

Odnos upalno-stresnog odgovora i ranih kognitivnih poremećaja nakon kardiokirurškog zahvata

Glumac, Sandro

Doctoral thesis / Disertacija

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:937757>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-22**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Sandro Glumac

**ODNOS UPALNO-STRESNOG ODGOVORA I RANIH KOGNITIVNIH
POREMEĆAJA NAKON KARDIOKIRURŠKOG ZAHVATA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Split, 2018.

Rad je izrađen na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, te Zavodu za kardiokirurgiju Kliničkog bolničkog centra Split.

Voditelji rada: izv. prof. prim. dr. sc. Nenad Karanović, dr. med.
izv. prof. dr. sc. Goran Kardum, prof. psih.

ZAHVALA

Zahvaljujem svojim mentorima prof. prim. dr. sc. Nenadu Karanoviću, predstojniku Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Split i prof. dr. sc. Goranu Kardumu s Katedre za psihologiju, Filozofskog fakulteta u Splitu, na stručnoj pomoći, uloženom vremenu i stalnoj podršci tijekom izrade ove doktorske disertacije.

Zahvaljujem prof. psih. Lidiji Šodić na velikoj pomoći u odabiru, provođenju i interpretiranju neurokognitivnih testova.

Zahvaljujem dr. sc. Danieli Šupe Domić na izvršenim laboratorijskim ispitivanjima neophodnim za provođenje ovog istraživanja.

Također, zahvaljujem svim djelatnicima Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, te djelatnicima Zavoda za kardiokirurgiju KBC-a Split u prikupljanju podataka, bez kojih ovo istraživanje ne bi bilo ostvarivo.

Posebna zahvala svim bolesnicima koji su u svojoj teškoj zdravstvenoj i životnoj situaciji snašli snage za učestvovanje u kliničkim ispitivanjima.

Naposljetku, zahvaljujem svojim roditeljima koji su kao i uvijek bili moja podrška, a izuzetna zahvala je mom dragom djedu prim. dr. Zvonimiru Dittrichu, prvom splitskom anesteziologu koji je na mene prenio ljubav prema medicini i anesteziji.

SADRŽAJ

1. UVOD	5
1.1. Razvoj kardiokirurgije	5
1.2. Postulati neuropsihologije	5
1.3. Poslijeoperacijski kognitivni poremećaji	6
1.4. Patogeneza POKP-a	8
1.4.1. Čimbenici rizika vezani uz karakteristike bolesnika	8
1.4.1.1. Ateroskleroza	8
1.4.1.2. Cerebrovaskularna bolest	8
1.4.1.3. Srčana bolest	9
1.4.1.4. Periferna arterijska bolest	9
1.4.1.5. Hipertenzija	10
1.4.1.6. Šećerna bolest	10
1.4.1.7. Kronična opstruktivna plućna bolest	11
1.4.1.8. Bubrežna bolest	11
1.4.1.9. Jetrena bolest	11
1.4.1.10. Dob	11
1.4.1.11. Spol	11
1.4.1.12. Genetika	12
1.4.1.13. Ostali čimbenici rizika vezani uz karakteristike bolesnika	12
1.4.2. Perioperacijski čimbenici rizika	12
1.4.2.1. Sistemske upalne odgovore organizma	12
1.4.2.2. Stresni odgovor organizma	13
1.4.2.3. Tip kirurgije i način rada	14
1.4.2.4. Cerebralne embolije	15
1.4.2.5. Hipoperfuzija mozga	16
1.4.2.6. Temperatura	16
1.4.2.7. Trajanje izvantjelesnog krvotoka	17
1.4.2.8. Klemanje aorte	18
1.4.2.9. Hemodilucija	18
1.4.2.10. Hiperkoagulabilnost	18
1.4.2.11. Hipoksija	19
1.4.3. Čimbenici rizika vezani uz anestezijske postupke	19

1.4.4. Ostala saznanja	20
1.5. Upalni, neurološki i stresni perioperacijski parametri.....	20
1.5.1. Profilaksa kortikosteroidima	20
1.5.2. C-reaktivni protein.....	21
1.5.3. Tjelesna temperatura	22
1.5.4. S100 β protein.....	22
1.5.5. Kortizol	25
1.6. Neurokognitivna testiranja	26
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA.....	31
2.1. Ciljevi istraživanja	31
2.2. Hipoteze istraživanja.....	31
2.3. Znanstveni doprinos istraživanja.....	31
3. ISPITANICI I POSTUPCI	32
3.1. Ispitanici.....	32
3.2. Postupci.....	32
3.2.1. Randomizacija i uključivanje ispitanika	32
3.2.2. Baterija neurokognitivnih testova	33
3.2.3. Laboratorijska uzorkovanja	34
3.2.3.1. Uzorkovanje CRP-a.....	35
3.2.3.2. Uzorkovanje S100 β proteina	35
3.2.3.3. Uzorkovanje kortizola	35
3.2.3.4. Ostala uzorkovanja	35
3.2.3.5. Laboratorijska obrada uzoraka	35
3.2.4. Prijeoperacijska obrada bolesnika.....	36
3.2.5. Perioperacijski tijek	37
3.2.5.1. Premedikacija i priprema bolesnika za zahvat.....	37
3.2.5.2. Uvod i održavanje anestezije.....	38
3.2.5.3. Zahvat s uporabom CPB-a.....	38
3.2.5.4. Zahvat na „kucajućem srcu“.....	39
3.2.5.5. Intraoperacijska mjerenja	39
3.2.6. Poslijeoperacijski tijek.....	39
3.2.6.1. Poslijeoperacijsko zbrinjavanje	39
3.2.6.2. Poslijeoperacijska mjerenja	40

3.3. Statistički postupci	41
4. REZULTATI	43
4.1. ISTRAŽIVANJE 1 – Utjecaj prijeoperacijskog davanja deksametazona na stupanj upalnog odgovora, neurološkog oštećenja i učestalost ranih POKP-a nakon kardiokirurškog zahvata	43
4.1.1. Kognitivni ishod u prvom dijelu istraživanja	46
4.1.2. Analiza podskupina	47
4.1.3. Upalni odgovor	48
4.1.4. Neurološka oštećenja	49
4.2. ISTRAŽIVANJE 2 – Povezanost stresnog odgovora na kardiokirurški zahvat i pojave ranih POKP-a	50
4.2.1. Kortizolski odgovor	52
4.2.2. Analiza osjetljivosti	54
4.2.3. Kognitivni ishod u drugom dijelu istraživanja	54
4.2.4. Prediktori POKP-a	55
5. RASPRAVA	56
6. ZAKLJUČCI	61
7. SAŽETAK	62
8. SUMMARY	63
9. LITERATURA	64
10. ŽIVOTOPIS	88

POPIS OZNAKA I KRATICA

ACT	aktivno vrijeme zgrušavanja krvi
ACTH	adrenokortikotropni hormon
ANOVA	analiza varijance
BIS	bispektralni indeks
CABG	aortokoronarno premoštenje (engl. <i>coronary artery bypass grafting</i>)
CPB	uporaba izvantjelesnog krvotoka (engl. <i>cardiopulmonary bypass</i>)
CRH	kortikotropin-oslobađajući hormon
CRP	C-reaktivni protein
EFLK	ejekcijska frakcija lijeve klijetke
EKG	elektrokardiografija
EUROSCORE	engl. <i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
GLM	engl. <i>General Linear Model</i>
HHN os	os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda
IL	interleukin
JIL	jedinica intenzivnog liječenja
KMB	krvno-moždana barijera
MMSE	engl. <i>Mini Mental State Examination</i> – kognitivni test
MR	magnetska rezonanca
NYHA	engl. <i>New York Heart Association</i>
OPCABG	aortokoronarno premoštenje bez uporabe izvantjelesnog krvotoka (engl. <i>off-pump coronary artery bypass grafting</i>)
PaCO₂	parcijalni tlak ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi
POD	poslijeoperacijski delirij
POKP	poslijeoperacijski kognitivni poremećaji
RAVLT	engl. <i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i> – kognitivni test
RCI	engl. <i>Reliable Change Index</i>
SAT	srednji arterijski tlak
SD	standardna devijacija
SDMT	engl. <i>Symbol Digit Modalities Test</i> – kognitivni test
TIA	tranzitorna ishemijska ataka
TMT A	engl. <i>Trail Making Test A</i> – kognitivni test
TNF-α	tumor nekrotizirajući faktor α
UZV	ultrazvuk

1. UVOD

1.1. Razvoj kardiokirurgije

Počeci moderne anestezije u drugoj polovici 19. stoljeća omogućili su ubrzani razvoj kirurgije. Sve do pedesetih godina 20. stoljeća izvodili su se isključivo zahvati na velikim krvnim žilama oko srca. Snažan zamah kardiokirurgije omogućio je stroj za izvantjelesni krvotok (CPB) koji održava cirkulaciju i perfuziju vitalnih organa na zaustavljenom ili rasterećenom srcu. Prva operacija srca s uporabom CPB-a izvršena je 1956. godine, a u Hrvatskoj 1964. godine. Velika serija uspješno izvedenih operacija aortokoronarnog premoštenja (CABG) opisana je 1969. godine. Moderna kirurgija srčanih zalistaka započinje 1960. godine kada je dr. Harken implantirao umjetni aortalni zalistak. U posljednja dva desetljeća zaslugom dr. Benetti dolazi do ubrzanog razvoja nove kirurške tehnike, tj. revaskularizacije na „kucajućem srcu“ (OPCABG). Uvođenje nove operativne tehnike rezultiralo je kraćom hospitalizacijom, nižim morbiditetom i boljim kratkoročnim ishodom, osobito kod visokorizičnih bolesnika. Stoga je nakana da se u koronarnoj kirurgiji CPB iznimno upotrebljava, ukoliko su bolesnici ugroženi popratnim bolestima, prijeti hemodinamska nestabilnost ili postoji neki drugi tehnički ili anatomski problem koji ugrožava ishod operacije, prvenstveno reoperacija^{1,2}.

1.2. Postulati neuropsihologije

Neuropsihologija se po Lezaku definira kao primijenjena znanost koja proučava bihevioralne posljedice poremećaja mozga. Naziv kognitivne funkcije potječe od latinske riječi „cognitio“ što znači spoznaja. Kognicija je složen proces koji uključuje interakciju različitih dijelova mozga gdje središnju ulogu ima hipokampus. Nadalje, Lezak kognitivne funkcije dijeli na dvije vrste. Prvo su receptivne funkcije pomoću kojih se odabiru, stječu, klasificiraju i integriraju podaci (uključuju osjete i percepcije), a odnose se još i na pamćenje, učenje i mišljenje. Drugo čine ekspresivne funkcije koje služe u svrhu komunikacije i djelovanja (uključuju govor i praksiju). Izvršne funkcije Luria je definirao kao sposobnost organizacije, usmjerenja, održavanja i kontrole sveukupne aktivnosti pojedinca. Njihovo oštećenje, uzrokovano različitim lezijama mozga, prvenstveno čeonog režnja, dovodi do nemogućnosti da pojedinac skrbi o sebi, nesposobnosti za samostalan rad i održavanja socijalnih odnosa. Pažnja se definira kao usmjerena psihička ili psihomotorička aktivnost prema određenom sadržaju ili kao sposobnost selektivne percepcije koja osigurava izdvajanje elemenata značajnih za psihičku aktivnost. Također se definira i kao proces koji održava kontrolu jasnog i organiziranog tijeka psihičke aktivnosti. U funkciji pažnje dominantnu ulogu ima desna hemisfera. Bitna karakteristika pažnje je njen ograničen kapacitet, koji varira unutar istog pojedinca u različitim uvjetima (stres, raspoloženje, umor i dr.). Također, kapacitet pažnje starenjem opada. Pažnja je usko povezana s ostalim kognitivnim funkcijama, prvenstveno s pamćenjem i izvršnim funkcijama. Ovi procesi dijele i iste neuronalne puteve, stoga je ponekad teško razlučiti razliku između pojedinih funkcija. Pamćenje ili mnestička funkcija je složen psihički proces koji čini zadržavanje, obnavljanje i prepoznavanje ranije doživljenih ili naučenih sadržaja, te ima središnju ulogu u svim kognitivnim funkcijama čovjeka. Pamćenje je blisko vezano s funkcioniranjem limbičkog sustava, osobito hipokampusa. U procesu pamćenja sudjeluje i peririnalni, entorinalni i parahipokampalni korteks,

amigdala te diencefalom. Postoje tri faze pamćenja kroz koje podatak prolazi: senzorno, kratkoročno i dugoročno pamćenje. Senzorno pamćenje je važno jer omogućuje da se percipiraju podražaji koji traju vrlo kratko, a neophodni su za život. Nakon što je podatak nakratko „zapisan“ ili zvučno „snimljen“ u senzorno pamćenje, on prelazi u kratkoročno pamćenje. Tu se ponavljanjem može zadržati koliko je vremenski potrebno. Podatci kojima je iz nekog razloga poklonjena pažnja kodiraju se u kratkoročnom pamćenju. Kodiranje označava promjenu podatka u oblik koji se može pohraniti i kasnije pronaći, a jedinstven je za svaku osobu. Na takav način podatci se pripremaju za pohranu u dugoročno pamćenje. U kratkoročno pamćenje osim iz senzornog pamćenja podatci stižu i iz dugoročnog pamćenja. Kapacitet kratkoročnog pamćenja u prosjeku iznosi između pet i devet nepovezanih čestica. Međutim, grupiranjem kapacitet se može znatno povećati. Za čovjeka je kratkoročno pamćenje od iznimne važnosti jer ono služi da bi se razumio ljudski govor formiran u rečenice. Ono što laici podrazumijevaju pod pojmom pamćenja u vremenskoj podjeli je dugoročno pamćenje. Senzorno i dugoročno pamćenje imaju gotovo neograničen kapacitet. Dugoročno pamćenje je uključeno kada podatci trebaju biti sačuvani od nekoliko minuta do zauvijek. Pamćenje se organizira u skladu s unutarnjom kognitivnom shemom pojedinca³⁻⁶.

Stern je predstavio pojam kognitivne rezerve kao heuristički model koji objašnjava klinički vidljive razlike i postizanje različitih neurokognitivnih rezultata među ispitanicima s relativno sličnom patologijom, odnosno stupnjem oštećenja mozga⁷. Neizravni pokazatelji kognitivne rezerve su stupanj inteligencije, obrazovanja i socijalne aktivnosti te vrsta zanimanja. Na temelju navedenih pokazatelja utvrđeno je da je niska kognitivna rezerva povezana s učestalijom pojavom demencije u starijih osoba^{8,9}. Satz smatra da se u brojnim neurološkim stanjima kognitivni poremećaj neće očitovati dok se ne postigne određeni prag izgubljenih ili oštećenih neurona, a uporaba CPB-a mogla bi predstavljati potreban okidač⁹. Ropacki i sur. su pokazali kako bolesnici s visokom kognitivnom rezervom postižu značajno bolje neurokognitivne rezultate u testiranjima pred kardijalni zahvat. Također su pokazali da bolesnici s visokom kognitivnom rezervom nakon kardijalnog zahvata ostvaruju bolje rezultate u domeni radnog pamćenja i izvršnih funkcija, ali iznenađujuće slabije rezultate u ostalim ispitivanim domenama¹⁰. Brojne bolesti živčanog sustava (degenerativne bolesti, moždani udar i dr.) primarno uzrokuju poremećaje kognitivnih funkcija, dok neke sistemske bolesti (hipertenzija, dijabetes, poremećaj jetrene i bubrežne funkcije) mogu dovesti do sekundarnih kognitivnih oštećenja. Jensen i sur. su pokazali prijeoperacijsku prisutnost kognitivnih poremećaja u 20 do 46% bolesnika, ovisno o njihovoj dobi, stupnju obrazovanja i komorbiditetu¹¹, dok Gerriets i sur. smatraju kako je obvezno prijeoperacijsko neurokognitivno testiranje pred kardijalni zahvat dobro uloženi novac i vrijeme u otkrivanju visoko rizičnih bolesnika¹².

1.3. Poslijeoperacijski kognitivni poremećaji

Suvremena medicina omogućila je siguran kardiokirurški zahvat rastućoj starijoj populaciji opterećenoj brojnim zdravstvenim poteškoćama. Iako kardijalni zahvati postaju sve složeniji, zbog napretka medicine perioperacijski mortalitet je smanjen s 4 na 3.1%¹³. U posljednjim desetljećima uspjeh kirurškog zahvata osim učestalosti poslijeoperacijskih komplikacija i mortalitetom, definiran je i kvalitetom bolesnikova života nakon operacije. Američko kardiološko društvo poremećaje središnjeg živčanog sustava nakon

kardijalnog zahvata klasificiralo je u dva tipa. Poremećaji tipa I uključuju fokalnu ozljedu, moždani udar, tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), hipoksičnu encefalopatiju, stupor, komu i cerebralnu ozljedu sa smrtnim ishodom. Poremećaji tipa II su mnogo češći, te uključuju epileptička izbijanja bez znakova fokalne ozljede, poslijeoperacijske kognitivne poremećaje (POKP) i poslijeoperacijski delirij (POD) ¹⁴. Hudetz i sur. su utvrdili da bolesnici s POD-em imaju 14x veću vjerojatnost nastanka POKP-a nakon kardijalnog zahvata ¹⁵. Glavna razlika između POD-a i POKP-a je u tome što POKP-i nikada nisu povezani s poremećajem svijesti te zahtijevaju osjetljive neurokognitivne testove u postavljanju dijagnoze. Također, razlika leži i u tome što je najveća učestalost POD-a u prvih nekoliko dana nakon kardijalnog zahvata, dok se POKP-i dijagnosticiraju kasnije zbog nedostatka očitih kliničkih simptoma, te što mogu uzrokovati trajna kognitivna oštećenja ¹⁶.

Prva izvješća o POKP-ima nakon kardiokirurškog zahvata pojavila su se prvih nekoliko godina od uvođenja CPB-a ¹⁷. Tako je već 1979. godine objavljena detaljna studija o petogodišnjem praćenju POKP-a nakon kardijalnog zahvata ¹⁸. Iako pojedini kliničari podcjenjuju važnost POKP-a, činjenica je kako unatoč trendu stalnog opadanja smrtnosti i poslijeoperacijskih komplikacija nakon kardijalnog zahvata, učestalost POKP-a do danas gotovo nepromijenjena, postavši najčešća komplikacija ^{19,20}. POKP-i u pravilu nisu prisutni do petog poslijeoperacijskog dana, te se mogu razvrstati u rane (unutar prvog poslijeoperacijskog tjedna), srednjoročne (unutar prva tri mjeseca) i kasne (unutar jedne do dvije godine od zahvata). U vrijeme otpusta iz bolnice učestalost POKP-a iznosi između 40 do 70%, dva mjeseca nakon operacije između 30 do 50%, šest mjeseci nakon operacije između 20 do 30%, dok je dvanaest mjeseci nakon operacije učestalost između 15 do 25% ¹⁹⁻²¹. Iako je vidljivo da se učestalost kognitivnih poremećaja tijekom vremena smanjuje, smatra se da su kasni POKP-i povezani s postojanjem ranih POKP-a, ali je također njihovo istraživanje opterećeno brojnim poteškoćama ^{19,22}. Van Dijk i sur. nisu pokazali statistički značajnu razliku učestalosti POKP-a nakon pet godina, između bolesnika podvrgnutih kardijalnom zahvatu, nekirurški liječenih koronarnih bolesnika iste dobi i zdrave dobno usklađene kontrolne skupine ²³. Taj nalaz sugerira kako kasni POKP-i možda nisu posljedica kardijalnog zahvata i korištenja CPB-a, već posljedica starenja, napredovanja kardiovaskularne i često pridružene cerebrovaskularne bolesti, novonastalog ishemijskog incidenta, te mogućeg razvoja demencije i Alzheimerove bolesti ²³⁻²⁶. Također, pojedini bolesnici imaju subjektivan osjećaj POKP-a i to prvenstveno u domeni pamćenja, što se ne može utvrditi neurokognitivnim testovima, već se objašnjava poslijeoperacijskom anksioznošću i depresijom ²⁷. Zanimljivo je da se zabilježena učestalost POKP-a među studijama uvelike razlikuje ovisno o; dizajnu studije (prospektivna ili retrospektivna), tipu kirurgije, kriterijima za indikaciju kirurškog zahvata, izabranoj bateriji testova, vremenskom trenutku testiranja, izabranoj statističkoj metodi, kriteriju definiranja kognitivnog poremećaja i karakteristikama bolesnika u uzorku ^{28,29}. S obzirom kako su POKP-i često klinički nezamjetljivi, dijagnoza se postavlja na temelju specifičnih i visokoosjetljivih neurokognitivnih testova koji testiraju različite kognitivne domene ³⁰. Definiiraju se kao blaga perioperacijska ishemijska ozljeda mozga praćena suptilnim oštećenjem vizualnog i verbalnog pamćenja, razumijevanja, pažnje, koncentracije i psihomotoričke brzine što je najčešće u potpunosti reverzibilno, s gubitkom simptoma unutar nekoliko tjedana. Pokazano je kako je od

simptoma najznačajnije oštećenje pamćenja³¹. Smatra se da je u podlozi POKP-a ozljeda hipokampusa koji je izrazito osjetljiv na hipoksiju³². POKP-i su povezani s produljenom hospitalizacijom, dugotrajnom i skupom rehabilitacijom¹⁴, smanjenom mogućnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti i oslabljenim radnim sposobnostima^{21,33}, što posljedično slabi kvalitet života i dovodi do prijevremenog umirovljenja³⁴. Mortalitet bolesnika s ranim POKP-ima je do 10%, te je povišen prvih deset godina od zahvata³⁴. Iz tih razloga POKP-i su značajan problem ne samo za bolesnika i njegovu obitelj, već i za zdravstveni i mirovinski sustav³⁵.

1.4. Patogeneza POKP-a

Patogeneza POKP-a još uvijek nije razjašnjena. Mogući uzroci POKP-a dijele se na one povezane s karakteristikama bolesnika, kirurškim zahvatom, te anestezijskim i perfuzijskim tehnikama.

1.4.1. Čimbenici rizika vezani uz karakteristike bolesnika

1.4.1.1. Ateroskleroza

Gotovo uvijek prisutan čimbenik rizika povezan s karakteristikama bolesnika je ateroskleroza. Ateroskleroza koja zahvaća uzlaznu aortu, karotidne i periferne arterije smatra se čimbenikom patogeneze POKP-a zbog mogućnosti pucanja aterosklerotskog plaka i nastanka masne embolije tijekom kirurške manipulacije i kanilacije aorte^{36,37}. Pokazano je da razvoj preosjetljivosti u srčanom i moždanom tkivu bolesnika sa simptomatskom generaliziranom aterosklerozom ublažava nepovoljan neurološki ishod nakon kardijalnog zahvata³⁸. Brener i sur. su pokazali kako suženje karotidne arterije veće od 50% povećava rizik moždanog udara s 1.9 na 6.3%³⁹. Značajno suženje karotidne ili velike cerebralne arterije može dovesti do hipoperfuzije mozga te biti značajan izvor embolija⁴⁰. Ateroskleroza se između ostalog smatra i upalnim čimbenikom u patogenezi POKP-a⁴¹. Kidher i sur. su pokazali kako je gubitak elastičnosti stijenke aorte povezan sa slabijim prijeoperacijskim i poslijeoperacijskim kognitivnim rezultatima⁴².

1.4.1.2. Cerebrovaskularna bolest

Utvrđeno je kako su bolesnici s prijašnjim moždanim udarom ili TIA-om mnogo rizičniji za nastanak perioperacijskog moždanog udara⁴³, neovisno koliko je vremena proteklo od cerebrovaskularnog incidenta do kardijalnog zahvata. Rezultat neurokognitivnog testa neposredno pred kardijalni zahvat može ukazati na postojanje manjih vaskularno-ishemijskih lezija mozga, lakunarnih infarkcija i oštećenja mozga, te je povezan s neurološkim ishodom nakon operacije⁴⁴. Lund i sur. su pokazali da niti jedan bolesnik s prijeoperacijski urednim nalazom magnetske rezonance (MR) mozga nema kognitivni poremećaj nakon tri mjeseca od kardijalnog zahvata⁴⁵. Dokazano je na temelju studija s MR-om mozga da je značajan udio starijih od 70 godina tijekom života doživio cerebralni infarkt koji je prošao asimptomatski, ali je posljedično uzrokovao oslabljenu autoregulaciju mozga što doprinosi patogenezi POKP-a⁴⁶. Značajno smanjena masa sive tvari i značajno veći broj lezija u bijeloj tvari potvrđen MR-om je često prisutan nalaz u bolesnika koji razviju POKP-e unutar dva tjedna od zahvata⁴⁷. Između 25 do

50% bolesnika nakon kardijalnog zahvata ima novonastale ishemijske lezije mozga potvrđene MR-om koje su u korelaciji s moždanim embolijama, te gotovo uvijek bez neurološkog ispada, odnosno bez povezanosti s ranim ili kasnim POKP-ima²⁰. U prvom poslijeoperacijskom tjednu, vidljivo je ukupno ili regionalno smanjenje metabolizma mozga, promjena protoka krvi u mozgu, povećanje brze beta aktivnosti na elektroencefalografskom nalazu, te usporavanje i slabljenje moždanih evociranih potencijala⁴⁸. Vanninen i sur. nisu pronašli vezu između elektroencefalografskog usporenja i novonastalih ishemijskih lezija mozga potvrđenih MR-om nakon kardijalnog zahvata kod bolesnika s POKP-ima⁴⁹. Osobito osjetljiva područja mozga na ishemiju su između velikih vaskularnih spletova, tzv. slivna područja. Piramidalne stanice CA1 područja hipokampusa vrlo brzo se ozljeđuje i spadaju u najranije oštećena područja mozga tijekom globalne ishemije⁵⁰.

1.4.1.3. Srčana bolest

Koronarna arterijska bolest smatra se neovisnim čimbenikom rizika kognitivnih poremećaja, jer je dugogodišnjim praćenjem utvrđeno kako je stupanj kognitivnih poremećaja gotovo jednak u skupini bolesnika koji su podvrgnuti kardijalnom zahvatu i u skupini koja je liječena medikamentno⁵¹. Studije su pokazale da srčani bolesnici imaju slabiju kognitivnu funkciju u usporedbi sa zdravom kontrolom^{52,53}, te kako dolazi do značajnog poboljšanja kognitivne funkcije nakon kardijalnog zahvata, osobito u skupini bolesnika koji su prijeoperacijski svrstani u NYHA IV (engl. New York Heart Association) razred, te kod bolesnika koji su podvrgnuti transplataciji srca⁵⁴. Smatra se da je to posljedica značajnog poboljšanja srčane funkcije, osobito ejekeijske frakcije lijeve klijetke (EFLK) nakon kardijalnog zahvata⁵⁵. Također je pokazano da visok EuroScore (engl. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) povećava rizik nastanka POKP-a⁵⁶. Kardiovaskularni čimbenici rizika prvenstveno utječu na kognitivnu domenu izvršnih funkcija i psihomotoričke brzine⁵⁷, a liječenjem rizika može se smanjiti stupanj kognitivnih poremećaja⁵⁸. Dokazana je povezanost fibrilacije atriya nakon kardijalnog zahvata s povećanom učestalošću neuroloških poremećaja⁵⁹. Vjeruje se kako je to posljedica povećanog rizika moždane embolije i hipoperfuzije mozga uzrokovane smanjenjem srčanog udarnog obujma za vrijeme fibrilacije atriya. Smatra se da je nastanak non-Q infarkta miokarda u ranom poslijeoperacijskom razdoblju povezan s manjom učestalošću POKP-a, moguće kao posljedica lijekova korištenih u terapiji infarkta⁶⁰, iako je pokazano kako potreba za perioperacijskom primjenom inotropa povećava rizik nastanka POKP-a⁵⁶.

1.4.1.4. Periferna arterijska bolest

Periferna arterijska bolest u uznapredovaloj fazi smatra se markerom generalizirane ateroskleroze jer je gotovo uvijek povezana s karotidnom aterosklerozom⁶¹. U 90% slučajeva povezana je i s aterosklerozom koronarnih arterija, a polovica oboljelih s vremenom doživi neku vrstu cerebrovaskularnog incidenta⁶². Utvrđeno je kako bolesnici stariji od 65 godina predviđeni za femoropoplitealnu prenosnicu ili amputaciju donjih udova zbog uznapredovale periferne arterijske bolesti imaju značajno slabije rezultate na neurokognitivnim testiranjima u usporedbi s nevaskularnom kontrolom⁶³. Intermitentna klaudikacija

je najčešći klinički oblik periferne arterijske bolesti, gdje su rezultati neurokognitivnih testova u usporedbi s nevaskularnom kontrolom oprečni ^{64,65}.

1.4.1.5. Hipertenzija

Poznato je kako hipertenzija može dovesti do kognitivnih smetnji, te je utvrđeno da je povišeni dijastolički tlak povezan s kognitivnim poremećajima ⁶⁶. Neliječena i nekontrolirana hipertenzija dovodi do pomaka autoregulacijskih mehanizama mozga u desno zbog strukturnih promjena poput zadebljanje stijenke i suženje lumena cerebralnih krvnih žila. Moždani protok tada postaje tlačno ovisan. Hipertenzija je prepoznata kao prediktivni čimbenik nastanka moždanog udara nakon kardijalnog zahvata ⁴³.

1.4.1.6. Šećerna bolest

Šećerna bolest se smatra rizičnim čimbenikom za pojavu neuroloških poremećaja nakon kardijalnog zahvata, vjerojatno kao posljedica poremećaja autoregulacije mozga samom bolešću ^{14,43}. Najznačajnija veza između poslijeoperacijske vrijednosti glukoze i pamćenja zamijećena je kod starijih bolesnika sa slabo reguliranim dijabetesom i prisutnom demencijom ⁶⁷. Kadoi i sur. su utvrdili da su inzulinska terapija, HbA1c i retinopatija povezani s POKP-ima nakon šest mjeseci od CABG-a ⁶⁸. Thourani i sur. su pokazali kako su perioperacijske neurološke komplikacije češće kod dijabetičara, ali bez razlike u učestalosti između bolesnika s dijabetesom tip I i tip II ⁶⁹. Hiperglikemija postupno uzrokuje promjene endotelijalnih stanica i oštećenje vaskularne funkcije mozga. Najviše je zahvaćen put dušikovog oksida dovodeći do slabljenja odgovora na parcijalni tlak ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi (PaCO₂) i poremećaja autoregulacije ⁷⁰. Dijabetičari s vremenom razvijaju vaskularnu encefalopatiju koja pridonosi nastanku kognitivnih poremećaja ⁷¹. Utvrđeno je da tijekom grijanja kod zahvata s CPB-om kod dijabetičara ne dolazi do porasta protoka krvi kroz mozak kao kod nedijabetičara, te se kompenzatorno ekstrahira više kisika iz krvi što dovodi do snižavanja jugularne venske saturacije ⁷². Krannich i sur. su pokazali kako je kod dijabetičara nakon kardijalnog zahvata prvenstveno poremećana domena pažnje ⁷³. Održavanje perioperacijske vrijednosti glukoze unutar strogog raspona od 4.4 do 6.1 mmol/L djeluje blagotvorno na kognitivne funkcije ⁷⁴. Ouattara i sur. su pokazali da 36% dijabetičara tijekom kardijalnog zahvata ima pik glukoze iznad 10 mmol/L, te kako pojava intraoperacijske hiperglikemije djeluje nepovoljno na neurološki ishod i kod dijabetičara i nedijabetičara ⁷⁵. Naime, hiperglikemija pojačava sistemski upalni odgovor organizma (SIRS) ⁷⁶, te u uvjetima cerebralne ishemije pospješuje produkciju i otpuštanje ekscitacijskih neurotransmitora poput glutamata i aspartata koji su važni posrednici u ishemijskoj kaskadi ⁷⁷. Također, hiperglikemija u anaerobnim uvjetima potiče produkciju laktata uzrokujući laktatnu acidozu, glikosilaciju bjelančevina, stvaranje superoksidnih radikala, dovodeći do povećanja ishemijskog područja ⁷⁸. Inzulinski receptori u mozgu povezani su s kognitivnim funkcijama, osobito s učenjem i pamćenjem ⁷⁹. Inzulin, osobito kada se primjenjuje u većim dozama ima vazodilatatorni, protuupalni, antioksidativni, antiagregacijski, inotropni i kardioprotektivni učinak ⁸⁰, te se smatra važnim čimbenikom u preživljenju neurona i inhibiciji apoptoze ⁸¹. Također, pokazano je kako nedijabetičari s inzulinskom rezistencijom i smanjenom inzulinskom osjetljivošću imaju slabiji poslijeoperacijski kognitivni ishod ⁸².

1.4.1.7. Kronična opstruktivna plućna bolest

Kod kronično opstruktivnih plućnih bolesnika sa značajnom hipoksemijom utvrđena je prisutnost kognitivnih poremećaja u 61% slučajeva ⁸³. Također MR je pokazala promijenjeni protok krvi kroz mozak kod bolesnika s uznapredovalom kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, što vjerojatno doprinosi kognitivnim poremećajima ⁸⁴.

1.4.1.8. Bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest pridonosi nastanku POKP-a, zbog često prisutne vaskularne demencije. Kognitivnom oštećenju ove skupine bolesnika, pridonosi i popratna anemija, povišena vrijednost upalnih čimbenika, oksidativni stres, te poremećaj metaboličkih puteva lipida i homocisteina ⁴⁴.

1.4.1.9. Jetrena bolest

Hepatalna encefalopatija je složen reverzibilni sindrom koji komplicira akutno i/ili kronično zatajenje jetre. Karakterizirana je nizom neuropsihijatrijskih poremećaja, od blagog kognitivnog oštećenja pa sve do kome i smrti ⁸⁵. Danas je sve češća tzv. minimalna hepatalna encefalopatija koja je prisutna u 20 do 60% bolesnika s cirozom jetre. U podlozi je visoka koncentracija amonijaka u mozgu zbog povećane propusnosti krvno-moždane barijere (KMB) ⁸⁵ koja dovodi do porasta glutamina u astrocitima i sniženja ukupne koncentracije glutamata u mozgu ⁸⁶. Kod minimalne hepatalne encefalopatije ne nalaze se značajniji klinički simptomi, iako je vidljivo usporeno izvođenje dnevnih aktivnosti, poput vožnje automobila. Uglavnom se otkriva tek primjenom neurokognitivnih testova. Na testovima su uočljivi poremećaji psihomotoričke brzine, koncentracije, pažnje, slijeđenja i finih motoričkih vještina ⁸⁷.

1.4.1.10. Dob

Dob se smatra najznačajnijim prediktorom neuroloških i neurokognitivnih ozljeda u kardiokirurgiji ⁸⁸. Stariji bolesnici, osobito oni iznad 70 godina pod većim su rizikom i imaju veću učestalost nepovoljnog neurološkog ishoda nakon kardijalnog zahvata ¹⁹. Demencija nije normalan dio starenja, te predstavlja postupan gubitak mentalnih sposobnosti, što dovodi do gubitka pamćenja, promijenjene osobnosti i slabljenja socijalnih sposobnosti ⁸⁹. Smatra se kako podmakla životna dob zbog strukturnih promjena mozga, gubitka sive tvari i demijelinizacije, gubitka dendritskih i aksonskih nastavaka neurona te promjena u neurosinaptičkoj transmisiji ima važnu ulogu u patogenezi POKP-a ⁸⁹. Poznato je da visoka životna dob smanjuje kognitivne rezerve i sposobnost oporavka mozga prilikom različitih oštećenja. Povišeni rizik od neuroloških oštećenja kod starije populacije posljedica je i moguće izraženije ateroskleroze, postojanja prikrivene cerebrovaskularne bolesti te poremećaja autoregulacije mozga. Još uvijek je nejasno je li je visoka životna dob neovisni prediktor moždanog udara ^{43,90}.

1.4.1.11. Spol

Smatra se da je ženski spol neovisan prediktor nastanka poslijeoperacijskih neuroloških poremećaja ⁹¹. Naime, dokazi upućuju da estrogeni imaju važnu ulogu u rastu, diferencijaciji i preživljenju neurona ⁹².

Također, čini se kako estrogene imaju važnu i specifičnu ulogu u kognitivnim funkcijama⁹³, da djeluje protektivno, stoga njihov nedostatak u postmenopauzi vjerojatno pridonosi nastanku POKP-a⁶⁰.

1.4.1.12. Genetika

Utvrđeno je da određena kombinacija C-reaktivnog proteina (CRP), interleukina-6 (IL), tumor nekrotizirajućeg faktora α (TNF- α) i P-selektin polimorfizma moduliranjem upalnog odgovora povećava učestalost perioperacijskog moždanog udara i POKP-a⁹⁴. Polimorfizam fosfolipaze A2 je povezan s nižim rezultatima na Mini Mental State Examination (MMSE)⁹⁵. Oprečni su rezultati utjecaja apolipoprotein $\epsilon 4$ genotipa na pojavu POKP-a^{60,96}. On proizvodi apolipoprotein E protein koji je odgovoran za reparaciju oštećenih neurona, vjerojatno je uključen u patogenezu Alzheimerove bolesti, te je povezan s uznapredovalom aterosklerozom i cerebrovaskularnom bolesti⁹⁷.

1.4.1.13. Ostali čimbenici rizika vezani uz karakteristike bolesnika

Smatra se kako su niži stupanj obrazovanja^{60,98}, pušenje, samački život, bolnički ambijent⁹⁹ i poslijeoperacijska depresija¹⁰⁰ povezani s pojavom POKP-a.

1.4.2. Perioperacijski čimbenici rizika

1.4.2.1. Sistemska upalna odgovor organizma

Donedavno se smatralo kako su POKP-i posljedica fizioloških promjena u organizmu uzrokovanih primjenom CPB-a²⁴. Osam studija je pokazalo sličnu učestalost POKP-a bilo da se kardijalni zahvat izvodi s ili bez uporabe CPB-a^{11,45,101-106}, dok su Evered i sur. pokazali da je učestalost POKP-a neovisna o vrsti kirurgije i uporabljenih anestetika¹⁰⁷. Također se smatra kako kardiokirurški zahvat pokreće jak SIRS koji dovodi do poremećaja KMB-e i nastanka cerebralnog upalnog odgovora¹⁰⁸. SIRS predstavlja razdoblje prvih 48 sati od zahvata. Vjerojatno vrlo sličan slijed događaja uzrok je kognitivnih poremećaja tijekom sepe¹⁰⁹. Moguće je da poremećaju KMB-e doprinosi i ishemija mozga uzrokovana cerebralnom embolijom¹¹⁰. Također, CPB može uzokovati apoptozu vaskularnih endotelnih stanica što pridonosi poremećaju KMB-e i nastanku POKP-a¹¹¹. Dugo je poznato kako su kirurška trauma (npr. sternotomija), gubitak i transfuzija krvi, te hipotermija nespecifični aktivatori upalnog odgovora. Smatra se da CPB specifično aktivira upalni odgovor kontaktnom aktivacijom imunskog sustava pri izlaganju krvi stranom površinom s CPB-a, ishemijsko-reperfuzijskom ozljedom zbog klemanja aorte, aktivacijom komplemenata tijekom CPB-a, reperfuzijom ishemijskog tkiva i neutralizacijom heparina protaminom^{14,112}. Otpuštanje upalnih čimbenika tijekom CPB-a ovisi o temperaturi, naime pri hipotermijskom CPB-u manje je otpuštanje¹¹³. Tijekom zahvata na „kucajućem srcu“ održava se pulsatilni protok, te je smanjena aktivacija upalne i koagulacijske kaskade¹¹⁴. Molekularni mehanizam SIRS-a je aktivacija sustava komplemenata, povećana produkcija citokina i kisikovih radikala, otpuštanje endotelina, te ekspresija adhezijskih molekula na leukocitima i endotelu¹¹⁵. Astrociti i mikroglia otpuštaju glavninu citokina u mozgu. Postoje dokazi da u određenim okolnostima i neuroni mogu otpuštati citokine¹¹⁶. Cerebralne endotelijalne stanice aktivno su uključene u mikrovaskularnu stazu, kao i leukocitna infiltracija koja

dovodi do porasta upalnih citokina i kemokina. Glavnu ulogu u SIRS-u imaju citokini TNF- α i IL-1, 6 i 8, a miokard predstavlja važan izvor ovih citokina za vrijeme CPB-a¹¹⁷. Značajna je i produžena ekspresija ciklooksigenaze tipa 2 s važnom ulogom u kasnijim ishemijskim događajima koji pogoršavaju cerebralnu ozljedu, te je na animalnom modelu mozga pokazano da tijekom CPB-a dolazi do pojačane ekspresije njene glasnike ribonukleinske kiseline¹¹⁸. Također, tijekom kardijalnog zahvata većina bolesnika je izložena liposaharidnoj komponenti stijenke gram negativnih bakterija, endotoksinu, što snažno potiče razvoj SIRS-a¹¹⁹. Endotoksin svoj toksični učinak ne ostvaruje izravnim ubijanjem stanica domaćina niti inhibiranjem stanične funkcije, već interakcijom s različitim stanicama domaćina kao što su mononukleari, polimorfonuklearni granulociti, trombociti i makrofagi, potičući u njima produkciju bioaktivnih lipida, reaktivnih metabolita kisika i peptidnih medijatora kao što su TNF- α i IL-1, 6, 8 i 10¹²⁰. Iako mjesto ishodišta edotoksina nije potvrđeno, smatra se kako uslijed primjene CPB-a dolazi do hipoperfuzije crijeva i translokacije bakterija iz intestinalne mukoze. Pokazano je kako su bolesnici s prijeoperacijski niskim vrijednostima imunoglobulina G i M, skloniji nepovoljnom neurološkom ishodu nakon kardijalnog zahvata, produženoj mehaničkoj ventilaciji i hospitalizaciji, te povišenom mortalitetu zbog razvoja sepse, sugerirajući da oslabljen imunitet na endotoksin dovodi do pojačanog otpuštanja upalnih medijatora¹²¹. SIRS uzrokuje smanjenje vaskularnog tonusa, što se klinički očituje smanjenjem sistemske vaskularne rezistencije¹²². Prolazni metabolički poremećaji koji nastaju uslijed SIRS-a moguće pridonose nastanku POKP-a¹²³. Niska prijeoperacijska vrijednost magnezija povezana je s blagim kroničnim upalnim odgovorom organizma, odnosno povišenim vrijednostima CRP-a, za što je moguće da također doprinosi nastanku POKP-a¹²⁴. Zanimljivo je da su Parolari i sur. došli do oprečnog rezultata, naime dobili su slične poslijeoperacijske vrijednosti upalnih parametara nakon kardijalnog zahvata neovisno o uporabi CPB-a¹⁰⁵, dok Westaby i sur. nisu dokazali značajnu povezanost između najviših vrijednosti upalnih markera i pojave POKP-a nakon kardijalnog zahvata¹²⁵.

1.4.2.2. Stresni odgovor organizma

Poznato je da su POKP-i učestali nakon velikih kirurških zahvata, ali se pokazalo kako mogu uslijediti i nakon malih ambulantnih zahvata gdje ne dolazi do značajnog upalnog odgovora, ali dolazi do stresnog odgovora za koji je moguće da sudjeluje u njihovoj patogenezi^{33,98,126}. Starenjem se smanjuje broj glukokortikoidnih receptora u hipokampusu i frontalnom režnju rezultirajući slabljenjem kognitivnih sposobnosti^{98,127} i negativne povratne sprege osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN os)¹²⁸. Kognitivne funkcije su oslabljene u okolnostima produljeno previsoke ili preniske razine glukokortikoidnih hormona¹²⁹. Kazmierski i sur. su pokazali da je prijeoperacijska vrijednost kortizola viša u starijoj populaciji, što dovode u vezu s često prisutnim kognitivnim oštećenjima u toj dobi. Također su pokazali kako je prijeoperacijska povišena vrijednost kortizola povezana s pojavom POD-a nakon kardijalnog zahvata¹³⁰. Druge dvije studije su pokazale vezu između POD-a i perioperacijski povišene vrijednosti kortizola, sugerirajući kako je porast kortizola odraz stresnog odgovora na kardijalni zahvat, uz upozorenje da stres uzrokovan kirurškim zahvatom nije jedini razlog porasta kortizola^{131,132}. Ji i sur. su pokazali kako serumska koncentracija kortizola nakon operacije kuka pozitivno korelira s pojavom POKP-a, a negativno korelira s rezultatima MMSE izvršenog sedmi poslijeoperacijski dan¹³³, dok su

Rasmussen i sur. pokazali da je gubitak cirkadijanog ritma u sekreciji kortizola nakon nekardijalnih operacija povezan s pojavom POKP-a¹³⁴. Mu i sur. su pokazali povezanost između porasta koncentracije kortizola prvo poslijeoperacijsko jutro nakon kardiokirurškog zahvata i pojave ranih POKP-a, ali uzročno posljedična veza nije utvrđena⁹⁸.

1.4.2.3. Tip kirurgije i način rada

Smatra se kako tip kardiokirurškog zahvata također utječe na učestalost neuroloških komplikacija, za razliku od načina rada. Bucerius i sur. su u velikoj retrospektivnoj studiji na 16 184 bolesnika podvrgnutih kardijalnom zahvatu ustanovili ukupnu učestalost moždanog udara od 4.6%, koja se razlikuje ovisno o tipu kirurgije: kirurgija dva ili tri zalistka 9.7%; kirurgija mitralnog zalistka 8.8%; kirurgija aortalnog zalistka 4.8%; CABG 3.8%; OPCABG 1.9%; te CABG u kombinaciji s kirurgijom zalistka 7.4%⁴³. Wolman i sur. su pokazali da je nakon kombiniranog zahvata učestalija pojava neuroloških komplikacija koje uključuju i fokalne i difuzne neurološke poremećaje nego nakon samog CABG-a (16 u usporedbi s 6%). Smatraju kako je razlog učestalijih neuroloških komplikacija nakon intrakardijalnih zahvata u povećanom riziku od zračne embolije, starijoj dobi bolesnika, češćem komorbiditetu, te duljem intraoperacijskom trajanju klemanja i CPB-a¹³⁵. Zanimljivo je da Neville i sur. nisu pronašli razliku u učestalosti POKP-a između kirurgije zalistka i CABG-a¹³⁶, te kako Wahrborg i sur. također nisu pronašli razliku u učestalosti POKP-a između CABG-a i perkutane koronarne intervencije¹³⁷. Nadalje, Lee i sur. su pokazali očuvanje verbalno pamćenje nakon zahvata na „kucajućem srcu“ u odnosu na zahvat s uporabom CPB-a¹³⁸. Van Dijk i sur. također su pokazali bolju očuvanost određenih kognitivnih domena nakon tri mjeseca od zahvata na „kucajućem srcu“, ali ne i nakon dvanaest mjeseci¹⁰³. Ernest i sur. su pokazali bolju verbalnu fluentnost nakon šest mjeseci od zahvata na „kucajućem srcu“¹⁰². Puskas i sur. su pokazali neznatno bolji kognitivni ishod, prvenstveno izvršnih funkcija nakon 7.5 godina od OPCABG-a¹³⁹. Niti jedna od ove četiri studije nije utvrdila značajnu razliku u učestalosti POKP-a niti u jednom vremenskom trenutku mjerenja između zahvata s i bez uporabe CPB-a. Jedino su Zamvar i sur. pokazali značajnu razliku u učestalosti POKP-a nakon tjedan dana od OPCABG-a u odnosu na CABG s uporabom CPB-a (27 u usporedbi s 63%), odnosno nakon deset tjedana od zahvata (10 u usporedbi s 40%)¹⁴⁰. Moguća prednost zahvata na „kucajućem srcu“ na kognitivni ishod je u rjeđem nastanku embolija, te manjem broju intraoperacijski postavljenih premosnica zbog tehničkih ograničenja samog zahvata, a ne u nekorištenju CPB-a¹³⁸. Iako je kod zahvata bez CPB-a protok krvi kroz mozak pulsatilan, minutni obujam srca i cerebralni perfuzijski tlak mogu intraoperacijski znatno varirati, što može dovesti do sniženja cerebralnog perfuzijskog tlaka i ishemije mozga⁴⁵. Također učestalo odizanje stražnje stijenke srca dovodi do porasta središnjeg venskog tlaka i istodobnog snižavanja cerebralnog perfuzijskog tlaka¹⁴¹. Povoljni učinci zahvata na „kucajućem srcu“ izraženiji su u starijih bolesnika, s uznapredovalom aterosklerotskom i koronarnom bolesti te većim komorbiditetom¹⁴. Nasuprot tome, prednost zahvata s uporabom CPB-a leži u tome što se uobičajeno izvodi u umjerenj hipotermiji koja djeluje neuroprotektivno¹⁴².

1.4.2.4. Cerebralne embolije

Makroembolije ($> 200 \mu\text{m}$) okludiraju veće cerebralne arterije koje opskrbljuju fokalno vaskularno područje, uzrokujući klinički vidljiv moždani udar. Mikroembolije okludiraju samo malene arteriole i kapilare, zbog čega nastaju POKP-i bez klinički vidljivog neurološkog oštećenja¹⁴³. Mjehurići plina veličine svega $15 \mu\text{m}$ mogu uzrokovati cerebralna oštećenja¹⁴⁴. Utjecaj cerebralne embolije u patogenezi POKP-a nije najjasniji, naime, nalazi studija su oprečni^{20,145}. Najvjerojatniji razlog tome je što 70 do 80% embolija u kardiokirurgiji jesu plinske koje tijekom CABG-a s uporabom CPB-a najčešće nastaju pri skidanju aortalne klemme¹⁴⁶, a one su povezane sa značajno manje cirkulacijskih smetnji nego solidne embolije. Solidne embolije, katkad i u makro veličini, mogu nastati; interakcijom krvi i površine s CPB-a^{21,110}, pucanjem aterosklerotskog plaka tijekom kirurške manipulacije i kanilacije aorte (osobito u dijelu luka aorte)¹⁴⁵, u aterosklerotskim karotidnim i intracerebralnim arterijama¹⁴⁷, te sukcijom masnog tkiva iz perikardne vreće, operacijskog polja i sternalne srži¹⁴⁸. Zračne embolije potječu prvenstveno iz oksigenatora, srčanih šupljina i plućnih vena, te postupci perfuzionista poput injiciranja lijekova ili uzimanja krvi iz CPB-a pridonose njihovom nastanku¹⁴⁷. Postupci perfuzionista mogu do 7x povećati učestalost cerebralnih embolija, ali ako perfuzionist pažljivo ukloni zaostali zrak iz šprice učestalost je znatno manja, dok primjenom kontinuirane infuzije umjesto šprice rizika uopće nema¹⁴⁹. I vrlo mali mjehurići zraka mogu oštetiti KMB-u¹⁴⁴. Potrebno je 16 minuta da se embolus promjera $200 \mu\text{m}$ sastavljen od 100% kisika apsorbira¹⁵⁰. Primjena CPB-a iznimno može uzrokovati masivnu zračnu emboliju ($> 20 \text{mL}$) s pogubnim neurološkim ishodom¹⁵¹. Mikroembolije osim što ishemijski mozga mogu izazvati izravno okluzijom malih krvnih žila, mogu i aktivirati leukocite, trombocite i sustav komplemenata čime potiču SIRS, te ishemijski dodatno pogoršavaju¹⁵². Pušenje i ateroskleroza povezani su s prijeoperacijski povišenim brojem leukocita¹⁵³, što je pak povezano s učestalijim nastankom POKP-a nakon kardijalnog zahvata¹⁵⁴. Pokazano je kako intraoperacijski broj neutrofila korelira s intraoperacijskim brojem mikroembolija i učestalošću POKP-a. Nejasno je jesu li upalni procesi povezani s nastankom mikroembolija, ili mikroembolija pokreće upalnu reakciju¹⁵⁴. Korištenjem kardiomijske sukcije krv je kontaminirana staničnim ostacima i masnim česticama koje stvaraju karakterističan lipidni neuropatološki nalaz u smislu blago dilatiranih kapilara i arteriola¹⁵⁵. Tijekom kirurgije zalistka, embolije su značajno učestalije nego tijekom CABG-a i najčešće nastaju u trenutku vraćanja potpune EFLK¹⁵⁶. Deklunder i sur. su dokazali da je kod bolesnika s postavljenim mehaničkim zalistkom potonji stalni izvor mikroembolija, te kako je kod tih bolesnika značajnije oštećenje pamćenja u usporedbi s bolesnicima kojima je postavljen biološki zalistak¹⁵⁷. Stroj za izvantjelesni krvotok s tvrdom oplatom venskog spremnika znatno smanjuje rizik plinske embolije¹⁵⁸. Korištenje „cell saver device“ uređaja u usporedbi s kardiomijskom sukcijom značajno smanjuje učestalost POKP-a (6 u usporedbi s 15%), prvenstveno zbog sniženog rizika nastanka masne cerebralne embolije¹⁵⁹. Primjena kardiomijske sukcije i retransfuzija medijastinalne krvi osim što povećava učestalost embolija, povećava i koncentraciju upalnih medijatora te može utjecati na homeostazu nakon kardijalnog zahvata¹⁴⁸. Pokazano je kako primjena arterijskog filtera i balon oksigenatora tijekom CPB-a smanjuje učestalost mikroembolija utvrđenih transkranijalnim doplerom kao i učestalost POKP-a¹⁶⁰. Korištenjem transkranijalnog doplera utvrđeno je da je kardiokirurgija s uporabom CPB-a povezana s većim brojem mikroembolija u usporedbi sa

zahvatom na „kucajućem srcu“, između ostalog i zbog manje kirurške manipulacije na često ateromatozno promijenjenoj aorti. Također, pokazana je 7x veća učestalost mikroembolija kod CABG-a s uporabom CPB-a, odnosno 22x kod intrakardijalnih zahvata u usporedbi s OPCABG-om ¹⁴⁶. Također je pokazano kako duljina trajanja CPB-a korelira s učestalošću mikroembolija. Naime, za svakih dodatnih sat vremena trajanja CPB-a učestalost embolija se povećava za 90.5%, osobito kod kirurgije zalistaka ¹⁶¹. Na obdukciji bolesnika umrlih nakon kardijalnog zahvata nađeni su dokazi mikroembolije mozga ¹⁶². Također, aluminij i silicij koji potječu iz stroja za CPB pronađeni su na histološkoj sekciji preparata tkiva mozga bolesnika umrlog od moždane embolije ¹⁶³.

1.4.2.5. Hipoperfuzija mozga

Smatra se kako je moguća hipoperfuzija mozga tijekom kardiokirurškog zahvata uključena u patogenezu POKP-a. Pri kardijalnom zahvatu s uporabom CPB-a hipoperfuzija mozga može biti posljedica poremećaja autoregulacije mozga; uslijed nedovoljno visokog perfuzijskog tlaka tijekom CPB-a (osobito kod hipertoničara) ¹⁶⁴, zagrijavanja bolesnika nakon hipotermije ¹⁶⁵, te korištenja pH-stat tehnike kod koje se PaCO₂ održava normalnim tijekom hipotermije što dovodi do porasta ukupnog ugljikovog dioksida u tijelu i mogućeg poremećaja autoregulacije ¹⁶⁶. Stoga se sugerira održavanje perfuzijskog tlaka između 80 do 90 mmHg tijekom CPB-a, te intraoperacijsko sprječavanje pada srednjeg arterijskog tlaka (SAT) za više od 32 mmHg ¹⁶⁴. Korištenjem alfa-stat tehnike PaCO₂ se ne korigira tijekom hipotermijskog CPB-a, stoga je autoregulacija održana, te je smanjena učestalost cerebralne embolije, ali je učestalija jugularna venska desaturacija tijekom zagrijavanja ¹⁶⁷. Pokazano je kako je primjena alfa-stat tehnike u usporedbi s pH-stat tehnikom povezana s manjom učestalošću POKP-a ¹⁶⁶. Pri zahvatu na „kucajućem srcu“ zbog kirurške manipulacije može doći do smanjenja minutnog obujma srca, dovodeći do snižavanja sistemskog tlaka i moguće hipoperfuzije mozga ¹⁶⁸. Hipoperfuzija mozga kod kardijalnog zahvata s i bez uporabe CPB-a može nastati i kao posljedica ranog poslijeoperacijskog edema mozga ¹⁶⁹ koji je u prvom redu odraz SIRS-a ¹⁷⁰ i poremećaja KMB-e ¹¹⁰. Naime, zbog edema mozga dolazi do porasta intrakranijalnog tlaka što može uzrokovati smanjenu perfuziju mozga ¹⁶⁹. Harris i sur. su pokazali kako svi bolesnici unutar jednog sata od završetka CPB-a imaju znakove edema mozga potvrđene MR-om ¹⁶⁹, dok nakon zahvata na „kucajućem srcu“ ne dolazi do razvoja edema mozga ¹⁷¹.

1.4.2.6. Temperatura

Hipotermija smanjuje potrebu za kisikom i stvaranje ugljikovog dioksida za 7 do 9% po °C u svim tkivima, u istom omjeru, stoga produljuje toleranciju mozga na ishemiju. Pri izraženijoj hipotermiji, naročito pri korištenju pH-stat tehnike povećava se omjer cerebralnog protoka i metabolizma dovodeći do tzv. „luksuznog protoka krvi kroz mozak“. Povećani protok krvi kroz cerebralnu cirkulaciju može dovesti do hiperemije i embolija mozga ⁸⁸. Danas se učestalo primjenjuje normotermija tijekom CPB-a zbog povoljnog učinka na srčanu funkciju ¹⁷². Nathan i sur. su pokazali kako je primjena spontane hipotermije (32 do 34°C) tijekom CPB-a u usporedbi s normotermijom povezana s boljim kognitivnim ishodom ²², Arrowsmith i sur. su pokazali obrnuto ¹⁷³, dok Grigore i sur. nisu pronašli vezu između primjenjene temperature tijekom CPB-a i kognitivnog ishoda ¹⁷⁴. Smatra se da jedan od razloga ovako oprečnih

rezultata je i pregrijavanje bolesnika po završetku CPB-a ¹⁷⁵. Brzina zagrijavanja iz hipotermijskog CPB-a izravno je povezana s jugularnom desaturacijom ¹⁷⁶, koja je u vezi s kognitivnim sposobnostima ¹⁷⁷. Naglo zagrijavanje i pregrijavanje nakon CPB-a može uzrokovati neurološke poremećaje ²², osobito kod starijih bolesnika ⁹⁰. Utvrđeno je kako poslijeoperacijska blaga hipotermija u odnosu na zagrijavanje tijela do 37°C smanjuje učestalost kognitivnih poremećaja ²². Hipertermija u usporedbi s normotermijom potiče oslobađanje neurotransmitora u toksičnim količinama, veće otpuštanje slobodnih radikala, veću propusnost KMB-e, povećava ishemijska područja povećanjem ishemijske depolarizacije, povećava infarcirano područje nakon moždanog udara doprinoseći većem morbiditetu i mortalitetu, povećava unutarstaničnu acidozu nakon ishemijske reperfuzije i tako usporava oporavak adenozin-trifosfata, te utječe na odgovor protein kinaze na ishemiju i na citoskelet ^{178,179}. Pokazano je kako ishemija koja je uzrokovana okluzijom srednje cerebralne arterije dovodi do hipertermije, najvjerojatnije preko oštećenog hipokampusa. Ovaj nalaz sugerira mogućnost da sama cerebralna ozljeda, uključujući i POKP-e, uzrokuje hipertermiju, a ne da hipertermija povećava cerebralnu ozljedu ¹⁸⁰. Na animalnim modelima je utvrđeno kako je dugotrajni hipotermijski cirkulacijski arest povezan sa smrću neurona hipokampusa ¹⁸¹. Prolazni kognitivni poremećaji javljaju se kod četvrtine bolesnika nakon dubokog hipotermijskog cirkulacijskog aresta, nisu povezani sa strukturnim promjenama mozga koji se mogu utvrditi slikovnim metodama i njihova učestalost je značajno povezana s trajanjem cirkulacijskog aresta i dobi bolesnika ¹⁸². Reich i sur. su pokazali da je trajanje dubokog hipotermijskog cirkulacijskog aresta dulje od 25 minuta povezano s poremećajem pamćenja i fine motorike ¹⁸³.

1.4.2.7. Trajanje izvantjelesnog krvotoka

Dugotrajan CPB može uzrokovati cerebralnu mikrovaskularnu opstrukciju zbog akumuliranih mikroembolusa i progresivne cerebralne vazokonstrikcije, povećavajući rizik nastanka POKP-a. Posljedični pad protoka krvi kroz mozak nije udružen s padom potrošnje kisika, pa se sugerira da pri dugotrajnom CPB-u protok kroz mozak ne može osigurati metaboličke potrebe mozga ¹⁸⁴. Također je pokazan utjecaj CPB-a koji uzrokujući SIRS povećava propusnost svih kapilara u tijelu (osobito kod dijabetičara) što pridonosi nastanku edema mozga ¹⁸⁵. Dugotrajan CPB povezan je s nemogućnošću uspostavljanja zadovoljavajućeg minutnog obujma srca po završetku kardijalnog zahvata, povećavajući rizik nastanka hipoperfuzijskih ozljeda mozga i POKP-a ¹⁸⁶. Utvrđeno je kako primjena intraaortalne balon pumpe i pulsirajućeg protoka tijekom CPB-a u usporedbi s nepulsirajućim laminarnim protokom poboljšava cerebralnu oksigenaciju, bez jasnog utjecaja na POKP-e ¹⁸⁷. Metoda ultrafiltracije kojom se tijekom CPB-a uklanja suvišna voda i niskomolekularne supstance može imati povoljan učinak na kognitivne funkcije zbog istovremenog uklanjanja upalnih medijatora ¹⁸⁸. Metoda leukocitne deplecije snižavajući razinu slobodnih radikala kisika i sprječavajući srčane poremećaje, također bi mogla imati povoljan učinak na kognitivni ishod ¹⁸⁹. Reineke i sur. su pokazali da tehnika minimalnog izvantjelesnog krvotoka (engl. minimized extracorporeal circulation) ima blagotvorni učinak na kognitivni ishod u usporedbi s standardnom tehnikom vođenja CPB-a ¹⁹⁰.

1.4.2.8. Klemanje aorte

Utvrđeno je kako je intezitet kirurške manipulacije aortom tijekom CPB-a povezan s učestalošću POKP-a. Pokazano je da izbjegavanje parcijalnog postavljanja kleme na aortu radi ušivanja premosnice (odnosno primjena jednokratno postavljene kleme – „single clamp“ tehnika) u usporedbi s višestrukim klemanjem smanjuje učestalost POKP-a. Stoga se kod bolesnika koji imaju rizik nastanka intraoperacijske masne embolije sugerira izvođenje „single clamp“ tehnike tijekom CPB-a ¹⁹¹. Također, primjećeno je kako produljeno trajanje klemanja povećava učestalost POKP-a ⁶⁰. Od značajne koristi u prevenciji POKP-a pokazale su se i druge strategije u cilju smanjenja manipulacija na uzlaznoj aorti koje obuhvaćaju: primjenu epiaortalnog ultrazvuka (UZV) radi izbjegavanja ateroma tijekom kanilacije ¹⁹², postavljanje premosnice s arterijom mamarijom, primjena modificiranih aortalnih kanila i intraaortalnih filtera, primjena „Y“ premosnica i tzv. „no touch“ tehnike gdje se ne postavlja niti jedna premosnica na aortu ¹⁹¹.

1.4.2.9. Hemodilucija

Viskoznost krvi utječe na protok kroz mozak, a najvažniji čimbenik viskoznosti je vrijednost hematokrita. Hemodilucija smanjujući viskoznost povećava protok krvi kroz mozak ¹⁹³. Snižavanjem temperature raste viskoznost te dolazi do smanjenja protoka krvi kroz mozak ¹⁹⁴. Idealnu vrijednost hematokrita koja će osigurati odgovarajući protok krvi kroz mozak i odgovarajuću dostavu kisika teško je utvrditi jer to ovisi i o drugim vrijednostima (temperatura, dubina anestezije i dr.) koje utječu na protok kroz mozak. Dokazano je da je kod vrijednosti hematokrita ispod 22% povećan morbiditet i mortalitet ¹⁹⁵. Također je utvrđeno kako značajna hemodilucija s vrijednošću hematokrita između 15 do 17% pridonosi nastanku kognitivnih poremećaja ¹⁵⁹, odnosno da pad vrijednosti hematokrita od 12% u odnosu na početnu vrijednost čini granicu nastanka POKP-a ¹⁹⁶. Pokazano je da je najniža vrijednost hematokrita tijekom CPB-a neovisan prediktor moždanog udara ¹⁹⁷, te kako povećana perioperacijska potreba za transfuzijom krvi zbog hemodilucije povećava rizik nastanka moždanog udara ⁴³. Ali isto tako pokazano je da ne treba inzistirati na vrijednosti hematokrita iznad 27%, jer je transfuzija krvi povezana s nastankom bolničkih pneumonija i akutnom ozljedom pluća ¹⁹⁸. Granična vrijednost hematokrita za transfuziju krvi tijekom CPB-a je široka, prvenstveno ovisi o individualnim karakteristikama bolesnika, ali se kreće između 17 do 25% ¹⁹⁵. Kirurgija na „kucajućem srcu“ praćena je znatno manjim krvarenjima, pa shodno tome i manjim transfuzijskim potrebama ¹⁹⁹.

1.4.2.10. Hiperkoagulabilnost

Aktivacija hemostaze i hiperkoagulabilnost u perioperacijskom razdoblju može uzrokovati privremenu okluziju krvnih žila i nastanak POKP-a. Tijekom zahvata s CPB-om aktivacija hemostaze nastaje već intraoperacijski, dok je kod zahvata na „kucajućem srcu“ intraoperacijska hemostaza puno manje izražena, ali poslijeoperacijski jednaka je kao i kod drugih velikih zahvata, odnosno nakon prvog poslijeoperacijskog dana usporediva je sa zahvatom s uporabom CPB-a. Stoga stupanj hiperkoagulabilnosti nije povezan s načinom rada ²⁰⁰.

1.4.2.11. Hipoksija

Značajna hipoksija kao posljedica respiratornog poremećaja prisutna je kod četvrtine bolesnika i šesti dan nakon kardijalnog zahvata ²⁰¹, te je povezana s pojavom POKP-a. Čini se kako produljena poslijeoperacijska terapija inhalacije kisikom ima blagotvorni učinak na kognitivne funkcije ²⁰².

1.4.3. Čimbenici rizika vezani uz anestezijske postupke

Utjecaj anestezije u patogenezi POKP-a osobito je dvojbjen. Pokazano je da je trajanje mehaničke ventilacije i duljina boravka u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) nakon kardiokirurškog zahvata u vezi s nastankom POKP-a ⁵⁶. Fentanil koji je u animalnim studijama pokazao mogućnost neurotoksičnosti ²⁰³, u humanim studijama unatoč poznatoj povezanosti s delirijem nije ustanovljena veza između doze fentanila i pojave POKP-a ²⁰⁴. Taipale i sur. su utvrdili kako nekritička uporaba midazolama u kardio JIL-u značajno povećava učestalost POD-a ²⁰⁵. Tiopental posjeduje protuupalni učinak smanjujući adheziju neutrofila na endotelne stanice ²⁰⁶. Pokazan je oprečni utjecaj tiopentala na neurološki ishod nakon kardijalnog zahvata ²⁰⁷. Utvrđeno je kako primjena ketamina tijekom uvoda u anesteziju smanjuje učestalost POKP-a i POD-a, vjerojatno zbog atenuiranja SIRS-a ²⁰⁸. Uporaba etomidata reverzibilno inhibira 11 β -hidroksilazu pa snižava serumsku vrijednost kortizola u trajanju do 24 sata ²⁰⁹. Pokazano je da je veća učestalost POKP-a nakon kardijalne anestezije vođene propofolom nego nakon one vođene sevofluranom ²¹⁰, iako propofol posjeduje protuupalna i antioksidativna djelovanja ²¹⁰, smanjuje protok krvi kroz mozak i snižava rizik cerebralne embolije ²¹¹. Kanbak i sur. su uspoređujući anestezije vođene izofluranom, sevofluranom i desfluranom tijekom CABG-a s uporabom CPB-a pokazali da je neurokognitivni ishod najpovoljniji nakon anestezije vođene izofluranom, a najnepovoljniji nakon anestezije vođene sevofluranom. Također, pokazali su kako je porast S100 β proteina najkraći tijekom anestezije vođene izofluranom (u trajanju oko 15 minuta od početka CPB-a), nakon sevofluranske anestezije vraća se na početne vrijednosti prvog poslijeoperacijskog dana, dok je nakon anestezije vođene desfluranom S100 β povišen i šesti poslijeoperacijski dan ²¹². Primjećeno je da izofluran potiče akumulaciju i agregaciju β amiloida, neravnotežu Ca²⁺ iona, te da ima utjecaj i na druge unutarstanične mehanizme uključene u neurodegenerativne procese ²¹³. Li i sur. su pokazali kako visoka doza izoflurana djeluje povoljno na kognitivne funkcije ²¹⁴. Dokazana je manja učestalost POD-a nakon anestezije vođene sevofluranom i desfluranom u usporedbi s izofluranom, što se smatra posljedicom bržeg izlučivanja i bržeg buđenja nakon uporabe sevoflurana i desflurana ²¹⁵. Pokazano je kako inhalacijski anestetici imaju protuupalno djelovanje. Sevofluran i izofluran inhibiraju oslobađanje kisikovih radikala izravnim inhibicijskim učinkom na nikotinamid-adenin dinukleotid-fosfat oksidazu ili na neko mjesto u njenom signalnom putu, kao što je protein kinaza C. Inhibicijski učinak inhalacijskih anestetika na funkciju neutrofila, osim smanjenja njihove sposobnosti ubijanja mikroorganizama uključuje i slabljenje sposobnosti neutrofila u pokretanju upalnog odgovora ²¹⁶. S druge strane, taj inhibicijski učinak na neutrofilnu funkciju osigurava povoljan terapijski utjecaj u ishemijsko-reperfuzijskoj ozljedi. Najnovija saznanja animalnih i humoralnih studija ukazuju da izofluran i sevofluran ostvaruju protektivno djelovanje u ishemijsko-reperfuzijskoj ozljedi i smanjenjem stvaranja kisikovih radikala kao i smanjenjem prianjanja neutrofila za endotelne stanice ²¹⁷. Ovo djelovanje može biti vezano uz

anestezioološko prekondicioniranje ishemijskog miokarda. Sevofluran dovodi do smanjenja ishemijsko-reperfuzijske ozljede miokarda tako što suprimira lučenje proupalnih citokina, IL-6 i 8, ali ne i IL-10²¹⁸. Poremećaj ravnoteže pro- i protuupalnih citokina možda je jedan od najvažnijih mehanizama kardioprotekcije sevofluranom. Mnoge studije su pokazale inhibicijski učinak inhalacijskih anestetika na limfocitnu proliferaciju i supresivni učinak na oslobađanje citokina²¹⁹. Sevofluran, izofluran i enfluran suprimiraju oslobađanje IL-1 β i TNF- α iz polimorfonukleara, uključujući limfocite i prirodnoćelne stanice²¹⁶. Iako mehanizmi kojima inhalacijski anestetici smanjuju limfocitnu funkciju ostaju nejasni, jedan od mogućih razloga je limfocitna apoptoza. Sevofluran i izofluran izravno induciraju limfocitnu apoptozu ovisno o dozi i vremenu izlaganja²²⁰. Ovi učinci mogu doprinijeti protuupalnom odgovoru, regulirajući sekreciju proupalnih citokina važnih u patofiziologiji SIRS-a. Najjasniji primjer dvojnog utjecaja anestezije na nastanak POKP-a je studija provedena među starijom populacijom koja je primjetila gotovo jednaku učestalost POKP-a nakon nekardijalnih operacija, neovisno je li zahvat izvršen u općoj ili regionalnoj anesteziji²²¹. Nije dovoljno razjašnjeno ima li ponovljeno izlaganje anesteziji utjecaja na kognitivne funkcije²²².

1.4.4. Ostala saznanja

Han i sur. su pokazali kako su bolesnici s povećanom antikolinergičkom aktivnosti skloniji deliriju²²³, ali nije potvrđena veza između antikolinergičke aktivnosti u serumu i POKP-a²²⁴. Također je pokazano kako piracetam svojim neuronalnim i hemodinamskim djelovanjem čuva neurone od hipoksije i smanjuje rizik nastanka kognitivnih poremećaja²²⁵. Heparin se danas rutinski koristi pri kardijalnim zahvatima, a smanjujući kontaktnu aktivaciju, aktivaciju komplemenata i upalni odgovor djeluje zaštitno na kognitivne funkcije²²⁶. Statini u premedikaciji smanjuju učestalost POKP-a i POD-a, jer atenuiraju nastanak SIRS-a, smanjuju migraciju leukocita, a povećavaju protok krvi kroz mozak i ograničavaju propusnost KMB-e. Korištenje nitrata u premedikaciji također djeluje blagotvorno na POKP-e moduliranjem sinaptičke transmisije u području hipokampusa, te povećanjem protoka krvi kroz mozak⁴⁴. Lidokain koji lako prolazi KMB-u moguće smanjuje učestalost POKP-a djelujući inhibitory na upalne čimbenike, čuvajući protok krvi kroz mozak i snižavanjem cerebralnog metabolizma²²⁷. U literaturi se spominje i minociklin koji je derivat tetraciklina s protuupalnim djelovanjem²²⁸, barbiturati koji antagoniziraju ekscitacijske neurotransmitore²²⁹, remacemid koji je kompetitivni antagonist glutamata²³⁰, plemeniti plin ksenon koji djeluje protuupalno, antagonizira N-metil-D-aspartat receptore i smanjuje apoptozu neurona²³¹, desferioksamin koji inhibira produkciju slobodnih radikala²³², te kapsule korijena biljke Valerijana s protuupalnim i serotonininskim djelovanjem²³³, s nejasnim učinkom na kognitivne funkcije.

1.5. Upalni, neurološki i stresni perioperacijski parametri

1.5.1. Profilaksa kortikosteroidima

Smjernice „American Heart Association“ iz 2004. godine preporučuju profilaktičko davanje kortikosteroida pred kardiokirurški zahvat s uporabom CPB-a, ali u smjernicama iz 2011. godine isti više nisu preporučeni. Kortikosteroidi inhibiraju otpuštanje upalnih citokina i proteina akutne faze upale

tijekom kardijalnog zahvata ²³⁴. Deksametazon je derivat prednizolona koji sadrži fluor u prstenu B. Umjereno je jakog (30x jače protuupalno djelovanje od kortizola) i dugog djelovanja (duže od 48 sati). Biološki poluživot mu iznosi između 36 do 54 sata, dok mu je vrijeme polueliminacije između 200 do 300 minuta. U cirkulaciji se prvenstveno veže za albumine. Liposolubiln je i prolazi KMB-u ²³⁵.

Fang i sur. su utvrdili kako jednokratna intraoperacijski primjenjena doza deksametazona od 0.1 mg/kg smanjuje učestalost POKP-a nakon mikrovaskularne dekompresije facijalnog živca ²³⁶. Velika multicentrična randomizirana studija Dieleman i sur. nije pokazala kako jednokratna intraoperacijski primjenjena visoka doza deksametazona (1 mg/kg, s ograničenjem od 100 mg kao najvišom dozom) smanjuje pojavnost smrtnog ishoda, infarkta miokarda, moždanog udara i respiracijske insuficijencije nakon kardijalnog zahvata s uporabom CPB-a, ali je primjetila manju učestalost POD-a, infekcija i kraću hospitalizaciju u usporedbi s placebom ²³⁷. Ottens i sur. su pokazali kako jednokratna doza deksametazona (1 mg/kg) data intravenski odmah nakon uvoda u anesteziju ne smanjuje učestalost POKP-a nakon mjesec dana i 12 mjeseci od kardijalnog zahvata ²³⁸. Ranijim istraživanjima utvrđeno je kako odnos između vrijednosti glukokortikoida i kognitivnih funkcija predstavlja krivulja u obliku obrnutog «U», odnosno da previsoka i preniska vrijednost glukokortikoida pogoršava kognitivne funkcije ^{127,239}. Naime, glukokortikoidi su neophodni za opstanak neurona i sinaptičku plastičnost, te je kroničan porast koncentracije glukokortikoida uključen u aktivaciju apoptotske kaskade i patofiziologiju mnogih mentalnih poremećaja ²⁴⁰.

1.5.2. C-reaktivni protein

C-reaktivni protein je čist pentamerni protein, čiji redoslijed od pet polipeptidnih jedinica ukupne težine 100 kDa nije homologan niti s jednom humanom bjelančevinom ²⁴¹. Sintetizira se prvenstveno u jetri pod utjecajem citokina tipa IL-1, IL-6 i TNF- α , što ga svrstava u proteine akutne faze prve klase, te se potom izlučuje u krv. Stupanj klirensa CRP-a je konstantan, tako da je koncentracija u krvi regulirana isključivo njegovom sintezom. Serumska koncentracija CRP-a je izrazito niska, dok tijekom akutno-faznog odgovora vrijednost raste i do 1 000 puta. Porast njegove vrijednosti prati aktivno oštećenje stanica, odnosno stanja poput infekcija, upala, malignoma, leukemija, reumatskih bolesti, trauma i kirurških zahvata. CRP je i novi marker plazme u dijagnostici kardiovaskularnih bolesti (infarkt miokarda, moždani udar, vaskularni mortalitet), te neovisno o drugim kardiovaskularnim čimbenicima rizika, prediktor TIA-e, ishemijskog moždanog udara i vaskularne smrti ²⁴².

Fischer i sur. su 1976. godine proveli prvu temeljitu studiju o farmakokinetici vrijednosti CRP-a na kirurški stimulus. Dokazali su kako mora proći barem šest sati od kirurškog stimulusa da CRP poraste. Najviše vrijednosti dostižu se drugi poslijeoperacijski dan, a od trećeg poslijeoperacijskog dana vrijednosti postupno opadaju ukoliko ne nastanu septičke komplikacije ²⁴³. Brull i sur. su pokazali da srednja vrijednost CRP raste do 83x u prvih 72 sata od kardijalnog zahvata, te da je veličina porasta povezana s CRP polimorfizmom ²⁴⁴. Zanimljivo je kako su Bourguignat i sur. opazili nepotpuni akutni fazni odgovor kod nekih bolesnika nakon operacije otvorenog prijeloma kuka, naime izostao je porast

vrijednosti CRP-a. Ovaj nalaz pripisuju individualnim varijacijama, jer niti jedan bolesnik nije imao jetrenu insuficijenciju ili proteinsku malnutriciju²⁴⁵. Utvrđeno je da vrijednost CRP-a poslijeoperacijski i posttraumatski pokazuje znatno manju varijabilnost između bolesnika od sedimentacije eritrocita i dušikovog oksida, stoga je CRP precizniji i sigurniji pokazatelj akutno faznog odgovora²⁴⁶. Santonocito i sur. proučavajući kinetiku kretanja vrijednosti CRP-a nakon velikih kirurških zahvata, uključujući i kardijalne zahvate, utvrdili su kako je vrijednost CRP-a povišena tijekom prvih sedam poslijeoperacijskih dana, sa značajno višim vrijednostima u slučaju nastanka teških infekcija, tj. da je perzistentna vrijednost CRP-a iznad 100 mg/L nakon četvrtog poslijeoperacijskog dana znak nastanka infekcije²⁴⁷. Nije pokazana značajna razlika u vrijednostima CRP-a između bolesnika ovisno o tipu kardiokirurškog zahvata²⁴⁸. Gaudino i sur. su pokazali kako nakon CABG-a leukociti imaju najbrži porast prvi poslijeoperacijski dan, te da potom neznatno rastu s pikom drugi poslijeoperacijski dan. Nakon trećeg poslijeoperacijskog dana vrijednost leukocita postupno opada, s tim da je u vrijeme otpusta iz bolnice vrijednost još uvijek viša u odnosu na prijeoperacijsku vrijednost²⁴⁹. Treba znati kako broj leukocita ne odražava uvijek upalno stanje u organizmu. Pokazano je kako od 5 628 bolesnika primljenih na hitni prijem zbog vrućice, njih 3.8% ima povišenu vrijednost CRP-a, a normalan broj leukocita²⁵⁰. Melek i sur. su pokazali da vrijednost CRP-a progresivno raste za vrijeme CPB-a, s najvećom vrijednosti oko 30 minuta od početka CPB-a. To dodatno potvrđuje kako primjena CPB-a izaziva SIRS²⁵¹. Piccoli i sur. također su potvrdili da je izoliran nalaz porasta i kasnijeg snižavanja vrijednosti CRP-a u odsutstvu znakova infekcije posljedica SIRS-a²⁵².

1.5.3. Tjelesna temperatura

Oralno izmjerena temperatura kod osobe iznad 40 godina normalno iznosi $36.8 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$, dok je aksilarno izmjerena temperatura za 0.5°C niža. Tjelesna temperatura ovisi o dobi, spolu, fazi menstrualnog ciklusa, cirkadijanom ritmu, fizičkoj aktivnosti, temperamentu, individualnim osobinama pa i o mjernoj metodi. Temperatura je najniža oko 6:00 sati, a najviša između 16:00 i 18:00 sati²⁵³. U klasičnoj teoriji nastanka vrućice, kao odgovor na podražaj endogeni pirogeni IL-1, IL-6, TNF- α i interferoni potiču produkciju prostaglandina u „organum vasculosum laminae terminalis“, ali u zadnje vrijeme postavljeni su brojni postulati o multifaktorijskom nastanku vrućice na upalni stimulus²⁵⁴.

Plotek i sur. su pokazali kako je amplituda tjelesne temperature nakon CABG s uporabom CPB-a najšira prva tri poslijeoperacijska dana, prvenstveno treći poslijeoperacijski dan (0.27°C), da bi se potom četvrti i peti dan dnevno kolebanje temperature znatno suzilo (0.07°C). Također su pokazali da je pik temperature treći poslijeoperacijski dan²⁵⁵.

1.5.4. S100 β protein

Utvrđivanje POKP-a zahtijeva detaljne neurokognitivne testove što pobuđuje veliki interes za pronalaskom pouzdanog biokemijskog markera kognitivnih funkcija. Moore je 1965. godine izolirao substancičnu strukturu goveđeg mozga za koju je smatrao da sadrži živčano specifičnu bjelančevinu²⁵⁶. Struktura je nazvana S100 jer je njen sastavni dio solubilna u 100% zasićenom amonijevom sulfatu pri

neutralnom pH. Danas je poznato da se obitelj S100 proteina sastoji od najmanje 21 člana koji su u nju uvršteni na temelju homolognog slijeda aminokiselina i slične građe. Podjedinica β je visoko specifična za mozak. S100 β je homodimer s velikom mogućnošću vezanja kalcija, te djeluje i kao unutarstanični receptor Ca^{2+} iona i kao izvanstanični neuropeptid. Predominantno je prisutan u citoplazmi astrocita koji čine oko 50% središnjeg živčanog sustava. Također je prisutan i u masnim i nekim drugim stanicama, ali u puno nižoj koncentraciji u odnosu na glija stanice ²⁵⁷. Odlikuje ga termostabilnost, bez utjecaja heparina, protamina ili propofola na uzorak. Također hemoliza nema utjecaj na uzorak zbog čega ga je moguće uzimati intraoperacijski, uključujući i za vrijeme CPB-a ²⁵⁸. Biološka uloga S100 β nije do kraja jasna. Animalne studije pokazuju moguću ulogu u učenju i pamćenju. Pokazano je kako u visokim koncentracijama inducira apoptozu neurona ²⁵⁹. Metabolizira se u bubrezima i izlučuje urinom poput drugih malih bjelančevina (npr. $\beta 2$ mikroglobulina) glomerularnom filtracijom, reapsorpcijom i degradacijom u proksimalnom tubulu ²⁶⁰. Od osme godine života u serumu normalno nije prisutan, zbog sazrijevanja KMB-e ²⁶¹. Smatra se markerom poremećaja KMB-e, jer je njegov porast utvrđen kod bolesnika kod kojih je MR-om potvrđen poremećaj KMB-e u odsutstvu ozljede mozga ²⁶².

Blomquist i sur. su proučavajući kinetiku kretanja vrijednosti S100 β nakon kardijalnog zahvata s uporabom CPB-a, pokazali kako S100 β raste odmah na početku operacije prije uvođenja CPB-a, te da je njegova najveća vrijednost u trenutku odvajanja od CPB-a, a da se nakon tri sata od završetka CPB-a vrijednost snizi za 50%. Također su istaknuli kako pet sati od završetka CPB-a umjesto očekivane eliminacije dolazi do novog skoka vrijednosti. Smatraju da je taj skok posljedica sekundarnog otpuštanja kroz sada već oštećenu KMB-u CPB-om. Nakon pet sati dolazi do progresivnog spuštanja, te vraćanja na nemjerljive vrijednosti nakon 48 sati od završetka CPB-a ²⁶³. Rasmussen i sur. prateći kinetiku kretanja vrijednosti S100 β nakon zahvata s CPB-om, prijeoperacijski, nakon 12, 18, 24, 30 i 36 sati od završetka CPB-a su pokazali kako je najviša vrijednost nakon 12 sati, a nakon toga je u stalnom opadanju, da bi nakon 36 sati došla na gotovo nemjerljivu vrijednost ²⁶⁴. Jönsson i sur. su pokazali da porast S100 β do petog sata od završetka CPB-a korelira sa starijom dobi, trajanjem CPB-a i oštećenom bubrežnom funkcijom. Također, pokazali su kako kod 92% bolesnika nakon 48 sati od završetka CPB-a vrijednost pada na nemjerljive vrijednosti ²⁶⁵. Dokazano je kako je vrijeme potrebno da se S100 β spusti na prijeoperacijske vrijednosti vrlo varijabilno i iznosi od 36 sati nakon zahvata pa sve do šestog poslijeoperacijskog dana ²⁶⁶. Westaby i sur. nisu pronašli porast S100 β kod bolesnika nakon zahvata na „kucajućem srcu“ ²⁶⁷, dok su Anderson i sur. pokazali da nakon CABG-a s uporabom CPB-a dolazi do deseterostrukog povećanja serumske koncentracije S100 β u usporedbi s OPCABG ²⁶⁸. Wandschneider i sur. su pokazali blagi porast S100 β tijekom zahvata na „kucajućem srcu“, s najvišom koncentracijom u trenutku prijema u JIL ²⁶⁹, dok su Diegeler i sur. pokazali da vrijednost S100 β nakon šest sati od zahvata pada na gotovo nemjerljivu vrijednost ²⁷⁰. Iako je obrazac otpuštanja S100 β nakon kardijalnog zahvata donekle utvrđen, time se ne dobiva odgovor o anatomskoj lokaciji ozljede mozga i vrsti funkcionalnog oštećenja. Taggart i sur. su uspoređivali vrijednosti S100 β nakon kirurgije zalistaka i CABG-a, koristeći CPB kod oba tipa kirurgije. Pokazali su kako je kod kirurgije zalistaka S100 β učestalije povišen, da mu je gornja vrijednost viša i da ostaje dulje povišen. Rezultati sugeriraju kako je mozak ranjiviji tijekom

kirurgije zalistaka, prvenstveno zbog veće mogućnosti embolija ²⁷¹. Studije su pokazale kako rano uzimanje uzorka seruma za S100 β analizu ne pruža vjerodostojan nalaz. Jönsson i sur. su pokazali kako je 80% izmjerenog S100 β u trenutku odvajanja od CPB-a ekstracerebralno kontaminirano ²⁷². Naime, iako je poluživot S100 β kratak, oko 25 minuta, pokazali su da je retransfuzija medijastinalne krvi kardiotomijskom sukcijom i autotransfuzijom glavni razlog kontaminacije uzorka, te da je nužno da protekne oko tri sata od završetka CPB-a za sprječavanje ove vrste kontaminacije ²⁷³. Babin-Ebell i sur. smatraju kako treba proći barem 24 sata od zahvata da bi nalaz bio vjerodostojan ²⁷⁴. Anderson i sur. su pokazali da intraoperacijska retransfuzija medijastinalne krvi kardiotomijskom sukcijom ili poslijeoperacijski autotransfuzijom u JIL-u kroz prvih pet do deset sati od završetka zahvata, dovodi do poremećaja sistemske koncentracije S100 β . Također su pokazali da se intraoperacijskom uporabom „cell saver device“ uređaja u njegovom spremniku S100 β nakuplja u izrazito visokim koncentracijama. Utvrdili su kako je ne korištenje kardiotomijske sukcije pri CABG-u s uporabom CPB-a, nego uporaba „cell saver device“ uređaja praćena znatno nižim ranim poslijeoperacijskim vrijednostima S100 β . Taj mali porast usporediv je s porastom nakon zahvata na „kucajućem srcu“. Zbog toga smatraju da CPB uopće ne doprinosi, ili pak minimalno doprinosi porastu S100 β . Također, ističu kako je kardiotomijska sukcija i autotransfuzija glavni razlog njegovog porasta u ranom poslijeoperacijskom razdoblju. Dodatni dokaz postojanja ekstracerebralne kontaminacije smatraju taj što aspirirana krv iz medijane incizije prije sternotomije sadrži 200x veću koncentraciju S100 β u odnosu na prijeoperacijsku vrijednost ²⁶⁸. Ali i sur. smatraju da je upravo ekstracerebralna kontaminacija uzorka razlog slabe povezanosti između broja intraoperacijskih cerebralnih mikroembolija i otpuštanja S100 β u serum nakon kardiokirurškog zahvata, za razliku od transkateterske implantacije aortalnog zalistka gdje postoji jasna veza ²⁷⁵. Kasniji uzrok ekstracerebralne kontaminacije, ali vjerojatno bez ikakvog učinka na serumsku koncentraciju moglo bi biti otpuštanje S100 β iz koštane srži, timusa, kože, mišićja i masnog tkiva u operacijsko polje uzrokovano kirurškom traumom tkiva ²⁷³. Vrijednost S100 β u likvoru nakon kardijalnog zahvata vjerojatno je pouzdaniji nalaz nego u serumu ²⁷⁶.

Astudillo i sur. su pokazali kako primjena dubokog hipotermijskog cirkulacijskog aresta izaziva najveći porast koncentracije S100 β , sugerirajući da prestanak cerebralne perfuzije i cirkulacijski arest oštećuje mozak unatoč protektivnom djelovanju duboke hipotermije i parcijalne retrogradne perfuzije. Također su utvrdili da koncentracija S100 β korelira s trajanjem cirkulacijskog aresta ²⁷⁷. Pikovi S100 β su viši kod umrlih bolesnika nakon kardijalnog zahvata ²⁷⁸. Pokazano je kako vrijednost S100 β korelira s trajanjem CPB-a, kleme i intubacije ²⁷⁷. Ashraf i sur. su pokazali kako je moguće da je porast S100 β nakon kardijalnog zahvata kod djece posljedica porasta upalnih citokina IL-6 i 8 ²⁷⁹. Jönsson i sur. su pokazali da su otežano buđenje i konfuzija bolesnika nakon zahvata s CPB-om povezani s povišenim vrijednostima S100 β nakon 15 do 48 sati od završetka CPB-a ²⁶⁵. Neke studije su pronašle vezu između perioperacijskih vrijednosti S100 β i POKP-a ^{272,280}, dok druge nisu ^{270,281}. Blomquist i sur. su naveli da je koncentracija S100 β od 6 $\mu\text{g/L}$ prag osjetljivosti za neurološki poremećaj. Naime, primjetili su kako bolesnici s koncentracijom S100 β iznad ovog praga imaju veću učestalost neuroloških komplikacija nakon kardijalnog zahvata ²⁶³. Herrmann i sur. su pokazali da je vremensko razdoblje između šest i 30 sati

nakon zahvata s CPB-om najpogodniji trenutak za određivanje vrijednosti S100 β kao prediktora POKP-a. Također su pokazali kako je S100 β prediktor POD-a²⁸². Moguća poteškoća uporabe S100 β za praćenje POKP-a je u tome što je lokacija ozljede koja uzrokuje otpuštanje S100 β prvenstveno u bijeloj tvari, dok se s potpunom sigurnošću ne može reći da je lokacija ozljede koja uzrokuje POKP-e također u bijeloj tvari²⁸³. Verdelho i sur. su pokazali da su promjene u bijeloj tvari prediktor nastanka kognitivnih poremećaja kod starijih osoba²⁸⁴, dok su Goto i sur. pokazali visoku učestalost promjena u bijeloj tvari kod bolesnika predviđenih za CABG⁴⁶. Stoga se smatra kako bi S100 β mogao biti koristan u poboljšanju kvalitete postupaka (kirurške, anestezijske i perfuzijske tehnike) cerebralne protekcije.

1.5.5. Kortizol

Kortizol je glavni prirodni glukokortikoid kod ljudi, te mu pripada 95% glukokortikoidne aktivnosti. Djelovanjem brojnih enzima sintetizira se iz kolesterola u „zoni fasciculati“ kore nadbubrežne žlijezde. HHN os čini neuroendokrinu osovinu koja regulira sekreciju kortizola, te je tipičan primjer sustava povratne sprege. Utvrđeno je kako je prosječno devet epizoda sekrecije kortizola tijekom 24 sata kod zdravih osoba (raspon sedam do 13), te da se aktivno lučenje kortizola zbiva tijekom 24% vremena. Prosječno se tijekom 24 sata izluči 16 mg kortizola, a njegovo vrijeme poluraspada u krvi iznosi 66 minuta. Razlike u sekreciji kortizola u prvom redu su posljedica razlike u frekvenciji i duljini sekretorne faze, dok je sama sekrecija u vremenu prilično konstantna i iznosi oko 0.05 mg/min. Koncentracija kortizola u krvi najviša je ujutro, 45 minuta nakon buđenja (kao posljedica glavne sekretorne faze), dok je najniža u snu (nakon tri do pet sati spavanja)²⁸⁵. Odgovor kortizola na buđenje predstavlja nezavisan korak u dnevnom ritmu sekrecije kortizola. Naime, kod zdravih osoba koncentracija kortizola poraste za 50 do 160% u svega 30 minuta od buđenja, pa se sugerira kako je jutarnja sekrecija pod zasebnom regulacijom, koja je neovisna o cirkadijnom ritmu. Upravo je jutarnja koncentracija kortizola najznačajnije povezana s fizičkim i psihičkim zdravljem pojedinca²⁸⁶. Na ritmično lučenje kortizola i adrenokortikotropnog hormona (ACTH) utječe nekoliko čimbenika. Prvi čimbenik je ritmičnost lučenja kortikotropin-oslobađajućeg hormona (CRH), koji je intrinzičan, nije hormonalno ovisan, niti osjetljiv na ultrakratku petlju povratne sprege. Iako CRH, ACTH i kortizol dobro koreliraju, nije svaki puls kortizola praćen pojačanom sekrecijom CRH-a i ACTH-a. Drugi čimbenik je ciklus hranjenja. Najviša koncentracija kortizola je ujutro prije doručka, a nešto manji pikovi su prije ručka i večere. Kortizol se jače luči tijekom gladovanja, a pada nakon obroka te stoga cirkadijani ritam služi organizmu kao zaštita od hipoglikemije. U glodavaca je ciklus hranjenja najvažniji čimbenik sekrecije kortizola. Treći čimbenik koji utječe na cirkadijani ritam je ciklus svjetlo/mrak, a četvrti prirodna ritmičnost sekrecije nadbubrežnih žlijezda²⁸⁷.

Kortizol je važan pri obrani od stresa i upale stoga se naziva i „hormonom stresa“. Vjerojatno se i samo očekivanje stresnog događaja odražava na sekreciju kortizola²⁸⁸. Utvrđeno je kako je sekrecija kortizola proporcionalna stupnju kirurškog stimulusa s mogućnošću dostizanja vrijednosti od 830 do 1 400 nmol/L²⁸⁹. Widmer i sur. su utvrdili kako je nakon velikih operacija, uključujući kardijalne, HHN os najjače stimulirana 30 minuta od ekstubacije, te da se vrijednost ACTH-a brzo snižava na referentne, za razliku

od kortizola gdje je to znatno sporije ²⁹⁰. U slučaju snažnog stresa gotovo trenutno povećava se sekrecija ACTH-a što kroz nekoliko minuta višestruko povećava sekreciju kortizola. Pretpostavka je da je zaštitna uloga kortizola u stresu u brzom mobilizaciji labilnih bjelančevina i masti iz staničnih pričuva kako bi se osigurala energija i glukoza koja je nužna za stanično preživljenje. Kortizol potiče procese koji omogućuju „bijeg i obranu“, a stišava lokalno nepotrebne procese ²⁸⁹. U stresnom hiperkortizolemijском odgovoru stimulacija može trajati 24 sata, puna aktivnost tri dana, a oporavak tjednima i mjesecima ²⁸⁷. Budući da su stresne reakcije vrlo zahtjevne za organizam, zbog povišene aktivnosti svih sustava, potrebno ih je zaustaviti kako ne bi dovele do njegovog potpunog iscrpljivanja. Glavni homeostatski mehanizam kontrole stresnog odgovora je negativna povratna sprema koja djeluje na svim razinama od mozga do nadbubrežne žlijezde preko ultrakratke, kratke i duge negativne povratne sprege obuzdavajući sekreciju kortizola. Međutim, podražaji koji nastaju u stresu dominiraju i uvijek mogu prekinuti negativnu povratnu sprema ²⁹¹.

1.6. Neurokognitivna testiranja

U kardiokirurgiji ne postoji zlatni standard, koji neurokognitivni test ili bateriju testova koristiti, koje je optimalno vrijeme za primjenu testa ili kojom metodom analizirati podatke. Šire je prihvaćeno kako je bolje upotrijebiti više testova istovremeno, ali to produljuje vrijeme testiranja i povećava vjerojatnost da neki bolesnici neće moći završiti sve testove, osobito u ranom poslijeoperacijskom razdoblju kada su iscrpljeni ²⁹². Također, primjena većeg broja testova povećava osjetljivost otkrivanja kognitivnog poremećaja, ali istodobno dovodi do pojave lažno pozitivnih rezultata (pogreška tip I) ²⁹³. Newman i sur. su izbrojili 70 različitih neurokognitivnih testova korištenih u studijama koje istražuju POKP-e objavljenim do prosinca 2005. godine ²⁹⁴. Nadalje, pokazan je nesrazmjer između kliničkih smetnji određene kognitivne domene i rezultata neurokognitivnog testa ²⁷, ukazujući kako je validnost raspona normalnih vrijednosti testa upitna. Naime, svaka kognitivna domena predstavlja specifičnu funkciju mozga, odnosno njegov specifični dio ²⁹⁵. Često pojedini neurokognitivni test mjeri više od jedne domene, stoga oštećenje jedne kognitivne domene može utjecati na rezultat testa koji predominantno mjeri drugu kognitivnu domenu. Zbog toga baterija testova mora definirati stupanj utjecaja svakog neurokognitivnog testa na svaku pojedinu domenu i osigurati specifičnost, tj. odgovarajuću pokrivenost svih značajnih domena ²⁹⁶.

Murkin i sur. su 1994. godine na konferenciji u Fort Lauderdale, Floridi, donijeli konsenzus o neurokognitivnom testiranju u kardiokirurgiji sa sljedećim preporukama. Pri izboru neurokognitivnog testa treba uzeti u obzir specifičnost, osjetljivost i pouzdanost testa, potrebno vrijeme rješavanja testa, učinak učenja, dostupnost paralelne forme testa, psihički napor rješavanja testa i postizanje ravnoteže između kognitivnih domena zastupljenih u testu. Moraju se primjeniti najmanje četiri testa, jer zbog multifokalne prirode potencijalnih lezija, pojedinačni test neće uvijek otkriti POKP-e, a preporuka je i neurološki pregled od strane neurologa. Odgovarajuće educirane i uvježbane osobe trebaju provoditi testiranja. Testovi moraju biti oslobođeni spolnih, rasnih i etničkih odstupanja i strukturirani na način da se izbjegne „floor“ i „ceil“ učinak. Zbog mogućeg utjecaja trenutnog raspoloženja na rješavanje testa,

preporuka je usporedno uraditi i test procjene raspoloženja, odnosno anksioznosti i depresije. Iako je učestalost POKP-a najveća u ranom poslijeoperacijskom razdoblju, preporuka je da se provede i jedno kasnije testiranje, idealno nakon tri mjeseca od zahvata. Nedostatak ranih kognitivnih testiranja je moguć utjecaj poslijeoperacijske iscrpljenosti, uznemirenosti, bolničkog ambijenta, poremećaja ciklusa budnosti i spavanja, boli, stresa, te uporabe analgetika, sedativa i ostalih lijekova na rezultate testa²⁹⁷. Ebert i sur. su pokazali kako je valjano testiranje nakon zahvata s CPB-om moguće provesti nakon dva dana od zahvata²⁹⁸ ili čak samo 18 sati od zahvata, kako navode Silbert i sur. sa završavanjem svih testova u više od 60% slučajeva²⁹⁹. S obzirom da se bolesnici nakon zahvata na „kucajućem srcu“ brže oporavljaju, valjano testiranje je moguće provesti istovremeno, ako ne čak i malo ranije³⁰⁰. Ukoliko je moguće, preporuka je koristiti kontrolnu skupinu²⁹⁷. Kontrolna skupina se uvodi za procjenu utjecaja učinka učenja i izradu pouzdanog raspona normalne vrijednosti testa čime se bolje definira kognitivni poremećaj. U kasnijoj studiji Murkin navodi kako je jedna od glavnih poteškoća provođenja neurokognitivnih testiranja u nezavršavanju studija zbog odustajanja bolesnika, prvenstveno starijih s većim komorbiditetom, što posljedično smanjuje učestalost POKP-a (10%, umjesto 30 do 50%). Unatoč strožijem definiranju POKP-a, nepotpuni uzorak bolesnika će i dalje predstavljati čimbenik utjecaja u otkivanju POKP-a (pogreška tip II). Također se navodi kako konfaundere nastale pri učinku učenja uopće nema smisla uzimati u obzir. Preporuka je zato ako studija sadrži dvije skupine bolesnika, da skupine budu ujednačene po dobi, stupnju obrazovanja, prijeoperacijskim kognitivnim rezultatima i drugim varijablama³⁰¹. Murkin i sur. su u konsenzusu iz 1997. godine utvrdili kako rezultat cijele skupine ne mora dati vjerodostojan rezultat, jer pojedinci zbog učinka učenja mogu na kontrolnom testiranju postići neopravdano bolji rezultat, dok pojedinci s POKP-ima na kontrolnom testiranju postižu slabiji rezultat u odnosu na prijeoperacijsko testiranje. Tako ukupan rezultat skupine na kontrolnom testiranju može biti gotovo nepromijenjen. Smatraju da je individualna promjena rezultata najosjetljiviji parametar u otkrivanju POKP-a u kardiokirurških bolesnika³⁰². Utvrđeno je kako vremenski trenutak primjene prijeoperacijskih neurokognitivnih testova ne utječe na njihov rezultat³⁰³. Pokazali su da mali, ali ipak mjerljivi utjecaj na rezultat testa postoji unatoč primjeni paralelne forme testa³⁰². Paralelna forma testa je pouzdana metoda za otkrivanje broja prikrivenih čimbenika koji se mogu pojaviti kao kovarijacija unutar promatranih varijabli, uz dobivanje randomiziranih podataka s 90% intervalom pouzdanosti za dobivene vrijednosti. Učinak učenja je definiran kao porast rezultata testa kod pojedinca na kontrolnom testiranju, u odsutnosti bilo kakve intervencije. Razlozi su smanjenje anksioznosti, poznato okruženje pri rješavanju testa, prisjećanje zadnjeg testa, poboljšanje vlastitih sposobnosti i krivulja učenja, sofisticiranost testa i dr.³⁰⁴ Učinak učenja ovisi i o testu (složenosti, načinu provođenja, paralelnim formama), karakteristikama bolesnika (stupnju inteligencije i obrazovanja, osobnosti, dobi, raspoloženju, motivaciji i dr.), te vremenskom odmaku između testiranja³⁰⁵. Ako učinak učenja nije odgovarajuće uvršten u interpretaciju kognitivnih rezultata može se doći do pogrešnih zaključaka. Naime, degenerativni procesi mogu biti podcijenjeni³⁰⁶, a terapijski pristup precijenjen, osobito u slučaju nedostatka odgovarajuće kontrolne skupine³⁰⁷. Nedovoljno osjetljiv neurokognitivni test ima „ceil“ učinak što podrazumijeva kako većina bolesnika prijeoperacijski ostvaruje najveći broj bodova, stoga sljedeće testiranje nužno donosi slabiji rezultat, pri čemu učestalost POKP-a postaje nerealno visoka. S druge strane mnogi kardijalni bolesnici

imaju već postojeća kognitivna oštećenja podižući tako „floor“ učinak kognitivnog testa. „Floor“ učinak podrazumijeva slab prijeoperacijski rezultat koji u sljedećem testiranju ne može dodatno oslabjeti, zbog čega je ograničena mogućnost otkrivanja kognitivnih poremećaja³⁰⁸. Opisan je i tzv. „basement“ učinak kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom koji prijeoperacijski imaju izrazito slab rezultat na svim neurokognitivnim testovima, zbog čega je gotovo nemoguće otkriti novonastale kognitivne poremećaje³⁰⁹. Kanne i sur. smatraju kako pri ispitivanju POKP-a treba primjeniti cjelovito unidimenzionalno mjerenje kognitivnih funkcija, a ne testirati samo određene kognitivne domene i to iz više razloga. Kardijalni zahvat može uzrokovati različite kognitivne poremećaje, te nije za vjerovati kako će se oni očitovati u samo jednoj kognitivnoj domeni. Važniji je odnos između domene koja je poremećena i ukupnog kognitivnog statusa, nego poremećaj same domene. Unidimenzionalno mjerenje je bolje za praćenje kognitivnog statusa tijekom vremena (ponavljana testiranja) jer pruža veću statističku snagu i smanjuje rizik lažnih utjecaja, te omogućuje uspoređivanje studija³¹⁰.

Većina studija primjenjuje bateriju testova koja pokriva domenu pamćenja, pažnje, koncentracije, manualne spretnosti i izvršnih funkcija, dok je motorička funkcija manje mjerena¹⁹. Naime, primjećeno je da je nakon kardijalnog zahvata najčešće poremećena domena pamćenja, pažnje i psihomotoričke brzine^{19,311}. Otprilike polovica studija mjeri anksioznost i depresiju, što sugerira kako konsenzus nije do kraja prihvaćen²⁹⁶. Polunina i sur. su pregledavajući 24 publikacije utvrdili da studije koje koriste bateriju testova koju predviđa konsenzus s manjom učestalošću otkrivaju POKP-e u razdoblju od jednog do tri mjeseca nakon kardijalnog zahvata u usporedbi sa studijama koje koriste digit span i neverbalni test pamćenja (prosječna učestalost 28 do 32% u usporedbi s 45 do 52%). Utvrdili su kako primjena određenog testa kao prvog u redosljedu baterije testova znači postizanje boljeg rezultata. Pokazali su i da je kirurgija zalistka povezana s izraženijim POKP-ima (ali bez postizanja statističke značajnosti) u usporedbi s CABG-om. Naime, kirurgija zalistka praćena je većim stupnjem poremećaja neverbalnog pamćenja i vizuomotorne koordinacije, dok je CABG praćen većim stupnjem psihomotoričke usporenosti, osobito u starijih bolesnika s aterosklerozom³¹². Na temelju rezultata pojedinih kognitivnih domena proizlazi postojanje podvrsta POKP-a. Rana psihomotorička usporenost je visoko reverzibilna i povlači se nakon prvog poslijeoperacijskog tjedna kod većine bolesnika. Poremećaj pamćenja i učenja je dugotrajniji i može se utvrditi najmanje kroz prva tri mjeseca od zahvata^{48,312}. Selnes i sur. su temeljem petogodišnjeg praćenja bolesnika pokazali kako su rezultati slabiji jedino u domeni vizuomotorne koordinacije i psihomotoričke brzine u odnosu na prijeoperacijske rezultate³¹³.

U većini studija na temelju odluke iz konsenzusa analitička metoda za određivanje individualnog POKP-a je odstupanje kontrolnog testiranja za više od 20%, ili za jednu i više standardne devijacije (SD), u odnosu na rezultat prijeoperacijskog testiranja, na najmanje jednom primjenjenom testu. Na taj način za svakog pojedinog ispitanika postoji dihotomni ishod neurokognitivnog testa^{19,20,297}. Metoda 20% izrazito je osjetljiva u otkrivanju kognitivnih poremećaja, što osobito dolazi do izražaja kod ispitanika koji ostvare iznimno slabe kognitivne rezultate na prijeoperacijskom testu, jer omogućuje otkrivanje još slabijeg rezultata na sljedećem, odnosno poslijeoperacijskom testu. Ujedno ta osjetljivost predstavlja i poteškoću

jer i najmanje slabljenje rezultata predstavlja značajnu promjenu. Dodatna prednost metode 20% je u tome što se ne odnosi na srednju vrijednost i SD-u uzorka, te omogućuje usporedbu među studijama i populacijama. Metoda SD-e dozvoljava nepromijenjenu standardnu vrijednost otklona kod svih ispitanika i odnosi se na jedinstven uzorak izračunom srednje vrijednosti i SD-e uzorka²⁹. Prednost metode SD-e je u tome što je svaki ispitanik sam sebi kontrola, dovoljno je osjetljiva u otkrivanju suptilnih kognitivnih poremećaja, te je široko korištena u literaturi³¹⁴. Nedostatak metode SD-e je u nemogućnosti otkrivanja kognitivnih poremećaja ako je prijeoperacijski rezultat izrazito slab, te u tome što je ograničena na uzorak pa je uspoređivanje među studijama teško izvedivo²⁹. Zamjerka ovoj statističkoj metodi je i u smanjenju snage studije, nemogućnosti kontrole pouzdanosti mjerenja i učinka učenja, te statističkoj pojavi regresije prema srednjoj vrijednosti koja se može izbjeći korištenjem kontrolne skupine. Utjecaj regresije prema srednjoj vrijednosti kao i učinak učenja biti će jednaki u obje skupine, čime će eventualno utvrđena razlika između skupina značiti stvarnu razliku^{19,297}. Vjeruje se da je zbog pogreške mjerenja nastale pri korištenju metode SD-e ili 20% stvarna učestalost POKP-a ipak manja³¹⁵. Dihotomna definicija POKP-a je korisna kod utvrđivanja učestalosti kognitivnih poremećaja, osobito u intervencijskim studijama, ali je manje osjetljiva za ocijeniti utjecaj kardijalnog zahvata na pojedine kognitivne domene^{316,317}. Drugim riječima, studije čiji je cilj utvrditi postojanje ili opseg kognitivnog poremećaja nakon kardijalnog zahvata, pogotovo ako se provodi kirurška ili anesteziološka intervencija imaju korist od metoda koje su osjetljive na suptilne kognitivne promjene, osobito ako su te promjene čimbenik kasnijih ozbiljnijih kognitivnih oštećenja²⁹. Kneebone i sur. su uveli „Reliable Change Index“ (RCI) metodu za rješavanje statistički značajne promjene kod pojedinog kardiokirurškog bolesnika. Pokazali su da RCI metoda učestalije otkriva poremećaje u većini kognitivnih domena od metode SD-e. Ova metoda osigurava kriterij značajne promjene temeljem izračunate pogreške mjerenja svakog izmjenjenog rezultata. Očekivana vrijednost ponovnog mjerenja izjednačava se s rezultatom prvog mjerenja i prosječnog učinka učenja zabilježenog u odgovarajućoj kontrolnoj skupini. Ako je razlika između dobivenog i očekivanog rezultata ponovnog mjerenja veća od vjerojatne razlike dobivene u kontrolnoj skupini smatra se da se značajna promjena pojavila. Nedostatak ove metode je korištenje prosječnog učinka učenja, a ne pojedinačnog. Naime, nije razborito očekivati kako će svi ispitanici pokazati isti učinak učenja. Također, ova metoda ne uzima u obzir statističku pojavu regresije prema srednjoj vrijednosti, jer je tendencija ispitanika kretanje prema srednjoj vrijednosti svakim sljedećim mjerenjem³¹⁸. Jacobson i Truax su pokazali da RCI metoda definira raspon unutar kojeg se individualni rezultat može kretati zbog nepreciznosti mjernog instrumenta. Ovom metodom se kontrolira pouzdanost ponovnog mjerenja, ali bez utjecaja na učinak učenja koji je neovisan izvor pogreške³¹⁹. McSweeny i sur. su uveli „Standardised Regression-based“ metodu koja se također bavi rješavanjem statistički značajne promjene kod pojedinog ispitanika. Ova metoda kreira jednadžbu koja je prediktor promjene rezultata ispitanika na temelju prvog testa uzimajući u obzir i demografske varijable koje značajno doprinose prediktorskom modelu u odgovarajućoj kontrolnoj skupini. Očekivana promjena je ovisna o rezultatima prvog testa, a ne o prosječnom učinku učenja³²⁰. Glavni ograničavajući čimbenik primjene RCI i „Standardised Regression-based“ metode u kardiokirurgiji je u pronalasku odgovarajuće kontrolne skupine, kako bi se ocijenio utjecaj učinka učenja i pouzdanost mjerenja. Poteškoća korištenja nekirurške kontrolne skupine je u

nemogućnosti interpretiranja složenih tjelesnih procesa koji prate kirurški zahvat, dok pri korištenju nekardijalne kirurške kontrolne skupine poteškoća nastaje zbog neodgovarajuće mogućnosti interpretiranja procesa koji prate uporabu CPB-a. Naime, studije su pokazale da prilikom korištenja nekirurške kontrolne skupine u sljedećem testiranju ne dolazi do pogoršanja, već je moguće čak i poboljšanje rezultata ^{321,322}, dok prilikom korištenja nekardijalne kirurške kontrolne skupine u sljedećem testiranju dolazi do pogoršanja, ali u puno manjoj mjeri nego kod bolesnika nakon kardijalnog zahvata ³²³. Zbog toga Keith i sur. preporučuju da se rezultat prijeoperacijskog neurokognitivnog testa ne uzima kao mjerilo određivanja kognitivnog poremećaja, već da se primjenjuje „single cross sectional“ ocjenjivanje kardiokirurških bolesnika bez korištenja kontrolne skupine ³²⁴.

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

2.1. Ciljevi istraživanja

Ciljevi istraživanja sukladni su problematici istraživanja:

1. Ispitati učinak prijeoperacijskog davanja deksametazona u usporedbi s placebom na stupanj upalnog odgovora organizma (učestalost SIRS-a i visine vrijednosti CRP-a) i uspješnost rješavanja neurokognitivnih testova šestog poslijeoperacijskog dana od kardiokirurškog zahvata.
2. Utvrditi visine vrijednosti serumskih koncentracija S100 β proteina i kortizola nakon kardiokirurškog zahvata u ispitanika s i bez pojave ranih POKP-a.
3. Utvrditi stupanj upalnog (učestalost SIRS-a i visine vrijednosti CRP-a) i stresnog (visine vrijednosti kortizola) odgovora organizma nakon kardiokirurškog zahvata s i bez uporabe CPB-a.

2.2. Hipoteze istraživanja

1. Prijeoperacijsko davanje deksametazona u usporedbi s placebom smanjuje stupanj upalnog odgovora i učestalost ranih POKP-a nakon kardiokirurškog zahvata.
2. Više serumske vrijednosti S100 β proteina i kortizola povezane su s pojavom ranih POKP-a nakon kardiokirurškog zahvata.
3. Uporaba CPB-a tijekom kardiokirurškog zahvata dovodi do izraženijeg upalnog i stresnog odgovora u usporedbi s zahvatom na „kucajućem srcu“.

2.3. Znanstveni doprinos istraživanja

Rezultati ovog istraživanja detaljnije su razjasnili patogenezu ranih POKP-a nakon kardiokirurškog zahvata, stoga bi prijeoperacijska primjena deksametazona trebala biti uvrštena u rutinsku proceduru pred kardiokirurški zahvat i to u svrhu smanjenja učestalosti i intenziteta ranih POKP-a kao i poboljšanja kvalitete bolesnikova života i smanjenja cijene liječenja.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ispitanici

Istraživanje je provedeno u Kliničkom bolničkom centru Split u razdoblju od ožujka 2015. godine do lipnja 2016. godine. Svi postupci u provođenju ovog istraživanja prethodno su odobreni od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split (N^o 2181-147-01/06/J.B.-16-2) i provedeni su u skladu s načelima Helsinške deklaracije. Svaki pojedinačni postupak i mogući rizik detaljno je pojašnjen ispitanicima/bolesnicima. Svaki ispitanik potpisao je obrazac pristanka informirane osobe za sudjelovanje u istraživanju prije početka istog. Istraživanje je registrirano na ClinicalTrials.gov (NCT02767713). Po dizajnu prvi dio istraživanja je randomizirana kontrolirana intervencijska studija, dok je drugi dio istraživanja prospektivna kohortna studija.

U istraživanje su uključeni ispitanici oba spola u dobi od 40 do 85 godina predviđeni za elektivni kardiokirurški zahvat; CABG-a, kirurgiju srčanog zalistka, te kombinirani zahvat (CABG i kirurgija zalistka), s i bez uporabe CPB-a. Način rada (s ili bez uporabe CPB-a) i tip kirurgije ovisio je o odluci kardiokirurga. Kriteriji isključenja iz istraživanja su: neurodegenerativna bolest; degenerativna demencija; cerebrovaskularni incident u posljednje tri godine; psihijatrijska bolest; nemogućnost rješavanja neurokognitivnih testova zbog smetnji vida, sluha, govora ili motoričkog deficita; izvršeno neurokognitivno testiranje u posljednjih godinu dana; stenoza karotidne arterije (jednostrana ili obostrana stenoza $\geq 70\%$ utvrđena „Color-Dopplerom“); prijašnja kardiokirurška ili operacija karotidnih arterija; infarkt miokarda u posljednjih šest mjeseci; EFLK-e $< 35\%$ (UZV, Simpsonova metoda); prijeoperacijski izračunat EuroScore ≥ 6 bodova; jetrena bolest (aspartat transaminaza, alanin transaminaza ili bilirubin $> 1.5x$ u odnosu na gornju referentnu vrijednost); bubrežna insuficijencija (kreatinin $> 150 \mu\text{mol/L}$ ili urea $> 18 \text{ mmol/L}$); nekontrolirana šećerna bolest (postprandijalna glukoza $> 11.1 \text{ mmol/L}$ ili HbA1c $> 9\%$); bolest nadbubrežne žlijezde; kortikosteroidna terapija dulja od sedam dana u posljednjih godinu dana; alkoholna ($> 20 \text{ g}$ dnevno ili $> 150 \text{ g}$ tjedno) ili druga ovisnost; nezavršena osnovna škola; prijeoperacijski rezultat MMSE < 26 bodova; prijeoperacijski > 19 bodova na Beckovom inventaru depresije; prijeoperacijska vrijednost CRP-a $> 5 \text{ mg/L}$; prijeoperacijska vrijednost leukocita < 4 ili $> 10 \times 10^9/\text{L}$; te perioperacijski moždani udar. Ako za vrijeme kardijalnog zahvata dođe do potrebe za promjenom načina rada (potrebe za primjenom CPB-a), primjenom duboke hipotermije i cirkulacijskog aresta, intraaortalne balon pumpe ili izvantjelesne membranske oksigenacije, ventilacijom samo jednog pluća ili korištenja $\text{FiO}_2 \geq 50\%$, te u slučaju potrebe za reoperacijom ili liječenja kortikosteroidima, ispitanik se isključuje iz istraživanja.

3.2. Postupci

3.2.1. Randomizacija i uključivanje ispitanika

U prvom dijelu istraživanja ispitanici su randomizirani (1:1) u dvije skupine (intervencijska i kontrolna skupina), tj. da prime jednokratno intravenski bolus (0.1 mg/kg) deksametazona (Dexamethason®, Krka,

Novo Mesto, Slovenija) ili isti volumen placeba (NaCl 0.9%, B. Braun, Melsungen AG, Njemačka) 10 sati pred zahvat. Deksametazonsku skupinu je činilo 85 ispitanika, a kontrolnu skupinu 84 ispitanika. Redosljed uvrštavanja u pojedinu skupinu utvrđen je generatorom slučajnih brojeva. Lijekovi su pripremljeni u blokovima koji su numerirani računalnom-randomizacijom, a čini ih pet jednakih posudica koje sadrže vizualno jednaku otopinu 4 mg/mL ili deksametazona ili placeba. Injekcije s lijekovima je pripremila i aplicirala medicinska sestra koja ne sudjeluje u liječenju ispitanika koji su uključeni u istraživanje. Ispitanici, liječnici, neuropsiholog, biokemičari i ostalo medicinsko osoblje koje sudjeluje u skrbi ispitanika, te istraživači ne znaju kojoj je skupini ispitanik randomizacijom pripao. U drugi dio istraživanja uključeni su ispitanici iz prvog dijela istraživanja koji su randomizacijom pripali kontrolnoj skupini, te je potom zbog postizanja zadovoljavajuće veličine uzorka uključeno novih 44 ispitanika u istraživanje, čime je isključen moguć utjecaj prijeoperacijske primjene deksametazona na poslijeoperacijske vrijednosti kortizola.

3.2.2. Baterija neurokognitivnih testova

Sukladno konsenzusu iz 1994. godine o procjeni neurobiheviornalnih osobitosti nakon kardiokirurškog zahvata ²⁹⁷ selekcionirani su neurokognitivni testovi uzimajući u obzir sljedeće smjernice. S obzirom na multifokalnu prirodu potencijalnih lezija, u neurokognitivnoj procjeni nema pojedinačnog testa koji bi detektirao kognitivni poremećaj, već se nastoji koristiti više kraćih, ali zadovoljavajuće osjetljivih mjernih instrumenata koji zadiru u više kognitivnih funkcija. U skladu s navedenim, testna baterija obuhvaća mjerenje sljedećih neurokognitivnih funkcija: psihomotoričku brzinu i vizuomotornu koordinaciju, koncentraciju, pažnju, kratkoročno i srednjoročno pamćenje te aspekte izvršnih funkcija. MMSE je mjera općeg kognitivnog statusa i koristi se u svrhu procjene globalnih kognitivnih oštećenja. Obuhvaća 30 zadataka kojima se ispituje: vremenska i prostorna orijentacija, neposredno pamćenje, pažnja, odgođeno prisjećanje, razumijevanje jezika i vidno prostorna orijentacija (imenovanje predmeta, ponavljanje, izvođenje ciljanih radnji, čitanje, pisanje i precrtavanje). Od ukupno mogućih 30 bodova na testu, prag za identifikaciju kognitivnih oštećenja smatra se 25 bodova ³²⁵. Rey auditory verbal learning test (RAVLT) namijenjen je za ispitivanje sposobnosti učenja i kratkoročnog verbalnog pamćenja. U ovom istraživanju primijenjena je lista od 15 riječi u svakom testiranju (prijeoperacijski i poslijeoperacijski). Ispitanik uči listu riječi kroz pet pokušaja. Registrira se broj točno reproduciranih riječi nakon svakog čitanja. Pokazatelj efikasnosti je krivulja učenja tj. povećanje broja reproduciranih riječi tijekom ponavljanja i zbroj ukupno reproduciranih riječi tijekom pet ponavljanja. Odgođeno dosjećanje liste riječi ispituje se nakon 30 minuta ²⁹⁵. Za procjenu funkcije kratkoročnog pamćenja koristi se Wechslerova skala pamćenja koja mjeri modalitet vizualnog kratkoročnog pamćenja. Test se sastoji od tri crteža s likovima koje ispitanik, nakon što ih promatra deset sekundi reproducira po sjećanju. Maksimalna vrijednost testa je 14 bodova ³²⁶. Za procjenu funkcije kratkoročnog pamćenja koristi se i subtest iz Wechslerova II testa inteligencije koji se temelji na upamćivanju brojeva. Test se sastoji iz dva dijela. U prvom dijelu testa ispitanik ima zadatak da niz brojeva upamti i ponovi. Početna duljina niza je tri znamenke, a svaki sljedeći niz je za jednu znamenku dulji. Testiranje se prekida onog trenutka kada ispitanik dva puta za redom ne uspije ponoviti niz iste dužine. Rezultat je broj znamenki u najdužem reproduciranom nizu. U

drugom dijelu testa ispitanik ima zadatak da niz brojeva reproducira obrnutim redoslijedom (unatrag), gdje se početna duljina niza sastoji od dvije znamenke ³²⁷. Trail Making Test A (TMT A) koriste se za procjenu psihomotoričke brzine, koncentracije i pažnje, a zahtijeva vizualno i prostorno skeniranje, identifikaciju i produženu pažnju. Izvodi se tako da ispitanik što brže olovkom poveže brojeve od 1 do 25 koji se nalaze unutar nasumice raspoređenih krugova ³²⁸. Symbol Digit Modalities Test (SDMT, test zamjene simbola brojevima) koristi se za mjerenje brzine obrade novih podataka. Zadatak je ispitanika upisivanje brojeva koji prema određenom ključu odgovaraju određenom simbolu (geometrijski oblik). Mjera uratka je broj ispravnih odgovora u 90 sekundi ³²⁹. PsychE (engl. psychomotor evaluation), odnosno subtest simple reaction time je računalni program za procjenu psihomotoričke brzine, s zanemarivim utjecajem učinka učenja. Izvodi se na istom prijenosnom računalu u Windows XP (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Sjedinjene Američke države) operativnom sustavu. Test sadrži uputu i primjer za vježbu. Ispitanik drži kažiprst dominantne ruke na razmaknici, te se u randomiziranom intervalu od 1 do 10 sekundi nasumično na zaslonu pojavljuje ikona u obliku sunca, te ispitanik mora što brže kažiprstom pritisnuti numeričku tipku 4 na tipkovnici. Broj točnih i netočnih odgovora se bilježi, a za točne odgovore vrijeme potrebno za reakciju također se bilježi ³³⁰. Svi uporabljeni testovi, osim TMT A, imaju paralelnu formu. Sukladno naravi testa, korištene su validirane hrvatske inačice testova. Uporabljeni su svi testovi, ali u prvom dijelu istraživanja TMT A nije uvršten u definiranje POKP-a. Za utvrđivanje prijeoperacijski prisutne depresije koja predstavlja kriterij neuključivanja u ovu studiju koristila se hrvatska verzija Beckovog inventara depresije - drugo izdanje ³³¹. Beckov inventar depresije sadrži 21 česticu pomoću kojih se procjenjuje težina depresije kod odraslih osoba i adolescenata. Od ispitanika se traži da za svaku česticu izabere jedan od ponuđenih odgovora koji se odnosi na vlastito osjećanje i ponašanje u posljednja dva tjedna, uključujući i trenutak ispitivanja. Odgovori se boduju na skali od 4 stupnja (od 0 do 3). Rezultat u rasponu od 0 do 13 bodova upućuje na odsutstvo, odnosno minimalnu razinu depresije; od 14 do 19 smatra se blagom depresijom; od 20 do 28 umjerenom, dok su rezultati iznad 29 bodova u kategoriji teške depresije. Koeficijent pouzdanosti (Cronbach alfa) iznosi 0.92 za nehospitalizirane bolesnike u psihijatrijskom uzorku i 0.93 za neklinički uzorak ³³². Neurokognitivna i psihološka testiranja provodila je uvijek ista, odgovarajuće educirana i uvježbana osoba - neuropsiholog, djelatnik Klinike za neurologiju KBC-a Split koja nije imala uvid u podatak u koju je skupinu randomizacijom ispitanik uvršten. Testiranja su provedena dva dana pred zahvat te šesti poslijeoperacijski dan kada se sa sigurnošću mogao isključiti utjecaj sedativa i analgetika koje su ispitanici primali najdulje prva dva poslijeoperacijska dana na nalaz neurokognitivnog testa. Također, testiranja su provedena uvijek u isto doba dana (u 10:00 sati) da se izbjegne moguć utjecaj bioritma, u istoj tihoj prostoriji Zavoda za kardiokirurgiju, gdje se nalaze samo ispitanik i ispitivač, istim redoslijedom primjene testova, u trajanju oko 40 minuta.

3.2.3. Laboratorijska uzorkovanja

3.2.3.1. Uzorkovanje CRP-a

Vrijednost CRP-a kod svih bolesnika određena je jutro pred operaciju (u 8:00 sati), 12 sati od operacije, te prva tri poslijeoperacijska jutra (u 8:00 sati). Wener i sur. su utvrdili kako je gornja granična vrijednost CRP-a dobivena izračunavanjem 95. percentila na uzorku od 22 000 zdravih pojedinaca uzevši u obzir dob, spol, rasu i etničku pripadnost 9.5 mg/L kod muškaraca, odnosno 13.9 mg/L kod žena³³³. Referentna vrijednost Zavoda za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Split je do 5 mg/L.

3.2.3.2. Uzorkovanje S100 β proteina

Vrijednost S100 β kod bolesnika prijeoperacijski nije određivana, s obzirom da su Wiesmann i sur. na uzorku od 200 zdravih pojedinaca u dobi od 18 do 65 godina utvrdili kako je medijan S100 β u serumu 0.052 μ g/L. Također su pokazali kako je koncentracija S100 β neznatno viša kod muškaraca, te da starenjem neznatno opada, bez statističke značajnosti u oba slučaja³³⁴. Kod bolesnika podvrgnutih kardijalnom zahvatu s uporabom CPB-a vrijednost S100 β je određena nakon šest i 30 sati od završetka CPB-a. Kod bolesnika podvrgnutih zahvatu na „kucajućem srcu“ vrijednost S100 β je određena nakon tri sata od završetka zahvata.

3.2.3.3. Uzorkovanje kortizola

Vrijednost kortizola kod svih bolesnika određena je jutro pred operaciju (u 8:00 sati), prvi poslijeoperacijski dan u tri vremenske točke (u 8:00, 16:00 i 24:00 sata), treće i peto poslijeoperacijsko jutro (u 8:00 sati). Debono i sur. su utvrdili prateći fiziološki 24-satni cirkadijani ritam kortizola na uzorku od 33 zdravih pojedinaca kako je najviša vrijednost kortizola u 8:32 minute s medijanom 428 nmol/L (raspon vrijednosti 323 do 568 nmol/L), da je u 16:00 sati medijan kortizola 182 nmol/L, te da je najniža vrijednost kortizola u 00:18 minuta s medijanom 55 nmol/L (raspon vrijednosti 41 do 69 nmol/L)³³⁵. Granične vrijednosti kortizola u serumu, plazmi, urinu ili slini ovise o metodi kojom se mjeri koncentracija, te se ispravne referentne vrijednosti razlikuju između metoda i laboratorija³³⁶. Referentne serumske vrijednosti kortizola Zavoda za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Split, između 7:00 i 10:00 sati su 171 do 536 nmol/L, između 16:00 i 18:00 sati su 64 do 327 nmol/L, dok za 24:00 sata nisu poznate.

3.2.3.4. Ostala uzorkovanja

Vrijednosti leukocita, hematokrita, albumina, glukoze, kreatinina i elektrolita uz ostale rutinske pretrage kod svih bolesnika određene su jutro pred operaciju (u 8:00 sati), jedan, četiri i 12 sati od operacije, te svako sljedeće jutro (u 8:00 sati) prvih šest dana od operacije.

3.2.3.5. Laboratorijska obrada uzoraka

Pri svakom uzorkovanju uzeto je 5 mL krvi u epruvetu s gelom za određivanje vrijednosti CRP-a, S100 β , kortizola i biokemije, te 3 mL krvi u epruvetu s antikoagulansom K-EDTA za određivanje kompletne krvne slike. Krv se centrifugirala 15 minuta na 3 500 okretaja pri sobnoj temperaturi u centrifugi (Z 400, Hermle Labortechnik GmbH, Wehingen, Njemačka), te se iz dobivenog seruma odredila vrijednost CRP-

a, S100 β , kortizola i biokemije, dok se iz pune krvi odredila kompletna krvna slika. Vrijednost CRP-a je određena imunoturbidimetrijskom metodom na analizatoru (AU 680, Beckman Coulter GmbH, Brea, California, Sjedinjene Američke države). Kada se uzorak pomiješa s Tris puferom (pH 7.5) i antiserumskom otopinom (kozja anti-CRP protutijela, NaCl, polietilen glikol 6000), CRP reagira specifično s anti-humanim CRP protutijelima kako bi proizveo netopljive agregate. Absorbancija ovih agregata je proporcionalna s koncentracijom CRP-a u uzorku. Osjetljivost testa za CRP je 0.1 mg/mL, „intra-assay“ koeficijent varijacije je 1 do 2.8%, a „inter-assay“ koeficijent varijacije je 1.3 do 6%. Vrijednost S100 β je određena elektrokemiluminiscentno-imunom metodom na analizatoru (Cobas 601, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka). Metoda se temelji na tzv. „sandwich“ principu pri čemu dolazi do kompeticijskog vezanja između biotin-vezanih protutijela i rutenijevog kompleksa obilježenog S100 β . Najniža koncentracija S100 β koju test može izmjeriti je 0.005 μ g/L. Vrijednost kortizola je određena elektrokemiluminiscentno-imunom metodom na analizatoru (Cobas 601). Metoda se temelji na kompeticijskom vezanju između biotin-vezanih protutijela i rutenijevog kompleksa obilježenog kortizolom. Osjetljivost testa je 0.17 μ g/100 mL, koeficijent varijacije istih uzoraka unutar jednog kita (engl. intra-assay) je 6%, a među istim kitovima (engl. inter-assay) 8%. Biokemijske pretrage izvršene su standardnim metodama na analizatoru (AU 680). Kompletna krvna slika je određena optičkim mjerenjem na hematološkom analizatoru (Advia 2120i, Siemens AG, Erlangen, Njemačka).

3.2.4. Prijeoperacijska obrada bolesnika

Svi bolesnici su prijeoperacijski imali nalaz UZV-a srca i vratnih žila, nalaz koronarografije, rendgenski nalaz pluća i rutinskih laboratorijskih pretraga (hematologija, biokemija i analiza urina). Bolesnici su zaprimljeni u bolnicu tri dana pred zahvat i otpušteni sedmi poslijeoperacijski dan ukoliko nisu nastale komplikacije. Uz anamnezu, kod svakog bolesnika bilježio se i podatak o dobi, spolu, tjelesnoj visini i težini, stupnju obrazovanja, pušenju, prethodnoj općoj anesteziji, hipertenziji, šećernoj bolesti i tipu, hiperlipidemiji, aterosklerozi karotidnih arterija, perifernoj arterijskoj bolesti, fibrilaciji atriya, infarktu miokarda, prijeoperacijskoj EFLK-e i EuroScore. Obrazovanje je definirano kao: osnovna stručna sprema, srednja stručna sprema i viša/visoka stručna sprema. Hipertenzija je definirana kao krvni tlak iznad 160/95 mmHg i/ili od ranije poznata hipertenzija, na antihipertenzivnoj terapiji ³³⁷. Šećerna bolest tip II je definirana kao vrijednost glukoze natašte iznad 7 mmol/L i/ili od ranije poznat dijabetes, na terapiji peroralnim hipoglikemicima ³³⁷. Hiperlipidemija je definirana vrijednostima ukupnog kolesterola \geq 5.7 mmol/L ili trigliceridima \geq 1.7 mmol/L ³³⁸. Periferna arterijska bolest je definirana po „ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with PAD“ i „TASC-II PAD“ smjernicama, gdje je kronična ishemija ekstremiteta definirana III i IV stupnjem klasifikacije po Fontaineu (bol u mirovanju i noću, nekroza i gangrena) ³³⁹. Fibrilacija atriya je definirana kao od ranije dokumentirana fibrilacija atriya i/ili kao novootkrivena tzv. tiha fibrilacija atriya, tijekom pripreme bolesnika za zahvat. Elektrokardiografski (EKG) nalaz fibrilacije atriya je apsolutno iregularni RR interval bez P vala, u dovoljnom trajanju da ga zabilježi 12-kanalni EKG, odnosno u trajanju od najmanje 30 sekundi na EKG traci ³⁴⁰. Infarkt miokarda je definiran kao od ranije dokumentiran infarkt miokarda i/ili kao preboljeli infarkt miokarda otkriven tijekom pripreme bolesnika za zahvat po najmanje jednom od sljedećih kriterija; novonastali Q zubac na

EKG-u s ili bez kliničkih simptoma, UZV-čni prikaz novootkrivenog defekta u vijabilnosti miokarda s dijelom stijenke koja je stanjena i slabo se kontrahira, te po patoanatomskom nalazu ožiljka od infarkta miokarda³⁴¹. Bolesnici s novootkrivenim preboljelim infarktom miokarda zbog nemogućnosti utvrđivanja vremenskog trenutka njegovog nastanka nisu uključeni u istraživanje. EuroScore je izračunat za sve bolesnike prilikom prijema u bolnicu. EuroScore je jednostavan i objektivan bodovni sustav za procjenu rizika kardiokirurškog zahvata, uzimajući u obzir dob, spol, komorbiditet i perioperacijske čimbenike rizika. Bolesnici s prijeoperacijski izračunatim EuroScorom ≥ 6 bodova pripadaju skupini visoko rizičnih, stoga nisu uključeni u istraživanje³⁴².

3.2.5. Perioperacijski tijek

3.2.5.1. Premedikacija i priprema bolesnika za zahvat

Svi bolesnici su premedicirani s 0.025 do 0.05 mg/kg diazepama peroralno (Normabel® tablete 2 mg, Belupo, Koprivnica, Hrvatska ili Normabel® tablete 5 mg ovisno o tjelesnoj težini) večer pred operaciju, te na jutro operacije s 0.025 do 0.05 mg/kg diazepama peroralno i 0.05 do 0.1 mg/kg (s ograničenjem od 10 mg kao najvišom dozom) morfija (Morfinklorid Alkaloid®, Alkaloid AD, Skopje, Makedonija) intramuskularno. Kardijalni lijekovi dugog djelovanja (ACE inhibitori) ukinuti su 24 sata prije početka zahvata. Ostali lijekovi primjenjeni su dva sata, a jutarnja premedikacija 30 minuta prije početka zahvata. Kirurški zahvat u svih bolesnika započeo je u 8:00 sati. Prije uvoda u anesteziju postavljen je arterijski kateter (Arrow International Inc., Reading, Pennsylvania, Sjedinjene Američke države) u radijalnu i/ili femoralnu arteriju za invazivno praćenje arterijskog tlaka, a nakon uvoda u anesteziju Seldingerovom tehnikom kroz desnu unutarnju jugularnu venu, srednjim pristupom uveden je termodilucijski 5-lumenski Swan-Ganz kateter (Edwards Lifesciences Corp., Irvine, California, Sjedinjene Američke države) te 4-lumenski centralni venski kateter (Arrow International Inc.) za praćenje tlakova plućne arterije i desne pretkljetke. Komorice (Peter von Berg, Kirchseeon, Njemačka) su nulirane na razini lijeve pretkljetke. Intraoperacijski monitoring se očitavao na monitoru (Infinity Delta XY, Dräger, Lübeck, Njemačka), a sastojao se od kontinuiranog praćenja 2-kanalnog EKG-a te parametara hemodinamike pomoću arterijskog katetera, Swan-Ganz katetera i centralnog venskog katetera, kontinuiranog praćenja saturacije arterijske krvi kisikom pomoću puls oksimetra te drugih parametara ventilacije dobivenih putem aparata za mehaničku ventilaciju, praćenja temperature plućne cirkulacije, praćenja dubine anestezije bispektralnim indeksom (BIS™ sensor XP, Aspect Medical System Inc., Newton, Massachusetts, Sjedinjene Američke države) očitavane na monitoru (Bis A-2000 XP Platform, Aspect Medical System Inc.), praćenja pokretljivosti stijenke miokarda, funkcionalnosti zalistaka i prisutnosti zraka u klijetkama transezofagijskim UZV-om (Philips HD 11 XE, Philips Healthcare, Best, Nizozemska) i praćenja satne diureze. Podatak o najnižoj BIS vrijednosti za vrijeme operacije zabilježen je kada je nepromijenjen trajao najmanje 15 sekundi i u odsutstvu svih čimbenika koji bi ga mogli remetiti. Podatak o BIS vrijednosti na monitoru se osvježava svake dvije sekunde³⁴³.

3.2.5.2. Uvod i održavanje anestezije

Bolesnici su uvedeni u anesteziju primjenom 5 do 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ fentanila (Fentanyl®, Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgija), 0.05 do 0.1 mg/kg midazolama (Dormicum®, F. Hoffman-La Roche Ltd., Basel, Švicarska) i 0.1 do 0.2 mg/kg vekuronija (Norcuron®, Schering-Plough, Saint Charles, Francuska). Etomidat nije korišten zbog njegovog suprimirajućeg djelovanja na nadbubrežnu žlijezdu i sekreciju kortizola ²⁰⁹. Nakon endotrahealne intubacije bolesnici su priključeni na mehaničku ventilaciju (Primus, Dräger), volumno kontroliranu, uz volumen udisaja 7 do 10 mL/kg , frekvenciju disanja 10 do 12 u minuti i PEEP 3 do 5 $\text{cm H}_2\text{O}$. Anestezija je održavana s fentanilom (10 do 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$), midazolamom (0.05 do 0.1 mg/kg), vekuronijem (0.01 do 0.02 mg/kg), 0.5 do 2.5% sevofluranom (Sevorane®, Abbott Laboratories S.A., Queenborough, Velika Britanija) i 50% kisik/zrak. Minimalna alveolarna koncentracija je održavana između 1 do 1.3. Dodatne doze fentanila i vekuronija za vrijeme operacije anesteziolog je davao prema potrebi. Uz kontrolu bispektralnog indeksa dubina anestezije tijekom operacije nastojala se održati u rasponu BIS vrijednosti između 40 do 55. Brzodjelujući humani inzulin (Actrapid® Penfill® 100 IU/mL, Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danska) je davan ukoliko se intraoperacijska vrijednost glukoze povisila iznad 11 mmol/L . Za vazopresor izbora određen je noradrenalin (Norepinephrine, Sanofi-Aventis S.p.A., Scoppito, Italija), dok u slučaju potrebe za inotropnom potporom prvo se primjenjivao dobutamin (Dobutamin Panpharma®, Rotexmedica GmbH, Trittau, Njemačka) u rasponu doze od 2 do 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Kirurški pristup u svim zahvatima izveden je kroz medijanu sternotomiju. Vrsta zalistka i tehnika šivanja ovisila je o odluci kardiokirurga i želji bolesnika. Vena safena, unutarnja mamarna ili radijalna arterija su korištene kao prenosnice ukoliko je bilo potrebno. Kada je bio potreban pristup stražnjoj koronarnoj arteriji, sukcijom se odizalo srce.

3.2.5.3. Zahvat s uporabom CPB-a

Za vrijeme CPB-a anestezija je održavana fentanilom u dozi od 0.01 do 0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ i midazolamom u dozi od 0.05 do 0.1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$. Prije uporabe CPB-a bolesnici su intravenski primili 1.5 mg/kg heparina (Heparin Belupo® 25 000 IU, Fisiopharma S.r.l., Salerno, Italija) i postiglo se aktivno vrijeme zgrušavanja krvi (ACT) > 280 sekundi za heparinizirani set. Dodatne doze heparina su primjenjene za vrijeme CPB-a ako je ACT postao < 280 sekundi. Nakon zagrijavanja i odvajanja od CPB-a heparin je neutraliziran s ekvivalentnom dozom protamin-sulfata (Protamin IpeX® 1000, Meda Pharma GmbH, Wangen-Brüttisellen, Švicarska). Primjenjena je alfa-stat tehnika. Izvantjelesni krvotok je proveden primjenom nepulsativne roler pumpe (Terumo® Advanced Perfusion System 1, Terumo Europe N.V., Eschborn, Njemačka) i integriranog membranskog oksigenatora (Medtronic Affinity Trillium®, Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, Sjedinjene Američke države). Održavan je kontinuirani protok od 2.4 $\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$. CPB se punio s 1 500 mL Ringer-acetata (Ringer's acetate, B. Braun) i 250 mL 20% manitola (Manit 20%, Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Zagreb, Hrvatska) u svrhu održavanja hematokrita između 25 do 30%. Kardiotomijski sukcijski sistem je korišten za vraćanje krvi u sustav izvantjelesnog krvotoka. Koncentrat eritrocita je transfudiran ukoliko se vrijednost hematokrita spustila ispod 20% za vrijeme CPB-a, odnosno ispod 25% nakon odvajanja od CPB-a, ili u slučajevima kada je krvarenje postalo ekscesivno. Za vrijeme CPB-a održavana je normotermija (35.5 do 36.5°C) ili spontana

hipotermija (do 32°C) s praćenjem acidobaznog statusa. Vazopresor noradrenalin je korišten za održavanje SAT-a između 70 do 80 mmHg prije i poslije CPB-a, odnosno između 60 do 80 mmHg tijekom CPB-a. Prema potrebi davan je brzinom od 0.05 do 1 µg/kg/min. PaCO₂ je održavan između 33 do 40 mmHg, a parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi između 150 do 188 mmHg, neovisno o tjelesnoj temperaturi, te su plinovi u arterijskoj krvi mjereni svakih 15 do 30 minuta. Primjenjena je tehnika jednokratno postavljene aortalne kleme („single clamp“ tehnika). Za vrijeme ishemije srca (postavljene aortalne kleme) korištena je krvna kardioplegija u omjeru 4 : 1 = krv : kardioplegijska otopina (Cardioplex®, Bichsel Laboratory, Interlaken, Švicarska). U kardioplegijsku otopinu za indukciju (420 mL) dodato je 10 mL trometamol citrata (Trometamol citrate®, Bichsel Laboratory). U kardioplegijsku otopinu za reinfuziju (810 mL) dodato je 20 mL trometamol citrata. Obje otopine imaju pH vrijednost 9. Hladna indukcija trajala je 4 minute uz protok od 300 mL/min i tlak od 100 do 150 mmHg. Hladna reinfuzija ponavljana je svakih 15 minuta u trajanju od 2 minute. Primjenjena je retrogradna kardioplegija.

3.2.5.4. Zahvat na „kucajućem srcu“

Primjenom heparina (1.5 mg/kg intravenski) postignut je ACT > 280 sekundi korištenjem hepariniziranog seta. Dodatne doze heparina su primjenjene intraoperacijski ako je ACT postao < 280 sekundi. Heparin je neutraliziran s 1.5 mg protamin-sulfata na svakih 100 i.j. heparina. Distalnoj anastomozi je pristupljeno uz pomoć tkivnog stabilizatora (Octopus Device, Medtronic Inc.), a proksimalnoj anastomozi preko aorte jednostranom klemom. SAT je održavan iznad 70 mmHg namještanjem stola u Trendelenburgov položaj za 10 do 20° i/ili korištenjem noradrenalina. Intravaskularne nadoknade volumena vršene su s kristaloidima i koloidima (HAES-steril® 6%, B. Braun) u svrhu održavanja vršnog plućnog kapilarnog tlaka između 8 do 16 mmHg, ovisno o početnim vrijednostima. Koncentrat eritrocita je transfudiran ako se hemoglobin spustio ispod 80 g/L. Centralna temperatura mjerena plućnim arterijskim kateterom održavana je blizu normotermije (između 36 do 37°C) pomoću grijača (Sterile Cardiac Blanket Model 630, 3M Center, St. Paul, Minnesota, Sjedinjene Američke države).

3.2.5.5. Intraoperacijska mjerenja

Tijekom operacije praćeni su sljedeći parametri: tip kirurgije i način rada, trajanje CPB-a i klemanja, najniža BIS vrijednost, najniža temperatura, najniži SAT, najniži hematokrit, davanje inzulina, vazopresora i inotropa, nadoknada krvi, indeks sistemske vaskularne rezistencije te trajanje kirurgije. Trajanje kirurgije je definirano od trenutka sternotomije do postavljanja posljednjeg kirurškog šava.

3.2.6. Poslijeoperacijski tijek

3.2.6.1. Poslijeoperacijsko zbrinjavanje

Nakon operacije svi bolesnici smješteni su u kardio JIL. Tijekom prijevoza iz operacijske dvorane u kardio JIL, mehanička ventilacija se vršila pomoću prijenosnog respiratora (Oxylog 3000, Dräger), te je volumno kontrolirana. U kardio JIL-u bolesnici su do trenutka ekstubacije na mehaničkoj ventilaciji

(Evita XL, Dräger), volumno kontroliranoj. Na prijemni dan dobili su sedaciju midazolamom u kontinuiranoj infuziji (0.075 do 0.2 mg/kg/h), te analgeziju 2.5 mg/kg tramalom (Tramadol Farmal®, Farmal, Ludbreg, Hrvatska) i 50 mg/kg analginom (Alkagin®, Alkaloid AD), a po potrebi i 0.1 do 0.2 mg/kg morfijom. Prvi poslijeoperacijski dan doza tramala i analgina umanjena je za trećinu, po potrebi dodan je morfij. Drugi poslijeoperacijski dan dat je analgin. Od prvog poslijeoperacijskog dana ukoliko su vrijednosti trombocita i koagulacije bile uredne, uključena je 100 mg x 1 acetilsalicilna kiselina peroralno (Aspirin protect®, Bayer Bitterfeld GmbH, OT Greppin, Njemačka) i 75 mg x 1 klopidogrel peroralno (Pigrel®, Jadran-Galenski laboratorij d.d., Rijeka, Hrvatska). Nadoknada volumena vršena je kristaloidima brzinom od 0.5 mL/kg/sek, po potrebi i koloidima. U kardio JIL-u kriterij za transfuziju krvi je hematokrit < 24% i hemoglobin < 80 g/L, za transfuziju svježe smrznute plazme protrombinsko vrijeme koje je 1.5x produženo u odnosu na referentnu vrijednost i praćeno diseminiranim krvarenjem, a za transfuziju koncentrata trombocita broj trombocita < 50 x 10⁹/L praćen diseminiranim krvarenjem³⁴⁴. Za prvi inotropni lijek izbora u poslijeoperacijskom razdoblju određen je dobutamin koji je primjenjen u dozi od 2 do 20 µg/kg/min, a korišten je i milrinon (Corotrope®, Sanofi-Aventis, Paris, Francuska), te levosimendan (Simdax TM, Orion Pharma, Espoo, Finska). Milrinon je dat u početnoj dozi od 50 mcg/kg tijekom deset minuta, uz dozu održavanja od 0.5 mcg/kg/min. Levosimendan je apliciran u početnoj dozi od 6 do 12 µg/kg tijekom deset minuta, uz dozu održavanja od 0.05 do 0.2 µg/kg/min.

3.2.6.2. Poslijeoperacijska mjerenja

U poslijeoperacijskom razdoblju bilježene su moguće komplikacije. SIRS je definiran prisutnošću dva ili više kriterija u prvih 48 sati od zahvata koja uključuju; tjelesnu temperaturu > 38°C ili < 36°C, frekvenciju srca > 90/min, frekvenciju disanja > 20/min ili PaCO₂ < 32 mmHg i broj leukocita > 12 x 10⁹/L ili < 4 x 10⁹/L^{345,346}. Tjelesna temperatura mjerena je aksilarno svaka dva sata. EKG je snimljen kod svih bolesnika prije operacije, odmah nakon dolaska u kardio JIL i svakog poslijeoperacijskog dana do trenutka otpusta iz bolnice. Moždani udar je definiran neurološkim deficitom u trajanju dužem od 24 sata s pogoršanjem neurološkog statusa (pogoršanje po Rankin skali za ≥ 1 bod) i znakovima novonastalog ishemijskog cerebralnog infarkta na kompjuteriziranoj tomografiji ili MR-i³⁴⁷. Poslijeoperacijsko krvarenje na drenove je bilježeno kroz prvih 12 sati od zahvata. Također je bilježeno trajanje mehaničke ventilacije, vrijeme do ekstubacije, trajanje intenzivnog liječenja, te hospitalizacije. Trajanje mehaničke ventilacije definirano je od trenutka prijema u kardio JIL do trenutka ekstubacije. Službujući anesteziolog je ekstubirao bolesnika kada se ispunio odgovarajući kriterij. Ekstubacijski kriterij je postizanje dobrog spontanog disanja uz potpunu reverziju mišićnog bloka, hemodinamska stabilnost bez znakova kirurškog krvarenja, normotermija i svjesnost, te uredan acidobazni status pri udisajnoj koncentraciji kisika od 0.3 ili manje³⁴⁸. Trajanje liječenja u kardio JIL-u definirano je od trenutka prijema u kardio JIL do trenutka otpusta na Zavod za kardiokirurgiju. Prije otpusta bolesnici su ekstubirani, stabilnih vitalnih parametara i bez inotropne potpore. Trenutak otpusta iz kardio JIL-a odredio je dežurni anesteziolog. Bolesnici su boravili na Zavodu za kardiokirurgiju do sedam dana nakon operacije, a potreba za produljenom hospitalizacijom bilježena je za svakog pojedinog bolesnika. Kriterij za otpust iz bolnice podrazumijevao

je stabilan srčani ritam, perifernu saturaciju kisikom $> 90\%$ na sobnom zraku, tjelesnu temperaturu $< 37^{\circ}\text{C}$ i dobro zacijeljenu ranu. Trenutak otpusta iz bolnice odredio je kardiokirurg.

3.3. Statistički postupci

Statističke analize provedene su korištenjem IBM SPSS inačice 24.0 (IBM Corp., Armonk, New York, Sjedinjene Američke Države) i statističkog paketa otvorenog koda RStudio (RStudio Inc., Boston, Massachusetts, Sjedinjene Američke Države). Deskriptivna (opisna) statistika kvantitativnih varijabli prikazana je standardnim pokazateljima kao što su aritmetička sredina, SD i interval pouzdanosti dok kod odstupanja od normalne raspodjele, varijable su izražene medijanom i rasponom. Kategorijske varijable prikazane su kao cijeli brojevi i postotci dok je t-test za nezavisne uzorke, Mann-Whitney U test i hi-kvadrat test korišten za provjeru značajnosti razlika i povezanosti dviju kategorijskih varijabli. Subanaliza kognitivnog ishoda uključujući i omjere rizika, provedena je, s obzirom na dob bolesnika (dvije skupine, graničnu vrijednost predstavlja srednja vrijednost dobi u uzorku), način rada (s ili bez uporabe CPB-a), trajanje CPB-a (graničnu vrijednost predstavlja srednja vrijednost trajanja CPB-a u uzorku), tip kirurgije (CABG u usporedbi s drugim tipovima) i trajanje mehaničke ventilacije u kardio JIL-u (graničnu vrijednost predstavlja srednja vrijednost trajanja mehaničke ventilacije u kardio JIL-u u uzorku) uporabom R paketa-Forest plot 1.5.1 iz Rmeta paketa korištenjem R sučelja RStudio. Varijable koje su primjenom univarijantne analize pokazale značajnu povezanost s pojavom POKP-a uvrštene su u multivarijantnu logističku regresijsku analizu (Enter metoda). Analiza kontinuiranih varijabli i moguće razlike u ponovljenim mjerenjima između dvije skupine ispitanika provedene su pomoću različitih GLM modela (engl. General Linear Model) mješovitog tipa analize varijance (engl. mixed-design ANOVA) i pripadajućih post-hoc testova. Leveneov test je korišten za testiranje homogenosti varijanci. S obzirom na prisutnost legitimnih, većinom umjereno povišenih odskočnika kortizola, izvršena je i senzitivna ANOVA s neuključivanjem istih. U prvom dijelu istraživanja promjene u učinkovitosti rješavanja zadataka u neurokognitivnim testovima procijenjene su pomoću Jacobson i Truax RCI i to za svakog ispitanika u deksametazonskoj i kontrolnoj skupini ^{238,319}. RCI je zbroj rezultata Z vrijednosti osam neurokognitivnih testova, te veći RCI označava uspješniji rezultat neurokognitivnog testiranja. Kriterij koji je uvriježen u literaturi za procjenu poslijeoperacijske kognitivne promjene, ako je RCI jednak ili manji od -1.96 i to u najmanje jednom testu, primjenjen je u prvom dijelu istraživanja ²³⁸. U drugom dijelu istraživanja prijeoperacijski i poslijeoperacijski rezultati devet neurokognitivnih varijabli prvo su pretvoreni u Z-skorove. Z-skorovi TMT A i simple reaction time potom su obrnuti, čime je uspješniji rezultat na neurokognitivnom testu uvijek označen višom vrijednosti. Zatim je izračunata razlika između poslijeoperacijske i prijeoperacijske vrijednosti Z-skorova. POKP u ispitanika je definiran kao smanjenje poslijeoperacijskog Z-skora jednako ili više od 1 SD-e u usporedbi s prijeoperacijskim Z-skorom na najmanje jednom primjenjenom testu ^{20,317}. Procjena značajnosti svih korištenih pokazatelja statističkih testova je odmjerena 95% razinom ($P < 0.05$) značajnosti P vrijednosti.

U prvom dijelu istraživanja pri izradi procjene veličine uzorka pomoću Pwr paketa unutar RStudio uzeta je u obzir očekivana razlika učestalosti POKP-a u intervencijskoj (s i bez uporabe CPB-a) i kontrolnoj

skupini (s i bez uporabe CPB-a), stoga je izračunata s ulaznim parametrima za 2 x 4 hi-kvadrat testa i stupnjem slobode 3. Očekivan je umjeren učinak deksametazona i zbog toga je namješten na 0.3. U skladu s učinkom (w) od 0.3, α od 0.05 i snagom istraživanja ($1-\beta$) od 0.90, bio je potreban uzorak veličine 157 ispitanika. Uzimajući u obzir osipanje uzorka na manje od 5% u trenutku otpusta iz bolnice^{19,98}, konačni uzorak je povećan na 169 ispitanika. U drugom dijelu istraživanja uzevši u obzir očekivanu učestalost POKP-a od 50%^{13,19,20} i umjerenu razliku (učinak od 0.23) u perioperacijskim vrijednostima kortizola između skupine bolesnika koja će razviti POKP-e i skupine bolesnika koja neće razviti POKP-e⁹⁸, koristeći 2 x 6 mješoviti tip ANOVE sa statističkom značajnošću od 0.05 i snagom istraživanja od 90%, bio je nužan uzorak veličine 118 ispitanika. Uzimajući u obzir osipanje uzorka na manje od 5% u trenutku otpusta iz bolnice^{19,98}, konačni uzorak je povećan na 125 ispitanika. G*Power 3.1.9.2 (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Njemačka) je korišten za procjenu veličine uzorka.

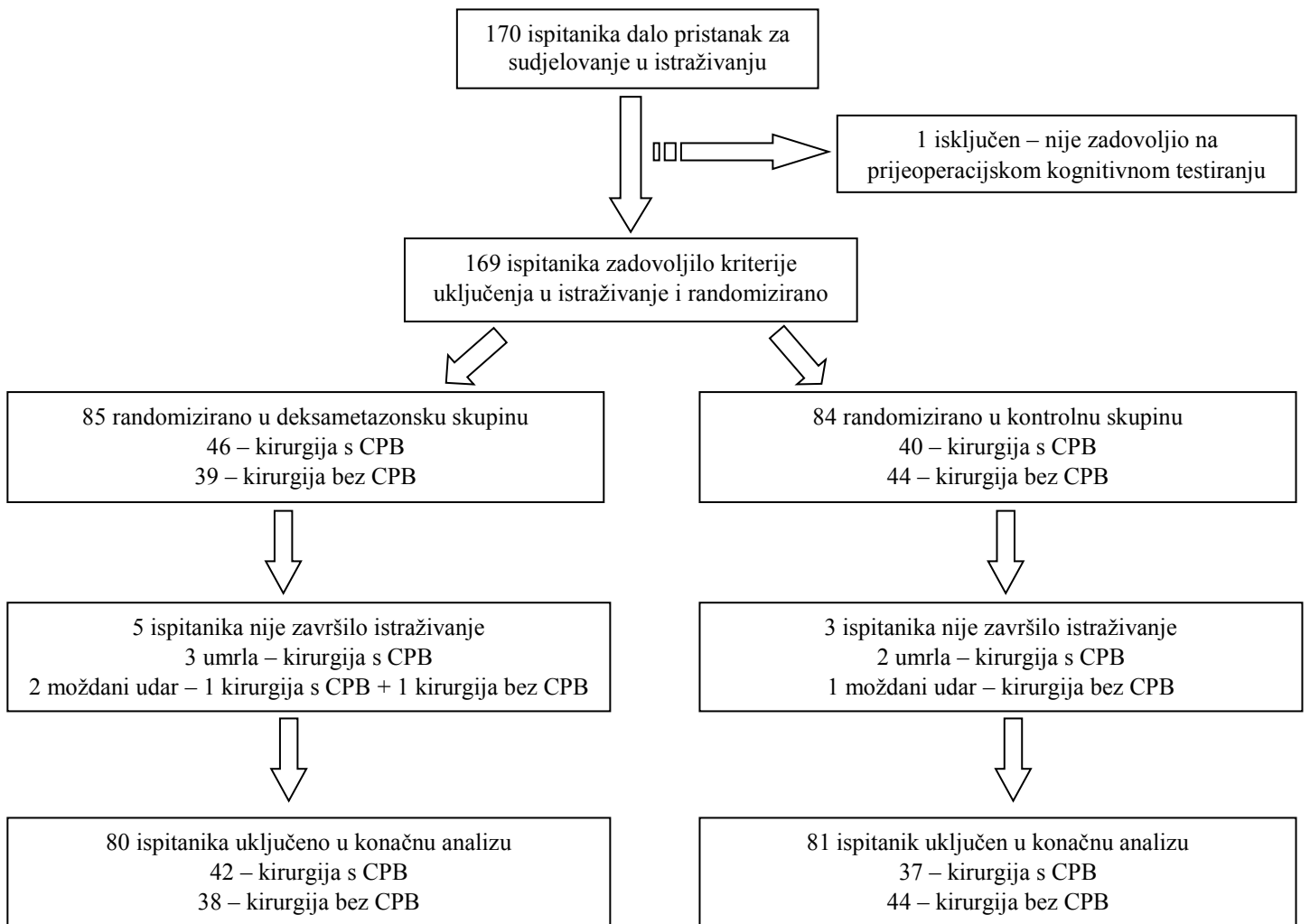
4. REZULTATI

4.1. ISTRAŽIVANJE 1 – Utjecaj prijeoperacijskog davanja deksametazona na stupanj upalnog odgovora, neurološkog oštećenja i učestalost ranih POKP-a nakon kardiokirurškog zahvata

U prvom dijelu istraživanja uključeno je i randomizirano 169 bolesnika predviđenih za elektivni kardiokirurški zahvat s i bez uporabe CPB-a. Rezultati su prikazani sukladno sljedećim ishodima istraživanja.

1. Učestalost POKP-a šesti poslijeoperacijski dan u deksametazonskoj i kontrolnoj skupini
2. Učestalost SIRS-a, serumske koncentracije CRP-a i serumske koncentracije S100 β proteina u deksametazonskoj i kontrolnoj skupini
3. Učestalost SIRS-a i serumske koncentracije CRP-a ovisno o uporabi CPB-a

Dijagram tijekom uključivanja bolesnika u istraživanje prikazan je na Slici 1. Tri bolesnika iz deksametazonske skupine i dva bolesnika iz kontrolne skupine umrli su u ranom poslijeoperacijskom razdoblju. Dva bolesnika iz deksametazonske skupine i jedan bolesnik iz kontrolne skupine doživio je moždani udar u perioperacijskom razdoblju. U konačnici, analiza je provedena na uzorku od 161 bolesnika. Demografske, kliničke, kirurške i poslijeoperacijske karakteristike bolesnika prikazane su u Tablici 1.

Slika 1. Dijagram tijeka uključivanja bolesnika u istraživanje

CPB, uporaba izvantjelesnog krvotoka

Tablica 1. Demografske, kliničke, kirurške i poslijeoperacijske karakteristike

	Deksametazonska skupina (n = 80)	Kontrolna skupina (n = 81)	P vrijednost
Demografske karakteristike			
Dob, godine	63.7 ± 9.0	64.2 ± 9.4	0.69
Muški spol	63 (78.8%)	64 (79.0%)	0.97
Tjelesna težina, kg	86.0 ± 11.9	86.0 ± 12.7	0.99
Tjelesna visina, cm	176.2 ± 9.0	176.4 ± 7.5	0.90
Osnovna stručna sprema	21 (26.2%)	13 (16.0%)	
Srednja stručna sprema	49 (61.3%)	51 (63.0%)	0.16
Visoka/viša stručna sprema	10 (12.5%)	17 (21.0%)	
Pušač	26 (32.5%)	22 (27.2%)	0.53
Kliničke karakteristike			
Opća anestezija	17 (21.3%)	20 (24.7%)	0.44
Hipertenzija	61 (76.3%)	58 (71.6%)	0.50
Šećerna bolest ovisna o inzulinu	4 (5.0%)	5 (6.2%)	0.32
Šećerna bolest neovisna o inzulinu	16 (20.0%)	24 (29.6%)	
Hiperlipidemija	63 (78.8%)	59 (72.8%)	0.38
Karotidna vaskularna bolest	46 (57.6%)	50 (61.7%)	0.40
Periferna vaskularna bolest	10 (12.5%)	8 (9.9%)	0.60
Fibrilacija atrija	16 (20.0%)	11 (13.6%)	0.28
Infarkt miokarda	35 (43.8%)	33 (40.7%)	0.70
EFLK, %	60.1 (11.8%)	61.0 (10.3%)	0.64
EuroScore	1.9 (0.9-2.9)	2.1 (1.0-3.2)	0.46
Kirurške karakteristike			
CABG	56 (70.0%)	52 (64.2%)	
Kirurgija zalistka	16 (20.0%)	18 (22.2%)	0.69
CABG i kirurgija zalistka	8 (10.0%)	11 (13.6%)	
Kirurgija s uporabom CPB-a	42 (52.5%)	37 (45.7%)	0.39
Trajanje CPB-a, min	93.2 ± 35.4	104.5 ± 34.5	0.16
Trajanje aortalne kleme, min	59.8 ± 22.0	67.8 ± 27.5	0.16
Najniži BIS	31.9 ± 7.6	30.3 ± 7.2	0.21
Najniža temperature, °C	34.4 ± 1.9	34.0 ± 2.7	0.27
Najniži SAT, mmHg	55.2 ± 8.8	56.7 ± 9.1	0.30
Najniži hematokrit, %	27.7 ± 6.2	28.4 ± 6.4	0.51
Davanje inzulina	7 (8.8%)	3 (3.7%)	0.19
Davanje vazopresora	42 (52.5%)	50 (61.7%)	0.24
Davanje inotropa	37 (46.3%)	41 (50.6%)	0.58

Tranfuzija krvi, mL	517.1 ± 522.3	560.3 ± 615.0	0.63
SVRi, dyne·sek/cm ⁵ ·m ²	1436.8 ± 477.8	1533.6 ± 507.0	0.22
Trajanje kirurgije, min	217.8 ± 60.1	227.7 ± 66.7	0.32
Poslijeoperacijske karakteristike			
Drenaža u prvih 12 h, mL	528.3 ± 659.3	436.2 ± 301.8	0.26
Trajanje m.v. u JIL-u, h	18.3 ± 11.4	20.1 ± 12.1	0.34
Vrijeme do ekstubacije, h	19.4 ± 12.5	21.3 ± 12.3	0.35
Trajanje JIL-a, h	51.5 ± 35.0	60.8 ± 33.4	0.09
Trajanje hospitalizacije, d	11.2 ± 4.0	11.3 ± 3.0	0.93

Podatci su prikazani kao brojevi (%), srednja vrijednost (standardna devijacija) ili medijan (interkvartilno raspršenje).

Opća anestezija ako je izvršena u posljednjih pet godina. SVRi vrijednost predstavlja indeks vrijednosti zabilježen na kraju kirurške procedure.

EFLK, ejekcijska frakcija lijeve klijetke (ultrazvučna vrijednost, Simpsonova metoda); EuroScore, Europski sustav procjene rizika kardiokirurškog zahvata; IQR, interkvartilno raspršenje; CABG, aortokoronarno premoštenje; CPB, uporaba izvantjelesnog krvotoka; BIS, bispektralni indeks; SAT, srednji arterijski tlak; SVRi, indeks sistemske vaskularne rezistencije; m.v., mehanička ventilacija; JIL, jedinica intenzivnog liječenja

4.1.1. Kognitivni ishod u prvom dijelu istraživanja

Devet od 80 bolesnika u deksametazonskoj skupini (11.3%) i 21 od 81 bolesnika u kontrolnoj skupini (25.9%), ispunilo je kriterij nastanka POKP-a šesti poslijeoperacijski dan. Izračunata razlika između skupina je statistički značajna (relativni rizik, 0.43; 95% interval pouzdanosti, 0.21 do 0.89; $P = 0.02$). Rezultati bolesnika na pojedinim neurokognitivnim testovima prikazani su u Tablici 2. Analiza baterije neurokognitivnih testova pokazala je statistički značajnu razliku MMSE skora, SDMT skora i simple reaction time između deksametazonske i kontrolne skupine. Šesti poslijeoperacijski dan, RCI iznosi 0.85 (SD 1.5) u deksametazonskoj skupini, odnosno 0.25 (SD 1.0) u kontrolnoj skupini ($P = 0.01$).

Tablica 2. Rezultati neurokognitivnih testova i RCI

Test	Varijabla	Deksametazonska skupina		Kontrolna skupina		P vrijednost
		Prijeoperacijski (n = 80)	POD 6 (n = 80)	Prijeoperacijski (n = 81)	POD 6 (n = 81)	
MMSE	Ukupan skor	28.1 ± 1.2	28.1 ± 1.4	28.3 ± 1.2	27.3 ± 1.4	< 0.001
RAVLT	Skor neposrednog pamćenje	40.4 ± 9.0	36.3 ± 9.4	41.4 ± 8.8	35.9 ± 10.7	0.27
RAVLT	Skor odgođenog pamćenja	7.2 ± 3.3	6.5 ± 9.2	7.4 ± 3.0	5.0 ± 3.1	0.12
Visual Memory Span	Ukupan skor	9.6 ± 3.8	9.1 ± 3.9	9.4 ± 3.4	8.5 ± 4.1	0.25
Digit Span	Unaprijed skor	7.0 ± 1.2	7.0 ± 1.2	6.9 ± 1.2	6.7 ± 1.4	0.27
Digit Span	Unatrag skor	4.9 ± 1.4	4.8 ± 1.6	5.0 ± 1.4	4.7 ± 1.6	0.15
SDMT	Ukupan skor	30.4 ± 11.7	28.3 ± 11.6	31.8 ± 10.6	27.1 ± 11.2	0.02
Simple reaction time	Ukupan skor	1307.7 ± 373.0	1398.2 ± 452.9	1297.4 ± 447.3	1515.0 ± 540.1	0.04
RCI			0.85 ± 1.5		0.25 ± 1.0	0.01

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost sa standardnom devijacijom.

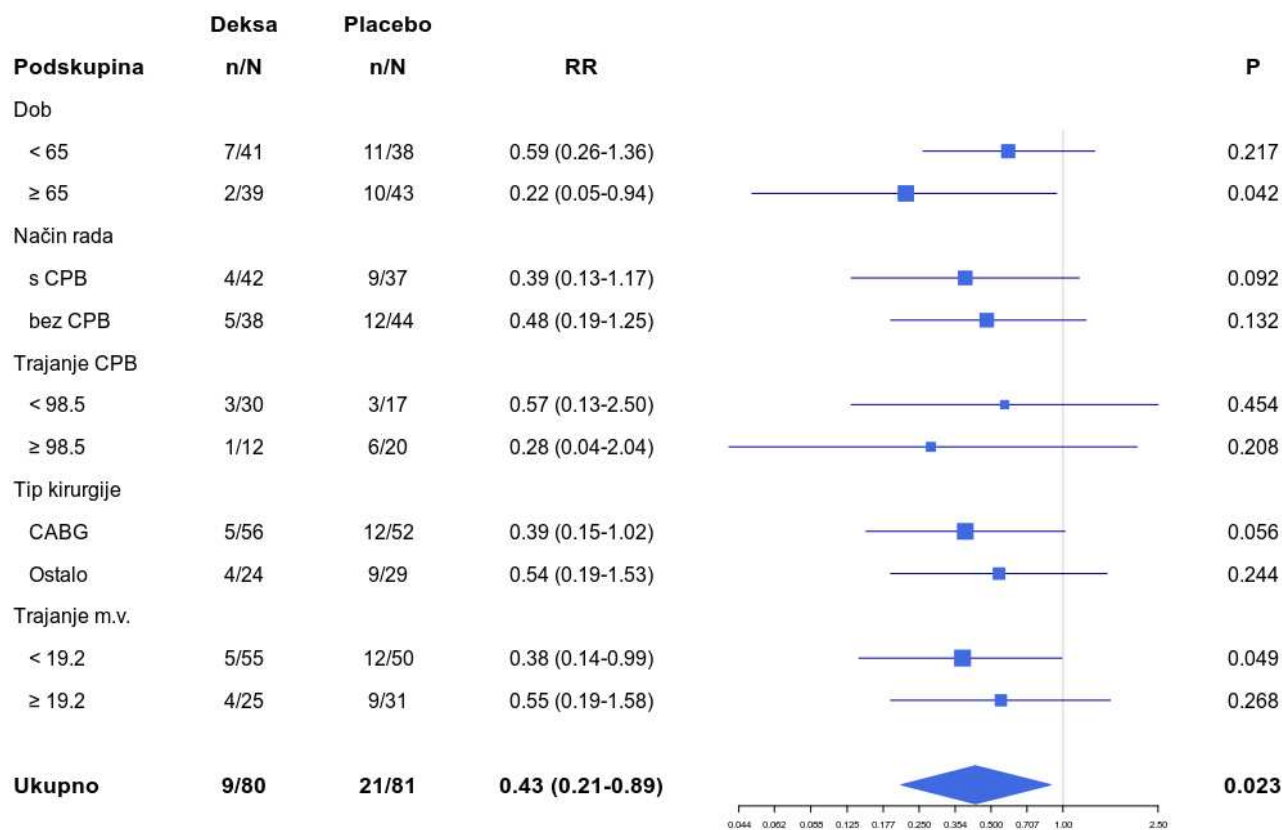
Veći rezultat označava uspješniji rezultat testa, izuzev simple reaction time, gdje kraće vrijeme označava uspješniji rezultat. RCI je zbroj Z-skorova svih testova. Veći RCI označava uspješniji rezultat.

POD 6, šesti poslijeoperacijski dan; MMSE, Mini Mental State Examination; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; RCI, Reliable Change Index

4.1.2. Analiza podskupina

Slika 2 prikazuje rezultate selekcioniranih podskupina bolesnika s obzirom na kognitivni ishod. Statistički značajan učinak deksametazona na učestalost POKP-a šesti poslijeoperacijski dan utvrđen je kod dvije podskupine bolesnika. Starija dob i kraće trajanje mehaničke ventilacije u kardio JIL-u povezano je sa značajno nižom učestalošću POKP-a u deksametazonskoj skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom.

Slika 2. Forest plot analize podskupina učinka deksametazona na učestalost POKP-a



Učinak deksametazona na kognitivni ishod u podskupinama bolesnika prikazan je kao relativni rizik. Okomita crta u sredini dijagrama označava mjesto gdje intervencija i kontrola imaju isti učinak – nema razlike. Učinak deksametazona je prikazan na lijevoj strani dijagrama. Vodoravna plava crta označava 95% interval pouzdanosti, a debljina iste sigurnost promatrane učinkovitosti. Veličina markera (■) proporcionalna je ukupnom broju bolesnika u određenoj podskupini. Plavi dijament označava ukupni relativni rizik s 95% intervalom pouzdanosti.

CPB, uporaba izvantjelesnog krvotoka, min; CABG, aortokoronarno premoštenje; m.v., mehanička ventilacija, h

4.1.3. Upalni odgovor

Bolesnici koji su prijeoperacijski primili deksametazon imaju značajno nižu učestalost SIRS-a ($P < 0.001$). Dvadeset i četiri od 80 bolesnika u deksametazonskoj skupini (30.0%) i 47 od 81 bolesnika u kontrolnoj skupini (58.0%) ispunilo je kriterij za dijagnozu SIRS-a. Nadalje, kirurgija na „kucajućem srcu“ povezana je s neznajčajno nižom učestalosti SIRS-a u obje skupine. Petnaest od 42 bolesnika u deksametazonskoj skupini kod kojih je zahvat izvršen uporabom CPB-a (35.7%), u usporedbi s devet od 38 bolesnika u deksametazonskoj skupini kod kojih je zahvat izvršen na „kucajućem srcu“ (23.7%), razvili su SIRS ($P = 0.24$), dok su 22 od 37 bolesnika u kontrolnoj skupini kod kojih je zahvat izvršen

uporabom CPB-a (59.5%), u usporedbi s 25 od 44 bolesnika u kontrolnoj skupini kod kojih je zahvat izvršen na „kucajućem srcu“ (56.8%), razvili SIRS ($P = 0.81$).

Prijeoperacijske vrijednosti CRP-a su bile 1.9 mg/L (SD 1.3) u deksametazonskoj skupini i 1.7 mg/L (SD 1.2) u kontrolnoj skupini. Poslijeoperacijske vrijednosti CRP-a kod bolesnika prikazane su u Tablici 3. Bolesnici koji su prijeoperacijski tretirani deksametazonom imaju značajno niže vrijednosti CRP-a u svim mjernim točkama ($P < 0.001$). Nije zabilježena značajna razlika poslijeoperacijskih vrijednosti CRP-a s obzirom na način rada.

Tablica 3. Vrijednosti CRP-a i S100 β u deksametazonskoj i kontrolnoj skupini

	Deksametazonska skupina				Kontrolna skupina			
	POD 0 (n = 80)	POD 1 (n = 80)	POD 2 (n = 80)	POD 3 (n = 80)	POD 0 (n = 81)	POD 1 (n = 81)	POD 2 (n = 81)	POD 3 (n = 81)
Serumski biomarker								
CRP ukupni	23.5 \pm 10.8	53.6 \pm 29.3	176.6 \pm 66.1	220.7 \pm 69.0	37.0 \pm 15.3	87.9 \pm 38.6	241.8 \pm 60.4	255.8 \pm 63.6
CRP – s CPB	22.7 \pm 10.3	56.7 \pm 26.7	183.6 \pm 61.3	221.1 \pm 67.5	35.3 \pm 14.0	89.0 \pm 34.5	244.2 \pm 61.8	252.9 \pm 70.4
CRP – bez CPB	25.0 \pm 12.1	50.2 \pm 32.0	168.9 \pm 71.1	220.2 \pm 71.6	39.3 \pm 16.9	87.0 \pm 42.2	239.8 \pm 59.8	258.3 \pm 58.0
S100 β – s CPB	0.256 \pm 0.177	0.128 \pm 0.058			0.269 \pm 0.193	0.137 \pm 0.072		
S100 β – bez CPB	0.226 \pm 0.117				0.277 \pm 0.146			

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost (CRP – mg/L, S100 β – μ g/L) sa standardnom devijacijom.

Vrijednost CRP-a je utvrđena 12 sati (POD 0) nakon zahvata, te POD 1, POD 2 i POD 3 (u 8:00 sati).

Vrijednost S100 β je utvrđena šest (POD 0) i 30 sati (POD 1) nakon završetka CPB-a odnosno tri sata (POD 0) nakon završetka zahvata na „kucajućem srcu“.

POD, poslijeoperacijski dan; CRP, C-reaktivni protein; CPB, uporaba izvantjelesnog krvotoka

4.1.4. Neurološka oštećenja

Poslijeoperacijske vrijednosti S100 β prikazane su u Tablici 3. U svim mjernim točkama izmjerene vrijednosti S100 β su u povišenim patološkim vrijednostima ($> 0.12 \mu$ g/L). Kod bolesnika u deksametazonskoj skupini zabilježena je neznajčajno niža vrijednost S100 β u usporedbi s bolesnicima u kontrolnoj skupini (šest sati nakon primjene CPB-a, $P = 0.56$; 30 sati nakon primjene CPB-a, $P = 0.56$; tri sata nakon zahvata na „kucajućem srcu“, $P = 0.17$). Nije pronađena korelacija između vrijednosti S100 β i pojave ranih POKP-a.

4.2. ISTRAŽIVANJE 2 – Povezanost stresnog odgovora na kardiokirurški zahvat i pojave ranih POKP-a

Rezultati su prikazani sukladno sljedećim ishodima istraživanja.

1. Perioperacijske koncentracije kortizola u serumu kod skupine bolesnika koja je razvila rane POKP-e i skupine bolesnika koja nije razvila rane POKP-e
2. Perioperacijske koncentracije kortizola u serumu kod skupine bolesnika kod kojih je zahvat izvršen uporabom CPB-a i skupine bolesnika kod kojih je zahvat izvršen na „kucajućem srcu“

U drugi dio istraživanja uključeno je 125 bolesnika, odnosno 81 bolesnik iz kontrolne skupine prvog dijela istraživanja, te 44 novouključena bolesnika. Dva novouključena bolesnika umrla su u ranom poslijeoperacijskom razdoblju, dok su dva bolesnika doživjeli moždani udar. U konačnici, analiza je provedena na uzorku od 120 bolesnika. Demografske, kliničke, kirurške i poslijeoperacijske karakteristike bolesnika prikazane su u Tablici 4.

Tablica 4. Demografske, kliničke, kirurške i poslijeoperacijske karakteristike

	Bolesnici bez POKP (n = 54)	Bolesnici s POKP (n = 66)	P vrijednost
Demografske karakteristike			
Dob, godine	62.1 ± 8.4	65.6 ± 9.9	0.04
Muški spol	45 (83.3%)	51 (77.3%)	0.41
Tjelesna težina, kg	85.0 ± 13.6	85.8 ± 11.4	0.74
Tjelesna visina, cm	176.9 ± 8.0	175.5 ± 8.2	0.34
Osnovna stručna sprema	9 (16.7%)	13 (19.7%)	0.67
Srednja stručna sprema	38 (70.3%)	39 (59.1%)	0.20
Visoka/viša stručna sprema	7 (13.0%)	14 (21.2%)	0.24
Pušač	19 (35.2%)	16 (24.2%)	0.19
Kliničke karakteristike			
Opća anestezija	14 (25.9%)	14 (21.2%)	0.54
Hipertenzija	38 (70.4%)	48 (72.7%)	0.78
Šećerna bolest ovisna o inzulinu	4 (7.4%)	3 (4.5%)	0.50
Šećerna bolest neovisna o inzulinu	16 (29.6%)	15 (22.7%)	0.39
Hiperlipidemija	42 (77.8%)	47 (71.2%)	0.41
Karotidna vaskularna bolest	33 (61.1%)	37 (56.1%)	0.58
Periferna vaskularna bolest	7 (13.0%)	5 (7.6%)	0.33
Fibrilacija atrija	9 (16.7%)	9 (13.6%)	0.64
Infarkt miokarda	25 (46.3%)	26 (39.4%)	0.45
EFLK, %	62.5 ± 11.8	61.6 ± 10.2	0.65
EuroScore	2.0 (1.2-3.0)	2.2 (1.2-3.9)	0.56
Kirurške karakteristike			
CABG	41 (75.9%)	38 (57.6%)	0.04
Kirurgija zalistka	8 (14.8%)	18 (27.3%)	0.10
CABG i kirurgija zalistka	5 (9.3%)	10 (15.1%)	0.33
Kirurgija s uporabom CPB-a	20 (37.0%)	36 (54.5%)	0.06
Trajanje CPB-a, min	99.1 ± 32.6	102.1 ± 34.8	0.76
Trajanje aortalne kleme, min	62.4 ± 20.2	66.9 ± 28.1	0.56
Najniži BIS	30.3 ± 7.8	31.2 ± 6.4	0.52
Najniža temperature, °C	34.5 ± 2.5	33.9 ± 2.4	0.17
Najniži SAT, mmHg	57.2 ± 8.8	55.2 ± 9.2	0.23
Najniži hematokrit, %	30.0 ± 6.3	27.0 ± 5.9	0.01
Davanje inzulina	2 (3.7%)	4 (6.1%)	0.56
Davanje vazopresora	25 (46.3%)	45 (68.2%)	0.02
Davanje inotropa	21 (38.9%)	39 (59.1%)	0.03

Transfuzija krvi, mL	401.2 ± 519.4	654.7 ± 604.4	0.02
SVRi, dyne·sek/cm ⁵ ·m ²	1496.8 ± 432.9	1531.3 ± 579.7	0.72
Trajanje kirurgije, min	212.9 ± 53.9	232.3 ± 67.3	0.09
Poslijeoperacijske karakteristike			
Drenaža u prvih 12 h, mL	501.5 ± 654.3	538.7 ± 495.7	0.72
Trajanje m.v. u JIL-u, h	17.3 ± 8.5	21.1 ± 13.2	0.07
Vrijeme do ekstubacije, h	18.4 ± 9.1	22.3 ± 13.5	0.07
Trajanje JIL-a, h	51.8 ± 24.8	61.7 ± 36.8	0.10
Trajanje hospitalizacije, d	10.8 ± 2.9	11.2 ± 3.0	0.43

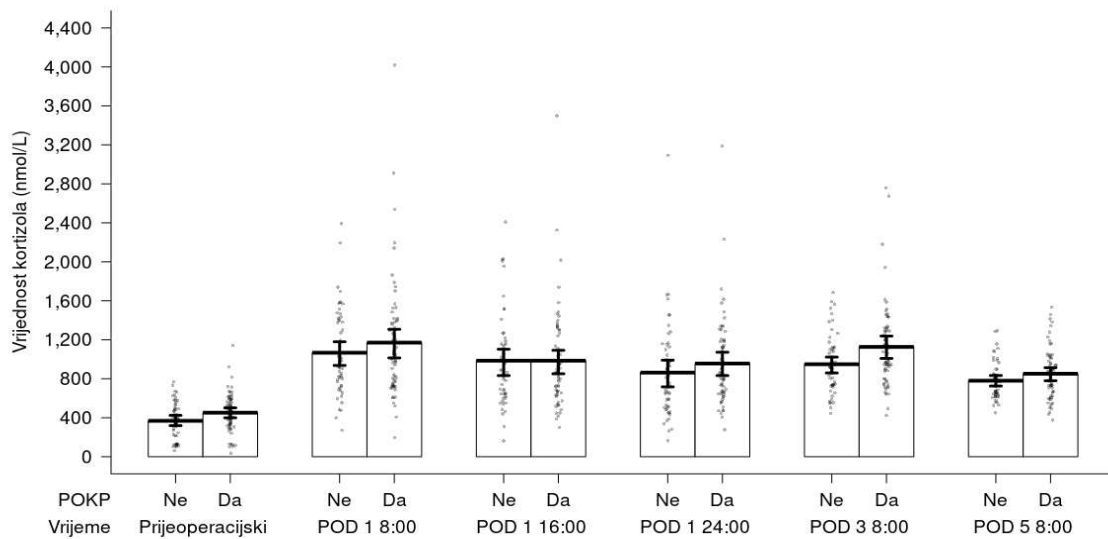
Podatci su prikazani kao brojevi (%), srednja vrijednost (standardna devijacija) ili medijan (interkvartilno raspršenje).

Opća anestezija ako je izvršena u posljednjih pet godina. SVRi vrijednost predstavlja indeks vrijednosti zabilježen na kraju kirurške procedure.

POKP, poslijeoperacijski kognitivni poremećaj; EFLK, ejekcijska frakcija lijeve klijetke (ultrazvučna vrijednost, Simpsonova metoda); EuroScore, Europski sustav procjene rizika kardiokirurškog zahvata; CABG, aortokoronarno premoštenje; CPB, uporaba izvantjelesnog krvotoka; BIS, bispektralni indeks; SAT, srednji arterijski tlak; SVRi, indeks sistemske vaskularne rezistencije; m.v., mehanička ventilacija; JIL, jedinica intenzivnog liječenja

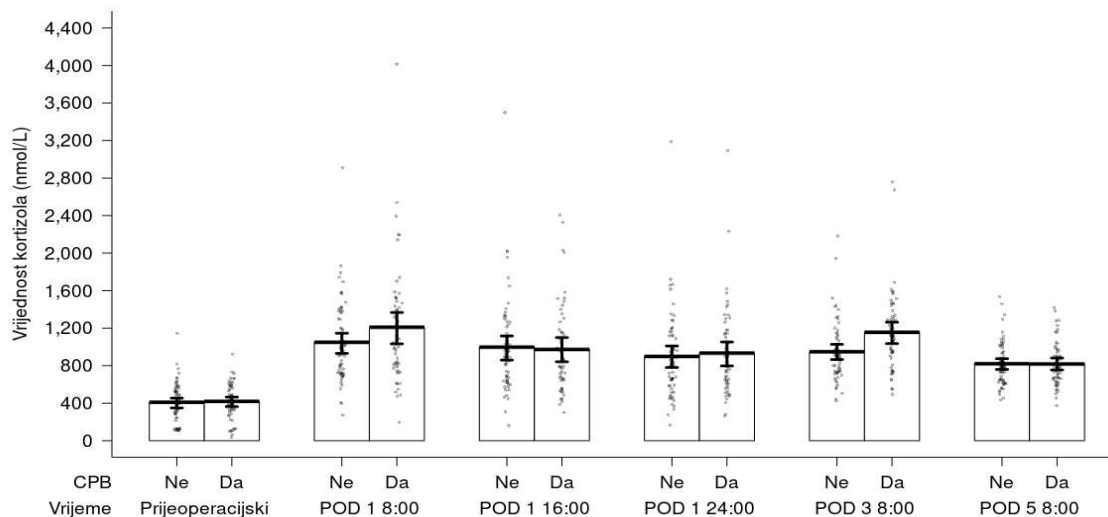
4.2.1. Kortizolski odgovor

Ponavljana mjerenja GLM ANOVA s dva čimbenika, POKP i CPB, nisu pokazali značajan utjecaj vrijednosti kortizola. Nije ustanovljena značajna razlika perioperacijskih vrijednosti kortizola u šest vremenskih točki mjerenja između skupine bolesnika koja je razvila rane POKP-e i skupine bolesnika koja nije razvila rane POKP-e ($F = 0.52$, $P = 0.69$, Slika 3a). Slika 3a sugerira postojanje razlike vrijednosti kortizola treće poslijeoperacijsko jutro između skupine bolesnika koja je razvila i nije razvila rane POKP-e, koju bivarijantni t-test potvrđuje kao statistički značajnu ($P = 0.013$), ali primjenom GLM analize i modela logističke regresije (omjer izgleda, 1.0; 95% interval pouzdanosti, 1.0 do 1.002; $P = 0.14$) dolazi do gubitka statističke značajnosti; stoga se rezultat t-testa smatra lažno pozitivnim. Slika 3b pokazuje da nema značajne razlike perioperacijskih vrijednosti kortizola između skupine bolesnika kod kojih je zahvat izvršen uporabom CPB-a i skupine bolesnika kod kojih je zahvat izvršen na „kucajućem srcu“ ($F = 2.02$, $P = 0.103$).

Slika 3a. Ponavljana mjerenja kortizola s obzirom na kognitivni ishod

GLM ANOVA nije pokazala statistički značajnu razliku vrijednosti kortizola između skupine bolesnika koja je razvila rane POKP-e i skupine bolesnika koja nije razvila rane POKP-e u šest perioperacijskih vremenskih točki mjerenja ($F = 0.52$, $P = 0.69$).

POKP, poslijeoperacijski kognitivni poremećaj; POD, poslijeoperacijski dan

Slika 3b. Ponavljana mjerenja kortizola s obzirom na način rada

GLM ANOVA nije pokazala statistički značajnu razliku vrijednosti kortizola između skupine bolesnika kod kojih je zahvat izvršen uporabom CPB-a i skupine bolesnika kod kojih je zahvat izvršen na „kucajućem srcu“ ($F = 2.02$, $P = 0.103$).

CPB, uporaba izvantjelesnog krvotoka; POD, poslijeoperacijski dan

4.2.2. Analiza osjetljivosti

Nakon uklanjanja odskočnih vrijednosti kortizola iz analize podataka, novoučinjenom statističkom analizom također nije utvrđena značajna razlika perioperacijskih vrijednosti kortizola u šest vremenskih točki mjerenja između skupine bolesnika koja je razvila rane POKP-e i skupine bolesnika koja nije razvila rane POKP-e ($F = 0.58$, $P = 0.67$), niti između skupine bolesnika kod kojih je zahvat izvršen uporabom CPB-a i skupine bolesnika kod kojih je zahvat izvršen na „kucajućem srcu“ ($F = 1.65$, $P = 0.16$).

4.2.3. Kognitivni ishod u drugom dijelu istraživanja

Šezdeset i šest od 120 (55%) bolesnika ispunilo je kriterij nastanka POKP-a šesti poslijeoperacijski dan. Rezultati bolesnika na pojedinim neurokognitivnim testovima prikazani su u Tablici 5. GLM ANOVA pokazala je statistički značajan učinak interakcije između ponavljanih mjerenja i čimbenika POKP-a u MMSE skoru, RAVLT-odgođenom prisjećanju, Digit Span Backward skoru, SDMT skoru, TMT A skoru i simple reaction time. Post-hoc analiza baterije neurokognitivnih testova nije pokazala značajnu razliku u niti jednom prijeoperacijskom testu između skupine bolesnika koja je razvila rane POKP-e i skupine bolesnika koja nije razvila rane POKP-e. S druge strane, analiza izvršena šesti poslijeoperacijski dan pokazala je značajne razlike u MMSE skoru, Vizual Memory Span skoru, Digit Span Backward skoru, SDMT skoru i simple reaction time između skupine bolesnika koja je razvila rane POKP-e i skupine bolesnika koja nije razvila rane POKP-e.

Tablica 5. Rezultati neurokognitivnih testova

Test	Prijeoperacijski			POD 6			
	Bolesnici bez	Bolesnici s	P vrijednost*	Bolesnici bez	Bolesnici s	P vrijednost*	P vrijednost**
	POKP (n = 54)	POKP (n = 66)		POKP (n = 54)	POKP (n = 66)		
MMSE	28.3 ± 1.2	28.2 ± 1.2	0.99	28.2 ± 1.1	27.0 ± 1.6	< 0.001	< 0.001
RAVLT - neposredno pamćenje	41.6 ± 8.4	40.8 ± 9.4	0.99	38.0 ± 9.1	34.2 ± 10.2	0.16	0.07
RAVLT - odgođeno pamćenje	7.4 ± 3.2	7.6 ± 2.9	0.99	5.8 ± 2.9	4.8 ± 3.1	0.46	0.03
Visual Memory Span	10.1 ± 3.1	8.8 ± 3.6	0.25	10.1 ± 3.4	7.7 ± 4.0	0.002	0.06
Digit Span Forward	6.9 ± 1.2	7.0 ± 1.2	0.99	6.9 ± 1.2	6.7 ± 1.0	0.99	0.22
Digit Span Backward	5.0 ± 1.2	5.0 ± 1.4	0.99	5.2 ± 1.3	4.3 ± 1.6	0.004	< 0.001
SDMT	33.1 ± 12.3	31.7 ± 10.5	0.99	32.8 ± 12.7	25.7 ± 10.2	0.005	< 0.001
TMT A	40.5 ± 17.7	44.6 ± 25.9	0.99	40.3 ± 19.5	50.6 ± 26.3	0.09	0.002
Simple reaction time	1252.8 ± 378.5	1321.8 ± 454.2	0.99	1276.5 ± 367.8	1594.4 ± 584.9	0.002	0.001

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost sa standardnom devijacijom.

Veći rezultat označava uspješniji rezultat testa, izuzev TMT A i simple reaction time, gdje kraće vrijeme označava uspješniji rezultat.

*P vrijednost iz GLM ANOVA s Bonferroni korekcijom označava usporedbu rezultata neurokognitivnih testova između skupine bolesnika koja nije razvila rane POKP-e i skupine bolesnika koja je razvila rane POKP-e, prijeoperacijski i šesti poslijeoperacijski dan.

**P vrijednost iz GLM ANOVA označava učinak interakcije između ponavljanih mjerenja i čimbenika POKP-a.

POD, poslijeoperacijski dan; POKP, poslijeoperacijski kognitivni poremećaj; MMSE, Mini Mental State Examination; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; TMT A, Trail Making Test A

4.2.4. Prediktori POKP-a

Varijable koje su u univarijantnoj analizi bile značajno povezane s pojavom ranih POKP-a, a uključuju visoke vrijednosti kortizola treće poslijeoperacijsko jutro, stariju dob, CABG kao tip kirurgije, nizak hematokrit, intraoperacijsko davanje vazopresora, inotropa i transfuzijskih pripravaka, nakon uvrštavanja u multivarijantnu logističku regresiju više nisu bile značajno povezane s pojavom ranih POKP-a.

5. RASPRAVA

U prvom dijelu istraživanja pokazan je statistički značajan, blagotvorni učinak prijeoperacijskog davanja deksametazona na rani kognitivni ishod nakon kardiokirurškog zahvata u usporedbi s placebom. Također, dokazana je značajno niža učestalost SIRS-a i poslijeoperacijskih vrijednosti CRP-a u deksametazonskoj skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom. Prema našim saznanjima, riječ je tek o drugoj studiji koja ispituje učinak, a prvoj koja dokazuje kako atenuiranje upalnog odgovora na kardiokirurški zahvat deksametazonom smanjuje učestalost nastanka POKP-a. Drugi dio istraživanja nije pokazao značajnu povezanost između perioperacijskih vrijednosti kortizola i ranog kognitivnog ishoda. Također, utvrđen je snažan i produljen kortizolski odgovor organizma s potpunim poremećajem cirkadijanog ritma na kardiokirurški zahvat, neovisno o uporabi CPB-a.

U posljednjem desetljeću nekoliko studija je ispitivalo utjecaj primjene kortikosteroida na mortalitet i poslijeoperacijske komplikacije kardiokirurškog zahvata. U SIRS studiji primjenjena je kumulativna doza metilprednizolona od 500 mg, fracioniranog na 250 mg datog pri uvodu u anesteziju i 250 mg datog pri iniciranju CPB-a³⁴⁹. U velikoj multicentričnoj DECS studiji na 4 494 bolesnika primjenjena je jednokratna visoka doza (1 mg/kg) deksametazona, data intraoperacijski (nakon uvida u anesteziju)²³⁷. Obje prethodne studije nisu pokazale povoljan učinak deksametazona na većinu proučavanih ishoda. Nadalje, nedavna studija Ottens i sur. nije pokazala korisnost od intraoperacijskog davanja (nakon uvida u anesteziju) visokih doza deksametazona (1 mg/kg) na kognitivni ishod ispitivan mjesec dana i 12 mjeseci od kardiokirurškog zahvata. Dapače, nakon mjesec dana od zahvata zabilježena je učestalost POKP-a u deksametazonskoj skupini od 13.6%, odnosno 7.2% u kontrolnoj skupini, dok je nakon 12 mjeseci od zahvata ona iznosila 7% u deksametazonskoj skupini, odnosno 3.5% u kontrolnoj skupini. Zamjetna je izrazito niska učestalost POKP-a nakon mjesec dana od zahvata u usporedbi s izvještavanjem učestalostima drugih sličnih studija. Također, ograničavajući čimbenik studije je da 21% bolesnika nije pristupilo testiranju nakon 12 mjeseci od zahvata²³⁸. Naposlijetku, značajno ograničenje dizajna svih prethodno navedenih studija uključuje izostanak praćenja učinka kortikosteroida na serumske upalne parametre^{237,238,349}. Ottens i sur. su kao jedini povoljni učinak deksametazona izdvojili da je prosječna najviša tjelesna temperatura u perioperacijskom razdoblju kod deksametazonske skupine značajno niža u odnosu na kontrolnu skupinu (37.2 u usporedbi s 37.6°C). S obzirom kako je naše istraživanje ispitivalo učinak deksametazona isključivo na rani poslijeoperacijski kognitivni ishod, izravna usporedba s prethodnom studijom nije moguća²³⁸. Naša studija se usmjerila na istraživanje isključivo ranog poslijeoperacijskog kognitivnog ishoda, s obzirom da na kasni kognitivni ishod može utjecati starenje, napredovanje kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti, novi ishemijski incident, te razvoj demencije^{13,23,312}. Mogući razlog pozitivnog ishoda naše studije je u njenom specifičnom dizajnu, odnosno izboru tipa i doze kortikosteroida, te vremenskom trenutku aplikacije istog. Za razliku od SIRS studije gdje je uporabljen kratkodjelujući i slabije učinkovit metilprednizolon³⁴⁹, za naše istraživanje je selekcioniran deksametazon zbog svoje potentnosti, te ujedno zbog dugog djelovanja (biološki poluvijek iznosi 36 do 54 sata)²³⁵. Uzevši u obzir da visoke doze kortikosteroida mogu biti toksične po neurološke strukture, osobito područje hipokampusa koje je bogato glukokortikoidnim receptorima^{127,350}, te je u

bliskoj vezi s procesima pamćenja ³⁵¹, primjenili smo nisku dozu kortikosteroida, značajno nižu u usporedbi s DECS studijom ²³⁷. Iako je riječ o studiji s izrazito manje zahtjevnim kirurškim zahvatom, uzeli smo u obzir nalaz Fang i sur. koji su utvrdili da jednokratna intraoperacijski primjenjena doza deksametazona od 0.1 mg/kg smanjuje učestalost POKP-a nakon mikrovaskularne dekompresije facijalnog živca ²³⁶. Nadalje, u cilju postizanja protuupalnog učinka kortikosteroida prije započinjanja zahvata i u svrhu pokrivenosti ranog perioperacijskog razdoblja učinkom kortikosteroida, isti je dat 10 sati pred zahvat, dok je kod prethodnih studija kortikosteroid apliciran najranije nakon uvoda u anesteziju ^{237,238,349}. Naposlijetku, uzet je u obzir i nalaz druge studije Ottens i sur. u kojoj su autori dokazali kako je visoka doza deksametazona povezana sa značajno višim vrijednostima glukoze i laktata u ranom poslijeoperacijskom razdoblju, te kako ti bolesnici dvostruko češće zahtijevaju korekciju glukoze inzulinom, što može imati negativan utjecaj na kognitivni ishod ³⁵².

Nadalje, istraživanje je dokazalo kako prijeoperacijska primjena deksametazona atenuira upalni odgovor na kardiokirurški zahvat. Piccoli i sur. su pronašli značajno povišene vrijednosti CRP-a u ranom poslijeoperacijskom razdoblju kod bolesnika bez kliničkih i laboratorijskih znakova infekcije, sugerirajući kako upravo stupanj upalnog odgovora na kardiokirurški zahvat određuje ranu poslijeoperacijsku koncentraciju CRP-a ²⁵². Uzimajući u obzir farmakokinetiku CRP-a i rizik nastanka perioperacijske infekcije, analizirana je vrijednost CRP-a 12 sati nakon zahvata, te prvo, drugo i treće poslijeoperacijsko jutro. Također, definicija SIRS-a označava razdoblje prvih 48 sati od zahvata ³⁴⁵, stoga je ovom studijom istraženo razdoblje koje je pokriveno protuupalnim učinkom kortikosteroida, te razdoblje u kojem je mogućnost nastanka poslijeoperacijske infekcije zanemariva. Pokazana je značajno niža učestalost SIRS-a i poslijeoperacijskih vrijednosti CRP-a u svim vremenskim točkama mjerenja kod bolesnika prijeoperacijski tretiranih deksametazonom. Usporedivo s rezultatima drugih nedavnih studija, nije pronađena veza između uporabe CPB-a, upalnog odgovora i pojave POKP-a ^{104-106,317}.

S obzirom da S100 β protein kao marker ozljede KMB-e i ozljede mozga ²⁶² u normalnim okolnostima nije prisutan u perifernoj cirkulaciji, prijeoperacijske vrijednosti nisu izmjerene ²⁶¹. U svim mjerenjima, izmjerene koncentracije S100 β nalazile su se u patološkim vrijednostima ²⁶³, osobito u kontrolnoj skupini, sugerirajući protektivno neurološko djelovanje deksametazona, ali ipak bez utvrđene značajnosti. Također, kao i kod druge dvije prethodne studije ^{270,281}, nije pronađena korelacija između povišenih vrijednosti S100 β i pojave POKP-a. Nasuprot tome, dvije nedavne studije navedenu vezu su potvrdile ^{272,280}. Oprečni rezultati između studija vjerojatno su posljedica metodoloških razlika vezanih za vremenski trenutak prikupljanja uzorka S100 β i provedbe neurokognitivnih testiranja. Stoga su potrebna daljnja istraživanja kako bi se ispitala veza između otpuštanja S100 β i poslijeoperacijskih neuroloških oštećenja.

Prijašnje studije su pokazale povezanost starenja s gubitkom neurona i glukokortikoidnih receptora u području hipokampusa, te sa slabljenjem povratne sprege HHN osi ^{353,354}. Stoga, glavna poteškoća u održavanju endokrine homeostaze u starijoj populaciji mogao bi predstavljati produljeni odgovor

organizma na stres. Produljen stresni odgovor organizma mogao bi igrati važnu ulogu u patogenezi POKP-a⁹⁸, s obzirom da su ranija istraživanja utvrdila kako odnos između vrijednosti glukokortikoida i kognitivnih funkcija čini krivulja u obliku obrnutog «U», odnosno povezanost visokih i niskih vrijednost glukokortikoida s poremećajem kognitivnih funkcija^{127,350,351}.

Mu i sur. su pokazali povezanost visokih serumskih koncentracija kortizola prvo poslijeoperacijsko jutro nakon kardiokirurškog zahvata i pojave ranih POKP-a⁹⁸. Nadalje, u drugoj studiji isti istraživači su pronašli vezu između povišenih vrijednosti kortizola prvo poslijeoperacijsko jutro nakon kardiokirurškog zahvata i POD-a¹³², koji je u bliskoj vezi s pojavom ranih POKP-a^{15,312,355}. Zanimljivo, opažene serumske vrijednosti kortizola prvo poslijeoperacijsko jutro u našem istraživanju dvostruko su više u odnosu na prethodne studije^{98,132}. Djelomično objašnjenje takvog nalaza vjerojatno se nalazi u nekorištenju etomidata u našem istraživanju²⁰⁹. Glavno ograničenje prethodnih studija je u neodređivanju prijeoperacijskih vrijednosti kortizola, te u isključivo jednom poslijeoperacijskom mjerenju kortizola^{98,132}. Analiza ponovljenih mjerenja kortizola u šest perioperacijskih vremenskih točki u našem istraživanju nije pokazala povezanost između vrijednosti kortizola i pojave ranih POKP-a. Značajno, neovisno o kognitivnom ishodu izmjerene su heterogene vrijednosti kortizola, izražene kroz visoke SD-e i intervale pouzdanosti, u svakoj poslijeoperacijskoj vremenskoj točki. Iako analiza rezultata provedena bivarijantnim t-testom otkriva statistički značajnu razliku vrijednosti kortizola treće poslijeoperacijsko jutro, između skupine bolesnika koja je razvila rane POKP-e i skupine bolesnika koja nije razvila rane POKP-e, dobivena razlika gubi značajnost kada se u obzir uzmu legitimni odskočnici, intervali pouzdanosti, post-hoc korekcija unutar GLM modela, osjetljiva analiza podataka bez uključivanja odskočnika i model logističke regresije. Stoga, naše istraživanje koje uključuje longitudinalnu procjenu perioperacijskih vrijednosti kortizola, nije pokazalo da stresni odgovor organizma na kardiokirurški zahvat predstavlja mehanizam nastanka ranih POKP-a.

Kod zdravih pojedinaca lučenje kortizola pokazuje tipičan cirkadijani ritam, s naglim porastom sekrecije unutar 30 do 45 minuta od buđenja, te zatim postupnim smanjenjem vrijednosti kortizola tijekom dana s najnižim vrijednostima oko ponoći³³⁵. Istraživanje je pokazalo povišene i gotovo nepromijenjene koncentracije kortizola tijekom prvog poslijeoperacijskog dana, s 13x povišenim vrijednostima kortizola u 24:00 sata u odnosu na referentne vrijednosti²⁸⁵. Također, pokazano je da su vrijednosti kortizola peto poslijeoperacijsko jutro još uvijek dvostruko više od prijeoperacijskih, čime ovo istraživanje podupire i proširuje prethodna znanja, kako kardiokirurški zahvat pokreće snažan i produljen kortizolski odgovor, dovodeći do potpunog poremećaja cirkadijanog ritma³⁵⁶.

Ovo istraživanje nije utvrdilo značajne razlike u poslijeoperacijskim vrijednostima kortizola između skupine bolesnika kod kojih je zahvat izvršen uporabom CPB-a i skupine bolesnika kod kojih je zahvat izvršen na „kucajućem srcu“. Suprotno od Hoda i sur.³⁵⁷, rezultati našeg istraživanja potvrdili su nalaz Song i sur.³⁵⁸, koji su pokazali kako kirurška manipulacija srcem tijekom izvođenja zahvata bez uporabe

CPB-a može uzrokovati značajnu hemodinamsku nestabilnost koja potiče stresno lučenje kortizola i time poništava smanjeni stresni odgovor zbog nekorištenja CPB-a.

Istraživanje je pokazalo značajno nižu učestalost POKP-a šesti poslijeoperacijski dan nakon kardiokirurškog zahvata u deksametazonskoj skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom. Također, zabilježena učestalost POKP-a je niža u usporedbi s drugim studijama sa sličnim dizajnom^{19,20}. Moguć razlog je u isključenju visokorizičnih bolesnika za nastanak POKP-a, kako bi učinak kortikosteroida u ovom istraživanju bio što jasnije prikazan. Također, korištena je stroga definicija POKP-a (individualna promjena RCI jednaka ili manja od -1.96 na najmanje jednom testu) za razliku od nekih sličnih studija gdje je primjenjena liberalnija definicija (individualna promjena SD-e jednaka ili veća od 1 na najmanje jednom testu)^{19,317}. Analiza baterije neurokognitivnih testova pokazala je značajnu razliku MMSE skora, SDMT skora i simple reaction time između deksametazonske i kontrolne skupine. Na ostalim primjenjenim testovima nije zabilježena značajna razlika, iako je deksametazonska skupina pokazala bolje rezultate na svim testovima. Viši MMSE skor ukazuje na bolje očuvan globalni kognitivni status nakon kardiokirurškog zahvata deksametazonske skupine, dok viši SDMT skor i kraće vrijeme na simple reaction time sugerira povoljan učinak deksametazona na kognitivnu domenu psihomotoričke brzine i brzine obrade podataka. U drugom dijelu istraživanja pokazano je kako je skupina bolesnika koja je razvila rane POKP-e i skupina bolesnika koja nije razvila rane POKP-e, postigla identične rezultate na prijeoperacijskom neurokognitivnom testiranju, podupirući hipotezu da upravo kirurški zahvat, a ne karakteristike bolesnika ima presudan značaj u nastanku ranih POKP-a^{13,317}. Poslijeoperacijska analiza neurokognitivnih testova pokazala je značajnu razliku globalnog kognitivnog statusa, te domena psihomotoričke brzine, pažnje, vizualnog kratkoročnog i radnog pamćenja između skupine bolesnika koja je razvila rane POKP-e i skupine bolesnika koja nije razvila rane POKP-e. Zanimljivo je da su određeni testovi pokazali značajnu razliku u određenim domenama između dvije skupine bolesnika, dok drugi testovi isto nisu detektirali, što se može objasniti činjenicom da svaki test s različitom osjetljivošću ispituje pojedinu domenu^{295,312}.

Snaga istraživanja je u visokoj stopi završavanja studije. Niti jedan bolesnik nije odbio sudjelovati na neurokognitivnom testiranju šesti poslijeoperacijski dan, te manje od 5% bolesnika nije ušlo u završnu obradu podataka zbog smrtnog ishoda ili nastanka perioperacijskog moždanog udara, što predstavlja vrlo zadovoljavajući rezultat, usporediv s drugim nedavno objavljenim studijama sličnog dizajna^{19,98}.

Ovo istraživanje sadrži i određena ograničenja. Ispitivan je učinak deksametazona, odnosno razlika vrijednosti kortizola, isključivo na rani kognitivni ishod nakon kardiokirurškog zahvata, koji je predznak kasnih POKP-a²². Nepostojanje zlatnog standarda u definiranju POKP-a nakon kardiokirurškog zahvata predstavlja značajnu poteškoću istraživanja istih²⁹⁶. Zbog nedosljednosti u prihvaćanju odluka konsenzusa o provođenju neurokognitivnog testiranja, te zbog novih spoznaja o POKP-ima, vezanih za izbor specifične, osjetljive i pouzdane baterije testova, vremenskog trenutka testiranja i odabira statističke metode, izvještavana učestalost POKP-a među studijama uvelike se razlikuje. Shodno tome, generira se

značajna heterogenost rezultata koja čitateljima otežava vršenje usporedbe među studijama, te učestale nemogućnosti potvrde nalaza pojedinog istraživanja sljedećom studijom sličnog dizajna ³¹⁷. Također na nekorištenje kontrolne skupine može se gledati kao na ograničavajući čimbenik, ali korištenje nekirurške kontrolne skupine je ograničeno nemogućnošću interpretiranja složenih tjelesnih procesa koji prate kirurški zahvat ^{321,322}, dok je korištenje nekirurške kontrolne skupine opterećeno interpretiranjem procesa koji prate uporabu CPB-a ³²³. Nadalje, donedavno se smatralo kako različit način rada predstavlja drugačiji rizik za nastanak POKP-a ²⁴, ali ovo istraživanje kao i druga nedavna istraživanja nisu utvrdili razliku učestalosti POKP-a ovisno o načinu rada ^{104,106,317}. Također, iako je SIRS definicija najprikladnija za uporabu kod septičkih bolesnika ³⁴⁵, jedina je koja se primjenjuje u studijama sa sličnim dizajnom ³⁴⁶. Naposljetku, razlike u demografskim, kliničkim i kirurškim karakteristikama bolesnika između skupina moguće je ograničavajući čimbenik ovog istraživanja.

6. ZAKLJUČCI

Suvremena medicina omogućila je siguran kardiokirurški zahvat rastućoj populaciji starijih bolesnika s brojnim zdravstvenim poteškoćama. POKP-i su najčešća komplikacija kardiokirurškog zahvata, te su osim s poremećajem kognitivnih funkcija povezani i s povišenim mortalitetom, smanjenom kvalitetom života, radnom nesposobnošću, te velikim izdacima zdravstveno-mirovinskog sustava. Stoga je od iznimne važnosti bilo detaljnije istražiti i unaprijediti znanja o ovom značajnom zdravstveno-ekonomskom problemu. Prvi dio istraživanja je pokazao kako prijeoperacijsko davanje deksametazona atenuira upalni odgovor i time smanjuje rizik nastanka ranih POKP-a nakon kardiokirurškog zahvata. Drugi dio istraživanja pokazao je da nema povezanosti između produljenog i naglašenog kortizolskog odgovora na kardiokirurški zahvat i pojave ranih POKP-a. Također, pokazano je kako način rada nema utjecaj na stupanj upalnog i stresnog odgovora, kao niti na učestalost ranih POKP-a. Znanstveni doprinos ove doktorske disertacije je razjašnjavanje uloge upalnog i stresnog odgovora organizma u patogenezi POKP-a nakon kardiokirurškog zahvata, te utvrđivanju kako prijeoperacijska primjena deksametazona smanjuje učestalost i intenzitet ranih POKP-a, čime se poboljšava kvaliteta bolesnikova života i smanjuje cijena liječenja.

7. SAŽETAK

Poslijeoperacijski kognitivni poremećaji (POKP) prvenstveno se manifestiraju poteškoćama pamćenja i usporenjem psihomotoričke brzine, te predstavljaju najčešću komplikaciju kardiokirurškog zahvata. Također su povezani s brojnim negativnim ishodima kardiokirurškog zahvata, uključujući povišen mortalitet, te značajnim troškovima zdravstveno-mirovinskog sustava. Prvi dio istraživanja usmjeren je na ispitivanje upalnog odgovora organizma kao mogućeg čimbenika u patogenezi ranih POKP-a nakon kardiokirurškog zahvata. Glavna hipoteza prvog dijela istraživanja je kako prijeoperacijska primjena deksametazona snižava učestalost ranih POKP-a. Uzimajući u obzir dosadašnja saznanja o porastu vrijednosti kortizola nakon kardiokirurškog zahvata i njegovoj povezanosti s pogoršanjem kognitivnih funkcija, drugi dio istraživanja je usmjeren na proučavanje uloge stresnog odgovora organizma u nastanku ranih POKP-a. U istraživanje je uključeno 169 bolesnika predviđenih za elektivni kardiokirurški zahvat s i bez uporabe izvantjelesnog krvotoka (CPB). Neurokognitivno testiranje bolesnika izvršeno je dva dana pred zahvat i šesti poslijeoperacijski dan. U prvom dijelu istraživanja bolesnici su randomizirani tako da intravenski jednokratno prime 0.1 mg/kg deksametazona ili isti volumen placeba, 10 sati pred zahvat, te je bilježena učestalost sistemskog upalnog odgovora organizma (SIRS), poslijeoperacijske vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i S100 β proteina. U usporedbi s kontrolnom skupinom, deksametazonska skupina je pokazala značajno nižu učestalost POKP-a (relativni rizik, 0.43; 95% interval pouzdanosti, 0.21 do 0.89; $P = 0.02$), učestalost SIRS-a (30.0% u usporedbi s 58.0%, $P < 0.001$) i poslijeoperacijske vrijednosti CRP-a ($P < 0.001$). Poslijeoperacijske vrijednosti S100 β neznajno su niže ($P = 0.56, 0.17$) u deksametazonskoj skupini. U drugom dijelu istraživanja vrijednosti kortizola određivane su u šest perioperacijskih vremenskih točki. Nije pronađena značajna razlika vrijednosti kortizola između skupine bolesnika koja je razvila rane POKP-e i skupine bolesnika koja nije razvila rane POKP-e ($F = 0.52, P = 0.69$), niti između skupine bolesnika kod kojih je zahvat izvršen uporabom CPB-a i skupine bolesnika kod kojih je zahvat izvršen na „kucajućem srcu“ ($F = 2.02, P = 0.103$). Istraživanje je pokazalo kako prijeoperacijsko davanje deksametazona atenuira upalni odgovor organizma čime je smanjen rizik nastanka ranih POKP-a, te da nema povezanosti između produljenog i naglašenog kortizolskog odgovora organizma i pojave ranih POKP-a nakon kardiokirurškog zahvata. Također je pokazano kako način rada nema utjecaj na stupanj upalnog odgovora, poslijeoperacijske vrijednosti kortizola i učestalost ranih POKP-a.

8. SUMMARY

Association between inflammatory and stress response to cardiac surgery with occurrence of early postoperative cognitive decline

One hundred and sixty-nine patients scheduled for elective cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass (CPB) were enrolled. The use of prophylactic dexamethasone to attenuate the inflammatory response was hypothesised to reduce the risk of early postoperative cognitive decline (POCD) after cardiac surgery. Compared with the placebo group, the dexamethasone group showed statistically significant reductions in the incidence of POCD (relative risk, 0.43; 95% confidence interval, 0.21 to 0.89; $P = 0.02$), the incidence of systemic inflammatory response syndrome (30.0% versus 58.0%, $P < 0.001$) and postoperative C-reactive protein levels ($P < 0.001$). The current study also measured patient serum cortisol levels at the six perioperative time points to gain further insights into the stress response to a surgical procedure as a potential risk factor for early POCD after cardiac surgery. However, no statistically significant differences in the cortisol levels between non-POCD and POCD patients ($F = 0.52$, $P = 0.69$) or between patients with and without CPB ($F = 2.02$, $P = 0.103$) were observed. Preoperative administration of dexamethasone reduced the inflammatory response and thereby decreased the risk of early POCD after cardiac surgery. On the other hand, the occurrence of early POCD and the use of CPB were not associated with significantly higher cortisol levels in this study with a repeated measurement design.

9. LITERATURA

1. Škrobonja A, Muzur A, Rotschild V. *Povijest medicine za praktičare*. Adamić; 2003.
2. <http://www.kardiokirurgija.com/povijest-kardiologije>
3. Pinel J. *Biološka psihologija*. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2002.
4. Walsh K. *Neuropsychology*. New York: Churchill-Livingstone; 1978.
5. Sohlberg M, Mateer C. *Cognitive rehabilitation – an integrative neuropsychological approach*. New York: The Guilford press; 2001.
6. Galić S. *Neuropsihologijska procjena: Testovi i tehnike*. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2002.
7. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. Mar 2002;8(3):448-460.
8. Alexander GE, Furey ML, Grady CL, et al. Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry*. Feb 1997;154(2):165-172.
9. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*. 1993;7:273–295.
10. Ropacki SA, Bert AA, Ropacki MT, Rogers BL, Stern RA. The influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning following coronary artery bypass grafting (CABG). *Arch Clin Neuropsychol*. Jan 2007;22(1):73-85.
11. 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*. Jun 20 2006;113(24):2790-2795.
12. Gerriets T, Schwarz N, Bachmann G, et al. Evaluation of methods to predict early long-term neurobehavioral outcome after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. Apr 15 2010;105(8):1095-1101.
13. Patel N, Minhas JS, Chung EM. Risk Factors Associated with Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2015;2015:370612.
14. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med*. Dec 19 1996;335(25):1857-1863.
15. Hudetz JA, Patterson KM, Byrne AJ, Pagel PS, Warltier DC. Postoperative delirium is associated with postoperative cognitive dysfunction at one week after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Psychol Rep*. Dec 2009;105(3 Pt 1):921-932.
16. Dubin WR, Field HL, Gastfriend DR. Postcardiotomy delirium: a critical review. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Apr 1979;77(4):586-594.
17. Boshes B, Priest WS, Yacorzynski GK, Zaks MS. The neurologic, psychiatric and psychologic aspects of cardiac surgery. *Med Clin North Am*. Jan 1957;41(1):155-169.
18. Willner AE, Rabiner CJ. Psychopathology and cognitive dysfunction five years after open-heart surgery. *Compr Psychiatry*. Sep-Oct 1979;20(5):409-418.

19. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. Feb 8 2001;344(6):395-402.
20. Knipp SC, Matatko N, Wilhelm H, et al. Cognitive outcomes three years after coronary artery bypass surgery: relation to diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Thorac Surg*. Mar 2008;85(3):872-879.
21. Newman MF, Mathew JP, Grocott HP, et al. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet*. Aug 19 2006;368(9536):694-703.
22. Nathan HJ, Rodriguez R, Wozny D, et al. 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*. May 2007;133(5):1206-1211.
23. van Dijk D, Moons KG, Nathoe HM, et al. Cognitive outcomes five years after not undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*. Jan 2008;85(1):60-64.
24. Selnes OA, Grega MA, Bailey MM, et al. Do management strategies for coronary artery disease influence 6-year cognitive outcomes? *Ann Thorac Surg*. Aug 2009;88(2):445-454.
25. Morris JC. Mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Geriatrics*. Jun 2005;Suppl:9-14.
26. Selnes OA, Grega MA, Bailey MM, et al. Neurocognitive outcomes 3 years after coronary artery bypass graft surgery: a controlled study. *Ann Thorac Surg*. Dec 2007;84(6):1885-1896.
27. Dijkstra JB, Jolles J. Postoperative cognitive dysfunction versus complaints: a discrepancy in long-term findings. *Neuropsychol Rev*. Mar 2002;12(1):1-14.
28. Blumenthal JA, Mahanna EP, Madden DJ, White WD, Croughwell ND, Newman MF. Methodological issues in the assessment of neuropsychologic function after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. May 1995;59(5):1345-1350.
29. Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD, et al. Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. May 1996;61(5):1342-1347.
30. Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery. *Minerva Anesthesiol*. May 2009;75(5):329-332.
31. Rasmussen LS. Defining postoperative cognitive dysfunction. *Eur J Anaesthesiol*. Nov 1998;15(6):761-764.
32. Eichenbaum H. Hippocampus: cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron*. Sep 30 2004;44(1):109-120.
33. Phillips-Bute B, Mathew JP, Blumenthal JA, et al. Association of neurocognitive function and quality of life 1 year after coronary artery bypass graft (CABG) surgery. *Psychosom Med*. May-Jun 2006;68(3):369-375.
34. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS, Group I. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*. Mar 2009;110(3):548-555.
35. Price CC, Garvan CW, Monk TG. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. Jan 2008;108(1):8-17.

36. Rudolph JL, Babikian VL, Birjiniuk V, et al. Atherosclerosis is associated with delirium after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Geriatr Soc.* Mar 2005;53(3):462-466.
37. Lima LM, Carvalho M, Ferreira CN, et al. Atheromatosis extent in coronary artery disease is not correlated with apolipoprotein-E polymorphism and its plasma levels, but associated with cognitive decline. *Curr Alzheimer Res.* Sep 2010;7(6):556-563.
38. Greenberg DA. Angiogenesis and stroke. *Drug News Perspect.* Jun 1998;11(5):265-270.
39. 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.* Feb 1987;5(2):269-279.
40. Hutchinson S, Riding G, Coull S, McCollum CN. Are spontaneous cerebral microemboli consistent in carotid disease? *Stroke.* Mar 2002;33(3):685-688.
41. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol.* Mar 2011;12(3):204-212.
42. Kidher E, Harling L, Sugden C, et al. Aortic stiffness is an indicator of cognitive dysfunction before and after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* Oct 2014;19(4):595-604.
43. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, et al. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg.* Feb 2003;75(2):472-478.
44. Ghaffary S, Hajhossein Talasaz A, Ghaeli P, et al. Association between Perioperative Parameters and Cognitive Impairment in Post-Cardiac Surgery Patients. *J Tehran Heart Cent.* Apr 3 2015;10(2):85-92.
45. 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.* Dec 2005;80(6):2126-2131.
46. 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.* Jul 2001;72(1):137-142.
47. Maekawa K, Baba T, Otomo S, Morishita S, Tamura N. Low pre-existing gray matter volume in the medial temporal lobe and white matter lesions are associated with postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *PLoS One.* 2014;9(1):e87375.
48. Bokeriia LA, Golukhova EZ, Polunina AG, Davydov DM, Begachev AV. Neural correlates of cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Brain Res Brain Res Rev.* Dec 15 2005;50(2):266-274.
49. Vanninen R, Aikia M, Kononen M, et al. Subclinical cerebral complications after coronary artery bypass grafting: prospective analysis with magnetic resonance imaging, quantitative electroencephalography, and neuropsychological assessment. *Arch Neurol.* May 1998;55(5):618-627.
50. Nunn J, Hodges H. Cognitive deficits induced by global cerebral ischaemia: relationship to brain damage and reversal by transplants. *Behav Brain Res.* Nov 16 1994;65(1):1-31.

51. Selnes OA, Grega MA, Bailey MM, et al. Cognition 6 years after surgical or medical therapy for coronary artery disease. *Ann Neurol*. May 2008;63(5):581-590.
52. Rankin KP, Kochamba GS, Boone KB, Petitti DB, Buckwalter JG. Presurgical cognitive deficits in patients receiving coronary artery bypass graft surgery. *J Int Neuropsychol Soc*. Sep 2003;9(6):913-924.
53. Ernest CS, Murphy BM, Worcester MU, et al. Cognitive function in candidates for coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*. Sep 2006;82(3):812-818.
54. Bornstein RA, Starling RC, Myerowitz PD, Haas GJ. Neuropsychological function in patients with end-stage heart failure before and after cardiac transplantation. *Acta Neurol Scand*. Apr 1995;91(4):260-265.
55. Soliman Hamad MA, Tan ME, van Straten AH, van Zundert AA, Schonberger JP. Long-term results of coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Surg*. Feb 2008;85(2):488-493.
56. Norkiene I, Samalavicius R, Misiuriene I, Paulauskiene K, Budrys V, Ivaskевичius J. Incidence and risk factors for early postoperative cognitive decline after coronary artery bypass grafting. *Medicina (Kaunas)*. 2010;46(7):460-464.
57. Aleman A, Muller M, de Haan EH, van der Schouw YT. Vascular risk factors and cognitive function in a sample of independently living men. *Neurobiol Aging*. Apr 2005;26(4):485-490.
58. Skoog I, Lithell H, Hansson L, et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens*. Aug 2005;18(8):1052-1059.
59. Creswell LL. Postoperative atrial arrhythmias: risk factors and associated adverse outcomes. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. Oct 1999;11(4):303-307.
60. Hogue CW, Fucetola R, Hershey T, et al. Risk factors for neurocognitive dysfunction after cardiac surgery in postmenopausal women. *Ann Thorac Surg*. Aug 2008;86(2):511-516.
61. Mathiesen EB, Joakimsen O, Bonna KH. Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromso Study. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12(1):44-51.
62. Vogt MT, Wolfson SK, Kuller LH. Lower extremity arterial disease and the aging process: a review. *J Clin Epidemiol*. May 1992;45(5):529-542.
63. Rao R, Jackson S, Howard R. Neuropsychological impairment in stroke, carotid stenosis, and peripheral vascular disease, A comparison with healthy community residents. *Stroke*. Oct 1999;30(10):2167-2173.
64. Singh-Manoux A, Britton AR, Marmot M. Vascular disease and cognitive function: evidence from the Whitehall II Study. *J Am Geriatr Soc*. Oct 2003;51(10):1445-1450.
65. Elwood PC, Pickering J, Bayer A, Gallacher JE. Vascular disease and cognitive function in older men in the Caerphilly cohort. *Age Ageing*. Jan 2002;31(1):43-48.
66. Tsivgoulis G, Alexandrov AV, Wadley VG, et al. Association of higher diastolic blood pressure levels with cognitive impairment. *Neurology*. Aug 25 2009;73(8):589-595.

67. Messier C, Gagnon M. Glucose regulation and brain aging. *J Nutr Health Aging*. 2000;4(4):208-213.
68. Kadoi Y, Saito S, Fujita N, Goto F. Risk factors for cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery in patients with type 2 diabetes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Mar 2005;129(3):576-583.
69. Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. Apr 1999;67(4):1045-1052.
70. Pallas F, Larson DF. Cerebral blood flow in the diabetic patient. *Perfusion*. Sep 1996;11(5):363-370.
71. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):363-381.
72. Croughwell N, Lyth M, Quill TJ, et al. Diabetic patients have abnormal cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Circulation*. Nov 1990;82(5 Suppl):IV407-412.
73. Krannich JH, Tobias T, Broscheit J, Leyh R, Mullges W. Diabetes severely affects attentional performance after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg*. Nov 6 2012;7:115.
74. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. Nov 8 2001;345(19):1359-1367.
75. Ouattara A, Lecomte P, Le Manach Y, et al. Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology*. Oct 2005;103(4):687-694.
76. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes*. Aug 2004;53(8):2079-2086.
77. Li PA, Kristian T, Shamloo M, Siesjo K. Effects of preischemic hyperglycemia on brain damage incurred by rats subjected to 2.5 or 5 minutes of forebrain ischemia. *Stroke*. Sep 1996;27(9):1592-1601; discussion 1601-1592.
78. Anderson RE, Tan WK, Martin HS, Meyer FB. Effects of glucose and PaO₂ modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. *Stroke*. Jan 1999;30(1):160-170.
79. Craft S, Asthana S, Newcomer JW, et al. Enhancement of memory in Alzheimer disease with insulin and somatostatin, but not glucose. *Arch Gen Psychiatry*. Dec 1999;56(12):1135-1140.
80. Ferrannini E, Galvan AQ, Gastaldelli A, et al. Insulin: new roles for an ancient hormone. *Eur J Clin Invest*. Oct 1999;29(10):842-852.
81. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, et al. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo : a specific vascular action of insulin. *Circulation*. Feb 15 2000;101(6):676-681.
82. Pedersen M, Pedersen KK, Bruunsgaard H, et al. Cognitive functions in middle aged individuals are related to metabolic disturbances and aerobic capacity: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2012;7(12):e51132.

83. Grant I, Prigatano GP, Heaton RK, McSweeney AJ, Wright EC, Adams KM. Progressive neuropsychologic impairment and hypoxemia. Relationship in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Gen Psychiatry*. Nov 1987;44(11):999-1006.
84. Ortapamuk H, Naldoken S. Brain perfusion abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease: comparison with cognitive impairment. *Ann Nucl Med*. Feb 2006;20(2):99-106.
85. Mullen KD. Review of the final report of the 1998 Working Party on definition, nomenclature and diagnosis of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. Feb 2007;25 Suppl 1:11-16.
86. Berl S, Takagaki G, Clarke DD, Waelsch H. Metabolic compartments in vivo. Ammonia and glutamic acid metabolism in brain and liver. *J Biol Chem*. Aug 1962;237:2562-2569.
87. Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, Dwivedi SN, Tandon RK. Electrophysiological and neuropsychological tests for the diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy and prediction of overt encephalopathy. *Liver*. Jun 2002;22(3):190-197.
88. Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth*. Mar 2000;84(3):378-393.
89. Ritchie K, Lovestone S. The dementias. *Lancet*. Nov 30 2002;360(9347):1759-1766.
90. Newman MF, Kramer D, Croughwell ND, et al. Differential age effects of mean arterial pressure and rewarming on cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Anesth Analg*. Aug 1995;81(2):236-242.
91. Hogue CW, Jr., Barzilai B, Pieper KS, et al. Sex differences in neurological outcomes and mortality after cardiac surgery: a society of thoracic surgery national database report. *Circulation*. May 1 2001;103(17):2133-2137.
92. Singer CA, Rogers KL, Strickland TM, Dorsa DM. Estrogen protects primary cortical neurons from glutamate toxicity. *Neurosci Lett*. Jul 5 1996;212(1):13-16.
93. Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women. *Proc Soc Exp Biol Med*. Jan 1998;217(1):17-22.
94. Grocott HP, White WD, Morris RW, et al. Genetic polymorphisms and the risk of stroke after cardiac surgery. *Stroke*. Sep 2005;36(9):1854-1858.
95. Mathew JP, Rinder CS, Howe JG, et al. Platelet P1A2 polymorphism enhances risk of neurocognitive decline after cardiopulmonary bypass. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Ann Thorac Surg*. Feb 2001;71(2):663-666.
96. Askar FZ, Cetin HY, Kumral E, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele and neurobehavioral status after on-pump coronary artery bypass grafting. *J Card Surg*. Sep-Oct 2005;20(5):501-505.
97. Laskowitz DT, Horsburgh K, Roses AD. Apolipoprotein E and the CNS response to injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. May 1998;18(5):465-471.
98. Mu DL, Li LH, Wang DX, et al. High postoperative serum cortisol level is associated with increased risk of cognitive dysfunction early after coronary artery bypass graft surgery: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2013;8(10):e77637.
99. Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. Jul 2005;95(1):82-87.

100. McKhann GM, Borowicz LM, Goldsborough MA, Enger C, Selnes OA. Depression and cognitive decline after coronary artery bypass grafting. *Lancet*. May 3 1997;349(9061):1282-1284.
101. van Dijk D, Spoor M, Hijman R, et al. Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump vs on-pump coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. Feb 21 2007;297(7):701-708.
102. Ernest CS, Worcester MU, Tatoulis J, et al. Neurocognitive outcomes in off-pump versus on-pump bypass surgery: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg*. Jun 2006;81(6):2105-2114.
103. Van Dijk D, Jansen EW, Hijman R, et al. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *JAMA*. Mar 20 2002;287(11):1405-1412.
104. Kozora E, Kongs S, Collins JF, et al. Cognitive outcomes after on- versus off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. Oct 2010;90(4):1134-1141.
105. Parolari A, Camera M, Alamanni F, et al. Systemic inflammation after on-pump and off-pump coronary bypass surgery: a one-month follow-up. *Ann Thorac Surg*. Sep 2007;84(3):823-828.
106. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med*. Mar 28 2013;368(13):1179-1188.
107. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg*. May 2011;112(5):1179-1185.
108. Hudetz JA, Gandhi SD, Iqbal Z, Patterson KM, Pagel PS. Elevated postoperative inflammatory biomarkers are associated with short- and medium-term cognitive dysfunction after coronary artery surgery. *J Anesth*. Feb 2011;25(1):1-9.
109. Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, Tighe D, Bennett ED. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med*. Aug 2000;28(8):3019-3024.
110. Grocott HP, Homi HM, Puskas F. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: revisiting etiology. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. Jun 2005;9(2):123-129.
111. Aebert H, Kirchner S, Keyser A, et al. Endothelial apoptosis is induced by serum of patients after cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*. Nov 2000;18(5):589-593.
112. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. Nov 18 1997;96(10):3542-3548.
113. Ohata T, Sawa Y, Kadoba K, et al. Normothermia has beneficial effects in cardiopulmonary bypass attenuating inflammatory reactions. *ASAIO J*. Jul-Sep 1995;41(3):M288-291.
114. Paparella D, Galeone A, Venneri MT, et al. Activation of the coagulation system during coronary artery bypass grafting: comparison between on-pump and off-pump techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Feb 2006;131(2):290-297.
115. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. Feb 2013;39(2):165-228.

116. McMahon SB, Cafferty WB, Marchand F. Immune and glial cell factors as pain mediators and modulators. *Exp Neurol.* Apr 2005;192(2):444-462.
117. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest.* Sep 1997;112(3):676-692.
118. Hindman BJ, Moore SA, Cutkomp J, et al. Brain expression of inducible cyclooxygenase 2 messenger RNA in rats undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* Dec 2001;95(6):1380-1388.
119. Andersen LW, Baek L, Degn H, Lehd J, Krasnik M, Rasmussen JP. Presence of circulating endotoxins during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Jan 1987;93(1):115-119.
120. Rietschel ET, Kirikae T, Schade FU, et al. Bacterial endotoxin: molecular relationships of structure to activity and function. *FASEB J.* Feb 1994;8(2):217-225.
121. Mathew JP, Grocott HP, Phillips-Bute B, et al. Lower endotoxin immunity predicts increased cognitive dysfunction in elderly patients after cardiac surgery. *Stroke.* Feb 2003;34(2):508-513.
122. Matsuura K, Imamaki M, Ishida A, et al. Low systemic vascular resistance state following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* Feb 2008;14(1):15-21.
123. Bendszus M, Reents W, Franke D, et al. Brain damage after coronary artery bypass grafting. *Arch Neurol.* Jul 2002;59(7):1090-1095.
124. Svagzdiene M, Sirvinskas E, Baranauskiene D, Adukauskiene D. Correlation of magnesium deficiency with C-reactive protein in elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass for ischemic heart disease. *Medicina (Kaunas).* 2015;51(2):100-106.
125. Westaby S, Saatvedt K, White S, Katsumata T, van Oeveren W, Halligan PW. Is there a relationship between cognitive dysfunction and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg.* Feb 2001;71(2):667-672.
126. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand.* Nov 2003;47(10):1204-1210.
127. Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE. The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn.* Dec 2007;65(3):209-237.
128. Ferrari E, Cravello L, Muzzoni B, et al. Age-related changes of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: pathophysiological correlates. *Eur J Endocrinol.* Apr 2001;144(4):319-329.
129. Belanoff JK, Gross K, Yager A, Schatzberg AF. Corticosteroids and cognition. *J Psychiatr Res.* May-Jun 2001;35(3):127-145.
130. Kazmierski J, Banys A, Latek J, Bourke J, Jaszewski R. Cortisol levels and neuropsychiatric diagnosis as markers of postoperative delirium: a prospective cohort study. *Crit Care.* Mar 1 2013;17(2):R38.
131. Plaschke K, Fichtenkamm P, Schramm C, et al. Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Med.* Dec 2010;36(12):2081-2089.

132. 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(6):R238.
133. Ji MH, Shen JC, Gao R, et al. Early postoperative cognitive dysfunction is associated with higher cortisol levels in aged patients following hip fracture surgery. *J Anesth*. Dec 2013;27(6):942-944.
134. Rasmussen LS, O'Brien JT, Silverstein JH, et al. Is peri-operative cortisol secretion related to post-operative cognitive dysfunction? *Acta Anaesthesiol Scand*. Oct 2005;49(9):1225-1231.
135. Wolman RL, Nussmeier NA, Aggarwal A, et al. Cerebral injury after cardiac surgery: identification of a group at extraordinary risk. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group (McSPI) and the Ischemia Research Education Foundation (IREF) Investigators. *Stroke*. Mar 1999;30(3):514-522.
136. 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*. Jan 2001;121(1):125-136.
137. Wahrborg P, Booth JE, Clayton T, et al. Neuropsychological outcome after percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting: results from the Stent or Surgery (SoS) Trial. *Circulation*. Nov 30 2004;110(22):3411-3417.
138. 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*. Jul 2003;76(1):18-25; discussion 25-16.
139. Puskas JD, Stringer A, Hwang SN, et al. Neurocognitive and neuroanatomic changes after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: long-term follow-up of a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. May 2011;141(5):1116-1127.
140. 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 randomised controlled trial. *BMJ*. Nov 30 2002;325(7375):1268.
141. Nierich AP, Diephuis J, Jansen EW, Borst C, Knape JT. Heart displacement during off-pump CABG: how well is it tolerated? *Ann Thorac Surg*. Aug 2000;70(2):466-472.
142. Shaaban Ali M, Harmer M, Kirkham F. Cardiopulmonary bypass temperature and brain function. *Anaesthesia*. Apr 2005;60(4):365-372.
143. Martin KK, Wigginton JB, Babikian VL, Pochay VE, Crittenden MD, Rudolph JL. Intraoperative cerebral high-intensity transient signals and postoperative cognitive function: a systematic review. *Am J Surg*. Jan 2009;197(1):55-63.
144. Hills BA, James PB. Microbubble damage to the blood-brain barrier: relevance to decompression sickness. *Undersea Biomed Res*. Mar 1991;18(2):111-116.
145. Stump DA, Rogers AT, Hammon JW, Newman SP. Cerebral emboli and cognitive outcome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Jan 1996;10(1):113-118; quiz 118-119.

146. Abu-Omar Y, Balacumaraswami L, Pigott DW, Matthews PM, Taggart DP. Solid and gaseous cerebral microembolization during off-pump, on-pump, and open cardiac surgery procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Jun 2004;127(6):1759-1765.
147. Borger MA, Peniston CM, Weisel RD, Vasiliou M, Green RE, Feindel CM. Neuropsychologic impairment after coronary bypass surgery: effect of gaseous microemboli during perfusionist interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Apr 2001;121(4):743-749.
148. Brooker RF, Brown WR, Moody DM, et al. Cardiomy suction: a major source of brain lipid emboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* Jun 1998;65(6):1651-1655.
149. Taylor RL, Borger MA, Weisel RD, Fedorko L, Feindel CM. Cerebral microemboli during cardiopulmonary bypass: increased emboli during perfusionist interventions. *Ann Thorac Surg.* Jul 1999;68(1):89-93.
150. Dexter F, Hindman BJ. Computer simulation of microscopic cerebral air emboli absorption during cardiac surgery. *Undersea Hyperb Med.* Spring 1998;25(1):43-50.
151. Mills NL, Ochsner JL. Massive air embolism during cardiopulmonary bypass. Causes, prevention, and management. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Nov 1980;80(5):708-717.
152. Thorsen T, Klausen H, Lie RT, Holmsen H. Bubble-induced aggregation of platelets: effects of gas species, proteins, and decompression. *Undersea Hyperb Med.* Jun 1993;20(2):101-119.
153. Huang ZS, Jeng JS, Wang CH, Yip PK, Wu TH, Lee TK. Correlations between peripheral differential leukocyte counts and carotid atherosclerosis in non-smokers. *Atherosclerosis.* Oct 2001;158(2):431-436.
154. Whitaker D, Stygall J, Harrison M, Newman S. Relationship between white cell count, neuropsychologic outcome, and microemboli in 161 patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Jun 2006;131(6):1358-1363.
155. Moody DM, Brown WR, Challa VR, Stump DA, Reboussin DM, Legault C. Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: a histologic and magnetic resonance imaging study. *Ann Thorac Surg.* May 1995;59(5):1304-1307.
156. Braekken SK, Russell D, Brucher R, Abdelnoor M, Svennevig JL. Cerebral microembolic signals during cardiopulmonary bypass surgery. Frequency, time of occurrence, and association with patient and surgical characteristics. *Stroke.* Oct 1997;28(10):1988-1992.
157. Deklunder G, Roussel M, Lecroart JL, Prat A, Gautier C. Microemboli in cerebral circulation and alteration of cognitive abilities in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Stroke.* Sep 1998;29(9):1821-1826.
158. Mitchell SJ, Willcox T, Gorman DF. Bubble generation and venous air filtration by hard-shell venous reservoirs: a comparative study. *Perfusion.* Sep 1997;12(5):325-333.
159. Djaiani G, Fedorko L, Borger MA, et al. Continuous-flow cell saver reduces cognitive decline in elderly patients after coronary bypass surgery. *Circulation.* Oct 23 2007;116(17):1888-1895.
160. Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrison M, Newman S. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke.* Jul 1994;25(7):1393-1399.

161. Brown WR, Moody DM, Challa VR, Stump DA, Hammon JW. Longer duration of cardiopulmonary bypass is associated with greater numbers of cerebral microemboli. *Stroke*. Mar 2000;31(3):707-713.
162. Newman SP, Harrison MJ. Coronary-artery bypass surgery and the brain: persisting concerns. *Lancet Neurol*. Jun 2002;1(2):119-125.
163. Challa VR, Lovell MA, Moody DM, Brown WR, Reboussin DM, Markesbery WR. Laser microprobe mass spectrometric study of aluminum and silicon in brain emboli related to cardiac surgery. *J Neuropathol Exp Neurol*. Feb 1998;57(2):140-147.
164. Siepe M, Pfeiffer T, Gieringer A, et al. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *Eur J Cardiothorac Surg*. Jul 2011;40(1):200-207.
165. Joshi B, Brady K, Lee J, et al. Impaired autoregulation of cerebral blood flow during rewarming from hypothermic cardiopulmonary bypass and its potential association with stroke. *Anesth Analg*. Feb 1 2010;110(2):321-328.
166. Patel RL, Turtle MR, Chambers DJ, James DN, Newman S, Venn GE. Alpha-stat acid-base regulation during cardiopulmonary bypass improves neuropsychologic outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Jun 1996;111(6):1267-1279.
167. Hoover LR, Dinavahi R, Cheng WP, et al. Jugular venous oxygenation during hypothermic cardiopulmonary bypass in patients at risk for abnormal cerebral autoregulation: influence of alpha-Stat versus pH-stat blood gas management. *Anesth Analg*. May 2009;108(5):1389-1393.
168. Moritz S, Rochon J, Volkel S, et al. Determinants of cerebral oximetry in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting: an observational study. *Eur J Anaesthesiol*. Jun 2010;27(6):542-549.
169. Harris DN, Bailey SM, Smith PL, Taylor KM, Oatridge A, Bydder GM. Brain swelling in first hour after coronary artery bypass surgery. *Lancet*. Sep 4 1993;342(8871):586-587.
170. Taylor KM. Central nervous system effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. Nov 1998;66(5 Suppl):S20-24; discussion S25-28.
171. Anderson RE, Li TQ, Hindmarsh T, Settergren G, Vaage J. Increased extracellular brain water after coronary artery bypass grafting is avoided by off-pump surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Dec 1999;13(6):698-702.
172. Martin TD, Craver JM, Gott JP, et al. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg*. Feb 1994;57(2):298-302; discussion 302-294.
173. Arrowsmith JE, Dunning JL. Normothermic cardiopulmonary bypass is beneficial for cognitive brain function after coronary artery bypass grafting--a prospective randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. May 2001;19(5):732-734.

174. Grigore AM, Mathew J, Grocott HP, et al. Prospective randomized trial of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cognitive function after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology*. Nov 2001;95(5):1110-1119.
175. Nathan HJ, Lavallee G. The management of temperature during hypothermic cardiopulmonary bypass: I--Canadian survey. *Can J Anaesth*. Aug 1995;42(8):669-671.
176. Chen CS, Leu BK, Liu K. Detection of cerebral desaturation during cardiopulmonary bypass by cerebral oximetry. *Acta Anaesthesiol Sin*. Dec 1996;34(4):173-178.
177. Croughwell ND, Newman MF, Blumenthal JA, et al. Jugular bulb saturation and cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. Dec 1994;58(6):1702-1708.
178. Grocott HP, Mackensen GB, Grigore AM, et al. Postoperative hyperthermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Stroke*. Feb 2002;33(2):537-541.
179. Morimoto T, Ginsberg MD, Dietrich WD, Zhao W. Hyperthermia enhances spectrin breakdown in transient focal cerebral ischemia. *Brain Res*. Jan 23 1997;746(1-2):43-51.
180. Li F, Omae T, Fisher M. Spontaneous hyperthermia and its mechanism in the intraluminal suture middle cerebral artery occlusion model of rats. *Stroke*. Nov 1999;30(11):2464-2470; discussion 2470-2461.
181. Kin H, Ishibashi K, Nitatori T, Kawazoe K. Hippocampal neuronal death following deep hypothermic circulatory arrest in dogs: involvement of apoptosis. *Cardiovasc Surg*. Aug 1999;7(5):558-564.
182. Ergin MA, Galla JD, Lansman s L, Quintana C, Bodian C, Griep RB. Hypothermic circulatory arrest in operations on the thoracic aorta. Determinants of operative mortality and neurologic outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Mar 1994;107(3):788-797; discussion 797-789.
183. Reich DL, Uysal S, Sliwinski M, et al. Neuropsychologic outcome after deep hypothermic circulatory arrest in adults. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Jan 1999;117(1):156-163.
184. Gottesman RF, Hillis AE, Grega MA, et al. Early postoperative cognitive dysfunction and blood pressure during coronary artery bypass graft operation. *Arch Neurol*. Aug 2007;64(8):1111-1114.
185. Cox CS, Jr., Allen SJ, Brennan M. Analysis of intestinal microvascular permeability associated with cardiopulmonary bypass. *J Surg Res*. May 1 1999;83(1):19-26.
186. Likosky DS, Caplan LR, Weintraub RM, et al. Intraoperative and postoperative variables associated with strokes following cardiac surgery. *Heart Surg Forum*. Jun 1 2004;7(4):E271-276.
187. Kadoi Y, Saito S, Fujita N, Mizutani A. Effects of balloon-induced pulsatile perfusion on postoperative short- and long-term cognitive dysfunction in diabetic patients with impaired cerebrovascular carbon dioxide reactivity. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Apr 2013;27(2):238-244.
188. Wang MJ, Chiu IS, Hsu CM, et al. Efficacy of ultrafiltration in removing inflammatory mediators during pediatric cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. Feb 1996;61(2):651-656.

189. Whitaker DC, Newman SP, Stygall J, Hope-Wynne C, Harrison MJ, Walesby RK. The effect of leucocyte-depleting arterial line filters on cerebral microemboli and neuropsychological outcome following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* Feb 2004;25(2):267-274.
190. Reineke D, Winkler B, Konig T, et al. Minimized extracorporeal circulation does not impair cognitive brain function after coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* Jan 2015;20(1):68-73.
191. Hammon JW, Stump DA, Butterworth JF, et al. Single crossclamp improves 6-month cognitive outcome in high-risk coronary bypass patients: the effect of reduced aortic manipulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Jan 2006;131(1):114-121.
192. Royse AG, Royse CF, Ajani AE, et al. Reduced neuropsychological dysfunction using epiaortic echocardiography and the exclusive Y graft. *Ann Thorac Surg.* May 2000;69(5):1431-1438.
193. Yoon BW, Bae HJ, Kang DW, et al. Intracranial cerebral artery disease as a risk factor for central nervous system complications of coronary artery bypass graft surgery. *Stroke.* Jan 2001;32(1):94-99.
194. Govier AV, Reves JG, McKay RD, et al. Factors and their influence on regional cerebral blood flow during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* Dec 1984;38(6):592-600.
195. Ranucci M, Biagioli B, Scolletta S, et al. Lowest hematocrit on cardiopulmonary bypass impairs the outcome in coronary surgery: An Italian Multicenter Study from the National Cardioanesthesia Database. *Tex Heart Inst J.* 2006;33(3):300-305.
196. Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Bute B, et al. Effects of extreme hemodilution during cardiac surgery on cognitive function in the elderly. *Anesthesiology.* Oct 2007;107(4):577-584.
197. Karkouti K, Djajani G, Borger MA, et al. Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* Oct 2005;80(4):1381-1387.
198. Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood.* Mar 15 2005;105(6):2266-2273.
199. Sellke FW, DiMaio JM, Caplan LR, et al. Comparing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting: numerous studies but few conclusions: a scientific statement from the American Heart Association council on cardiovascular surgery and anesthesia in collaboration with the interdisciplinary working group on quality of care and outcomes research. *Circulation.* May 31 2005;111(21):2858-2864.
200. Lo B, Fijnheer R, Nierich AP, Kalkman CJ, van Dijk D. Activation of hemostasis is associated with early cognitive decline after off-pump coronary artery bypass surgery. *J Thromb Haemost.* Sep 2005;3(9):2114-2117.
201. Taggart DP. Respiratory dysfunction after cardiac surgery: effects of avoiding cardiopulmonary bypass and the use of bilateral internal mammary arteries. *Eur J Cardiothorac Surg.* Jul 2000;18(1):31-37.

202. Browne SM, Halligan PW, Wade DT, Taggart DP. Postoperative hypoxia is a contributory factor to cognitive impairment after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Oct 2003;126(4):1061-1064.
203. Kofke WA, Garman RH, Janosky J, Rose ME. Opioid neurotoxicity: neuropathologic effects in rats of different fentanyl congeners and the effects of hexamethonium-induced normotension. *Anesth Analg.* Jul 1996;83(1):141-146.
204. Silbert BS, Scott DA, Evered LA, et al. A comparison of the effect of high- and low-dose fentanyl on the incidence of postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery in the elderly. *Anesthesiology.* Jun 2006;104(6):1137-1145.
205. Taipale PG, Ratner PA, Galdas PM, et al. The association between nurse-administered midazolam following cardiac surgery and incident delirium: an observational study. *Int J Nurs Stud.* Sep 2012;49(9):1064-1073.
206. Suleiman MS, Zacharowski K, Angelini GD. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Br J Pharmacol.* Jan 2008;153(1):21-33.
207. Pascoe EA, Hudson RJ, Anderson BA, et al. High-dose thiopentone for open-chamber cardiac surgery: a retrospective review. *Can J Anaesth.* Jun 1996;43(6):575-579.
208. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, et al. Ketamine attenuates post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* Aug 2009;53(7):864-872.
209. Kaushal RP, Vatal A, Pathak R. Effect of etomidate and propofol induction on hemodynamic and endocrine response in patients undergoing coronary artery bypass grafting/mitral valve and aortic valve replacement surgery on cardiopulmonary bypass. *Ann Card Anaesth.* Apr-Jun 2015;18(2):172-178.
210. Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, et al. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* Jun 2011;106(6):840-850.
211. Newman MF, Murkin JM, Roach G, et al. Cerebral physiologic effects of burst suppression doses of propofol during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. CNS Subgroup of McSPI. *Anesth Analg.* Sep 1995;81(3):452-457.
212. Kanbak M, Saricaoglu F, Akinci SB, et al. The effects of isoflurane, sevoflurane, and desflurane anesthesia on neurocognitive outcome after cardiac surgery: a pilot study. *Heart Surg Forum.* 2007;10(1):E36-41.
213. Xie Z, Dong Y, Maeda U, et al. The inhalation anesthetic isoflurane induces a vicious cycle of apoptosis and amyloid beta-protein accumulation. *J Neurosci.* Feb 7 2007;27(6):1247-1254.
214. Li W, Zheng B, Xu H, et al. Isoflurane prevents neurocognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass in rats. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Jun 2013;27(3):502-509.
215. Bilotta F, Doronzio A, Stazi E, et al. Early postoperative cognitive dysfunction and postoperative delirium after anaesthesia with various hypnotics: study protocol for a randomised controlled trial--the PINOCCHIO trial. *Trials.* Jul 6 2011;12:170.

216. Mitsuhashi H, Shimizu R, Yokoyama MM. Suppressive effects of volatile anesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *Int J Immunopharmacol*. Jun 1995;17(6):529-534.
217. Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res*. Feb 15 2004;61(3):481-497.
218. Kawamura T, Kadosaki M, Nara N, et al. Effects of sevoflurane on cytokine balance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Aug 2006;20(4):503-508.
219. Tschakowsky K, Ritter J, Schroppe K, Kuhn M. Volatile anesthetics differentially affect immunostimulated expression of inducible nitric oxide synthase: role of intracellular calcium. *Anesthesiology*. Apr 2000;92(4):1093-1102.
220. Matsuoka H, Kurosawa S, Horinouchi T, Kato M, Hashimoto Y. Inhalation anesthetics induce apoptosis in normal peripheral lymphocytes in vitro. *Anesthesiology*. Dec 2001;95(6):1467-1472.
221. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. Mar 2003;47(3):260-266.
222. Hanning CD, Blokland A, Johnson M, Perry EK. Effects of repeated anaesthesia on central cholinergic function in the rat cerebral cortex. *Eur J Anaesthesiol*. Feb 2003;20(2):93-97.
223. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med*. Apr 23 2001;161(8):1099-1105.
224. Plaschke K, Hauth S, Jansen C, et al. The influence of preoperative serum anticholinergic activity and other risk factors for the development of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Mar 2013;145(3):805-811.
225. Szalma I, Kiss A, Kardos L, et al. Piracetam prevents cognitive decline in coronary artery bypass: a randomized trial versus placebo. *Ann Thorac Surg*. Oct 2006;82(4):1430-1435.
226. de Vroege R, van Oeveren W, van Klarenbosch J, et al. The impact of heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits on pulmonary function and the release of inflammatory mediators. *Anesth Analg*. Jun 2004;98(6):1586-1594, table of contents.
227. Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Bute B, et al. Randomized, double-blinded, placebo controlled study of neuroprotection with lidocaine in cardiac surgery. *Stroke*. Mar 2009;40(3):880-887.
228. Fan L, Wang TL, Xu YC, Ma YH, Ye WG. Minocycline may be useful to prevent/treat postoperative cognitive decline in elderly patients. *Med Hypotheses*. May 2011;76(5):733-736.
229. Zaidan JR, Klochany A, Martin WM, Ziegler JS, Harless DM, Andrews RB. Effect of thiopental on neurologic outcome following coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology*. Mar 1991;74(3):406-411.

230. Arrowsmith JE, Harrison MJ, Newman SP, Stygall J, Timberlake N, Pugsley WB. Neuroprotection of the brain during cardiopulmonary bypass: a randomized trial of remacemide during coronary artery bypass in 171 patients. *Stroke*. Nov 1998;29(11):2357-2362.
231. Al Tmimi L, Van de Velde M, Herijgers P, et al. Xenon for the prevention of postoperative delirium in cardiac surgery: study protocol for a randomized controlled clinical trial. *Trials*. Oct 9 2015;16:449.
232. Menasche P, Pasquier C, Bellucci S, Lorente P, Jaillon P, Piwnica A. Deferoxamine reduces neutrophil-mediated free radical production during cardiopulmonary bypass in man. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Oct 1988;96(4):582-589.
233. Hassani S, Alipour A, Darvishi Khezri H, et al. Can Valeriana officinalis root extract prevent early postoperative cognitive dysfunction after CABG surgery? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. Mar 2015;232(5):843-850.
234. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. Dec 6 2011;58(24):e123-210.
235. Melby JC. Drug spotlight program: systemic corticosteroid therapy: pharmacology and endocrinologic considerations. *Ann Intern Med*. Oct 1974;81(4):505-512.
236. Fang Q, Qian X, An J, Wen H, Cope DK, Williams JP. Higher dose dexamethasone increases early postoperative cognitive dysfunction. *J Neurosurg Anesthesiol*. Jul 2014;26(3):220-225.
237. Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, et al. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. Nov 7 2012;308(17):1761-1767.
238. Ottens TH, Dieleman JM, Sauer AM, et al. Effects of dexamethasone on cognitive decline after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Anesthesiology*. Sep 2014;121(3):492-500.
239. Newcomer JW, Selke G, Melson AK, et al. Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment. *Arch Gen Psychiatry*. Jun 1999;56(6):527-533.
240. Numakawa T, Adachi N, Richards M, Chiba S, Kunugi H. The influence of glucocorticoids on neuronal survival and synaptic function. *Biomol Concepts*. Dec 2012;3(6):495-504.
241. Stahl WM. Acute phase protein response to tissue injury. *Crit Care Med*. Jun 1987;15(6):545-550.
242. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke*. Jan 2001;32(1):133-138.
243. Fischer CL, Gill C, Forrester MG, Nakamura R. Quantitation of "acute-phase proteins" postoperatively. Value in detection and monitoring of complications. *Am J Clin Pathol*. Nov 1976;66(5):840-846.
244. Brull DJ, Serrano N, Zito F, et al. Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Nov 1 2003;23(11):2063-2069.

245. Bourguignat A, Ferard G, Jenny JY, Gaudias J. Incomplete or absent acute phase response in some postoperative patients. *Clin Chim Acta*. Aug 8 1997;264(1):27-35.
246. Gebhard F, Nussler AK, Rosch M, Pfetsch H, Kinzl L, Bruckner UB. Early posttraumatic increase in production of nitric oxide in humans. *Shock*. Oct 1998;10(4):237-242.
247. Santonocito C, De Loecker I, Donadello K, et al. C-reactive protein kinetics after major surgery. *Anesth Analg*. Sep 2014;119(3):624-629.
248. Aouifi A, Piriou V, Blanc P, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth*. Oct 1999;83(4):602-607.
249. Gaudino M, Nasso G, Andreotti F, et al. Preoperative C-reactive protein level and outcome following coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. Oct 2002;22(4):521-526.
250. Liu KT, Lin TJ, Chan HM. Characteristics of febrile patients with normal white blood cell counts and high C-reactive protein levels in an emergency department. *Kaohsiung J Med Sci*. May 2008;24(5):248-253.
251. Melek FE, Baroncini LA, Repka JC, Nascimento CS, Precoma DB. Oxidative stress and inflammatory response increase during coronary artery bypass grafting with extracorporeal circulation. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. Jan-Mar 2012;27(1):61-65.
252. Piccoli M, Cerquetani E, Pastena G, et al. 'Lone' increase in C-reactive protein after cardiac surgery: prevalence, clinical characteristics, in-hospital course, and prognostic value. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. Aug 2008;15(4):482-487.
253. Baehr EK, Revelle W, Eastman CI. Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: with an emphasis on morningness-eveningness. *J Sleep Res*. Jun 2000;9(2):117-127.
254. Netea MG, Kullberg BJ, Van der Meer JW. Circulating cytokines as mediators of fever. *Clin Infect Dis*. Oct 2000;31 Suppl 5:S178-184.
255. Plotek W, Pielok J, Cybulski M, Samborska R. Emotional processes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgeries with extracorporeal circulation in view of selected indicators of the inflammatory condition. *Med Sci Monit*. Jan 9 2015;21:105-117.
256. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun*. Jun 9 1965;19(6):739-744.
257. Haimoto H, Hosoda S, Kato K. Differential distribution of immunoreactive S100-alpha and S100-beta proteins in normal nonnervous human tissues. *Lab Invest*. Nov 1987;57(5):489-498.
258. Sapsed-Byrne S, Gao F, Harris DN. Neurone-specific enolase and Sangtec 100 assays during cardiac surgery: Part II--Must samples be spun within 30 min? *Perfusion*. May 1997;12(3):167-169.
259. O'Dowd BS, Zhao WQ, Ng KT, Robinson SR. Chicks injected with antisera to either S-100 alpha or S-100 beta protein develop amnesia for a passive avoidance task. *Neurobiol Learn Mem*. May 1997;67(3):197-206.
260. Usui A, Kato K, Abe T, Murase M, Tanaka M, Takeuchi E. S-100ao protein in blood and urine during open-heart surgery. *Clin Chem*. Sep 1989;35(9):1942-1944.

261. Lindberg L, Olsson AK, Anderson K, Jogi P. Serum S-100 protein levels after pediatric cardiac operations: a possible new marker for postperfusion cerebral injury. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Aug 1998;116(2):281-285.
262. Kanner AA, Marchi N, Fazio V, et al. Serum S100beta: a noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions. *Cancer.* Jun 1 2003;97(11):2806-2813.
263. Blomquist S, Johnsson P, Luhrs C, et al. The appearance of S-100 protein in serum during and immediately after cardiopulmonary bypass surgery: a possible marker for cerebral injury. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Oct 1997;11(6):699-703.
264. Rasmussen LS, Christiansen M, Eliassen K, Sander-Jensen K, Moller JT. Biochemical markers for brain damage after cardiac surgery -- time profile and correlation with cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand.* May 2002;46(5):547-551.
265. Jonsson H, Johnsson P, Alling C, Westaby S, Blomquist S. Significance of serum S100 release after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* Jun 1998;65(6):1639-1644.
266. Anderson RE, Hansson LO, Vaage J. Release of S100B during coronary artery bypass grafting is reduced by off-pump surgery. *Ann Thorac Surg.* Jun 1999;67(6):1721-1725.
267. Westaby S, Johnsson P, Parry AJ, et al. Serum S100 protein: a potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* Jan 1996;61(1):88-92.
268. Anderson RE, Hansson LO, Liska J, Settergren G, Vaage J. The effect of cardiotomy suction on the brain injury marker S100beta after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* Mar 2000;69(3):847-850.
269. Wandschneider W, Thalmann M, Trampitsch E, Ziervogel G, Kobinia G. Off-pump coronary bypass operations significantly reduce S100 release: an indicator for less cerebral damage? *Ann Thorac Surg.* Nov 2000;70(5):1577-1579.
270. Diegeler A, Hirsch R, Schneider F, et al. Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation. *Ann Thorac Surg.* Apr 2000;69(4):1162-1166.
271. Taggart DP, Mazel JW, Bhattacharya K, et al. Comparison of serum S-100 beta levels during CABG and intracardiac operations. *Ann Thorac Surg.* Feb 1997;63(2):492-496.
272. Jonsson H, Johnsson P, Alling C, Backstrom M, Bergh C, Blomquist S. S100beta after coronary artery surgery: release pattern, source of contamination, and relation to neuropsychological outcome. *Ann Thorac Surg.* Dec 1999;68(6):2202-2208.
273. Jonsson H, Johnsson P, Hognlund P, Alling C, Blomquist S. Elimination of S100B and renal function after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Dec 2000;14(6):698-701.
274. Babin-Ebell J, Misoph M, Mullges W, Neukam K, Reese J, Elert O. Intraoperative embolus formation during cardiopulmonary bypass affects the release of S100B. *Thorac Cardiovasc Surg.* Jun 1999;47(3):166-169.
275. Ali MS, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth.* Aug 2000;85(2):287-298.

276. Yuan SM. S100 and S100beta: biomarkers of cerebral damage in cardiac surgery with or without the use of cardiopulmonary bypass. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. Oct-Dec 2014;29(4):630-641.
277. Astudillo R, Van der Linden J, Radegran K, Hansson LO, Aberg B. Elevated serum levels of S-100 after deep hypothermic arrest correlate with duration of circulatory arrest. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1996;10(12):1107-1112; discussion 1113.
278. Georgiadis D, Berger A, Kowatschev E, et al. Predictive value of S-100beta and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Jan 2000;119(1):138-147.
279. Ashraf S, Bhattacharya K, Tian Y, Watterson K. Cytokine and S100B levels in paediatric patients undergoing corrective cardiac surgery with or without total circulatory arrest. *Eur J Cardiothorac Surg*. Jul 1999;16(1):32-37.
280. Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS, et al. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. Sep 2016;33(9):681-689.
281. Westaby S, Saatvedt K, White S, et al. Is there a relationship between serum S-100beta protein and neuropsychologic dysfunction after cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg*. Jan 2000;119(1):132-137.
282. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke*. Mar 2000;31(3):645-650.
283. Snyder PJ, Cappelleri JC. Information processing speed deficits may be better correlated with the extent of white matter sclerotic lesions in multiple sclerosis than previously suspected. *Brain Cogn*. Jun-Jul 2001;46(1-2):279-284.
284. Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, et al. White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: the LADIS study. *Neurology*. Jul 13 2010;75(2):160-167.
285. Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. Jul 1971;33(1):14-22.
286. Clow A, Thorn L, Evans P, Hucklebridge F. The awakening cortisol response: methodological issues and significance. *Stress*. Mar 2004;7(1):29-37.
287. Miller W, Tyrell J. The adrenal cortex. In: Felig P, Baxter J, Frohman L, eds. *Endocrinology and metabolism*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1995:555-712.
288. Smyth J, Ockenfels MC, Porter L, Kirschbaum C, Hellhammer DH, Stone AA. Stressors and mood measured on a momentary basis are associated with salivary cortisol secretion. *Psychoneuroendocrinology*. May 1998;23(4):353-370.
289. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, et al. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch Intern Med*. Jul 1987;147(7):1273-1278.
290. Widmer IE, Puder JJ, Konig C, et al. Cortisol response in relation to the severity of stress and illness. *J Clin Endocrinol Metab*. Aug 2005;90(8):4579-4586.

291. Black PH. Central nervous system-immune system interactions: psychoneuroendocrinology of stress and its immune consequences. *Antimicrob Agents Chemother.* Jan 1994;38(1):1-6.
292. Tsai TL, Sands LP, Leung JM. An Update on Postoperative Cognitive Dysfunction. *Adv Anesth.* 2010;28(1):269-284.
293. Lewis MS, Maruff P, Silbert BS, Evered LA, Scott DA. Detection of postoperative cognitive decline after coronary artery bypass graft surgery is affected by the number of neuropsychological tests in the assessment battery. *Ann Thorac Surg.* Jun 2006;81(6):2097-2104.
294. Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology.* Mar 2007;106(3):572-590.
295. Lezak M. *Neuropsychological assessment.* 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1995.
296. Rudolph JL, Schreiber KA, Culley DJ, et al. Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* Jul 2010;54(6):663-677.
297. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* May 1995;59(5):1289-1295.
298. Ebert AD, Walzer TA, Huth C, Herrmann M. Early neurobehavioral disorders after cardiac surgery: a comparative analysis of coronary artery bypass graft surgery and valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Feb 2001;15(1):15-19.
299. Silbert BS, Scott DA, Doyle TJ, et al. Neuropsychologic testing within 18 hours after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Feb 2001;15(1):20-24.
300. van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW, et al. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. *Circulation.* Oct 9 2001;104(15):1761-1766.
301. Murkin JM. Perioperative neuropsychologic testing. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Feb 2001;15(1):1-3.
302. Murkin JM, Stump DA, Blumenthal JA, McKhann G. Defining dysfunction: group means versus incidence analysis--a statement of consensus. *Ann Thorac Surg.* Sep 1997;64(3):904-905.
303. Grieco G, d'Hollosy M, Culliford AT, Jonas S. Evaluating neuroprotective agents for clinical anti-ischemic benefit using neurological and neuropsychological changes after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. Methodological strategies and results of a double-blind, placebo-controlled trial of GM1 ganglioside. *Stroke.* May 1996;27(5):858-874.
304. Hausknecht JP, Halpert JA, Di Paolo NT, Moriarty Gerrard MO. Retesting in selection: a meta-analysis of coaching and practice effects for tests of cognitive ability. *J Appl Psychol.* Mar 2007;92(2):373-385.
305. Dikmen SS, Heaton RK, Grant I, Temkin NR. Test-retest reliability and practice effects of expanded Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. *J Int Neuropsychol Soc.* May 1999;5(4):346-356.

306. Zehnder AE, Blasi S, Berres M, Spiegel R, Monsch AU. Lack of practice effects on neuropsychological tests as early cognitive markers of Alzheimer disease? *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* Oct-Nov 2007;22(5):416-426.
307. Goldberg TE, Goldman RS, Burdick KE, et al. Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? *Arch Gen Psychiatry.* Oct 2007;64(10):1115-1122.
308. Jones RN, Rudolph JL, Inouye SK, et al. Development of a unidimensional composite measure of neuropsychological functioning in older cardiac surgery patients with good measurement precision. *J Clin Exp Neuropsychol.* Dec 2010;32(10):1041-1049.
309. Slater JP, Guarino T, Stack J, et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* Jan 2009;87(1):36-44; discussion 44-35.
310. Kanne SM, Balota DA, Storandt M, McKeel DW, Jr., Morris JC. Relating anatomy to function in Alzheimer's disease: neuropsychological profiles predict regional neuropathology 5 years later. *Neurology.* Apr 1998;50(4):979-985.
311. Selnes OA, McKhann GM. Neurocognitive complications after coronary artery bypass surgery. *Ann Neurol.* May 2005;57(5):615-621.
312. Polunina AG, Golukhova EZ, Guekht AB, Lefterova NP, Bokeria LA. Cognitive dysfunction after on-pump operations: neuropsychological characteristics and optimal core battery of tests. *Stroke Res Treat.* 2014;2014:302824.
313. Selnes OA, Royall RM, Grega MA, Borowicz LM, Jr., Quaskey S, McKhann GM. Cognitive changes 5 years after coronary artery bypass grafting: is there evidence of late decline? *Arch Neurol.* Apr 2001;58(4):598-604.
314. Gill R, Murkin JM. Neuropsychologic dysfunction after cardiac surgery: what is the problem? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Jan 1996;10(1):91-98.
315. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, et al. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand.* Mar 2001;45(3):275-289.
316. Selnes OA, Goldsborough MA, Borowicz LM, McKhann GM. Neurobehavioural sequelae of cardiopulmonary bypass. *Lancet.* May 8 1999;353(9164):1601-1606.
317. van Harten AE, Scheeren TW, Absalom AR. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia.* Mar 2012;67(3):280-293.
318. Kneebone AC, Andrew MJ, Baker RA, Knight JL. Neuropsychologic changes after coronary artery bypass grafting: use of reliable change indices. *Ann Thorac Surg.* May 1998;65(5):1320-1325.
319. Jacobson NS, Truax P. Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *J Consult Clin Psychol.* Feb 1991;59(1):12-19.

320. McSweeney A, Naugle R, Chelune G, Luders H. T scores for change: an illustration of a regression approach to depicting change in clinical neuropsychology. *Clin Neuropsychol.* 1993;7:300-312.
321. Blumenthal JA, Madden DJ, Burker EJ, et al. A preliminary study of the effects of cardiac procedures on cognitive performance. *Int J Psychosom.* 1991;38(1-4):13-16.
322. Townes BD, Bashein G, Hornbein TF, et al. Neurobehavioral outcomes in cardiac operations. A prospective controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Nov 1989;98(5 Pt 1):774-782.
323. Shaw PJ, Bates D, Carlidge NE, et al. Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke.* Jul-Aug 1987;18(4):700-707.
324. Keith JR, Cohen DJ, Lecci LB. Why serial assessments of cardiac surgery patients' neurobehavioral performances are misleading. *Ann Thorac Surg.* Feb 2007;83(2):370-373.
325. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* Nov 1975;12(3):189-198.
326. WB-sp-Skale pamćenja I. i II. Ljubljana: Zavod SR Slovenije za produktivnost dela 1980.
327. WB-Wechslerov test inteligencije za odrasle. Ljubljana: Zavod SR Slovenije za produktivnost dela 1986.
328. Reitan R, Wolfson D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical interpretation.* 2nd ed. Tucson: Neuropsychology Press; 1993.
329. Smith A. *Symbol Digit Modalities Test.* Los Angeles: Western Psychological Services; 2000.
330. Hope A, Woolman PS, Gray WM, Asbury AJ, Millar K. A system for psychomotor evaluation; design, implementation and practice effects in volunteers. *Anaesthesia.* Jun 1998;53(6):545-550.
331. Beck A, Steer R, Brown G. *Beckov inventar depresije – drugo izdanje (BDI-II).* Jastrebarsko: Naklada Slap; 2009.
332. Beck A. *Cognitive therapy and the emotional disorders.* New York: Penguin Books; 1979.
333. Wener MH, Daum PR, McQuillan GM. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *J Rheumatol.* Oct 2000;27(10):2351-2359.
334. Wiesmann M, Missler U, Gottmann D, Gehring S. Plasma S-100b protein concentration in healthy adults is age- and sex-independent. *Clin Chem.* May 1998;44(5):1056-1058.
335. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, et al. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *J Clin Endocrinol Metab.* May 2009;94(5):1548-1554.
336. Gatti R, Antonelli G, Prearo M, Spinella P, Cappellin E, De Palo EF. Cortisol assays and diagnostic laboratory procedures in human biological fluids. *Clin Biochem.* Aug 2009;42(12):1205-1217.
337. Tamura A, Imamaki M, Shimura H, Niitsuma Y, Miyazaki M. Release of serum S-100beta protein and neuron-specific enolase after off-pump coronary artery bypass grafting with and without intracranial and cervical artery stenosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;17(1):33-38.

338. Otomo S, Maekawa K, Goto T, Baba T, Yoshitake A. Pre-existing cerebral infarcts as a risk factor for delirium after coronary artery bypass graft surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. Nov 2013;17(5):799-804.
339. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol*. Mar 21 2006;47(6):1239-1312.
340. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. Oct 2010;12(10):1360-1420.
341. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. Oct 2012;33(20):2551-2567.
342. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. Jul 1999;16(1):9-13.
343. Muralidhar K, Banakal S, Murthy K, Garg R, Rani GR, Dinesh R. Bispectral index-guided anaesthesia for off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Card Anaesth*. Jul-Dec 2008;11(2):105-110.
344. Hosseini H, Rahimianfar AA, Abdollahi MH, et al. Evaluations of topical application of tranexamic acid on post-operative blood loss in off-pump coronary artery bypass surgery. *Saudi J Anaesth*. Apr 2014;8(2):224-228.
345. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*. Jun 1992;101(6):1481-1483.
346. Landis RC. 20 Years On: Is It Time to Redefine the Systemic Inflammatory Response to Cardiothoracic Surgery? *J Extra Corpor Technol*. Mar 2015;47(1):5-9.
347. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. May 1988;19(5):604-607.
348. Cappabianca G, Paparella D, Visicchio G, et al. Preoperative C-reactive protein predicts mid-term outcome after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. Dec 2006;82(6):2170-2178.
349. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, et al. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. Sep 26 2015;386(10000):1243-1253.
350. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*. Oct 2000;57(10):925-935.

351. Wolf OT, Atsak P, de Quervain DJ, Roozendaal B, Wingenfeld K. Stress and Memory: A Selective Review on Recent Developments in the Understanding of Stress Hormone Effects on Memory and Their Clinical Relevance. *J Neuroendocrinol.* Aug 2016;28(8).
352. Ottens TH, Nijsten MW, Hofland J, et al. Effect of high-dose dexamethasone on perioperative lactate levels and glucose control: a randomized controlled trial. *Crit Care.* Feb 13 2015;19:41.
353. Hokkanen SRK, Hunter S, Polvikoski TM, et al. Hippocampal sclerosis, hippocampal neuron loss patterns and Tdp-43 in the aged population. *Brain Pathol.* Aug 18 2017.
354. Wilkinson CW, Peskind ER, Raskind MA. Decreased hypothalamic-pituitary-adrenal axis sensitivity to cortisol feedback inhibition in human aging. *Neuroendocrinology.* Jan 1997;65(1):79-90.
355. Sauer AC, Veldhuijzen DS, Ottens TH, Slooter AJC, Kalkman CJ, van Dijk D. Association between delirium and cognitive change after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* Aug 1 2017;119(2):308-315.
356. Gibbison B, Spiga F, Walker JJ, et al. Dynamic pituitary-adrenal interactions in response to cardiac surgery. *Crit Care Med.* Apr 2015;43(4):791-800.
357. Hoda MR, El-Achkar H, Schmitz E, Scheffold T, Vetter HO, De Simone R. Systemic stress hormone response in patients undergoing open heart surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* Dec 2006;82(6):2179-2186.
358. Song SW, Yi G, Lee S, Youn YN, Sul SY, Yoo KJ. Perioperative indicators of stress response and postoperative inflammatory complications in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery: a prospective observational study. *Circ J.* Dec 2008;72(12):1966-1974.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci:

Ime i prezime: Sandro Glumac
Adresa: Poljička cesta 9, Split
Mjesto rođenja: Split, Hrvatska
Datum rođenja: 22. rujna 1984. godine
Državljanstvo: hrvatsko
Mobitel/Telefon: +385 977761112; +385 21556176
Elektronička pošta: sandro.glumac@gmail.com

Obrazovanje:

1991. – 1999. Osnovna škola: „Spinut“ u Splitu
1999. – 2003. Opća gimnazija u Puli
2003. – 2009. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu
2013. – 2016. Poslijediplomski studij „Klinička medicina utemeljena na dokazima – EBM“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Radno iskustvo:

2009. – 2010. – pripravnički staž u Zavodu za hitnu medicinu Splitsko-dalmatinske županije
2011. – rad u Zavodu za hitnu medicinu Istarske županije
– rad u Domu zdravlja Splitsko-dalmatinske županije
2011. – 2018. – specijalizant anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine u Kliničkom bolničkom centru Split
2018. – – specijalist anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine u Kliničkom bolničkom centru Split

Jezici:

- Hrvatski jezik (materinski jezik)
- Engleski jezik (aktivno korištenje u govoru i pisanju)
- Njemački jezik (osnovno korištenje u govoru i pisanju)

Poznavanje računalnih programa:

Microsoft Office paket (Word, Excel, Power Point, Outlook), EndNote, Adobe Photoshop

Vozačka dozvola:

A i B kategorija

Hobi i interesi:

Tenis, skijanje, klasična književnost

Članstvo u profesionalnim organizacijama:

2011. – – Hrvatska liječnička komora
2011. – – Hrvatski liječnički zbor
2017. – – Hrvatsko društvo za anesteziologiju i intenzivno liječenje
2017. – – European Society of Anaesthesiology

Izvorni znanstveni radovi u CC časopisima:

1. Glumac S, Kardum G, Sodici L, Supe-Domic D, Karanovic N. Effects of dexamethasone on early cognitive decline after cardiac surgery: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:776-784. (IF₂₀₁₇ = 3.958)
2. Glumac S, Kardum G, Karanovic N. A prospective cohort evaluation of the cortisol response to cardiac surgery with occurrence of early postoperative cognitive decline. *Med Sci Monit* 2018; 24:977-986. (IF₂₀₁₇ = 1.894)
3. Glumac S, Kardum G, Karanovic N. Reply to: dexamethasone and postoperative cognitive decline. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:635-636. (IF₂₀₁₇ = 3.958)

Kongresna priopćenja:

- Glumac S, Kardum G, Karanovic N. Prevention of neurocognitive dysfunction during cardiac surgery. Hot topics, oralna prezentacija, Šibenik, Hrvatska, rujan 10-11, 2016.
- Glumac S, Kardum G, Karanovic N. Effects of dexamethasone on cognitive dysfunction following cardiac surgery. ESA, BAPC-5, Ženeva, Švicarska, lipanj 3-5, 2017.
- Glumac S, Kardum G, Karanovic N. Perioperative cortisol levels are not associated with early cognitive outcome following cardiac surgery: A prospective cohort study. New challenges in hemodynamics and intensive care medicine, e-poster, Zagreb, Hrvatska, ožujak 8-9, 2018.
- Glumac S, Karanovic N, Kardum G. Is there an association between early cognitive decline after cardiac surgery and postoperatively elevated cortisol?: A prospective cohort study, e-poster, Copenhagen, Danska, lipanj 2-4, 2018.

Recenzent za medicinski časopis:

Medical Science Monitor