Editorials

At what point does hemodilution harm the brain?

Gregory M.T. Hare MD PhD

HEMODILUTION has been strongly associated with neurological injury in patients with cardiovascular disease. This phenomenon is best characterized in patients undergoing cardiopulmonary bypass (CPB) during heart surgery when the additional stresses of laminar circulation and co-morbid vascular disease are present.¹⁻³ In other clinical settings, patients undergoing major surgery also share the risk of exposure to acute hemodilution and the associated cerebrovascular consequences.^{4,5} In critical care units, current clinical transfusion thresholds demand that patients be maintained at hemoglobin concentrations near 70 g·L⁻¹ (hematocrit ~ 25%) which place them at risk for tissue ischemia and end-organ injury.^{6,7} Despite failure in earlier clinical trials,⁸ hemodilution is currently under re-assessment as a therapy to minimize cerebral injury following an acute stroke.⁹ The frequency with which cardiovascular patients are exposed to acute hemodilution emphasizes the need for a more complete understanding of the adaptive regulatory mechanisms which maintain cerebral homeostasis during acute hemodilution. A recent experimental study has demonstrated increases in hypoxia inducible factor-1, vascular endothelial growth factor and neuronal nitric oxide synthase expression in the cerebral cortex of acutely hemodiluted rodents at hemoglobin concentrations between 60–80 g·L⁻¹.¹⁰ These molecules may contribute to protective regulatory mechanisms which maintain cerebrovascular homeostasis. Alternately, they may contribute to mechanisms of cerebral injury. Understanding the protective mechanisms, and the point at which they become overwhelmed, may be as important as defining specific mechanisms of injury. The characterization of these mechanisms will help to establish the threshold hemoglobin concentration (hematocrit) at which hemodilution accentuates ischemic cerebral injury.

In this issue of the *Journal*, Dian-San *et al.* take us one step closer to understanding the mechanistic explanations and determining critical thresholds of anemia in an experimental model of CPB and circulatory arrest.¹¹ The authors study the effect of three different degrees of hemodilution (hematocrit 30%, 20%, 10%) on the brain. They demonstrate histological evidence of increased neuronal and mitochondrial injury at low hematocrit following CPB and circulatory arrest. They identify an increase in mRNA (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) and protein (immunohistochemistry) expression of pro-apoptotic molecules (C-Fos, Bax) after circulatory arrest at lower hematocrit values (10%). They also identify decreased expression of an anti-apoptotic molecule (Bcl-2) at low hematocrit values. This research suggests that neuronal apoptosis may be promoted under these severe experimental conditions and provides new information regarding the potential mechanisms of cerebral injury following CPB and circulatory arrest at low hematocrit. The data is complementary to previous work which demonstrated increased cerebral inflammation at comparable hematocrit levels following circulatory arrest.¹² Although the most profound effects are observed at a hematocrit of 10%, evidence of injury can also be observed at a hematocrit of 20%. This is much closer to the threshold hematocrit for increased cerebral injury observed in patients undergoing CPB.¹⁻³ In a clinical analysis, Karkouti *et al.* demonstrate that the incidence of stroke more than doubles when the lowest hematocrit on CBP is reduced from near 25% to near 20%.³ Such a reduction in hematocrit may increase neurological injury by reducing cerebral oxygen delivery^{13,14} and/or by increasing the number of emboli directed toward the brain by the associated increase in cerebral blood flow.^{15,16} However, the actual mechanism of cerebral injury has not been established.

From the Department of Anesthesia and Physiology, St. Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.

Address correspondence to: Dr. Gregory M.T. Hare, Department of Anesthesia and Physiology, St. Michael's Hospital, 30 Bond Street, Toronto, Ontario M5B 1W8, Canada. Phone: 416-864-5825; Fax: 416-864-6014; E-mail: hareg@smh.toronto.on.ca

Evolving experimental and clinical evidence supports the impetus to increase the minimally acceptable hematocrit level on CPB to values near 25%. In some patients, this could be achieved by utilizing existing blood conservation methods. These methods include preoperative treatment of anemia with erythropoietin, autologous blood pre-donation, reduction of the CPB machine circuit volume and optimal anti-fibrinolytic therapy. In many cases, these goals may not be easily achieved as cardiovascular patients are frequently scheduled for surgery on an urgent or emergent basis. Under these conditions, and in other surgical settings, increasing the hematocrit to a “safe” level may only be achieved through the transfusion of allogeneic blood. In these cases, the risk of allogeneic transfusion must be balanced with the risk of low hematocrit. Our understanding of increased morbidity and mortality associated with allogeneic transfusion is growing.^{5,6} However, more research is required to define the risks associated with hemodilution. A clearer understanding of mechanisms by which hemodilution causes cerebral injury and the threshold at which such injury occurs is required. The “safe” hemoglobin threshold may differ between different patient populations as exemplified by a recent sub-analysis of the transfusion requirements in critical care (TRICC) database. In this analysis, patients with cerebral trauma have a trend towards improved outcomes in the liberal transfusion group.⁷ Although the study was not powered to make definitive conclusions, it emphasizes the need to undertake further clinical and experimental studies which will more clearly define the “safe” hemoglobin concentration (hematocrit) for patients in the perioperative setting. Definition of the threshold hemoglobin concentration (hematocrit) at which cerebral injury occurs will guide the clinician in optimizing strategies to minimize neurological morbidity and mortality in the perioperative setting.

À quel niveau d'hémodilution endommage-t-on le cerveau ?

Un lien solide a été établi entre l'hémodilution et des lésions neurologiques chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires. Ce phénomène a été bien observé chez les patients subissant une chirurgie

cardiaque sous circulation extra-corporelle (CEC), alors que s'ajoute le stress du flot laminaire et de la morbidité de la maladie vasculaire sous-jacente.¹⁻³ Dans d'autres situations cliniques, les patients subissant des chirurgies majeures sont soumis au risque d'hémodilution et à ses conséquences sur la circulation cérébrale.^{4,5} Aux soins intensifs, on recommande des seuils de transfusions qui font que l'hémoglobine des patients est maintenue à environ 70 g·L⁻¹ (hématocrite ~ 25 %), ce qui implique un risque d'ischémie tissulaire et de lésions aux organes.^{6,7} En dépit d'échecs lors d'études antérieures,⁸ on réévalue l'hémodilution comme traitement visant à limiter les lésions cérébrales après un accident vasculaire cérébral.⁹ Parce que les patients atteints de maladies cardiovasculaires sont fréquemment exposés à des situations d'hémodilution aiguë, il est important de comprendre les mécanismes permettant à l'organisme de s'adapter pour maintenir l'hémostase cérébrale durant l'hémodilution aiguë. Une étude expérimentale a démontré récemment des augmentations de l'expression du facteur inductible de l'hypoxie 1, le facteur de croissance vasculaire endothélial et de l'oxyde nitrique synthase neuronale dans le cortex cérébral de rongeurs dont la concentration en hémoglobine se situait à 60–80 g·L⁻¹.¹⁰ Ces molécules pourraient jouer un rôle au niveau des mécanismes régulateurs de protection visant à maintenir l'hémostase cérébrovasculaire, ou encore elles pourraient contribuer à endommager le cerveau. La compréhension de ces mécanismes et du niveau à partir duquel ils deviennent saturés pourrait être aussi importante que la définition de mécanismes spécifiques de lésion. La connaissance de ces mécanismes pourrait contribuer à établir le seuil de concentration d'hémoglobine ou d'hématocrite sous lequel l'hémodilution aggrave les lésions cérébrales ischémiques.

Dans ce numéro du *Journal*, Dian-San *et coll.* franchissent une autre étape dans cette poursuite des explications mécanistiques et dans la détermination des seuils critiques d'anémie dans un modèle expérimental de CEC et d'arrêt circulatoire.¹¹ Les auteurs ont étudié l'effet de trois niveaux d'hémodilution (hématocrite de 30 %, 20 % et 10 %) sur le cerveau. Ils présentent des preuves histologiques d'une augmentation de lésions neuronales et mitochondriales avec une hémoglobine réduite après la CEC et l'arrêt circulatoire. Ils ont identifié une augmentation de l'ARN messager (la réaction en chaîne transcriptase inversée-polymérase) et de l'expression par des protéines (immunohistochimie) de molécules pro-apoptotiques (C-Fos, Bax) après un arrêt circulatoire en présence de niveaux réduits d'hématocrite (10 %). Dans les mêmes

conditions, ils ont aussi observé une diminution de l'expression d'une molécule anti-apoptotique (Bcl-2). Cette étude indique que l'apoptose neuronale serait accrue dans ces conditions expérimentales extrêmes et apporte des éléments nouveaux sur les mécanismes possibles de lésion cérébrale suite à une CEC et à un arrêt circulatoire en présence d'hémodilution. Ces résultats vont dans le même sens que ceux d'autres études démontrant une augmentation de l'inflammation dans le cerveau avec un niveau d'hématocrite semblable après un arrêt circulatoire.¹¹ Même si les effets sont plus prononcés lorsque l'hématocrite est de 10 %, on observe les conséquences de ces lésions à un hématocrite de 20 %, un niveau plus proche du seuil sous lequel on observe une augmentation de lésions cérébrales chez des patients subissant une CEC.¹⁻³ Une analyse basée sur des données cliniques par Karkouti *et coll.* conclut que l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux est augmentée de plus de 100 % lorsque le niveau d'hématocrite le plus bas pendant la CEC passe d'environ 25 % à environ 20 %.³ Cette baisse de l'hématocrite pourrait aggraver l'atteinte neurologique en diminuant l'apport d'oxygène au cerveau,^{13,14} et/ou en augmentant le nombre d'embolies vers le cerveau à cause d'une augmentation du débit sanguin cérébral.^{15,16} Toutefois, le mécanisme exact n'a pas été élucidé.

Selon les données expérimentales et cliniques les plus récentes, il serait indiqué d'augmenter le niveau d'hématocrite acceptable durant la CEC à des valeurs se rapprochant de 25 %. Chez certains patients, cet objectif pourrait être réalisé en appliquant des méthodes actuelles de conservation du sang, dont le traitement de l'anémie par de l'érythropoïétine avant la chirurgie, le don de sang autologue, la réduction du volume du circuit de CEC et le traitement optimal aux antifibrinolytiques. Dans bien des cas, ces objectifs pourraient être difficiles à atteindre, parce que les patients sont souvent opérés en urgence absolue ou relative. Dans ces conditions et dans d'autres situations chirurgicales, il ne reste que la transfusion de sang allogène pour augmenter l'hématocrite à des niveaux « sécuritaires ». Dans ces cas, il faut évaluer le risque de transfusion en regard du risque d'un hématocrite moindre. On comprend de plus en plus que les transfusions allogènes sont associées à un risque accru de morbidité et de mortalité.^{5,6} Toutefois, il faut plus de recherches sur les risques inhérents à l'hémodilution. On doit mieux comprendre les mécanismes par lesquels l'hémodilution donne lieu à des lésions cérébrales et le seuil sous lequel se produisent ces lésions. Le seuil d'hématocrite « sécuritaire » pourrait varier selon la population de patients étudiée, comme

l'indique une récente sous-analyse de la base de données de l'étude TRICC sur les besoins transfusionnels aux soins intensifs. Selon cette analyse, les patients avec traumatisme crânien appartenant au groupe recevant plus de transfusions ont eu tendance à connaître une meilleure évolution.⁷ L'étude n'avait pas la puissance pour conclure de façon non équivoque, mais on retient qu'il faut entreprendre de nouvelles études cliniques et expérimentales pour clarifier le niveau d'hémoglobine (hématocrite) « sécuritaire » chez les patients subissant une chirurgie. En identifiant le seuil d'hémoglobine (hématocrite) sous lequel on retrouve des lésions cérébrales, le clinicien disposera de balises pour ajuster sa conduite visant à limiter la morbidité et la mortalité dues à un accident neurologique.

References

- 1 Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1438-50.
- 2 Jonas RA, Wypij D, Roth SJ, *et al.* The influence of hemodilution on outcome after hypothermic cardiopulmonary bypass: results of a randomized trial in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1765-74.
- 3 Karkouti K, Djaiani G, Borger MA, *et al.* Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1381-7.
- 4 Carson JL, Poses RM, Spence RK, Bonavita G. Severity of anaemia and operative mortality and morbidity. *Lancet* 1988; 1: 727-9.
- 5 Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res* 2002; 102: 237-44.
- 6 Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, *et al.* A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 409-17.
- 7 McIntyre LA, Ferguson DA, Hutchison JS, *et al.* Effect of a liberal versus restrictive transfusion strategy on mortality in patients with moderate to severe head injury. *Neurocrit Care* 2006; 5: 4-9.
- 8 Asplund K. Haemodilution for acute ischaemic stroke. *The Cochrane Library*, issue 3, 2006.
- 9 Ginsberg MD, Hill MD, Palesch YY, Ryckborst KJ, Tamariz D. The ALIAS Pilot Trial: a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke--I: physiological responses and safety results.

- Stroke 2006; 37: 2100–6.
- 10 McLaren AT, Marsden PA, Mazer CD, *et al.* Increased expression of HIF-1 α , nNOS and VEGF in the cerebral cortex of anemic rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006 [Epub ahead of print] PMID: 16973934.
 - 11 Dian-San S, Xiang-Rui W, Yongjun Z, Yan-Hua Z. Low hematocrit worsens cerebral injury after prolonged hypothermic circulatory arrest in rats. *Can J Anesth* 2006; 53: 1220–9.
 - 12 Duebener LE, Sakamoto T, Hatsuoka S, *et al.* Effects of hematocrit on cerebral microcirculation and tissue oxygenation during deep hypothermic bypass. *Circulation* 2001; 104: 1260–4.
 - 13 Homi HM, Yang H, Pearlstein RD, Grocott HP. Hemodilution during cardiopulmonary bypass increases cerebral infarct volume after middle cerebral artery occlusion in rats. *Anesth. Analg* 2004; 99: 974–81.
 - 14 Lassnigg A, Hiesmayr M, Keznickl P, Mullner T, Ehrlich M, Grubhofer G. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary bypass measured by near-infrared spectroscopy: effects of hemodilution, temperature, and flow. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13: 544–8.
 - 15 Plochl W, Liam BL, Cook DJ, Orszulak TA. Cerebral response to haemodilution during cardiopulmonary bypass in dogs: the role of nitric oxide synthase. *Br J Anaesth* 1999; 82: 237–43.
 - 16 Sakamoto T, Nollert GD, Zurakowski D, *et al.* Hemodilution elevates cerebral blood flow and oxygen metabolism during cardiopulmonary bypass in piglets. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1656–63.