

Drie Decennia ontwikkelingen in extracorporele circulatie

Prof. Dr. Wildevuur

Hoogleraar
Experimentele
Chirurgie R.U.
Groningen in de
periode 1975-1995

INTRODUCTIE

De ontwikkeling van extracorporele circulatie heeft in de laatste drie decennia basiselementen laten zien, die van belang zijn. Allereerst heeft het de problemen aan het licht gebracht van kunstmaterialen die met bloed in contact komen. De technische mogelijkheden moesten geïmplementeerd worden om een optimale functie te bereiken en er dienden parameters te worden gevonden, die het effect van de Hart-Longmachine (HLM) konden vaststellen.

De aanwezigheid van verschillende onderzoekslijnen bij de afdeling Experimentele Chirurgie in Groningen, waarmee deze aspecten vanuit afzonderlijke gezichtshoeken werden onderzocht, heeft het onderzoek van de HLM in sterke mate gevoerd.

BLOED-MATERIAAL INTERACTIE

Het kunstmateriaal van de eerste HLM was gemaakt van glas. Dit bracht direct het probleem stolling door contactactivatie aan de orde, dat pas overwonnen kon worden in de vijftiger jaren door het gebruik van heparine als antistollingsmiddel. Oxygenatie van bloed werd in eerste instantie verzorgd door zuurstof door bloed te voeren. Dit veroorzaakte echter schuimvorming wat voorkomen werd met gesiliconiseerd materiaal. In de beginjaren was de beschadigende werking van bloed in de HLM eenvoudig af te lezen aan de hemolyse. Door successievelijke technische verbeteringen bereikte hemolyse geleidelijk een acceptabel niveau, maar er traden nog steeds levensbedreigende nabloedingen op, vooral na langdurige operaties. Begin jaren 70 werd opgemerkt dat bloedplaatjes hierbij een belangrijke rol speelden en werd begonnen met het onderzoeken van hun functie. Door ons

dierexperimenteel en klinisch onderzoek (De Jong, Ten Duis, Boonstra) werd duidelijk dat direct bloed/lucht contact een belangrijke oorzaak was van de beschadiging van bloedplaatjes. Bloed/lucht contact vond plaats aan de oppervlakte van talloze luchtbelletjes in de bubbel-oxygenator en bij opzuigen van terug te voeren bloed uit het operatieveld (autotransfusie). Bovendien kon worden aangetoond dat de weefselperfusie hierdoor insufficiënt werd (Fontijne).

Voor het instandhouden van de bloedplaatjesfunctie tijdens een hartoperatie werd getracht een tijdelijke functieremmer toe te passen, waardoor de bloedplaatjes minder zouden reageren op het lichaamsvreemde materiaal van de HLM (Van den Dungen). Hiervoor waren twee middelen/medicamenten beschikbaar: prostaglandine en prostacycline. Beide gaven een goede preservatie van de bloedplaatjesfunctie in het dierexperimenteel onderzoek, maar veroorzaakten helaas klinisch een sterke bloeddrukval.

In die tijd was ook de zogenaamde membraanlong ontwikkeld waarbij intensief bloed/lucht contact voorkomen werd en diende voor ondersteuning bij ernstige respiratoire insufficiëntie. De toepassing was om allerlei redenen zeer beperkt, maar het bleek dat deze kunstlong aanzienlijk minder bloedbeschadigingen gaf dan de tot dan toe gangbare bubbel-oxygenator. Groningen kreeg als eerste in Europa de gelegenheid deze membraanlong voor de hartchirurgie te introduceren om daarvan de hematologische verbeteringen voor de beschadiging van rode bloedcellen en bloedplaatjes aan te tonen. Later bleek dat het veel grotere materiaaloppervlak van een membraanlong waarmee bloed in contact kwam, een sterke activatie van het complementsysteem

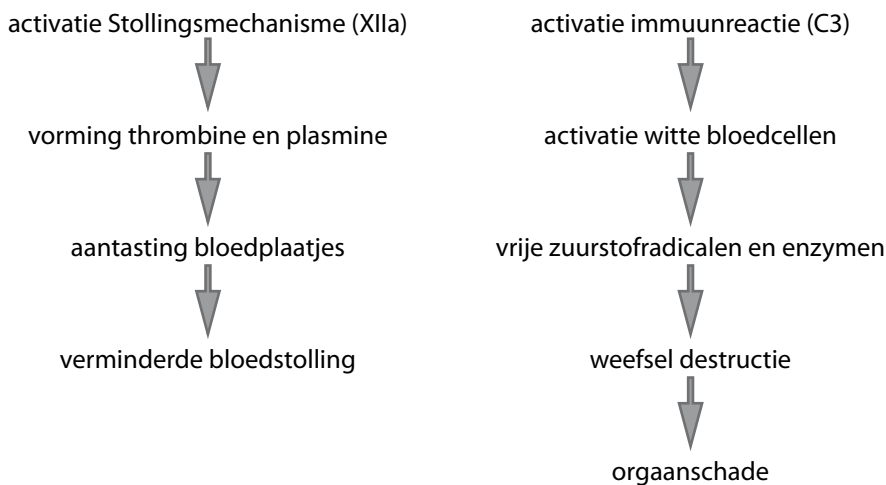
opwekte. Dit werd duidelijk door tests die de activiteit van complement konden aantonen. Het klinisch verschijnsel staat nu bekend als een whole body inflammatory response. We waren betrokken bij de eerste studies naar het effect van aprotinine (Bayer) tijdens hartoperaties, waarvan de verwachting was dat deze enzymremmer het complementsysteem zou remmen. Dit was niet het geval, maar het bleek wel een zeer efficiënt middel om de functie van bloedplaatjes te beschermen (Eijssman). Biochemische onderzoeksactiviteiten (van Oeveren) gaven inzicht in het natuurlijk afweermecanisme zoals dat door bloedcontact met kunstmaterialen werd geactiveerd tijdens gebruik van een HLM

cedure effect had op de long (Gu). Door onze onderzoeken op het gebied van respiratoire insufficiëntie begrepen we dat het surfactant in de longen werd aangestast.

Vanwege onze biochemische expertise raakten we betrokken bij een Europese studie naar de waarde van heparine ge-coate HLM circuits. Hierbij bleek dat het verwachte effect op de stollingscascade uitbleef, maar er trad wel een remmend effect op de complementcascade op (Baufreton).

Ondertussen konden we in klinische studies vaststellen (Te Velthuis, P.G.M. Jansen, Schönberger) dat gerichte maatregelen op basis van deze inzichten tot daling van bloedverbruik, morbiditeit en

Bloed-materiaal Interactie Cascade



Hierdoor werd het duidelijk op welke wijze aprotinine een positieve invloed had op de bloedstolling en kon met een gestandaardiseerde minimale dosis in de prime van de HLM een optimaal effect worden bereikt. Als de HLM compact wordt gehouden met een klein vullingvolume en verder bloedverdunding beperkt wordt door predonatie bleek dit in combinatie met een lage dosis aprotinine een effectieve methode om bloedtransfusies te verminderen (Speekenbrink).

Het klinisch onderzoek bracht bovendien aan het licht dat de algemene ontstekingsreactie opgewekt tijdens de HLM pro-

mortaliteit leiden, met name bij oudere patiënten. Wel bleek bij deze studies dat naast bloedactivatie door de HLM, suctie uit het pericardium ook een aanzienlijke bloedactivatie gaf (Tabuchi, de Haan). Deze studies toonden aan dat het pericardium belangrijk bijdraagt aan de bloedactivatie (Maquelin), waarbij thrombine en plasmine twee sleutelenzymen zijn die de bloedplaatjesfunctie aantasten. Tevens bleek dat bloedplaatjes extra gevoelig zijn voor beschadigende werking van de HLM wanneer de patiënt tot kort voor de operatie aspirine had gebruikt.

Nadat de aspecten van bloed-materiaal activatie waren onderkend en op min of

meerdere mate konden worden voorkomen, werd evenwel duidelijk, op basis van specifieke bioassays, dat de hemodynamische omstandigheden bij de perfusie leidden tot een inadequate weefseloxygenatie. In dergelijke situaties is een fysiologische reactie om via 'shunting' de circulatie van vitale organen te bevoorstellen ten nadele van de darm. Dit werd duidelijk door vrijkomen van endotoxine in het bloed, waardoor eenzelfde algemene ontstekingsreactie optrad als opgewekt door een membraanlong (N.J.G. Jansen, Te Velthuis, Oudemans-van Straaten). Gericht onderzoek (De Vroege) naar dit fenomeen bracht aan het licht dat het toepassen van hypothermie, bloedverdunding, en geadapteerde bloedstroom/druk verhoudingen als compensatie van inadequate technische mogelijkheden in het verleden hier debet aan waren. Dit kon getoetst worden met behulp van biochemische markers, die inzicht geven in adequate oxygenatie van verschillende organen (Morariu). Het bleek, dat alle genoemde algemeen geaccepteerde en in vele klinieken gestandaardiseerde HLM-condities inadequaat waren en er geen sprake was van een 'gecontroleerde shock', als algemeen wordt aangenomen, maar meer van een 'ongecontroleerde shock'! Als belangrijkste oorzaken werden gezien een te laag gehandhaafde hematocriet en volumenshifts die kunnen optreden tussen patiënt en HLM. Door optimalisering van de HLM procedure kan tegemoet gekomen worden aan deze aspecten.

HEMODYNAMISCHE OPTIMALISERING VAN DE HLM-PROCEDURE

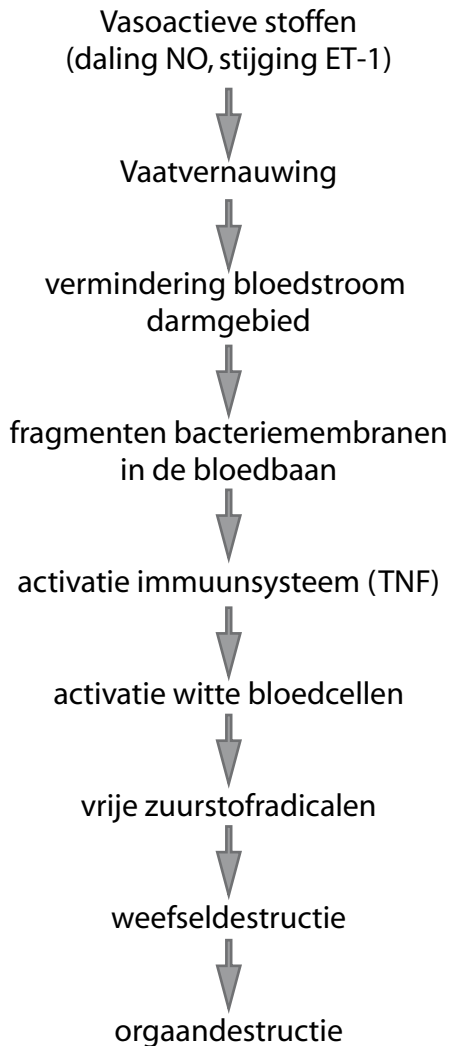
De traditionele HLM bevat twee pompen: behalve de 'arteriële' pomp om het bloed terug te pompen naar het lichaam van de patiënt, is er een 'pompfunctie' door de hevelwerking van een laag geplaatst reservoir waar het veneuze bloed van de patiënt instroomt. De bloedstromen uit de patiënt en terug naar de patiënt moeten wel op ieder moment aan elkaar gelijk zijn. Als dit, meestal bij het op en van perfusie

gaan, niet optimaal lukt zal de patiënt volume verliezen of overvuld worden, wat in beide situaties leidt tot een verstoring van de hemodynamica. Zoals we uit het voorafgaande gezien hebben kan dit tot endotoxinerelease leiden en door veranderingen in de vaatweerstand langdurige disregulatie geven.

Het traditionele systeem heeft nog een bijkomend nadeel omdat de veneuze hevelwerking lange en wijde slangen met een reservoir noodzakelijk maakt wat de vulling van het systeem sterk vergroot. Dit vereist bloeddonaties of bloedverdunding met fysiologische vloeistoffen. Dit laatste werd routinematig toegepast omdat het bij gebruikelijk toegepaste hypothermie de toegenomen viscositeit van het bloed verminderde en gedacht werd dat daarvoor een betere bloedstroom bewerkstelligd kon worden. Verlaging van de hematocriet bleek door ons onderzoek nadelig te zijn voor weefselperfusie. In de capillaire stromen rode bloedcellen als een aërodynamische kolom in het midden van het bloedvat, zodat er weinig wrijving optreedt met de endotheelcellen die de bloedvaten bekleden. Deze aërodynamische vorm in snel stromend bloed wordt veroorzaakt doordat rode bloedcellen met bloedeiwitten aan elkaar 'klevan'. Bloedverdunding vermindert dit 'klefeffect', waardoor er ruimte tussen de cellen ontstaat met als gevolg dat per tijdseenheid minder zuurstof naar de weefsels wordt getransporteerd en daar zuurstoftekort kan optreden. Bovendien worden nu de rode bloedcellen als een 'cilindrische' kolom in het bloedvat voortgestuwd waarbij wrijving op de endotheelcellen sterk toeneemt.

De noodzaak van hypothermie in de begintijd van de HLM kwam voort uit de initieel onvoldoende gaswisselingscapaciteit en was nuttigwanneer kortdurend de circulatie onderbroken zou moeten worden. Deze techniek bleef in de meeste klinieken gehandhaafd hoewel de noodzaak achterhaald was.

Endotheel Activatie Cascade



De lagere lichaamstemperatuur die gehandhaafd wordt bij de HLM blijkt echter nadelige effecten te hebben, omdat regulerende biochemische processen plaatsvinden bij een normale lichaamstemperatuur. Zo zien we dat biochemische markers voor orgaanfunctie onder dezelfde HLM condities, bij meer normale temperaturen geringer zijn dan bij lage lichaamstemperatuur.

Een aantal axioma's uit de beginperiode van de hart-longmachine blijken dus geen stand te houden.

Vanaf de introductie van de hart-longmachine hebben we rekening gehouden met: temperatuur, bloedverdunding, hierbij aangepaste bloedstroom die resulteert in bloeddruk. Deze volgorde is historisch bepaald omdat zuurstoftoevoeging aan het bloed bij toepassing van de eerste 'kunst-

longen' beperkt was. Dit werd gecompenseerd door de patiënt te koelen, waardoor het weefsel minder zuurstof nodig had. Het gevolg dat het bloed door koeling stroperiger werd kon door verdunning van het bloed opgeheven worden. Pas zeer recentelijk is gebleken dat hypothermie en hemodilutie, vanuit de fysiologische kennis van die tijd logische maatregelen, zeer nadelige effecten kunnen hebben.

De laatste generatie membraanlongen zijn echter dermate efficiënt geworden dat hiervoor geen koeling meer nodig is. Door beschikbaarheid van een compact vervangbare unit met een gecombineerde kleine centrifugaalpomp en een membraanlong is bloedverdunding verwaarloosbaar geworden en is het visioen van de derde generatie HLM, dat we in de jaren 80 hebben gehad: de HLM als Arc de Triomph te kunnen plaatsen over de hals van de patiënt, met korte verbindende slangen naar de borstholte van de patiënt in zicht gekomen.

BIOCHEMISCHE MARKERS

Bij de HLM die circulatie en ventilatie van de patiënt overnemen, worden continu bloeddruk en bloedstroom gecontroleerd en regelmatig de bloedgaswaarden. Uit het bovenstaande hebben we geleerd, dat deze waarden géén afspiegeling zijn van een goede weefseloxygenatie voor alle organen. Nu gebleken is dat met geaccepteerde perfusietechnieken de weefseloxygenatie NIET overal optimaal is en bovendien correleert met verhoogde morbiditeit en mortaliteit vooral in de oudere patiënt, zouden biochemische markers voor onvoldoende wefselpersfusie routinematig geïntroduceerd moeten worden. Inmiddels is bij klinisch onderzoek reeds gebleken dat er specifieke biochemische markers zijn voor inadequate perfusie van het darmstelsel (IFABP), nier (NAG), hart (CK-MB) en hersenen (S100, carnosinase). Een vroeg signaal is ook verkrijgbaar van het spierstelsel (CK) en wellicht is een nu verkrijgbare continue meting

van lactaat te gebruiken als een regelmechanisme. Dit laatste ligt in het verschiet nu een automatische dataacquisitie van alle relevante perfusiedeterminanten mogelijk is en met multivariaatanalyse een correlatie met outcome parameters is te leggen zodanig dat de voorwaarden voor een optimale weefselperfusie(model) direct zijn aan te geven.

We kunnen wellicht stellen dat na drie decennia van onderzoek en verbeteringen de HLM bijna het punt heeft bereikt dat het een optimale weefselperfusie kan garanderen, mede onder verantwoordelijkheid van de perfusionist.

PROEFSCHRIFTEN:

1. HJ ten Duis Intraoperative autotransfusion. The effects on blood elements in dogs. RU Groningen, 8 December 1982.
2. JJAM van den Dungen Platelet preservation during cardiopulmonary bypass. R.U. Groningen, 8 Juni 1983
3. WPJ Fontijne Improved tissue perfusion during isolated regional perfusion. An experimental and clinical study. RU Groningen, 22 Februari 1984
4. JCF de Jong Cardiopulmonary bypass. The effect on blood elements in dogs. RU Groningen, 5 Juni 1985
5. PW Boonstra Controlled cardiotomy suction during cardiopulmonary bypass. RU Groningen, 23 April 1986.
6. W van Oeveren Alterations in host defense mechanism during cardiopulmonary bypass. RU Groningen, 1 Juni 1988
7. NJG Jansen Blood activation by cardiopulmonary bypass and endotoxin. R.U. Groningen, 19 Juni 1991
8. L Eijssman. Cardiopulmonary Bypass and Hemostasis. RU Groningen, 20 Mei 1992
9. YJ Gu. Inhibition of the inflammatory response initiated during cardiopulmonary bypass. RU Groningen, 24 Juni 1992
10. JPAM Schönberger. Blood conservation in myocardial revascularization. RU Utrecht, 30 Maart 1993
11. N Tabuchi. Blood activation and impaired hemostasis in cardiac surgery. Universiteit van Amsterdam, 27 Februari 1995
12. P.G.M. Jansen. Stepwise reduction in pathophysiological aspects of cardiopulmonary bypass. V.U. Amsterdam, 3 Mei 1995
13. JH te Velthuis Causative factors of the systemic inflammatory response after cardiac surgery. VU Amsterdam, 21 Juni 1995
14. J de Haan. Fibrinolysis and Platelet Dysfunction during Cardiopulmonary Bypass. R.U. Groningen 28 Juni 1995
15. HM Oudemans-van Straaten, Hypermetabolism after cardiac surgery: the role of gut-derived endotoxin. Universiteit van Amsterdam, 23 Oktober 1995
16. C Baufreton Heparin Coating, Aprotinin and Blood Activation During Cardiopulmonary Bypass. Universiteit van Amsterdam, 22 Oktober 1997
17. RGR Speekenbrink Aspects of Pharmacological Modulation of Hemostasis in Cardiopulmonary Bypass.

Universiteit van Amsterdam, 2 December 1998

18. R de Vroege, Alterations in blood activation and hemodynamics after modification of the extracorporeal circulation. V.U. Amsterdam, 7 November 2001

19. KN Maquelin, Platelet activation and microparticles in the pericardial cavity during cardiopulmonary bypass. Universiteit van Amsterdam, 13 Mei 2003

20. AM Morariu, Impaired organ perfusion: assessment of early diagnosis and interventional strategies. RU Groningen, 31 Oktober 2005