

Επιβάρυνση της Εγκεφαλικής Λειτουργίας Έπειτα από Καρδιοχειρουργικές Επεμβάσεις

ΓΕΩΡΓΙΑ ΤΣΑΟΥΣΗ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η τελειοποίηση των μέσων προστασίας του μυοκαρδίου και των χειρουργικών τεχνικών, καθώς επίσης και η αξιοσημείωτη πρόοδος της περιεγχειρητικής αναισθησιολογικής προσέγγισης και της μετεγχειρητικής φροντίδας των ασθενών, κατέστησε εφικτή την επιτυχή διενέργεια καρδιοχειρουργικών (Κ/Χ) επεμβάσεων, σε ολοένα και πιο ηλικιωμένα άτομα με ποικίλη συνυπάρχουσα παθολογία. Αν και το ποσοστό θνητότητας έχει επηρεαστεί θετικά, η συχνότητα εκδήλωσης νευρολογικών επιπλοκών έχει παραμείνει σχεδόν αμετάβλητη την τελευταία 20ετία. Το συγκεκριμένο άρθρο συνιστά μια λεπτομερή αναφορά του φάσματος των νευρολογικών επιπλοκών έπειτα από Κ/Χ επεμβάσεις.

Σύμφωνα με την Εθνική Βάση Δεδομένων της Ένωσης Θωρακοχειρουργών οι νευρολογικές διαταραχές οι οποίες μπορεί να προκύψουν μετά από Κ/Χ επεμβάσεις διακρίνονται σε 6 κατηγορίες: οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ, αναστρέψιμη ισχαιμική νευρολογική βλάβη, σπασμοί και κώμα (γνωστές ως Τύπου 1) και η παροδική διάχυτη εγκεφαλοπάθεια, στην οποία περιλαμβάνονται το delirium και η έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών (γνωστές ως Τύπου 2).

Η ευρεία διακύμανση της αναφερόμενης συχνότητας εκδήλωσης των νευρολογικών και νευροψυχολογικών διαταραχών, αντανακλά το συνδυασμό της έλλειψης κοινής ορολογίας με τη διαφοροποίηση τόσο των υπό μελέτη πληθυσμιακών δειγμάτων, όσο και της μεθοδολογίας για τη διαγνωστική προσέγγιση αυτών.

Οι πλέον τεκμηριωμένοι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εκδήλωση νευρολογικών επιπλοκών ποικίλης βαρύτητας έπειτα από Κ/Χ επεμβάσεις, είναι η προχωρημένη ηλικία των ασθενών, η γενετική προδιάθεση, το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, συστηματικής υπέρτασης, ΑΕΕ και πνευμονοπάθειας, η βαρύτητα και η διάρκεια της προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, η προεγχειρητική έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών, η εκτεταμένη αθηρωματική νόσος, ο τύπος της Κ/Χ επέμβασης και οι μετεγχειρητικές επιπλοκές όπως η κολπική μαρμαρυγή και η εκδήλωση κατάθλιψης. Η υποάρδευση του εγκεφάλου, η πρόκληση συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης και τα μικρο- και μακροεμβολικά επεισόδια έχουν αναγνωριστεί ως οι κύριοι μηχανισμοί που πυροδοτούν την εκδήλωση νευρολογικών επιπλοκών μετά από Κ/Χ επεμβάσεις.

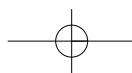
Παρά την αναφερόμενη τάση βελτίωσης της εκδήλωσης μειζόνων νευρολογικών επιπλοκών έπειτα από επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με πάλλουσα καρδιά, όσον αφορά την νευροψυχολογική έκβαση τα δεδομένα σχετικά με την υπεροχή της συγκεκριμένης τεχνικής έναντι της κλασικής μεθόδου παραμένουν αμφιλεγόμενα.

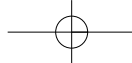
Λέξεις Κλειδιά: Καρδιοχειρουργική, νευρολογικές επιπλοκές, γνωσιακή δυσλειτουργία, παραλήρημα, ψυχομετρικές δοκιμασίες, αορτοστεφανιαία παράκαμψη

Ι. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η τελειοποίηση των μέσων προστασίας του μυοκαρδίου και των χειρουργικών τεχνικών, καθώς επίσης και η αξιοσημείωτη πρόοδος της περιεγχειρητικής αναισθησιολογικής προσέγγισης και της μετεγχειρητικής φρο-

ντίδας των ασθενών, κατέστησε εφικτή την επιτυχή διενέργεια καρδιοχειρουργικών (Κ/Χ) επεμβάσεων, σε ολοένα και πιο ηλικιωμένα άτομα τα οποία σε μεγάλη συχνότητα παρουσιάζουν ποικίλη συνυπάρχουσα παθολογία.^{1,2,3,4}





Μετά την επιτυχή εισαγωγή της εξωσωματικής κυκλοφορίας (cardiopulmonary bypass, CPB) στην κλινική πράξη από τον Gibbon το 1953, και την περαιτέρω τεχνολογική της εξέλιξη το 1967, έχει καταστεί εφικτή πλέον η διενέργεια εξαιρετικά πολύπλοκων επεμβάσεων.⁵ Κατά τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται σταθερή αύξηση του αριθμού των διενεργούμενων επεμβάσεων αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (coronary artery bypass grafting, CABG) που πραγματοποιούνται ετησίως (περίπου 800.000 CABG επεμβάσεις/έτος στις ΗΠΑ), ενώ η θνητότητα των ασθενών, κυμαίνεται σε επίπεδα μικρότερα του 3%.⁶⁻⁹ Αν και το ποσοστό αυτό θνητότητας θεωρείται γενικά αποδεκτό, οι νευρολογικές επιπλοκές των Κ/Χ επεμβάσεων, είτε ως εμφανές κλινικά νευρολογικό έλλειμμα ή ως ανεπαίσθητη νευροψυχολογική δυσλειτουργία, συνιστούν ακόμη και σήμερα σημαντικά ζητήματα, η συχνότητα εκδήλωσης των οποίων παραμένει σταθερή την τελευταία 20ετία.¹⁰⁻¹³

II. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ

Ορισμοί

Η εγκεφαλική ισχαιμία διακρίνεται σε: α) σφαιρική και β) εστιακή.

A. Ως σφαιρική ισχαιμία ορίζεται η παροδική μείωση (5 - 15min) της αιματικής άρδευσης του εγκεφάλου μετά από σοβαρού βαθμού ισχαιμικά επεισόδια, είτε λόγω απόφραξης των τεσσάρων αγγείων, είτε λόγω απόφραξης δύο αγγείων, σε συνδυασμό με συστηματική υπόταση. Παρά το γεγονός ότι ολόκληρος ο εγκεφαλος βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο ισχαιμίας, συγκεκριμένες περιοχές του θεωρούνται ιδιαίτερα ευάλωτες. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι περιοχές που έχουν σχέση με τη διαδικασία της μνήμης (CA-1 & CA-4 πυραμοειδείς πυρήνες του ιπποκάμπου), ο θαλαμικός πυρήνας του δικτυωτού σχηματισμού, οι φλοιϊκές περιοχές III, V, VI, τα κύτταρα του Purkinje στην παρεγκεφαλίδα και οι αρτηριακές αναστομώσεις μεταξύ των κλάδων μεγάλων ενδοκρανιακών αγγείων. Οι νευρώνες των περιοχών αυτών μετά από ένα λανθάνοντα χρόνο καταλήγουν σε θάνατο.^{14,15}

B. Στην εστιακή ισχαιμία η οποία έχει μικρότερη βαρύτητα σε σύγκριση με τη σφαιρική, η εγκεφαλική αιματική ροή (cerebral blood flow, CBF) μειώνεται σε επίπεδα 10%-20% της βασικής, εξαιτίας ατελούς απόφραξης μεγάλων αγγειακών στελεχών, που προκαλείται είτε από ενδοαυατικά αίτια ή από εξωτερική πίεση. Στις περιπτώσεις αυτές η αιματική άρδευση εξασφαλίζεται από παράπλευρη κυκλοφορία, όπως π.χ. σε περίπτωση απόφραξης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, η

αιμάτωση της περιοχής κατανομής της εξασφαλίζεται από την πρόσθια και οπίσθια εγκεφαλική αρτηρία. Η εστιακή ισχαιμία χαρακτηρίζεται από ένα κεντρικό πυρήνα νευρώνων που διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο νέκρωσης, ο οποίος περιβάλλεται από μια περιοχή που επιβιώνει, αλλά είναι ιδιαίτερα ευάλωτη στη νέκρωση ("ισχαιμική νεκροβιοτική ζώνη"- "ischemic penumbra").^{14,15}

Οι κλινικές εκδηλώσεις της εγκεφαλικής ισχαιμίας εξαρτώνται από την εντόπισή της, από τον τύπο της (σφαιρική ή εστιακή) και από τη βαρύτητά της (παροδική ή μόνιμη). Τυπικά, το μοντέλο της εγκεφαλικής βλάβης που προκύπτει από την μειωμένη εγκεφαλική άρδευση, προάγει την δημιουργία των "οριακών" ("border-zone") περιοχών ή "μεταιχμαικών" ("watershed") εμφράκτων, τα οποία εντοπίζονται στις περιοχές του εγκεφάλου όπου τερματίζουν τα τρία μεγάλα αρτηριακά στελέχη των εγκεφαλικών αγγείων.¹⁶ Ειδικότερα σε ισχαιμία λόγω υπότασης, περισσότερο ευαίσθητες θεωρούνται οι περιοχές του εγκεφάλου που αρδεύονται από την πρόσθια και μέση εγκεφαλική αρτηρία.¹⁴ Η υποκείμενη νευροπαθολογία της εγκεφαλικής βλάβης είναι περίπλοκη και περιλαμβάνει την ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη με πολλαπλά έμφρακτα, τη νόσο των μικρών αγγείων, την εκφύλιση της λευκής ουσίας και την σκλήρυνση του ιπποκάμπου.¹⁴

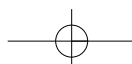
Ταξινόμηση & συχνότητα εκδήλωσης

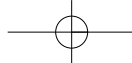
Η Εθνική Βάση Δεδομένων της Ένωσης Θωρακοχειρουργών¹⁷ προτείνει συγκεκριμένη ορολογία προκειμένου να περιγράψει τις νευρολογικές διαταραχές οι οποίες μπορεί να προκύψουν μετά από Κ/Χ επεμβάσεις. (Πίνακας 1)

Ειδικότερα, η νευρολογική βλάβη που εκδηλώνεται ως επιπλοκή των Κ/Χ επεμβάσεων, διακρίνεται σε δύο τύπους:

Ο **Τύπος I** περιλαμβάνει τις σοβαρές νευρολογικές βλάβες όπως τη σφαιρική ή εστιακή εγκεφαλική βλάβη, τη θανατηφόρα υποξική εγκεφαλοπάθεια, το stupor (προκόμα) και το κώμα κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, η ανατομική και λειτουργική έκταση των οποίων μπορεί να εκτιμηθεί με την κλινική εξέταση και τις απεικονιστικές μεθόδους.¹⁸ Υποψία εκδήλωσης νευρολογικής βλάβης Τύπου I στη μετεγχειρητική περίοδο τίθεται από την αδυναμία εξόδου του ασθενή από την κατάσταση αναισθησίας 6 ώρες μετά την επέμβαση.¹⁴

Η συνολική συχνότητα εκδήλωσης νευρολογικών διαταραχών τύπου I κυμαίνεται σε προοπτικές μελέτες από 1,5% έως 5,2%, ενώ σε αναδρομικές μελέτες από 0,6% έως 3,2% και φθάνει μέχρι και το 9% για ασθενείς ηλικίας > 75 ετών.^{1,2,7-9,11,13,14,17,19-27}





Πίνακας 1. Ταξινόμηση της εγκεφαλικής βλάβης σύμφωνα με την Society of Thoracic Surgeons (STS) National Database

ΟΡΟΣ	ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ
Οξύ ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) (Stroke)	Εστιακή ισχαιμική νευρολογική βλάβη που παραμένει > 72 ώρες
Παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ (ΠΙΕ) (Transient ischemic attack-TIA)	Εστιακή ισχαιμική νευρολογική βλάβη που παραμένει < 24 ώρες
Αναστρέψιμη ισχαιμική νευρολογική βλάβη (Reversible ischemic neurologic deficit-RIND)	Εστιακή ισχαιμική νευρολογική βλάβη που παραμένει > 24 ώρες και στη συνέχεια αναστρέφεται
Σπασμοί (Seizure)	Νεοεμφανιζόμενη επιληπτική δραστηριότητα
Κώμα	Μετεγχειρητική έκπτωση της συνείδησης που παραμένει > 24 ώρες
Παροδική διάχυτη εγκεφαλοπάθεια	
Παραλήρημα (Delirium)	Οξεία συγχυτική κατάσταση
Έκπτωση γνωστικών λειτουργιών (Cognitive dysfunction, POCD)	Επιβάρυνση λεπτών νευροψυχολογικών λειτουργιών

Οι επιπτώσεις του ΑΕΕ και του **παρατεταμένου κώματος** έπειτα από Κ/Χ επεμβάσεις θεωρούνται ως ιδιαίτερα καταστροφικές, καθώς περιλαμβάνουν μια 5πλάσια έως και 10πλάσια αύξηση της πρώιμης θνητότητας (περίπου 20 - 25%), παράταση κατά 2 - 4 φορές του χρόνου παραμονής στην ΜΕΘ (μέσος όρος 25 μέρες), ενώ η ανάγκη για παρατεταμένη μετεγχειρητική φροντίδα αυξάνεται κατά 3 - 6 φορές.^{24,28}

Συγκεκριμένα, από τα δεδομένα της Εθνικής Βάσης Δεδομένων της Ένωσης Θωρακοχειρουργών (STS National Database)²⁸ σε σύνολο 174.806 ασθενών που υποβλήθηκαν σε CABG διαπιστώθηκε ότι **μόνιμο μετεγχειρητικό ΑΕΕ** εκδηλώθηκε στο 1,69% των ασθενών, ενώ η θνητότητα των ασθενών αυτών έφθασε στο 25,6%, έναντι του 2,4% των ασθενών που δεν εκδήλωσαν ΑΕΕ. Από τα δεδομένα της ίδιας μελέτης προκύπτει επίσης ότι η συχνότητα εκδήλωσης παραληρήματος ήταν 2,7%, ενώ του παρατεταμένου κώματος (> 24 ώρες) ήταν 0,5%.

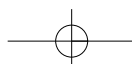
Σε αντίστοιχη πολυκεντρική μελέτη επί 19224 ασθενών που υποβλήθηκαν σε CABG σε 31 κέντρα της πολιτείας της Νέας Υόρκης, διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα εκδήλωσης ΑΕΕ ήταν 1,4%, ενώ η θνητότητα στο νοσοκομείο αυτών που εκδήλωσαν ΑΕΕ ήταν 24,8%, έναντι 2,0% αυτών που δεν παρουσίασαν κάποια μείζονα επιπλοκή από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). Η εκδήλωση ΑΕΕ προκάλεσε 3πλάσια παράταση του χρόνου νοσηλείας στο νοσοκομείο (27,9 έναντι 9,1 μέρες).²⁴

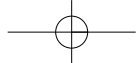
Ο **Τύπος II** περιλαμβάνει τις εκδηλώσεις παροδικής διάχυτης εγκεφαλοπάθειας χωρίς την εκδήλωση εστιακής σημειολογίας.^{1,9,10,13}

Ο όρος **παροδική διάχυτη εγκεφαλοπάθεια** προσδιορίζει ένα παροδικό σύνδρομο των νοητικών λειτουργιών με οξεία έναρξη, το οποίο χαρακτηρίζεται από παρατεταμένη σφαιρική διαταραχή των γνωστικών λειτουργιών, μεταβολές της συναισθηματικής κατάστασης (σύγχυση, ανησυχία, επιθετικότητα, παραλήρημα), αυξημένη ή ελλειπτική ψυχοκινητική δραστηριότητα και διαταραχή του κύκλου ύπνου-εγρήγορης, ενώ η έκπτωση του επιπέδου συνείδησης, οι επιληπτικοί σπασμοί και το κώμα συνιστούν τις βαρύτερες κλινικές εκδηλώσεις.^{13,19,20,26} Σε ορισμένες περιπτώσεις αναφέρεται η εμφάνιση παραισθήσεων και ψευδαισθήσεων μετά από ένα αρχικό φωτεινό διάλειμα 2 έως 5 ημερών.^{20,27}

Ως delirium ορίζεται η οξεία διαταραχή των νοητικών λειτουργιών, η μεταβολή του επιπέδου συνείδησης και οι διαταραχές της αντίληψης, που εκδηλώνονται για βραχύ χρονικό διάστημα και χαρακτηρίζεται από κυμαινόμενη κλινική πορεία. Διακρίνεται σε τρεις τύπους: το διεγερτικό, τον υποτονικό και τον μικτό. Όπως γίνεται εύκολα αντιληπτό, τα σημαντικότερα προβλήματα στη διαχείριση των ασθενών προκύπτουν από το διεγερτικό τύπο, στον οποίο οι ασθενείς γίνονται αντιδραστικοί και επιθετικοί.

Το μετεγχειρητικό delirium (PostOperative Delirium, POD) εκδηλώνεται στο 3% έως 67% των ασθενών που





υποβάλλονται σε Κ/Χ επεμβάσεις, συνήθως μέσα στις πρώτες 3 ημέρες μετά την επέμβαση.^{10,29-33} Το POD συνιστά ένα πολύπλοκο και πολυπαραγοντικό φαινόμενο, ενώ ο ακριβής παθοφυσιολογικός του μηχανισμός δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Τα πιο πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν την μείωση των χολινεργικών αποθεμάτων του ΚΝΣ ως έναν από τους σημαντικότερους υποκείμενους μηχανισμούς.³⁴ Από μια πρόσφατη μετα-ανάλυση προέκυψε ότι οι σημαντικότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εκδήλωση delirium έπεται από Κ/Χ επέμβαση είναι η αυξημένη ηλικία των ασθενών, το ιστορικό ΑΕΕ ή σακχαρώδους διαβήτη, η κατάθλιψη, η διαταραχή των γνωστικών λειτουργιών και η κολπική μαρμαρυγή. Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς ηλικίας > 65 ετών, με ιστορικό ΑΕΕ ή εκδήλωση κατάθλιψης διατρέχουν 3πλάσιο κίνδυνο για την πρόκληση delirium.³⁵ Στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ο κίνδυνος είναι 2πλάσιος, ενώ σε κολπική μαρμαρυγή 4πλάσιος. Τέλος, η κατάθλιψη και η επιβάρυνση των γνωστικών λειτουργιών συνιστούν παράγοντες υψίστης σημασίας, καθώς οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν αντίστοιχα 3πλάσιο και 6πλάσιο κίνδυνο πρόκλησης POD.^{10,23}

Η διαταραχή των λεπτών νευροψυχολογικών λειτουργιών (PostOperative Cognitive Dysfunction, POCD), ενώ περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1965 από τους Kornfield DS και συν., άρχισε να αναγνωρίζεται ως επιπλοκή των Κ/Χ επεμβάσεων μόλις τις τελευταίες δεκαετίες.¹⁰ Η POCD συχνά σχετίζεται άμεσα με την εκδήλωση POD.³³

Η συχνότητα εκδήλωσή της POCD παρουσιάζει ευρεία διακύμανση (11% έως 83%), η οποία καθορίζεται από τις δοκιμασίες που εφαρμόζονται για την ανίχνευσή της, τη σύσταση του υπό μελέτη πληθυσμού και το σχεδιασμό της μελέτης.²²

Οι νευροψυχολογικές διαταραχές διακρίνονται στις βραχυπρόθεσμες (1-2 βδομάδες) και στις μακροπρόθεσμες (> 1 μήνα). Οι λεπτές νευρολογικές και νευροψυχολογικές διαταραχές που παρατηρούνται την 1^η εβδομάδα (25,8 - 81%%) θεωρούνται παροδικές, καθώς στην πλειοψηφία τους υποχωρούν σταδιακά σε 4 έως 8 εβδομάδες. Όσον αφορά τις μακροπρόθεσμες τον 1^ο μήνα κυμαίνονται στο 30 - 65%, ενώ στις 6 εβδομάδες ο μέσος όρος προσδιορίζεται στο 22,5% (από μεμονωμένες μελέτες κυμαίνεται μεταξύ 1,1% - 47%). Αν και η έκπτωση των νοητικών λειτουργιών συνήθως είναι παροδική, σε ποσοστό 19,4% - 45% των περιπτώσεων η νευροψυχολογική δυσλειτουργία παραμένει για διάστημα 6 έως 12 μηνών μετεγχειρητικά, ενώ στο 20% - 35% των ασθενών μπορεί να παραμείνει έως και τρία χρόνια μετά την επέμβαση.^{1,2,4,5,7,9-13,15,18-20,22,27,29,33-40}

Η απότερη αξιολόγηση των ασθενών έδειξε ότι σε αρκετές περιπτώσεις (33-42%) η έκπτωση των νευροψυχολογικών λειτουργιών παραμένει 5 χρόνια μετά την επέμβαση, ενώ έχει διαπιστωθεί σημαντική συσχέτιση μεταξύ της πρώιμης έκπτωσης των γνωστικών λειτουργιών με την απότερη νευροψυχολογική έκβαση των ασθενών.^{10,38,41} Αξίζει να σημειωθεί όμως ότι η POCD δεν μεταφράζεται σε όλες τις περιπτώσεις σε απώλεια της λειτουργικότητας, καθώς φαίνεται ότι οι ασθενείς που παραπονούνται για μεγαλύτερη έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών είναι αυτοί που διακατέχονται σε υψηλότερο βαθμό από κατάθλιψη και βρίσκονται σε αγχώδη κατάσταση.³¹

Η ευρεία διακύμανση της αναφερόμενης συχνότητας εκδήλωσης των νευρολογικών και νευροψυχολογικών διαταραχών, αντανακλά το συνδυασμό της έλλειψης κοινής ορολογίας με τη διαφοροποίηση τόσο των υπό μελέτη πληθυσμιακών δειγμάτων, όσο και της μεθοδολογίας για τη διαγνωστική προσέγγιση αυτών.^{1,5,10,19-21}

Αξιολόγηση των νευροψυχολογικών διαταραχών

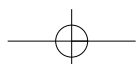
Εξαιτίας του ότι το 70% του εγκεφάλου είναι "διανοητικά" σιωπηλό, ο συγκεκριμένος τύπος νευρολογικής διαταραχής γίνεται αντιληπτός μόνο με τη χρήση ειδικών ψυχομετρικών δοκιμασιών και περιλαμβάνει διαταραχές της προσοχής, της συγκέντρωσης, του προσανατολισμού, της πρόσφατης μνήμης, των λεπτών κινητικών λειτουργιών και της ταχύτητας των λεκτικών και κινητικών αντιδράσεων.^{9,12,17,20}

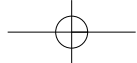
Οι **νευροψυχολογικές δοκιμασίες** συνιστούν αντικειμενικές, ευαίσθητες σύντομες και απλές στην εφαρμογή τους μεθόδους αξιολόγησης των μεταβολών της εγκεφαλικής λειτουργίας (κυρίως των ανώτερων λειτουργιών του φλοιού του εγκεφάλου) σε καταστάσεις όπου αναμένεται επιβάρυνση αυτής, όπως για παράδειγμα οι ασθενείς που υποβάλλονται σε Κ/Χ επεμβάσεις.^{4,16,21,42} Στις τυπικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες περιλαμβάνεται ο έλεγχος των λεπτών κινητικών λειτουργιών, της λεκτικής και μη-λεκτικής μνήμης, της ταχύτητας ολοκλήρωσης μιας διαδικασίας, της προσοχής και της συγκέντρωσης.^{4,42}

Το 1995 ορίστηκαν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την αξιολόγηση των νευροψυχολογικών λειτουργιών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε Κ/Χ επεμβάσεις.⁴³

α. Η εκτίμηση της νευρολογικής και νευροψυχολογικής κατάστασης του ασθενή θα πρέπει οπωσδήποτε να πραγματοποιείται προεγχειρητικά, προκειμένου να ληφθεί μια βασική εκτίμηση.

β. Οι δοκιμασίες είναι σκόπιμο να επαναλαμβάνονται σε κάποιο χρονικό διάστημα μετεγχειρητικά (ανάλογα





με τις εξατομικευμένες μεταβολές στην κατάσταση των ασθενών), καθώς σε γενικές γραμμές η εφαρμογή μια πρακτικής αναμένεται να προκαλέσει βελτίωση στη συνολική παρουσία των ασθενών μετά την επέμβαση.

γ. Θα πρέπει να διενεργείται και μια αξιολόγηση μετά από συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (ιδεωδώς μετά από 3 μήνες και κατά προτίμηση από τον ίδιο ερευνητή), γιατί οι επιδόσεις των ασθενών ως προς τις δοκιμασίες κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο δε θεωρούνται και τόσο αξιόπιστες.

δ. Οι συνθήκες αξιολόγησης θα πρέπει να διατηρούνται κατά το δυνατόν σταθερές, καθώς τα αποτελέσματα ενδέχεται να επηρεαστούν από περιβαλλοντικούς, ψυχιατρικούς, φυσιολογικούς και φαρμακολογικούς παράγοντες, καθώς επίσης από τη ψυχική διάθεση του ασθενή και των μεταβολών αυτής.

Δυστυχώς δεν έχει καθιερωθεί συγκεκριμένη μεθοδολογία για την ανίχνευση της μετεγχειρητικής επιβάρυνσης των γνωστικών λειτουργιών. Η επιλογή των νευροψυχολογικών δοκιμασιών, η μεταβολή αυτών που κρίνεται ως κλινικά σημαντική, καθώς επίσης και ο χρόνος διενέργειας του ελέγχου παρουσιάζουν σημαντική διακύμανση. Οι συχνότερα εφαρμοζόμενες νευροψυχολογικές δοκιμασίες για την αναγνώριση της POCD συνοψίζονται στον Πίνακα 2.^{4,21,23} Δε θα πρέπει να μας διαφεύγει το γεγονός ότι, όσο περισσότερες δοκιμασίες εφαρμόζουμε, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα εντοπισμού κάποιας τυχαίας διαταραχή ή απόσυρσης των ασθενών από την αξιολόγηση λόγω κόπωσης.

Η Mini Mental State Examination (MMSE)⁴⁴ αν και δεν περιλαμβάνεται στις καθιερωμένες δοκιμασίες, συνιστά μια απλή και σύντομη στην εφαρμογή της δοκιμασία η οποία απευθύνεται σε άτομα διαφορετικού μορφωτικού επιπέδου και αποτελείται από 11 επιμέρους ενότητες, οι οποίες αξιολογούν τον προσανατολισμό αριστερά-δεξιά, την προσοχή, την άμεση και την βραχυπρόθεσμη ανάκληση και την ικανότητα εκτέλεσης απλών λεκτικών ή γραπτών εντολών. Επίσης μπορεί να εκτιμήσει συμπτώματα αφασίας, αγραφίας, απραξίας και αδυναμίας κατονόμησης πραγμάτων. Θεωρείται ιδιαίτερα εύχρηστη καθώς συνήθως μπορεί να συμπληρωθεί μέσα σε 5-10 min. Η μέγιστη βαθμολογία είναι 30 βαθμοί, ενώ το κρίσιμο όριο επιβάρυνσης από τους περισσότερους ερευνητές προσδιορίζεται στους 23 βαθμούς. Δεν συνιστά καθιερωμένη δοκιμασία για την αξιολόγηση της POCD.

Το ζήτημα της **βαθμολόγησης** σύμφωνα με τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες και η αξιολόγηση της βαρύτητας της δυσλειτουργίας των γνωστικών λειτουργιών συνιστά ένα υπό διερεύνηση πεδίο. Στις περισσότερες μελέτες ως μετεγχειρητική επιβάρυνση των νευροψυχολογικών λειτουργιών ορίζεται ως η μείωση κατά 1 ή 2

SD (το μειονέκτημα είναι ότι μπορεί να είναι μη αξιόπιστη σε ασθενείς με μειωμένες βασικές τιμές) ή η μείωση κατά 20% (το μειονέκτημα είναι οι ασθενείς με χαμηλή βασική βαθμολογία ανταποκρίνονται στο κριτήριο μέσω μικρής μεταβολής της απόλυτης αριθμητικής τιμής) σε τουλάχιστον 2 νευροψυχομετρικές δοκιμασίες.^{1,21,23,41}

Ένα επίσης σημαντικό ζήτημα είναι ο **χρόνος διενέργειας του νευροψυχολογικού ελέγχου**. Συνήθως, η βασική μέτρηση θα πρέπει να διενεργείται έως την παραμονή της επέμβασης (εάν διενεργηθεί το πρωί πριν την επέμβαση μπορεί να είναι ψευδώς επηρεασμένη εξαιτίας του προεγχειρητικού άγχους). Μετεγχειρητικά, είναι δύσκολο να καθοριστεί ο βέλτιστος χρόνος επανελέγχου. Κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, συστήνεται η πραγματοποίηση της αξιολόγησης εντός της 1^{ης} βδομάδας και κατά προτίμηση προς το τέλος αυτής. Εάν διενεργηθεί πολύ πρόωμα, είναι δυνατόν να είναι ψευδώς επηρεασμένη λόγω του πόνου, των φαρμάκων, της ναυτίας/εμέτου και της γενικότερης κλινικής κατάστασης, μειονεκτήματα τα οποία αποφεύγονται όταν ο έλεγχος γίνει βδομάδες ή μήνες μετά την επέμβαση. Εάν ο έλεγχος πραγματοποιηθεί μέσα στις πρώτες 3 μέρες μετεγχειρητικά συστήνεται να οι ασθενείς να ελέγχονται πρώτα για την πιθανή εκδήλωση παραληρήματος.^{4,43}

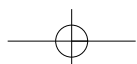
Ιδανικά ο δεύτερος μετεγχειρητικός επανέλεγχος θα πρέπει να διενεργείται περίπου 3 μήνες μετά την επέμβαση, το οποίο συνιστά χρονικό διάστημα ικανό για την φυσική ανάρρωση του ασθενή, επιτρέποντας έτσι την πιο αντικειμενική ανίχνευση των γνωστικών διαταραχών.⁴

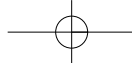
Η διενέργεια του ελέγχου σε απώτερο χρόνο (μήνες έως χρόνια) υπόκειται στον κίνδυνο της φθοράς (π.χ. οι ασθενείς με τη σημαντικότερη επιβάρυνση είναι πιθανότερο να μην προσέλθουν για επανέλεγχο) και αυτό συνιστά το συνθηθέστερο αίτιο υποεκτίμησης της πραγματικής συχνότητας της απώτερης νευροψυχολογικής επιβάρυνσης.⁴³

III. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες που ενοχοποιούνται για την εκδήλωση νευρολογικών επιπλοκών ποικίλης βαρύτητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε K/X επεμβάσεις, διακρίνονται σε προεγχειρητικούς, διεγχειρητικούς και μετεγχειρητικούς.^{6,7,18,36,38,39}

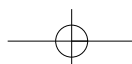
Η προχωρημένη ηλικία των ασθενών. Σε ασθενείς ηλικίας > 70 ετών που υποβάλλονται σε K/X επεμβάσεις, ο κίνδυνος των νευρολογικών επιπλοκών αυξάνει δυσανάλογα σε σχέση με τις επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα.^{5,7,10,13,14,16,23,29,33,35,38,40} Αξίζει κανείς να λάβει υπόψη ότι ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών

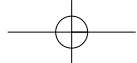




Πίνακας 2. Προτεινόμενη ομάδα νευροψυχολογικών δοκιμασιών για την αξιολόγηση της μετεγχειρητικής έκπτωσης των γνωστικών λειτουργιών

Δοκιμασία	Περιγραφή	Γνωστικά πεδία	Βαθμολογία
Digit Span Test (υποδοκιμασία Revised Wechler Adult Intelligence Scale)	Ζητείται από τον ασθενή να επαναλάβει λίστα αριθμών που του έχουν δοθεί και μάλιστα με τη σειρά που παρουσιάζονται. Στην ανάδρομη έκδοση της δοκιμασίας θα πρέπει να πει τους αριθμούς κατά την αντίστροφη σειρά.	Λειτουργική μνήμη	Πληθώρα αριθμών που ανακλήθηκαν σωστά
Digit Symbol Substitution Test (υποδοκιμασία Revised Wechler Adult Intelligence Scale)	Δίνεται στον ασθενή ένα χαρτί που περιλαμβάνει 9 ζεύγη αριθμών/συμβόλων που ακολουθούνται από 3 γραμμές αριθμών με κενά κάτω από αυτούς. Εντός 90sec ο ασθενής καλείται να γράψει κάτω από τον κάθε αριθμό το αντίστοιχο σύμβολο	Προσοχή Αντιληπτική & κινητική ταχύτητα Λεπτομερή οπτική αναγνώριση Λειτουργική μνήμη	Αριθμός σωστά συμπληρωμένων συμβόλων
Rey Auditory Verbal Learning Test	Ο εξεταστής διαβάζει δυνατά 15 μονοσύλλαβες λέξεις. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται 3 φορές και ζητείται από τον ασθενή κάθε φορά να επαναλάβει όσες θυμάται. Έπειτα από 20 min και αφού έχουν πραγματοποιηθεί άλλες ερωτήσεις, ο ασθενής θα πρέπει να επαναλάβει όσες λέξεις θυμάται.	Άμεση και υστερημένης ανάκλησης Λεκτική έκφραση	Αριθμός λέξεων που αναγνωρίστηκαν ή ανακλήθηκαν
Abridged Stroop Colour Word Test	Δίνεται στον εξεταζόμενο μια λίστα ονομασιών χρωμάτων τυπωμένες μια διαφορετικό χρώμα μελάνης (π.χ. η λέξη «μπλέ» είναι τυπωμένη με πράσινη μελάνη) Ο εξεταζόμενος καλείται να διαβάσει τη λίστα όσο το δυνατόν ταχύτερα και να αναγνωρίσει το χρώμα της μελάνης με την οποία έχει τυπωθεί η κάθε λέξη.	Επιλεκτική προσοχή Συγκέντρωση Σύνθετη αντίδραση	Αριθμός λέξεων που αναγνώστηκαν σωστά σε 2min
Grooved Peg Board	Ζητείται από τον εξεταζόμενο να τοποθετήσει 25 ξύλινα σχήματα που μπαίνουν σε συγκεκριμένες υποδοχές, σε μια διάταξη 5x5 τυχαία τοποθετημένων υποδοχών	Χειρωνακτική δεξιοότητα Ψυχοκινητικός συντονισμός	Η διάρκεια σε sec για την τοποθέτηση των σχημάτων μέσα στις υποδοχές
Trail Making Test (Trail A & B)	Και οι δύο υποκατηγορίες της δοκιμασίας περιλαμβάνουν 25 κύκλους. Στην υποκατηγορία A οι κύκλοι είναι αριθμημένοι από το 1-25 και ο ασθενής πρέπει με γραμμές να συνδέσει τους αριθμούς σε αύξουσα σειρά. Στην υποκατηγορία B οι κύκλοι περιλαμβάνουν αριθμούς (1-13) και γράμματα (A-M) τους οποίους ο ασθενής και πάλι πρέπει να συνδέσει με γραμμές σε αύξουσα σειρά, ενώ επιπρόσθετα θα πρέπει να συνδέσει τους αριθμούς με τα αντίστοιχα γράμματα (π.χ. 1-A-2-B-3-C, κλπ.)	προσοχή Αλληλουχία Νοητική ευελιξία Οπτικό συντονισμό Κινητική απόδοση	Ταχύτητα ορθής διενέργειας της δοκιμασίας σε sec.





που υποβάλλονται σε CABG κατά την τελευταία δεκαετία κυμαίνεται στα 65 - 68 έτη, στοιχείο ενδεικτικό ύπαρξης συνοδού εκτεταμένης αθηρωματικής νόσου, στην οποία αποδίδεται σημαντικό ποσοστό των εμβολικών επεισοδίων στον εγκέφαλο⁴. Αυτό σημαίνει ότι η έκθεση των σχετικά αυξημένης ηλικίας ασθενών σε σοβαρό παθοφυσιολογικό stress, όπως είναι μια μείζονα επέμβαση αναμένεται να προκαλέσει μεγαλύτερη επιβάρυνση των νευροψυχολογικών δοκιμασιών μετεγχειρητικά.^{40,45} Η ίδια η χειρουργική επέμβαση φαίνεται ότι προάγει την ατροφία του εγκεφάλου σε ασθενείς με ήπια έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών.^{44,45} Η άποψη αυτή ενισχύεται και από το γεγονός ότι η έκπτωση των νευροψυχολογικών λειτουργιών που καταγράφεται σε μέσης ηλικίας (40-60 ετών) και σε ηλικιωμένους (> 60 ετών) ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες επεμβάσεις γενικής χειρουργικής είναι αυξημένη έναντι των αντίστοιχων ηλικιακών ομάδων που δεν υποβάλλονται σε κάποια χειρουργική επέμβαση. Πιο συγκεκριμένα την 1η βδομάδα κυμαίνεται αντίστοιχα στο 19,2% και 25,8% (έναντι 4% και 3,4% της ομάδας ελέγχου, αντίστοιχα), ενώ στους 3 μήνες στο 6,2% και στο 9,9% (έναντι 4,1% και 2,8% της ομάδας ελέγχου, αντίστοιχα).^{38,46} Αξίζει να σημειωθεί ότι στις μικρής βαρύτητας επεμβάσεις δεν καταγράφονται εμφανείς διαφορές.³⁸

Η γενετική προδιάθεση. Εστιάζεται κυρίως στην έλλειψη του γονιδίου που προκαλεί το σχηματισμό του ενζύμου που αποκωδικοποιεί την αλληλουχία της απολιποπρωτεΐνης E-ε4 (APOE-4), η οποία και θεωρείται υπεύθυνη για την αποκατάσταση της νευρωνικής βλάβης, ενώ φαίνεται ότι εμπλέκεται στην νόσο του Alzheimer.⁴⁷ Τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της συγκεκριμένης γενετικής προδιάθεσης στην εκδήλωση νευρολογικών επιπλοκών έπειτα από K/X επεμβάσεις είναι αντικρουόμενα. Υπάρχουν αναφορές ότι οι ασθενείς με τη γενετική αυτή διαταραχή παρουσιάζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα αθηροσκληρυνση της αορτής αλλά και διαταραγμένη αντιφλεγμονώδη απάντηση του εγκεφάλου στην ισχαιμία, με συνέπεια τα εγκεφαλικά κύτταρα να οδηγηθούν προς την απόπτωση παρά προς την ανάνηψη.²¹ Οι σημαντικότερες νευροψυχολογικές διαταραχές που αποδίδονται στην έλλειψη του συγκεκριμένου ενζύμου εστιάζονται στην απώλεια προσανατολισμού στο χώρο και στο χρόνο και στη δυνατότητα ανάκλησης πρόσφατων πληροφοριών.^{5,47} Από πρόσφατα όμως δεδομένα αμφισβητείται η ύπαρξη κάποιας σημαντικής συσχέτισης μεταξύ του συγκεκριμένου γενετικού πολυμορφισμού με την εκδήλωση αδρών νευρολογικών βλαβών ή την έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών έπειτα από K/X επεμβάσεις.^{48,49}

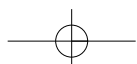
Η βαρύτητα και η διάρκεια της προϋπάρχουσας καρ-

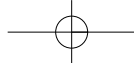
διακής νόσου. Η POCD φαίνεται ότι σχετίζεται άμεσα με: τη διάρκεια της συμπτωματικής καρδιακής νόσου (συχνότερη εάν είναι μεγαλύτερη από 5 χρόνια), τη βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου (αποφρακτική νόσος τριών στεφανιαίων αγγείων), την εκδήλωση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, την προηγηθείσα K/X επέμβαση, την εκδήλωση ασταθούς στηθάγχης, την ύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας (τάξεως κατά NYHA III-IV), την επείγουσα CABG και την περιορισμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας.^{16,18} Ειδικότερα, η ασταθής στηθάγχη έχει συσχετιστεί με μια συστηματική προθρομβωτική κατάσταση και την ενεργοποίηση ενός ανοσολογικού "καταρράκτη", καταστάσεις που συμβάλλουν στην εκδήλωση νευρολογικών επιπλοκών (κυρίως τύπου I).^{16,22,50}

Ιστορικό συστηματικής αρτηριακής υπέρτασης. Συχνά αντανάκλα την ύπαρξη διαταραχής στην αυτορρύθμιση των εγκεφαλικών αγγείων και συστηματικής αθηροσκληρυντικής νόσου.^{5,14,24,27}

Ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη (ινσουλινοεξαρτώμενου ή ελεγχόμενου με αντιδιαβητικά δισκία). Σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό εκδήλωσης μετεγχειρητικών νευρολογικών διαταραχών (κυρίως τύπου I), εξαιτίας της απώλειας της αυτορρύθμισης της CBF και της γενικευμένης αθηροσκληρυντικής νόσου των αγγείων, που περιλαμβάνει τόσο την αορτή όσο και τα εγκεφαλικά αγγεία.^{5,14,35} Όταν η παροχή του οξυγόνου στον εγκέφαλο είναι ανεπαρκής, η αναερόβιος οξείδωση της γλυκόζης καταλήγει σε ενδοκυττάρια γαλακτική οξέωση. Η υπεργλυκαιμία, σύμφωνα με πειραματικές μελέτες, επιδεινώνει την ενδοκυττάρια οξέωση, η οποία σχετίζεται με τη σοβαρότητα της επακόλουθης βλάβης. Έπειτα από πλήρη ισχαιμία του εγκεφάλου, η ενδοκυττάρια συγκέντρωση γαλακτικών ιόντων είναι ανάλογη με τα αποθέματα του εγκεφάλου σε γλυκόζη κατά την πρόκληση της ισχαιμίας.⁵¹ Παρά το γεγονός ότι δεν έχει τεκμηριωθεί η άμεση συσχέτιση μεταξύ της νευροψυχολογικής επιβάρυνσης και των επιπέδων γλυκόζης ορού κατά την διάρκεια των K/X επεμβάσεων, θεωρείται ότι επίπεδα γλυκόζης ορού > 250mg/dl θα πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά.⁵² Επίσης αναφέρεται ότι κατά την φάση της επαναθέρμανσης μετά την CPB σε ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, ενδέχεται να προκληθεί ισχαιμία του εγκεφάλου καθώς ο μηχανισμός της αντιροπιστικής αύξησης της CBF προκειμένου να καλυφθούν οι αυξημένες απαιτήσεις σε οξυγόνο παρουσιάζει σοβαρή διαταραχή.⁵¹

Προϋπάρχουσα νόσος του αναπνευστικού (εμφύσημα, χρόνια βρογχίτιδα περιοριστική πνευμονοπάθεια ή άσθμα). Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται οι ασθενείς που: α) παρουσιάζουν περιορισμένη φυσική δραστηριότητα, β) χρειάζονται θεραπεία με βρογχοδιασταλτι-





κά, γ) έχουν μέγιστο εκπνεόμενο όγκο σε 1 λεπτό σε βίαια εκπνοή (FEV1) < 75% ή < 1,25 L ή δ) έχουν μερική πίεση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (PaO₂) < 60 mmHg ή μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα (PaCO₂) > 60 mmHg σε αέρα δωματίου.²² Η συνυπάρχουσα πνευμονική νόσος φαίνεται πως συμβάλλει στη εκδήλωση επιπλοκών από το ΚΝΣ μέσω της χρόνιας υπερκαπνίας (η οποία μεταβάλλει την αντιδραστικότητα των εγκεφαλικών αγγείων στο διοξείδιο του άνθρακα) και της ανάγκης για παρατεταμένη υποστήριξη των ασθενών με μηχανικό αερισμό μετεγχειρητικά (επηρεάζοντας έτσι την άρδευση και οξυγόνωση του εγκεφάλου).^{22,24}

Η ύπαρξη προϋπάρχουσας νευρολογικής συμπτωματολογίας (παροδική ή μόνιμο ισχαιμικό ΑΕΕ με ή χωρίς υπολειπόμενες βλάβες). Συνήθως είναι ενδεικτική συνύπαρξης παθολογικού υποστρώματος όσον αφορά την άρδευση και την αυτορρυθμισμό του εγκεφάλου και αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο των νευρολογικών επιπλοκών (κυρίως τύπου I).^{13,18} Εφαρμόζοντας μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου προεγχειρητικά σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε CABG επέμβαση, διαπιστώνονται προϋπάρχουσες διαταραχές της εγκεφαλικής άρδευσης, όπως πολλαπλά ή μικρά έμφρακτα στο 50% των ασθενών.³⁵ Σε ποσοστό που φθάνει και το 40% των περιπτώσεων αυτών πρόκειται για κλινικά ασυμπτωματικά εγκεφαλικά έμφρακτα, ενώ στο 35% έως 67% των ασθενών διαπιστώνεται προεγχειρητικά η ύπαρξη νευρολογικών ελλειμμάτων.^{5,27,41,53} Επίσης οι ασθενείς που υποβάλλονται σε K/X επεμβάσεις παρουσιάζουν σε υψηλότερο ποσοστό προεγχειρητική επιβάρυνση των γνωστικών λειτουργιών, η οποία με τη σειρά της προάγει την περαιτέρω εκδήλωση νευροψυχολογικών διαταραχών κατά την μετεγχειρητική περίοδο.^{23,35,48}

Αποφρακτική νόσος των καρωτίδων ή των εγκεφαλικών αγγείων. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν απόφραξη σε ποσοστό > 50% κάποιας εγκεφαλικής αρτηρίας, έχουν ιστορικό μη εμβολικού ΑΕΕ ή έχουν υποβληθεί σε χειρουργική αποκατάσταση της απόφραξης ενδο- και εξωκρανιακών αγγείων, επιβάλλεται η πραγματοποίηση πλήρους προεγχειρητικού ελέγχου και σε περίπτωση ύπαρξης κριτικής στένωσης των καρωτίδων θα πρέπει να διενεργείται ενδαρτηρεκτομή πριν από την προγραμματισμένη K/X επέμβαση. Αξίζει να σημειωθεί ότι από μόνη της η παρουσία ασυμπτωματικών φυσημάτων στις καρωτίδες δεν αποτελεί παράγοντα αυξημένου κινδύνου.^{14,16,35,40}

Περιφερική αγγειακή αποφρακτική νόσος. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται ασθενείς με σημαντική αγγειακή νόσο στην κοιλιακή αορτή, στις λαγόνιες ή

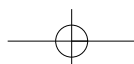
μηριαίες αρτηρίες (στένωση > 50%) ή που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη επαναγγείωση των παραπάνω αγγείων με χειρουργική επαναδιάνοιξη ή τοποθέτηση ενδοπρόθεσης.^{24,40,41}

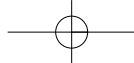
Σοβαρή αθηρωματική νόσος της ανιούσας αορτής και εκτεταμένοι χειρισμοί σε αυτή. Σοβαρή αθηρωματική νόσος της ανιούσας αορτής υπάρχει σε ποσοστό περίπου 12% όλων των ηλικιακών ομάδων και ανέρχεται στο 20% των ασθενών > 70 ετών που προσέρχονται για μεϊζονες K/X επεμβάσεις, με συνέπεια ο κίνδυνος πρόκλησης επιπλοκών από το ΚΝΣ (κυρίως τύπου I και όχι τύπου II), αυξάνεται σημαντικά σε ασθενείς ηλικίας > 50 ετών (καθώς ο κίνδυνος σημαντικής αθηρωμάτωσης αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας).^{5,8,14,23,24,40,54}

Ο παρατεταμένος χρόνος εφαρμογής της εξωσωματικής κυκλοφορίας, η διάρκεια αποκλεισμού της αορτής (>2ώρες), η διάρκεια της επέμβασης (>7ώρες) και η σημαντική απώλεια αίματος (>2000ml), σχετίζονται με δυσμενή νευροψυχολογική έκβαση.^{16,23,33,35,38} Ο παρατεταμένος χρόνος εφαρμογής της CPB πιθανότατα αντανάκλα μια ομάδαασθενών αυξημένης βαρύτητας όσον αφορά την κλινική τους κατάσταση και με πιο εκτεταμένη στεφανιαία νόσο, ενώ η δυσμενή νευρολογική έκβαση μπορεί να αποδοθεί επίσης στην απελευθέρωση εμβόλων λιπιδιακής σύστασης, η οποία σχετίζεται άμεσα με τη διάρκεια της CPB (για κάθε ώρα εφαρμογής της το εμβολικό φορτίο αυξάνει κατά 90%).^{14,55} Ως γνωστό, η CBF μεταβάλλεται αντιστρόφως ανάλογα με τη διάρκεια εφαρμογής της CPB, πιθανότατα εξαιτίας της μείωσης του μεταβολισμού του εγκεφάλου λόγω της υποθερμίας. Έχει διαπιστωθεί ότι ο συνδυασμός της μειωμένης CBF με συνθήκες χαμηλής καρδιακής παροχής ή υπότασης μετά την άρση της CPB και κυρίως κατά τη φάση της επαναθέρμανσης, ενοχοποιούνται για την αύξηση της συχνότητας εκδήλωσης επιπλοκών από το ΚΝΣ.

Εκδήλωση μετεγχειρητικών επιπλοκών (αιμοδυναμική αστάθεια ή κυκλοφορική καταπληξία, αρρυθμίες, διαταραχές οξυγόνωσης, αναιμία, χρήση ενδοαορτικού ασκού, κ.α).^{37,56,57} Από αυτές η εκδήλωση αρρυθμιών (κυρίως κολπική μαρμαρυγή), συμβάλλει σημαντικά τόσο στην πρόκληση εμβολικών ΑΕΕ, όσο και στην δημιουργία συνθηκών συστηματικής υποάρδευσης.^{35,57}

Το είδος της χειρουργικής επέμβασης. Θεωρείται ότι ο κίνδυνος εμβολής (από βαλβιδικά υπολλείματα, πήγματα αίματος ή φυσαλίδες αέρα) είναι υψηλότερος σε ανοικτές K/X επεμβάσεις (π.χ. βαλβίδες, ανευρύσματα) σε σύγκριση με τις κλειστές (π.χ. CABG).^{14,16,17,29} Πιο συγκεκριμένα, οι επεμβάσεις για την αποκατάσταση βαλβιδοπάθειας σχετίζονται με δπλάσιο περίπου κίνδυνο μετεγχειρητικής διάχυτης





εγκεφαλοπάθειας σε σύγκριση με τις CABG επεμβάσεις.^{29,58,59}

Το προεγχειρητικό επίπεδο των γνωστικών λειτουργιών των ασθενών. Οι ασθενείς με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο και προεγχειρητική έκπτωση των νευροψυχολογικών λειτουργιών, διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο περαιτέρω επιβάρυνσης αυτών μετεγχειρητικά.^{5,10,23,33,42} Επίσης, είναι ενδιαφέρουσα η παρατήρηση ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε K/X επεμβάσεις παρουσιάζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα (25% έως 45%) προεγχειρητική επιβάρυνση των γνωστικών λειτουργιών σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό που δεν έχει στεφανιαία νόσο ή προδιαθεσιακούς αυτής παράγοντες.^{23,29,49,60}

Η εκδήλωση κατάθλιψης. Η κατάθλιψη φαίνεται ότι δρα πιθανώς μέσω της ενεργοποίησης του συστήματος υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια, με τελική κατάληξη την αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης ορού.⁶¹ Είναι ευρέως γνωστό ότι το stress και τα υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων κατεχολαμινών ενοχοποιούνται για την έκπτωση των νευροψυχολογικών λειτουργιών. Επίσης υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την καταστολή της δράσης της σεροτονίνης (μέσω μειωμένης παραγωγής αυτής) ως σημαντικό παράγοντα πρόκλησης delirium, καθώς συχνά αυτή είναι διαταραγμένη σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη.⁶²

IV. ΕΚΔΥΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Η πολυδιάστατη φύση της αιτιολογίας των νευρολογικών και νευροψυχολογικών διαταραχών έπεται από K/X επεμβάσεις συνιστά πεδίο εντατικής έρευνας, καθώς οι παράγοντες που συμμετέχουν σε αυτή δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως.⁵

Οι σημαντικότεροι παράγοντες συνοψίζονται στην υποάρδευση του εγκεφάλου, στα μικρο-και μακροεμβολικά επεισόδια και στην πρόκληση συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης:

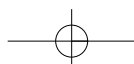
1. Υποάρδευση του εγκεφάλου. Η διαταραχή της CBF και κατ' επέκταση της σχέσης προσφοράς /κατανάλωσης οξυγόνου κατά τη διάρκεια των K/X επεμβάσεων (ειδικά σε χειρουργικό πληθυσμό αυξημένης ηλικίας), μπορεί να είτε να είναι ο πρωταρχικός παράγοντας της ισχαιμικής βλάβης του εγκεφάλου ή να την επιδεινώσει παρεμποδίζοντας την απομάκρυνση των μικροεμβόλων.^{5,33,63} Ειδικότερα:

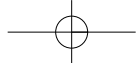
Στις *on-pump CABG (CCAB)* επεμβάσεις ή σε αυτές που διενεργούνται με την χρήση CPB, προκαλείται είτε από τη διατήρηση ιδιαίτερα χαμηλής μέσης αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της CPB (< 60mmHg), είτε από την απόφραξη της άνω κοίλης φλέβας από τη φλεβική κάνουλα, η οποία προκαλεί ελάττωση της CBF (παρά την ικανοποιητική μέση αρτηριακή πίεση), μέσω

της αύξησης της πίεσης στην έσω σφαγίτιδα φλέβα. Επιπρόσθετα, οι διαταραχές της εγκεφαλικής αιμάτωσης φαίνεται ότι επιτείνονται και από την βλάβη ισχαιμίας / επαναιμάτωσης.^{2,26,57}

Η υποάρδευση του εγκεφάλου στις *off-pump CABG (OPCAB)* επεμβάσεις αποδίδεται κυρίως στις σημαντικές αιμοδυναμικές μεταβολές που επέρχονται διεγχειρητικά, οι οποίες προκαλούνται από τη χρήση των σταθεροποιητών και την μετακίνηση της κορυφής της καρδιάς, προκειμένου να διευκολυνθεί η προσέγγιση του αγγείου "στόχου" που πρόκειται να αναστομωθεί.^{2,7,16,40,63,64} Η χρήση της θέσης Trendelenburg που εφαρμόζεται προκειμένου να περιορίσει τις αιμοδυναμικές επιπτώσεις της αποκάλυψης κυρίως της περισπώμενης και της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας, ενδέχεται να αυξήσει την πίεση στην έσω σφαγίτιδα φλέβα, η οποία στη συνέχεια μπορεί να προκαλέσει επιβάρυνση της άρδευσης του εγκεφάλου ανεξάρτητα από το εάν η μέση αρτηριακή πίεση διατηρείται σε αποδεκτά επίπεδα². Από πρόσφατα κλινικά δεδομένα όπου αξιολογήθηκαν οι μεταβολές της οξυγόνωσης του εγκεφάλου με βάση το δείκτη rSO₂ φάνηκε ότι οι ασθενείς που παρουσίασαν τιμές rSO₂ < 50% εκδήλωσαν σε υψηλότερο ποσοστό βραχυπρόθεσμη (4η - 7η μετεγχειρητική ημέρα) επιβάρυνση των νευροψυχολογικών λειτουργιών,^{33,63} ενώ αυτοί που παρουσίασαν μείωση του rSO₂ > 30% σε σύγκριση με τη βασική είχαν υψηλότερη πιθανότητα απώτερης (1 μήνα μετεγχειρητικά) νευροψυχολογικής επιβάρυνσης.⁶³

2. Συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση. Ολοένα και περισσότερα δεδομένα υποστηρίζουν τον κεντρικό ρόλο που διαδραματίζει η φλεγμονώδης αντίδραση στη παθογένεια της έκπτωσης των γνωστικών λειτουργιών.⁴ Η ίδια η χειρουργική επέμβαση καθώς και η εφαρμογή της CPB, έχουν ενοχοποιηθεί για την έκλυση διαφόρων παραγόντων (ενεργοποίηση συμπληρώματος και μηχανισμού ινωδόλυσης, απελευθέρωση ελευθέρων ριζών, παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών όπως κυτοκίνες, και ιντερλευκίνες, απελευθέρωση πρωτεολυτικών ενζύμων από τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα, κ.α.). Αυτοί αυξάνουν τη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού με αποτέλεσμα την πρόκληση κυτταροτοξικού εγκεφαλικού οιδήματος, που χαρακτηρίζεται από γενικευμένο οίδημα των αστροκυττάρων.^{2,4,7,13,36,64,65} Η ενεργοποίηση της φλεγμονώδους αντίδρασης (αύξηση προφλεγμονωδών και μείωση αντιφλεγμονωδών κυτοκινών), κατά τη διενέργεια των OPCAB επεμβάσεων επέρχεται σε σημαντικά μικρότερο βαθμό σε σύγκριση με τις αντίστοιχες με την χρήση CPB.^{2,12,36,64,65} Παρόλα αυτά όμως ο ρόλος της CPB στην ανάπτυξη της POCD δε θεωρείται πλέον τόσο ζω-





τικής σημασίας.⁶⁶ Σύμφωνα με τους Evered και συν 66 η POCD στους 3 μήνες δε σχετίζεται με την χειρουργική επέμβαση και την αναισθητική τεχνική, στοιχείο που αναδεικνύει την ισχυρή επίδραση παραγόντων που σχετίζονται με τον ασθενή όπως η αγγειακή νόσος και η εκφύλιση των νευρολογικών δομών.

3. Απελευθέρωση μικρο- και μακροεμβόλων. Ο συγκεκριμένος μηχανισμός πρόκλησης εγκεφαλικής βλάβης έχει τεκμηριωθεί με αγγειογραφία με τη χρήση σκιαστικού, με MRI εγκεφάλου και με αυτοψία.^{11,14,28,67,68} Στις CCAB επεμβάσεις, οι χειρισμοί για την τοποθέτηση της αρτηριακής κάνουλας και της λαβίδας ολικού ή μερικού αποκλεισμού της αορτής σε συνθήκες εκτεταμένης αθηροσκλήρυνσης και επασβέστωσης της ανιούσας αορτής, ενοχοποιούνται για την απελευθέρωση κυρίως μακροεμβόλων (διαμέτρου 200 μm ή και μεγαλύτερα), που σχετίζονται με τη ρήξη των αθηρωματικών πλακών.^{2,7,16,57,67} Η ενεργοποίηση των οδών του πηκτικού μηχανισμού, η καταστροφή των ερυθροκυττάρων, το χειρουργικό τραύμα αλλά και η ίδια η μηχανή της εξωσωματικής κυκλοφορίας οδηγούν στην παραγωγή σημαντικού αριθμού συνήθως μικροεμβόλων (διαμέτρου < 200μm) ποικίλης σύστασης: ινική, λίπος, αιμοπετάλια, συσσωρεύματα αιμοπεταλίων με λευκοκύτταρα, στοιχεία από την καταστροφή των ερυθροκυττάρων, αέρας, θρυμματισμένα συστατικά που προέρχονται από τα οστά και τον μυελό των οστών και διάφορα άλλα υλικά, όπως φλεγμονώδεις μεσολαβητές (ιντερλευκίνες, TNF).^{5,7,11,16,57,67,69} Αν και τα έμβολα διαμέτρου μεγαλύτερης των 40 μm απομακρύνονται από το αρτηριακό φίλτρο, η αιματική κυκλοφορία του ασθενή κατακλύζεται από έμβολα διαμέτρου < 40 μm. Καθώς η διάμετρος των τριχοειδών αγγείων είναι μόνο 8 - 10 μm, αυτά τα έμβολα αποφράσσουν τα μικρά αγγειακά δίκτυα που ευθύνονται για την παροχή αίματος σε συγκεκριμένες περιοχές, προάγοντας τη νέκρωση σε μικροκυτταρικό επίπεδο. Η φλεγμονώδης αντίδραση σε συνδυασμό με τον επερχόμενο κυτταρικό θάνατο οδηγεί στην αύξηση της διαβατότητας των τριχοειδών, την πρόκληση ισχαιμικού οιδήματος και ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων. Τα κύρια όργανα που επηρεάζονται κυρίως είναι η καρδιά, ο εγκέφαλος και οι νεφροί.⁶⁹ Ο μικροεμβολισμός του εγκεφάλου ευθύνεται κατά κύριο λόγο για την πρόκληση πιο ανεπαισθητων νευρολογικών διαταραχών (βλάβη τύπου II).^{16,69,70}

Ο μερικός αποκλεισμός της αορτής και οι χειρισμοί στην ανιούσα αορτή, που απαιτούνται για την πραγματοποίηση των κεντρικών αναστομών στην OPCAB τεχνική, φαίνεται ότι ευθύνονται για την πλειοψηφία των εμβολικών επεισοδίων.^{7,16} Τα μικροέμβολα, τα οποία πλέον είναι λιγότερο συνηθισμένα, τυπικά απο-

τελούνται από αθηρωματώδες υλικό το οποίο συνήθως προέρχεται από την ανιούσα αορτή και ευθύνονται κατά κύριο λόγο για πρόκληση εγκεφαλικής βλάβης τύπου I. Τα μικροέμβολα, που ελευθερώνονται κατά την OPCAB τεχνική, δεν σχετίζονται με κάποια συγκεκριμένη φάση της επέμβασης, ενώ και στις δύο τεχνικές φαίνεται ότι τα έμβολα καταλήγουν κυρίως στο αριστερό τμήμα του εγκεφάλου.¹¹

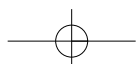
Σε CABG επεμβάσεις ο αριθμός των απελευθερούμενων εμβόλων κυμαίνεται μεταξύ 20 έως 2000 κατά ασθενή και έχει διαπιστωθεί ότι, τόσο η σύσταση, όσο και το εμβολικό φορτίο, σχετίζεται άμεσα με την επιβάρυνση των γνωστικών λειτουργιών, ενώ με τη χρήση διακρανιακού υπερηχογραφήματος (TCD) έχει διαπιστωθεί ότι ο αριθμός των εμβόλων (HITS) κατά τις CABG με CBP είναι περίπου 25 - 30 φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με τις OPCAB επεμβάσεις.⁶³

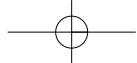
V. ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΕ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΑΟΡΤΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗΣ

Τα τελευταία τριάντα χρόνια, η διενέργεια των CABG επεμβάσεων με τη χρήση της CPB αποτελεί τον "χρυσό κανόνα". Παρά τα ικανοποιητικά αποτελέσματα και τη σχετικά χαμηλή θνησιμότητα της διαδικασίας, οι μετεγχειρητικές επιπλοκές παραμένουν ένα σημαντικό ζήτημα. Σε μια προσπάθεια αποφυγής των ανεπιθύμητων επιδράσεων της CPB, την τελευταία δεκαετία αναζητήθηκε το ενδιαφέρον για τις OPCAB επεμβάσεις. Με την ταχεία βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών και την εξέλιξη των μηχανικών σταθεροποιητών του μυοκαρδίου, η αορτοστεφανιαία παράκαμψη σε πάλλουσα καρδιά, θεωρείται πλέον ως καθιερωμένη τεχνική.⁷¹ Αν και οι ανεπιθύμητες επιδράσεις της CPB έχουν μελετηθεί εκτενώς, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τα πλεονεκτήματα της OPCAB τεχνικής σε σύγκριση με τις κλασσικές CCAB επεμβάσεις.

Όσον αφορά την επίδραση των δύο τεχνικών CABG στη **νευρολογική έκβαση των ασθενών** τα συμπεράσματα των ερευνητών συνοψίζονται στα παρακάτω:

1. Από την εφαρμογή των OPCAB επεμβάσεων, αναμένεται λογικά κάποια σχετική μείωση της συχνότητας εκδήλωσης, τόσο των νευρολογικών επιπλοκών τύπου I, όσο και των νευροψυχολογικών διαταραχών, κυρίως εξαιτίας της αποφυγής της CPB και της μείωσης του συνολικού αριθμού των εμβολικών επεισοδίων, όμως οι λίγες δημοσιευμένες μελέτες δείχνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα.^{2,7,11,13,36,57,70,72-76} Με την εφαρμογή απεικονιστικών μεθόδων (MRI, single photon emission CT), έχει διαπιστωθεί ότι η συχνότητα εκδήλωσης νέων εστιακών ισχαιμικών περιοχών μετά από CABG





επεμβάσεις, κυμαίνεται από 21%-45%, χωρίς όμως να έχει φανεί εάν οι OPCAB επεμβάσεις συντελλούν σε λιγότερες ισχαιμικές περιοχές.^{11,77,78}

2. Γενικά οι περισσότεροι μελετητές φαίνεται πως συγκλίνουν στην άποψη ότι οι OPCAB επεμβάσεις έχουν προστατευτικό ρόλο στην εκδήλωση νευρολογικών επιπλοκών Τύπου I (LOE B).^{8,13,70,72,76-79} Συγκεκριμένα, σε πολυκεντρική μελέτη επί 7955 επεμβάσεων CABG από τις οποίες το 15% διενεργήθηκε με OPCAB διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης ΑΕΕ για τις CCAB επεμβάσεις ήταν 2,2%, ενώ για τις OPCAB επεμβάσεις ήταν 1,2%.²³ Αντίστοιχα οι Stamou SC και συν⁷⁹ σε μεγάλη μονοκεντρική αναδρομική μελέτη που περιέλαβε 3340 ασθενείς (1670 OPCAB έναντι 1670 on-pump) διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CCAB είχαν κατά 1,8 μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης νευρολογικής βλάβης τύπου I περιεγχειρητικά, ενώ οι Zangrillo A και συν.¹³ σε προοπτική μελέτη επί 2740 ασθενών παρατήρησαν ότι ο αντίστοιχος κίνδυνος ήταν κατά 3 φορές μεγαλύτερος. Τα δεδομένα αυτά τεκμηριώνονται από δυο πρόσφατες μέτα-ανάλυσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν 41 και 37 τυχαιοποιημένες μελέτες σε σύνολο 3996 και 3369 ασθενών (αντίστοιχα) όπου διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα εκδήλωσης ΑΕΕ ήταν 0,6% και 0,4% (αντίστοιχα) για την OPCAB ομάδα και 1,6% και 1% (αντίστοιχα) για τη CCAB ομάδα, δηλαδή ο κίνδυνος εκδήλωσης νευρολογικής βλάβης τύπου I ήταν κατά 2,5 περίπου φορές μεγαλύτερος στην CCAB ομάδα.^{8,76} Η πιθανότητα εκδήλωσης ΑΕΕ σε 1-2 έτη μετά την επέμβαση για την OPCAB τεχνική ήταν 1,1% έναντι 2,3% για την CCAB ομάδα.⁷⁶

3. Με την εφαρμογή ειδικών απεικονιστικών μεθόδων (single photon emission CT ή diffusion-weighted MRI) διαπιστώθηκε ότι η εγκεφαλική άρδευση είναι μειωμένη στον αριστερό βρεγματικό λοβό, στους ινιακούς λοβούς άμφω, στην παρεγκεφαλίδα, στους θαλάμους και στον αριστερό κροταφικό λοβό στους ασθενείς που υποβάλλονται σε CCAB, ενώ στις OPCAB επεμβάσεις δε διαταράσσεται σημαντικά η άρδευση καμιάς συγκεκριμένης περιοχής του εγκεφάλου.^{2,11,78} Στο γεγονός αυτό αποδίδεται η θετική επίδραση των OPCAB επεμβάσεων ως προς τις δυσδιάκριτες μετεγχειρητικές μεταβολές των γνωστικών λειτουργιών, σε λειτουργίες που ελέγχονται από τον αριστερό βρεγματικό λοβό (όπως είναι η λεκτική ανάκληση).^{11,57}

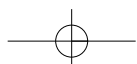
4. Τα συγκριτικά δεδομένα σχετικά με την νευροψυχολογική επιβάρυνση των ασθενών που υποβάλλονται σε OPCAB ή σε CABG με την χρήση CPB είναι λιγότερο αποσαφηνισμένα. Η έρευνα στην υπάρχουσα βιβλιογραφία έδειξε ότι υπάρχουν περιορισμένες τυχαιοποιημένες μελέτες οι οποίες έχουν αξιολογήσει την νευροψυχολογική έκβαση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε

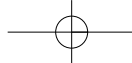
OPCAB ή κλασσική CABG επέμβαση.^{1,2,11,29,36,41,80-84} Οι περισσότερες από αυτές έδειξαν κάποια τάση καλύτερης έκβασης στις OPCAB σε συγκεκριμένες δοκιμασίες, σε συγκεκριμένες χρονικές φάσεις, ή όταν εφαρμόστηκαν συγκεκριμένες στατιστικές μέθοδοι.^{1,11,36}

5. Οι OPCAB επεμβάσεις φαίνεται ότι υπερτερούν έναντι των CCABG όταν οι ανώτερες γνωστικές λειτουργίες αξιολογούνται άμεσα μετά την επέμβαση. Η θετική αυτή επίδραση φαίνεται ότι διατηρείται έως και 6 μήνες περίπου μετά την επέμβαση, ενώ 1 έτος μετά από αυτή πρακτικά δεν υπάρχει κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο τεχνικών.^{1,2,11,29,36,83,84} Συγκεκριμένα, οι Zamvar V και συν.¹ οι οποίοι έδειξαν ότι η συχνότητα εκδήλωσης νευροψυχολογικών διαταραχών ήταν μικρότερη στην OPCAB ομάδα κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο (27% την 1^η βδομάδα και 10% την 10^η βδομάδα). Τα δεδομένα αυτά ενισχύονται από τους Van Dijk D και συν.³⁶ οι οποίοι διαπίστωσαν μια πρώιμη έκπτωση (4 μέρες μετά την επέμβαση) των γνωστικών λειτουργιών στο 49% των OPCAB ασθενών έναντι του 57% αυτών που υποβλήθηκαν σε CCAB. Στους 3 μήνες μετά την επέμβαση η διαφορά μεταξύ των ομάδων ως προς την έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών άρχισε να συγκλίνει παρότι παρέμεινε μικρότερη στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε OPCAB έναντι αυτών που υποβλήθηκαν σε CCAB (21% και 29% αντίστοιχα), ενώ η αξιολόγηση στους 12 μήνες έδειξε ότι δεν υπήρχαν πλέον σημαντικές μεταβολές (33,6% έναντι 30,8%).

6. Αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες απέτυχαν να καταδείξουν τη σχετική υπεροχή της OPCAB έναντι της CCAB ως προς τη βραχυπρόθεσμη νευροψυχολογική έκβαση των ασθενών, τόσο στους 3 μήνες και όσο και στους 6 μήνες μετεγχειρητικά.^{2,85-88}

7. Τα δεδομένα φαίνεται να αποσαφηνίζονται ως προς την μακροπρόθεσμη έκβαση των γνωστικών λειτουργιών, καθώς από σημαντικό αριθμό δεδομένων επιβεβαιώνεται ότι τόσο η ετήσια,^{2,11,28,34,39,84,86,88} όσο και η 5ετής ή δετής επιβάρυνση των νευροψυχολογικών λειτουργιών σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου δεν παρουσιάζει διαφορές μεταξύ των δύο τεχνικών.^{1,39,41} Τα δεδομένα αυτά ισχυροποιούνται από τη μελέτη ROOBY (Revascularization On versus Off Bypass Trial)²⁸ η οποία συνιστά την μεγαλύτερη μέχρι σήμερα τυχαιοποιημένη μελέτη (1156 ασθενείς) ως προς την επίδραση των δύο τεχνικών CABG στη νευροψυχολογική έκβαση των ασθενών, η οποία έδειξε ότι οι επιδόσεις των ασθενών σε 10 νευροψυχολογικές δοκιμασίες 1 έτος μετά την επέμβαση δεν παρουσίαζαν σαφείς διαφορές.²⁸ Η απόκλιση στην νευροψυχολογική έκβαση των ασθενών που υποβάλλονται σε CABG επεμβάσεις κυρίως κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, πιθανό-





τατα σχετίζεται με την εκδήλωση παροδικού παραληρήματος που προκαλείται από αναστρέψιμες παθολογικές μεταβολές, όπως η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση και το εγκεφαλικό οίδημα, που επέρχονται στις κλασσικές CABG επεμβάσεις.^{1,2}

8. Από τα δεδομένα της Consensus Conference της Διεθνούς Ένωσης Καρδιοχειρουργών με εξειδίκευση στην Ελάχιστη Παρεμβατική Καρδιοχειρουργική (International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery - ISMICS)⁷² που πραγματοποιήθηκε στο Παρίσι το 2004, αλλά και μιας μετα-ανάλυσης που πραγματοποιήθηκε από την Evidence-based Perioperative Clinical Outcomes Research Group,⁷⁶ προέκυψε ότι οι OPCAB υπερτερούν έναντι των CCAB επεμβάσεων ως προς τη νευροψυχολογική έκβαση των ασθενών στους 2-6 μήνες (20,3% έναντι 31,8%, αντίστοιχα), ενώ δεν υπάρχει διαφορά στον 1 μήνα (40% έναντι 52,6%, αντίστοιχα) και στο 1 έτος (27,2% έναντι 30,9%, αντίστοιχα) μετά την επέμβαση (LOE A). **Η OPCAB τεχνική φαίνεται ότι μπορεί να ελατώσει αλλά και όχι να εξαλείψει τον κίνδυνο επιπλοκών από το ΚΝΣ.**¹³ Τα πιθανά πλεονεκτήματά της είναι περισσότερο πιθανόν να εξακριβωθούν σε υψηλού κινδύνου ασθενείς όπως ηλικιωμένοι, ασθενείς που υποβάλλονται σε επείγουσες επεμβάσεις με επηρεασμένη λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας ή έχουν σημαντικές συνοδές παθήσεις. Όμως στους ασθενείς αυτούς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμοδυναμικής αστάθειας και ανεπαρκούς επαναγγείωσης.^{36,75}

Τέλος, θα πρέπει να επισημανθεί το γεγονός ότι τα δεδομένα που προκύπτουν από τις τυχαίοποιημένες μελέτες (LOE A) κατά την συγκριτική ανάλυση μεταξύ των δύο τεχνικών, αντιμετωπίζονται με σχετική επιφύλαξη καθώς η στατιστική ισχύς αυτών υστερεί σημαντικά έναντι των δεδομένων που προκύπτουν από μη-τυχαίοποιημένες μελέτες (LOE B).⁷²

VI. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η εκδήλωση νευρολογικών επιπλοκών έπειτα από Κ/Χ επεμβάσεις συνιστά ένα πολυεπίπεδο, πολυπαραγοντικό και μείζονος σημασίας ζήτημα. Η επίπτωσή της τόσο στη διάρκεια νοσηλείας, στην αιώτερη επιβίωση, στη διαδικασία επανένταξης, την απόδοση στην εργασία και στην ποιότητα ζωής των ασθενών, όσο και στην αύξηση των δαπανούμενων πόρων αποτελεί βασικό αντικείμενο ερευνητικού προβληματισμού. Προκειμένου να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα διαφόρων παραγόντων ως προς τη βελτιστοποίηση της νευρολογικής (ειδικά της νευροψυχολογικής) έκβασης έπειτα από Κ/Χ επεμβάσεις κρίνεται αναγκαίες: η καθιέρωση καθιερωμένης μεθοδολογίας, η χρήση κοινής ορολογίας για τον προσδιορισμό τους και η συστηματική επεξεργασία των σχετικών δεδομένων.

ABSTRACT

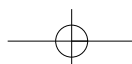
Neurologic Complications Following Cardiac Surgery Georgia Tsousi

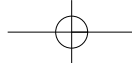
Important advances in perioperative anesthesia, organ protection techniques, and new devices and alternative operative techniques have punctuated in cardiac surgery. Although these have resulted in substantial decline in age-adjusted and risk-adjusted mortality, the incidence of neurologic complications has been affected in a minor way over the last 20 years. Cognitive decline has been identified as a major complication following cardiac surgery. This article examines the spectrum of neurological complications following cardiac surgery in a detailed review.

Six categories of neurologic complications following cardiac surgical procedures have been identified: stroke, transient ischemic attack, reversible ischemic neurologic deficit, seizures and coma (known as Type I neurologic injury) and transient diffuse encephalopathy which includes delirium and cognitive dysfunction (known as Type II neurologic injury). There are challenges in reviewing the literature because of many methodological concerns. There is no standard definition; the diagnosis is made only by the results of neuropsychological tests which are not standardized for this purpose; test results are analyzed by different statistical methods (some of them inappropriate) and controls are often absent or poorly matched.

The most established predisposing risk factors are age, genetic predisposition, history of diabetes mellitus, hypertension, stroke and lung disease, severity of previous cardiac disease, previous cognitive impairment, extended atheromatous disease, type of cardiac surgery and postoperative complications such as atrial fibrillation or depression and. Brain hypoperfusion, systemic inflammation process and embolic load are identified as the main underlying mechanisms implicated in neurologic complications following cardiac surgery.

Although, a tendency for improved outcomes regarding major neurologic complications is addressed to off-pump coronary



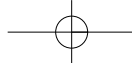


artery bypass grafting, there is controversy that cognitive impairment may benefit from an off-pump versus an on-pump procedure.

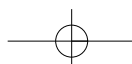
Key words: cardiac surgery, neurologic complications, cognitive dysfunction, delirium, neurocognitive testing, coronary artery bypass grafting

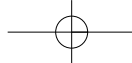
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Zamvar V, Williams D, Hall J, et al. Assessment of neurocognitive impairment after off-pump and on-pump techniques for coronary artery bypass graft surgery: prospective randomized controlled trial. *BMJ* 2002;325:1-5
- Lund C, Sundet K, Tennoe B, et al. Cerebral ischemic injury and cognitive impairment after off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;80:2126-31
- Ferguson TB Jr, Hammill BG, Peterson ED, et al. A decade of change-risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. *Ann Thorac Surg* 2002;73:480-9
- Ghoneim MM, Block RI. Clinical, methodological and theoretical issues in the assessment of cognition after anaesthesia and surgery: a review. *Eur J Anaesthesiol* 2012; 29:409-22
- 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
- Murkin JM. Neurocognitive outcomes: the year in review. *Curr Opin Anaesth* 2005;18:57-62
- Mark DB, Newman MF. Protecting the brain in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2002;287:1448-50
- Sedrakyan A, Wu AW, Parashar A, et al. Off-pump surgery is associated with reduced occurrence 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
- Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, et al. Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating -heart (off-pump) surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:57-64
- Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001;344:395-402
- Lee JD, Lee SJ, Tsushima WT, et al. Benefits of off-pump bypass on neurologic and clinical morbidity: a prospective randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2003;76:18-26
- Newman MF, Grocott HP, Mathew JP, et al. Report of the substudy assessing impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke* 2001;32:2874-81
- Zangrillo A, Crescenzi G, Landoni G, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting reduces postoperative neurologic complications. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:193-6
- McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM, et al. Stroke and encephalopathy after cardiac surgery: an update. *Stroke* 2006;37:562-71
- Griffiths RD, Jones C. Delirium, cognitive dysfunction and posttraumatic stress disorder. *Curr Opin Anaesth* 2007;20:124-9
- Heyer EJ, Adams DC. Neurologic assessment and cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:99-104
- Baker RA, Andrew MJ, Knight JL. Evaluation of neurologic assessment and outcomes in cardiac surgical patients. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13:149-57
- Schmidt WP, Roesler A, Kretschmar K, et al. Functional and cognitive consequences of silent stroke discovered using brain magnetic resonance imaging in an elderly population. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1045-50
- Borowicz LM, Goldsborough MA, Selnes OA, McKhann GM. Neuropsychologic change after cardiac surgery: A critical review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:105-12
- Van Dijk D, Keizer AMA, Diephuis JC, et al. Neurocognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:632-9
- Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD, et al. Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1342-7
- Grunkemeier GL, Payne N, Jin R, Handy JR. Propensity score analysis of stroke after off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2002;74:301-5
- Hudetz JA, Patterson KM, Pagel PS. Comparison of pre-existing cognitive impairment, amnesic mild cognitive impairment, and multiple domain mild cognitive impairment in men scheduled for coronary artery surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2012; 29:320-5
- Newman MF, Wolman R, Kanchuger M, et al. Multicenter preoperative stroke risk index for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Multicenter Study of Preoperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Circulation* 1996;94:1174-80
- Hogue CW Jr, Barzilai B, Pieper KS, et al. Sex differences in neurologic outcomes and mortality after cardiac surgery: A society of Thoracic Surgery National Database Report. *Circulation* 2001;103:2133-7
- Bonacchi M, Prifti E, Maiani M, et al. Does off-pump coronary revascularization reduce the release of the cerebral markers, S-100 β and NSE? *Heart, Lung and Circulation* 2006;15:314-9
- Salazar JD, Wityk RJ, Grega MA, et al. Stroke after cardiac surgery: short- and long-term outcomes. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1195-202
- Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2009;361:1827-37
- Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, et al. Postoperative delirium and short-term cognitive dysfunction occur more frequently in patients undergoing valve surgery with or without coronary artery bypass graft surgery compared with coronary artery bypass graft surgery alone: results of a pilot study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:811-6
- Chang YL, Tsai YF, Lin PJ, et al. Prevalence and risk factors for postoperative delirium in a cardiovascular intensive care unit. *Am J Crit Care* 2008;17:567-75
- Koster S, Oosterveld FG, Hensens AG, et al. Delirium after cardiac surgery and predictive validity of a risk checklist. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1883-7
- Rudolph JL, Jones R N, Levkoff SE, et al. Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation* 2009;119:229-36
- Slater JP, Guarino T, Stack J, et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;87:36-45
- Malani PN, Flinn DR, Diehl KM, et al. Prevention, diagnosis, and management of postoperative delirium in older adults. *J Am Coll Surgeons* 2009;209:261-8.
- Lin Y, Jian Chen J, Wang Z. Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery. *J Card Surg* 2012;27:481-92
- Van Dijk D, Moons KG, Keizer AM, et al. Association between early and three months cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary bypass surgery. *Heart* 2004;90:431-4
- Kozora E, Kongs S, Collins JF, et al. Cognitive outcomes after on- versus off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1134-41
- Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investi-



- gators. International study of postoperative cognitive dysfunction. *Lancet* 1998;351:857-61
39. Selnes OA, Grega MA, Bailey MM, et al. Do management strategies for coronary artery disease influence 6-year cognitive outcomes? *Ann Thorac Surg* 2009;88:445-54
 40. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation*. 2004;110:1168-76
 41. Van Dijk D, Spoor M, Hijman R, et al. Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump vs on-pump coronary artery bypass surgery. *JAMA* 2007;297:701-8
 42. Murkin JM. Perioperative neuropsychologic testing. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15:1-3
 43. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1289-95
 44. Burkner EJ, Blumenthal JA, Feldman M, et al. The Mini Mental State Exam as a predictor of neuropsychological functioning after cardiac surgery. *Int J Psychiatry Med* 1995;25:263-76
 45. Erdogan MA, Demirbilek S, Erdil F, et al. The effects of cognitive impairment on anesthetic requirement in the elderly. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:326-31
 46. Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, et al., ISPOCD2 Investigators. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* 2002; 96:1351-7
 47. Grocott HP, White WD, Morris RW, et al. Genetic polymorphisms and the risk of stroke after cardiac surgery. *Stroke* 2005;36:1854-8
 48. Silbert BS, Evered LA, Scott DA, Cowie TF. The apolipoprotein E ε4 allele is not associated with cognitive dysfunction in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2008;86:841-8.
 49. Askar FZ, Cetin HY, Kumral E, et al. Apolipoprotein E ε4 allele and neurobehavioral status after on-pump coronary artery bypass grafting. *J Card Surg* 2005;20:501-5
 50. Mehta Y, Singh R. Cognitive dysfunction after cardiac surgery. *J Alzheimer's Dis* 2010;22:115-20
 51. Schell RM, Kern FH, Greeley WJ, et al. Cerebral blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1993;76:849-65
 52. Van Den Berghe G, Schetz M, Vlasselaers D, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients: NICE-SUGAR or Leuven Blood Glucose Target? *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3163-70
 53. Goto T, Baba T, Honma K, et al. Magnetic resonance imaging findings and postoperative neurologic dysfunction in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2001;72:137-42
 54. Goto T, Baba T, Matsuyama K, et al. Aortic atherosclerosis and postoperative neurological dysfunction in elderly coronary surgical patients. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1912-8
 55. Brown WR, Moody DM, Challa VR, et al. Longer duration of cardiopulmonary bypass is associated with greater numbers of cerebral microemboli. *Stroke* 2000;31:707-13
 56. Elkins JS, Knopman DS, Yaffe K, Johnston SC. Cognitive function predicts first-time stroke and heart disease. *Neurology* 2005;64:1750-5
 57. Ernest CS, Worcester MUC, Tatoulis J, et al. Neurocognitive outcomes in off-pump versus on-pump bypass surgery: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg* 2006;81:2105-14
 58. Ebert AD, Walzer TA, Huth C, et al. Early neurobehavioral disorders after cardiac surgery: A comparative analysis of coronary artery bypass graft surgery and valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15:15-9
 59. Zimpfer D, Czerny M, Kilo J, et al: Cognitive deficit after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2002;74:407-12
 60. Hogue CW, Hershey T, Dixon D, et al. Preexisting cognitive impairment in women before cardiac surgery and its relationship with C-reactive protein concentrations. *Anesth Analg* 2006; 102:1602-8.
 61. Mu DL, Wang DX, Li LH, et al: High serum cortisol level is associated with increased risk of delirium after coronary artery bypass graft surgery: A prospective cohort study. *Crit Care* 2010;14:R238
 62. Van der Mast RC, Van den Broek WW, Fekkes D, et al: Is delirium after cardiac surgery related to plasma amino acids and physical condition? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:57-63.
 63. De Tournay-Jetté E, Dupuis G, Bherer L, et al. The relationship between cerebral oxygen saturation changes and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 25:95-104
 64. Selnes OA. Comparison of cerebral embolization during off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;76:765-70
 65. Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, et al. C-reactive protein and inflammatory response associated to neurocognitive decline following cardiac surgery. *Surgery* 2006; 140:221-6
 66. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg* 2011; 112:1179-85
 67. Moody DM, Brown WR, et al. Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: a histologic and magnetic resonance imaging study. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1304-7
 68. Restrepo L, Wityk RJ, Grega MA, et al. Diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging of the brain before and after coronary artery bypass grafting. *Stroke* 2002;33:2909-15
 69. Borger MA, Peniston CM, Weisel RD, et al. Neuropsychologic impairment after coronary bypass surgery: effect of gaseous microemboli during perfusionist interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:743-9
 70. Hannan EL, Wu C, Smith CR, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: differences in short-term outcomes and in long-term mortality and need for subsequent revascularization. *Circulation* 2007;116:1145-52
 71. Raja SG, Dreyfus GD. Off-pump coronary artery bypass surgery: To do or not to do? Current best available evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:486-505
 72. Puskas JD, Cheng D, Knight J, et al. Off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: A meta-analysis and consensus statement from the 2004 ISMICS Consensus Conference. *Innovations* 2005;1:3-27
 73. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, et al. Early and midterm outcome after off pump and on pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomized controlled trials. *Lancet* 2002;359:1194-9
 74. Reston JT, Tregear SJ, Turkelson CM. Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1510-3
 75. Buffolo E, Branco JN, Gerola LR, et al. Off-pump myocardial revascularization: critical analysis of 23 years' experience in 3,866 patients. *Ann Thorac Surg* 2006;81: 85-9
 76. Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ. The Evidence-based Perioperative Clinical Outcomes Research Group. 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
 77. Bendzus M, Reents W, Franke D, et al. Brain damage after coronary artery bypass grafting. *Arch Neurol* 2002;59:1090-5
 78. Knipp SC, Matatko N, Wilhelm H, et al. Evaluation of brain injury after coronary artery bypass grafting. A prospective study using neuropsychological assessment and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:791-800
 79. Stamou SC, Jablonski KA, Pfister AJ, et al. Stroke after conventional versus minimally invasive coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg* 2002;74:394-9
 80. Baker RA, Andrew MJ, Ross IK, Knight JL. The Octopus II stabilizing system: biochemical and neuropsychological outcomes in coronary artery bypass surgery. *Heart Surg Forum* 2001;4 (Suppl 1):S19-23
 81. Sundet K, Lund C, Hol PK, et al. Neuropsychological impairment in groups of coronary artery bypass patients operated on-pump and off-pump. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9:585
 82. Khan NE, De Souza A, Mister R, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. N





- Engl J Med 2004;350:21-8
83. Al Ruzzeah S, George S, Bustami M, et al. Effect of off-pump coronary artery bypass surgery on clinical, angiographic, neurocognitive, and quality of life outcomes: randomized controlled trial. *BMJ* 2006;332:1365(1-7)
84. Jensen BO, Hughes P, Rasmussen LS, Pedersen PU, Steinbruchel DA. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Circulation* 2006;113:2790-5
85. Pedersen PU, Steinbruchel DA. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Circulation* 2006;113:2790-5
86. Hernandez F Jr, Brown JR, Likosky DS, et al. Neurocognitive outcomes of off-pump versus on-pump coronary artery bypass: a prospective randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1897-903
87. Motalebzadeh R, Bland JM, Markus HS, Kaski JC, Jahangiri M. Neurocognitive function and cerebral emboli: randomized study of on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2007;83:475-82
88. 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

