

Diplomarbeit

**Die Größe des rechten Vorhofs bei Kindern und
Jugendlichen mit erhöhtem pulmonalarteriellen Druck –
eine retrospektive Datenanalyse**

eingereicht von

Eva Christina Pinegger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde/

Klinische Abteilung für pädiatrische Kardiologie

unter der Anleitung von

OA Dr. Ante Burmas und Prof. Dr. Martin Köstenberger

Graz, am 06.02. 2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 06.02.2017

Eva Christina Pinegger eh.

Danksagungen

Ich möchte mich bei meinem Betreuer, Dr. Ante Burmas, für die Bereitstellung des Themas und für die kompetente fachliche Betreuung während des Entstehens dieser Arbeit herzlich bedanken. Ebenfalls danke ich meinem Zweitbetreuer Prof. Dr. Köstenberger für die Unterstützung.

Ein ganz großes Dankeschön gebührt natürlich meiner Familie. Ihr habt mich auf meinem Lebens- und Ausbildungsweg immer unterstützt und mir dieses Studium ermöglicht. Besonderer Dank gebührt hierbei meinem Bruder, der mich mit seinen technischen Fähigkeiten durch diese Arbeit begleitet hat.

Des Weiteren möchte ich an dieser Stelle meinem Freund danken, der während des gesamten Studiums liebevoll an meiner Seite stand.

Ich bin auch sehr dankbar für meine Freunde, die mir immer wieder weiterhalfen und das Studium zu einem besonders tollen Lebensabschnitt für mich gemacht haben.

Zusammenfassung

Hintergrund: Bei der Diagnostik der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) gilt die Echokardiographie als nichtinvasive Untersuchungsmethode der ersten Wahl. Die Größe des rechten Atriums (RA) ist hierbei ein wichtiger und einfach zu messender Parameter. Eine Vergrößerung des RA reflektiert die Funktion des rechten Ventrikels (RV) und korreliert mit dem klinischen Outcome von PAH- Patientinnen und Patienten. Die Referenzwerte für das RA von Erwachsenen sind zwar bekannt, vergleichbare Daten für herzgesunde Kinder und Jugendliche und für Kinder mit pulmonalarterieller Druckerhöhung sind bisher jedoch nicht detailliert analysiert worden. Im Rahmen dieser retrospektiven Datenanalyse wurden die Parameter der Größe des RA von pädiatrischen PAH- Patientinnen und Patienten mit den eigens erstellten Referenzwerten herzgesunder Kinder und Jugendlicher verglichen.

Methodik: Die Studienpopulation umfasste 545 herzgesunde Kinder und 42 Kinder mit PAH. Bei allen Probandinnen und Probanden wurde mittels 2D Echokardiographie im apikalen 4- Kammerblick die Länge, die Breite und die Fläche des RA am Ende der Systole gemessen. Anschließend wurden die gemessenen Werte der beiden Studiengruppen miteinander verglichen.

Ergebnisse: Herzgesunde Kinder zeigten erwartungsgemäß ein wachstumsbedingtes nicht-lineares Ansteigen der RA Parameter mit zunehmendem Alter. Bei Kindern mit PAH lagen die RA Variablen im ersten Lebensjahr noch innerhalb des 95%- Konfidenzintervalls der altersentsprechenden Kontrollgruppe. Ab der Altersgruppe der 1– 3 Jährigen überstiegen die Breite und die Fläche des RA das 95%- Konfidenzintervall der Kontrollgruppe. Ab der Altersgruppe der 4- 6 Jährigen bis zur Gruppe der Adoleszenten überstiegen alle 3 Parameter der Kinder mit PAH das 95%- Konfidenzintervall. Hervorzuheben ist, dass diese Überschreitung in der Altersgruppe der Adoleszenten am deutlichsten ausfiel.

Schlussfolgerung: In dieser Arbeit konnten wir beweisen, dass das RA bei Kindern und Jugendlichen mit PAH im Vergleich zu herzgesunden Probandinnen und Probanden ab dem ersten Lebensjahr vergrößert ist. Aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern mit PAH sind allerdings weitere Studien notwendig um die Qualität und Validität dieser Messungen zu untermauern.

Abstract

Background: When diagnosing pulmonary artery hypertension (PAH), echocardiography is the preferred non- invasive method of examination. The size of the right atrium (RA) is an important and easily measurable echocardiographic variable. Enlargement of the RA can reflect the right ventricular (RV) function and is associated with clinical outcomes in PAH patients. Reference values of RA size in adults are well known, however, there is a lack of data in healthy children and children suffering from PAH. Within the framework of this retrospective data analysis the RA variables of pediatric PAH- patients were compared with RA reference values of healthy children, which were calculated in this study.

Methods: The study population consisted of 545 healthy children and 42 children suffering from PAH. Among all test subjects the following 2D echocardiographic variables were recorded in the apical 4- chamber view: end- systolic RA major- axis length, RA minor- axis length and RA area. Afterwards the acquired variables of the study groups were analyzed and compared with each other.

Results: As expected the examination showed that healthy children's RA variables increased in a nonlinear manner with growth. RA variables in children who suffer from PAH were located within the 95% confidence interval of the age- related control group only in the first year of their lives. In 1 to 3 year old children, however, RA minor- axis length and RA area variables exceeded the 95% confidence interval of the age- related control group. In the group of the 4 to 6 year and older children all 3 variables were located outside of the 95% confidence interval of the age- related control groups. It is important to highlight that the most visible deviation was displayed in the adolescent study group.

Conclusion: The results of this thesis demonstrate an enlargement of RA variables of PAH patients in comparison to the age related healthy controls after the first year of life. Due to the small amount of PAH patients analyzed in this study, more trials are inevitable to confirm the quality and validity of these measurements.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	iv
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis.....	xii
1 Einleitung	1
1.1 Ziel der vorliegenden Arbeit.....	1
1.2 Das rechte Herz.....	2
1.2.1 Anatomie und Physiologie des rechten Atriums	2
1.2.2 Anatomie und Physiologie des rechten Ventrikels.....	3
1.2.3 Physiologische Druckwerte des Herzens.....	7
1.2.4 Veränderungen des rechten Ventrikels bei Druckbelastung.....	8
1.3 Pulmonalarterielle Hypertonie im Kindes- und Jugendalter.....	9
1.3.1 Definition.....	9
1.3.2 Klassifikation.....	9
1.3.3 Epidemiologie.....	11
1.3.4 Ätiologie	11
1.3.5 Pathogenese	11
1.3.6 PAH bei Kindern mit angeborenem Herzfehler (PAH- CHD).....	16
1.3.7 Diagnostik der pädiatrischen PAH	22
1.3.8 Therapie	35
2 Material und Methoden	38
2.1 Patientinnen- und Patientenkollektiv	38
2.2 Studienaufbau	39
2.2.1 Echokardiographie.....	39

2.2.2	Auswertung und statistische Analyse	40
2.3	Ethik.....	41
3	Ergebnisse.....	42
3.1	Die Normwerte der Parameter des RA herzgesunder Kinder.....	42
3.2	Die Parameter des RA bei Kindern und Jugendlichen mit PAH im Vergleich mit den Normwerten herzgesunder Kinder.....	43
4	Diskussion	48
5	Limitationen	51
6	Schlussfolgerung	52
7	Literaturverzeichnis.....	53

Glossar und Abkürzungen

ANA	Antinukleäre Antikörper
ASD	Atriumseptumdefekt
AVSD	atrioventrikulärer Septumdefekt
AVT	akuter Vasodilatator Test
BNP	brain natriuretic peptide
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CHD	congenital heart disease (= angeborener Herzfehler)
CT	Computertomographie
CTEPH	chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie
CW- Doppler	continuous- wave Doppler
DNA	Desoxynukleinsäure
dPAP	diastolischer pulmonalarterieller Druck
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid- Synthase
HKU	Herzkatheter- Untersuchung
HZV	Herzzeitvolumen
IVC	Vena Cava inferior
KG	Körpergewicht
KL	Körperlänge
KOF	Körperoberfläche
LA	linkes Atrium
LV	linker Ventrikel
mPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck

mRAP	mittlerer rechtsatrialer Druck
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid- Synthase
NYHA	New York Heart Association
PAAT	pulmonary artery acceleration time (= pulmonale Flussgeschwindigkeit)
PAH	pulmonalarterielle Hypertonie
PAH- CHD	pulmonalarterielle Hypertonie bei angeborenem Herzfehler
PAP	pulmonalarterieller Druck
PAWP	pulmonary artery wedge pressure (= Lungenvenenverschlussdruck)
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PDE	Phosphodiesterase
PE	Perikarderguss
PH	pulmonale Hypertonie
PI	Pulmonalinsuffizienz
PVR	pulmonal vaskulärer Widerstand
RVSP	rechtsventrikulärer systolischer Druck
PW- Doppler	pulsed- wave Doppler
RA	rechtes Atrium
RV	rechter Ventrikel
RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
SD	standard deviation (= Standardabweichung)

sPAP	systolischer pulmonal arterieller Druck
SVC	Vena Cava superior
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TDI	tissue Doppler imaging
TI	Trikuspidalinsuffizienz
TTE	transthorakale Echokardiographie
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WU	Wood Unit
6MWT	6 Minuten Gehversuch

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:

Dissektionsaufnahmen des gesunden Herzens. (A) frontale Aufnahme der oberflächlichen Muskelfasern. (B) frontale Aufnahme der tieferen Muskelfasern (13).....4

Abbildung 2:

physiologische Druckwerte und Sauerstoffsättigung des Herzens (25).....7

Abbildung 3:

TAPSE in M- Mode Echokardiographie im apikalen 4- Kammerblick: 6- jähriger Bub mit primärer PAH.....28

Abbildung 4:

Therapie- Algorithmus für pädiatrische PAH- Patientinnen und Patienten (117).....37

Abbildung 5:

2D Echokardiographie des RA im 4- Kammerblick: 6- jähriger Bub mit primärer PAH...40

Abbildung 6:

Die Graphik zeigt eine Veranschaulichung der Länge des RA von PAH- Patientinnen und Patienten im Vergleich zu herzgesunden Kindern und Adoleszenten.....46

Abbildung 7:

Die Graphik zeigt eine Veranschaulichung der Breite des RA von PAH- Patientinnen und Patienten im Vergleich zu herzgesunden Kindern und Adoleszenten.....46

Abbildung 8:

Die Graphik zeigt eine Veranschaulichung der Fläche des RA von PAH- Patientinnen und Patienten im Vergleich zu herzgesunden Kindern und Adoleszenten.....47

Abbildung 9:

Die Graphik zeigt einen Vergleich der altersentsprechenden Z- Scores von Länge, Breite und Fläche des RA.....47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:

Klinische WHO- Klassifikation der PH (31).....10

Tabelle 2:

Anatomisch- pathophysiologische Klassifikation von angeborenen systemisch-
pulmonalen Shunt Verbindungen, die mit PAH assoziiert werden (60).....17

Tabelle 3:

Klinische Klassifikation der CHD- PAH (31).....20

Tabelle 4:

Funktionelle WHO- Klassifikation der PH (70).....23

Tabelle 5:

Funktionelle Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) (71)24

Tabelle 6:

Referenzwerte für herzgesunde Probandinnen und Probanden: Für jede Altersgruppe
wurde die durchschnittliche Atrium- Länge und die Standardabweichung berechnet.....42

Tabelle 7:

Referenzwerte für herzgesunde Probandinnen und Probanden: Für jede Altersgruppe
wurde die durchschnittliche Atrium- Breite und die Standardabweichung berechnet.....42

Tabelle 8:

Referenzwerte für herzgesunde Probandinnen und Probanden: Für jede Altersgruppe
wurde die durchschnittliche Atrium- Fläche und die Standardabweichung berechnet.....43

Tabelle 9:

Errechnete Mittelwerte, Z- Scores und Signifikanz der Länge des RA für die jeweiligen
Altersgruppen bei Patientinnen und Patienten mit PAH.....45

Tabelle 10:

Errechnete Mittelwerte, Z- Scores und Signifikanz der Breite des RA für die jeweiligen Altersgruppen bei Patientinnen und Patienten mit PAH.....45

Tabelle 11:

Errechnete Mittelwerte, Z- Scores und Signifikanz der Fläche des RA für die jeweiligen Altersgruppen bei Patientinnen und Patienten mit PAH.....45

1 Einleitung

1.1 Ziel der vorliegenden Arbeit

Die Echokardiographie ist als nicht invasive Untersuchungsmethode der ersten Wahl aus dem klinischen Alltag der pädiatrischen Kardiologie nicht mehr wegzudenken. Sie kann bei den vielfältigsten klinischen Fragestellungen eingesetzt werden, ist kostengünstig, verursacht keinerlei bekannte Nebenwirkungen und ist flächendeckend verfügbar.

Bei Volumen- oder Druckbelastung des rechten Herzens sind die Messungen der Größe des rechten Ventrikels (RV) ein essentieller Untersuchungsbestandteil (1), (2).

Auch die Größe des rechten Atriums (RA) ist ein wichtiger und einfach zu messender Parameter bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf pulmonalarterielle Hypertonie (PAH). Eine Vergrößerung des rechten Vorhofs reflektiert die Funktion des rechten Ventrikels und korreliert mit der Prognose und dem klinischen Outcome von PAH (3), (4). Die Referenzwerte für das RA bei Erwachsenen sind zwar bekannt (5), vergleichbare Daten für Kinder sind jedoch nicht ausreichend vorhanden. Der Einfluss des Alters und somit des Wachstums bei gesunden Kindern und bei Kindern mit pulmonalarterieller Druckbelastung ist bisher nicht analysiert worden.

In dieser retrospektiven Datenanalyse sollen die Messdaten des RA von gesunden Kindern und von Kindern mit PAH ermittelt, und anschließend verglichen werden. Die Messdaten stammen aus echokardiographischen Routineuntersuchungen an insgesamt 587 Patientinnen und Patienten zwischen 0 und 18 Jahren, die an der pädiatrischen Kardiologie des LKH Graz durchgeführt wurden.

Im Jahr 2014 wurde erstmals eine Studie veröffentlicht, in der das RA von gesunden Kindern vermessen wurde (6). Entsprechende Daten von Kindern mit PAH sind jedoch bisher nicht erhoben worden.

Diese Datenanalyse soll daher als Informationsgewinn und Interpretation bezüglich der Größe des RA bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit PAH dienen. Die zu ermittelnden Werte sollen anschließend mit den Werten der herzgesunden Kinder verglichen werden, um zu erwartende Veränderungen aufzuzeigen.

1.2 Das rechte Herz

1.2.1 Anatomie und Physiologie des rechten Atriums

1.2.1.1 Lage und Struktur

Das rechte Atrium ist weiter vorne und rechts des linken Atriums gelegen und es reicht weiter nach kaudal, als sein linkes Pendant. Die Wand des RA ist zwischen den Muskeltrabekeln durchscheinend dünn und es kann in 3 Regionen gegliedert werden: Hinten liegt der glattwandige venöse Anteil, in den die Venae cavae und der Koronarsinus münden; davor liegen das Vestibulum der Trikuspidalklappe und das rechte Herzohr (7). Im Normalfall drainieren die Pulmonalvenen in ein morphologisch linkes Atrium (LA) und die Hohlvenen in ein morphologisch RA. Da das allerdings nicht immer der Fall ist, wird die Unterscheidung zwischen linkem und rechtem Herzohr von deren Morphologie bestimmt. Das rechte Herzohr ist breit und dreieckig, während das linke kleiner und fingerförmig konfiguriert ist. Außerdem ist das Endokard des RA im Gegensatz zum LA im Bereich des Vestibulums durch die Trabekel der Musculi pectinati zerklüftet (8).

1.2.1.2 Physiologie

Das RA ist eine dynamische Struktur, deren Aufgabe es ist, bei der Füllung des rechten Ventrikels behilflich zu sein. Im Idealfall soll das RA bei geringem Druck ein großes Volumen in den Ventrikel befördern. Die atriale Funktion beinhaltet 3 Komponenten: 1. Reservoirfunktion: solange die Trikuspidalklappe geschlossen ist, speichert es das aus den Körpervenien kommende Blut und leitet es weiter, sobald sich die Klappe öffnet; 2. Leitungsfunktion: passiver Blutfluss von den systemischen Venen und den Koronarvenen in den rechten Ventrikel bei offener Trikuspidalklappe; 3. Förderpumpenfunktion: atriale Kontraktion in der späten Diastole um die ventrikuläre Füllung zu vollenden (9), (10), (11), (12).

1.2.2 Anatomie und Physiologie des rechten Ventrikels

1.2.2.1 Lage

Der RV bildet die vorderste Kammer des Herzens, da er unter physiologischen Bedingungen direkt hinter dem Sternum gelegen ist. Seine Form ist komplex: von vorne betrachtet hat er, im Gegensatz zum konisch geformten linken Ventrikel (LV), die Form eines Dreiecks. Betrachtet man ihn im Querschnitt, hat er die Form eines Halbmondes, der sich um den LV schlingt. Die Morphologie des RV wird außerdem von der Stellung des interventrikulären Septums beeinflusst, das unter normalen Bedingungen in Richtung rechten Ventrikel konvex gebogen ist (13).

1.2.2.2 Struktur

Der RV erstreckt sich von der Trikuspidalklappe bis zur Pulmonalklappe und man kann ihn in drei Teile gliedern: Den Einflusstrakt, der die Trikuspidalklappe samt Sehnenfäden und Papillarmuskeln enthält; den apikalen trabekulierten Anteil; und den glattwandigen Ausflusstrakt, der in die Pulmonalklappe mündet (14).

Obwohl der RV normalerweise auf der rechten Seite gelegen ist und mit dem Lungenkreislauf in Verbindung steht, wird er anatomisch nicht durch seine Lage oder seine Gefäßverbindungen, sondern durch seine Struktur definiert. Folgende morphologische Merkmale dienen zur Unterscheidung zwischen anatomisch rechtem, linkem oder indifferentem Ventrikel: 1. die Aufhängung des septalen Blattes der Trikuspidalklappe liegt weiter apikal, als die des anterioren Blattes der Mitralklappe; 2. Das Vorhandensein eines Moderatorbandes; 3. Das Vorhandensein von mehr als 3 Papillarmuskeln; 4. Die dreiblättrige Konfigurierung der Trikuspidalklappe mit septalen papillären Befestigungen; 5. Das Vorhandensein von groben Trabekulierungen (15), (13).

1.2.2.3 Ventrikelmyokard und Kontraktionsmuster

Die Muskulatur der Ventrikel ist aus multiplen Schichten aufgebaut, die gemeinsam ein dreidimensionales Netzwerk formen. Beim RV kann man eine oberflächliche Muskelschicht von einer tiefen Muskelschicht unterscheiden. Die Fasern der oberflächlichen Schicht verlaufen mehr oder weniger zirkulär, parallel zur atrio-ventrikulären Furche. Nahe der Herzspitze wird ihr Verlauf schräg und sie gehen in die oberflächlichen Fasern des LV über. Die Fasern der tiefen Schicht sind von der Basis bis zur Herzspitze longitudinal angeordnet. Im Gegensatz zum RV sind die oberflächlichen Muskelfasern des LV schräg angeordnet und die tiefen longitudinal. Zwischen diese beiden Schichten betten sich zirkulär angeordnete Faserbündel. Diese sandwichartige Anordnung der Muskelfasern führt zur komplexeren Kontraktion des LV, die Torsion, Translation, Rotation und Verdickung beinhaltet, während der RV durch vorwiegend longitudinale Verkürzung ein blasebalgartiges, peristaltisches Kontraktionsmuster aufweist (13), (16).

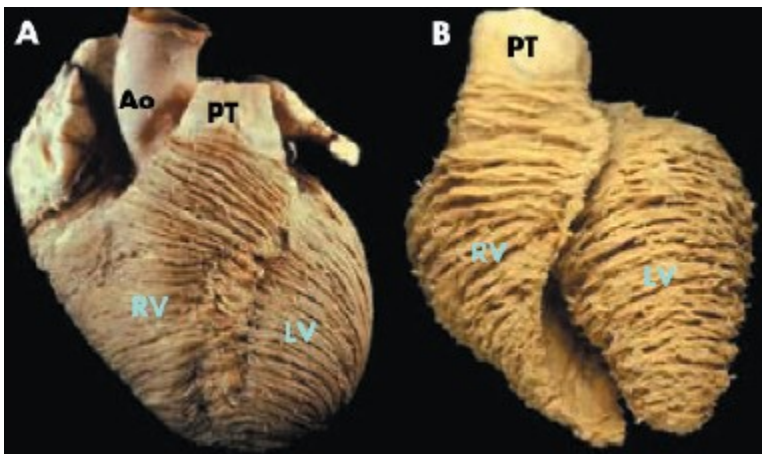


Abbildung 1: Diese Aufnahmen des Herzens stellen Dissektionen dar, welche von Professor Damian Sanchez-Quintana an der Universität Extremadura in Spanien durchgeführt wurden (13). Es wird hier ein gesundes Herz dargestellt: (A) frontale Aufnahme der oberflächlichen Muskelfasern. (B) frontale Aufnahme der tieferen Muskelfasern.

Die Kontinuität der Muskelfasern beider Ventrikel führt zu deren Verbindung und stellt die anatomische Grundlage der Distraction der rechtsventrikulären freien Wand im Rahmen der linksventrikulären Kontraktion dar. Außerdem trägt sie gemeinsam mit dem interventrikulären Septum und dem Perikard zur gegenseitigen Abhängigkeit der beiden Ventrikel bei (16).

1.2.2.4 Hämodynamik und Kardiodynamik

Die primäre Aufgabe des RV ist, das venöse Blut aus dem Körperkreislauf in die Pulmonalarterien zu leiten und es somit dem Lungenkreislauf zur Oxygenierung zuzuführen (15), (16).

Im Gegensatz zum systemischen Kreislauf besteht im pulmonalen Kreislauf ein viel geringerer Widerstand und die Pulmonalarterien weisen eine höhere Dehnbarkeit als die Aorta auf. Außerdem herrschen um ein Vielfaches niedrigere Drücke als im Körperkreislauf. Die isovolumetrische Kontraktionszeit ist im RV kürzer, da der systolische rechtsventrikuläre Druck den niedrigen systolischen Druck in den Pulmonalarterien (ca. 20 mmHg) sehr rasch überwinden kann (15), (17) (16).

Die globale rechtsventrikuläre Funktion wird durch das dynamische Zusammenspiel von 3 Faktoren bestimmt: Vorlast, Nachlast und Kontraktilität (18).

- Die Vorlast wird durch das enddiastolische Füllungsvolumen definiert. Sie setzt sich aus dem Volumenstatus, dem Gradienten über der Trikuspidalklappe und dem Rückfluss aus den Hohlvenen zusammen. Die Füllung des RV wird von vielen Faktoren beeinflusst: dem intravaskulären Volumenstatus, der ventrikulären Relaxation, der Compliance des Ventrikels, der Herzfrequenz, von aktiven und passiven atrialen Charakteristika, von der linksventrikulären Füllung und von perikardialen Einschränkungen (18).
- Die Nachlast wird durch den mittleren Druck in den Pulmonalarterien definiert. Sie wird durch eine Kombination aus dem Widerstand auf Höhe der Pulmonalklappe (normalerweise vernachlässigbar), dem pulsatilen Fluss, der von den Pulmonalarterien und ihren ersten Aufzweigungen reflektiert wird und dem Widerstand der proximalen Pulmonalarterien und Arteriolen (pulmonal vaskulärer Widerstand = PVR) bestimmt (18).
- Die Kontraktilität des RV, die theoretisch von dessen Füllungszustand unabhängig ist, reflektiert in der klinischen Praxis die dynamischen Änderungen von Vorlast und Nachlast, Kalziumladung, Herzfrequenz, adrenergem Status, pharmakologischem Milieu und interventrikulärer Abhängigkeit (18).

1.2.2.5 Ventrikuläre Interdependenz

Die interventrikuläre Abhängigkeit beschreibt die Auswirkung von Größe, Form und Compliance des einen Ventrikels auf Größe, Form und das Druck-Volumen Verhältnis des anderen Ventrikels. Sie spielt eine essentielle Rolle in der Pathophysiologie der rechtsventrikulären Dysfunktion (19).

Für die interventrikuläre Wechselbeziehung in der Systole ist das interventrikuläre Septum hauptverantwortlich. Tierexperimente haben gezeigt, dass circa 20 – 40 % des rechtsventrikulären systolischen Druckes und Volumenauswurfes durch linksventrikuläre Kontraktion verursacht werden (19).

In der Diastole hat zusätzlich das Perikard Einfluss auf die gegenseitige Abhängigkeit. Bei akuter rechtsventrikulärer Druck- oder Volumenbelastung kommt es zur Dilatation des RV und das interventrikuläre Septum wird in Richtung des LV verlagert. Die dadurch verursachte Formänderung des Septums führt zu perikardialer Einengung, was wiederum die linksventrikuläre Füllung stark beeinträchtigen und das Schlagvolumen reduzieren kann (20), (19), (15).

1.2.2.6 Perfusion

Beim rechtsdominanten Versorgungstyp, der bei ca. 80% der Bevölkerung auftritt, versorgt die rechte Koronararterie den größten Teil des RV. Die Vorderwand des RV und der vordere Teil des Septums werden hierbei allerdings vom Ramus interventrikularis anterior der linken Koronararterie versorgt (16).

Da die Wand des RV dünn ist und geringe Drücke herrschen, erfolgt der koronare Blutfluss sowohl in der Systole, als auch in der Diastole und der generelle Sauerstoffbedarf ist geringer als der des LV (16).

1.2.2.7 Embryologie

Während der LV und beide Vorhöfe vom primären Herzfeld stammen, stammen der RV und sein Ausflusstrakt vom anterioren Herzfeld. Einzigartige genetische Signalwege und ventrikel-spezifische Transkriptionsfaktoren, wie HAND1 und HAND2 scheinen eine wichtige Rolle in der spezifischen Struktur des RV zu spielen (21), (22).

Während der Fetalzeit sind die Wanddicke und Kontraktionskraft der beiden Ventrikel gleich. Im ersten Lebensjahr nimmt die Dicke des RV auf 3-5 mm beim Erwachsenen ab und die Compliance steigt an. Diese Veränderungen führen gemeinsam mit einem niedrigen Widerstand im pulmonalen Kreislauf dazu, dass der RV mit nur 1/4 der Kontraktionskraft und 1/6 der Muskelmasse dieselbe Herzleistung vollbringt wie der LV (16), (23).

1.2.3 Physiologische Druckwerte des Herzens

Das kardiovaskuläre System kann funktionell in ein Niederdrucksystem und in ein Hochdrucksystem gegliedert werden. Zum Niederdrucksystem, welches 85% des zirkulierenden Blutvolumens beherbergt, gehören die Venen, das Kapillarnetz, das rechte Herz und die Gefäße des Lungenkreislaufs. Der Mitteldruck im RA (= Zentralvenendruck) beträgt lage- und atmungsabhängig bis zu 10 mm Hg, der systolische Druck im RV und den Pulmonalarterien beträgt 20- max. 30% vom Systemdruck (normal etwa 12 mm Hg Mitteldruck). Das Hochdrucksystem besteht aus der linken Herzkammer und den Arterien des Körperkreislaufs. Der systolische Druck im LV und in der Aorta beträgt, abhängig von der Herzaktion, in Ruhe zwischen 70 und 140 mm Hg (= Systemdruck) (17), (24).

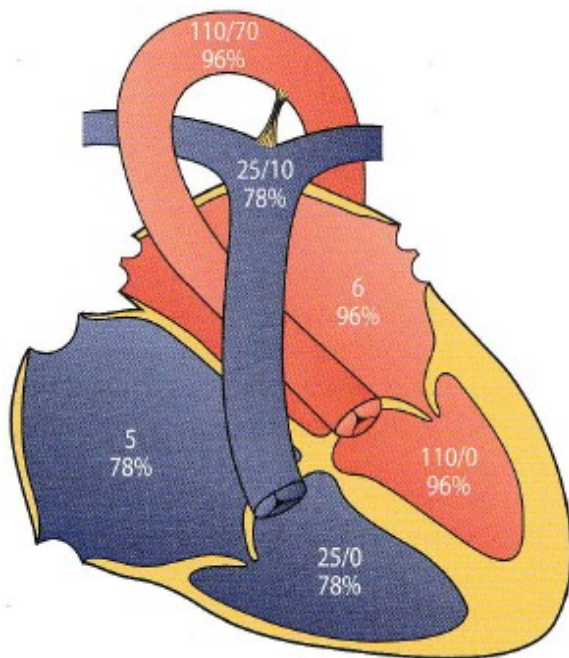


Abbildung 2: physiologische Druckwerte und Sauerstoffsättigung des Herzens. Halbschematische Darstellung der Herzhöhlen und großen Gefäße, Druckwerte in mmHg, systolisch und diastolisch, bei den Vorhöfen der Mitteldruck. Sauerstoffsättigung des Blutes in Prozent (25).

1.2.4 Veränderungen des rechten Ventrikels bei Druckbelastung

Die Adaptation des RV an Belastungen ist ein komplizierter und von vielen Faktoren abhängiger Vorgang. Die wichtigsten Einflussgrößen scheinen der Typ und der Schweregrad der myokardialen Belastung, der zeitliche Ablauf (akut oder chronisch) und die Zeit des Erkrankungsbeginns (in der Neonatalperiode, im Kindesalter oder im Erwachsenenalter) zu sein. Außerdem stellen die Aktivierung des neurohumoralen Systems, Veränderungen der Genexpression und ventrikuläres Remodeling weitere wichtige Einflussfaktoren dar (26), (23).

Generell ist der RV gegenüber Volumenbelastung widerstandsfähiger als gegen Druckbelastung. Er kann, z. B. bei Atriumseptumdefekt (ASD), Volumenbelastungen für lange Zeit ohne eine Verschlechterung der rechtsventrikulären systolischen Funktion tolerieren (27).

Chronische Druckbelastung (z.B. bei PAH) des RV führt zu einer Erhöhung der Wandspannung des RV. Dadurch kommt es zu einer kompensatorischen Myokardhypertrophie, welche von einer progressiven kontraktile Dysfunktion gefolgt wird. Um die Vorlast und das Schlagvolumen, trotz reduzierter fraktionierter Faserverkürzung in der Systole, aufrecht erhalten zu können, kommt es bei weiterer Progression zur Ventrikeldilatation. Schreitet die kontraktile Dysfunktion weiter fort, finden sich klinische Hinweise einer dekompensierten Rechtsherzinsuffizienz. Diese wird durch erhöhte Füllungsdrücke, eine diastolische Dysfunktion und eine Reduktion des Herzzeitvolumens (HZV) charakterisiert (23). Außerdem führen die Größenzunahme und die Druckbelastung des RV zu einer diastolischen Dysfunktion des LV (28).

Eine akute Druckbelastung des RV, wie sie z.B. im Rahmen einer Pulmonalarterienembolie (PAE) vorkommt, führt sehr rasch zu einem Rechtsherzversagen, da das vormals gesunde Myokard nicht in der Lage ist Drücke > 40 mm Hg zu erzeugen (29).

Klinische Erfahrungen zeigen, dass einige Patientinnen und Patienten mit rechtsventrikulärer Druckbelastung (bei identischen Druckverhältnissen) früher eine Rechtsherzinsuffizienz entwickeln, als andere. Diese Unterschiede dürften zum Teil durch die, bereits erwähnte, Veränderung der Genexpression und neurohumorale Aktivierung verursacht sein. Allerdings konnten sie bisher nicht vollkommen geklärt werden (23) (26).

1.3 Pulmonalarterielle Hypertonie im Kindes- und Jugendalter

1.3.1 Definition

Eine Erhöhung des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (mPAP) auf ≥ 25 mmHg in Ruhe bezeichnet man als pulmonale Hypertonie (PH). Man unterscheidet nach hämodynamischen Kriterien eine präkapilläre von einer postkapillären Form.

Bei dem Ausdruck pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) wird eine präkapilläre Form des Lungenhochdrucks beschrieben, die zusätzlich durch einen pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) > 3 Wood Units (WU) und einen normalen Lungenkapillaren-Verschlussdruck (PAWP) ≤ 15 mmHg definiert wird (30).

1.3.2 Klassifikation

Die Einteilung der PH basiert auf der WHO- Klassifikation, welche im Jahr 2013 beim 5. weltweiten Symposium für pulmonale Hypertonie in Nizza erarbeitet wurde und die erstmals gleichsam für Kinder und Erwachsene gilt (siehe Tabelle 1 (31)).

Sie wurde von dem, im Jahr 2011 in Panama erarbeiteten Klassifizierungssystem der pädiatrischen Forschungsgruppe des PVRI (Pulmonary Vascular Research Institute) beeinflusst. Ziel des Panama Klassifizierungssystems war es, die erhebliche phänotypische Heterogenität der pädiatrischen PAH einzubeziehen, da diese einen großen Einfluss auf die Diagnose, die Behandlung und die weitere Forschung ausübt. Außerdem wurde hier der Begriff der pulmonal- hypertensiven Gefäßerkrankung (PHVD) implementiert (32).

Es wäre wünschenswert in Zukunft eine eigenständige Klassifikation für die pädiatrische PH zu etablieren. Hierfür sind allerdings noch umfassendere Informationen erforderlich (33).

Tabelle 1:

Klinische WHO- Klassifikation der PH (modifiziert nach Simonneau et al. 2013 (31))

1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
1.1 Idiopathische PAH (IPAH) 1.2 Hereditäre PAH (HPAH) <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1 BMPR2 Mutation 1.2.2 ALK- 1, ENG, CAV1, KCNK3- Mutationen 1.2.3 unbekannte Mutationen 1.3 Medikamenten- und Toxininduziert 1.4 Assoziiert mit: <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 Bindegewbserkrankungen 1.4.2 HIV- Infektion 1.4.3 Portaler Hypertension 1.4.4 Kongenitalen Herzfehlern (PAH- CHD) 1.4.5 Schistosomiasis
1'. Pulmonale veno- okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale kapillare Hämangiomatose (PCH)
1''. Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)
2. Pulmonale Hypertonie infolge Erkrankungen des linken Herzens
<ul style="list-style-type: none"> 2.1 systolische Dysfunktion des linken Herzens 2.2 diastolische Dysfunktion des linken Herzens 2.3 Erkrankung der Herzklappen 2.4 kongenitale/ erworbene linksventrikuläre Ein-/ Ausflusstrakt Obstruktionen und kongenitale Kardiomyopathien
3. Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankung und/ oder Hypoxie
<ul style="list-style-type: none"> 3.1 chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) 3.2 interstitielle Lungenerkrankung 3.3 andere Lungenerkrankungen mit gemischt obstruktiv/ restriktivem Muster 3.4 Atemstörungen im Schlaf 3.5 alveoläre Hypoventilationssyndrome 3.6 chronischer Aufenthalt in großer Höhe 3.7 entwicklungsbedingte Lungenerkrankungen
4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
5. Pulmonale Hypertonie mit unklaren, multifaktoriellen Mechanismen
<ul style="list-style-type: none"> 5.1 hämatologische Erkrankungen: chronisch hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie 5.2 systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhanszell- Histiozytose, Lymphangioliomyomatose 5.3 metabolische Störungen: Glykogen- Speicherkrankheit, Morbus Gaucher, Schilddrüsen- Erkrankungen,

5.4 andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronische Niereninsuffizienz, segmentale PH

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wird ausschließlich die Gruppe 1 der WHO-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie thematisiert, nämlich die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH). Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt bei der idiopathischen (IPAH), der hereditären PAH (HPAH) und der PAH bei kongenitalen Herzfehlern (PAH- CHD).

1.3.3 Epidemiologie

In Europa beläuft sich die Prävalenz der PAH bei Erwachsenen auf 15 – 60 Fälle pro Million und die Inzidenz auf 5-10 Fälle pro Million pro Jahr (34).

Die genaue Häufigkeit der PAH bei Kindern ist unbekannt, jedoch gehen Schätzungen von einer Prävalenz von 2- 16 Fällen pro Million Kinder und einer Inzidenz von 0,48 pro Million Kinder pro Jahr aus (35), (36), (37).

1.3.4 Ätiologie

Die Ursachen der pädiatrischen PAH unterscheiden sich deutlich von jenen bei Erwachsenen. Bei Kindern stellen die IPAH, die HPAH und die PAH aufgrund von angeborenen Herzfehlern die Mehrheit der Fälle dar. In dem umfassenden TOPP (tracking outcomes and practice in pediatric pulmonary hypertension) Register litten von 362 bestätigten PH Fällen, 317 (= 88%) an PAH. Davon wurden 57% als IPAH oder HPAH klassifiziert und bei 36% war die PAH auf kongenitale Herzfehler zurückzuführen (38).

1.3.5 Pathogenese

Bei der PAH handelt es sich um eine proliferative Vaskulopathie, die vorwiegend die pulmonalen Arteriolen (die sogenannten Widerstandsgefäße) betrifft. Trotz der großen Unterschiede der PH Formen, scheinen 3 charakteristische vaskuläre Veränderungen für den erhöhten Widerstand im pulmonalen Kreislauf verantwortlich zu sein:

Vasokonstriktion, Remodeling der pulmonalen Gefäßwand und Thrombose. Diese Veränderungen legen eine Störung des normalen Gleichgewichts zwischen Vasokonstriktoren und Vasodilatoren, Wachstumsinhibitoren und mitogenen Faktoren, antithrombotischen und prothrombotischen Determinanten nahe. Diese Störungen der Homöostase sind wahrscheinlich die Konsequenz einer pulmonalen Endothelzellfunktion, die sich durch unterschiedliche Noxen, dem Hintergrund einer genetischen Disposition, oder auch über noch ungeklärte Mechanismen entwickeln kann (39).

Das histopathologische Erscheinungsbild eines obliterativen vaskulären Remodelings der Lungenarterien ist, unabhängig von der genauen Ätiologie der Erkrankung, recht einheitlich: Intimafibrosierung, Mediahypertrophie, Fibroblastenproliferation der Adventitia und plexiforme Läsionen (= kleine glomerulum- artige Gefäßballen) dominieren (40).

1.3.5.1 Störung des Gleichgewichts von vasoaktiven Substanzen

- *Prostazyklin und Thromboxan A2*

Prostazyklin und Thromboxan A2 sind Metaboliten der Arachidonsäure. Während Prostazyklin ein potenter Vasodilatator ist, die Thrombozytenaggregation hemmt und antiproliferativ wirkt, ist Thromboxan A2 ein potenter Vasokonstriktor und Agonist der Thrombozytenaggregation. Bei der PAH ist das Gleichgewicht der beiden Substanzen in Richtung des Thromboxans A2 verschoben (39), (41).

- *Endothelin- 1*

Endothelin- 1 ist ein hochpotenter Vasokonstriktor und stimuliert die Proliferation von glatten Muskelzellen in den Pulmonalarterien. Bei PAH ist das Endothelin- 1 Level im Blutplasma erhöht und es verhält sich umgekehrt proportional zur Menge des pulmonalen Blutflusses und dem kardialen Output. Dies legt nahe, dass Endothelin- 1 diese hämodynamischen Veränderungen direkt beeinflusst (39).

- *Stickstoffmonoxid (NO)*

NO ist ein Vasodilatator und Inhibitor der Thrombozytenaggregation und der Proliferation von glatten Muskelzellen. Die Produktion von NO wird durch 3 Isoformen der Stickstoffmonoxid- Synthase (NOS) katalysiert (42).

Bei Patientinnen und Patienten mit PAH wurden im pulmonalen Gefäßgewebe erniedrigte Levels der endothelialen NOS (eNOS) gemessen (43).

Die Effekte des NO werden vor allem durch zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) vermittelt, welches sehr rasch von der Phosphodiesterase (PDE), vor allem von den PDE-5 Isoenzymen, inaktiviert wird (42).

Wird bei Mäusen die eNOS ausgeschaltet, erkranken sie an pulmonaler Hypertonie und noch schwerwiegenderer systemischer Hypertonie (44).

- *Serotonin*

Serotonin (5- Hydroxytryptamin) ist ein Vasokonstriktor und fördert die Hypertrophie und Hyperplasie von glatten Muskelzellen (45).

Mutationen im Serotonintransporter (5- HTT), im 5- Hydroxytryptamin 2b Rezeptor (5- HT2B), oder in beiden, wurden in Thrombozyten und im Lungengewebe von Patientinnen und Patienten mit PAH beschrieben (46). Außerdem wird ein Thrombozytendefekt, der eine erniedrigte Aufnahme von Serotonin bewirkt, mit PAH assoziiert (47).

Die Höhe des Serotonin selbst ist allerdings höchstwahrscheinlich kein kausaler Faktor für PAH, da selektive Serotonin Wiederaufnahme Inhibitoren (SSRIs) nicht mit einer erhöhten Inzidenz von PAH einhergehen und im Rahmen einer Hypoxie sogar protektiv wirken können (48).

- *Adrenomedullin*

Adrenomedullin wird von diversen Zellpopulationen der gesunden Lunge synthetisiert und bewirkt eine Vasodilatation der pulmonalen Gefäße und einen erhöhten pulmonalen Blutfluss. Die Plasmalevel von Adrenomedullin sind bei PAH erhöht, allerdings weisen aktuelle Daten darauf hin, dass eine Erhöhung von Adrenomedullin eher als Marker, denn als Ursache der PAH anzusehen ist (39).

- *Vasoaktives intestinales Peptid (VIP)*

VIP ist ein potenter Vasodilatator und ähnelt vom pharmakologischen Wirkmechanismus dem Prostazyklin. Eine Studie aus dem Jahr 2004 berichtet über erniedrigte Levels von VIP im Plasma und in den Lungen von Patientinnen und Patienten mit PAH. Die Behandlung dieser Patientinnen und Patienten mit inhaliertem VIP verbesserte deren klinischen Verlauf und Hämodynamik (49).

- *Vascular endothelial growth factor (VEGF)*

Bei akuter und chronischer Hypoxie steigt die Produktion von VEGF und seiner Rezeptoren (VEGF-1 und VEGF- 2) im Lungengewebe an. Bei der PAH scheint eine fälschliche angiogenetische Aktivierung an der Entstehung von plexiformen Läsionen und der monoklonalen Expansion von Endothelzellen innerhalb dieser Läsionen beteiligt zu sein (50).

Summa summarum besteht bei PAH ein Ungleichgewicht der beschriebenen vasoaktiven Substanzen, welches Vasokonstriktion, Gefäßzell- Proliferation und Thrombose begünstigt. Jedoch kann keine dieser Substanzen endgültig für die primäre Pathogenese der PAH verantwortlich gemacht werden (39).

1.3.5.2 Assoziierte Umweltfaktoren

Unter den Umweltfaktoren, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von PAH einhergehen, gibt es drei, deren Wirkung mechanisch untermauert werden kann:

- Hypoxie
- Anorektika
- Stimulatoren des zentralen Nervensystems

(39)

1.3.5.3 Weitere assoziierte Konditionen

Es gibt einige koexistierende Erkrankungen, die mit PAH assoziiert werden. In plausiblen mechanischem Zusammenhang mit PAH stehen:

- Sklerodermie
- HIV- Infektion
- humanes Herpesvirus
- portale Hypertonie
- Thrombozytosen
- Hämoglobinopathien (z.B. Sichelzellanämie)
- erbliche hämorrhagische Teleangiektasie

(39)

1.3.5.4 Genetische Veränderungen

Die familiäre Form der PAH ist insgesamt für ca. 6% der Krankheitsfälle verantwortlich. Mutationen in zwei Genen des TGF- β Rezeptor Signalweges, bone morphogenetic protein receptor type 2 (BMPR- 2), und activin- like kinase (ALK 1) stehen in direktem Zusammenhang mit der Pathogenese der familiären PAH (39).

Die Liganden für BMPR- 2 sind für die Differenzierung, Proliferation und Apoptose vieler Zelltypen von Bedeutung. Unter physiologischen Bedingungen beeinflusst BMPR- 2 das Wachstum von Gefäßzellen, indem der Rezeptor die intrazellulären Signalwege zweier Kinasen (SMAD und LIM) aktiviert und so das Wachstum von glatten Gefäßmuskelzellen supprimiert (39).

Bis zu 80% der Patientinnen und Patienten mit hereditärer PAH und bis zu 25% jener mit idiopathischer PAH zeigen Mutationen in BMPR- 2 (51).

Aufgrund von unvollständiger Penetranz und genetischer Antizipation wird vermutet, dass BMPR-2 Mutationen zur klinischen Expression der Erkrankung zwar notwendig sind, sie hierfür jedoch alleine nicht ausreichen (39).

Bei Patientinnen und Patienten mit der seltenen erblichen hämorrhagischen Teleangiektasie fand man Mutationen der ALK-1, von denen man glaubt, dass sie, ähnlich wie BMPR-2 Mutationen, über einen SMAD- abhängigen Signalweg zu einer Wachstumsförderung führen (52).

Weitere potentielle krankheitsverursachende Gene inkludieren PPH2, ENG, SMAD9, CAV1 und KCNK3 (53).

Wie bei der Entstehung von Karzinomen oder Atherosklerose geht man auch bei der PAH von einem „Multi- Hit- Model“ aus. Diese Hypothese besagt, dass bei bestehender genetischer Prädisposition mindestens ein weiterer Faktor (Second Hit) hinzukommen muss, um die Progression der Krankheit zu aktivieren (39).

1.3.6 PAH bei Kindern mit angeborenem Herzfehler (PAH- CHD)

Kongenitale Herzfehler stellen mit einer Inzidenz von ca. 1% eine der häufigsten Organfehlbildungen bei Neugeborenen dar.

PAH ist eine häufige Komplikation von angeborenen Herzfehlern und tritt hin erster Linie bei systemisch- pulmonalen (= links- rechts) Shunts des Herzens auf. In seltenen Fällen können hingegen auch Läsionen des linken Herzens zur Entwicklung von sogenannter postkapillärer PH führen (54), (55).

In den letzten Jahrzehnten konnten die Diagnostik, das Management und die Behandlung von kongenitalen Herzfehlern maßgeblich verbessert werden. Daher ist die Prävalenz der PAH- CHD in den westlichen Ländern gesunken und die Zahl an Patientinnen und Patienten die bis ins Erwachsenenalter überleben markant gestiegen (56).

Bei unbehandelten links- rechts Shunts kann die dauerhafte Volumen- und Druckbelastung des pulmonalen Gefäßbettes zu vaskulärem Remodeling und Dysfunktion, und im weiteren Verlauf zu einer Erhöhung des pulmonalen vaskulären Widerstandes (PVR) und der Drücke im rechten Herz führen. Erhöht sich der PVR so stark, dass er Werte des systemischen Widerstandes erreicht bzw. überschreitet, kommt es zur ausgeprägtesten Form der PAH, dem Eisenmenger- Syndrom. Dieses, erstmals 1897 beschriebene Syndrom, umfasst alle systemisch- pulmonalen Shunts, die PAH verursachen und konsekutiv eine Shuntumkehr (Blutfluss vom Lungen- zum Systemkreislauf) oder eine bidirektionale Shuntverbindung entwickeln (57), (55), (58).

Das Management der PAH- CHD bereitet unter anderem Schwierigkeiten, da kongenitale Herzfehler eine sehr komplexe und heterogene Gruppe von Erkrankungen darstellen und

häufig von Komorbiditäten begleitet sind. Auch ist es schwierig ein geeignetes Klassifizierungssystem zu erstellen, das dieser Heterogenität gerecht wird (54).

1.3.6.1 Anatomisch- pathophysiologische Klassifikation

Dieses erstmals von Simonneau et al. 2004 veröffentlichte, mittlerweile modifizierte, Klassifizierungssystem legt besonderes Augenmerk auf folgende 5 Faktoren: Herzfehlertyp, Läsionsgröße, Richtung des Shunts, assoziierte kardiale und extrakardiale Fehlbildungen und Status bezüglich Korrektur (59).

Tabelle 2:

Anatomisch- pathophysiologische Klassifikation von angeborenen systemisch- pulmonalen Shunt Verbindungen, die mit PAH assoziiert werden (modifiziert nach Simonneau et al. 2009 (60)).

1. Herzfehlertyp
<ul style="list-style-type: none"> 1.1 simple prätrikuspide Shuntverbindungen <ul style="list-style-type: none"> 1.1.1 Vorhofseptumdefekt (ASD) <ul style="list-style-type: none"> 1.1.1.1 Ostium secundum 1.1.1.2 Sinus venosus 1.1.1.3 Ostium primum 1.1.2 totale oder partielle, nicht obstruierte Lungenvenenfehlöffnung 1.2 simple posttrikuspide Shunts <ul style="list-style-type: none"> 1.2.1 Ventrikelseptumdefekt (VSD) 1.2.2 Persistierender Ductus arteriosus (PDA) 1.3 kombinierte Shunts 1.4 Komplexe kongenitale Herzfehler <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt (ASVD) 1.4.2 Truncus arteriosus 1.4.3 Univentrikuläre Physiologie mit nicht- obstruiertem pulmonalen Blutfluss 1.4.4 Transposition der großen Arterien mit VSD (ohne Pulmonalstenose) und/oder PDA 1.4.5 andere
2. Läsionsgröße
<ul style="list-style-type: none"> 2.1 Hämodynamik (berechne die Ratio des pulmonalen Blutflusses (Qp) zum systemischen (Qs)) <ul style="list-style-type: none"> 2.1.1 restriktiv (Druckgradient über dem Defekt) 2.1.2 nicht- restriktiv 2.2 Anatomie^a <ul style="list-style-type: none"> 2.2.1 klein bis moderat (ASD \leq 2.0 cm und VSD \leq 1,0 cm) 2.2.2 groß (ASD \geq 2.0 cm und VSD $>$ 1.0 cm)

3. Richtung des Shunts
3.1 hauptsächlich systemisch- pulmonal
3.2 hauptsächlich pulmonal- systemisch
3.3 bidirektional
4. assoziierte kardiale und extrakardiale Fehlbildungen
5. Status bezüglich Korrektur
5.1 nicht- operiert
5.2 palliiert (beschreibe die Art der Operation(en), das Alter bei der Operation)
5.3 korrigiert (beschreibe die Art der Operation(en), das Alter bei der Operation)

^adie Größe gilt für Erwachsene

- *Herzfehlertyp*

PAH kann von simplen oder von komplexen angeborenen Herzfehlern verursacht werden. Bei den simplen Defekten sind Ventrikelseptumdefekte (VSD) am häufigsten, gefolgt von Atriumseptumdefekten (ASD) und persistierendem Ductus arteriosus (PDA) (61). Bei den simplen Herzfehlern kann man prätrikuspide Shunts von posttrikuspiden Shunts differenzieren. Diese Unterteilung ist wichtig, da beide Formen eine andere Pathophysiologie aufweisen: Prätrikuspide Shunts (ASD, totale oder partielle Lungenvenenfehlöffnung) sind systemisch- pulmonale Shunts, die ein niedriges Druckniveau aufweisen und vor allem zu einer Volumenbelastung des rechten Ventrikels und des pulmonalen Kreislaufs führen, ohne sofortigen oder mittelfristigen Anstieg des PAP (58), (54). Bei prätrikuspiden Läsionen entwickelt sich bei 6- 17% im höheren Lebensalter PAH (54). Posttrikuspide Läsionen (VSD, PDA) sind links- rechts Shunts, die ein hohes Druckniveau aufweisen und zu Volumen- und Druckbelastung des RV und des pulmonalen Kreislaufs führen. Aus diesem Grund führen derartige Läsionen häufiger und früher zur Entstehung von PAH. Ohne Behandlung entwickeln ca. 50% der Patientinnen und Patienten mit posttrikuspiden Shunts ein Eisenmenger- Syndrom (54), (58). Komplexe Herzfehler (kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD), Truncus arteriosus, univentrikuläres Herz, Transposition der großen Arterien, u.a) weisen eine deutlich erhöhte Mortalität gegenüber simplen Herzfehlern auf (55).

- *Läsionsgröße*

Die Entwicklung von PAH ist auch von der Größe des Herzfehlers abhängig. Von Patientinnen und Patienten mit kleinem bis moderatem VSD entwickeln nur 3% PAH (62), (63), wohingegen 50% der Patientinnen und Patienten mit größeren Defekten PAH entwickeln. Die Dimension des Vitiums wird aber nicht nur durch dessen anatomische Größe, sondern auch durch dessen hämodynamische Konsequenzen beschrieben. Daher sollten an dieser Stelle hämodynamische Merkmale jeweils mit angeführt werden (Q_s -Ratio = pulmonaler Blutfluss (Q_p) / systemischen Blutfluss (Q_s)) (58), (55).

- *Richtung des Shunts*

Man unterscheidet systemisch-pulmonale Shunts, bidirektionale Shunts und pulmonal-systemische Shunts. Diese Gliederung ist wichtig zur Definition des Eisenmenger-Syndroms (siehe oben) (58).

- *Assoziierte extrakardiale Fehlbildungen*

Die Beschreibung von assoziierten Fehlbildungen, wie das Vorliegen eines Down Syndroms, ist aus klinischen und prognostischen Gründen notwendig (58).

- *Status bezüglich Korrektur*

Bei einigen Patientinnen und Patienten kann schwere PAH nach erfolgreicher Korrektur eines angeborenen Herzfehlers auftreten. Bei vielen dieser Patientinnen und Patienten ist unklar, ob bereits vor der chirurgischen Intervention irreversible Gefäßläsionen vorlagen, oder ob, trotz erfolgreicher Operation, ein Fortschreiten der pulmonalen Vaskulopathie auftritt (58).

Diese Klassifikation beschreibt die anatomischen und hämodynamischen Veränderungen, welche durch links- rechts Shunts hervorgerufen werden sehr präzise, für den klinischen Gebrauch erscheint sie allerdings zu kompliziert. Daher wurden in den europäischen Guidelines die PAH- CHD- Patientinnen und Patienten in 4 klinische Gruppen unterteilt.

1.3.6.2 Klinische Klassifikation

Tabelle 3:

Klinische Klassifikation der CHD- PAH (modifiziert nach Simonneau et al. 2013 (31))

Gruppe 1: Eisenmenger- Syndrom
Inkludiert alle großen intra- und extrakardialen Defekte mit initial systemisch- pulmonalem Shunt, bei denen mit Krankheitsprogression der PVR stark ansteigt und es konsekutiv zu einem bidirektionalen Shunt oder einer vollständigen Shuntumkehr (systemisch- pulmonal) kommt. Klinisch zeigen sich in der Regel eine Zyanose, eine sekundäre Erythrozytose und eine Multiorganbeteiligung.
Gruppe 2: PAH assoziiert mit systemisch- pulmonalen Shuntverbindungen
<ul style="list-style-type: none">• Korrigierbar• Nicht- korrigierbar
Inkludiert moderate bis große kongenitale Defekte mit systemisch- pulmonalem Blutfluss und geringer bis mittelgradiger Erhöhung des PVR. Es tritt hierbei keine Ruhe- Zyanose auf.
Gruppe 3: PAH bei kleinen/ zufällig auftretenden Herzfehlern
Deutlich erhöhter PVR bei kleinen, hämodynamisch unbedeutenden Defekten, welche die PVR- Erhöhung nicht verursachen. Das klinische Bild hat starke Ähnlichkeit mit der IPAH. Ein Defektverschluss ist kontraindiziert.
Gruppe 4: PAH nach Korrektur eines angeborenen Herzfehlers
Der angeborene Defekt wurde repariert und es besteht postoperativ kein hämodynamisch wirksamer Shunt. Allerdings persistiert die PAH postoperativ oder kehrt innerhalb von Monaten oder Jahren wieder bzw. tritt neu auf. Der klinische Verlauf ist oft ungünstig.

- *Gruppe 1: Eisenmenger- Syndrom*

Wie bereits beschrieben, werden hierbei alle systemisch- pulmonalen Shunts, die durch große Defekte hervorgerufen wurden, einbezogen. Diese führen zu einer starken Erhöhung des PVR, konsekutiv kommt es zu einem bidirektionalen Shunt oder zur vollständigen Shuntumkehr.

Das Eisenmenger Syndrom wird am häufigsten durch posttrikuspide Shunts hervorgerufen. Klinisch zeigt sich meist eine Zyanose und eine sekundäre Erythrozytose. Außerdem kommt es zu einer Zyanose bedingten Multi- Organbeteiligung (58).

- *Gruppe 2: PAH assoziiert mit Links- rechts Shunts*

Diese Form der PAH wird durch moderate bis große Septumdefekte ausgelöst und bewirkt einen milden bis moderaten Anstieg des PVR. Prätrikuspide Shunts sind hierbei der häufigste Auslöser und bei einem Anstieg des Druckes im RA infolge Rechtsherzinsuffizienz kann es zu einer Shuntumkehr kommen (58).

- *Gruppe 3: PAH bei kleinen Septumdefekten*

Bei dieser Gruppe herrscht ein deutlich erhöhter PVR bei hämodynamisch unbedeutenden kleinen Defekten. Das klinische Bild ist dem der IPAH sehr ähnlich und man kann diese Form als Überlappung zwischen IPAH und PAH- CHD betrachten. Die Relevanz des Herzfehlers bei der Krankheitsentwicklung ist unklar (58).

- *Gruppe 4: PAH nach operativer Korrektur*

Es gibt eine kleine Gruppe von Patientinnen und Patienten, bei denen, trotz erfolgreicher Korrektur des Herzvitiums, die PAH bestehen bleibt oder fortschreitet. Als Ursache hierfür wird vermutet, dass sich die Veränderungen an den pulmonalen Gefäßen bereits in einem irreversiblen Stadium befinden (55).

Patientinnen und Patienten der Gruppe 4 haben eine schlechtere Prognose als jene mit nicht korrigierter PAH- CHD. Dies führte zu Bedenken einer Korrektur von Herzfehlern bei bereits diagnostizierter PAH (64).

1.3.6.3 Pathobiologie und Pathophysiologie

Die durch PAH- CHD verursachten histopathologischen Veränderungen an den pulmonalen Gefäßen sind von jenen bei anderen Formen der PAH nicht zu unterscheiden. (65).

Die anfänglich auftretenden morphologischen Veränderungen (Mediahypertrophie und Intimaproliferation) sind potentiell reversibel. Schreitet die Erkrankung jedoch voran, kommt es zum Auftreten von weiteren Veränderungen (plexiforme Läsionen und Arteriitis), welche irreversibel erscheinen (58).

1.3.7 Diagnostik der pädiatrischen PAH

PAH stellt eine äußerst komplexe Erkrankung dar, die unbehandelt rapide voranschreitet und die Lebensqualität der daran leidenden Patientinnen und Patienten enorm beeinträchtigt. Daher ist zur Diagnosestellung eine umfassende Abklärung erforderlich (66). Die Hauptziele des aufwendigen Diagnostik- Algorithmus sind die Bestätigung der Diagnose PAH, die Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung, der Ausschluss assoziierter Erkrankungen und die Erstellung eines individuellen Behandlungsplans (66), (67).

Aufgrund der Krankheitskomplexität, der insgesamt geringen Prävalenz von PAH und der Notwendigkeit von Erfahrung mit spezifischen Diagnostik- Tools und Therapiestrategien, sollten die Diagnostik und Versorgung von PAH- Patientinnen und Patienten in spezialisierten Zentren oder zumindest unter deren Supervision durchgeführt werden (33).

Um die Diagnose IPAH stellen zu können, müssen alle anderen bekannten Faktoren, die eine kausale Rolle in der Pathobiologie der Erkrankung spielen können ausgeschlossen werden (67).

1.3.7.1 Symptome und klinische Hinweise

Die Symptomatik der PAH ist unspezifisch und sehr variabel. Säuglinge fallen mit Trinkschwäche, Erbrechen und Gedeihstörung auf, während bei Schulkindern Belastungsdyspnoe, Synkopen und Angina Pectoris- Symptome dominieren (68), (67), (35). Die klinischen Symptome der PAH korrelieren meist mit dem Grad der Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes (PAP) und dem Zustand des RV (69).

Das häufigste Symptom der PAH ist die Belastungsdyspnoe. Sie tritt auf, wenn der rechte Ventrikel nicht dazu in der Lage ist, das Herzzeitvolumen (HZV) bei Anstrengung zu erhöhen. Im fortgeschrittenen Stadium können auch Symptome der Rechtsherzinsuffizienz, wie Beinödeme, Hepatosplenomegalie und Aszites, und eine Ruhedyspnoe auftreten (66), (67). Bei Patientinnen und Patienten mit Eisenmenger- Syndrom kann man eine Zyanose und deren Komplikationen, wie z.B. Trommelschlägelfinger und Uhrglasnägel beobachten (66).

Bei der Auskultation findet sich bei PAH typischerweise ein pulmonaler Ejektionsklick, der vom dilatierten Truncus Pulmonalis ausgeht. Außerdem ein paukender zweiter Herzton, ein Holosystolikum bei Trikuspidalklappeninsuffizienz und ein Diastolikum bei Pulmonalklappeninsuffizienz (66).

1.3.7.2 Funktionelle Klassifizierung

Tabelle 4:

Funktionelle WHO- Klassifikation der PH (modifiziert nach Rubin 2004 (70))

Klasse I	Patientinnen und Patienten mit PAH, aber ohne Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Moderate körperliche Aktivität verursacht keine inadäquate Dyspnoe oder Erschöpfung, keine Angina pectoris oder Kollapsneigung.
Klasse II	Patientinnen und Patienten mit PAH, die zu einer leichten Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit führt. In Ruhe bestehen keine Symptome. Moderate körperliche Aktivität führt zu inadäquater Dyspnoe oder Erschöpfung, Angina pectoris oder Kollapsneigung.
Klasse III	Patientinnen und Patienten mit PAH, die zu einer deutlichen Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit führt. In Ruhe bestehen keine Symptome. Leichte körperliche Aktivität führt zu inadäquater Dyspnoe oder Erschöpfung, Angina pectoris oder Kollapsneigung.
Klasse IV	Patientinnen und Patienten mit PAH, die zu einer starken Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit führt. Die Patientinnen und Patienten sind zu keinerlei körperlicher Aktivität ohne dem Auftreten von Symptomen in der Lage und sie zeigen Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Erschöpfung können auch in Ruhe auftreten. Die Beschwerden verstärken sich bei jeglicher körperlicher Aktivität.

Tabelle 5:

Funktionelle Klassifikation der New York Heart Association (NYHA, modifiziert nach Hoppe 2005 (71))

NYHA I	Keine Symptome bei moderater körperlicher Aktivität.
NYHA II	Symptome bei moderater körperlicher Aktivität. Leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit.
NYHA III	Symptome bei leichter körperlicher Aktivität. Deutliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit.
NYHA IV	Symptome bei geringster körperlicher Aktivität oder in Ruhe.

1.3.7.3 Elektrokardiographie (EKG)

Im EKG zeigt sich häufig eine Abweichung der Herzachse nach rechts (= pathologisch, wenn nach dem Säuglingsalter), eine Dilatation des RA und eine Hypertrophie des RV mit sekundären T-Wellen-Veränderungen. Während das Auftreten ventrikulärer Tachykardien bei PH sehr selten ist, treten supraventrikuläre Tachykardien häufiger auf (72). Die beschriebenen EKG-Veränderungen können wichtige Hinweise auf das Vorliegen, nicht aber auf den Schweregrad einer PH liefern. Allerdings schließt ein normales EKG das Vorliegen einer PH nicht aus (67).

1.3.7.4 Thoraxröntgen

Zum Zeitpunkt der Diagnose weisen 90% der Erwachsenen mit IPAH-Veränderungen im Thoraxröntgen auf (72). Typische Veränderungen bei PH umfassen eine Vergrößerung des RA und RV, eine Dilatation der zentralen Lungenarterien und, je nach pulmonalem Blutfluss, variable Veränderungen an den peripheren Lungenfeldern (67), (68). Das Thoraxröntgen ist außerdem ein wichtiges Tool zum Ausschluss von Skelettanomalien, parenchymalen Lungenerkrankungen und venöser PH bei Linksherz-Erkrankungen, die zum Lungenödem führen (68), (67). Das Ausmaß der radiologischen Veränderungen muss allerdings nicht mit dem Schweregrad der PH korrelieren (67).

1.3.7.5 Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) gilt sowohl für die primäre Bestätigung bei Verdacht auf PH, als auch für das initiale Screening bei erhöhtem Erkrankungsrisiko als nicht- invasive Untersuchungsmethode der ersten Wahl. Ihre Anwendung ist kostengünstig und flächendeckend verfügbar. Mit Hilfe der TTE ist es möglich, potentielle Erkrankungsursachen (wie z. B. linksventrikuläre Erkrankungen oder kongenitale Herzvitien) zu identifizieren, die rechtsventrikuläre Funktion zu bestimmen und assoziierte Komorbiditäten zu erkennen (73), (74).

Zusätzlich ist die TTE eine wichtige Untersuchung zur Verlaufskontrolle, deren Durchführung alle 3 – 6 Monate empfohlen wird. Bei Änderungen der Therapie oder des klinischen Zustandsbildes sollte sie entsprechend häufiger durchgeführt werden (74). Da Kinder im Gegensatz zu Erwachsenen eine sehr variable Körpergröße aufweisen und Unterschiede hinsichtlich der Pathophysiologie der Erkrankung bestehen, unterscheiden sich die Referenzwerte der verwendeten TTE- Variablen und deren Aussagekraft in der Diagnostik der pädiatrischen PAH (75). Die Validität der transthorakalen RV- Echokardiographie in der klinischen Praxis der Pädiatrie ist nach wie vor limitiert, da es weitreichend an Standardisierungen fehlt. Um eine möglichst aussagekräftige Untersuchung zu gewährleisten, sollte ein spezifisches TTE- Protokoll verwendet und übermäßiges Vertrauen in eine einzelne TTE- Variable vermieden werden (74).

Das Hauptaugenmerk der TTE bei PAH liegt auf der Schätzung der pulmonalarteriellen Druckverhältnisse und der Beurteilung von Geometrie und Funktion des RV. Außerdem ist eine Evaluierung bezüglich der Funktion des LV und aller Herzklappen erforderlich (74).

- *Perikarderguss (PE)*

Das Auftreten eines PE bei Erwachsenen mit PH ist mit einer schlechteren Langzeitprognose assoziiert (4).

Zum jetzigen Zeitpunkt sind allerdings keine Daten bezüglich des Einflusses eines PE auf die Mortalität bei pädiatrischer PH verfügbar. Dennoch sollte diesbezüglich in der Diagnostik eine exakte Evaluierung durchgeführt werden (74).

- *RA*

Eine Vergrößerung des RA weist in Verbindung mit einer Wölbung des interatrialen Septums von rechts nach links auf eine verminderte Compliance des RV und/oder auf einen erhöhten mittleren rechts-atrialen Druck (mRAP) bei Erwachsenen hin (76). Zurzeit sind keine Daten zur Vergrößerung des RA bei Kindern mit PH verfügbar, echokardiographische Messungen am RA sollten dennoch durchgeführt werden (74).

Die echokardiographische Vermessung des RA bei Kindern mit PAH stellt das Kerngebiet dieser Diplomarbeit dar. Daher möchte ich an dieser Stelle auf Kapitel 2 verweisen, in dem sehr genau darauf eingegangen wird.

- *Schätzung des PAP*

Ein zentraler Bestandteil von Screening und Kontrolluntersuchungen ist die Bestimmung des PAP mit Hilfe der Doppler Echokardiographie und der vereinfachten Bernoulli-Gleichung (Druckunterschied \sim Geschwindigkeit) (77).

Bei Vorliegen einer Trikuspidalinsuffizienz (TI) repräsentiert der Regurgitations-Jet über der Trikuspidalklappe den Druckgradienten zwischen dem RV und dem RA.

Die Schätzung des systolischen pulmonalarteriellen Druckes (SPAP) basiert auf der Messung der Maximalgeschwindigkeit dieses Regurgitations-Jets, welche bei fehlender rechtsventrikulärer Ausflusstrakt-Obstruktion den rechtsventrikulären systolischen Druck (RVSP) und somit den SPAP reflektiert (77).

Um den SPAP korrekt quantifizieren zu können, muss zu der vereinfachten Bernoulli Gleichung der mittlere rechtsatriale Druck (mRAP) addiert werden. Dieser kann durch eine Vielzahl von Methoden abgeschätzt werden, z.B. durch die Weite und das Ausmaß des inspiratorischen Kollapses der Vena cava inferior (IVC) (78).

$$RVSP = SPAP = 4 \times (TR \max)^2 + mRAP \quad (79)$$

Der mittlere PAP (mPAP) kann vom SPAP abgeleitet werden:

$$mPAP = 0,61 \times SPAP + 2 \text{ mm Hg} \quad (74)$$

Mit Hilfe dieser Formel kann die Doppler- Echokardiographie, entsprechend der geltenden Definition der PH als $mPAP > 25 \text{ mm Hg}$ und $PVR \text{ Index} > 3 \text{ Wood Units}$, den Verdacht auf PH erhärten. Liegen TR- Geschwindigkeitswerte $> 3,4 \text{ m/s}$, entsprechend einem $SPAP > 50 \text{ mm Hg}$ in Ruhe, vor, ist die Wahrscheinlichkeit einer PAH bei Erwachsenen sehr hoch (74).

Bei der Durchführung dieser Untersuchungen sollte der CW- Doppler- Strahl parallel zum Regurgitationsstrom ausgerichtet werden. Außerdem sollten multiple Transducer- Positionen verwendet werden, um die höchste Geschwindigkeit aufzuzeichnen und so eine Unterschätzung der Regurgitationsgeschwindigkeit zu vermeiden (80).

An Erwachsenen durchgeführte Studien zeigten, dass diese Methode der SPAP- Abschätzung linear mit hämodynamischen Messungen im Rahmen von Herzkatheter Untersuchungen (HKU) korreliert (77), (81).

Vor Kurzem wurde eine prospektive Studie an pädiatrischen PAH- Patientinnen und Patienten durchgeführt, bei der die echokardiographische Schätzung des SPAP mit den Messergebnissen der HKU verglichen wurde. Diese zeigte allerdings, dass sowohl Über- als auch Unterschätzungen des RV Druckes auftraten und dass die Messung der TI- Geschwindigkeit bei Kindern mit erhöhten rechtsventrikulären Drücken fehleranfällig ist (82).

Wurde mittels Continuous wave (CW)- Doppler eine Pulmonalinsuffizienz (PI) festgestellt, ist es möglich, den $mPAP$ und den enddiastolischen PAP ($dPAP$) über das Maximum (früh- diastolisch) und Minimum (end- diastolisch) der Regurgitationsgeschwindigkeit über der Pulmonalklappe abzuschätzen. Auch hierbei wird die vereinfachte Bernoulli Gleichung verwendet (83).

Trotz der vielen Vorteile der nicht- invasiven Bestimmung der rechtsventrikulären Hämodynamik, bleibt der Goldstandard zur Bestimmung hämodynamischer Parameter nach wie vor die Herzkatheteruntersuchung (HKU) (84).

- *Longitudinale systolische Funktion des RV*

- Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE):

Die TAPSE wird mittels M- Mode- Echokardiographie im 4- Kammer- Blick gemessen. Sie reflektiert die systolische longitudinale Verschiebung des Trikuspidalklappenannulus in Richtung Apex (85). Da die TAPSE von Frühgeborenen bis zu gesunden Erwachsenen mit dem Alter und dem Wachstum ansteigt, erscheint sie als entwicklungs- abhängige Variable (86). Die Referenzwerte für gesunde Kinder wurden bereits implementiert (87). Bei Erwachsenen mit PH ist ein TAPSE- Wert < 18 mm mit vermehrter rechtsventrikulärer Dysfunktion und höherer Mortalität assoziiert (88). Je älter die Kinder und Jugendlichen mit PH werden, sprich je länger der RV der erhöhten Druckbelastung ausgesetzt ist, desto niedriger sind auch die TAPSE Werte im Vergleich mit jenen von gesunden Probandinnen und Probanden (89). Trotz der Schwierigkeit den genauen Beginn der PH bei einzelnen Patientinnen und Patienten zu bestimmen, könnte eine Verminderung der TAPSE auf eine Verschlechterung der rechtsventrikulären systolischen Funktion hinweisen (74). Der große Vorteil der TAPSE ist die einfache und reproduzierbare Messmethode. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass sie weder die segmentale RV Funktion und Kontraktilität mit einbezieht, noch die radiäre systolische Funktion, die bei starker RV- Hypertrophie einen signifikanten Beitrag zur rechtsventrikulären Ejektion leistet (74).

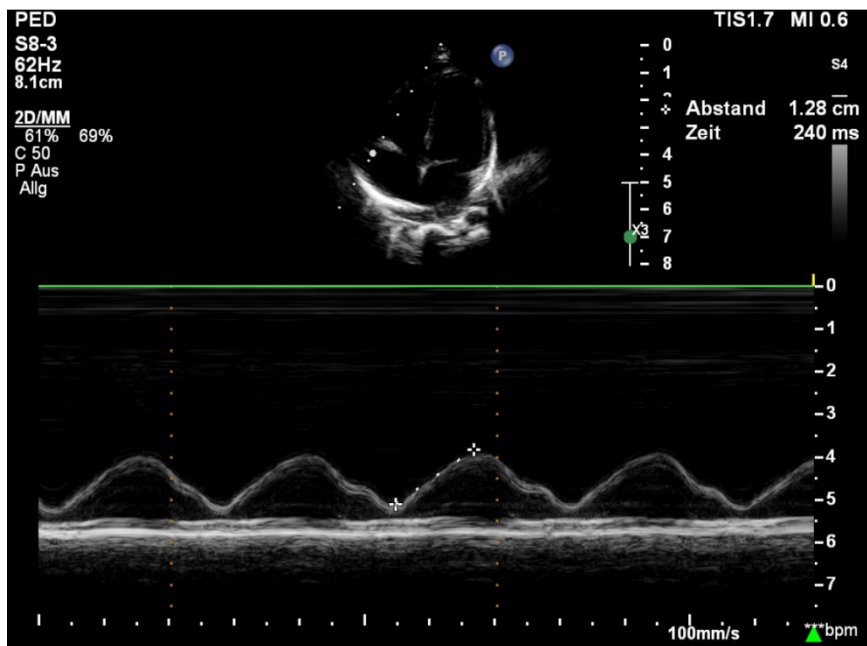


Abbildung 3: TAPSE in M- Mode Echokardiographie im apikalen 4- Kammerblick: 6- jähriger Bub mit primärer PAH

- *Deformations- Bildgebung (2D strain und strain Rate)*

„strain“ ist das englische Wort für Deformierung und beschreibt die Länge des Gewebes im Vergleich zur Ursprungslänge.

$S = \text{Änderung der Länge} / \text{Ursprungs- Länge}$ und wird in Prozent angegeben. Strain pro Zeiteinheit ergibt die sogenannte „strain rate“, welche in s^{-1} angegeben wird.

Strain und strain rate können einerseits mittels Gewebedoppler, andererseits mittels Speckle- Tracking erhoben werden (90).

Es ist bekannt, dass Messungen der Deformation ein hilfreiches Instrument zur Quantifizierung der globalen und regionalen RV Funktion bei Erwachsenen sind (91). Die globale systolische RV Maximal- Deformierung und Deformierungsrate bei Erwachsenen mit PH zeigte sich im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe signifikant erniedrigt (92). Fine et al. konnten demonstrieren, dass die longitudinale RV Deformierung ein leistungsstarkes Tool zur Vorhersage des klinischen Verlaufs bei Erwachsenen mit PH darstellt (93). Die Normwerte sind von Geschlecht und Alter abhängig (94). Evaluierungen bezüglich der Validität der 2D Deformierungs- Messungen bei Kindern mit PH sind vielversprechend, benötigen allerdings weitere Recherche (79).

- *3D Echokardiographie*

Die mittels 3D Echokardiographie durchgeführten Messungen von RV Volumen und EF korrelieren gut mit Messungen dieser Parameter mittels MRT. Diese Korrelation konnte sowohl bei Kindern (95), als auch bei Erwachsenen (96), (97) bewiesen werden. Die Anwendung der 3D Echokardiographie ist allerdings stark von geeigneten akustischen Fenstern abhängig. Daher ist sie wegen mangelhafter Bildqualität nur bei etwa 50% der untersuchten Patientinnen und Patienten anwendbar (98). Es wird empfohlen, dass unter der Voraussetzung einer adäquaten Bildqualität, das RV Remodeling mittels 3D Echokardiographie bemessen wird (99).

- *Das Verhältnis der Dauer von Systole zu Diastole (S/D Ratio)*

Mit Hilfe des TI- Jets ist es möglich, das Verhältnis der Dauer von Systole/ Diastole bei PH- Patientinnen und Patienten zu messen. Bei einer Verschlechterung der RV Funktion

nimmt die Dauer der Systole auf Kosten der Diastole zu, was zu einem erhöhten S/D Verhältnis führt (74).

Alkon et al. fanden heraus, dass ein S/D Verhältnis $> 1,4$ invers mit dem Überleben von Kindern mit PH korreliert (100). Ein Benefit dieser Untersuchung ist, dass das S/D Verhältnis nicht von der Herzgröße abhängt, was einen wichtigen Vorteil bei Heranwachsenden darstellt (74).

- *Gewebedoppler- Geschwindigkeiten (tissue Doppler imaging = TDI)*

Mit Hilfe des TDI werden Geschwindigkeiten des Myokards gemessen. Dies erlaubt eine quantitative Messung der systolischen RV Funktion. Da Gewebeschwindigkeiten mit dem Alter variieren, können die Normwerte von Erwachsenen nicht auf Kinder übertragen werden (74). Bei Kindern mit PAH- CHD ist die maximale systolische Geschwindigkeit auf Höhe des Trikuspidalklappenannulus (S') signifikant beeinträchtigt. Je länger die Erkrankung andauert, desto niedriger erscheinen auch die S' Werte (101). Bei pädiatrischen PAH- CHD- Patientinnen und Patienten konnte eine gute Korrelation der RV TDI Variablen mit hämodynamischen Messungen bewiesen werden. Es wird empfohlen TDI Messungen bei der Verlaufskontrolle von pädiatrischen IPAH- Patientinnen und Patienten durchzuführen (102).

- *Das Verhältnis des Durchmessers von RV/ LV (RV-to-LV diameter ratio)*

Aufgrund des erhöhten Druckes im RV bei PH, flacht das interventrikuläre Septum in der Systole ab. Das RV/LV Verhältnis kombiniert die Messung der Größe des RV mit dem Ausmaß des septalen Shifts (74).

Der Quotient des Durchmessers des RV zum LV ist bei Kindern mit PH deutlich höher als bei Kontrollpatientinnen und -patienten. Ein Verhältnis > 1 ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen bei pädiatrischer PH verknüpft (103).

Eine Limitation dieser Messung ist die eventuell veränderte RV Größe bei PAH- CHD infolge systemisch- pulmonaler Shunts (74).

Durch den erhöhten Druck im RV biegt sich das interventrikuläre Septum am Ende der Systole in Richtung des LV. Dies führt zu einer Änderung der Konfiguration des LV. Der LV- Exzentrizitätsindex wird durch das Verhältnis zwischen dem anteroposterioren Durchmesser des LV und dem septolateralen Durchmesser auf Höhe der Papillarmuskeln

bestimmt (79), (104). Ein LV- Exzentrizitätsindex > 1 ist pathologisch, korreliert mit invasiven Messungen des PAP und ist mit einem ungünstigen klinischen Verlauf bei Erwachsenen mit IPAH assoziiert (4), (105).

- *Messungen der pulmonalen Flussgeschwindigkeit (PAAT = pulmonary artery acceleration time)*

Die PAAT beschreibt das Intervall vom Beginn der Ejektion bis zur maximalen Flussgeschwindigkeit in Mikrosekunden. Sie kann zur Schätzung des rechtsventrikulären Druckes und des SPAP herangezogen werden (106). Die Ermittlung der PAAT erfolgt unter Einsatz eines pulsed wave (PW) - Dopplers im rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOD) proximal der Pulmonalklappe. Eine Limitation dieser Untersuchung ist deren Abhängigkeit von der Herzfrequenz und der RV Funktion (74).

1.3.7.6 Lungenfunktionstests

Wenn die Kinder alt bzw. reif genug sind, um kooperieren zu können, sollte bei Diagnosestellung ein Lungenfunktionstest oder eine Ganzkörper- Plethysmographie durchgeführt werden. Hiermit ist es möglich, eine zugrunde liegende oder gleichzeitig auftretende Atemwegs- oder Lungenparenchymerkrankung auszuschließen (67).

1.3.7.7 Funktionelle Tests

Zur Untersuchung der Belastbarkeit, zur Prognoseabschätzung und zur Therapieüberwachung sollten serienmäßig kardiopulmonale Belastbarkeitstests und der 6 Minuten Gehstest (6 MWT) durchgeführt werden. Sind die erkrankten Kinder alt bzw. reif genug mitzuarbeiten, ist es hiermit möglich, objektive Messungen durchzuführen und diese mit altersentsprechenden Kontrollgruppen zu vergleichen (67).

1.3.7.8 Untersuchungen im Schlaflabor

Bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf bzw. Prädisposition für eine schlafbezogene Atemstörung und speziell bei jenen mit schlechtem Ansprechen auf die zielgerichtete PH- Medikation, sollte eine Polysomnographie durchgeführt werden. Diese

kann zusätzliche Informationen liefern und direkte therapeutische Auswirkungen haben (67), (107), (108).

1.3.7.9 Computertomographie (CT) des Thorax/ CT Angiographie

Eine CT sollte im Rahmen der initialen Diagnostik bei Verdacht auf PH durchgeführt werden. Sie zeigt eine hohe Sensitivität bei der Beurteilung des Lungenparenchyms und mittels CT Angiographie auch bei der Beurteilung der Pulmonalarterien. Daher wird sie zur Abklärung von parenchymalen Lungenerkrankungen, chronisch- thrombembolischer PH (CTEPH), pulmonaler veno- okklusiver Erkrankung (PVOD) und anatomischen Obstruktionen, die der Entstehung der PH zugrunde liegen können, herangezogen (67), (68).

1.3.7.10 Kardiale Magnetresonanztomographie (MRT)

Trotz der enormen Fortschritte der quantitativen Echokardiographie, bleibt die kardiale MRT nach wie vor der Goldstandard zur Evaluierung des RV (33).

Sie bietet die Möglichkeit, neben Ventrikelgröße, -funktion, Myokardmasse, Wölbung des interventrikulären Septums und Myokardvitalität, auch Schlag/ Flussvolumina, sowie die Lungenperfusion zu beurteilen (68), (109).

Problematisch ist, dass die MRT bei jungen Kindern meist unter Sedierung oder Allgemeinnarkose durchgeführt werden muss. Da bei Kindern mit PH ein hohes Risiko für das Auftreten einer kardialen Dekompensation besteht, ist die Durchführung einer Sedierung bzw. Allgemeinnarkose mit einem erheblichen Risiko verbunden (110). Aus diesem Grund ist es notwendig, vor der Untersuchung den Nutzen der zusätzlichen Informationsgewinnung mit dem Risiko der Anästhesie abzuwägen. Ist keine Narkose notwendig, wird die Durchführung der MRT bei Verdacht auf PH bzw. bei bestätigter PH als Teil des Diagnostik- Algorithmus und zur Verlaufskontrolle empfohlen (111).

1.3.7.11 Herzkatheter Untersuchung (HKU) mit Testung der pulmonalen Vasoreagibilität (AVT)

Zur definitiven Diagnosestellung sind invasive Messungen der Hämodynamik und die Testung der akuten Gefäßreagibilität (AVT) mittels HKU nach wie vor Goldstandard (112).

Die Ziele der HKU bei Kindern mit PH umfassen: 1. Die Bestätigung der Diagnose und die Abschätzung des Schweregrades der Erkrankung; 2. Die Überprüfung der Antwort auf die Applikation pulmonaler Vasodilatoren vor Therapiebeginn; 3. Die Evaluierung bezüglich Therapiewirksamkeit bzw. der Notwendigkeit einer Therapieänderung; 4. Den Ausschluss anderer, potentiell behandelbarer Diagnosen; 5. Die Abschätzung der Operabilität als Teil der Abklärung von Patientinnen und Patienten mit kongenitalen systemisch- pulmonalen Shunts; 6. Die Mithilfe an der Evaluierung bezüglich Eignung für eine Herz- oder Herz-Lungen- Transplantation (33).

Die diagnostische HKU von Kindern mit Verdacht auf PH schließt sowohl eine Rechtsherzkatheter-, als auch eine Linksherzkatheter- Untersuchung ein. Sie sollte möglichst vor dem Beginn einer gezielten Therapie in einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden (112), (33).

Zunächst sollte eine Basis- Hämodynamik erfasst werden (RAP, RVP, PAP (systolisch, diastolisch, Mittelwert), Lungenkapillaren- Verschlussdruck (PCWP, zum Ausschluss postkapillärer PH), HZV (mittels Thermodilution oder Fick- Methode), PVR, systemischer Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung (obere und untere Hohlvene, RV, PA, systemische Arterien)). Die Messungen der Basis Hämodynamik sollten unter Ruhebedingungen und physiologischem Gasaustausch erfolgen (112), (68).

Im Anschluss sollte eine Testung der pulmonalen Gefäßreagibilität zur Überprüfung der Antwort des pulmonalen Gefäßbettes auf Lungen- spezifische Vasodilatoren (bei Kindern vorzugsweise mit Stickstoffmonoxid) erfolgen. Diese Untersuchung wird einerseits durchgeführt, um bei Kindern mit IPAH oder HPAH die Wirksamkeit einer Langzeit- Therapie mit Kalziumantagonisten und die Prognose abzuschätzen, andererseits um bei Kindern mit PAH- CHD die Operabilität zu evaluieren (33), (112).

Ein Nachteil der invasiven HKU ist, dass deren Durchführung bei den meisten Kindern < 15 Jahren nur unter Sedierung oder Allgemeinnarkose möglich ist. Generell wird empfohlen die HKU unter leichter bis moderater Sedierung durchzuführen, da eine Allgemeinnarkose mit mechanischer Beatmung die hämodynamischen Messungen stark beeinflusst und ein erhebliches Risiko für die jungen Patientinnen und Patienten darstellt (112).

Die Komplikationsrate der HKU mit oder ohne Anästhesie ist bei Kindern augenscheinlich höher als bei Erwachsenen (113). Aus diesem Grund ist es notwendig, Nutzen und Risiko dieser invasiven Untersuchung sorgfältig abzuwägen und die Versorgung von Kindern mit PH erfahrenen Zentren zu überlassen (112).

1.3.7.12 Ventilations-/ Perfusionsszintigraphie der Lunge (V/Q Scan)

Die Szintigraphie ist ein sehr sensitives Verfahren zur Detektion von Perfusionsausfällen im Rahmen rezidivierender Thrombembolien der Lunge. Daher ist sie bei Erwachsenen die Methode der Wahl um eine potentiell behandelbare chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) auszuschließen (114). Da die CTEPH eine sehr niedrige Inzidenz bei Kindern aufweist (38), sollte diese Untersuchung nicht als Screening- Tool, sondern nur bei konkretem Verdacht durchgeführt werden (67).

1.3.7.13 Abdomen- Sonographie

Das Auftreten einer portopulmonalen Hypertension bei Kindern ist ebenfalls selten (115). Kann allerdings keine Ursache für das Auftreten der PAH ausgeforscht werden, sollte eine Abdomen Sonographie durchgeführt werden, um eine Leberzirrhose und/ oder portale Hypertonie auszuschließen (67).

1.3.7.14 Labortests und immunologisches Screening

Da nur wenige Daten bezüglich der Verwendung von Labortests bei der Abklärung der pädiatrischen PAH vorliegen, ist deren Zweckmäßigkeit unklar.

Standardlaboruntersuchungen umfassen die Untersuchung von großem Blutbild, Eisenstatus, Vitamin B12- und Folsäure Status, Nieren-, Leber- und Schilddrüsenwerten, Gerinnung, Troponin T und die Durchführung eines HIV- Tests. Außerdem die

Untersuchung der Biomarker BNP (brain- natriuretic peptide) und NT- pro BNP. Des Weiteren sollten immunologische Marker, wie ANA, anti- ds DNA und anti- Sm bestimmt werden (67).

Wie auch bei Erwachsenen besteht für die laborchemische Messung von BNP und NT- pro BNP, zur Überwachung des Schweregrades der pädiatrischen PAH, die größte Evidenz (116).

1.3.7.15 Gentests

Die Durchführung einer genetische Testung und Beratung wird für Familien mit Kindern mit IPAH oder HPAH empfohlen. (67).

1.3.8 Therapie

PAH stellt nach wie vor eine nicht- heilbare Erkrankung dar, die zu einer großen Morbidität und Mortalität bei Kindern führt. Die Therapie kann in allgemeine Therapiemaßnahmen, zielgerichtete medikamentöse Therapien und operative Therapieoptionen gegliedert werden. Allgemeine Therapieziele sind die Aufhaltung der Krankheitsprogredienz, die Verbesserung der Symptomatik und die Verbesserung der Lebensqualität (68), (117), (118).

Vor allem durch die Entwicklung zielgerichteter medikamentöser Therapien und durch aggressive Therapie- Strategien konnte die Prognose der PAH bei Kindern verbessert werden. Deren Anwendung bei Kindern basiert jedoch meist auf Erfahrung bzw. auf Daten von Studien an Erwachsenen, da bisher nur wenige klinische Studien an pädiatrischen Patientinnen und Patienten durchgeführt wurden (117).

Die Wirkung der spezifischen pulmonalen Vasodilatoren beruht auf der Beeinflussung von 3 Haupt- Pathogenese- Pfaden: dem NO/cGMP- Pfad, dem Endothelin- Pfad und dem Prostazyklin- Pfad. Sie sollen durch eine Minderung der pulmonalen Vasokonstriktion zu einer Senkung des pulmonalen Druckes führen. Des Weiteren soll die hierdurch bewirkte Reduktion der rechtsventrikulären Nachlast eine begleitende Rechtsherzinsuffizienz verbessern bzw. vermeiden (68), (118).

Wie bereits erwähnt, ist die Datenlage bei Kindern spärlich. Daher besteht lediglich für die Anwendung von Bosentan und Sildenafil eine Zulassung zur Behandlung der PAH im Kindesalter. Alle anderen Medikamente werden off- label eingesetzt (117).

Vor dem Einleiten der Therapie sollte eine Risikostratifizierung vorgenommen werden, anhand derer die Einteilung der Patientinnen und Patienten in eine Gruppe mit „niedrigerem Risiko“ und in eine Gruppe mit „höherem Risiko“ erfolgt. Die hierfür verwendeten Kriterien sind: Rechtsherzinsuffizienz, Symptom- Progression, Synkope, Gedeihstörung, funktionelle WHO- Klasse, Biomarker, Echokardiographie und Hämodynamik. Die Durchführung einer Risikostratifizierung ist ein notwendiges Tool zur Prognoseabschätzung und Therapieentscheidung (68), (117).

- *PAH- CHD*

Bei korrigierbaren Herzfehlern ist die zeitnahe operative Korrektur essentiell, um ein irreversibles Remodeling der pulmonalen Gefäße zu verhindern. Folglich werden Korrekturoperationen bzw. palliative Operationen bei CHD und relevantem systemisch-pulmonalen Shunt meist innerhalb der ersten 6 Lebensmonate durchgeführt, um den RV vor Druckbelastung zu schützen (54).

Nichtsdestotrotz wurde bei 7,4% der Erwachsenen mit CHD über das Auftreten von PAH nach erfolgreicher Korrekturoperation berichtet (119).

Ist es bereits zum Auftreten eines Eisenmenger- Syndroms gekommen, ist die Durchführung eines Defektverschlusses mit erhöhter Mortalität verbunden und daher kontraindiziert (120).

- *IPAH/ HPAH*

Bei diesen Formen der PAH gibt es keine kausalen Therapieoptionen. Aufgrund der raschen Progression der Erkrankung sollte dennoch zügig nach Diagnosestellung eine Therapie eingeleitet werden (68).

Zur Behandlung wird ein von Experten entwickelter, pragmatischer Therapie- Algorithmus empfohlen, der für Kinder, die an IPAH leiden am Geeigneten erscheint (117).

(Siehe Abbildung 4).

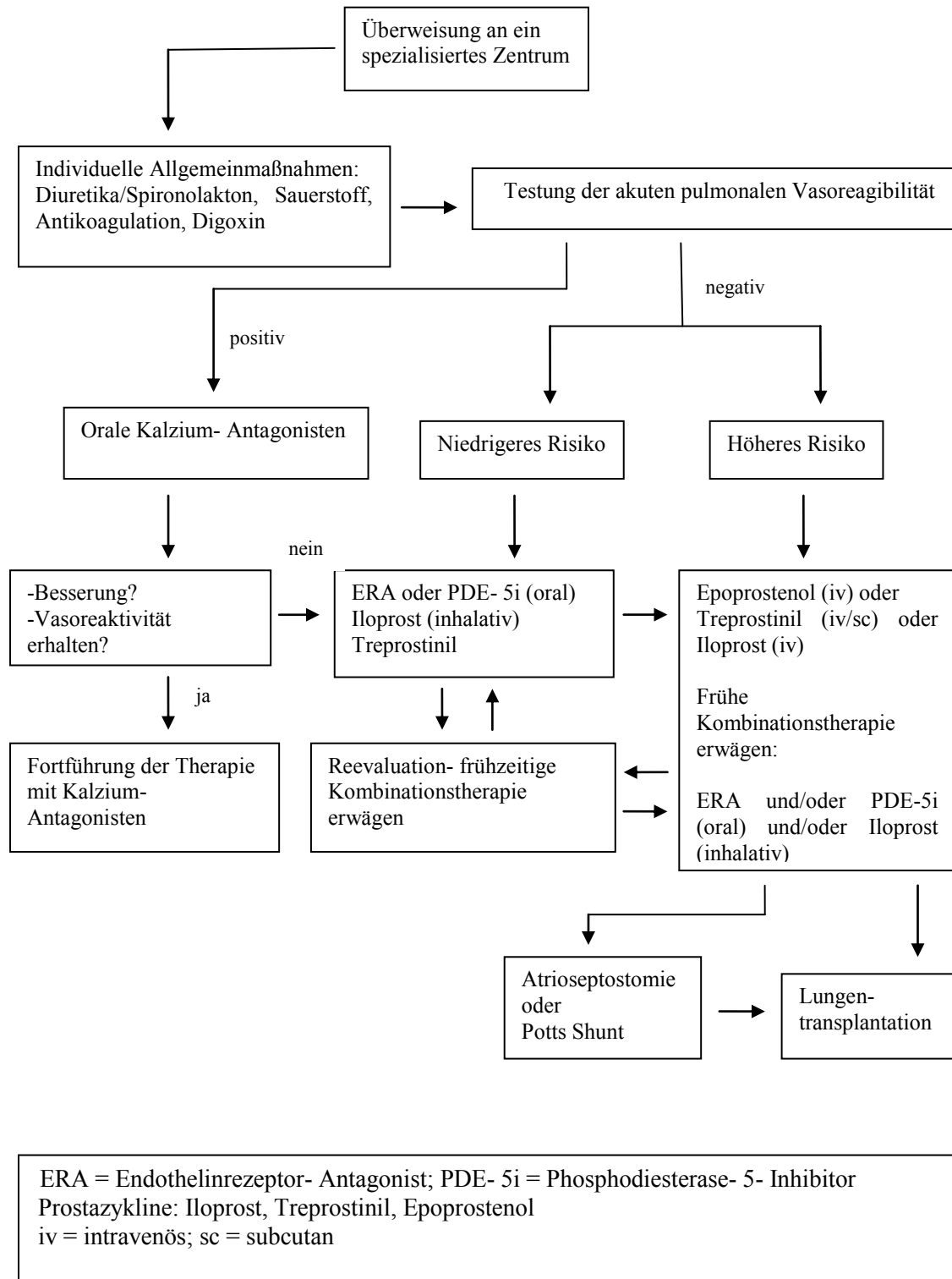


Abbildung 4:
 Therapie- Algorithmus für pädiatrische PAH- Patientinnen und Patienten (modifiziert nach Ivy 2013 (117))

2 Material und Methoden

2.1 Patientinnen- und Patientenkollektiv

Das Patientinnen- und Patientenkollektiv umfasste insgesamt 587 Kinder und Jugendliche zwischen 0 und 18 Jahren. Diese wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 bestand aus 545 vollkommen herzgesunden Kindern (249 Mädchen, 296 Buben). Die Gruppe umfasste Kinder vom Säuglings- bis ins junge Erwachsenenalter (Alter zwischen 1 Tag und 18,9 Jahren). Ausgeschlossen wurden Kinder und Jugendliche mit Deformitäten der Brust bzw. Deformitäten der Brustwirbelsäule, sowie mit Chromosomenmutationen. Gruppe 2 bestand aus 42 Patientinnen und Patienten mit pulmonalarterieller Druckerhöhung (20 Mädchen, 22 Buben). Die Kinder dieser Gruppe litten alle an sekundärer PAH aufgrund eines angeborenen Herzfehlers (31). Das Alter der Kinder dieser Gruppe betrug zwischen 12 Tagen und 18,2 Jahren. Das mittlere Alter betrug 5,5 Jahre. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit posttrikuspidalen Links- rechts Shunts, wie sie bei VSD und AVSD auftreten, jedoch keine mit isoliertem ASD. Außerdem wurden Kinder mit schwerwiegender Atrioventrikularklappen- Regurgitation und Konduit- Regurgitation ausgeschlossen. Die jeweils vorliegenden kongenitalen Herzfehler wurden bei allen Kindern bei einem mittleren Alter von 5,6 Monaten operativ saniert. Keiner der Patientinnen und Patienten litt an einem Eisenmenger Syndrom und alle befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchungen in einem klinisch stabilen Allgemeinzustand.

Die Erhebung der Daten und die echokardiographische Untersuchung der Kinder erfolgte im Rahmen von Routineuntersuchungen an der Kinderkardiologie des LKH Graz und wurde durch die Forschungsgruppe von Univ. Prof. Dr. Köstenberger durchgeführt. Die Messungen an gesunden Patientinnen und Patienten wurden zwischen Jänner 2014 und März 2015 durchgeführt, die an PAH- CHD- Patientinnen und Patienten zwischen April 2008 und Februar 2015.

2.2 Studienaufbau

2.2.1 Echokardiographie

Die transthorakalen echokardiographischen Untersuchungen wurden mit handelsüblichen Systemen durchgeführt (Sonos iE33, USA, Philips, Andover, Mass) und es wurden, je nach Größe und Gewicht der Patientinnen und Patienten, Schallköpfe mit 5-1, 8-3 und 12-4 MHz verwendet.

Die Messungen am RA erfolgten im apikalen 4- Kammerblick. Um diesen einstellen zu können wird die Patientin/ der Patient zuerst in Linksseitenlage positioniert und der Herzspitzenstoß palpiert. Dann wird hier der Schallkopf, dessen Nase in Richtung linker Schulter zeigt, so aufgesetzt, dass er im rechten Winkel zur langen Herzachse liegt. Bei dieser Einstellung wird das rechte Herz am Bildschirm auf der linken Seite abgebildet und es können alle vier Herzkammern und auch die Herzklappen gut beurteilt werden.

Nun erfolgten die Abmessungen am RA: 1. die Länge des RA: Diese wird durch die Distanz zwischen dem Apex des RA und dem Zentrum des Trikuspidalklappenannulus am Ende der Systole definiert. 2. die Breite des RA: Diese wird durch die Distanz zwischen der rechtsatrialen freien Wand und dem interatrialen Septum am Ende der Systole definiert. 3. die Fläche des RA: Diese wird am Ende der Systole (größtes Volumen) gemessen, indem man das RA von der lateralen Seite des Trikuspidalklappenannulus zur septalen Seite entlang des Endokards umfährt. Die IVC, SVC und das rechte Herzohr werden hierbei nicht berücksichtigt (siehe Abbildung 5).

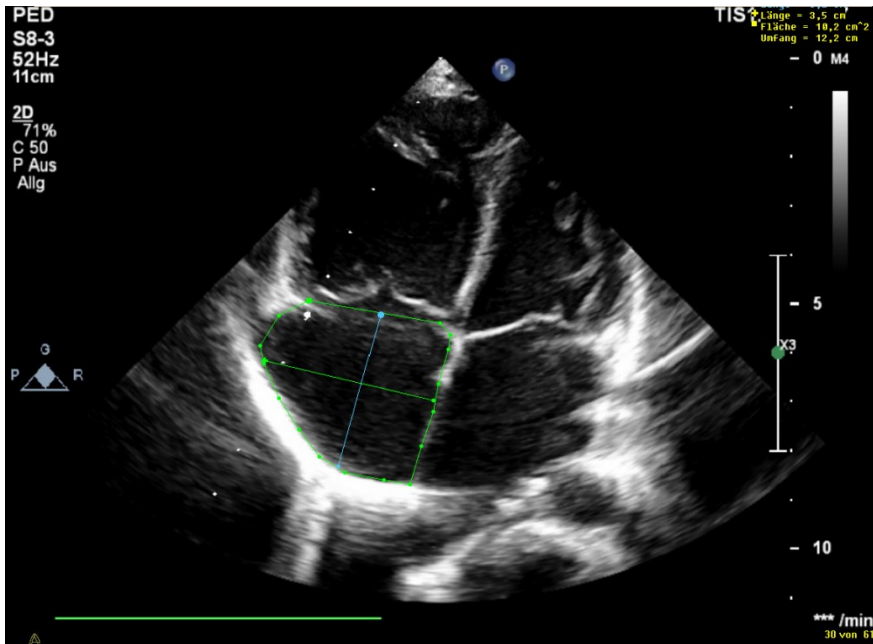


Abbildung 5: 2D Echokardiographie- Messungen von Länge, Breite und Fläche des RA im 4-Kammerblick: 6- jähriger Bub mit primärer PAH .

Um die Variabilität zu minimieren wurde bei der Durchführung der Messungen ein striktes Protokoll zur Bildgewinnung angewandt. Vor der Untersuchung wurden das Alter, das KG und die KL eruiert. Die Bilder wurden digital aufgenommen und später mittels einer speziellen Software (Xcelera Echo; Philips Medical Systems, Eindhoven, The Netherlands) analysiert.

2.2.2 Auswertung und statistische Analyse

Um eine Datenanalyse zu ermöglichen, erfolgte die Erstellung einer Datenbank. In diese wurden neben der Länge, Breite und Fläche des RA noch das Alter, das Geschlecht, die Größe und das Gewicht der Patientinnen und Patienten eingetragen.

Für die genaue Auswertung und die statistische Analyse wurden die Daten danach in Microsoft Office Excel 2007 transferiert. Hier erfolgte wiederum die Einteilung in zwei Gruppen, um die Daten herzgesunder Kinder mit den Daten der an PAH leidenden Kindern vergleichen zu können. Die zwei Gruppen wurden weiterführend in jeweils 7 Altersgruppen unterteilt (< 1 Jahr, 1- 3 Jahre, 4- 6 Jahre, 7- 9 Jahre, 10- 12 Jahre, 13- 15 Jahre und 16- 19 Jahre). Anschließend wurden bei der gesunden Kontrollgruppe die

altersgruppen- entsprechenden Mittelwerte und Standardabweichungen der Länge, Breite und Fläche des RA berechnet. In gleicher Weise wurden auch die Mittelwerte der RA-Parameter der PAH- Gruppe berechnet.

Nun erfolgte der Vergleich der RA- Parameter der beiden Studiengruppen. Um die Abweichung der RA- Parameter der PAH- Gruppe von den Mittelwerten der gesunden Kontrollgruppe zu veranschaulichen, wurden zur Standardisierung sogenannte Z- Scores berechnet. Diese zeigen um wie viele Standardabweichungen die Werte der PAH- Gruppe von den Mittelwerten der gesunden Kontrollgruppe abweichen.

Um die Signifikanz (p - Wert $< 0,001$) der Veränderungen der Größe des RA bei pulmonalarterieller Druckbelastung aufzuzeigen, wurde anschließend ein Zweistichproben-T- Test durchgeführt. Da die Studiengruppe der PAH- Patientinnen und Patienten klein war, wurde zur Verdeutlichung der praktischen Relevanz der Veränderungen die Effektstärke mit Hilfe der Bravais- Pearson- Korrelation r berechnet.

2.3 Ethik

Die retrospektive Studie wurde im Sinne der ethischen Forderungen und Richtlinien durchgeführt und wurde von der Ethikkommission der medizinischen Universität Graz genehmigt (EK- Nummer: 28-513 ex 15/16).

Da die Messungen am rechten Vorhof im Rahmen von echokardiographischen Routineuntersuchungen durchgeführt wurden, entstand für die Patientinnen und Patienten weder zusätzliche Belastung, noch zusätzlicher Zeitaufwand.

Alle Patientinnen- und Patientendaten wurden mit einem numerischen Code anonymisiert. Die Patientinnen und Patienten wurden, bezogen auf das Alter und den Umstand gesund/krank, den Gruppen zugeordnet und ausgewertet. Auf die Originaldaten hatten nur autorisierte Personen Zugriff.

3 Ergebnisse

3.1 Die Normwerte der Parameter des RA herzgesunder Kinder

Die 545 herzgesunden Kinder wurden in 7 Altersgruppen unterteilt und die entsprechenden Normwerte für die Länge, die Breite und die Fläche des RA erstellt. Anschließend wurden aus den vorhandenen Werten innerhalb einer Altersgruppe der Mittelwert und das jeweilige 95%-Konfidenzintervall berechnet.

Wie erwartet, stiegen bei der gesunden Kontrollgruppe wachstumsbedingt alle untersuchten rechtsatrialen Variablen mit zunehmendem Alter in nicht- linearer Weise an. Die Länge des RA reichte von einem Mittelwert von $1,87 \pm 0,68$ cm bei Säuglingen bis $4,25 \pm 0,8$ cm bei Adoleszenten. Die Breite des RA reichte von einem Mittelwert von $1,75 \pm 0,58$ cm bei Säuglingen bis $3,85 \pm 0,77$ cm bei Adoleszenten. Die Fläche des RA reichte von einem Mittelwert von $2,97 \pm 2,09$ cm² bei Säuglingen bis $14,76 \pm 5,63$ cm² bei Adoleszenten (siehe Tabellen 6, 7 und 8).

Altersgruppe	MW RA Länge (cm)	- 2 SD	+ 2 SD
< 1 Jahr	1,87	1,19	2,55
1-3 Jahre	2,59	1,92	3,28
4-6 Jahre	2,91	2,35	3,51
7-9 Jahre	3,35	2,74	3,98
10-12 Jahre	3,53	2,75	4,30
13-15 Jahre	4,03	3,10	4,97
16-19 Jahre	4,25	3,47	5,07

Tabelle 6: Referenzwerte für herzgesunde Probandinnen und Probanden: Für jede Altersgruppe wurde die durchschnittliche Atrium-Länge und die Standardabweichung berechnet.

Altersgruppe	MW RA Breite (cm)	- 2 SD	+ 2 SD
< 1 Jahr	1,75	1,17	2,33
1-3 Jahre	2,38	1,86	2,89
4-6 Jahre	2,67	2,11	3,24
7-9 Jahre	3,06	2,52	3,64
10-12 Jahre	3,26	2,65	3,91
13-15 Jahre	3,62	2,88	4,34
16-19 Jahre	3,85	3,08	4,63

Tabelle 7: Referenzwerte für herzgesunde Probandinnen und Probanden: Für jede Altersgruppe wurde die durchschnittliche Atrium-Breite und die Standardabweichung berechnet.

Altersgruppe	MW RA Fläche (cm²)	- 2 SD	+ 2 SD
< 1 Jahr	2,97	0,88	5,06
1-3 Jahre	5,53	2,89	8,20
4-6 Jahre	6,82	4,09	9,69
7-9 Jahre	9,01	5,49	12,59
10-12 Jahre	10,41	6,60	14,32
13-15 Jahre	12,87	8,05	17,64
16-19 Jahre	14,76	9,35	20,61

Tabelle 8: Referenzwerte für herzgesunde Probandinnen und Probanden: Für jede Altersgruppe wurde die durchschnittliche Atrium-Fläche und die Standardabweichung berechnet.

3.2 Die Parameter des RA bei Kindern und Jugendlichen mit PAH im Vergleich mit den Normwerten herzgesunder Kinder

Die 42 Patientinnen und Patienten der PAH- Gruppe wurden ebenfalls in 7 Altersgruppen unterteilt und es wurden dieselben Variablen gemessen wie bei der gesunden Kontrollgruppe. Anschließend wurde innerhalb einer Altersgruppe jeweils der Mittelwert berechnet.

Bei den PAH- Patientinnen und Patienten reichten die Mittelwerte der Länge des RA von 2,47 cm bei Säuglingen bis 5,99 cm bei jungen Erwachsenen. Die Mittelwerte der Breite des RA reichten von 2,24 cm bei Säuglingen bis 5,51 cm bei jungen Erwachsenen. Die Mittelwerte der Fläche des RA reichten von 4,82 cm² bei Säuglingen bis 27,67 cm² bei jungen Erwachsenen (siehe Tabellen 9, 10, 11).

Durch die chronische Druckbelastung ist bei pädiatrischen PAH- Patientinnen und Patienten eine zunehmende Vergrößerung des RA im Vergleich zur altersentsprechenden gesunden Kontrollgruppe zu erwarten.

Bei den PAH- Patientinnen und Patienten im ersten Lebensjahr lagen die Länge, die Breite und die Fläche des RA noch im 95%- Konfidenzintervall der altersentsprechenden Kontrollgruppe. Bei der Altersgruppe von 1- 3 Jahren zeigte sich bei der Fläche und der Breite jedoch bereits eine Überschreitung des 95%- Konfidenzintervalls. Ab der Altersgruppe von 4– 6 Jahren lagen alle 3 Parameter außerhalb des 95%- Konfidenzintervalls. Diese Vergrößerung der Länge, Breite und Fläche des RA im

Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich durchgehend bis zur Altersgruppe der Adoleszenten. Einzige Ausnahme stellte die Altersgruppe der 13- 15 Jährigen dar, welche jedoch aufgrund einer einzelnen Testperson in dieser Gruppe nicht aussagekräftig war. Besonders in der Altersgruppe der 16- 19 jährigen PAH- Patientinnen und Patienten übertraten alle 3 Parameter des RA das 95%- Konfidenzintervall beträchtlich (siehe Abbildungen 6, 7, 8).

Zur Veranschaulichung dieser Vergrößerungen des RA bei PAH- Patientinnen und Patienten wurden sogenannte Z- Scores berechnet. Diese stellen die Veränderungen der Variablen des RA der PAH- Studiengruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe in Standardabweichungen dar. Die Mittelwerte der Z- Scores der Länge des RA reichten von 1,76 bei Kindern < 1 Jahr bis 4,37 bei Adoleszenten. Die Mittelwerte der Z- Scores der Breite des RA reichten von 1,70 bei Kindern < 1 Jahr bis 4,27 bei Adoleszenten. Jene der Fläche des RA reichten von 1,76 bei Kindern < 1 Jahr bis 4,59 bei Adoleszenten (siehe Tabellen 9, 10, 11).

Der Zweistichproben- T- Test zur Signifikanz- Analyse zeigte, dass alle Parameter der pädiatrischen PAH- Patientinnen und Patienten eine statistisch signifikante Abweichung von der gesunden Kontrollgruppe aufwiesen (p- Wert < 0,001). Einzige Ausnahme stellten hierbei die Variablen der Altersgruppe der 13- 15 Jährigen dar, welche aber, wie bereits erwähnt, aufgrund einer einzigen Testperson in dieser Altersgruppe vernachlässigbar sind (siehe Tabelle 9, 10, 11).

Die zuletzt durchgeführte Analyse der Effektstärke mittels Bravais- Pearson- Korrelation r zeigte, dass die Veränderungen der RA- Parameter der Gruppe der 13- 15 jährigen PAH- Patientinnen und Patienten eine niedrige Effektstärke aufwiesen ($r = 0,1$, nur eine Testperson in dieser Altersgruppe). Die Veränderungen der RA Parameter der Gruppe der < 1 jährigen PAH- Patientinnen und Patienten wiesen eine mittlere Effektstärke auf ($r = 0,3$). Alle Veränderungen der RA- Parameter der übrigen Altersgruppen wiesen eine hohe Effektstärke auf ($r = 0,5$). Dieser hohe Effekt zeigte sich besonders deutlich in der Gruppe der Adoleszenten.

Altersgruppe	Anzahl	MW RA Länge (cm)	Z – Score MW Länge	Signifikanz p- Wert
< 1 Jahr	9	2,47	1,76	< 0,001
1 - 3 Jahre	5	3,26	1,96	< 0,001
4 - 6 Jahre	8	3,64	2,52	< 0,001
7 - 9 Jahre	7	4,20	2,73	< 0,001
10 - 12 Jahre	5	4,50	2,52	< 0,001
13 - 15 Jahre	1	4,77	1,58	0.120
16 - 19 Jahre	7	5,99	4,37	< 0,001

Tabelle 9: Errechnete Mittelwerte, Z- Scores und Signifikanz der Länge des RA für die jeweiligen Altersgruppen bei Patientinnen und Patienten mit PAH.

Altersgruppe	Anzahl	MW RA Breite (cm)	MW Z – Score Breite	Signifikanz p- Wert
< 1 Jahr	9	2,24	1,70	< 0,001
1 - 3 Jahre	5	3,11	2,88	< 0,001
4 - 6 Jahre	8	3,42	2,64	< 0,001
7 - 9 Jahre	7	3,89	2,97	< 0,001
10 - 12 Jahre	5	4,05	2,50	< 0,001
13 - 15 Jahre	1	4,51	2,45	0.017
16 - 19 Jahre	7	5,51	4,27	< 0,001

Tabelle 10: Errechnete Mittelwerte, Z- Scores und Signifikanz der Breite des RA für die jeweiligen Altersgruppen bei Patientinnen und Patienten mit PAH.

Altersgruppe	Anzahl	MW RA Fläche (cm ²)	MW Z – Score Fläche	Signifikanz p- Wert
< 1 Jahr	9	4,82	1,76	< 0,001
1 - 3 Jahre	5	9,41	2,92	< 0,001
4 - 6 Jahre	8	10,74	2,80	< 0,001
7 - 9 Jahre	7	14,11	2,88	< 0,001
10 - 12 Jahre	5	16,72	3,27	< 0,001
13 - 15 Jahre	1	17,80	2,05	0.045
16 - 19 Jahre	7	27,67	4,59	< 0,001

Tabelle 11: Errechnete Mittelwerte, Z- Scores und Signifikanz der Fläche des RA für die jeweiligen Altersgruppen bei Patientinnen und Patienten mit PAH.

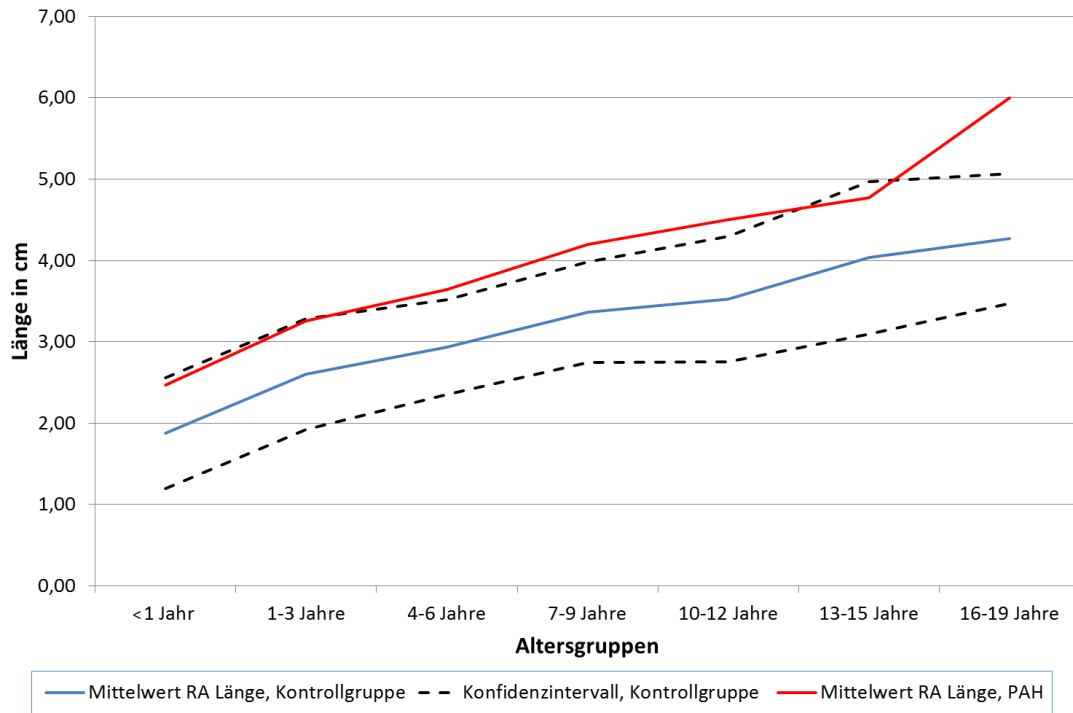


Abbildung 6: Die Graphik zeigt eine Veranschaulichung der Länge des RA von PAH-Patientinnen und Patienten im Vergleich zu herzgesunden Kindern und Adoleszenten.

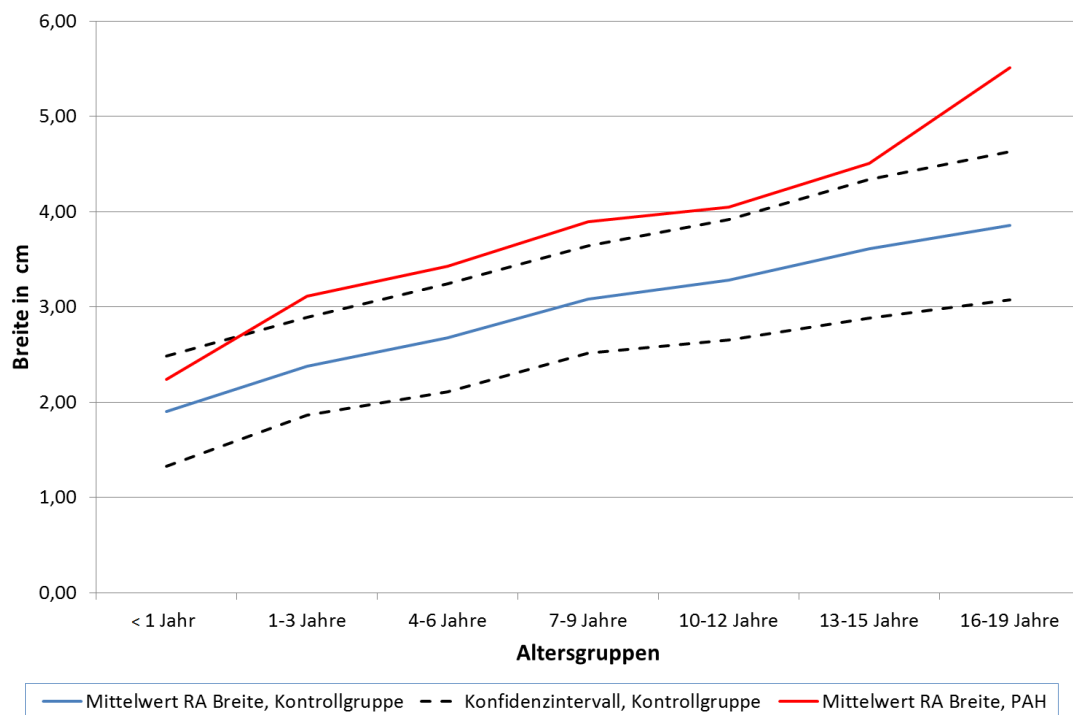


Abbildung 7: Die Graphik zeigt einer Veranschaulichung der Breite des RA von PAH-Patientinnen und Patienten im Vergleich zu herzgesunden Kindern und Adoleszenten.

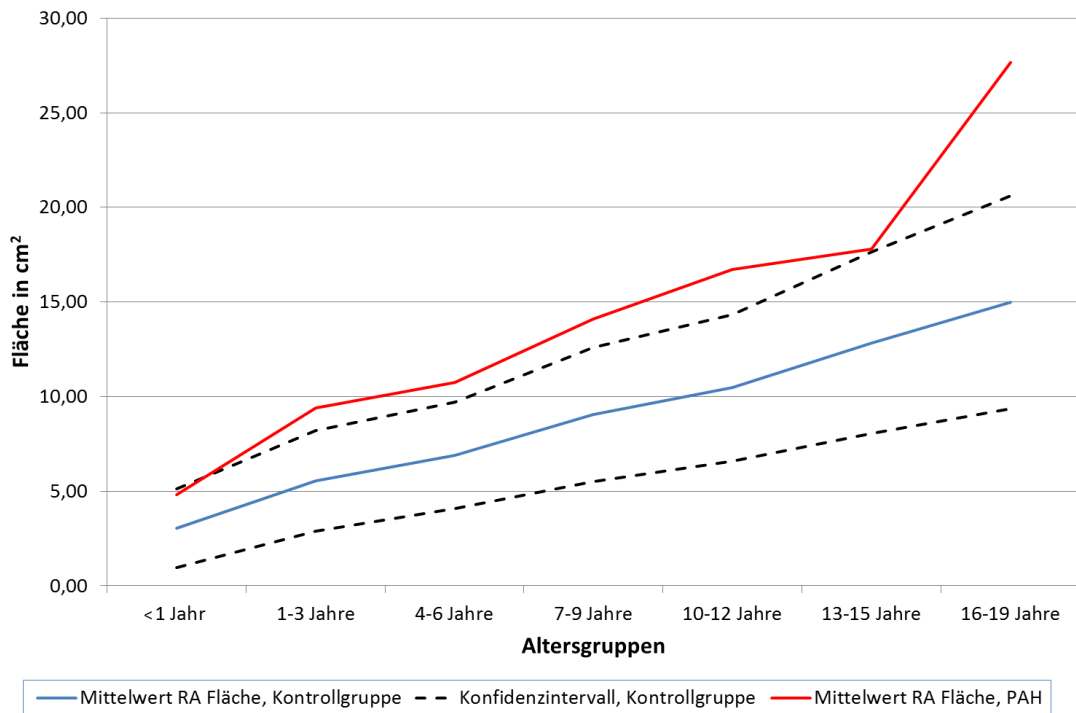


Abbildung 8: Die Graphik zeigt eine Veranschaulichung der Fläche des RA von PAH-Patientinnen und Patienten im Vergleich zu herzgesunden Kindern und Adoleszenten.

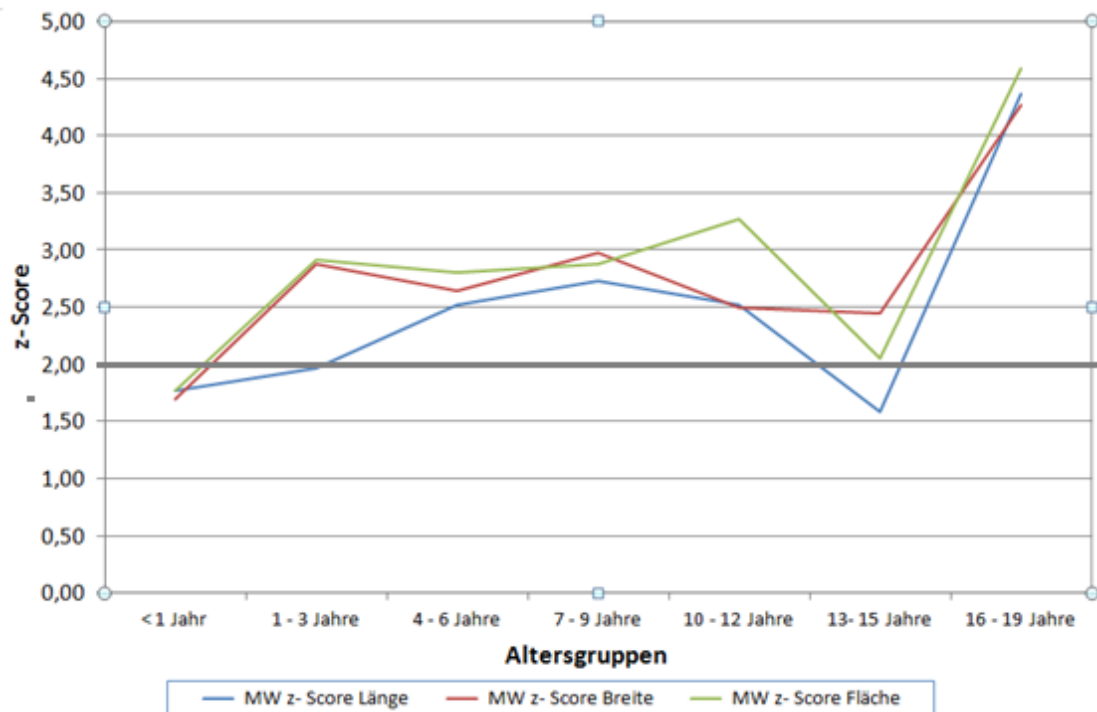


Abbildung 9: Die Graphik zeigt einen Vergleich der altersentsprechenden Z- Scores von Länge, Breite und Fläche des RA

4 Diskussion

Die Messungen der Größe des RV sind ein wichtiger Untersuchungsbestandteil bei Druck- oder Volumenbelastung des rechten Herzens. Aufgrund der retrosternalen Lage und der komplexen Morphologie des RV sind die Messungen der Struktur des RV mittels 2D Echokardiographie allerdings eine Herausforderung (18). Aus diesem Grund wurde der hohe Stellenwert der echokardiographischen Messungen am RA zunehmend erkannt (1), (2), (4), (76). Die Darstellung des RA im apikalen Vierkammerblick ist einfach durchzuführen. In diesem Schallfenster können die Länge, die Breite und die Fläche desselben endsystolisch gemessen bzw. berechnet werden (5), (121).

Das normale RA ist eine dünne, ovale Struktur. Bei geschlossener Trikuspidalklappe dient das RA als Reservoir für den Rückfluss aus den systemischen Venen und es beeinflusst die rechtsventrikuläre Funktion als passives Rohr in der frühen Diastole und als aktives Rohr in der späten Diastole (9). PAH ist mit einer Verminderung der Reservoirfunktion und einer Erhöhung der Leitungsfunktion des RA assoziiert (122), (9), (123). Außerdem dilatiert es bei chronischer Druckbelastung im Laufe der Zeit und repräsentiert somit eine Verminderung der Compliance und der diastolischen Funktion des RV (79).

Bei Studien an Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass die Variablen des RA die rechtsventrikuläre Funktion reflektieren können und dass die Größe des RA eine starke Assoziation mit dem Outcome und der Mortalitätsrate bei PAH aufweist (4), (2), (124), (125). Bustamante- Lambarta et al. fanden heraus, dass bei Erwachsenen IPAH-Patientinnen und Patienten eine Fläche des RA $> 20 \text{ cm}^2$ als pathologisch gilt und eine Fläche $> 27 \text{ cm}^2$ mit einer erhöhten Todes- und Transplantationsrate assoziiert ist (76).

Bisher wurden allerdings nur wenige Studien veröffentlicht, welche sich mit der echokardiographischen Vermessung des RA bei pädiatrischen PAH- Patientinnen und Patienten beschäftigten (1), (2). Cantinotti et al. veröffentlichten erstmals pädiatrische Nomogramme für intrakardiale Strukturen (6). Zusätzlich untermauerten sie auch die Wichtigkeit der Bestimmung der Größe des RA von Kindern mit Druck- oder Volumenbelastung des rechten Herzens (6). Im Jahr 2015 wurden schließlich altersbezogene Normwerte des RA für gesunde Kinder etabliert (126). Entsprechende Daten von Kindern

mit PAH wurden jedoch bisher nicht erhoben. Kassem et al. fanden heraus, dass vergrößerte RA- Parameter mit einer erhöhten Todesrate bzw. einer erhöhten Rate an Transplantationen bei Kindern mit PH einhergehen (1). Des Weiteren demonstrierten Ploegstra et al., dass die Größe des RA mit der funktionellen WHO- Klassifizierung und mit hämodynamischen Parametern bei Kindern mit PAH korreliert (2).

Da bei pädiatrischen PAH- Patientinnen und Patienten die Daten bezüglich der Aussagekraft der Dilatation des RA zur Abschätzung der Prognose unvollständig sind, sollte diese Arbeit neue Erkenntnisse über diese Messmethode und ihre Ergebnisse bei Kindern und Jugendlichen mit PAH liefern.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zuerst altersabhängige Normwerte der Größe des RA erstellt. Anschließend wurden diese mit den altersentsprechenden Werten von Kindern und Jugendlichen mit PAH verglichen, um zu zeigen, dass es bei Patientinnen und Patienten mit chronischer rechtsventrikulärer Druckbelastung zu einer Vergrößerung des RA kommt. Bei der gesunden Kontrollgruppe stiegen die Parameter des RA erwartungsgemäß vom Säuglings- bis ins junge Erwachsenenalter wachstumsbedingt an. Die Werte der gesunden Adoleszenten zeigten große Ähnlichkeit mit den Referenzwerten für Erwachsene (5).

Bei den Kindern und Jugendlichen mit PAH zeigten sich die Messwerte des RA im Vergleich zu gesunden Kindern deutlich erhöht. Die Breite und die Fläche des RA befanden sich bereits nach Vollendung des ersten Lebensjahres außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls der gesunden Kontrollgruppe. Ab der Gruppe der 4 bis 6 Jährigen lagen alle 3 Parameter außerhalb des 95%- Konfidenzintervalls. Diese Abweichungen der Parameter der PAH- Patientinnen und Patienten konnten mit Hilfe von Z- Scores auch numerisch dargestellt werden. Hervorzuheben ist, dass bei der Gruppe der 16 bis 18-jährigen Adoleszenten ein steiler Anstieg aller 3 Messwerte zu erkennen ist. Bei dieser Gruppe wiesen die Z- Scores von Länge, Breite und Fläche des RA einen Wert > 4 auf, was eine Überschreitung der Werte der gesunden Kontrollgruppe über 4 Standardabweichungen bedeutet. Dieses Ergebnis könnte auf eine zunehmende Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion mit steigendem Alter deuten.

Die statistisch hochsignifikanten Veränderungen der Parameter der PAH- Studiengruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe konnten des Weiteren durch einen

Zweistichproben- T- Test untermauert werden. Der Ausreißer der Studiengruppe der 13-15 Jährigen ist darauf zurückzuführen, dass es in dieser Gruppe nur eine einzige Testperson gab.

5 Limitationen

Die Anzahl von 42 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern mit pädiatrischer PAH ist zu klein, um die Validität der echokardiographischen Messungen am RA für die Diagnostik und Verlaufskontrolle in der pädiatrischen Kardiologie zu belegen. Weiters handelt es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Datenanalyse, was deren Validität zusätzlich limitiert.

6 Schlussfolgerung

Die Größe und die Fläche des RA können mit Hilfe der Echokardiographie einfach, zeitsparend und kostengünstig vermessen werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit beweisen die Hypothese, dass das RA von Kindern und Jugendlichen mit PAH im Vergleich zu herzgesunden Kontrollpatientinnen und -patienten vergrößert ist.

Diese Diplomarbeit könnte somit einen kleinen Beitrag zur routinemäßigen Implementierung dieser Messmethode in der Kinderkardiologie leisten. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass weitere Forschung und prospektive Studien an Kindern und Jugendlichen mit dieser seltenen Erkrankung notwendig sind, um die Validität dieser Messmethode weiter zu untermauern und sie somit im klinischen Routinebetrieb etablieren zu können.

7 Literaturverzeichnis

1. Kassem E, Humpl T, Friedberg MK. Prognostic significance of 2-dimensional, M-mode, and Doppler echo indices of right ventricular function in children with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* [Internet]. 2013 Jun [cited 2016 Apr 18];165(6):1024–31.
2. Ploegstra MJ, Roofthoof MTR, Douwes JM, Bartelds B, Elzenga NJ, Van De Weerd D, et al. Echocardiography in pediatric pulmonary arterial hypertension: Early study on assessing disease severity and predicting outcome. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;8(1).
3. Grapsa J, Gibbs JSR, Cabrita IZ, Watson GF, Pavlopoulos H, Dawson D, et al. The association of clinical outcome with right atrial and ventricular remodelling in patients with pulmonary arterial hypertension: study with real-time three-dimensional echocardiography. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2012 Aug 1;13(8):666–72.
4. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic Predictors of Adverse Outcomes in Primary Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):7–12.
5. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults : A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography , a registered branch of the European Society of Cardiology , an. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. Elsevier Inc; 2010;23(7):685–713.
6. Cantinotti M, Scalese M, Murzi B, Assanta N, Spadoni I, De Lucia V, et al. Echocardiographic nomograms for chamber diameters and areas in Caucasian children. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2014 Dec [cited 2016 Mar 19];27(12):1279–92.e2.
7. Standring S. *Gray’s Anatomy*. 41st ed. Elsevier; 2016.
8. Mann D, Zipes D, Libby P, Bonow R. *Braunwald’s Heart Disease*. 10th ed. Elsevier Saunders, editor. 2015.
9. Gaynor SL. Reservoir and conduit function of right atrium: impact on right ventricular filling and cardiac output. *AJP Hear Circ Physiol* [Internet]. 2005 Jan 14;288(5):H2140–5.
10. Grant C, Bunnell I, Greene D. The reservoir function of the left atrium during ventricular systole. An angiocardiographic study of atrial stroke volume and work. *Am J Med* [Internet]. 1964 Jul [cited 2016 Oct 22];37:36–43.
11. Hitch DC, Nolan SP. Descriptive analysis of instantaneous left atrial volume--with special reference to left atrial function. *J Surg Res* [Internet]. 1981 Feb [cited 2016 Oct 22];30(2):110–20.
12. Nolan SP, Dixon SH, Fisher RD, Morrow AG. The influence of atrial contraction and mitral valve mechanics on ventricular filing. A study of instantaneous mitral valve flow in vivo. *Am Heart J* [Internet]. 1969 Jun [cited 2016 Oct 22];77(6):784–91.
13. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*. 2006;(C):2–13.
14. Goor D, Lillehei C. *Congenital Malformations of the Heart: Embryology, Anatomy, and Operative Considerations*. 1st ed. Stratton G&, editor. New York; 1975.

15. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part I: Anatomy, Physiology, Aging, and Functional Assessment of the Right Ventricle. *Circulation* [Internet]. 2008 Mar 18;117(11):1436–48.
16. Dell'Italia L. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 1991 Oct [cited 2016 Dec 15];16(10):653–720.
17. Pape H, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie*. 7. Auflage. Thieme, editor. 2014.
18. Brittain EL, Hemnes AR, Keebler M, Lawson M, Byrd BF, DiSalvo T. Right ventricular plasticity and functional imaging. *Pulm Circ* [Internet]. 2012 Jul;2(3):309–26.
19. Sengupta PP, Narula J. RV Form and Function. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013 May;6(5):636–9.
20. Santamore WP, Gray L. Significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. Mechanism and clinical implications. *Chest* [Internet]. 1995 Apr;107(4):1134–45.
21. Zaffran S. Right Ventricular Myocardium Derives From the Anterior Heart Field. *Circ Res* [Internet]. 2004 Aug 6;95(3):261–8.
22. McFadden DG. The Hand1 and Hand2 transcription factors regulate expansion of the embryonic cardiac ventricles in a gene dosage-dependent manner. *Development* [Internet]. 2004 Dec 2;132(1):189–201.
23. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, Mcgoon MD, Meldrum DR, et al. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. *Circulation*. 2006;1883–91.
24. Silbernagl S, Despopoulos A. *Taschenatlas Physiologie* [Internet]. Silbernagl S, Despopoulos A, editors. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007.
25. Koletzko B, editor. *Kinder- und Jugendmedizin* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. 331 p. (Springer-Lehrbuch).
26. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part II: Pathophysiology, Clinical Importance, and Management of Right Ventricular Failure. *Circulation* [Internet]. 2008 Mar 24;117(13):1717–31.
27. Davlouros P a, Niwa K, Webb G, Gatzoulis M a. The right ventricle in congenital heart disease. *Heart*. 2006;92 Suppl 1(February 2007):i27–38.
28. Louie EK, Lin SS, Reynertson SI, Brundage BH, Levitsky S, Rich S. Pressure and Volume Loading of the Right Ventricle Have Opposite Effects on Left Ventricular Ejection Fraction. *Circulation*. 1995;92(4).
29. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386–9.
30. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc; 2013;62(25):D42–50.
31. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Dec;62(25):D34–41.
32. Cerro MJ Del, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Harikrishnan S, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ* [Internet]. University of Chicago PressChicago, IL; 2011 Jan 19 [cited 2016 Apr 19];1(2):286–98.
33. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric

- Pulmonary Hypertension. *Circulation* [Internet]. 2015 Nov 24;132(21):2037–99.
34. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ V., Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 2007 Mar 14;30(1):104–9.
 35. Loon RLE Van, Roofthoof MTR, Osch-gevers M Van, Delhaas T, Strengers JLM, Blom NA, et al. Clinical Characterization of Pediatric Pulmonary Hypertension: Complex Presentation and Diagnosis. *J Pediatr* [Internet]. Mosby, Inc.; 2009;155(2):176–182.e1.
 36. Fraisse A, Jais X, Schleich J, di Filippo S, Maragnès P, Beghetti M, et al. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. *Arch Cardiovasc Dis* [Internet]. 2010 Feb;103(2):66–74.
 37. Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart* [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd and British Cardiovascular Society; 2010 Sep [cited 2016 Oct 6];96(17):1401–6.
 38. Berger RMF, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing Z, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension : a registry study. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2008;379(9815):537–46.
 39. Farber H, Loscalzo J. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Oct 14;351(16):1655–65.
 40. Rubin L. Primary Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 1997 Jan 9 [cited 2016 Oct 9];336(2):111–7.
 41. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An Imbalance between the Excretion of Thromboxane and Prostacyclin Metabolites in Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society ; 1992 Jul 9 [cited 2016 Oct 16];327(2):70–5.
 42. McLaughlin V V., Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. American College of Cardiology Foundation; 2009 Apr;53(17):1573–619.
 43. Giaid A, Saleh D. Reduced Expression of Endothelial Nitric Oxide Synthase in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society ; 1995 Jul 27 [cited 2017 Jan 21];333(4):214–21.
 44. Steudel W, Ichinose F, Huang PL, Hurford WE, Jones RC, Bevan JA, et al. Pulmonary Vasoconstriction and Hypertension in Mice With Targeted Disruption of the Endothelial Nitric Oxide Synthase (NOS 3) Gene. *Circ Res*. 1997;81(1).
 45. Lee SL, Wang WW, Lanzillo JJ, Fanburg BL. Serotonin produces both hyperplasia and hypertrophy of bovine pulmonary artery smooth muscle cells in culture. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 1994;266(1).
 46. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, Raffestin B, Darmon M, Capron F, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* [Internet]. American Society for Clinical Investigation; 2001 Oct [cited 2016 Oct 16];108(8):1141–50.
 47. Herve P, Drouet L, Dosquet C, Launay JM, Rain B, Simonneau G, et al. Primary pulmonary hypertension in a patient with a familial platelet storage pool disease: role of serotonin. *Am J Med* [Internet]. 1990 Jul [cited 2016 Oct 16];89(1):117–20.
 48. Marcos E, Adnot S, Pham MH, Nosjean A, Raffestin B, Hamon M, et al. Serotonin transporter inhibitors protect against hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2003 Aug 15 [cited 2016 Oct 16];168(4):487–93.
 49. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, Raderer M, Stiebellehner L, Vonbank K, et al.

- Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* [Internet]. American Society for Clinical Investigation; 2003 May [cited 2016 Oct 16];111(9):1339–46.
50. Tudor RM, Flook BE, Voelkel NF. Increased gene expression for VEGF and the VEGF receptors KDR/Flk and Flt in lungs exposed to acute or to chronic hypoxia. Modulation of gene expression by nitric oxide. *J Clin Invest* [Internet]. American Society for Clinical Investigation; 1995 Apr [cited 2016 Oct 16];95(4):1798–807.
 51. Fessel JP, Loyd JE, Austin ED. The genetics of pulmonary arterial hypertension in the post- BMRP2 era. *Pulm Circ* [Internet]. 2011 Jul [cited 2016 Oct 22];1(3):305–19.
 52. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* [Internet]. Elsevier; 2000 Sep [cited 2016 Oct 22];67(3):737–44.
 53. Schor, Kriegman, Stanton, Geme S. *Nelson Textbook of pediatrics*. 20th ed. Elsevier, editor. 2015.
 54. Kozlik-Feldmann R, Hansmann G, Bonnet D, Schranz D, Apitz C, Michel-Behnke I. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by. *Heart* [Internet]. 2016 May;102(Suppl 2):ii42-ii48.
 55. D’Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Respir Rev*. 2012;21(126):328–37.
 56. Report of the British Cardiac Society Working Party. Grown-up congenital heart (GUCH) disease: current needs and provision of service for adolescents and adults with congenital heart disease in the UK. *Heart* [Internet]. BMJ Group; 2002 Sep [cited 2016 Nov 15];88 Suppl 1(Suppl 1):i1-14.
 57. Eisenmenger V. Die angeborenen Defecte der Kammerscheidewand des Herzens. *Z Klin Med*. 1897;
 58. Galie N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger’s syndrome [Internet]. Vol. 68, *Drugs*. 2008 [cited 2016 Nov 12]. p. 1049–66.
 59. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 SUPPL.).
 60. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. American College of Cardiology Foundation; 2009 Jun;54(1):S43–54.
 61. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J*. 1998;19(12).
 62. Kidd L, Driscoll DJ, Gersony WM, Hayes CJ, Keane JF, O’Fallon WM, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects. *Circulation* [Internet]. 1993 Feb [cited 2016 Nov 24];87(2 Suppl):I38-51.
 63. Neumayer U, Stone S, Somerville J. Small ventricular septal defects in adults. *Eur Heart J* [Internet]. 1998 Oct [cited 2016 Nov 24];19(10):1573–82.
 64. van Loon RLE, Roofthoof MTR, Hillege HL, ten Harkel ADJ, van Osch-Gevers M, Delhaas T, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension in the Netherlands: Epidemiology and Characterization During the Period 1991 to 2005. *Circulation*

- [Internet]. 2011 Oct 18;124(16):1755–64.
65. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2004;43(12 SUPPL.):S13–24.
 66. Rosenzweig EB, Feinstein JA, Humpl T. Pulmonary arterial hypertension in children: diagnostic work-up and challenges. *Prog Pediatr Cardiol*. 2009;27(1):4–11.
 67. Lammers AE, Apitz C, Zartner P, Hager A, Dubowy K-O, Hansmann G. Diagnostics, monitoring and outpatient care in children with suspected pulmonary hypertension/paediatric pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. *The European Heart* [Internet]. 2016 May;102(Suppl 2):ii1-ii13.
 68. Mebus S, Apitz C, Diller G, Hoepfer M, Miera O, Gorenflo M. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) im Kindes- und Jugendalter. 2015;(1):1–21.
 69. Rosenzweig EB, Widlitz AC, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2004 Jul [cited 2016 Nov 25];38(1):2–22.
 70. Rubin LJ. Introduction. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* [Internet]. 2004 Jul [cited 2016 Nov 25];126(1 SUPPL.):7S–10S.
 71. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* [Internet]. 2005 Aug;94(8):488–509.
 72. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp J-M, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* [Internet]. 2007 Jan [cited 2016 Nov 25];153(1):127–32.
 73. McGoon M, Guterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, Early Detection, and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* [Internet]. 2004 Jul;126(1):14S–34S.
 74. Koestenberger M, Apitz C, Abdul-Khaliq H, Hansmann G. Transthoracic echocardiography for the evaluation of children and adolescents with suspected or confirmed pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. *The European Paediatric Pulmo. Heart* [Internet]. 2016 May;102(Suppl 2):ii14-ii22.
 75. Bossone E, D'Andrea A, D'Alto M, Citro R, Argiento P, Ferrara F, et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: From diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. Elsevier Inc; 2013;26(1):1–14.
 76. Bustamante-Labarta M, Perrone S, de la Fuente RL, Stutzbach P, de la Hoz RP, Torino A, et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2002 Oct [cited 2016 Apr 18];15(10):1160–4.
 77. Yock PG. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*. 1984;70(4).
 78. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol. Excerpta Medica*; 1990;66(4):493–6.
 79. Kirkpatrick EC. Echocardiography in pediatric pulmonary hypertension [Internet]. Vol. 14, *Paediatric Respiratory Reviews*. 2013. p. 157–64.
 80. Fisher MR, Forfia PR, Chamara E, Housten-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler Echocardiography in the Hemodynamic Assessment of Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2009

- Apr;179(7):615–21.
81. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1985 Aug [cited 2016 Nov 21];6(2):359–65.
 82. Groh GK, Levy PT, Holland MR, Murphy JJ, Sekarski TJ, Myers CL, et al. Doppler Echocardiography Inaccurately Estimates Right Ventricular Pressure in Children with Elevated Right Heart Pressure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(2):163–71.
 83. Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A, Sato H, Nanto S, Inoue M. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation*. 1986;74(3).
 84. Harrison A, Hatton N, Ryan JJ. The right ventricle under pressure: evaluating the adaptive and maladaptive changes in the right ventricle in pulmonary arterial hypertension using echocardiography (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ* [Internet]. 2015 Mar;5(1):29–47.
 85. Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(5):443–7.
 86. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, et al. Systolic Right Ventricular Function in Pediatric and Adolescent Patients with Tetralogy of Fallot: Echocardiography versus Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(1):45–52.
 87. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, Gamillscheg A, et al. Right Ventricular Function in Infants, Children and Adolescents: Reference Values of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) in 640 Healthy Patients and Calculation of z Score Values. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. Elsevier Inc; 2009;22(6):715–9.
 88. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid Annular Displacement Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. American Thoracic Society; 2006 Nov [cited 2016 Nov 27];174(9):1034–41.
 89. Koestenberger M, Nagel B, Avian A, Ravekes W, Sorantin E, Cvirn G, et al. Systolic Right Ventricular Function in Children and Young Adults with Pulmonary Artery Hypertension Secondary to Congenital Heart Disease and Tetralogy of Fallot: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) and Magnetic Resonance Imaging Data. *Congenit Heart Dis* [Internet]. 2012 May [cited 2016 Nov 27];7(3):250–8.
 90. Bergler-Klein J, Glaser F, Bartko P, Binder T. Echokardiographie: Stellenwert und Anwendungen in der Kardiologie. *Austrian J Kardiol*. 2013;
 91. Dambrauskaite V, Delcroix M, Claus P, Herbots L, D’hooge J, Bijnens B, et al. Regional Right Ventricular Dysfunction in Chronic Pulmonary Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(10):1172–80.
 92. Li Y, Xie M, Wang X, Lu Q, Fu M. Right ventricular regional and global systolic function is diminished in patients with pulmonary arterial hypertension: a 2-dimensional ultrasound speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. Springer Netherlands; 2013 Mar 6 [cited 2016 Nov 27];29(3):545–51.
 93. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, et al. Outcome Prediction by Quantitative Right Ventricular Function Assessment in 575 Subjects Evaluated for Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2013

- Sep 1;6(5):711–21.
94. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ, et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2010;11(2).
 95. Lu X, Nadvoretzkiy V, Bu L, Stolpen A, Ayres N, Pignatelli RH, et al. Accuracy and Reproducibility of Real-Time Three-Dimensional Echocardiography for Assessment of Right Ventricular Volumes and Ejection Fraction in Children. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2008 Jan;21(1):84–9.
 96. Leibundgut G, Rohner A, Grize L, Bernheim A, Kessel-Schaefer A, Bremerich J, et al. Dynamic assessment of right ventricular volumes and function by real-time three-dimensional echocardiography: a comparison study with magnetic resonance imaging in 100 adult patients. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2010 Feb [cited 2016 Nov 27];23(2):116–26.
 97. Grewal J, Majdalany D, Syed I, Pellikka P, Warnes CA. Three-Dimensional Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Volume and Function in Adult Patients With Congenital Heart Disease: Comparison With Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(2):127–33.
 98. Khoo NS, Young A, Occlshaw C, Cowan B, Zeng ISL, Gentles TL. Assessments of Right Ventricular Volume and Function Using Three-Dimensional Echocardiography in Older Children and Adults With Congenital Heart Disease: Comparison With Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2009 Nov [cited 2016 Nov 27];22(11):1279–88.
 99. Grapsa J, O'Regan DP, Pavlopoulos H, Durighel G, Dawson D, Nihoyannopoulos P. Right ventricular remodelling in pulmonary arterial hypertension with three-dimensional echocardiography: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr* [Internet]. 2010 Jan 1;11(1):64–73.
 100. Vlahos AP, Feinstein JA, Schiller NB, Silverman NH. Extension of Doppler-Derived Echocardiographic Measures of Pulmonary Vascular Resistance to Patients with Moderate or Severe Pulmonary Vascular Disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(6):711–4.
 101. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Avian A, Heinzl B, Fandl A, et al. Tricuspid Annular Peak Systolic Velocity (S') in Children and Young Adults with Pulmonary Artery Hypertension Secondary to Congenital Heart Diseases, and in Those with Repaired Tetralogy of Fallot: Echocardiography and MRI Data. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. Elsevier Inc; 2012 Oct;25(10):1041–9.
 102. Takatsuki S, Nakayama T, Jone P-N, Wagner BD, Naoi K, Ivy DD, et al. Tissue Doppler imaging predicts adverse outcome in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr* [Internet]. 2012 Dec [cited 2016 Nov 28];161(6):1126–31.
 103. Jone P-N, Hinzman J, Wagner BD, Ivy DD, Younoszai A. Right Ventricular to Left Ventricular Diameter Ratio at End-Systole in Evaluating Outcomes in Children with Pulmonary Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(2):172–8.
 104. Ryan T, Petrovic O, Dillon JC, Feigenbaum H, Conley MJ, Armstrong WF. An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1985 Apr [cited 2016 Nov 28];5(4):918–27.
 105. López-Candales A, Rajagopalan N, Kochar M, Gulyasy B, Edelman K. Systolic eccentricity index identifies right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* [Internet]. 2008 Oct 13 [cited 2016 Nov 28];129(3):424–6.
 106. Yared K, Noseworthy P, Weyman AE, McCabe E, Picard MH, Baggish AL.

- Pulmonary Artery Acceleration Time Provides an Accurate Estimate of Systolic Pulmonary Arterial Pressure during Transthoracic Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(6):687–92.
107. O’Driscoll DM, Horne RSC, Davey MJ, Hope SA, Anderson V, Trinder J, et al. Cardiac and sympathetic activation are reduced in children with Down syndrome and sleep disordered breathing. *Sleep* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2016 Nov 28];35(9):1269–75.
 108. Wise MS, Nichols CD, Grigg-Damberger MM, Marcus CL, Witmans MB, Kirk VG, et al. Executive summary of respiratory indications for polysomnography in children: an evidence-based review. *Sleep* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2016 Nov 28];34(3):389–98AW.
 109. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KMJ, Bronzwaer JGF, Spreuwenberg MD, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2007;28(10).
 110. Taylor CJ, Derrick G, McEwan A, Haworth SG, Sury MRJ. Risk of cardiac catheterization under anaesthesia in children with pulmonary hypertension. *Br J Anaesth* [Internet]. Oxford University Press; 2007 May [cited 2016 Nov 30];98(5):657–61.
 111. Latus H, Kuehne T, Beerbaum P, Apitz C, Hansmann G, Muthurangu V, et al. Cardiac MR and CT imaging in children with suspected or confirmed pulmonary hypertension/pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmo. *Heart* [Internet]. 2016 May;102(Suppl 2):ii30-ii35.
 112. Apitz C, Hansmann G, Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmon. *Heart* [Internet]. 2016 May;102(Suppl 2):ii23-ii29.
 113. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of Right Heart Catheterization Procedures in Patients With Pulmonary Hypertension in Experienced Centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2546–52.
 114. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* [Internet]. Society of Nuclear Medicine; 2007 May [cited 2016 Nov 29];48(5):680–4.
 115. Condino AA, Ivy DD, O’Connor JA, Narkewicz MR, Mengshol S, Whitworth JR, et al. Portopulmonary Hypertension in Pediatric Patients. *J Pediatr*. 2005;147(1):20–6.
 116. Pattathu J, Gorenflo M, Hilgendorff A, Koskenvuo JW, Apitz C, Hansmann G, et al. Genetic testing and blood biomarkers in paediatric pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DG. *Heart* [Internet]. 2016 May;102(Suppl 2):ii36-ii41.
 117. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RMF, Bonnet D, Fleming TR, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Dec;62(25):D117–26.
 118. Hansmann G, Apitz C. Treatment of children with pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* [Internet]. 2016 May;102(Suppl 2):ii67-ii85.
 119. van Riel ACMJ, Schuurin MJ, van Hessen ID, Zwinderman AH, Cozijnsen L,

- Reichert CLA, et al. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. *Int J Cardiol* [Internet]. 2014 Jun 15 [cited 2016 Dec 5];174(2):299–305.
120. Steele PM, Fuster V, Cohen M, Ritter DG, McGoon DC. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease--long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation*. 1987;76(5).
 121. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram : A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. Elsevier Inc; 2010;23(5):465–95.
 122. Cioffi G, Desimone G, Mureddu G, Tarantini L, Stefenelli C. Right atrial size and function in patients with pulmonary hypertension associated with disorders of respiratory system or hypoxemia. *Eur J Echocardiogr* [Internet]. 2007 Oct;8(5):322–31.
 123. Sato T, Tsujino I, Oyama-Manabe N, Ohira H, Ito YM, Yamada A, et al. Right atrial volume and phasic function in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2013;168(1):420–6.
 124. Lopez-Candales A, Palm DS, Lopez FR, Perez R, Candales MD. Importance of End-Diastolic Rather than End-Systolic Right Atrial Size in Chronic Pulmonary Hypertension. *Echocardiography*. 2015;32(12):1762–70.
 125. Tonelli AR, Conci D, Tamarappoo BK, Newman J, Dweik RA. Prognostic value of echocardiographic changes in patients with pulmonary arterial hypertension receiving parenteral prostacyclin therapy. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;27(7):733–741.e2.
 126. Koestenberger M, Burmas A, Ravekes W, Avian A, Gamillscheg A, Grangl G, et al. Echocardiographic Reference Values for Right Atrial Size in Children with and without Atrial Septal Defects or Pulmonary Hypertension. *Pediatr Cardiol* [Internet]. Springer US; 2016 Apr 26;37(4):686–95.

