



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Non-invasive diagnosis and follow-up of right ventricular overload

Henkens, I.R.

Citation

Henkens, I. R. (2008, November 20). *Non-invasive diagnosis and follow-up of right ventricular overload*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13265>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/13265>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

X

**SUMMARY, CONCLUSIONS AND FUTURE
PERSPECTIVES
SAMENVATTING, CONCLUSIES EN BLIK OP DE
TOEKOMST**

Summary

Right ventricular overload covers a spectrum ranging from volume overload to pressure overload, and often is a combination of these, compromising cardiac function. The general introduction describes the anatomy of the right ventricle and its role in normal hemodynamics, as well as in pathological hemodynamics due to right ventricular volume and/or pressure overload.

Part I focuses on right ventricular volume overload in adults in whom surgical correction for Fallot's tetralogy was performed in early childhood. Importantly, many adult Fallot patients will require repeated pulmonary valve replacement. We attempted to elucidate which patient characteristics are associated with a more prompt recovery time after surgical replacement. Furthermore, we analyzed what may be expected from pulmonary valve replacement with respect to right ventricular reverse remodeling. We also determined that pulmonary valve replacement has a positive effect on the repolarization characteristics in adult Fallot patients.

Part II goes into right ventricular pressure overload due to pulmonary arterial hypertension. In an animal experimental setup, induction of pulmonary arterial hypertension in rats led to characteristic evolutionary changes in right ventricular morphology and function. We used electrocardiography, echocardiography, and heart catheterization to monitor this chain of events. The documented evolutionary electrocardiographic changes due to right ventricular pressure overload in rats were similar to the abnormalities found in patients with varying degrees of pulmonary arterial hypertension. Based on the hemodynamic abnormalities associated with electrocardiographically detectable abnormalities, we defined electrocardiographic cut-off points for determination of treatment response in pulmonary arterial hypertension patients. Finally, we determined that resting heart rate, reflecting hemodynamics and neurohumoral activation, is a very important marker of prognosis in pulmonary arterial hypertension. Implementing the prognostic value of resting heart rate in clinical decision making may allow for earlier, more tailored additional therapy or (heart-)lung transplantation.

Chapter I is a general introduction to the topics of the thesis: right ventricular volume overload and right ventricular pressure overload are extensively discussed, offering the reader an insight into the normal right ventricular anatomy, pathophysiology of right ventricular volume and pressure overload, accompanying symptoms, diagnosis and follow-up.

Part I

In Chapter II we deal with the recovery time after pulmonary valve replacement in adult patients with a corrected tetralogy of Fallot. Surgical intervention in early childhood generally allows Fallot patients to grow up without major inhibitions. However, the malformed pulmonary valve will in time require replacement due to a combination of stenosis and insufficiency. Pulmonary valve replacement is a relatively straightforward surgical procedure with typically low mortality. We assessed recovery time – defined as the time between surgery and return to work or school – after mortality one of the most important aspects of this intervention for young patients. Importantly, we found that not New York Heart Association functional class or right ventricular function determined recovery time, but rather the patient's age.

In Chapter III we discuss the importance of pre-operative assessment of right ventricular function in adult tetralogy of Fallot patients. In many cases, surgical correction of the right ventricular outflow tract early in life does not allow for adequate long-term repair of the abnormal pulmonary valve. Since residual pulmonary valve stenosis is considered more deleterious to right ventricular function than residual pulmonary valve regurgitation, the surgeon will generally settle for a gradient-free right ventricular outflow tract with pulmonary valve regurgitation. Nevertheless, it is believed that decreased right ventricular function and increased right ventricular dimensions are a consequence of longstanding pulmonary valve regurgitation. However, we observed that the degree of pre-operative pulmonary valve regurgitation is not related to the effect of pulmonary valve replacement. Rather, pre-operative right ventricular dimensions and function predict reverse remodeling and functional improvement after pulmonary valve replacement.

In Chapter IV we explore the potentially beneficial effect of pulmonary valve replacement on myocardial repolarization characteristics in adult patients with tetralogy of Fallot. Cardiac arrhythmias and sudden death are important issues which need to be addressed by physicians caring for these patients. In adult Fallot patients with severely dilated right ventricles, conduction disorders as well as repolarization disorders are thought to predispose to severe ventricular arrhythmias. We found that, as a consequence of pulmonary valve replacement, right ventricular volumes decreased, average depolarization duration decreased, and repolarization characteristics changed towards a more normal pattern. Due to the relatively small number of patients our study was underpowered to

detect a clinically significant effect on the incidence of severe ventricular arrhythmias. Nevertheless, the observed changes suggest that pulmonary valve replacement has a beneficial effect on depolarization duration and repolarization heterogeneity, theoretically decreasing ventricular arrhythmia propensity.

Part II

In Chapter V we determine the evolutionary changes in the right ventricle as a consequence of developing pulmonary arterial hypertension, using an experimental animal setup. As pulmonary vascular resistance progressively rises in the face of ongoing pulmonary artery disease, the right ventricle is required to increase its stroke work order to maintain cardiac output. We studied rats before and 14 and 25 days after administration of monocrotaline, a substance that injures the pulmonary vasculature, inducing pulmonary arterial hypertension. Importantly, on day 14, even before pulmonary arterial hypertension induced right ventricular hypertrophy, the effect of an increased demand in right ventricular stroke work could be detected with a three-dimensional vectorcardiogram, reconstructed from a three-lead body surface ECG. Apparently, three-dimensional electrocardiography is very sensitive to early changes in right ventricular afterload. This finding is of potential use, since the ECG is ubiquitously utilized in everyday medical practice.

In Chapter VI we prove our hypothesis that using a three-dimensional vectorcardiogram, reconstructed from a standard 12-lead body surface ECG, improves detection of increased right ventricular pressure load. The three-dimensional vectorcardiogram renders additional parameters for analysis, among which the ventricular gradient, a mathematical representation of ventricular action potential duration heterogeneity which normally lies within a small range of magnitude and three-dimensional orientation. Using the ventricular gradient indeed improved ECG detection of right ventricular pressure overload significantly in our study population of 72 patients and 144 matched healthy controls. Importantly, much like in our prior experimental animal setup, the three-dimensional vectorcardiogram detected mild to moderate pulmonary arterial hypertension, otherwise misclassified by conventional ECG analysis. Additional MRI studies defined a fair association between the ventricular gradient and right ventricular mass and volume. Ventricular gradient changes in pulmonary arterial hypertension patients likely reflect changes in ventricular action potential duration heterogeneity related to right ventricular remodeling as a result of an increased right ventricular pressure load.

In Chapter VII we discuss the role of the ECG in diagnosis and follow-up of pulmonary arterial hypertension patients. Although inter-individual variation in ECG characteristics may vary widely, intra-individual variation in ECG characteristics over time is usually negligible except for situations in which intercurrent events trigger cardiac damage and/or adaptation. We describe two ECGs of the same patient, before and after development of idiopathic pulmonary arterial hypertension, which gave rise to suspicion of an increased right heart load. Furthermore, we discuss the available literature on specific electrocardiographic details associated with right heart overload. There is now ample evidence to redefine the role of the ECG as a tool for follow-up, as well as for diagnosis of increased right heart load in selected groups of patients at risk for developing pulmonary arterial hypertension.

In Chapter VIII we test our hypothesis that the ECG can be used for follow-up of pulmonary arterial hypertension patients, based on the severity of pulmonary vascular resistance. Although the conventional 12-lead ECG is less sensitive for increased right ventricular afterload than its derived three-dimensional vectorcardiogram, physicians are not equipped to reconstruct, let alone analyze the latter. We therefore focused on the conventional ECG for longitudinal individual monitoring of treatment response. Previous studies indicated that the conventional ECG often does not detect mild-to-moderate pulmonary arterial hypertension, whereas it almost always shows abnormalities in patients with severe pulmonary arterial hypertension. We classified a group of pulmonary arterial hypertension patients according to the presence of mild-to-moderate or severe pulmonary arterial hypertension – defined as a pulmonary vascular resistance below or above 500 dynes·s·cm⁻⁵ (double of the upper limit of normal) at the time of diagnosis. Subsequently, we determined which patients improved, worsened or maintained stable, according to pulmonary vascular resistance measured during repeated right heart catheterization. Importantly, no ECG changes were found in patients who remained stable. However, in patients with mild-to-moderate disease who deteriorated, as well as in patients with severe disease who improved, ECG changes were found consistently. Routine ECG evaluation in patients with established pulmonary arterial hypertension can therefore be an important contribution in the assessment of treatment response.

In Chapter IX we evaluate whether resting heart rate is as important a prognostic marker in pulmonary arterial hypertension as it is in left-sided heart failure. Resting heart rate, reflecting hemodynamics and noradrenergic drive, tends to be higher in patients with little cardiac reserve. We retrospectively analyzed resting ECGs from a cohort of 140 pulmonary arterial hypertension patients, recorded at the time of diagnosis, and after approximately one

and two years of follow-up, for prognostic value in predicting death or the need for (heart-)lung transplantation. Resting heart rate superseded hemodynamic data, and 6-minute walk distance – established prognosticators in pulmonary arterial hypertension patients – both at the time of diagnosis and at follow-up. Therefore, both a higher resting heart rate and an important increase in resting heart rate during follow-up signify a considerable risk of death in patients with pulmonary arterial hypertension. The ECG-derived resting heart rate is an important marker of prognosis, and should be assessed both before and at frequent intervals after initiation of treatment for pulmonary arterial hypertension.

Conclusions

- Pulmonary valve replacement is best reserved for adult Fallot patients who do not qualify for percutaneous valve implantation, and older patients should expect a more prolonged recovery time, regardless of pre-operative functional class or right ventricular function.
- Timing of pulmonary valve replacement should be based on right ventricular function rather than on the severity of pulmonary valve regurgitation.
- Pulmonary valve replacement in adult Fallot patients has a beneficial effect on electrocardiographic indices of repolarization heterogeneity.
- Early right ventricular changes in evolving pulmonary arterial hypertension can be detected with reconstructed three-dimensional ECG recordings.
- The ventricular gradient is very sensitive to right ventricular pressure overload, both in rats and humans, allowing for better electrocardiographic detection of pulmonary arterial hypertension.
- The role of the electrocardiogram in the diagnosis and follow-up of pulmonary arterial hypertension patients should not be underestimated: even standard 12-lead ECGs prove to be a useful contribution for monitoring treatment response.
- Resting heart rate is an important marker of prognosis in pulmonary arterial hypertension patients, and should be assessed before and at frequent intervals after treatment initiation: both a higher resting heart rate, and an increase in resting heart rate over time denote an adverse prognosis, requiring intensified treatment and/or lung transplantation.

Future perspectives

Non-invasive diagnosis in and the follow-up of patients with right ventricular overload was long based on physical examination, chest X-rays, and time-consuming electrocardiographical analyses [1-4]. Nowadays – much like in patients with left ventricular overload – we use biomarkers [5-8], validated exercise tests [9-13], advanced echocardiography [14-24], and cardiac MRI [25-31]. Although right ventricular myocardial viability and function associated with (relative) ischemia has not yet been investigated extensively enough, currently available data show that a lack of oxygen is important in the evolution of right ventricular failure from a situation of right ventricular overload [5, 32-34]. This signifies that ischemia-modulating therapy may have an important role in the treatment of right ventricular overload. Similarly, non-invasive diagnosis will likely be aimed more at the diagnosis of (episodes of) ischemia. Despite the fact that right heart catheterization will probably remain in use for diagnosis of pulmonary hypertension [35], there is an increasing demand for important markers of disease and prognosis, relevant to the individual patient [6, 36]. Despite the sound physiological principles one can distill from measuring right ventricular afterload, stroke volume, and heart rate [37-39], these do not explain why there is such a large heterogeneity in clinical presentation between patients. It will therefore become important to clarify the consequences of right ventricular overload for individual patients, in order to administer a specific therapy. One should think of the consequences for action potential conduction [40, 41], similar to left ventricular failure, where a certain degree of electromechanical dissociation in the myocardium should be considered highly unfavorable [42-44]. It is unlikely that pacing the right ventricle in one specific area will solve this problem [45]. Nevertheless, a substantial portion of patients with heart failure benefit from such an intervention [46]. However, when there is a more diffuse electromechanical dissociation in the myocardium, rather than an electrically inactive area [47], the expected result of pacing may be next to nothing. Electrocardiography can provide insight into the degree of concordance of depolarization and repolarization [48, 49], whereas echocardiography can measure the degree of heterogeneity in myocardial contraction [24]. In future, the relevance of electromechanical dissociation for the occurrence of (fatal) arrhythmias will likely be investigated, and implemented more broadly in clinical care [50-53].

An interesting part of this research will be whether there is an important difference between patients with right ventricular overload from birth and patients who developed right ventricular overload at a later age. As discussed in the introduction, the role of the endothelium will presumably become more important for the follow-up of patients with

pulmonary hypertension associated right ventricular overload. Studies already demonstrated that endothelial progenitor cell levels are markedly decreased in patients with pulmonary arterial hypertension [54]. Perhaps the level of these cells may be used as a marker of the effect of pulmonary arterial hypertension attenuating treatment. So far, however, it is fair to say that the development and fine-tuning' of techniques for diagnosis and follow-up of right ventricular overload is suboptimal, compared to the field of left ventricular overload. The right ventricle is not wrongfully called the 'forgotten ventricle' [55]. On the one hand this may be a result of the smaller 'market' with less resultant scientific interest, on the other hand the same 'market' is probably limiting development and validation of new measurement utilities by its small size. Important for the further development is therefore the knowledge regarding the prevalence of right ventricular overload [56-61]. At the same time it is important to have a fair estimate of the number of people at risk for development of right ventricular overload, for instance after a pulmonary embolism [62, 63]. Once risk groups are identified, targeted screening of patients with a high risk profile becomes feasible [2]. Affordable and easily applicable modalities such as biomarkers and electrocardiography could be of good use in this setting.

Samenvatting

Rechter ventrikel overbelasting bestrijkt een breed spectrum tussen volume overbelasting en druk overbelasting. Vaak is er sprake van een combinatie van druk en volume overbelasting, waardoor het hart niet optimaal kan functioneren. In de algemene introductie wordt de anatomie van de rechter ventrikel beschreven, evenals de rol van de rechter kamer in de situatie van normale hemodynamiek en de situatie van pathologische hemodynamiek ten gevolge van rechter kamer druk en/of volume overbelasting.

Deel I gaat in op rechter ventrikel volume overbelasting in volwassenen bij wie een chirurgische correctie voor een tetralogie van Fallot in de eerste jaren na geboorte werd uitgevoerd. Veel volwassen patiënten met een tetralogie van Fallot zullen bij herhaling een pulmonaalklep vervanging moeten ondergaan. Wij hebben getracht te verhelderen welke patiënt eigenschappen zijn geassocieerd met een sneller functioneel herstel na chirurgische pulmonaalklep vervanging. Daarnaast hebben wij geanalyseerd wat het te verwachten effect is van pulmonaalklep vervanging ten aanzien van positieve remodelering van de rechter ventrikel. Tot slot hebben we laten zien dat pulmonaalklep vervanging een positief effect heeft op de repolarisatie karakteristieken van het myocard bij volwassen Fallot patiënten.

Deel II behandelt rechter ventrikel druk overbelasting ten gevolge van pulmonale arteriële hypertensie. In een dierexperimentele proefleidde inductie van pulmonale arteriële hypertensie bij ratten tot karakteristieke veranderingen in rechter ventrikel morfologie en functie. Wij pasten elektrocardiografie, echocardiografie en hartkatheterisatie toe om het beloop van de ontstane veranderingen in kaart te brengen. De in ratten met elektrocardiografie geobserveerde veranderingen ten gevolge van rechter ventrikel hypertrofie waren vergelijkbaar met de afwijkingen die werden gevonden in patiënten met een verschillende mate van pulmonale arteriële hypertensie. Op basis van de ernst van de hemodynamische afwijkingen die gepaard gingen met op het ECG detecteerbare afwijkingen, hebben we vervolgens duidelijke afkapwaarden voor het ECG gedefinieerd, waarmee het succes van behandeling in patiënten met pulmonale arteriële hypertensie kan worden bepaald. Tot slot hebben we bepaald dat de hartfrequentie in rust, als een weerspiegeling van hemodynamiek en neurohumorale activiteit, een belangrijke prognostische marker is bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie.

Hoofdstuk I is een algemene introductie over de onderwerpen van het proefschrift: rechter ventrikel druk en volume overbelasting worden uitgebreid besproken, waarmee de lezer

een goed beeld wordt geschetst van de normale anatomie van de rechter ventrikel, de pathofysiologie van rechter ventrikel druk en volume overbelasting, begeleidende symptomen, behandelopties, en follow-up.

Deel I

In Hoofdstuk II bespreken we de duur van het herstel na pulmonaalklep vervanging bij volwassen patiënten met een gecorrigeerde tetralogie van Fallot. Chirurgische behandeling kort na de geboorte heeft er voor gezorgd dat Fallot patiënten tegenwoordig doorgaans de volwassen leeftijd kunnen bereiken zonder groeivertraging of ernstige conditionele beperkingen. Niettemin vereist de in aanleg abnormale pulmonaalklep na initiële chirurgische correctie van de rechter ventrikel uitstroombaan op termijn een re-interventie; er is dan meestal sprake van een combinatie van stenose en lekkage van de pulmonaalklep. Pulmonaalklep vervanging is een relatief eenvoudige chirurgische procedure en kent een lage mortaliteit. Wij analyseerden hoe lang de patiënten nodig hadden voor hun herstel – gedefinieerd als de tijdsduur tussen operatie en het weer aan het werk of naar school gaan – omdat dit een van de belangrijkste gegevens is voor een jonge patiënt. Hierbij vonden we niet dat de herstelduur werd bepaald door het functioneren volgens de New York Heart Association classificatie of door rechter ventrikel functie, maar juist door de leeftijd van de patiënt.

In Hoofdstuk III behandelen we het belang van preoperatieve beoordeling van rechter ventrikel functie in volwassen Fallot patiënten. Chirurgische correctie van de rechter ventrikel uitstroombaan op zeer jonge leeftijd stelt de chirurg in veel gevallen niet in staat de pathologische pulmonaalklep zodanig te repareren, dat deze geen nieuwe interventie meer vereist. Omdat residuele pulmonaalklep stenose op lange termijn schadelijker wordt geacht voor de rechter ventrikel functie dan pulmonaalklep lekkage, zal de chirurg in de meeste gevallen kiezen voor een rechter ventrikel uitstroombaan met een minimale gradiënt en pulmonaalklep regurgitatie hierbij accepteren. Desondanks worden de op langere termijn verminderde rechter ventrikel functie en rechter ventrikel dilatatie wel geweten aan het langdurige bestaan van aanzienlijke pulmonaalklep lekkage. Wij observeerden echter dat de ernst van de preoperatieve pulmonaalklep lekkage niet gerelateerd is aan het effect van pulmonaalklep vervanging. In plaats daarvan zijn het de preoperatief gemeten rechter ventrikel dimensies en functie die de mate van postoperatieve positieve remodelering en verbetering van functie van de rechter ventrikel voorspellen.

In Hoofdstuk IV bestuderen we de potentieel gunstige effecten van pulmonaalklep vervanging op het repolarisatie patroon van het myocard van volwassen patiënten met een tetralogie van Fallot. Cardiale aritmieën en plotse dood zijn belangrijke problemen voor artsen die zorgen voor deze patiënten. Bij volwassen Fallot patiënten met ernstig verwijde rechter ventrikels worden geleidingsproblemen en repolarisatie afwijkingen geacht een hoger risico te geven op ernstige ventriculaire ritmestoornissen. Wij vonden dat als gevolg van pulmonaalklep vervanging rechter ventrikel dimensies afnamen, de gemiddelde depolarisatie duur afnam en het repolarisatie patroon minder afwijkend werd. Door het relatief kleine aantal patiënten in onze studie was het niet mogelijk om een klinisch significant effect te detecteren op de incidentie van ernstige ventriculaire ritmestoornissen. Dit neemt echter niet weg dat de geobjectiveerde veranderingen suggereren dat pulmonaalklep vervanging een positief effect heeft op zowel de depolarisatie duur als de repolarisatie heterogeniteit, waarmee in theorie de kans op het ontstaan van ventriculaire aritmieën zou moeten afnemen.

Deel II

In Hoofdstuk V bepalen we het beloop van het ontstaan van veranderingen in de rechter ventrikel als gevolg van een zich ontwikkelende pulmonale arteriële hypertensie, daarbij gebruik makend van dierexperimenteel onderzoek. Met een progressief toenemende pulmonale vaatweerstand als gevolg van voortgaande pulmonaal arteriële vaatziekte, wordt van de rechter ventrikel verlangd dat deze zijn arbeid per hartslag verhoogt teneinde het hartminuutvolume te garanderen. Wij hebben ratten bestudeerd voor en respectievelijk 14 en 25 dagen na toediening van monocrotaline, een stof die de longvaten beschadigt. Opvallend hierbij was dat al na 14 dagen, nog voor er sprake was van rechter ventrikel hypertrofie ten gevolge van pulmonale arteriële hypertensie, de gevolgen van noodzakelijke toename van de arbeid van de rechter ventrikel konden worden gedetecteerd met een 3-dimensionaal vectorcardiogram, gereconstrueerd uit een 3-afleidingen lichaamsoppervlak ECG. Het lijkt er dus op dat 3-dimensionale elektrocardiografie zeer gevoelig is voor vroege veranderingen in rechter kamer afterload. Dit is van belang, omdat het ECG binnen de medische praktijk zeer veel wordt gebruikt.

In Hoofdstuk VI leveren wij het bewijs voor onze hypothese dat het gebruik van een 3-dimensionaal vectorcardiogram, gereconstrueerd uit een standaard 12-afleidingen lichaamsoppervlakte ECG, de detectie van rechter ventrikel druk overbelasting kan verbeteren. Dit 3-dimensionale vectorcardiogram levert namelijk additionele parameters

voor analyse, waaronder de ventriculaire gradiënt, een mathematische weergave van de heterogeniteit van de duur van de verschillende ventriculaire actiepotentialen in het myocard. De ventriculaire gradiënt ligt normaliter binnen nauwe grenzen van grootte en oriëntatie. Het toepassen van de ventriculaire gradiënt verbeterde de diagnostische accuratesse van het ECG voor rechter ventrikel druk overbelasting significant in onze studie populatie van 72 patiënten gematched met 144 gezonde controles. Van belang hierbij was, dat net als in ons eerdere experiment bij ratten, het 3-dimensionale vectorcardiogram ook milde tot matige pulmonale arteriële hypertensie detecteerde, iets wat doorgaans wordt gemist bij conventionele ECG analyse. Aanvullend MRI onderzoek liet zien dat er een redelijke correlatie bestaat tussen de ventriculaire gradiënt en rechter ventrikel massa en volume. De veranderingen in de ventriculaire gradiënt bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie zijn waarschijnlijk een afspiegeling van de veranderingen in actiepotentiaal duur heterogeniteit, gerelateerd aan remodellering van de rechter ventrikel als gevolg van een toegenomen rechter ventrikel druk belasting.

In Hoofdstuk VII bespreken we de rol van het ECG voor diagnostiek en follow-up van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie. Hoewel er een brede inter-individuele variatie bestaat in de algemene populatie, is een intra-individuele variatie in ECG karakteristieken doorgaans gering, behalve wanneer tussentijdse gebeurtenissen leiden tot myocardiale schade en/of adaptatie. Wij beschrijven twee ECGs van een patiënt, vóór en na ontwikkeling van idiopathische pulmonale arteriële hypertensie, welke aanleiding gaven tot het vermoeden van de aanwezigheid van een rechter ventrikel druk overbelasting. Daarnaast bespreken we de beschikbare literatuur over specifieke elektrocardiografische details, die geassocieerd zijn met rechter ventrikel druk overbelasting. Er is nu voldoende bewijs om de rol van het ECG te herdefiniëren: het is niet alleen een adequaat instrument voor follow-up, maar ook voor de diagnose van rechter ventrikel druk overbelasting in geselecteerde groepen patiënten die het risico lopen op het ontwikkelen van pulmonale arteriële hypertensie.

In Hoofdstuk VIII testen we onze hypothese dat het ECG kan worden gebruikt voor de follow-up van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie, op basis van de ernst van de pulmonale vaatweerstand. Hoewel het 12-afleidingen ECG minder gevoelig is voor een verhoogde rechter ventrikel druk dan het 3-dimensionale vectorcardiogram, zijn artsen doorgaans niet in staat het laatstgenoemde te reconstrueren, laat staan te analyseren. We hebben onze aandacht daarom gericht op het conventionele ECG voor het longitudinaal monitoren van het effect van behandeling. Eerdere studies wezen uit dat het conventionele

ECG vaak milde tot matige pulmonale arteriële hypertensie niet detecteert, terwijl het ECG doorgaans wel afwijkend is bij patiënten met ernstige pulmonale arteriële hypertensie. We hebben daarom een groep patiënten met pulmonale arteriële hypertensie verdeeld in twee groepen op basis van de aanwezigheid van milde tot matige, dan wel ernstige pulmonale arteriële hypertensie – gedefinieerd als een pulmonale vaatweerstand kleiner of groter dan $500 \text{ dynes}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ (twee keer het maximum van de normaalwaarde) ten tijde van diagnose. Vervolgens hebben we bepaald welke patiënten verbeterden, verslechterden of stabiel bleven, op basis van de gemeten pulmonale vaatweerstand tijdens een tweede hart catheterisatie. Er werden geen ECG veranderingen gevonden bij patiënten die stabiel bleven. Echter, in patiënten met milde tot matige pulmonale arteriële hypertensie die verslechterden, alsook in patiënten met ernstige pulmonale arteriële hypertensie die verbeterden, werden consequent ECG veranderingen gezien. Routinematige ECG opname in patiënten met aangetoonde pulmonale arteriële hypertensie kan daarom een belangrijke bijdrage leveren aan beoordeling van het effect van therapie.

In Hoofdstuk IX evalueren we of de hartfrequentie in rust een net zo belangrijke prognostische marker is bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie als bij patiënten met linkszijdig hartfalen. De hartfrequentie in rust, een weerspiegeling van de hemodynamiek en noradrenerge activiteit, is doorgaans hoger in patiënten met een krappe cardiale reserve. We hebben van een cohort van 140 patiënten met pulmonale arteriële hypertensie de ECGs geanalyseerd, gemaakt ten tijde van diagnose en na respectievelijk een en twee jaar follow-up. Hierbij keken we naar de prognostische waarde ten aanzien van het optreden van dood of (hart-) longtransplantatie. De hartfrequentie in rust bleek een betere prognostische parameter dan hemodynamische data of de afgelegde afstand tijdens de 6-minuten looptest – beiden geaccepteerde prognostische markers in patiënten met pulmonale arteriële hypertensie – zowel op het moment van diagnose als tijdens follow-up. Een hogere hartfrequentie in rust en een belangrijke toename van de hartfrequentie tijdens follow-up zijn daarom een teken van een verhoogd risico op overlijden in patiënten met pulmonale arteriële hypertensie. De van het ECG afgeleide hartfrequentie in rust is daarmee een belangrijke prognostische marker die dient te worden bepaald vóór start van therapie voor pulmonale arteriële hypertensie en regelmatig gedurende follow-up. Er kan dan vroegtijdig worden ingeschat of patiënten intensievere therapie nodig hebben of wellicht kandidaat zijn voor een (hart-)longtransplantatie.

Conclusies

- Pulmonaalklep vervanging is het meest geschikt voor volwassen Fallot patiënten die niet in aanmerking komen voor percutane klepvervanging en oudere patiënten moeten rekenen op een langer herstelduur na operatie, ongeacht hun pre-operatief functioneren of rechter ventrikel functie.
- Het tijdstip waarop pulmonaalklep vervanging wordt uitgevoerd, dient te worden gebaseerd op de rechter ventrikel functie en niet op de ernst van de pulmonaalklep lekkage.
- Pulmonaalklep vervanging heeft bij volwassen Fallot patiënten een gunstig effect op elektrocardiografische parameters van repolarisatie heterogeniteit.
- Vroege veranderingen in de rechter ventrikel bij zich ontwikkelende pulmonale arteriële hypertensie kunnen worden gedetecteerd met gereconstrueerde 3-dimensionale ECG opnames.
- De ventriculaire gradiënt is zeer gevoelig voor rechter ventrikel druk overbelasting, zowel in ratten als in mensen. Gebruik van deze parameter maakt een betere elektrocardiografische detectie van pulmonale arteriële hypertensie mogelijk.
- De rol van het elektrocardiogram ten tijde van diagnose en follow-up moet niet worden onderschat bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie: zelfs standaard 12-afleidingen ECGs blijken een belangrijke bijdrage te kunnen leveren aan het monitoren van het therapie effect.
- De hartfrequentie in rust is een belangrijke prognostische marker bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie. Idealiter zou de hartfrequentie in rust vóór en regelmatig ná het starten van therapie moeten worden bepaald, aangezien zowel een hogere hartfrequentie in rust, als een toename van de hartfrequentie in rust in het beloop der tijd een slechte prognose aangeeft, wat intensievere behandeling en/of long transplantatie vereist.

Toekomstperspectieven

Niet-invasieve diagnostiek bij en het vervolgen van patiënten met rechter ventrikel overbelasting heeft lange tijd geleund op lichamelijk onderzoek, thoraxfoto's en tijdrovende elektrocardiografische analyses [1-4]. Tegenwoordig kan men echter steeds meer – net als bij linker ventrikel overbelasting – gebruik maken van biomarkers [5-8], gevalideerde inspanningstesten [9-13], geavanceerde echocardiografie [14-24] en cardiale MRI [25-31]. Viabiliteit en functie van het myocard van de rechter ventrikel in relatie tot (relatieve) ischemie is weliswaar nog onvoldoende onderzocht, maar voorlopige resultaten laten zien dat zuurstof gebrek wel degelijk een rol speelt bij het gaan falen van een overbelaste rechter ventrikel [5, 32-34]. Daarmee zal ischemie-modulerende therapie een belangrijke rol kunnen gaan krijgen in de behandeling van rechter ventrikel overbelasting. Op dezelfde wijze zal niet-invasieve diagnostiek zich waarschijnlijk meer gaan richten op het aantonen dan wel uitsluiten van (episoden van) ischemie. Want hoewel de rechtszijdige hartkatheterisatie als gouden standaard voor het aantonen van pulmonale hypertensie waarschijnlijk gebruikt zal blijven worden [35], lijkt er steeds meer vraag te bestaan naar voor de individuele patiënt belangrijke markers van ziekte en prognose [6, 36]. Er zijn namelijk wel fysiologische principes te distilleren uit metingen van rechter ventrikel afterload, slagvolume en hartfrequentie [37-39], maar deze verklaren niet waarom er tussen patiënten een dergelijk grote variatie bestaat in klinische presentatie. Het zal daarbij dan ook belangrijk worden om de individuele gevolgen van rechter ventrikel overbelasting in kaart te brengen, teneinde een passende therapie in te stellen. Men moet hierbij denken aan gevolgen voor prikkelgeleiding [40, 41], waarbij analoog aan de situatie bij linker ventrikel falen, een zekere mate van elektromechanische ont koppeling in het myocard als buitengewoon ongunstig moet worden beschouwd [42-44]. Dat het uniloculair pacen van de rechter ventrikel, teneinde een geleidingsvertraging ten dele teniet te doen, dit probleem zal oplossen, lijkt onwaarschijnlijk [45]. Niettemin lijkt een significant deel van patiënten met hartfalen wel baat bij te hebben bij een dergelijke interventie [46]. Wanneer er echter sprake is van een diffusie elektromechanische ont koppeling, meer dan van een elektrisch inactief gebied [47], zal het resultaat van pacing geringer zijn. Elektrocardiografie kan inzicht geven in de mate van concordantie van depolarisatie en repolarisatie [48, 49], terwijl echocardiografie de mate van heterogeniteit van contractie kan weergeven [24]. In de toekomst zal waarschijnlijk ook het belang van elektromechanische ont koppeling voor het optreden van (fatale) ritmestoornissen nader worden onderzocht en breder worden geïmplementeerd [50-53]. Interessant hierbij zal zijn of er een belangrijk verschil bestaat tussen patiënten met rechter ventrikel overbelasting vanaf de geboorte en patiënten die dit op

latere leeftijd ontwikkelden. Zoals besproken in de introductie, zal ook de rol van het endotheel belangrijker worden voor de follow-up van patiënten met rechter ventrikel drukoverbelasting t.g.v. pulmonale hypertensie. Studies laten reeds zien dat endotheel-progenitor-cellen in belangrijke mate minder aanwezig zijn bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie [54]. Wellicht dat de aanwezige hoeveelheid van deze cellen in het bloed in de toekomst zal worden gebruikt om het effect van pulmonale arteriële hypertensie modulerende therapie te beoordelen. Tot op heden mag men echter zeggen dat de ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek aanzienlijk achter lopen op die in het veld van linkszijdig hartfalen. De rechter ventrikel wordt daarom niet ten onrechte wel de ‘vergeten kamer’ genoemd [55]. Enerzijds lijkt dit te wijten aan een kleinere ‘markt’ waardoor er minder wetenschappelijke interesse bestaat, anderzijds is diezelfde kleine ‘markt’ waarschijnlijk debet aan de trage ontwikkeling en validatie van nieuwe meetmethoden. Belangrijk voor de verdere ontwikkeling is dan ook de kennis aangaande het aantal patiënten dat reeds bekend is met een overbelaste rechter ventrikel [56-61]. Tegelijkertijd is het ook belangrijk een concreet idee te hebben hoeveel en welke personen er risico lopen op het ontwikkelen van een overbelaste rechter ventrikel, bijvoorbeeld na het doormaken van een longembolie [62, 63]. Er bestaat dan namelijk de mogelijkheid tot het gericht screenen van patiënten met een hoog risicoprofiel [2]. Hier zouden goedkope en gemakkelijk toepasbare technieken als elektrocardiografie en controle van biomarkers hun diensten kunnen bewijzen.

References

1. Perloff JK. Auscultatory and phonocardiographic manifestations of pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 1967;9:303-340.
 2. McGoon M, Guterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA and Loyd JE. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:14S-34S.
 3. Butler PM, Leggett SI, Howe CM, Freye CJ, Hindman NB and Wagner GS. Identification of electrocardiographic criteria for diagnosis of right ventricular hypertrophy due to mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1986;57:639-643.
 4. Kawaguchi Y. Studies on deflection area vectors of QRS and T and ventricular gradient in right ventricular hypertrophy. *Jpn Circ J* 1985;49:395-405.
 5. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, Pruszczyk P, Burakowski J and Wawrzynska L. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;108:844-848.
 6. Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE and Torbicki A. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:48S-55S.
 7. Blyth KG, Groenning BA, Mark PB, Martin TN, Foster JE, Steedman T, Morton JJ, Dargie HJ and Peacock AJ. NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:737-744.
 8. Gan CT, McCann GP, Marcus JT, van Wolferen SA, Twisk JW, Boonstra A, Postmus PE and Vonk-Noordegraaf A. NT-proBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:1190-1194.
 9. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-117.
 10. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N and Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-492.
 11. Provencher S, Chemla D, Herve P, Sitbon O, Humbert M and Simonneau G. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;27:114-120.
-

12. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B and Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;17:647-652.
 13. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ and Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:429-435.
 14. Lopez-Candales A, Rajagopalan N, Dohi K, Gulyasy B, Edelman K and Bazaz R. Abnormal right ventricular myocardial strain generation in mild pulmonary hypertension. *Echocardiography* 2007;24:615-622.
 15. Borges AC, Knebel F, Eddicks S, Panda A, Schattke S, Witt C and Baumann G. Right ventricular function assessed by two-dimensional strain and tissue Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension and effect of vasodilator therapy. *Am J Cardiol* 2006;98:530-534.
 16. Rajdev S, Nanda NC, Patel V, Singh A, Mehmood F, Vengala S, Fang L, Dasan V, Benza RL and Bourge RC. Tissue Doppler assessment of longitudinal right and left ventricular strain and strain rate in pulmonary artery hypertension. *Echocardiography* 2006;23:872-879.
 17. Niemann PS, Pinho L, Balbach T, Galuschky C, Blankenhagen M, Silberbach M, Broberg C, Jerosch-Herold M and Sahn DJ. Anatomically oriented right ventricular volume measurements with dynamic three-dimensional echocardiography validated by 3-Tesla magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1668-1676.
 18. Wang J, Prakasa K, Bomma C, Tandri H, Dalal D, James C, Tichnell C, Corretti M, Bluemke D, Calkins H and Abraham TP. Comparison of novel echocardiographic parameters of right ventricular function with ejection fraction by cardiac magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1058-1064.
 19. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, Ettinger NA, Hill NS, Summer WR, de BB, Schwartz T, Koch G, Clayton LM, Jobsis MM, Crow JW and Long W. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214-1219.
 20. Silversides CK, Veldtman GR, Crossin J, Merchant N, Webb GD, McCrindle BW, Siu SC and Therrien J. Pressure half-time predicts hemodynamically significant pulmonary regurgitation in adult patients with repaired tetralogy of fallot. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1057-1062.
 21. Mahapatra S, Nishimura RA, Oh JK and McGoon MD. The prognostic value of pulmonary vascular capacitance determined by Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1045-1050.
-

-
22. Dambrauskaite V, Delcroix M, Claus P, Herbots L, D'hooge J, Bijmens B, Rademakers F and Sutherland GR. Regional right ventricular dysfunction in chronic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1172-1180.
 23. Huez S, Vachiery JL, Unger P, Brimiouille S and Naeije R. Tissue Doppler imaging evaluation of cardiac adaptation to severe pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2007;100:1473-1478.
 24. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD and Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998;81:1157-1161.
 25. Oosterhof T, Mulder BJ, Vliegen HW and de Roos A. Cardiovascular magnetic resonance in the follow-up of patients with corrected tetralogy of Fallot: a review. *Am Heart J* 2006;151:265-272.
 26. Pettersen E, Helle-Valle T, Edvardsen T, Lindberg H, Smith HJ, Smevik B, Smiseth OA and Andersen K. Contraction pattern of the systemic right ventricle shift from longitudinal to circumferential shortening and absent global ventricular torsion. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2450-2456.
 27. Oosterhof T, Mulder BJ, Vliegen HW and de Roos A. Corrected tetralogy of Fallot: delayed enhancement in right ventricular outflow tract. *Radiology* 2005;237:868-871.
 28. McCann GP, Beek AM, Vonk-Noordegraaf A and van Rossum AC. Delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;112:e268.
 29. Roest AA, Helbing WA, Kunz P, van den Aardweg JG, Lamb HJ, Vliegen HW, van der Wall EE and de Roos A. Exercise MR imaging in the assessment of pulmonary regurgitation and biventricular function in patients after tetralogy of fallot repair. *Radiology* 2002;223:204-211.
 30. McCann GP, Gan CT, Beek AM, Niessen HW, Vonk Noordegraaf A and van Rossum AC. Extent of MRI delayed enhancement of myocardial mass is related to right ventricular dysfunction in pulmonary artery hypertension. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:349-355.
 31. Vliegen HW, van Straten A, de Roos A, Roest AA, Schoof PH, Zwinderman AH, Ottenkamp J, van der Wall EE and Hazekamp MG. Magnetic resonance imaging to assess the hemodynamic effects of pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of fallot. *Circulation* 2002;106:1703-1707.
 32. Kluge R, Barthel H, Pankau H, Seese A, Schauer J, Wirtz H, Seyfarth HJ, Steinbach J, Sabri O and Winkler J. Different mechanisms for changes in glucose uptake of the right and left ventricular myocardium in pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2005;46:25-31.
 33. Gomez A, Bialostozky D, Zajarias A, Santos E, Palomar A, Martinez ML and Sandoval J. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1137-1142.
-

34. Oikawa M, Kagaya Y, Otani H, Sakuma M, Demachi J, Suzuki J, Takahashi T, Nawata J, Ido T, Watanabe J and Shirato K. Increased [18F]fluorodeoxyglucose accumulation in right ventricular free wall in patients with pulmonary hypertension and the effect of epoprostenol. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1849-1855.
 35. Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, Peacock A, Pietra G, Rubin LJ, Simonneau G, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, McGregor K, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Barbera JA, Gibbs S, Hooper M, Humbert M, Naeije R and Pepke-Zaba J. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2243-2278.
 36. Peacock A, Naeije R, Galie N and Reeves JT. End points in pulmonary arterial hypertension: the way forward. *Eur Respir J* 2004;23:947-953.
 37. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, Gan CT, Marques KM, Boonstra A, van den Berg FG, Postmus PE and Vonk-Noordegraaf A. Pulmonary vascular resistance and compliance stay inversely related during treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2008;
 38. Holverda S, Gan CT, Marcus JT, Postmus PE, Boonstra A and Vonk-Noordegraaf A. Impaired stroke volume response to exercise in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1732-1733.
 39. Fox K, Borer JS, Camm AJ, Danchin N, Ferrari R, Lopez Sendon JL, Steg PG, Tardif JC, Tavazzi L and Tendera M. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:823-830.
 40. Chinushi M, Aizawa Y, Kitazawa H, Takahashi K, Washizuka T and Shibata A. Clockwise and counter-clockwise circulation of wavefronts around an anatomical obstacle as one mechanism of two morphologies of sustained ventricular tachycardia in patients after a corrective operation of tetralogy of Fallot. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2279-2281.
 41. Walsh EP. Interventional electrophysiology in patients with congenital heart disease. *Circulation* 2007;115:3224-3234.
 42. Dhingra R, Ho NB, Benjamin EJ, Wang TJ, Larson MG, D'Agostino RB, Sr., Levy D and Vasan RS. Cross-sectional relations of electrocardiographic QRS duration to left ventricular dimensions: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:685-689.
 43. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J and Redington AN. Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation* 1995;92:231-237.
-

44. Kashani A and Barold SS. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2183-2192.
 45. Diller GP, Okonko D, Uebing A, Ho SY and Gatzoulis MA. Cardiac resynchronization therapy for adult congenital heart disease patients with a systemic right ventricle: analysis of feasibility and review of early experience. *Europace* 2006;8:267-272.
 46. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P and Messenger J. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-1853.
 47. Uebing A, Gibson DG, Babu-Narayan SV, Diller GP, Dimopoulos K, Goktekin O, Spence MS, Andersen K, Henein MY, Gatzoulis MA and Li W. Right ventricular mechanics and QRS duration in patients with repaired tetralogy of Fallot: implications of infundibular disease. *Circulation* 2007;116:1532-1539.
 48. Draisma HH, Schalij MJ, van der Wall EE and Swenne CA. Elucidation of the spatial ventricular gradient and its link with dispersion of repolarization. *Heart Rhythm* 2006;3:1092-1099.
 49. Scherptong RW, Henkens IR, Man SC, Le CS, Vliegen HW, Draisma HH, Maan AC, Schalij MJ and Swenne CA. Normal limits of the spatial QRS-T angle and ventricular gradient in 12-lead electrocardiograms of young adults: dependence on sex and heart rate. *J Electrocardiol* 2008;
 50. DiMarco JP. Implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2003;349:1836-1847.
 51. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, Rosenthal M, Nakazawa M, Moller JH, Gillette PC, Webb GD and Redington AN. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 2000;356:975-981.
 52. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, Lucron H, Lambert J, Marcon F, Alexander ME and Walsh EP. Value of programmed ventricular stimulation after tetralogy of fallot repair: a multicenter study. *Circulation* 2004;109:1994-2000.
 53. Hoepfer MM, Galie N, Murali S, Olschewski H, Rubenfire M, Robbins IM, Farber HW, McLaughlin V, Shapiro S, Pepke-Zaba J, Winkler J, Ewert R, Opitz C, Westerkamp V, Vachieri JL, Torbicki A, Behr J and Barst RJ. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:341-344.
 54. Diller GP, van ES, Okonko DO, Howard LS, Ali O, Thum T, Wort SJ, Bedard E, Gibbs JS, Bauersachs J, Hobbs AJ, Wilkins MR, Gatzoulis MA and Wharton J. Circulating endothelial progenitor cells in patients with Eisenmenger syndrome and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008;117:3020-3030.
-

55. Rigolin VH, Robiolio PA, Wilson JS, Harrison JK and Bashore TM. The forgotten chamber: the importance of the right ventricle. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995;35:18-28.
56. Engelfriet PM, Duffels MG, Moller T, Boersma E, Tijssen JG, Thaulow E, Gatzoulis MA and Mulder BJ. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007;93:682-687.
57. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, van Loon RL, Hoendermis E, Vriend JW, van der Velde ET, Bresser P and Mulder BJ. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol* 2007;120:198-204.
58. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, Black CM and Coghlan JG. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088-1093.
59. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De ZD, Gressin V, Clerson P, Sereni D and Simonneau G. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108-113.
60. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E and Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-1030.
61. Jais X, Ioos V, Jardim C, Sitbon O, Parent F, Hamid A, Fadel E, Darteville P, Simonneau G and Humbert M. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005;60:1031-1034.
62. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S and Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-2264.
63. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G and Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29:1569-1577.

