

Connecting hemosysis and visceral injury during cardiovascular surgery : studies on the causes, effects, and treatment of hemolysis-induced organ injury

Citation for published version (APA):

Vermeulen Windsant, I. C. (2012). *Connecting hemosysis and visceral injury during cardiovascular surgery : studies on the causes, effects, and treatment of hemolysis-induced organ injury*. Maastricht University.

Document status and date:

Published: 01/01/2012

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

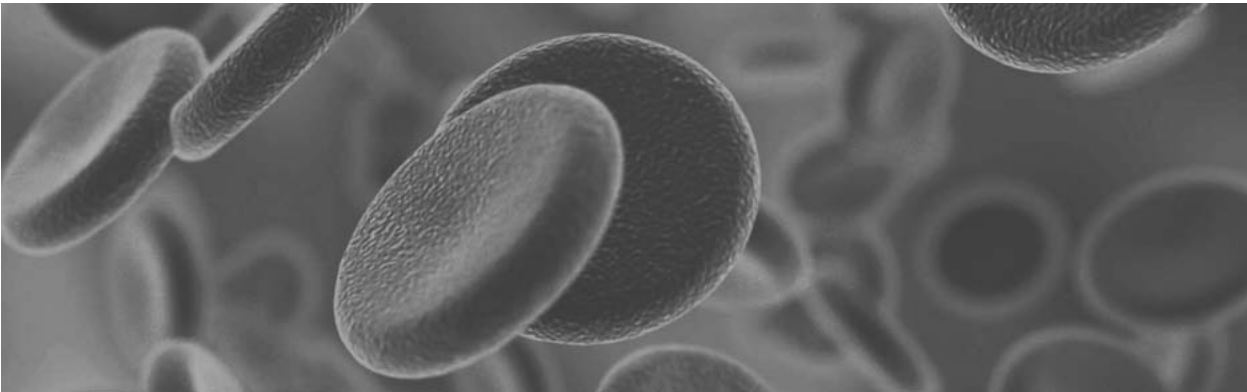
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 07 May. 2021

Nederlandse samenvatting



Hart- en vaatziekten (cardiovasculaire ziekten) vormen nog steeds de primaire doodsoorzaak in Nederland. Voor een aantal hart- en vaataandoeningen is operatief ingrijpen de enige behandeling. Voorbeelden van dergelijke ziekten zijn het aorta aneurysma (een abnormale verwijding van de lichaamsslagader), coronair vaatlijden (meestal ten gevolge van vernauwingen van de kransslagaders van het hart) en hartklep afwijkingen. Tijdens dergelijke operaties moet vaak de functie van het hart en longen tijdelijk (buiten het lichaam) worden overgenomen. De ontwikkeling van de hart-longmachine (cardiopulmonale bypass of CPB) in het begin van de jaren vijftig van de vorige eeuw heeft dan ook een grote vooruitgang betekend in de behandelingsmogelijkheden van deze patiënten.

Tot op de dag van vandaag wordt de CPB nog veelvuldig gebruikt bij hart operaties en enkele grote aorta operaties. De enorme technische ontwikkeling binnen de hart- en vaatchirurgie, met name op het gebied van de CPB, heeft gezorgd voor een flinke vermindering van het aantal postoperatieve complicaties en de sterftetekans (mortaliteit). Desalniettemin komen, vooral na meer complexe aorta- en hartoperaties, nog relatief veel postoperatieve complicaties voor. Voorbeelden van dergelijk complexe operaties zijn het herstel van een thoracoabdominal aorta aneurysma (een uitgebreid aorta aneurysma waarbij zowel de aorta in de borstholte (de thorax) als in de buikholte (het abdomen) verwijdd is), en hartoperaties waarbij zowel omleidingen (bypasses) rond zieke coronair arteriën worden aangelegd (een coronary artery bypass grafting of CABG) en bovendien aan één of meerdere hartkleppen geopereerd moet worden. Vaak gerapporteerde postoperatieve complicaties na deze operaties zijn: stoornissen van de functie van de nier (tot dialyse aan toe), darmproblemen, longcomplicaties en hartproblemen. Ook wordt frequent een versterkte respons van het immuunsysteem waargenomen, wat zich klinisch uit in een verhoogde concentratie van ontstekingseiwitten in het bloed (een systemische inflammatoire respons). Deze ontstekingsrespons kan zich dusdanig uitbreiden dat dit leidt tot sepsis en het falen van meerdere organen. Eerder onderzoek in proefdieren en patiënten heeft aangetoond dat de mate van deze ontstekingsrespons gerelateerd is aan de mate van darmschade. Schade aan de darm barrière faciliteert namelijk (o.a.) de verplaatsing van bacteriën vanuit de darm naar de bloedbaan. De daaropvolgende reactie van het immuunsysteem is er op gericht deze ongewenste indringers zo snel mogelijk op te ruimen. Deze reactie van het immuunsysteem is om deze reden goed voor de patiënt. Een te sterke lokale ontstekingsreactie kan echter soms moeilijk onder controle gehouden worden door het immuunsysteem en uitbreiden tot een systemische inflammatoire respons en schade aan (andere) organen.

Om de kans op het ontwikkelen van postoperatieve complicaties zo laag mogelijk te houden en, indien zich toch een complicatie ontwikkelt, de patiënt zo optimaal mogelijk te kunnen behandelen is het identificeren van *beïnvloedbare* risicofactoren (dus bijvoorbeeld de operatieduur) van belang. Immers, interventies gericht tegen dergelijke risicofactoren kunnen de uitkomst van de patiënt verbeteren. Risicofactoren zoals leeftijd en geslacht van de patiënt zijn niet beïnvloedbaar en kunnen om deze reden dan ook niet gebruikt worden voor therapeutische doeleinden.

De CPB is onvervangbaar en essentieel om sommige operaties uit te kunnen voeren. Desalniettemin heeft gebruik van een CPB ook ongewenste effecten. Eén van deze effecten is hemolyse dat, letterlijke vertaald, het 'uit elkaar vallen (*lysis*) van het bloed (*hemo*)' betekend. In de geneeskundige praktijk wordt deze term echter exclusief gebruikt voor het vroegtijdig kapot gaan van rode bloedcellen in de bloedbaan. Hemolyse ontstaat tijdens CPB vooral door mechanische stress in de slangen en pompen waaruit de CPB is opgebouwd. Tijdens hemolyse komen verschillende stoffen in het bloed terecht die normaal gesproken alleen in de rode bloedcel aanwezig zijn. Voorbeelden hiervan zijn het eiwit hemoglobine (dan vrij hemoglobine of vHb genoemd) en het enzym arginase-1. In 2002 is ontdekt dat zowel vHb als arginase-1 de beschikbaarheid van het molecuul stikstof monoxide (nitric oxide, NO) in het bloed significant beperkt. Dit gebeurt op twee manieren: vHb reageert en inactiveert NO, en arginase-1 leidt tot afbraak van arginine, het aminozuur waaruit NO geproduceerd wordt. Omdat NO de belangrijkste vaatverwijder in ons lichaam is en essentieel is voor (het behoud van) een adequate weefseldoorbloeding, kan een verminderde beschikbaarheid van NO nadelige gevolgen hebben voor de orgaandoorbloeding en zo leiden tot orgaanschade. Bij patiënten met chronisch hemolytische aandoeningen (zoals malaria of sikkel cel anemie) is aangetoond dat hemolyse inderdaad gecorreleerd is met een slechtere doorbloeding van organen en weefselschade. Deze associatie kon verklaard worden door een verminderde beschikbaarheid van NO.

Hemolyse is ook tijdens chirurgie met CPB een bekend fenomeen, desalniettemin is de relatie tussen hemolyse en orgaanschade in deze setting nog beperkt bestudeerd. Wij hebben ons in dit proefschrift dan ook tot doel gesteld om te onderzoeken of hemolyse tijdens aorta- en hartchirurgie gecorreleerd is met schade aan darm- en nierweefsel (viscerale schade). Viscerale schade heeft een direct negatief effect op de prognose van de patiënt. Darmschade is, zoals boven beschreven, geassocieerd met een te sterke ontstekingsreactie van het lichaam. Nierschade, dat vrij vaak voorkomt, is gerelateerd aan het optreden van andere complicaties en een slechtere postoperatieve overleving. In dit proefschrift hebben wij vervolgens onderzocht of de eventuele relatie tussen hemolyse en viscerale schade verklaard kan worden door een verminderde beschikbaarheid van NO.

Het **eerste doel** van dit proefschrift was het vaststellen van de mate van darm- en nierschade tijdens bepaalde typen aorta- en hartoperaties (**Hoofdstukken 2, 3, 6, en 7**). Dit werd onderzocht door bepaling van het eiwit intestinal fatty acid bindig protein (IFABP), een gevoelige marker voor schade aan darmcellen, in het bloed en door bepaling van het enzym N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), een goede indicator voor nierschade, in de urine. Verhoogde waarden van IFABP en NAG suggereren darm- en nierschade. Darm- en nierschade was het meest uitgesproken in patiënten die complexe operaties met een CPB ondergingen zoals open chirurgisch herstel van een thoracaal of thoracoabdominal aorta aneurysma (OR-TAA(A)), of gecombineerde bypass + hartklep operaties. In tegenstelling tot deze patiënten was darm- en nierschade zeer beperkt in patiënten die werden geopereerd aan een geïsoleerd aorta aneurysma in de buik (een abdominaal aorta aneurysma, hierbij wordt geen CPB gebruikt) en zelfs onmeetbaar bij patiënten die een hartoperatie zonder CPB of een aortaoperatie via de lies ondergingen.

Hoewel de patiënt deze mate van orgaanschade niet direct zelf hoeft te merken, heeft eerder onderzoek aangetoond dat deze zogenaamde *subklinische* schade (waarmee bedoeld wordt dat we de schade wel in het bloed of in urine kunnen aantonen) wel degelijk de kans op het ontwikkelen van complicaties vergroot en de overlevingskans van de patiënt verlaagt. In lijn met dit eerdere onderzoek bleek bij patiënten met (sterk) verhoogde NAG en vHb spiegels tijdens de operatie vaker postoperatieve nierfunctiestoornissen op te treden. Sommige patiënten werden zelfs tijdelijk dialyseafhankelijk (**Hoofdstuk 6 en 7**). De mate van darmschade bleek samen te hangen met de hoeveelheid ontstekings-eiwitten (interleukine-6, en interleukine-8) in het bloed van de patiënt (**Hoofdstuk 3**). Bovendien voorspelde zeer hoge bloedspiegels van IFABP al vroegtijdig het optreden van darmischemie (het volledig afsterven van een stukje darm, **Hoofdstuk 2**). Deze laatste observatie was van uitgesproken klinisch belang omdat darmischemie een zeer lastig te diagnosticeren fenomeen is. Gezien de ernst van de aandoening, de meeste patiënten overleven darmischemie niet, is dit een groot probleem. Bepaling van IFABP aan het einde van de operatie maakte het mogelijk patiënten met darmischemie vroegtijdig, 1-2 dagen voordat zij ziek werden, te identificeren. Het zal in de toekomst moeten blijken of het gebruik van IFABP in het opsporen van patiënten met darmischemie zal leiden tot snellere behandeling van deze ziekte, en daarmee leidt tot een verbeterde overleving van deze patiënten.

Het **tweede doel** van dit proefschrift was het onderzoeken van de mate van hemolyse en de eventuele invloed van hemolyse op de NO-beschikbaarheid tijdens en na aorta- en hartchirurgie (**Hoofdstuk 4, 5, 6 en 7**). Overeenkomend met de stijging van IFABP en NAG was de stijging van vHb het sterkst in de OR-TAA(A) patiënten en bij complexe hartoperaties. In deze patiënten bereikte de vHb concentraties in het bloed een niveau

dat in eerder onderzoek geassocieerd was met een vermindering van de NO-beschikbaarheid en een vermindering van weefseldoorbloeding. In tegenstelling tot de vHb waarden waren de arginase-1 spiegels tijdens hemolyse in OR-TAA(A) patiënten niet hoog genoeg om een duidelijke afname van arginine te kunnen veroorzaken (**Hoofdstuk 5**). Om de beschikbaarheid van NO te onderzoeken hebben wij het verbruik van NO in het bloed onderzocht; de zogenaamde 'plasma NO-consumptie'. Hoe hoger de NO-consumptie van het plasma, hoe minder NO beschikbaar blijft voor, bijvoorbeeld, het induceren van vaatverwijding. De mate van hemolyse (gemeten door vHb) bleek significant gecorreleerd te zijn aan de mate van NO-consumptie in het bloed, hetgeen overeen kwam met de theorie dat vHb NO wegvangt (**Hoofdstuk 7**). NO handhaaft de weefseldoorbloeding door vaatverwijding te veroorzaken. Als er door aanwezigheid van vHb veel NO wordt weggevangen is dus mogelijk de reactie van de vaatwand op toegediend NO ook verstoort. Om deze reden hebben wij vervolgens in een kleine groep OR-TAA(A) patiënten onderzocht of de vaatwand minder vaatverwijding vertoonde als reactie op het toedienen van de NO-donor sodiumnitroprusside op het moment dat er hoge concentraties vHb in het plasma meetbaar waren (**Hoofdstuk 5**). Dit bleek inderdaad het geval. Wij veronderstellen dat dit een gevolg is van het wegvangen van het, van sodiumnitroprusside afkomstige, NO door het vHb. Controle experimenten een dag later, toen vHb spiegels genormaliseerd waren, liet een sterkere vaatverwijding zien na sodiumnitroprusside toediening. Deze resultaten suggereren dat er minder bloedvatverwijding optreedt in reactie op toegediend NO bij hoge vHb concentraties in het bloed in vergelijking met momenten waarop weinig vHb in het bloed aanwezig is. Deze data sluiten aan op het reeds bekende feit dat vHb zorgt voor inactivatie van NO in de bloedbaan.

Nadat we hadden aangetoond dat er tijdens (complexe) cardiovasculaire chirurgie met CPB zowel darmschade, nierschade, als hemolyse met een significante beperking van de intravasculaire NO-beschikbaarheid optreedt, stelden wij ons tot doel (**derde doel**) om te onderzoeken of deze fenomenen met elkaar verband houden. Hiervoor hebben wij de totale vrijgave van het IFABP, NAG, vHb en de totale mate van plasma NO-consumptie tijdens de studieperiode met elkaar gecorreleerd. In zowel OR-TAA(A) patiënten als hartchirurgie patiënten was hemolyse significant gecorreleerd aan nierschade (**Hoofdstuk 6 en 7**) en aan darmschade (**Hoofdstuk 7**). Ook was de mate van NO-consumptie significant gecorreleerd aan beide schademarkers (**Hoofdstuk 7**). Zelfs na statistische correctie voor andere beïnvloedende factoren bleef de significante relatie tussen hemolyse en viscerale schade bestaan. Piekwaarden van plasma vHb tijdens de operatie hadden tevens een voorspellende waarde voor postoperatieve nierfunctiestoornissen (**Hoofdstuk 6**).

Deze data maken het aannemelijk dat hemolyse gerelateerd is aan de ernst van viscerale schade tijdens (complexe) cardiovasculaire chirurgie met CPB. Tevens is het waarschijnlijk dat een verminderde beschikbaarheid van NO, als gevolg van het wegvangen van NO door vHb, belangrijk is in deze relatie.

Hemolyse tijdens cardiovasculaire chirurgie wordt met name toegeschreven aan de CPB. Echter, ook het transfunderen van rode bloedcellen zou kunnen bijdragen aan verhoogde vHb spiegels in deze setting. Opslag van rode bloedcellen leidt namelijk, zij het in beperkte mate, tot schade aan rode bloedcellen en zelfs tot hemolyse. Opslag van rode bloedcellen leidt om deze reden tot meetbaar verhoogde vHb concentraties in het opslagmedium. Tijdens de bloedtransfusie wordt gelijktijdig ook het vHb-bevattende opslagmedium getransfundeerd, hetgeen theoretisch een toename van vHb spiegels in het bloed van de ontvanger kan veroorzaken. Om dit te onderzoeken hebben wij 30 patiënten met een vorm van bloedkanker onderzocht die werden getransfundeerd met 1 of 2 opgeslagen rode bloedcelproducten (packed cells, **Hoofdstuk 8**). Wij hebben gekozen voor het bestuderen van dergelijke patiënten omdat in deze setting het hemolyserende effect van de CPB (zoals bij hart- en vaatchirurgie patiënten) geen rol speelt. Transfusie van 2 packed cells resulteerde in een statistisch significante toename van het vHb en de NO-consumptie in het bloed. Hoewel het opslagmedium van langer opgeslagen bloedproducten meer vHb bevatte en meer NO kon consumeren, resulteerde de transfusie van oudere packed cells niet tot hogere vHb spiegels of sterkere NO-consumptie in het bloed van de ontvanger in vergelijking met transfusie van kort opgeslagen packed cells. Daarentegen bleken patiënten met lage haptoglobine spiegels (het eiwit dat onder fysiologische omstandigheden vHb wegvangt) vòòr de transfusie, hogere vHb concentraties na de transfusie te vertonen. Omgekeerd lieten de patiënten met de hoogste pre-transfusie haptoglobine waarden geen stijging van het vHb zien, ongeacht of zij 1 of 2 packed cells ontvingen. Extrapolatie van deze resultaten naar de setting van (complexe) cardiovasculaire chirurgie zou kunnen betekenen dat transfusie van packed cells, vaak nodig om bijvoorbeeld bloedverlies tijdens de operatie te compenseren, de toename van vHb en NO-consumptie bij deze patiënten verder versterkt. Zeker indien uitgebreide transfusie noodzakelijk is, en patiënten lage haptoglobine spiegels hebben voor de operatie, kan de toename van vHb en NO-consumptie klinisch relevant worden; dat wil zeggen, potentieel bijdragen aan het ontstaan van darmschade, nierschade en postoperatieve nierfunctiestoornissen.

Gezien de bovenstaande resultaten achten wij het waarschijnlijk dat hemolyse een belangrijke, en beïnvloedbare, risicofactor is voor het ontstaan van viscerale schade tijdens en na (complexe) cardiovasculaire chirurgie. Het voorkomen of behandelen van

hemolyse zou dus kunnen leiden tot minder complicaties en een betere overleving van de patiënt. Hoewel de oorzaak van hemolyse moeilijk aan te pakken is, zijn er wel diverse veelbelovende interventies die de schadelijke effecten van vHb kunnen verminderen. In **Hoofdstuk 4** worden enkele voorbeelden van dergelijke interventies besproken die specifiek in deze setting van nut kunnen zijn. Een niet in dit hoofdstuk besproken therapeutische interventie hebben wij in **Hoofdstuk 9** onderzocht. In een hemolyse proefdiermodel, waarbij aan ratten vHb werd toegediend totdat vergelijkbare concentraties als die in onze patiënten meetbaar waren, hebben wij onderzocht of het geven van vetrijke voeding beschermend werkt op het ontstaan van viscerale schade. Het aanbieden van voedsel in de darm leidt over het algemeen tot een verbeterde darm doorbloeding, onafhankelijk van NO. Bovendien heeft eerder onderzoek aangetoond dat vetrijke voeding in het bijzonder de lokale (in de darm) en systemische ontstekingsreacties vermindert. Vetrijke voeding stimuleert tevens de afgifte van het stofje acetylcholine door een belangrijke zenuw in ons lichaam; de nervus vagus. Acetylcholine kan, vergelijkbaar met NO, vaatverwijding veroorzaken. Het toedienen van vetrijke voeding voor de toediening van vHb resulteerde inderdaad in significant minder schade aan de darm, nier, en lever. Bovendien verbeterde de doorbloeding in deze organen significant vergeleken met dieren die geen vetrijke voeding gehad hadden. Hoewel we de rol van acetylcholine niet direct hebben kunnen aantonen was het beschermende effect afhankelijk van de nervus vagus.

Samenvattend laten de resultaten van dit proefschrift zien dat het optreden van hemolyse tijdens complexe cardiovasculaire chirurgie een klinisch relevant fenomeen is. Hemolyse leidt, via het wegvangen van NO door vHb, tot duidelijk verminderde concentraties NO in het bloed. Hierdoor is er minder NO beschikbaar om vaatverwijding in stand te houden, dan wel te stimuleren, wat resulteert in een verminderde doorbloeding van weefsels en organen. De mate van hemolyse en plasma NO-consumptie is significant gecorreleerd aan darm- en nierschade, en patiënten met hoge vHb waarden tijdens de operatie hadden een groter risico op postoperatieve nierfunctieproblemen in vergelijking met patiënten met lagere vHb concentraties. Hoewel de CPB de voornaamste veroorzaker van hemolyse is, kan het geven van bloedtransfusies de concentratie vHb in het bloed, en daarmee de NO-consumptie, nog verder laten toenemen. Lage haptoglobine concentraties, waardoor vHb minder goed weggevangen kan worden, kunnen dit effect nog verder versterken. Patiënten met bijvoorbeeld een reeds preoperatief verminderde functie van de nier hebben, met lage preoperatieve haptoglobine spiegels, die grote operaties ondergaan en die vele bloedtransfusies nodig hebben zijn potentieel het meest gevoelig voor de schadelijke effecten van hemolyse in deze setting.

Gezien deze resultaten beschouwen wij vHb als een potentieel waardevol therapeutisch doel om orgaanschade tijdens (complexe) cardiovasculaire operaties te verminderen. Het zal in de toekomst moeten blijken of dergelijke interventiestudies leiden tot een vermindering van postoperatieve complicaties en een verbeterde overleving van de patiënt.