Therrien J, Chen A, Warsi MA, et al. Aerobic capacity in adults with various congenital heart diseases. *American Journal of Cardiology*. 2001;87(3):310-4.
16. Moons P, Van DK, De GS, 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(9):1193-8.
17. Bol RG, Meijboom FJ, Kappetein AP, Galema TW, Yap SC, Bogers AJ. Long-term follow-up and quality of life after closure of ventricular septal defect in adults. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2007;32(2):215-9.
18. Hovels-Gurich HH, Konrad K, Skorzenski D, Minkenberg R, Herpertz-Dahlmann B, Messmer BJ, et al. Long-term behavior and quality of life after corrective cardiac surgery in infancy for tetralogy of Fallot or ventricular septal defect. *Pediatric Cardiology*. 2007;28(5):346-54.
19. Loup O, von WC, Gahl B, Schwerzmann M, Carrel T, Kadner A. Quality of life of grown-up congenital heart disease patients after congenital cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2009;36(1):105-11.
20. Hager A, Hess J. Comparison of health related quality of life with cardiopulmonary exercise testing in adolescents and adults with congenital heart disease. *Heart*. 2005;91(4):517-20.

21. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de HF, Deanfield JE, Galie N, 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). *EurHeart J.* 2010;doi:10.1093/eurheartj/ehq249.
22. Jackson GM, Dildy GA, Varner MW, Clark SL. Severe pulmonary hypertension in pregnancy following successful repair of ventricular septal defect in childhood. *Obstet Gynecol.* 1993 Oct;82(4 Pt 2 Suppl):680-2.
23. Avila WS, Grinberg M, Snitcowsky R, Faccioli R, Da Luz PL, Bellotti G, et al. Maternal and fetal outcome in pregnant women with Eisenmenger's syndrome. *Eur Heart J.* 1995 Apr;16(4):460-4.
24. Yentis SM, Steer PJ, Plaat F. Eisenmenger's syndrome in pregnancy: maternal and fetal mortality in the 1990s. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Aug;105(8):921-2.

