

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/33186> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Doğan, Halil

Title: Pulmonary embolism and right ventricular function : cardiac CT research : right ventricular function in pulmonary embolism

Issue Date: 2015-06-09

Chapter 9

Summary and Conclusions

Samenvatting en Conclusies

List of Publications

Dankwoord

Curriculum Vitae

SUMMARY AND CONCLUSIONS

The aim of this thesis is to provide more insight into the relationship between pulmonary embolic burden, right and left ventricular function and dysfunction, using ECG-synchronized multidetector-row computed tomography (MDCT).

Chapter 1 provides a general introduction to the thesis. The potential of MDCT in determining the diagnosis, prognosis of acute pulmonary embolism and depicting the complications of chronic pulmonary embolism are described.

Chapter 2 gives an overview of the current diagnostic methods to rule out or confirm PE. MDCT used in conjunction with clinical decision rules and D-dimer testing is the current diagnostic work-up standard for PE. In addition to its diagnostic value, MDCT can have important prognostic implications. Right ventricular (RV) dysfunction due to PE, as assessed by MDCT, predicts increased PE-related mortality in both normotensive and hypotensive patients. Contrary to ECG-gated approaches, non-ECG-gated RV function measurements may not be accurate enough as a result of motion artifacts, the undefined cardiac phase and the inter-observer variability. Although some authors value the superior accuracy of ECG-gated RV function measurements above non-ECG-gated RV measurements, its additive value has been questioned due to its higher radiation burden.

Chronic PE results in pulmonary artery hypertension (PH), a life-threatening condition. Thrombectomy usually results in good functional status and long-term survival. The primary radiologic features of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) are main pulmonary artery enlargement, sharply pruned peripheral vascularity, and RV hypertrophy and dilatation. Secondary signs are mosaic perfusion and systemic collaterals. MDCT is more sensitive than pulmonary angiography or MRI and is more specific than scintigraphy in demonstrating central CTEPH. MDCT can help identify patients who may benefit from thrombectomy.

Chapter 3 evaluates the reliability of the quantitative assessment of the left ventricular volumes (end-diastolic, end-systolic) and left ventricular ejection fraction (LV-EF) with MDCT by using an anthropomorphic cardiac phantom. Significant effects on the accuracy were found for heart rate (F-value: 7.3-39.2, $p < 0.004$) and filling condition (F-value: 7.4-55.6, $p < 0.004$), but not for slice thickness. Stroke volume and ejection fraction are underestimated (range: -1 to -11%). The underestimation decreases with improved temporal resolution and increasing end-diastolic volume. MDCT allows for accurate measurements of ventricular volumes; the accuracy is influenced by heart rate and filling conditions of the ventricle.

Chapter 4 evaluates the feasibility of retrospectively ECG-synchronized MDCT assessment of RV function. In the present study MDCT with retrospective ECG gating was performed in 15 patients being evaluated for suspected cardiovascular disease. Echocardiography was performed for comparison. The MDCT images were reconstructed at 20 phase points over the cardiac cycle. The end-diastolic and end-systolic volumes of both ventricles were measured. Stroke volumes and ejection fractions were calculated from these data. Stroke volumes of both ventricles using MDCT data were compared for internal validation ($r=0.97$; $p<0.0001$). Echocardiography provided external validation ($r=0.89$; $p<0.0001$) for left ventricular function. It is concluded that MDCT with retrospective ECG gating provides for accurate assessment of RV volumes and function.

Chapter 5 describes the application of MDCT for evaluation of right ventricular function in patients with acute PE.

RV dysfunction was independently predicted by PE load above 50% [OR: 40.17, CI: 4.22-382.67] and LV-EF below 45% [OR: 31.18, CI: 2.00-487.09]; $p<0.05$ for both. ROC analysis revealed that PE load above 50% has a sensitivity of 82% and a specificity of 85% in identifying a RV-EF below 35%. Conversely, RV-EF below 35% has a sensitivity of 93% and a specificity of 67% in predicting a PE load above 50%. Retrospective ECG-synchronized MDCT reveals RV dysfunction dependently of pulmonary embolus location.

Chapter 6 presents a clinical patient with intense interscapular pain suspected for dissection of the thoracic aorta. MDCT showed no aortic dissection, but an enlarged heart, calcified coronary arteries and backflow in the inferior vena cava and liver veins. A defect of the interventricular septum at midventricular level was observed. The patient died before an intra-aortic balloon pump could be inserted. Autopsy confirmed the MDCT findings of an acute inferior wall infarct with ventricular septal rupture and right ventricular dilatation. The right coronary artery revealed plaque rupture and occlusion.

Chapter 7 describes an automated method of labeling of the pulmonary arterial tree to identify the arterial segments and quantify the PE severity using CT pulmonary angiography. Assuming that the peripheral parts of the arterial tree contain the most relevant information for labeling, we propose a bottom-up labeling algorithm exploiting the spatial information of the peripheral arteries. To improve accuracy, the arterial tree was partitioned into sub-trees enabling an iterative labeling technique that labels each sub-tree separately. The accuracy of the labeling technique was evaluated using manually labeled trees of 10 patients. Initially an accuracy of 74% was obtained. The iterative approach improved accuracy to 85%. The labeling errors had only minor effects on the calculated Qanadli index. The presented labeling approach is applicable in automated PE quantification algorithms.

Chapter 8 describes the independent predictors of RV dysfunction in patients with acute PE and the relationship between RV ejection fraction (EF) and PE load. In 64 patients with PE routine CT pulmonary angiography, an additional, ECG-synchronized cardiac CT was performed to determine the RV and LV-EF. PE load according to Qanadli obstruction index was determined. RV dysfunction was independently predicted by PE load above 50% [OR: 40.17, CI: 4.22-382.67] and LV-EF below 45% [OR: 31.18, CI: 2.00-487.09]; $p < 0.05$ for both. ROC analysis revealed that PE load above 50% has a sensitivity of 82% and a specificity of 85% in identifying a RV-EF below 35%. Conversely, RV-EF below 35% has a sensitivity of 93% and a specificity of 67% in predicting a PE load above 50%.

RV dysfunction (RV-EF < 35%) in patients with acute PE was highly sensitive in defining a PE load above 50%. Furthermore, RV dysfunction was independently predicted by an obstruction index above 50% or a LV-EF below 45%. Assessment of RV function by ECG-synchronized MD CT may become useful for guiding therapy.

Conclusions

In summary, we demonstrated that RV and LV function can be accurately measured by using ECG-synchronized MDCT. Contrary to non-ECG synchronized MDCT-measured RV function, ECG-synchronized technique is a more accurate reflection of the hemodynamic consequences of different embolic locations on RV function. ECG-synchronized MDCT is able to distinguish patients with central PE from those with peripheral PE, while non-ECG-synchronized MDCT is not. RV dysfunction (RV-EF below 35%) is independently predicted by an obstruction index above 50% or a LV-EF below 45%.

SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Het doel van dit proefschrift was om meer inzicht te verkrijgen in de relaties tussen de ernst van longembolieën, rechter en linker ventrikel functie en onafhankelijke voorspellers van rechter ventrikel (RV) disfunctie met behulp van ECG-gesynchroniseerde multidetector computer tomografie (MDCT).

Hoofdstuk 1 vormt een algemene inleiding voor dit proefschrift en beschrijft de potentiële toepassingen van MDCT voor zowel diagnostische en prognostische doeleinden bij acute en (complicaties van) chronische longembolieën.

Hoofdstuk 2 Tegenwoordig is MDCT de eerste keus diagnostische beeldvormingstechniek bij verdenking op een longembolie. MDCT lijkt even nauwkeurig te zijn als de invasieve conventionele angiografie, die jaren als gouden standaard werd beschouwd. Naast de diagnostische waarde, zijn er steeds meer aanwijzingen dat MDCT ook prognostische waarde heeft. Rechterventrikel (RV) disfunctie als gevolg van longembolieën, welk gemeten kan worden op MDCT beelden, voorspelt het risico op verhoogde, longembolie gerelateerde mortaliteit bij zowel normotensieve en hypotensieve patiënten met longembolieën. In tegenstelling tot ECG-gesynchroniseerde benaderingen, zijn non-ECG-gesynchroniseerde RV functie metingen minder nauwkeurig als gevolg van bewegingsartefacten. Daardoor worden de CT beelden in een willekeurige hartfase afgebeeld en de 'inter-observer' variabiliteit doen toenemen. Hoewel recente onderzoeken de grotere nauwkeurigheid van ECG-gesynchroniseerde RV functie metingen boven die van non-ECG-gesynchroniseerde RV metingen onderkennen, wordt aan de toegevoegde waarde ervan getwijfeld.

Chronische longembolieën kan resulteren in pulmonale hypertensie, een levensbedreigende aandoening. Thrombectomie leidt meestal tot verbetering van zowel longfunctie als de lange termijnoverleving. MDCT is beter dan conventionele pulmonalis angiografie of MRI in detectie van centrale chronische thrombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) en is specifiekere dan scintigrafie. Bovendien wordt MDCT steeds vaker toegepast als onderzoek van eerste keuze, omdat patiënten kunnen worden geïdentificeerd die voordeel kunnen hebben bij thrombectomie. De klassieke radiologische kenmerken van CTEPH zijn verwijding van de pulmonaal arteriën, sterk verminderde perifere doorbloeding (t.g.v. perifere vaatvernauwingen), RV hypertrofie en dilatatie. Secundaire tekenen zijn mozaïek perfusie en systemische collateraalvormingen.

Hoofdstuk 3 In dit hoofdstuk wordt de accuratesse van het linker ventrikel volume metingen (eind- diastolisch en eind- systolisch) en de linker ventriculaire ejectie fractie (LV-EF) bepalingen besproken, welke zijn onderzocht met behulp van een antropomorf hart fantoom die realistische hartbewegingen nabootst. Hartfrequentie (F-waarde: 7.3-39.2, $p < 0.004$) en vullingtoestand (F-waarde: 7.4-55.6, $p < 0.004$) hadden significante invloed op de accuratesse van de metingen, terwijl dit voor plakdikte van de CT beelden niet gold. Slagvolume en ejectiefractie werden systematisch onderschat (range: -1 tot -11%), echter de onderschatting nam af bij verbeterde temporele resolutie en grotere einddiastolische volumes. MDCT is accuraat om ventrikel volume metingen te bepalen; de accuratesse wordt beïnvloed door hartfrequentie en vullingstoestand van het ventrikel.

Hoofdstuk 4 beschrijft de toepasbaarheid van retrospectieve ECG- gesynchroniseerde MDCT voor het bepalen van de rechter ventrikel functie. Bij 15 patiënten met verdenking op coronairlijden werd een ECG- gesynchroniseerde MDCT vervaardigd om de coronairvaten te beoordelen. Tevens werd ter vergelijking van de linker ventrikel functie en ter uitsluiting van een klep vitium een echocardiogram vervaardigd. De MDCT beelden werden in 20 hartfasen gereconstrueerd. De eind- diastolische en eind- systolische volumes van beide ventrikels werden bepaald en het slagvolume en EF berekend. De slagvolumes van rechter en linker ventrikels werden als interne controle met elkaar vergeleken. Vervolgens werden de linker ventriculaire volumes gevalideerd aan de hand van echografisch bepaalde waarden. De met behulp van MDCT gemeten slagvolumes van beide ventrikels werden als interne validatie met elkaar vergeleken ($r = 0.97$; $p < 0.0001$). Echocardiografische metingen van het linker ventrikel functie werd gebruikt als externe validatie ($r = 0.89$; $p < 0.0001$). In vergelijking met echocardiografie en blijkt dat MDCT accuraat de RV functie weergeeft.

Hoofdstuk 5 beschrijft het gebruik van MDCT voor het evalueren van de rechter ventrikelfunctie bij patiënten met acute longembolie. RV functie bepalingen door middel van ECG-gesynchroniseerde MDCT blijkt een accuratere manier om de ernst van de longembolie te bepalen dan de van RV-LV diameter ratio als maat voor RV functie.

RV dysfunctie werd onafhankelijk voorspeld door een longembolie obstructie index van meer dan 50% [OR: 40.17, CI: 4.22-382.67] and LV-EF minder dan 45% [OR: 31.18, CI: 2.00-487.09]; $p < 0.05$. Uit de ROC analyse bleek dat een longembolie obstructie/lading meer dan 50% een sensitiviteit van 82% en een specificiteit van 85% heeft om een RV-EF van minder dan 35% te kunnen identificeren. Omgekeerd bleek een RV-EF van minder dan 35% een sensitiviteit van 93% en een specificiteit van 67% had om een longembolie obstructie index van meer dan 50% te identificeren. ECG- gesynchroniseerde methode van RV functie kan onderscheid maken tussen centrale longembolie en perifere longembolie, terwijl RV-LV diameter dit niet kan.

Hoofdstuk 6 toont een klinisch voorbeeld van een patiënt met intense pijn tussen de schouderbladen verdacht voor een dissectie van de thoracale aorta. MDCT onderzoek liet echter geen aorta dissectie zien, maar toonde een vergroot hart met atherosclerotische kransslagaders, terugvloed van contrast in de vena cava inferior, levervenen en een defect in de ventrikelseptum op midventriculair niveau, passend bij een ventrikelseptum ruptuur na een doorgemaakt hartinfarct. De patiënt overleed, voordat een intra-aortale ballon pomp ingebracht kon worden. Autopsie resultaten bevestigden de MDCT bevindingen van een onderwand infarct met ventrikelseptum ruptuur en rechter ventrikel dilatatie. De rechter kransslagader toonde een plaque ruptuur en occlusie.

Hoofdstuk 7 beschrijft een automatische labelingsmethode van de longarterieboom om de longarterie segmenten te kunnen identificeren. Er wordt aangenomen dat de perifere delen van de longarterieboom de meest relevante informatie voor labeling bevat, daarom wordt een caudo-craniale labelingsalgoritme gebruikt om spatiële informatie over de perifere arteriën te verkrijgen. Om de accuratesse te verbeteren, werd de vaatboom in subniveaus verdeeld, die het mogelijk maakt om iteratief elke arterieboom te labelen. De accuratesse van de labelingstechniek werd aan de hand van datasets van 10 patiënten bepaald, waarbij de labeling handmatig was vastgesteld.

Hoofdstuk 8 beschrijft de onafhankelijke voorspellers van RV dysfunctie bij patiënten met een acute longembolie en de relatie tussen RV EF en ernst van de embolie (obstructie index). De sensitiviteit van RV dysfunctie ($RV\text{-}EF < 35\%$) om bij patiënten met een longembolie een obstructie index van meer dan 50% te identificeren blijkt erg hoog. Bovendien waren obstructie index van $> 50\%$ en linker ventrikel EF van $< 45\%$ onafhankelijke voorspellers van RV dysfunctie. Dynamische RV functie bepalingen door middel van ECG- gesynchroniseerde CT zou nuttige informatie kunnen opleveren om de therapie op individuele patiënten te kunnen begeleiden.

Conclusies

In dit proefschrift is aangetoond dat RV en LV functie accuraat kan worden bepaald door middel van ECG-gesynchroniseerde MDCT. In tegenstelling tot niet ECG gesynchroniseerde RV functie metingen, geven ECG-gesynchroniseerde RV functie metingen een accuratere weerspiegeling van de hemodynamische consequenties van centrale en perifere longembolie op de RV functie. Deze methode kan patiënten met een centrale longembolie onderscheiden van die met een perifere longembolie. RV dysfunctie ($RV\text{-}EF$ lager dan 35%) wordt onafhankelijk voorspeld door een obstructie index groter dan 50% of een LV-EF lager dan 45%.

LIST OF PUBLICATIONS

H. Dogan, J.J. Bax, A. de Roos and L.J.M. Kroft. Images in cardiovascular medicine. Ventricular septum rupture after myocardial infarction demonstrated by multislice computed tomography. *Circulation* 2005; 111:e449-e450.

H. Dogan, L.J.M. Kroft, J.J. Bax, J.D. Schuijf, R.J. van der Geest, J. Doornbos and A. de Roos. MDCT assessment of right ventricular systolic function. *AJR* 2006; 186: S366–S370.

H. Dogan, L.J.M. Kroft, M.V. Huisman, R.J. van der Geest and A. de Roos. Right ventricular function in patients with acute pulmonary embolism: analysis with electrocardiography-synchronized multi-detector row CT. *Radiology* 2007; 242(1): 78-84.

H. Dogan, L.J.M. Kroft, M.V. Huisman, R.J. van der Geest and A. de Roos. Letter to the editor: Electrocardiography-synchronized Multi-Detector Row CT of Right Ventricular Function. *Radiology* 2008; 246(3): 986.

R.J.M. Peters, H.A. Marquering, H. Dogan, E.A. Hendriks, A. de Roos, J.H.C. Reiber, B.C. Stoel. "Labeling the pulmonary arterial tree in CT images for automatic quantification of pulmonary embolism", *Proceedings of SPIE - Volume 6514 - Medical Imaging -Computer-Aided Diagnosis*, San Diego, no. 6514, February 2007

H. Dogan, W.J. Veldkamp, P. Dibbets-Schneider, A.M. Spijkerboer, B.J. Mertens, L.J.M. Kroft, A. de Roos, J. Geleijns. Effects of heart rate, filling and slice thickness on the accuracy of left ventricular volume measurements in a dynamic cardiac phantom using ECG-gated MDCT. *Br J Radiol* 2008; 81: 577–582

H. Dogan, L.J.M. Kroft, M.V. Huisman, R.J. van der Geest, Y.L. O, H.J. Lamb and A. de Roos. Assessment of Right Ventricular Function in Acute Pulmonary Embolism Using ECG-synchronized MDCT. *AJR* 2010; 195: 909-915.

H. Dogan, A. de Roos, J. Geleijns, M.V. Huisman and L.J.M. Kroft. The role of computed tomography in the diagnosis of acute and chronic pulmonary embolism. *Diagnostic and Interventional Radiology* 2015 (in press).

Abstracts

Validation of Right Ventricular Systolic Function using Multislice CT. Radiologendagen 2004, Noordwijkerhout.

Validation of Right Ventricular Systolic Function using Multislice CT. ECR 2005, Wien 2005.

Impaired right ventricular systolic function in patients with acute pulmonary embolism assessed by a combined pulmonary and cardiac MSCT protocol.
ECR 2006, Wien 2006.

Clinical Cardiac Computed Tomography Applications. Lecture Istanbul, Turkey 2006.

Right Ventricular Function in Acute Pulmonary Embolism using MSCT. Lecture in 3rd International Workshop of Pulmonary Functional Imaging Heidelberg, Germany 2006.

DANKWOORD

Dit proefschrift zou natuurlijk niet tot stand zijn gekomen zonder de bijdrage van velen. Na een lange periode van onderzoek is het bijna ondoenlijk om iedereen die daaraan heeft bijgedragen, persoonlijk te kunnen bedanken.

Prof. De Roos en Huisman, bedankt voor het feit dat jullie mijn promotor wilden worden en zijn. Ik heb onze samenwerking als heel prettig en vertrouwd ervaren. De snelle en kritische feedback was zeer waardevol. Dr. Kroft bedankt voor uw kritische en constructieve inbreng.

De leden van de commissie, Prof. dr. H.J. Lamb, Prof. dr. P.W. Kamphuisen, Prof. dr. J. Wildberger, Dr. B.C. Stoel; ik wil jullie van harte bedanken voor de moeite die jullie genomen hebben bij het beoordelen van dit proefschrift.

Mijn collega onderzoekers en vrienden, bedankt voor de praktische tips, morele steun en het delen van jullie ervaringen. Dirk Kaandorp, je bent voor mij een voorbeeld van positivisme! Riza Cemil, je was er altijd voor me, je deskundigheid in computers en je brede kennis is niet op te noemen.

Beste Hildo, Prof. Lamb, bedankt voor je motiverende gesprekken. Ik heb veel van je geleerd, je was ook een fijne collega.

Rob van der Geest bedankt dat je het *linux* apparaat zodanig wist te koppelen aan mijn PC zodat ik makkelijker aan de slag kon. Ook wil ik de collega's van de IT afdeling bedanken voor het oplossen van de veelvuldige computer problemen. Verder wil ik een ieder bedanken die tot het realiseren van dit proefschrift heeft bijgedragen.

Lieve moeder, u was degene die in mij geloofde en mij de stap richting de studie Geneeskunde deed nemen. U bleef mij altijd steunen en waarderen. En de rest van mijn familie wil ik bedanken voor hun ongeëvenaarde steun.

Lieve Kiy met mijn echtgenote en het allermooiste geschenk van mijn leven, Zeyd mijn zoon, bedankt dat jullie in mijn leven zijn gekomen en met mij bij deze mijlpaal van het leven staan.

CURRICULUM VITAE

De auteur van dit proefschrift werd geboren op 31 maart 1974 te Kırşehir, Turkije. In juni 1994 behaalde hij het eindexamen V.W.O. aan "Het Zaanlands" in Zaandam. In hetzelfde jaar startte hij met de studie medische biologie aan de Vrije Universiteit te Amsterdam. In september 1996 startte hij met de studie Geneeskunde aan de Universiteit van Amsterdam te Amsterdam. In het jaar 2001 behaalde hij zowel doctoraal examen medische biologie als geneeskunde. Op 23 mei 2003 behaalde hij het artsexamen. Hij begon daarna als AGNIO in het Medisch Centrum Alkmaar op de afdeling cardiologie te Alkmaar. Op 1 november 2003 startte hij met promotie onderzoek op de afdeling Radiologie van het Leids Universitaire Medisch Centrum. Het onderzoek richtte zich op non-invasie beeldvormende diagnostiek van longembolie en het effect op de systolische rechter ventrikel functie (projectleiders prof. Dr. A. De Roos, Prof. Dr. M.V. Huisman). Op 15 februari 2006 startte hij met de opleiding radiologie aan het Leids Universitair Medisch Centrum te Leiden (opleider prof. Dr. J.L. Bloem) en is sinds 17 augustus 2011 geregistreerd als radioloog.