Poremećaj kognitivnih funkcija i uloga cerebralne oksimetrije kod kirurške revaskularizacije srca

Čolak, Željko

Doctoral thesis / Disertacija

2011

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:377420

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Željko Čolak

Poremećaj kognitivnih funkcija i uloga cerebralne oksimetrije kod kirurške revaskularizacije srca

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Željko Čolak

Poremećaj kognitivnih funkcija i uloga cerebralne oksimetrije kod kirurške revaskularizacije srca

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

Istraživanje je provedeno na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje te na Klinici za kardijalnu kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb

Mentor istraživanja: Prof. dr. Višnja Majerić-Kogler
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
Klinički bolnički centar Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Zahvaljujem mentorici prof.dr.sc. Višnji Majerić-Kogler na nesebično podijeljenom znanju i iskustvu u stručnom i znanstvenom pogledu te na kontinuiranoj podršci tijekom izrade ove disertacije.

Zahvaljujem dr. Marku Borojeviću i psihologici Anamariji Bogović na dragocjenoj pomoći vezanoj uz psihometrijska testiranja ispitanika.

Zahvaljujem dr.sc. Višnji Ivančan na poticaju za znanstvenom aktivnošću, na korisnim savjetima i na prijateljskom okruženju kojeg podržava na našem odjelu. Jednako zahvaljujem svim svojim kolegama anesteziolozima na potpori i praktičnoj pomoći tijekom prikupljanja podataka.

Naročito zahvaljujem svim anestezиološkim tehničarima na požrtvovnosti i bezuvjetnoj pomoći te perfuzionistima, medicinskim sestrama i tehničarima koji su mi pomogli kod prikupljanja podataka.

Zahvaljujem prof.dr.sc. Anji Jazbec na strpljivosti i uloženom vremenu.

Posebna zahvala svim ispitanicima koji su sudjelovali u istraživanju.

Najveću zahvalnost za bezgraničnu potporu i razumijevanje upućujem cijeloj svojoj obitelji.

Branka, Marko i Tea, svojom ljubavlju i strpljenjem dali ste mi ogromnu podršku i energiju.

Sadržaj

Popis kratica 6

1. UVOD 8

1.1. Cerebralna cirkulacija i metabolizam za vrijeme izvantjelesnog krvotoka 9

1.2. Neurološke komplikacije u kardijalnoj kirurgiji 10

1.3. Uzroci neuroloških oštećenja 12

1.3.1. Čimbenici rizika vezani uz karakteristike bolesnika 12

1.3.1.1. Dob.....12

1.3.1.2. Hipertenzija.....12

1.3.1.3. Cerebrovaskularna bolest 13

1.3.1.4. Diabetes mellitus 13

1.3.1.5. Genetika 14

1.3.1.6. Kardijalna funkcija i aritmije 14

1.3.2. Perioperacijski etiološki čimbenici 15

1.3.2.1. Aortalna ateroskleroza i cerebralna embolija 15

1.3.2.2. Hipoperfuzija.....16

1.3.2.3. Temperatura 17

1.3.2.4. Acidobazni status 18

1.3.2.5. Hemodilucija 19

1.3.2.6. Trajanje izvantjelesnog krvotoka 19

1.3.2.7. Anestezija.....20

1.3.2.8. Sistemni upalni odgovor 20

1.4. Poslijeoperacijski kognitivni poremećaj 20

1.4.1. Učestalost poslijeoperacijskog kognitivnog poremećaja 21

1.4.2. Vremenski period nakon kardiokirurške operacije i kognitivni poremećaj 22

1.4.3. Etiologija 22

1.4.4. Kognitivni poremećaj nakon aortokoronarnog premoštenja sa ili bez primjene izvantjelesnog krvotoka 23

1.4.5. Razlika između kognitivnog poremećaja i delirija 24

1.4.6. Posljedice poslijeoperacijskog kognitivnog poremećaja 25

1.4.7. Prevencija i farmakoterapija 25

1.5. Nadzor cerebralne funkcije tijekom kardiokirurške operacije 26

1.5.1. Cerebralna oksimetrija 28

1.5.1.1. Uređaji koji koriste NIRS tehnologiju 28

1.5.1.2. Način rada uređaja za cerebralnu oksimetriju 29

1.5.1.3. Cerebralna oksimetrija u kardijalnoj kirurgiji 33

1.5.1.4. Cerebralna oksimetrija za karotidnu endarterektomiju i u druge svrhe 39

1.5.1.5. Protokol održavanja rSO_2 i sprječavanja cerebralne desaturacije 40

1.6. Psihometrijska testiranja 41

2. CILJEVI 43

3. HIPOTEZA 44

4. ISPITANICI I METODE 45

4.1. Operacijski protokol 45

4.2. Poslijeoperacijsko liječenje i ishod 47

4.3. Postupak randomizacije 48

4.4. Cerebralna oksimetrija 50

4.5. Način provođenja psihometrijskih testiranja 51

4.6. Statistička obrada podataka 52

5. REZULTATI 53

6. RASPRAVA 81

7. ZAKLJUČAK 96

8. SAŽETAK 98

9. SUMMARY 100

10. LITERATURA 102

11. ŽIVOTOPIS 118

Popis kratica

ATP	adenozin-trifosfat
AUC	površina ispod krivulje (engl. *area under the curve*)
CABG	aortokoronarno premoštenje (engl. *coronary artery bypass grafting*)
CI	indeks minutnog obujma srca (engl. *cardiac index*)
95%CI	95%-tni interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)
CNS	centralni nervni sustav
CRP	C - reaktivni protein
$CMRO_2$	metabolička potrošnja kisika u mozgu (engl. *cerebral metabolic rate of oxygen*)
cTnT	kardioselektivni troponin T
CTT	Color Trail Test – kognitivni test
CTT I	prijeoperacijski rezultat CTT testa
CTT II	poslijeoperacijski rezultat CTT testa
EF	istisna frakcija lijeve klijetke (engl. *ejection fraction*)
EEG	elektroencefalografija
FA	fibrilacija atrija
GP	Grooved Pegboard test – kognitivni test
GP I	prijeoperacijski rezultat GP testa
GP II	poslijeoperacijski rezultat GP testa
Htc	hematokrit
IM	infarkt miokarda
IL	interleukin
INVOS	IN Vivo Optical Spectroscopy – sustav za cerebralnu oksimetriju
JIL	jedinica intenzivnog liječenja
KE	koncentrat eritrocita
KOBP	kronična opstruktivna bolest pluća
MAP	srednji arterijski tlak (engl. *mean arterial pressure*)
MMSE	Mini-Mental State Examination – kognitivni test
MMSE I	prijeoperacijski rezultat MMSE testa
MMSE II	poslijeoperacijski rezultat MMSE testa

MSCT	višeslojna kompjutorizirana tomografija (engl. *multislice computed tomography*)
MRI	magnetska rezonancija (engl. *magnetic resonance imaging*)
NIR	svjetlo blisko infracrvenom spektru (engl. *near-infrared*)
NIRS	spektroskopija pomoću svjetla bliskog infracrvenom spektru (engl. *near-infrared spectroscopy*)
OPCABG	aortokoronarno premoštenje bez primjene izvantjelesnog krvotoka (engl. *off-pump coronary artery bypass grafting*)
POCD	poslijeoperacijski kognitivni poremećaj (engl. *PostOperative Cognitive Dysfunction*)
POD	poslijeoperacijski dan
rSO_2	regionalna saturacija tkiva kisikom
SAPS II	bodovni sustav za bolesnike koji borave u jedinici intenzivnog liječenja (engl. ***S**implified **A**cute **P**hysiology **S**core*)
SAPS II – 1	vrijednost prilikom primitka u jedinicu intenzivnog liječenja
SAPS II – 2	vrijednost prilikom otpusta iz jedinice intenzivnog liječenja
SD	standardna devijacija
TCD	transkranijalni Doplller
TIA	tranzitorna ishemična ataka

Poglavlje 1

UVOD

Kirurška revaskularizacija miokarda aortokoronarnim premoštenjem (CABG od engl.- coronary artery bypass graft) je operacijski zahvat kojim se, kod bolesnika s ishemičnom bolesti srca, venskim ili arterijskim graftom premošćuju aterosklerotska suženja koronarnih arterija. Navedeni operacijski zahvat najčešće se izvodi uz upotrebu izvantjelesnog krvotoka, ali moguća je i tehnika bez primjene izvantjelesnog krvotoka, tzv. "off-pump" tehnika (OPCABG). Kontinuirani napori s ciljem poboljšanja ishoda nakon kirurške revaskularizacije miokarda, glavni su razlog smanjenja smrtnosti u ovoj skupini bolesnika. Ti napori odnose se na bolju organizaciju kompletnog procesa liječenja kardiokirurškog bolesnika, što podrazumijeva bolju kardiološku prijeoperacijsku pripremu (rano liječenje infarkta miokarda, primarnu koronarnu intervenciju i postavljanje stentova) kao i formiranje kardiokirurških timova sastavljenih od kirurga, anesteziologa, intenzivista, perfuzionista, medicinskih sestara i tehničara koji su uključeni samo u liječenje kardiokirurških bolesnika te popratnih službi. Ujedno su i tehnička dostignuća (kirurška tehnika, usavršavanje izvantjelesnog krvotoka, mogućnosti mehaničke potpore radu srca), poboljšanje zaštite miokarda, nove farmakološke mogućnosti, uvođenje protokola za ranu ekstubaciju bolesnika ("fast track") i dr., imala značajan utjecaj na poboljšanje ishoda kod kardiokirurških bolesnika. Iako se smrtnost nakon kirurške revaskularizacije miokarda znatno smanjila, postoji i dalje značajan rizik pojave neuroloških poremećaja koji su jedan od glavnih čimbenika morbiditeta i mortaliteta. Posljednjih pedesetak godina od kada je John Gibbon uveo tehniku izvantjelesnog krvotoka u kardijalnu kirurgiju, spomenuta tehnološka poboljšanja i bolja medicinska skrb dovele su do pomaka indikacija za kardijalnu kirurgiju prema sve višoj životnoj dobi. Studije ukazuju na to da stariji bolesnici sa uznapredovalom kardiovaskularnom bolesti imaju veću korist od kardiokirurškog zahvata u usporedbi samo s medikamentoznim liječenjem, međutim zbog pridruženih bolesti i starosti izražen je povišeni morbiditet i mortalitet, naročito onaj uzrokovan neurološkim komplikacijama (1-5).

Ubrzo nakon uvođenja izvantjelesnog krvotoka u kliničku praksu, u literaturi su se pojavila izvješća o neurološkom oštećenju nakon kardiokirurškog zahvata. Prvi radovi bili su uglavnom retrospektivni i odnosili su se na analizu kliničke slike kod preživjelih i neuropatoloških nalaza kod umrlih. 60-tih i 70-tih godina publicirano je nekoliko velikih retrospektivnih studija koje su ukazale na važnost bolesnikove dobi, moždane hipoperfuzije i embolije. 80-tih godina prospektivna se istraživanja sve više bave osjetljivijim očitovanjima neurološkog oštećenja kao

što su psihološki i kognitivni ishod. U posljednje vrijeme istražuju se uzroci i mehanizmi neuroloških oštećenja, prediktivni rizični čimbenici i učinci fizikalnih i farmakoloških intervencija (3).

1.1. Cerebralna cirkulacija i metabolizam za vrijeme izvantjelesnog krvotoka

Cerebralna cirkulacija je normalno regulirana s nekoliko kompleksnih mehanizama kao što su metabolički i kemijski stimulusi, perfuzijski tlak i neurološki stimulusi. Za vrijeme kardijalnih operacijskih zahvata metabolizam mozga i protok krvi kroz mozak mogu biti pod utjecajem i drugih čimbenika uključujući arterijski pCO_2, temperaturu, dubinu anestezije i stupanj protoka tijekom izvantjelesnog krvotoka. Umjerene promjene u arterijskom pO_2 ne utječu značajno na protok krvi kroz mozak, ali se protok povećava kada pO_2 padne ispod 50 mmHg kako bi cerebralna dostava kisika bila konstantna. Cerebralna autoregulacija predstavlja sposobnost mozga da održi totalni i regionalni protok krvi gotovo konstantan usprkos velikim promjenama sistemskog arterijskog tlaka. Ona je dobro očuvana tijekom hipotermijskog izvantjelesnog krvotoka. Poremećena autoregulacija uočena je jedino tijekom pH-stat tehnike izvantjelesnog krvotoka, zbog povišenog pCO_2.

Mozak je ovisan o energiji dobivenoj u mitohondriju, aerobnom oksidacijom glukoze. Oko 60% te energije se koristi za održavanje ionskog gradijenta potrebnog za depolarizaciju i repolarizaciju neurona, a 40% za održavanje staničnog integriteta. Mozak ima neznatne zalihe glukoze i niske koncentracije ATP-a pa je održavanje cerebralnog protoka krvi od vitalnog značaja za dostavu metaboličkog supstrata. Ukupni protok krvi kroz mozak iznosi oko 50/100 ml/g/min što je približno 750 ml ili 10-15% ukupnog minutnog obujma srca u bazalnim uvjetima. Oko 80% od tog protoka usmjereno je u sivu tvar te 20% u bijelu. Mozak normalno ekstrahira oko 25% dostavljenog kisika. Promjene u metabolizmu mozga praćene su paralelnim promjenama cerebralnog protoka krvi, a također postoji sprega između perfuzijskog tlaka i cerebralnog protoka. Takav sustav autoregulacije održava konstantan protok krvi kroz mozak tijekom širokog raspona sistemskog perfuzijskog tlaka.

Ishemija je definirana kao smanjenje protoka krvi ispod kritične razine (oko 18ml/100g/min) što dovodi do oštećenja tkiva. Bez obzira da li je uzrok embolizacija ili hipoperfuzija, ishemija neurona je zajednički nazivnik oštećenja mozga. Proširenost ishemijskih promjena ovisit će o trajanju ishemijskog inzulta, mjestu nastanka te prisutnosti ili odsutnosti kolateralne cirkulacije, ali i čimbenika koji mogu ublažiti (hipotermija) ili pak povećati (hiperglikemija) utjecaj ishemije na moždane stanice. Patofiziološki, ishemija je praćena smanjenjem stvaranja ATP-a i slomom ionske homeostaze. Smanjenje protoka krvi kroz mozak ispod 18ml/100g/min uzrokuje

poremećaj električne funkcije neurona odnosno nemogućnost aktivne depolarizacije, dok pad protoka ispod 10ml/100g/min uzrokuje poremećaj membranske funkcije i prestanak funkcioniranja ionske pumpe sa posljedičnim spontanim difundiranjem iona kroz neuronsku membranu ovisno o njihovom gradijentu. To dovodi do trajne depolarizacije membrane i aktiviranja takozvanog zajedničkog završnog puta koji je karakteriziran toksičnim povećanjem intracelularne koncentracije kalcija i otpuštanjem glutamata. U konačnici dolazi do smrti neurona.

Potrošnja kisika u mozgu kreće se oko 3.5ml/100g/min. Kad god protok krvi kroz mozak postane nedovoljan da dostavi navedenu potrebnu količinu kisika, vazodilatacijski mehanizam koji se zasniva na nestašici kisika, a svojstven je svim tkivima organizma, odmah uzrokuje vazodilataciju. Time se povisuje protok krvi, a ujedno i doprema kisika moždanom tkivu u normalnim vrijednostima. Protok krvi kroz mozak ovisi o temperaturi mozga, $PaCO_2$, PaO_2, viskoznosti krvi, srednjem arterijskom tlaku izvan autoregulacijskih vrijednosti, intrakranijskom tlaku i centralnom venskom tlaku.

Protok krvi kroz mozak varira linearno sa vrijednostima $PaCO_2$ unutar vrijednosti od 20-80 mmHg, tako da se mijenja otprilike za 1ml/100g/min paralelno za svaki 1 mmHg promjene u $PaCO_2$. Ugljični dioksid moćno djeluje na proširenje krvnih žila mozga. Udvostručenje arterijskog pCO_2 povećava protok krvi u mozgu na približno dvostruku vrijednost. Zapravo ugljični dioksid se u tjelesnim tekućinama spaja s vodom pri čemu nastaje ugljična kiselina, a ona disocijacijom stvara vodikove ione. Vodikovi ioni onda konačno uzrokuju dilataciju moždanih žila koja je razmjerna porastu koncentracije vodikovih iona (6).

Intravenski anestetici paralelno smanjuju metaboličku potrošnju kisika u mozgu ($CMRO_2$) i protok krvi kroz mozak, dok inhalacijski anestetici uzrokuju smanjenje $CMRO_2$, ali uz usporedno povećanje protoka krvi kroz mozak. Među inhalacijskim anesteticima isofluran je najjači depresor $CMRO_2$, a najmanje dovodi do vazodilatacije krvnih žila u mozgu (7).

1.2. Neurološke komplikacije u kardijalnoj kirurgiji

Oštećenja mozga vezana uz kardiokirurške zahvate manifestiraju se kao spektar kliničkih poremećaja, ovisno o lokalizaciji ozljede, stupnju oštećenja (regionalno ili globalno) i duljini trajanja (prolazno ili trajno). Regionalnu ishemiju mozga karakterizira jedna centralna skupina neurona najvišeg stupnja odumiranja koja je okružena područjem oštećenih, ali vitalnih neurona ("ishemijska penumbra"), kod kojih je električna funkcija neurona oštećena, a membranska održana. Ako se u kraćem vremenskom intervalu uspostavi adekvatan protok krvi u tom području, funkcionalnost ovih neurona se vraća, stoga su rano otkrivanje poremećaja i žurna

intervencija izuzetno značajni za konačan neurološki ishod. U globalnoj ishemiji cijeli je mozak pod rizikom, premda su neka područja osjetljivija (hipokampus, talamičke jezgre, neka kortikalna područja). Najočitiji znakovi neurološkog poremećaja su oduzetost udova te gubitak vitalnih moždanih funkcija – govora, vida i svijesti. Sva ta klinička očitovanja najčešće se svrstavaju u istu kategoriju – moždani udar. Stanja nesvijesti uključuju delirij, stupor i komu.

Veliki neurološki poremećaji (koma, stupor, moždani udar) javljaju se kod čak do 6% bolesnika, delirij do 20% bolesnika, a još su češći neurokognitivni poremećaji (poremećaji pamćenja, orijentacije, motoričke koordinacije i sl.) koji imaju učestalost i do 60% te mogu bitno utjecati na kvalitetu života nakon operacije (5).

U literaturi su najčešće citirani podaci iz prospektivne opservacijske studije Roacha i suradnika, koji pokazuju da je kod 2108 bolesnika podvrgnutih revaskularizaciji miokarda u 24 kardiokirurška američka centra, učestalost neuroloških oštećenja bila 6.1%. Bucerius i suradnici su u retrospektivnoj studiji na 16184 bolesnika podvrgnutih kardijalnoj operaciji ustanovili ukupnu učestalost moždanog udara od 4.6%, a varirala je između različitih procedura: operacija dva ili tri zalistka 9.7%; kirurgija mitralnog zalistka 8.8%; CABG u kombinaciji s kirurgijom zalistka 7.4%; kirurgija aortalnog zalistka 4.8%; CABG 3.8%; OPCABG 1.9% (8,9). I drugi su autori utvrdili dva do tri puta veću učestalost moždanog udara kod bolesnika koji su podvrgnuti kombiniranoj kardijalnoj operaciji (10). U dosada najvećoj randomiziranoj studiji na 281 bolesniku, koja je uspoređivala off-pump i on-pump CABG (Octopus studija), nije bilo značajne razlike u neurološkom i neurokognitivnom ishodu (11). Kod bolesnika s većim žarišnim neurološkim oštećenjem, komom ili stuporom nakon CABG-a, smrtnost je povećana do 21%, a kod bolesnika s poremećenom intelektualnom funkcijom, agitacijom, poremećajem pamćenja ili konvulzijama bez žarišnog ispada, smrtnost je povećana na 10% u odnosu na 2-5% kod bolesnika bez neuroloških oštećenja (12).

Poslijeoperacijske neurološke komplikacije znatno utječu i na povećane troškove u zdravstvenom sustavu zbog produženog boravka u bolnici i u jedinici intenzivnog liječenja te kasnijeg dugotrajnog opterećenja zdravstvenih resusra (12-14). Bolesnika i članove njegove obitelji naročito pogađa činjenica da je ishod operacije vezan uz kardijalnu funkciju uspješan, ali neurološka oštećenja čine bolesnika nesposobnim da funkcionira samostalno. Utvrđena je povezanost između oštećenja kognitivnih funkcija i smanjenja kvalitete života mjerenih u petogodišnjem razdoblju nakon kardiokirurškog zahvata (13). Na socijalnoj razini posljedice se očituju kroz nemogućnost provođenja normalnih dnevnih aktivnosti, kao i povratka na posao.

1.3. Uzroci neuroloških oštećenja

Poznavanje i razumijevanje rizičnih čimbenika koji mogu biti povezani s perioperativnim neurološkim oštećenjem, važna su pretpostavka za razumijevanje različitih kliničkih očitovanja neurološkog poremećaja i za razvijanje strategije uklanjanja ili smanjenja utjecaja svakog od utvrđenih čimbenika. Oni mogu biti vezani uz same karakteristike bolesnika, ali i uz neka perioperacijska zbivanja i prirodu samog operacijskog zahvata.

1.3.1. Čimbenici rizika vezani uz karakteristike bolesnika

Neke studije su ustanovile povezanost prijeoperacijskih karakteristika bolesnika sa rizikom nastanka moždanog udara tijekom kardijalne operacije (10,15,16). Tako je definiran indeks rizika za moždani udar (stroke risk index) koji kao rizične čimbenike uključuje: dob, prijašnji moždani udar ili TIA, diabetes mellitus, nestabilnu anginu pektoris, prijašnju revaskularizaciju miokarda, postojanje vaskularne patologije ili prijašnje vaskularne operacije i kroničnu bolest pluća. Međutim, zbog promjena u kliničkoj praksi ovaj index u realnosti precjenjuje pravi rizik nastupa moždanog udara.

1.3.1.1. Dob

Povećani rizik od neuroloških oštećenja kod starije populacije vezan je uz jače izraženu aortalnu aterosklerozu i postojanje prikrivene cerebrovaskularne bolesti. Mogući mehanizam neurološkog oštećenja u višoj životnoj dobi je i poremećaj cerebralne autoregulacije. Stariji bolesnici, stoga, često već imaju reduciranu bazalnu kognitivnu funkciju pa čak i mala perioperacijska oštećenja mogu dovesti do značajnog utjecaja na kvalitetu života i samostalno funkcioniranje u svakodnevnim aktivnostima. Brojne studije su pokazale da je visoka životna dob neovisni prediktor moždanog udara (17,18,19), no neke pak nisu ustanovile njegovu važnost u nastanku moždanog udara (9).

1.3.1.2. Hipertenzija

Protok krvi kroz mozak ostaje konstantan u rasponu moždanog perfuzijskog tlaka od 50-150 mmHg. Naime, unutar tog raspona dolazi do kompenzatornih promjena otpora krvnih žila u mozgu da bi se održao konstantan protok. Nekontrolirana hipertenzija dovodi do pomaka autoregulacijskog mehanizma u desno zbog strukturalnih promjena kao što su zadebljanje stijenke i suženje lumena moždanih krvnih žila. Moždani protok tada postaje tlačno ovisan. Tako će se kod hipertoničara protok smanjiti već pri višim vrijednostima tlaka u odnosu na normalnu populaciju pa je potrebno održavati više vrijednosti tlaka tijekom izvantjelesnog krvotoka da bi se

osigurala adekvatna perfuzija mozga. Hipertenzija je u nekoliko studija prepoznata kao prediktivni čimbenik nastanka moždanog udara kod kardiokirurških zahvata (9,19,20).

1.3.1.3. Cerebrovaskularna bolest

Bolesnici s prijašnjim moždanim udarom ili TIA-ma mnogo su rizičniji za razvoj novog perioperativnog moždanog udara (9,21,22). Vjerojatnost novog moždanog udara nije u korelaciji s vremenom proteklim između prijašnjeg moždanog udara i operacijskog zahvata. Ustanovljeno je da kod 5.5% bolesnika koji su kandidati za revaskularizaciju miokarda, postoji značajna jednostrana stenoza karotidne arterije, kod 2.2% obostrana, a kod 1.5% bolesnika jednostrana ili obostrana okluzija karotidne arterije. U prisutnosti karotidne stenoze utvrđene doplerom, operativna smrtnost nakon kardijalne kirurgije trostruko je povećana . U studiji sa 4047 bolesnika podvrgnutih kirurškoj revaskularizaciji srca ustanovljeno je da prisutnost karotidne stenoze >50% povećava rizik moždanog udara sa 1.9% na 9.2%, dok kod kompletne karotidne okluzije rizik raste na 15.6% (23,24).

1.3.1.4. Diabetes mellitus

U nekoliko je studija utvrđeno da je diabetes mellitus rizični čimbenik za lošiji neurološki ishod nakon izvantjelesnog krvotoka (9,12,15). Vjerojatni mehanizam je oštećenje cerebrovaskularne autoregulacije. U studiji sa 23 bolesnika ustanovljeno je da tijekom grijanja na izvantjelesnom krvotoku kod dijabetičara ne dolazi do porasta protoka krvi kroz mozak kao kod nedijabetičara. Da bi kompenzirali nedostatnu dostavu kisika u normotermiji, ekstrahira se više kisika iz krvi što dovodi do smanjenja jugularne venske saturacije. Veća ekstrakcija kisika je normalan kompenzatorni mehanizam osiguranja primjerene dostave kisika u stanice kada je autoregulacijski mehanizam osovine metabolizam-protok poremećen pa ne dolazi do povećanja protoka kod porasta potrošnje kisika u mozgu (25). U studiji koja je uspoređivala vrijednosti SjO_2 tijekom normotermijskog izvantjelesnog krvotoka utvrđene su znatno niže vrijednosti SjO_2 kod dijabetičara i bolesnika sa prijašnjim moždanim udarom u usporedbi sa kontrolnom skupinom (26). Hipotermijski izvantjelesni krvotok nije bio povezan s moždanom desaturacijom kod bolesnika s dijabetesom (27). Utjecaj hiperglikemije tijekom operacijskog zahvata na neurološki ishod nije dovoljno razjašnjen (28-30).

1.3.1.5. Genetika

U studiji (31) kojom je obuhvaćeno 1635 bolesnika podvrgnutih kardiokirurškom zahvatu, utvrđeno je da je određena kombinacija CRP i IL-6 polimorfizma značajno povezana sa većom učestalosti perioperacijskog moždanog udara (OR 3.3; 95%CI 1.4-8.1). Utvrđeno je također da bolesnici s apolipoprotein ε4 alelom imaju lošiji kognitivni ishod nakon izvantjelesnog krvotoka i to naročito oni s nižim stupnjem obrazovanja. Taj gen naime proizvodi APOE protein koji je odgovoran za reparaciju oštećenih neurona i vjerojatno je uključen u nastanak Alzheimerove bolesti (32).

1.3.1.6. Kardijalna funkcija i aritmije

Iako su neke studije utvrdile povezanost prijeoperacijskog oštećenja funkcije lijeve klijetke i kardijalne dekompenzacije s lošijim neurološkim poslijeoperacijskim ishodom (33), McSPI studija to nije potvrdila (15). Dokazana je povezanost nastanka atrijske fibrilacije nakon kardiokirurške operacije s povećanom učestalošću neuroloških oštećenja (10,12,34). U prospektivnoj studiji sa 308 CABG bolesnika, kod 22% bolesnika je poslije operacije nastupila fibrilacija atrija te su oni imali znatnije oštećenje kognitivnih funkcija u odnosu na one koji nisu imali poremećaj ritma (p=0.036). Mehanizam te povezanosti još nije utvrđen, ali se smatra da je uzrokovan povećanim rizikom moždanih embolija i hipoperfuzijom uzrokovanom smanjenjem udarnog obujma srca u stanju fibrilacije atrija. Prevencija atrijske fibrilacije mogla bi prema tome smanjiti incidenciju neuroloških oštećenja (35). Upotreba intra-aortalne balon pumpe također je jedan od rizičnih čimbenika.

Usprkos svemu navedenom, najnovije studije pokazuju da se u većini slučajeva prijeoperacijskom procjenom rizika ne uspijevaju identificirati bolesnici kod kojih dolazi do neuroloških oštećenja nakon operacije. U prospektivnoj studiji na 11825 CABG bolesnika gotovo 75% svih moždanih udara dogodilo se kod 90% bolesnika sa niskim i srednjim prijeoperacijskim rizikom (36).

Iz studija koje su obrađivale prijeoperacijske podatke kod CABG bolesnika vidljivo je da čak 50% bolesnika ima ili ekstrakranijalnu ili intrakranijalnu aterosklerotsku bolest kad se, kod prethodno asimptomatskih bolesnika, učini MSCT angiografija (37-39). Takvi bolesnici su pod velikim rizikom za razvoj perioperacijskog moždanog udara ili kognitivnog poremećaja. Zbog toga što se većina moždanih udara događa neočekivano, strategija optimaliziranja moždane oksigenacije kod svakog pojedinog bolesnika mogla bi smanjiti njihovu incidenciju.

1.3.2. Perioperacijski etiološki čimbenici

Poznato je nekoliko perioperacijskih etioloških čimbenika od kojih su najznačajniji embolija, poremećaj moždanog protoka krvi i metabolizma - hipoperfuzija (hipotenzija, nizak minutni volumen srca, hipoksija) i sistemski upalni odgovor. Na mogući poremećaj protoka krvi kroz mozak utječu temperatura, acidobazni status i hemodilucija, koji su vezani uz izvantjelesni krvotok.

1.3.2.1. Aortalna ateroskleroza i cerebralna embolija

Embolizacija aortalnog ateroma ili debrisa iz kirurškog polja važan je uzročni čimbenik perioperacijskog neurološkog oštećenja u kardijalnoj kirurgiji. Kirurška manipulacija uzlazne aorte, postavljanje aortalne kanile za izvantjelesni krvotok kroz ateromatozni plak, postavljanje stezaljke na aortu ili odljuštenje ateromatoznog plaka tijekom izvantjelesnog krvotoka, mogu uzrokovati emboliju moždanih krvnih žila. Učestalost moždanog udara veća je i do pet puta kod bolesnika kod kojih je kirurškom palpacijom ili epiaortalnim ultrazvukom ustanovljeno postojanje ateroskleroze uzlazne aorte (40). Kod kardiokirurških bolesnika mlađih od 50 godina, učestalost značajne aortalne ateroskleroze iznosi oko 1%, dok kod onih između 75 i 80 godina iznosi oko 10%. Svakako treba spomenuti da embolizaciju mogu uzrokovati i trombi, mast, kalcij, komadići zalistka ili mišičnih fragmenata iz kirurškog polja te nebiološki materijal iz izvantjelesnog krvotoka (polivinil klorid). Patohistološki nalazi kod umrlih nakon CABG pokazali su da velika većina bolesnika ima znakove uglavnom masne embolizacije mozga u malim kapilarama i arteriolama koja je vjerojatno posljedica usisavanja krvi iz kardiotomije (41). Plinoviti embolusi posljedica su nekompletnog odzračivanja nakon izvantjelesnog krvotoka. Iako su češći kod operacija gdje se otvaraju kardijalne šupljine, i tzv. zatvorene procedure kao što je CABG, također nose rizik zračne embolizacije. Naime aktivnim usisavanjem putem oduška kojim se uklanja krv iz klijetke tijekom operacije (vent), može doći do pojave subatmosferskog tlaka u lijevoj klijetki i posljedičnog usisavanja zraka kroz mjesto njegove insercije (najčešće kroz gornju pulmonalnu venu). Zračni embolusi se naročito mogu povećavati u periodu ponovnog zagrijavanja tijekom izvantjelesnog krvotoka kada se topivost plinova smanjuje. Studije koje su upotrebljavale MRI za detekciju embolizacije utvrdile su da čak 45% bolesnika nakon CABG ima novootkrivena oštećenja mozga, međutim ta oštećenja kao niti detekcija embolusa ultrazvukom nisu bila u korelaciji s neurokognitivnim oštećenjima (42). Naime bitna je i lokalizacija lezije - tako će mala lezija u području capsule interne uzrokovati klinički značajan moždani udar, dok će veći frontalni i cerebelarni infarkti možda ostati klinički neprepoznati. U poslijeoperacijskom

periodu moždani udar je najčešće u svezi s fibrilacijom atrija koja povećava rizik formiranja tromba unutar srčanih šupljina i posljedične embolizacije (43).

1.3.2.2. Hipoperfuzija

Uvriježeno je mišljenje da su prolongirani periodi hipotenzije tijekom izvantjelesnog krvotoka štetni za mozak, a naročito su osjetljiva područja mozga na granici opskrbnih područja moždanih arterija ("watersheds"). Gold i suradnici su prospektivno usporedili kardijalni i neurološki ishod kod 248 CABG bolesnika randomiziranih u 1. skupinu kod koje je održavan perfuzijski tlak od 50-60 mmHg i u 2. skupinu s perfuzijskim tlakom od 80-100 mmHg (44). Učestalost kombinirane kardijalne i neurološke komplikacije šest mjeseci nakon kardiokirurškog zahvata bila je znatno manja u skupini s višim perfuzijskim tlakom (4.8% u odnosu na 12.9%; p=0.026). Kognitivni ishod bio je bez značajne statističke razlike među grupama. Neka metodološka ograničenja ove studije ipak onemogućavaju donošenje konačnog zaključka o utjecaju višeg perfuzijskog tlaka na neurološki ishod tijekom kardiokirurških zahvata. U studiji sa 237 bolesnika utvrđeno je da MAP za vrijeme izvantjelesnog krvotoka nije primarni prediktor neurološkog ishoda. Ipak, uočeno je da kod starijih bolesnika niži MAP i brže zagrijavanje nakon izvantjelesnog krvotoka može imati utjecaja na lošiji kognitivni ishod (18). Smatra se da nizak perfuzijski tlak može uzrokovati slabije ispiranje manjih embolusa iz graničnih područja, povećavajući mogućnost infarkta u tzv. "watershed" područjima (45). Schell i suradnici ističu da sistemski tlak te karakter i razina protoka tijekom izvantjelesnog krvotoka vrlo malo utječu na cerebrovaskularni protok u uobičajenim uvjetima uz održanu cerebralnu autoregulaciju (46).

Sistemski protok krvi tijekom izvantjelesnog krvotoka temelji se ponajprije na površini tijela i stupnju hipotermije. Premda se protok kod odraslih uobičajeno održava između 1.6-2.4 l/min/m^2, nije poznata točna vrijednost protoka koja bi bila optimalna pri različitim kliničkim uvjetima. Temperatura, dubina anestezije, $CMRO_2$ i $PaCO_2$ znatnije utječu na vrijednost protoka krvi kroz mozak tijekom izvantjelesnog krvotoka (46,47). Dokazano je da je cerebralna autoregulacija održana tijekom hipotermijskog izvantjelesnog krvotoka, a varijacije protoka pumpe između 1 i 2 l/min/m^2 nisu znatnije utjecale na regionalni protok krvi kroz mozak (48). Srednji arterijski tlak od 50 mmHg prihvaća se kao minimalna vrijednost tijekom izvantjelesnog krvotoka (46,49). Međutim utjecaj oštećenja cerebralne autoregulacije na poslijeoperacijska neurološka oštećenja do sada još nije u potpunosti definiran.

Cerebralni perfuzijski tlak izražava se kao razlika između srednjeg arterijskog tlaka i intrakranijalnog odnosno centralnog venskog tlaka. Ako je centralni venski tlak konstantan, a srednji arterijski raste, u tom slučaju dolazi i do porasta cerebralnog perfuzijskog tlaka, međutim

zbog autoregulacije moždani protok krvi ostaje nepromijenjen. U ranijim je studijama utvrđeno da moždani protok krvi ostaje relativno konstantan kod srednjeg arterijskog tlaka između 50 i 150 mmHg. U granicama arterijskog tlaka pri kojem je održana autoregulacija, moždani protok više ovisi o ravnoteži između dostave i potražnje kisika, a vrijednost cerebralnog perfuzijskog tlaka nije značajna. Međutim kod bolesnika sa oštećenom autoregulacijom (kronična hipertenzija, dijabetes, cerebrovaskularna bolest) niže vrijednosti cerebralnog perfuzijskog tlaka mogu uzrokovati pad protoka krvi kroz mozak (50,51). Kompenzatorno dolazi do porasta ekstrakcije kisika iz moždane krvi što se očituje padom jugularne venske saturacije kisikom odnosno nižim vrijednostima cerebralne saturacije kisikom (rSO_2).

Potencijalne prednosti održavanja višeg MAP-a su: održavanje tkivne perfuzije kod rizičnih bolesnika (hipertoničara, dijabetičara i starijih bolesnika), poboljšanje kolateralnog protoka u tkiva koja su pod rizikom za razvoj ishemije, veći protok tijekom izvantjelesnog krvotoka. Potencijalne prednosti održavanja nižeg MAP-a su: manja trauma krvnih elemenata, smanjenje dotoka krvi u kirurško polje, manje krvarenje, poboljšana protekcija miokarda zbog smanjenja kolateralnog koronarnog protoka i posljedičnog zagrijavanja srca, smanjenje broja embolija CNS-a zbog smanjenja protoka tijekom izvantjelesnog krvotoka (52). Usprkos velikom broju studija još uvijek nema sigurnih podataka da bi se preporučila optimalna vrijednost srednjeg arterijskog tlaka za sve bolesnike tijekom izvantjelesnog krvotoka. Dosadašnji podaci sugeriraju da neke skupine bolesnika mogu imati koristi od održavanja viših vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka. U te skupine spadaju bolesnici s uznapredovalom aterosklerozom aorte (40), bolesnici starije dobi (18), hipertenzivni bolesnici (pomak cerebralne autoregulacijske krivulje u desno) (46) i bolesnici s diabetes mellitusom (abnormalna cerebralna autoregulacija za vrijeme izvantjelesnog krvotoka) (25). S obzirom da cerebralni perfuzijski tlak (CPP) predstavlja razliku između srednjeg arterijskog tlaka i centralnog venskog tlaka, treba imati na umu da značajan pad vrijednosti CPP-a može nastati ne samo kao posljedica pada srednjeg arterijskog tlaka, nego i kao posljedica porasta centralnog venskog tlaka. To je naročito značajno za vrijeme izvantjelesnog krvotoka kada opstrukcija gornje šuplje vene zbog loše položene kanile može dovesti do ishemije mozga, i to bez promjena MAP-a ili miješane venske saturacije kisikom. Takva situacija najbolje se uočava tijekom nadzora pomoću cerebralne oksimetrije (53).

1.3.2.3. Temperatura

Hipotermija omogućava protekciju organa u kardijalnoj kirurgiji za vrijeme izvantjelesnog krvotoka. Meta-analizom 19 randomiziranih studija koje su procjenjivale utjecaj hipotermije na smanjenje neurološkog oštećenja za vrijeme CABG-a, utvrđen je statistički neznačajan trend

(OR 0.68 [0.43-1.05]) prema smanjenju učestalosti moždanog udara kod bolesnika koji su randomizirani u hipotermijsku skupinu (54). Hipotermija smanjuje potrošnju energije za oko 7% po 1°C i produljuje toleranciju mozga na ishemiju. Kod umjerene hipotermije, autoregulacija cerebralnog protoka krvi je usklađena s moždanim metaboličkim potrebama. Pri jačoj hipotermiji naročito kod pH-stat tehnike, odnos cerebralnog protoka i cerebralnog metabolizma se povećava odnosno dolazi do tzv. "luksuznog protoka krvi kroz mozak". To može uzrokovati hiperemiju mozga i povećanu učestalost embolizacije, zbog povećanog protoka krvi kroz cerebralnu cirkulaciju (3). Iako sama hipotermija ima protektivan učinak, ustanovljeno je da zagrijavanje iz hipotermije može biti povezano s jugularnom venskom desaturacijom što sugerira da je u tom periodu ekstrakcija kisika u mozgu veća od dostave (55,56). Naglo zagrijavanje i pregrijavanje (hipertermija) tijekom izvantjelesnog krvotoka potencijalno su opasni za neurološku funkciju (57-60) naročito kod starijih bolesnika (18). Sugerira se da je blaga postoperativna hipotermija blagotvorna u smanjenju kognitivnog poremećaja u odnosu na zagrijavanje do 37°C (59).

1.3.2.4. Acidobazni status

Topivost plinova u krvi povećava se sa smanjenjem temperature. Zbog toga se arterijski $PaCO_2$ smanjuje za oko 4.5%/°C, a pH raste za oko 0.015/°C. Kada se analiziraju plinovi u arterijskoj krvi korigirani prema tjelesnoj temperaturi za vrijeme hipotermije (laboratorijska analiza se vrši na 37°C pa se preračunava $PaCO_2$ i pH ili se pak automatski preračunava u samom analizatoru krvi prema unesenoj vrijednosti tjelesne temperature), nalaz ukazuje kao da je u pitanju respiratorna alkaloza (snižen $PaCO_2$ i povišeni pH). Dodavanje ugljičnog dioksida ili smanjenje protoka plinova s ciljem da se "normalizira" $PaCO_2$ i održi pH oko 7.4 u takvim okolnostima naziva se pH-stat tehnika (3). Ustanovljeno je da je za vrijeme umjerene hipotermije tijekom izvantjelesnog krvotoka autoregulacija cerebralnog protoka krvi održana u alfa-stat, ali je izgubljena kod pH-stat tehnike što kod rizičnih bolesnika može uzrokovati neurološki deficit (61,62). Naime bolesnici održavani pH-stat tehnikom imaju povećani protok krvi kroz mozak (CO_2 je moćan vazodilatator), a učestalost embolizacije je u korelaciji s veličinom protoka. Osim toga, bolesnici tijekom pH-stat tehnike za vrijeme zagrijavanja na izvantjelesnom krvotoku mogu imati acidozu u moždanoj cirkulaciji što u kombinaciji sa smanjenom dostavom kisika uzrokuje neurološki deficit. Dokazano je da su kognitivne funkcije smanjene kod bolesnika koji su tijekom izvantjelesnog krvotoka bili podvrgnuti pH-stat strategiji održavanja acidobaznog statusa. Za vrijeme izvantjelesnog krvotoka alfa-stat tehnika i primjena vazokonstriktora smanjuje

mogućnost neurološkog deficita vjerojatno zbog vazokonstrikcije moždanih krvnih žila i dotoka mikroembolusa (63,64).

1.3.2.5. Hemodilucija

Viskoznost krvi utječe na moždani protok krvi, a vrijednost hematokrita je primaran čimbenik viskoznosti. Zbog toga hemodilucija smanjujući viskoznost povećava moždani protok krvi (38). Nasuprot tome, viskoznost raste sa snižavanjem temperature, a s time dolazi do smanjenja cerebralnog protoka krvi (48).

Dostava kisika u mozak je definirana umnoškom cerebralnog protoka krvi i arterijskog sadržaja kisika u krvi. Smanjenje hemoglobina zbog dilucije smanjuje arterijski sadržaj kisika, pa ako nema istovremenog povećanja cerebralnog protoka dolazi do pada dostave kisika. Ipak tijekom hipotermijskog izvantjelesnog krvotoka s hemodilucijom, padaju istovremeno i protok krvi kroz mozak i potrošnja krvi u mozgu. Optimalni hematokrit koji će održati dostatnu dostavu kisika, ali i optimalnu reologiju krvi kroz cerebralnu mikrocirkulaciju, teško je odrediti jer je upleten u kompleksnu interakciju s drugim parametrima (temperatura, dubina anestezije i dr.) koji utječu na protok krvi kroz mozak (8).

Ipak neke veće studije su utvrdile trend prema povećanom morbiditetu i mortalitetu kod hematokrita nižeg od 22% (66-68). Ustanovljeno je da je najniža izmjerena vrijednost hematokrita tijekom izvantjelesnog krvotoka neovisni prediktor moždanog udara (10% povećanje rizika za svaki postotak pada najniže vrijednosti hematokrita (69). Značajna hemodilucija (hematokrit između 15 i 17% bila je povezana s većom incidencijom kognitivnog poremećaja 6 tjedana nakon CABG (30).

U okolnostima pretjerane hemodilucije, transfuzija krvi da bi se povećao hematokrit nosi novi rizik. Naime studije koje su utvrdile da hematokrit niži od 22% uzrokuje povećanje mortaliteta i morbiditeta pokazale su također da transfuzija, s ciljem da se poništi negativan utjecaj hemodilucije, može imati nepovoljan utjecaj na bubrežnu funkciju i uzrokovati njihovo zatajenje. Zbog toga je najsigurnije primijeniti sve metode da ne dođe do pretjerane hemodilucije tijekom izvantjelesnog krvotoka (70). Povećana potreba za transfuzijom pokazala se značajnim rizičnim čimbenikom za nastanak moždanog udara (9)

1.3.2.6. Trajanje izvantjelesnog krvotoka

Neki radovi sugeriraju da dugotrajan izvantjelesni krvotok može biti povezan s moždanom mikrovaskularnom opstrukcijom od akumuliranih mikroembolusa i sa progresivnom moždanom vazokonstrikcijom. Tako uzrokovan pad protoka krvi kroz mozak nije bio udružen sa padom

potrošnje kisika, pa je zaključak da kod dugotrajnog izvantjelesnog krvotoka moždani protok ne može održavati metaboličke potrebe (10,16,48). Ipak je potrebno pomnije utvrditi utjecaj duljine izvantjelesnog krvotoka na moždani protok krvi i metaboličku potrošnju kisika. Naime dugotrajni izvantjelesni krvotok najčešće je povezan sa komplikacijama (krvarenje, disekcija i druge kirurške komplikacije) koje same po sebi mogu biti uzrokom neurološkog oštećenja.

1.3.2.7. Anestezija

Inhalacijski anestetici mogu u eksperimentalnim uvjetima uzrokovati promjene odlaganja ß-amiloida, povećanje oligomerizacije i citotoksičnosti peptida i promjene kolinergičkih receptora što potencijalno može uzrokovati kratkotrajno ili dugotrajno kognitivno oštećenje (71). Postoji premalo podataka da bi se utvrdilo da li ponovljeno izlaganje anesteziji dovodi do kognitivnih poremećaja (72).

1.3.2.8. Sistemni upalni odgovor

Kontinuirano izlaganje krvi ne-endotelnoj površini tijekom izvantjelesnog krvotoka uzrokuje aktivaciju upalnog i koagulacijskog sustava sa posljedičnim masivnim otpuštanjem vazoaktivnih i citotoksičnih supstanci te slobodnih radikala iz neutrofila, monocita i endotelnih stanica koje mogu uzrokovati oštećenja endotela, povećavati zonu ishemije i uzrokovati disfunkciju vitalnih organa. Westaby i suradnici nisu utvrdili značajnu povezanost između maksimalnih vrijednosti upalnih markera te ranog i kasnog kognitivnog oštećenja nakon kirurške revaskularizacije miokarda (73).

1.4. Poslijeoperacijski kognitivni poremećaj

Kognitivne (spoznajne) funkcije podrazumijevaju složene moždane funkcije kao što su opće intelektualne funkcije, pažnja, pamćenje, razumijevanje, pojmovno mišljenje, izvršne funkcije, planiranje, verbalne funkcije, grafomotoričke funkcije i dr. One omogućuju osobi usvajanje znanja, analiziranje i procjenjivanje zbivanja oko sebe te primjereno reagiranje na različite podražaje, rješavanje problema i planiranje za budućnost. Brojne bolesti živčanog sustava (degenerativne demencije, moždani udar) primarno uzrokuju poremećaje kognitivnih funkcija, dok neke sistemske bolesti (hipertenzija, dijabetes, poremećaj jetrene i bubrežne funkcije) mogu dovesti do sekundarnih kognitivnih oštećenja. Povreda mozga nakon traume također može biti uzrokom različitog stupnja poremećaja kognitivnih funkcija. Visoka učestalost kognitivnih poremećaja postoji također nakon kardiokirurških zahvata, ali oni često nisu klinički zamijećeni (74-76).

Poslijeoperacijski kognitivni poremećaj je prepoznat kao značajna komplikacija nakon kardiokirurškog zahvata, jer oštećenje pamćenja, sposobnosti održavanja koncentracije i procesuiranja informacija značajno utječu na svakodnevno funkcioniranje bolesnika na poslu i u kući. Zbog blagih promjena liječnici često ne ustanove nikakve promjene u kognitivnim funkcijama, a bolesnici ih također često ni sami nisu svjesni ili ih u početku zanemaruju. Zbog toga je za detekciju poslijeoperacijskih kognitivnih poremećaja potrebno učiniti visokosenzitivne neuropsihologijske testove koji testiraju različite kognitivne domene (77).

1.4.1. Učestalost poslijeoperacijskog kognitivnog poremećaja

Učestalost kognitivnih poremećaja značajno varira između pojedinih studija, a kreće se od 25-80% neposredno nakon te od 10-60% u periodu od 3-6 mjeseci nakon kardiokirurške operacije (78,79). Taj raspon uvjetovan je različitim čimbenicima od kojih su najvažniji: vrijeme testiranja nakon operacije (veća je incidencija ranije nego kasnije nakon operacije), osjetljivost neuropsihologijskih testova koji su korišteni (što je više testova korišteno veća je šansa za detekciju abnormalnosti), različito statističko interpretiranje što je kognitivno oštećenje (razlike srednjih vrijednosti, standardna devijacija, promjena od 20% i dr.), statistički fenomen regresije prema srednjoj vrijednosti (gdje izvođači testa koji imaju bolji bazalni rezultat imaju veću šansu da budu označeni kao značajno oštećeni na ponovljenom testu iako u stvari ne postoji značajna razlika), promatrana populacija (bolesnici koje promatramo u studiji mogu biti atipični u odnosu na ukupnu populaciju) (80-82). U jednom sistematičnom pregledu svih relevantnih studija o kognitivnom oštećenju nakon CABG, utvrđena je učestalost kognitivnog poremećaja (definiranog kao lošiji poslijeoperacijski rezultat izvođenja za više od jedne SD od prijeoperacijskog mjerenja) od 22%, dva mjeseca nakon operacije (83). Poslijeoperacijski kognitivni poremećaj je češći u kardijalnoj nego u nekardijalnoj kirurgiji. U velikoj nekardijalnoj kirurgiji (ISPOCD studija – International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) utvrđena je incidencija kognitivnog poremećaja od 25.8% nakon 7 dana od operacije kod bolesnika starijih od 60 godina i 19.2% kod bolesnika između 40 i 60 godina, koji su većinom bili podvrgnuti vaskularnim operacijama (80,84,85). Nakon manjih nekardijalnih operacija učestalost kognitivnog poremećaja iznosila je 6.8% (86). Vjerojatni razlog veće incidencije poslijeoperacijskog kognitivnog poremećaja u kardiovaskularnoj kirurgiji i kod starijih bolesnika je veća učestalost ateroskleroze s razvojem cerebrovaskularne bolesti, a također je učestalost hipertenzije i dijabetesa u toj populaciji veća. U kardijalnoj kirurgiji važnu ulogu za nastup kognitivnog poremećaja ima primjena izvantjelesnog krvotoka. Uz sve to, i visoka dob smanjuje kognitivne rezerve i oštećuje sposobnost oporavka od različitih oblika moždanog oštećenja. Na kraju treba spomenuti da koronarni bolesnici

preoperativno imaju značajno lošiju kognitivnu funkciju u usporedbi sa kontrolnom skupinom zdravih (87-90).

1.4.2. Vremenski period nakon kardiokirurške operacije i kognitivni poremećaj

Longitudinalnom studijom iz 2001. godine koja je uključila 261 bolesnika, ustanovljen je kognitivni poremećaj kod 53% bolesnika pri otpustu, kod 36% nakon šest tjedana, 24% nakon šest mjeseci i kod 42% pet godina nakon kardiokirurškog zahvata (91). U istraživanjima koja su uključila kontrolnu skupinu ustanovljeno je da se učestalost kasnih kognitivnih poremećaja nakon koronarne kirurgije (jednu, tri i pet godina nakon operacije) ne razlikuje od učestalosti kognitivnih poremećaja koji se javljaju kod bolesnika s koronarnom bolesti iste dobi, a koji nisu operirani u promatranom razdoblju. Također nije utvrđen lošiji kasni kognitivni ishod kod on-pump bolesnika u odnosu na off-pump, kao niti između CABG bolesnika i bolesnika podvrgnutih perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI). Dobiveni rezultati dovode do zaključka da kasni kognitivni poremećaji nisu specifični za primjenu izvantjelesnog krvotoka. (76,88,92-95).

1.4.3. Etiologija

Još uvijek je mnogo toga nepoznato o potencijalnim rizičnim čimbenicima i mogućim mehanizmima nastanka kognitivnog poremećaja nakon CABG operacije. U središtu interesa većine istraživača je povezanost kognitivnog ishoda s mikroembolijama, hipoperfuzijom i sistemskim upalnim odgovorom. Tijekom izvantjelesnog krvotoka perfuzija mozga se razlikuje od normalne fiziologije, a embolizacija je česta kako mikroembolusima (zrak, mast) tako i makroembolusima koji su rezultat klemanja i kanilacije ascedentne aorte (96). Utvrđena je i korelacija između stupnja aortalne ateroskleroze i broja moždanih embolusa otkrivenih transkranijskim Dopplerom (TCD) (97-99). Međutim, iako su aortalni ateromi dobro poznati rizični čimbenik za razvoj moždanog inzulta nakon kardiokirurških operacija, rezultati njihovog utjecaja na kognitivni ishod su konfliktni (100). Dok jedni ukazuju na povezanost broja moždanih embolusa za vrijeme izvantjelesnog krvotoka sa kognitivnim oštećenjem (98,99), drugi nisu pronašli takvu povezanost (100-102). U studiji koja je uključila ukupno 52 bolesnika nadziranih tijekom operacije transkranijalnim Dopplerom, ustanovljen je značajno manji broj moždanih mikroembolusa za vrijeme off-pump u usporedbi s on-pump kirurgijom, ali nije potvrđena značajna razlika između skupina u pogledu učestalosti kognitivnog poremećaja (29% u off-pump i 35% u on-pump skupini) kao niti u neuroradiološkim nalazima nakon tri mjeseca (103). Nije postojala niti statistička povezanost između broja moždanih mikroembolusa i kognitivnog ishoda. Postoje i druge studije koje su također procjenjivale značajnost utjecaja moždanih

mikroembolusa uočenih transkranijalnim Dopplerom na kognitivni ishod (104,105). Iz rezultata većine studija proizlazi da detektirani embolusi nisu ekskluzivni etiološki čimbenik kognitivnog poremećaja. S obzirom da ih je puno veći broj detektiran tijekom on-pump u odnosu na off-pump tehniku, a kognitivni ishod je jednak, izgleda da izbjegavanje izvantjelesnog krvotoka nije rješenje nego je vjerojatno korisnije izbjegavanje bilo kakve manipulacije aortom ("no touch" tehnika) sa posljedičnom eliminacijom većih, klinički relevantnih čvrstih embolusa (106).

U raznim studijama, višestrukom logističkom regresijskom analizom podataka, kao neovisni prediktori kognitivnog poremećaja tri godine nakon CABG operacije, utvrđeni su dob i perzistentna fibrilacija atrija (79); 6 mjeseci nakon koronarne kirurgije anamneza cerebrovaskularne, periferne vaskularne bolesti i kronične neurološke bolesti te samački život i niža razina školovanja (91,107), a kao rizični čimbenici spominju se još i dijabetes (105,108), apolipoprotein E4 genotip (32), intraoperativni čimbenici kao hipotenzija, hipoksija, lijekovi, brzina zagrijavanja nakon hipotermijskog izvantjelesnog krvotoka i postoperativna hipertermija (58,106,109,110).

Kardiokirurški zahvati povezani su s visokim stupnjem upalnog odgovora i otpuštanja stresnih hormona kao kortizola i kateholamina. Poznato je da visoka razina glukokortikoida oštećuje kognitivne funkcije, a hipokampus je osobito osjetljiv kod produljene ekspozicije. Upotreba anestetika i mnoštva lijekova u perioperacijskom razdoblju, infekcije nakon operacije te bolnički ambijent mogu također imati značajnu ulogu (74,75).

Iz svega navedenog teško je dokazati da bilo koji spomenuti parametar sam ili u kombinaciji ima prednost pred drugima u određivanju uzroka kognitivnog poremećaja nakon CABG. Najznačajniji utjecaj vrlo vjerojatno ima sinergistički učinak hipoperfuzije i embolizacije u kombinaciji s nekim prijeoperacijskim karakteristikama bolesnika.

1.4.4. Kognitivni poremećaj nakon aortokoronarnog premoštenja sa ili bez primjene izvantjelesnog krvotoka

OPCABG (off-pump coronary artery bypass graft) je tehnika koja omogućava kiruršku revaskularizaciju na kucajućem srcu bez primjene izvantjelesnog krvotoka. Pojava kognitivnog poremećaja uglavnom se povezivala sa primjenom izvantjelesnog krvotoka pa se očekivalo da bi off-pump tehnika mogla imati prednosti za neurološki ishod prvenstveno zbog izbjegavanja izvantjelesnog krvotoka kao najvjerojatnijeg izvora mikroembolusa i hipoperfuzije te izostanka potrebe za kanilacijom aorte kao i smanjenjem manipulacija sa aortom.

Nekoliko meta-analiza i randomiziranih studija utvrdile su da nema razlike u mortalitetu i učestalosti moždanog udara kod bolesnika podvrgnutih off-pump u odnosu na on-pump tehniku (111,112) dok su druge utvrdile smanjenje ovog rizika u off-pump kirurgiji (113,114).

Nakon uvođenja off-pump tehnike, Van Dijk i suradnici učinili su randomiziranu prospektivnu studiju u kojoj su bolesnici randomizirani u off-pump ili on-pump kirurgiju. Kognitivni poremećaj je ustanovljen kod 49% bolesnika 4 dana nakon off-pump kirurgije i 57% nakon on-pump te kod 21% bolesnika u off-pump grupi i kod 29% bolesnika u on-pump grupi tri mjeseca nakon kirurgije, što nije bila statistički značajna razlika (p=0.15). Također nije ustanovljena statistički značajna razlika u kognitivnim funkcijama između grupa nakon 1 godine i 5 godina nakon operacije (11,115). Mnoge studije su nadalje utvrdile jednak kognitivni ishod između on-pump i off-pump skupine bolesnika u ranom poslijeoperacijskom tijeku (116-120), a također nije utvrđena niti bolja poslijeoperacijska kvaliteta života u grupi bolesnika podvrgnutoj off-pump tehnici (116).

U istraživanju sa 227 CABG bolesnika utvrđeno je da su bolesnici kod kojih nije korišten izvantjelesni krvotok imali statistički značajno manje registriranih mikroembolija, ali to nije smanjilo učestalost poslijeoperacijskog kognitivnog oštećenja 1 tjedan i 3 mjeseca nakon operacije. Niti izvantjelesni krvotok niti detektirane mikroembolije nisu bili povezani s rizikom poslijeoperacijskog kognitivnog poremećaja. Iznenađujući izostanak razlike u incidenciji kognitivnih poremećaja nakon OPCABG u odnosu na CABG, usprkos eksponencijalnom smanjenju broja detektiranih moždanih embolusa, sugerira da neki drugi mehanizmi, neovisni o cerebralnoj mikroemboliji, imaju veći utjecaj na neurološki ishod (121).

1.4.5. Razlika između kognitivnog poremećaja i delirija

Pojam poslijeoperacijskog kognitivnog poremećaja često se pogrešno zamjenjuje s delirijem. Za razliku od kognitivnih poremećaja delirij je akutno nastali sindrom kojeg karakteriziraju promjene svijesti i percepcije, pamćenja, pažnje, psihomotornog ponašanja i ciklusa spavanja i budnosti. Često je prisutna dezorijentacija u vremenu i prostoru te prema osobama uz strah i anksioznost. Može biti povezan sa primjenom nekih lijekova te sa sistemskim poremećajima kao što su infekcije, dehidracija ili metabolički poremećaji (81). Jednostruka i višestruka logistička regresija kod 16184 bolesnika od kojih 14342 on-pump te 1847 off-pump utvrdila je prediktore poslijeoperacijskog delirija: prijašnja cerebrovaskularna bolest, periferna vaskularna bolest, fibrilacija atrija, diabates mellitus, EF<30%, kardiogeni šok prije operacije, urgentna operacija, intraoperativna hemofiltracija, vrijeme operacije duže od 3 sata i veće perioperacijske potrebe za

transfuzijom. Protektivni učinak imaju operacijski zahvat na kucajućem srcu i mlađa životna dob bolesnika (122).

Suprotno deliriju, poslijeoperacijski kognitivni poremećaj se obično otkrije tek nakon nekoliko dana ili tjedana zbog nedostatka očitih kliničkih simptoma. Glavna razlika je u tome što kognitivni poremećaj nikada nije povezan sa promjenama svijesti i treba specifične testove da bi se dijagnosticirao. Iako i poslijeoperacijski kognitivni poremećaj i delirij mogu biti reverzibilni, neki bolesnici sa kognitivnim poremećajem mogu biti oštećeni za cijeli život.

1.4.6. Posljedice poslijeoperacijskih kognitivnih poremećaja

U studiji iz 2006. godine u kojoj je bio uključen 551 bolesnik istražen je utjecaj kognitivnih poremećaja na kvalitetu života godinu dana nakon kardiokirurškog zahvata. Ukupno 37% bolesnika je imalo kognitivni poremećaj te je kod tih bolesnika kvaliteta života manje napredovala u odnosu na ostale bolesnike kod kojih je ustanovljen napredak naročito fizičke komponente kvalitete života u odnosu na prijeoperacijske vrijednosti (123). Utvrđena je također značajna povezanost između kognitivnog poremećaja 5 godina nakon kardiokirurškog zahvata i lošije kvalitete života mjerene standardiziranim anketama (13).

1.4.7. Prevencija i farmakoterapija

Potrebno je procijeniti postojanje rizičnih čimbenika za razvoj poslijeoperacijskog kognitivnog poremećaja i pokušati smanjiti njihov utjecaj. Tu se podrazumijeva održavanje hemodinamske stabilnosti i dobre perfuzije organa. Od značajne koristi su strategije za smanjenje manipulacija sa uzlaznom aortom koje obuhvaćaju: primjenu epiaortnog ultrazvuka radi izbjegavanja ateroma tijekom kanilacije (124), izbjegavanje parcijalnog postavljanja stezaljke na aortu radi ušivavanja premosnice (odnosno primjena jednokratnog postavljanja stezaljke – "single clamp" tehnika), postavljanje premosnice s arterijom mamarijom radi smanjenja manipulacije aortom, primjena modificiranih aortalnih kanila i intraaortalnih filtera, primjena off-pump tehnike i "Y" premosnica te tzv. "no touch" tehnike gdje se ne postavlja niti jedna premosnica na aortu (125). Hipotermija tijekom zahvata je poželjna jer snizuje metabolizam i dozvoljava dužu toleranciju na hipoksiju, međutim potrebno je sporije zagrijavanje nakon hipotermijskog izvantjelesnog krvotoka da bi se održale kognitivne funkcije. Od iznimnog je značenja i minimalno invazivan kirurški pristup. Utvrđen je koristan učinak primjene intraaortalnog filtera u smanjenju učestalosti kognitivnih poremećaja, ali su potrebne daljnje prospektivne studije (126). Metoda ultrafiltracije kojom se tijekom izvantjelesnog krvotoka uklanjaju suvišna voda i niskomolekularne supstance, može imati pozitivan učinak istovremenim uklanjanjem inflamatornih medijatora. Metoda leukocitne

deplecije bi također mogla imati pozitivan učinak na kognitivni ishod (127). Ostale suportivne mjere uključuju izbjegavanje hiperglikemije, alfa-stat pH management, izbjegavanje prekomjerne hemodilucije, adekvatne antikoagulacije i dr. (128).

Vezano uz primjenu lijekova, potvrđeno je da inhibitori serin proteaze (aprotinin) sa dokazanim hemostatskim i antiinflamatornim djelovanjem smanjuju incidenciju moždanog udara nakon izvantjelesnog krvotoka, no mehanizam nije dovoljno jasan (129). U literaturi se spominju barbiturati koji antagoniziraju ekscitatorne transmitere, xenon koji antagonizira N-metil-D-aspartat receptore, steroidi koji smanjuju ishemijsko-reperfuzijsku ozljedu, a imaju i antiinflamatorno djelovanje. Volatilni anestetici imaju neuroprotektivna svojstva u laboratorijskim modelima ishemijske ozljede mozga, ali nema relevantnih kliničkih ispitivanja kod bolesnika podvrgnutih kardijalnoj kirurgiji (130). Cijevi za izvantjelesni krvotok obložene heparinom korisne su zbog manje izražene kontaktne aktivacije inflamatornog odgovora (131). Svi ti učinci navedenih lijekova ipak imaju nejasan utjecaj na kognitivni ishod bolesnika nakon kardiokirurške operacije (74).

1.5. Nadzor cerebralne funkcije tijekom kardiokirurške operacije

Nadzor mozga trebao bi ponuditi strategiju smanjenja neuroloških komplikacija u kardijalnoj kirurgiji. Idealan neurološki nadzor bi trebao osigurati neinvazivnu, kontinuiranu, objektivnu i brzu procjenu cerebralne perfuzije i funkcije. Također bi trebao omogućiti poduzimanje intervencija radi rješavanja narušene ravnoteže i smanjenja rizika. Zbog toga je potrebno neuronalnu disfunkciju otkriti već u ranoj fazi kada je problem još uvijek reverzibilan. Iako se za nadzor moždane funkcije tijekom kardiokirurških zahvata koristi nekoliko tehnika, niti jedna nije prihvaćena kao standardna (132).

Kontinuirano praćenje saturacije venske krvi iz jugularnog bulbusa kisikom ($SjvO_2$) zadnjih se godina rjeđe koristi zbog invazivnosti i određenih ograničenja. Ova metoda pretpostavlja postavljanje fiberoptičkog oksimetrijskog katetera u jugularni bulbus te omogućava kontinuirano praćenje saturacije moždane venske krvi kisikom, što predstavlja globalnu ravnotežu između dostave i potrošnje krvi u mozgu. Somatosenzorni evocirani potencijali (SSEP) ne koriste se često zbog tehničkih ograničenja, a elektroencefalografija (EEG) također zahtjeva uvježbanog operatera. Osim toga parametri mjereni ovim metodama pod utjecajem su djelovanja općih anestetika, hipotermije i električnih artefakata (8).

EEG omogućuje neinvazivno, kontinuirano mjerenje spontane električne aktivnosti cerebralnog korteksa, ali ne i subkortikalnih struktura. Promjene u dostavi kisika i perfuziji neurona dovode i do promjena u EEG zapisu. Normalan protok krvi kroz mozak iznosi oko 50ml/100g/min. Blaga

hipoperfuzija do 22ml/100g/min se dobro podnosi i ne detektira se promjenama u EEG-u. Daljnji pad protoka dovodi do smanjenja amplitude i/ili usporenja EEG signala. Pad protoka ispod 7-15 ml/100g/min dovodi do izravnjavanja EEG signala. Dakle smanjenjem protoka krvi kroz mozak dolazi do smanjenja brze aktivnosti (α i β valova) i do pojave prevladavanja δ i θ valova. Nagla promjena EEG aktivnosti usko je povezana s ozbiljnim moždanim oštećenjem, uz uvjet da nije u tijeku naglo hlađenje bolesnika ili period neposredno nakon davanja bolusa anestetika. Međutim EEG promjene nisu specifične za ishemiju ili hipoksiju i teško ih je razlikovati od sličnih učinaka anestetika, hipotermije, hipoglikemije, hemodilucije, promjena pCO2 ili ekstremne hipotenzije (132).

Transkranijalni dopler (TCD) i bliska infracrvena spektroskopija (near-infrared spectroscopy - NIRS) u novije su vrijeme najčešće u upotrebi za nadzor neurološke funkcije tijekom kardijalne kirurgije. TCD pruža mogućnost neinvazivnog, kontinuiranog nadzora cerebralne perfuzije koji omogućuje prepoznavanje klinički značajnih mikroembolija. TCD mjeri brzinu protoka krvi u velikim intrakranijalnim krvnim žilama (i arterijama i venama) kroz temporalnu kost. Promjena brzine protoka krvi mjerena TCD-om u dobroj je korelaciji sa promjenama u protoku krvi, ali može biti poremećena upotrebom anestetika, vazoaktivnih lijekova i hipo/hiperkapnije. Brzina protoka najčešće se mjeri kroz arteriju cerebri mediju (133).

Mjehurići zraka i komadići čvrstog materijala bolje reflektiraju zvuk nego eritrociti, stoga TCD može utvrditi embolijske incidente, njihovu veličinu i vrijeme nastanka (134). Primjenom TCD-a utvrđeno je da se mikroembolijski incidenti javljaju tijekom aortalne kanilacije, na početku izvantjelesnog krvotoka, nakon uklanjanja aortalne stezaljke i završetka izvantjelesnog krvotoka (135), kao i prilikom intervencija perfuzionista (davanje lijekova i sl.) (136). Utvrđena je povezanost između broja embolusa tijekom operacije i neurološkog ishoda (104,137,138). Ograničenja u korištenju TCD-a su potreba za uvježbanim operaterom te nedostatak signala za vrijeme niskog protoka i za vrijeme hipotermijskog kardijalnog aresta. Jedna od najkorisnijih upotreba TCD-a u kardijalnoj kirurgiji je evaluacija nekih novih intraoperacijskih procedura, perfuzijskih tehnika i novih uređaja za smanjenje embolijskih incidenata (139,140).

Optimalan nadzor ili kombinaciju više metoda nadzora kod kardiokirurških zahvata, potrebno je utvrditi dobro dizajniranim, prospektivnim i randomiziranim studijama. Neki autori sugeriraju upotrebu multimodalnog nadzora mozga tijekom kardijalne kirurgije (141-143), a utvrđeni su i algoritmi za prepoznavanje i otklanjanje rizičnih događaja tijekom osjetljivih perioda izvantjelesnog krvotoka ili cirkulacijskog aresta u dubokoj hipotermiji (144). U retrospektivnoj studiji sa 332 kardiokirurška bolesnika utvrđena je znatno manja učestalost kognitivnih

poremećaja kod onih bolesnika koji su praćeni multimodalnim neuromonitoringom te su poduzimane mjere radi sprječavanja neurološkog oštećenja (145).

1.5.1. Cerebralna oksimetrija

Kardiokirurški operacijski zahvati, kao što je do sada objašnjeno, mogu biti praćeni nedovoljnom prokrvljenošću (perfuzijom) mozga što dovodi do nepovoljnog neurološkog ishoda. Zbog toga mogućnost nadziranja i optimalizacije perfuzije mozga u realnom vremenu predstavlja imperativ. U daljnjem tekstu razmatrat će se osnovni principi primjene bliske infracrvene spektroskopije (NIRS – near infrared spectroscopy) u cerebralnoj oksimetriji (regionalna cerebralna saturacija kisikom – rSO_2), njezini nedostaci, primjena u kardijalnoj i osnovne informacije o primjeni u nekardijalnoj kirurgiji te klinički algoritam postupaka u slučaju niskih vrijednosti rSO_2.

1.5.1.1. Uređaji koji koriste NIRS tehnologiju

Komercijalni NIRS uređaji koriste direktnu lasersku svjetlost ili LED (light emitting diodes) za emitiranje NIR svjetlosti. Danas su na raspolaganju dva moždana oksimetra odobrena od strane američke Agencije za hranu i lijekove (FDA – Food and Drug Administration): INVOS 5100 (Somanetics Corporation, Troy, MI) i Foresight (CAS Medical Systems, Branford, CT) (8).

INVOS (IN Vivo Optical Spectroscopy) sustav pruža mogućnost izravnog, kontinuiranog, neinvazivnog mjerenja promjena u regionalnoj saturaciji cerebralne krvi kisikom (rSO_2). Kada dođe do nesklada između dostave i potražnje kisika u mozgu, može se intervenirati jednostavnim radnjama da bi se spriječilo oštećenje mozga (146).

INVOS sistem koristi spektroskopiju putem svjetla bliskog infracrvenom spektru (near infrared spektroscopy - NIRS) za neinvazivni i kontinuirani nadzor promjena u saturaciji krvi kisikom, slično kao puls oksimetar, ali s tom razlikom što se prate promjene u regionalnoj saturaciji kisikom pretežito venske krvi u mozgu (8).

Mjerenje se vrši pomoću dvaju senzora odnosno elektroda zvanih SomaSenzori. Neškodljivo infracrveno svjetlo prolazi kroz čelo bolesnika u mozak, a dva prijemnika na različitoj udaljenosti od izvora svjetla mjere dvije vrijednosti apsorpcije iz različite dubine tkiva (prostorna rezolucija). Naime srednja vrijednost dubine prodiranja fotona iznosi približno 1/3 vrijednosti razmaka između odašiljača i prijemnika svjetlosnog signala (147). Tako primjenom jednog prijemnika na 3 cm udaljenosti od izvora NIR svjetlosti dobivamo signale iz površnog tkiva, a primjenom drugog na 4 cm udaljenosti od odašiljača NIR svjetlosti dobivamo vrijednosti apsorpcije iz dubljeg tkiva. Razlika dobivena tim mjerenjima primjenom supstrakcijskog algoritma eliminira signale zajedničke za oba prijemnika minimalizirajući promjene koje se događaju u ekstrakranijalnom

tkivu (koža, kost, dura), a izdvajaju se podaci dobiveni iz dubljeg tkiva, odnosno iz mozga (148). SomaSenzori se postavljaju na obje strane bolesnikovog čela (149) i povezani su s kompjuteriziranim ekranom koji omogućava grafički prikaz vrijednosti rSO_2 u realnom vremenu svakih 10 sekundi. Na ekranu se prikazuju i bazalne vrijednosti, postotak promjene vrijednosti rSO_2 u odnosu na bazalnu vrijednost te donja granična vrijednost koja se obično postavlja na 20% od bazalne vrijednosti pa ako rSO_2 padne ispod te vrijednosti započinje se sa standardiziranim intervencijama s ciljem poboljšanja vrijednosti rSO_2. Podaci se bilježe i na prijenosnu memoriju, što omogućuje kasniju analizu.

INVOS sistem prati promjene u oksigenaciji mozga koje su posljedica mehaničkih ili hemodinamskih događaja. Koristan je u općoj, kardijalnoj i vaskularnoj kirurgiji. Može se koristiti i za vrijeme duboke hipotermije i cirkulacijskog aresta, jer nije ovisan o pulsu, tlaku ili temperaturi.

Poremećaji cerebralne oksigenacije česti su za vrijeme kardiokirurških zahvata i posljedica su hemodinamskih promjena, odnosno promjena u ravnoteži između dostave i potrošnje kisika u mozgu. Postoji dobra korelacija između saturacije kisikom krvi iz bulbusa vene jugularis i vrijednosti regionalne saturacije krvi u mozgu kisikom (rSO_2) (150).

Pad rSO_2 ispod vrijednosti od 50% ili za više od 20% od bazalne vrijednosti (151) razlog su za zabrinutost i započinjanje standardiziranih intervencija radi sprječavanja oštećenja mozga. Kliničke studije su pokazale da je pad vrijednosti ispod 40% (152) ili pad za više od 25% od bazalne vrijednosti povezan sa neurološkim oštećenjem i lošijim ishodom.

Intervencije za poboljšanje rSO_2 podrazumijevaju: isključivanje nekog mehaničkog uzroka (položaj glave, pozicija aortalne kanile); smanjivanje potreba (moždanog metabolizma) – produbljivanje anestezije, snižavanje temperature; povećanje dostave kisika – povišenje FiO_2, povećanje moždanog protoka krvi (povećanje minutnog obujma srca, vazodilatacija krvnih žila mozga - nitroglicerin, povećanje pCO_2 na višu fiziološku vrijednost), povišenje krvnog tlaka, povećanje hematokrita (153).

1.5.1.2. Način rada uređaja za cerebralnu oksimetriju

Jobsis je 1977. godine prvi objavio da postoji dobra transparencija srčanog i moždanog tkiva u bliskom infracrvenom spektru što dozvoljava neinvazivno mjerenje tkivne saturacije kisikom upotrebom NIR spektroskopije (154). 1985. godine Ferrari i suradnici objavili su jednu od prvih studija o upotrebi bliske infracrvene spektroskopije za cerebralnu oksimetriju kod ljudi (155). Nakon odobrenja Američke agencije za hranu i lijekove (FDA), od 1993. godine u upotrebi je prvi uređaj za cerebralnu oksimetriju – INVOS 3100 (Somanetics Corporation, Troy MI, USA) koji je kasnije usavršavan (156).

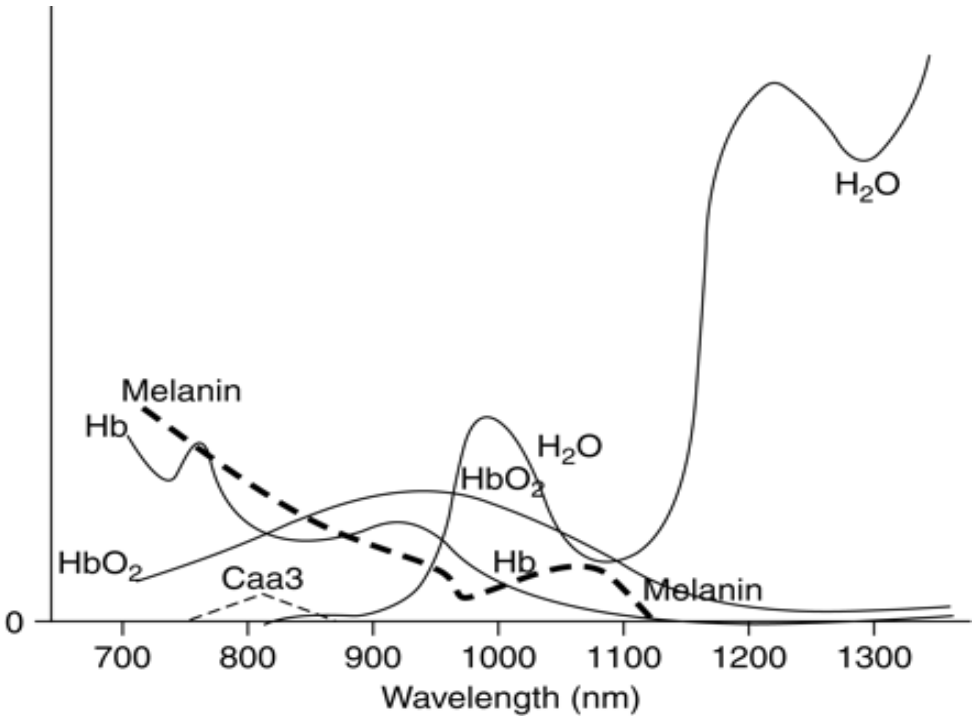
Tehnologija cerebralne oksimetrije zasniva se na sposobnosti bliske infracrvene svjetlosti da prodire kroz kožu, kost i cerebralno tkivo u čeonoj regiji bolesnika i vraća se u luku prema detektorima. Unutar valnih duljina NIR svjetlosti (700-1300nm) primarne molekule koje apsorbiraju tu svjetlost su kromofori: hemoglobin, bilirubin i citokrom. Bliska infracrvena spektroskopija koristi izvor svjetlosti od dvije valne duljine (730 i 810 nm) koja prolazeći kroz tkiva mjeri njihova apsorpcijska svojstva. Postoji samo jedan transmiter NIR svjetlosti, ali su dva receptora koja mjere omjer hemoglobina i oksihemoglobina. Pri valnoj duljini od 730 nm apsorpcijski spektri hemoglobina i oksihemoglobina su maksimalno razdvojeni i postoji minimalno preklapanje sa apsorpcijskim spektrom vode. Izobestna točka odnosno valna duljina pri kojoj i hemoglobin i oksihemoglobin imaju jednaku apsorpciju iznosi 810 nm te se mjerenjem tom valnom duljinom dobiva ukupna koncentracija hemoglobina (Slika 1). Kompjutorski program obrađuje dobivene informacije po zadanom algoritmu temeljenom na modificiranom Beer-Lambertovom zakonu, kojim se dobiva brojčana vrijednost cerebralne oksigenacije. Tako se mjeri prosječna oksigenacija u tkivu odnosno postotak hemoglobina prisutnog u potpuno oksigeniranom stanju (8,157).

Beer_Lambert zakon: $\Delta A = L \cdot \mu$

gdje ΔA predstavlja količinu oslabljenog svjetlosnog signala
L je duljina koju foton prijeđe kroz tkivo, a
μ je apsorpcijski koeficijent kromofora koji se izražava i kao $[X] \cdot \varepsilon$
gdje [X] predstavlja tkivnu koncentraciju kromofora, a
ε je ekstinkcijski koeficijent kromofora

konačno izraz $[X] = \Delta A/L \cdot \varepsilon$ dozvoljava mjerenje tkivne saturacije kisikom (SO_2)

Slika 1 Apsorpcijski spektar oksigeniranog hemoglobina (HbO_2), deoksigeniranog hemoglobina (Hb), citokrom oksidaze aa3 (Caa3), melanina i vode (H_2O) unutar valnih duljina bliskog infracrvenog svjetla (NIR).
Preuzeto iz: Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. Br J Anesth 2009;103(Suppl1):3-13.
Copyright 2009, sa dozvolom izdavača: Oxford University Press.



INVOS sustav obrađuje samo podatke dobivene refleksijom iz malih krvnih žila (kapilare, arteriole, venule). Za razliku od pulsnog oksimetra koji koristi pulsnu komponentu NIRS signala za procjenu sistemske arterijske saturacije kisikom (SaO_2), nepulsatilni rSO_2 signal odražava tkivnu saturaciju kisikom uglavnom iz cerebralne venske komponente, jer udio moždanih venula u ukupnom volumenu malih krvnih žila iznosi od 2/3 do 4/5. Temeljeno na rezultatima studija s pozitronskom emisijskom tomografijom (PET), algoritam obrade podataka pretpostavlja fiksni arterijsko-venski omjer mikrocirkulacije u moždanom tkivu od 30:70% (158). Međutim, utvrđeno je da čak niti obrnut odnos neće dovesti do većeg utjecaja na konačnu vrijednost rSO_2 (151,159). Međuodnos koncentracije hemoglobina i rSO_2 je kompleksan i pomalo nepredvidiv. Promjene koncentracije hemoglobina unutar normalnih vrijednosti nemaju utjecaja na rSO_2, dok subnormalne ili supranormalne vrijednosti mogu dovesti do promjena rSO_2 (160). Ta činjenica je razmatrana kao potencijalni okidač za primjenu transfuzije (161). S druge strane pad koncentracije hemoglobina tijekom kardijalne operacije, kao posljedica hemodilucije i krvarenja, može dovesti do pada rSO_2 koji možda nije rezultat cerebralne desaturacije. To može utjecati na nesigurnost u interpretaciji nalaza. Naime još uvijek nije jasno da li u okolnostima pada koncentracije hemoglobina niži rSO_2 predstavlja regionalnu ishemiju, promjene u prijenosu fotona, poremećaje u cerebralnom odnosu arterijsko venske komponente ili nekih drugih čimbenika (162). rSO_2 je mjera lokalne mikrocirkulacijske ravnoteže u dostavi i potražnji kisika na malom uzorku frontalnog moždanog tkiva. Radi se o vulnerabilnom području na granici opskrbnog područja prednje i srednje cerebralne arterije ("watershed" područja).

Prednost cerebralne oksimetrije očituje se u činjenici da se uglavnom mjeri saturacija venske komponente pa male promjene parcijalnog tlaka kisika, u gotovo vertikalnom venskom dijelu krivulje disocijacije kisika, dovode do velike promjene u cerebralnoj saturaciji kisikom. Također će vrlo brzo doći do poremećaja rSO_2 u slučaju malpozicije aortalne kanile, kada može biti spriječen normalan protok krvi kroz karotidnu arteriju. Jednako tako neadekvatan položaj venske kanile smještene u gornjoj šupljoj veni može opstruirati venski protok iz mozga sa posljedičnim padom rSO_2 koji će promptno biti registriran cerebralnom oksimetrijom.

Protivnici uvođenja cerebralne oksimetrije u standardni anesteziološki nadzor tijekom kardiokirurških zahvata ističu neka tehnička ograničenja ove metode (149,163). U prvom redu za sada nema zlatnog standarda prema kojemu se mogu uspoređivati podaci dobiveni cerebralnom oksimetrijom. Cerebralna oksimetrija mjeri samo mali površinski predio frontalnog dijela mozga u dubini oko 1-1.5 cm. Srednja dubina prodiranja svjetla bliskog infracrvenom spektru u tkivo iznosi 1.7 cm uz razmak od 5 cm između izvora i prijemnika, što ujedno predstavlja i maksimalan razmak uzimajući u obzir sigurnost mjerenja (prevencija toplinskog oštećenja tkiva i smanjenje

intenziteta signala kod daljnjeg povećanja razmaka) (147). Velik dio osjetljivih dijelova mozga ostaje prema tome izvan dosega nadzora moždanim oksimetrom. Neuroanatomski važne strukture kao što su hipokampus i medijalni temporalni režanj (oba važna za memoriju), primarni motorni i senzorni korteks i moždano deblo, kod kojih dolazi do teških neuroloških oštećenja kada su izloženi hipoksiji, nisu u dometu mjerenja INVOS metodom cerebralne oksimetrije. Tako npr. ishemija u parijetalnom dijelu mozga može biti neprepoznata.

Prostorna analiza sa dva detektora je osmišljena s ciljem da smanji utjecaj ekstrakranijalnih signala na rezultat mjerenja cerebralne saturacije kisikom. Međutim još uvijek postoje prijepori koliki je u stvari udio izmjerene rSO_2 vrijednosti koja dolazi iz mozga, a koliki iz okolnih tkiva i da li taj udio ostaje konstantan kod pojedinog bolesnika tijekom operacije. Proizvođač tvrdi da je udio signala koji dolazi iz moždanog tkiva najmanje 85% (164). Nadalje, ostaje nejasno koje vrijednosti odnosno koji postotak pada ispod bazalne vrijednosti nije prihvatljiv i može dovesti do neurološkog oštećenja ako se ne poduzmu odgovarajuće mjere. Mjerenjima u ranijim studijama na oko 1000 bolesnika definirana je bazalna vrijednost rSO_2 od 65±9% kao normalna (151) i granica od 50% apsolutne vrijednosti kao poremećaj. Podjednaka srednja vrijednost rSO_2 utvrđena je i u skupini od 94 zdravih budnih odraslih volontera (165).

Mjerenje rSO_2 nije ovisno o težini, visini, veličini glave i spolu. Međutim, ekstrakranijalni ili subduralni hematomi, malaninska pigmentacija, methemoglobinemija, karboksihemoglobinemija i visoke vrijednosti bilirubina u krvi, kao i loš položaj senzora ili kosa ispod senzora, mogu utjecati na točnost mjerenja rSO_2. Pristup cerebralnoj oksimetriji kao monitoringu trenda cerebralne oksigenacije (postotak odstupanja od bazalne normalne vrijednosti), smanjuje utjecaj bioloških individualnih varijacija vanjskih slojeva tkiva i omjera arterijsko-venske komponente te je povezan sa znatno manjom učestalosti komplikacija (166). Naime apsolutna vrijednost koju dobivamo mjerenjem ne mora točno odražavati pravu vrijednost cerebralne saturacije kisikom. Tijekom monitoriranja vrše se intervencije kako bi se cerebralna saturacija kisikom održala blizu individualnih bazalnih vrijednosti.

1.5.1.3. Cerebralna oksimetrija u kardijalnoj kirurgiji

Postoje brojne kontrolirane i retrospektivne studije o cerebralnoj oksimetriji u kardijalnoj kirurgiji koje dokazuju poboljšanje ishoda bolesnika koji su njome nadzirani, kao i postojanje korelacije između cerebralne rSO_2 desaturacije i lošijeg ishoda. Međutim, do sada postoji relativno malo prospektivnih randomiziranih studija. U jednom sistematskom pregledu analizirani su podaci svih relevantnih studija o cerebralnoj oksimetriji u kardijalnoj kirurgiji do 2004. godine. Od 48 takvih studija samo je jedna bila randomizirana (167). Niti jedna od tih studija nije pružila razinu dokaza

I (velike randomizirane studije niskog rizika greške), samo jedna je bila razine dokaza II (male randomizirane studije umjerenog do visokog rizika greške), devet studija je bilo razine dokaza III i IV (nerandomizirane, kontrolirane), a 36 (75%) razine V (nekontrolirane). Prema autorima, NIRS predstavlja obećavajuću tehnologiju, ali je potrebno provesti dodatna dobro koncipirana istraživanja da se potvrdi njegova klinička korist i uvede u rutinsku upotrebu u kardijalnoj kirurgiji. Podaci o vrijednostima rSO_2 tijekom kardiokirurških zahvata ukazuju na mnoge razloge cerebralne hipoperfuzije: položaj glave, opstrukcija venskog protoka krvi iz mozga s neadekvatno položenom kanilom u gornjoj šupljoj veni, hipokapnija, nizak perfuzijski tlak, niska koncentracija hemoglobina i dr. U kontroliranoj retrospektivnoj studiji na 2279 kardiokirurških bolesnika prikazano je smanjenje učestalosti moždanog udara sa 2.01% na 0.97% nakon uvođenja cerebralne oksimetrije u praksu (168). U manjoj prospektivnoj opservacijskoj studiji uočena je povezanost između pada cerebralne oksigenacije i kognitivnih smetnji kod 101 bolesnika podvrgnutog kardiokirurškom zahvatu. Bolesnici s padom rSO_2 na vrijednost nižu od 40% kroz period dulji od 10 minuta kao i oni s najnižom vrijednosti rSO_2 ispod 35%, imali su povećanu učestalost kognitivnih poremećaja (169). U randomiziranoj prospektivnoj studiji koja je uključivala starije bolesnike podvrgnute abdominalnoj kirurgiji, utvrđeno je da održavanje rSO_2 na vrijednostima većim od 75% bazalne vrijednosti u intervencijskoj skupini smanjuje pojavnost poslijeoperacijskih kognitivnih poremećaja te skraćuje vrijeme hospitalizacije u odnosu na kontrolnu skupinu (170). U prospektivnoj randomiziranoj studiji sa 200 kardiokirurških bolesnika utvrđena je manja učestalost smrtnosti i morbiditeta glavnih organskih sustava (moždani udar, bubrežno zatajenje, produljena ventilacija, srčani infarkt, duboka infekcija sternuma, reoperacija), kao i kraći poslijeoperacijski boravak u JIL ako je rSO_2 održavana na vrijednostima višim od 75% bazalne (171). Nažalost u ovoj studiji nisu testirane kognitivne funkcije pa su potrebne daljnje studije koje će utvrditi da li cerebralna oksimetrija smanjuje učestalost moždanog udara i kognitivnih oštećenja kod kardiokirurških bolesnika.

U recentnoj studiji, 265 CABG bolesnika je randomizirano u dvije skupine: u prvoj su bolesnici aktivno nadgledani cerebralnom oksimetrijom i u slučaju rSO_2 desaturacije podvrgnuti su intervencijama s ciljem podizanja vrijednosti rSO_2, dok se u kontrolnoj skupini također koristila cerebralna oksimetrija, ali nije vršen direktan nadzor niti se interveniralo u slučajevima pada rSO_2, a podaci su se tek naknadno obrađivali. Utvrđena je značajna povezanost između prolongirane rSO_2 desaturacije i ranih kognitivnih poremećaja, kao i tri puta većeg rizika za produženi boravak u bolnici (172).

Stariji bolesnici obično imaju veću rSO_2 desaturaciju nego oni ispod 65 godina starosti. Također je ustanovljeno da je $rSO_2 < 50\%$ povezan s većom učestalošću kognitivnih poremećaja (29: 4%), ali samo kod starijih bolesnika.

Postoje saznanja da su bazalne vrijednosti rSO_2 bolesnika u kardijalnoj kirurgiji snažan prediktor perioperacijskog pobolijevanja te 30-dnevne i jednogodišnje smrtnosti. Kod visoko rizičnih bolesnika, $rSO_2 < 50\%$ je bio snažniji prediktor za ranu i kasnu poslijeoperacijsku smrtnost od EuroSCORE-a (173).

Rezultati najrelevantnijih studija vezanih uz primjenu cerebralne oksimetrije prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1 Rezultati najrelevantnijih istraživanja o cerebralnoj oksimetriji

Preuzeto iz: Vohra HA, Modi A, Ohri SK. Does use of intra-operative cerebral regional oxygen saturation monitoring during cardiac surgery lead to improved clinical outcomes? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2009;9:318-322. Copyright 2009. Sa dozvolom Europskog društva za kardiotorakalnu kirurgiju.

Autor, godina, časopis i zemlja **Tip studije**	**Bolesnici i skupine**	**Ishod**	**Ključni rezultati**	**Komentar**
Austin i sur. (1997), J Thorac Cardiovasc Surg, SAD Retrospektivna studija (razina dokaza 2b)	250 kongenitalnih kardiokirurških pedijatrijskih bolesnika Nadzor tijekom operacije: EEG, TCD, cerebralna oksimetrija Podijeljeni u 3 skupine: Skupina 1 (n=74) – bez uočenih promjena tijekom nadzora Skupina 2 (n=130) – intervencije s ciljem poboljšanja parametara Skupina 3 (n=46) – bez intervencija u slučaju uočenih pogoršanja intraoperacijskih parametara	Epileptički napadi, moždani udar, korea, poremećaji vida i govora, hipotonija Trajanje boravka u bolnici Postotak bolesnika otpuštenih u 1. tjednu	Slično između 1.(7%) i 2. (6%) skupine Statistički značajno (p=0,003) više u 3. skupini (26%) 3 dana duže u 3. skupini, ali nije statistički značajno Statistički značajno više u 1. (p=0.01) i 2. (p=0.05) skupini u komparaciji s neintervencijskom (3.) skupinom	Korištena su tri modaliteta neurološkog nadzora pa se nalazi ne mogu pripisati samo moždanoj oksimetriji Ipak rezultati ukazuju na prednost neuromonitoringa u poboljšanju ishoda bolesnika
Olsson i sur. (2006), J Thorac Cardiovasc Surg, Švedska Retrospektivna opservacijska studija (razina dokaza 2b)	46 bolesnika podvrgnutih kirurgiji luka aorte uz selektivnu anterogradnu moždanu perfuziju. Svi su nadzirani obostranom regionalnom cerebralnom oksimetrijom (rSO_2)	Smrt Moždani udar rSO_2 Osjetljivost rSO_2 za moždani udar Specifičnost rSO_2 za moždani udar	13% 13% Znatno niže vrijednosti u odnosu na bazalne kod bolesnika s moždanim udarom 83% 94%	Opservacijska studija. Ukazuje samo na povezanost između rSO_2 nadzora i neurološkog ishoda
Yao i sur. (2004), J Cardiothorac Vasc Anesth, SAD	101 kardiokirurški bolesnik (operacije CABG, valvule i kombinirane)	Poremećaj kognitivnih funkcija	Poremećaj kognitivnih funkcija u postotku bolesnika	Antisaccadic eye movement test (ASEM) i Mini-Mental StateExamination(MMSE)

Prospektivna opservacijska studija (razina dokaza 2 b)	Nadzor s moždanom rSO2 Svi kliničari su bili slijepi za rSO_2 promjene i nisu se poduzimale intervencije s ciljem poboljšanja rSO_2 tijekom nadzora	rSO_2 < 35% rSO_2 > 35% rSO_2 < 40% za > 10 minuta rSO_2 < 40% za < 10 minuta Višestruka logistička regresija sa stepwise procedurom	ASEM=44% bolesnika MMSE=33% bolesnika ASEM=12% bolesnika MMSE=9% bolesnika ASEM=42% bolesnika MMSE=32% bolesnika ASEM=13% bolesnika MMSE=10% bolesnika Površina rSO2 < 40% bila je prediktor poslijeoperacijskog pogoršanja rezultata i ASEM i MMSE testiranja	Testiranja učinjena prije i sedam dana nakon operacije
Edmonds i sur. (2005), Ann NY Acad Sci, SAD Retrospektivna komparativna studija (razina dokaza 2 b) Usporedba sa: Roach i sur. (1996), N Eng J Med.	Promatrana skupina: 332 CABG bolesnika nadzirana sa: EEG, TCD i rSO2. Standardizirane intervencije su poduzimane radi održavanja promatranih parametara blizu bazalnih vrijednosti. Kontrolna skupina: bolesnici iz studije Roacha i sur. U prospektivnoj studiji 2108 bolesnika je evaluirano iz 24 USA bolnice i svrstano u dvije kategorije neurološkog poremećaja: tip I (žarišni poremećaji, stupor i koma) i tip II (poremećaj intelektualnih funkcija, pamćenja i epilepsija)	Kombinirani tip I i II neurološki poremećaj Tip II neurološki poremećaj	Češći u kontrolnoj skupini (p=0.03) Češći u kontrolnoj skupini (p<0.001)	Demografski podaci bolesnika u obje skupine bili su slični. Najčešći fiziološki poremećaj bio je pad rSO_2 kod 43% bolesnika. TCD promjene uočene su kod 16% bolesnika. Žarišni poremećaji na EEG-u uočeni su kod 1% bolesnika

Hong i sur. (2008), Eur J Cardiothorac Surg, Južna Korea Prospektivna opservacijska studija (razina dokaza 2b)	100 bolesnika podvrgnutih operaciji srčanih zalistaka i nadziranih sa rSO_2. Učinjeno neurološko i neuropsihološko testiranje prije operacije i 7 dana nakon operacije radi procjene poslijeoperacijskog kognitivnog poremećaja (POCD) Skupine: A) bez POCD (n=77) B) POCD (n=23) A) normalna rSO_2 (n=34) B) snižena rSO_2 (n=66)	Trajanje boravka u bolnici Poslijeoperacijski kognitivni poremećaj (POCD) Višestruka logistička regresija	Statistički značajno duže kod bolesnika sa intra-operacijskom rSO_2 moždanom desaturacijom (p=0.046) Nema razlike u kognitivnom ishodu između bolesnika sa i bez rSO_2 desaturacije Niža razina školovanja i viša bazalna tjelesna temperatura su bili značajni prediktori POCD	Niže doze Aprotinina upotrebljavane su kod 50 bolesnika. Kod svih bolesnika je korištena insuflacija CO_2 u operacijskom polju i potvrda odzračivanja uz pomoć TEE, što može biti razlog niske učestalosti kognitivnog poremećaja
Goldman i sur. (2004), Heart Surg Forum, SAD Retrospektivna studija (razina dokaza 2b)	2297 CABG bolesnika Skupina A (n=1034): nadzirana je cerebralnom oksimetrijom i rSO_2 je održavan oko bolesnikovih bazalnih vrijednosti Skupina B (n=1245): nije nadzirana cerebralnom oksimetrijom tijekom CABG	Smrtnost Moždani udar Trajanje strojne ventilacije Trajanje boravka u bolnici	Bez razlike Niža učestalost u A skupini (p=0.044) Kraće u A skupini (p<0.001) Slično u obje skupine, ali postaje značajno kraće u A skupini kada se bolesnici analiziraju prema prijeoperacijskom NYHA statusu	Učestalost obiteljske anamneze o koronarnoj bolesti, bubrežnog zatajenja, hiperkolesterolemije, hipertenzije, kronične bolesti pluća i periferne vaskularne bolesti, bila je značajno veća u skupini A.
Murkin i sur. (2007), Anesth Analg, Kanada Dvostruko-slijepa prospektivna randomizirana studija (razina dokaza 1b)	200 CABG bolesnika nadziranih cerebralnom oksimetrijom (rSO_2). Intervencijska skupina (n=100): korišten je intraoperacijski protokol za održavanje rSO_2 iznad 75% od bazalne vrijednosti: - provjera položaja glave - održavanje pCO_2 =40mmHg - MAP >60 mmHg - JVP < 10 mmHg - CI=2.5l/min/m^2 - Htc >20% - u slučaju pada SpO_2 povećavao se FiO_2 - produbljivanje anestezije Kontrolna skupina (n=100): monitori su bili elektronički zaslijepljeni te se nisu poduzimale intervencije radi održavanja rSO_2	Trajanje strojne ventilacije Trajanje boravka u JIL-u Trajanje boravka u bolnici MOMM (Major organ morbidity and mortality)	Bez razlike između skupina Značajno skraćeno u intervencijskoj skupini (p=0.029) Bez razlike između skupina Značajno smanjen u intervencijskoj skupini (p=0.048). Bolesnici koji su imali prolongiranu rSO_2 desaturaciju imali su tendenciju znatno češćeg MOMM (33% prema 7%, p=0.070)	Bolesnici nisu pregledani prije operacije u pogledu postojanja bolesti karotidnih arterija. Skupine su komparabilne. U intervencijskoj skupini značajno se češće upotrebljavao aprotinin. Nije se učinila procjena neurološkog niti kognitivnog ishoda.

Slater i sur. (2009), Ann Thorac Surg, SAD Prospektivna randomizirana studija (razina dokaza 1b)	240 CABG bolesnika nadzirano je moždanom (rSO_2) oksimetrijom Intervencijska skupina (n=125): ako je rSO_2 pala ispod 20% od bazalne vrijednosti poduzimale su se standardizirane intervencije radi održavanja rSO_2 iznad tih vrijednosti	Velike poslijeoperacijske komplikacije (moždani udar, infarkt miokarda, bubrežno zatajenje, reoperacija) Učestalost kognitivnog poremećaja	Bez statistički značajne razlike među skupinama Bez statistički značajne razlike između intervencijske (58%) i kontrolne (61%) skupine.	Bolesnici s neuropsihijatrijskim problemima prije operacije nisu uključeni u studiju. Uključeni su samo CABG bolesnici operirani uz upotrebu izvantjelesnog krvotoka. Obje skupine su imale slične parametre prije operacije.
	Kontrolna skupina (n=115): rSO_2 je mjeren, ali vrijednosti nisu bile vidljive te se nisu poduzimale nikakve intervencije radi održavanja rSO_2. Kognitivni testovi su učinjeni prije operacije, prije otpusta i 3 mjeseca nakon operacije	Višestruka logistička regresija – prediktori poslijeoperacijskog kognitivnog poremećaja Višestruka logistička regresija - prediktori prolongiranog boravka u bolnici (> 6 dana)	Prolongirana rSO_2 desaturacija i pušenje. Niži rizik kod bolesnika s bubrežnim zatajenjem prije operacije Prolongirana rSO_2 desaturacija, starija životna dob i bolesnici s poslijeoperacijskim kognitivnim poremećajem	Svi bolesnici su rutinski nadzirani sa TEE te je pregledana aorta radi evaluacije ateromatoznih promjena

1.5.1.4. Cerebralna oksimetrija za karotidnu endarterektomiju i u druge svrhe

Za vrijeme karotidne endarterektomije postavljanje kleme na unutarnju karotidnu arteriju može uzrokovati ishemiju mozga kod bolesnika sa slabijim kolateralnim protokom krvi pri čemu stopa perioperacijskog moždanog udara doseže 5% (156). Još uvijek nije prihvaćena granična vrijednost pada rSO_2 kod koje je potrebno upotrijebiti premosnicu (shunt) za vrijeme dok je postavljena stezaljka na karotidnoj arteriji, s ciljem da se izbjegnu ishemija mozga i neurološke komplikacije (174,175).

NIRS se osim za praćenje cerebralne perfuzije tijekom kardijalnih i vaskularnih operacija može koristiti i za nadzor tijekom abdominalnih operacija (176,177), liječenja šoka (178,179), traume (180,181), neurokirurgije (182,183) te za praćenje periferne perfuzije (184).

1.5.1.5. Protokol održavanja rSO_2 i sprječavanja cerebralne desaturacije

U idealnim uvjetima, bazalne vrijednosti rSO_2 trebaju se odrediti kod budnog bolesnika koji udiše kisik putem nazalnog katetera. Pod pojmom cerebralne desaturacije tijekom nadziranja, podrazumijeva se vrijednost rSO_2 koja je niža za 20% od bazalne vrijednosti odnosno pad apsolutne vrijednosti rSO_2 ispod 50%. S ciljem sprječavanja rSO_2 desaturacije razvijen je protokol održavanja ravnoteže između dostave i potrošnje kisika u mozgu. Taj protokol obuhvaća rješavanje eventualne mehaničke opstrukcije protoka krvi kroz mozak, povećavanje srednjeg arterijskog tlaka, normalizaciju sistemske oksigenacije i parcijalnog tlaka CO_2 u arterijskoj krvi, optimalizaciju razine hemoglobina i kardijalne funkcije te mjere za smanjenje potrošnje kisika u mozgu (153).

Mehanička opstrukcija

Pomak vrha aortalne kanile u desni brahiocefalični trunkus za vrijeme izvantjelesnog krvotoka može uzrokovati hiperemiju desne strane mozga te nagli pad rSO_2 u kontralateralnoj strani mozga, sa mogućim neurološkim oštećenjem ako se problem ne riješi. Ova situacija je češća u kardijalnoj kongenitalnoj kirurgiji (185). Neprepoznata opstrukcija venskog protoka krvi iz mozga zbog dislokacije srca ili venske kanile tijekom izvantjelesnog krvotoka može otežati cerebralnu perfuziju (186). Zbog spomenutih mogućnosti opstrukcije protoka krvi kroz mozak potrebno je prije svega provjeriti položaj glave i kanila tijekom izvantjelesnog krvotoka.

Povećavanje srednjeg arterijskog tlaka

Učestalost cerebrovaskularne bolesti kod kardiokirurških bolesnika vrlo je visoka (čak do 50%), ali je njena prisutnost često neprepoznata. Zbog toga je održavanje cerebralnog perfuzijskog tlaka kod tih bolesnika od velike važnosti radi izbjegavanja hipoperfuzije kao posljedice oštećenja autoregulacije. U slučaju pada rSO_2 cilj je održati vrijednost srednjeg arterijskog tlaka unutar 15% od bazalnih vrijednosti kod budnog bolesnika pa je potrebna upotreba vazopresora kod pada tlaka ispod navedenih vrijednosti.

Normalizacija sistemske oksigenacije i $PaCO_2$

Ako prijašnje mjere nisu dovele do povećanja rSO_2, a postoji niža sistemska saturacija krvi kisikom (SpO_2), tada je sljedeći korak u algoritmu povećanje FiO_2. Time će se povećati arterijski sadržaj kisika u krvi koji se dostavlja u mozak. Jedna od tri najčešće intervencije za održavanje rSO_2 je normalizacija vrijednosti pCO_2 (166). Naime hipokapnija značajno utječe na smanjenje protoka krvi kroz mozak dok hiperkapnija ima obrnuti učinak. U tom kontekstu najčešći periodi

pada rSO_2 tijekom kardiokirurškog zahvata su nakon indukcije u anesteziju zbog hiperventilacije i tijekom ponovnog zagrijavanja pri kraju izvantjelesnog krvotoka. Poduzimanje mjera da bi povisili pCO_2 dovodi do povećanja protoka krvi kroz mozak i posljedičnog povećanja rSO_2.

Optimalizacija razine hemoglobina i kardijalne funkcije

Smanjenje koncentracije hemoglobina dovodi do smanjenja ukupnog sadržaja kisika u krvi što može dovesti do pada rSO_2. Najčešće se ova situacija vidi prilikom započinjanja izvantjelesnog krvotoka zbog hemodilucije, u kombinaciji s padom srednjeg arterijskog tlaka zbog smanjenja viskoznosti krvi. Transfuzija je indicirana kada dođe do pada rSO_2 koji se ne može suzbiti drugim mjerama, a vrijednost hematokrita je ispod 22%.

Povećavanje protoka krvi tijekom izvantjelesnog krvotoka je jedna od opcija za povećanje rSO_2, dok će nakon izvantjelesnog krvotoka na poboljšanje perfuzije mozga i povećanje rSO_2 utjecati optimalizacija srčanog punjenja i kontraktilnosti (inotropi) (187).

Smanjenje metaboličkih potreba mozga za kisikom ($CMRO_2$)

Zagrijavanje prije odvajanja bolesnika od izvantjelesnog krvotoka može uzrokovati hipertermiju s posljedičnim povećanjem potrošnje kisika u mozgu, što treba naročito izbjegavati, a u slučaju povišenja tjelesne temperature poduzeti mjere hlađenja mozga (128). Produbljivanje anestezije smanjit će metaboličke potrebe mozga za kisikom pa je i to jedna od opcija za poboljšanje rSO_2 (166).

1.6. Psihometrijska testiranja

Psihometrijska ispitivanja su neka vrsta proširenog neurološkog pregleda sa većim naglaskom na više kortikalne funkcije mozga, koja testiraju memoriju, pažnju, videospacijalnu sposobnost i motoričku brzinu te pružaju mogućnost detekcije suptilnih poremećaja kognitivnih funkcija nakon kardiokirurškog zahvata. Ta testiranja idealna su i u praćenju bolesnika prije i poslije nekog terapijskog postupka pa pomoću takvih metoda možemo ustanoviti postoji li učinak tog postupka na kognitivne funkcije (119,188,189).

Međutim, još ne postoji zlatni standard koji test ili grupu testova upotrijebiti, koje je optimalno vrijeme za primjenu testa u kardijalnoj kirurgiji te kojom metodom analizirati podatke. Šire je prihvaćeno da je bolje upotrijebiti više testova istovremeno, ali to produljuje vrijeme potrebno za administraciju i vjerojatnost da neki bolesnici neće moći riješiti sve testove.

Konsenzus konferencija o neuropsihologijskom testiranju u kardijalnoj kirurgiji održana 1995. godine predložila je minimum kognitivnih testova koje treba učiniti i način definiranja kognitivnog

poremećaja. Uzeto je u obzir vrijeme koje je potrebno da bi se učinilo testiranje i izbjeglo preveliko zamaranje bolesnika (190,191). Premda je predložena baterija testova dobro prihvaćena, niti ona nije oslobođena utjecaja različitih čimbenika (engl. *bias*) najviše zbog dugotrajnosti testiranja što dovodi do pada pažnje, vizualnog deficita i utjecaja na psihomotornu funkciju. Također je važna razina edukacije i motiviranost bolesnika. Naravno da veća baterija testova zahtijeva i znatniji angažman zdravstvenog osoblja i dostupnost prostornih kapaciteta da bi se izbjegao pad pažnje i prekidanje ukoliko se testiranje obavlja u neadekvatnim uvjetima.

U većini studija, analitičke metode za određivanje individualnog poslijeoperacijskog kognitivnog poremećaja su odstupanje kontrolnog testiranja za više od 20% ili jedne standardne devijacije u odnosu na vrijednosti prijeoperacijskog testiranja. Te metode su prihvaćene na spomenutoj konferenciji o neuropsihologijskom testiranju u kardijalnoj kirurgiji. Na taj način za svakog pojedinog bolesnika postoji dihotomni ishod kognitivnog testa. Zamjerka ovoj statističkoj metodi je statistička pojava regresije prema srednjoj vrijednosti koja se može izbjeći u istraživanjima koja imaju kontrolnu grupu, jer će i utjecaj regresije prema srednjoj vrijednosti kao i učinak učenja biti jednaki u obje grupe te je eventualno utvrđena razlika između skupina stvarna (82,188,191,192).

Poglavlje 2

CILJEVI

Ciljevi istraživanja bili su slijedeći:

- utvrditi učestalost kognitivnih poremećaja kod bolesnika podvrgnutih kirurškoj revaskularizaciji srca primjenom standardiziranih psihometrijskih testova

- utvrditi da li bolesnici kod kojih se primjenjuje nadzor cerebralnom oksimetrijom putem INVOS sustava i vrijednosti rSO_2 održavaju iznad 80% od bazalne vrijednosti, imaju manju učestalost kognitivnih poremećaja u odnosu na kontrolnu skupinu

- pratiti učestalost ostalih neuroloških događaja (letalni moždani udar, koma, žarišni neurološki ispadi, delirij) i utvrditi eventualnu razliku između INVOS i kontrolne skupine

- utvrditi da li bolesnici kod kojih se INVOS metodom rSO_2 održava iznad 80% od bazalne vrijednosti imaju manju učestalost perioperativnih komplikacija (infarkt miokarda, aritmije, potreba za produženom ventilacijom, potreba za dijalizom, infekcija rane, dužina boravka u jedinici intenzivnog liječenja i u bolnici)

- utvrditi rizične čimbenike za razvoj kognitivnih poremećaja nakon kirurške revaskularizacije srca

- utvrditi rizične čimbenike za nastup moždane rSO_2 desaturacije

- ustanoviti da li postoji razlika u ishodu bolesnika sa i bez prolongirane cerebralne rSO_2 desaturacije

- utvrditi da li je prolongirana cerebralna rSO_2 desaturacija rizičan čimbenik poslijeoperacijskog poremećaja kognitivnih funkcija

Poglavlje 3

HIPOTEZA

Intraoperativno praćenje cerebralne oksimetrije INVOS metodom i održavanje vrijednosti rSO_2 iznad 80% od bazalne vrijednosti poboljšat će kognitivni ishod bolesnika podvrgnutih kirurškoj revaskularizaciji miokarda uz primjenu izvantjelesnog krvotoka.

Poglavlje 4

ISPITANICI I METODE

Podaci za ovo istraživanje prikupljani su u Klinici za kardijalnu kirurgiju i Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra "Zagreb", u razdoblju od lipnja 2009. do rujna 2010. godine. Studija je odobrena od strane Etičkog povjerenstva KBC "Zagreb" i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Istraživanje je provedeno na uzorku od 200 bolesnika podvrgnutih kirurškoj revaskularizaciji miokarda uz primjenu izvantjelesnog krvotoka. Po dizajnu studija je randomizirana, prospektivna i dvostruko slijepa. U studiju su uključeni bolesnici između 40 i 80 godina starosti koji su pristali sudjelovati u studiji i potpisali informirani pristanak. Iz studije su isključeni bolesnici s anamnezom moždanog udara, psihijatrijski bolesnici i bolesnici sa značajnom stenozom karotidnih arterija. Također u studiju nisu bili uključeni hitni bolesnici, bolesnici u teškom općem prijeoperacijskom stanju, oni koji su podvrgnuti reoperaciji, oni s teže oštećenom srčanom funkcijom što podrazumijeva istisnu frakciju ventrikula manju od 25% i kongestivno zatajenje srca (NYHA III/IV), bolesnici s bubrežnim zatajenjem na dijalizi ili težim sistemskim oboljenjem.

4.1. Operacijski protokol

Svi pacijenti bili su podvrgnuti jednakom anesteziološkom postupku. U premedikaciji pacijenti su dobili morfin 0.1 mg/kg i.m. Uvod u anesteziju sastojao se od midazolama 0.1 mg/kg, hipnomidata 0.2 mg/kg, fentanila 5 mcg/kg i pankuronija 0.1 mg /kg. Nakon intubacije anestezija se održavala kontinuiranom infuzijom sufentanila 0.8 mcg/kg/h, propofolom 5 mg/kg/h (samo za vrijeme izvantjelesnog krvotoka), sevofluranom 0.5-2 minimalne alveolarne koncentracije (MAC) i pankuronijem 2 mg kada je bilo potrebno. Minutna ventilacija je podešena tako da se parcijalni tlak CO_2 održava između 4.5 i 6 kPa uz FiO_2 0.5. Prije uvoda u anesteziju postavljen je arterijski kateter za invazivno mjerenje tlaka, a nakon uvoda u anesteziju u plućnu arteriju je postavljen termodilucijski Swan-Ganz kateter za mjerenje hemodinamike te centralni venski kateter u unutrašnju jugularnu venu. Svi bolesnici nadzirani su standardnim monitoringom (opće-prihvaćeni i regulativom predviđeni nadzor) u kardijalnoj kirurgiji koji podrazumijeva: kontinuirano praćenje EKG-a te parametara hemodinamike pomoću arterijskog katetera, Swan-Ganz katetera i centralnog venskog katetera, kontinuirano nadziranje saturacije arterijske krvi kisikom pomoću puls oksimetra te drugih parametara ventilacije dobivenih putem aparata za strojnu ventilaciju,

praćenje tjelesne temperature, praćenje satne diureze, a prema mogućnosti i ultrazvučno praćenje rada srca sondom postavljenom u jednjak (transezofagijski ultrazvuk). Hemodinamska mjerenja termodilucijskom tehnikom učinjena su nakon postavljanja Swan-Ganz katetera, nakon završetka izvantjelesnog krvotoka, po dolasku u JIL i 24 sata nakon operacije. Tijekom operacije i u JIL-u korišteni su inotropni lijekovi da bi se održao indeks minutnog obujma srca jednak ili veći od 2 l/min/m^2 i sistolički tlak veći od 90 mmHg, ali tek nakon što su podešeni parametri preload-a i afterload-a. Prvi inotropni lijek izbora bio je dobutamin. Tijekom operacije i u JIL-u nije primjenjivan niti jedan modalitet nadzora neurološke funkcije (osim cerebralne oksimetrije u INVOS skupini tijekom operacije, što je objašnjeno u nastavku teksta). BIS (bispektralni indeks) nadzor za mjerenje dubine anestezije nije korišten.

Izvantjelesni krvotok se provodio uz primjenu nepulsativne roler pumpe tipa Stöckert SIII (Stöckert, Munich, Germany) i uz upotrebu integriranog membranskog oksigenatora Medtronic Affinity Trillium (Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Sustav je bio ispunjen s 1000 ml Infusol-a, 500 ml 6% Haes-steril-a i 200 ml 20% manitola, uz primjenu 5000 i.j. heparina. Sustavna heparinizacija provedena je s heparinom 400 i.j./kg i.v., a nakon završetka izvantjelesnog krvotoka konvertirala se protaminom. Nakon postavljanja aortalne kanile i dvostupanjske venske kanile uspostavljen je izvantjelesni krvotok uz protok od 2-2.4 l/min/m^2 u normotermiji te 1.8 l/min/m^2 u hipotermiji do 28ºC, uz održavanje hematokrita iznad 22%, srednjeg arterijskog tlaka višeg od 60 mmHg i parcijalnog tlaka CO_2 između 4.5 i 6 kPA primjenjujući alfa-stat tehniku. Za vrijeme ishemije srca (postavljene aortalne stezaljke) korištena je krvna kardioplegija u omjeru 4:1 = krv:kardioplegijska otopina (Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb, Hrvatska). Većinom je primjenjivana tehnika jednokratnog postavljanja aortalne stezaljke ("single clamp" tehnika). Hladna indukcija trajala je 3-5 minuta uz protok od 300 ml/min i tlak 100-150 mmHg. Hladna reinfuzija ponavljala se svakih 15 minuta u trajanju od 2 minute. Primjenjivala se retrogradna kardioplegija.

Tijekom operacije praćeni su sljedeći parametri: broj postavljenih koronarnih premosnica, trajanje izvantjelesnog krvotoka, ishemije srca i trajanje operacije, indeks minutnog volumena srca prije i nakon izvantjelesnog krvotoka, količina koncentrata eritrocita ordiniranih tijekom i nakon izvantjelesnog krvotoka, broj bolesnika koji je zahtijevao inotropnu potporu i parametri dobiveni mjerenjem cerebralnom oksimetrijom (rSO_2).

4.2. Poslijeoperacijsko liječenje i ishod

U poslijeoperacijskom razdoblju bilježile su se eventualne komplikacije. EKG je snimljen kod svih bolesnika prije operacije, odmah nakon dolaska u JIL i svakoga poslijeoperacijskog dana u JIL-u. Svi bolesnici su praćeni telemetrijom u poslijeoperacijskom boravku na odjelu te je bilježena pojava atrijske fibrilacije za sve bolesnike od dolaska u JIL do otpusta iz bolnice. Vrijednosti troponina T mjerene su odmah po dolasku u JIL te prvog i drugog poslijeoperacijskog dana. Perioperativni infarkt miokarda definiran je kao postojanje novih promjena u EKG-u (Q zubci, novonastali blok lijeve grane) praćenih porastom troponina T na vrijednosti više od 1 ng/ml. Kod svih bolesnika je praćena neurološka funkcija poslije operacije te je zabilježena pojava kome, stupora, moždanog udara i delirija. Koma je definirana kao duboko stanje nesvijesti bez odgovora na verbalni poziv, bol ili bilo koji drugi podražaj. Stupor je definiran kao stanje nesvijesti iz kojeg je bolesnika moguće probuditi samo jakim fizičkim podražajem. Moždani udar je definiran kao sindrom karakteriziran akutnim nastankom žarišnog neurološkog poremećaja koji traje dulje od 24 sata. Delirij (encefalopatija) je karakteriziran postojanjem konfuzije, agitacije, dezorijentacije, smanjene živahnosti, poremećaja spavanja, ali bez očitog žarišnog neurološkog deficita. Tijekom poslijeoperacijskog razdoblja bilježene su i komplikacije glavnih organskih sustava, trajanje intenzivnog liječenja i trajanje hospitalizacije. Trajanje strojne ventilacije računalo se od trenutka dolaska u JIL do trenutka ekstubacije. Respiratorno zatajenje je definirano kao potreba za strojnom ventilacijom dužom od 48 sati. Infekcija je definirana kao klinički manifestna i mikrobiološki dokazana infekcija koja zahtijeva antibiotsku terapiju. Zabilježena je pojava akutnog bubrežnog zatajenja sa potrebom liječenja dijalizom. Trajanje liječenja u JIL-u računalo se od trenutka dolaska u JIL do otpusta na kardiokirurški odjel. Prije odlaska na odjel bolesnici su bili ekstubirani, stabilnih vitalnih parametara i bez inotropne potpore. Bolesnici borave na našem kardiokirurškom odjelu do 7 dana nakon operacije, a potreba prolongirane hospitalizacije dulje od 7 dana bilježena je za svakog bolesnika. Kriteriji za otpust bolesnika podrazumijevali su stabilan ritam rada srca, tjelesnu temperaturu nižu od 37 °C, dobro zacijeljenu ranu i perifernu saturaciju kisikom veću od 90% na sobnom zraku. Logistička vrijednost EuroSCORE-a je izračunata za sve bolesnike prilikom prijema na operaciju. EuroSCORE je jednostavan i objektivan bodovni sustav za procjenu rizika kardijalne operacije (193). SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) vrijednosti računale su se u trenutku prijema u JIL i otpusta iz JIL-a. SAPS II je bodovni sustav ozbiljnosti bolesnikovog stanja za bolesnike primljene u JIL (194). Kod svih bolesnika starijih od 65 godina i dijabetičara starijih od 60 godina rutinski je prije operacije učinjen Doppler karotidnih arterija.

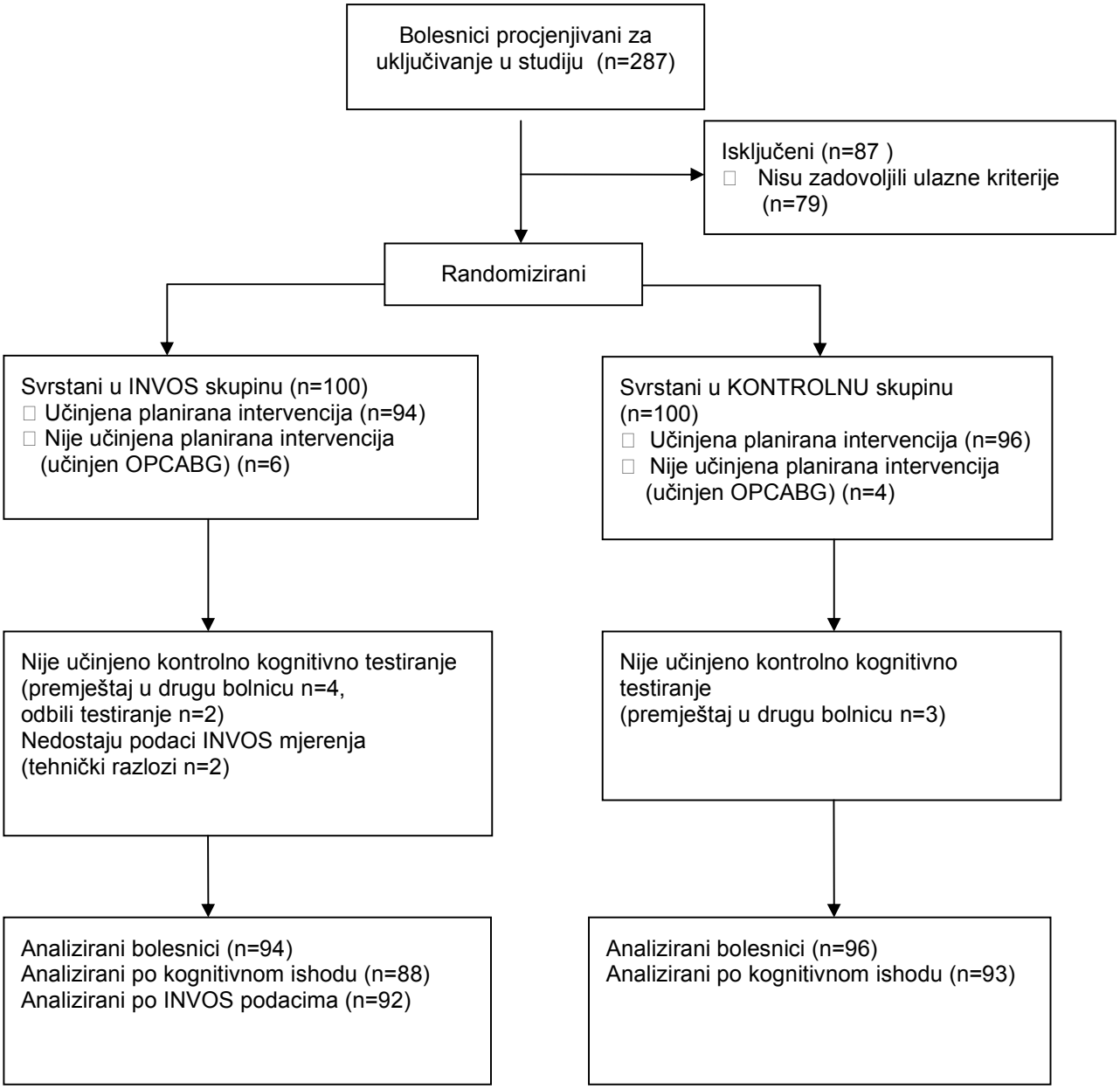
4.3. Postupak randomizacije

Bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine – INVOS i kontrolnu skupinu, a njihovo uvrštavanje u pojedinu skupinu izvršeno je slučajnim odabirom (randomizacijom). Nakon što su pristali sudjelovati u studiji, svakom bolesniku se prema redoslijedu dolaska pridružila zatvorena koverta koja je otvorena u operacijskoj sali i tek tada je anesteziolog utvrdio u koju skupinu bolesnik pripada. Redoslijed uvrštavanja u pojedinu skupinu utvrđen je generatorom slučajnih brojeva. Anesteziolog koji je u operacijskoj sali bio zadužen za vođenje anestezije i intervencijskog protokola za održavanje cerebralne oksigenacije, nije bio uključen u sakupljanje podataka niti je imao uvid u ishode rezultata psihometrijskih testiranja ni za jednog bolesnika. Liječnici koji su sudjelovali u psihometrijskim testiranjima bolesnika nisu imali uvid u podatak u koju je skupinu randomizacijom uvršten bolesnik, a bolesnici također nisu znali kojoj su skupini dodijeljeni. Kod 100 bolesnika tijekom operacije se uz standardni nadzor pratila i cerebralna oksigenacija (rSO_2) primjenom sustava INVOS 5100 te se u slučaju pada rSO_2 interveniralo standardiziranim postupcima radi održavanja oksigenacije unutar referentnih vrijednosti (objašnjenje protokola u daljnjem tekstu).

Kontrolnu skupinu je činilo 100 bolesnika kod kojih je primijenjen standardni nadzor bez praćenja cerebralne oksimetrije.

Slika 2 pokazuje dijagram uključivanja, randomizacije i analize bolesnika.

Slika 2 Dijagram uključivanja, randomizacije i analize bolesnika



4.4. Cerebralna oksimetrija

U INVOS skupini bolesnici su nadzirani cerebralnom oksimetrijom pomoću INVOS sustava (INVOS 5100C, Somanetics Corp, Troy, MI, USA). INVOS sustav koristi blisku infracrvenu spektroskopiju (NIRS) za neinvazivno i kontinuirano praćenje promjena saturacije moždanog tkiva kisikom. Po dolasku u operacijsku salu postavljene su čeone elektrode za cerebralnu oksimetriju obostrano u području fronto-temporalnog područja te su bolesnici udisali kisik putem nazalne kanile protoka 6 l/min. Nakon 1-3 minute od postavljanja elektroda, kako se vrijednost rSO_2 stabilizirala, određena je njezina bazalna vrijednost. Bazalna vrijednost i intraoperativne vrijednosti rSO_2 praćene su na monitoru i pohranjivane na prenosivoj memoriji tijekom cijele operacije. Protokol postupaka u slučaju pada rSO_2 za više od 20% od bazalne vrijednosti tijekom operacije obuhvaćao je: provjeru položaja glave i kanila postavljenih u srce tijekom izvantjelesnog krvotoka radi kontrole mehaničke opstrukcije protoka krvi; u slučaju pada $PaCO_2$ ispod 4.5 kPa smanjivala se frekvencija na mehaničkoj ventilaciji do postizanja $PaCO_2$ vrijednosti do 6 kPa, a tijekom izvantjelesnog krvotoka smanjivao se protok svježih plinova da bi se postigla zadovoljavajuća vrijednost $PaCO_2$; kada je srednji arterijski tlak (MAP) bio manji od 60 mmHg primjenjivao se noradrenalin da se postigne MAP iznad 60 mmHg prateći učinak do MAP-a od 80 mmHg, dok se kod hipertoničara i dijabetičara pokušavalo održavati MAP unutar 15% od bazalne vrijednosti; u slučaju porasta jugularnog centralnog venskog tlaka (CVP) iznad 10 mmHg za vrijeme izvantjelesnog krvotoka pokušalo se repozicionirati srce ili održavati MAP tako da perfuzijski tlak mozga (MAP-CVP) bude viši od 50 mmHg; indeks minutnog obujma srca održavao se iznad 2.0 $l/m^2/min$ kad god je to bilo moguće održavanjem primjerenog preloada i afterloada te povećanjem protoka tijekom izvantjelesnog krvotoka i inotropima; FiO_2 se po potrebi povisivao dok nije postignuta zadovoljavajuća periferna tkivna saturacija kisikom (SpO_2) i zadovoljavajuća cerebralna saturacija (rSO_2); potrošnja kisika u mozgu ($CMRO_2$) smanjivala se produbljivanjem anestezije ili hlađenjem u slučaju hipertermije; u slučaju pada hematokrita ispod 22% primjenjivala se transfuzija koncentrata eritrocita. Redoslijed primjenjivanih intervencija određen je prema odluci anesteziologa ovisno o procjeni stupnja odstupanja određenog parametra od normalnih vrijednosti.

Nakon operacije obrađivale su se vrijednosti rSO_2 pohranjene tijekom operacije na prenosivoj memoriji. Za svakog bolesnika izračunata je površina ispod krivulje (AUC - area under the curve) za pad desaturacije ispod 20% od bazalne vrijednosti ($rSO_{2\ AUC<20\%\ bazalne}$), ispod 50% apsolutne vrijednosti ($rSO_{2\ AUC<50\%\ apsolutne}$) i ispod 40% apsolutne vrijednosti ($rSO_{2\ AUC<40\%\ apsolutne}$). Vrijednost površine ispod krivulje obuhvaća i dubinu i trajanje desaturacije ispod ovih graničnih vrijednosti pa je izražena u minutama %.

U INVOS skupini učinjena je još i analiza s ciljem da se ustanovi postoji li razlika u karakteristikama bolesnika, operacijskim parametrima ili kliničkom ishodu između skupine bolesnika kod koje je uočeno značajno produženo trajanje rSO_2 desaturacije i onih bez značajne rSO_2 desaturacije. rSO_2 desaturacija je definirana kao vrijednost $rSO_{2\ AUC<20\%\ bazalne\ vrijednosti}$ veća od 150 min% odnosno vrijednost $rSO_{2\ AUC<50\%\ apsolutne\ vrijednosti}$ veća od 50 min%.

4.5. Način provođenja psihometrijskih testiranja

U obje skupine bolesnika su prije operacije i sedam dana poslije operacije procjenjivane kognitivne funkcije primjenom standardiziranih kognitivnih testova (Mini Mental State Examination - MMSE, Color Trails Test (Trail 1) – CTT 1, Grooved Pegboard Test – GP test). MMSE je lako izvediv i široko primjenjivan test dok su CTT 1 i GP preporučeni testovi za utvrđivanje poslijeoperacijskih neurokognitivnih poremećaja na Konsenzusu o neuropsihologijskom testiranju u kardijalnoj kirurgiji održanom 1995. godine (190).

Iako se preporuča učiniti i dodatno ispitivanje kognitivnih funkcija nekoliko mjeseci nakon operacije, u ovoj studiji smo ga izostavili na osnovi iskustva o lošem odazivu bolesnika na kontrolna testiranja (195) i činjenice da će se učinak održavanja cerebralne oksigenacije INVOS metodom najbolje odraziti u ranom testiranju. Naime proces starenja, pridružene bolesti te drugi čimbenici mogu imati znatno veći utjecaj na takva kasnija testiranja neurokognitivnih funkcija nego sama primjena INVOS-a tijekom operacije.

Mini-Mental Test (MMSE) je psihometrijski test kojim je moguće tijekom desetak minuta dobiti osnovne podatke o orijentaciji bolesnika u vremenu i prostoru, pamćenju osnovnih pojmova, sposobnosti osnovnih računskih operacija, pisanja, čitanja, precrtavanja malo složenijih geometrijskih likova itd. Ovaj test je prikladan za svakodnevnu praksu, no za finu analizu diskretnih kognitivnih ispada koriste se danas i daleko složeniji neuropsihološki testovi, kojima otkrivamo već i početne promjene kognitivnog funkcioniranja. Maksimalni rezultat koji bolesnik može ostvariti iznosi 30 bodova.

Color Trail Test 1 (CTT 1) mjeri pažnju, vizualnu percepciju te sposobnost sekvencioniranja. To je test mentalne fleksibilnosti i brzine koji zahtijeva od bolesnika da što prije poveže seriju numeriranih krugova u rozoj i žutoj boji. Ispitanik olovkom redom povezuje razbacane krugove numerirane od 1 do 25. Ispitivač bilježi vrijeme u sekundama potrebno za izvršenje testa.

Grooved-Pegboard test (GP test) evaluira postojanje lateralizacije zbog ozljede mozga. Sastoji se od 25 utora koji su nasumce pozicionirani i u koje treba umetnuti kliniće. Kliniće je potrebno rotirati da bi se postavili u utore. Test zahtijeva kompleksnu vizualno-motoričku koordinaciju. Ispitivač mjeri vrijeme potrebno za izvršenje testa.

Poslijeoperacijski poremećaj kognitivnih funkcija definiran je kao pogoršanje rezultata u jednom ili više testova: smanjenje MMSE rezultata za tri ili više bodova u odnosu na vrijednost prije operacije ili produljenje vremena potrebnog za izvršenje CTT 1 i GP testova za više od 20% i jednu standardnu devijaciju u odnosu na vrijednosti prije operacije. Prema toj definiciji, za svakog je bolesnika u istraživanju utvrđen kognitivni ishod odnosno da li ima ili nema kognitivni poremećaj (dihotomni ishod). Također je analizirana i razlika u kognitivnom ishodu između INVOS i kontrolne skupine prema vrijednostima rezultata svakog pojedinog testiranja u skupini (Studentov t-test). Prema dihotomnom kognitivnom ishodu bolesnici su zatim podijeljeni u dvije skupine – sa i bez kognitivnog poremećaja, koje su nadalje analizirane prema prijeoperacijskim, poslijeoperacijskim i parametrima tijekom operacije.

4.6. Statistička obrada podataka

Veličina uzorka određena je na osnovi pretpostavke o 50% učestalosti kognitivnih poremećaja nakon kardiokirurških zahvata te mogućem smanjenju učestalosti na 30% uz primjenu cerebralne oksimetrije. Uz $\alpha=0.05$ i $\beta=0.2$ bilo je potrebno uključiti ukupno 180 bolesnika. Računajući na mogućnost dobivanja nepotpunih podataka, u studiju je uključeno ukupno 200 bolesnika.

Za sve analizirane varijable učinjena je deskriptivna statistička obrada. Kontinuirani podaci su prikazani kao srednja vrijednost i standardna devijacija ($\bar{x}\pm SD$). Kategorijske varijable su prikazane kao broj frekvencije i kao postotak [N (%)]. Za sve statističke analize pogreška tipa I od 5% se smatrala statistički značajnom.

Za analizu kvalitativnih obilježja upotrijebljen je x^2 test (ili po potrebi Fisherov egzaktni test).

Za usporedbu kontinuiranih obilježja dvije analizirane skupine korišten je primjereni statistički test u ovisnosti o raspodjeli (distribuciji) izmjerenih varijabli. Ukoliko varijable nisu zadovoljavale pretpostavku za upotrebu parametrijskog statističkog testa (Studentov t-test), primjenjivao se primjereni neparametrijski test (Mann-Whitney U-test).

Za analizu utjecaja različitih čimbenika na ishod pojedinog kognitivnog testa koristila se višestruka regresija (sa "stepwise" procedurom).

Za analizu rizičnih čimbenika za razvoj kognitivnih poremećaja upotrijebljena je logistička regresija.

Za sve statističke analize korišteni su Statistica 7.1 i SAS 8.2 programi.

Poglavlje 5

REZULTATI

Ukupno 200 bolesnika procijenjeno je podobnima za uključivanje u istraživanje te su randomizirani u dvije skupine, a konačno su analizirani podaci 94 bolesnika iz INVOS i 96 bolesnika iz kontrolne skupine (Slika 2). Podaci koji se odnose na prijeoperacijske karakteristike bolesnika (Tablica 2) pokazuju da nema statistički značajne razlike između INVOS i kontrolne skupine prema dobi, spolu, EuroSCORE-u, ejekcijskoj frakciji, godinama školovanja, broju aktualnih i bivših pušača te prema uzimanju kardioselektivnih lijekova. Prema pridruženim bolestima također nema statistički značajne razlike osim kronične opstruktivne bolesti pluća koja je zastupljenija u INVOS skupini (p=0.018).

Tablica 2 Prijeoperacijske karakteristike bolesnika za INVOS i kontrolnu skupinu

Varijabla	**INVOS skupina** N = 94	**Kontrolna skupina** N = 96	**p**
Dob - godine	61.9 ±7.1	63.4 ± 8.8	0.177
Ženski spol – broj bolesnica (%)	19 (20)	23 (24)	0.655
EuroSCORE - %	2.2 ± 1.7	2.4 ± 1.7	0.282
EF - %	56 ± 9.7	56 ± 9.9	0.765
Godine školovanja	11.3 ± 3.4	11.2 ± 3.2	0.811
Komorbiditeti – broj bolesnika (%)			
Diabetes mellitus	28 (30)	33 (34)	0.602
Hipertenzija	79 (84)	85 (88)	0.367
IM < 1 mjesec	8 (9)	12 (13)	0.370
KOBP	8 (9)	1 (1)	**0.018**
Atrijska fibrilacija	4 (4)	5 (5)	0.757
Opstrukcija perifernih krvnih žila	7 (7)	4 (4)	0.369

Bubrežna insuficijencija	2 (2)	1 (1)	0.619
Aktualni pušači – broj bolesnika (%)	28 (31)	26 (29)	0.782
Bivši pušači – broj bolesnika (%)	26 (28)	23 (26)	0.648
Lijekovi – broj bolesnika (%)			
β - blokatori	84 (89)	80 (83)	0.227
ACE inhibitori	74 (79)	79 (82)	0.535
Blokatori Ca^{2+} kanala	32 (34)	29 (30)	0.571
Antilipemici	84 (89)	81 (84)	0.309
Učinjen Doppler karotida – broj bolesnika (%)	67 (71)	70 (73)	0.801

Podaci prikupljani tijekom operacije (Tablica 3) pokazuju podjednako vrijeme trajanja izvantjelesnog krvotoka, ishemije srca i operacije, indeksa minutnog obujma srca prije i poslije izvantjelesnog krvotoka, kao i potrebe za inotropnom farmakoterapijom u INVOS i u kontrolnoj skupini. Broj bolesnika kod kojih je primijenjena tehnika jednokratnog postavljanja stezaljke ("single clamp" tehnika) nije se pokazao statistički značajno različit između skupina. Podaci tijekom operacije pokazuju da postoji granična statistička razlika između skupina prema potrošnji koncentrata eritrocita tijekom izvantjelesnog krvotoka (p=0.056) i nakon izvantjelesnog krvotoka (p=0.055), s napomenom da je tijekom izvantjelesnog krvotoka postojala veća potrošnja u INVOS skupini, a nakon izvantjelesnog krvotoka u kontrolnoj skupini. Postotak bolesnika koji nisu dobili koncentrate eritrocita tijekom operacije, odnosno onih koji ih uopće nisu dobili tijekom liječenja, nije se statistički značajno razlikovao.

Tablica 3 Podaci tijekom operacije za INVOS i kontrolnu skupinu

Varijabla	INVOS skupina N = 94	Kontrolna skupina N = 96	p
Broj premosnica	2.5 ± 0.6	2.6 ± 0.6	0.640
Trajanje izvantjelesnog krvotoka - minute	91 ± 31	89 ± 32	0.596
Trajanje ishemije srca - minute	63 ± 23	62 ± 26	0.669
CI prije izvantjelesnog krvotoka - l/min/m^2	2.3 ± 0.4	2.3 ± 0.5	0.722
CI poslije izvantjelesnog krvotoka - l/min/m^2	2.9 ± 0.6	2.9 ± 0.6	0.928
"Single clamp" – broj bolesnika (%)	81 (86)	76 (79)	0.203
KE tijekom izvantjelesnog krvotoka – ml	265 ± 306	181 ± 283	0.056
KE nakon izvantjelesnog krvotoka – ml	130 ± 212	214 ± 294	0.055
Bez primjene KE tijekom operacije – broj bolesnika (%)	34 (36)	35 (36)	0.967
Bez primjene KE uopće - broj bolesnika (%)	17 (18)	23 (24)	0.415
Inotropi – broj bolesnika (%)	43 (46)	38 (40)	0.391

Poslijeoperacijski podaci ukazuju na podjednake vrijednosti potrošnje koncentrata eritrocita u JIL, indeksa minutnog obujma srca, koncentracije troponina T, trajanja strojne ventilacije, boravka u JIL i u bolnici te vrijednosti SAPS-a u obje promatrane skupine bolesnika. Također nije postojala statistički značajna razlika u pojavi poslijeoperacijskih komplikacija, osim statistički značajno veće učestalosti kognitivnog poremećaja u kontrolnoj skupini (p=0.002) utvrđenog primjenom standardiziranih kognitivnih testova (Tablica 4).

Tablica 4 Poslijeoperacijski podaci za INVOS i kontrolnu skupinu

Varijabla	INVOS skupina N = 94	Kontrolna skupina N = 96	p
KE u JIL – ml	234 ± 333	239 ± 317	0.913
CI – po dolasku u JIL - l/min/m^2	2.9 ± 0.5	2.9 ± 0.6	0.461
CI – nakon 24 h - l/min/m^2	3.1 ± 0.5	3.1 ± 0.5	0.648
cTnT – po dolasku u JIL – mmol	0.59 ± 0.6	0.62 ± 0.6	0.701
cTnT POD 1– mmol	1.05 ± 1.0	0.96 ± 0.9	0.529
cTnT POD 2– mmol	0.44 ± 1.3	0.68 ± 0.5	0.109
Trajanje strojne ventilacije – sati	9.7 ± 4.2	9.3 ± 4.1	0.551
Komplikacije nakon operacije – broj bolesnika (%)			
Moždani udar, koma, stupor	4 (4)	1 (1)	0.204
Delirij	8 (9)	13 (14)	0.292
Kognitivni poremećaj	*25 (28)*	*48 (52)*	***0.002***
Infarkt miokarda	7 (8)	7 (7)	0.934
Atrijska fibrilacija	21 (23)	26 (27)	0.500
Prolongirana strojna ventilacija	1 (1)	2 (2)	1.000
Dijaliza	0	1 (1)	1.000
Infekcija	17 (18)	18 (19)	0.962
Revizija	0	1	1.000
Boravak u JIL – dani	2.7 ± 6.2	1.9 ± 0.9	0.443
Boravak u bolnici dulje od 7 dana – broj bolesnika (%)	44 (49)	43 (45)	0.729
SAPS II – 1	18.9 ± 5.5	19.2 ± 5.5	0.655
SAPS II – 2	11.1 ± 3.6	11.4 ± 4.0	0.565

Broj bolesnika s kognitivnim poremećajem po pojedinom testu statistički je značajno različit za MMSE test i Grooved-Pegboard test dok se broj bolesnika za CTT test statistički značajno ne razlikuje između INVOS i kontrolne skupine (Tablica 5).

Tablica 5 Broj bolesnika s kognitivnim poremećajem po pojedinom testu i po skupinama

Kognitivni test	**INVOS skupina** N = 88	**Kontrolna skupina** N = 93	**p**
MMSE – broj bolesnika (%)	5 (6)	17 (18)	**0.012**
GP dominantna ruka – broj bolesnika (%)	14 (16)	32 (35)	**0.007**
GP nedominantna ruka – broj bolesnika (%)	16 (19)	30 (33)	**0.049**
CTT – broj bolesnika (%)	13 (15)	13 (14)	0.879

Analizom rezultata bazalnih (prijeoperacijskih) vrijednosti pojedinog kognitivnog testa utvrđeno je da među skupinama ne postoji statistički značajna razlika niti za jedan test (MMSE I p=0.137; GP I dominantna ruka p=0.884; GP I nedominantna ruka p=0.358 i CTT I p=0.231). Vrijednosti rezultata pojedinog kognitivnog testa 7 dana poslije operacije statistički se značajno razlikuju između skupina samo za MMSE test (p=0.021). Razlike između vrijednosti ishoda prije i poslije operacije među skupinama su statistički na granici značajnosti za MMSE test (p=0.054) i statistički značajne za GP test za dominantnu ruku (p=0.019) (Tablica 6).

Tablica 6 Rezultati Studentovog t-testa (ili Mann-Whitney testa) za pojedine kognitivne testove po skupinama

Kognitivni test	INVOS skupina	Kontrolna skupina	p
MMSE I – broj bodova	27.8 ± 1.7	27.4 ± 1.8	0.137
MMSE II – broj bodova	27.2 ± 1.9	26.4 ± 2.4	**0.021**
Razlika MMSE (I – II) – broj bodova	0.6 ± 1.1	1.0 ±1.7	**0.054**
GP I dominantna ruka - sekunde	96.5 ± 27.1	97.0 ± 24.7	0.884
GP II dominantna ruka - sekunde	108.3 ± 40.6	116.1 ± 38.2	0.188
Razlika GP (I – II) dominantna ruka - sekunde	- 12.2 ± 23.5	- 21.0 ± 25.8	**0.019**
GP I nedominantna ruka - sekunde	105.2 ± 33.5	105.7 ± 26.8	0.358
GP II nedominantna ruka - sekunde	121.2 ± 48.0	127.8 ± 39.6	0.315
Razlika GP (I – II) nedominantna ruka - sekunde	- 16.8 ± 26.5	- 22.3 ± 27.1	0.181
CTT I - sekunde	60.8 ± 24.8	67.6 ± 30.5	0.231
CTT II - sekunde	65.7 ± 32.6	78.2 ± 44.1	0.071
Razlika CTT (I - II) - sekunde	- 10.3 ± 33.7	- 16.2 ± 40.8	0.295

Testom parova utvrđeno je statistički značajno pogoršanje rezultata izvođenja testa sedam dana poslije operacije u odnosu na rezultate prije operacije za sve kognitivne testove (Tablica 7).

Tablica 7 Rezultati T-testa parova – razlika ishoda kognitivnih testova između vrijednosti prije i poslije operacije za sve bolesnike zajedno i po skupinama

Kognitivni test **Razlika (I – II)**	**Svi bolesnici**		**INVOS skupina**		**Kontrolna skupina**	
	$\bar{x}$ ± SD	p	$\bar{x}$ ± SD	p	$\bar{x}$ ± SD	p
MMSE (I - II)	0.8 ± 1.5	**< 0.001**	0.55 ± 1.1	**< 0.001**	1.02 ± 1.7	**< 0.001**
GPd (I - II)	-15.9 ± 27.2	**< 0.001**	-12.2 ± 25.2	**< 0.001**	-19.5 ± 28.7	**< 0.001**
GPnd (I - II)	-19.9 ± 28.4	**< 0.001**	-17.5 ± 30.3	**< 0.001**	-22.2 ± 26.4	**< 0.001**
CTT (I - II)	-7.7 ± 25.5	**< 0.001**	-5.3 ± 19.2	**0.01**	-9.9 ± 30.3	**0.002**

Višestrukom regresijom koristeći stepwise proceduru ustanovljeni su prediktori razlike između rezultata testiranja prije i poslije operacije (zavisna varijabla) za sve testove i za sve bolesnike zajedno i po grupama (Tablica 8). Nezavisne varijable uvrštene u model su: dob, spol, EuroSCORE, EF, godine školovanja, aktualni pušači, količina ukupno transfundiranih KE, vrijeme ishemije, jednokratno postavljanje aortalne stezaljke, trajanje ventilacije, SAPS II - 1 i SAPS II – 2. Uvjet za ulaz u model bila je razina značajnosti varijable od p=0.15. Za sve testove u ovom prikazu pozitivna razlika predstavlja lošiji ishod. Ako je parametar procjene pozitivan znači da promatrana varijabla utječe na lošiji ishod kontrolnog testiranja (7 dana poslije operacije) u odnosu na rezultat bazalnog (prijeoperacijskog) testiranja.

Razlika MMSE (I – II) je pozitivna u slučaju lošijeg ishoda na kontrolnom testiranju. Statistički značajan prediktor lošijeg rezultata MMSE testa za sve bolesnike zajedno i INVOS skupinu je SAPS II - 1 (u trenutku prijema u JIL), dok je u kontrolnoj skupini SAPS II – 1 varijabla ušla u model, ali nije statistički značajna. Što je vrijednost SAPS II kod prijema u JIL veća to će razlika u rezultatu biti lošija za sve bolesnike zajedno (vrijednosti SAPS II - 1 veća za 1 bod rezultirat će lošijim ishodom za 0.12 bodova) i po grupama. Zanimljivo je da je veća vrijednost EuroSCORE kod svih bolesnika (p=0.028) i u INVOS skupini (p=0.075) bila povezana sa boljim rezultatom MMSE testa poslije operacije u odnosu na bazalnu vrijednost. Također su aktualni pušači u INVOS skupini imali tendenciju boljeg rezultata kontrolnog MMSE testiranja u odnosu na

bazalno (varijabla aktualno pušenje ušla je u model, ali nije statistički značajna; p=0.126). U kontrolnoj skupini varijable koje su ušle u model, ali nisu statistički značajni prediktori lošijeg ishoda MMSE testa poslije u odnosu na prije operacije, su produženo trajanje ventilacije (odnosno duže vrijeme do ekstubacije) te veća vrijednost SAPS II prilikom otpusta iz JIL-a (Tablica 8).

Statistički značajni prediktori lošijih poslijeoperacijskih rezultata za GP test za dominantnu ruku (GPd) bili su veća životna dob, aktualno pušenje te veća količina ukupno transfundiranih KE i to za sve bolesnike zajedno i za INVOS skupinu. Svi bolesnici zajedno i oni u INVOS skupini koji su ženskog spola ili s višom naobrazbom imali su tendenciju boljih rezultata GPd testa poslije operacije u odnosu na bazalni rezultat. U kontrolnoj skupini statistički značajni prediktori lošijeg rezultata GPd testiranja poslije operacije u odnosu na rezultat prije operacije bili su viša životna dob, veća vrijednost EuroSCORE-a i veća vrijednost SAPS II u trenutku otpusta iz JIL-a, dok je ženski spol bio prediktor boljih poslijeoperacijskih rezultata u odnosu na bazalne.

Na lošiji ishod GP testa za nedominantnu ruku (GPnd) poslije operacije, utjecali su viša životna dob, aktualno pušenje i veća količina ukupno transfundiranih KE, dok su bolesnici ženskog spola i bolesnici više razine školovanja imali statistički značajno bolje rezultate poslije operacije u odnosu na one prije operacije. To se odnosi na sve bolesnike zajedno i na INVOS skupinu. U kontrolnoj skupini na lošiji rezultat je utjecala veća vrijednost EuroSCORE-a i veća vrijednost SAPS II prilikom otpusta iz JIL-a (Tablica 8).

Statistički značajan prediktor boljih CTT rezultata poslije operacije u odnosu na prijeoperacijske vrijednosti je viša razina naobrazbe za sve bolesnike zajedno i za INVOS skupinu. Veća vrijednost SAPS II kod prijema u JIL bila je povezana sa boljim rezultatima, dok je u kontrolnoj skupini bilo obrnuto. U kontrolnoj skupini statistički značajni prediktori lošijeg CTT rezultata poslije operacije u odnosu na rezultate prije operacije bili su veća vrijednost SAPS II u trenutku prijema u JIL, viša razina školovanja i više vrijednosti EuroSCORE-a (Tablica 8).

Tablica 8 Rezultati višestruke regresije – utjecaj pojedinih varijabli na razliku rezultata kognitivnih testova prije i poslije operacije

Kognitivni test Razlika	Skupina	Varijabla	Procijenjeni parametar	p	Parcijalni R^2	R^2 ukupno
MMSE (I - II)	Svi	EuroSCORE	- 0.206	0.028	0.090	
		SAPS II – 1	0.120	< 0.001	0.060	0.150
	INVOS	EuroSCORE	- 0.171	0.075	0.060	
		Aktualni pušači	- 0.431	0.126	0.028	0.165
		SAPS II – 1	0.101	0.005	0.077	
	Kontrolna	Trajanje ventilacije	0.079	0.065	0.037	
		SAPS II – 1	0.081	0.094	0.027	0.371
		SAPS II – 2	0.112	0.101	0.307	
GPd (II - I)	Svi	Dob	1.134	0.003	0.127	
		Spol	- 21.356	0.002	0.064	
		Aktualni pušači	16.830	0.002	0.072	0.387
		KE ukupno	0.014	0.015	0.057	
		Godine školovanja	- 2.129	0.008	0.067	
	INVOS	Dob	1.142	0.003	0.130	
		Spol	- 21.259	0.002	0.062	
		Aktualni pušači	17.056	0.002	0.074	0.390
		KE ukupno	0.014	0.013	0.058	
		Godine školovanja	- 2.113	0.008	0.066	
	Kontrolna	Dob	1.360	0.036	0.029	
		Spol	- 17.078	0.024	0.037	
		EuroSCORE	4.497	0.023	0.039	0.435
		Trajanje ventilacije	1.256	0.111	0.023	
		SAPS II – 2	5.675	< 0.001	0.307	
GPnd (II – I)	Svi	Dob	1.779	< 0.001	0.140	
		Spol	- 30.193	< 0.001	0.077	
		Aktualni pušači	19.630	0.005	0.058	0.400
		Godine školovanja	- 2.772	0.005	0.068	
		Trajanje ventilacije	- 1.675	0.105	0.026	
		KE ukupno	0.017	0.025	0.031	
	INVOS	Dob	1.812	< 0.001	0.140	
		Spol	- 29.227	< 0.001	0.076	
		Aktualni pušači	19.825	0.004	0.059	0.397
		Godine školovanja	- 2.804	0.004	0.067	
		Trajanje ventilacije	- 1.524	0.124	0.022	
		KE ukupno	0.015	0.026	0.033	

	Kontrolna	SAPS II – 2 EuroSCORE	2.393 4.929	0.004 0.010	0.257 0.071	0.328
CTT (II - I)	Svi	Dob Godine školovanja SAPS II - 1	1.376 - 1.784 - 1.370	0.095 0.005 0.063	0.117 0.080 0.039	0.236
	INVOS	Dob Godine školovanja SAPS II - 1	1.389 - 1.777 - 1.413	0.001 0.004 0.048	0.113 0.079 0.043	0.235
	Kontrolna	EuroSCORE EF Godine školovanja "Single clamp" SAPS II – 1	5.808 0.497 2.018 13.034 2.023	0.006 0.134 0.042 0.119 0.001	0.048 0.023 0.025 0.025 0.219	0.340

Analizirajući sve bolesnike s kognitivnim poremećajem zajedno bez obzira jesu li praćeni INVOS-om ili ne, uočava se statistički značajno viša starosna dob u usporedbi s bolesnicima bez kognitivnog poremećaja. Također su uočene statistički značajno više vrijednosti EuroSCOR-a, niža razina obrazovanja, veći broj bolesnika s prijeoperacijskom fibrilacijom atrija, manji broj aktualnih pušača i veći broj bolesnika koji primaju terapiju ACE-inhibitorima (Tablica 9).

Tablica 9 Prijeoperacijske karakteristike bolesnika u odnosu na kognitivni poremećaj

Varijabla	**Bez kognitivnog poremećaja** N = 108	**S kognitivnim poremećajem** N = 73	**p**
Dob - godine	59.6 ±7.4	66.9 ± 6.9	**< 0.001**
Ženski spol – broj bolesnica (%)	23 (26)	15 (21)	0.903
EuroSCORE - %	1.9 ± 1.4	2.9 ± 1.9	**<0.001**
EF - %	56.1 ± 9.5	56.2 ± 9.8	0.918
Godine školovanja	11.8 ± 2.9	10.6 ± 3.7	**0.033**
Komorbiditeti – broj bolesnika (%)			
Diabetes mellitus	32 (30)	24 (33)	0.764
Hipertenzija	91 (84)	65 (89)	0.360
IM < 1 mjesec	7 (7)	6 (8)	0.070

KOBP	4 (4)	4 (5)	0.716
Atrijska fibrilacija	1 (1)	7 (10)	**0.016**
Opstrukcija perifernih krvnih žila	6 (6)	4 (5)	1.000
Bubrežna insuficijencija	0	1 (1)	0.403
Aktualni pušači – broj bolesnika (%)	37 (37)	15 (21)	**0.030**
Bivši pušači – broj bolesnika (%)	28 (28)	18 (26)	0.741
Lijekovi – broj bolesnika (%)			
β - blokatori	94 (87)	61 (84)	0.513
ACE inhibitori	81 (75)	64 (88)	**0.036**
Blokatori Ca^{2+} kanala	34 (31)	24 (33)	0.843
Antilipemici	96 (89)	60 (82)	0.200
Učinjen Doppler karotida	73 (68)	56 (76)	0.184

Podaci prikupljeni tijekom operacije ukazuju da je indeks minutnog obujma srca prije i poslije izvantjelesnog krvotoka bio statistički značajno niži kod bolesnika s kognitivnim poremećajem. U skupini bez kognitivnog poremećaja značajno je veći broj bolesnika kod kojih je samo jednokratno postavljena aortalna stezaljka. Skupina bolesnika s kognitivnim poremećajem dobila je tijekom operacije statistički značajno više koncentrata eritrocita, a broj bolesnika koji nije primio niti jednu dozu koncentrata eritrocita tijekom operacije ili uopće tijekom liječenja statistički je značajno veći u skupini bez kognitivnog poremećaja. Broj bolesnika koji je trebao farmakološku inotropnu potporu bio je statistički značajno veći u skupini bolesnika s kognitivnim poremećajem (Tablica 10).

Tablica 10 Podaci tijekom operacije prema kognitivnom ishodu

Varijabla	Bez kognitivnog poremećaja N = 108	S kognitivnim poremećajem N = 73	p
Broj premosnica	2.5 ± 0.6	2.6 ± 0.6	0.389
Trajanje izvantjelesnog krvotoka - minute	86 ± 29	93 ± 32	0.156
Trajanje ishemije srca - minute	61 ± 22	63 ± 27	0.519
CI prije izvantjelesnog krvotoka - l/min/m^2	2.42 ± 0.5	2.17 ± 0.5	**<0.001**
CI poslije izvantjelesnog krvotoka - l/min/m^2	3.00 ± 0.6	2.81 ± 0.5	**0.036**
"Single clamp" – broj bolesnika (%)	94 (87)	54 (74)	**0.025**
KE tijekom izvantjelesnog krvotoka – ml	202 ± 265	247 ± 333	0.556
KE nakon izvantjelesnog krvotoka – ml	119 ± 211	242 ± 302	**0.002**
Bez primjene KE tijekom operacije – broj bolesnika (%)	50 (48)	21 (29)	**0.022**
Bez primjene KE uopće - broj bolesnika (%)	29 (28)	9 (13)	**0.027**
Inotropi – broj bolesnika (%)	36 (33)	38 (52)	**0.012**

Poslijeoperacijski podaci pokazuju statistički značajno manji indeks minutnog obujma srca po dolasku u JIL u skupini bolesnika s kognitivnim poremećajem. Trajanje ventilacije odnosno vremena do ekstubacije je statistički značajno duže kod bolesnika s kognitivnim poremećajem. Statistički je značajno veći broj bolesnika s delirijem u skupini s kognitivnim poremećajem, a također je i trajanje liječenja u JIL bilo duže u toj skupini. Vrijednosti SAPS II po dolasku u JIL i prilikom otpuštanja iz JIL-a značajno su više u skupini bolesnika s kognitivnim poremećajem (Tablica 11).

Tablica 11 Poslijeoperacijski podaci prema kognitivnom ishodu

Varijabla	Bez kognitivnog poremećaja N = 108	S kognitivnim poremećajem N = 73	p
KE u JIL – ml	196 ± 314	291 ± 340	0.056
CI – po dolasku u JIL - l/min/m^2	3.0 ± 0.6	2.8 ± 0.6	**0.016**
CI – nakon 24 h - l/min/m^2	3.1 ± 0.5	3.1 ± 0.5	0.648
cTnT – po dolasku u JIL– mmol	0.55 ± 0.6	0.69 ± 0.7	0.159
cTnT POD 1– mmol	0.83 ± 0.7	1.17 ± 1.1	0.529
cTnT POD 2– mmol	0.53 ± 0.4	0.50 ± 1.4	0.109
Trajanje strojne ventilacije – sati	8.6 ± 3.4	10.4 ± 4.4	**0.004**
Komplikacije nakon operacije – broj bolesnika (%)			
Moždani udar, koma, stupor	0	3 (4)	0.065
Delirij	5 (5)	13 (18)	**0.005**
Infarkt miokarda	7 (7)	6 (8)	0.669
Atrijska fibrilacija	25 (23)	19 (26)	0.683
Prolongirana strojna ventilacija	0	1 (1)	0.406
Dijaliza	0	1 (1)	1.000
Infekcija	16 (15)	16 (22)	0.230
Revizija	1 (1)	0	1.000
Boravak u JIL – dani	1.8 ± 1.0	2.1 ± 0.9	**0.037**
Boravak u bolnici dulje od 7 dana – broj bolesnika (%)	44 (49)	43 (45)	0.729
SAPS II – 1	17.3 ± 4.6	21.0 ± 4.9	**< 0.001**
SAPS II – 2	9.9 ± 3.3	12.9 ± 3.5	**< 0.001**

Skupina bolesnika s kognitivnim poremećajem imala je u odnosu na skupinu bez kognitivnog poremećaja statistički značajno lošije rezultate bazalnih mjerenja za sve kognitivne testove. Postoji izrazita statistički značajna razlika između skupina prema razlikama rezultata pojedinog testa prije i poslije operacije (Tablica 12).

Tablica 12 Ishod pojedinog testiranja između bolesnika sa i bez kognitivnog poremećaja

Kognitivni test	**Bez kognitivnog poremećaja** N = 108	**S kognitivnim poremećajem** N = 73	**p**
MMSE I – broj bodova	27.9 ± 1.7	27.1 ± 1.8	**0.002**
MMSE II – broj bodova	27.7 ± 1.7	25.4 ± 2.3	**<0.001**
Razlika MMSE(I – II) – broj bodova	0.2 ± 1.1	1.7 ±1.6	**<0.001**
GP I dominantna ruka - sekunde	92.5 ± 23.7	102.3 ± 28.1	**0.013**
GP II dominantna ruka - sekunde	94.4 ± 22.2	138.4 ± 44.5	**<0.001**
Razlika GP (I – II) dominantna ruka - sekunde	- 3.1 ± 13.0	- 36.5 ± 25.3	**<0.001**
GP I nedominantna ruka - sekunde	99.2 ± 25.3	113.3 ± 34.5	**0.002**
GP II nedominantna ruka - sekunde	103.1 ± 25.2	155.7 ± 46.6	**<0.001**
Razlika GP (I – II) nedominantna ruka - sekunde	- 5.3 ± 11.8	- 40.4 ± 29.0	**<0.001**
CTT I - sekunde	58.8 ± 26.6	72.8 ± 28.7	**0.001**
CTT II - sekunde	57.1 ± 27.0	94.4 ± 44.0	**<0.001**
Razlika CTT (I - II) - sekunde	- 0,3 ± 24.1	- 32.6 ± 45.1	**<0.001**

Logističkom regresijom utvrđeni su prediktori kognitivnog poremećaja kod svih bolesnika zajedno i po skupinama. U modelu višestruke logističke regresije sa "stepwise" analizom, kognitivni poremećaj je bio dihotomna zavisna varijabla, dok su nezavisne prijeoperacijske varijable bile: dob, spol, dijabetes, hipertenzija, fibrilacija atrija, infarkt miokarda unutar 1 mjeseca, KOPB, beta blokatori, ACE inhibitori, blokatori Ca kanala, antilipemici, EuroSCORE, ejekcijska frakcija, godine školovanja, aktualno pušenje i bivši pušači; nezavisne intraoperacijske varijable: trajanje izvantjelesnog krvotoka, količina KE transfundiranih tijekom i nakon izvantjelesnog krvotoka te ukupno, trajanje ishemije srca, "single clamp" tehnika, CI prije i poslije izvantjelesnog krvotoka, a u INVOS skupini još i bazalna rSO_2, prolongirana rSO_2 desaturacija, najniža vrijednost rSO_2 tijekom operacije, rSO_2 $_{AUC<20\% \text{ bazalne vrijednosti}}$, rSO_2 $_{AUC<50\% \text{ apsolutne vrijednosti}}$, rSO_2 $_{AUC<40\% \text{ apsolutne vrijednosti}}$, broj intervencija radi održavanja rSO_2 i KE kao intervencija radi održavanja rSO_2; nezavisne poslijeoperacijske varijable bile su: količina KE transfundiranih u JIL, CI po dolasku i 24 sata nakon dolaska u JIL, trajanje strojne ventilacije, poslijeoperacijski moždani udar, delirij, fibrilacija atrija i infarkt miokarda, trajanje boravka u JIL, boravak u bolnici > 7 dana, SAPS II -1, SAPS II -2.

Višestrukom logističkom regresijom, kod svih bolesnika zajedno, kao prediktori kognitivnog poremećaja utvrđeni su dob, EuroSCORE, fibrilacija atrija prije operacije, količina transfundiranih KE nakon izvantjelesnog krvotoka i SAPS II u trenutku otpusta iz JIL-a. Viša razina školovanja bila je prediktor boljeg kognitivnog ishoda (Tablica 13).

Tablica 13 Rezultati višestruke logističke regresije - svi bolesnici (dihotomna varijabla – kognitivni poremećaj)

Varijabla	OR – omjer šansi	95% granice pouzdanosti	p
Dob	**1.153**	1.094 – 1.215	**<0.001**
EuroSCORE	**1.353**	1.094 – 1.674	**0.005**
Godine školovanja	**0.877**	0.786 – 0.978	**0.019**
FA prije operacije	**13.156**	1.499 – 115.453	**0.020**
KE nakon izvantjel. krvotoka	**1.197**	1.195 – 1.199	**<0.05**
SAPS II – 2	**1.304**	1.136 – 1.497	**<0.001**

Jednostrukom logističkom regresijom, kod svih bolesnika zajedno, kao statistički značajni prediktori kognitivnog poremećaja ustanovljeni su viša životna dob, veća vrijednost EuroSCORE-a, prisutnost fibrilacije atrija prije operacije, niža vrijednost CI prije izvantjelesnog krvotoka, veća količina transfundiranih KE tijekom i nakon izvantjelesnog krvotoka te ukupno tijekom liječenja i veće vrijednosti SAPS I -1 i SAPS II – 2, a dulje trajanje boravka u JIL bilo je na granici statističke značajnosti. Viša razina školovanja i aktualno pušenje bili su povezani s boljim kognitivnim ishodom (Tablica 14).

Tablica 14 Rezultati jednostruke logističke regresije - svi bolesnici (dihotomna varijabla – kognitivni poremećaj)

Varijabla	OR – omjer šansi	95% granice pouzdanosti	p
Dob	**1.147**	1.093 – 1.205	**<0.001**
EuroSCORE	**1.418**	1.153 – 1.744	**<0.001**
Godine školovanja	**0.893**	0.811 – 0.983	**0.020**
Hipertenzija	1.518	0.618 – 3.728	0.363
Diabetes mellitus	1.188	0.626 – 2.254	0.599
FA prije operacije	**11.340**	1.365 – 94.197	**0.025**
IM prije operacije	1.240	0.486 – 3.161	0.652
KOPB	1.507	0.365 – 6.229	0.571
Aktualni pušač	**0.465**	0.231 – 0.936	**0.032**
Bivši pušač	0.890	0.446 – 1.777	0.741
CI prije izvantjelesnog krvotoka	**0.281**	0.132 – 0.598	**0.001**
Trajanje izvantjelesnog krvotoka	1.007	0.997 – 1.017	0.157
Trajanje ishemije srca	1.004	0.992 – 1.017	0.517
KE - tijekom izvantjelesnog krvotoka	**1.053**	1.052 – 1.054	**<0.05**
KE – nakon izvantjelesnog krvotoka	**1.208**	1.207 – 1.209	**<0.05**
KE - ukupno	**1.084**	1.083 – 1.084	**<0.05**
SAPS II – 1	**1.174**	1.095 – 1.260	**<0.001**
SAPS II – 2	**1.287**	1.167 – 1.420	**<0.001**
Boravak u JIL-u	1.445	0.994 – 2.101	0.054

Višestrukom logističkom regresijom, kao prediktori kognitivnog poremećaja u INVOS skupini, ustanovljeni su viša životna dob, veće vrijednosti SAPS II – 1 i prolongirana rSO_2 desaturacija (Tablica 15), dok su jednostrukom logističkom regresijom kao prediktori utvrđeni viša životna dob, niža razina školovanja, veća količina KE transfundiranih tijekom i nakon izvantjelesnog krvotoka te ukupno tijekom liječenja, veće vrijednosti SAPS II – 1 i SAPS II - 2, prolongirana rSO_2 desaturacija, najniža vrijednost rSO_2 tijekom operacije i veća $rSO_{2\ AUC<20\%\ bazalne\ vrijednosti}$, a veća vrijednost $rSO_{2\ AUC<50\%\ apsolutne\ vrijednosti}$ bila je na granici statističke značajnosti (Tablica 16).

Tablica 15 Rezultati višestruke logističke regresije - INVOS skupina (dihotomna varijabla – kognitivni poremećaj)

Varijabla	OR – omjer šansi	95% granice pouzdanosti	p
Dob	**1.118**	1.035 – 1.208	**0.005**
SAPS II - 1	**1.334**	1.067 – 1.668	**0.011**
Prolongirana rSO_2 desaturacija	**12.06**	2.397 – 60.668	**0.003**

Tablica 16 Rezultati jednostruke logističke regresije - INVOS skupina (dihotomna varijabla – kognitivni poremećaj)

Varijabla	OR – omjer šansi	95% granice pouzdanosti	p
Dob	**1.116**	1.037 – 1.201	**0.003**
EuroSCORE	1.200	0.930 – 1.549	0.161
Godine školovanja	**0.827**	0.713 – 0.960	**0.012**
Hipertenzija	0.755	0.230 – 2.482	0.643
Diabetes mellitus	0.731	0.252 – 2.119	0.564
FA prije operacije	-	-	-
IM prije operacije	0.826	0.155 – 4.397	0.823
KOPB	2.012	0.417 – 9.719	0.384
Aktualni pušač	1.400	0.518 – 3.782	0.507
Bivši pušač	0.843	0.286 – 2.486	0.757
CI prije izvantjelesnog krvotoka	0.309	0.083 – 1.152	0.080
Trajanje izvantjelesnog krvotoka	1.012	0.996 – 1.028	0.135

Trajanje ishemije srca	1.010	0.990 – 1.031	0.354
KE - tijekom izvantjelesnog krvotoka	**1.129**	1.127 – 1.030	**<0.05**
KE – nakon izvantjelesnog krvotoka	**1.102**	1.100 – 1.104	**<0.05**
KE - ukupno	**1.081**	1.080 – 1.081	**<0.05**
SAPS II – 1	**1.168**	1.043 – 1.306	**0.007**
SAPS II – 2	**1.242**	1.060 – 1.456	**0.007**
Boravak u JIL-u	1.286	0.831 – 1.991	0.259
Prolongirana rSO_2 desaturacija	**5.000**	1.846 – 13.540	**0.002**
Bazalna rSO_2 lijevo	1.010	0.936 – 1.090	0.801
Bazalna rSO_2 desno	1.024	0.961 – 1.091	0.466
Najniža rSO_2 tijekom operacije	**0.930**	0.876 – 0.988	**0.018**
rSO_2 AUC<20% bazalne vrijednosti	**1.026**	1.025 – 1.028	**0.005**
rSO_2 AUC<50% apsolutne vrijednosti	**1.037**	1.034 – 1.041	**0.004**
rSO_2 AUC<40% apsolutne vrijednosti	1.207	0.821 – 1.593	0.340
Broj intervencija	1.045	0.985 – 1.109	0.140
KE kao intervencija	1.369	0.716 – 2.619	0.343
Trajanje mjerenja	1.001	0.993 – 1.008	0.872

U kontrolnoj skupini, višestrukom logističkom regresijom kao prediktori kognitivnog poremećaja ustanovljeni su viša životna dob, veće vrijednosti EuroSCORE-a i veće vrijednosti SAPS II – 2, dok su aktualni pušači imali bolji kognitivni ishod (Tablica 17). Jednostrukom logističkom regresijom kao prediktori kognitivnog poremećaja utvrđeni su viša životna dob, veće vrijednosti EuroSCORE-a, niža vrijednost CI prije izvantjelesnog krvotoka, veća količina transfundiranih KE tijekom i nakon izvantjelesnog krvotoka te ukupno tijekom liječenja, veće vrijednosti SAPS I - 1 i SAPS II - 2 te dulje trajanje boravka u JIL-u, a aktualno pušenje bilo je povezano s boljim kognitivnim ishodom (Tablica 18).

Tablica 17 Rezultati višestruke logističke regresije - kontrolna skupina (dihotomna varijabla – kognitivni poremećaj)

Varijabla	OR – omjer šansi	95% granice pouzdanosti	p
Dob	**1.176**	1.092 – 1.266	**< 0.001**
EuroSCORE	**1.655**	1.112 – 2.465	**0.013**
Aktualni pušači	**0.236**	0.078 – 0.714	**0.011**
SAPS II - 2	**1.354**	1.114 – 1.645	**0.002**

Tablica 18 Rezultati jednostruke logističke regresije - kontrolna skupina (dihotomna varijabla – kognitivni poremećaj)

Varijabla	OR – omjer šansi	95% granice pouzdanosti	p
Dob	**1.162**	1.088 – 1.241	**<0.001**
Spol	1.046	0.504 – 2.173	0.904
EuroSCORE	**1.746**	1.231 – 2.475	**0.002**
Godine školovanja	0.949	0.831 – 1.084	0.441
Hipertenzija	2.762	0.668 – 11.423	0.161
Diabetes mellitus	1.528	0.638 – 3.656	0.341
FA prije operacije	4.000	0.430 – 37.227	0.223
IM prije operacije	1.366	0.400 – 4.661	0.619
KOPB	-	-	-
Aktualni pušači	**0.166**	0.057 – 0.478	**<0.001**
Bivši pušači	0.930	0.358 – 2.421	0.883
CI – prije izvantjelesnog krvotoka	**0.260**	0.101 – 0.672	**0.005**
Trajanje izvantjelesnog krvotoka	1.005	0.992 – 1.019	0.435
Trajanje ishemije srca	1.002	0.986 – 1.018	0.816
KE – tijekom izvantjelesnog krvotoka	1.041	1.040 – 1.043	**<0.05**
KE – nakon izvantjelesnog krvotoka	**1.237**	1.236 – 1.239	**<0.05**
KE - ukupno	**1.097**	1.097 – 1.098	**<0.05**
SAPS II - 1	**1.179**	1.072 – 1.296	**<0.001**
SAPS II – 2	**1.325**	1.160 – 1.514	**<0.001**
Boravak u JIL-u	**1.856**	1.035 – 3.330	**0.038**

U INVOS skupini, prolongirana rSO_2 desaturacija, prema već navedenom u metodologiji, definirana je kao vrijednost $rSO_{2\ AUC<20\%\ bazalne\ vrijednosti}$ veća od 150 min% odnosno vrijednost $rSO_{2\ AUC<50\%\ apsolutne\ vrijednosti}$ veća od 50 min%. Od ukupno 92 bolesnika u INVOS skupini, 35 (38%) je imalo prolongiranu rSO_2 desaturaciju. Bolesnici s prolongiranom desaturacijom nisu se statistički značajno razlikovali od ostalih bolesnika (Tablica 19).

Tablica 19 Prijeoperacijske karakteristike bolesnika prema prolongiranoj desaturaciji – INVOS skupina

Varijabla	**Bez prolongirane rSO_2 desaturacije** N = 57	**S prolongiranom rSO_2 desaturacijom** N = 35	**p**
Dob - godine	61.3 ±7.3	63.1 ± 6.9	0.271
Ženski spol – broj bolesnica (%)	11 (19)	8 (23)	0.885
EuroSCORE - %	2.1 ± 1.6	2.3 ± 2.0	0.672
EF - %	55.6 ± 9.5	56.2 ± 9.8	0.765
Godine školovanja	11.6 ± 3.4	10.7 ± 3.6	0.242
Komorbiditeti – broj bolesnika (%)			
Diabetes mellitus	14 (25)	14 (39)	0.183
Hipertenzija	49 (86)	28 (80)	0.452
IM < 1 mjesec	6 (11)	2 (6)	0.705
KOBP	4 (7)	4 (11)	0.474
Atrijska fibrilacija	3 (5)	1 (3)	1.000
Opstrukcija perifernih krvnih žila	5 (9)	1 (3)	0.402
Bubrežna insuficijencija	2 (4)	0	0.523
Aktualni pušači – broj bolesnika (%)	16 (29)	12 (36)	0.478
Bivši pušači – broj bolesnika (%)	19 (35)	6 (18)	0.099
Lijekovi – broj bolesnika (%)			
β - blokatori	52 (91)	31 (89)	0.677
ACE inhibitori	45 (79)	27 (77)	0.839
Blokatori Ca^{2+} kanala	21 (37)	11 (31)	0.597
Antilipemici	51 (89)	31 (89)	0.893
Učinjen Doppler karotida - broj bolesnika (%)	44 (77)	21 (60)	0.079

Podaci tijekom operacije kod bolesnika s prolongiranom desaturacijom u odnosu na ostale bolesnike pokazali su statistički značajno veću količinu transfundiranih KE tijekom izvantjelesnog krvotoka. Vrijednosti bazalne rSO_2 nisu se razlikovale između skupina sa i bez prolongirane rSO_2 desaturacije, ali su statistički značajno veće vrijednosti najniže rSO_2 tijekom operacije, $rSO_{2\ AUC<20\%\ bazalne\ vrijednosti}$ i $rSO_{2\ AUC<50\%\ apsolutne\ vrijednosti}$ i $rSO_{2\ AUC<40\%\ apsolutne\ vrijednosti.}$uočene u skupini bolesnika s prolongiranom rSO_2 desaturacijom. Tijekom operacije poduzeto je statistički značajno više standardiziranih intervencija u skupini s prolongiranom rSO_2 desaturacijom s ciljem održavanja rSO_2 iznad 80% od bazalne vrijednosti. Također je poduzeto statistički značajno više intervencija primjene koncentrata eritrocita u skupini s prolongiranom desaturacijom u odnosu na drugu skupinu (Tablica 20).

Tablica 20 Podaci tijekom operacije prema prolongiranoj desaturaciji – INVOS skupina

Varijabla	**Bez prolongirane rSO_2 desaturacije** N = 57	**S prolongiranom rSO_2 desaturacijom** N = 35	**p**
Broj premosnica	2.5 ± 0.6	2.6 ± 0.6	0.640
Trajanje izvantjelesnog krvotoka - minute	86 ± 33	97 ± 28	0.109
Trajanje ishemije srca - minute	60 ± 23	68 ± 23	0.091
CI prije izvantjelesnog krvotoka - l/min/m^2	2.3 ± 0.4	2.3 ± 0.4	0.938
CI poslije izvantjelesnog krvotoka - l/min/m^2	2.9 ± 0.6	2.9 ± 0.5	0.954
"Single clamp" – broj bolesnika (%)	49 (86)	31 (83)	0.718
KE tijekom izvantjelesnog krvotoka – ml	199 ± 242	371 ± 369	**0.037**
KE nakon izvantjelesnog krvotoka – ml	117 ± 197	158 ± 239	0.378
Bez primjene KE tijekom operacije – broj bolesnika (%)	24 (42)	12 (34)	0.599

Bez primjene KE uopće - broj bolesnika (%)	9 (16)	6 (17)	0.864
Inotropi – broj bolesnika (%)	24 (42)	19 (54)	0.255
Bazalna rSO_2 lijevo - %	71.5 ± 10.9	73.3 ± 8.2	0.401
Bazalna rSO_2 desno - %	70.8 ± 11.6	71.7 ± 8.3	0.851
Najniža rSO_2 tijekom operacije - %	49.7 ± 11.5	43.1 ± 8.9	**<0.001**
$rSO_{2\ AUC<20\%\ bazalne\ vrijednosti}$ - min%	39.5 ± 40.9	605.3 ± 828.7	**<0.001**
$rSO_{2\ AUC<50\%\ apsolutne\ vrijednosti}$ - min%	6.6 ± 13.4	169.8 ± 286.3	**<0.001**
$rSO_{2\ AUC<40\%\ apsolutne\ vrijednosti}$ - min%	0.1 ± 0.7	15.5 ± 49.9	**<0.001**
Broj intervencija	5.2 ± 6.0	10.9 ± 8.8	**<0.001**
KE - broj intervencija	0.3 ± 0.6	0.8 ± 0.7	**<0.001**
Trajanje mjerenja	300.6 ± 88.1	315.0 ± 57.5	0.481

Poslijeoperacijski podaci otkrivaju da su sva četiri bolesnika s dijagnosticiranim moždanim udarom imala prolongiranu rSO_2 desaturaciju tijekom operacije (p=0.02). Učestalost ostalih poslijeoperacijskih parametara nije se statistički značajno razlikovala između bolesnika s prolongiranom rSO_2 desaturacijom i ostalih bolesnika (Tablica 21).

Tablica 21 Poslijeoperacijski podaci u ovisnosti o prisustvu prolongirane desaturacije - INVOS skupina

Varijabla	**Bez prolongirane rSO_2 desaturacije** N = 57	**S prolongiranom rSO_2 desaturacijom** N = 35	**p**
KE u JIL – ml	130 ± 294	123 ± 321	0.678
CI – po dolasku u JIL - l/min/m^2	2.8 ± 0.6	2.9 ± 0.5	0.587
CI – nakon 24 h - l/min/m^2	3.1 ± 0.5	3.2 ± 0.4	0.229
cTnT – po dolasku u JIL – mmol	0.45 ± 0.3	0.82 ± 0.9	0.105
cTnT POD 1 – mmol	1.08 ± 1.1	1.01 ± 1.0	0.740
cTnT POD 2 – mmol	0.35 ± 1.7	0.61 ± 0.5	0.434
Trajanje strojne ventilacije – sati	9.7 ± 4.3	9.9 ± 4.3	0.838

Komplikacije – broj bolesnika (%)			
Moždani udar, koma, stupor	0	4 (11)	**0.020**
Delirij	4 (7)	4 (11)	0.706
Infarkt miokarda	4 (7)	3 (9)	1.000
Atrijska fibrilacija	11 (20)	9 (26)	0.525
Prolongirana strojna ventilacija	0	1 (3)	0.389
Dijaliza	0	0	-
Infekcija	11 (20)	6 (17)	0.736
Revizija	0	0	-
Boravak u JIL – dani	2.0 ± 1.3	3.9 ± 10	0.443
Boravak u bolnici dulje od 7 dana – broj bolesnika (%)	44 (49)	43 (45)	0.729
SAPS II – 1	18.9 ± 5.5	19.2 ± 5.5	0.655
SAPS II – 2	11.1 ± 3.6	11.4 ± 4.0	0.565

Skupina bolesnika s prolongiranom rSO_2 desaturacijom imala je u odnosu na skupinu bez prolongirane desaturacije statistički značajno lošije rezultate bazalnih mjerenja za GPnd i CTT kognitivne testove. Postoji granična statistički značajna razlika između skupina prema razlikama rezultata MMSE testa i GPd prije i poslije operacije (Tablica 22).

Tablica 22 Ishod pojedinog testa prema prisutnosti prolongirane rSO_2 desaturacije - INVOS skupina

Kognitivni test	Bez prolongirane rSO_2 desaturacije	S prolongiranom rSO_2 desaturacijom	p
MMSE I – broj bodova	27.8 ± 1.7	27.8 ± 1.8	0.999
MMSE II – broj bodova	27.4 ± 1.8	26.9 ± 2.2	0.247
Razlika MMSE (I – II) – broj bodova	- 0.4 ± 1.2	- 0.8 ±1.0	0.061
GP I dominantna ruka - sekunde	92.5 ± 19.0	104.1 ± 35.5	0.287
GP II dominantna ruka - sekunde	99.0 ± 25.9	126.5 ± 53.6	**0.026**
Razlika GP (I – II) dominantna ruka - sekunde	- 8.0 ± 18.0	- 20.3 ± 29.6	0.057
GP I nedominantna ruka - sekunde	96.8 ± 20.8	120.8 ± 43.3	**0.011**
GP II nedominantna ruka - sekunde	109.5 ± 35.1	143.6 ± 58.7	**0.003**
Razlika GP (I – II) nedominantna ruka - sekunde	- 13.8 ± 23.1	- 22.0 ± 31.6	0.187
CTT I - sekunde	57.3 ± 23.5	68.1 ± 25.5	**0.042**
CTT II - sekunde	61.5 ± 33.4	74.3 ± 30.4	0.078
Razlika CTT (I - II) - sekunde	- 5.4 ± 26.3	- 16.7 ± 42.1	0.167

Analizirajući bolesnike s diabetes mellitusom u INVOS skupini, uočeno je da imaju statistički značajno niže bazalne vrijednosti rSO_2 u odnosu na ostale bolesnike. Također tijekom operacije bolesnici s dijabetesom imali su zabilježene niže srednje vrijednosti najniže rSO_2 što je bilo također statistički značajno u odnosu na bolesnike bez dijabetesa.

Bolesnici s dijabetesom imali su i značajno veće srednje vrijednosti $rSO_{2\ AUC<20\%\ bazalne\ vrijednosti}$ i $rSO_{2\ AUC<50\%\ apsolutne\ vrijednosti}$ (Tablica 23).

Tablica 23 Utjecaj dijabetesa na vrijednosti rSO_2 – INVOS skupina

rSO_2	**Diabetes mellitus**		**p**
	Ne	Da	
Bazalna rSO_2	73.6 ± 6.2	69.6 ± 6.3	**0.006**
Najniža rSO_2 tijekom operacije	50.2 ± 8.5	43.9 ± 7.4	**0.001**
$rSO_{2\ AUC<20\%\ bazalne\ vrijednosti}$	200 ± 422	383 ± 828	**0.032**
$rSO_{2\ AUC<50\%\ apsolutne\ vrijednosti}$	47 ± 162	119 ± 244	**<0.001**
$rSO_{2\ AUC<40\%\ apsolutne\ vrijednosti}$	5 ± 34	8 ± 24	0.310

Tablica 24 prikazuje statistički značajnu povezanost prolongirane rSO_2 desaturacije i prisutnosti kognitivnog poremećaja. Od ukupno 25 bolesnika sa kognitivnim poremećajem u INVOS skupini njih 16 je imalo prolongiranu rSO_2 desaturaciju (p=0.001).

Tablica 24 Odnos između prolongirane desaturacije i kognitivnog poremećaja - INVOS skupina

INVOS skupina		**Kognitivni poremećaj**		**Ukupno**		**p**
		Ne	Da			
Prolongirana rSO_2 desaturacija	Ne	45	9	54	N	**0.001**
		52.3	10.5	62.8	%	
		83.3	16.7	-	% reda	
		73.8	36	-	% kolone	
	Da	16	16	32	N	
		18.6	18.6	37.2	%	
		50	50	-	% reda	
		26.2	64	-	% kolone	
Ukupno		61	25	86	N	
		70.9	29.1	100	%	

Bazalne vrijednosti rSO_2 kod bolesnika sa kognitivnim poremećajem nisu se statistički značajno razlikovale od bolesnika kod kojih nije uočen kognitivni poremećaj. Najniže vrijednosti rSO_2 zabilježene tijekom praćenja cerebralne oksimetrije bile su nešto niže u skupini bolesnika sa poslijeoperacijskim kognitivnim poremećajem, ali razlika u odnosu na ostale bolesnike nije bila statistički značajna. Bolesnici kod kojih je poslije operacije ustanovljen kognitivni poremećaj imali su znatno veće vrijednosti površina ispod krivulje za rSO_2 desaturaciju ispod granice 20% niže od bazalne vrijednosti ($rSO_{2\ AUC<20\%\ bazalne\ vrijednosti}$) te za pad rSO_2 ispod 50% apsolutne vrijednosti (**(**$rSO_{2\ AUC<50\%\ apsolutne\ vrijednosti}$). Broj intervencija radi održavanja rSO_2 u granicama normale bio je veći u skupini s kognitivnim oštećenjem što je na granici statističke značajnosti (p=0,052), dok se broj intervencija davanja koncentrata eritrocita radi održavanja rSO_2 nije statististički značajno razlikovao između skupina (Tablica 25).

Tablica 25 Parametri rSO_2 nadzora kod bolesnika sa i bez kognitivnog poremećaja unutar INVOS skupine

INVOS skupina **Varijabla**	**Bez kognitivnog poremećaja** N = 61	**S kognitivnim poremećajem** N = 25	**p**
Bazalna rSO_2 lijevo - %	71.5 ± 10.9	73.0 ± 6.6	0.849
Bazalna rSO_2 desno - %	70.5 ± 11.5	72.9 ± 7.8	0.517
Najniža rSO_2 tijekom operacije -%	48.4 ± 11.5	45.1 ± 9.6	0.203
$rSO_{2\ AUC<20\%\ bazalne\ vrijednosti}$ - min%	111.9 ± 191.3	462.6 ± 620.7	**0.002**
$rSO_{2\ AUC<50\%\ apsolutne\ vrijednosti}$ - min%	26.0 ± 91	143.9 ± 307.0	**0.025**
$rSO_{2\ AUC<40\%\ apsolutne\ vrijednosti}$ - min%	1.3 ± 8.8	13.4 ± 54.4	0.306
Broj intervencija	6.3 ± 6.8	9.4 ± 9.7	0.052
KE - broj intervencija	0.4 ± 0.7	0.6 ± 0.7	0.299
Trajanje mjerenja - min	300.5 ± 85.1	312.8 ± 63.1	0.514

Višestrukom logističkom regresijom nije utvrđeno postojanje statistički značajnog prediktora prolongirane rSO_2 desaturacije. Jednostrukom logističkom regresijom utvrđena je povezanost transfuzije veće količine koncentrata eritrocita tijekom i nakon izvantjelesnog krvotoka kao i tijekom cjelokupnog liječenja sa većom učestalosti prolongirane rSO_2 desaturacije. Bazalne

vrijednosti rSO_2 nisu bile prediktori prolongirane rSO_2 desaturacije, ali što je vrijednost najniže rSO_2 tijekom operacije bila niža to je veća šansa za prolongiranu rSO_2 desaturaciju. Također su veće vrijednosti $rSO_{2\ AUC<20\%\ bazalne\ vrijednosti}$ i $rSO_{2\ AUC<50\%\ apsolutne\ vrijednosti}$ kao i veći broj svih intervencija (uključujući i davanje KE kao intervencije) poduzetih radi održavanja rSO_2 iznad 20% od bazalne vrijednosti, bili povezani s prolongiranom desaturacijom (Tablica 26).

Tablica 26 Jednostruka logistička regresija - INVOS skupina
(dihotomna varijabla – prolongirana rSO_2 desaturacija)

Varijabla	OR – omjer šansi	95% granice pouzdanosti	p
Dob	1.034	0.974 – 1.097	0.268
55-65 godina	2.083	0.511 – 8.499	0.306
65-80 godina	2.667	0.597 – 11.915	0.199
EuroSCORE	1.055	0.827 – 1.345	0.669
Godine školovanja	0.927	0.816 – 1.053	0.242
Hipertenzija	0.653	0.214 – 1.993	0.454
Diabetes mellitus	2.048	0.827 – 5.067	0.121
FA prije operacije	0.530	0.053 – 5.301	0.588
IM prije operacije	0.515	0.098 – 2.707	0.433
KOPB	1.710	0.399 – 7.325	0.470
Aktualni pušači	1.393	0.557 – 3.486	0.479
Bivši pušači	0.421	0.148 – 1.197	0.105
CI prije izvantjelesnog krvotoka	1.042	0.374 – 2.905	0.937
Trajanje izvantjelesnog krvotoka	1.011	0.997 – 1.025	0.116
Trajanje ishemije srca	1.016	0.997 – 1.036	0.097
KE - tijekom izvantjel. krvotoka	1.208	1.207 – 1.209	**0.011**
KE – nakon izvantjelesnog krvotoka	1.092	1.090– 1.094	**0.036**
KE - ukupno	1.100	1.100 – 1.101	**0.028**
SAPS II – 1	1.007	0.933 – 1.086	0.864
SAPS II – 2	1.055	0.938 – 1.186	0.374
Boravak u JIL-u	1.134	0.801 – 1.604	0.479
Bazalna rSO_2 lijevo	1.013	0.951 – 1.080	0.686
Bazalna rSO_2 desno	0.996	0.941 – 1.054	0.881

Najniža rSO_2 tijekom operacije	0.868	0.810 – 0.931	**<0.001**
rSO_2 AUC<20% bazalne vrijednosti	1.055	1.023 – 1.087	**<0.001**
rSO_2 AUC<50% apsolutne vrijednosti	1.036	1.012 – 1.061	**0.003**
rSO_2 AUC<40% apsolutne vrijednosti	1.353	0.937 – 1.954	0.106
Broj intervencija	1.118	1.039 – 1.202	**<0.001**
KE kao intervencija	3.219	1.641 – 6.317	**<0.001**
Trajanje mjerenja	1.001	0.994 – 1.008	0.779

Poglavlje 6

RASPRAVA

Neurološke komplikacije nakon kardiokirurških zahvata značajan su čimbenik nepovoljnog ishoda, a još uvijek ne postoji standardni perioperacijski nadzor cerebralne funkcije. U tu svrhu tijekom operacije su korišteni elektroencefalografija (EEG), kontinuirano praćenje saturacije venske krvi kisikom iz jugularnog bulbusa ($SjvO_2$), somatosenzorni evocirani potencijali i transkranijalni Dopller (TCD), ali zbog već navedenih nedostataka nijedan nije prihvaćen kao standardni nadzor. INVOS sustav spektroskopije putem svjetla bliskog infracrvenom spektru (NIRS) pruža mogućnost kontinuiranog i neinvazivnog nadzora regionalne cerebralne saturacije kisikom (rSO_2), a novije studije ukazuju na značajnu povezanost između cerebralne desaturacije kisikom i razvoja poslijeoperacijskih neuroloških poremećaja. Ranije studije bile su više orijentirane na velika neurološka oštećenja koja su se manifestirala kao koma, stupor ili moždani udar. U posljednje vrijeme pažnja je usmjerena na suptilne kognitivne poremećaje koji tijekom hospitalizacije često ostaju neprimijećeni, a mogu znatno utjecati na kvalitetu života bolesnika nakon operacije. Rizični čimbenici još nisu u potpunosti definirani, a niti način kako spriječiti pojavu kognitivnog oštećenja. Cilj ove studije bio je ustanoviti učestalost kognitivnih poremećaja u našoj populaciji bolesnika koji su podvrgnuti CABG operaciji te ustanoviti mogući povoljan učinak kontinuiranog praćenja cerebralnom oksimetrijom pomoću INVOS 5100 sustava na smanjenje te učestalosti.

Od ukupno 200 randomiziranih bolesnika u ovom istraživanju, 190 ih je podvrgnuto planiranom operacijskom zahvatu aortokoronarnog premoštenja uz primjenu izvantjelesnog krvotoka. Prosječna životna dob svih bolesnika bila je 62.7 godina. Udio bolesnica u ukupnom broju bolesnika bio je oko 22% što je nešto manje u odnosu na druge slične studije u kojima se kreće oko 30-35% (196,197). Prosječna razina školovanja bila je oko 11 godina. Prema srednjim vrijednostima EuroSCORE-a i ejekcijske frakcije, radi se o bolesnicima nižeg do umjerenog rizika. Diabetes mellitus bio je zastupljen kod 32% bolesnika što predstavlja prilično visoku incidenciju dijabetesa kod koronarnih bolesnika, koja se prema literaturi kreće od 18-38% (198-200). Učestalost hipertenzije je također visoka (88%), a recentni infarkt miokarda (unutar mjesec dana prije operacije) imalo je 11% bolesnika. Fibrilaciju atrija (FA) prije operacije imalo je 4.5% bolesnika što je u skladu sa podacima o incidenciji FA kod koronarnih bolesnika (200). Očekivano je visoka učestalost aktualnih i bivših pušača. Od lijekova koji se upotrebljavaju u liječenju koronarne bolesti najčešće je primjenjivana terapija beta-blokatorima (86%) i ACE-

inhibitorima (80%) dok je primjena blokatora kalcijevih kanala bila rjeđa (32%), a antilipemike je primalo 87% bolesnika. Da bi se isključila prisutnost značajnog suženja karotidnih arterija kod svih bolesnika iznad 65 godina te kod dijabetičara iznad 60 godina, učinjen je Dopller karotidnih arterija, a među bolesnicima niže životne dobi neki su također od prije imali nalaz Dopllera prilikom prijema u bolnicu. Tako je sveukupno bilo 72% bolesnika sa nalazom Dopllera karotidnih krvnih žila prije operacije.

Prema prijeoperacijskim karakteristikama dvije se randomizacijske skupine (INVOS i kontrolna) statistički značajno ne razlikuju (Tablica 2). Bolesnici su u obje skupine bili podvrgnuti podjednakom trajanju operacije, izvantjelesnog krvotoka i ishemije srca, pri čemu je prosječno postavljen podjednak broj premosnica (Tablica 3). Nije bilo statistički značajne razlike među skupinama u broju bolesnika koji su operirani uz primjenu jednostrukog postavljanja aortalne stezaljke ("single clamp" tehnika).

U obje skupine bolesnika primijenjena je tijekom operacije podjednaka količina transfundiranih koncentrata eritrocita. Ipak je u INVOS skupini u odnosu na kontrolnu, tijekom izvantjelesnog krvotoka primijenjena veća količina koncentrata eritrocita ($p=0.056$) što je posljedica nastojanja da se održi adekvatna razina rSO_2. Naime u INVOS skupini, pri padu rSO_2 tijekom izvantjelesnog krvotoka koji nije bilo moguće riješiti drugim intervencijama, učinjen je kontrolni nalaz hematokrita. U slučaju pada vrijednosti hematokrita ispod 22% ordinirani su koncentrati eritrocita s ciljem poboljšanja rSO_2. U kontrolnoj skupini nije praćena rSO_2 tijekom izvantjelesnog krvotoka pa su se vrijednosti hematokrita kontrolirale samo tijekom vađenja rutinskih kontrolnih nalaza. Koncentrat eritrocita primjenjivao se također u slučaju pada vrijednosti hematokrita ispod 22%, međutim moguće je da je manja količina transfundiranih eritrocita u kontrolnoj skupini tijekom izvantjelesnog krvotoka vezana uz činjenicu da nije bilo pravovremenog upozorenja o padu hematokrita (što je u INVOS skupini bila niska vrijednost rSO_2) nego je postojao vremenski odmak. Tako je u kontrolnoj skupini veća količina koncentrata eritrocita (u odnosu na INVOS skupinu) primijenjena tek nakon izvantjelesnog krvotoka ($p=0.055$). Ovi podaci, kao i oni o nepostojanju statistički značajne razlike između skupina u količini primijenjenih koncentrata eritrocita i broju bolesnika kod kojih uopće nije transfundiran koncentrat eritrocita tijekom operacije, ukazuju na to da nadzor moždane oksigenacije nije bio povezan s rizikom učestalije transfuzije kako bi se spriječila rSO_2 desaturacija. Međutim, moguće je da je pravovremenost primjene koncentrata eritrocita u INVOS skupini u odnosu na kontrolnu skupinu imala pozitivan utjecaj na ishod liječenja.

Poslijeoperacijski podaci ukazuju na statistički značajnu razliku u učestalosti kognitivnog poremećaja između INVOS i kontrolne skupine ($p=0.002$), dok je učestalost ostalih komplikacija

bez statistički značajne razlike (Tablica 4). Fibrilacija atrija poslije operacije bila je prisutna kod ukupno 24% bolesnika bez značajne razlike između skupina, a njena učestalost prema literaturi iznosi od 20% - 40% (8,35). Učestalost moždanog udara, kome i stupora u ukupnom broju naših bolesnika iznosila je 2.6% bez statistički značajne razlike između skupina. U usporedbi s podacima iz literature radi se o relativno niskoj učestalosti velikih neuroloških događaja (5,9). Učestalost delirija kod naših bolesnika iznosila je 11% i nije se statistički značajno razlikovala između INVOS (9%) i kontrolne skupine (14%). Bucerius i suradnici, u studiji sa 8917 CABG bolesnika uz primjenu izvantjelesnog krvotoka, utvrdili su učestalost delirija od 7.9% (122).

Od ukupno 181 bolesnika u našem istraživanju kod kojih je učinjeno i prijeoperacijsko i poslijeoperacijsko kognitivno testiranje, kod 73 bolesnika (40.3%) je ustanovljen poslijeoperacijski kognitivni poremećaj. Kao što je već navedeno postoji statistički značajna razlika (p=0.002) u učestalosti kognitivnog poremećaja između INVOS (28%) i kontrolne skupine (52%). Analizirajući studije koje su utvrđivale učestalost kognitivnog poremećaja sedam dana nakon operacije, ustanovljeno je da se učestalost kognitivnog poremećaja u kontrolnoj skupini naših bolesnika bitnije ne razlikuje od učestalosti navedenih u prijašnjim studijama (59,91,117,119).

U istraživanju Slatera i suradnika na 240 CABG bolesnika utvrđena je učestalost kognitivnog poremećaja od 60%. Svi bolesnici u toj studiji bili su nadzirani INVOS sustavom, ali su randomizirani u: 1. intervencijsku skupinu u kojoj se rSO_2 održavao standardiziranim postupcima iznad vrijednosti koja je 20% niža od bazalne; 2. kontrolnu skupinu u kojoj su vrijednosti rSO_2 bile maskirane tijekom operacije i nisu se poduzimale nikakve intervencije. U tom istraživanju, za razliku od našeg, nisu uočene statistički značajne razlike između skupina u učestalosti kognitivnog poremećaja (58% intervencijska skupina, 61% kontrolna skupina). Korišteno je 14 kognitivnih testova, a kognitivni poremećaj je bio definiran kao odstupanje rezultata testiranja za jednu standardnu devijaciju i više u odnosu na prijeoperacijske rezultate u jednom ili više testova (172).

Prema vrsti testa kojom je otkriven kognitivni poremećaj u našoj studiji, utvrđeni su statistički značajno lošiji rezultati u kontrolnoj skupini za MMSE test i GP test, dok kod CTT testa nije bilo statistički značajne razlike između skupina (Tablica 5 i 6). Bolesnici u kontrolnoj skupini imali su dakle lošije motoričke funkcije odnosno vizualno-motoričku koordinaciju te lošije rezultate u pojedinim domenama MMSE testa kao što su pažnja, računanje, kratkotrajno pamćenje i vizualno-prostorna sposobnost. Vizualna percepcija i pažnja testirana Color Trail testom (CTT) bile su narušene kod podjednakog broja bolesnika u obje skupine.

Prediktori lošijih rezultata poslijeoperacijskog kognitivnog testiranja utvrđeni višestrukom regresijom su: viša životna dob, muški spol, veće vrijednosti EuroSCORE-a, aktualno pušenje, veća količina transfundiranih koncentrata eritrocita, niži stupanj obrazovanja te više vrijednosti SAPS II kod prijema u JIL i kod otpusta. Treba istaknuti da se navedenim čimbenicima može objasniti tek oko 40% rezultata ishoda kognitivnih testova (R^2 ukupno). Očit je utjecaj mnogih drugih čimbenika, onih koji jesu i onih koji nisu promatrani u ovoj studiji. U literaturi nisu nađeni podaci o prediktorima lošijeg ishoda pojedinog kognitivnog testiranja u kardijalnoj kirurgiji.
Unutar obje skupine bolesnika, kod svih kognitivnih testova utvrđeno je statistički značajno pogoršanje rezultata sedam dana poslije operacije (Tablica 7). To ukazuje na lošiji poslijeoperacijski kognitivni status većine operiranih bolesnika, bez obzira na randomizacijsku skupinu. Iako u obje skupine postoje bolesnici koji su imali bolji rezultat na poslijeoperacijskom testiranju u odnosu na prijeoperacijski (mogući učinak učenja zbog ponavljanja istog testa u kratkom vremenskom razmaku), ipak većina bolesnika ima lošiji poslijeoperacijski rezultat.

Kognitivni poremećaj

Svi bolesnici iz studije su nadalje podijeljeni u dvije skupine ovisno o kognitivnom ishodu te je učinjena analiza prijeoperacijskih, intraoperacijskih i poslijeoperacijskih varijabli. Ustanovljeno je da su bolesnici s kognitivnim poremećajem statistički značajno više životne dobi, što se može objasniti češćim postojanjem aortalne ateroskleroze i prikrivene cerebrovaskularne bolesti kod navedene dobne skupine bolesnika. Vrijednosti EuroSCORE-a također su značajno više u skupini bolesnika s kognitivnim poremećajem, na što jednim dijelom utječe životna dob koja se boduje unutar vrijednosti EuroSCORE-a, ali je također važna uloga i drugih parametara vezanih uz bolesnika, kardijalni status i operaciju. Bolesnici s poslijeoperacijskim kognitivnim poremećajem su nižeg stupnja obrazovanja, a to je ustanovljeno i u drugim istraživanjima kod CABG bolesnika. Kronična fibrilacija atrija bila je statistički značajno češća kod bolesnika sa poslijeoperacijskim kognitivnim poremećajem, dok nastup akutne fibrilacije atrija u poslijeoperacijskom periodu nije bio uzrokom kognitivnog poremećaja, odnosno nije bio statistički značajno češći u odnosu na skupinu bez kognitivnog poremećaja. Zanimljivo je da je statistički značajno veći broj aktivnih pušača bio u skupini bez kognitivnog poremećaja u odnosu na skupinu s kognitivnim poremećajem. Ipak, spomenuto je već da je skupina bolesnika s kognitivnim poremećajem statistički značajno starije životne dobi, a utvrđena je i korelacija između pušenja i životne dobi. Naime, u skupini s kognitivnim poremećajem znatno je veći broj starijih bolesnika koji ne puše, dok su pušači u skupini bez kognitivnog poremećaja češće mlađi bolesnici, pa vjerojatno prvenstveno zbog niže životne dobi imaju i bolje rezultate kognitivnih

testova (usprkos pušenju). Treba ipak spomenuti niz recentnih istraživanja o utjecaju nikotina na kognitivne funkcije (203-205). U studiji Djaianija i suradnika sa 185 pušača i 232 nepušača podvrgnutih kardijalnoj kirurgiji nije ustanovljena razlika u učestalosti kognitivnog poremećaja između grupa. Pušenje nije imalo niti preventivnu niti uzročnu vezu s kognitivnim poremećajem (206). Nadalje, u skupini s kognitivnim poremećajem utvrđen je statistički značajno veći broj bolesnika koji je liječen ACE-inhibitorima, u odnosu na skupinu bez kognitivnog poremećaja (Tablica 9). U literaturi nije do kraja razjašnjen utjecaj ACE-inhibitora na kognitivne funkcije. Navodi se da centralno djelujući ACE-inhibitori mogu uzrokovati povoljan utjecaj na kognitivne funkcije, dok ACE-inhibitori koji ne djeluju centralno mogu nepovoljno djelovati na kognitivne funkcije i potencirati razvoj demencije (207).

Bolesnici u skupini s kognitivnim poremećajem imali su statistički značajno niže vrijednosti indeksa minutnog obujma srca prije i nakon izvantjelesnog krvotoka te po dolasku u JIL (Tablica 10 i 11). U recentnim studijama već je utvrđeno da bolesnici s nižim pa čak i zadovoljavajućim indeksom minutnog obujma srca imaju manji obujam mozga mjeren s MRI, u odnosu na one sa višim minutnim obujmom srca (>2.9 l/min/m^2). To se objašnjava hipoperfuzijom mozga zbog dugotrajno niskog minutnog obujma srca koja u konačnici dovodi do ubrzanog starenja mozga i neuroloških poremećaja (207). Niska početna vrijednost indeksa minutnog obujma srca kod kardiokirurških bolesnika objašnjava razlog utvrđenog znatno lošijeg prijeoperacijskog kognitivnog statusa tih bolesnika u odnosu na zdravu populaciju iste dobi, spola i razine obrazovanja (89).

Vezano uz kiruršku tehniku, u skupini s kognitivnim poremećajem ustanovljen je statistički značajno veći broj bolesnika kod kojih je tijekom operacije višekratno postavljena aortalna stezaljka radi ušivanja proksimalnih premosnica, odnosno kod kojih nije primjenjivana "single clamp" tehnika (jednokratno postavljanje aortalne stezaljke) (Tablica 10). Hammon i suradnici također su utvrdili statistički značajno nižu učestalost kognitivnih poremećaja kod bolesnika kod kojih je primijenjena tehnika jednokratnog postavljanja aortalne stezaljke u odnosu na one kod kojih je aortalna stezaljka postavljena višekratno, pa čak i u odnosu na bolesnike koji su bili podvrgnuti OPCABG operaciji, dakle bez primjene izvantjelesnog krvotoka (120,125).

Bolesnici s kognitivnim poremećajem u odnosu na one bez utvrđenog kognitivnog poremećaja, primili su statistički značajno veće količine koncentrata eritrocita nakon izvantjelesnog krvotoka i u JIL. Također, broj bolesnika koji nisu dobivali koncentrate eritrocita tijekom operacije ili uopće tijekom liječenja bio je statistički značajno veći u skupini bez kognitivnog poremećaja.

Usprkos mnoštvu podataka iz literature još uvijek nije precizirana vrijednost hematokrita pri kojoj korist od transfuzije koncentrata eritrocita nadmašuje rizike njegove primjene.

Habib i suradnici utvrdili su da je učestalost infarkta miokarda, bubrežnog zatajenja, moždanog udara, produljene strojne ventilacije, sepse i višestrukog organskog zatajenja značajno veća ako najniža vrijednost hematokrita tijekom kardijalne operacije padne ispod 22%. Također su trajanje boravka u bolnici i smrtnost bili značajno veći što je učinak hemodilucije bio veći (67). Karkouti i suradnici ustanovili su da je najniža vrijednost hematokrita od 21% tijekom izvantjelesnog krvotoka bila neovisni prediktor perioperacijskog moždanog udara (69) i akutnog bubrežnog zatajenja (209). Mathew i suradnici učinili su prospektivno istraživanje randomizirajući 107 kardiokirurških bolesnika u skupinu s minimalnim hematokritom od 27% i drugu skupinu od 15-17%. Studija je zaustavljena zbog sigurnosnih razloga odnosno značajno više komplikacija, između ostalog i kognitivnih poremećaja (naročito kod starijih bolensika), u skupini s nižim hematokritom (210).

Pretjerana hemodilucijska anemija tijekom izvantjelesnog krvotoka može smanjiti dostavu kisika (DO_2) na staničnoj razini i uzrokovati ishemijsko oštećenje organa. S druge strane transfuzija eritrocita da bi se povećao hematokrit nosi novi rizik (transfuzijske reakcije, infekcije, imunosupresija). Transfuzija krvi povećava razinu citokina i potiče perioperacijski upalni odgovor, a poznato je da su upalni mehanizmi povezivani i sa etiologijom kognitivnog poremećaja. Razmatrajući činjenicu da je u našem istraživanju utvrđena nedvojbeno veća učestalost primjene koncentrata eritrocita u skupini bolesnika sa kognitivnim poremećajem (Tablice 10 i 11), a ona je također u ovom istraživanju potvrđena i kao prediktor kognitivnog poremećaja (Tablice 12,13,15,17) ostaje utvrditi u narednim ovakvim studijama da li je etiološki čimbenik kognitivnog oštećenja jače izražena anemija sama po sebi ili transfuzija koja je kod niskog hematokrita praćenog i snižavanjem rSO_2 nedvojbeno potrebna. U našem istraživanju utvrđeno je da je skupina koja je praćena INVOS sustavom dobila tijekom operacije istu količinu koncentrata eritrocita kao i kontrolna skupina, ali je statistički značajno više koncentrata eritrocita primijenjeno već tijekom izvantjelesnog krvotoka za razliku od kontrolne skupine koja je glavninu koncentrata eritrocita zbog niskog hematokrita dobila tek nakon izvantjelesnog krvotoka. Upozorenje za raniju primjenu koncentrata eritrocita bila je snižena vrijednost rSO_2 zbog čega se odmah laboratorijski kontrolirala razina hematokrita i ordinirala transfuzija koncentrata eritrocita. Moguće je da je ranije rješavanje značajne hemodilucijske anemije (hematokrit ispod 22%) smanjilo učestalost kognitivnog poremećaja u INVOS skupini. Iz dosadašnjih studija nije moguće utvrditi uzrok i povezanost učinka hemodilucije ili transfuzije i nepovoljnih poslijeoperacijskih ishoda, a niti definirati sigurnu graničnu vrijednost hematokrita pri kojoj pozitivni učinci transfuzije eritrocita nadilaze potencijalne rizike hemodilucije. Neke promjene u strategiji perioperacijskog vođenja CABG bolesnika dokazano mogu smanjiti učestalost značajnije izražene hemodilucijske

anemije, a time utjecati i na ishod. One uključuju: odgađanje operacije do uspostavljanja normalnih vrijednosti eritrocita (primjena željeza i eritropoetina), povećanje pažnje na gubitke krvi tijekom perioda do uspostave izvantjelesnog krvotoka (tijekom vađenja venskog grafta sa noge i postavljanja kanila u srčane šupljine), smanjenje primjene kristaloida prije i poslije izvantjelesnog krvotoka, maksimalno smanjenje sustava cijevi izvantjelesnog krvotoka (kraće cijevi koje povezuju bolesnika sa pumpom za izvantjelesni krvotok i uže kanile), vođenje brige o povratu krvi nakupljene u perikardijalnom i pleuralnim prostorima u cirkulacijski sustav tijekom izvantjelesnog krvotoka, razmišljanje o autolognoj transfuziji i dr. (52,66). Prema rezultatima našeg istraživanja k tome treba dodati i raniju primjenu koncentrata eritrocita već tijekom izvantjelesnog krvotoka kod izražene hemodilucije, jer bi to moglo imati povoljan utjecaj na smanjenje učestalosti kognitivnog poremećaja primijećenog u našoj studiji, a možda i na smanjenje ostalih komplikacija i smrtnosti koja je utvrđena u ranijim studijama (67-69). Kako je već napomenuto ranije, kontrolna skupina ionako je dobila jednake količine koncentrata eritrocita, samo sa vremenskim odmakom iz čega proizlazi da komplikacije nastupaju zbog značajne hemodilucijske anemije, a ne zbog transfuzije. Ipak odgovor na ovo pitanje moći će se vjerojatno dobiti tek na velikim prospektivnim dobro dizajniranim studijama.

Podaci o statistički značajno većem broju bolesnika u skupini s kognitivnim poremećajem koji su zahtijevali inotropnu potporu (Tablica 10) ukazuje, kao i ranije spomenuti podaci o nižim vrijednostima minutnog obujma srca, da funkcija srca vjerojatno ima značajan utjecaj na pojavu kognitivnog poremećaja.

Poslijeoperacijski podaci pokazuju da su bolesnici s kognitivnim poremećajem statistički značajno dulje boravili u JIL-u ($p=0.037$), zahtijevali produljeno trajanje strojne ventilacije ($p=0.004$), imali su lošije ulazne ($p<0.001$) i izlazne ($p<0.001$) parametre prilikom boravka u JIL (veće vrijednosti SAPS II), a također su češće razvili delirij ($p=0.005$) nego bolesnici bez kognitivnog poremećaja (Tablica 11). To ukazuje na eventualnu mogućnost predikcije kognitivnog poremećaja kod bolesnika koji imaju otežani poslijeoperacijski tijek, naročito kod bolesnika koji ujedno imaju i lošiji prijeoperacijski rezultat na kognitivnim testovima. Naime rezultati naše studije ukazuju da su bolesnici s kognitivnim poremećajem imali statistički značajno lošije prijeoperacijske rezultate kognitivnih testiranja u odnosu na one kod kojih nije utvrđen kognitivni poremećaj nakon operacije (Tablica 12).

Za sve bolesnike zajedno u našoj studiji, višestrukom logističkom regresijom utvrđeni su kao prediktori kognitivnog poremećaja: dob, EuroSCORE, fibrilacija atrija prije operacije, količina transfundiranih KE nakon izvantjelesnog krvotoka i SAPS II u trenutku otpusta iz JIL-a te niža razina školovanja (Tablica 13). Dob je i u prijašnjim studijama istaknuta kao prediktor

kognitivnog poremećaja nakon CABG (12,91,79,211). Već je naglašena uloga češćeg postojanja aortalne ateroskleroze i prikrivene cerebrovaskularne bolesti kod bolesnika više životne dobi. Fibrilacija atrija kao mogući izvor tromboembolizma opisana je u nekoliko studija kao uzrok poslijeoperacijskog kognitivnog deficita te moždanog udara (10,12,34,45,46,79,99). Naime poremećeni ritam kod fibrilacije atrija povećava potencijal formiranja tromba i embolijskih incidenata, a osim toga smanjen je i minutni obujam srca što sveukupno povećava rizik neurološkog oštećenja (35). U literaturi nema podataka o količini primijenjenih koncentrata eritrocita i povećanog rizika od kognitivnog oštećenja. Ranije u tekstu već je naglašena uloga hemodilucije na lošiji neurološki ishod. U studiji Buceriusa i suradnika transfuzija veće količine krvi bila je jaki prediktor poslijeoperacijskog delirija (OR 3.15) (76). Broj godina školovanja je inverzno povezan s kognitivnim poremećajem kako u našoj studiji tako i u drugim studijama (91,107,211). Mehanizmi s kojima viša razina obrazovanja utječe na protekciju kognitivnih funkcija ostaju nepoznati, ali se pretpostavlja da edukacija povećava kognitivne rezerve, povećava sposobnost rješavanja različitih testova ili možda dovodi do poboljšanja u neuronalnoj homeostazi na način da podiže razinu otpornosti na inzult. U literaturi su opisani slični protektivni učinci više razine obrazovanja na pojavu Alzheimerove bolesti (212). U studiji Ho i suradnika (107), osim razine edukacije kao prediktori kognitivnog oštećenja nakon CABG operacije spominju se još i bolest kako moždanih tako i perifernih krvnih žila, kronična neurološka bolest, samački život te pojava bilo koje komplikacije nakon operacije, a u studiji Djaianija i suradnika dob, bazalna kognitivna funkcija, godine školovanja i oštećena funkcija lijeve klijetke (206).

U INVOS skupini višestrukom logističkom regresijom uz višu životnu dob i više vrijednosti SAPS II kod prijema u JIL, kao prediktor kognitivnog poremećaja naročito se ističe rSO_2 desaturacija (OR 12.06; 95%CI 2.397-60.668; p=0.003), što znači da bolesnici s prolongiranom desaturacijom imaju 12 puta veću šansu nastanka kognitivnog poremećaja. Također je jednostrukom logističkom regresijom ustanovljena prediktivna vrijednost najniže izmjerene rSO_2 tijekom operacije (što je ona niža to je veća mogućnost kognitivnog poremećaja), veličine površine ispod krivulje (AUC) rSO_2 desaturacije: što je veća $rSO_{2\ AUC<20\%\ bazalne\ vrijednosti}$ to je veća šansa kognitivnog poremećaja (OR 1.026; 95%CI 1.025-1.028), što vrijedi i za $rSO_{2\ AUC<50\%\ apsolutne\ vrijednosti}$ (OR 1.037; 95%CI 1.034-1.041).

Slater i suradnici (137) također su višestrukom logističkom regresijom utvrdili da je vrijednost $rSO_{2\ AUC<50\%\ apsolutne\ vrijednosti}$ veća od 50 min% prediktor poslijeoperacijskog kognitivnog poremećaja (OR 2.22; 95%CI 1.11-4.45; p=0.024). Yao i suradnici ustanovili su da $rSO_{2\ AUC<40\%}$ veća od 10 min% značajno povećava učestalost kognitivnog poremećaja kod bolesnika

podvrgnutih kardijalnoj kirurgiji uz upotrebu izvantjelesnog krvotoka. $rSO_{2\ AUC<40\%}$ bila je također značajan prediktor poslijeoperacijskog kognitivnog poremećaja (169).

U kontrolnoj skupini naših bolesnika koja nije praćena INVOS-om, kao prediktori kognitivnog poremećaja osim dobi, EuroSCORE-a i vrijednosti SAPS II u trenutku otpusta iz JIL-a, višestrukom logističkom regresijskom analizom ističe se još i aktivno pušenje. Zanimljivo je da aktivni pušači imaju znatno manju šansu za kognitivni poremećaj u kontrolnoj skupini. Međutim kada se analiziraju svi pušači koji nisu imali kognitivni poremećaj u kontrolnoj skupini, uočava se da su oni ujedno znatno mlađi od ostalih bolesnika u skupini tako da vjerojatno učinak mlađe životne dobi prevladava nad učinkom pušenja. Slater i suradnici ustanovili su da je pušenje prediktor lošijeg kognitivnog ishoda sedam dana nakon CABG operacije (172). Jednostrukom logističkom regresijom u kontrolnoj skupini još je kao prediktor kognitivnog poremećaja utvrđen i dulji boravak u JIL-u (OR 1.86), što uz podatak da su više vrijednosti SAPS II po prijemu i po otpustu iz JIL-a također prediktori kognitivnog poremećaja, ukazuje na to da kod bolesnika sa težim ranim poslijeoperacijskim tijekom možemo očekivati lošiji kognitivni status prilikom otpusta iz bolnice.

Prolongirana rSO_2 desaturacija

U narednoj analizi podataka zasebno je promatrana skupina bolesnika nadzirana moždanom oksimetrijom (INVOS skupina) te posljedice cerebralne desaturacije kisikom koje su uočene kod nekih bolesnika u toj skupini. Naime, unatoč pokušajima da se kod svakog bolesnika rSO_2 održava iznad 20% od bazalne vrijednosti, kod nekih bolesnika nije se uspjela povisiti razina rSO_2 standardnim postupcima. Zbog toga je učinjena analiza s ciljem da se ustanovi postoji li razlika u karakteristikama bolesnika, operacijskim parametrima ili kliničkom ishodu između skupine bolesnika sa značajno produženim trajanjem rSO_2 desaturacije i onih bez značajne rSO_2 desaturacije. Od ukupno 92 bolesnika u INVOS skupini, 35 (38%) je imalo prolongiranu rSO_2 desaturaciju definiranu kao vrijednost $rSO_{2\ AUC<20\%\ bazalne\ vrijednosti}$ veću od 150 min% odnosno vrijednost $rSO_{2\ AUC<50\%\ apsolutne\ vrijednosti}$ veću od 50 min%. Slater i suradnici su u svojoj prospektivnoj studiji randomizirali CABG bolesnike nadzirane INVOS-om u slijepu kontrolnu skupinu te u intervencijsku skupinu, kod koje se kontinuirano nadzirala moždana oksigenacija INVOS sustavom i interveniralo se u slučaju pada rSO_2. Utvrdili su gotovo jednaku stopu prolongirane rSO_2 desaturacije u intervencijskoj INVOS skupini (26%) i kontrolnoj skupini (30%) te objasnili visok postotak prolongirane desaturacije u intervencijskoj skupini lošim pridržavanjem standardiziranog intervencijskog protokola (172). Nasuprot tim rezultatima, Murkin i suradnici su u svojoj studiji zaključili da je intervencijski protokol za održavanje rSO_2

unutar 20% od bazalnih vrijednosti najčešće (80% slučajeva) rezultirao poboljšanjem vrijednosti rSO_2 bez dodatnog rizika za bolesnika (171). Nažalost, niti u jednoj od spomenutih studija nisu analizirani bolesnici kod kojih nije bilo primjerenog odgovora na intervencije poduzete u svrhu održavanja rSO_2 u normalnim granicama.

Normalna apsolutna vrijednost rSO_2 nije definirana, ali srednja vrijednost definirana na grupi od oko 1000 kardijalnih bolesnika iznosila je 65±9% (151). Stupanj cerebralne desaturacije koja može biti praćena sa povećanim rizikom poslijeoperacijskih komplikacija još nije utvrđena niti prihvaćena. Yao i suradnici ustanovili su da najniža izmjerena rSO_2 manja od 35% ili $rSO_{2\ AUC<40\%}$ veća od 10 min% značajno povećava učestalost kognitivnog poremećaja kod bolesnika podvrgnutih kardijalnoj kirurgiji uz upotrebu izvantjelesnog krvotoka (169). Slater i suradnici definirali su prolongiranu rSO_2 desaturaciju kao $rSO_{2\ AUC<50\%}$ veću od 50 min%, što je također bilo povezano s većom učestalošću kognitivnih poremećaja (p=0.024), kao i tri puta većim rizikom produženog boravka u bolnici (172). Murkin i suradnici su utvrdili da su bolesnici koji su imali prolongiranu desaturaciju, definiranu kao površinu ispod krivulje ispod 30% od bazalne vrijednosti ($rSO_{2\ AUC<30\%\ bazalne}$) veću od 150 min%, češće imali oštećenja glavnih organskih sustava (moždani udar, bubrežno zatajenje, produljena ventilacija, srčani infarkt, duboka infekcija sternuma, reoperacija), kao i kraći poslijeoperacijski boravak u JIL te veću smrtnost u odnosu na ostale bolesnike (171). Na osnovi podataka iz spomenutih studija mi smo definirali prolongiranu rSO_2 desaturaciju kao površinu ispod krivulje (AUC) veću od 150 min% za vrijednosti rSO_2 ispod 80% bazalne vrijednosti odnosno rSO_2 AUC veću od 50 min% za vrijednosti rSO_2 ispod 50% apsolutne vrijednosti.

Najčešće intervencije poduzimane radi održavanja rSO_2 kod naših bolesnika bile su povisivanje MAP-a i FiO_2, povisivanje arterijskog parcijalnog tlaka CO_2 ($PaCO_2$), transfuzija koncentrata eritrocita i povećanje protoka pumpe na izvantjelesnom krvotoku. Bilo je statistički značajno više intervencija u skupini bolesnika sa prolongiranom rSO_2 desaturacijom u odnosu na ostale bolesnike.

Intervencije koje su poduzimane za vrijeme nadzora moždane oksimetrije kod većine bolesnika su rezultirale povratkom rSO_2 na zadovoljavajuće vrijednosti, ali kod nekih bolesnika to nije bilo uspješno te je uslijedila prolongirana rSO_2 desaturacija. Pretpostavljamo da je kod tih bolesnika postojao problem s autoregulacijom moždanih krvnih žila te je potrebno usmjeriti pažnju na takve bolesnike tijekom operacijskog zahvata i u ranom poslijeoperacijskom periodu da ne bi uslijedile neurološke komplikacije.

Prijeoperacijski podaci ne pokazuju statistički značajne razlike između skupina sa i bez prolongirane rSO_2 desaturacije, premda su bolesnici u skupini sa prolongiranom desaturacijom

bili nešto stariji, češće ženskog spola i imali više vrijednosti EuroSCORE-a te nižu razinu obrazovanja. Od pratećih bolesti treba istaknuti veću učestalost diabetesa mellitusa u skupini bolesnika s prolongiranom rSO_2 desaturacijom (39%) u odnosu na drugu skupinu (25%) (Tablica 19). Tijekom istraživanja ta razlika u učestalosti dijabetesa bila je stalno statistički značajna i na granici značajnosti, ali na konačnom broju bolesnika značajnost se izgubila (p=0.183). Također je jednostrukom logističkom regresijom ustanovljen dva puta veći omjer šansi za nastanak prolongirane rSO_2 desaturacije kod bolesnika s dijabetesom, ali bez statističke značajnosti (OR 2.048; 95%CI 0.827–5.067; p=0.121). Analizirajući nadalje bolesnike s dijabetesom u INVOS skupini, uočene su statistički značajno niže bazalne vrijednosti rSO_2 (p=0.006), niže vrijednosti najniže rSO_2 (p=0.001) te značajno veće vrijednosti $rSO_{2\ AUC<20\%\ bazalne\ vrijednosti}$ (p=0.032) i $rSO_{2\ AUC<50\%\ apsolutne\ vrijednosti}$ (p<0.001) u odnosu na ostale bolesnike (Tablica 23).

Dijabetes je jedan od važnih uzročnih čimbenika za nastanak poslijeoperacijskog neurološkog oštećenja. Vjerojatni mehanizam je nedostatna perfuzija i autoregulacija protoka krvi kroz moždane krvne žile tijekom izvantjelesnog krvotoka kod bolesnika s dijabetesom. U ranijim studijama ustanovljeno je da je reaktivnost moždanih krvnih žila smanjena kod dijabetičara što dovodi do oštećenja autoregulacije protoka krvi kroz mozak sa posljedičnom desaturacijom mozga kisikom (213). Miyoshi i suradnici utvrdili su da je tijekom izvantjelesnog krvotoka kod CABG bolesnika koji boluju od dijabetesa znatno češća cerebralna desaturacija kisikom mjerena u bulbusu jugularne vene ($SjvO_2$) nego kod bolesnika bez dijabetesa (214). Neke studije su utvrdile da je dijabetes rizičan čimbenik za razvoj poslijeoperacijskog kognitivnog oštećenja nakon izvantjelesnog krvotoka (105,108,215), a Puskas i suradnici su ustanovili da hiperglikemija za vrijeme CABG operacije kod bolesnika koji nisu dijabetičari uzrokuje kognitivni poremećaj (216).

Rezultati dobiveni ovim istraživanjem ukazuju na značajno veću učestalost primjene koncentrata eritrocita, kao intervencije za održavanje cerebralne rSO_2 oksigenacije i veću ukupnu količinu transfundirane krvi u skupini bolesnika sa utvrđenom prolongiranom desaturacijom u odnosu na drugu skupinu. Transfuzija koncentrata eritrocita se podrazumijevala kao intervencija samo u slučaju kada je moždana rSO_2 desaturacija bila praćena padom hematokrita ispod 22%, tako da je indikacija za transfuziju bila u skladu s preporukama dobre kliničke prakse. I ovi podaci, u skladu sa rezultatima logističke regresije koji su utvrdili prediktivnu vrijednost primjene koncentrata eritrocita za razvoj kognitivnog poremećaja (Tablice 13,14,16,18) i za prolongiranu rSO2 desaturaciju (Tablica 26) ukazuju da je očito hemodilucija tijekom izvantjelesnog krvotoka rizičan čimbenik za nastup komplikacija. Murkin i suradnici su u svojoj studiji zaključili da bolesnici praćeni moždanom oksimetrijom nisu bili podvrgnuti povećanom riziku primjene

transfuzije krvi kao posljedica nadzora rSO_2, jer nije bilo razlike u količini transfundirane krvi između intervencijske i kontrolne skupine (171). Torella i suradnici su ustanovili da moždana oksimetrija može biti prikladna za nadzor gubitka krvi, obrazlažući to činjenicom da postoji dobra korelacija između gubitka krvi i vrijednosti rSO_2 (161).

Iako nisu dosegli statističku značajnost treba istaknuti dulje trajanje izvantjelesnog krvotoka (p=0.109) i ishemije srca (p=0.091) kod bolesnika s prolongiranom rSO_2 desaturaciojm u odnosu na drugu skupinu (Tablica 20).

Učestalost kome, stupora i moždanog udara u našoj studiji bila je značajno veća u skupini bolesnika s prolongiranom rSO_2 desaturacijom (Tablica 21) u odnosu na drugu skupinu (p=0.02). To je u skladu s rezultatima prijašnjih studija koje ukazuju na značajnu povezanost moždane desaturacije i pojave neuroloških oštećenja. Goldman i suradnici utvrdili su u svojoj studiji da je došlo do smanjenja učestalosti moždanog udara kod kardijalnih bolesnika nakon početka primjene moždane oksimetrije u njihovoj praksi. Nažalost oni nisu prikazali da li su bolesnici sa moždanim udarom u skupini bolesnika nadziranih moždanom oksimetrijom imali ili nisu prolongiranu rSO_2 desaturaciju (168). Za ostale poslijeoperacijske komplikacije između skupine s prolongiranom i skupine bez prolongirane rSO_2 desaturacije nije utvrđena statistički značajna razlika u okolnostima naše studije (Tablica 21).

Zanimljivo je da su bazalne vrijednosti kognitivnih testiranja u skupini bolesnika s prolongiranom rSO_2 desaturacijom lošije u usporedbi sa skupinom bez prolongirane desaturacije (osim MMSE) (Tablica 22). Vrijednosti razlike rezultata testiranja sedam dana nakon operacije u odnosu na prijeoperacijsko testiranje, također su lošije u skupini s prolongiranom rSO_2 desaturacijom, ali su te razlike samo na granici statističke značajnosti za MMSE test (p=0.061) i GPd test (p=0.057). Ovi rezultati ukazuju na eventualnu mogućnost predviđanja značajno lošijeg kognitivnog ishoda poslije operacije kod bolesnika koji imaju slabiji rezultat bazalnog kognitivnog testiranja, a tijekom operacije imaju prolongiranu rSO_2 desaturaciju. Vrlo je vjerojatno da takvi bolesnici imaju asimptomatsku bolest moždanih krvnih žila koja se prije operacije već očituje blažim poremećajem kognitivnih funkcija, tijekom operacije su podložni nižim vrijednostima rSO_2 usprkos intervencijama, a nakon operacije su moguća teža kognitivna oštećenja ili teži neurološki poremećaji.

Već je ranije u tekstu istaknuto da je prolongirana desaturacija višestrukom logističkom regresijom utvrđena kao prediktor kognitivnog poremećaja. Sukladno tome i rezultati tablice kontingencije pokazuju statistički značajnu povezanost prolongirane rSO_2 desaturacije i prisutnosti kognitivnog poremećaja. Naime, bolesnici koji su tijekom operacije imali prolongiranu rSO_2 desaturaciju statistički su značajno češće imali poslijeoperacijski kognitivni poremećaj

(p=0.001) u odnosu na bolesnike bez prolongirane rSO_2 desaturacije (Tablica 24). Od ukupno 25 bolesnika sa kognitivnim poremećajem u INVOS skupini njih 16 (64%) je imalo prolongiranu rSO_2 desaturaciju.

Promatrajući pobliže podatke o vrijednostima rSO_2, može se zaključiti da se na osnovi bazalnih vrijednosti rSO_2 naših bolesnika ne može predvidjeti nastanak kognitivnog poremećaja nakon operacije (Tablica 25).

Analizirajući prediktore prolongirane rSO_2 desaturacije (Tablica 26) moglo bi se pogrešno doći do zaključka da je transfuzija koncentrata eritrocita jedan od prediktora. Međutim transfuzija koncentrata eritrocita je samo odraz anemije koja je između ostalog dovela do pada rSO_2, dok je transfuzija zapravo u najvećem broju slučajeva dovela do oporavka rSO_2. Dakle ovdje se posredno zaključuje da je ustvari hemodilucijska anemija ili anemija zbog perioperacijskog krvarenja prediktor rSO_2 desaturacije. Također što se tiče same intervencije davanja koncentrata eritrocita može se utvrditi da kod bolesnika koji tijekom operacije ima prolongiranu rSO_2 desaturaciju postoji tri puta veća šansa (OR 3.219) da je bolesnik izložen značajnoj hemodiluciji koja će zahtijevati transfuziju koncentrata eritrocita. Zato je neophodno kod bolesnika koji ne reagira na ostale intervencije poduzete radi održavanja rSO_2, kontrolirati vrijednost hematokrita da se utvrdi potreba za transfuzijom koncentrata eritrocita.

Podatke o poslijeoperacijskim kognitivnim poremećajima teško je interpretirati u kontekstu velikog broja potencijalnih rizičnih čimbenika i kompleksnih međuodnosa različitih perioperacijskih utjecaja u kardijalnoj kirurgiji. U literaturi se ističu brojne metodološke nedoumice, a najviše definicija kognitivnog poremećaja i nedostatak podataka iz kontrolnih skupina. Jednako tako nisu do kraja definirane niti granične vrijednosti rSO_2 desaturacije, kao niti konačna definicija prolongirane rSO_2 desaturacije.

Prema rezultatima ove studije učestalost kognitivnog poremećaja nakon CABG operacije uz primjenu izvantjelesnog krvotoka može se ublažiti praćenjem rSO_2 i poduzimanjem intervencija radi njenog održavanja u za sada definiranim graničnim vrijednostima. Ustanovljeno je da uočavanje rSO_2 desaturacije omogućava pravovremeno davanje koncentrata eritrocita bez odgađanja kod bolesnika sa značajnom hemodilucijom tijekom i nakon izvantjelesnog krvotoka, što možda utječe na kognitivni ishod. Osim pada vrijednosti rSO_2 koji je bio posljedica smanjenja arterijskog sadržaja kisika, smanjenje rSO_2 može biti posljedica promjena u cerebralnom protoku krvi i cerebralnom perfuzijskom tlaku. Kod skupine bolesnika koja nije bila izložena značajnoj hemodiluciji, a imali su rSO_2 desaturaciju, najvjerojatniji uzrok rSO_2 desaturacije su poremećaji autoregulacije protoka krvi u krvnim žilama mozga (bolesnici s dijabetesom, hipertenzijom i

neprepoznatom cerebrovaskularnom bolešću). Stoga su intervencije u svrhu podizanja protoka krvi i perfuzijskog tlaka u mozgu (povisivanje $PaCO_2$, podizanje MAP-a i dr.) imale važniju ulogu u održavanju rSO_2. Međutim poduzete intervencije nisu kod svih bolesnika rezultirale povratkom rSO_2 prema zadovoljavajućim vrijednostima te je uslijedila prolongirana desaturacija. Vjerojatno je tome uzrok poremećaj autoregulacije u krvnim žilama mozga kod te skupine bolesnika, ali to treba potvrditi narednim istraživanjima. U svakom slučaju potrebno je ustanoviti način kako postupiti s takvim bolesnicima kod kojih je otežano održavanje odgovarajućih vrijednosti rSO_2 tijekom operacije, kako bi se izbjeglo neurološko oštećenje.

Od svih utvrđenih prediktora za nastanak kognitivnih poremećaja jedino je moguće utjecati na sprečavanje značajne perioperacijske anemije i posljedične transfuzije veće količine koncentrata eritrocita te na sprečavanje prolongirane desaturacije kako bi se umanjio njihov utjecaj na razvoj kognitivnih poremećaja. Međutim utvrđivanje postojanja prijeoperacijskih rizika kao što su visoka životna dob, postojanja fibrilacije atrija, lošija funkcija srca i niže godine školovanja, a koji su se pokazali značajni kako u ovom tako i u drugim istraživanjima, može pomoći u planiranju strategije perioperacijskog vođenja takvih bolesnika. Ona može obuhvaćati utvrđivanje postojanja aterosklerotske bolesti karotidnih arterija, a po potrebi i krvnih žila mozga, pregled aorte radi procjene mjesta i rizika kanilacije, izbjegavanje višestrukog klemanja aorte, primjena "no touch" tehnike (bez manipulacije aortom) kod ateroskleroze visokog stupnja, pomnu kontrolu perioperacijskog krvarenja, vraćanje krvi iz medijastinuma i pleuralnih prostora putem "cell saver"-a kako bi se smanjio rizik embolizacije i dr.

Ovo istraživanje jedno je od još uvijek ukupno malog broja istraživanja koja se bave tom tematikom. I nadalje nedostaju rezultati velikih randomiziranih studija koje bi svojim pomnim dizajnom kontrolirale sve "šumove" vezano uz definicije i metodologiju utvrđivanja kognitivnih funkcija te nadzora cerebralnom oksimetrijom. Stoga rezultate ove i svih dosadašnjih studija treba pažljivo procjenjivati prije nego se donese odluka o promjeni kliničke prakse.

Glavni nedostatak ove studije je primjena malog broja kognitivnih testova. Šire je prihvaćeno da je bolje upotrijebiti više testova istovremeno, međutim to produljuje vrijeme potrebno za administraciju i vjerojatnost da neki bolesnici neće moći riješiti sve testove. Osim toga zbog dugotrajnosti testiranja dolazi do pada pažnje, vizualnog deficita i utjecaja na psihomotornu funkciju. Ranijim istraživanjem kvalitete života nakon kardiokirurškog zahvata (195) utvrdili smo nisku motiviranost naših bolesnika za ovakve aktivnosti. Treba spomenuti da veći broj kognitivnih testova zahtijeva i znatniji angažman zdravstvenog osoblja i dostupnost prostornih kapaciteta da bi se izbjegao pad pažnje i prekidanje ukoliko se testiranje obavlja u neadekvatnim uvjetima. Usprkos manjem broju upotrijebljenih kognitivnih testova, u ovom istraživanju je

utvrđena podjednaka učestalost kognitivnog poremećaja kao i u drugim studijama sa sličnom metodologijom, ali većim brojem kognitivnih testova. Ipak osnovni cilj naše studije bio je utvrditi razliku u kognitivnom ishodu između intervencijske (INVOS) i kontrolne skupine, a ne samo ukupnu učestalost kognitivnog premećaja u populaciji CABG bolesnika pa je očito da je ovaj broj testova bio dovoljan da dokaže tu razliku.

Pozitivne strane ovog istraživanja su prospektivni randomizirani dizajn i dobra procjena veličine uzorka.

Poglavlje 7

ZAKLJUČAK

1. Sveukupna učestalost kognitivnog poremećaja sedam dana nakon CABG operacije uz primjenu izvantjelesnog krvotoka iznosila je 40.3%.

2. Praćenje CABG bolesnika tijekom operacije cerebralnom oksimetrijom putem INVOS sustava, statistički značajno (p=0.002) smanjuje učestalost poslijeoperacijskog kognitivnog poremećaja sedam dana nakon operacije (28% INVOS : 52% kontrolna skupina).

3. Bolesnici praćeni cerebralnom oksimetrijom imali su bolje kognitivne rezultate testiranja u domeni motoričke funkcije i vizualno-motoričke koordinacije, pažnje, računanja, kratkotrajnog pamćenja i vizualno-prostorne koordinacije.

4. Prediktori lošijih rezultata primijenjenih kognitivnih testiranja utvrđeni ovim istraživanjem su: viša životna dob, muški spol, više vrijednosti EuroSCORE-a, aktualno pušenje, veća količina transfundiranih koncentrata eritrocita, niži stupanj obrazovanja te više vrijednosti SAPS II kod prijema u JIL i kod otpusta.

5. Praćenje cerebralnom oksimetrijom nije imalo utjecaja na učestalost moždanog udara, delirija i ostalih komplikacija nakon CABG operacije.

6. Jednokratno postavljanje aortalne stezaljke ("single clamp" tehnika) smanjilo je učestalost poslijeoperacijskog kognitivnog poremećaja.

7. Akutna anemija tijekom operacije često je bila uzrokom rSO_2 desaturacije.

8. Rano uočavanje pada rSO_2 tijekom nadzora INVOS sustavom omogućava pravovremenost reakcije na anemiju i transfuziju koncentrata eritrocita, što može imati utjecaj na manju učestalost kognitivnih poremećaja koja je našim istraživanjem utvrđena u INVOS skupini.

9. Transfuzija koncentrata eritrocita je prediktor kognitivnog poremećaja, odnosno bolesnici koji su zahtijevali veću transfuziju koncentrata eritrocita zbog značajne anemije uzrokovane hemodilucijom ili perioperacijskim krvarenjem imaju veći rizik kognitivnog

poremećaja poslije operacije. Anemija sama može biti uzrok neurološkog oštećenja, ali transfuzija može značiti novi rizik.

10. Prediktori poslijeoperacijskog kognitivnog poremećaja su viša životna dob, veće vrijednosti EuroSCORE-a, postojanje kronične fibrilacija atrija prije operacije, niska početna vrijednost CI, veća količina transfundiranih KE, SAPS II u trenutku prijema i otpusta iz JIL, niža razina školovanja, dulji boravak u JIL i prolongirana rSO_2 desaturacija.

11. Pušenje se istaknulo kao prediktor boljeg kognitivnog ishoda u kontrolnoj skupini kao posljedica ujedno i znatno mlađe dobi pušača. Utjecaj nikotina na kognitivne funkcije je predmet intenzivnog istraživanja.

12. Postoji mogućnost predikcije kognitivnog poremećaja kod bolesnika koji imaju otežani poslijeoperacijski tijek, naročito kod bolesnika koji ujedno imaju i lošiji prijeoperacijski rezultat na kognitivnim testovima.

13. U INVOS skupini, 38% bolesnika je imalo prolongiranu rSO_2 desaturaciju što znači da kod nekih bolesnika nije bilo adekvatnog učinka primjene standardiziranih mjera održavanja rSO_2.

14. Suspektna je prediktivna vrijednost dijabetesa na prolongiranu rSO_2 desaturaciju.

15. Ustanovljene su statistički značajno niže bazalne vrijednosti rSO_2 kod dijabetičara.

16. Prolongirana rSO_2 desaturacija povećava učestalost i prediktor je kognitivnog poremećaja, ali također je bila povezana s povećavanom učestalosću velikih neuroloških oštećenja (moždani udar, koma, stupor).

17. Bolesnici koji imaju slabiji rezultat bazalnog kognitivnog testiranja, a tijekom operacije imaju prolongiranu rSO_2 desaturaciju imaju veću šansu za razvoj kognitivnog oštećenja nakon operacije.

18. Hemodilucijska anemija ili anemija zbog perioperacijskog krvarenja je prediktor rSO_2 desaturacije.

19. Postoji tri puta veća šansa (OR 3.219) da je bolesnik izložen značajnoj hemodiluciji koja će zahtjevati transfuziju ukoliko ima prolongiranu rSO_2 desaturaciju.

Poglavlje 8

SAŽETAK

Neurološke komplikacije nakon kardiokirurških zahvata još su uvijek relativno česte. Smanjenje učestalosti moždanog udara usmjerilo je pažnju na mnogo češći, ali klinički teže uočljiv oblik neurološkog oštećenja koji se očituje poremećajem kognitivnih funkcija. Bolesnici s kognitivnim oštećenjem imaju poteškoće u provođenju normalnih dnevnih aktivnosti, a prijašnjim istraživanjima dokazano je značajno smanjenje njihove kvalitete života. Etiologija kognitivnih poremećaja vjerojatno predstavlja kombinaciju raznih čimbenika koji u konačnici dovode do regionalne ili globalne neravnoteže između dostave i potrošnje kisika u mozgu. U literaturi se ističe da nadzor regionalne cerebralne saturacije kisikom (rSO_2) pomoću INVOS sustava tijekom kardiokirurških zahvata, pruža mogućnost ranog otkrivanja takvog nesklada i poduzimanja neposrednih intervencija kako bi se izbjegle neželjene komplikacije.

U ovoj disertaciji prikazani su rezultati prospektivne, randomizirane, dvostruko slijepe studije u koju je uključeno 190 bolesnika podvrgnutih aortokoronarnom premoštenju uz primjenu izvantjelesnog krvotoka. Bolesnici su bili randomizirani u intervencijsku INVOS skupinu i kontrolnu skupinu koja nije nadzirana INVOS sustavom. U INVOS skupini, održavanje vrijednosti rSO_2 tijekom operacije iznad 80% bazalnih vrijednosti, statistički je značajno smanjilo učestalost kognitivnog poremećaja sedam dana nakon operacije ($p=0.002$), ali nije bilo utjecaja na učestalost moždanog udara, delirija ili drugih velikih komplikacija.

Višestrukom logističkom regresijom utvrđeni su čimbenici rizika poslijeoperacijskog kognitivnog poremećaja za sve bolesnike u studiji: viša životna dob (OR 1.15), veće vrijednosti EuroSCORE-a (OR 1.35), postojanje kronične fibrilacije atrija prije operacije (OR 13.15), veća količina transfundiranih koncentrata eritrocita (OR 1.197), veća vrijednost SAPS II u trenutku otpusta iz JIL-a (OR 1.30) i niža razina školovanja (OR 0.87).

Ovim istraživanjem nadalje se posredno zaključuje (iz podataka o potrebnoj količini transfuzije eritrocita) da je hemodilucijska anemija ili anemija zbog perioperacijskog krvarenja prediktor rSO_2 desaturacije tijekom operacije, kao i kognitivnog poremećaja nakon operacije. Također, rano uočavanje poremećaja ravnoteže između dostave i potrošnje kisika u mozgu koja se očituje padom rSO_2, omogućava pravovremenu korekciju značajne anemije što u konačnici može utjecati na povoljniji kognitivni ishod. Ovo zapažanje vezano je uz činjenicu da je transfuzija koncentrata eritrocita u INVOS skupini primijenjena mnogo ranije u odnosu na kontrolnu skupinu što je među ostalim moglo utjecati na bolji kognitivni ishod koji je uočen u

INVOS skupini. Uz to je i prolongirana rSO_2 desaturacija potvrđena kao rizičan čimbenik kognitivnog poremećaja (OR 12,1). Naime ustanovljeno je da kod nekih bolesnika primjena standardiziranih intervencija za održavanje odgovarajućeg rSO_2 nije rezultirala adekvatnim učinkom te je uslijedila prolongirana rSO_2 desaturacija, praćena većom učestalošću kognitivnog poremećaja i moždanog udara u odnosu na skupinu bolesnika bez prolongirane desaturacije. Daljnjim istraživanjima potrebno je utvrditi uzroke izostanka učinka spomenutih intervencija i način kako postupiti s takvim bolesnicima da bi se izbjeglo neurološko oštećenje.

Iz rezultata ovog istraživanja može se zaključiti da je cerebralna oksimetrija putem INVOS sustava korisna metoda nadzora perfuzije mozga uz koju postoji mogućnost rane detekcije i otklanjanja neravnoteže između dostave i potrošnje kisika u mozgu. To u konačnici rezultira smanjenjem neuroloških komplikacija nakon kirurške revaskularizacije miokarda ukoliko se uspiju održavati odgovarajuće vrijednosti rSO_2.

Poglavlje 9

SUMMARY

Željko Čolak, MD: Cognitive dysfunction and the role of cerebral oximetry in patients with coronary artery bypass graft surgery, 2011.

Cerebral injury following cardiac surgery still occurs very often. The reduction in the incidence of stroke resulted in an increasing interest in more frequent but clinicaly less detectable type of neurological injury manifesting as cognitive impairment. Patients with cognitive dysfunction may have problems in performing everyday activities which has a significant impact on the patients' quality of life. Etiology of cognitive impairment most likely represents a combination of variable factors with consequences on either regional or global imbalance between cerebral oxygen demand and supply. A large number of reports have revealed that the monitoring of regional cerebral oxygenation (rSO_2) with INVOS system gives an opportunity for early recognition of this imbalance and administration of standardized interventions with the aim to avoid neurologic and other major complications.

In our study we represent the results of prospective, randomized, blinded study of 190 coronary artery bypass graft (CABG) patients with use of cardiopulmonary bypass. The patients were randomized in interventional INVOS group and control group in which monitoring with INVOS system was not used. Maintainance of intraoperative rSO_2 in INVOS group under 80% of baseline value was significantly associated with decrease of cognitive decline seven days after the operation (p=0.002), but there was no impact on the incidence of stroke, delirium or other major complications.

By multivariate logistic regression analysis we have revealed the predictors for postoperative cognitive decline: older age (OR 1.15), higher values of EuroSCORE (OR 1,35), chronic atrial fibrillation (OR 13.15), higher perioperative transfusion requirement (OR 1.19), higher values of SAPS II at discharge from ICU (OR 1,30) and lower educational level (OR 0,87).

Based on the results of this study we have concluded (from the data of eritrocyte transfusion) that the hemodilutional anemia or anemia caused by perioperative bleeding was predictor of rSO_2 desaturation during operation, but also the predictor of cognitive decline after operation. Nevertheless, early recognition of cerebral oxygen supply/demand imbalance followed by rSO_2 desaturation enables immediate correction of significant anemia which can eventually affect better cognitive outcome.

This observation is relating to the fact that transfusion of erytrocite concentrate was given earlier in INVOS than in control group, which could result in better cognitive outcome observed in INVOS group. Prolonged rSO_2 desaturation was also determined as a risk factor for cognitive decline (OR 12,1). It was determined that standardized interventions for maintaining the appropriate level of rSO_2 were not effective in some patients and prolonged rSO_2 desaturation occured, more frequently followed by cognitive impairment and stroke compared to patients without prolonged desaturation. Further studies have to identify the cause for non effective results of previously mentioned interventions and to determine the way how these patients should be treated to avoid neurological damage.

From the results of this study it can be concluded that cerebral oxymetry with INVOS system is useful method for monitoring the brain perfusion, which allows early detection and elimination of the imbalance between cerebral oxygen supply and demand. Eventually, it leads to reduction in neurological complications after coronary artery bypass surgery, if adequate level of rSO_2 could be maintained.

Poglavlje 10

LITERATURA

1. Newman MF, Mathew JP, Grocott HP i sur. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. Lancet 2006;368:694-703.
2. Likosky DS, Roth RM, Saykin AJ, Eskey CJ, Ross CS, O'Connor GT. Neurologic injury associated with CABG surgery: outcomes, mechanisms, and opportunities for improvement. Heart Surg Forum 2004;7(6):650-62.
3. Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. Central nervous system complication of cardiac surgery. Br J Anaesth 2000;84:378-93.
4. Ferguson TB, Hammil BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL. A decade of change-risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS National Datebase Committee and the Duke Clinical Research Institute. Ann Thorac Surg 2002;73:480-89.
5. Mohan R, Amsel BJ, Walter PL. Coronary artery bypass grafting in the elderly: a review of studies on patients older than 64, 69, or 74 years. Cardiology 1992;80:215-25.
6. Guyton AC. Medicinska fiziologija. 11.izd. Zagreb: Medicinska naklada;2006.
7. Morgan GEJr, Mikhail MS, Murray MJ. Clinical Anesthesiology. 3.izd. The McGraw-Hill Companies,Inc;2002.
8. Bonser RS, Pagano D, Haverich A. Brain protection in cardiac surgery. 1.izd. Springer-Verlag London Limited;2011.
9. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA i sur. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16.184 consecutive adult patients. Ann Thorac Surg 2003;75:472-78.
10. Hogue CWJr, Murphy SF, Schechtman KB, Davila Roman VG. Risk factors of early or delayed stroke after cardiac surgery. Circulation 1999;100:642-47.
11. Van Dijk D, Jansen EW, Hijman R i sur. Octopus study group. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. JAMA 2002;287:1405-12.
12. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM i sur. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. N Engl J Med 1996;335:1857-63.
13. Newman MF, Grocott HP, Mathew JP i sur. Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. Stroke 2001;32:2874-81.

14. Weintraub WS, Jones EL, Craver J, Guyton R, Cohen C. Determinants of prolonged length of hospital stay after coronary bypass surgery. Circulation 1989;80:276-84.
15. Newman MF, Wolman R, Kanchuger M i sur. Multicenter preoperative stroke risk index for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Multicenter Study of Perioperative Ishaemia (McSPI) Research Group. Circulation 1996;94:II74-80.
16. McKhann GM, Goldsborough MA, Borowicz LM Jr i sur. Predictors of stroke risk in coronary artery bypass patients. Ann Thorac Surg 1997;63(2):516-21.
17. 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.
18. Newman MF, Kramer D, Croughwell ND i sur. Differential age effects of mean arterial pressure and rewarming on cognitive dysfunction after cardiac surgery. Anest Analg 1995;81:236-42.
19. Davis BR, Vogt T, Frost PH i sur. Risk factors for stroke and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension. Systolic Hapertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Stroke 1998;29:1333-40.
20. Almassi GH, Sommers T, Moritz TE i sur. Stroke in cardiac surgical patients: determinants and outcome. Ann Thorac Surg 1999;68:391-8.
21. Martin WR, Hashimoto SA. Stroke in coronary bypass surgery. Can J Neurol Sci 1982;9:21-6.
22. Rorick MB, Furlan AJ. Risk of cardiac surgery in patients with prior stroke. Neurology 1990;40:835-7.
23. Breslau PJ, Fell G, Ivey TD, Bailey WW, Miller DW, Strandness DE. Carotid arterial disease in patients undergoing coronary artery bypass operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1981;82:765-7.
24. Brener BJ, Brief DK, Alpert J, Goldenkranz RJ, Parsonnet V. The risk of stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis undergoing cardiac surgery: a follow-up study. J Vasc Surg 1987;5:269-79.
25. Croughwell N, Lyth M, Quill T i sur. Diabetic patients have abnormal autoregulation during cardiopulmonary bypass. Circulation 1990;82(Suppl IV):407-12.
26. Kadoi Y, Saito S, Kawahara F, Goto F, Owada R, Fujita N. Jugular venous bulb oxygen saturation in patients with preexisting diabetes mellitus or stroke during normothermic cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 2000;92(5):1324-9.

27. Kadoi Y, Saito S, Goto F, Someya T, Kamiyashiki S, Fujita N. Time course of changes in jugular venous oxygen saturation during hypothermic or normothermic cardiopulmonary bypass in patients with diabetes mellitus. Acta Anaesthesiol Scand 2001;45(7):858-62.
28. Sieber FE, Traystman RJ. Special issues: glucose and the brain. Crit Care Med 1992;20:104-14.
29. Metz S. Pro: glucosa priming solutions should be used for cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 1995;9:603-4.
30. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M. Attemping to maintain normoglycemia during cardiopulmonary bypass with insulin may initiate postoperative hypoglycemia. Anesth Analg 1999;89:1091-5.
31. Grocott HP, White WD, Morris RW i sur. for the PEGASUS Investigative Team. Genetic polymorphisms and the risk of stroke after cardiac surgery. Stroke 2005;36:1854-58.
32. Tardiff BE, Newman MF, Saunders AM i sur. Preliminary report of a genetic basis for cognitive decline after cardiac operation. Ann Thorac Surg 2001;71:823-6.
33. Shaw PJ, Bates D, Cardidge NE i sur. Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. Stroke 1987;18:700-7.
34. Creswell LL. Postoperative atrial arrhythmias: risk factors and associated adverse outcomes. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1999;11:303-7.
35. Stanley TO, Mackensen GB, Grocott HP i sur. The impact of postoperative atrial fibrillation on neurocognitive outcome after coronary artery bypass graft surgery. Anesth Analg 2002;94:290-5.
36. Likosky DS, Leavitt BJ, Marrin CA i sur. Intra- and postoperative predictors of stroke after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2003;76:428-35.
37. Uehara T, Tabuchi M, Kozawa S, Mori E. MR angiographic evaluation of carotid and intracranial arteries in Japanese patients scheduled for coronary artery bypass grafting. Cerebrovasc Dis 2001;11:341-5.
38. Yoon BW, Bae HJ, Kang DW i sur. Intracranial cerebral artery disease as a risk factor for central nervous system complications of coronary artery bypass graft surgery. Stroke 2001;32:94-9.
39. Murkin JM. Applied neuromonitoring and improving central nervous system outcomes. Artif Organs 2008;32:851-5.

40. Hartman GS, Yao FSF, Bruefach M i sur. Severity of atheromatous disease diagnosed by transesophageal echocardiography predicts stroke and other outcomes associated with coronary artery surgery: a prospective study. Anesth Analg 1996;83:701-8.
41. Brooker RF, Brown WR, Moody DM i sur. Cardiotomy suction: a major source of brain lipid emboli during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1998;65:1651-5.
42. Goto T, Baba T, Honma K i sur. Magnetic resonance imaging findings and postoperative neurologic dysfunction in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2001;72:137-42.
43. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC i sur. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. JAMA 2004;291(14):1720-9.
44. Gold JP, Charlson ME, Williams-Russo P i sur. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;110:1302-11.
45. Caplan IR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. Arch Neurol 1998;55:1475-82.
46. Schell RM, Kern FH, Greeley WJ i sur. Cerebral blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 1993;76:849-65.
47. Cook DJ, Proper JA, Orszulak TA, Daly RC, Oliver WC. Effect of pump flow rate on cerebral blood flow during hypothermic cardiopulmonary bypass in adults. J Cardiothorac Vasc Anesth 1997;11:415-19.
48. Govier AV, Reves JG, Mc Kay RD i sur. Factors and their influence on regional cerebral blood flow during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1984;38:592-600.
49. Taylor KM. The hemodynamics of cardiopulmonary bypass. Sem Thorac Cardiovasc Surg 1990;2:300-12.
50. Standgaard S. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. Circulation 1976;53:720-7.
51. Pallas F, Larson DF. Cerebral blood flow in the diabetic patient. Perfusion 1996;11:363-370.
52. Murphy GS, Hessel EA, Groom RC. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach. Anesth Analg 2009;108:1394-417.
53. Sakamoto T, Duebener LF, Laussen PC, Jonas RA. Cerebral ischemia caused by obstructed superior vena cava cannula is detected by near-infrared spectroscopy. J Cardiothorac Vasc Anesth 2004;18:293-303.

54. Rees K, Beranek-Stanley M, Burke M, Ebrahim S. Hypothermia to reduce neurologic damage following coronary artery bypass surgery. Cohrane Database Syst Rev 2006;CD002138.
55. Croughwell ND, Frasco P, Blumenthal JA, Leone BJ, White WD, Reves JG. Warming during cardiopulmonary bypass is associated with jugular bulb desaturation. Ann Thorac Surg 1992;53:827-32.
56. Sapire KJ, Gopinath SP, Farhat G i sur. Cerebral oxygenation during warming after cardiopulmonary bypass. Crit Care Med 1997;25(10):1655-62.
57. Mora CT, Henson MB, Weintraub WS i sur. The effect of temperature management during cardiopulmonary bypass on neurologic and neuropsychologic outcomes in patients undergoing coronary revascularisation. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:514-22.
58. Grigore AM, Grocott HP, Mathew Jp i sur. The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery. Anesth Analg 2002;94:4-10.
59. Nathan HJ, Rodriguez R, Wozny D i sur. Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass: five-year follow-up of a randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133:1206-11.
60. von Knobelsdorff G, Tonner PH, Hanel F i sur. Prolonged rewarming after hypothermic cardiopulmonary bypass does not attenuate reduction of jugular bulb oxygen saturation. J Cardiothorac Vasc Anesth 1997;11(6):689-93.
61. 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 neurologic outcome. Br J Anaesth 1992;69:51-7.
62. Hogue CW Jr, Palin CA, Arrowsmith JE. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices. Anesth Analg 2006;103:21-37.
63. Murkin JM, Martzke JS, Buchman 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;110:349-62.
64. Venn GE, Patel RL, Chambers DJ. Cardiopulmonary bypass: perioperative cerebral blood flow and postoperative cognitive deficit. Ann Thorac Surg 1995;59:1331-5.
65. Hudak ML, Koehler RC, Rosenberg AA i sur. Effect of hematocrit on cerebral blood flow. Am J Physiol 1986;251:H63-H70.

66. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM i sur. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2001;71:769-76.
67. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan DJ, 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.
68. Ranucci M, Biagioli B, Scolletta S i sur. Lowest hematocrit in cardiopulmonary bypass impairs the outcome in coronary surgery. Tex Heart Inst J 2006;33:300-5.
69. Karkouti K, Djaiani G, Borger MA i sur. Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2005;80:1381-7.
70. Society of thoracic Surgions Blood Conservation Guideline Task Force, Fwrraris VA, Ferraris SP i sur. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgions and The Society of cardiovascular anestheiologists clinical practice guideline. Ann Thorac Surg 2007;83:27-86.
71. Eckenhoff RG, Johansson JS, Wei H i sur. Inhaled anesthetic enhancement of amyloid-beta oligomerization and cytotoxicity. Anesthesiol 2004;101:703-9.
72. Hanning CD, Blokland A, Johnson M, Perry EK. Effects of repeated anaesthesia on central cholinergic function in the rat cerebral cortex. Eur J Anaesth 2003;20:93-7.
73. Westby 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.
74. Gao L, Taha R, Gauvin D, Othmen LB, Wang Y, Blaise G. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. Chest 2005;128:3664-70.
75. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. Br J Anaesth 2005;95:82-7.
76. Sweet JJ, Finnin E, Wolfe PL i sur. Absence of cognitive decline one year after coronary bypass surgery: comparison to nonsurgical and healthy controls. Ann Thorac Surg 2008;85:1571-8.
77. Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery. Minerva Anestesiol 2009;75:329-32.
78. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B i sur. Neurological Outcome Research Group, Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med 2001;344:395-402.

79. Zimpfer D, Czerny M, Vogt F i sur. Neurocognitive deficit following coronary artery bypass grafting: a prospective study of surgical patients and nonsurgical controls. Ann Thorac Surg 2004;78:513-9.
80. Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2006;20:315-30.
81. Taggart DP, Westaby S. Neurological and cognitive disorders after coronary artery bypass grafting. Curr Opin Cardiol 2001;16:271-6.
82. Browne SM, Halligan PW, Wade DT i sur. Cognitive performance after cardiac operation: implications of regression toward the mean. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;117:481-485.
83. Van Dijk D, Keizer AMA, Diephius JC, Durand C, Vos LJ, Hijman R. Neurocognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a systemic rewiew. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;120:632-9.
84. Monk TG. Weldon BC, Gavran CW i sur. Prediction of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. Anesthesiology 2008;108:18-30.
85. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS i sur. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD I study. Lancet 1998;351:857-61.
86. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS i sur. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. Acta Anaesth Scand 2003;47:1204-10.
87. Rankin KF. Presurgical cognitive deficits in patients receiving coronary artery bypass graft surgery. J Int Neuropsychol Soc 2003:9:913-24.
88. McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM Jr i sur. Is there cognitive decline 1 year after CABG? Neurology 2005;65:991-9.
89. Ernest CS, Murphy BM, Worcester MUC i sur. Cognitive function in candidates for coronary artery bypass graft surgery. Ann Thorac Surg 2006;82:812-8.
90. Vingerhoets G, Van Nooten G, Jannes C. Neuropsychological impairment in candidates for cardiac surgery. J Int Neuropsychol Soc 1997;3:480-4.
91. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B i sur. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med 2001;344:395-402.
92. Selnes OA, Grega MA, Borowitz LM Jr, Royall RM, McKhann GM, Baumgartner WA. Cognitive changes with coronary artery disease: a prospective study of coronary artery bypass graft patients and nonsurgical controls. Ann Thorac Surg 2003;75:1377-84.
93. Selnes OA, Grega MA, Bailey MM, Zeger SL, Baumgartner WA, McKhann GM. Cognition 6 years after surgical or medical therapy for coronary disease. Ann Neurol 2008;63:581-90.

94. Selnes OA, Grega MA, Bailey MM i sur. Neurocognitive outcomes 3 years after coronary artery bypass graft surgery: a controlled study. Ann Thorac Surg 2007;84:1885-96.
95. Hlatky MA, Bacon C, Boothroyd D i sur. Cognitive function 5 years after randomization to coronary angioplasty or coronary artery bypass graft surgery. Circulation 1999;96(suppl II):11-15.
96. Stump DA, Kon NA, Rogers AT, Hammon JW. Emboli and neuropsychological outcome following cardiopulmonary bypass. Echocardiography 1996;13:555-8.
97. Mackensen BG, Ti LK, Phillips-Bute BG, Mathew JP, Newman MF, Grocott HP. Cerebral embolization during cardiac surgery: the impact of aortic atheroma burden. BJA 2003;91:656-61.
98. Barbut D, Yao FS, Hager DN i sur. Comparisons of transcranial Doppler ultrasonography and transesophageal echocardiography to monitor emboli during coronary artery bypass surgery. Stroke 1996;27:87-90.
99. Borger MA, Peniston CM, Weisel RD i sur. Neuropsychologic impairment after coronary bypass surgery: effect of gaseous microemboli during perfusionist interventions. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121:743-9.
100. Bar-Yosaf S, Anders M, Mackensen GB i sur. Neurological Outcome Research Group and CARE Investigators of the Duke Heart Center. Aortic atheroma burden and cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. Ann Thorac Surg 2004;78:1556-63.
101. Breakken SK, Reinvang I, Russell D, Brucher R, Svennevig JL. Association between intraoperative cerebral microembolization signals and postoperative neuropsychological deficit: comparison between patients with cardiac valve replacement and patients with coronary aftery bypass grafting. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65(4):573-6.
102. Neville MJ, Butterworth J, James RL, Hammon JW, Stump DA. Similar neurobehavioral outcome after valve or coronary artery operations despite differing carotid embolic counts. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121(1):125-36.
103. Lund C, Hol PK, Lundblad R i sur. Comparison of cerebral embolization during off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Surg 2003;76:765-70.
104. Sylivris S, Levi C, Metalanis G i sur. Pattern and significance of cerebral microemboli during coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1998;66:1674-8.
105. Kilo J, Czerny M, Gorlitzer M i sur. Cardiopulmonary bypass affects cognitive brain function after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2001;72:1926-32.
106. Murkin JM. Neurocognitive outcomes: the year in review. Curr Opin Anesthesiol 2005;18:57-62.

107. Ho PM, Arciniegas DB, Grigsby J i sur. Predictors of cognitive decline following coronary artery bypass graft surgery. Ann Thorac Surg 2004;77:597-603.
108. Selnes OA, Goldsborough MA, Borowitz LM i sur. Determinants of cognitive change after coronary artery bypass surgery: a multifactorial problem. Ann Thorac Surg 1999;67:1669-76.
109. Grocott HP, Mackensen GB, Grigore AM i sur. Postoperative hypertermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. Stroke 2002;33:537-41.
110. Grigore AM, Mathew J, Grocott HP i sur. Prospective randomized trial of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cognitive function after coronary artery graft surgery. Anesthesiology 2001;95:1110-9.
111. Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE i sur. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. Anesthesiology 2005;102:188-203.
112. Van der Heijden GJ, Nathoe HM, Jansen EW i sur. Meta-analysis on the effect of off-pump coronary bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2004;26:81-4.
113. Panesar SS, Athanasiou T, Nair S i sur. Early outcomes in the elderly: A meta-analysis of 4921 patients undergoing coronary artery bypass grafting-Comparison between off-pump and on-pump techniques. Heart 2006;92:1808-16.
114. Sedrakyan A, Wu AW, Parashar A i sur. Off-pump surgery is associated with reduced occurance of stroke and other morbidity as compared with traditional coronary artery bypass grafting: A meta-analysis of systematically reviewed trials. Stroke 2006;37:2759-69.
115. van Dijk D, Spoor M, Hijman R i sur. Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump vs on-pump coronary artery bypass graft surgery. JAMA 2007;297(7):701-8.
116. Tully PJ, Baker RA, Kneebone AC, Knight JL. Neuropsychologic and quality of life outcomes after coronary artery bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass: a prospective randomized trial. J Cardiothorac Vasc Anesth 2008;22:515-21.
117. Stroobant N, van Nooten G, Belleghem YV, Vingerhoets G. Short-term and long-term neurocognitive outcome in on-pump versus off-pump CABG. Eur J Cardiothorac Surg 2002;22:559-64.
118. Rankin K, Kochomba G, Boone K, Petitti D, Buckwalter JG. Presurgical cognitive deficits in patients receiving coronary artery bypass graft surgery. J Int Neuropsych Soc 2003;9:913-24.
119. Hernandez F, Brown JR, Likosky DS i sur. Neurocognitive outcomes of off-pump versus on-pump coronary artery bypass: a prospective randomized controlled trial. Ann Thorac Surg 2007;84:1897-903.

120. Hammon JW, Stump DA, Butterworth JF i sur. Coronary artery bypass grafting with single cross-clamp results in fewer persistent neuropsychological deficits than multiple clamp or off-pump coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2007;84:1174-9.
121. Liu YH, Wang DX, Li LH i sur. The effects of cardiopulmonary bypass on the number of cerebral microemboli and the incidence of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. Anesth Analg 2009;109(4):1013-22.
122. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA i sur. Predictors of delirium after cardiac surgery: effect of beating-heart (off-pump) surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2004;127:57-64.
123. Phillips-Bute B, Mathew JP, Blumenthal JA i sur. Association of neurocognitive function and quality of life 1 year after coronary artery bypass graft (CABG) surgery. Psychosom Med 2006;68:369-75.
124. Royse AG, Royse CF, Ajani AE i sur. Reduced neuropsychological dysfunction using epiaortic echocardiography and the exclusive Y graft. Ann Thorac Surg 2000;69:1431-8.
125. Hammon JW, Stump DA, Butterworth JF i sur. Single cross-clamp improves 6-month cognitive outcome in high-risk coronary bypass patients: the effect of reduced aortic manipulation. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;131:114-21.
126. Schmitz C, Weinreich S, White J i sur. Can particulare extraction from the ascending aorta reduce neurologic injury in cardiac surgery? J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126:1829-38.
127. Whitaker DC, Newman SP, Stygall J i sur. The effect of leukocyte-depleting arterial line filters on cerebral microemboli and neuropsychological outcome following coronary artery bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2004;25:267-74.
128. Shann KG, Likosky DS, Murkin JM i sur. An evidence-based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: a focus on neurologic injury, glycemic control, hemodilution, and the inflammatory response. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;132:283-90.
129. Smith PK, Muhlbaier LH. Aprotinin: safe and effective only with the full-dose regimen. Ann Thorac Surg 1996;62:1575-7.
130. Kawaguchi M, Furuya H, Patel PM. Neuroprotective effects of anesthetic agents. J Anesth 2005;19:150-6.
131. Heyer EJ, Lee KS, Manspeizer HE i sur. Heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits reduce cognitive dysfunction. J Cardiothorac Vasc Anesth 2002;16:37-42.
132. Guarracino F. Cerebral monitoring during cardiovascular surgery. Curr Opin Anaesthesiol 21:50-54.
133. Doblar DD. Intraoperative transcranial ultrasonic monitoring for cardiac and vascular surgery. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2004;8(2):127-45.

134. Groom RC, Quinn RD, Lennon P i sur. Detection and elimination of microemboli related to cardiopulmonary bypass. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2009;2(3):191-8.
135. van der Linden J, Casimir-Ahn J. When do cerebral emboli appear during open heart operations? A transcranial Doppler study. Ann Thorac Surg 1991;51(2):237-41.
136. Borger MA, Feindel CM. Cerebral emboli during cardiopulmonary bypass: effect of perfusionnist interventions and aortic cannulas. J Extra Corpor Technol 2002;34(1):29-33.
137. Levi CR, O'Malley HM, Fell G i sur. Transcranial Doppler detected cerebral microembolism following carotid endarterectomy. High microembolic signal loads predict postoperative cerebral ischaemia. Brain 1997;120:621-9.
138. Braekken SK, Reinvang I, Russell D, Brucher R, Svennevig JL. Association between intraoperative cerebral microembolic signals and postoperative neuropsychological deficit: comparison between patients with cardiac valve replacement and patients with coronary artery bypass grafting. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998:65(4):573-6.
139. 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(7):1393-9.
140. Calafiore AM, Bar-El Y, Vitolla G i sur. Early clinical experiance with a new sutureless anastomotic device for proximal anastomosis of the saphenous vein to the aorta. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121(5):854-8.
141. Edmonds HL Jr. Multi-modality neurophysiologic monitoring for cardiac surgery. Heart Surg Forum 2002;5:225-8.
142. Austin EH 3rd, Edmonds HL Jr, Auden SM i sur. Benefit of neurophysiologic monitoring for pediatric cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;114(5):707-15.
143. Ganzel BL, Edmonds HL Jr, Pank JR, Goldsmith LJ. Neurophysiologic monitoring to assure delivery of retrograde cerebral perfusion. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;113(4):748-55.
144. Lozano S, Mossad E. Cerebral function monitors during pediatric cardiac surgery: can they make a difference? J Cardiothorac Vasc Anesth 2004;18:645-56.
145. Edmonds HL Jr. Protective effect of neuromonitoring during cardiac surgery. Ann N Y Acad Sci 2005;1053:12-19.
146. Fleisher LA, Milas BL. Pro: all cardiac surgical patients should have intraoperative cerebral oxygenation monitoring. J Cardiothorac Vasc Anesth 2006;20:445-9.
147. Germon TJ, Evans PD, Barnett NJ, Wall P, Manara AR, Nelson RJ. Cerebral near infrared spectroscopy: emitter-detector separation must be increased. Br J Anaesth 1999;82(6):831-7.

148. Ohmae E, Ouchi Y, Oda M i sur. Cerebral hemodynamics evaluation by near-infrared time-resolved spectroscopy: correlation with simultaneous positron emmission tomography measurements. Neuroimage 2006;29(3):697-705.
149. Davies LK, Janelle GM. Con: all cardiac surgical patients should not have intraoperative cerebral oxygenation monitoring. J Cardiothorac Vasc Anesth 2006;20:613-5.
150. Daubeney PEF, Pilkington SN, Janke E, Charlton GA, Smith DC, Webber SA. Cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: comparison with jugular bulb oximetry. Ann Thorac Surg 1996;61:930-4.
151. Edmonds HL Jr, Ganzel BL, Austin EH III. Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2004;8:147-66.
152. Murkin JM. Perioperative detection of brain oxygenation and clinical outcomes in cardiac surgery. Semin Cardiothor Vasc Anesth 2004;8:13-14.
153. Denault A, Deschamps A, Murkin JM. A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2007;11:274-81.
154. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. Science 1977;198:1264-7.
155. Ferrari M, Giannini I, Sideri G, Zanette E. Continuous non invasive monitoring of human brain by near infrared spectroscopy. Adv Exp Med Biol 1985;191:873-82.
156. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. Br J Anaeth 2009;103:3-13.
157. Tan ST. Cerebral oximetry in cardiac surgery. Hong Kong Med J 2008;14:220-5.
158. Ito H, Kanno I, Fukuda H. Human cerebral circulation: positron emission tomography studies. Ann Nucl Med 2005;19(2):65-74.
159. Edmonds HL. Pro: all cardiac surgical patients should have intraoperative cerebral oxygenation monitoring. J Cardiothorac Vasc Anesth 2006;20:445-9.
160. Han SH, Ham BM, Oh YS i sur. The effect of acute normovolemic haemodilution on cerebral oxygenation. Int J Clin Pract 2004;58:903-6.
161. Torella F, Haynes SL, McCollum CN. Cerebral and peripheral oxygen saturation during red cell transfusion. J Surg Res 2003;110:217-21.
162. Pattinson KT, Imray CH, Wright AD. What does cerebral oximetry measure? Br J Anaesth 2005;94:863-4.
163. Muehlschlegel S, Lobato EB. Con: all cardiac surgical patients should not have intraoperative cerebral oxygenation monitoring. J Cardiothorac Vasc Anesth 2006;20:450-5.
164. http://www.somanetics.com/invos_principles.htm

165. Misra M, Stark J, Dujovny M i sur. Transcranial cerebral oximetry in random normal subjects. Neurol Res 1998;20:137-41.
166. Adams MJM, SJ NRJ, Iglesias I i sur. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. Anesth Analg 2007;104;51-8.
167. Taillefer MC, Denault AY. Cerebral near-infrared spectroscopy in adult heart surgery: systemic review of its clinical efficacy. Can J Anesth 2005;52:79-87.
168. Goldman S, Sutter F, Ferdinand F, Trace C. Optimizing intraooperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients. Heatr Surg Forum 2004;7:376-381.
169. Yao FSF, Tseng CCA, Ho CYA, Levin SK, Illner P. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2004;5:552-8.
170. Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P i sur. Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia. Anesth Analg 2005;101:740-7.
171. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ i sur. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. Anesth Analg 2007;104:51-8.
172. Slater JP, Guarino T, Stack J i sur. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2009;87:36-45.
173. Heringlake M, Garbers C, Kabler JH i sur. Perioperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. Anesthesiology (in press) 2011.
174. Mille T, Tachimiri ME, Klersy C i sur. Near infrared spectroscopy monitoring during carotid endarterectomy: which threshold value in critical? Eur J Vasc Endovasc Surg 2004;27:646-50.
175. Fridell ML, Clark JM, Graham DA, Isley MR, Zhang XF. Cerebral oximetry does not correlate with electroencephalography and somatosensory evoked potentials in determining the need for shunting during carotid endarterectomy. J Vasc Surg 2008;48:601-6.
176. De Waal EE, de Vries JW, Kruitwagen CL, Kalkman CJ. The effects of low-pressure carbon-dioxide pneumoperitoneum on cerebral oxygenation and cerebral blood volume in children. Anesth Analg 2002;94:500-505.
177. Plachky J, Hofer S, Volkmann M i sur. Regional cerebral oxygen saturation is a sensitive marker of cerebral hypoperfusion during orthotopic liver transplantation. Anesth Analg 2004;99:344-49.

178. Taylor JH, Mulier KE, Myers DE, Beilman GJ. Use of near-infrared spectroscopy in early determination of irreversible hemorrhagic shock. J Trauma 2005;58:1119-25.
179. Skarda DE, Mulier KE, Myers DE i sur. Dynamic near-infrared spectroscopy measurements in patients with severe sepsis. Shock 2007;27:348-53.
180. Ahmad S, Grindlinger GA, Desjardins S. Noninvasive cerebral oximetry in patients with traumatic brain injury (TBI): 375. Critical Care Medicine 2004;32(12)S:A104:375.
181. Dunham CM, Ransom KJ, Flowers LL, Siegal JD, Kohli DM. Cerebral hypoxia in severely brain-injured patients is associated with admission Glasgow Coma Scale score, computed tomographic severity, cerebral perfusion pressure, and survival. J Trauma 2004;56:482-491.
182. Kerr MA, Nemoto EM, Yonas H, Kassam AB. Cerebral oximetry by near-infrared spectroscopy (NIRS) as an early indicator of delayed cerebral ischemia (DCI) following subarachnoid hemorrhage (SAH). Crit Care Med 1999;27:132.
183. Armonda RA, McGee B, Veznadaraglu E, Rosenwasser RH. Near-infrared spectroscopy (NIRS) measurements of cerebral oximetry in the neurovascular ICU. Crit Care Med 1999;27:173.
184. Harel F, Denault A, Ngo Q i sur. Near-infrared spectroscopy to monitor peripheral blood flow perfusion. J Clin Monit Comput 2008;22(1):37-43.
185. Gottlieb EA, Fraser CD Jr, Andropoulos DB, Diaz LK. Bilateral monitoring of cerebral oxygen saturation results in recognition of aortic cannula malposition during pediatric congenital heart surgery. Paediatr Anaesth 2006;16:787-89.
186. Avraamides EJ, Murkin JM. The effect of surgical dislocation of the heart on cerebral blood flow in the presence of a single, two-stage venous cannula during cardiopulmonary bypass. Can J anaesth 1996;43:A36
187. Paquet C, Deschamps A, Denault AY i sur. Baseline regional cerebral oxygen saturation correlates with left ventricular systolic and diastolic function. J Cardiothorac Vasc Anesth 2008;22:840-46.
188. Murkin JM. Perioperative neuropsychologic testing. J Cardiothorac Vasc Anesth 2001;15:1-3.
189. Hong SW, Shim JK, Choi YS, Kim DH, Chang BC, Kwak YL. Prediction of cognitive dysfunction and patients' outcome following valvular heart surgery and the role of cerebral oximetry. Eur J Cardiothorac Surg 2008;33:560-5.
190. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of Consesus on assessment of neurobehavioral ourcomes after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 1995;59:1289-95.

191. Murkin JM, Stump DA, Blumenthal JA i sur. Defining dysfunction: group means versus incidence analysis – a statement of concensus. Ann Thorac Surg 1997;64:904-5.
192. Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD i sur. Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1996;;61:1342-7.
193. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R, the EuroSCORE study group. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). Eur J Cardiothorac Surg 1999;16:9-13.
194. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA 1993;270:2957-63.
195. Colak Z, Segotic I, Uzun S, Mazar M, Ivancan V, Majeric-Kogler V. Health related quality of life following cardiac surgery-correlation with EuroSCORE. Eur J Cardiothorac Surg 2008;33(1):72-76.
196. Kim C, Redberg RF, Pavlic T, Eagle KA. A systematic review of gender differences in mortality after coronary artery bypass graft surgery and percutaneous coronary interventions. Clin Cardiol 2007;30(10):491-5.
197. Blankstein R, Ward RP, Arnsdorf M, Jones B, Lou JB, Pine M. Female gender is an independent predictor of operative mortality after coronary artery bypass graft surgery contemporary analysis of 31 Midwestern hospitals. Circulation 2005;112;323-7.
198. Alserius T, Hammar N, Nordqvist T, Ivert T. Improved survival after coronary artery bypass grafting has not influenced the mortality disadvantage in patients with diabetes mellitus. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;138(5):1115-22.
199. Bucerius J, Gummert JF, Walther T i sur. Diabetes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Impact on perioperative outcome. Z Kardiol 2005;94(9):575-82.
200. Leavitt BJ. The effects of diabetes mellitus on coronary artery bypass graft surgery. Current Diabetes Reports 2007;7:20-4.
201. Lokshyn S, Mewis C, Kuhlkamp V. Atrial fibrillation in coronary artery disease. Int J Cardiol 2000;72(2):133-6.
202. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH i sur. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery: current trends and impact on hospital resources. Circulation 1996;94:390-7.
203. Burda K, Czubak A, Nowakowska E, Kus K, Metelska J, Nowakowska A. Interactions of nicotine and drugs used in the treatment of mental illnes with respect to cognitive functions. Arzneimittelforschung 2010;60(9):527-43.

204. Hahn B, Ross TJ, Yang Y, Kim I, Huestis MA, Stein EA. Nicotine enhances visuospatial attention by deactivating areas of the resting brain default network. J Neurosci 2007;27(13):3477-89.
205. Semenova S, Stolerman IP, Markou A. Chronic nicotine administration improves attention while nicotine withdrawal induces performance deficits in the 5-choice serial reaction time task in rats. Pharmacol Biochem Behav 2007;87(3):360-8.
206. Djaiani GN, Phillips-Bute B, Blumenthal JA i sur. Chronic exposure to nicotine does not prevent neurocognitive decline after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2003;17(3):341-5.
207. Sink KM, Leng X, Williamson J i sur. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med 2009;169(13):1195-202.
208. Jefferson AL, Himali JJ, Beiser AS i sur. Cardiac index is associated with brain aging: the Framingham Heart Study. Circulation 2010;122(7):690-7.
209. Karkouti K, Beattie WS, Wijeysundera DN i sur. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. J Tharac Cardiovasc Surg 2005;129:391-400.
210. Mathew J, Grocott H, Phillips-Bute B i sur. Extreme hemodilution is associated with increased cognitive dysfunction in the elderly after cardiac surgery. Anesth Analg 2004;98:SCA21
211. Newman MF, Croughwell ND, Blumenthal JA i sur. Predictors of cognitive decline after cardiac operation. Ann Thorac Surg 1995;59:1326-30.
212. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. JAMA 1994;271:1004-10.
213. Srinivasan AK, Grayson AD, Fabri BM. On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting in diabetic patients: a propensity score analysis. Ann Thorac Surg 2004;78:1604-9.
214. Miyoshi S, Morita T, Kadoi Y, Goto F. Analysis of the factors related to a decrease in jugular venous oxygen saturation in patients with diabetes mellitus during normothermic cardiopulmonary bypass. Surg Today 2005;35:530-4.
215. Nötzold A, Michel K, Khattab AA, Sievers HH, Hüppe M. Diabetes mellitus increases adverse neurocognitive outcome after coronary artery bypass grafting surgery. Thorac Cardiovasc Surg 2006;54:307-12.
216. Puskas F, Grocott HP, White WD, Mathew JP, Newman MF, Bar-Yosef S. Intraoperative hyperglycemia and cognitive decline after CABG. Ann Thorac Surg 2007;84:1467-73.

Poglavlje 11

ŽIVOTOPIS

Željko Čolak rođen je 30.6.1967. godine u Zagrebu, gdje je završio osnovnu, a potom i Srednju ekonomsku školu "Boris Kidrič" te Srednju glazbenu školu "Blagoje Bersa". Godine 1987. započinje studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu na kojemu je diplomirao 1993. godine s prosječnom ocjenom 4,3.

Nakon studija završio je redovni pripravnički staž u Kliničkom bolničkom centru Zagreb te položio državni ispit. Tijekom 1995. godine radi kao liječnik opće medicine u Domu zdravlja Medveščak, a početkom 1996. g. započinje specijalizaciju iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Specijalistički ispit polaže u ožujku 2000. godine te od tada kao specijalist nastavlja raditi u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Pri završetku je dvogodišnjeg staža iz uže specijalizacije u području intenzivne medicine.

Područja njegovog djelovanja su anesteziologija i intenzivno liječenje kardiokirurških bolesnika, gdje je posebno bio angažiran u anesteziološkoj skrbi pedijatrijskih bolesnika s urođenim srčanim greškama i u transplantacijskoj medicini. Među prvima kao anesteziolog sudjeluje u posebnim programima intervencijske kardiologije (postavljanje stentova u torakalnu aortu, transkatetersko zatvaranje atrijskog septalnog defekta i dr.). Naročiti interes usmjerava prema perioperacijskom pregledu srca transezofagijskim ultrazvukom.

Posljednjih desetak godina izrazito je posvećen edukaciji zdravstvenih djelatnika u području reanimatologije. Instruktor je Europskog vijeća za reanimatologiju te organizator i predavač na velikom broju tečajeva Naprednog održavanja života (Advanced Life Support – European Resuscitation Council) te tečajeva za polaznike-instruktore (Generic Instructors Course) u svim većim gradovima Hrvatske. U periodu od 2005. do 2011. godine bio je dopredsjednik Hrvatskog društva za reanimatologiju, a član je i Hrvatskog društva za anesteziologiju i intenzivno liječenje Hrvatskog liječničkog zbora. Aktivno je sudjelovao u nizu znanstvenih i stručnih skupova u Hrvatskoj i inozemstvu te bio predavač na Poslijediplomskom usavršavanju iz anesteziologije – F.E.E.A. Autor je i koautor znanstvenih članaka i sažetaka u časopisima citiranima u CC-u i drugim međunarodnim bazama.

Oženjen je i otac dvoje djece.