

Cardiological aspects of pulmonary embolism

Citation for published version (APA):

Cherix, E. C. (1997). Cardiological aspects of pulmonary embolism. Maastricht: Rijksuniversiteit Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/1997

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 9

Summary

The aims of this thesis are to give insight into the effects of thromboembolism on pulmonary hemodynamics, to address the role of specific cardiological tools, as electrocardiography and echocardiography, for diagnosing right ventricular pressure overload suggestive for pulmonary embolism and to discuss the cardiological aspects of treatment of pulmonary embolism.

In chapter 2 the anatomy of the pulmonary circulation is described and the effect of pulmonary embolism on the circulation is discussed. Large emboli do not give rise to pulmonary infarctions due to collateral circulation, mainly provided by the bronchial artery system. The obstruction of pulmonary vessels will lead to increased afterload to the right ventricle and a decrease in cardiac output. Hypoxemia will develop in 90 % of patients with obstructions of more than 10 %. Deep venous thrombosis is the main cause for pulmonary embolism. More than half of the patients with deep venous thrombosis will develop pulmonary embolism (including clinically silent emboli). Patients with deep venous thrombosis, not due to transient risk factors, have a high likelihood to have or develop overt cancer, during follow up. Diagnostic techniques to proof the presence of deep venous thrombosis are discussed. Ultrasound is the most used technique nowadays with a sensitivity of more than 90 %.

Major advantages and disadvantages of well known techniques to diagnose pulmonary embolism, as pulmonary angiography and pulmonary scintigraphy are discussed. It is shown that ventilation-perfusion scanning is only of value if the conclusion is "normal" or "high probability". Other techniques as Computer Tomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) are shown to have a high diagnostic yield for central (and thus important) pulmonary emboli.

The most recent advocated strategy for cost-effective diagnosis of pulmonary embolism is reported: serial noninvasive leg tests for deep venous thrombosis, ventilation perfusion scan and in the selected remaining subgroup pulmonary angiography. These strategies, however, are not looking at costs made to come to an alternative diagnosis in the patient population with a negative diagnosis pulmonary embolism, are not evaluating the time delay to reach the diagnosis and are not using standard cardiological tools.

In chapter 3 we tried to get insight in the amount of patients dying as a result of pulmonary embolism in the region surrounding the Academic Hospital of Maastricht. 2398 post-mortem examinations were performed in 5309 patients dying in hospital (about 45 % of all persons dying in the region). In 4.4 % of the post-mortem examinations gross pulmonary embolism was found. In 57 % pulmonary embolism was massive or submassive and considered to be the main cause for death. In only 38 % of cases pulmonary embolism was considered or diagnosed before death, a finding which is in agreement with the literature. Forty patients

had an echocardiographic examination hours to years before death. In 10 of 24 patients with pulmonary embolism as their main cause of death an echocardiographic examination was made within 4 days. Eight of these 10 patients did show pressure elevation in the right sided circulation.

Chapter 4 describes the database system used to store the echocardiographic reports on line. This system is in use from September 1986 and contains at present more than 47.000 echocardiographic reports of more than 37.500 patients. All echocardiographic examinations are stored and authorized directly after the examination using a fixed mnemonic coding system. 0.6 % of the population of 16.465 patients investigated until the end of 1992 showed signs of right sided pressure overload or floating thrombi in the right heart chambers. This subgroup is investigated in the chapters 5 to 7. The database itself and the correlations between other used databases are discussed in chapter 4.

In chapter 5 the use of cross sectional Doppler echocardiography as initial tool for the diagnosis is described in a population of 60 patients without previous lung disease and with acute complaints of chest pain, worsening dyspnea, palpitations or cardiovascular collapse in whom the combination of history, physical examination, electrocardiography and echocardiography did lead to the working diagnosis pulmonary embolism. The sequelae of these patients and the corroborative investigations to confirm the diagnosis are described. In 46 patients the diagnosis was additionally proven using scintigraphic ventilation perfusion scanning or pulmonary angiograms. Thrombi within the right side of the circulation were visualized in 9 patients. Indices of acute right ventricular pressure or volume overload that were present included an increased right ventricular end-diastolic diameter (56 patients), paradoxical diastolic septal motion (56 patients), tricuspid valve regurgitation with the peak velocity of regurgitation exceeding 2.6 m/sec (56 patients), and a decreased collapse index of the inferior caval vein (46 patients). Fourteen patients were treated on the basis of echocardiographic findings alone. Three of them (with visible thrombi) recovered while 11 died. Pulmonary emboli were confirmed in four of five patients in whom an autopsy was performed.

The conclusion of this chapter is that two-dimensional Doppler echocardiography is a sensitive technique for the identification of pulmonary hypertension and acute right ventricular dysfunction associated with pulmonary embolism, and is ideal for serial follow-up.

In chapter 6, in 49 consecutive patients with subsequently proven pulmonary embolism the 12 lead electrocardiograms obtained at hospital admission were reviewed in a blinded fashion, to identify ECG features suggestive of right ventricular overload. Pulmonary embolism was considered probable in 37 patients (76%), from the presence of at least three of the following abnormalities: (1) Incomplete or complete right bundle branch block. This was associated with ST segment elevation and positive T wave in V_1 . (2) S waves in leads I and aVL of >1.5 mm. (3) A shift in the transition zone in the precordial leads to V_5 . (4) Q waves in leads III and aVF, but not in lead II. (5) right axis deviation, with a frontal QRS axis of $>90^\circ$, or an indeterminate axis. (6) A low voltage QRS complex of <5 mm in the limb leads. (7) T wave inversion in leads III and aVF or leads V_1 to V_4 , which occurred more

commonly in patients with symptoms for >7 days. In the 12 patients with normal ECG's at admission, serial ECG's revealed diagnostic features of embolism in a further three patients.

There was no significant difference in the echocardiographically derived peak right ventricular systolic pressure or the right ventricular end-diastolic diameter between patients with and without abnormal ECG's respectively. On subdividing the patients with abnormal ECG's into three groups depending on the number of ECG abnormalities (7 or more abnormalities, 5-6 abnormalities, 3-4 abnormalities), there was no significant difference between any of the subgroups in right ventricular systolic pressure or end-diastolic diameter. Reviewing the electrocardiographic reports stored in the database (chapter 4) showed reports of patients with signs of pressure overload in whom the final clinical diagnosis was not pulmonary embolism. This total subgroup also included patients with chronic pulmonary disease in whom the attending physician excluded pulmonary embolism (with corroborative investigations or on clinical grounds only). The fact that the echocardiographic parameters described in chapter 5 and electrocardiographic signs of chapter 6 are specific for RV-pressure overload but not necessarily for pulmonary embolism, and could also be seen in patients with exacerbations of pulmonary disease, will continue to make non-cardiologists sceptic to use these tools!

In chapter 7 this population with right sided pressure overload is studied as to echocardiographic features, clinical characteristics, additional investigations (particularly, blood gas analysis) and treatment. 50 patients had clearly proven pulmonary embolism. 22 patients were regarded, mainly on clinical grounds, to have pulmonary disease as cause for their (acute) pressure overload. The blood gas analysis in these two patient groups showed a clear distinction in $p\text{CO}_2$ levels at hospital admission. A $p\text{CO}_2 \leq 4.5\text{-}5$ kPa in combination with echocardiographic RV-overload is highly suspect for pulmonary embolism. A $p\text{CO}_2 > 4.5$ kPa was present in 76 % of the patients with clinically suspected pulmonary disease as cause for the pressure overload. The electrocardiogram (discussed already in chapter 6) also showed serial changes in 31 % of patients with pulmonary disease, probably, suggesting improvement in hemodynamics as a result of treatment.

In chapter 8 the treatment of pulmonary embolism is discussed after giving insight in the natural history of emboli in the pulmonary circulation. Endogenous thrombolysis and organization of thrombi can cause spontaneous decrease in amount of obstructed vessels, particularly in the young patient, without other diseases. The different classes of agents used for thrombolysis are reviewed. The trials performed to prove their effect are listed, especially on hemodynamics and long term results. These studies show that heparinization of patients improved prognosis (mortality) significantly. Fibrinolysis did not improve mortality further, but shows a significantly faster initial improvement in hemodynamics and thrombus resolution. One study suggests that fibrinolysis is better than heparin in restoring pulmonary capillary function long-term. On average the improvement in pulmonary obstructions is around 67-93 % after 6 months using V/Q-scans and 68 % after 8 days using angiography. Average mean pulmonary artery pressures are not returning to normal in all but one study (using prolonged infusions of recombinant tissue plasminogen activator).

In conclusion, patients with larger pulmonary emboli, leading to circulatory problems (tachycardia, dyspnea, collapse, chest pain) are often coming to the attention of the cardiologist. The cardiologist has tools, which he/she can operate him/herself, on a 24 hour base and can help him/her to make the diagnosis right ventricular pressure overload due pulmonary emboli as very likely. The combination of electrocardiographic and echocardiographic findings discussed above in combination with a low $p\text{CO}_2$ is in our view highly diagnostic.

Hoofdstuk 10

Samenvatting

Dit proefschrift heeft als doel inzicht te geven in de cardiovasculaire aspecten van veneuze trombo-embolieën. Vele specialisten houden zich bezig met patiënten met deze aandoening en benaderen dit probleem elk op hun eigen wijze. De chirurg is dagelijks bezig te voorkomen dat zijn patiënten in de peri- en postoperatieve periode een diepe veneuze trombose oplopen en probeert op deze wijze een longembolie te voorkomen. De internist ziet veelal de patiënt met een diepe veneuze trombose en onderzoekt de onderliggende oorzaak voor dit probleem. Veel internisten behandelen ook de circulatoire aspecten van longembolieën. De longarts ziet de patiënt met kortademigheid of pijn bij het ademen en gaat op zoek naar de verklarende factor. De cardioloog wordt geconfronteerd met patiënt met een collaps, een shock, een tachycardie of pijn op de borst en probeert op de snelst mogelijke manier de oorzaak te achterhalen. Elk van de bovengenoemde specialisten heeft een eigen diagnostisch protocol ter bevestiging van de diagnose. Veelal wordt hiervoor gebruik gemaakt van beeldvormende technieken, die uitgevoerd en beoordeeld worden door de radioloog en de nucleair geneeskundige. Met name het scintigrafisch onderzoek wordt frequent gebruikt, maar is veelal alleen maar binnen normale werktijden als diagnosticum beschikbaar.

Een deel van de patiënten wordt op basis van het verhaal (de anamnese) en/of de wijze van presentatie direct herkend als hebbende een longembolie. Een deel van de patiënten wordt op indirecte wijze (bij toeval) herkend of wordt niet herkend en overlijdt aan de gevolgen van de embolie (waarna de patholoog de diagnose stelt bij de obductie).

De patiënt, waarbij de diagnose vermoed wordt op basis van zijn klinische presentatie, is onderdeel van vele studies in de medische literatuur. De diagnostische aanpak en zijn behandeling is een continue bron voor nieuwe studies. Het is echter duidelijk dat opname in een bepaalde studie bepaald wordt door het primaire vermoeden van de medicus.

De cardioloog is een specialist, die een groot aantal diagnostische en beeldvormende technieken zelf beheert en beheerst. Deze technieken zijn 24 uur per dag beschikbaar. Een deel van deze technieken hebben (naast anamnese en lichamelijk onderzoek) het vermogen om een specifieke aandoening hoog op een differentiaal diagnose lijst te kunnen plaatsen, ook zonder een primair vermoeden van de medicus. Electrocardiografie en echocardiografie behoren tot deze technieken en zijn als niet invasieve technieken, voor het stellen van de diagnose longembolie, het onderwerp van dit proefschrift. Daarnaast beschikt de cardioloog over de mogelijkheid om pulmonalis angiogrammen te maken en drukmetingen in het pulmonaalcircuit te verrichten. Tevens is de hartbewaking bij uitstek de plaats waar hemodynamische monitoring van de patiënt uitgevoerd kan worden en de behandeling van de longembolie met trombolytische en antistollingstherapie kan worden verricht.

Om de circulatoire gevolgen van een trombo-embolie beter te kunnen begrijpen wordt in hoofdstuk 2 gestart met een beschrijving van de anatomie van de long en haar bloedvoorziening en wordt het effect beschreven van longembolieën op deze circulatie. Eveneens wordt ingegaan op de relatie tussen diepe veneuze trombose en longembolieën.

De algemeen aanvaardde en gebruikte diagnostiek van diepe veneuze trombose en longembolieën wordt besproken. Het ultrageluid is momenteel de meest gebruikte techniek voor het vaststellen van een diepe veneuze trombose met een sensitiviteit van meer dan 90 %.

De scintigrafische ventilatie-perfusie scan, eventueel gevolgd door een pulmonalis angiogram, is de meest geëigende techniek voor de diagnostiek van de longembolie zelf. Bij een patiënt, met het vermoeden op een longembolie, zijn diagnostische kosten-baat strategieën ontwikkeld. Op deze manier wordt, gebruik makend van het ultrageluids-onderzoek van de benen en een ventilatie-perfusie scan, gepoogd het aantal invasieve (en dure) pulmonalis angiogrammen te beperken. Tevens wordt geprobeerd het aantal patiënten dat onnodig in het ziekenhuis verblijft zo laag mogelijk te houden. Uit de literatuur blijkt dat 25-35 % van de patiënten, met een klinisch vermoeden op een longembolie, echt een longembolie hebben. Deze patiënten hebben dus veelal (meerdere) ultrageluids onderzoeken van de benen en een ventilatie-perfusiescan achter de rug. Wat de werkelijke diagnose bij deze patiënten met klachten en hun navolgende behandeling (en kosten) dan wel was wordt helaas in geen van deze studies duidelijk gemaakt.

In hoofdstuk 3 wordt inzage gegeven in het aantal patiënten dat in het Academisch Ziekenhuis Maastricht overleden zijn aan een (fatale) longembolie in de periode 1986 en 1992. Tevens is gekeken naar de mate waarin de diagnose door de behandelende arts herkend is, gerelateerd aan de ernst van de longembolie (wel/niet oorzaak voor overlijden). In deze periode werden 2398 obducties uitgevoerd bij 5309 patiënten die in het ziekenhuis overleden (ongeveer 45 % van alle personen die in de regio Maastricht en omgeving overleden zijn). Bij 105 (4.4 %) van de obducties werden longembolieën aangetroffen. Hiervan was de longembolie in 57 % van de gevallen de doodsoorzaak. In 38 % van alle fatale gevallen was de diagnose longembolie gesteld of overwogen voor het overlijden. Een literatuur-onderzoek toont aan dat het niet herkennen van de longembolie in het Academisch Ziekenhuis Maastricht niet afwijkt van de rest van de wereld.

In het cardiologische echocardiografische databestand waren 40 van deze patiënten bekend (24 hiervan overleden aan een fatale embolie). Bij slechts 10 gevallen echter had dit echocardiografische onderzoek plaatsgevonden binnen 4 dagen voor het overlijden. Bij 8 van de 10 onderzoeken was toen drukverhoging in de rechter hartshelft geconstateerd, wijzend op reeds aanwezige embolisatie.

Hoofdstuk 4 beschrijft het elektronische opslagsysteem gebruikt voor de echocardiografische verslagen. Dit opslagsysteem werd ontwikkeld in 1986 en maakt, naast een getalsmatige opslag van de hart-dimensies, gebruik van een opslag van diagnoses via een vast coderings-systeem. Sinds 1987 wordt dit systeem gebruikt voor directe rapportage aan de aanvragend arts. De codering wordt direct gekoppeld aan het verslag en nadien niet meer aangepast. Vanaf 1991 is het systeem beschikbaar als netwerksysteem en is de autorisatie geformaliseerd. Op dit moment bevat het systeem meer dan 47.000 echocardiografische

verslagen van meer dan 37.500 patiënten. Bij 0.6 % van 16.465 patiënten onderzocht tot eind 1992 werden aanwijzingen gevonden voor een drukoverbelasting van de rechter hart-circulatie, die niet verklaard kon worden door een afwijking van de linker harthelft, of werd een mobiel stolsel aangetroffen in het rechter hart of de longslagader. Bij deze bevindingen werd de echocardiografische diagnose "verdacht voor longembolie" of "longembolie niet uitgesloten" gesteld. Deze patiëntengroep is het onderwerp van studie in de hoofdstukken 5 tot en met 7.

In hoofdstuk 5 wordt beschreven dat bij 46 van 60 patiënten zonder bekend longlijden met, mede dank zij echocardiografisch vastgestelde, rechter kamer belasting longembolieën konden worden aangetoond. Bij 9 van de 60 patiënten werden mobiele stolsels aangetroffen. Bij 14 patiënten werd de behandeling ingezet op basis van de echocardiografische bevindingen alleen. De reden hiervoor was het spoedeisende karakter van bevinding (reanimatie, shock). Bij 56 van de 60 patiënten werd een verwijde rechter kamer en een tricuspidalis insufficiëntie van meer dan 2.6 m/sec (wijzend op een drukverschil van groter of gelijk aan 30 mmHg tussen rechter kamer en rechter boezem) gevonden. Bij 46 patiënten was er een onvoldoende respiratoire collaps van de onderste holle lichaamsader wijzend op verhoogde rechter boezemdruk.

De conclusie van hoofdstuk 5 is dat echocardiografisch onderzoek als initieel diagnostisch onderzoek bij patiënten zonder pre-existent longlijden de waarschijnlijkheidsdiagnose longembolie met een grote mate van zekerheid kan stellen.

In hoofdstuk 6 worden de electrocardiografische registraties beschreven van 49 patiënten, die zich presenteerden met (acute) klachten en echocardiografisch aangetoonde rechter kamer belasting hadden. Deze 49 ECG's werden geblindeerd (tussen 170 andere ECG's) beoordeeld door 3 cardiologen op de aanwezigheid van rechter kamer belasting. In het totaal 37 ECG's (76 %) gaven aanleiding tot de mogelijke diagnose longembolie op basis van de volgende criteria:

- (1) Een incompleet of compleet rechter bundeltakblok (RBTB). Dit ging gepaard met ST-elevatie en een positieve T-top in V_1 .
- (2) S toppen in afleidingen I en aVL van meer dan 1,5 mm.
- (3) Een verschuiving van de overgangs zone van de precordiale afleidingen naar V_5 .
- (4) Q toppen in afleiding III en aVF, maar niet in II.
- (5) Rechter as deviatie (QRS as in frontale vlak $> 90^\circ$).
- (6) Laag voltage in de extremitetsafleidingen (< 5 mm).
- (7) T-top inversie in afleiding III en aVF of V_1 tot V_4 , meestal voorkomend bij patiënten met symptomen beginnend langer dan 7 dagen voor presentatie.

Bij 3 van de 12 patiënten met een normaal ECG bij opname werd het ECG tijdens opname alsnog diagnostisch. Er bleek geen relatie aanwezig tussen de hoogte van de druk en/of de mate van rechter kamer verwijding en de aanwezigheid en/of de totaal score van ECG-afwijkingen.

Deze ECG criteria zijn inmiddels overgenomen in "Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine" onder de redactie van E. Braunwald (5de editie, 1996).

Bij de 100 patiënten met echocardiografische tekenen voor rechter kamer belasting of stolsels in het rechter hart waren ook patiënten met een andere klinische diagnose dan longembolie. Vooral bij patiënten met exacerbatie van pre-existent aanwezig chronisch longlijden bleek ook een acuut rechter kamer belastingsbeeld waargenomen te kunnen worden. Deze 100 patiënten vormen onderwerp van evaluatie in hoofdstuk 7. Deze evaluatie probeert duidelijk te maken waarom de echocardiografische diagnose acute rechter kamer belasting niet altijd tot de conclusie longembolie mag leiden. Gezien het retrospectieve karakter van deze evaluatie werd de diagnose (exacerbatie) chronisch longlijden alleen op klinische grondslag gesteld (en retrospectief in veel gevallen aan-nemelijk geacht). Opvallend was dat de bloedgassen bij de patiëntengroep met bewezen longembolieën (45) en bij een groep met chronisch longlijden (19) een opvallend (en statistisch significant verschil) te zien gaven in $p\text{CO}_2$. De combinatie van een $p\text{CO}_2 \leq 4.5\text{-}5$ kPa en een echocardiografische rechter kamer drukoverbelasting was zeer suspect voor longembolie. Een $p\text{CO}_2$ van > 4.5 was aanwezig bij 76 % van de patiënten met longlijden als oorzaak voor de rechtsbelasting. Het ECG toonde bij 31 % van de patiënten met longlijden eveneens seriële veranderingen aan, passend bij veranderingen in RV-drukken in de loop van de behandeling.

In hoofdstuk 8 wordt het natuurlijk beloop van embolieën in de pulmonale circulatie beschreven. Embolieën verdwijnen (zeker bij gezonde jonge mensen) deels onder invloed van endogene trombolyse. Daarnaast treedt er recanalisatie op. Bij oudere en ziekere patiënten gebeurt dit in een veel mindere mate. Persisterende pulmonale drukverhoging met vermindering van inspanningstolerantie is dan niet ongebruikelijk in deze populatie en is mede afhankelijk van leeftijd van de trombo-embolie en het aantal recidieven. Een overzicht wordt gegeven over de behandelingsmogelijkheden bij longembolieën en de effecten daarvan op de stolsels en de pulmonaaldrukken. Heparinisatie heeft de mortaliteit van longembolieën dramatisch doen dalen. Trombolyse met behulp van urokinase, streptokinase of plasminogeen activatoren heeft de sterfte niet verder doen dalen, maar heeft bewezen het oplossen van embolieën wel te versnellen. Goede studies over het effect van de therapie (heparine of trombolyse) op langere termijn gevolgen voor de longcirculatie zijn onvoldoende voorhanden.

Op basis van de gegevens in de literatuur is het duidelijk dat bij patiënten met duidelijke hemodynamische gevolgen van een longembolie trombolyse de voorkeur verdient.

De conclusie van dit proefschrift is dat, wanneer evaluatie van een patiënt, met een verscheidenheid aan klachten en/of symptomen, met behulp van een electrocardiogram en/of een echocardiogram, tekenen van rechter kamer belasting oplevert, de diagnose longembolie zeer waarschijnlijk is. Een lage $p\text{CO}_2$ aanwezig bij analyse van arteriële bloedgassen versterkt deze diagnose aanzienlijk.