

VILNIUS UNIVERSITY

Ieva Norkienė

COGNITIVE DECLINE AFTER CORONARY ARTERY BYPASS
GRAFTING, INCIDENCE AND PERIOPERATIVE RISK FACTORS

Summary of Doctoral Dissertation
Biomedical Sciences, Medicine (07B)

Vilnius, 2011

The dissertation has been prepared at Vilnius University during the period of 2006 – 2011

Scientific supervisor:

Prof. habil. dr. Juozas Ivaškevičius (*Vilnius University, Biomedical sciences, medicine – 07B*)

Scientific Consultant:

Prof. dr. Valmantas Budrys (*Vilnius University, Biomedical sciences, medicine – 07B*)

Dissertation will be defended at the Scientific Council of Medical Sciences, Vilnius University:

Chairman:

Prof. dr. Audrius Aidietis (*Vilnius University, Biomedical sciences, medicine – 07B*)

Members:

Prof. habil. dr. Edmundas Širvinskas (*Lithuanian University of Health sciences, Biomedical sciences, medicine - 07B*)

Assoc. prof. dr. Šarūnas Kinduris (*Lithuanian University of Health sciences, Biomedical sciences, medicine – 07B*)

Prof. dr. Saulius Cicėnas (*Vilnius University, Biomedical sciences, medicine – 07B*)

Prof. habil. dr. Giedrius Uždavinys (*Vilnius University, Biomedical sciences, medicine – 07B*)

Opponents:

Assoc. prof. dr. Andrius Macas (*Lithuanian University of Health sciences, medicine – 07B*)

Prof. dr. Germanas Marinskis (*Vilnius University, Biomedical sciences, medicine – 07B*)

The dissertation will be defended at the opened session of the Medical Research Council on the 25th of May, at 12, in the Conference Hall of Vilnius University Hospital Santariškių Klinikos. Address: Santariskiu str. 2, LT-08661, Vilnius, Lithuania.

The summary of doctoral dissertation was sent out on the 25th of April

The dissertation in full text is available in Vilnius University Library (Universiteto str. 3, Vilnius, Lithuania).

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Ieva Norkienė

**PAŽINTINIŲ FUNKCIJŲ SUTRIKIMAI PO VAINIKINIŲ ARTERIJŲ
JUNGČIŲ SUFORMAVIMO OPERACIJŲ IR JUOS
PREDISPONUOJANTYS PERIOPERACINIAI RIZIKOS VEIKSNIAI**

Daktaro disertacijos santrauka

Biomedicinos mokslai, medicina (07 B)

Vilnius 2011

Disertacija rengta 2006 – 2011 metais Vilniaus universitete

Mokslinis vadovas:

Prof. habil. dr. Juozas Ivaškevičius (*Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B*)

Mokslinis konsultantas:

Prof. dr. Valmantas Budrys (*Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B*)

Disertacija bus ginama Vilniaus universiteto Medicinos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkas:

Prof. dr. Audrius Aidietis (*Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B*)

Nariai:

Prof. habil. dr. Edmundas Širvinskas (*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07B*),

Prof. dr. Šarūnas Kinduris (*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina - 07B*)

Prof. dr. Saulius Cicėnas (*Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B*)

Prof. habil. dr. Giedrius Uždavins (*Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B*)

Oponentai:

Doc. dr. Andrius Macas (*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07B*)

Prof. dr. Germanas Marinskis (*Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B*)

Disertacija bus ginama viešame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2011 m. gegužės mėn. 25 d., 12 val. Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų konferencijų salėje. Adresas: Santariškių g. 2, LT-08661, Vilnius, Lietuva.

Disertacijos santrauka išsiuntinėta 2011 balandžio 25 dieną.

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje (Universiteto g. 3, Vilnius, Lietuva).

LIST OF ABBREVIATIONS

ADAS-cog – Alzheimer’s disease assessment scale – cognitive subscale

BMI – body mass index

CABG coronary arteries bypass grafting

CMV – controlled mechanical ventilation

CPB - cardiopulmonary bypass

DSST – digit symbol substitution test

DUS – duplex ultrasound screening

EF – ejection fraction

EuroSCORE - European system for cardiac operative risk evaluation

HADS – hospital anxiety and depression scale

ICU – intensive care unit

MMSE – mini mental state examination

NYHA –New York Heart Association Classification

POCD – postoperative cognitive decline

PTCA - Percutaneous transluminal coronary angioplasty

SD – Standart deviation

VAS – visual analogue scale

1. INTRODUCTION

Coronary artery bypass grafting is one the most commonly performed surgical procedures worldwide. It is the last treatment option for patients suffering from coronary artery disease; therefore the expectations that surgery will improve further quality of life are high, as well as the stress experienced preoperatively. It is obvious that the perceived quality of postoperative life is partly determined by the psycho-emotional well-being of the patient (Koch CG et al, 2008). The problem of postoperative neuropsychological disorders is widely addressed in contemporary medical literature; nevertheless the incidence and risk factors of these complications remain controversial. Demographic aging, advances in surgical techniques, and increase in invasive cardiologic procedures has changed the population admitted to elective cardiac surgery. The number of elderly population with more co – morbidity undergoing coronary artery bypass grafting is increasing. One of the factors with increasing incidence is concomitant atherosclerotic cerebrovascular and coronary artery lesion. Intensive auditing of medical recourses raises question about which patients should undergo preoperative ultrasound screening for head and neck arteries disease. Carotid duplex ultrasonography (DUS) is routinely performed prior to coronary artery bypass graft surgery (CABG) on all patients > 65 years old because of the reported associated risk of finding concomitant carotid artery stenosis. Identifying the correlation of asymptomatic carotid artery stenosis with cognitive decline may result in more cost-effective screening for cerebrovascular disease prior to coronary artery bypass grafting. Determination of potential risk factors associated with postoperative neuropsychological impairment might not only help to stratify patient groups that are prone to developing postoperative cognitive decline, but moreover to use appropriate neuroprotective strategies.

2. THE AIM AND THE TASKS OF THE STUDY

The aim of our study was to detect cognitive decline after on pump coronary artery bypass grafting and identify risk factors associated with this complication.

3. OBJECTIVES

1. To detect the incidence of postoperative cognitive decline in patients undergoing on pump coronary artery bypass grafting.
2. To determine preoperative, operative and postoperative variables associated and predisposing postoperative cognitive decline.
3. To evaluate the impact of asymptomatic carotid artery stenosis on postoperative cognitive decline after coronary artery bypass grafting.

4. SCIENTIFIC NOVELTY

Demographic aging and progress in cardiac surgery techniques, allowing operating on patients of higher surgical risk, will result in an increasing number of neurological complications after heart surgery in nearest future. Postoperative cognitive decline is one of the most under recognized complications after cardiac surgery. It is associated with prolonged in hospital stay, and rehabilitation, higher likelihood of death and as we presume higher cost of care. The socioeconomic importance of postoperative neuropsychological outcomes is well documented by numerous authors. Despite extensive studies of this problem in contemporary medical literature, no thorough research of this problem was done in Lithuanian population.

5. PATIENTS AND METHODS

5.1. Study population and study groups

After applying inclusion and exclusion criteria the data of 127 patients, who underwent on pump coronary artery bypass grafting in Vilnius University Hospital Santarskiu Clinics, were prospectively collected and analyzed.

We applied the following exclusion criteria: age more than 70 years; preexisting neurological impairment, mild, moderate or severe cognitive impairment detected by Mini Mental Examination Test (MMSE); left ventricle ejection fraction lower than 35%; diabetes requiring insulin therapy; renal failure; physical condition precluding the performance of neuropsychological tests; symptomatic peripheral vascular disease; and inability to read or speak Lithuanian.

Baseline demographics, operative data, and postoperative outcomes were recorded using a standardized data entry form and included in the computerized database.

All patients underwent preoperative ultrasound examination of craniocervical arteries. The abnormalities of carotid arteries were defined by the degree of stenosis at the maximum plaque dimension and compared to the arterial diameter before the stenosis as suggested in standard duplex ultrasound criteria for the grading of craniocervical alterations (Grant EG et al, 2003). Patients were categorized into one of the three groups based on the degree of stenosis: less than 50 % reduction in diameter, 50 – 69 % reduction, and more than 70 % reduction.

Patients were divided into two groups based on the development of postoperative cognitive decline –group I - with POCD, group II – without POCD.

5.2. Surgical and anesthesia technique

Standard surgical and anesthesia techniques were applied for all patients. Anesthesia induction consisted of administration of midazolam, fentanyl, remifentanyl. Anesthesia was maintained continuously infusing fentanyl or remifentanyl, combined with propofol infusion initiated during cardiopulmonary bypass. Surgery was performed during mild hypothermia (32-34 °C) with standardized cardiopulmonary bypass technique. The extracorporeal circuit was primed with 1000 ml of ringer's lactate, 500 ml of hydroxyethylstarch 130/0.4 6%, 250 ml of mannitolum 15 % and 1 g. of cefazolinum was also added. Nonpulsatile pump flow was kept between 2.0-2.4 L min⁻¹ m⁻² to maintain mean arterial pressure between 50 and 70 mmHg. Myocardial protection, during the aortic cross-clamping period, was achieved with minimally diluted tepid blood cardioplegia. Activated clotting time (kaolin as activator) was kept greater than 480 seconds with unfractionated heparin during artificial blood circulation. Saphenous veins, the radial artery, and the internal mammary artery were used as conduits for myocardial revascularization. Proximal anastomoses were performed with a partial occluding aortic clamp.

5.3. Treatment in intensive care unit

After surgery, patients were directly admitted to ICU, sedated at 3 – 4 points of the Ramsey sedation scale, and weaned from mechanical ventilation according to standard protocol. Criteria for extubation were: patient awake, body core temperature > 36°C, hemodynamically stable or low doses of inotropic support, drainage < 100 ml/h for at least 2 hours, no shivering, and adequate diuresis, spontaneously breathing paO₂ > 80 mmHg, paCO₂ < 49 mmHg. Postoperative analgesia was achieved using opioid analgesics administered intravenously, combined with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. After extubation, the analgesic regiment was changed, according to Visual Analog

Scale (VAS), by an attending physician. Infusion of inotropes was gradually discontinued and patients free of inotropic drugs were discharged from intensive care unit.

5.4. Neuropsychological assessment

All patients were assessed with standard neuropsychological test battery encompassing seven tests and eight cognitive domains (learning, memory, processing speed, attention, motor functions, language and visuo-spatial abilities) the day before surgery and at 7-9 days after the CABG, before discharge from the hospital. To optimize the reliability of the evaluation, a cognitive test battery was conducted by the same physician. The neuropsychological testing followed the consensus statement on the assessment of the central nervous system disorders after cardiac surgery (Murkin JM et al, 1997) and methodology applied by ISPOCD (International Study of Postoperative Cognitive decline) study group (Rasmussen et al, 2001). It consisted of: Mini-mental state examination, Digit span, Alzheimers Disease Assessment Scale – cognitive subscale (ADAS – cog), Digit symbol substitution test (DSST), Trail Making A and B tests. Preoperative emotional status was assessed using HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) and GDS (Yasavage Geriatric Depression Scale). Delirium was defined according to Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM IV). . To obtain the individual change scores of cognitive functions, we subtracted baseline scores from each follow-up test score, and divided the result by the SD of preoperative score, to determine a Z score for each individual test outcome. A composite mean Z score was calculated as the average of these individual z scores, giving us a continuous measure of cognitive function. POCD as a dichotomous measure was defined as a decline of two individual z scores or the composite z score declines by 1.96 or more.

5.5. Statistical analysis

Variables potentially related to cognitive dysfunction were considered in 3 categories: preoperative, intraoperative and postoperative. Continuous data are expressed as the mean \pm SD. Multivariate logistic regression analysis was conducted to determine independent predictors of POCD. The criterion for a variable entry into the logistic model was an unvaried probability level of $p < 0.05$. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analysis performed by using the Statistical Package for the Social Sciences program (SPSS 17).

6. RESULTS AND DISCUSSION

6.1. Incidence of postoperative cognitive decline

Of 168 patients who met the primary selection criteria, 14 were excluded as having a mild or medium cognitive impairment, after the initial assessment with Mini Mental State examination. 17 refused to complete postoperative neuropsychological testing, for 7 patients postoperative testing was not done, 3 were excluded from further analysis due to missing data. Of 127 patients enrolled in this study, postoperative cognitive dysfunction was detected in 46% ($n = 59$).

6.2. Preoperative risk factors of postoperative cognitive decline

Baseline demographics and preoperative clinical data were compared between two groups of patients (Table 1). Mean age was $62,2 \pm 6,7$ and $59,8 \pm 7,7$ years in POCD and without POCD group consecutively ($p = 0.04$). Our findings support numerous study data, demonstrating, that elderly age is one of the risk factors for postoperative neurological complications development. Groups did not differ in regards to gender. POCD did not correlate with such

preoperative conditions as hypertension, smoking history, high body mass index or diabetes, but was strongly influenced by preoperative obstructive pulmonary disease. Although both patients groups were at low risk evaluated by EuroSCORE, overall co-morbidity level was significantly higher in patients, who developed postoperative cognitive decline ($3,5 \pm 2,3$ vs. $2,5 \pm 2,0$, $p = 0.009$). There was no statistically meaningful difference comparing STS predicted mortality, prolonged mechanical ventilation or prolonged ICU stay between two groups. Both groups had similar average STS predicted risk for developing postoperative neurological complications.

Table. 1. *Preoperative demographic and laboratory data*

	POCD N = 59 (46 %)	Without POCD n = 68 (54 %)	p value
Age, years, mean \pm SD	62,2 \pm 6,7	59,8 \pm 7,7	0,04
Male (%)	49 (79,7%)	54 (79,4%)	0.95
Female (%)	10 (16,9 %)	14 (20,5 %)	0.95
Smoking history, n (%)	18 (30,5 %)	14 (20,6 %)	0.24
BMI (kg/m ²), mean \pm SD	27,7 \pm 10,3	28,7 \pm 9,1	0.65
NYHA, mean \pm SD	3,0 \pm 0,1	3,0 \pm 0,4	0.059
Three vessel coronary artery disease, n (%)	52 (88,1 %)	57 (83,8 %)	0.93
Left main disease, n (%)	16 (32,4 %)	22 (27,1 %)	0.09
PTCA history, n (%)	5 (8,4 %)	3 (4,4 %)	0.08
MI, n (%)	23 (39,0 %)	32 (47,0 %)	0.15
MI < 90 d, n (%)	8 (13,6 %)	6 (8,8 %)	0.28
EF (%), mean \pm SD	48.5 \pm 8	50.5 \pm 8.4	0.18
Arterial hypertension, n (%)	54 (91,5 %)	61 (89,7 %)	0.15
History of arrythimia, n (%)	6 (10,2 %)	6 (8,8%)	0.85
B blockers n (%)	59 (100 %)	53 (77.9 %)	0.68
ACE inhibitors n (%)	47 (79.6 %)	45 (66.2 %)	0.53
Nitrates, n (%)	41 (69.4 %)	33 (48.5 %)	0.54
Heparin, n (%)	15 (25.4 %)	19 (27.9 %)	0.13

Aspirin, n (%)	24 (40.6 %)	22 (32.5 %)	0.23
Diabetes, n (%)	8 (13,6 %)	7 (10,3 %)	0.62
Glycaemia mmol/l, mean \pm SD	6,3 \pm 1,5	5,9 \pm 1,4	0.87
Hemoglobin g/l, mean \pm SD	142,3 \pm 13,2	138,0 \pm 12,1	0.7
Hematocrit (%), mean \pm SD	41.1 \pm 5.1	40,1 \pm 3.4	0.56
Urea mmol/l mean \pm SD	7,4 \pm 7,9	6.7 \pm 3.4	0.53
Creatinin mmol/l mean \pm SD	89,7 \pm 19,4	89.4 \pm 20.3	0.81
EuroSCORE, mean \pm SD	3,5 \pm 2,3	2,5 \pm 2,0	0,009
STS predicted mortality %, mean \pm SD	0,7 \pm 0,4	0,7 \pm 0,39	0.9
STS predicted morbidity %, mean \pm SD	9,0 \pm 3,0	8.8 \pm 2.5	0.82
STS predicted risk for developing neurological complications %, mean \pm SD	0.6 \pm 0.3	0.65 \pm 0.3	0.96
STS risk for prolonged CMV %, mean \pm SD	5.6 \pm 1.9	5.1 \pm 1.8	0.46
STS predicted prolonged ICU %, mean \pm SD	3,3 \pm 1,6	2,8 \pm 1,3	0.23

POCD - postoperative cognitive decline, BMI - body mass index, MI, myocardial infarction; NYHA, New York Heart Association heart failure classification; PTCA - Percutaneous transluminal coronary angioplasty, EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, STS – Society of Thoracic surgeons risk score.

In our study we excluded variables known as the potential risk factors for developing neurological complications, therefore the impact of carotid artery stenosis in patients without any clinical signs of compromised cerebral blood flow was investigated. Hemodynamically relevant carotid artery stenosis could be detected from 2 up to 15 % of asymptomatic patients, undergoing coronary artery bypass grafting (7, 8). In our study it was found in 11.8 % of cases. The most important finding of our study was the direct, statistically strong relationship between asymptomatic carotid artery stenosis and

cognitive performance. Almost half of the patients included in our study (n = 62 (48.8 %)) had carotid and intracerebral arteries alterations of various degree detected by ultrasound. Overall distribution of carotid artery lesion in both groups is presented in table 2. Every second patient in POCD group (n = 24 (51.0 %)) had asymptomatic carotid artery stenosis less than 50 %, (p = 0.007). In cases, when carotid stenosis of more than > 50 % was detected (n = 15 (11.8 %)), POCD occurred with an incidence of 86.6 % (p < 0.0001). The incidence of POCD in patients who didn't have any atherosclerotic alterations in cranio-cervical arteries was 30,8 % (n = 20). There were 2 patients with a high degree (70 – 99 %) of carotid artery stenosis, both of them experienced cognitive decline in postoperative period.

Table 2. *Prevalence of carotid artery stenosis according to DUS in patients with and without postoperative cognitive decline*

	POCD n = 59 (46 %)	POCD n = 68 (54 %)	P value
Without alterations (n = 65 (49.6 %))	20 (29,0%)	45 (71,0%)	0,000
Carotid artery stenosis < 50 % (n = 45 (37.0 %))	24 (51,0%)	21 (44,7%)	0,007
Carotid artery stenosis 50 – 69 % (n = 15 (11.8 %))	13 (86,6%)	2 (11,8 %)	0,000
Carotid artery stenosis s70 – 99 % (n = 2 (1.5 %))	2 (100 %)	0	0,0001

DUS - duplex ultrasound screening, POCD - postoperative cognitive decline.

6.3. Association of intraoperative variables with postoperative cognitive decline

We investigated a number of intraoperative factors and their impact on development of postoperative cognitive decline (table 3). The duration of waiting for surgery period was compared in both groups. Patients, who developed POCD, spend significantly more time in hospital waiting for CABG surgery ($7,0 \pm 5,0$ vs $5,3 \pm 3,7$, $p = 0.03$). Impact of surgery and cardiopulmonary bypass on postoperative neurological outcomes is still controversial. Patients in POCD group were operated significantly longer period of time ($220,9 \pm 47,2$ vs $202,6 \pm 38,6$, $p = 0.018$). As well as previous investigators we assume that this finding could be related with increased exposition to anesthesia during surgery (Mason SE et al, 2010). Duration of CPB appeared to be a significant risk factor for POCD. On the other hand we didn't find any correlation of cognitive decline with duration aortic cross clamp time. There was significant difference of positive fluid balance between two groups. Patients who developed POCD were more often hemodiluted, nevertheless blood product usage and levels of hemoglobin and hematocrit didn't show any statistically meaningful difference between groups.

Table 3. Comparison of intraoperative variables of patients with and without postoperative cognitive decline

	POCD n = 59 (46 %)	Without POCD n = 68 (54 %)	P value
Days in hospital waiting for surgery mean \pm SD	$7,0 \pm 5,0$	$5,3 \pm 3,7$	0,03
Duration of surgery (min), mean \pm SD	$220,9 \pm 47,2$	$202,6 \pm 38,6$	0,018
Number of distal anastomosis, mean \pm SD	$3,8 \pm 1,1$	$3,5 \pm 1,1$	0,23
Internal thoracic artery used, n (%)	58 (98.3 %)	66 (97 %)	0,13

Minimal nazofaringinė temperatūra T (C°), mean ± SD	33,7 ± 1,4	33,4 ± 4,2	0.25
CPB time (min), mean ± SD	99,2 ± 28,9	93,2 ± 21,3	0.018
Aortic clamp time (min), mean ± SD	60,8 ± 15,5	56,8 ± 14,7	0.14
Reperfusion time (min), mean ± SD	37,5 ± 17,3	30,9 ± 11,0	0,012
Blood products used, n (%)	9 (15,2 %)	6 (8.8 %)	0.09
Intraoperative fluid balance (ml), mean ± SD	2969,8 ± 1012,8	2342,13 ± 717,0	0,0001
Inotropic support weaning from bypass, n (%)	24 (40.6 %)	4 (5.8 %)	0.001
Inotropic support, n (%)	13 (22,0 %)	5 (7,4%)	0,02
Lowest hemoglobin (g/l), mean ± SD	96,4 ± 16,5	100,6 ± 17,7	0.17
Lowest hematocrit % mean ± SD	29,8 ± 5,07	30,6 ± 5,05	0.40
Highest glucose level mmol/l, mean ± SD	7,9 ± 2,3	7,36 ± 1,9	0.09
Highest lactate level, mmol/l, mean ± SD	1,9 ± 2,38	1,4 ± 1,1	0.14

5.4. Association of postoperative variables with cognitive decline

Although both patient groups, evaluated by EuroScore, were at low risk for developing unfavorable outcomes, patients with cognitive decline had higher risk score and more stressful postoperative period. Distribution of postoperative variables is presented in Table 4. The duration of postoperative mechanical ventilation showed no statistically significant difference in both groups; although patients in POCD group were more often weaned after longer period of time. In our study cognitive decline was significantly associated with perioperative low cardiac output syndrome, postoperative bleeding, newly detected atrial fibrillation and postoperative delirium. Patients in POCD group were in need of inotropic support for more than 48 hours, twice more often than patients without POCD (24 (64,9 %) vs 13 (35,1 %), p = 0.008). There

was a significantly increased blood loss in POCD group ($802,0 \pm 519,8$ vs $620,7 \pm 334,3$, $p = 0.037$) during first 24 postoperative hours. Patients in POCD group were experiencing atrial fibrillation statistically more often (10 ($7,8 \%$) vs 4 ($3,1 \%$), $p = 0.01$). The incidence of delirium was also increased in POCD group (7 ($11,9 \%$) vs 1 ($1,5 \%$), $p = 0.016$).

The length of stay in ICU and hospital was longer for patients having postoperative cognitive decline compared to those without POCD and was respectively 2.3 days vs 1.7 days in ICU ($p = 0.01$) and 11,1 days vs 7,8 days in hospital ($p = 0.07$). None of the patients died during hospitalization after surgery.

Table 4. Association of postoperative variables with postoperative cognitive decline

	POCD n = 59 (46 %)	Without POCD n = 68 (54 %)	P value
Lowest hemoglobin (g/l), mean \pm SD	104,2 \pm 17,6	110,1 \pm 18,0	0,06
Lowest hematocrit, mean \pm SD	27,8 \pm 7,7	31,4 \pm 13,0	0.07
Highest lactates level mmol/l mean \pm SD	2,6 \pm 2,1	2,2 \pm 2,14	0.45
Highest glucose level, mmol/l mean \pm SD	10,6 \pm 12,7	9,65 \pm 13,8	0.66
Chest tube drainage (ml), mean \pm SD	802,0 \pm 519,8	620,7 \pm 334,3	0,037
Blood products transfused, n (%)	11 (18.6 %)	7 (10.8 %)	0.23
Fluid balance (I day), mean \pm SN	1864 \pm 1004,3	1605 \pm 998,4	0.06
Postoperative inotropic support, n (%)	24 (64,9 %)	13 (35,1 %)	0,008
Atrial fibrillation, n (%)	10 (7,8 %)	4 (3,1 %)	0,01
Delirium n (%)	7 (11,9 %)	1 (1,5 %)	0,016
CMV duration (min), mean \pm SD	583,9 \pm 564,6	459,0 \pm 456,4	0.17
ICU stay (days), mean \pm SD	2,3 \pm 1,5	1,7 \pm 0,9	0,01
ICU to discharge (days), mean \pm SN	11,1 \pm 5,2	7,8 \pm 4,3	0,007
In hospital stay (days), mean \pm SD	20,3 \pm 15,9	14,8 \pm 5,4	0,009

CMV – controlled mechanical ventilation, ICU – intensive care unit, POCD – postoperative cognitive decline

Therefore we hypothesize that craniocervical stenosis, due to diminished cerebral blood flow capacity and impaired auto-regulation, increased susceptibility of the brain for unfavorable perioperative factors, such as lowered cerebral blood flow or microembolisation.

5.5. Analysis of independent predictors of postoperative cognitive decline

Multivariate stepwise regression analysis was used to determine the reliability of selected perioperative parameters for prediction of postoperative cognitive decline. The results of fitting a multivariate regression analysis for development of postoperative cognitive decline are shown in Table 5. Age greater than 65 years was a significant independent predictor of POCD, two-fold increasing the risk for developing cognitive abnormalities. POCD was detected five times more frequent in patients, who experienced preoperative mood disorder, detected by HADS. Presence of asymptomatic carotid artery stenosis increased the odds of having POCD by 13 times. Low cardiac output postoperatively was also a powerful and independent predictor of POCD (OR 2.9), as well the duration of ICU stay (OR 3.4).

Table 4. *Multivariate logistic regression analysis of risk factors associated with postoperative cognitive decline*

	p value	Odds ratio	95 % confidence interval	
			Lower	Upper
ICU time	0.029	3.464	1.132	10.602
Carotid artery stenosis > 50 %	0.002	13.626	2.686	69.116
HADS depression	0.010	5.710	1.510	21.585
Low cardiac output syndrome ICU	0.027	2.947	1.130	7.685
Age more than 65 years	0.019	2.796	1.183	6.607

HADS – hospital anxiety and depression scale, ICU – intensive care unit

As cognitive dysfunction is an age related phenomenon it will remain an important consideration as a progressively elderly population with more comorbidity undergoes CABG.¹ This is likely to be of even greater relevance in open operations where the risk of cerebral dysfunction is greater

Postoperative cognitive decline is one of the most under recognized complications after cardiac surgery. It is associated with prolonged in hospital stay, and rehabilitation, higher likelihood of death and as we presume higher cost of care. Notwithstanding that this study carries rather institution specific character, our data, concerning risk factors of postoperative cognitive decline development, are consistent with a previous authors findings. As well as previous investigators, we conclude, that POCD is most strongly associated with factors which are already present on admitting a patient to cardiac surgery, such as advanced age, generalized atherosclerotic disease and carotid arteries lesion. Another important finding, allowing us at least partly predict development POCD, is a correlation of this dangerous complication with severity of cardiac failure in postoperative period.

7. CONCLUSIONS

1. Postoperative cognitive decline (POCD) can be detected in 46% of patients after on pump coronary artery bypass grafting.
2. Age more than 65 years, asymptomatic hemodynamically relevant carotid artery stenosis and preoperative depression are independent preoperative predictors of POCD.
 - a) Age more than 65 years was an independent predictor of POCD, increasing the risk 2,7 times (OR 2,7).
 - b) Preoperative depression independently increased risk of POCD 5,7 times (OR 5,7).
 - c) Hemodynamically relevant asymptomatic narrowing of carotid arteries was a factor increasing the risk of POCD 13 times (OR13, 6).
3. Low cardiac output syndrome detected postoperatively for more than 48 hours, was three fold increasing the risk of POCD.
4. Patients experiencing POCD were treated in ICU for a significantly longer period of time, even in the absence of cardiovascular complications. ICU time more than 24 hours, was independent risk factor for POCD (OR 3,46).

8. PRACTICAL RECOMMENDATIONS

Asymptomatic carotid artery stenosis is the strongest predictor of postoperative neuropsychological complications tremendously increasing the likelihood for developing cognitive abnormalities. Routine screening for craniocervical disease in patients undergoing CABG could help in identification of patients at risk for neurocognitive damage and further prevention of this complication.

9. LIST OF AUTHOR'S PUBLICATIONS

1. Norkiene I, Ringaitiene D, Misiuriene I, Samalavicius R, Bubulis R, Baublys A. Incidence and precipitating factors of delirium after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 2007; 3 (41) 180 – 185.
2. Norkiene I, Ringaitiene D, Rucinskas K, Samalavicius R, Baublys A, Miniauskas S, Sirvydis V. Intra-aortic balloon counterpulsation in decompensated cardiomyopathy patients: bridge to transplantation or assist device. *Interactive Cardiovascular and Thoracic surgery* 2007;6: 66-70.
3. Norkienė I, Ivaškevičius J. Cognitive decline after cardiac surgery: the impact of intraoperative factors. *Lithuanian Surgery* 2008, 6(2), 134–140.
4. Norkienė I, Samalavičius R, Misiūrienė I, Paulauskienė K, Budrys V, Ivaškevičius J. Incidence and risk factors for early postoperative cognitive decline after coronary artery bypass grafting. *Medicina (Kaunas)*. 2010;46(7):460-4.
5. Norkienė I, Budrys V, Kaubrys G, Ivaškevičius J. Early cognitive impairment after coronary artery bypass grafting, risk factors and impact of carotid artery stenosis *Seminars in Neurology* 2010; 14 (43): 35 – 39.
6. Norkienė I, Samalavičius R, Ivaškevičius J, Budrys V, Paulauskienė K. Asymptomatic carotid artery stenosis and cognitive outcomes after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 2011; Mar 15.

10. PRESENTATIONS

1. Asymptomatic carotid artery stenosis and postoperative cognitive outcome in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting The 25th Annual Meeting of the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists. Edinburgh, Scotland June 9 – 11, 2010 J Cardiothorac Vascular Anesth 2010; 24 (3): S 34
2. Impact of preoperative anxiety and depression on postoperative cognitive decline and outcomes after coronary artery bypass grafting. 59th ESCVS meeting, Izmir, Turkey April 15 – 18, 2010
3. Impact of preoperative mood disorders on postoperative outcomes after coronary artery bypass grafting . 5th International Baltic Congress of Anesthesiology and Intensive Care) Estonia, Tartu, October 21 – 23, 2010

SUMMARY IN LITHUANIAN
SANTRAUKA LIETUVIŲ KALBA

1. ĮVADAS

Neurologinės kardiochirurginių operacijų komplikacijos yra vienos iš sunkiausių ir dažniausiai pasitaikančių. Pooperacinio centrinės nervų sistemos pakenkimo klinikinės išraiškos spektras yra labai įvairus: nuo akivaizdžios židininės simptomatikos, ryškaus sąmonės sutrikimo, komos ar delyro iki subtilių ir sunkiai diagnozuojamų aukštosios nervinės veiklos sutrikimų. Galvos smegenų pakenkimas, sukeliantis dramatiškai pablogėjusią paciento neurologinę būklę, po kardiochirurginių operacijų pasitaiko palyginti retai, tačiau sukeliama mirštamumo procentu, nenusileidžia kardiovaskulinėms komplikacijoms. Torakalinės chirurgijos draugijos duomenimis, naujai atsiradusių neurologinių komplikacijų (insultas, TIA, ar nenustatytos priežasties koma, trunkanti ilgiau nei 24 valandas) dažnis siekia 3,3 proc [7]. 2008 metais buvo atlikta prospektyvinė 2108 pacientų, kuriems buvo atliktos mioakrdo apeinamųjų jungčių suformavimo operacijos, duomenų analizė. Tyrimo apėmusio 24 JAV ligonines metu, nustatyta, kad 1991 – 1993 metų laikotarpiu, neurologinių komplikacijų dažnis siekė 6,1 proc.

Įvairių autorių duomenimis insulto dažnis po miokardo apeinamųjų jungčių suformavimo operacijų svyruoja nuo 0,4 iki 14 proc [8, 9, 10]. Žymiai dažniau pasitaiko, tačiau rečiau ir sunkiau diagnozuojamas yra pažintinių funkcijų arba pažintinių funkcijų sutrikimas.

Pažintinės (kognityvinės) funkcijos - dėmesys, atmintis, kalba, skaičiavimas, erdvinė orientacija, būtinos kasdieniniame gyvenime, perdirbant, išlaikant ir atgaminant informaciją. Jų sutrikimas, arba kognityvinė disfunkcija, turi didžiulę įtaką pacientų sveikimui bei reabilitacijai. Pacientų, po atliktos širdies operacijos, tolimesnis sveikimas priklauso nuo esamų rizikos veiksnių

modifikavimo ir adekvataus medikamentinio gydymo parinkimo, o iš paciento pusės – nuo rekomendacijų laikymosi ir gyvenimo būdo sugrįžus į savo socialinę aplinką. Sutrikęs paciento sugebėjimas asmeniškai dalyvauti sveikatos grąžinimo procese, ar nepakankama motyvacija, dažnai tampa kertiniais faktoriais, nulemiančiais blogesnius atokiuosius operacijos rezultatus, bei prastesnę pooperacinę gyvenimo kokybę. Pataraisiais dešimtmečiais, pradėjus plačiau nagrinėti neuropsichologinės širdies operacijų pasėkmes, tapo akivaizdu, kad ši problema yra aktuali didžiajai daliai pacientų.

Pažintinių funkcijų sutrikimas gali pasireikšti kelių kognityvinių domenų sutrikimu arba pažintine disfunkcija su sąmonės sutrikimo reiškiniais, delyro atveju. Diagnostikos sunkumai ir kintanti eiga sąlygoja, kad šių komplikacijų ryšys su priešoperacine paciento būkle, bei intraoperaciniais ar pooperaciniais faktoriais, veikiančiais ligonį operacijos su dirbtine kraujo apytaka metu, išlieka ne pilnai aiškūs.

2. DARBO TIKSLAS

Nustatyti pažintinių funkcijų pakitimus, ligoniams po vainikinių arterijų apeinamųjų jungčių suformavimo operacijų, bei įvertinti juos įtakojančius faktorius.

3. DARBO UŽDAVINIAI

1. Nustatyti pažintinių funkcijų sutrikimo dažnį ligoniams, po vainikinių arterijų apeinamųjų jungčių suformavimo operacijų.
2. Nustatyti prieš-operacinius, operacinius ir pooperacinius veiksnius susijusius su didesne pažintinių funkcijų sutrikimo išsivystymo rizika.
3. Nustatyti, skirtingo laipsnio vidinės miego arterijos užakimo įtaką, pažintinėms funkcijoms po kardiochirurginių operacijų.

4. MOKSLINIS NAUJUMAS

Pataraisiais dešimtmečiais, vertinant operacijų rezultatus, pooperacinė gyvenimo kokybė nagrinėjama platesniu, ne vien su fizine sveikata susijusiu aspektu. Išsamiau pooperacinių pažintinių funkcijų sutrikimų problema pasaulinėje literatūroje pradėta tyrinėti tik atsiradus vieningai pooperacinių neuropsichologinių komplikacijų vertinimo metodikai. Tai pirmas darbas Lietuvoje, nagrinėjantis perioperacinio periodo įtaką pooperaciniam aukštosios nervinės veiklos pablogėjimui. Pažintinių funkcijų sutrikimų po operacijos įvertinimas, bei galimų rizikos veiksnių nustatymas, turėtų būti naudingas praktikoje kuriant ir įdiegiant neuroprotekcinės strategijas kardiouchirurgijoje.

5. PACIENTAI IR METODAI

Metodai – Vilniaus universiteto ligoninėje Santariškių klinikose, 2006 – 2010 metais atliktas prospektyvinis randomizuotas tyrimas. Į tyrimą, įtraukti 127 išemine širdies liga sergantys pacientai, jaunesni, nei 70 metų amžiaus, galintys kalbėti ir suprasti lietuviškai, raštu pasirašę sutikimą dalyvauti tyrime. Nepatekimo į tyrimą kriterijai: sunki bendroji ligonio būklė, kardiogeninis šokas, kliniškai išreikštas kepenų ar inkstų funkcijos nepakankamumas, cukrinis diabetas koreguojamas insulinu, kliniškai išreikštas galvos smegenų kraujotakos sutrikimas ar periferinių kraujagyslių liga, sutrikusi sąmonė, sutrikusi pažinimo funkcija (protinės būklės minityrimas < 25 balai), ryškūs klausos, regos, kalbos sutrikimai. Visiems, į tyrimą įtrauktiems pacientams, buvo atlikta ekstrakranijinių kraujagyslių spalvine sonografija. Asimptominis vidinės miego arterijos susiaurėjimas suskirstytas į: žemo (< 50%), vidutinio (50–69%) ir didelio laipsnio (70–99%). Anestezija ir dirbtinė kraujo apytaka buvo atliekama pagal standartinę, klinikoje patvirtintą metodiką. Neuropsichologinis ištyrimas atliktas, vadovaujantis kognityvinių funkcijų įvertinimo kardiouchirurgijoje

rekomendacijomis. Ligoniai buvo tiriama dieną prieš operaciją ir 7-8 parą po operacijos, adaptuotu 7 testų rinkiniu, kurį sudarė: protinės būklės mini-tyrimo anketa (MMSE), Skaičių atsiminimo užduotis (Digit Span), ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale) žodžių atsiminimo testas, skaičių sekos sujungimo užduotis (Trail Making A, B), skaičių simbolių pakeitimo užduotis (Digit Symbol Substitution test). Psichoemocinės būklės įvertinimui naudota - Yesavage'o geriatrinė depresijos skalė, bei Ligoninės Nerimo ir Depresijos įvertinimo skalė (Hospital Anxiety and Depression Scale). Ikioperaciniam ir pooperaciniam įvertinimui naudoti skirtingi visų testų, išskyrus MMSE, variantai. Testų rezultatai buvo analizuoti remiantis ISPOCD studijos rekomendacijomis. Apskaičiuotas kiekvieno ligonio atskirų testų Z rodiklis ($Z=(X-X_{ref})/SD$). Kiekvieno paciento sudėtinio rodiklio pokytis per 1 standartinio nuokrypio reikšmę, daugiau kaip dviejuose testuose, buvo vertinamas kaip kognityvinių funkcijų pablogėjimas.

6. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

Kognityvinis pakenkimas, tai platus terminas apimantis subtilų galvos smegenų sugebėjimą priimti, perdirbti ir panaudoti gautą informaciją. Ši sunkiai diagnozuojama patologija, dažniausiai siejama su vyresniu pacientų amžiumi, ir neretai priskiriama degenaraciniams neuropsichologiniams pakitimas. Mūsų tirtoje populiacijoje, nepaisant taikytų atrankos kriterijų, pažintinių funkcijų sutrikimai buvo nustatyti 46 % pacientų.

Pacientai, patyrę pažintinių funkcijų sutrikimus, buvo vyresni, o amžius didesnis 65 metai, kelis kartus didino kognityvinio pakenkimo išsivystymo riziką. Vertindami eilę kitų priešoperacinių faktorių, reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatėme, tačiau kaip ir kiti autoriai (9), aptikome svarbų ryšį tarp priešoperacinio kraujagyslių sistemos pakenkimo laipsnio, bei pažintinių funkcijų blogėjimo. Hemodinamiškai reikšmingas vidinės miego arterijos susiaurėjimas ≥ 50 %, gali būti nustatomas nuo 2 iki 10 %, simptomų

neturinčių pacientų (8, 9). Šiame tyrime dalyvavusiems asmenims hemodinamiškai reikšmingą $> 50 \%$ asimptominę miego arterijos stenozę nustatėme net $13,3 \%$ atvejų. Kaip ir kiti autoriai (10, 11, 17), siejame pakitimų dažnį su išplitusiu kombinuotu vainikinių ir periferinių kraujagyslių aterosklerotiniu procesu, palietusiu tiek vainikines, tiek ekstrakraniines kraujagysles. Hemodinamiškai reikšmingi, asimptominiai miego arterijos susiaurėjimai buvo tiesiogiai susiję su ankstyvuju pažintinių funkcijų blogėjimu. Vertinant kitus perioperacinius rizikos faktorius, mūsų gauti rezultatai nedaug skiriasi nuo kitų tokio pobūdžio tyrimų duomenų (12). Kognityvinių funkcijų pakenkimas pooperaciniame laikotarpyje buvo susijęs su faktoriais, įtakojančiais galvos smegenų kraujotaką – nestabilia hemodinamika, lydima padidinto simpatomimetikų poreikio, bei pooperaciniu nukraujavimu. Tokiu būdu, kaip ir kiti autoriai darome prielaidą, kad sumažėjęs galvos smegenų kraujotakos rezervas ir pakitusi autoreguliacija, padidino galvos smegenų jautrumą nepalankiems intraoperaciniams ir pooperaciniams veiksniams, kurių tarpe galėjo būti ir mikroembolizacija iš aterosklerozės proceso pakenktos aortos (14, 15). Pooperaciniame laikotarpyje stebėjome ryšį tarp pažintinių funkcijų pakitimų ir prailgintos mechaninės plaučių ventilacijos trukmė. Dirbtinė plaučių ventilacija tapo nepriklausomu rizikos veiksniu. Šiuo atveju mūsų duomenys sutampa su ankstesniais tyrimais, nustačiusiais prailgintos sedacijos, gydymo reanimacijos skyriuje ir neuropsichologinių komplikacijų sąsajas (16).

7. IŠVADOS

1. Pažintinių funkcijų sutrikimai yra dažna pooperacinio periodo komplikacija, nustatoma 46% pacientų, išvykstančių iš ligoninės po planinės miokardo apeinamųjų jungčių suformavimo operacijos.

2. Didesnis nei 65 metai amžius, asimptominis, hemodinamiškai reikšmingas miego arterijos spindžio susiaurėjimas, bei depresiškumas yra nepriklausomi pooperacinio pažintinių funkcijų sutrikimų atsiradimo rizikos veiksniai.

- a. Vyresni nei 65 metų amžiaus pacientai turi 2,7 kartų (OR 2,7) didesnę tikimybę patirti pooperacinius pažintinių funkcijų sutrikimus.
- b. Priešoperacinis depresiškumas didina pažintinių funkcijų sutrikimų atsiradimo tikimybę 5,7 karto (OR 5,7).
- c. Hemodinamiškai reikšmingas asimptominis miego arterijos susiaurėjimas didina pažintinių funkcijų sutrikimų riziką pooperaciniame laikotarpyje 13 kartų (OR13,6).

3. Nepriklausomas rizikos veiksnys, didinantis pooperacinių pažintinių funkcijų sutrikimų riziką 3 kartus, yra mažo širdies išmetimo tūrio sindromas, apibūdinamas kaip simpatomimetikų infuzijos poreikis daugiau nei 48 valandas po operacijos.

4. Pacientai, patyrę pooperacinius pažintinių funkcijų sutrikimus, buvo gydomi stacionare reikšmingai ilgiau, net jei jų perioperaciniame periode nepasitaikydavo kardiovaskulinių komplikacijų. Gydomo RITS trukmė, buvo nepriklausomas pažintinių funkcijų sutrikimo rizikos faktorius (OR 3,46).

8. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

- Siekiant išvengti pooperacinio pažintinių funkcijų sutrikimo, ruošiant pacientą miokardo apeinamųjų jungčių operacijai, yra tikslinga atkreipti dėmesį į paciento psichoemocinę būklę, įvertinti bei koreguoti priešoperacinę depresiją ir nerimą.

- Miego arterijų aterosklerotiniai pakitimai koreliuoja su pooperaciniu pažintinių funkcijų pablogėjimu, todėl rekomenduotume

visiems pacientams, ruošiamiems miokardo apeinamųjų jungčių operacijai, atlikti miego arterijų ultragarsinį tyrimą. Nustačius miego arterijos spindžio susiaurėjimus, ypatingą dėmesį atkreipti į optimalios smegenų kraujotakos palaikymą perioperaciniame laikotarpyje.

- Pooperacinių pažintinių funkcijų sutrikimų dažniui sumažinti yra tikslinga siekti trumpesnio gydymo intensyvios terapijos skyriuje, optimizuojant pooperacinę sedaciją, taikant delyro diagnostikos skales bei psichoemocinių sutrikimų prevencijos priemones.

1. CURRICULUM VITAE OF THE AUTHOR

First name: Ieva
Surname: Norkienė
Date of birth: 22 June 1976
Birthplace: Siauliai, Lithuania
Current position: Anesthesiologist at Centre of Anesthesiology, Intensive Therapy and pain Treatment, at Vilnius university hospital Santariskiu Clinics, Santariškių str. 2, Vilnius
Email: 08661, Lithuania.
Medical education: ieva.norkiene@santa.lt
1994 - 2000 studies at Kaunas University of Medicine, Medical Faculty.
2000 - 2001 residential studies at Siauliai Regional Central Hospital
2001 - 2004 residential studies in Anesthesia and Intensive Care at hospitals of Vilnius University
2006 - 2010 Doctoral (Ph. D.) studies in Vilnius university Medical faculty.
Positions in professional societies: Active member of European Association of Cardiothoracic Anesthesiologists
Active member of Lithuanian Society of Anesthesiology and Intensive Care
Languages: Lithuanian mother tongue
Russian excellent
English excellent