

Myocardial metabolism in the coronary artery bypass graft patient

Citation for published version (APA):

Langenberg, C. J. M., & Pietersen, H. G. (2003). *Myocardial metabolism in the coronary artery bypass graft patient*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University.

Document status and date:

Published: 01/01/2003

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.

Summary

Many patients with coronary artery disease are in need of a coronary artery bypass (CABG) operation. Under myocardial protection, and with the use of extra corporeal circulation (ECC), a period of controlled cardiac arrest occurs. During this arrest no oxygen and nutrients (ischemia) are provided to the myocardial cell. Due to ischemia and reperfusion myocardial metabolism is changed and recovery to normal may take some time. If the heart starts beating again, and myocardial contractility is strong enough, normal circulation can be restored (reperfusion), and the heart can be weaned from the ECC. The changes of heart metabolism during ischemia and subsequent reperfusion are only partly understood. In many reports it is described that the amino acid glutamate may play an important role in myocardial metabolic recovery after an ischemia-reperfusion period.

The biochemical backgrounds and the hypothesis of this thesis are described in chapter 1. Information about consumption of substrates and oxygen for myocardial metabolism can be obtained by measuring arterio-venous concentration differences of substrates and oxygen. The arterial samples can be taken from a radial arterial line. The venous drainage of the heart muscle goes via the coronary sinus, which has to be cannulated. Cannulation of the CS is not a routine procedure and can be rather complicated which is described in chapter 2. Blood flow and metabolite fluxes across the heart can be measured with the help of a CS catheter. The placement of a CS catheter for myocardial clinical human research can cause hematoma in the heart in more than 10% of patients. Importantly, these lesions were not clinically evident, but only observed after thoracotomy. CS oxygen saturation, CS flow, distal tip pressure and fluoroscopy were reliable tools to assess the correct position of the CS catheter (chapter 2).

The measurement of arterio-venous fluxes of metabolites in combination with stable isotope tracers, across the heart during cardiac surgery has some pitfalls. These pitfalls are described in chapter 3.

As measurements were performed before, during and after operation and on the intensive care unit (ICU), we were in the position to document that transport of the patients to the ICU leads to profound changes in filling pressures and cardiac index (chapter 4). Major hemodynamic changes occurred after transfer of the patient from operation room (OR) to the ICU with decreased central venous pressure (CVP) and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) together with a decrease in cardiac index (CI), CS flow and temperature. This in combination with myocardial depression following aortic declamping and cardioplegia a period of cardioplegic arrest can endanger whole body perfusion and thus recovery after CABG. Care should be taken to avoid changes in filling pressures and temperature (chapter 4). These changes are probably due to the actual transport of the patient itself and cannot be fully prevented.

A longer duration of aortic cross clamping may influence myocardial metabolism by a diminished energy charge of the cell by a more decreased Krebs cycle (tricarboxylic acid cycle) activity, compared to shorter clamping times. Longer clamping times lead to a more decrease in myocardial oxygen and lactate extraction (chapter 5). These data also show that even during relative short periods of cardiac arrest during cardiac surgery the operation time does matter.

After CABG surgery myocardial substrate oxidation shifts from fatty acids to carbohydrates (chapter 6). Myocardial protein turnover is decreased with a catabolic response of the myocardium, while no changes and protein imbalance occurs at the whole body level, shown with a L-[$^2\text{H}_3$] phenylalanine tracer study (chapter 7). The resulting increase in protein breakdown will be a source of tricarboxylic acid (TCA)-cycle intermediates during the reperfusion phase after X-off (chapter 7). The measurement of amino acid fluxes across the heart showed that the period of myocardial ischemia due to aortic cross clamping did not result in an increased glutamate uptake by the heart. However a switch off of glutamine production immediately after X-off indicated that a shortage of TCA-cycle intermediates might exist after X-off (chapter 8). The use of the stable isotope tracer L-[1- ^{13}C]glutamate enabled us to prove that glutamate taken up by the heart is an important TCA-cycle precursor in the human heart. Furthermore we showed with infusion of L-[^{15}N]glutamate tracer that the alanine amino transferase reaction plays an important role in the production of TCA cycle intermediates (anaplerotic reactions) of the heart that feed glutamate into the TCA-cycle (chapter 8). The finding that glutamate decarboxylation exceeded glutamate uptake in the first hour after X-off points at a partial oxidation of the cardiac glutamate stores in the first hour after X-off. More glutamate is oxidized than is taken up suggesting an even decreasing myocardial cellular glutamate pool in the first hour after X-off (Chapter 8). Glutamate may have an important role in restoring energy production by alleviating a shortage of Krebs cycle intermediates after X-off. We were the first, who reported about a double blind placebo controlled randomized study in CABG patients with glutamate infusion. Our data showed that an intravenous glutamate infusion after routine CABG surgery significantly improved cardiac hemodynamic performance without direct effects on cardiac metabolism of glucose, non-esterified free fatty acids or lactate. In patients who received the glutamate, cardiac index en CS flow increased more then in placebo patients, but the decrease in systemic vascular resistance index was higher in the glutamate group. This suggests that a reduction of the afterload via a peripheral vasodilatory effect is the main mechanism leading to the observed changes in hemodynamics. Earlier claims that patients with post-operative cardiac failure show metabolic benefits from the glutamate infusion do not seem to apply to patients undergoing routine CABG surgery. (Chapter 9). It cannot be excluded that in patients with compromised

ventricular function or in operations with longer cross-clamping times these effects will be found.

In general the main conclusions from the studies in these are:

1. The period after X-off is accompanied by increase of the blood flow through the heart.
2. The duration of cross clamp time is associated with a more decreased myocardial oxygen extraction.
3. After X-off carbohydrate oxidation increases in combination with an increased glucose uptake and a decrease in FFA oxidation
4. An increased protein breakdown rate after X-off due to a decreased protein synthesis rate will be a source of more TCA-cycle precursors for the myocardium after X-off.
5. The switch off of glutamine production immediately after X-off indicates that a shortage of TCA-cycle intermediates in the heart is present after release of the aortic cross clamp.
6. Glutamate taken up by the human heart is fed into the TCA-cycle preferentially oxidised via the alanine amino transferase reaction
7. There were no metabolic beneficial effects of glutamate infusion in the reperfusion phase after X-off in routine CABG patients.

Hart metabolisme tijdens een "bypass" operatie van het hart

Proefschrift: C.J.M. Langenberg en H.G. Pietersen

Samenvatting

Na een "coronary artery bypass graft" (CABG) operatie, ook wel open hartoperatie of "bypassoperatie" genoemd, is het brandstofverbruik van het hart veranderd. Dit kan het herstel van de hartfunctie belemmeren. Tijdens een open hartoperatie wordt een klem geplaatst op de oorsprong van de grote lichaamsslagader (aorta). Hierdoor stopt de toevoer van brandstoffen en zuurstof naar het hart. Verder wordt de elektrische en mechanische activiteit van het hart gestopt, door middel van een koude (cardioplegische) vloeistof, om de operatie aan de kransslagaderen van het hart mogelijk te maken. De functie van het hart en de longen wordt vervolgens tijdelijk overgenomen door een hart-longmachine. In de periode van hartstilstand tijdens de operatie en de daarop volgende herstelfase, kan ondanks de beschermende maatregelen toch schade aan het hart ontstaan. Mogelijk ontstaat er een tekort aan essentiële voedingsstoffen die een belangrijke rol spelen in stofwisselingsprocessen, zoals o.a. de citroenzuurcyclus, ook wel Krebs-cyclus genoemd. Door dit tekort aan voedingsstoffen op te heffen, door o.a. het aminozuur glutamaat toe te dienen aan de patiënten, zou men mogelijk de stofwisselingsprocessen en hartfunctie sneller kunnen doen herstellen. In **hoofdstuk 1** van dit proefschrift worden de achtergronden van het normale brandstofverbruik van het hart en het brandstofverbruik van het hart na hartchirurgie besproken. De nadruk ligt hierbij op de belangrijke rol van de aminozuurstofwisseling.

Tijdens dit onderzoek hebben we de stofwisseling van het hart tijdens en na een hartoperatie onderzocht. Dit is gedaan door in de slagaders en in de afvoerende ader van het hart voedingsstof concentraties te meten in combinatie met metingen van de bloeddorstrooming in de afvoerende ader van het hart. De bloeddorstrooming door deze ader, de sinus coronarius, is een goede maat voor de bloeddorstrooming door de kransslagaderen en dus ook een maat voor de doorbloeding van de hartspeer. Het plaatsen van de sinus coronarius katheter en de problemen die hierbij gezien zijn worden besproken in **hoofdstuk 2**. Om ook uitspraken te kunnen doen over hoe de brandstoffen in het hart worden verbruikt, is er gebruik gemaakt van met stabiele isotopen (niet radioactieve) gelabelde aminozuren. De achtergronden van deze methode worden in **hoofdstuk 3** beschreven.

De functie van het hart (hemodynamiek) is gemeten met behulp van een zogenaamde arteria pulmonalis of Swan-Ganz katheter. Dit instrument maakt het mogelijk om metingen te doen van hoeveelheid bloed die het hart per tijdseenheid rondpompt. Door gelijktijdig de bloeddruk te meten met behulp

van deze katheter en met behulp van een katheter in de polsslagader, konden er vervolgens ook berekeningen worden gedaan over de weerstand waar tegen het hart moest oppompen. In **hoofdstuk 4** geven we de hemodynamische veranderingen aan die tijdens een standaard open hartoperatie optreden. De sterk verlaagde vullingsdrukken na transport van de operatiekamer naar de intensive care, ondanks volume therapie, zijn waarschijnlijk een gevolg van het transport van de patiënt van de operatiekamer naar de intensive care. In **hoofdstuk 5** wordt een relatie gelegd tussen de lengte van de aorta klemtijd en de verminderde zuurstof extractie uit het bloed van het hart bij langere klemtijden. Iets wat logisch lijkt, maar niet eerder in verband is gebracht met een verminderd vermogen van het hart om het energiepeil weer op orde te brengen. De veranderingen van het brandstofverbruik van het hart na een open hartoperatie, worden beschreven in **hoofdstuk 6**. De belangrijkste bevindingen zijn dat vlak na het afhalen van de aortaklem de opname van glucose (suiker) sterk toeneemt in combinatie met een toename van de koolhydraatverbranding in het hart. Door gebruik te maken van met stabiele isotopen gelabelde aminozuren konden we meten dat er tijdens open hartchirurgie er ook sterke remming is van de eiwitaanmaak in het hart. Bij een nauwelijks veranderde eiwitafbraak in het hart, leidt dit tot een toegenomen netto eiwitproductie door het hart (**hoofdstuk 7**). Deze toegenomen netto eiwitproductie is een potentiële bron van aminozuren, o.a. glutamaat, waaraan mogelijk een tekort aan ontstaat na het afhalen van de aortaklem. Een belangrijke aanwijzing voor een tekort aan glutamaat is de sterk afgenomen glutamine productie door het hart (hoofdstuk 8) direct na het losmaken van de aortaklem. Door het toedienen van met stabiele isotopen gelabeld glutamaat is aangetoond dat vrijwel al het door het hart opgenomen glutamaat direct verbrand wordt in het hart (**hoofdstuk 8**). Bij de studie waarbij glutamaat in therapeutische hoeveelheden werd gegeven in de periode na het afhalen van de aortaklem zijn er geen verbeteringen gevonden van de hartstofwisseling en hartfunctie (**hoofdstuk 9**). Wel werd er een daling gezien van de weerstand waartegen het hart het bloed moest wegpompen. Het valt niet uit te sluiten, dat in patiënten met een sterk verminderde hartfunctie of tijdens complexere operaties met een langere periode van hartstilstand de toediening van aminozuren wel een verbetering geeft van de hartstofwisseling en hartfunctie na de operatie. Verder onderzoek moet hierover uitsluitsel geven.