

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Ieva Norkienė

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

Daktaro disertacija
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

Konsultantas:

prof. dr. Valmantas Budrys, Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B

SANTRUMPOS

ADAS – alzheimerio ligos diagnostikos skalė

AKF – angiotenziną konvertuojančių fermentų inhibitoriai

AKŠ – aortokoronarinis šuntavimas

BMR – branduolių magnetinio rezonanso tyrimas

CRB – C reaktyvus baltymas

DMRT – difuzinė magnetinio rezonanso tomografija

DKA – dirbtinė kraujo apytaka

DPV – dirbtinė plaučių ventiliacija

DS – skaičių sekos atsiminimo testas

DSST – skaičių simboliais pakeitimo testas

DTL – didelio tankio lipoproteinai

EKG - elektrokardiograma

EuroSCORE – Europinė širdies operacijos rizikos įvertinimo sistema

GDS – geriatrinė depresijos skalė

HADS – ligoninės nerimo ir depresijos skalė

HIF – hipoksijos indukuojamas faktorius

IABK – intra-aortinė balioninė kontrapulsacija

IF – kairio skilvelio išmetimo frakcija

IL - interleukinas

KMI – kūno masės indeksas

LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga

MAS – miego arterijos stenozė

MMSE – protinės būklės mini tyrimas

MRT – magnetinio rezonanso tomografija

n – imtis

NYHA FK – širdies funkcinio pajėgumo klasės pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją (New York Heart Association Classification)

p – patikimumo lygmuo

PCT – prokalcitoninas

PF pažintinės funkcijos

PFS – pažintinių funkcijų sutrikimas

PSO – pasaulio sveikatos organizacija

PTA – perkutaninė transluminalinė angioplastika

RITS – reanimacijos, intensyvios terapijos skyrius

SPECT – vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija

SMG – smegenų metabolizmo greitis

SN – standartinis nuokrypis

SK – smegenų kraujotaka

TIA – tranzitorinė išeminė ataka

TAF – trombocitus aktyvuojantis faktorius

TNF – tumoro nekrozės faktorius

VAS – vidurinis arterinis spaudimas

VMA – vidinė miego arterija

TURINYS

1. ĮVADAS.....	7
2. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	10
3. MOKSLINĖ REIKŠMĖ IR TEMOS NAUJUMAS	11
4. LITERATŪROS APŽVALGA	12
5. POOPERACINIO KOGNITYVINIO SUTRIKIMO RIZIKOS VEIKSNIAI	15
5.1. Priešoperaciniai rizikos veiksniai.....	15
5.1.1. Amžius	15
5.1.2. Miego arterijos stenozė	18
5.2. Su operacija susiję rizikos faktoriai	21
5.2.1. Anestezijos įtaka	21
5.2.2. Dirbtinės kraujo apytakos reikšmė.....	25
5.2.2.1. Embolizacijos svarba.....	27
5.2.2.2. Hipoperfuzijos įtaka	31
5.2.2.3. Sisteminio uždegiminio atsako reikšmė.....	34
5.3. Pažintinių funkcijų sutrikimų diagnostika.....	38
6. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI.....	43
6.1. Tiriamųjų atranka ir grupių sudarymas	43
6.2. Tyrimo eiga.....	45
6.3. Tyrimo metodika.....	45
6.3.1. Priešoperacinio ultragarsinio miego arterijų įvertinimo metodika.....	45
6.3.2. Neuropsichologinio tyrimo metodika.....	45
6.3.3. Operacijos ir anestezijos metodika.....	49
6.3.4. Pooperacinio gydymo metodika.....	50
6.3.5. Duomenų rinkimas	51
6.3.6. Duomenų statistinė analizė.....	53
7. TYRIMO REZULTATAI	55
7.1. Bendra tirtos populiacijos charakteristika	55
7.2. Ultragarsinis miego arterijos susiaurėjimo įvertinimas.....	58
7.3. Priešoperacinė psichoemocinė būklė.....	59
7.4. Pooperacinio pažintinių funkcijų sutrikimo nustatymas	59
7.5. Priešoperacinių pažintinių funkcijų sutrikimo rizikos veiksnių analizė.....	63
7.6. Miego arterijos susiaurėjimo ir pooperacinio pažintinių funkcijų sutrikimo ryšys.....	67
7.7. Operacinių pažintinių funkcijų sutrikimo rizikos veiksnių analizė.....	69

7.8. Pooperacinių pažintinių funkcijų sutrikimo rizikos veiksnių analizė.....	72
7.9. Nepriklausomi pažintinių funkcijų sutrikimo rizikos veiksniai	77
8. REZULTATŲ APTARIMAS	81
9. IŠVADOS	89
10. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	90
11. LITERATŪRA.....	91
12. SPAUSDINTI DARBAI	116
13. KONFERENCIJOSE SKAITYTI PRANEŠIMAI.....	117
14. PRIEDAI.....	118

1. ĮVADAS

Aktualumas. Viena iš svarbiausių šiuolaikinių sveikatos problemų yra širdies ir kraujagyslių ligos. Išsivysčiusiose šalyse išeminė širdies liga yra dažniausia gyventojų mirties priežastis. Pasaulinės sveikatos organizacijos (toliau tekste – PSO) duomenimis kasmet lemianti daugiau kaip 3,8 mln. vyrų ir 3,4 mln. moterų mirčių visame pasaulyje (1, 2). Lietuvoje širdies ir kraujagyslių ligos sudaro 49% mirties priežasčių. Ūmiu miokardo infarktu kasmet suserga daugiau kaip 5 tūkstančiai žmonių. Sergamumas miokardo infarktu Lietuvoje padidėjo nuo 42 atvejų 100 tūkstančių gyventojų (1980 m.) iki 206 atvejų 100 tūkstančių gyventojų (2007 m.) (3). Modernus medikamentinis ir ankstyvas reperfuzinis išeminės širdies ligos gydymas dažnam pacientui būna tik laikinai efektyvus. Ilgainiui, kai progresuoja kraujagyslių s ir ryškėja simptomai, chirurginė intervencija tampa neišvengiama. Aortos vainikinių jungčių suformavimo operacijos tapo vienomis iš dažniausiai atliekamų chirurginių procedūrų. Kasmet Lietuvoje atliekama per 1500 širdies operacijų naudojant dirbtinę kraujo apytaką. Torakalinių chirurgų draugijos duomenimis 2009 m. JAV buvo atlikta 163149 aortokoronarinio šuntavimo operacijų (4). Jungtinėje Karalystėje kasmet atliekama daugiau kaip 20000 aortokoronarinio šuntavimo operacijų (5) Tobulėjant miokardo apsaugos metodikoms, anestezijos bei chirurginei technikai, pagerėjo širdies operacijų rezultatai. Pastarąjį dešimtmetį mirštamumas po kardiochirurginių operacijų sumažėjo beveik 50%, nepaisant didėjančios operuojamųjų rizikos (6). Gerėjant rezultatams išsiplėtė analizuojamų atokiųjų rezultatų ir pooperacinių komplikacijų spektras. Augantys pacientų lūkesčiai bei besikeičianti operuojamų ligonių populiacija lemia tai, kad pagrindiniais operacijos sėkmingumo kriterijais tapo pooperacinė gyvenimo kokybė ir sėkmingas paciento grįžimas prie įprastinio gyvenimo ritmo, kuriam įtakos turi tiek fiziniai, tiek ir psichoemociniai veiksniai.

Neurologinės kardiochirurginių operacijų komplikacijos yra vienos iš sunkiausių ir dažniausiai pasitaikančių. Pooperacinio centrinės nervų sistemos sutrikimo 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 sutrikimas, ypač pabloginantis paciento neurologinę būklę, po kardiochirurginių operacijų gana retas, tačiau sukeliama mirštamumo procentu, nenusileidžia kardiovaskulinėms komplikacijoms. Torakalinės chirurgijos draugijos duomenimis, naujai atsiradusių neurologinių komplikacijų (insultas, nenustatytos priežasties koma, trunkanti ilgiau nei 24 valandas) dažnumas siekia 3,3% (7). 2008 m. buvo atlikta prospektyvinė 2108 pacientų, kuriems buvo atliktos miokardo apeinamųjų jungčių suformavimo operacijos, duomenų analizė. Tyrimo, apėmusio 24 JAV ligonines, metu nustatyta, kad 1991–1993 m. neurologinių komplikacijų dažnis siekė 6,1%.

Įvairių autorių duomenimis, insulto dažnis po miokardo apeinamųjų jungčių suformavimo operacijų svyruoja nuo 0,4 iki 14% (8, 9, 10). Žymiai dažnesnis, tačiau rečiau ir sunkiau diagnozuojamas yra pažintinių funkcijų sutrikimas.

Pažintinės (kognityvinės) funkcijos – dėmesys, atmintis, kalba, skaičiavimas, erdvinė orientacija – būtinos kasdieniniame gyvenime perdurbant, išlaikant ir atgaminant informaciją. Jų sutrikimas, arba kognityvinė disfunkcija, daro didžiulę įtaką sveikstant bei reabilituojantis. 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 veiksniais, lemiančiais blogesnius atokiuosius operacijos rezultatus bei prastesnę pooperacinę gyvenimo kokybę. Pastaraisiais dešimtmečiais, pradėjus plačiau nagrinėti neuropsichologinės širdies operacijų pasekmes, 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, pavyzdžiui, delyro atveju. Kintanti diagnostavimo eiga lemia, kad šių komplikacijų ryšys su priešoperacine paciento būkle bei intraoperaciniais ar pooperaciniais veiksniais, veikiančiais ligonį operacijos su dirbtine kraujo apytaka metu, išlieka ne visai aiškūs.

2. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Tyrimo tikslas –nustatyti pažintinių funkcijų sutrikimus, ligoniams po vainikinių arterijų apeinamųjų jungčių suformavimo operacijų bei įvertinti juos lemiančius veiksniai.

Darbo uždaviniai:

1. Ištirti pažintinių funkcijų sutrikimo dažnį ligoniams, kuriems atlikta vainikinių arterijų apeinamųjų jungčių suformavimo operacija su dirbtine kraujo apytaka.
2. Nustatyti priešoperacinius, operacinius ir pooperacinius veiksniai, susijusius su didesne pažintinių funkcijų sutrikimo išsivystymo rizika.
3. Atskleisti skirtingo laipsnio vidinės miego arterijos užakimo įtaką pažintinėms funkcijoms po kardiochirurginių operacijų.

3. MOKSLINĖ REIKŠMĖ IR TEMOS NAUJUMAS

Šiuolaikinėje mokslinėje literatūroje ypač dažnai yra nagrinėjamos neuropsichologinės širdies operacijų pasekmės ir jų sąsajos su kitomis pooperacinėmis komplikacijomis bei reikšmė ligonio sveikatai ir tolimesnei gyvenimo kokybei. Pastaraisiais dešimtmečiais, vertinant operacijų rezultatus, pooperacinė gyvenimo kokybė nagrinėjama platesniu, ne tik fizinės sveikatos aspektu. Jau 1993 m. PSO socialinį ir psichoemocinį sveikatos lygmenį įtraukė į sveikatos apibrėžimą, kuriame gyvenimo kokybė apibūdinta kaip plati koncepcija kompleksiskai veikiama asmeninės sveikatos ir psichologinės būklės, nepriklausomybės laipsnio, socialinių ryšių su aplinka.

Dėl vieningos pažintinių funkcijų įvertinimo metodikos nebuvimo, neuropsichologinės komplikacijos plačiau pradėtos analizuoti tik pastaruosius 5 metus, tačiau pažintinių funkcijų sutrikimai, jų paplitimas ir įtaka pooperacinei gyvenimo kokybei Lietuvos gyventojų populiacijoje plačiau nebuvo tyrinėti. Ši disertacija – tai pirmas tokio pobūdžio mokslinis tyrimas Lietuvoje.

4. LITERATŪROS APŽVALGA

Pirmoji sėkminga širdies operacija, taikant dirbtinę kraujo apytaką, atlikta 1953 metais. J. H. Gibbon dirbtinės kraujo apytakos sąlygomis užsiuvo prieširdžių pertvaros defektą. Tai buvo naujos-modernios širdies chirurgijos eros pradžia. Dirbtinės kraujo apytakos įdiegimas pastūmėjo tobulinti širdies chirurgiją ir atvėrė naujas galimybes operuojant sunkesnės būklės pacientus ir atliekant išplėstines, sudėtingas chirurgines procedūras bei padėjo išgyventi tūkstančiams žmonių. Pirmųjų pacientų, kuriems atliekamos širdies operacijos, mirštamumas buvo ypač didelis, tik vienas iš keturių pacientų išgyveno ilgiau nei vienerius metus (11). Techniškai netobula dirbtinės kraujo apytakos įranga lemdavo komplikacijas, kurios buvo nestebimos po įprastinių, be DKA atliktų širdies operacijų. Ypač dažnai pasitaikydavo skirtingo laipsnio neurologinis deficitas (12, 13, 14). Praėjus metams po pirmosios sėkmingai atliktos operacijos su dirbtine kraujotaka medicininėje spaudoje pasirodė W. H. McMenemey publikacija apie neigiamą kraujotakos sustabdymo įtaką galvos smegenims (15). 1960 m. J. H. Silverstein ir H. P. Krieger (16), tyrinėję centrinės nervų sistemos komplikacijas po širdies operacijų, nurodė jų dažnį, kuris tuomet svyravo nuo 5 iki 25%. Didėjant operuojamųjų skaičiui, J. L. Ehrenhaft (17) 1961 m. apžvelgė širdies operacijų su DKA rezultatus ir nustatė, kad neurologines komplikacijas patyrė tik 19 pacientų iš 400 operuotų. Pirmosiose šią problemą nagrinėjusiose publikacijose neurologinės komplikacijos – insultas, psichomotorinis sujaudinimas, atminties praradimas arba paūmėjusi senatvinė psichoze – buvo vertinamos kaip vieninga visuma. O neuropsichologinis sutrikimas, pastebimas ankstyvajame pooperaciniame laikotarpyje, buvo traktuojamas kaip neatsiejamas bendros stresinės reakcijos komponentas. R. A. Cohen (18) 1964 m. pacientams pirmą kartą atliko išplėstinį psichiatrinį įvertinimą prieš ir po operacijos. Tyrimo metu keturiems iš 50% operuotų su dirbtine kraujo apytaka buvo nustatyti ryškūs neuropsichiatriniai sutrikimai, tokie kaip trumpalaikės atminties netekimas ar emocinis nestabilumas.

1972 m. M. A. Branthwaite (19) neurologines komplikacija nustatė 19,2% iš 417 pacientų, tačiau kaip ir jų pirmtakai, šio tyrimo autoriai vertino tik ryškius sąmonės sutrikimus, lemtus galvos smegenų kraujotakos sutrikimų. Subtilesnėmis neurologinėmis širdies operacijų komplikacijomis susidomėta aštuntame dešimtmetyje. I. S. Sveinsson (20) 1975 m. vienas iš pirmųjų aprašė pooperacinę psichozę – postkardiotominį delyrą 6 pacientams iš 100 tirtų. D. G. Kilpatric (21) pritaikė neuropsichologinius testus įvertinti pacientus prieš širdies operaciją ir prognozuoti pooperacines pasekmes. 1978 m. A. E. Shealy (22), pirmasis palyginęs kognityvinių funkcijų vertinimo testų rezultatus prieš ir po kardiochirurginės operacijos, nustatė „intelektą“ sutrikimus operuotiems pacientams.

S. Newman (23) šiuos sutrikimus įvardino kaip kognityvinių funkcijų sutrikimą, kuriam nustatyti būtinas neuropsichologinis įvertinimas. Terminas pooperacinė kognityvinė disfunkcija, arba pooperacinis pažintinių funkcijų (kognityvinis) sutrikimas (Postoperative Cognitive Dysfunction / Decline – POCD), buvo pradėtas naudoti L. S. Rassmussen Tarptautinės Pooperacinės kognityvinės disfunkcijos studijoje (ISPOCD – International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction). Šio prospektyvinio multicentrinio tyrimo, atlikto 12 Europos šalių, metu gilintasi į nekardiochirurginių operacijų neuropsichologines pasekmes (24). Atsiradus vieningam terminui kilo poreikis standartizuoti ir kardiochirurginiams pacientams atliekamus pažintinės veiklos tyrimus, tam kad būtų galima apibendrinti mokslines išvadas. 1995 m. buvo aptarti ir publikuoti vieningi neuropsichologinių komplikacijų po širdies operacijų vertinimo reikalavimai, rekomenduotas pažintinių funkcijų įvertinimo testų rinkinys bei diagnostikos kriterijai (25).

Augantis susidomėjimas šia problema paskatino pažintinių funkcijų sutrikimus po širdies operacijų pradėti nagrinėti naujais aspektais, vertinant klinikinę ir prognozinę šios komplikacijos reikšmę ilgalaikiai paciento gyvenimo kokybei ir mirštamumui. 2001 m. P. Newman (26), ištyręs atokiuosius kardiochirurginių operacijų rezultatus, nustatė pažintinių funkcijų sutrikimus net 66% pacientų, praėjus 5 metams po miokardo

revaskuliarizavimo. Kognityvinių funkcijų sutrikimas atsinaujino net 42% pacientų, kurių pažintinės funkcijos buvo atsistačiusios praėjus pusmečiui po operacijos. Analogiški buvo ir O. A. Selnes (27) prospektyvinės studijos rezultatai. Ankstyvasis pažintinių funkcijų sutrikimas traktuotas kaip reikšmingas prognozinis vėlyvųjų neurologinių komplikacijų ir net pooperacinės gyvenimo kokybės rodiklis (28, 29).

Apibendrinant skirtingų autorių pateikiamus rezultatus, galima teigti, kad pažintinių funkcijų sutrikimas, priklausomai nuo pasirinktos tyrimo metodikos ir vertinimo kriterijų, yra nustatomas nuo 20 iki 70% pacientų praėjus savaitei po širdies operacijos. Ilgalaikiu pažintinių funkcijų pablogėjimu, nustatomu po 14–30 dienų, skundžiasi nuo 10 iki 40% operuotų pacientų (30). Tyrinėjant sociologines ir ekonomines neuropsichologinių komplikacijų pasekmes, nustatyta, kad jos neturi įtakos gyvenimo kokybei, bet didina gydymo sąnaudas (31, 32). Nussmeier (33) 2010 m., ištyręs 5436 kardiochirurginių pacientų neurologines pasekmes, pastebėjo, kad II tipo neurologinės komplikacijos (pažintinių funkcijų sutrikimai bei delyras) 3 dienomis ilgino paciento gydymą reanimacijoje, o pooperacinėje palatoje –2. Taip vieno paciento gulėjimo stacionare kaina papildomai išaugdavo 16000 \$. Taigi, ekonominiai ir socialiniai pažintinių funkcijų sutrikimų aspektai tampa vis aktualesni šiuolaikinėje medicinoje, kai gydytojai yra priversti nuolat pasverti gydymo sąnaudas ir siekti optimalios, pacientą tenkinančios medicininių paslaugų kokybės. Deja, nepaisant standartizuotų vertinimo kriterijų ir studijų gausos, pooperacinio kognityvinio sutrikimo problema kardiochirurgijoje išlieka aktuali. Vis dar siekiama išsiaiškinti šios komplikacijos sąsajas su ligonio priešoperacine būkle ir perioperaciniais veiksniais bei ieškoma metodų, galinčių nusakyti ir prognozuoti padidintą neuropsichologinių komplikacijų riziką.

5. POOPERACINIO KOGNITYVINIO SUTRIKIMO RIZIKOS VEIKSNIAI

5.1. Priešoperaciniai rizikos veiksniai

5.1.1. Amžius

Šalia didėjančių pacientų lūkesčių ir augančių reikalavimų operacinio gydymo rezultatams, susiduriama su naujausių laikų pagrindine biologine problema – visuomenės senėjimu. Amžius yra vienas iš visuotinai pripažįstamų ir nemodifikuojamų rizikos veiksnių, lemiančių komplikacijas po širdies operacijų. Įprasta manyti, kad komplikacijų, susijusių su operacija ir bendrine anestezija, dažnis priklauso nuo pacientų amžiaus. Vyresnių žmonių sergamumas širdies ir kraujagyslių, kvėpavimo sistemos ligomis, cukriniu diabetu, demencija ir kitomis ligomis yra žymiai didesnis, o tai ir turi įtakos dažnesnėms pooperacinėms komplikacijoms ir didesniam mirštamumui.

Akcentuojama amžiaus svarba, nustatant ligos baigtį. Šis veiksnys yra įtrauktas į priešoperacinės rizikos vertinimo skales, tokias kaip Europinė širdies operacijos rizikos įvertinimo sistema (standartinė EuroSCORE ir logistinė EuroSCORE) (34), PARSONNET skalės (35) ar Krūtinės ląstos chirurgų draugijos (STS – Society of Thoracic Surgeons) rizikos skaičiuokles (36).

Pagyvenusių žmonių patologijos ypatybės – lėtinė, neretai kelių ligų eiga, polifarmakoterapija, tuo pačiu metu sutrikusi farmakokinetika ir farmakodinamika – nulemia individualią ir dažnai netipinę reakciją į operaciją, dirbtinę kraujo apytaką bei anesteziją. Be to, sumažėjusio kognityvinio rezervo, o neretai ir demencijos priežastimi tampa sutrikęs kraujagyslių reaktyvumas, kuris atsiranda dėl progresuojančios aterosklerozinės ligos ir neuroendokrininių pokyčių. Susilpnėjusios apsauginės reakcijos lemia padidėjusį centrinės nervų sistemos jautrumą hipoksijai ir hipoperfuzijai.

Hipertenzija, dažniau pasitaikanti vyresnio amžiaus ligoniams, sutrikdo smegenų kraujotakos autoreguliaciją ir padidina jautrumą išemijai. Hipertenzija

yra ne tik pagrindinis širdies, kraujagyslių ligų bei insulto rizikos veiksnys, bet ir kraujagyslinei demencijai įtaką darantis veiksnys. Nekoreguota hipertenzija lemia padidėjusį arterijų pasipriešinimą, taip sudaromos palankios sąlygos formuotis ateroskleroziniams sutrikimams: arterijų sienelės išplonėja, susiaurėja jų spindis (37). S. I. Sharp (38), 2010 m. atlikęs metaanalizę, aptiko glaudų hipertenzijos ir padidėjusio demencijos dažnio ryšį. Kraujagysline demencija sergantiems vyresnio amžiaus pacientams padidėjęs arterinis kraujospūdis buvo nustatomas dvigubai dažniau nei ja nesergantiems. Dėl sutrikusios smegenų kraujotakos arterinė hipertenzija turi įtakos smegenų atrofijos progresavimui, baltosios smegenų medžiagos sutrikimui bei sukelia smulkiųjų ir stambiųjų smegenų kraujagyslių infarktus (39). Savo ruožtu smulkiųjų arterijų ligos skatina periventrikulinės baltosios medžiagos išemiją bei lakūninius infarktus, kurie pasireiškia kaip kraujagyslinė demencija. Dažnai vyresnio amžiaus pacientams greta kraujagyslinės smegenų patologijos ir išeminės širdies ligos seka metabolinis sindromas, t. y. dislipidemija, hipercholesterolemija ir 2 tipo cukrinis diabetas (40). Metaboliniam sindromui būdingi neuroendokrininiai pokyčiai bei nekoreguota hiperglikemija, kai kurių autorių duomenimis, didina demencijos riziką kelis kartus (41).

Senėjimas, be abejo, yra susijęs ne tik su gausėjančiomis gretutinėmis patologijomis, bet ir su natūraliais amžiaus sukeltais pokyčiais. Pastaraisiais dešimtmečiais atlikti tyrimai įrodo, kad egzistuoja su amžiumi susijęs galvos smegenų kraujagyslių tinklo struktūros kitimas ir bendro kraujagyslių tankio sumažėjimas. 2003 m. D. R. Riddle (42) atliko 22 studijų, įrodžiusių kraujagyslių tankio mažėjimą, susijusį su amžiumi, metaanalizę. Dažnai su pažintinių funkcijų sutrikimais, kurie susiję su amžiumi, pasireiškia ir neurodegeneracija ir mikrokraujagyslių patologija. Dėl lėtinės hipoksijos, sukeltos išeminės širdies ligos, taip pat dėl kitų kraujagysles sutrikžiančių veiksnių (diabeto, dislipidemijos) vystosi smegenų baltosios substancijos sutrikimas, esantis šalia šoninių skilvelių, bei periventrikulinis glijos sutrikimas arba periventrikulinis hiperintensiškumas (43, 44). Tokio tipo baltosios smegenų medžiagos patologija, lemia demencijos vystymąsi, o

demyelinizacijos plotai ir prasiplėtę perivaskuliniai tarpai yra susiję su didesne insulto rizika. (45).

Angiogenezės sumažėjimas, kai yra sutrikimų dėl amžiaus, gali riboti sveikimą po hipoksijos netekus mikrokraujagyslių. Hipoksijos metu, veikiant įvairiems signalams, veikiama bazinė membrana, endotelio ląstelės, pericitai migruoja į perivaskulinius tarpus ir galiausiai formuojasi naujos kraujagyslės – tai neovaskuliarizacija (46). Kraujagyslių endotelio augimas yra pagrindinis angiogenezės veiksnys. Glikoproteinas lemia kraujagyslių endotelio ląstelių augimą, angiogenezės proliferaciją (47). Sveikame organizme veikia normali angiogenezės mechanizmo reguliavimo sistema. Žinomos dvi angiogenezės reguliavimo veiksnių grupės: jos aktyvatoriai (trombospondinas-1, statinai) ir inhibitoriai (fibroblastų augimo veiksnys). Sveikame organizme egzistuoja šių veiksnių pusiausvyra. Vyresniame amžiuje kraujagyslių endotelio augimo faktorių aktyvumas mažėja (48).

Atsaką į hipoksiją reguliuoja hipoksijos indukuojamas faktorius – 1(HIF-1) (49), tai pagrindinis šių genų reguliatorius. Hipoksijos metu ląstelėse suaktyvėja hipoksijos indukuojamų faktorių (toliau tekste – HIF) – HIF-1 α , HIF-2 α ir HIF-3 α sintezė. Šie transkripcijos reguliatoriai daro įtaką genų, padidinančių išlaikyti ląstelės bei viso organizmo atsparumą deguonies trūkumui, transkripcijai. HIF-1 reaktyvumas taip pat priklauso nuo amžiaus, šio požymio sumažėjimas yra susijęs su neuronų kiekio netekimu. Kolageno sankaupų kiekis baltojoje venų ir venulių sienelių medžiagoje priklauso nuo amžiaus. Kolageno kaupimasis yra būdingas ir sklerotiniams kraujagyslių sutrikimams. Storejanti venų sienelė sutrikdo kraujo tėkmę, perivaskulinį drenažą (44).

Apibendrinant galima teigti, kad pooperacinio vyresnio amžiaus pacientų laikotarpio sklandumas priklauso nuo tikslaus priešoperacinio būklės įvertinimo, dirbtinės kraujo apytakos ir anestezijos taktikos, naudojamų anestetikų bei tinkamos intraoperacinio periodo priežiūros. Detalus vyresnio amžiaus pacientų priešoperacinės būklės įvertinimas, tiriant sistemas su dažniausiomis tam amžiui būdingomis patologijomis, gali sumažinti perioperacinių neurokognityvinių komplikacijų dažnį.

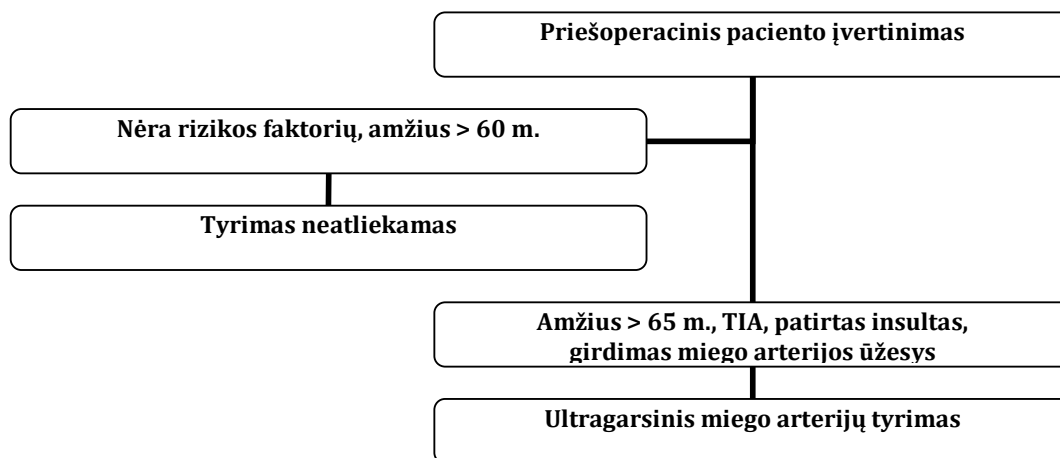
5.1.2. Miego arterijos stenozė

Aterosklerozė – tai sisteminė liga dažnai sutrikdanti ne tik vainikinių kraujagyslių, bet ir aortos bei aortos lanko šakų darbą. Tai ypač didelė problema vyresnio amžiaus pacientams, nes tai – kompleksinė širdies ir kitų kraujagyslių patologija. Ateroskleroziniai ekstrakranijinių kaklo ir stambiųjų smegenų pamato arterijų sutrikimai sukelia lėtinę hipoperfuziją ir kolateralinių magistralių vystymąsi. Miego arterijos ligą sukelia arterijos endotelio sutrikimas, kuriame vyksta uždegiminė reakcija, lipidų, trombocitų ir fibrino sankaupa ir suformuoja aterosklerozinę plokštelę (50). Aterosklerozinis procesas, lemiantis išeminę širdies ligą, taip pat sutrikžia ir kaklo bei galvos kraujagysles. Įvairių autorių duomenimis, hemodinamiškai reikšmingas miego arterijos susiaurėjimas gali būti nustatomas nuo 1,7 iki 22% miokardo apeinamųjų jungčių suformavimo operacijai ruošiamų ligonių (51, 52). Asimptominis, hemodinamiškai reikšmingas miego arterijos sutrikimas, kai miego arterijos spindis susiaurėja > 50%, gali būti nustatomas nuo 5 iki 10% vyresnių nei 65 m. pacientų (52, 53). Norint įvertinti galvos ir kaklo kraujagyslių sutrikimą, šiuolaikinėje praktikoje naudojamas ultragarsinis dvigubas skenavimas (54). Šis tyrimas, nustatant corotis stenozę didesnę nei 70%, yra 98% jautrus ir 88% specifiškas (55). Ultragarsinis tyrimas nustato miego arterijos stenozės laipsnį bei plokštelės morfologiją. Išopėjusi ar įplyšusi, su kraujosruva aterosklerozinė plokštelė, lyginant su endotelium padengta plokštele, yra kur kas nepalankesnė. Dvigubas vidinės miego arterijos (toliau tekste – VMA) skenavimas stenozės dydį nustato pagal maksimalų kraujo greitį, tačiau jį galima išmatuoti ir pagal arterijos diametrą.

Priešoperacinis galvos ir kaklo kraujagyslių būklės įvertinimas nėra atliekamas kiekvienam pacientui (žr.1 paveikslą). Sonoskopija dažniausiai atliekama vyresniems nei 65 m. amžiaus pacientams, kurie jau patyrė tranzitorines išemines atakas arba kitos formos galvos smegenų kraujotakos sutrikimus. Tačiau, jaunesni, neturintys rizikos faktorių, pacientai, kuriems negirdimas ūžesys miego arterijos projekcijoje, dažniausiai nėra kryptingai

tiriami dėl miego arterijos susiaurėjimo prieš planuojamą kardiochirurginę operaciją.

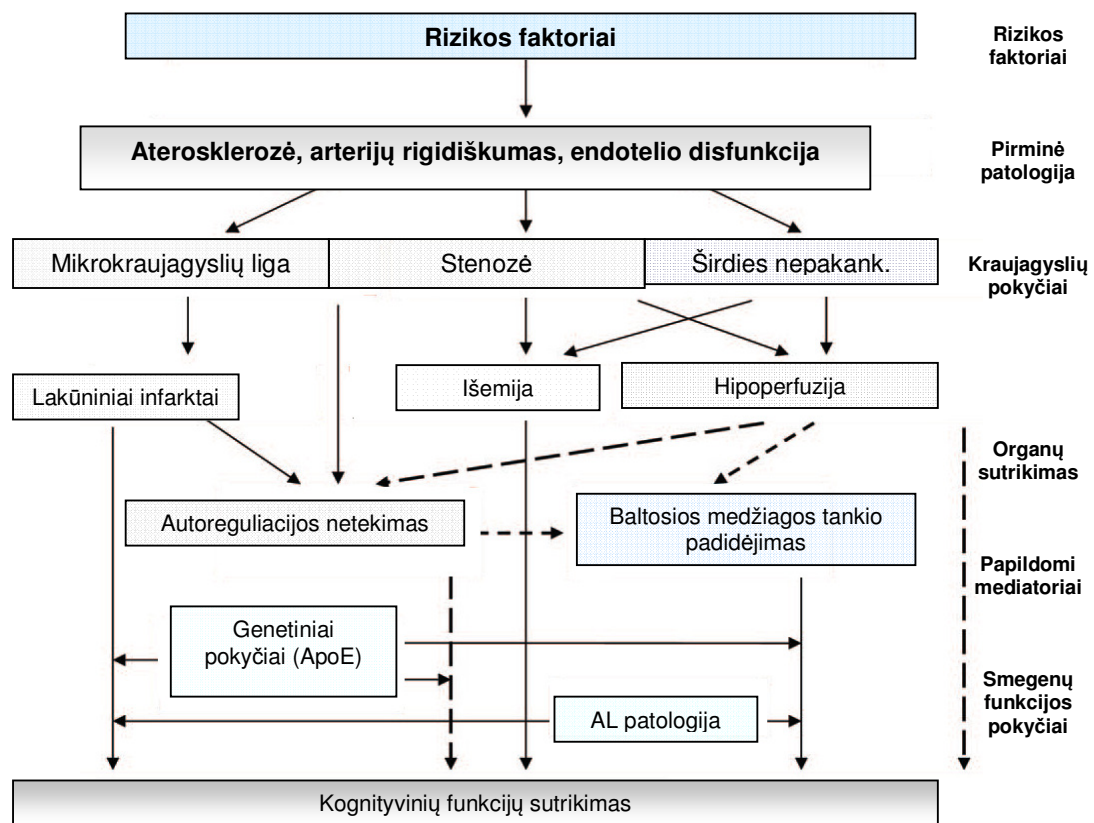
1 paveikslas. Selektivaus ištyrimo dėl miego arterijos aterosklerotinių sutrikimų algoritmas



Šiuolaikinėje akademinėje medicinoje vyksta diskusijos dėl tokios taktikos racionalumo (67). Pats terminas „asimptominė stenozė“ yra netikslus, nes simptomų nepatyrusiems pacientams išeminiai sutrikimai galvos smegenyse gali būti nustatomi atlikus branduolių magnetinio rezonanso tyrimą (toliau tekste – BMR). T. Uehara (56) prospektyvinės studijos metu 151 ligoniui atliktos BMR angiografijos pagalba, > 50% miego ir > 50% galvos arterijų stenozės buvo rastos atitinkamai 16,6% ir 21,2% pacientų ruošiamų miokardo revaskuliarizavimui. Asimptominės miego arterijos stenozės ir insulto tyrimo grupė (Asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke (ACRS) study group) (57) nustatė, kad „tyli“ išemija gali būti tolimesnių galvos kraujotakos sutrikimų prognozinis požymis. Išlieka neaišku, kokia yra „tylių“ išeminių smegenų audinio sutrikimų reikšmė pooperaciniam pažintinių funkcijų sutrikimui atsirasti, ir ar miego arterijos susiaurėjimas yra kraujagyslinės demencijos, atsirandančios ir progresuojančios po širdies operacijos, prognozinis faktorius (žr. 2 paveikslą). Preegzistuojanti

hipoperfuzija, nustatoma kardialiniams ligoniams iki širdies operacijos, pirmą kartą buvo aprašyta 1997 m. R. A. Hall (58) nustatė, kad sutrikusi regioninė smegenų perfuzija, nustatoma vieno fotono emisijos kompiuterine tomografija (toliau tekste – SPECT), buvo pooperacinių neuropsichologinių komplikacijų rizikos veiksnys. 2006 m. R. Moraca (59) įrodė, kad 75% pacientų, kuriems atliekama planinė miokardo apeinamųjų jungčių operacija, smegenų kraujotaka yra žymiai mažesnė, lyginant su kardiovaskulinės patologijos neturinčiais bendraamžiais.

2 paveikslas. Kraujagyslinio kognityvinių funkcijų sutrikimo patofiziologinės priežastys (60).



— — — koreguojamoji patofiziologinė grandis
 ApoE – apolipoproteinas E, AL – Alzheimerio liga

Ateroskleroziniai galvos ir kaklo kraujagyslių sutrikimai mažina kognityvinį rezervą (60). Išsamioje studijoje. T. Goto (62), magnetinio rezonanso metodu ištyręs 421 pacientą, nustatė, kad 50% atvejų buvo rastos „tylios“ išemijos zonos. Tokie sutrikimai buvo susiję su vėliau po operacijos atsiradusiais pažintinių funkcijų sutrikimais arba demencija. P. J. Goanaros (63) nustatė kraujagyslių sutrikimo, pilkosios medžiagos sumažėjimo ir blogesnės pažintinės funkcijos ryšį. O. P. Almeida (64), ištyręs pacientus ruošiamus miokardo apeinamųjų jungčių operacijai, taip pat rado pilkosios medžiagos sumažėjimą smegenų srityse, atsakingose už aukštąją nervinę veiklą. Maekava (65) difuzinio magnetinio rezonanso metu 4,5% paciento, nepatyrusių smegenų kraujotakos sutrikimo požymių, nustatė išeminius sutrikimus smegenų audinyje. 55% ligonių pažintinių funkcijų sutrikimas buvo nustatomas jau prieš operaciją, t. y. jie turėjo sumažintą kognityvinį rezervą.

Taigi galima daryti prielaidą, kad įvertinus kognityvinį paciento rezervą prieš operaciją, galima prognozuoti pooperacines neuropsichologines komplikacijas. Deja, šią temą nagrinėjo ir įvertino prognozes tik keletas autorių (66, 67).

Akivaizdu, kad net simptomų neturintiems ligoniams laiku diagnozavus kaklo, galvos kraujagyslių susiaurėjimą, būtų galima įvertinti numatomo kardiochirurginio gydymo riziką, planuoti operacijos, dirbtinės kraujotakos bei anestezijos taktiką.

5.2. Su operacija susiję rizikos faktoriai

5.2.1. Anestezijos įtaka

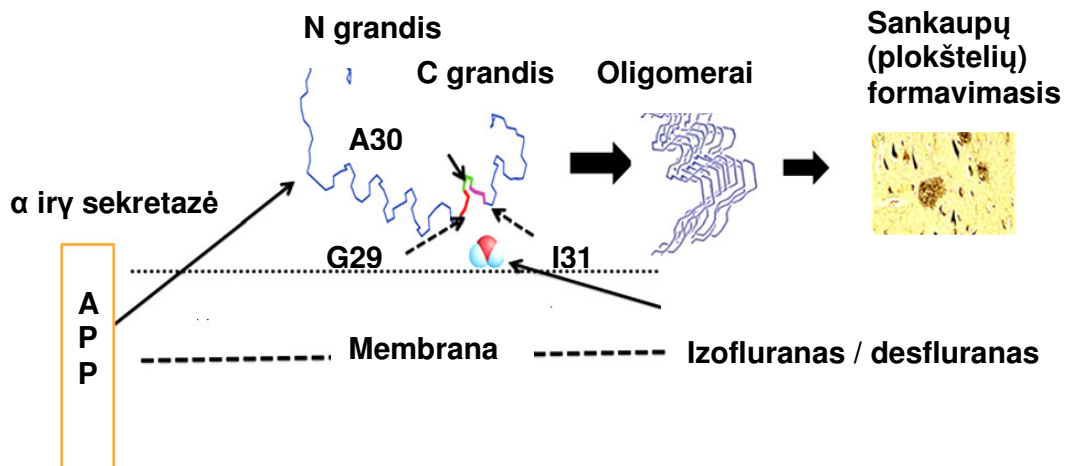
Vyrauja nuomonė, kad anestetikai centrinę nervų sistemą veikia tol, kol yra eliminuojami iš paciento organizmo. Visgi pooperacinis neurokognityvinių funkcijų sutrikimas dažnai siejamas būtent su liekamuoju bendrosios anestezijos poveikiu. Išliekantis medikamentų neurotoksiškumas stebėtas eksperimentiniuose darbuose su gyvūnais (69). Anestetikų sąveika tyrinėta

įvairiais aspektais, šių vaistų poveikis molekuliniam, ląstelių ir anatominiam lygmenyse yra vertintas ne vieno tiriamojo mokslinio darbo metu.

Pastaraisiais metais pasirodę in vitro tyrimai, padedami magnetinio rezonanso spektroskopijos, įrodė kelių tipų anestetikų poveikį β amiloido oligomerizacijai galvos smegenyse (70). Amiloido susikaupimas ir cholinerginių neuronų netekimas yra būdingas vienai iš dažniausiai pasitaikančių demencijų – Alzheimerio ligai (71). Centrinės nervų sistemos cholinerginiai neurotransmiteriai yra atsakingi už pažintinių funkcijų, sąmonės, atminties ir aukštosios nervinės veiklos funkcionavimą (72). Kai kurių autorių duomenimis, net nedidelis β amiloido susikaupimas gali lemti cholinerginės neurotransmisijos sutrikimus, tuomet blokuojama acetilcholino sintezė ir atsipalaidavimas (73). Taip kognityvinį sutrikimą po operacijos ir Alzheimerio ligos vystymąsi sietų bendra patogenezinė grandis. Šio peptido susikaupimas yra susijęs su mokymosi, atminties sutrikimais ir neurodegeneracija (73, 74). Tyrinėjant dujinius anestetikus paaiškėjo, kad izofluranas ir desfluranas gali sukelti β amiloido susikaupimą (75, 76). Dujiniai anestetikai ir ketaminas eksperimentiniuose tyrimuose ne tik slopino acetilcholininius receptorių, bet ir turėjo įtakos ląstelių apoptozei (77, 78), kuri savo ruožtu yra vienas iš veiksnių, lemiančių amiloido pirmtakų transformaciją į β amiloidą. Susidaro ydingas ratas – dujinių anestetikų sukelta ląstelių žūtis savo ruožtu sukelia β peptido susikaupimą, o šis indukuoja tolimesnę smegenų ląstelių netekimą (79). Kuo vyresnis pacientas, tuo jautrumas minėtiems pokyčiams didesnis. Mažėja adaptacinės centrinės nervų sistemos galimybės, be to, dažnai jau egzistuoja skirtingo laipsnio centrinės nervų sistemos sutrikimas, būdingas demencijai (80). Beta amiloido peptidas smegenyse nusėda plokštelių pavidalu, degeneruoja neuronai ir sinapsės, susidaro distrofiniai neuronai (rezginiai). Molekulinė anestetikų masė gali būti klasifikuojama taip: halotanas > izofluranas > sevoranas > propofolis > tiopentalis > diazepamis. Remiantis branduolinio magnetinio rezonanso spektroskopijos tyrimais galima daryti prielaidą, kad mažesnės molekulinės masės dujiniai anestetikai, sąveikaudami su G29, A30, A31 grandimis, sukelia oligomerizaciją (žr. 3 paveikslą).

Anestetikai, kurių molekulės didesnės, nepatenka į šiuos regionus ir oligomerizacijos nesukelia (81).

3 paveikslas. Anestetikų sukeliama beta amiloido transformacija (82)



Scheminė diagrama vaizduoja izoflurano ir / arba desflurano poveikį Aβ oligomerų formavimuisi. Aβ peptidas yra generuojamas iš amiloido baltymo pirmtako, veikiant sekretazei. Inhaliuojami anestetikai veikia į tris specifines grandis (G29, A30, I31) ir sukelia neurotoksinio oligomero Aβ susiformavimą. Šis oligomeras, manoma, yra atsakingas už sankaupų, matomų biopsijos metu, susiformavimą (81).

Nepaisant tyrimų, atskleidusių galimas patofiziologines anestetikų poveikio pažintinėms funkcijoms grandis, kol kas pooperacinio pažintinių funkcijų sutrikimo kaip Alzheimerio ligos pirmtako reikšmė lieka nenustatyta.

Nagrinėjant dujinių anestetikų veikimą eksperimentinėse studijose su gyvūnais, rastas ir galimas teigiamas jų poveikis. Pastebėta, kad jie ne tik lėtina smegenų metabolizmą ir išsaugo kraujagyslių jautrumą, esant CO₂ pokyčiams, bet kartu, gerina ląstelės adaptaciją, kai pastebimi išemijos požymiai (83). Sumažėjęs jautrumas išeminiam sutrikimui buvo ilginiui pritaikytas miokardo apsaugai, tačiau prielaida, kad tokiu pat principu gali būti veikiamos ir

smegenų ląstelės kol kas nėra patvirtinta moksliniais tyrimais. Kai kurie autoriai nurodo neigiamą poveikį smegenų metabolizmui (84). Išlieka neaišku, kokią klinikinę išraišką gali įgyti minėti patofiziologiniai mechanizmai, taip pat ar galima juos sieti su pooperaciniu kognityvinių funkcijų blogėjimu. Studijose, lyginusiose regioninės ir bendrosios neįtakos poveikį žmonėms, nerasta neuropsichologinių pasekmių skirtumų. Rasmussen (85), ištyręs 438 geriatrinius pacientus, pastebėjo, kad anestezijos būdas turėjo įtakos tik ankstyvojoje neurologinių funkcijų stadijoje, o praėjus 3 mėnesiams, kognityvinė disfunkcija buvo stebima vienodu dažniu tiek regioninės, tiek bendrinės anestezijos grupėse. Kita vertus ankstyvi pažintinių funkcijų pokyčiai, nustatomi praėjus savaitei po operacijos, dažniau pastebėti bendros anestezijos grupėje. Keletas autorių bandė objektyvizuoti tyrimus ir ieškojo anestezijos gylio bei pažintinių funkcijų sutrikimo sąsajų, tačiau naujaisi J. Steinmetz (86) bei P. K. Jildenstal (87) tyrimai, kurių metu anestezijos gylis buvo matuojamas taikant bispektralinio indekso ir klausos sukeltų potencialų monitoringą, nenustatė, kad anestezijos gylis turėtų lemiamos reikšmės atsirasti pooperaciniam kognityviniam sutrikimui. Centrinės cholinerginės sistemos tarpininkų – adenozino ir acetilcholino – kiekis – tai pagrindinis faktorius, veikiantis centrinį skausmo suvokimą, atmintį, dėmesį ir būdravimą (88). Tiek adenozino, tiek acetilcholino kiekis mažėja skiriant opioidus, tai ypač aktualu senyvo amžiaus pacientams (89, 90). Acetilcholino kiekio sutrikimai seniai siejami su delyru ir pažintine disfunkcija. (91). Be to, opioidai sukelia miego ciklo sutrikimus, kurie lemia hiperalgeziją. Sukeliamas ydingas ratas. Miego sutrikimai, sukelti opioidų, gali tapti pažintinių funkcijų sutrikimų priežastimi (92). Išsamią akademinės literatūros analizę, ieškodamas pooperacinės analgezijos būdų, delyro ir pažintinės disfunkcijos sąsajų, atliko H. K. Fong (89). Apžvalgoje buvo išanalizuota 821 mokslinė publikacija. Dėl atliktų tyrimų metodologinių skirtumų, apžvalgoje nepateikta bendra išvada, tačiau padaryta prielaida, kad kol kas nėra aiškaus įrodymo, kad pooperacinės analgezijos būdas (epidurinė ar intraveninė) bei pasirinktas vaistas reikšmingai veiktų pooperacinius pažintinių funkcijų sutrikimus.

Taigi apibendrinant, galima teigti, kad nėra statistinių įrodymų, jog anestetikai daro įtaką kognityviniam sutrikimui atsirasti. Centrinės cholinerginės neurotransmisijos slopinimas bei kiti centrinės nervų sistemos patofiziologiniai pokyčiai, sukeliama anestetikų, esant vyresniam amžiui, nestabiliai homeostazei ar hipoksijai, gali sudaryti palankias sąlygas smegenims pažeisti. Kol kas tik keletas autorių nagrinėjo anestezijos sąsajas su pacientų pažintinėmis funkcijomis po širdies operacijų. Akivaizdu, kad, atliekant tokį tyrimą, sunku atsieti ir išanalizuoti selektyvią anestezijos įtaką tuo metu, kai paciento organizmas yra veikiamas kitų faktorių, susijusių su pačia operacija ar dirbtine kraujo apytaka.

5.2.2. Dirbtinės kraujo apytakos reikšmė

Dirbtinė kraujo apytaka (toliau tekste – DKA) naudojama kardiochirurgijoje jau 50 metų. Nepaisant didėjančio susidomėjimo beapytakinėmis operacijomis, didžioji dalis kardiochirurginių procedūrų atliekama su dirbtine kraujo apytaka. Tačiau, net tobulėjant dirbtinės kraujotakos technikai ir mažėjant komplikacijų, kol kas paciento organizmas yra veikiamas patofiziologinių mechanizmų, galinčių sukelti įvairių organų, taip pat ir smegenų, funkcijos sutrikimus.

Dirbtinės kraujotakos taikymo pradžioje didelį pooperacinį mirštamumą bei komplikacijas nulėmusia priežastimi buvo kraujo oksigenatoriai, neatitinkantys fiziologinių parametrų. Oksigenatoriaus koncepcija buvo sukurta R. Hooke XVII a., o vėliau, XIX a., prancūzų ir vokiečių tyrinėtojų pritaikyta ekstrakorporinei kraujo oksigenacijai (93). Pirmieji burbuliniai oksigenatoriai neturėjo kraujo ir deguonies barjero – tai buvo „tiesioginio kontakto“ oksigenatoriai. 1960 m. Maloney ir grupė Kalifornijos universiteto tyrėjų aptiko denatūruotų plazmos baltymų ir riebalų dalelių, randamų naudojant burbulinius oksigenatorius (94). Tolimesni tyrimai patvirtino, kad burbulinis oksigenatorius yra ne tik riebalų ir fibrino dalelių, bet ir masyvios oro embolijos šaltinis. Autopsijų metu smegenų audinyje buvo randami embolai,

sukėlę neurologines komplikacijas ar pažintinių funkcijų sutrikimus. Pradėti kurti oksigenatorių filtrai, o vėliau, 1970 m., pradėti naudoti pirmieji membraniniai oksigenatoriai (95). Nuolat tobulinant, sukurti plokščių skaidulių – membraniniai – oksigenatoriai su mikroporomis, kurie pakeitė tiesioginio kontakto oksigenatorius ir yra naudojami iki šiol.

Neurologinės komplikacijos siejamos su dirbtinės kraujo apytakos sukeliamais pašaliniais reiškiniais, sisteminiu uždegiminiu atsaku, embolizacija ar hipoperfuzija. Akivaizdu, kad pradėjus taikyti beapytakinę aortokoronarinio šuntavimo techniką, tikėtasi geresnių rezultatų ir, žinoma, mažesnių neurologinių komplikacijų. Šį faktą patvirtino keletas retrospektyvių tyrimų (96, 97). J. T. Reston (98) 53 studijų metaanalizėje, į kurią buvo įtraukti 46621 paciento duomenys, įrodė, kad smegenų kraujotakos sutrikimų dažnis ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu buvo mažesnis po beapytakinių operacijų, tačiau atokiajame periode neurologinės komplikacijos pasitaikė taip pat dažnai abejose pacientų grupėse. D. van Dijk (99), atlikęs prospektyvinę randomizuotą 282 ligonių studiją, nenustatė skirtumo tarp beperfuzinių ir su DKA atliktų koronarinio šuntavimo operacijų neurologinių pasekmių. Praėjus 6 mėnesiams po operacijos, pažintinių funkcijų sutrikimai diagnozuoti 30% pacientų tiek vienoje, tiek kitoje ligonių grupėje. Ištyrus tą pačią pacientų populiaciją po 5 metų, įsitikinta, kad DKA taikymas neturėjo įtakos nei atokiosioms neurologinėms pasekmėms, nei pooperacinei gyvenimo kokybei (100). Analogiškus rezultatus paskelbė ir O. A. Selnes (101), F. Jr. Hernandez (102), N. Stroobant (103) bei kiti autoriai, lyginę pažintinių funkcijų sutrikimus po aortokoronarinio šuntavimo, atliekamo su ir be DKA. Amerikos širdies asociacijos pateiktoje pastarųjų dešimtmečių literatūros analizėje teigiama, kad, nors DKA ir turi įtakos neurologinėms komplikacijoms išsivystyti, tačiau nėra tiesiogiai susijusi su vėlyvaisiais pooperaciniais pažintinių funkcijų sutrikimais (104). M. Misfeld (105) atliktoje naujausioje metaanalizėje, palygintos 5779 pacientų, operuotų su DKA, ir 5619 pacientų, operuotų be DKA, neatliekant manipuliacijų su aorta, neurologinės pasekmės. Išeminio insulto dažnis beperfuzinių operacijų grupėje buvo 0,4%, lyginant su 1,4% įprastiniu būdu

atliktų miokardo apeinamųjų jungčių suformavimo operacijų grupe. Tačiau ši 1428 mokslines publikacijas apibendrinanti apžvalga parodė, kad įrodymų, liudijančių, jog neuropsichologinės pasekmės po beperfuzinių operacijų yra geresnės, nepakanka ir yra būtini tolimesni, randomizuoti, kontroliuojami tyrimai.

Apibendrinant galima teigti, kad abi aortokoronarinio šuntavimo metodikos turi savų trūkumų. Vienu atveju pacientas veikiamas embolizacijos ir išreikšto sisteminio uždegiminio atsako, kitu – ryškesnių hemodinamikos svyravimų. Nuolat tobulėjant DKA ir širdies stabilizavimo sistemų techniniams aspektams, operacijų pasekmės tampa priklausomos nuo tikslingos pacientų atrankos ir indikacijų atlikti vieno ar kito tipo operaciją.

5.2.2.1. Embolizacijos svarba

Širdies operacijų su DKA metu mikroembolizacija laikoma mikrovaskulinės galvos smegenų patologijos priežastimi. Atliekant kardiochirurgines operacijas, transkranijinis dopleris, koordinuojantis galvos smegenų kraujotaką, gali užfiksuoti šimtus mikroembolinių dalelių, arba embolinių signalų (HITS – high-intensity transient signals), kraujo srovės nunešamų į galvos smegenis (106, 107). Šiuos signalus sukelia kitokio nei kraujas tankio elementai: riebalai, oras ar aterosklerozinių plokštelių atplaišos. Tiksliai nustatyti dalelių prigimtį ir embolizacijos šaltinį yra pakankamai sudėtinga. Makroembolų patekimą dažniausiai lemia manipuliacijos su sukalkėjusia aortos sienele, o mažesnio diametro, pavyzdžiui, oro, dalelės papuola į kraujotaką iš DKA aparato ar atvirų širdies ertmių. R. John (108) multicentrinės duomenų bazės analizės metu, kai ištirti 19224 pacientai, nustatė, kad kalcifikuota aorta buvo vienintelis ir reikšmingiausias pooperacinio insulto rizikos faktorius, didinantis išeminio galvos smegenų sutrikimo riziką 3 kartus. T. J. Gardner (109) ir kolegės parodė, kad aortos aterosklerozė 14% pacientų, kuriems buvo atliekama miokardo apeinamųjų jungčių operacija, didino insulto riziką 4 kartus. Atliekant magnetinio rezonanso tomografiją ar difuzinę magnetinio rezonanso tomografiją (toliau

tekste – DMRT) (diffusion weighted imaging), pacientams, kuriems buvo atlikta miokardo apeinamųjų jungčių operacija su DKA, pastebimi naujai atsiradę išemijos plotai (110). Embolizacijos sukeliama išeminį sutrikimą įrodo ir autopsijos tyrimų rezultatai, gauti ištyrus pacientus po širdies operacijų su DKA (106). 50% pacientų (po širdies operacijos), tiriamų difuziniu magnetiniu rezonansu, nustatomi nauji išeminiai židiniai, kurių lokalizacija yra būdinga embolizacijai (111).

Mikroembolai patenka į smulkiąsias galvos smegenų kraujagyslių šakas. Dalis patekusių embolų po operacijos gali ilgai išlikti kraujagyslių spindyje, užblokuoti kraujotaką, sukelti išemiją ir sunaikinti kapiliarus (106). Senstant nyksta galvos smegenų kapiliarai, todėl hipoperfuzija, sutrikus kraujotakai, gali pasireikšti stipriau. Embolizacija gali pagreitinti kraujagyslinę smegenų patologiją, sumažinti smegenų kraujotakos rezervą, sudaryti sąlygas demencijai atsirasti. Ilgai neuropsichologinės komplikacijos buvo siejamos būtent su embolizacija dirbtinės kraujotakos metu, tačiau atlikus studijas, lyginant beapytakines ir su DKA atliktas operacijas, neuropsichologinių pasekmių skirtumas nepastebėtas. Pažintinių funkcijų sutrikimo dažnis vienodas, tiek po beapytakinę ir su DKA atliktų operacijų. Šie prieštaringi rezultatai paskatino tirti išsamiau. Tolimesnių tyrimų tikslas buvo objektyvizuoti išeminius sutrikimus, embolų skaičių ir nustatyti šių sutrikimų ryšį su pažeistomis pažintinėmis funkcijomis. Tobulėjant vaizdinėms smegenų tyrimo metodikoms – transkranijinei doplerografijai, magnetiniam rezonansui – pasirodė pirmieji darbai, prieštaraujantys mechaninei smegenų sutrikimo teorijai. Deja, dėl metodinių netikslumų, tik nedidelė dalis darbų gali būti vertinama, kaip patikima medžiaga, siekiant išsiaiškinti embolizacijos, išeminio sutrikimo ir pooperacinės kognityvinės disfunkcijos sąsajas. 1 lentelėje pateikiamos publikacijos, atitinkančios kriterijus:

1. studija atlikta iki 1980 m.,
2. pacientai vyresni nei 18m.,
3. pažintinės funkcijos įvertintos atokiajame pooperaciniame

laikotarpyje, nepasikartojančiais neuropsichologiniais testais,

4. tyrimo tikslas – naudojant transkranijinę doplerografiją ar magnetinį rezonansą / difuzinį magnetinį rezonansą, surasti pažintinių funkcijų ir embolizacijos / išemijos sąsajas.

1 lentelė. Studijos, kuriose tiriamos embolizacijos, išeminio sutrikimo ir pooperacinio kognityvinio sutrikimo sąsajos

<i>Autorius</i>	<i>Metai</i>	<i>Imtis</i>	<i>Radiniai</i>
Studijos, embolams nustatyti naudojusios transkranijinę doplerografijos tyrimą			
Liu (111)	2009	227	Embolų skaičius nesusijęs su PFS
Stroobant (112)	2008	74	Embolinių signalų skaičius nesusijęs su PFS
Motallebzadeh (113)	2007	212	Embolų skaičius veikia PFS tik ankstyvajame laikotarpyje
Djaiani (114)	2007	226	Embolų skaičius nesusijęs su PFS
Rubens (115)	2007	266	Embolų skaičius nesusijęs su PFS
Bokeriia (116)	2007	62	Bendras embolų skaičius nesusijęs su PFS, tačiau nustatytas kairės pusės embolinių signalų ir žodinės atminties ryšys
Whitaker (117)	2006	198	Embolų skaičius nesusijęs su PFS
Abu-Omar (118)	2006	25	Embolų skaičius koreliavo su MRT signalo kitimais, bet ne su PFS
Lund (119)	2003	60	Embolų skaičius nesusijęs su PFS
Lee (120)	2003	60	Tyrimas be DKA mažino neurologinių komplikacijų skaičių
Stygall (121)	2003	171	Emboliniai signalai, praėjus 5 dienoms po operacijos, koreliavo su PFS
Browndyke (122)	2002	32	Embolų skaičius nesusijęs su PFS

Fearn (123)	2001	70	Emboliniai signalai, praėjus 1 savaitei po operacijos, koreliavo su PFS
Braekken (124)	1998	41	Emboliniai signalai, po vožtuvų operacijų, koreliavo su PFS
Pugsley (125)	1994	105	Emboliniai signalai, praėjus 8 savaitėms po operacijos, koreliavo su PFS
Studijos, embolams nustatyti naudojios MRT ar difuzinį MRT			
Knipp (126)	2008	53	Vėlyvas PFS buvo susijęs su ankstyvu PFS, bet ne su išeminiais sutrikimais MRT
Barber (127)	2008	40	PFS koreliavo su išemija
Cook (128)	2007	54	PFS nekoreliavo su išeminiais sutrikimais, nustatytais DMRT
Lund (129)	2005	120	PFS nekoreliavo su išeminiais sutrikimais, nustatytais MRT
Knipp (130)	2005	39	PFS koreliavo su išemija
Knipp (131)	2004	35	PFS nekoreliavo su išeminiais sutrikimais, nustatytais DMRT
Vanninen (132)	1998	38	PFS nekoreliavo su išeminiais sutrikimais, nustatytais MRT

PFS – pažintinių funkcijų sutrikimas, MRT – magnetinio rezonanso tomografija, DMRT –magnetinio rezonanso difuzijos tyrimas

Tik šešiose iš pateiktų studijų rastas patikimas embolinių signalų skaičiaus ir pažintinių funkcijų sutrikimo ryšys. Didžioji dalis autorių tokią sąsają paneigė. D. J. Cook (128) neuropsichologinę disfunkciją pabandė susieti su naujų išeminių židinių, nustatomų BMR, atsiradimu, tačiau net 32% pacientų nei po 3, nei po 6 savaičių nustatytas kognityvinių funkcijų sutrikimas nekoreliavo su matoma smegenų židinine išemija. C. Lund darbe (129), nepaisant akivaizdžiai mažesnio embolų kiekio smegenų kraujotakoje, užfiksuoto beapytakinų operacijų metu, kognityvinių funkcijų sutrikimo dažnis, praėjus 3 mėnesiams po operacijos, apie 30% atvejų išliko vienodas tiek didesnės, tiek mažesnės embolizacijos ligonių grupėse. Analogiškus rezultatus pateikė ir N. Stroobant (112).

Studijose nagrinėti kognityvinių funkcijų sutrikimai, pasitaikantys kur kas dažniau nei „didžiosios“ neurologinės komplikacijos, tokios kaip išeminis insultas, širdies chirurgijoje priverstė plačiau pažvelgti į embolizacijos problemą. Tikėtina, kad pažintinių funkcijų sutrikimams įtakos turi ne vien embolizacijos lemta lokali išemija, o faktorių, susijusių su operacija, visuma, kurią būtina tyrinėti kompleksiskai.

5.2.2.2. Hipoperfuzijos įtaka

Smegenų metabolinius poreikius atitinkanti kraujotaka, atliekant kardiochirurgines operacijas, priklauso nuo įvairiais operacijos momentais užtikrinamos stabilios hemodinamikos, pakankamo veninio nutekėjimo ir kraujo reologinių savybių, palankiausių maksimaliam deguonies kiekiui pernešti. Kitaip tariant, pakankamas deguonies tiekimas turi įtakos kraujo tėkmei, hemoglobino koncentracijai ir arterinio kraujo įsotinimui deguonimi. Dėl hemodinamikos svyravimų, pakankama smegenų kraujotaka gali būti užtikrinama autoreguliacija. Tačiau progresuojanti kaklo ir galvos kraujagyslių aterosklerozė ar nekoreguota hipertenzija sutrikdo autoreguliacijos mechanizmus ir pacientas tampa ypač jautrus, net ir nežymiai krentančiam kraujospūdžiui.

Perfuzinis spaudimas dirbtinės kraujo apytakos metu priklauso nuo dirbtinės kraujo apytakos pompos greičio, kuris apskaičiuojamas atsižvelgus į fiziologinius paciento parametrus – kūno masės indeksą, temperatūrą. 1990 m. S. Slogoff (135) išklėlė hipotezę, kad po širdies operacijų organų sutrikimo priežastimi gali būti nepakankamas pompos sukuriamas spaudimas ir nepulsinė kraujo srovė. Po penkerių metų šią prielaidą tyrinėjęs J. Murkin (136) nenustatė pulsinės srovės įtakos pacientų neurologinėms pasekmėms po miokardo apeinamųjų jungčių operacijų. O eksperimentiniuose darbuose su gyvūnais, tiriant smegenų metabolizmą įvairiomis dirbtinės kraujotakos sąlygomis, nustatyta, kad įtaką daro ne pulsuojanči srovė, o temperatūrinis režimas bei palaikomas vidurinis – perfuzinis – spaudimas (137, 138, 139). Klinikinėse studijose, kuriose buvo nagrinėjamas DKA pompos, smegenų kraujotakos ir

metabolizmo ryšys (žr. 2 lentelę), prieita prie išvados, kad DKA pompos greitis nėra pagrindinis faktorius, nulemiantis smegenų kraujotaką, o pakankamą smegenų metabolizmą veikia vidurinis arterinis kraujospūdis (140).

2 lentelė. Studijos, kuriose tiriama smegenų kraujotakos ir smegenų metabolizmo priklausomybė nuo dirbtinės kraujo apytakos greičio

<i>Studija</i>	<i>Imtis</i>	<i>Tėkmės greitis</i>	<i>Temperatūra</i>	<i>VAS (mmHg)</i>	<i>Rezultatai</i>
Cook (138)	30	1,2–2,3 L / min / m ²	27°C	50–70	Skirtingos tėkmės grupėse SK ir SMG skirtumų nerasta
Govier (139)	67	1,0–2,2 L / min / m ²	27°C	45–70	Skirtingos tėkmės grupėse SK ir SMG skirtumų nerasta
Rogers (143)	24	1,75–2,25 L / min / m ²	27°C	68–75	Skirtingos tėkmės grupėse SK ir SMG skirtumų nerasta

VAS – vidurinis arterinis spaudimas, SK – smegenų kraujotaka, SMG – smegenų metabolizmo greitis

Operacijos metu pakankamu viduriniu arteriniu kraujospūdžiu laikomas 60 mmHg, tačiau nustatant, ar smegenų aprūpinimas krauju atitinka poreikius, nepakanka atsižvelgti vien tik į įprastus sisteminės perfuzijos indikatorius – kraujo dujų rodiklius, arterinį kraujospūdį. Tik nedidelėje dalyje studijų, tyrusių šiuos metodus, nagrinėjamas itin svarbus kasdieninėje praktikoje klausimas.

Išlieka neaišku ar visada smegenų hipoperfuzijos gylis lemia neurologinį deficitą po kardiochirurginių operacijų. Pastaraisiais metais problema dėl pakankamos smegenų kraujotakos pradėta tirti neinvazine smegenų oksimetrija. Metodo paprastumas leido jį pritaikyti didesnės pacientų grupės kognityvinių funkcijų sutrikimams tirti. Neinvazinis smegenų oksimetras infraraudonųjų spindulių spektroskopija (NIRS – transcranial near-infrared spectroscopy) nustato kraujo, pratekančio galvos smegenimis, įsotinimą deguonimi – mišrią (arterinę-veninę) saturaciją. ScO₂ atspindi audinių įsotinimą deguonimi nedideliame kaktinės smegenų žievės plote. ScO₂ priklauso nuo smegenų kraujotakos ir koreliuoja su jugularine veninio kraujo saturacija (SvO₂) (144). Smegenų oksimetrijos efektyvumas, nustatant nepakankamą smegenų audinių perfuziją, buvo moksliskai įrodytas (145, 146, 148). Pastebėta, kad ScO₂ sumažėjimas daugiau nei 80% nuo pradinės nustatytos reikšmės ar 50% nuo absoliučios reikšmės yra susijęs su pažintinių funkcijų sutrikimu po operacijos (146). Goldman (147) tyrimuose 1698 pacientams optimali smegenų kraujotaka operuojant buvo koreguojama pagal smegenų oksimetrijos duomenis. Koreguotos smegenų oksigenacijos grupėje pooperacinio išeminio insulto dažnis sumažėjo nuo 2.01 iki 0.97%. Kad ScO₂ patikimai koreliuoja su smegenų perfuzija nustatė ir keletas autorių, tyrinėjusių neoperuotus, tačiau sergančius širdies nepakankamumu, pacientus. P. L. Madsen (149) nustatė, kad ūmus kardiovaskulinis nepakankamumas turėjo įtakos žymiam smegenų saturacijos nepakankamumui, kuris regresavo gerėjant paciento būklei. A. Koike (150), tyręs smegenų saturacijos sutrikimus išemine širdies liga sergantiems pacientams, nustatė ScO₂ prognozinę svarbą. Tai patvirtino ir C. Paquet (151), tyrinėjęs kairiojo skilvelio išmetimo frakcijos ir smegenų saturacijos ryšį.

Visi šie tyrimai leidžia patikimai, naudojant objektyvų instrumentinį tyrimą, susieti nepakankamą smegenų kraujotaką, hipoperfuziją ir neurologines komplikacijas. Tokį ryšį aptiko ir J. P. Slater 2009 m. (152). Ištyrę 240 pacientų, mokslininkai nustatė, kad operuojant desaturacija du kartus didino tikimybę pooperaciniam kognityviniam sutrikimui atsirasti. 50% nuo pradinės

kritusi saturacija tapo kritine priežastimi, kuri keitė neurologines pasekmes ir ilgino bendrą buvimo ligoninėje trukmę. Senyvo amžiaus pacientams desaturacijos riba kiek žemesnė – 30%, toks ScO₂ kritimas yra susijęs su kognityviniu sutrikimu, praėjus 1 mėn. po operacijos (153). Viena iš naujausių studijų, tyrusių ScO₂ naudojimą širdies chirurgijoje, papildė šio tyrimo prognozinę vertę. 2011 m. M. Heringlake (154), ištyręs 1178 pacientus, nustatė, kad priešoperacinis smegenų saturacijos sumažėjimas buvo susijęs su padidintu pooperaciniu mirštamumu ir sergamumu. Kitaip tariant, nepakankama smegenų kraujotaka, arba hipoperfuziją, buvo rodmuo, atspindintis paciento kardiovaskulinę būklę bei galimybes pasveikti.

Remiantis šio tyrimo rezultatais, būtų galima daryti prielaidą, kad kognityvinė disfunkcija, kaip nepakankamos smegenų kraujotakos atspindys, taip pat galėtų prognozuoti pacientų būklę po kardiochirurginių operacijų.

5.2.2.3. Sisteminio uždegiminio atsako reikšmė

Širdies operacijos su dirbtine kraujo apytaka metu, žmogaus organizmas yra veikiamas nebiologinių medžiagų, nefiziologinės, kartais nepakankamos kraujo tėkmės, sutrikusios temperatūros bei chirurginio audinių sutrikimo. Sisteminis uždegiminis atsakas – tai natūrali organizmo reakcija į minėtus veiksnius, kai humoraliniai ir ląsteliniai mechanizmai stengiasi kovoti su patekusių svetimkūniu bei apsaugoti audinius nuo sutrikimo. Aktyvuojamos dvi tarpusavyje glaudžiai susijusios sistemos – krešumo ir uždegiminio atsako. Uždegiminį atsaką sukelia:

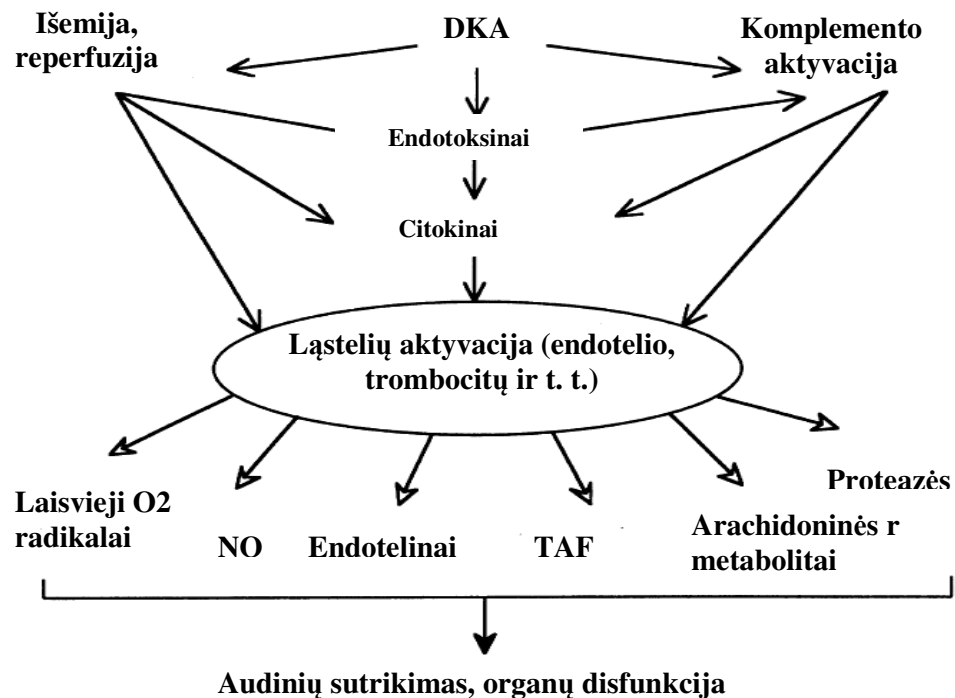
1. tiesioginis paciento kraujo kontaktas su dirbtinės kraujo apytakos kontūro medžiagomis,
2. aortos užspaudimas ir atleidimas – išeminis-reperfuzinis širdies, plaučių, inkstų sutrikimas (kraujotakos atstatymas, atleidus aortą, indukuoja humoralinį ir ląstelinį atsaką),

3. nespecifiniai uždegiminio atsako aktyvatoriai – atsakas į chirurginę traumą, kraujo netekimą, transfuzijas ir hipotermiją (155, 173).

Vienas iš pradinių uždegiminės reakcijos, po dirbtinės kraujo apytakos, komponentų – tai makrofagų, monocitų, fibroblastų ir endotelio ląstelių aktyvacija. Šios reakcijos metu išsiskiria uždegiminiai mediatoriai, aktyvinama komplemento sistema, gaminami citokinai: IL-1, IL-6 bei TNF α . (157). Šalia bendrų reakcijų, tokių kaip endotelio sutrikimas, padidėjęs audinių pralaidumas bei hiperkoaguliacija, vyksta citokinų jungimasis prie specifinių receptorių centrinėje nervų sistemoje (158), mikroglijos ląstelių aktyvavimas. Išsiskiria laisvieji deguonies radikalai, azoto monoksidas sukelia neurowždegiminį atsaką (159) (žr. 4 paveikslą).

Įrodytas mikroglijos ląstelių ir uždegiminio proceso centrinėje nervų sistemoje ryšys su tokiais patologiniais procesais kaip demencija ar išsėtinė sklerozė. Vis daugiau autorių pripažįsta imuninių ir uždegiminių procesų tokių kaip neuronų sutrikimo trigerio reikšmę Alzheimerio ligos patogenezėje (160). Vienas iš pagrindinių šių ligų požymių ir yra pažintinių funkcijų sutrikimai – kognityvinė disfunkcija, todėl galima daryti prielaidą, kad uždegiminės reakcijos išraiška, po operacijos su dirbtine kraujo apytaka, turėtų koreliuoti su centrinės nervų sistemos sutrikimu, kognityvine disfunkcija.

4 paveikslas. Sisteminis uždegiminis atsakas, nulemtas dirbtinės kraujo apytakos (221)



DKA – dirbtinė kraujo apytaka, NO – azoto monoksidas, TAF – trombocitus aktyvuojantis faktorius

Akademinėje visuomenėje išsamiai analizuotos uždegiminės reakcijos metu išsiskiriančių žymeklių ir mediatorių sąsajos su neuropsichologinėmis komplikacijomis (žr. 3 lentelę). Plačiausiai tirti C-reaktyvus baltymo (toliau tekste – CRB), komplemento sistemos komponentų, interleukino 6 (IL-6), navikų nekrozės faktoriaus (TNF- α) mediatorių lygio kitimai ir pažintinių funkcijų sutrikimas, tačiau, tiriant uždegiminių rodiklių padidėjimą ir PFS, kol kas prie vieningų išvadų neprieita.

3 lentelė. Sisteminio uždegiminio atsako biožymeklių pokyčius tyrusios studijos

<i>Autorius</i>	<i>Pacientų grupės</i>	<i>Imtis</i>	<i>R</i>	<i>Radiniai</i>
Ascione (162)	Su DKA / be DKA	60	+	Elastazės ↑, IL-8 ↑, C3 ↔, C5 ↔
Brasil (163)	Su DKA / be DKA	20	-	TNF α ↑
Czerny (164)	Su DKA / be DKA	30	+	IL-6 ↔, IL-10 ↑, sICAM-1 ↔
De Paulis (165)	Stentas / Su DKA / be DKA	90	-	CRB ↔
Diegeler (166)	Su DKA / be DKA	20	-	IL-6 ↔, C5a ↑, C3d ↑, IL-8 ↑, IL-10 ↑, sTNF-α receptoriai ↑
Fransen (167)	Su DKA / be DKA	16	-	IL-6 ↑, CRB ↔
Gu (168)	Su DKA / be DKA	20	+	elastazė ↑, C3a ↑
Gulielmos (169)	Su DKA / be DKA / mini torak.	40	+	IL-6 ↑, IL-1 ↑ (IL-6 ↑vid. sternotom.)
Kilger (170)	Su DKA / be DKA	57	-	CRB ↔, PCT ↑
Matata (171)	Su DKA / be DKA	20	+	C3a↑, elastazė↑, IL-8↑, TNF-α ↑
Schulze (174)	Su DKA / be DKA / mini torak.	26	+	TNF-α↑, sIL-2 receptoriai ↑, IL-6↑, CRB ↑, NO↑

Struber (173)	Su DKA / be DKA	24	-	sTNF- α \uparrow , TNF- α \uparrow , IL-8 \uparrow , IL-6 \uparrow , C3a \uparrow
Wan (175)	Su DKA / be DKA	44	-	IL-6 \uparrow , IL-8 \uparrow , IL-10 \uparrow , TNF- α \uparrow

R – randomizuota, \leftrightarrow nėra skirtumo tarp grupių, \uparrow stebimas padidėjimas, C – komplemento sistemos komponentai, CRB-C – reaktyvusis baltymas, IL – interleukinas, NO – azoto oksidas, TNF – navikų nekrozės faktorius, DKA – dirbtinė kraujo apytaka, PCT – prokalcitoninas

Uždegiminių žymeklių kiekio didėjimas, po operacijos su dirbtine kraujo apytaka, buvo įrodytas eksperimentiniuose darbuose su gyvūnais bei tiriant sutrikimus operuotų pacientų kraujyje, tačiau kognityvinio funkcionavimo ir uždegiminio atsako rezultatai išlieka nevienareikšmiai (176, 178).

Reziumuojant galima teigti, kad, jei ir egzistuoja uždegiminės reakcijos, nulemtos dirbtinės kraujo apytakos poveikio centrinei nervų sistemai, šį reiškinį ypač sunku objektyvizuoti ir susieti su sutrikusiomis kognityvinėmis funkcijomis.

5.3. Pažintinių funkcijų sutrikimų diagnostika

Siekiant standartizuoti studijų, tiriančių pooperacinę kognityvinę disfunkciją, metodiką, 1995 metais buvo priimtos rekomendacijos, dėl smegenų veiklos sutrikimų po kardiochirurginių operacijų diagnostikos (179). Šiuo metu naudojami, trumpi daugkartiniai neuropsichologinių testų rinkiniai. Testų, vertinančių verbalinį įsiminimą, gebėjimą koncentruoti ir išlaikyti dėmesį, informacijos apdorojimo greitį, verbalinį sklandumą bei motorinių vykdomųjų funkcijų greitį, pagalba nesunku nustatyti labiausiai sutrikžiamas kognityvinio funkcionavimo sritis (180, 181) (žr. 4 lentelę). ISPOCD (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) studijos metu, ištyrus 1218 pacientų, po nekardiochirurginių operacijų, nustatyta, kad praėjus

savaitei po operacijos, didžiausi pokyčiai nustatomi atliekant atminties ir psichomotorinių funkcijų greičio testus (182, 183).

4 lentelė. Pooperacinis pažintinių funkcijų įvertinimas

<i>Autorius</i>	<i>Pažintinių funkcijų įvertinimo testai</i>	<i>Ištiriamos pažintinės funkcijos</i>
Murkin (179)	Rey auditorinis žodžių sąrašo išmokimo testas (Rey auditory verbal learning test - RAVTL) Skaičių sekos sujungimo testas (Trail – making A) Skaičių raidžių sekos sujungimo testas (Trail – making B) Grooved Pegboard testas	Atmintis Motorinės vykdomosios funkcijos Reakcijos laikas
Rasmussen (183)	Protinės būklės mini tyrimas (Mini mental state examination) Vizualinis žodžių išmokimo testas (Visual verbal learning test) Skaičių sujungimo testas (Trail Making) Stroop testas Skaičių kodavimo raidėmis testas (Letter Digit Coding) Keturių dežučių testas	Protinės būklės įvertinimas Atmintis Motorinės vykdomosios funkcijos Trumpalaikė atmintis Trumpalaikė atmintis Reakcijos laikas ir greitis

Vertinant pažintines funkcijas būtina atsižvelgti į metodologines tokio pacientų ištyrimo ypatybes (žr. 5 lentelę). Vienas iš svarbiausių reikalavimų, pasirenkant pažintinių funkcijų vertinimo metodiką. – tai galimybė atlikti testą keletą kartų išvengiant pasikartojimų. Be to, pasirinktas neuropsichologinis testų rinkinys turi būti pakankamai jautrus atitinkamam pokyčiui nustatyti.

5 lentelė. Metodologinės problemos vertinant pacientų, po širdies operacijų, pažintinius funkcijų sutrikimus

<i>Problema</i>	<i>Paaiškinimas</i>	<i>Galimas sprendimas</i>
Išmokimo efektas	Testas, dėl pasikartojimo, antrą kartą atliekamas geriau	Skirtingų testo variantų parengimas priešoperacinėms ir pooperacinėms PF vertinti.
„Lubų“ efektas	Testas yra per daug lengvas arba per sunkus (nenustatomas pokytis)	Testai turėtų būti parenkami atsižvelgiant į jų specifiką, t. y. vertinant pasirinktą aukštosios nervinės veiklos domeną.
Ilgalaikis sekimas	Pacientas atsisako atlikti pateiktą pooperacinį pažintinių funkcijų testą	Į tyrimą turėtų būti įtraukiami motyvuoti pacientai, PF įvertinimas gali būti atidedamas.
Testo jautrumas	Nepakankamai jautrus testas nenustato pažintinių funkcijų sutrikimo	Testai turėtų būti parenkami atsižvelgiant į jų specifiką, t. y. vertinant pasirinktą aukštosios nervinės veiklos domeną bei pakartotino naudojimo galimybę.
Šalutinis vaistų poveikis	Sedacija ir nuskausminimas keičia testų rezultatus	PF įvertinimas turėtų būti atliekamas, kai pacientui jau nebeskiriama sedacija ar pooperacinis nuskausminimas vaistais, veikiančiais PF.
Priešoperacini	Skausmas ir nerimas prieš	PF įvertinimas turėtų būti

o tyrimo patikimumas	operaciją, veikia PF tyrimo testų kokybę	atliekamas dieną prieš operaciją, papildomai naudojant nerimo ir depresijos įvertinimo skalės.
Pooperacinio pažintinių funkcijų vertinimo laikas	Ankstyvas pooperacinis ištyrimas (kelios dienos po op.) 1 didesni PFS dažnį. Vėlyvas (praėjus keletui mėnesių)	PF pakartotinis įvertinimas turėtų būti atliekamas tinkamu metu, pavyzdžiui, pacientą išrašant iš ligoninės.

PFS – pažintinių funkcijų sutrikimas, PF – pažintinės funkcijos

Lietuvoje pažintinėms funkcijoms įvertinti dažniausiai naudojama Alzheimerio ligos vertinimo skalė (Alzheimer's Disease Assessment Scale) (toliau tekste – ADAS) ir Mini protinės būklės tyrimas (MiniMental State Examination) (toliau tekste –MMSE) (189). Jos abi labai svarbios demencijai (ypač sergant Alzheimerio liga) įvertinti. ADAS skalės pažintinių funkcijų tyrimo dalis (ADAScog) yra plačiai taikoma kognityviniam funkcionavimui vertinti (194). Tiriant su ADAS, galima įvertinti pažintines funkcijas: žodinę atmintį (žodžių išmokimą, trumpalaikę ir ilgalaikę atmintį), nežodinę atmintį, dėmesį ir koncentraciją, kalbą, psichomotorinių funkcijų greitį, vaizdo atgaminimą, spontanine kalbą, žodžių parinkimą. Būtent šių funkcijų sutrikimai dažniausiai stebimi po širdies operacijų. Lietuviška ADAS skalės versija adaptuota naudoti 2001 m. (189). Sukūrus MMSE skalę, buvo planuojama ją taikyti vertinant demencija sergančius ligonius, vėliau ji sėkmingai pritaikyta klinikiniuose, pažintinių funkcijų tyrimuose. Pastebėta, kad ši skalė gana jautri pažintinių funkcijų pasikeitimams (195, 188), be to, gali būti greitai ir lengvai atliekama.

A. Colie (184) medicininės literatūros apžvalgoje apie metodines kognityvinių funkcijų vertinimo ypatybes nurodo, kad nuo 2007 m. įvairūs autoriai, vertindami pažintines funkcijas po kardiochirurginių operacijų, naudojo nuo 9 iki 19 testų rinkinius bei skirtingus statistinius metodus. Dažniausiai naudojami metodai: standartinės deviacijos kriterijus, 20% pokytis,

patikimo pokyčio indeksas (RCI – reliable change index) arba sudėtinis Z rodiklis (Composite Z Score) (197, 186). Patikimiausiu, vertinant pažintinių funkcijų pokyčius bei su jais susijusius faktorius po širdies operacijų, pripažintas sudėtinio Z rodiklio metodas. Šį metodą pritaikė ir jo patikimumą įrodė ISPOCD studijos bei kiti autoriai (185, 186, 187). Nors reikšmingo kognityvinio funkcionavimo sutrikimo ir depresijos ryšio neaptikta, rekomenduojama naudoti priešoperacinio emocinio fono ir nerimo įvertinimo skales (198, 199).

N. Strooband (204), ieškojusi priešoperacinio nerimo, depresijos ir pažintinių funkcijų sutrikimo sąsajų, 2008 m. nustatė, kad trečdalis pacientų prieš operaciją patiria lengvo, vidutinio sunkumo depresijos simptomus, o nerimas būdingas 43% pacientų. Nerimo lygis po operacijos sumažėja ir įtakos pažintinėms funkcijoms neturi, o depresijos simptomai, nustatyti pacientams prieš operaciją, išlieka net 5 metus. Depresija, diagnozuota 10% pacientų prieš operaciją, buvo nepriklausomas, padidinto kardiovaskulinio mirštamumo po širdies operacijos rizikos veiksnys. Prie panašios išvados priėjo ir kiti mokslininkai. V. Pignay-Demaria (199) depresiją nustatė 27–47% pacientų, ruošiamų planinei širdies operacijai, o po operacijos nuo 19 iki 61%. Dar svarbiau yra tai, kad depresija, tyrėjų duomenimis, koreliuoja su blogesne pooperacine gyvenimo kokybe, padidintu komplikacijų skaičiumi bei išaugusiu mirštamumu. P. J. Tully, (201) ištyręs 226 kardiochirurginius pacientus, nerimo sutrikimą nustatė 24,8%, šios grupės pacientai žymiai dažniau patyrė pooperacinius ritmo sutrikimus. Išanalizavus L. H. McKenzie (202) 24 tyrimų (1960–2008 m.) rezultatus, nustatyta, kad priešoperacinis nerimas prognozavo pooperacinius nerimo sutrikimus ir buvo susijęs su priešoperacine depresija. O priešoperacinis depresyvumas buvo susijęs su depresijos simptomų sustiprėjimu po operacijos. 2008 m. pateiktose Amerikos širdies asociacijos rekomendacijose (202) siūloma patikrinimą dėl depresijos atlikti visiems išemine širdies liga sergantiems pacientams, o nustačius depresijos simptomus, suteikti pacientui profesionalią psichologinę pagalbą laiku ir skirti

medikamentinį gydymą, kognityvinę terapiją bei fizines reabilitacijos priemones.

6. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI

Prospektyvinis tyrimas atliktas Vilniaus universiteto ligoninėje Santariškių klinikose (VUL SK) gavus Lietuvos bioetikos komiteto leidimą (2007-09-10, nr. 36)

6.1. Tiriamųjų atranka ir grupių sudarymas

Į tyrimą atsitiktiniu būdu, taikant žemiau aprašytus kriterijus, buvo įtraukti dalyvauti 127 išemine širdies liga sergantys pacientai, hospitalizuoti į kardiologinius skyrius, planinei miokardo revaskuliarizavimo operacijai.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

- planinė aortos vainikinių jungčių suformavimo operacija, atliekama dirbtinės kraujotakos sąlygomis,
- pacientai jaunesni nei 70 metų,
- pasirašytas sutikimas dalyvauti tyrime.

Siekiant išsiaiškinti kokie perioperaciniai veiksniai gali lemti kognityvinių funkcijų sutrikimus pooperaciniame laikotarpyje, tirta pacientų kohorta buvo randomizuojama taikant atmetimo kriterijus, žinomus kaip galimus neurologinių komplikacijų rizikos faktorius. Taip buvo siekiama atrinkti homogenišką, mažos neurologinių komplikacijų išsivystymo rizikos pacientų grupę. Į tyrimą nebuvo įtraukiami asmenys, dėl pataloginės būklės arba lietuvių kalbos nemokėjimo negalintys atlikti neuropsichologinių testų.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai (esant bent vienam iš nurodytų):

- kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija daugiau kaip 30%,
- cukrinis diabetas (I ar II tipo) koreguojamas insulinu,

- lėtinė obstrukcinė plaučių liga (nustatyta astma, lėtinis obstrukcinis bronchitas ar plaučių emfizema)
- lėtinė inkstų liga (glomerulų filtracijos greitis vyrams mažesnis nei 56 ml / min / m², o moterims – 50 mL / min / m²),
- lėtinė kepenų liga (bendro bilirubino koncentracija didesnė nei 17 μmol / l),
- nitratų ar inotropinių vaistų infuzijos skyrimas iki operacijos,
- asmenys, turintys psichikos ar centrinės nervų sistemos sutrikimų, trukdančių susivokti ir teisingai vertinti savo sveikatos būklę,
- negebėjimas suprasti ir skaityti lietuviškai,
- klausos, regos ar kalbos sutrikimai bei negalėjimas skaityti, rašyti.
- pakartotinė širdies operacija,
- kliniškai išreikšta, žymi periferinių arterijų aterosklerozė (protarpinis šlubčiojimas, galvos smegenų kraujotakos sutrikimo epizodai anamnezėje, praeinančios išeminės galvos smegenų išemijos, persirgtas insultas, buvusi ar planuojama pilvo aortos, miego ar galūnių arterijų intervencija),
- atsisakymas dalyvauti tolimesniame tyrime,
- lengvo, vidutinio ar sunkaus laipsnio priešoperacinis pažintinių funkcijų sutrikimas, nustatytas atlikus protinės būklės Mini tyrimą (toliau tekste – MMSE).

Į tyrimą įtraukti pacientai, atlikus pooperacinį pažintinių funkcijų įvertinimą, buvo suskirstyti į 2 grupes. Pirmą grupę sudarė pacientai, kuriems buvo nustatyti pažintinių funkcijų sutrikimai (PFS), antrą grupę – kuriems pažintinių funkcijų sutrikimai nenustatyti (be PFS).

6.2. Tyrimo eiga

Į tyrimą įtrauktiems pacientams, ruošiant juos planinei miokardo apeinamųjų jungčių suformavimo operacijai, buvo atliekamas širdies echoskopinis tyrimas, koronarografija, fibrogastroduodenoskopija, krūtinės ląstos rentgeno tyrimas, ultragarsinis kaklo ir galvos kraujagyslių įvertinimas bei biocheminiai ir klinikiniai kraujo tyrimai. Pažintinių funkcijų įvertinimas buvo atliekamas 1–2 dienas prieš planuojamą operaciją. Pakartotinis pažintinių funkcijų ištyrimas buvo atliekamas pacientui prieš išvykstant iš ligoninės, 7–14 parą po operacijos.

6.3. Tyrimo metodika

6.3.1. Priešoperacinio ultragarsinio miego arterijų įvertinimo metodika

Neinvazinis ultragarsinis pagrindinių kaklo kraujagyslių tyrimas, siekiant įvertinti jų sutrikimo laipsnį ir lokalizaciją, buvo atliekamas ultragarsiniu B režimu ir 2D doplerechokardiografu dieną prieš planuojamą miokardo apeinamųjų jungčių suformavimo operaciją. Vizualiai vertintos bendroji, vidinė ir išorinė miego arterijos skersinėje ir išilginėje plokštumose, registruoti sienelės pokyčiai, anatomicinės ypatybės, eigos variantai. Miego arterijų spindžio susiaurėjimo laipsniui įvertinti, buvo apskaičiuotas pikinis (didžiausias) sistolinis ir diastolinis kraujo tėkmės greitis. Vidinės miego arterijos susiaurėjimas suskirstytas į: žemo (< 50%), vidutinio (50–69%) ir aukšto laipsnio (70–99%).

6.3.2. Neuropsichologinio tyrimo metodika

Neuropsichologinis tyrimas atliktas, vadovaujantis pripažintomis, pažintinių funkcijų įvertinimo po kardiochirurginių operacijų, rekomendacijomis (6). Ligoniai buvo tiriami dieną prieš operaciją ir 7–10 parą

po operacijos, adaptuotu 5 testų rinkiniu, kurį sudarė: a) protinės būklės mini tyrimo anketa (toliau tekste – MMSE), b) Alzheimerio ligos įvertinimo skalės, pažintinių funkcijų įvertinimo subskalės (toliau tekste – ADAScog), žodžių atsiminimo užduotis, c) skaičių sekos sujungimo užduotis, A ir B dalys (Trail Making A, B), d) du Wechslerio suaugusiųjų intelekto skalės (toliau tekste – WAIS) (Wechsler Adult Intelligence Scale) subtestai, adaptuoti Wechsler metodikos pagrindu (Goštautas, Dembinskas, Pilkauskienė, 1979) – skaičių sekos atkartojimo testas (WAIS – Digit Span) bei skaičių pakeitimo simboliais testas (WAIS – Digit Symbol Substitution Test).

1. Pradedant pažintinių funkcijų tyrimą pacientui buvo atliekamas protinės būklės Mini tyrimas (189). Šis testas skirtas pažinimo funkcijų sutrikimo sudėtingumui vertinti. Tyrimo metu buvo vertinama laiko, vietos orientacija, gebėjimas įsiminti, sukaupti dėmesį, trumpalaikė atmintis, kalba, gebėjimai parašyti sakinį ir nukopijuoti piešinį. Atliekamos užduotys vertinamos balais. Pažinimo funkcijų sutrikimas vertinamas pagal skalę:

- Nuo 0 iki 10 balų – sunkus pažinimo sutrikimas.
- Nuo 11 iki 20 balų – vidutinis pažinimo sutrikimas.
- Nuo 21 iki 24 balų – lengvas pažinimo sutrikimas.
- Nuo 25 iki 30 balų – riba tarp normos ir patologijos.

Maksimalus balų skaičius – 30 balų (žr. 1 priedą).

Protinės būklės trumpojo tyrimo testas buvo naudojamas atrenkant pacientus. Į tolimesnį tyrimą įtraukiami pacientai, kurie surinko > 24 balus MMSE testo metu. Šis kriterijus pasirinktas tam, kad į tyrimą būtų įtraukiami tik pacientai, neturintys priešoperacinio pažintinių funkcijų sutrikimo.

2. Alzheimerio ligos įvertinimo skalės kognityvinė dalis (ADAScog) – žodžių atsiminimo užduotis (189). ADAS kognityvinės subskalės sudėtyje yra 12 testų kognityvinėms funkcijoms įvertinti. Jie atspindi sutrikimus, skalė gali būti įvertinama nuo 0 iki 70 balų. Didesnis surinktų balų skaičius nurodo pažintinių funkcijų sutrikimo sudėtingumą. Atliekant ADAScog, be bendro įvertinimo balo buvo suskaičiuoti keturių svarbiausių kognityvinių funkcijų įvertinimo rezultatai: atminties (žodžių atsiminimo, žodžių atpažinimo, testo

vykdymo instrukcijų prisiminimo sutrikimų įvertinimo), orientacijos, praksijos bei kalbos. Atliekant žodžių atsiminimo užduotį, tiriamojo paprašoma įsiminti dešimt daiktavardžių. Prieš pradėdant pirmąjį bandymą tiriamojo paprašoma garsiai perskaityti 10 daiktavardžių. Perskaitęs žodžių seką, tiriamasis pakartoja tiek žodžių, kiek įsiminė. Po pirmojo bandymo atliekami dar du išmokymo bandymai. Testo rezultatas gaunamas suskaičiavus visų trijų bandymų metu neprisimintų žodžių vidurkį. Maksimalus testo rezultatas – 10.

3. Skaičių / skaičių–raidžių sekos sujungimo užduotis (Trail Making A / B). Abi testo dalys yra sudarytos iš 25 apskritimų išbarstytų ant popieriaus lapo atsitiktine tvarka. Pirmoje tyrimo dalyje (A) paciento paprašoma kuo greičiau sujungti skaičių seką nuo 1 iki 25, skaičių didėjimo tvarka. Antroje dalyje – paprašoma sujungti skaičius ir raides (1 –A, 2– B, 3– C ir t. t.). Testas vertinamas registruojant laiką, per kurį pacientas sujungė skaičių, skaičių–raidžių seką (190).

4. Skaičių sekos atkartojimo užduotis (WAIS – Digit Span). Šis testas atspindi dėmesio ir darbinės atminties veiklą. Testo rezultatas vertinamas balu, kuris lygus ilgiausios atkartotos skaičių sekos ženklų skaičiui (191).

5. Skaičių pakeitimo simboliais testas (WAIS – Digit Symbol Substitution Test). Šiuo testu įvertinamas psichomotorinių funkcijų greitis. Testas vertinamas susumuojant skaičių, pakeistų simboliais, kiekį per 30 sekundžių (191).

Psichoemociinei būklei įvertinti naudota Yesavage geriatrinė depresijos skalė bei ligoninės Nerimo ir Depresijos įvertinimo skalė (Hospital Anxiety and Depression Scale).

1. Yesavage geriatrinė depresijos skalė (192) buvo sukurta ir plačiai naudojama pacientų depresijai įvertinti. Skalę sudaro 30 trumpų klausimų, apibūdinančių depresijos požymius, į kuriuos pasirenkamas „taip“ arba „ne“ atsakymas. Sudėjus reikiamus atsakymus, gaunamas rezultatas vertinamas balu: 0–9 normali nuotaika, 10–19 lengva depresija, 20–30 gili depresija.

2. Nerimo ir depresijos išraiškai įvertinti buvo naudojama hospitalinė nerimo ir depresijos skalė (toliau tekste – HADS) (Hospital Anxiety and Depression scale). Ši skalė padeda nustatyti pacientus, kurie patiria nerimą ar depresiją, bei nustato šių sutrikimų laipsnį. Nerimo skalę sudaro 7 teiginiai, apibūdinantys dažniausias nerimo formas, susijusias su panikos priepuoliais ir bendruoju nerimu. Depresijos skalę sudaro 7 teiginiai, susiję su pagrindiniais depresijos simptomais – sumažėjusiu susidomėjimu reguliaria ir malonia veikla. Skalėje į kiekvieną teiginį galima atsakyti vienu iš keturių (0–3) galimų atsakymų variantų. Nerimo ir / ar depresijos sutrikimų sudėtingumas vertinamas sudėjus balus. Jei gauta suma lygi 0–7 balams –depresijos ir / ar nerimo nėra, 8–10 balams – vidutiniškai išreikštas depresijos ar nerimo sutrikimas, 11–21 balai – stipriai išreikšta depresija ir / ar nerimas (193).

Įvertinant naudoti skirtingi visų testų, išskyrus MMSE, variantai. Testų rezultatai buvo analizuoti remiantis ISPOCD studijos rekomendacijomis (187), apskaičiuojant kiekvieno testo Z rodiklį ir suminį Z rodiklį. Suminis Z rodiklis nustatomas:

1. Apskaičiuojamas kiekvieno pažintinio testo rezultato pokytis prieš ir po operacijos ΔX

$\Delta X = X_{\text{poop}} - X_{\text{priešop}}$ (kur X_{poop} – yra pooperacinis testo rezultatas, $X_{\text{priešop}}$ – priešoperacinis)

2. Apskaičiuojamas Z rodiklis kiekvienam tiriamojo paciento testo pokyčiui.

$$Z = \Delta X / SN (\Delta X)$$

3. Kiekvienam pacientui apskaičiuojamas atskiras sudėtinis Z rodiklis (susumuojamos visų testų Z reikšmės, o gauta suma padalijama iš Z standartinio nuokrypio (toliau tekste – SN) reikšmės).

$$Z \text{ sudėtinis} = (Z_1 + Z_2 + Z_3 + Z_4 + Z_5 + Z_6) / SN (Z)$$

4. Pooperacinis pažintinių funkcijų sutrikimas nustatomas kai

Z sudėtinis > 2 arba bent du Z rodikliai > 2.

6.3.3. Operacijos ir anestezijos metodika

Širdies operacijos atliktos taikant standartizuotą Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų II Anesteziologijos-reanimatologijos skyriaus metodiką. Visos operacijos atliktos su bendra endotrachėjine nejautra. Įvadinė anestezija atliekama naudojant fentanilį 1–2 $\mu\text{g} / \text{kg}$, pipekuroniumą 0,07–0,08 $\mu\text{g} / \text{kg}$, etomidatą. Po preoksigenacijos 100% deguonimi per kaukę, pacientai intubuojami tinkamo dydžio endotrachėjiniu vamzdeliu ir, patvirtinus vamzdelio padėtį, pradedama dirbtinė plaučių ventiliacija (toliau tekste –DPV), kvėpavimo tūrį palaikant 8–10 ml / kg, kvėpavimo dažnį skiriant 10–12 k. / min. pagal ETCO₂ rodmenis. Anestezijai palaikyti skirtas sevofluranas 1,8–2,5 % kvėpavimo mišinyje, sudarytame iš O₂ 0,5 l / min. ir oro 0,5 l / min., Trumpo veikimo miorelaksanti rokuronium ar cistrakurium naudoti anestezijos indukcijos metu ir operuojant raumenų relaksacijai užtikrinti. Anestezijai palaikyti naudoti fentanilis (remifentanilis), propofolis, dujiniai anestetikai (sevofluranas).

Visos operacijos atliekamos naudojant dirbtinę kraujo apytaką pagal standartinę, klinikoje patvirtintą protokolą. Dirbtinei kraujo apytakai naudojama nepulsinė pompa ir membraninis oksigenatorius. Ekstrakorporalinei kraujotakos sistemai užpildyti naudojama 1000 ml Ringerio acetato, 500 ml hidroksietilkrakmolo 130 / 0,4 6% (Voluven infuzinis tirpalas) ir 250 ml 15% manitolium. Visos operacijos atliktos nedidelio (32–34°C) ar vidutinio (28–30°C) laipsnio hipotermijoje ir neplakančios širdies.

Visi pacientai operuoti tos pačios chirurgų grupės, identiška chirurgine technika. Visiems pacientams atlikta išilginė sternotomija, dirbtinė kraujo apytaka pradedama kaniuliavus aortą ir dešinį prieširdį. Distalinės anastomozės suformuojamos naudojant vidinę krūtinės arteriją (a thoracica), stipinines arterijas ir veninius konduitus. Aorta užspaudžiama formuojant distalines jungtis ir dalinai perspaudžiama formuojant proksimalines anastomozes. Vidutinis arterinis kraujospūdis operuojant palaikomas 60–80 mmHg, veninio kraujo saturacija ne mažesnė nei 70%. Nepulsinės dirbtinės kraujotakos

pompos greitis svyravo nuo 2,2 iki 2,4 l / min / m². Krešėjimui slopinti dirbtinės kraujo apytakos metu skirtas nefrakcionuotas heparinas, palaikant aktyvuotą krešėjimo laiką ilgiau nei 480 sekundžių. Širdis sustabdoma ir apsaugoma į aortos šaknį, retrogradiškai į koronarinį sinusą ar per naujai suformuotas venines jungtis infuzuojamas drungnas kraujas ir kardiopleginis tirpalas su kaliu ir magniu. Prieš atjungiant nuo dirbtinės kraujo apytakos, visi ligoniai buvo sušildomi iki normotermijos. Sustabdžius dirbtinę kraujo apytaką heparinas neutralizuojamas protamino sulfatu. Pabaigus operaciją, pacientas perkeliamas į reanimacijos intensyvios terapijos skyrių.

6.3.4. Pooperacinio gydymo metodika

Dirbtinė plaučių ventiliacija tęsiama intermituojančios mechaninės ventiliacijos režimu. Po operacijos taikoma 10–50 µg / kg / min. propofolio infuzija vidutinio laipsnio sedacijai sukelti (miega, pažadinamas kalbinant). Pooperacinė analgezija buvo užtikrinama morfino sulfato pastovia infuzija titruojant dozę pagal klinikinį efektą. Taikyta eritrocitų masės transfuzija, jei hemoglobino kiekis dirbtinės kraujo apytakos metu buvo mažesnis nei 80 g / l ir mažesnis nei 90 g / l pooperaciniu laikotarpiu. Eritrocitų masės transfuzija, esant aukštesnei hemoglobino koncentracijai (taip pat inotropinių ir vazoaaktyvių vaistų infuzija) skiriama atsakingo gydytojo nuožiūra. Kraujas, išsidenavęs iš krūtinės ląstos po širdies operacijos, pacientui nebuvo gražinamas.

Atjungimas nuo dirbtinės plaučių ventiliacijos aparato taikytas pagal standartizuotą Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų II Anesteziologijos-reanimatologijos skyriaus metodiką. Sprendimą ekstubuoti ligonį priimdavo reanimacijos skyriuje dirbantis gydytojas. Bendri kriterijai, leidžiantys ekstubuoti pacientą: sąmoningas, normotermiškas, hemodinamiškai stabilus, nepadidintas drenažas, spontaninis kvėpavimas (FiO₂ 0,5) 30–60 min., PaO₂ > 80 mmHg, PaCO₂ < 49 mmHg.

6.3.5. Duomenų rinkimas

Visų pacientų duomenys rinkti perspektyviai ir suskirstyti į

- demografinius,
- operacinius,
- pooperacinius.

Priešoperaciniai duomenys rinkti siekiant apibūdinti nagrinėjamą pacientų grupę (šalutinius susirgimus, veiksnius, galinčius turėti įtakos pooperacinėms komplikacijoms atsirasti).

- Buvo registruotas ligonių amžius, ūgis, svoris, kūno paviršiaus plotas.
- Įvertinta širdies, kraujagyslių sistemos būklė, hemodinaminiai rodikliai – širdies susitraukimų dažnis, arterinis kraujo spaudimas bei funkcinė širdies nepakankamumo klasė (funkcinei būklei įvertinti naudota NYHA širdies nepakankamumo klasifikacija). Atliekant echokardiografinį tyrimą, įvertinta kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (toliau tekste – IF) ir diastolinis diametras. Širdies vainikinių kraujagyslių angiografijos (koronarografijos) duomenys suteikia informacijos apie pažeistų kraujagyslių skaičių.
- Visiems ligoniams buvo atliekami biocheminis ir bendras kraujo tyrimai, taip pat glikemija, bendras cholesterolio kiekis bei jo frakcijos, nustatomi cholesterolio apykaitos sutrikimai.

Buvo renkami ir analizuojami intraoperaciniai duomenys:

- Operuojant naudoti anestetikai: suminės dozės, dozės kilogramui kūno masės,
- medikamentai, naudoti pooperaciniam kraujavimui mažinti (oktostimas, aprotininas),
- kraujo ir jo komponentų naudojimas (suminė dozė mililitrais),
- operacinis skysčių balansas,

- simpatomimetikų dozės kilogramui kūno masės (norepinefrino, epinefrino, dopamino, dobutamino,)

- operacijos trukmė,
- dirbtinės kraujo apytakos trukmė,
- širdies išemijos (aortos užspaudimo) laikas,
- mažiausia temperatūra ligonio stemplėje dirbtinės kraujo apytakos metu,

- operacijos ypatybės (suformuotų jungčių skaičius),

Buvo vertinami pooperaciniai duomenys:

- dirbtinės plaučių ventiliacijos trukmė,
- skysčių balansas, kraujo netekimas, kraujo produktų transfuzija pirmą pooperacinę parą,

- gydymo intensyviosios terapijos skyriuje ir ligoninėje trukmė.

Perioperaciniu metu ir 30 dienų po operacijos buvo registruojamos komplikacijos:

- Kraujavimas, skubi resternotomija.
- Reintubacija – pakartotina intubacija.
- Perioperacinis ūminis širdies nepakankamumas dėl mažo širdies išmetimo tūrio sindromo (apibūdinamas poreikiu bent vieno iš pateiktų: pakartotinė dirbtinė kraujo apytaka po nesėkmingo atjungimo, intra-aortinės balioninės kontrapulsacijos (toliau tekste – IABK) taikymas intra ar pooperaciniu laikotarpiu, 2 ir daugiau inotropinių vaistų infuzija, trunkanti ilgiau kaip 48 val.) (196, 204).

- Virpamoji aritmija – prieširdžių virpėjimo išsivystymas, nereguliarus ritmo epizodas, kurio metu, bet kuriuo pooperaciniu laikotarpiu, elektrokardiograma (toliau tekste –EKG) P dantelis nenustatomas.

- Išeminis insultas – naujas neurologinis deficitas, trunkantis ilgiau nei 24 valandas su aiškiais kraujotakos sutrikimo požymiais, stebimais atlikus galvos kompiuterinę tomografiją.

- Delyras – nespecifinis organinis smegenų sindromas, pasireiškiantis sąmonės, dėmesio, suvokimo, mąstymo, atminties, elgesio, emocijų bei miego–budrumo ritmo sutrikimais.
- Inkstų funkcijos nepakankamumas – oligurija arba anurija (diurezė mažesnė nei 400 ml per 24 valandas; gydant taikoma hemodializė).
- Infekcinės komplikacijos – mediastinitas (krūtinkaulio siūlės nestabilumas su pūlingu žaizdos sekretu ir / ar teigiamais kraujo pasėliais) ar virškaulinis žaizdos supūliavimas, pneumonija, sepsis (204).

6.3.6. Duomenų statistinė analizė

Taikant aprašytus atmetimo kriterijus (dėl atsisakymo dalyvauti tolimesniame tyrime) į tyrimą buvo neįtraukti 6 pacientai. Iš viso analizuoti 127 pacientų duomenys. Atlikus pažintinių funkcijų įvertinimą, tiriamoji pacientų grupė suskirstyta į 2 pogrupius:

1. Pažintinių funkcijų sutrikimo (PFS) pogrupį sudarė pacientai, kuriems pooperaciniame laikotarpyje išsivystė kognityvinių funkcijų sutrikimas (n = 59).
2. Be pažintinių funkcijų sutrikimo (be PFS) pogrupį sudarė pacientai, kuriems pooperaciniame laikotarpyje pažintinės funkcijos nepažeistos (n = 68).

Duomenys kaupiami Microsoft Excel programos pagrindu sukurtoje duomenų bazėje. Duomenų analizei naudota SPSS (Statistical Package for Social Sciences 12 for Windows) programa. Analizuojant buvo skaičiuojamos aprašomosios statistikos, tikrinamos vidurkių dažnumo bei požymių tarpusavio ryšio skirtumų statistinės hipotezės. Statistinės hipotezės reikšmės lygmuo pasirinktas 0,05. Kiekybinių dydžių lyginimas atliktas naudojant Stjudento t ir Fišerio kriterijus. Taikant šiuos kriterijus nagrinėjami požymiai kiekvienoje grupėje turi būti normaliai pasiskirstę ir turėti tą pačią dispersiją. Kolmogorov-Smirnov testu nustatytas normalusis kiekybinis dydžių skirstinys. Lyginant kiekybinius duomenis, kurie neturi normaliojo skirstinio, taikyti neparametrinių

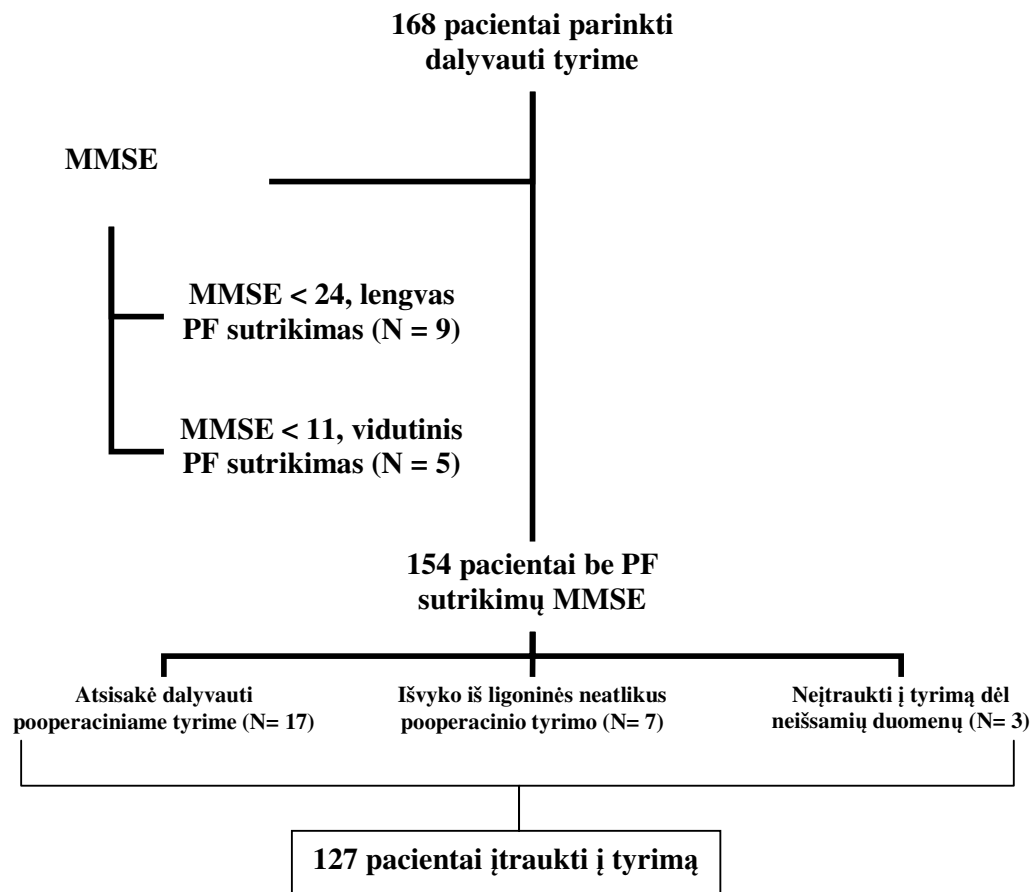
dydžių lyginimo testai. Skirtumui tarp dviejų nepriklausomų grupių nustatyti atliktas Mann-Whitney („U“) testas. Kokybinių požymių ryšiui vertinti naudotas chi kvadrato (χ^2) kriterijus. Priklausomai nuo imčių dydžio buvo taikytas tikslus Fišerio (mažoms imtims) ir asimptominis χ^2 kriterijai. Sudarytas matematinis modelis leidžia pagal nepriklausomų kintamųjų reikšmes prognozuoti priklausomo kintamojo (pooperacinės pažintinės disfunkcijos) tikimybę. Tokiam modeliui pritaikyta dvejetainė logistinė regresija ir Cox modelis, nes priklausomas kintamasis yra dvejetainis.

7. TYRIMO REZULTATAI

7.1. Bendra tirtos populiacijos charakteristika

Taikant aprašytus atmetimo ir įtraukimo kriterijus, atrinkti 168 pacientai, tinkantys dalyvauti tyrime. Atlikus pradinį pažintinių funkcijų įvertinimą, lengvas kognityvinis sutrikimas nustatytas 9 pacientams (MMSE balų suma buvo < 24), vidutinis kognityvinis sutrikimas 5 pacientams (MMSE – < 11), 17 pacientų atsisakė dalyvauti tolimesniame tyrime, 7 išvyko iš ligoninės neatlikus pakartotinio pažintinių funkcijų tyrimo, 3, dėl neišsamių duomenų, buvo neįtraukti į tolimesnį tyrimą (žr.5 paveikslą).

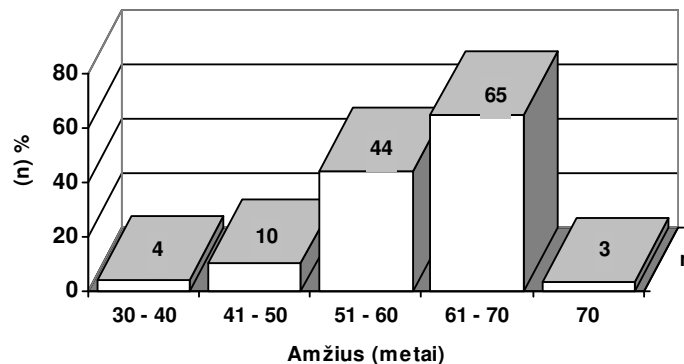
4. paveikslas. Tiriamosios grupės pacientų atranka



PF – pažintinės funkcijos, MMSE – protinės būklės mini tyrimas

Tiriamą pacientų grupę sudarė 127 pacientai, 103 vyrai (81%) ir 24 moterys (19%). Tirtų pacientų amžiaus vidurkis buvo $60,8 \pm 7,4$ metai (žr. 6 paveikslą). Vyriausias pacientas buvo 69 metų, jauniausias 34 metų. Pacientų priešoperaciniai duomenys pateikiami 6 lentelėje.

6 paveikslas. Tiriamosios grupės pacientų pasiskirtymas pagal amžių



Prieš operaciją įvertinus pacientų kardiovaskulinę būklę nustatyta, kad didžioji dalis pacientų priklausė Niujorko širdies asociacijos sukurtos klasifikacijos (New York Heart Association Classification) (toliau tekste – NYHA) III širdies nepakankamumo klasei (89,7%). Dauguma sirgo trijų vainikinių arterijų patologijos sukelta išemine širdies liga, o vainikinių arterijų kamieno sutrikimas aptiktas tik trečdaliui pacientų (29,9%). Širdies funkcijos sutrikimas ir kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos sumažėjimas nustatytas 38 pacientams (29%). Į tyrimą neįtraukti pacientai, kuriems nustatytas stiprus kairiojo skilvelio funkcijos susilpnėjimas – išmetimo frakcijai esant $\leq 30\%$. Įvertinus pasiskirstymą pagal priešoperacinę riziką, didelės rizikos grupei priklausė tik 8,6% pacientų. Įvertinus pagal STS skaičiuoklę, neurologinių komplikacijų tikimybės vidurkis tiriamojoje grupėje buvo $0,7 \pm 0,3\%$. Priešoperacinio pažintinių funkcijų tyrimo duomenys pateikiami 6 lentelėje.

6 lentelė. Tirtos populiacijos priešoperacinės charakteristikos

Priešoperaciniai kintamieji	Pasiskirstymas
Amžius metais, vidurkis \pm SN	60,8 \pm 7,4
Vyr. lytis (%)	103 (81%)
Mot. lytis (%)	24 (19%)
Rūkymas, n (%)	18 (30,5%)
KMI (kg / m ²), vidurkis \pm SN	29 \pm 8,3
NYHA II, n (%)	10 (7,8%)
NYHA III, n (%)	114 (89,7%)
NYHA IV, n (%)	3 (2,3%)
Trijų vainikinių arterijų liga, n (%)	110 (86,6%)
Dviejų vainikinių arterijų liga, n (%)	17 (13,3%)
Kamieno stenozė, n (%)	38 (29,9%)
Širdies išstūmimo frakcija \geq 50%, n (%)	89 (70%)
Širdies išstūmimo frakcija 30–50%, n (%)	38 (29,9%)
EuroSCORE 0–2 (maža rizika), n (%)	57 (44,8%)
EuroSCORE 3–5 (vidutinė rizika), n (%)	59 (46,4%)
EuroSCORE > 5 (didelė rizika), n (%)	11 (8,6%)
STS neurologinių komplikacijų rizika (%), vidurkis \pm SN	0,7 \pm 0,3
Pažintinių funkcijų įvertinimo testų rezultatai	
MMSE vidurkis \pm SN	29,3 \pm 1,1
Žodžių atsiminimas (ADAScog) vidurkis \pm SN	5,3 \pm 1,2

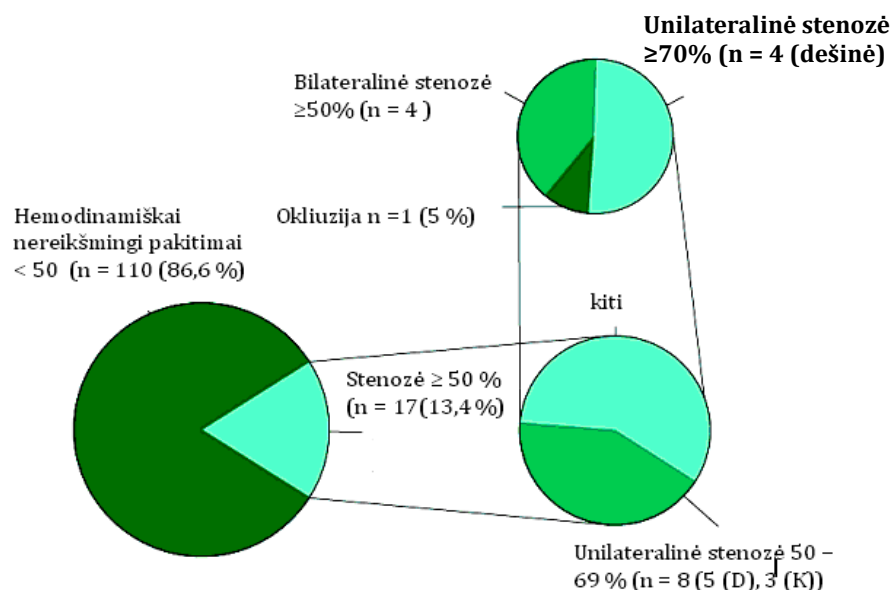
Trail Making A sekundės, vidurkis \pm SN	52,03 \pm 17,5
Trail Making B sekundės, vidurkis \pm SN	111,06 \pm 39,53
DS Pirmyn, vidurkis \pm SN	6,03 \pm 1,0
DS Atgal, vidurkis \pm SN	3,8 \pm 0,8
Skaičių simboliškai pakeitimo testas, vidurkis \pm SN	23,5 \pm 6,39

MMSE – mini protinės būklės tyrimas, ADAScog – Alzheimerio ligos kognityvinė subskalė, DS – skaičių atsiminimo testas, Trail Making – skaičių, skaičių–raidžių sekos sujungimo testas, n – imtis, p – patikimumo lygmuo

7.2. Ultragarinis miego arterijos susiaurėjimo įvertinimas

Didžioji tirtos pacientų grupės dalis (88,6%) neturėjo hemodinamiškai reikšmingo miego arterijos spindžio susiaurėjimo. 13% pacientų nustatytas kliniškai neišreikštas, unilateralinis arba bilateralinis hemodinamiškai reikšmingas miego arterijos sutrikimas. Dažniausiai didelio laipsnio susiaurėjimas pasitaikydavo dešinėje miego arterijoje, o vienam pacientui buvo nustatyta pilna dešinės miego arterijos okliuzija (žr. 7 paveikslą).

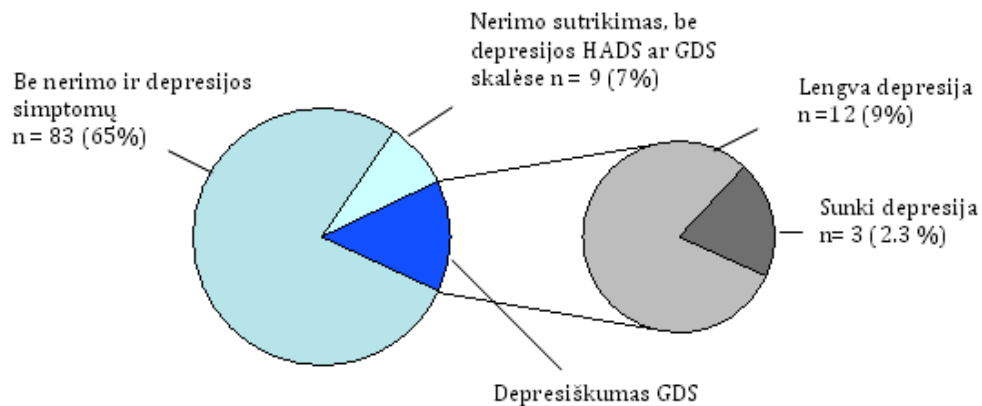
7 paveikslas. Miego arterijos stenozės rezultatai



7.3. Priešoperacinė psichoemocinė būklė

Naudojant geriatrinę depresijos skalę ir ligoninės nerimo / depresijos skalę, buvo įvertintas prieš operaciją patiriamas nerimas bei depresija. Daugiau nei pusė operacijai ruošų pacientų prieš operaciją nejautė nei nerimo, nei prislėgimo. Tik priešoperacinį nerimą jautė 13 pacientų, iš kurių 9 depresija nenustatyta. Naudojant geriatrinės depresijos skalę, lengvas depresinis sutrikimas nustatytas 12 pacientų, sunkus – 3 pacientams (žr. 8 paveikslą).

8 paveikslas. Nerimo ir depresijos pasiskirstymas bendrai tirtoje ligonių grupėje



GDS – geriatrinė depresijos skalė, HADS – ligoninės nerimo ir depresijos skalė

7.4. Pooperacinio pažintinių funkcijų sutrikimo nustatymas

Siekiant nustatyti pažintinių funkcijų pokytį po atliktos miokardo apeinamųjų jungčių suformavimo operacijos, kiekvienam pacientui atliktas pažintinių funkcijų įvertinimas prieš operaciją ir prieš išvykstant iš ligoninės. Pakartotinis, pooperacinis pažintinių funkcijų įvertinimas buvo atliekamas vidutiniškai po $9,4 \pm 3,7$ dienos po operacijos.

Kiekvieno paciento pažintinių funkcijų pokytis vertintas individualiai, lyginant priešoperacinį rezultatą su pooperaciniu ir apskaičiuojant suminį Z rodiklį.

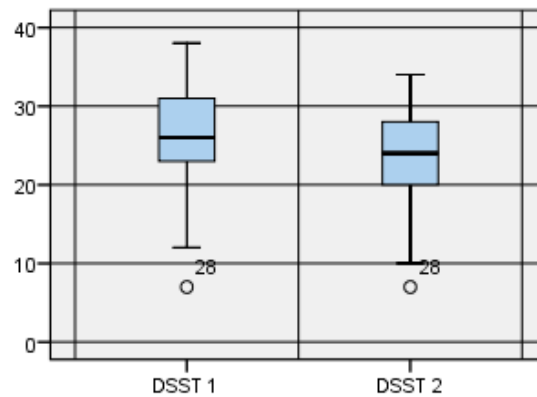
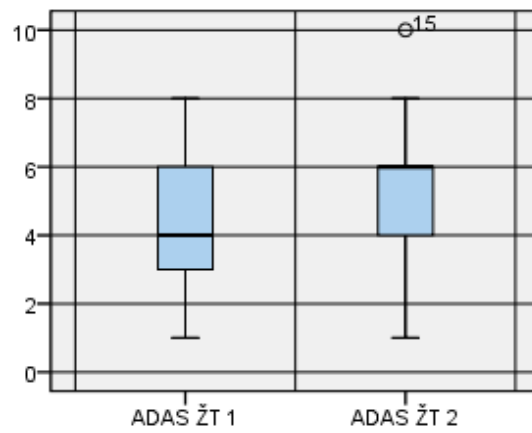
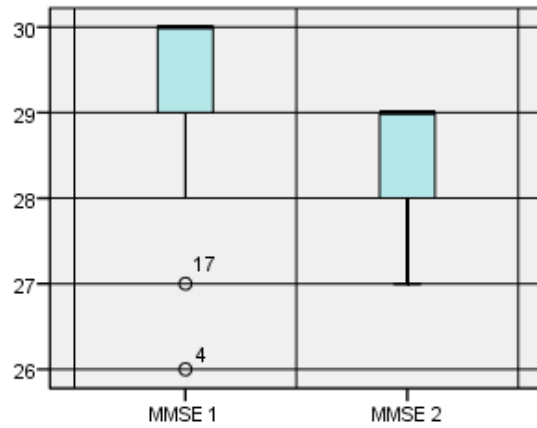
Pacientai suskirstyti į dvi grupes, pagal nustatytą pažintinių funkcijų sutrikimą (grupė su PFS ir be PFS). Grupėje su pažintinių funkcijų sutrikimu buvo 59 pacientai (46%), pažintinių funkcijų pokyčiai nenustatyti likusiems 68 pacientams (54%) (žr. 7 lentelę).

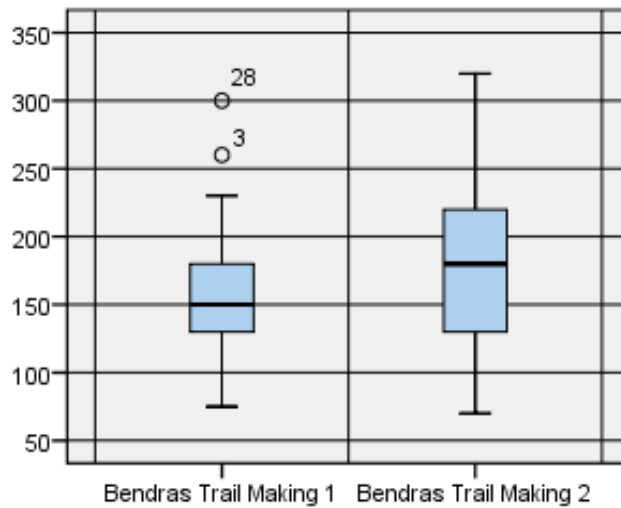
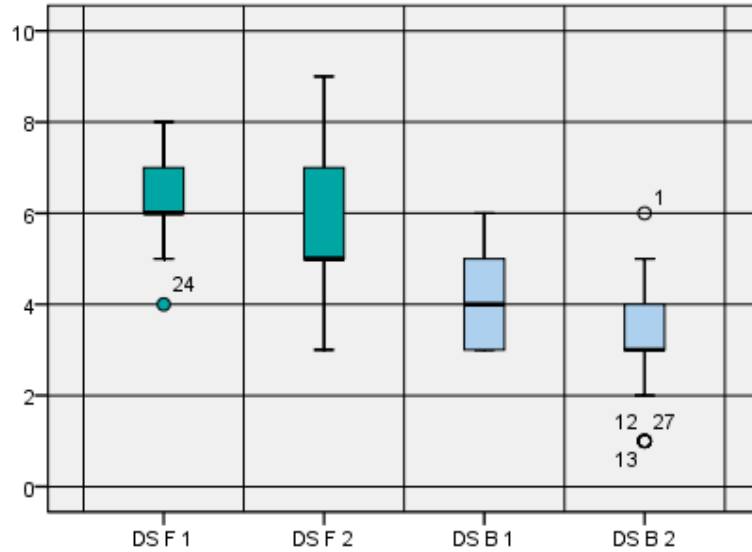
7 lentelė. Neuropsichologinių testų įvertinimo rezultatai

Pažintinės funkcijos vertinimo testas	PFS grupė n = 59 (46%)	Be PFS n = 68 (54%)	p
MMSE balai	29,00 ± 0,94	28,9 ± 1,1	0,01
Žodžių atsiminimas (ADAScog)	4,02 ± 1,26	6,80 ± 1,31	0,06
Trail Making A sekundės	51,9 ± 17,8	244,7 ± 126,5	0,03
Trail Making B sekundės	110,7 ± 39,3	184,54 ± 146,69	0,07
Digit Span Pirmyn	6,03 ± 1,03	5,5 ± 1,4	0,04
Digit Span Atgal	3,9 ± 0,9	3,1 ± 1,3	0,06
Skaičių simboliškai pakeitimo testas	23,8 ± 6,8	21,8 ± 6,5	0,03

PFS – pažintinių funkcijų sutrikimai, MMSE – mini protinės būklės tyrimas, ADAScog – Alzheimerio ligos kognityvinė subskalė, Trail Making – skaičių, skaičių–raidžių sekos sujungimo testas, n – imtis, p – patikimumo lygmuo

9 paveikslas. Priešoperacinio ir pooperacinio pažintinių funkcijų įvertinimo testų rezultatų palyginimas



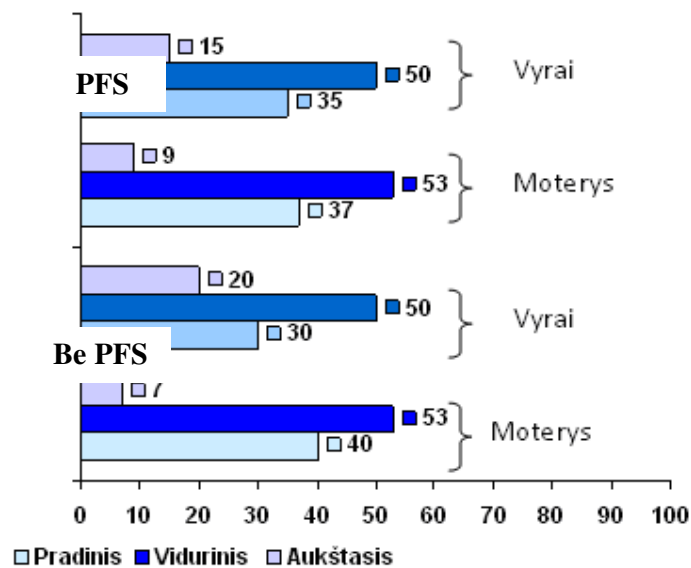


Trail Making bendras – skaičių ir raidžių sekos testų rezultatų suma (1 – prieš operaciją, 2 – po operacijos), MMSE – protinės būklės mini tyrimas (1 – prieš operaciją, 2 – po operacijos), DSST – skaičių pakeitimo simboliais testas (1 – prieš operaciją, 2 – po operacijos), ADAS ŽT – žodžių atsiminimo užduotis (1 – prieš operaciją, 2 – po operacijos), DS F – skaičių (į priekį) atsiminimo užduotis, DS B – skaičių (atgal) atsiminimo užduotis (1 – prieš operaciją, 2 – po operacijos)

7.5. Priešoperacinių pažintinių funkcijų sutrikimo rizikos veiksnių analizė

Tiriant buvo nagrinėta lyties, amžiaus ir išsilavinimo įtaka kognityvinių funkcijų sutrikimams atsirasti. Vyrų ir moterų pasiskirstymas abiejose grupėse buvo vienodas, todėl statistinės reikšmės neturėjo. Ištyrus pooperacinių pažintinių funkcijų sutrikimo priklausomybę nuo pacientų išsilavinimo, statistinio pacientų išsilavinimo ir neurpsichologinių komplikacijų ryšio nepastebėta (žr.10 paveikslą).

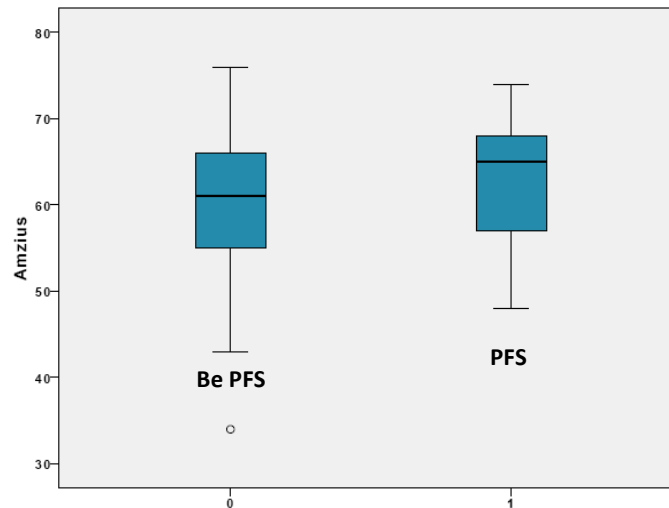
10 paveikslas. Moterų ir vyrų pasiskirstymas pagal išsilavinimą abiejose



PFS – pooperacinis pažintinių funkcijų sutrikimas tiriamosiose grupėse

Palyginus abiejų grupių pacientų pasiskirstymą pagal amžių, paaiškėjo, kad PFS grupės pacientai buvo vyresni, lyginant su kitos grupės ligoniais ($62,3 \pm 6,7$ ir $59,8 \pm 7,8$ metai ($p = 0,03$)). Vyriausias pacientas PFS grupėje buvo 70 metų, be PFS grupėje 68 metų (žr. 11 paveikslą).

11 paveikslas. Abiejų tiriamų pacientų grupių pasiskirstymas pagal amžių



PFS – pooperacinis pažintinių funkcijų sutrikimas

Išanalizavus pooperacinių kognityvinių sutrikimų priklausomybę nuo veiksnių, susijusių su kardiovaskuline patologija, matome, kad tokių priešoperacinių veiksnių kaip hipertenzija, miokardo infarktas, kairės vainikinių arterijų kamieno stenozės dažnis, NYHA klasė, širdies išmetimo frakcija ar cukrinis diabetas pasiskirstymas abiejose ligonių grupėse radikaliai nesiskyrė. Pacientams, kurie patyrė pooperacinius kognityvinių funkcijų sutrikimus, dažniau nustatoma kairiosios vainikinės arterijos stenozė (16 (32,4%) vs 22 (27,1%)), taip pat šioje grupėje kiek dažniau buvo diagnozuojama trijų vainikinių arterijų liga (52 (88,1%) vs 57 (83,8%)). Nors abiejose pacientų grupėse širdies nepakankamumo klasė pagal NYHA klasifikaciją nesiskyrė, tačiau, palyginus kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos vidurkius, rasta, kad pacientų, patyrusių pažintinių funkcijų sutrikimą, išstūmimo frakcija buvo kiek mažesnė. Šios grupės tiriamieji dažniau patyrė priešoperacinius ritmo sutrikimus, jiems dažniau nustatoma arterinė hipertenzija ir taikomas gydymas keliais antihipertenziniais medikamentais bei antikoagulantais (heparinu ir aspirinu). Nors atskirai įvertinus metabolinio sindromo komponentus – kūno

masės indeksą, hipercholesterolemiją, glikemiją nevalgius – reikšmingų skirtumų nerasta.

Nagrinėta ir nekardiovaskulinės patologijos, nustatytos prieš operaciją, įtaka pooperaciniam kognityvinių funkcijų sutrikimui. Tarp abiejų tirtų grupių inkstų funkcijos metabolitų, priešoperacinio hemoglobino, hematokrito reikšmių skirtumų nerasta (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. Priešoperacinių parametų vienmatis palyginimas

	Pacientai, kuriems nustatytas PFS n = 59 (46%)	Pacientai, kuriems nenustatytas PFS n = 68 (54%)	p
Demografiniai duomenys			
Amžius metais, vidurkis ± SN	62,2 ± 6,7	59,8 ± 7,7	0,04
Vyr. lytis (%)	49 (79,7%)	54 (79,4%)	0,95
Mot. lytis (%)	10 (16,9%)	14 (20,5%)	0,95
Rūkymas, n (%)	18 (30,5%)	14 (20,6%)	0,24
KMI (kg / m ²), vidurkis ± SN	27,7 ± 10,3	28,7 ± 9,1	0,65
Kardiovaskulinė patologija			
NYHA, vidurkis ± SN	3,0 ± 0,1	3,0 ± 0,4	0,059
Trijų vainikinių, arterijų liga	52 (88,1%)	57 (83,8%)	0,93
Kamieno stenozė, n (%)	16 (32,4%)	22 (27,1%)	0,09
Buvusi PTA	5 (8,4%)	3 (4,4%)	0,08
Miokardo infarktas, n (%)	23 (39,0%)	32 (47,0%)	0,15
Miokardo infarktas < 90 d, n (%)	8 (13,6%)	6 (8,8%)	0,28
Širdies išstūmimo frakcija (%), vidurkis ± SN	48,5 ± 8	50,5 ± 8,4	0,18
Arterinė hipertenzija, n (%)	54 (91,5%)	61 (89,7%)	0,15

Ritmo sutrikimai, n (%)	6 (10,2%)	6 (8,8%)	0,85
Medikamentinis gydymas			
B blokatoriai	59 (100%)	53 (77,9%)	0,68
AKF inhibitoriai	47 (79,6%)	45 (66,2%)	0,53
Nitratai	41 (69,4%)	33 (48,5%)	0,54
Heparinas	15 (25,4%)	19 (27,9%)	0,13
Aspirinas	24 (40,6%)	22 (32,5%)	0,23
Gretutinės ligos ir tyrimų rezultatai			
Cukrinis diabetas, n (%)	8 (13,6%)	7 (10,3%)	0,62
Kvėpavimo sist. ligos	4 (6,7%)	5 (7,3%)	0,006
Bendras cholesterolis mmol / l	5,4 ± 1,4	5,5 ± 1,5	0,06
DTL (mmol / l)	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,2	
Glikemija mmol / l	6,3 ± 1,5	5,9 ± 1,4	0,87
Hb prieš operaciją g / l, vidurkis ± SN	142,3 ± 13,2	138,0 ± 12,1	0,7
Hct (%)	41,1 ± 5,1	40,1 ± 3,4	0,56
Urea mmol / l	7,4 ± 7,9	6,7 ± 3,4	0,53
Kreatininas mmol / l	89,7 ± 19,4	89,4 ± 20,3	0,81
Operacinė rizika			
EuroSCORE, vidurkis ± SN	3,5 ± 2,3	2,5 ± 2,0	0,009
Pagal STS nusakomo mirštamumo procentinė tikimybė, vidurkis ± SN	0,7 ± 0,4	0,7 ± 0,39	0,9
Pagal STS nusakomo sergamumo procentinė tikimybė, vidurkis ± SN	9,0 ± 3,0	8,8 ± 2,5	0,82
Pagal STS nusakomų neurologinių komplikacijų procentinė tikimybė, vidurkis ± SN	0,6 ± 0,3	0,65 ± 0,3	0,96

Pagal STS nusakomos ilgalaikės DPV procentinė tikimybė, vidurkis \pm SN	5,6 \pm 1,9	5,1 \pm 1,8	0,46
Pagal STS nusakomo ilgo gydymo RITS procentinė tikimybė, vidurkis \pm SN	3,3 \pm 1,6	2,8 \pm 1,3	0,23

PFS –pažintinių funkcijų sutrikimas, n – statistiškai nepatikima, KMI – kūno masės indeksas, NYHA – širdies nepakankamumo klasifikacija, EuroSCORE – Europos sistema operacinei rizikai įvertinti kardiochirurgijoje, SN – standartinis nuokrypis, PTA – perkutaninė transluminalinė angioplastika, STS – Krūtinės ląstos chirurgų draugijos (society of thoracic surgeons) rizikos skaičiuoklė, DPV – dirbtinė plaučių ventiliacija, RITS – gydymo intensyvios terapijos skyriuje trukmė, p – patikimumo lygmuo

Sugretinus abiejų pacientų grupių priešoperacinę riziką, įvertinus EuroSCORE sistema, pooperacinės rizikos statistinis vidurkis žymiai skyrėsi (3,5 \pm 2,3 vs 2,5 \pm 2,0 (p = 0,009). Apskaičiavus perioperacinę riziką STS skaičiuoklės pagalba, abi grupės nesiskyrė lyginant procentinę mirštamumo, sergamumo ar ilgilaikės dirbtinės plaučių ventiliacijos išsivystymo riziką. Pooperacinių neurologinių komplikacijų išsivystymo rizikos vidurkiai taip pat buvo statistiškai patikimai nesiskyrė (0,6 \pm 0,3 vs 0,65 \pm 0,3, p = 0,96).

7.6. Miego arterijos susiaurėjimo ir pooperacinio pažintinių funkcijų sutrikimo ryšys

Išanalizavus pacientų, patyrusių pažintinių funkcijų sutrikimus, po operacijos ir pacientų be PFS kaklo kraujagyslių pakitimų duomenis, rasta, kad asmenims, kuriems buvo diagnozuotas vidutinio laipsnio miego arterijos susiaurėjimas (50–69%), pažintinių funkcijų sutrikimus patyrė 86,6% (n = 13) atvejų (p = 0,0001). Pacientų, kuriems nebuvo nustatyti miego arterijų

pakitimai, subgrupėje pažintinių funkcijų sutrikimai vargino 29,0% (n = 20) tiriamųjų.

Didelio laipsnio miego arterijos sutrikimas buvo nustatytas tik 2 pacientams (1,5%), abu asmenys pooperaciniame laikotarpyje patyrė kognityvinių funkcijų sutrikimus.

Pacientų, kurių miego arterijos nepažeistos ar hemodinamiškai nereikšmingai susiaurėjusios, grupėje (n = 110 (86,6%)) PFS nustatytas 40% dažniu (n = 44). Rastas statistiškai patikimas miego arterijos susiaurėjimo ir pažintinių funkcijų sutrikimo ryšys, nepriklausantis nuo stenozės laipsnio (žr. 9 lentelę).

9 lentelė. Vidinės miego arterijos stenozės ir pooperacinio pažintinių funkcijų sutrikimo ryšys

	PFS n = 59 (46%)	Be PFS n = 68 (54%)	p reikšmė
Be miego arterijos sutrikimų (n = 65 (49,6%))	20 (29,0%)	45 (71,0%)	0,0001
Žemo laipsnio miego arterijos susiaurėjimas < 50% (n = 45 (37,0%))	24 (51,0%)	21 (44,7%)	0,007
Vidutinio laipsnio miego arterijos susiaurėjimas, 50–69% (n = 15 (11,8 %))	13 (86,6%)	2 (11,8%)	0,0001
Didelio laipsnio miego arterijos susiaurėjimas, 70–99% (n = 2 (1,5%))	2 (100%)	0	0,0001

PFS – pažintinių funkcijų sutrikimas, n – imtis, p – patikimumo lygmuo

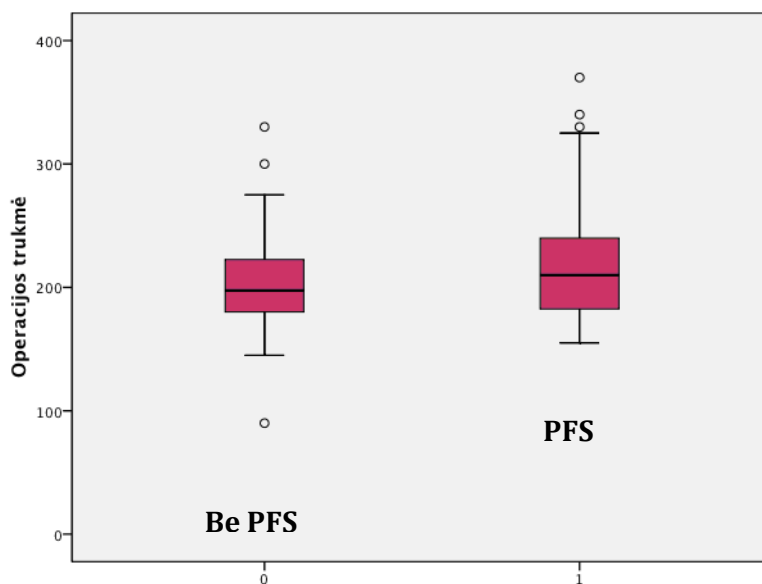
7.7. Operacinių pažintinių funkcijų sutrikimo rizikos veiksnių analizė

Siekiant nustatyti, kokie intraoperaciniai veiksniai lėmė pooperacinį kognityvinį sutrikimą, operuoti ligoniai padalyti į dvi grupes. Pirmai grupei (n = 59) priskirti ligoniai, kuriems kognityvinės funkcijos po operacijos pablogėjo, antrai (n = 68) – pacientai, kurių pažintinės funkcijos nepažeistos. Lygintos abiejų grupių dirbtinės kraujo apytakos, intraoperacinės homeostazės bei laboratorinių tyrimų rezultatai.

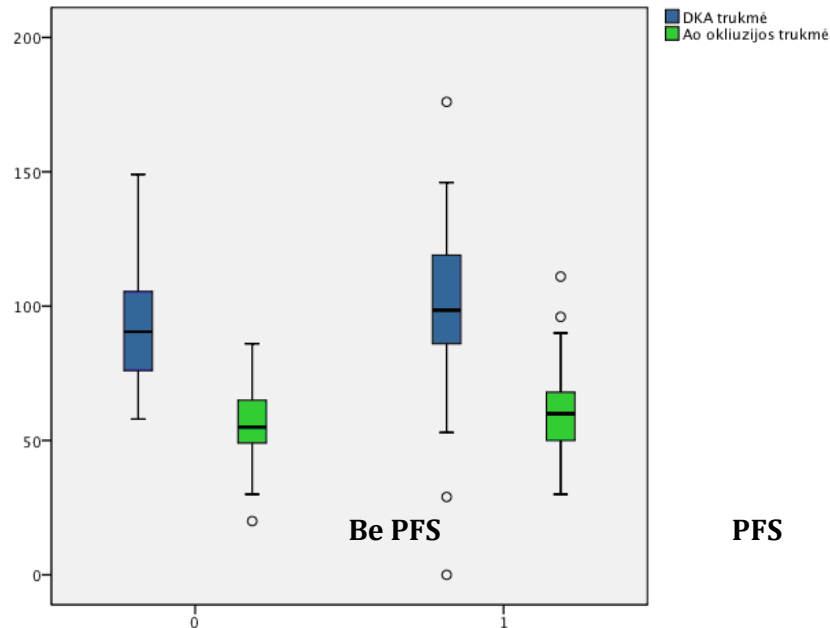
Nagrinėjau, ar operacijos laukimo trukmė kardiochirurginiame skyriuje turėjo įtakos pažintinių funkcijų sutrikimui atsirasti. Pacientai, patyrę pažintinių funkcijų sutrikimus, laukė operacijos vidutiniškai 2 dienas ilgiau. Statistiniai duomenys parodė, kad šis skirtumas buvo reikšmingas ($7,0 \pm 5,0$ vs $5,3 \pm 3,7$, $p = 0,03$).

Lyginant pagal koronarinio šuntavimo operacijos trukmę, tarp grupių gautas statistiškai reikšmingas skirtumas ($220,9 \pm 47,2$ vs $202,6 \pm 38,6$, $p = 0,018$). Tuo tarpu dirbtinės kraujo apytakos trukmė ($99,2 \pm 28,9$ vs $93,2 \pm 21,3$, $p = 0,08$) bei aortos užspaudimo laikas ($60,8 \pm 15,5$ vs $56,8 \pm 14,7$, $p = 0,09$) reikšmingai nesiskyrė (žr. 12, 13 paveikslus).

12 paveikslas. Operacijos trukmės skirtumai (tarp grupių)



13 paveikslas. Dirbtinės kraujo apytakos ir aortos užspaudimo trukmės skirtumai (tarp grupių)



PFS – pažintinių funkcijų sutrikimas, DKA – dirbtinė kraujo apytaka

Abiem pacientų grupėms atliktas vienodas vienos aortos vainikinių jungčių skaičius. Vidinė krūtinės arterija, suformuojant jungtis, taip pat naudota vienodu dažniu. Tuo tarpu, palyginus intraoperacinę kraujo pakaitalų naudojimą, rasta, kad, nepaisant nedidelių hemoglobino ir hematokrito reikšmių vidurkių skirtumų tarp grupių, eritrocitų masės transfuzijos dažniau reikėjo PFS grupei (9 (15,2%) vs 6 (8,8%).

Pacientams, patyrusiems pooperacinį kognityvinių funkcijų sutrikimą, intraoperacinis skysčių balansas buvo žymiai didesnis ($2969,8 \pm 1012,8$ vs $2342,13 \pm 717,0$, $p = 0,0001$).

Palyginus grupių pooperacinio mažo širdies išmetimo tūrio sindromo dažnį, nustatytas didelis skirtumas. Pacientams, kuriems diagnozuotas pažintinių funkcijų sutrikimas, kur kas dažniau taikyta simpatomimetikų infuzija stabdant dirbtinę kraujo apytaką (24 (40,6%) vs 4 (5,8%) $p = 0,03$).

Širdies silpnumas ir simpatomimetikų infuzijos poreikis šioje pacientų grupėje išliko didesnis ir baigiant operaciją (13 (22,0%) vs 5 (7,4%) p= 0,02). Nepaisant nestabilios hemodinamikos, grupių maksimalios laktatų reikšmės vidurkiai statistiškai reikšmingai nesiskyrė (žr. 10 lentelę).

10 lentelė. Intraoperacinių veiksnių įtaka pooperacinio kognityvinio sutrikimo grupėje ir pacientams be kognityvinių funkcijų sutrikimų

	PFS n = 59 (46%)	Be PFS n = 68 (54%)	p reikšmė
Dienos ligoninėje iki operacijos, vidurkis ± SN	7,0 ± 5,0	5,3 ± 3,7	0,03
Operacijos parametrai			
Operacijos trukmė (min.), vidurkis ± SN	220,9 ± 47,2	202,6 ± 38,6	0,018
Distalinių anastomozijų skaičius, vidurkis ± SN	3,8 ± 1,1	3,5 ± 1,1	0,23
Naudota vidinė krūtinės arterija (a thoracica)	58 (98,3%)	66 (97%)	0,13
Minimali nazofaringinė temperatūra T (C°), vidurkis ± SN	33,7 ± 1,4	33,4 ± 4,2	0,25
Dirbtinės kraujo apytakos parametrai			
DKA trukmė (min.), vidurkis ± SN	99,2 ± 28,9	93,2 ± 21,3	0,018
Aortos užspaudimo laikas (min.), vidurkis ± SN	60,8 ± 15,5	56,8 ± 14,7	0,14
Reperfuzijos laikas (min.), vidurkis ± SN	37,5 ± 17,3	30,9 ± 11,0	0,012
Homeostazė ir skysčių balansas			
Hemotransfuzija	9 (15,2%)	6 (8,8%)	0,09
Intraoperacinis skysčių balansas (ml), vidurkis ± SN	2969,8 ± 1012,8	2342,13 ± 717,0	0,0001
Inotropinių vaistų infuzija, stabdant dirbtinę kraujo apytaką	24 (40,6%)	4 (5,8%)	0,001

Inotropinių vaistų infuzija operuojant, n (%)	13 (22,0%)	5 (7,4%)	0,02
Laboratorinių tyrimų kitimai per operaciją			
Mažiausias intraoperacinis Hb (g / l), vidurkis ± SN	96,4 ± 16,5	100,6 ± 17,7	0,17
Mažiausias intraoperacinis hematokritas %	29,8 ± 5,07	30,6 ± 5,05	0,40
Maksimali glikemija mmol / l, vidurkis ± SN	7,9 ± 2,3	7,36 ± 1,9	0,09
Maksimalus laktatų kiekis mmol / l, vidurkis ± SN	1,9 ± 2,38	1,4 ± 1,1	0,14

PFS – pažintinių funkcijų sutrikimas, n – statistškai nepatikima, DKA – dirbtinė kraujo apytaka, SN – standartinis nuokrypis, p – patikimumo lygmuo

7.8. Pooperacinių pažintinių funkcijų sutrikimo rizikos veiksnių analizė

Tiriant pacientus stebėta pooperacinių faktorių įtaka aptariamai komplikacijai atsirasti. Išanalizuotos ankstyvųjų ir vėlyvųjų komplikacijų bei pooperacinių homeostazės svyravimų sąsajos su pooperaciniu kognityviniu sutrikimu. Nustatyta, kad pirmą pooperacinę parą pažintinių funkcijų sutrikimo grupėje minimali hemoglobino reikšmė buvo mažesnė ($104,2 \pm 17,6$ vs $110,1 \pm 18,0$, $p = 0,06$) ir šis skirtumas beveik siekė statistinį patikimumą. Analogiškai nustatyta ir mažesnė hematokrito reikšmė PFS grupėje. Pooperacinio kognityvinių funkcijų sutrikimo grupėje pacientai neteko vidutiniškai 200 ml daugiau kraujo, šis skirtumas buvo statistiškai patikimas ($p = 0,03$). Šios grupės pacientams buvo gaunamas didesnis teigiamas pirmos paros skysčių balansas ($1864 \pm 1004,3$ vs $1605 \pm 998,4$ ml, $p = 0,02$).

Įvertinus kitas ankstyvojo pooperacinio laikotarpio komplikacijas, nustatyta, kad pažintinių funkcijų sutrikimo grupės pacientams du kartus dažniau diagnozuotas žemo minutinio tūrio sindromas, todėl ligoniams skirtos simpatomimetikų infuzijos optimaliam kraujospūdžiui palaikyti (24 (64,9%) vs 13 (35,1%) $p = 0,008$). Šis skirtumas, kaip ir abiejų grupių naujo prieširdžių

virpėjimo epizodo atsiradimas, univariacinės analizės metu įgijo statistinį reikšmingumą (žr. 11 lentelę).

11 lentelė. Pooperacinių parametų grupiniai skirtumai

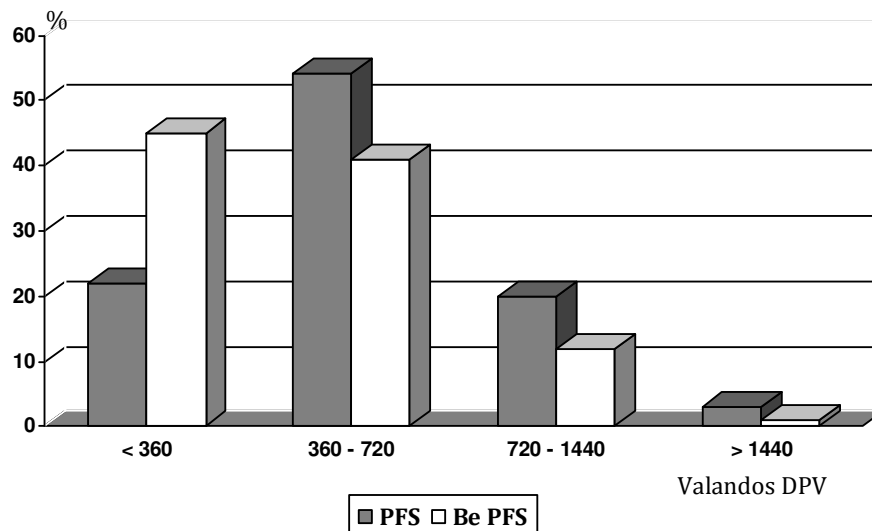
	PFS n = 59 (46%)	Be PFS n = 68 (54%)	p reikšmė
Laboratoriniai tyrimai			
Mažiausias Hb (g / l), vidurkis ± SN	104,2 ± 17,6	110,1 ± 18,0	0,06
Mažiausias Hct, vidurkis ± SN	27,8 ± 7,7	31,4 ± 13,0	0,07
Pirmos paros maksimalus laktatų kiekis	2,6 ± 2,1	2,2 ± 2,14	0,45
Maksimali glikemija pirmą parą	10,6 ± 12,7	9,65 ± 13,8	0,66
Skysčių balansas ir kraujavimas			
Drenažas (ml), vidurkis ± SN	802,0 ± 519,8	620,7 ± 334,3	0,037
Eritrocitų masės transfuzija, n (%)	11 (18,6%)	7 (10,8%)	0,23
Pirmos paros skysčių balansas, vidurkis ± SN	1864 ± 1004,3	1605 ± 998,4	0,06
Pooperacinės komplikacijos ir pasekmės			
Inotropinių vaistų infuzija po operacijos, n (%)	24 (64,9%)	13 (35,1%)	0,008
Prieširdžių virpėjimas, n (%)	10 (7,8%)	4 (3,1%)	0,01
Delyras n (%)	7 (11,9%)	1 (1,5%)	0,016
DPV trukmė (min.), vidurkis ± SN	583,9 ± 564,6	459,0 ± 456,4	0,17
Gydymo RITS trukmė (paromis), vidurkis ± SN	2,3 ± 1,5	1,7 ± 0,9	0,01
Gydymo stacionare trukmė (paromis) po operacijos, vidurkis ± SN	11,1 ± 5,2	7,8 ± 4,3	0,007
Bendra hospitalizacijos trukmė (paromis), vidurkis ± SN	20,3 ± 15,9	14,8 ± 5,4	0,009

PFS – pažintinių funkcijų sutrikimas, n – statistiškai nepatikima, DKA – dirbtinė kraujo apytaka, DPV – dirbtinė plaučių ventiliacija, RITS – gydymo intensyvios terapijos skyriuje trukmė, SN – standartinis nuokrypis, p – patikimumo lygmuo

Stipresnis kraujavimas, ritmo sutrikimai, nestabili hemodinamika lėmė, kad PFS grupės pacientams buvo ilgiau taikoma pooperacinė dirbtinė plaučių ventiliacija. Dirbtinės plaučių ventiliacijos trukmė skyrėsi 2 valandomis, tačiau tai nebuvo statistiškai reikšminga. Tikintis akivaizdaus skirtumo, palygintos prailgintos, užtrukusios ilgiau nei 6 valandas, plaučių ventiliacijos abiejose grupėse. Gautas skirtumas atitiko reikšmingumo kriterijų ($p < 0,05$) ir šis kintamasis buvo įtrauktas į multivariacinę nepriklausomų rizikos veiksnių analizę.

Palyginus dirbtinės plaučių ventiliacijos trukmę tarp grupių, paaiškėjo, kad dirbtinės plaučių ventiliacijos, užtrukusios ilgiau nei 6 valandas po operacijos, didesnė procentinė dalis teko PFS grupei, o pacientai, kurie nepatyrė pažintinių funkcijų sutrikimo, buvo atjunkomi nuo DPV per pirmas 4–6 valandas po operacijos (žr. 14 paveikslą).

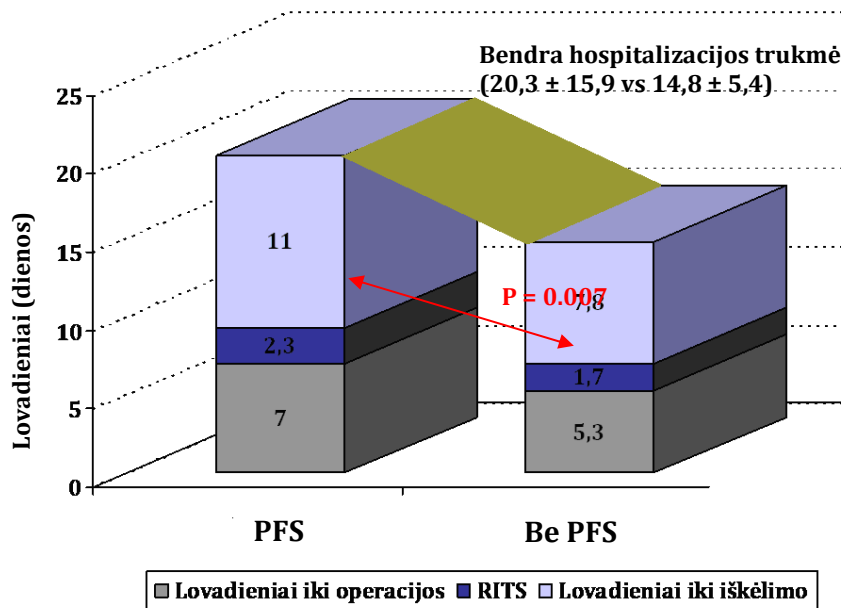
14 paveikslas. Pooperacinės dirbtinės plaučių ventiliacijos trukmės skirtumai (tarp grupių)



DPV – dirbtinė plaučių ventiliacija, PFS – pažintinių funkcijų sutrikimas

Duomenų analizė parodė, kad pooperacinio kognityvinio sutrikimo grupės pacientai buvo ilgiau gydomi reanimacijos skyriuje ir praleido daugiau laiko ligoninėje po operacijos. Aiškiai išsiskyrė pooperacinio gydymo ($11,1 \pm 5,2$ vs $7,8 \pm 4,3$, $p = 0,007$) ir bendros pacientų hospitalizacijos trukmės vidurkiai ($20,3 \pm 15,9$ vs $14,8 \pm 5,4$, $p = 0,09$) (žr. 15 paveikslą).

15 paveikslas. Gydymo trukmės stacionare prieš operaciją, reanimacijos intensyvosios terapijos (RITS) skyriuje, skyriuje iki išrašymo iš ligoninės trukmės skirtumai (tarp grupių)

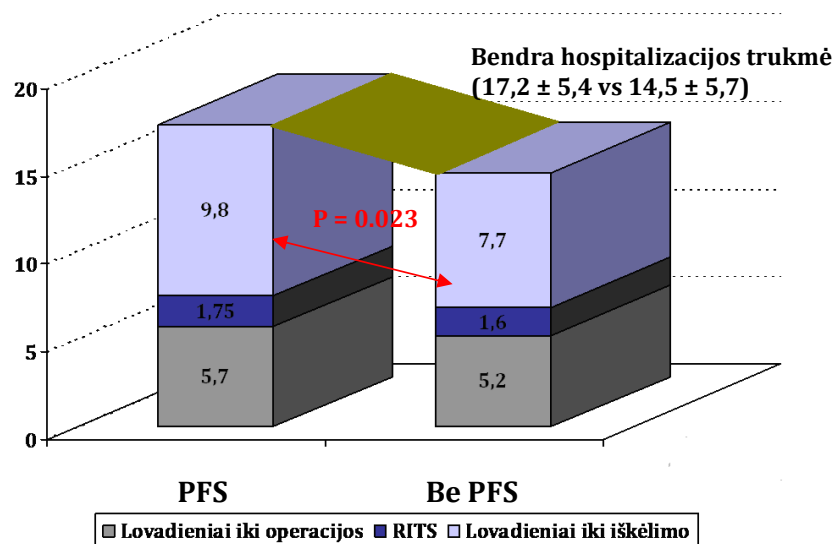


PFS – pažintinių funkcijų sutrikimas, p – patikimumo lygmuo

Siekiant išgryninti pacientų, patyrusių pažintinių funkcijų sutrikimą, grupę, atmesti veiksniai, kurie pooperaciniame laikotarpyje galėjo komplikuoti pooperacinę eigą ir gydymo trukmę. Atrinkti pacientai, kurie ankstyvajame perioperaciniame laikotarpyje, gydomi reanimacijos intensyvosios terapijos skyriuje, nepatyrė mažo širdies minutinio tūrio sindromo, virpamosios aritmijos ir delyro.

Sklandus perioperacinis periodas buvo nustatytas 81 pacientui iš visų tiriamųjų (63,7%). Pooperacinis pažintinių funkcijų sutrikimas šios grupės pacientams buvo nustatytas 34% dažniu (n = 28). Palyginus pooperacinę gydymo trukmę, nustatyta, kad tie pacientai, kuriems nustatytas pooperacinis pažintinių funkcijų sutrikimas, bet jų nevargino kitos pooperacinės komplikacijos, stacionare gydėsi ilgiau, nei kitos grupės pacientai. Abiejų grupių pacientų gydymo trukmė reanimacijoje ir intensyviosios terapijos skyriuje, kaip ir priešoperacinis gydymas stacionare, nesiskyrė. Abiejų grupių pacientai, gulėdami kardiochirurginiame skyriuje, vienodai ilgai laukė operacijos, tačiau pooperacinis sveikimas, išvykus iš reanimacijos skyriaus iki išrašymo, naujoje PFS (toliau tekste – nPFS) grupėje užtruko 2 dienomis ilgiau ($9,8 \pm 5,4$ vs $7,6 \pm 4,1$, $p = 0,001$), nei pacientų grupėje, kurie nepatyrė nei pooperacinių komplikacijų, nei kognityvinio sutrikimo (toliau tekste – n be PFS) (žr 16 paveikslą).

16 paveikslas. Gydymo trukmės stacionare prieš operaciją, reanimacijos intensyviosios terapijos (RITS) skyriuje, skyriuje iki išrašymo iš ligoninės trukmės skirtumai tarp PFS ir be PFS grupių.



PFS – pooperacinis pažintinių funkcijų sutrikimas, p – patikimumo lygmuo

7.9. Nepriklausomi pažintinių funkcijų sutrikimo rizikos veiksniai

Norint įvertinti kintamųjų, kurie statistiškai reikšmingai prognozavo pooperacinę kognityvinių funkcijų sutrikimą, nepriklausomybę, atlikta multivariacinė logistinė regresinė duomenų analizė. Duomenų analizei naudota pažingsninė regresija – tai metodas, kurį naudojant galima išrinkti kintamuosius, svarbius priklausomam kintamajam prognozuoti. Taikant standartinę pažingsninės regresijos procedūrą, kintamieji yra įtraukiami arba pašalinami iš modelio. Analizuojant taikomas Backward modelis. Pirmuoju Backward žingsniu pradedama nuo modelio, į kurį įtraukti visi nepriklausomi kintamieji. Tada jie šalinami iš modelio tikrinant, kuriuos kintamuosius reikia išmesti iš modelio. Kai nebelieka šalinamų kintamųjų, išmesti kintamieji vėl peržiūrimi, nes jie vėl gali būti įtraukti į modelį. Algoritmas sustoja, kai nebėra įtraukiamų arba pašalinamų kintamųjų. Įtraukimo ir pašalinimo p buvo pasirinkta 0,05.

Tiriant siekta nustatyti, kokie nepriklausomi kintamieji svarbūs prognozuojant komplikaciją „kognityvinę“. Pirmojo žingsnio kintamieji: lytis, rūkymas, diabetas, hipertoniija, virpamoji aritmija, miokardo infarktas < 90 dienų, delyras, mažo širdies išmetimo tūrio sindromas operacinėje, gulėjimo reanimacijoje trukmė, EuroSCORE, amžius > 65 m., miokardo infarktas anamnezėje, kairiojo skilvelio išmetimo frakcija, suformuotų vainikinių jungčių skaičius, dirbtinės plaučių ventiliacijos trukmė, operacijos trukmė, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, dirbtinės kraujo apytakos trukmė, aortos užspaudimo trukmė, reperfuzijos trukmė, didžiausia gliukozės reikšmė operacinėje, vidinės miego arterijos stenozė < 50%, vidinės miego arterijos stenozė 50–69%, ligoninės nerimo ir depresijos skale nustatytas depresijos lygis. Į devynioliktojo žingsnio logistinės regresijos modelį įtraukti kintamieji: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, reperfuzijos trukmė, maksimali gliukozės reikšmė operacinėje, vidinės miego arterijos stenozė 50–69%, ligoninės nerimo ir depresijos skale nustatytas depresijos lygis.

Regresijos lygtis:

$$p(x) = \frac{e^{g(x)}}{1 + e^{g(x)}}$$

$$g(x) = -2.148 + 2.662x_1 + 1.745x_2 + 1.046x_3 + 1.415x_4 + 1.678x_5$$

Naudojant χ^2 kriterijų buvo patikrinta hipotezė apie parametrų lygybę nuliui:

$$\begin{cases} H_0 : \beta_0 = \beta_1 = \dots = \beta_k = 0 \\ H_1 : \text{bent vienas } \beta_j \neq 0 \end{cases}$$

$$P(\chi^2(5) > 39.8) = 0.00$$

Hipotezė H_0 atmetama su reikšmingumo lygmeniu $\alpha = 0.05$ ($0,00 < 0,05$). Taigi daroma išvada, kad bent vienas kintamasis modelyje nelygus nuliui.

Toliau tiriama konkretaus koeficiento β_j lygybė nuliui, tam reikia pasinaudoti Waldo kriterijumi ir tikrinti tokią hipotezę:

$$\begin{cases} H_0 : \beta_j = 0 \\ H_1 : \beta_j \neq 0 \end{cases}$$

Waldo statistika $W = (\hat{\beta} / SE)^2$, čia SE yra $\hat{\beta}$ standartinio nuokrypio įvertis.

Matome, kad visos pažingsninės regresijos atrinktos kovariantės ir yra reikšmingos, hipotezė H_0 atmetama su $\alpha = 0.05$ (žr. 12 lentelę).

12 lentelė. Multivariacinė rizikos veiksnių, susijusių su pooperacinių kognityvinių funkcijų pakenkimu, analizė

95 % Pasikliautinis intervalas (PI)

	Waldo statistika	p reikšmė	Galimybių santykis (GS)	Apatinis	Viršutinis
MA stenozę 50–69%	9.940	0.002	13.626	2.686	69.116
HADS D	6.594	0.010	5.710	1.510	21.585
Mažo širdies išmetimo tūrio sindromas RITS	4.887	0.027	2.947	1.130	7.685
Gydymo RITS trukmė	4.741	0.029	3.464	1.132	10.602
Amžius > 65 m	5.493	0.019	2.796	1.183	6.607

MA – miego arterija, RITS – gydymo intensyviosios terapijos skyriuje trukmė, HADS D – hospitalinė nerimo ir depresijos skalė, nustatyta depresija, p – patikimumo lygmuo

Gautas statistiškai reikšmingas patvirtinimas, jog tikimybė, kad komplikacijos PFS prognozė priklauso nuo atrinktų kovariančių reikšmių. Kitos kovariantės buvo neįtrauktos į logistinės regresijos modelį, kaip nereikšmingi kintamieji.

$$\text{Nagelkerke koeficientas: } r_N^2 = \frac{r_{CS}^2}{1 - (L_0(\hat{p}))^{2/n}}$$

Statistiškai vertinant nepriklausomų kintamųjų ir Y priklausomybę atsižvelgta į Nagelkerke pseudodeterminacijos koeficientą $r_N^2 = 0.371$. Modelis paaiškina 37% duomenų išsibarstymo. Kuo koeficientas didesnis, tuo geriau logistinė regresija suderinta su duomenimis.

Koeficientų interpretacija pradėta nagrinėti nuo kovariantės – vidinės miego arterijos stenozę 50–69%.

$$\frac{\pi(x''')/(1-\pi(x'''))}{\pi(x'')/(1-\pi(x''))} = e^{\beta} = 14,3$$

Galimybė, kad išsivystys PFS, padidėja 13,6 karto lyginant pacientus su vidinės miego arterijos stenoze ir be vidinės miego arterijos stenozės; pasikliautinis intervalas (2,6; 69,1).

$$\frac{\pi(x''')/(1-\pi(x'''))}{\pi(x'')/(1-\pi(x''))} = e^{\beta} = 5,7$$

Pacientams, kuriems buvo nustatytas priešoperacinis depresiškumas (HADS D) galimybė, kad išsivystys komplikacija „pažintinių funkcijų sutrikimai“, padidėja 5,7 karto lyginant su pacientais, kurių depresija nevargina; pasikliautinis intervalas (1,5; 21,5). Pacientai, vyresni nei 65 metų amžiaus, turėjo 2,7 kartų didesnę riziką, patirti pooperacinį pažintinių funkcijų sutrikimą; pasikliautinis intervalas (1,18; 6,6).

Mažo širdies išmetimo tūrio sindromas, nustatytas reanimacijos intensyvios terapijos skyriuje, 2,9 kartus didino pooperacinio pažintinių funkcijų sutrikimo išsivystymo riziką, pasikliautinis intervalas (1,13; 7,6).

Gydymo RITS trukmė daugiau nei 2 paros, didino pooperacinio pažintinių funkcijų sutrikimo dažnį 3,4 kartus; pasikliautinis intervalas (1,13; 10,6).

Vyresnių nei 65 metų pacientų rizika, patirti pažintinių funkcijų sutrikimus pooperaciniame laikotarpyje, buvo 2,7 kartus didesnė, lyginant su jaunesnio amžiaus pacientais po miokardo apeinamųjų jungčių suformavimo operacijų; pasikliautinis intervalas (1,18; 6,6).

8. REZULTATŲ APTARIMAS

Pažintinių funkcijų sutrikimas – tai platus terminas, apimantis subtilų galvos smegenų sugebėjimą priimti, perdirbti ir panaudoti gautą informaciją. Ši sunkiai diagnozuojama patologija dažniausiai siejama su vyresnio amžiaus pacientais ir neretai priskiriama degeneraciniams neuropsichologiniams sutrikimams. Pažintinių funkcijų sutrikimas po operacijos, įvairių autorių duomenimis, lemia pooperacinį sveikimą, gyvenimo kokybę bei siejamas su pooperaciniu mirštamumu ir vėlyvųjų pooperacinių komplikacijų dažniu (204).

Newman studija nustatė (2), kad ankstyvas pooperacinis kognityvinių funkcijų sutrikimas prognozuoja vėlyvą pažintinės veiklos pablogėjimą, praėjus 5 metams po operacijos. Planuojant tiriamąjį darbą, siekta išsiaiškinti, koks yra pooperacinių kognityvinių funkcijų sutrikimų dažnis mūsų populiacijoje ir kokie perioperaciniai rizikos veiksniai lemia šios komplikacijos atsiradimą, o gal patys yra predisponuojami sutrikusio kognityvinio funkcionavimo.

Neuropsichologinių komplikacijų atsiradimo patogenezė, nepaisant atliktų per pastaruosius dešimtmečius studijų gausos, išlieka neaiški. Prie vieningų išvadų, tyrinėjant perioperacinius veiksnius, galinčius turėti įtakos aukštajai nervinei veiklai, iki šiol neprieita. Anksčiau vyravusi hipotezė, kad kognityvinių funkcijų sutrikimus sukelia su dirbtine kraujo apytaka susiję veiksniai, nepasitvirtino pradėjus lyginti beapytakinių ir atliktų su dirbtine kraujo apytaka operacijų rezultatus (103, 104, 105). Tobulėjančios smegenų kraujotakos monitoringo priemonės ir išsamesni vaizdiniai tyrimai leido objektyvizuoti embolizacijos mastą atliekant širdies operacijas (125, 126, 127). Daugelis autorių, tyrinėję šią problemą, nesurado mikroembolizacijos ir kognityvinių funkcijų sutrikimo sąsajų (209).

Tobulėjant dirbtinės kraujo apytakos metodikoms, tampa aišku, kad sisteminis uždegiminis atsakas, darantis įtaką dirbtinei kraujo apytakai, taip pat negali būti laikomas lemiamu kognityvinio sutrikimo rizikos veiksnium. Tarp

uždegiminių žymeklių kitimų ir neuropsichologinių sutrikimų sąsajų taip pat nerandama (156, 157).

Anestezijos vaidmuo, sukeltant arba predisponuojant aukštosios nervinės veiklos sutrikimus, taip pat iki galo nenustatytas. Atliekant laboratorinius tyrimus su gyvūnais, stebimi molekuliniai pokyčiai, gretinami su demencijų patogenezė, tačiau kol kas svarių mokslinių įrodymų apie anestezijos įtaką nėra. Šį faktą patvirtina ir anestezijos gylio monitoringo studijos (87).

Neradus patofiziologinių kognityvinio sutrikimo priežasčių tarp intraoperacinių veiksnių, susidomėta priešoperacinių veiksnių įtaka pooperacinėms neurologinėms pasekmėms. Yra sukurta daug skalių (pavyzdžiui, priešoperacinio insulto rizikos indeksas (211), prognozuojamo pooperacinio delyro rizikos (212)), prognozuojančių neurologines pasekmes po miokardo apeinamųjų jungčių suformavimo operacijų. Kognityvinių funkcijų sutrikimo prognozavimas ir priešoperacinių rizikos faktorių nustatymas išlieka nepakankamai ištirti.

Darbe, išgryninant tiriamųjų grupę, atrinkti tie pacientai, kurie prieš operaciją nebuvo priskiriami padidintos neurologinių komplikacijų rizikos ligoniams. Neįtraukimo į tiriamųjų grupę kriterijai: amžius, gretutinės ligos, simptominis galvos bei periferinių kraujagyslių sutrikimai. Taigi bendra ligonių priešoperacinė rizika, vertinant pagal EuroSCORE metodiką, buvo nedidelė, o neurologinių komplikacijų išsivystymo tikimybė, vertinant pagal kardiotorakalinių chirurgų draugijos operacinės rizikos skaičiuoklę, šioje pacientų kohortoje siekė tik 0,7%.

Sudarant tyrimo protokolą pasigesta rekomendacijų pooperaciniam kognityviniam sutrikimui ištirti. Tyrime remtasi metodika, naudota ISPOCD studijoje, o kognityvinių funkcijų tyrimo testai parinkti pasitarus su neurologais. Akademinės literatūros duomenimis kognityvinių funkcijų sutrikimo dažnis, pradėjus 2 savaitėms po operacijos, svyruoja nuo 30–70% (204). Tiriamojoje grupėje pooperacinis pažintinių funkcijų sutrikimas buvo nustatytas 46% pacientų. Toks neuropsichologinių komplikacijų dažnis tirtoje

populiacijoje sutampa su kitų autorių, taikiusių identiškus tirtos populiacijos randomizacijos kriterijus ir statistikos metodus, duomenimis (1, 2, 3).

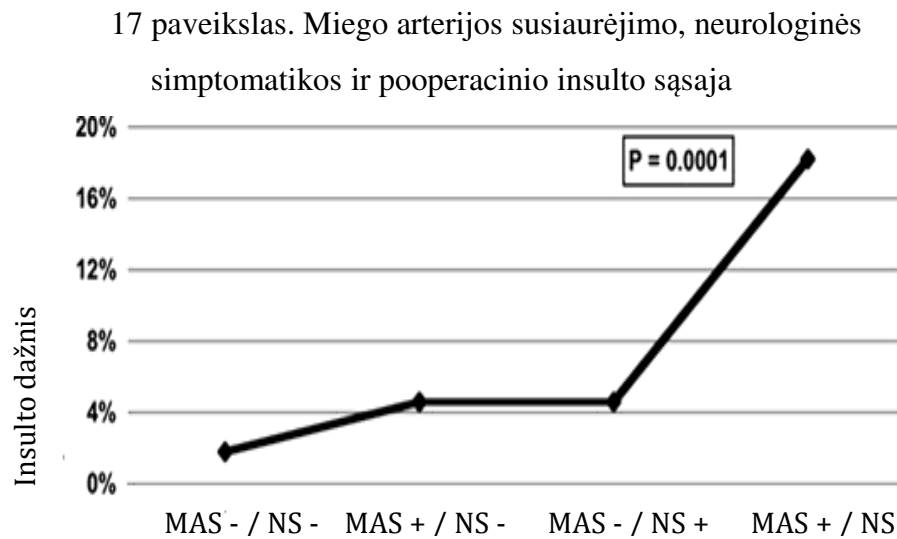
Suskirsčius pacientus į grupes, siekta išsiaiškinti priešoperacinių veiksnių įtaką pažintinių funkcijų sutrikimui atsirasti.

Nors atrinkti pacientai nesiskundė galvos kraujotakos sutrikimais, prieš operaciją atlikus kaklo kraujagyslių ultragarsinį tyrimą, daliai pacientų buvo nustatytas skirtingo laipsnio miego arterijos susiaurėjimas. Mažos rizikos pacientų grupėje 86,6% tirtų ligonių neturėjo arba turėjo hemodinamiškai nereikšmingus kaklo kraujagyslių spindžio susiaurėjimus. O hemodinamiškai reikšminga unilateralinė stenozė, susiaurinanti 50–69% miego arterijos spindžio buvo rasta 8 (6%) pacientams. Rasti duomenys sutampa su kitais išemine širdies liga sergančių pacientų tyrimais (203, 204). Venkatachalam (203) apžvalgoje nurodoma, kad hemodinamiškai reikšmingas miego arterijų susiaurėjimas nustatomas 12–17% ruošiamų miokardo apeinamųjų jungčių suformavimo operacijai pacientų. Stipriai išreikšta stenozė – > 80% – pasitaiko 0,6% pacientų.

Amžius yra vienas iš lemiamų miego arterijos aterosklerozės vystymosi rizikos veiksnių. Berens (206) nustatė, kad pacientų, ruošiamų miokardo apeinamųjų jungčių operacijai, amžius, jei jis didesnis nei 75 metai, didina hemodinamiškai reikšmingo miego arterijos susiaurėjimo riziką dvigubai. Taip pat įvardyti kritiškai reikšmingo (80%) susiaurėjimo rizikos faktoriai: moteriška lytis, TIA anamnezėje, periferinių kraujagyslių liga ir rūkymas. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo 60,8 m., dėl šios priežasties miego arterijos susiaurėjimo laipsnis galėjo būti mažesnis, nei bendrai ligonių, ruošiamų miokardo apeinamųjų jungčių suformavimo operacijai, populiacijoje. Tačiau pacientų patyrusių pooperacinius pažintinių funkcijų sutrikimus grupėje, žymiai dažniau pasitakė vyresni, nei 65 metų amžiaus asmenys.

Aterosklerozinio proceso, sutrikusio tiek vainikines, tiek galvos ir kaklo kraujagysles, kompleksinio gydymo efektyvumas ir taktika analizuojami jau ilgą laiką. Lyginant simptominio ir asimptominio miego arterijos susiaurėjimo riziką (žr. 17 paveikslą), akivaizdu, kad hemodinamiškai reikšmingas ir

simptomus sukeltantis miego arterijos spindžio susiaurėjimas yra galvos smegenų kraujotakos sutrikimo rizikos veiksnys po operacijos.



MAS – miego arterijos stenozė > 50%, NS – neurologiniai simptomai (TIA, insultas anamnezėje) (205)

Tačiau dėl asimptominės miego arterijos stenozės gydymo taktikos nesutariama, o jos įtaka neuropsichologinėms komplikacijoms nėra aprašyta. Didžiųjų neurologinių komplikacijų rizika šioje grupėje yra tokia pat kaip ir bendroje populiacijoje, o neuropsichologiniai pokyčiai, įvairių autorių duomenimis, po operacijos veikiami skirtingai.

Keletas autorių nagrinėjo priešoperacinio kognityvinio rezervo, nustatomo neuropsichologiniais testais, reikšmę pooperacinei kognityvinei disfunkcijai atsirasti. Plačiausiai priešoperacinis kognityvinis rezervas buvo aprašytas Strooband apžvalgoje (204).

Kognityvinio rezervo, kaip faktoriaus, atspindinčio priešoperacinį paciento centrinės nervų sistemos labilumą, nustatymas, prieš operaciją ar ankstyvajame pooperaciniame laikotarpyje, leistų prognozuoti vėlyvą pooperacinį kognityvinių funkcijų blogėjimą ir pooperacinę eigą.

Palyginus pacientų, kurie patyrė pooperacinį kognityvinių funkcijų sutrikimą, ir pacientų, kuriems pažintinių funkcijų sutrikimas nenustatytas,

intraoperacinius parametrus, nustatyti keli reikšmingi skirtumai. Sugretinus abiejų grupių operacijos trukmę, pastebėtas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,01$), tačiau įtraukus operacijos trukmės kintamąjį į multivariacinę pažingsninę analizę, nepavyko nustatyti statistiškai nepriklausomo nuo kitų rizikos faktorių ryšio. Įdomu tai, kad statistiškai reikšmingos įtakos pažintinių funkcijų sutrikimui atsirasti neturėjo ir aortos perspaudimo trukmė. Susiejus abiejų grupių reperfuzijos trukmę, laiko intervalą nuo aortos atleidimo iki dirbtinės kraujo apytakos sustabdymo, pastebėta, kad pacientams, patyrusiems PFS, atjungimas nuo DKA užtruko statistiškai reikšmingai ilgiau ($p < 0,05$). Be to, įtraukus šį dydį į multivariacinę analizę, išaiškėjo, kad reperfuzija, užtrukusi ilgiau nei 60 min., buvo nepriklausomas pažintinių funkcijų sutrikimo rizikos veiksnys. Toks apibendrinimas koreliuoja ir su inotropinio hemodinamikos palaikymo poreikio dažniu atjungiant pacientą nuo dirbtinės kraujotakos ir sustabdžius dirbtinę kraujotaką. Operaciniame laikotarpyje mažo širdies išmetimo tūrio sindromui išsivystyti įtakos turi tiek širdies funkcijos nepakankamumas iki operacijos, tiek pooperacinis išeminis / reperfuzinis miokardo sutrikimas. Apibendrinus abiejų grupių duomenis, pastebėta, kad pacientams, kurie patyrė PFS, statistiškai reikšmingai dažniau reikėjo simpatomimetikų infuzijos intraoperaciniame laikotarpyje ($p < 0,05$). Įtraukus šį kintamąjį į multivariacinę analizę, nustatyta, kad simpatomimetikų naudojimas operuojant didino PFS tikimybę 3 kartus. Taip pat stebėtas reikšmingas intraoperacinių skysčių balanso skirtumas. PFS grupės pacientams buvo palaikomas labiau teigiamas skysčių balansas ($p < 0,05$). Tai parodo ir hemoglobino bei hematokrito mažesnė reikšmės PFS grupėje. Nestabilios hemodinamikos įtaka neuropsichologinėms komplikacijoms atsirasti buvo įrodyta studijų, naudojusių cerebroksimetriją. Goldman (148) palygino 1034 kardiochirurginių ligonių neurologines pasekmes, atsižvelgiant į tai ar operacijos metu jiems buvo taikomas smegenų kraujotakos monitoringas. Nors abi pacientų grupės, nesiskyrė vertinant operacinius hemodinamikos rodiklius, cerebroksimetrijos grupėje insulto dažnis buvo dvigubai mažesnis (2,07 vs 0,97%). Taigi akivaizdu, kad hemodinamikos korekcija, atsižvelgiant į

objektyvias smegenų perfuziją atspindinčias reikšmes, davė geresnį efektą nei pasiklivimas vidurinio arterinio kraujospūdžio dydžiu.

Analizuojant hipoterminės DKA taikymą, įrodyta intraoperacinės hemodiliucijos įtaka pooperacinio organų sutrikimo patogenezei (113). J. P. Mathew (212) ir neurologinių pasekmių tyrėjų grupė (toliau tekste – NORG) (Neurologic Outcome Research Group) atliko vieną iš pirmųjų randomizuotų prospektyvinių tyrimų, kuri, dėl didesnės hemodiliucijos grupėje išaugusių komplikacijų skaičiaus, buvo priversti nutraukti. Šiame tyrime senyvo amžiaus pacientams pasiekta žema hematokrito reikšmė buvo susijusi su didesniu pažintinių funkcijų pablogėjimo dažniu. K. Karkouti (212), išanalizavęs 10949 pacientų, kuriems buvo atlikta AKŠ operacija, duomenis, nustatė, kad išeminio galvos smegenų sutrikimo rizika, su kiekvienu hematokrito reikšmės sumažėjimo procentu, didėdavo 10%. Apibendrinant atlikto tyrimo duomenis, galima teigti, kad pacientai, patyrę pažintinių funkcijų pablogėjimą intraoperaciniame laikotarpyje, susidūrė su nestabilia hemodinamika, tai rodo simpatomimetikų infuzijos naudojimas, užtrukusi reperfuzijos trukmė, didesnė hemodiliucija bei užsitęsusi operacija. Galima daryti prielaidą, kad taikytos hemodinamikos stabilizavimo priemonės, nors ir užtikrino pakankamą arterinį kraujo spaudimą, tačiau galėjo nepilnai patenkinti galvos smegenų kraujotakos poreikį.

Tiriant abiejų grupių pooperacinį laikotarpį, stebėti ir kiti reikšmingi skirtumai. Pacientams, patyrusiems pooperacinį pažintinių funkcijų sutrikimą, buvo taikoma ilgesnė pooperacinė dirbtinė plaučių ventiliacija. Gauti duomenys sutampa su ankstesniais tyrimais, nustačiusiais prailgintos sedacijos, gydymo reanimacijos skyriuje ir neuropsichologinių komplikacijų sąsajas (212). PFS grupėje pooperacinio atjunkymo nuo DPV trukmės skirtumai galėjo būti susiję ir su dažnesnėmis ankstyvosiomis kardiovaskulinėmis komplikacijomis. Pacientams, kuriems nustatytas pooperacinis pažintinių funkcijų sutrikimas, žymiai dažniau išsivystė naujas prieširdžių virpėjimo epizodas ($p < 0,05$) bei buvo nustatytas mažo širdies išmetimo tūrio sindromas – stabiliai hemodinamikai užtikrinti reikėjo simpatomimetikų infuzijos ilgiau

nei 24 valandas ($p < 0,05$). Atlikus multivariacinę analizę, nustatyta, kad pooperacinis širdies silpnumas buvo nepriklausomas pažintinių funkcijų sutrikimo rizikos faktorius, didinantis PFS riziką 2 kartus. Be to, nestabili šios grupės hemodinamika koreliavo su padidėjusiu kraujavimu ($p < 0,05$) (lyginant pirmos paros suminį drenažą) ir su labiau teigiamu skysčių balansu pirmą parą. Šios komplikacijos, be abejo, ilgino gydymo reanimacijos skyriuje trukmę ($p < 0,05$) bei gulėjimą ligoninėje. Nedaug autorių tyrinėjo pooperacinio mažo išmetimo tūrio sindromo ir neuropsichologinių komplikacijų sąsajas, dažniausiai nestabilios hemodinamikos reikšme domėtasi tyrinėjant insultų rizikos veiksnius. M. Hedberg (215) 2011 m. išanalizavo 7839 pacientų duomenis ir nustatė, kad inotropinių vaistų infuzija po AKŠ operacijos buvo nepriklausomas ankstyvo galvos smegenų kraujotakos sutrikimo rizikos veiksnys (OR – 2,17). Jr. Hogue (216) nustatė, kad inotropinių vaistų infuzijos ir prieširdžių virpėjimo derinys ypač didino vėlyvo galvos smegenų kraujotakos sutrikimo riziką.

Kognityvinių funkcijų sutrikimai susiję ir su išsivysčiusiu pooperaciniu delyru. 2006 m. atlikta retrospektyvi pacientų, kuriems Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose buvo atliktos miokardo apeinamųjų jungčių operacijos, duomenų analizė (217). Nustatyta, kad iš 1367 pacientų delyrą patyrė 3,07%. Retrospektyviai įvertintas tik hiperaktyvaus delyro dažnis operuojamoje populiacijoje. Delyras diagnozuotas 6,2% ($n = 7$) paciento. Nagrinėjant tyrimo medžiagą, aptiktas akivaizdus ir reikšmingas šios komplikacijos atsiradimo ir kognityvinių funkcijų pablogėjimo ryšys. Tokią sąsają išvelgia ir kiti autoriai (218, 219).

Komplikuotas ankstyvas pooperacinis laikotarpis, be abejo, ilgino gydymo reanimacijos intensyviosios terapijos skyriuje trukmę. Bandant išsiaiškinti, ar pooperacinis pažintinių funkcijų sutrikimas pats savaime gali pratęsti gydymo stacionare trukmę, papildomai buvo randomizuotos jau iširtos pacientų grupės. Iš tiriamosios grupės pašalinti pacientai, kurie patyrė kardiovaskulines komplikacijas ar delyrą reanimacijos skyriuje, taip pat tie, kuriems reikėjo simpatomimetikų palaikymo operacinėje. Gautoje pacientų

grupėje pažintinių funkcijų sutrikimo dažnis buvo 34%. Taigi palyginus grupių, suskirstytų pagal PFS atsiradimą, gydymo RITS bei kardiochirurginiame skyriuje, trukmes, kaip ir buvo tikėtasi, pasitvirtino, kad pooperacinis pažintinių funkcijų sutrikimas statistiškai reikšmingai ilgina gydymo stacionare trukmę tiems pacientams, kurių pooperacinė eiga buvo nekomplikuota. Šią išvadą patvirtino ir tai, kad naujų grupių gydymo RITS trukmė buvo identiška. Įtraukus gydymo reanimacijos skyriuje trukmę, ilgesnę nei 2 paros, į multivariacinę analizę, kaip galimą nepriklausomą pooperacinio pažintinių funkcijų sutrikimo rizikos faktorių, gauta, kad tokia intensyvios terapijos gydymo trukmė 3 kartus didino šios komplikacijos atsiradimą. Taigi mūsų radiniai sutampa su šiuolaikinėje medicininėje literatūroje akcentuojama intensyvios terapijos gydymo įtaka neuropsichologinėms komplikacijoms, bei pooperacinei gyvenimo kokybei (219, 220).

Reziumuojant, galima teigti, kad ligonių randomizacija aktualizuoja intraoperacinių ir pooperacinių rizikos veiksnių svarbą. Nors abiejų pacientų grupių priešoperacinė rizika ar kiti demografiniai parametrai neišsiskyrė, tačiau intraoperacinė ir pooperacinė eiga buvo skirtinga, o kai kurie parametrai tapo nepriklausomais pažintinių funkcijų sutrikimo išsivystymo rizikos veiksniais, didinančiais PFS tikimybę kelis kartus. Vienintelis priešoperacinis kintamasis, kuris žymiai skyrėsi abiejose pacientų grupėse, buvo miego arterijos susiaurėjimo dažnis. Taigi tyrimo pradžioje iškelta hipotezė, kad miego arterijos sutrikimas turi įtakos neuropsichologinių komplikacijų patogenezei, pasitvirtino. Remiantis atlikto tyrimo duomenimis, padaryta išvada, kad prieš operaciją pažeista galvos smegenų kraujotaka, sumažėjusi ar galimai pažeista autoreguliacija padidino galvos smegenų jautrumą nepalankiems intraoperaciniams ir pooperaciniams veiksniams, tokiems kaip hipotenzija, nestabili hemodinamika ar ritmo sutrikimai.

9. 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 m. amžius, asimptominis, hemodinamiškai reikšmingas miego arterijos spindžio susiaurėjimas, bei depresiškumas yra nepriklausomi pažintinių funkcijų sutrikimų atsiradimo rizikos veiksniai.

a) Vyresni nei 65 metų amžiaus pacientai turi 2,7 kartų (OR 2,7) didesnę riziką 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 pooperacinio kognityvinio sutrikimo 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).

10. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

- Siekiant išvengti pooperacinio pažintinių funkcijų sutrikimo, ruošiant pacientą miokardo apeinamųjų jungčių operacijai, būtų 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, būtina atkreipti ypatingą dėmesį 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.

11. LITERATŪRA

1. World Health Statistics (2010) [interaktyvus]. Prieiga internete: http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS10_Full.pdf.
2. Heart Disease and Stroke Statistics – Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2009). *Circulation*. [interaktyvus] [žiūrėta 2009-10-14]. Prieiga per internetą: <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/119/3/e21>.
3. Mirtingumo nuo širdies ir kraujagyslių ligų sumažėjimo paramą gavusiuose regionuose tyrimas. Galutinė vertinimo ataskaita (2009) [interaktyvus]. Prieiga per internetą: http://www.esparama.lt/es_parama_pletra/failai/sam/failai/Mirtingumo_nuo_sirdieskraujligu_tyrimas_20100223.pdf.
4. Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: period ending 12/31/2009 executive summary contents. www.sts.org.
5. Bridgewater, B., Kinsman, R., Walton, P., et al. (2011). The 4th European Association for Cardiothoracic Surgery adult cardiac surgery database report. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 12: 4–5.
6. Ferguson, T. B., Hammill, B. G., Peterson, E. D., et al. (2002). STS National Database Committee. A decade of change: risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990–1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. *The Annals of Thoracic Surgery*. 73: 480–489.
7. Hogue, C. W., Barzilai, J. R., Pieper, B., et al. (2001). Sex differences in neurological outcomes and mortality after cardiac surgery: a society of thoracic surgery national database report. *Circulation*. 103: 2133.
8. Puskas, J. D., Winston, A. D., Aright, C. E., et al. (2000). Stroke after coronary artery operation: incidence, correlates, outcome and cost. *The Annals of Thoracic Surgery*. 69: 1053.

9. Stamou, S. C., Hill, P. C., Dangas, G., et al. (2001). Stroke after coronary artery bypass: incidence, predictors and clinical outcome. *Stroke* 32: 1508.
10. Anyanwu, A. C., Filsoufi, F., Salzberg, S. P., et al. (2007). Epidemiology of stroke after cardiac surgery in the current era. *The Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*. 134: 1121.
11. Gibbon, J. H. (1954). Application of mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Medicine*. 37: 171–185.
12. Priest, W. S., Zaks, M. S., Yacorzynski, G. K., et al. (1957). The Neurologic, Psychiatric and Psychologic Aspects of Cardiac Surgery. *Medical Clinics of North America*. 41: 155–169
13. Hill, J. D., Aguilar, J., Baranco, A., et al. (1969). Neuropathological manifestations of cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 7: 409–419.
14. Lee, W. H., Miller, W. J., Rowe, J., et al. (1969). Effects of Extracorporeal Circulation on Personality and Cerebration. *The Annals of Thoracic Surgery*. 7: 562–570.
15. McMenemy, W. H. (1954). Changes in the Brain Following Stoppage of the Heart During Surgical Operation. *Transactions of the Medical Societi of London*. 70: 83–89.
16. Silverstein, A., Krieger, H. P. (1960). Neurologic Complications of Cardiac Surgery. *Transactions of the American Neurological Association*. 85, Issue: 2, p. 151–154.
17. Ehrenhaft, J. L., Claman, M. A. (1961). Cerebral Complications of Open Heart Surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 41: 503–508.
18. Cohen, S. I. (1964). Neurological and Psychiatric Aspects of Aspects of Open Heart Surgery. *Thorax*. 19: 575–578.
19. Branthwaite, M. A. (1972). Neurologic Damage Related to Open Heart Surgery. A Clinical Survey. *Thorax*. 27(6): 748–753.

20. Sveinsson, I. S. (1975). Postoperative Psychosis after Heart Surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 70 (4): 717–726.
21. Killpatric, D. G., Miller, C., Allain, A. N., et al. (1975). The Use of Psychological Data to Predict Open Heart Surgery Outcome: a Prospective Study. *Psychosomatic Medicine*. 37 (1): 62–73.
22. Shealy, A. E., Walker, D. R. (1978). Minnesota Multiphasic Personality Inventory Prediction of Intellectual Changes Following Cardiac Surgery. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 166(4): 263–267.
23. Newman, S., Klinger, L., Venn, G., et al. (1989). Subjective Reports on Cognition in Relation to Assessed Cognitive Performance Following Coronary Artery Bypass Surgery. *Journal of Psychosomatic Research*. 33(2): 227–233.
24. Moller, J. T., Cluitmans, P., Rasmussen, L. S., et al. (1998). Long Term Postoperative Cognitive Dysfunction in the Elderly ISPOCD1 Study. ISPOCD Investigators. *International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction*. *Lancet*. 351(9106): 857–861.
25. Murkin, J. M., Newman, S. P., Stump, D. A., et al. (1995). Statement of Consensus on Assessment of Neurobehavioral Outcomes after Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 59(5): 1289–1295.
26. Newman, M. F., Kirchner, J. L., Phillips-Bute, B., et al. (2001). Longitudinal Assessment of Neurocognitive Function after Coronary Artery Bypass Surgery. *The New England Journal of Medicine*. 344(6): 395–402.
27. Selnes, O. A., Grega, M. A., Bailey, M. M., et al. (2007). Neurocognitive Outcomes 3 Years after Coronary Artery Bypass: A Controlled Study. *The Annals of Thoracic Surgery*. 84 (6): 1885–1896.
28. Selnes, O. A., McKhan, G., Borowicz, L. M., et al. (2006). Cognitive and Neurobehavioral Dysfunction after Cardiac Bypass Procedures. *Neurologic Clinics* 24: 133–145.

29. Funder, K. S., Steinmetz, J., Rassmussen, L. S. (2009). Cognitive Dysfunction after Cardiovascular Surgery. *Minerva Anestesiologica* 75: 329–332.
30. Bruce, K., Smith, J. A., Yelland, G., et al. (2008). The Impact of Cardiac Surgery on Cognition. *Stress Health*. 24: 249–266.
31. Roach, G. W., Kanchuger, M., Mangano, C. M., et al. (1996). Adverse Cerebral Outcomes after Coronary Artery Bypass Surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *The New England Journal of Medicine* 335: 1857–1863.
32. Taggart, D. P., Westaby, S. (2001). Neurologic and Cognitive Disorders, after Coronary Artery Bypass Grafting. *Current Opinion in Cardiology*. 16: 271–276.
33. Nancy, A., Nussmeier, M. D., Yinghui, M., et al. (2010). Predictive Value of the National Institutes of Health Stroke Scale and the Mini-Mental State Examination for Neurologic Outcome after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 139 (4): 901–912.
34. www.EuroSCORE.org
35. Granton, J., Cheng, D. (2008). Risk Stratification Models for Cardiac Surgery. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 12(3): 167–174.
36. www.sts.org
37. Vasilevko, V., Passos, G. F., Quiring, D., et al. (2010). Aging and Cerebrovascular Dysfunction: Contribution of Hypertension, Cerebral Amyloid Angiopathy and Immunotherapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1207: 58–70
38. Sharp, S. I., Aarsland, D., Day, S., et al. (2010). Alzheimer's Society Vascular Dementia Systemic Review Group. Hypertension is a Potential Risk Factor for Vascular Dementia: Systematic Review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 29.

39. Kalaria, R. (2010). Vascular Basis for Brain Degeneration: Faltering Controls and Risk Factors for Dementia. *Nutrition Reviews*. 68 (2): 74–87.
40. Oxenkrug, G. F. (2010). Metabolic Syndrome, Age Associated Neuroendocrine Disorders and Disregulation of Tryptophan-Kynurenine Metabolism. *Annals of the NY Academy of Sciences*. 1199: 1–14.
41. Panza, F., Frisardi, V., Capurso, C., et al. (2010). Metabolic Syndrome and Cognitive Impairment: Current Epidemiology and Possible Underlying Mechanisms. *Journal of Alzheimer's Disease*. 21(3): 691–724.
42. Riddle, D. R., Sonntag, W. E., Lichtenwalner, R. J. (2003). Microvascular Plasticity in Aging. *Ageing Research Reviews*. 2: 149–168.
43. Pantoni, L., Poggesi, A., Basile, A. M., et al. (2006). Leukoaraiosis Predicts Hidden Global Functioning Impairment in Nondisabled Older People: the LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 54: 1095–101.
44. Schmidt, R., Petrovic, K., Ropele, S., et al. (2007). Progression of Leukoaraiosis and Cognition. *Stroke*. 38: 2619–2625.
45. Knopman, D. (2006). Dementia and Cerebrovascular Disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 81 (2), 223–223.
46. Rivard, A., Fabre, J. E., Silver, M., et al. (1999). Age Dependent Impairment of Angiogenesis. *Circulation*. 99: 111–120.
47. Farkas, E., Luiten, P. G. Cerebral Microvascular Pathology in Aging and Alzheimer's Disease. *Progress in Neurobiology*. (2001) 64: 575–611.
48. Rivard, A., Berthou-Soulie, L., Principe, N., et al. (2000). Age Dependent Defect in Vascular Endothelial Growth Factor Expression is Associated with Reduced Hypoxia-Inducible Factor 1 Activity. *Journal of Biological Chemistry*. 275: 29643–29647.
49. Rapino, C., Bianchi, G., Di, G. C., et al. (2005). HIF-1alpha Cytoplasmic Accumulation is Associated With Cell Death in Old Rat Cerebral Cortex Exposed to Intermittent Hypoxia. *Ageing Cell* 177–185.

50. Bar-Yosef, S., Anders, M., Mackensen, G. B., et al. (2004). Aortic Atheroma Burden and Cognitive Dysfunction after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 78: 1556–1562.
51. Schwartz, L. B, Bridgman, A. H, Kieffer, R. W., et al. (1995). Asymptomatic Carotid Artery Stenosis and Stroke in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Vascular Surgery*. 21: 146–153.
52. Mineva, P. P, Manchev, I. C, Hadjiev, D. I. (2002). Prevalence and Outcome of Asymptomatic Carotid Stenosis: a Population Based Ultrasonographic Study. *European Journal of Neurology*. 9(4): 383–388.
53. Goessens, B. M, Visseren, F. L, Kappelle, L. J., et al. (2007). Asymptomatic Carotid Artery Stenosis and the Risk of New Vascular Events in Patients with Manifest Arterial Disease: the SMART study. *Stroke*. 38(5): 1470–1475.
54. Valaikienė, J. (2007). Ultragariniai galvos smegenų tyrimai ir jų klinikinė vertė. *Gerontologija*. 8(4): 246–251.
55. Jahromi, A. S, Cina, C. S, Liu, Y, Clase, C. M. (2005). Sensitivity and Specificity of Color Duplex Ultrasound Measurement in the Estimation of Internal Carotid Artery Stenosis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Vascular Surgery*. 41(6): 962–972
56. Uehara, T, Tabuchi M, Mori E.(2003). Evolving atherosclerosis at carotid and intracranial arterines in Japanese patients with ischemic heart disease: a 5 year longitudinal study with MR angiography. *Eur J Neurol* 10(5): 507 -12.
57. Kakkos, S. K, Sabetaj, M, Tegos, T., et al. (2009). Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. Silent Embolic Infarcts on Computed Tomography Brain Scans and Risk of Ipsilateral Hemispheric Events in Patients with Asymptomatic Internal Carotid Artery Stenosis. *Journal of Vascular Surgery*. 49(4): 902–909.
58. Hall, R. A, Lee, M. E, Fordyce, D. I., et al. (1997). Cerebral SPECT Imaging and Neuropsychological Testing in Coronary Artery Bypass Graft Patients. *Circulation*. 96: 4078.

59. Moraca, R., Lin, E., Holmes, J. H., et al. (2006). Impaired Baseline Regional Cerebral Perfusion in Patients Referred for Coronary Artery Bypass. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 131: 540–546.
60. Marshall, R. S., Lazar, R. M. (2011). Pumps, Aqueducts, and Drought Management Vascular Physiology in Vascular Cognitive Impairment. *Stroke*. 42: 221–226
61. Ropacki, S. A, Bert, A. A, Ropacki, M. T., et al. (2007). The Influence of Cognitive Reserve on Neuropsychological Functioning Following Coronary Artery Bypass Grafting (CABG). *Archives of Clinical Neuropsychology*. 22: 73–85.
62. Goto, T., Baba, T., Honma, K., et al. (2001). Magnetic Resonance Imaging Findings and Postoperative Neurologic Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *The Annals of Thoracic Surgery*. 72: 137–142.
63. Gianaros, P. J, Greer, P. J, Ryan, C. M., et al. (2006). Higher Blood Pressure Predicts Lower Grey Matter Volume: Consequences on Short-Term Information Processing. *Neuroimage*. 31: 754–765.
64. Almeida, O. P, Garrido, G. J, Beer, C., et al. (2008). Coronary Heart Disease is Associated with Regional Grey Matter Volume Loss: Implications for Cognitive Function and Behaviour. *Internal Medicine Journal*. 38: 599–606.
65. Maekawa, K., Goto, T., Baba, T., et al. (2008). Abnormalities in the Brain before Elective Cardiac Surgery Detected by Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *The Annals of Thoracic Surgery*. 86: 1563–1569.
66. Silverstein, J. H., Steinmetz, J., Reichenberg, A., et al. (2007). Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients with Preoperative Cognitive Impairment. *Anesthesiology*. 106: 431–435.
67. Naylor, A. R., Mehta, Z., Rothwell, P. M., Bell P. R. (2002). Carotid Artery Disease and Stroke During Coronary Artery Bypass: a Critical

- Review of the Literature. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 23(4): 283–294
68. Durand, D. J, Perler, B. A, Roseborough, G. S., et al. (2004). Mandatory Versus Selective Preoperative Carotid Screening: a Retrospective Analysis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 78(1): 159–166.
 69. Jungwirth, B, Zieglgasberger, W, Kochs, E, Rammes, G. (2009). Anesthesia and Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD). *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 9 (14): 1568–1579.
 70. Urban, B. W. Bleckwenn, M, Barann, M. (2006). Interactions of Anesthetics with their Targets: Non-Specific, Specific or Both? *Pharmacology and Therapeutics*. 111, 729–770.
 71. Pimplikar, S. W, Nixon, R. A, Robakis, N. K., et al. (2010). Amyloid-dependent Mechanisms in Alzheimer's Disease Pathogenesis. *The Journal of Neuroscience*. 30(45): 14946–14954.
 72. Praticò, C, Quattrone, D, Lucanto, T., et al. (2005). Drugs of Anesthesia Acting on Central Cholinergic System may Cause Postoperative Cognitive Dysfunction and Delirium. *Medical Hypotheses*. 65(5): 972–982.
 73. Amenta, F, Parnetti, L, Gallai, V, Wallin, A. (2001). Treatment of Cholinergic Dysfunction Associated with Alzheimer's Disease with Cholinergic Precursors. Ineffective Treatments or Inappropriate Approaches? *Mechanisms of Ageing and Development*. 122: 2025–2040.
 74. Gauthier, S. (2002). Advances in the Pharmacotherapy of Alzheimer's Disease. *Canadian Medical Association Journal*. 166: 616–623.
 75. Eckenhoff, R. G, Johansson, J. S, Wei, H., et al. (2004). Inhaled Anesthetic Enhancement of Amyloid-beta Oligomerization and Cytotoxicity. *Anesthesiology*. 101: 703–709.
 76. Palotas, M., Palotas, A., Bjelick, A., et al. (2005). Effect of General Anesthetics on Amyloid Precursor Protein and mRNA Levels in the Rat Brain. *Neurochemical Research*. 30: 1021–1026.

77. Xie, Z., Dong, Y., Maeda, U., et al. (2006). The Common Inhalationanesthetic Isoflurane Induces Apoptosis and Increases Amyloid beta Protein Levels. *Anesthesiology*. 104: 988–994
78. Chau, P. (2010). New Insights into the Molecular Mechanisms of General Anaesthetics. *British Journal of Pharmacology*. 161(2): 288–307.
79. Xie, Z., Dong, Y., Maeda U., et al. (2007). The Inhalation Anesthetic Isoflurane Induces a Vicious Cycle of Apoptosis and Amyloid beta-Protein Accumulation. *Journal of Neuroscience*. 27: 1247–1254.
80. Hardy, J., Selko, D. J. (2002). The Amyloid Hypothesis of Alzheimer’s Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science*. 297: 353–356.
81. Mandal, P., Fodale, V. (2009). Smaller Molecular-Sized Anaesthetics Oligomerize Abeta Peptide Simulating Alzheimer’s Disease: a Relevant Issue. *European Journal of Anaesthesiology*. 26: 805–806.
82. Fodale, V., Santamaria, L. B., Schifilliti, D., Mandal, P. K. (2010). Anaesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer’s disease *Anaesthesia*. 65: 388–395.
83. Mandal, P., Fodale, V. (2009). Isoflurane and Desflurane at Clinically relevant Concentrations Induce Amyloid β -Peptide Oligo Merisation: an NMR Study. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 379: 716–720.
84. Yu, Q., Wang, H., Chen, J., et al. (2010). Neuroprotections and Mechanisms of Inhalational Anesthetics against Brain Ischemia. *Frontiers in Bioscience*. 1(2): 1275–1298
85. Reinsfelt, B., Westerlind, A., Ricksten, S. E. (2011). The Effects of Sevoflurane on Cerebral Blood Flow Autoregulation and Flow Metabolism Coupling during Cardiopulmonary Bypass. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 55(1): 118–123.
86. Rasmussen, L. S., Johnson, T., Kuipers, H. M., et al. (2003). Does Anaesthesia Cause Postoperative Cognitive Dysfunction? A Randomized

- Study of Regional versus General Anaesthesia in 438 Elderly Patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 47: 260–266.
87. Steinmetz, J., Funder, K. S., Dahl, B. T., Rassmussen, L. S. (2010). Depth of Anaesthesia and Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 54: 162–168.
88. Jildenstål, P. K., Hallén, J. L., Rawal, N., et al. (2011). Effect of Auditory Evoked Potential-Guided Anaesthesia on Consumption of Anaesthetics and Early Postoperative Cognitive Dysfunction: a Randomised Controlled Trial. *European Journal of Anaesthesiology*. 28(3): 213–219.
89. Moore, J. T., Kelz, M. B. (2009). Opiates, Sleep, and Pain: the Adenosinergic Link. *Anesthesiology*. 111: 1175–1176.
90. Fong, H. K., Sands, L. P., Leung, J. M. (2006). The Role of Postoperative Analgesia in Delirium and Cognitive Decline in Elderly Patients: a Systematic Review. *Anesthesia and Analgesia*. 102: 1255–1266.
91. Cancelli, I., Beltrame, M., Gigli, G. L., et al. (2009). Drugs with Anticholinergic Properties: Cognitive and Neuropsychiatric Side-Effects in Elderly Patients. *Neurological Sciences*. 30: 87–92
92. Nelson, A. M., Battersby, A. S., Baghdoyan, H. A., Lydic, R. (2009). Opioid-Induced Decreases in Rat Brain Adenosine Levels are Reversed by Inhibiting Adenosine Deaminase. *Anesthesiology*. 111: 1327–1333
93. White, P. F., Kehlet, H. (2010). Improving Postoperative Pain Management: what are the Unresolved Issues? *Anesthesiology*. 112: 220.
94. Gibbon, J. H. (1954). Application of Mechanical Heart and Lung Apparatus to Cardiac Surgery. *Minnesota Medicine*. 37: 171–185.
95. Dennis, C., Spreng, D. S., Nelson, G. E., et al. (1951). Development of a Pump Oxygenator to Replace the Heart and Lungs. An Apparatus Applicable to Human Patients and Application to one Case. *Annals of Surgery*. 134: 709.
96. Lim, M. W. (2006). The History of Extracorporeal Oxygenators. *Anaesthesia*. 61 (10): 984–995.

97. Angelini, G. D., Culliford, L., Smith, D. K., et al. (2009). Effects of On-Pump and Off-Pump Coronary Artery Surgery on Graft Patency, Survival and Health – Related Quality of Life, Long Term Follow-Up of two Randomized Controlled Trials. *137(2): 295–303.*
98. Kuss, O., von Salviati, B., Börgermann, J. (2010). Off Pump versus On-Pump Coronary Bypass Grafting: a Systematic Review and Meta-Analysis of Propensity Score Analyses. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 140(4): 829–835.*
99. Reston, J. T., Tregear, S. J, Turkelson, C. M. (2003). Meta-Analysis of Short-Term and Mid-Term Outcomes Following Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *76(5): 1510–1515.*
100. Dijk D., van, Diephuis, J. C., Nierich, A. P., et al. (2006). Beating Heart versus Conventional cardiopulmonary Bypass: the Octopus Experience: a Randomized Comparison of 281 Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery with or without Cardiopulmonary Bypass. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 10(2): 167–170.*
101. Dijk, D., van, Spoor, M., Hijman R., et al. (2007). Cognitive and Cardiac Outcomes 5 years after Off-Pump vs On-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA. 297(7): 701–708.*
102. Selnes, O. A., Grega, M. A., Bailey, M. M., et al. (2009). Do Management Strategies for Coronary Artery Disease Influence 6-Year Cognitive Outcomes? *The Annals of Thoracic Surgery. 88(2): 445–454.*
103. Hernandez, F., Jr., Brown, J. R., Likosky, D. S., et al. (2007). Neurocognitive Outcomes of Off-Pump versus On-Pump Coronary Artery Bypass: a Prospective Randomized Controlled Trial. *The Annals of Thoracic Surgery. 84(6): 1897–1903.*
104. Stroobant, N., Nooten, G., van, De Bacquer, D., et al. (2008). Neuropsychological Functioning 3-5 Years after Coronary Artery Bypass Grafting: does the Pump Make a Difference? *European Journal of Cardiothoracic Surgery. 34(2): 396–401.*

105. Sellke, F. W., DiMaio, J. M., Caplan, L. R., et al. (2005). American Heart Association. 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*. 111(21): 2858–2864.
106. Misfeld, M., Brereton, R. J., Sweetman, E. A., et al. (2011). Neurologic Complications after Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting with and without Aortic Manipulation: Meta-analysis of 11,398 cases from 8 studies. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 29: 1–7.
107. Moody, D. M., Brown, W. R., Challa, V. R., et al. (1995). Brain Microemboli Associated with Cardiopulmonary Bypass: a Histologic and Magnetic Resonance Imaging Study. *The Annals of Thoracic Surgery*. 59: 1304–1307.
108. Martin, K. K., Wigginton J. B., Babikian V. L., et al. (2009). Intraoperative Cerebral Highintensity Transient Signals and Postoperative Cognitive Function: a Systematic Review. *The American Journal of Surgery*. 197: 55–63.
109. John, R., Choudhri, A. F., Weinberg, A. D., et al. (2000). Multicenter Review of Preoperative Risk Factors for Stroke after Coronary Artery Bypass Grafting. *The Annals of Thoracic Surgery*. 69(1): 30–35.
110. Gardner, T. J, Horneffer, P. J., Manolio, T. A., et al. (1985). Stroke Following Coronary Artery Bypass Grafting: a Ten-Year Study. *The Annals of Thoracic Surgery*. 40(6): 574–581.
111. Brown, W. R., Thore, C. R. (2011). Review: Cerebral Microvascular Pathology in Ageing and Neurodegeneration. *Neuropathol and Applied Neurobiology*. 37: 56–74.
112. Liu, Y. H., Wang, D. X., Li, L. H., et al. (2009). The Effects of Cardiopulmonary Bypass on the Number of Cerebral Microemboli and

- the Incidence of Cognitive Dysfunction after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Anesthesia and Analgesia*. 109: 1013–1022.
113. Stroobant, N., Nooten, G., van, De Bacquer, D., et al. (2008). Neuropsychological Functioning 3-5 Years after Coronary Artery Bypass Grafting: does the Pump Make a Difference? *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 34: 396–401.
114. Motallebzadeh, R., Bland, J. M., Markus, H. S., et al. (2007). Neurocognitive Function and Cerebral Emboli: Randomized Study of On-Pump versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 83: 475–482.
115. Djaiani, G., Fedorko, L., Borger, M. A., et al. (2007). Continuous-Flow Cell Saver Reduces Cognitive Decline in Elderly Patients after Coronary Bypass Surgery. *Circulation*. 116: 1888–1895.
116. Rubens, F. D., Boodhwani, M., Mesana, T., et al. (2007). The Cardiotomy Trial: a Randomized, Double-Blind Study to Assess the Effect of Processing of Shed Blood during Cardiopulmonary Bypass on Transfusion and Neurocognitive Function. *Circulation*. 116: I–89–I–97.
117. Bokeriia, L. A., Golukhova, E. Z., Breskina, N. Y., et al. (2007). Asymmetric Cerebral Embolic Load and Postoperative Cognitive Dysfunction in Cardiac Surgery. *Cerebrovascular Diseases*. 23: 50–56.
118. Whitaker, D., Stygall, J., Harrison, M., et al. (2006). Relationship between White Cell Count, Neuropsychologic Outcome, and Microemboli in 161 Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 131: 1358–1363.
119. Abu-Omar, Y., Cader, S., Wolf, L. G., et al. (2006). Short-Term Changes in Cerebral Activity in On-Pump and Off-Pump Cardiac Surgery Defined by Functional Magnetic Resonance Imaging and their Relationship to Microembolization. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 132: 1119–1125.

120. Lund, C., Hol, P. K., Lundblad, R., et al. (2003). Comparison of Cerebral Embolization during Off Pump and On-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 76: 765–770.
121. Lee, J. D., Lee, S. J., Tsushima, W. T., et al. (2003). Benefits of Off-Pump Bypass on Neurologic and Clinical Morbidity: a Prospective Randomized Trial. *The Annals of Thoracic Surgery*. 76: 18–25.
122. Stygall, J., Newman, S. P., Fitzgerald, G., et al. (2003). Cognitive Change 5 Years after Coronary Artery Bypass Surgery. *Health Psychology*. 22: 579–586.
123. Browndyke, J. N., Moser, D. J., Cohen, R. A., et al. (2002). Acute Neuropsychological Functioning Following Cardiosurgical Interventions Associated with the Production of Intraoperative Cerebral Microemboli. *The Clinical Neuropsychologist*. 16: 463–471.
124. Fearn, S. J., Pole, R., Wesnes, K., Faragher, E. B, Hooper, T. L., McCollum, C. N. (2011). Cerebral Injury during Cardiopulmonary Bypass: Emboli Impair Memory. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 121: 1150–1160.
125. Braekken, S. K., Reinvang, I., Russell, D., Brucher, R., Svennevig, J. L. (1998). Association between Intraoperative Cerebral Microembolic Signals and Postoperative Neuropsychological Deficit: Comparison between Patients with Cardiac Valve Replacement and Patients with Coronary Artery Bypass Grafting. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 65: 573–576.
126. Pugsley, W., Klinger, L., Paschalis, C., Treasure, T., Harrison, M., Newman, S. (1994). The Impact of Microemboli during Cardiopulmonary Bypass on Neuropsychological Functioning. *Stroke*. 25: 1393–1399.
127. Knipp, S. C., Matatko, N., Wilhelm, H., et al. (2008). Cognitive Outcomes Three Years after Coronary Artery Bypass Surgery: Relation to Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *The Annals of Thoracic Surgery*. 85: 872–879.

128. Barber, P. A., Hach, S., Tippett, L. J., et al. (2008). Cerebral Ischemic Lesions on Diffusion-Weighted Imaging are Associated with Neurocognitive Decline after Cardiac Surgery. *Stroke*. 39: 1427–1433.
129. Cook, D. J., Huston, J., Trenerry, M. R., et al. (2007). Postcardiac Surgical Cognitive Impairment in the Aged Using Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *The Annals of Thoracic Surgery*. 83: 1389–1395.
130. Lund, C., Sundet, K., Tennoe, B., et al. (2005). Cerebral Ischemic Injury and Cognitive Impairment after Off-Pump and On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 80: 2126–2131.
131. Knipp, SC., Matatko, N., Schlamann, M., et al. (2005). Small Ischemic Brain Lesions after Cardiac Valve Replacement Detected by Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging: Relation to Neurocognitive Function. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 28: 88–96.
132. Knipp, SC., Matatko, N., Wilhelm, H., et al. (2004). Evaluation of Brain Injury after Coronary Artery Bypass Grafting. A Prospective Study Using Neuropsychological Assessment and Diffusionweighted Magnetic Resonance Imaging. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 25: 791–800.
133. Vanninen, R., Aikiä, M., Könönen, M., et al. (1998). Subclinical Cerebral Complications after Coronary Artery Bypass Grafting: Prospective Analysis with Magnetic Resonance Imaging, Quantitative Electroencephalography, and Neuropsychological Assessment. *Archives of Neurology*. 55: 618–627.
134. Bendszus, M., Stoll, G. (2006). Silent Cerebral Ischaemia: Hidden Fingerprints of Invasive Medical Procedures. *The Lancet Neurology*. 5: 364–372.
135. Barber, P. A., Hach, S., Tippett, L. J., et al. (2008). Cerebral Ischemic Lesions on Diffusion-Weighted Imaging are Associated with Neurocognitive Decline after Cardiac Surgery. *Stroke*. 39: 1427–1433.

136. Slogoff, S., Reul, GJ., Keats, A. S., et al. (1990). Role of Perfusion Pressure and Flow in Major Organ Dysfunction after Cardiopulmonary Bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*. 50: 911–918.
137. Murkin, J. M., Martzke, J. S., Buchan, A. M., et al. (1995). A Randomized Study of the Influence of Perfusion Technique and pH Management Strategy in 316 Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 110: 340–348.
138. Hindman, B. J., Dexter, F., Smith, T., Cutcomt, J. (1995). Pulsatile versus Nonpulsatile Flow. No Difference in Cerebral Blood Flow or Metabolism during Normothermic Cardiopulmonary Bypass in Rabbits. *Anesthesiology*. 82 (1): 241–250.
139. Cook, D. J., Orszulak, T. A., Daly, R. C. (1997). The Effects of Pulsatile Cardiopulmonary Bypass on Cerebral and Renal Blood Flow in Dogs. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 11(4): 420–427.
140. Hornic, P., Taylor, K. (1997). Pulsatile and Nonpulsatile Perfusion: the Continuing Controversy. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 11(3): 310–315.
141. Voss, B., Krane, M., Jung, C., et al. (2010). Cardiopulmonary Bypass with Physiological Flow and Pressure Curves: Pulse is Unnecessary. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 37 (1): 223–232.
142. Govier, A. V., Reves, J. G., McKay, R. D., et al. (1984). Factors and their Influence on Regional Cerebral Blood Flow during Non-Pulsatile Cardiopulmonary Bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*. 38(6): 592–600.
143. Rogers, A. T., Prough, D. S., Roy, R. C., et al. (1992). Cerebrovascular and Cerebral Metabolic Effects of Alterations in Perfusion Flow Rate during Hypothermic Cardiopulmonary Bypass in Man. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 103(2): 363–368.

144. Taillefer, M. C., Denault, A. Y. (2005). Cerebral near-Infrared Spectroscopy in Adult Heart Surgery: Systematic Review of its Clinical Efficacy. *Canadian Journal of Anesthesia*. 52: 79–87.
145. Edmonds, H. L., Ganzel, B. L., Austin, E. (2004). Cerebral Oximetry for Cardiac and Vascular Surgery. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 8: 147–166.
146. Green, W. D. (2007). A Retrospective Study of Changes in Cerebral Oxygenation Using a Cerebral Oximeter in Older Patients Undergoing Prolonged Major Abdominal Surgery. *European Journal of Anesthesiology*. 24: 230–234.
147. Goldman, S., Sutter, F., Ferdinand, F., Trace, C. (2004). Optimizing Intraoperative Cerebral Oxygen Delivery Using Noninvasive Cerebral Oximetry Decreases the Incidence of Stroke for Cardiac Surgical Patients. *Heart Surgery Forum*. 7(5): 376–381.
148. Slater, J. P., Guarino, T., Stack, J., et al. (2009). Cerebral Oxygen Desaturation Predicts Cognitive Decline and Longer Hospital Stay after Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 87: 36–44.
149. Madsen, P. L., Nielsen, H. B., Christiansen P. (2000). Well-Being and Cerebral Oxygen Saturation during Acute Heart Failure in Humans. *Clinical Physiology*. 20: 158–164.
150. Koike, A., Nagayama, O., Hoshimoto-Iwamoto, M., et al. (2008). Clinical Significance of Cerebral Oxygenation during Exercise in Patients with Coronary Artery Disease. *Circ J*. 72: 1852–1858.
151. Paquet, C., Deschamps, A., Denault, A. Y., et al. (2008). Baseline Regional Cerebral Oxygen Saturation Correlates with Left Ventricular Systolic and Diastolic Function. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 22: 840–846.
152. Slater, J. P., Guarino T., Stack J., et al. (2009). Cerebral oxygen Desaturation Predicts Cognitive Decline and Longer Hospital Stay after Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 87: 36–44.

153. Tournay-Jette E., de, Bherer, L., Deschamps, A., et al. (2011). The Relationship Between Cerebral Oxygen Saturation Changes and Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 25 (1): 95–104.
154. Heringlake, M., Garbens, C., Kabler, J. H., et al. (2011). Preoperative Cerebral Oxygen Saturation and Clinical Outcomes in Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 114(1): 58–69.
155. Westaby, S., Saatvedt, K., White, S., et al. (2001). Is there a Relationship between Cognitive Dysfunction and Systemic Inflammatory Response after Cardiopulmonary Bypass? *The Annals of Thoracic Surgery*. 71: 667–672.
156. Asimakopoulos, G. (2001). Systemic Inflammation and Cardiac Surgery: an Update *Perfusion*. 16: 353–360.
157. Wilson, C. J., Finch, C. E., Cohen, H. J. (2002). Cytokines and Cognition – the Case for a Head-to-toe Inflammatory Paradigm. *Journal of the American Geriatrics Society*. 50: 2041–2056.
158. Minagar, A., Shapshak, P., Fujimura, R., et al. (2002). The Role of Macrophage / Microglia and Astrocytes in the Pathogenesis of three Neurologic Disorders: HIV-Associated Dementia, Alzheimer Disease, and Multiple Sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 202: 13–23.
159. Guerreiro, R. J., Santana, I., Brás, J. M., et al. (2007). Peripheral Inflammatory Cytokines as Biomarkers in Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment. *Neurodegener Dis*. 4: 406–412.
160. Block, M. L., Hong, J. S. (2005). Microglia and Inflammation-Mediated Neurodegeneration: Multiple Triggers with a Common Mechanism. *Progress in Neurobiology*. 76: 77–98.
161. Ascione, R., Lloyd, C. T., Underwood, M. J., et al. (2000). Inflammatory Response after Coronary Revascularization with or without Cardiopulmonary Bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*. 69 (4): 1198–1204.

162. Brasil, L. A., Gomes, W. J., Salomao, R., Buffolo, E. (1998). Inflammatory Response after Myocardial Systemic Inflammation and Cardiac Surgery: an Update 359 Revascularization with or without Cardiopulmonary Bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*. 66: 56–59.
163. Czerny, M., Baumer, H., Kilo, J., et al. (2000). Inflammatory Response and Myocardial Injury Following Coronary Artery Bypass Grafting with or without Cardiopulmonary Bypass. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 17: 737–742.
164. De Paulis, R., Colagrande, L., Seddio F., et al. (1999). Minor Myocardial Damage and Inflammatory Response after Three Different Procedures of Left Anterior Descending Artery Revascularization. *Giornale Italiano di Cardiologia*. 29: 375–382.
165. Diegeler, A., Doll, N., Rauch, T., et al. (2000). Humoral Immune Response during Coronary Artery Bypass Grafting: a Comparison of Limited Approach, ‘Offpump’ Technique and Conventional Cardiopulmonary Bypass. *Circulation*. 102(13): 95–100.
166. Fransen, E., Maessen, J., Dentener, M., et al. (1998). Systemic Inflammation Present in Patients Undergoing CABG without Extracorporeal Circulation. *Chest*. 113: 1290–1295.
167. Gu, Y. J., Mariani, M. A., Oeveren, W., van., et al. (1998). Reduction of the Inflammatory Response in Patients Undergoing Minimally Invasive Coronary Artery Bypass Grafting. *The Annals of Thoracic Surgery*. 65: 420–424.
168. Gulielmos, V., Menschikowski, M., Dill, H-M., et al. (2000). Interleukin-1, Interleukin-6 and Myocardial Enzyme Response after Coronary Artery Bypass Grafting – a Prospective Randomized Comparison of the Conventional and three Minimally Invasive Surgical Techniques. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 18: 594–601.
169. Kilger, E., Pichler, B., Goetz, A. E., et al. (1998). Procalcitonin as a Marker of Systemic Inflammation after Conventional or Minimally

- Invasive Coronary Artery Bypass Grafting. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 46: 130–133.
170. Matata, B. M., Sosnowski, A., Galinanes, M. (2000). Off-Pump bypass Graft Operation Significantly Reduces Oxidative Stress and Inflammation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 69: 785–791.
171. Schulze, C., Conrad, N., Schulz, A., et al. (2000). Reduced Expression of Systemic Proinflammatory Cytokines after Off-Pump Versus Conventional Coronary Artery Bypass Grafting. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 48: 364–369.
172. Struber, M., Cremer, J., Gohrbandt, B., et al. (1999). Human Cytokine Responses to Coronary Artery Bypass Grafting with and without Cardiopulmonary Bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*. 68: 1330–1335.
173. Wan, S., Izzat, M. B., Lee, T. W., et al. (1999). Avoiding Cardiopulmonary Bypass in Multivessel Cabg Reduces Cytokine Response and Myocardial Injury. *The Annals of Thoracic Surgery*. 68: 52–57.
174. Levy, J. H., Tanaka, A. (2003). Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass the *Annals of Thoracic Surgery*. 75: 715–20.
175. Ramalawi, B., Rudolph, J. L., Mieno, S., et al. (2006). C-Reactive Protein and Inflammatory Response Associated to Neurocognitive Decline Following Cardiac Surgery. *Surgery*. 140: 221–6.
176. Kálmán, J., Juhász, A., Bogáts, G., et al. (2006). Elevated Levels of Inflammatory Biomarkers in the Cerebrospinal Fluid after Coronary Artery Bypass Surgery are Predictors of Cognitive Decline. *Neurochemistry International*. 48: 177–80.
177. Shorr, R. I., Tylavsky, F. A., Newman, A. B. (2004). The Metabolic Syndrome, Inflammation, and Risk of Cognitive Decline *JAMA*. 292: 2237–42.

178. Murikin, J. M., Newman, S. P., Stump, D. A., Blumenthal, J. A. (1995). Statement of Concensus on Assessment of Neurobehavioral Outcomes after Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 59: 1289–95.
179. Stump, A. D. (1995). Selection and Clinical Significance of Neuropsychological Tests. *The Annals of Thoracic Surgery*. 59: 1340–4.
180. Blumenthal, J. A., Mahanna, E. P., Madden, D. J., et al. (1995). Methodological Issues in the Assessment of Neuropsychological Function after Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 59: 1345–50.
181. Silverstein, J. H., Steinmetz, J., Reichenberg, A., et al. (2007). Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients with Preoperative Cognitive Impairment: which Domains are most Vulnerable? *Anesthesiology*. 106 (3): 431–5.
182. Rasmussen, L., Larsen, K., Houx, P., et al. (2001). The Assessment of Postoperative Cognitive Function. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 45: 275–89.
183. Colie, A., Darby, D. G., Faletti, M. G., et al. (2002). Determining the Extend of Cognitive Change after Coronary Surgery: A Review of Statistical Procedures. *The Annals of Thoracic Surgery*. 73: 2005–11.
184. Whitaker, D. (2003). The Use of Z Scores in Assessing Neuropsychological Change after Cardiac Operations. *The Annals of Thoracic Surgery*. 75: 1066.
185. Rasmussen, L. S., Siersma, V. D. (2004). ISPOCD group. Postoperative Cognitive Dysfunction: True Deterioration versus Random Variation. 48(9): 1137–43.
186. Rasmussen, L. S., Larsen, K., Houx, P., Skovgaard, L. T., Hanning, C. D., Moller, J. T. (2001). ISPOCD group. The Assessment of Postoperative Cognitive Function. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 45: 275–89.
187. Mungas, D. (1991). In-Office Mental Status Testing: a Practical Guide. *Geriatrics*. 46 (7): 54–8.

188. Demencijų diagnostiniai kriterijai ir vertinimo skalės. Neurologijos seminarai 2000; 2(10): 6–8.
189. Bowie, C., Harvey, P. D. (2006). Administration and Interpretation of the Trail Making Test. *Nature Protocols*. 1: 2277–81.
190. Zhu, J., Tulskey, D. S., Price, L., et al. (2001). WAIS – III Reliability Data for Clinical Groups. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 7(7): 862–6.
191. Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., et al. (1983). Development and Validation of a Geriatric Depression Screening Scale: A Preliminary Report. *Journal of Psychiatric Research*. 17: 37–49.
192. Zigmond, A. S., Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 67 (6): 361–70.
193. Lezak, M., Howieson, D. B., Loring, D. (2005). *Neuropsychological Assessment*. 4th edition, Oxford University Press.
194. Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R. (1975). Mini-Mental State. A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 12: 189–98.
195. Surgenor, S. D., DeFoe, G. R., Fillinger, M. P., et al. (2006). Intraoperative Red Blood Cell Transfusion during Coronary Artery Bypass Graft Surgery Increases the Risk of Postoperative Low-Output Heart Failure. *Circulation*. 114: I43–48.
196. Slade, P., Sanchez, P., Townes, B., Aldea, G. S. (2001). The Use of Neurocognitive Tests in Evaluating the Outcome of Cardiac Surgery: some Methodologic Considerations. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 15: 4–8.
197. Stroobant, N., Vingerhoets, G. (2008). Depression, Anxiety, and Neuropsychological Performance in Coronary Artery Bypass Graft Patients: a Follow-up Study. *Psychosomatics*. 49(4): 326–31.
198. Pignay-Demaria, V., Lespérance, F., Demaria, R. G., et al. (2003). Depression and Anxiety and Outcomes of Coronary Artery Bypass Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 75: 314–21.

199. Vaičiūninė, B., Brožaitienė, J., Bunevičius, R. (2007). Sergančių išemine širdies liga depresijos ir nerimo simptomų sąsajos su fiziniu pajėgumu ir judėjimo funkcija. *Biologinė Psichiatrija ir psichofarmakologija*. 1: 11–3.
200. Tully, P. J., Bennetts, J. S., Baker, R. A., et al. (2011). Anxiety, Depression, and Stress as a Risk Factors for a Trial Fibrillation after Cardiac Surgery. *Heart Lung*. 40(1): 4–11.
201. McKenzie, L. H., Simpson, J., Stewart M. (2010). A Systematic Review of Pre-Operative Predictors of Post-Operative Depression and Anxiety in Individuals who have Undergone Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Psychology, Health and Medicine*. 15(1): 74–93.
202. Lichtman, J. H., Bigger, J. T., Blumenthal, J., et al. (2008). Depression and Coronary Heart Disease. Recommendations for Screening, Referral, and Treatment: A Science Advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation*. 118: 1768–75.
203. Stroobant, N., Vingerhoets, G. (2008). Depression, Anxiety, and Neuropsychological Performance in Coronary Artery Bypass Graft Patients: a Follow-Up Study. *Psychosomatics*. 49(4): 326–31.
204. Durham, S. J., Gold, J. P. (2008). Late Complications of Cardiac Surgery. Cohn LH., ed. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill. 535–548.
205. Venkatachalam, S., Gray, B. H., Mukherjee, D., Shishehbor, M H. (2011). Contemporary Management of Concomitant Carotid and Coronary Artery Disease. *Heart*. 23 (5): 175–80.
206. Berens, E. S., Kouchoukos, N. T., Murphy, S. F., et al. (1992). Preoperative Carotid Artery Screening in Elderly Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Journal of Vascular Surgery*. 15: 313–21.

207. D'Agostino, R. S., Svensson, L. G., Neumann, D. J., et al. (1996). Screening Carotid Ultrasonography and Risk Factors for Stroke in Coronary Artery Surgery Patients. *The Annals of Thoracic Surgery*. 62: 1714–23.
208. Newman, M. F., Wolman, R., Kanchuger, M., et al. (1996). Multicenter Preoperative Stroke Index for Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) research Group. *Circulation*. 94 (9): II 74–80.
209. Afonso, A., Scurlock, C., Reich, D., et al. (2010). Predictive Model for Postoperative Delirium in Cardiac Surgery Patients. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 14(3): 212–17.
210. Ferdinand, F., Trace, C. (2004). Optimizing Intraoperative Cerebral Oxygen Delivery Using Noninvasive Cerebral Oximetry Decreases the Incidence Of Stroke For Cardiac Surgical Patients. *Heart Surgery Forum*. 7: 376–81.
211. Mathew, J. P., Mackensen, G. B., Phillips-Bute, B., et al. (2007). Neurologic Outcome Research Group (NORG) of the Duke Heart Center. Effects of Extreme Hemodilution during Cardiac Surgery on Cognitive Function in the Elderly. *Anesthesiology*. 107(4): 577–84.
212. Karkouti, K., Djaiani, G., Borger, M. A., et al. (2005). Low Hematocrit during Cardiopulmonary Bypass is Associated with Increased Risk of Perioperative Stroke in Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 80: 1381–7.
213. Sanders, R. D., Maze, M. (2011). Contribution of Sedative – Hypnotic Agents to Delirium via Modulation of Sleep Pathway. *Canadian Journal of Anesthesia*. 58(2): 149–56.
214. Hedberg, M., Boivie, P., Engström, K. G. (2011). Early and Delayed Stroke after Coronary Surgery – an Analysis of Risk Factors and the Impact on Short and Long Term Survival. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 16.

215. Hogue, J. R., Murphy, S. F., Schechtman, K. B. (1999). Risk Factors for Early or Delayed Stroke after Cardiac Surgery. *Circulation*. 100: 642–47.
216. Kruis, R. W., Vlasveld, F. A., Van Dijk, D. (2010). The (Un)Importance of Cerebral Microemboli. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 14(2): 111–18.
217. Norkiene, I., Ringaitiene, D., Misiuriene, I., et al. (2007). Incidence and Precipitating Factors of Delirium after Coronary Artery Bypass Grafting. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 41(3): 180–185.
218. Hudetz, J. A., Patterson, K. M., Byrne, A. J., et al. (2009). Postoperative Delirium is Associated with Postoperative Cognitive Dysfunction at one Week after Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *Psychological Reports*. 105(3): 921–32.
219. Robinson, T. N., Raeburn, C. D., Tran, Z. V., et al. (2009). Postoperative Delirium in the Elderly: Risk Factors and Outcomes. *Annals of Surgery*. 249 (1): 173–8.
220. Ely E.W., Shintani A., Truman B. et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit // *JAMA*. – 2004, 291(14), p. 1753–62.
221. Wan, S., LeClerc, J-L., Vincent, J-L. (1997). Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Mechanisms Involved and Possible Therapeutic Strategies. 112: 676–92.

12. SPAUSDINTI DARBAI

1. Norkienė I, Ivaškevičius J. Kognityvinių funkcijų sutrikimai po kardiochirurginių operacijų – intraoperacinių faktorių įtaka. Lietuvos Chirurgija 2008; 6 (2): 134-140.
2. Norkienė I, Ivaškevičius J, Budrys V. Incidence and risk factors for early postoperative cognitive decline after coronary artery bypass grafting. Medicina 2010;46(7):460-4.
3. Norkienė I, Ivaškevičius J, Budrys V. Ankstyvas kognityvinių funkcijų pakenkimas po vainikinių arterijų apeinamųjų jungčių suformavimo operacijų, rizikos veiksniai ir asimptominės miego arterijos stenozės įtaka. Neurologijos seminarai. 2010; 1 (43): 35-9.
4. Norkienė I, Ivaškevičius J, Budrys V, Samalavičius R, Paulauskienė K. Asymptomatic carotid artery stenosis and cognitive outcomes after coronary artery bypass grafting. Scandinavian Cardiovascular Journal. 2011 (15) ruošiamas spaudai.

13. KONFERENCIJOSE SKAITYTI PRANEŠIMAI

1. (Asimptominė miego arterijos stenoze ir pažintinės funkcijos po miokardo revaskuliarizavimo operacijų) „Asymptomatic carotid artery stenosis and postoperative cognitive outcome in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting“ 25'tas kasmetinis Europos kardiotorakalinių anesteziologų draugijos suvažiavimas (The 25th Annual Meeting of the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists) Edinburgas, Škotija. Birželio 9 – 11, 2010. Darbas dalyvavo geriausio žodinio pranešimo sesijoje. Šio pranešimo tezės publikuotos: Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia Volume 24, Issue 3, Supplement 1, June 2010
2. (Priešoperacinio nerimo ir depresijos įtaka miokardo revaskuliarizavimo išėjimams ir pažintinėms funkcijoms) „Impact of preoperative anxiety and depression on postoperative cognitive decline and outcomes after coronary artery bypass grafting“ 59 tas Europos Širdies Kraujagyslių chirurgų draugijos suvažiavimas (59'th ESCVS meeting), Izmir, Turkija Balandžio 15 – 18, 2010
3. (Priešoperacinių emocinių sutrikimų įtaką miokardo revaskuliarizavimo operacijų išėjimams) „Impact of preoperative mood disorders on postoperative outcomes after coronary artery bypass grafting“ 5'tas tarptautinis Baltijos šalių anesteziologijos ir intensyvios terapijos kongresas (5th International Baltic Congress of Anesthesiology and Intensive Care) Estija, Tartu, Spalio 21 – 23, 2010

14. PRIEDAI

PROTINĖS BŪKLĖS MINI TYRIMAS

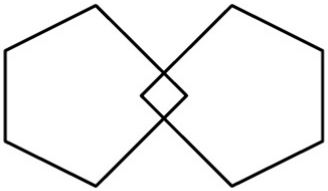
(MMSE, *Mini Mental State Examination*)

Vardas, pavardė: _____
 Amžius: _____ Išsilavinimas: _____
 Tyrė: _____ Data: ____/____/____

Elkitės su ligoniu pagarbiai, paskatinkite.

Paklauskite: Ar turite problemų su atmintimi? Taip Ne
 Ar galiu užduoti keletą klausimų apie jūsų atmintį? Taip Ne

Vertinimas	Klausimas
5 ()	<p>Orientacija laike <i>Paklauskite:</i> Kurie dabar metai? _____ (1) Koks metų laikas? _____ (1) Kuris mėnuo? _____ (1) Kuri mėnesio diena? _____ (1) Kuri šiandien savaitės diena? _____ (1)</p>
5 ()	<p>Orientacija vietoje <i>Paklauskite:</i> Kur mes esame? Kurioje valstybėje? _____ (1) Kokiam mieste? _____ (1) Kokiam miesto rajone (gatvėje)? _____ (1) Kokiam pastate? _____ (1) Kuriam pastato aukšte? _____ (1)</p>
3 ()	<p>Trijų žodžių registracija <i>Užduotis:</i> Atidžiai klauskite. Aš pasakysiu tris žodžius. Jūs pakartokite juos, kai aš baigsiu. Ar supratote? Pradedu. ARKLYS (palaukite sekundę), LITAS (palaukite sekundę), OBUOLYS (palaukite sekundę). Kokius žodžius aš pasakiau? _____ (1) _____ (1) _____ (1) <i>Vienas balas už kiekvieną teisingą atsakymą. Kartoti, kol ligonis išmoks visus žodžius.</i></p>
5 ()	<p>Dėmesio ir skaičiavimo testas. Septynetukai <i>Užduotis:</i> Iš 100 atimkite 7, iš liekanos vėl atimkite 7 ir tęskite, kol pasakysiu „užteks“. Kiek bus iš 100 atėmus septynis? _____ (1) Tęskite _____ (1) _____ (1) _____ (1) _____ (1)</p>
3 ()	<p>Trijų žodžių atsiminimas <i>Užduotis:</i> Pakartokite tris žodžius, kuriuos prašiau prisiminti. Vienas taškas už kiekvieną teisingą atsakymą: _____ (1) _____ (1) _____ (1)</p>
2 ()	<p>Įvardijimas <i>Paklauskite:</i> Kas tai? (parodykite pieštuką) _____ (1) Kas tai? (parodykite laikrodį) _____ (1)</p>
1 ()	<p>Pakartojimas <i>Užduotis:</i> Pakartokite, prašau, ką aš pasakysiu. Pasiruošęs? „Be taip, ne ar dar“ Dabar jūs pakartokite _____ (1)</p>

3 ()	<p>Supratimas <i>Užduotis:</i> Atidžiai klausykite, nes aš paprašysiu jūsų kai ką padaryti. Paimkite popieriaus lapą į dešinę ranką (1), perlenkite jį pusiau (2) ir padėkite ant grindų (1).</p>
1 ()	<p>Skaitymas Tyliai perskaitykite ir padarykite, kas parašyta (1).</p>
1 ()	<p>Rašymas <i>Užduotis:</i> Parašykite sakinį. <i>Jeigu ligonis neatsako, pasakykite:</i> Parašykite apie orą (1): _____ _____</p>
1 ()	<p>Piešimas <i>Užduotis:</i> Nukopijuokite šį piešinį.</p> 

IŠ VISO: Įvertinkite sąmonę

	Aiški		Mieguistas		Stuporas	Koma	
	Taip	Ne	Taip	Ne		Taip	Ne
Bendradarbiavo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			Veiklos pablogėjimas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depresija	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			Demencija šeimoje	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nerimas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			Galvos trauma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blogas regėjimas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			Insultas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blogai girdi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			Alkoholizmas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gimtoji kalba _____					Skyd liaukės liga	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Įgūdžiai

Jeigu „Ne“, nurodyti datą, kada ligonis dar galėjo savarankiškai atlikti šią veiklą. Paklauskite slaugytojų.

	Taip	Ne	Data
Pinigai/mokesčiai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Vaistai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Transportas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Telefonas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

Vertinimas:

- 0–10 – sunkus kognityvinis sutrikimas
- 11–19 – vidutinis kognityvinis sutrikimas
- 20–24 – lengvas kognityvinis sutrikimas

© 1979, 1998 MiniMental LLC

Lietuviškas vertimas © 2000 Lietuvos biologinės psichiatrijos draugija

ADAS KOGNITYVINĖS FUNKCIJOS (puslapis 1 iš 11)

1. ŽODŽIŲ ATSIMINIMO UŽDUOTIS

Pažymėkite kiekvieną teisingai atsimintą žodį ir visuminį rezultatą. Jei kiekvieno bandymo metu gautas nulis, apibrėžkite atitinkamą priežastį. Pasakykite ligoniui įsiminti tiek žodžių, kiek gali, kadangi vėliau jo bus paprašyta šiuos žodžius pakartoti.

1 BANDYMAS	
Kraujas	
Stovykla	
Medvilnė	
Ugnis	
Salė	
Vaikinas	
Augalas	
Upė	
Garas	
Žaislas	

IŠ VISO

2 BANDYMAS	
Vaikinas	
Salė	
Garas	
Kraujas	
Medvilnė	
Stovykla	
Žaislas	
Augalas	
Upė	
Ugnis	

IŠ VISO

3 BANDYMAS	
Kraujas	
Medvilnė	
Garas	
Stovykla	
Vaikinas	
Žaislas	
Ugnis	
Upė	
Salė	
Augalas	

IŠ VISO

**TYRIMAS
ATLIKTAS**

1

1

1

Neteisingi
atsakymai

**TYRIMAS
NEATLIKTAS**

2

2

2

Ligonis nepajėgus
atlikti tyrimo

ADAS KOGNITYVINĖS FUNKCIJOS (puslapis 7 iš 11)

5. **ILGALAIKIS ATSIMINIMAS**

Pažymėkite kiekvieną teisingai prisimintą žodį ir visuminį rezultatą. Jei rezultatas yra nulis, nurodykite priežastį.

1 BANDYMAS	
Kraujas	
Stovykla	
Medvilnė	
Ugnis	
Salė	
Vaikinas	
Augalas	
Upė	
Garas	
Žaislas	

IŠ VISO

**TYRIMAS
ATLIKTAS**
Neteisingi
atsakymai

1

ADAS KOGNITYVINĖS FUNKCIJOS (puslapis 9 iš 11)

8. ŽODŽIŲ ATPAŽINIMO UŽDUOTIS

Pažymėkite KIEKVIENĄ teisingai nurodytą žodį. Žodžiai patamsintame fone yra pradiniai, ir ligonis turi atsakyti „TAIP“ arba „SENAS“; žodžiai šviesiame fone yra nauji, ir ligonis turi atsakyti „NE“ arba „NAUJAS“. Nurodykite visuminį teisingų atsakymų skaičių kiekvienam bandymui. Jei yra nurodytas nulis kiekvienam bandymui, apibrėžkite atitinkamą priežastį.

DANGUS		DANGUS		BERNIUKAS	
ESMĖ		ESMĖ		DANGUS	
MALKOS		MOTINA		ESMĖ	
PAREIGA		AMBULATORIJA		AMBULATORIJA	
AMBULATORIJA		FAKTAS		PROTAS	
MAŠINA		PRIVILEGIJA		MIESTAS	
PRANAŠUMAS		JACHTA		FAKTAS	
FAKTAS		KAPAS		ATSAKYMAS	
KAPAS		GALIMYBĖ		KAPAS	
KULKŠNIS		PUOKŠTĖ		PIEVELĖ	
KONTEKSTAS		STEBUKLAS		GALIMYBĖ	
GALIMYBĖ		UOLA		VIENETAS	
LETENA		TENDENCIJA		PUOKŠTĖ	
PUOKŠTĖ		CIGARAS		ALKOHOLIS	
TENDENCIJA		IDĖJA		TENDENCIJA	
CIGARAS		RŪPESTIS		MEISTRISKUMAS	
PALYGINIMAS		REZULTATAS		ŠPINATAS	
ARFA		GABUMAS		CIGARAS	
GABUMAS		MULAS		ĮVERTINIMAS	
PLAKATAS		AŠ		KAUKOLĖ	
MEDIS		ALKŪNĖ		IRONIJA	
INCIDENTAS		PLAKATAS		GABUMAS	
ROPLYIS		DEMOKRATIJA		PLAKATAS	
ATSARGUMAS		MEDIS		MEDIS	

IŠ VISO

IŠ VISO

IŠ VISO

**TYRIMAS
ATLIKTAS**

Neteisingi atsakymai 1

1

1

**TYRIMAS
NEATLIKTAS**

Ligonis nesugeba 2

2

2

Yesavage depresijos skalė (GDS)

ID _____ data _____

Pasirinkite atsakymą, kuris tiksliausiai atspindi jūsų praėjusios savaitės savijautą.

1. Ar esate patenkintas savo gyvenimu?	TAIP / NE
2. Ar apleidote daugelį savo pomėgių ir darbų?	TAIP / NE
3. Ar jaučiate kad jūsų gyvenimas yra tuščias?	TAIP / NE
4. Ar dažnai nuobodžiaujate?	TAIP / NE
5. Ar su viltimi žiūrite į ateitį?	TAIP / NE
6. Ar jus trikdo įkyrios mintys, kurių negalite atsikratyti?	TAIP / NE
7. Ar dažnai esate geros nuotaikos?	TAIP / NE
8. Ar bijote, kad jums gali atsitikti kažkas blogo?	TAIP / NE
9. Ar paprastai, jus jaučiatės laimingas?	TAIP / NE
10. Ar dažnai jaučiatės bejėgis?	TAIP / NE
11. Ar dažnai nenurimstate, nenustygstate vietoje?	TAIP / NE
12. Ar jums labiau patinka būti namuose nei kur nors eiti ir imtis naujų darbų?	TAIP / NE
13. Ar dažnai nerimaujate dėl ateities?	TAIP / NE
14. Ar jums atrodo, kad jūsų atmintis blogesnė nei kitų žmonių?	TAIP / NE
15. Ar jums atrodo, kad gyvenate gerai?	TAIP / NE
16. Ar dažnai jaučiatės liūdnas ir nusiminęs?	TAIP / NE
17. Ar šiuo metu jaučiatės esantis bevertis?	TAIP / NE
18. Ar pergyvenate dėl praeities?	TAIP / NE
19. Ar gyvenimas jums atrodo įdomus?	TAIP / NE
20. Ar sunku pradėti naujus darbus?	TAIP / NE
21. Ar jaučiatės energingas?	TAIP / NE
22. Ar jaučiate, kad jūsų padėtis beviltiška?	TAIP / NE
23. Ar manote, kad daugeliui žmonių sekasi geriau nei jums?	TAIP / NE
24. Ar dažnai nuliūstate dėl menkniekių?	TAIP / NE
25. Ar lengvai susigraudinate?	TAIP / NE
26. Ar sunku susikaupti?	TAIP / NE
27. Ar jums malonu keltis rytais?	TAIP / NE
28. Ar vengiate draugijos?	TAIP / NE
29. Ar lengvai apsisprendžiate?	TAIP / NE
30. Ar jūsų protas aiškus kaip visada?	TAIP / NE

Skaičių pakeitimo simboliais testas

(Digit Symbol Substitution Test (DSST))

1	2	3	4	5	6	7	8	9
-	+	□	∩		=	○	>	×

2	1	3	7	2	4	8	1	5	4	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2

1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	7	2	8	1	9

Skaičių atkartojimo testas (Digit Span)

582 694	3-
6439 7284	4-
42731 75836	5-
619473 392487	6-
5917428 4179386	7-
15 49	2-
287 394	3-
7168 5924	4-
61794 45781	5-

Žodžių atsiminimo užduotis
(ADAS kognityvinių funkcijų vertinimo skalė)

Pažymėkite kiekvieną teisingai atsimintą žodį ir visuminį rezultatą. Jei kiekvieno bandymo metu gautas nulis, apibrėžkite atitinkamą priežastį. Pasakykite ligoniui įsiminti tiek žodžių, kiek gali, kadangi vėliau jo bus paprašyta šiuos žodžius pakartoti.

1 BANDYMAS	
Kraujas	
Stovykla	
Medvilnė	
Ugnis	
Salė	
Vaikinas	
Augalas	
Upė	
Garas	
Žaislas	

IŠ VISO

2 BANDYMAS	
Vaikinas	
Salė	
Garas	
Kraujas	
Medvilnė	
Stovykla	
Žaislas	
Augalas	
Upė	
Ugnis	

IŠ VISO

3 BANDYMAS	
Kraujas	
Medvilnė	
Garas	
Stovykla	
Vaikinas	
Žaislas	
Ugnis	
Upė	
Salė	
Augalas	

IŠ VISO

**TYRIMAS
ATLIKTAS**

1

1

1

Neteisingi
atsakymai

**TYRIMAS
NEATLIKTAS**

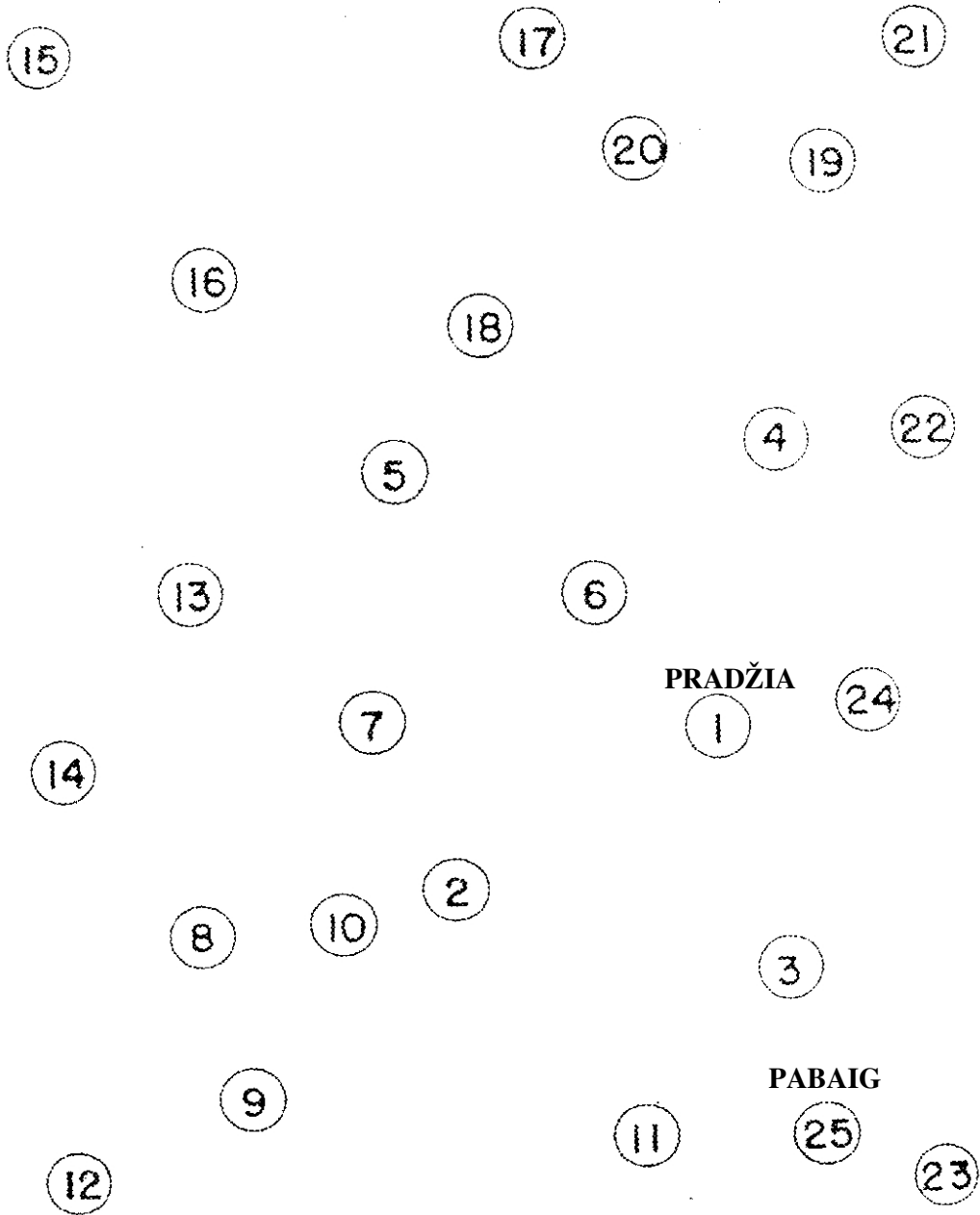
2

2

2

Ligonis nepajėgus
atlikti tyrimo

Trail Making A (Skaičių sekos sujungimo testas)



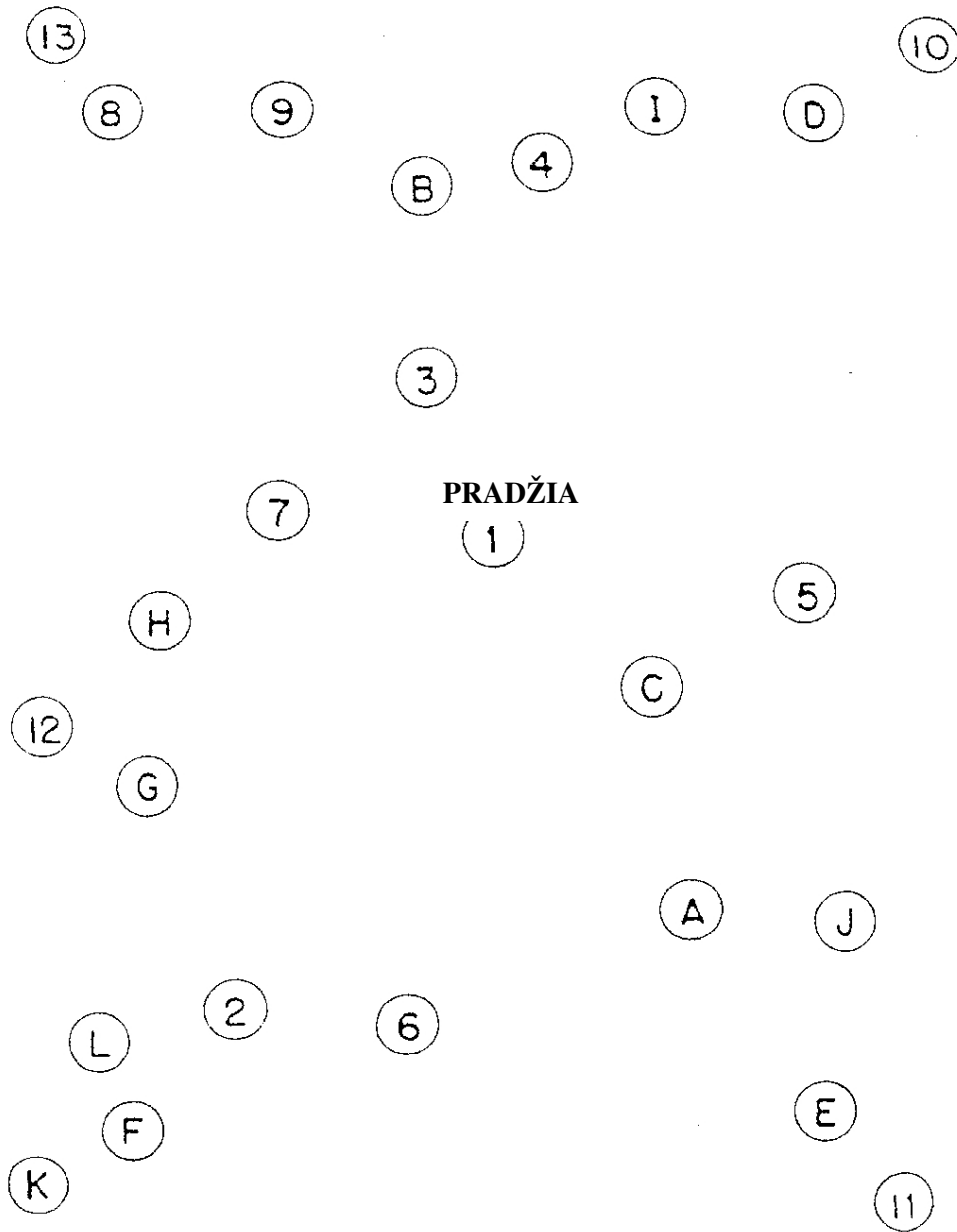
ID / _ / _ / _ / _ /

Data / _ / _ / _ / _ / _ / _ /

TMt B

Pavardė, vardas _____

Trail Making A (Skaičių – raidžių sekos sujungimo testas)



Ligoninės nerimo ir depresijos skalė

	Ligonio pavardė, vardas	
(angl. Hospita! Amisfy and Depresijos Skala)	Data	
<p>Ligos eiga ir gydymo rezultatai , žymia dalimi priklauso ligonio emocinės būklės. Žinodamas kaip jaučiatės, gydytojas galės Jums geriau padėti</p> <p>Perskaitykite kiekvieną teiginį ir pabraukite atsakymą kuris artimiausias Jūsų savijautai per praėjusią savaitę</p> <p>praėjusią savaitę Nekreipkite dėmesio į skaičius kairėje. Ilgai nesvarstykite, nes pirma reakcija į kiekvieną klausimą, tiksliau atspindi Jūsų savijautą, nei ilgai apgalvotas atsakymas</p>		
<p>N Aš jaučiu įtampą ir nerimą</p> <p>3 Beveik visą laiką, pastoviai</p> <p>2 Didelę laiko dalį, dažnai</p> <p>1 Laikas nuo laiko, retkarčiais</p> <p>0 Niekada nejaučiu</p>	<p>D Man linksma</p> <p>3 Niekada</p> <p>2 Labai retai</p> <p>1 Kartais</p> <p>0 Didžiąją laiko dalį</p>	<p>N Jaučiu, kad nenurimstu vietoje</p> <p>3 Labai stipriai</p> <p>2 Gana stipriai</p> <p>1 Truputį</p> <p>0 Visiškai ne</p>
<p>D Mane ir dabar džiugina tai, kas teikė džiaugsmą anksčiau</p> <p>0 Visiškai tiek pat</p> <p>1 Mažiau nei anksčiau</p> <p>2 Žymiai mažiau</p> <p>3 Beveik visai nedžiugina</p>	<p>N Aš galiu ramiai sėdėti ir atsipalaiduoti</p> <p>0 Visada</p> <p>1 Dažnai</p> <p>2 Retai</p> <p>3 Niekada</p>	<p>D Iš gyvenimo aš laikiu kažko malonaus</p> <p>0 Tiek pat kiek visada</p> <p>1 Mažiau nei anksčiau</p> <p>2 Žymiai mažiau nei anksčiau</p>
<p>N Aš jaučiu baimę, lyg kažkas siaubingo turėtų atsitikti</p> <p>3 Labai aiškiai ir stipriai</p> <p>2 Taip, bet nestipriai</p> <p>1 Nežymiai, bet tai manęs neįaudina</p> <p>0 Visiškai ne</p>	<p>D Aš jaučiuosi užslopintas ir sulėtėjęs</p> <p>3 Beveik visą laiką</p> <p>2 Labai dažnai</p> <p>1 Kartais, nežymiai</p> <p>0 Visiškai ne</p>	<p>N Mane staiga apima didelis nerimas ar baimė</p> <p>3 Tikrai labai dažnai</p> <p>2 Pakankamai dažnai</p> <p>1 Retai</p> <p>0 Visiškai ne</p>
<p>D Aš galiu juoktis ir suprasti humorą</p> <p>0 Taip pat kaip anksčiau</p> <p>1 Mažiau ir sunkiau</p> <p>2 Žymiai mažiau ir sunkiau</p> <p>3 Visiškai negaliu</p>	<p>A! Mane apima baimė lydima vidinio virpulio ar spaudimo po krūtine</p> <p>0 Visiškai ne</p> <p>1 Kartais</p> <p>2 Gana dažnai</p>	<p>D Man suteikia džiaugsmo gera knyga, radijo ar TV laida</p> <p>0 Dažnai</p> <p>1 Kartais</p> <p>2 Retai</p>
<p>N Mane vargina neramios mintys ir rūpesčiai</p>	<p>D Aš nustoju rūpintis savo išvaizda</p> <p>3 Pradėjau visiškai nesirūpinti</p>	<p>SUMA</p> <p>D</p> <p>N</p>