

# St. Thomas' hospital cardioplegia versus intermittent aortic cross-clamping in aorto-coronary bypass surgery

## Citation for published version (APA):

van der Veen, F. H. (1985). *St. Thomas' hospital cardioplegia versus intermittent aortic cross-clamping in aorto-coronary bypass surgery*. Rijksuniversiteit Limburg.

## Document status and date:

Published: 01/01/1985

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## 8 SUMMARY

In this thesis three techniques of myocardial protection, which are routinely employed during aorto-coronary bypass surgery, were evaluated in a randomized clinical trial and in an experimental dog study. The three techniques of investigation were continuous aortic cross-clamping in combination with multidose ice-cold St. Thomas Hospital cardioplegia, and intermittent aortic cross-clamping at 34°C (normothermia) and at 25°C (hypothermia). On the average, the period of ischemia lasted 63 minutes in the cardioplegia group (heart temperature less than 18°C and body temperature 25°C), and the single periods of aortic cross-clamping in the other two groups lasted 10 minutes and were followed by reperfusion periods of approximately 15 minutes. Since 4 to 7 anastomoses were performed, the mean total duration of ischemia was 42 and 45 minutes in the normothermia and hypothermia groups, respectively. The dog study was performed to obtain more detailed information about specific questions raised in the clinical study.

The clinical study revealed adequate hemodynamic recovery immediately after weaning from extracorporeal circulation. These findings were confirmed in the dog study. Besides, the results in this part of the investigation also showed good recovery of subendo and subepicardial fiber shortening.

The cumulative release of heart-specific enzymes was very small and no marked ultrastructural changes in mitochondria of both the subendo and subepicardial layers of the left ventricular free wall could be detected in the patients. Both findings indicated that no substantial amount of cardiac tissue became damaged. Besides, no significant differences could be observed between the three operation techniques. The evaluation of circulatory parameters in the dog experiments revealed a transient increase in plasma volume and apparent disappearance rate constant for circulating enzymes. Because these parameters had returned to control values within 4 hours and peak values of plasma enzyme activity were observed thereafter, the changes in circulatory parameters will not influence the calculation of cumulative enzyme release to a great extent. Cumulative creatine kinase release was found to be a sensitive parameter for the assessment of damage by the extracorporeal circulation procedure, rather than the ischemic insult.

Biochemical analysis of transmural left ventricular biopsies revealed that myocardial ATP and glycogen contents were decreased in postischemic tis-

sue in the intermittent aortic cross-clamp patient groups. This decrease was associated with release of lactate and inorganic phosphate, during the repetitive periods of reperfusion. In contrast no change in myocardial ATP and glycogen content could be observed in the cardioplegia group. The sustained metabolic activity during the periods of intermittent aortic cross-clamping was also observed in the dogs, irrespective of a reduction in myocardial temperature from 34°C to 25°C. Pronounced changes of the tissue contents of creatine phosphate, inorganic phosphate and lactate could be observed during the periods of ischemia and reperfusion, but these ischemia induced changes appeared to be completely reversible. Although in both groups with intermittent aortic cross-clamping comparable metabolic disturbances were measured in the myocardial tissue, the release of lactate and inorganic phosphate as markers of the ischemic insult, was considerably reduced under hypothermic circumstances.

In general we conclude from both the clinical and the experimental study that

- hardly any sign of irreversible myocardial damage could be observed in the three groups under investigation.
- cardioplegia offered a better protection against the ischemic insult than intermittent aortic cross-clamping, both on the basis of metabolic disturbances in the myocardial tissue and the release of metabolites during reperfusion.
- a decrease in myocardial metabolic activity during ischemia as the result of a reduced temperature in conditions of intermittent aortic cross-clamping did not result in a better preservation of high-energy phosphates and glycogen stores in patients. However, the release of lactate and inorganic phosphate during reperfusion was reduced in hypothermic conditions.

## 9. SAMENVATTING

Eén van de methoden om een vernauwing van de kransslagaders te behandelen is het uitvoeren van een aorta-coronaire bypass operatie. Hierbij worden beenaders vrij geprepareerd en aangebracht tussen de aorta en de kransslagader voorbij de vernauwing. Op deze manier ontstaat een overbrugging om het bedreigde gedeelte van het hart dat door de betrokken kransslagader bevoled wordt weer van bloed te voorzien. Tijdens het uitvoeren van deze operatie is het noodzakelijk dat het hart wordt stilgelegd en de doorbloeding van de hartspier gestopt wordt. Dit laatste gebeurt door het plaatsen van een klem op de aorta of grote lichaamsslagader. Stilleggen van het hart is mogelijk door de hart- en longfunctie over te laten nemen door een hart-longmachine (extracorporale circulatie).

Het stoppen van de hartspierdoorbloeding is een potentieel gevaar, omdat er geen toevoer van zuurstof en voedingsstoffen meer plaatsvindt en afbraakprodukten niet meer worden afgevoerd. Deze omstandigheid wordt ischemie genoemd. Na verloop van tijd kan de ischemie de hartspiercellen onherstelbaar beschadigen. Aangezien het regelmatig voorkomt dat meerdere overbruggingen aangebracht worden per patiënt, dienen maatregelen genomen te worden om de ischেমieduur binnen aanvaardbare grenzen te houden. Hiertoe kan men de aorta voor elke overbrugging apart afklemmen, waarbij tussen de afklemmingen het hartweefsel opnieuw doorbloed wordt om het weefsel te laten herstellen van de aangebrachte ischemie. De lichaams- en harttemperatuur kan ingesteld zijn op waarden variërend van 25°C tot 34°C. Anderzijds wordt de techniek gehanteerd om de aorta continu af te klemmen tijdens het plaatsen van de overbruggingen. In dit geval dienen aanvullende beschermende maatregelen, bijvoorbeeld in de vorm van cardioplegie, getroffen te worden. Hiertoe worden in het algemeen de kransslagaders doorstroomd met een ijskoude vloeistof met een hoog kaliumgehalte waardoor de hartactiviteit stopt. Nadat alle overbruggingen zijn aangebracht wordt de temperatuur van de patiënt weer teruggebracht tot de fysiologisch normale temperatuur en de hart-longmachine stilgezet zodra het hart zelf weer voldoende pompcapaciteit kan opbrengen.

In dit proefschrift is een onderzoek beschreven waarin drie operatietechnieken met elkaar worden vergeleken. De drie technieken zijn: continue

afklemming van de aorta en gelijktijdige behandeling met de zogenaamde St. Thomas Hospital cardioplegische vloeistof en intermitterende afklemming van de aorta bij een lichaamstemperatuur van 34°C (normothermie) of bij 25°C (hypothermie). In het onderzoek is enerzijds een klinische studie uitgevoerd, waarbij aan de hand van de bloedsomloop, de hartspierstofwisseling en de structuur van de mitochondriën in de cel, drie groepen patiënten met elkaar zijn vergeleken gedurende een korte periode voor en na de operatie en tijdens de fase van de extracorporale circulatie. Anderzijds zijn de drie operatietechnieken bestudeerd in een proefdiermodel bij de hond. Van het proefdiermodel is gebruik gemaakt om enkele onopgeloste vragen uit de klinische studie in meer detail te kunnen onderzoeken.

In de klinische studie zijn 72 patiënten willekeurig verdeeld over drie groepen, die behandeld zijn volgens de genoemde drie operatietechnieken: cardioplegie en intermitterende aorta-afklemming met normothermie of hypothermie. In de cardioplegie groep bleef de aorta gemiddeld 63 minuten afgeklemd, bij een harttemperatuur van minder dan 18°C en een lichaamstemperatuur van 25°C. De ijskoude cardioplegische vloeistof met een relatief hoog kaliumgehalte (16 mmol.l<sup>-1</sup>) en een normaal calciumgehalte (1.2 mmol.l<sup>-1</sup>) werd iedere 20 minuten door de kransslagaders gespoeld. In de normothermie en de hypothermie groepen werd de aorta voor het aanbrengen van iedere overbrugging gemiddeld ongeveer 10 minuten afgeklemd. Tussen deze perioden van afklemming werd de hartspier gedurende gemiddeld ongeveer 15 minuten doorbloed. De totale afklemtijd bedroeg in deze twee groepen respectievelijk 42 en 45 minuten. Per patiënt werden 4 tot 7 overbruggingen tussen de aorta en de kransslagaders aangebracht. Dit aantal was niet verschillend tussen de drie groepen.

In de proefdierstudie werden meerdere groepen honden bestudeerd volgens de protocollen die overeenkomen met die van de drie patiënten groepen. Tijdens de extracorporale circulatie (145 minuten) is in de normothermie en de hypothermie groepen de aorta intermitterend afgeklemd (4 maal 10 minuten) en de afklemmingen zijn afgewisseld door perioden van doorbloeding die 15 minuten duren. In de cardioplegie groep is de aorta 60 minuten afgeklemd en is de St. Thomas Hospital cardioplegische vloeistof tijdens de afklemming drie maal door de kransslagaders gespoeld.

Na de operatie was bij de patiënten het herstel van de hartfunctie en de bloedsomloop bevredigend. Er konden geen duidelijke verschillen tussen de drie groepen worden aangetoond. Het verhoogde hartritme, de daling in arteriële bloeddruk en de stijging in cardiac index (de hoeveelheid bloed die per minuut door het hart wordt uitgepompt gedeeld door het lichaamsoppervlak) zijn wellicht volledig toe te schrijven aan de toegediende narcosemiddelen en de bloedverdunding die plaats vindt door het mengen van het bloed van de patiënt met de vloeistofinhoud van de hart-longmachine. Ook de daling van de kracht waarmee de linker hartkamer samentrekt was vergelijkbaar in de drie groepen. Het staat ter discussie of deze daling kan worden toegeschreven aan een direct effect van de toegediende narcosemiddelen op de nabelasting van het hart, of op de hartspier zelf. In het proefdiermodel is behalve een adequaat herstel van de bloedsomloop en de hartfunctie ook waargenomen dat de hartspierfunctie in het hart, na extracorporale circulatie niet verschillend is tussen de groepen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de periode(n) van ischemie geen aantoonbare blijvende invloed heeft gehad op de werking van de hartspier. De hogere plasma adrenalinespiegel die in de normothermie groep is gemeten na extracorporale circulatie, kan een positieve invloed hebben op het functioneren van het hart van deze patiënten en hierdoor een mogelijk negatief effect van het operatieprotocol maskeren.

Eén in de kliniek veel gehanteerde parameter voor het vaststellen van onherstelbare hartweefselbeschadiging na ischemie is het verlies van enzymen uit het hart, hetgeen gemeten wordt als een stijging in de plasma-enzym activiteit na afloop van de operatie. In de klinische studie bleek in de drie groepen de plasma-activiteit van CK-MB en HBDH piekwaarden te bereiken van 4 tot 8 uur na de operatie, terwijl piekwaarden voor AST en creatine kinase pas na 12 tot 24 uur werden gevonden. Uit deze plasma waarden is de totale uitstorting berekend door gebruik te maken van bekende waarden voor de afbraaksnelheid van de enzymen. Vervolgens is deze hoeveelheid uitgedrukt in gram equivalenten hartweefsel door van een bekende weefselenzyminhoud uit te gaan. Hierbij is rekening gehouden met het vrijkomen van enzymen uit skeletspieren en uit de tijdens de extracorporale circulatie beschadigde rode bloedcellen. Op deze wijze kon worden berekend dat minder dan 1% van de totale enzyminhoud van de hartspier in het bloed komt, hetgeen wijst op een geringe beschadiging van de hartspier.

Uit de proefdierstudie is naar voren gekomen dat bij het meten van het

vrijkomen van enzymen als maat voor weefselschade na extracorporale circulatie, rekening moet worden gehouden met veranderde waarden van de parameters waarmee de totale hoeveelheid vrijgekomen enzymen berekend wordt. Het plasma-volume bleek tot 150% te stijgen en de verdwijningssnelheid van de enzymen uit de bloedsomloop was aanmerkelijk groter dan onder controle omstandigheden. Aangezien het plasmavolume en de verdwijningssnelheid van de enzymen binnen 4 uur na de operatie weer vergelijkbaar waren met de omstandigheden voor de extracorporale circulatie en het vrijkomen van de enzymen voornamelijk na 4 uur plaatsvond, zal de invloed van deze parameters op de berekening van de totale uitstorting gering zijn.

Morfologische veranderingen in de hartspiercel werden bestudeerd in biopten die vóór en ongeveer 20 minuten na de periode(n) van aorta afklemming werden genomen. In deze biopten werd de structuur van mitochondriën onderzocht met behulp van een electronenmicroscop. Het bleek dat vrijwel alle mitochondriën in de stukjes hartweefsel, die voor het afklemmen van de aorta waren verkregen, een normale structuur vertoonden en dat deze structuur na de perioden(n) van afklemming in alle drie de groepen behouden bleef.

De stofwisseling van de hartspier werd bestudeerd in stukjes hartweefsel, die in de klinische studie verkregen werden op dezelfde tijdstippen als de weefselstukjes voor electronenmicroscopisch onderzoek. In de hartspier bleek het gehalte aan ATP en glycogeen te zijn gedaald na de perioden van ischemie in de normothermie en hypothermie groepen, terwijl het gehalte aan creatine fosfaat niet veranderd bleek te zijn. In de cardioplegie groep werden geen veranderingen waargenomen. Bovendien werd het melkzuur, anorganisch fosfaat, kalium en zuurstofgehalte bepaald in het aderlijke bloed uit het hart, zowel voor als na de perioden van aorta afklemming. De concentratie van deze substanties in het aderlijke bloed werd vergeleken met die in het slagaderlijke bloed en het concentratie verschil werd gebruikt als maat voor de ernst van de ischemische veranderingen ten gevolge van de afklemming. Deze concentratie verschillen werden in de proefdierstudie omgerekend tot opname en afgifte van deze chemische substanties per gram hartweefsel door gelijktijdige meting van de hartspier doorbloeding. Het bleek dat direct na het losmaken van de aortaklem aanzienlijke hoeveelheden melkzuur en anorganisch fosfaat uit het hart stroomden in de normotherme groep en de hypotherme groep, wat respectievelijk wijst op anaerobe glycolyse en de afbraak van energierijke fosfaatverbindingen. In de met cardioplegie behandelde harten bleken deze veranderingen

vrijwel niet op te treden, waaruit kan worden geconcludeerd dat de energie-behoefte in voldoende mate was verlaagd zodat de stofwisseling tijdens de periode van ischemie vrijwel geheel geremd was.

Berekening van de hoeveelheid anorganisch fosfaat en melkzuur in de proefdierstudie geeft aan dat onder normotherme omstandigheden aanzienlijk meer van deze substanties het hart verlaten. Daar tegenover staat dat de weefselconcentraties van deze stoffen aan het einde van de ischemie niet verschillend zijn tussen de normotherme en de hypotherme groepen. Dit geldt globaal ook voor de weefselconcentraties van stoffen met energierijke verbindingen zoals ATP, creatine fosfaat en glycogeen. Hieruit kan worden geconcludeerd dat verlaging van de temperatuur van 34°C naar 25°C leidt tot een verlaging van de zuurstofconsumptie tijdens normale doorbloeding van het hart. Daartegenover staat dat de afname van energierijke fosfaten en de stijging van melkzuur in het weefsel na ischemie niet minder was bij de lagere temperatuur van 25°C. De bevinding dat bij een lagere temperatuur veel minder melkzuur en anorganisch fosfaat het hart verlaat mag daarom niet worden gezien als een gevolg van een verschil in stofwisseling, maar als een gevolg van een verminderde uitstroom van deze stoffen bij een lagere temperatuur.

In het algemeen kan worden geconcludeerd dat bescherming van het hart door cardioplegie de voorkeur verdient boven de toepassing van intermitterende afklemming van de aorta. Dit is gebaseerd op de geringe veranderingen in de stofwisseling van de hartspier tijdens ischemie onder cardioplegische omstandigheden. Het is van belang om hier op te merken dat relatief korte perioden van ischemie zijn onderzocht. Of tijdens de langere ischemieduur die bij andere soorten van openhartoperaties voorkomen dezelfde mate van bescherming door middel van cardioplegie gevonden wordt moet nog worden bevestigd.