Editorial

Hypothermic cardiopulmonary bypass – time for a more temperate approach?

John M. Murkin MD FRCP

Over the past 40 years, cardiopulmonary bypass (CPB) has undergone successive refinements of both equipment and technique. Always, the goal has been to reduce further morbidity and mortality in what is a most challenging patient group. This goal has been frustrated to some extent by the enrollment of progressively sicker patients and those at the extremes of age but, overall, until the last decade outcomes were generally seen to be improving.

By the early 1980s both morbidity and mortality after coronary artery bypass (CAB) surgery had decreased to very low levels – levels which can now be seen to have been at their nadir.¹ Subsequently there has been an increase in uncorrected mortality rates after CAB surgery, and the proportion of patients with post-CPB neurological injury resulting in death has more than doubled.² In the CAB population, Tuman *et al.* have identified advanced age as the single greatest risk factor with respect to both low cardiac output state and adverse neurological events, and they demonstrated that a postoperative neurological event was second only to low cardiac output as being most strongly associated with in-hospital death.³ Postoperative central nervous system (CNS) injury is thus becoming an increasingly greater challenge as the age and incidence of co-morbidity of the cardiac surgical population moves inexorably upwards.

Fortunately, along with these changes in patient demographics and associated morbidity, there has been a simultaneous increase in understanding the pathophysiology of CPB-induced CNS dysfunction at both the macroscopic and the subcellular levels. During CPB, cerebral emboli have been detected by several different techniques including transcranial Doppler⁴ and retinal fluorescein angiography.⁵ A relationship has been established between intraoperative emboli and subsequent adverse postoperative CNS outcomes.⁶ Also, during moderate hypothermic CPB, measures such as alpha-stat pH

management, which decreases cerebral blood flow (CBF) and thus delivery of emboli into the cerebral circulation, have been shown to decrease postoperative CNS dysfunction.^{7,8} A link between cerebral embolization, generated either by the CPB circuitry⁹ or from atherosclerotic plaque within the aorta,^{6,10} and postoperative neurological events has now been definitely established.

Having recognized that focal cerebral embolizations are fundamentally implicated in the aetiology of post-bypass CNS injury, the nature of the injury can be recognized as that of a focal ischaemic insult. As a result, techniques and interventions designed to minimize the expression of focal cerebral injury can be undertaken. Already the pharmaceutical industry is preparing, and in some cases has already commenced, clinical studies in CAB patients assessing various investigative agents potentially effective against focal cerebral ischaemia. While this type of intervention may well prove to be of some benefit to many, and of much benefit to some, there is also evidence that relatively simple changes in technique, e.g., alpha-stat, can also produce a broadly based beneficial effect – and ostensibly without any additional expenditure.

In this context, the importance of the two studies by Nathan *et al.*^{11,12} can now be seen. While many clinicians have observed cerebral hyperthermia during rewarming after hypothermic CPB, and some have speculated about a potential link between this and postbypass impairment,¹³ until now this phenomenon has been poorly documented. In attempting to quantify clinical practice in Canada with respect to the extent of cerebral hyperthermia, Nathan and Lavalley have provided some important indicators regarding our standard of practice. While it is somewhat encouraging to learn that 24 of the 28 centres responding to their survey attempt to monitor some surrogate of cerebral temperature, i.e., either nasopharyngeal (NP) or oesophageal temperature, this is less reassuring

does a heterogeneous measure that is variably influenced by core body temperature as well as blood temperature from the aortic inflow cannula and iced slush or fluid within the pericardium – is not reliably representative of temperatures of any specific organ system.¹⁴ Seen from this perspective only about half of these cardiac centres routinely monitor a site, i.e., nasopharynx, that provides even a moderately reliable index of brain temperature. Furthermore, Nathan and Lavalée reported that even in those centres monitoring NP temperature, brain temperatures routinely exceed 38°C and that, by extension, similar or greater brain temperatures are likely reached in most other cardiac centres. Transient cerebral hyperthermia is thus the rule rather than the exception for most patients currently undergoing moderate hypothermic CPB even in the best of centres.

It could be argued *de facto* that this transient hyperthermia is innocuous, given that it apparently occurs in a majority of CAB patients who do not obviously manifest clinically overt neurological syndromes. Recently, however, several centres have observed postoperative seizures in “fast track” CAB patients whose tracheas were extubated shortly after hypothermic CPB. While the aetiology of these seizures has not been conclusively documented, those clinicians involved indicated that careful avoidance of cerebral hyperthermia during rewarming may subsequently lower the incidence of postoperative seizures (J. Karski – personal communication). It appears likely that the avoidance of high doses of benzodiazepines and opioids, combined with elimination of postoperative paralysis and ventilation in order to facilitate early extubation, unmasked these “febrile” seizures that were occurring as a result of intraoperative cerebral hyperthermia. In addition, there is now a growing body of accumulated evidence indicative of wide-ranging subtle cerebral dysfunction occurring postbypass. Shaw *et al.*,¹⁵ Smith *et al.*,^{16,17} as well as ourselves,⁷ in studies that have cumulatively assessed 700 CAB patients, have documented incidences of new, subtle cognitive and neurological impairment ranging from 50 to 80% in patients within a week after CAB surgery. Even months after surgery more than 30% of patients are still performing at cognitive levels considerably below their preoperative baselines.^{7,17}

The question, therefore, is how much of this CNS dysfunction is due to cerebral hyperthermia superimposed on a brain suffused with focal ischaemic lesions?¹⁸ It is known that the vulnerability of the normothermic brain to focal ischaemic insult demonstrates a surprising variability in the presence of small gradations in temperature. Busto *et al.*¹⁹ demonstrated that at 33°C expression of cerebral ischaemia was virtually eliminated when compared with controls maintained at 36°C. In fact, a large

measure of the apparent cerebroprotective efficacy of the glutamate receptor antagonist MK-801 in global ischaemia was demonstrated by Buchan and Pulsinelli to be mediated by just such a small secondary decrease in brain temperature.²⁰ Conversely, small increases in brain temperature, e.g. to 39°C, – increments such as are occurring daily during CAB surgery – have been shown to enhance profoundly the susceptibility of the brain to focal ischaemic insult and result in ischaemic lesions of much greater extent in comparison to controls at 37°C.²¹

Given that cerebral hyperthermia exacerbates cerebral injury and that mild hypothermia may be cerebroprotective, what options are there? In a second paper in this issue of the *Journal*, Nathan and Polis are exploring one strategy, maintaining mild hypothermia, i.e., 34°C during CPB, and not actively warming these patients during the postoperative period.¹² Postoperatively they did not show any differences in inotropic usage, duration of ventilation, or other interventions in comparison with a group undergoing moderate hypothermic CPB who were rewarmed “as per routine.” Given that this was a small study with only 15 patients in each group, and that no neurological or cognitive studies were undertaken, they were unable to show any differences in postoperative morbidity between groups. Data from recent clinical trials in centres comparing hypothermic versus normothermic CPB may be of some relevance here, however.

While not employing an identical protocol to that of Nathan and Polis, i.e., postoperative hypothermia was not employed, data reported by McLean, Wong *et al.* from a group of 155 CAB patients randomized to either normothermic (NP > 34°C) or hypothermic (NP = 28°C) CPB should be considered. They demonstrated no differences in the incidence of focal neurological deficits, i.e., warm group $n = 2$ vs cold group $n = 4$, or of cognitive dysfunction between those two temperature groups postoperatively.²² Overall, in a study of 1732 patients similarly randomized to normothermic or hypothermic CPB, these same investigators reported a stroke rate of 1.6% in the normothermic group vs 1.5% in patients randomized to hypothermic CPB.²³ This experience must be contrasted, however, with that of Martin *et al.* who reported data from 1001 CAB patients also randomized to normothermic or hypothermic CPB.²⁴ In that study patients randomized to normothermic CPB suffered a stroke rate of 3.1% vs 1.0% amongst patients undergoing hypothermic CPB.

In attempting to reconcile the divergent results of these various reports several subtle differences in temperature management during “normothermic” CPB must be considered. In addition to differing incidences of hyperglycaemia, an important dissimilarity between these various studies was the varied potential for prolonged cerebral

hyperthermia. In contradistinction to those patients reported by McLean *et al.*,^{22,23} in the study of Martin *et al.* active warming of patients in the normothermic group was undertaken in order to maintain temperatures at 37°C during CPB.²⁴ Whether cerebral hyperthermia alone accounts for these apparent differences in outcome after normothermic CPB is not clear, but it may well be causative.

Certainly there is ample experimental evidence showing that hyperthermia is detrimental in the presence of cerebral ischaemia. Also, it is increasingly apparent that decreased cognitive performance and abnormal neurological signs can be demonstrated in a majority of cardiac patients after CPB. Whether mild hypothermia – “tepid” CPB – and avoidance of active rewarming postoperatively will lead to improved outcome remains to be seen. However, if such efforts lead to the avoidance of rapid rewarming and the attendant unwitting or unrecognized cerebral hyperthermia, the weight of evidence suggests that reductions in cerebral morbidity should follow.

Réflexions sur la circulation extracorporelle hypothermique

Depuis 40 ans, la circulation extracorporelle (CEC) a progressé à la fois sur le plan de la technique et du matériel. Le défi a toujours été de réduire encore un peu le taux de morbidité et de mortalité chez une population particulièrement à risque. Les nouveaux candidats à la chirurgie sont malheureusement de plus en plus malades et de plus en plus âgés ce qui, au cours de la dernière décennie, vient obscurcir des résultats qui, en général, s'amélioraient sensiblement.

Au début des années 80, la morbidité et la mortalité secondaires à la chirurgie de revascularisation myocardique (CRM) ont atteint des niveaux si bas, de sorte qu'il semblait impossible de les réduire encore plus.¹ Par la suite, nous avons vu surgir une augmentation incontrôlée de la mortalité et plus particulièrement des séquelles neurologiques fatales dont le pourcentage plus que doublé.² Lorsqu'il s'agit de CRM, Tuman *et al.* ont identifié l'âge avancé comme le principal facteur individuel de risque au regard du syndrome de bas débit cardiaque et des séquelles neurologiques. Ils ont aussi montré

que la complication neurologique se situait au deuxième rang après le syndrome de bas débit cardiaque dans l'ordre des causes de mortalité hospitalière en chirurgie cardiaque.³ L'atteinte du système nerveux central (SNC) devient donc le défi auquel il faut faire face en chirurgie cardiaque alors que l'âge et sa morbidité associée progressent de façon inexorable.

Heureusement, ces changements de démographie et de morbidité s'accompagnent d'une meilleure compréhension de la physiopathologie du dysfonctionnement nerveux central provoqué par la CEC aussi bien au niveau macroscopique qu'intracellulaire. Pendant la CEC, on peut déceler des embolies cérébrales grâce à différentes techniques dont le Doppler⁴ et l'angiographie rétinienne à la fluorescéine.⁵ On a aussi réussi à établir un lien entre les embolies peropératoires et les séquelles neurologiques postopératoires.⁶ En outre, pendant la CEC sous hypothermie modérée, des mesures telles que la gestion du pH à l'alpha-stat, qui diminue le débit sanguin cérébral et par conséquent la mise en circulation d'embolies dans la circulation cérébrale, ont fait la preuve qu'elles diminuaient le dysfonctionnement nerveux central postopératoire.^{7,8} Un lien entre l'embolisation cérébrale générée soit dans le circuit de la pompe,⁹ soit par effritement de plaques athéromateuses situées dans l'aorte^{6,10} et les séquelles neurologiques postopératoires a été définitivement établi.

Maintenant qu'il est reconnu que l'embolisation cérébrale focale est, à l'origine, le facteur étiologique responsable de la lésion nerveuse centrale après la CEC, il est facile d'identifier la lésion comme étant de l'ischémie focale. Par conséquent, il faut maintenant développer des techniques et des méthodes propres à diminuer les effets de la lésion cérébrale focale. Déjà, l'industrie pharmaceutique prépare, et a même fait démarrer des études cliniques portant sur des agents potentiellement efficaces contre l'ischémie cérébrale focale pendant la CEC. Alors que ce type d'intervention pourrait s'avérer efficace pour certains et même très bénéfique pour d'autres, il est aussi évident que des changements de techniques relativement simples comme l'alpha-stat, peuvent produire des effets favorables tout en évitant des dépenses supplémentaires.

C'est dans ce contexte, qu'il faut maintenant reconnaître l'importance des deux études de Nathan *et al.*^{11,12} Bien que plusieurs cliniciens aient observé de l'hyperthermie cérébrale pendant le réchauffement après une CEC hypothermique, et même que certains aient spéculé sur un lien possible entre l'hyperthermie et le dommage cérébral post-CEC,¹³ jusqu'à maintenant, ce phénomène a été mal documenté. Dans une tentative de caractérisation de la pratique médicale canadienne en rapport avec la dimension de l'hyperthermie cérébrale, Nathan et Lavallée ont obtenu des renseignements importants sur nos habitudes d'exercice. Il est encourageant de constater que

dans 24 des 28 centres qui ont répondu au questionnaire, on tente de mesurer la température cérébrale par un substitut tel que la température nasopharyngée ($T^{\circ}NP$) ou la température oesophagienne. Toutefois, il est moins réconfortant de savoir que dans le contexte de la CEC de la chirurgie cardiaque, la température oesophagienne constitue une mesure hétérogène influencée de façon variable par la température centrale aussi à cause de la température du sang de la canule aortique, de la glace pillée, ou du liquide péricardique et ne représente réellement la température d'aucun système spécifique. Sous cet aspect, seulement la moitié des centres de chirurgie cardiaque monitorise le site qui procure un meilleur indice de la température du cerveau, même s'il n'est guère fiable, le nasopharynx. En outre, Nathan et Lavallée rapportent que même pour les centres qui utilisent ce monitoring, la température du cerveau dépasse habituellement $39^{\circ}C$, et que, par extension, des températures identiques ou même plus élevées sont vraisemblablement atteintes dans la plupart des cas. L'hyperthermie cérébrale transitoire est donc plus souvent la règle que l'exception chez la plupart des patients soumis actuellement à une CEC sous hypothermie modérée, même dans le meilleur des centres.

On pourrait toujours objecter que cette hyperthermie transitoire est inoffensive, parce qu'elle semble survenir dans la majorité des cas de CRM sans qu'on puisse observer de signes neurologiques incontestables. Cependant, dans plusieurs centres, on a observé des convulsions postopératoires chez des patients de CRM extubés précocement après une CEC hypothermique. Bien que l'étiologie de ces crises convulsives ne soit pas élucidée de façon certaine, des médecins responsables de ces patients ont rapporté que la prévention rigoureuse de l'hyperthermie cérébrale à la période du réchauffement pourrait diminuer l'incidence des convulsions postopératoires. (J. Karski – communication personnelle). Il semble probable que des mesures comme la mise au rancart des doses élevées de benzodiazépines et de morphiniques, associées à une décurarisation rapide et à l'arrêt de la ventilation mécanique, qui avaient été instituées pour permettre une extubation précoce, ont permis de révéler des crises convulsives fébriles causées par l'hyperthermie peropératoire cérébrale. Il est aussi de plus en plus évident qu'un dysfonctionnement cérébral variable et frustrant survient après la CEC. Shaw *et al.*,¹⁵ Smith *et al.*^{16,17} et nous-mêmes⁷ dans des études regroupant plus de 700 observations de CRM avons confirmé que des altérations cognitives et neurologiques frustrantes survenaient chez 50 à 80% des patients dans la semaine qui suit la CRM. Même des mois après la chirurgie, plus de 30% des patients n'ont pas entièrement récupéré leur fonction cognitive au même niveau qu'avant l'intervention.^{7,17}

Quelle est la part de responsabilité de l'hyperthermie cérébrale si elle se superpose à une fonction cérébrale déjà compromise par des lésions focales ischémiques?¹⁸ On sait que la vulnérabilité du cerveau normothermique à l'agression ischémique focale se révèle de façon frappante même si l'augmentation de la température est minime. Busto *et al.*¹⁹ ont montré que les manifestations de l'ischémie cérébrale étaient virtuellement éliminées à $33^{\circ}C$ comparativement à des contrôles dont la température était maintenue à $36^{\circ}C$. Effectivement, d'après Buchan et Pulsinelli, au cours de l'ischémie globale, une grande partie de l'efficacité cérébroprotectrice apparente de l'antagoniste du récepteur glutamate MK-801 est produite par une légère baisse secondaire de la température du cerveau.²⁰ Au contraire, de légères hausses de température, par ex. à $39^{\circ}C$, comme il arrive pendant la CEC augmentent fortement la susceptibilité du cerveau à l'agression ischémique focale et provoque des lésions ischémiques beaucoup plus graves comparativement aux contrôles.

Comme l'hyperthermie cérébrale aggrave la lésion cérébrale, et que l'hypothermie légère peut protéger le cerveau, que pouvons-nous faire? Dans un deuxième article publié dans ce numéro, Nathan et Polis explorent une stratégie, le maintien de l'hypothermie légère à 34° pendant la CEC et l'absence de réchauffement à la période postopératoire.¹² Pendant celle-ci, le besoin en inotropes n'a pas été différent, ainsi que la durée de la ventilation ou d'autres manoeuvres, comparativement à un groupe soumis à une CEC hypothermique modérée qui ont été réchauffés comme « d'habitude ». Comme cette étude est de petite dimension, avec seulement 15 patients dans chaque groupe, et que les auteurs n'ont pas réalisé d'études neurologiques ou cognitives, ils ont été incapables de montrer de différences sous l'aspect de la morbidité postopératoire entre les deux groupes. Des données cliniques récentes provenant de centres qui comparent la CEC hypothermique avec la CEC normothermique pourraient cependant s'avérer plus concluantes.

Même si leur protocole était différent de celui de Nathan et Polis (sans hypothermie postopératoire), il faut tenir compte des données recueillies par McLean, Wong *et al.* chez 155 patients soumis à une CRM répartis au hasard pour une CEC soit normothermique ($T^{\circ}NP > 34$) soit hypothermique ($T^{\circ}NP = 28^{\circ}$). Ils n'ont pas noté de différence à la période postopératoire pour l'incidence des déficits neurologiques focaux (ils rapportent dans le groupe normothermique, deux cas, dans le groupe refroidi, quatre cas), ni de dysfonctionnement cognitif entre les deux groupes.²² Globalement, dans une étude regroupant 1732 patients randomisés de la même façon entre CEC normothermique et hypothermique, les mêmes investigateurs ont rapporté une incidence d'ACV de 1,6% dans le groupe normothermique comparativement à 2,5%

dans le groupe hypothermique.²³ Toutefois, cette étude doit être comparée à celle de Martin *et al.* qui rapportent des données provenant de 1001 cas de CRM aussi randomisés entre CEC normothermique et hypothermique.²⁴ Dans cette étude, le groupe normothermique subit un taux d'ACV de 3,15% contre 1,0% pour le groupe hypothermique.

Si on veut concilier les résultats divergents de ces études, il faut tenir compte de plusieurs différences subtiles constatées dans la gestion de la température pendant la CEC normothermique. En plus des taux de glycémie qui différaient, une dissimilitude importante était potentiellement constituée par la variabilité de l'hyperthermie cérébrale. Contrairement aux patients de McLean *et al.*,^{22,23} Martin *et al.* ont réchauffé activement les patients du groupe normothermique de façon à maintenir la température à 37° pendant la CEC.²⁴ Il n'est pas certain que l'hyperthermie cérébrale seule puisse expliquer cette différence de résultats après une CEC normothermique mais cela est possible.

Il existe maintenant suffisamment de preuves expérimentales qui démontrent la nocivité de l'hyperthermie en présence d'ischémie cérébrale. En outre, il devient de plus en plus manifeste qu'après la CEC, il subsiste une réduction de la performance cognitive et que des symptômes neurologiques sont présents. Il reste à voir si l'hypothermie légère et l'abstention de réchauffement actif post-opératoire amélioreront nos résultats. Cependant, si ces efforts conduisent à éviter le réchauffement rapide et une hyperthermie cérébrale méconnue, l'évidence accumulée favorise la réduction de la morbidité cérébrale.

References

- 1 Jones EL, Weintraub WS, Craver JM, Guyton RA, Cohen CL. Coronary bypass surgery: is the operation different today? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 108-15.
- 2 Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW, *et al.* Primary myocardial revascularization: trends in surgical mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 673-84.
- 3 Tuman KJ, McCarthy RJ, Najafi H, Ivankovich AD. Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1510-7.
- 4 Padayachee TS, Parsons S, Theobald R, Linley J, Gosling RG, Deverell PB. The detection of microemboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary bypass: a transcranial Doppler ultrasound investigation using membrane and bubble oxygenators. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 298-302.
- 5 Blauth CI, Smith PL, Arnold JV, Jagoe RJ, Wooton R, Taylor KM. Influence of oxygenator type on the prevalence and extent of microembolic retinal ischemia during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 61-9.
- 6 Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrison M, Newman S. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke* 1994; 25: 1393-9.
- 7 Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM, Bentley C, Wong CJ. A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery: II. Neurologic and cognitive outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995 (in press).
- 8 Stephan H, Weyland A, Kazmaier S, Henze T, Menck S, Sonntag H. Acid-base management during hypothermic cardiopulmonary bypass does not affect cerebral metabolism but does affect blood flow and neurological outcome. *Br J Anaesth* 1992; 69: 51-7.
- 9 Padayachee TS, Parsons S, Theobald R, Gosling RG, Deverell PB. The effect of arterial filtration on reduction of gaseous microemboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 647-9.
- 10 Marshall K, Kanchuger M, Kessler K, *et al.* Superiority of transesophageal echocardiography in detecting aortic arch disease: identification of patients at increased risk of stroke during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Surg* 1994; 8: 5-13.
- 11 Nathan HJ, Lavalley G. The management of temperature during hypothermic cardiopulmonary bypass: I - Canadian survey. *Can J Anaesth* 1995; 42: 669-71.
- 12 Nathan HJ, Polis T. The management of temperature during hypothermic cardiopulmonary bypass: II - Effect of prolonged hypothermia. *Can J Anaesth* 1995; 42: 672-6.
- 13 Drummond JC. Brain protection during anaesthesia: a reader's guide. *Anesthesiology* 1993; 79: 877-80.
- 14 Muravchick S. Deep body thermometry during general anesthesia. *Anesthesiology* 58; 271-5, 1983.
- 15 Shaw PJ, Bates D, Cantilidge EF, *et al.* Early intellectual dysfunction following coronary bypass surgery. *Q J Med* 1986; 58: 59-68.
- 16 Smith PLC, Newman SP, Ell PJ, Harrison MJG, Treasure T, Joseph P. Cerebral consequences of cardiopulmonary bypass. *Lancet* 1986; 1: 823-5.
- 17 Venn G, Klinger L, Smith P, Harrison M, Newman SP, Treasure T. Neuropsychological sequelae of bypass twelve months after coronary artery surgery. *Br Heart J* 1987; 57: 565.
- 18 Brown WR, Moody DM, Stump DA, Deal DD, Anderson RL. Dog model for cerebrovascular studies of the proximal-to-distal distribution of sequentially injected emboli. *Microvasc Res* 1995 (in press).
- 19 Busto R, Dietrich WD, Globus MY-T, Ginsberg MD. The

- importance of brain temperature in cerebral injury. *Stroke* 1989; 20: 1113-4.
- 20 Buchan A, Pulsinelli WA. Hypothermia but not the N-methyl-D-aspartate antagonist, MK-801, attenuates neuronal damage in gerbils subjected to transient global ischemia. *J Neurosci* 1990; 10: 311-6.
- 21 Chopp M, Knight R, Tidwell CD, Helpert JA, Brown E, Welch KMA. The metabolic effects of mild hypothermia on global cerebral ischemia and recirculation in the cat: comparison of normothermia to hyperthermia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9: 141-8.
- 22 McLean RF, Wong BI, Naylor D, et al. Cardiopulmonary bypass, temperature, and central nervous system dysfunction. *Circulation* 1994; 90 (part 2): II-250-5.
- 23 The Warm Heart Investigators. Randomized trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. *Lancet* 1994; 343: 559-63.
- 24 Martin TD, Craver JM, Gott JP, Weintraub WS, Ramsay J, Mora CT, Guyton RA. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 298-304.