

Surgical options to treat heart failure patients

Citation for published version (APA):

Bolotin, G. (2001). *Surgical options to treat heart failure patients: monitoring, analysis, and development of skeletal muscle operations*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2001

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

Summary and conclusions

This thesis can be summarized and concluded into four categories:

1. The Carotid-Jugular A-V shunt model to induce ventricular dilatation
2. The Cardiomyoplasty procedure
3. The Aortomyoplasty procedure
4. Cardiac monitoring and imaging modalities for preclinical studies

Chapter 2 - The Carotid-Jugular A-V shunt model

This study demonstrates that the A-V shunt heart failure model is capable of producing stable, immediate and long-term high cardiac output (overload) dilatation. The successful compensatory mechanism in the goat carotid jugular A-V shunt is the reason for the lack of signs of renal failure as demonstrated in a rat aortovenocaval fistula by Wegner and coworkers (1). Therefore, the AV shunt model described should be considered as a compensatory overload dilatation model rather than a heart failure model.

The increase in cardiac output by about 100% generated huge hemodynamic changes. The LVEDV increased while the LVESV decreased, resulting in an abrupt rise in left ventricular ejection fraction and stroke volume. Surprisingly, no changes in heart rate were observed. These changes were reversible at this point in time as observed by closure of the shunt. These findings suggest that the extensive changes observed in left ventricular dimensions are within the efficient part on Starling's curve. Echocardiography tests revealed a gradual increase in left ventricular end-diastolic diameter, reaching maximal left ventricular dilatation at 8 weeks. These findings were confirmed in the final experiments using the conductance catheter technique. The practical advantage of the shunt model is that it is possible to evaluate the patency of the shunt by palpating the blood flow thrill in the neck. The shunt's location facilitates access to ultrasonic measures for a more precise evaluation, as well as temporary closure, obtained by applying manual pressure on the animal's neck.

In conclusion, the carotid jugular A-V shunt in goats causes significant left heart dilatation without signs of heart failure, and is reproducible with low animal mortality.

Cardiomyoplasty

The wrapping procedure, which was monitored in **Chapter 3**, induced a major reduction in both cardiac output and left ventricular volumes, followed by partial recovery 45 minutes later. These results are supported by clinical reports of acute deterioration in the immediate postoperative period for

which Carpentier and Mesana proposed extensive use of IABP and inotropic support both before and after the operation (2,3).

After introducing the LD into the thorax through the intercostal window both cardiac output and left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) decreased the wrapping slightly, yet to a statistically significant degree, acute reduction in both cardiac output and LVEDV. These experimental results are supported by the clinical data published by Barbier and coworkers, demonstrating acute modification of left and right ventricular geometry monitored by echocardiography immediately after cardiomyoplasty (4). These results revealed another risk of cardiomyoplasty, and might explain part of the perioperative mortality, in particular in patients with very dilated and poor left ventricular function who might lack the reserve to overcome this dangerous phase in the procedure (5). The partial recovery within 45 minutes in both cardiac output (86%) and LVEDV (88%) appears relatively fast and is most likely due to the fact that this is a compensatory and not a failing, heart model.

Chapter 4 describes a study in which we deliberately chose to start LD muscle stimulation immediately after the cardiomyoplasty procedure, hypothesizing that ventricular dilatation and the state of the LD muscle is the key to obtaining systolic augmentation. With the proper skeletal muscle stimulation setting, significant systolic augmentation was demonstrated. These results emphasize the importance of heart dilatation in inducing pronounced systolic augmentation and the value of precise tailoring of the individual stimulation setting to achieve optimal effects and avoid interference with the next heart beat.

In **Chapter 5** the novel three-dimensional electroanatomical mapping system was used to obtain a more detailed understanding of the 3D geometric changes induced by both the wrapping of the skeletal muscle around the heart and the stimulation protocol. Data from the cross section areas indicate that the reduction in the left-ventricular end-diastolic volume after the wrapping is mainly in the mid and base part of the heart.

During the stimulation protocol, change in the long axis of the left ventricle in the assisted beats was documented, in addition to changes in local point movements in different parts of the heart as a result of contraction of the skeletal muscle around the left ventricle. The three cross-section areas of the left ventricle during the normal cardiac cycle and the assisted beats supply us with new data regarding the squeezing of the left ventricle by the skeletal muscle. From the clear reduction noted in cross-area of the mid part of the heart during the assisted systole, we can conclude that this is the part of the heart that is most affected by cardiomyoplasty. The three-dimensional electroanatomical mapping system allows detailed reconstruction of the left ventricular geometry and affords us a clear view of the difference between the

assisted and the unassisted beats. This novel monitoring system should serve as an important tool for the analysis and development of new techniques in cardiac surgery.

Aortomyoplasty

In the study reviewed in **Chapter 6**, acute descending aortomyoplasty was shown to induce both proximal diastolic pressure and coronary blood flow augmentation. Optimal timing of muscle stimulation was found to be important for achieving the best assist. The diversity of results obtained when applying different surgical configurations as well as the occasional demonstration of afterload reduction emphasize the need for further investigation and indicate the potential benefit of determining a chronic setting for the trained skeletal muscle, so as to optimize this surgical modality.

In **Chapter 7** we compared the hemodynamic effects of descending aortomyoplasty with the current gold standard, IABP counterpulsation. The afterload reduction achieved by the IABP was not demonstrated during descending aortomyoplasty counterpulsation; however, descending aortomyoplasty did induce greater coronary blood flow augmentation than that achieved by the IABP. This finding may be of significance for end-stage ischemic patients.

Two different surgical configurations have been reported for aortomyoplasty: ascending aortomyoplasty (the right latissimus dorsi muscle wrapped around the ascending aorta) and descending aortomyoplasty (the left latissimus dorsi muscle wrapped around the descending aorta) (6,7). Both surgical techniques were experimentally evaluated and both were performed clinically (8,9). However, there is no data in the literature concerning the comparison between ascending and descending aortomyoplasty. The objective in **Chapter 8** was to compare the hemodynamic effects of these two techniques as well as to compare them with the hemodynamic effects induced by the IABP. Descending aortomyoplasty produces higher coronary blood flow augmentation than either ascending aortomyoplasty or IABP. This procedure, therefore, may be more appropriate for end stage ischemic patients. However, afterload reduction, comparable to that achieved by IABP, was observed only with ascending aortomyoplasty and not with descending aortomyoplasty. According to our results, ascending aortomyoplasty should be applied to end stage heart failure patients.

Cardiac monitoring and imaging modalities - chapter 9

In this thesis, several important cardiac imaging and monitoring technologies were used. To evaluate left ventricular hemodynamics and geometrics, the conductance catheter technique and the three-dimensional electro-anatomical mapping technique. Both techniques were proven to be highly accurate when compared to other modalities (10,11,12). The conductance catheter technique is capable of generating a beat-to-beat real time pressure volume loop and is highly sensitive to minor hemodynamic differences between the beats (13). This is an important feature for the understanding and analysis of cardiac intervention that does not assist every spontaneous beat, as in the case of the IABP, certain assist devices, cardiac pacing, and operations such as aortomyoplasty and cardiomyoplasty. The main drawback of the conductance catheter technology is the inability of the system to evaluate hemodynamic changes in different regions within the left ventricle. The advantage of the electroanatomic mapping technique over the conductance catheter technique is its capability to demonstrate regional changes within the left ventricle (14).

The ability of the electroanatomic mapping system to identify and label particular regions and reconstruct the 3D beating left ventricle enabled a beat-to-beat analysis of the mean map gathered over a period of 20-30 minutes. Therefore, this system is less sensitive to differences between beats than is the conductance catheter technique, and more vulnerable to animal or patient instability. Its ability to sense and present the endocardial activation propagation may be important for the analysis of surgery that interferes with the endocardial integrity, such as the Batista operation and aneurysmectomy procedures.

In conclusion, echocardiography is a useful tool for general monitoring of animals during chronic experiments, reducing unnecessary invasive tests. However, once measurement of precise, objective hemodynamic data is required, this technology, at the moment, is neither objective nor precise enough. The Swan-Ganz catheter, the arterial blood pressure catheters, and coronary blood flow probes are well proven to be accurate and reliable methods and should be used according to the specific needs and aims of the particular study. Once more details regarding the hemodynamics and geometrics of the heart are needed, the conductance catheter and electro-anatomic mapping techniques are both excellent options, and selection between the two should be based on the relative advantages of each, as summarized in the present chapter.

REFERENCES

- 1 Wegner M, Hirth-Dietrich C, Stasch JP. Role of neutral endopeptidase 24.11 in AV fistular rat model of heart failure. *Cardiovasc Res* 1996;31(6):891-898.
- 2 Carpentier A, Chachques JC, Acar C, Relland J, Mihaileanu S, Bensasson D, Kieffer JP, Giubourg P, Tournay D, Roussin I, Grandjean PA. Dynamic cardiomyoplasty at seven years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:42-53.
- 3 Mesana TG, Bauer S, Caus T, Pomane C, Mouly A, Monties JR. Circulatory assist techniques after cardiomyoplasty: determinants for clinical outcome and later consequences. *ASAIO J* 1995;41:M469-M472.
- 4 Barbier P, Gerometta P, Tamborini G, Biglioli P, Sisillo E, Guazzi MD. Acute effects of dynamic cardiomyoplasty on ventricular geometry and left ventricular filling detected by transesophageal doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1996; 77(9); 783-787.
- 5 Grandjean PA, Austin L, Chan S, Terpstra B, Bourgeois IM. Dynamic cardiomyoplasty: Clinical follow-up results. *J Cardiac Surg* 1991; 6(suppl): 80-88.
- 6 Chachques JC, Grandjean PA, Fischer EL, Latremouille C, Jebara VA, Bourgeois I, Carpentier A. Dynamic aortomyoplasty to assist left ventricular failure. *Ann Thorac Surg* 1990;49(2):225-230.
- 7 Pattison CW, Cumming DV, Williamson A, Clayton-Jones DG, Dunn MJ, Goldspink G, Yacoub M. Aortic counterpulsation for up to 28 days with autologous latissimus dorsi in sheep. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102(5):766-773.
- 8 Trainini J, Barisani JC, Cabrera Fischer EL, Chada S, Christen AI, Elenewajg B. Chronic aortic counterpulsation with latissimus dorsi in heart failure: clinical follow-up. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18(11):1120-1125.
- 9 Mesana TG, Mouly-Bandini A, Ferzoco SJ, Collart F, Caus T, Reul RM, Monties JR, Schoen FJ, Cohn LH. Dynamic aortomyoplasty: clinical experience and thoracoscopic surgery feasibility study. *J Card Surg* 1998;13(1):60-69.
- 10 Burkhoff ZD, Van der Valde E, Kass D, Baan J, Maughan W, Sagawa K. Accuracy of volume measurements by conductance catheter in isolated, ejecting canine hearts. *Circulation* 1985;72(2):440-447.
- 11 Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA. A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results. *Circulation* 1997;95:1611-1622.
- 12 Gepstein L, Hayam G, Shpun S, Ben-Haim SA. Hemodynamic evaluation of heart with a nonfluoroscopic electroanatomical mapping technique. *Circulation* 1997;96:3672- 3680.
- 13 Dritsas A, Joshi J, Webb SC, Athanassopoulos G, Oakley CM, Nihoyannopoulos P. Beat-to beat variability in stroke volume during VVI pacing as predictor of hemodynamic benefit from DDD pacing. *PACE* 1993;16:1713-1718.
- 14 Gepstein L, Goldin A, Lessick J, Hayam G, Shpun S, Schwartz Y, Hakim G, Shofti R, Turgeman A, Kirshenbaum D, Ben-Haim SA. Electromechanical characterization of chronic myocardial infarction in the canine coronary occlusion model. *Circulation* 1998;98:2055-2064.

Chapter

Samenvatting en conclusies

Hoofdstuk 1 geeft een inleiding over de ziekte hartfalen en de chirurgische mogelijkheden om patiënten met ernstig hartfalen te behandelen. Ondanks verbeterde medicatie therapie van patiënten met hartfalen, kent deze ziekte nog steeds een hoge morbiditeit en mortaliteit in de Westerse Wereld. Momenteel maakt een optimale medicamenteuze behandeling gebruik van ACE-remmers, bètablokkers, amiodarone en inotropica, maar desondanks is in 2000 de sterfte van patiënten met ernstig hartfalen nog meer dan 10% per jaar.

De met medicijnen uitbehandelde hartfaal patiënten, in NYHA klasse III en IV, kunnen alsnog chirurgisch worden behandeld. Als ischemie de ziekteoorzaak is, wordt CABG (aorto-coronaire bypass chirurgie) toegepast die leidt tot verbetering in hartfunctie, of alleen tot vermindering van ziekteverschijnselen en sterftkans.

Naast CABG is harttransplantatie nu een standaardgreep geworden, die helaas slechts bij een beperkt aantal patiënten kan worden uitgevoerd door een tekort aan donorharten. Terwijl in 2000 ongeveer 50 harttransplantaties plaatsvonden in Nederland, zou op basis van recente berekeningen voor 2500 patiënten een harttransplantatie noodzakelijk zijn.

Toepassing van linker ventrikel assist devices (LVAD's of kunstharten) vindt op dit moment alleen plaats bij patiënten als overbrugging naar de harttransplantatie. Deze toepassing zou in de toekomst kunnen worden uitgebreid als deze LVAD's enkele dagen tot weken worden aangesloten om het hart te laten herstellen, of als de LVAD's in staat blijken om permanent het hart te ondersteunen of zelfs totaal te vervangen.

Voorlopig bestaat er een behoefte om het hart langere tijd te kunnen ondersteunen, vooral als een harttransplantatie is uitgesloten. Zowel cardiomyoplastie als aortamyoplastie zijn chirurgische ingrepen, waarbij een rugspier (de latissimus dorsi) wordt gebruikt om de hartfunctie te verbeteren. Dit proefschrift richt zich op deze twee ingrepen.

Het idee om een skeletspier te gebruiken als energiebron om de hartfunctie te verbeteren, is al tientallen jaren oud, maar pas in 1985 is de eerste patiënt behandeld met een cardiomyoplastie operatie. De rugspier werd hierbij om het hart gewikkeld en vastgezet. Deze spier kon vervolgens synchroon met de hartspier samentrekken door gebruik te maken van een speciale spierstimulator.

Een belangrijke doorbraak in de toepassing van deze techniek was de ontdekking enkele jaren tevoren, dat deze rugspier door training in enkele weken was om te vormen tot een vrijwel onvermoeibare spier.

Bij de aortamyoplastie operatie wordt dezelfde rugspier gebruikt om rond de aorta te wikkelen. Ook hier kan de spier synchroon met de hartspier sa-

mentrekken. De functie komt overeen met die van een intra aorta ballonpomp (IABP), maar is bedoeld als permanente ondersteuning.

Toepassing van een lichaamseigen spier kan veel voordelen hebben boven een harttransplantatie of een LVAD. Afweerreacties zijn niet te verwachten, ontstopping is niet nodig en er zijn geen verbindingen nodig door de huid naar een externe, vaak omvangrijke energiebron en regelmechaniek.

De hoofdstukken 2, 3, 4 en 5 bevatten studies over de cardiomyoplastie operaties, hoofdstukken 6, 7 en 8 behandelen aortamyoplastie.

Hoofdstuk 2 behandelt een diermodel om hartvergroting te verkrijgen voor het bestuderen van de cardiomyoplastie ingreep. Als model voor deze hartvergroting is een verbinding tussen een arterie (arteria carotis) en een vene (vena jugularis) in de hals van de geit gekozen (z.g. AV-shunt). Deze ingreep veroorzaakte een stabiele en snelle hartvergroting door een verdubbeling van het hartminuutvolume.

Dit aanpassingsmechanisme van het hart zorgde ervoor dat geen tekenen van nierfalen zijn waargenomen in de studietermijn van 8 weken.

Andere belangrijke veranderingen waren te zien in het eind-diastole volume (toename) en het eind-systole volume (afname), wat resulteerde in een snelle toename van de ejectie fractie en het slagvolume. Opmerkelijk was dat er geen verandering in hartritme optrad. Direct na het maken van deze AV-shunt waren alle veranderingen nog reversibel, zoals bleek uit het tijdelijk sluiten van deze AV-shunt. Dit betekent dat de veranderingen nog binnen het werkzame deel van de Starling curve lagen.

Met echocardiografie werd vastgesteld dat de eind-diastole diameter van de linker ventrikel gedurende de 8 weken van de studie geleidelijk toenam. Deze waarnemingen werden bevestigd bij de catheterisatie op de laatste dag van de studie met de conductantie catheter. Opmerkelijk in deze studie was het uitblijven van tekenen van hartfalen en de lage mortaliteit. Daarnaast werd een significante vergroting van de linker ventrikel in alle dieren waargenomen.

In **hoofdstuk 3** wordt beschreven welk hemodynamisch effect de cardiomyoplastie operatie heeft bij proefdieren met een vergroot hart. Het inbrengen van de rugspier in de borstholte verlaagt het hartminuutvolume en het linker ventrikel eind-diastole volume. Het vervolgens wikkelen van de rugspier om het hart heen, zorgde voor een extra daling van het hartminuutvolume.

Deze onderzoeksresultaten komen overeen met bevindingen in patiënten, waar in de directe postoperatieve periode ondersteuning met IABP en inotropica worden aanbevolen. Deze periode zou daarom een extra risico betekenen voor patiënten met een slechte pompfunctie.

Hoofdstuk 4 beschrijft een studie waarbij in proefdieren een hartvergroting is verkregen na 8 weken (zie hoofdstuk 2) en vervolgens een cardiomyoplastie operatie is uitgevoerd. Direct na deze operatie is de spier rond het hart gestimuleerd en het slagvolume bleek aanmerkelijk toe te nemen van 87 ± 38 ml tot 117 ± 48 ml. Deze toename in slagvolume was in patiënten studies nog niet beschreven. Een mogelijke verklaring is dat deze patiënten studies pas enkele maanden na de operatie werden uitgevoerd, op een moment dat de grootte van de patiënten harten aanmerkelijk was afgenomen.

In **hoofdstuk 5** is een nieuw 3-dimensionale electroanatomische mapping systeem toegepast om de bewegingen van het hart te volgen tijdens gewone hartslagen, en bij hartslagen met een gestimuleerde spier om het hart. Het bleek dat de vermindering in linker ventrikel eind-diastole volume vooral plaats vond in het basale en middelste deel van de ventrikel.

Deze techniek maakt het mogelijk tientallen punten op de linker ventrikel binnenwand te volgen tijdens een hartslag, en zo de beweging in drie dimensies gedetailleerd te analyseren.

In **hoofdstuk 6** wordt een acute studie beschreven waarin aortamyoplastie in proefdieren is uitgevoerd. De skeletspier is rond de aorta descendens gewikkeld en elektrisch gestimuleerd. In vergelijking met niet gestimuleerde hartslagen was tijdens skeletspiercontracties de aortadruk hoger, en de coronaire doorbloeding verbeterd, maar er was geen daling zichtbaar van de eind-diastole bloeddruk (afterload) in de aorta. Deze positie van de skeletspier zal daarom waarschijnlijk beter geschikt zijn voor patiënten met een ischemische hartziekte.

Hoofdstuk 7 behandelt een vergelijkende studie tussen de aortamyoplastie operatie met de skeletspier om de aorta descendens gewikkeld, en de IABP techniek die als gouden standaard voor couterpulsatie therapie wordt gebruikt.

Terwijl de daling van de eind-diastole bloeddruk in de aorta alleen bij de IABP werd waargenomen, was de toename in de coronaire doorbloeding meer bij de aortamyoplastie dan bij de IABP.

In **hoofdstuk 8** zijn twee operatieve mogelijkheden voor aortamyoplastie vergeleken met IABP. De twee mogelijkheden zijn het wikkelen van de skeletspier rond de aorta ascendens of rond de aorta descendens. Een toename van de coronaire doorbloeding werd niet waargenomen bij de aorta ascendens positie, maar de verlaging van de afterload was vergelijkbaar met de IABP. Deze afterload verlaging werd niet bij de aorta descendens positie gezien. Volgens deze gegevens zal de aorta ascendens positie daarom de voorkeur hebben bij patiënten in het eindstadium van hartfalen.

Met betrekking tot de gebruikte diagnostische technieken, valt te concluderen dat echografie een nuttige methode is om het hart tijdens chronische

dierproeven te analyseren met name door zijn niet invasieve karakter. Wanneer nauwkeurige hemodynamische gegevens vereist zijn voor een studie, is deze methode echter niet voldoende objectief en nauwkeurig. Als alternatief voldoen in die studies een Swan-Ganz catheter, arteriële bloeddrukcateters en doppler bloedstroommeters om betrouwbare metingen uit te voeren.

Als meer gedetailleerde gegevens nodig zijn om de hemodynamica en de geometrie van het hart te bestuderen, zijn de conductantie catheter en de electroanatomische mapping techniek beide goede opties, waarbij de keuze tussen deze twee afhankelijk is van de precieze vraagstelling van de studies.

