

Pažintinių funkcijų sutrikimai po kardiochirurginių operacijų: intraoperacinių veiksnių įtaka

Cognitive decline after cardiac surgery: the impact of intraoperative factors

Ieva Norkienė, Juozas Ivaškevičius

Vilniaus universiteto Anesteziologijos ir reanimatologijos klinika, Vilniaus greitosios pagalbos universitetinė ligoninė, Šiltnamių g. 29, LT-04130 Vilnius
El. paštas: ievanork@gmail.com

Clinic of Anesthesiology and Intensive Care of Vilnius University Emergency Hospital, Šiltnamių 29, LT-04130 Vilnius, Lithuania
E-mail: ievanork@gmail.com

Šiuolaikinėje širdies chirurgijoje prioritetu tampa ne tik paciento gyvybės išsaugojimas, bet ir sveikatos grąžinimas. Pooperaciniu laikotarpiu pacientų sveikimą ir grįžimą prie įprastinio gyvenimo ritmo, net jei fizinė savijauta gera, dažnai sunkina rečiau ir sunkiau diagnozuojamos neuropsichologinės komplikacijos. Pažintinių (kognityvinių) funkcijų sutrikimai, arba kognityvinė disfunkcija, įvairių autorių duomenimis, gali būti nustatoma net iki 53% pacientų ankstyvuju pooperaciniu laikotarpiu, o praėjus keleriems metams išlieka apie 20% gydytų ligonių. Ieškant efektyviausių būdų neurologinėms komplikacijoms išvengti, šiuolaikinėje medicinos literatūroje aktyviai svarstoma, kokią įtaką šiai patologinei būklei rasti turi intraoperaciniai veiksniai. Straipsnyje apžvelgiama dirbtinės kraujo apytakos, embolizacijos, hipoperfuzijos ir anestezijos sąsaja su pažintinių funkcijų pokyčiais po kardiochirurginių operacijų.

Pagrindiniai žodžiai: pažintinių funkcijų sutrikimai, kardiochirurgija, rizikos veiksniai.

The quality of postoperative life becomes one of the most important aspects in assessing the outcomes of any surgical intervention. Recovery from the immediate effects of cardiac surgery is often complicated by less noticeable and hardly diagnosed neuropsychological complications. According to various authors, cognitive decline occurs in up to 53% of patients in the early postoperative period and persists in 20% of patients for a couple of years after surgery. Recent studies suggest that the incidence of these adverse outcomes may be closely related to intraoperative factors. In the present paper, we discuss the influence of cardiopulmonary bypass, embolisation, cerebral hypoperfusion and anaesthesia on neurocognitive outcomes after cardiac surgery.

Key words: cognitive decline, cardiac surgery, risk factors

Įvadas

Kasmet Lietuvoje atliekama per 2500 įvairaus sudėtingumo širdies operacijų. Kaip ir visame pasaulyje, kardiochirurgijai keliami vis didesni reikalavimai. Tbulėjant miokardo apsaugos metodikoms, anestezijos ir chirurgijos technikai, pagrindiniais operacijos sėkmės kriterijais tampa pooperacinė gyvenimo kokybė ir sėkmingas paciento grįžimas prie įprastinio gyvenimo ritmo. Padidėjo analizuojamų vėlyvųjų rezultatų ir pooperacinių komplikacijų įvairovė. Pradėti nagrinėti subtilesni ir sunkiau nustatomi, tačiau ne mažiau reikšmingi neurologiniai sutrikimai, tokie kaip pooperacinis delyras ir pažintinės funkcijos blogėjimas. Pažintinės (kognityvinės) funkcijos – dėmesys, atmintis, kalba, skaičiavimas, erdvinė orientacija – būtinos kasdieniame gyvenime perdirbant, išlaikant ir atgaminant informaciją. Pažintinių funkcijų sutrikimai po kardiochirurginių operacijų pirmą kartą paminėti 1966 metais [1]. Didėjant priešoperacinei rizikai ir daugėjant vyresnio amžiaus pacientų, daugelis autorių kasmet vis naujais aspektais nagrinėja šią problemą. 1994 metais priimtos bendros pooperacinio pažintinės funkcijos sutrikimo ištyrimo ir vertinimo rekomendacijos (*Statement of Consensus on Assessment of Neurobehavioral Outcomes After Cardiac Surgery*) [2]. *Van Dijk* 2000 metais pateiktoje literatūros apžvalgoje pažintinių funkcijų sutrikimo dažnis siekia 22%, praėjus dviem mėnesiams po širdies operacijos [3]. Šios dažnai pasitaikančios komplikacijos reikšmė ir patogenezinis ryšys su priešoperaciniais ir intraoperaciniais veiksniais iki šiol lieka nevisiškai iširtas.

Remdamiesi šiuolaikine medicinos literatūra, straipsnyje apžvelgsime ankstyvo ir vėlyvo pažintinių funkcijų sutrikimo pobūdį, panagrinėsime dirbtinės kraujo apytakos, mikroembolizacijos ir anestezijos įtaką pažintinių funkcijų blogėjimui po kardiochirurginių operacijų.

Trumpalaikiai pokyčiai ar ilgalaikis pažeidimas

Daugiau ar mažiau ryškus neuropsichologinis sutrikimas, pastebimas ankstyvuju pooperaciniu laikotarpiu, yra suvokiamas kaip neatsiejamas bendros stresinės reakcijos komponentas. Vyrauja nuomonė, kad šis reiškinys, būdingas dažnam pacientui, laipsniškai re-

gresuoja ir didesnės įtakos sveikimui neturi. Požiūris į problemą pasikeitė, kai 2001 metais *Newman*, ištyręs vėlyvuosius kardiochirurginių operacijų rezultatus, nustatė pažintinių funkcijų sutrikimus net 66% pacientų, praėjus 5 metams po miokardo revaskuliarizacijos. Pažintinių funkcijų sutrikimas atsinaujino net 42% pacientų, kurių pažintinės funkcijos buvo atsisaisiusios praėjus pusmečiui po operacijos [5, 6]. Analogiškai buvo ir *Selnes* perspektyviojo 172 ligonių tyrimo rezultatai [7]. Tarptautinės diaugiacentrės ISPOCD (*International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction*) studijos duomenimis, pažintinių funkcijų pablogėjimas po nekardiochirurginių operacijų, išlikęs apie 10% vyresnio amžiaus pacientų, buvo tiesiogiai priklausomas nuo ankstyvuju pooperaciniu laikotarpiu nustatyto pažintinės funkcijos pablogėjimo [8]. Ankstyvą pažintinių funkcijų sutrikimą pradėta aiškinti kaip reikšmingą prognozinį vėlyvųjų neurologinių komplikacijų ir net pooperacinės gyvenimo kokybes rodiklį [9, 4]. Iš pacientų, kuriems pasireiškė vėlyvas pažintinių funkcijų blogėjimas, vyravo vyresnio amžiaus ir didesnės priešoperacinės rizikos ligoniai, sergantys periferinių kraujagyslių liga ar turintys blogesnę širdies išvaromąją frakciją [8]. *Stygal* ir *Newman* iškėlė hipotezę, kad ankstyvuosius pokyčius gali lemti mikroembolizacija ir intraoperaciniai veiksniai, o vėlyvuosius – progresuojanti aterosklerozinė kraujagyslių patologija [10]. Šią teoriją patvirtino *Mullges*, nustatę kad griežta pooperacinė kraujagyslių ligų rizikos veiksnių kontrolė gali padėti išvengti pažintinių funkcijų blogėjimo po penkerių metų [11]. Tačiau išties paaiškinti, ar vėlyvas pažintinių funkcijų blogėjimas priklauso nuo atliktos operacijos, ar yra nulemtas natūralaus senėjimo proceso, būtų galima tik atlikus perspektyviasias studijas, įtraukus lyginamąją neoperuotų ligonių grupę.

Dirbtinė kraujo apytaka

Neurologinės komplikacijos yra siejamos su dirbtinės kraujo apytakos sukeliama šalutiniais reiškiniais, sisteminiu uždegiminiu atsaku, embolizacija ar hipoperfuzija. Manoma, kad uždegiminės reakcijos sukelti morfologiniai smegenų pakitimai, tokie kaip perivas-kulinė edema, gali turėti įtakos pažintinių funkcijų blogėjimui [12]. Tačiau priklausomybės tarp kom-

plemento, interleukinų, fibrinolizės sistemos ar kitų sisteminio uždegiminio atsako rodmenų aktyvacijos ir pooperacinių pažintinių funkcijų sutrikimų nustatyti nepavyko [13, 14]. Kai kuriuose darbuose buvo nagrinėti ir kiti pavieniai, su dirbtine kraujo apytaka (DKA) susiję veiksniai, tačiau bendrų išvadų neprieita. Nepaisant to, pradėjus taikyti neapytakinę aortokoronarinio šuntavimo techniką, tikėtasi geresnių baigčių ir, žinoma, mažesnio neurologinių komplikacijų skaičiaus. Šį faktą patvirtino keletas retrospektyviųjų tyrimų [15, 16]. *Reston*, atlikęs 53 studijų metaanalizę, į kurią buvo įtraukti 46 621 paciento duomenys, aptiko, kad smegenų kraujotakos sutrikimų dažnis ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu buvo mažesnis po neapytakinų operacijų, tačiau vėlyvuojų laikotarpiu neurologinių komplikacijų pasitaikė vienodu dažniu abejose pacientų grupėse [17]. *Van Dijk* perspektyviosios randomizuotos 282 ligonių studijos duomenimis, nenustatyta skirtumo tarp neperfuzinių ir su DKA atliktų koronarinio šuntavimo operacijų neurologinių baigčių. Pažintinių funkcijų pokyčiai, praėjus 6 mėnesiams po operacijos, buvo diagnozuoti 30% pacientų tiek vienos, tiek kitos grupės [18, 19]. Ištyrus tą pačią pacientų populiaciją po 5 metų, buvo įsitikinta, kad DKA neturėjo įtakos nei vėlyvosioms neurologinėms baigtims, nei pooperacinei gyvenimo kokybei [20]. Analogiškus rezultatus gavo ir *Selnes* [21], *Hernandez* [22], *Stroobant* [23] ir kiti autoriai, lyginę pažintinių funkcijų sutrikimus po aortokoronarinio šuntavimo, atliekamo su ir be DKA [24]. Amerikos širdies asociacijos pateiktoje pastarųjų dešimtmečių literatūros analizėje teigiama, kad nors dirbtinė kraujo apytaka ir turi įtakos neurologinių komplikacijų išsivystymui, tačiau nėra tiesiogiai susijusi su vėlyvaisiais pooperaciniais pažintinių funkcijų sutrikimais [25].

Šiandien akivaizdu, kad abi aortokoronarinio šuntavimo metodikos turi trūkumų. Vienu atveju pacientas yra veikiamas embolizacijos ir smarkaus sisteminio uždegiminio atsako, kitu – didesnių hemodinamikos svyravimų. Tačiau, nuolat tobulėjant dirbtinės kraujo apytakos ir širdies stabilizavimo sistemų techniniams aspektams, operacijų rezultatai tampa priklausomi nuo tikslingos pacientų atrankos ir indikacijų atlikti vieno ar kito tipo operaciją.

Embolizacija

Kardiochirurginių operacijų metu transkranijinis dopleris, kuriuo registruojama galvos smegenų kraujotaka, gali užfiksuoti šimtus mikroembolinių dalelių, kraujo srovės nuneštų į galvos smegenis. Šiuos signalus sukelia kitokio nei kraujas tankio elementai – riebalai, oras ar aterosklerozinių plokštelių atplaišos. Tiksliai nustatyti dalelių prigimtį ir embolizacijos šaltinį yra gana sudėtinga. Makroembolų patekimą dažniausiai lemia manipuliacijos su sukalkėjusia aortos sienele, o mažesnio skersmens oro ar kietosios dalelės papuola į kraujotaką iš DKA aparato ar atvirų širdies ertmių.

Kai kurie tyrėjai nustatė pažintinių funkcijų sutrikimo priklausomybę nuo doplerografija aptinkamų embolų kiekio smegenų kraujotakoje [27]. Tačiau įrodymų, kad pažintinės funkcijos pablogėja vien dėl išeminių pokyčių, nepakanka. Tobulėjant vaizdinėms smegenų tyrimo metodikoms pasirodė pirmieji darbai, prieštaraujantys mechaninei smegenų pažeidimo teorijai [28, 29]. Neuropsichologinę disfunkciją pabandyta susieti su magnetinio rezonanso tomografijos būdu nustatoma naujais išemijos židiniiais. Tačiau pažintinių funkcijų sutrikimas nei po trijų, nei po šešių savičių nekorliavo net su 32% pacientų matoma smegenų židinine išemija [30]. *Lundi* darbe, nepaisant akivaizdžiai mažesnio embolų skaičiaus smegenų kraujotakoje, užfiksuoto neapytakinų operacijų metu, pažintinių funkcijų sutrikimo dažnis, praėjus 3 mėnesiams po operacijos, išliko vienodas tiek didesnės, tiek mažesnės embolizacijos ligonių grupėse – apie 30% [31]. Analogiškus rezultatus gavo ir *Stroobant* [26]. Kelių autorių nuomone, neurologinių komplikacijų atsiradimui reikšmingesnis ne embolų skaičius, o jų struktūrinės savybės [27]. Akivaizdu, kad pažintinių funkcijų sutrikimus lemia ne vien embolizacijos sukelta lokali išemija, o su operacija susijusių veiksnių visuma, kurią būtina tyrinėti kompleksiskai. Darbai, atlikti tyrinėjant pažintinių funkcijų sutrikimus, pasitaikančius kur kas dažniau nei didžiosios neurologinės komplikacijos, tokios kaip išeminis insultas, leido atidžiau pažvelgti į embolizacijos problemą širdies chirurgijoje. Viena iš visuotinai priimtų rekomendacijų, galinčių sumažinti embolinių komplikacijų riziką, – tai epiaortinis skenavimas aortos kaniuliacijos vietai nustatyti [32].

Hipoperfuzija

Smegenų metabolinius poreikius atitinkanti kraujotaka per kardiochirurgines operacijas priklauso nuo įvairiais operacijos momentais užtikrinamos stabilios hemodinamikos, pakankamo veninio nuotekio ir kraujo reologinių savybių, palankiausių maksimaliai deguonies pernašai [33]. Nustatant, ar smegenys aprūpinami krauju pakankamai, neužtenka atsižvelgti vien į įprastinius sisteminės perfuzijos rodiklius, tokius kaip kraujo dujų rodikliai ar arterinis kraujospūdis. Nuolat tobulinamos smegenų kraujotakos stebėsenos priemonės leidžia identifikuoti net sklandžios operacijos metu pasitaikančius hipoperfuzijos epizodus [34–36]. Tačiau tik nedaugelis šių metodų tyrėjų nagrinėja itin svarbų kasdienėje praktikoje klausimą: ar visada smegenų hipoperfuzijos gylis daro įtaką neurologiniam deficitui po kardiochirurginių operacijų? Pastaraisiais metais ši problema pradėta tirti neinvazinės smegenų oksimetrijos metodu [37]. Dėl savo paprastumo jis buvo pritaikytas didesnės pacientų grupės pažintinių funkcijų sutrikimams ištirti. *Goldman* atliko tyrimą, kuriame 1698 pacientams optimali smegenų kraujotaka operacijos metu buvo koreguojama pagal smegenų oksimetrijos rodmenis. Koreguotos smegenų oksigenacijos grupėje pooperacinio išeminio insulto dažnis sumažėjo nuo 2,01% iki 0,97% [38].

Net užtrukus hemodinamikos svyravimams, pakankamą smegenų kraujotaką gali užtikrinti autoreguliacija. Tačiau progresuojanti kaklo ir galvos kraujagyslių aterosklerozė ar nekoreguota hipertenzija sutrikdo autoreguliacijos mechanizmus ir pacientas tampa ypač jautrus net ir menkam kraujospūdžio kritimui. Ateroskleroziniai ekstrakranijinių kaklo ir stambiųjų smegenų pamato arterijų pažeidimai sukelia lėtinę hipoperfuziją ir kolateralinių magistralių vystymąsi. Priešoperacinis galvos ir kaklo kraujagyslių būklės įvertinimas neatliekamas rutiniškai. Tačiau tyrimai verčia suabejoti tokios taktikos racionalumu. Perspektyviosios *Uehara* studijos duomenimis, 151 ligoniui atliktos MRT angiografijos būdu >50% miego ir >50% galvos arterijų stenozė buvo rasta atitinkamai 16,6% ir 21,2% pacientų, rengiamų miokardo revaskuliarizacijai [41]. *Moraca*, pritaikęs radionuklidinės kompiuterinės tomografijos metodą, aptiko galvos smegenų hipoperfuzijos židinius net 75% pacientų

dar priešoperaciniu laikotarpiu [43]. Taigi akivaizdu, kad net simptomų neturintiems ligoniams laiku diagnozavus kaklo, galvos kraujagyslių susiaurėjimą, būtų galima pasverti numatomo kardiochirurginio gydymo riziką, numatyti operacijos, dirbtinės kraujo apytakos ir anestezijos taktiką.

Anestezija

Vyrauja nuomonė, kad anestetikai centrinę nervų sistemą veikia, kol yra pašalinami iš paciento organizmo. Išliekantis šių vaistų neurotoksiškumas, nustatytas eksperimentuojant su gyvūnais, nėra įrodytas tiriant žmonių populiaciją [44]. Visgi pooperacinis neurokognityvinių funkcijų pablogėjimas dažnai siejamas būtent su liekamuoju anestetikų poveikiu. Regioninės ir bendrosios nejautos lyginamaisiais tyrimais šis faktas nepatvirtas. *Rassmusen*, ištyręs 438 geriatrinis pacientus, pastebėjo, kad anestezijos tipas turėjo įtakos tik ankstyvam neurologinių funkcijų pablogėjimui, o praėjus 3 mėnesiams pažintinių funkcijų sutrikimas pasitaikė vienodai dažnai tiek regioninės, tiek bendrosios anestezijos grupėse [45]. Širdies chirurgijoje įvertinti anestezijos įtaką yra sudėtinga dėl kitų veiksmų, operacijos ir DKA metu veikiančių paciento organizmą. Pavieniuose darbuose, tyrusiuose tiopentalio, fentanilio ar propofolio įtaką, prie bendrų išvadų neprieita dėl metodologinių skirtumų ir mažo tiriamų grupių pacientų skaičiaus [46, 47]. Eksperimentuojant su gyvūnais pastebėta, kad dujiniai anestetikai ne tik lėtina smegenų metabolizmą ir išsaugo smegenų kraujagyslių jautrumą esant CO₂ pokyčiams, bet kartu pasižymi ląstelės adaptacijos prie išemijos poveikiu. Sumažėjęs jautrumas išeminiam pažeidimui buvo ilgainiui pritaikytas miokardo apsaugai, tačiau prielaida, kad tokiu pat principu gali būti veikiamos ir smegenų ląstelės, kol kas nepatvirtinta moksliniais tyrimais. Tik keletyje retrospektyviai atliktų studijų pavyko nustatyti sąsają tarp kardiochirurginei operacijai pasirinkto anestetiko ir neurokognityvinių baigčių [48, 49].

Išvados

Šiuolaikinėje medicinoje sveikatos sąvoka suvokiama kaip geros fizinės ir psichinės savijautos visuma. Sie-

kiami, kad chirurginio gydymo tikslu taptų ne vien gyvybės išsaugojimas, bet ir pooperacinės gyvenimo kokybės gerinimas. Nors pažintinių funkcijų pablogėjimas sunkiai pastebimas vykstant ankstyvo pooperacinio laikotarpio stresinei reakcijai, ilgai tokiu pobūdžio neurologinė disfunkcija pacientus gali padaryti priklausomus nuo artimųjų globos ir pasunkinti grįžimą prie įprastinio gyvenimo ritmo. Su anestezija ir operacija susijusių veiksnių analizė tebėra išsamių mokslinių tyrimų objektas. Akivaizdu, kad šiuolaikinėmis priemonėmis vykdoma dirbtinė kraujotyba nekelia tiek pavojų, kaip buvo manyta. Šį faktą patvirtina ir pastaraisiais dešimtmečiais atliktos

neperfuzinių ir su DKA atliekamų operacijų lyginamosios studijos. Pripažįstama, kad per nekomplikuotos eigos operaciją pasitaikanti mikroembolizacija, hipoperfuzija ar metaboliniai svyravimai gali turėti tokos tik ankstyvam pažintinių funkcijų pablogėjimui, o vėlyvą kognityvinę disfunkciją lemia kiti procesai. Vienas iš jų – natūralus senėjimas ir progresuojanti aterosklerozinė kraujagyslių liga. Didėjant operuojamų ligonių amžiui, operacijos sėkmingumą lemia ne vien sklandi anestezija ir dirbtinė kraujotyba, bet ir išsamus ligonio ištyrimas prieš operaciją, pooperacinę neurologinę disfunkciją galinčių nulemti veiksnių įvertinimas.

LITERATŪRA

- Hazán SJ. Psychiatric complications following cardiac surgery. I. A review article. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1966; 51(3): 307–19.
- Murkin et al. Statement of Consensus on Assessment of Neurobehavioral Outcomes after Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1289–95.
- van Dijk D, Keizer AM, Diephuis JC, Durand C, Vos LJ, Hijman R. Neurocognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120(4): 632–9.
- Phillips-Bute B, Mathew JP, Blumenthal JA, Grocott HP, Laskowitz DT, Jones RH, Mark DB, Newman MF. Association of neurocognitive function and quality of life 1 year after coronary artery bypass graft (CABG) surgery. *Psychosom Med* 2006 May-Jun; 68(3): 369–75.
- Newman MF, Grocott HP, Mathew JP, et al. Report of the substudy assessing impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke* 2001; 32: 2874–81.
- Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal Assessment of Neurocognitive Function after Coronary-Artery Bypass Surgery. *NEJM*, 344 (6).
- Selnes OA, Royall RM, Grega MA, et al. Cognitive changes 5 years after coronary artery bypass grafting: is there evidence of late decline? *Arch Neurol* 2001; 58: 598–604.
- Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, Hanning CD, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller JT Cognitive dysfunction 1–2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction*. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000 Nov; 44(10): 1246.
- Gorman C. Hearts and minds; doctors knew about the mental fog that can set in after a bypass. But who knew it could come back? *Time Magazine* February 19, 2001: 157, 58.
- Stygall J, Newman SP, Fitzgerald G, et al. Cognitive change 5 years after coronary artery bypass surgery. *Health Psychol* 2003; 22: 579–86.
- Müllges W, Babin-Ebell J, Reents W, Toyka KV. Cognitive performance after coronary artery bypass grafting: A follow-up study. *Neurology* 2002; 59: 741–3.
- van Dijk D, Moons KG, Keizer AM, et al. Association between early and three month cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary bypass surgery. *Heart* 2004; 90: 431–34.
- Taylor KM. Central nervous system effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: S20–4.
- Westaby S, Saatvedt K, White S, Katsumata T, van Oeveren W, Halligan PW. Is there a relationship between cognitive dysfunction and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 667–72.
- Trehan N, Mishra M, Sharma OP, Mishra A, Kasliwal RR. Further reduction in stroke after off-pump coronary artery bypass grafting: a 10-year experience. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: S1026–32.
- Bowles BJ, Lee JD, Dang CR, et al. Coronary artery bypass performed without the use of cardiopulmonary bypass is associated with reduced cerebral microemboli and improved clinical results. *Chest* 2001; 119: 25–30.
- Reston JT, Tregear SJ, Turkelson CM. Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1510–5.
- Van Dijk D, Jansen L, Hijman R, Nierich AP, Diephuis JC, Moons KG, Lahpor JR, Borst C. Cognitive Outcome After Off-Pump and On-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery *JAMA* 2002; 287 (11): 1405–12.
- van Dijk D, Moons KG, Keizer AM, et al. Association between early and three month cognitive outcome after off-

pump and on-pump coronary bypass surgery. *Heart* 2004; 90: 431–4.

20. van Dijk D, Spoor M, Hijman R, et al. Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump vs on-pump coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2007; 297: 701–8.

21. Selnes OA, Grega MA, Bailey MM, Pham L, Zeger S, Baumgartner WA, McKhann GA. Neurocognitive Outcomes 3 Years After Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Controlled Study. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1885–96.

22. Hernandez F, Brown JR, Likosky D, Clough R, Hess A, Roth R, Ross C, Whited C, O'Connor G, Klemperer J. Neurocognitive Outcomes of Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass: A Prospective Randomized Controlled Trial *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1897–903.

23. Stroobant N, Van Nooten G, Belleghem Y, Vingerhoets G. Short-term and long-term neurocognitive outcome in on-pump versus off-pump CABG. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22(4): 559–64.

24. Schmitz C, Weinreich S, Schneider R, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass: can OPCAB reduce neurologic injury? *Heart Surg Forum* 2003; 6: 127–30.

25. Sellke FW, DiMaio JM, Caplan LR, et al. Comparing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting: numerous studies but few conclusions: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia in collaboration with the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation* 2005; 111: 2858–64.

26. Stroobant N, Van Nooten G, Van Belleghem Y, Vingerhoets G. Relation Between Neurocognitive Impairment, Embolic Load, and Cerebrovascular Reactivity Following On- and Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Chest* 2005; 127: 1967–76.

27. Malheiros S, Massaro AR, Gabbai AA, et al. Is the number of microembolic signals related to neurologic outcome in coronary bypass surgery? *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59: 1–5.

28. Knipp SC, Matatko N, Wilhelm H, Schlamann M, Masoudy P, Forsting M, Diener HC, Jakob H. Evaluation of brain injury after coronary artery bypass grafting. A prospective study using neuropsychological assessment and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25(5): 791–800.

29. Russell D. Cerebral microemboli and cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2002; 203–4: 211–4.

30. Cook DJ, Huston J, Trenerry MR, Brown RD. Postcardiac surgical cognitive impairment in the aged using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(4):389–95.

31. Lund C, Hol PK, Lundblad R, Fosse E, Sundet K, Tennoe B, et al. Comparison of cerebral embolization during off-

pump and on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 765–70.

32. Murkin JM, Menkis A, Adams SJ, MacKenzie R, Peterson R. Epi-aortic scanning significantly decreases intervention-related and total cerebral emboli. *Heart Surg Forum* 2003; 6: 203.

33. Murkin JM. Hemodynamic changes during cardiac manipulation in off-CPB surgery: relevance in brain perfusion. *Heart Surg Forum* 2002; 5: 221–24.

34. Novistky D, Boswell BB. Total myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass utilizing computer-processed monitoring to assess cerebral perfusion. *Heart Surg Forum* 2000; 3: 198–202.

35. Murkin JM, Adams S, Schaefer B, Irwin B, Fox S. Monitoring cerebral oxygen saturation significantly decreases major morbidity in CABG patients: a randomized blinded study. *Heart Surg Forum* 2004; 7: 515–32.

36. Edmonds HL Jr. Multi-modality neurophysiologic monitoring for cardiac surgery. *Heart Surg Forum* 2002; 5: 225–28.

37. Taillefer MC, Denault AY. Cerebral near-infrared spectroscopy in adult heart surgery: systematic review of its clinical efficacy. *Can J Anesth* 2005; 52: 79–87.

38. Goldman S, Sutter F, Ferdinand F, Trace C. Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients. *Heart Surg Forum* 2004; 7: E376–81.

39. Gottesman RF, Hillis AE, Grega MA, Borowicz LM Jr, Selnes OA, Baumgartner WA, McKhann GM. Early postoperative cognitive dysfunction and blood pressure during coronary artery bypass graft operation. *Arch Neurol* 2007; 64(8): 1111–4.

40. Gold JP, Charlson ME, Williams-Russo P, Szatrowski TP, Peterson JC, Pirraglia PA, Hartman GS, Yao FS, Hollenberg JP, Barbut D, et al. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110(5): 1302–11.

41. Uehara T, Tabuchi M, Kozawa S, Mori E. MR angiographic evaluation of carotid and intracranial arterines in Japanese patients scheduled for coronary artery bypass grafting. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 341–5.

42. Restrepo L, Wityk RJ, Grega MA, et al. Diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging of the brain before and after coronary artery bypass grafting. *Stroke* 2002; 33: 2909–15.

43. Moraca R, Lin E, Holmes JH, Fordyce D, Campbell W, Ditkoff M, Hill M, Guyton S, Paull D, Hall A. Impaired baseline regional cerebral perfusion in patients referred for coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 540–6.

44. Perouansky M. Liaisons dangereuses? General anaesthetics and long-term toxicity in the CNS. *European Journal of Anaesthesiology* 2007; 24: 107–15.

45. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesth Scand* 2003; 47(3): 260–6.
46. Kanbak M, Saricaoglu F, Avci A, Ocal T, Koray Z, Aypar U. Propofol offers no advantage over isoflurane anesthesia for cerebral protection during cardiopulmonary bypass: a preliminary study of S-100 beta protein levels. *Can J Anaesth* 2004; 51(7): 712–7.
47. Kadoi Y, Goto F. Sevoflurane anesthesia did not affect postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Anesth* 2007; 21: 330–335.
48. Kanbak M, Saricaoglu F, Akinci SB, Oc B, Balci H, Celebioglu B, Aypar U. The effects of isoflurane, sevoflurane, and desflurane anesthesia on neurocognitive outcome after cardiac surgery: a pilot study. *Heart Surg Forum* 2007; 10(1): E36–41.
49. Edmonds HL, Thomas MH, Ganzel BL, Pollock SB, Etoch SW. Effect of volatile anesthetics on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2001; 95: A-306.

Gauta: 2008-03-30

Priimta spaudai: 2008-05-14