

# Nadzor i zaštita moždane funkcije u kardiokirurškoj anesteziji

---

Ivanković, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:223987>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-15**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Dora Ivanković**

**NADZOR I ZAŠTITA MOŽDANE FUNKCIJE U KARDIOKIRURŠKOJ ANESTEZIJI**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Zagreb, pod vodstvom dr.sc. Željka Čolaka, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## POPIS KRATICA

anOPCABG – aortokoronarno premoštenje bez korištenja izvantjelesnog krvotoka i manipulacije aortom (engl. anaortic off-pump coronary artery bypass grafting)

ATP - adenzin trifosfat

BAER - slušni evocirani potencijali (engl. brainstem auditory evoked potentials)

BIS - bispektralni indeks

CABG - aortokoronarno premoštenje (engl. coronary artery bypass grafting)

CMRO<sub>2</sub> - metabolička potrošnja kisika u mozgu

CORONARY istraživanje - CABG Off or On Pump Revascularisation

Cox - cerebralni indeks oksimetrije

CT - kompjuterizirana tomografija

DSM-5 - Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje

EEG - elektroencefalografija

EuroSCORE - European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

FA - fibrilacija atrija

GABA - gama-aminomaslačna kiselina

GFAP - glijalni fibrilarni kiseli protein

LIMA - lijeva unutarnja mamarna arterija

MEP - motorni evocirani potencijali

MR - magnetska rezonancija

NIRS - bliska infracrvena spektroskopija (engl. near-infrared spectroscopy)

NMDA - N-metil-D-aspartat

NORMOSAT istraživanje - NORMAl cerebral Oxygen SATuration

PaCO<sub>2</sub> - parcijalni tlak ugljikovog dioksida

PCI - perkutana koronarna intervencija

PODCAST istraživanje - The Prevention of Delirium and Complications Associated with Surgical Treatments

PPCI istraživanje - Perfusion Pressure Cerebral Infarcts Trial

RIMA - desna unutarnja mamarna arterija

ROOBY istraživanje - Randomized On/Off Bypass Trial

rScO<sub>2</sub> - regionalno izmjerena oksigenacija mozga

SSEP - somatosenzorni evocirani potencijali

TCD - transkranijski dopler (engl. transcranial Doppler)

TIA - tranzitorna ishemijska ataka

## SADRŽAJ

SAŽETAK.....	I
SUMMARY .....	II
1. UVOD.....	1
2. OSNOVE FIZIOLOGIJE MOZGA .....	2
2.1. Metabolizam mozga.....	2
2.2. Moždani protok.....	2
2.3. Autoregulacija moždanog protoka.....	2
3. NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE U KARDIOKIRURŠKOJ ANESTEZIJI .....	4
3.1. Mehanizmi nastanka neuroloških komplikacija.....	4
3.2. Moždani udar.....	5
3.3. Postoperativni delirij.....	5
3.4. Postoperativni kognitivni poremećaj.....	6
4. ČIMBENICI RIZIKA ZA NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE .....	7
4.1. Preoperativni čimbenici rizika .....	7
4.1.1 Dob .....	7
4.1.2. Diabetes mellitus.....	7
4.1.3. Cerebrovaskularna bolest .....	8
4.2. Intraoperativni čimbenici rizika .....	8
4.2.1. Korištenje izvantjelesnog krvotoka pri aortokoronarnom premoštenju .....	8
4.2.2. Manipulacija uzlazne aorte tijekom aortokoronarnog premoštenja .....	9
4.2.3. Trajanje operacije.....	9
4.2.4. Krvarenje tijekom operacije i transfuzija .....	9
4.3. Postoperativni čimbenici rizika.....	10
4.3.1. Fibrilacija atrijska .....	10
5. NADZOR MOŽDANE FUNKCIJE TIJEKOM ANESTEZIJE I OPERACIJE .....	11
5.1. Saturacija krvi u jugularnom bulbusu (SvJO <sub>2</sub> ) .....	11
5.2. Cerebralna oksimetrija.....	11
5.3. Elektroencefalografija (EEG) .....	13
5.4. Transkranijalni dopler (TCD).....	14
5.5. Multimodalni nadzor moždane funkcije .....	15
6. ZAŠTITA MOZGA TIJEKOM ANESTEZIJE I OPERACIJE .....	16

6.1. Nefarmakološke metode.....	16
6.1.1. Temperatura .....	16
6.1.2. Acido-bazni status.....	16
6.1.3. Održavanje perfuzijskog tlaka mozga.....	17
6.1.4. Hemodilucija .....	18
6.1.5. Epi-aortni ultrazvuk.....	19
6.2. Farmakološke metode .....	19
6.2.1. Anestetici .....	19
6.2.2. Drugi lijekovi.....	21
7. BUDUĆNOST ZAŠTITE MOZGA U KARDIOKIRURŠKOJ ANESTEZIJI .....	23
7.1. Preoperativne metode .....	23
7.2. Intraoperativne metode.....	23
7.3. Postoperativne metode .....	24
8. ZAKLJUČAK .....	25
9. ZAHVALE .....	26
10. LITERATURA.....	27
11. ŽIVOTOPIS .....	39

## SAŽETAK

Nadzor i zaštita moždane funkcije u kardiokirurškoj anesteziji

Dora Ivanković

**KLJUČNE RIJEČI:** kardiokirurgija, nadzor mozga, zaštita mozga, kardiokirurška anestezija

Kardiokirurški zahvati povezani su s visokom učestalosti neuroloških komplikacija, usprkos napretku kirurgije i anestezije. Ishemijska ili hipoperfuzijska ozljeda mozga nakon zahvata manifestira se različitim neurološkim poremećajima, od moždanog udara, encefalopatije i delirija do slabljenja kognitivnih funkcija. Bez obzira na nisku incidenciju, moždani udar je vrlo ozbiljna posljedica zahvata i uzrok trajne nesposobnosti. Učestalost postoperativnog delirija može biti i do polovice broja odraslih osoba podvrgnutih općoj anesteziji i operaciji. Delirij se očituje promjenom mentalnog stanja, smanjenom svijesti i pozornosti te poremećajem kognicije, a povezan je s lošijim ishodom. Postoperativni kognitivni poremećaj također je česta komplikacija operacije srca, pogotovo u starijih i rizičnih pacijenata. Dijagnoza se postavlja nizom neuropsihometrijskih testova prije i nakon operacije, što se još uvijek radi samo u svrhu kliničkih istraživanja. Uzroci neuroloških komplikacija nakon kardiokirurške anestezije uključuju kombinaciju embolije, hipoperfuzije i upalnog odgovora, podležće bolesti krvnih žila te mogućeg poremećaja moždane autoregulacije, što sve čini mozak vrlo podložnim ishemijskoj ozljedi. Postoje brojni uređaji za nadzor mozga, koji mogu neinvazivno i kontinuirano pratiti električnu aktivnost mozga (EEG, evocirani potencijali), moždani protok (TCD) i oksigenaciju (NIRS). Nadzor mozga tijekom anestezije i korekcija navedenih parametara mogli bi pomoći u smanjenju rizika od postoperativnih neuroloških komplikacija. Zaštita mozga postiže se intraoperativnom regulacijom temperature, acido-bazne ravnoteže, adekvatnog protoka i oksigenacije mozga. Epiaortni ultrazvuk služi za prevenciju embolije i pomaže u lokalizaciji plakova na uzlaznoj aorti. Nadalje, mnogi lijekovi pokazali su se učinkoviti u zaštiti mozga u pretkliničkim istraživanjima. Anestetici djeluju na moždani protok i autoregulaciju te smanjuju metabolizam kisika i hranjivih tvari. Neuroprotektivna svojstva drugih lijekova u kardiokirurškoj anesteziji intenzivno se proučavaju.



## SUMMARY

Monitoring and protection of brain function in cardiac anaesthesia

Dora Ivanković

**KEY WORDS:** cardiac surgery, neuromonitoring, neuroprotection, cardiac anaesthesia

Cardiac surgery is associated with high incidence of neurological complications, despite the significant improvement in surgery and anaesthesia. Ischemic or hypoperfusion injury is manifested by various postoperative neurological impairments, from stroke, encephalopathy and delirium, to impaired cognitive function. Despite the low incidence, stroke is a very serious consequence of the surgical procedure and it causes permanent disability. Almost half of adult patients exposed to general anaesthesia and surgery may experience postoperative delirium in the intensive care unit. Delirium commonly manifests as a change in mental state, decreased consciousness and attention, cognitive impairment, and is associated with adverse outcomes. Postoperative cognitive impairment is also a common complication of cardiac surgery, especially in the elderly and high-risk patients. The diagnosis is made using a standard neuropsychometric test battery before and after the surgery, which is still used only for research purposes. Causes of neurological complications after cardiac anaesthesia include a combination of embolism, hypoperfusion and inflammatory response, underlying vascular disease and possible autoregulation impairment, all of which make the brain highly susceptible to ischemic injury. There are various brain monitoring devices, that non-invasively and continuously assess the brain electrical activity (EEG, evoked potentials), cerebral blood flow (TCD) and oxygenation (NIRS). Monitoring the brain during anaesthesia and correction of these parameters could help reducing the risk of postoperative neurological complications. Brain protection is achieved by intraoperative temperature and acid-base balance, adequate blood flow regulation and oxygenation of the brain. Epiortic ultrasound prevents embolism and detects atherosclerotic plaques on the ascending aorta. Furthermore, many drugs have been shown useful for protecting the brain in preclinical studies. Anaesthetics affect the brain blood flow, autoregulation and reduce the metabolism. Neuroprotective properties of other drugs in cardiac anaesthesia are being intensively studied.

## 1. UVOD

Kardiokirurški zahvati povezani su s češćom pojavom ishemije i reperfuzijske ozljede ciljnih organa, pa tako i mozga. Ozljeda mozga može se klinički manifestirati na nekoliko načina. Moždani udar ozbiljna je komplikacija kardiokirurških zahvata i uzrok je trajne nesposobnosti i pada kvalitete života pacijenata. Mnogo češće javlja se postoperativni delirij, kvalitativni poremećaj svijesti koji uzrokuje više komplikacija nakon zahvata, dulji ostanak u bolnici te povećanu smrtnost. Vrlo često klinički neprepoznata ozljeda mozga je postoperativno slabljenje pamćenja, pažnje i drugih kognitivnih funkcija, što otežava normalan radni i društveni život pacijenta. Neurološke komplikacije nakon aortokoronarnog premoštenja i drugih velikih operacija intenzivno se istražuju, da se olakša prepoznavanje rizičnih skupina pacijenata te usmjeri na pronalazak metoda djelotvornih za nadzor i zaštitu mozga tijekom anestezije. Prepoznato je nekoliko konstitucijskih čimbenika rizika za ozljedu mozga, koje bi trebalo uzeti u obzir kod pripreme pacijenata za rizičan zahvat. Određeni tehnički zahtjevi i komplikacije samog zahvata mogu povećati rizik od pojave neuroloških posljedica, stoga su se razvile različite kirurške modifikacije kao što je npr. aortokoronarno premoštenje bez stezanja uzlazne aorte i korištenja izvantjelesnog krvotoka. Bez obzira na uzrok ozljede mozga (embolija, hipoperfuzija, upalni odgovor), intraoperativni nadzor predviđen je za detekciju loših ishoda, mjerenjem električne aktivnosti mozga u realnom vremenu te procjenu moždanog protoka i oksigenacije. Prikladan uređaj za nadzor mozga tijekom kardiokirurške anestezije trebao bi biti minimalno invazivan, pouzdan, jeftin i jednostavan za korištenje. Multimodalni nadzor podrazumijeva korištenje dvaju ili više dostupnih uređaja, što bi moglo povećati osjetljivost za ishemijsku ozljedu mozga i omogućiti pravovremenu intervenciju. Zaštita mozga tijekom anestezije i operacije vrši se održavanjem temperature, acido-bazne ravnoteže, adekvatnog moždanog protoka i oksigenacije mozga. Anestetici mogu djelovati na fiziološke mehanizme mozga, odnosno na moždani protok, autoregulaciju te metabolizam kisika i hranjivih tvari. Zbog neuroprotektivnih svojstava utvrđenih u pretkliničkim istraživanjima, korisnost raznih lijekova (glukokortikoidi, deksmedetomidin, magnezijev sulfat itd.) ispitivana je u svrhu zaštite mozga tijekom kardiokirurške anestezije.

## 2. OSNOVE FIZIOLOGIJE MOZGA

### 2.1. Metabolizam mozga

Zbog visoke metaboličke aktivnosti, mozak je vrlo osjetljiv na hipoperfuziju te slabo tolerira manjak kisika i hranjivih tvari. Mozak obuhvaća samo 2% tjelesne mase, a za njegov metabolizam koristi se 20% ukupnog kisika u tijelu (1), što ga čini energetski zahtjevnim te vrlo osjetljivim na hipoksiju. Energetske potrebe mozga određene su metaboličkom potrošnjom kisika (CMRO<sub>2</sub>), koja prosječno iznosi 3–3.8 mL/100 g/min u odraslih osoba i najveća je u sivoj tvari i moždanoj kori. Metabolizam mozga najviše ovisi o ATP-u dobivenom iz aerobne oksidacije glukoze. U nedostatku glukoze može za energiju koristiti i ketonska tijela (acetoacetat, β-hidroksibutirat), nastala u jetri tijekom gladovanja. Većina energije troši se za održavanje električne aktivnosti živčanih stanica, a manji dio na očuvanje staničnog integriteta (1). Promjene moždanog protoka određene su metaboličkim potrebama mozga i CMRO<sub>2</sub>, kako bi se osigurala neprekidna dostava supstrata za proizvodnju energije. Neurovaskularna sprega (engl. neurovascular coupling) označava vezu između lokalne živčane aktivnosti u mozgu i posljedičnih promjena u moždanom protoku, odnosno funkcionalno povećanje protoka radi zadovoljavanja porasta metaboličkih potreba (2).

### 2.2. Moždani protok

Ukupni moždani protok iznosi oko 50 mL/100 g/min, što je otprilike 750 mL/min ili 20% srčanog minutnog volumena (1). Protok krvi kroz mozak reguliran je putem nekoliko složenih mehanizama, a na njega utječu i važni fiziološki parametri kao što su temperatura, PaCO<sub>2</sub>, arterijski krvni tlak, intrakranijalni tlak i moždani krvni otpor, kojeg određuje promjer malih krvnih žila u mozgu. Ugljikov dioksid prolazi kroz krvno-moždanu barijeru, snažan je vazodilatator i direktno utječe na moždani protok pri vrijednostima PaCO<sub>2</sub> između 20 i 80 mmHg, a promjena iznosi oko 1–2 mL/100g/min protoka po mmHg (1). Arterijski krvni tlak reguliran je udarnim volumenom, frekvencijom srca i sistemskom vaskularnom rezistencijom, stoga promjene u tim parametrima (zatajenje srca, aritmije, sepsa) također mogu dovesti i do promjena u moždanom protoku (3). Ravnotežu navedenih parametara za idealnu perfuziju mozga u datom trenutku, i za točno određene potrebe mozga, određuje autoregulacija moždanih krvnih žila.

### 2.3. Autoregulacija moždanog protoka

Bez obzira na promjene u srednjem arterijskom tlaku i tlaku perfuzije mozga, autoregulacija omogućuje jednolik protok krvi kroz mozak i štiti ga od ishemije i hiperemije (4). Mehanizmi koji

to omogućuju podrazumijevaju mišićne, živčane i metaboličke funkcije malih moždanih krvnih žila. Promjenu u promjeru lumena žila omogućuju vazoaktivne tvari, koje dolaze iz cirkulacije ili su stvorene lokalno te direktna autonomna inervacija mišićnog sloja.

Svrshodna regulacija protoka događa se u rasponu srednjeg arterijskog tlaka od otprilike 50 do 150 mmHg, čije se granice smatraju donjim i gornjim pragom autoregulacije (engl. lower and upper limit of autoregulation). Raspon srednjeg arterijskog tlaka u kojem je protok konstantan (zona autoregulacije) vrlo je podložan individualnim razlikama (5). Izvan granica navedenog intervala autoregulacijski mehanizmi moždanih krvnih žila više nisu u mogućnosti adekvatno se prilagoditi promjenama arterijskog tlaka i to može dovesti do nedovoljne perfuzije i ishemije mozga te neuroloških posljedica.

Istraživanja su pokazala da su pacijenti s poremećajem autoregulacije, odnosno devijacijom vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka ispod donjeg ili iznad gornjeg praga autoregulacije, skloniji razvitku postoperativnog delirija nakon operacije srca s izvantjelesnim krvotokom (6,7,8). Individualiziranom prilagodbom srednjeg arterijskog tlaka putem adekvatnog nadzora mozga tijekom izvantjelesnog krvotoka mogla bi se smanjiti incidencija postoperativnog delirija (9). Primijećeno je i na staničnoj razini da je srednji arterijski tlak niži od praga autoregulacije povezan s moždanom ozljedom, što je izmjereno markerom specifičnim za mozak - glijalnim fibrilarnim kiselim proteinom (GFAP) (10).

### 3. NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE U KARDIOKIRURŠKOJ ANESTEZIJI

Operacije srca s uporabom izvantjelesne cirkulacije (CABG, operacije zalistaka i prsne aorte) donose značajan rizik od neuroloških komplikacija. Napretkom tehnologije operiraju se sve stariji pacijenti s mnogim komorbiditetima, što dovodi i do povećanog rizika za ishemijsku ozljedu mozga uslijed takvih složenih operacija. Ishemijske ozljede mozga tradicionalno se dijele u tri kategorije (11). Tip 1 označava fokalnu ishemijsku ozljedu, najčešće uzrokovanu embolijom tijekom operacije, koja se manifestira kao TIA ili moždani udar. Globalnom ishemijskom ozljedom tipa 2 smatra se pogoršanje intelektualne funkcije, nagla pojava difuzne encefalopatije ili epileptički napadaj nakon operacije. Postoperativnu encefalopatiju karakterizira zbunjenost, ratobornost i smetenost, pojava delirija ili produljen poremećaj svijesti (somniaencija, stupor, koma), a mogu je uzrokovati razni lijekovi, metabolički poremećaji ili infekcije. Posljednji opisani tip oštećenja mozga je postoperativno slabljenje kognitivnih sposobnosti, što se može zamijetiti jedino prilagođenim neuropsihometrijskim testiranjem prije i poslije zahvata. Pacijenti se mogu prezentirati i kombinacijom navedenih znakova i simptoma, što otežava razlikovanje, točnu definiciju te dijagnostiku postoperativnih neuroloških komplikacija.

#### 3.1. Mehanizmi nastanka neuroloških komplikacija

Etiologija neuroloških komplikacija nakon operacije srca uključuje kombinaciju embolije, hipoperfuzije i upalnog odgovora, podležeće bolesti krvnih žila te mogućeg poremećaja moždane autoregulacije, što sve čini mozak vrlo podložnim ishemijskoj ozljedi (12). Mikro i makroembolusi mogu sadržavati dijelove aterosklerotskih promjena, komadiće kalcificiranog tkiva zalistaka stvorene kirurškim djelovanjem ili mjehuriće plina nastale u aparatu za izvantjelesni krvotok. Do rupture aterosklerotskog plaka najvjerojatnije dolazi tijekom operacije, pri manipulaciji uzlazne aorte u svrhu postavljanja aortne kanile izvantjelesnog krvotoka. Embolizaciji mozga u kasnom postoperativnom razdoblju pridonosi fibrilacija atrijska s incidencijom oko 30% nakon aortokoronarnog premoštenja (13). Hipoperfuzija mozga nastupa kada srednji arterijski tlak padne ispod donje granice autoregulacije (oko 50 mmHg) ili uslijed anemije zbog hemodilucije (11). Ishemija moždane kore na granici opskrbe velikih moždanih arterija poznata je kao „watershed“ moždani udar, koji kod kardiokirurških pacijenata nastaje zbog hipotenzije te nedovoljne krvne opskrbe ili mikroembolije terminalnih anastomoza (12).

Metode za sprječavanje embolijskih incidenata uključuju antikoagulantnu terapiju, ispiranje kirurške rane, filtriranje krvi koja ulazi i izlazi iz pacijenta, kontrolu ulaza zraka u izvantjelesni krvotok te izbjegavanje manipulacije aterosklerotski promijenjenih velikih žila (14).

### 3.2. Moždani udar

Najgora komplikacija kardiokirurških operacija, povezana s visokim mortalitetom i nesposobnosti, svakako je moždani udar s incidencijom oko 1,1-5,7% nakon operacije srca i torakalne aorte (15,16,17) te je prema nastanku u većini slučajeva ishemijski. S obzirom na vrijeme nastalog neurološkog ispada, moždani udar može se podijeliti na rani (pri buđenju iz anestezije), kasni (>24h nakon operacije) i odgođeni (>30 dana nakon operacije). Uzrok moždanog udara tijekom operacije ili u ranom poslijeoperacijskom razdoblju najčešće je embolija (tromboembolija, ateroembolija ili zračna embolija) uzrokovana manipulacijom aterosklerotične ascendentne aorte tijekom postavljanja izvantjelesnog krvotoka (18). Nadalje, hipoperfuzija mozga tijekom operacije može imati za posljedicu ishemiju mozga na granicama opskrbnih područja velikih arterija mozga – „watershed“ moždani udar (19). Nakon operacije najvažniji je čimbenik rizika fibrilacija atrijske, koja uzrokuje uglavnom odgođene poslijeoperacijske moždane udare (16).

Dijagnoza se može postaviti klinički, kao perzistirajući fokalni neurološki ispad s trajanjem duljim od 24h i radiološkim metodama (CT, MR). MR difuzijsko ponderirano snimanje (engl. diffusion-weighted imaging) brzo prepoznaje akutni postoperativni moždani udar te razlikuje starije lezije od novonastalih ishemijskih promjena na mozgu, što ga čini idealnim sredstvom za dijagnozu čak i klinički neprepoznatih, tihih moždanih udara (18).

### 3.3. Postoperativni delirij

Prema DSM-5 klasifikaciji, delirij se definira kao akutno nastali fluktuirajući neurokognitivni poremećaj karakteriziran promjenom mentalnog stanja, smanjenom svijesti i pozornosti te poremećajem kognicije, što se ne može objasniti prethodnim ili progredirajućim neurokognitivnim propadanjem (20). Pacijent se može prezentirati hipoaktivnim (smanjena budnost, anhedonija), hiperaktivnim (agitiran i ratoboran) ili miješanim delirijem (21), koji počinje odmah nakon buđenja iz anestezije ili kasnije u jedinici intenzivne medicine, a traje nekoliko sati ili dana. Nakon kardiokirurških operacija najčešće je prisutan hipoaktivni oblik delirija (22). Delirij u jedinici intenzivne medicine, do tjedan dana nakon anestezije i operacije, smatra se „postoperativnim delirijem“ tek nakon što se isključe ostali mogući uzroci - intoksikacija, infekcija, sindrom ustezanja, psihijatrijska stanja, metabolički poremećaji te kombinacije navedenih čimbenika (23). Osobito se često javlja nakon kardiokirurških operacija i prema istraživanjima incidencija mu varira između 12,5 i 53,5% (24,25,26), a dijagnoza se postavlja klinički.

Postoperativni delirij povezan je s duljim boravkom pacijenata u jedinici intenzivne medicine, što odgovara i većem broju komplikacija te povećanim bolničkim mortalitetom (26), a posljedično i

porastom troškova bolnice u zbrinjavanju takvih pacijenata (27). Mnogi pacijenti s postoperativnim delirijem posljedično razviju i kognitivno oštećenje. Mjesec dana nakon operacije ono je jače izraženo kod pacijenata koji su razvili postoperativni delirij u odnosu na kontrolnu grupu, a kasnije se oporavlja. Prema tome, delirij je povezan s ranim oštećenjem kognicije nakon operacije, odnosno odgođenim neurokognitivnim oporavkom (24,28).

#### 3.4. Postoperativni kognitivni poremećaj

U najsloženije, kognitivne funkcije mozga ubrajaju se složeni oblici pažnje, izvršne funkcije (planiranje i odlučivanje), učenje i pamćenje, komunikacija, percepcija, koordinacija pokreta, socijalna inteligencija itd. Primijećeno je da dolazi do objektivnog pada kognitivne funkcije u pacijenata podvrgnutih kardiokirurškim operacijama i općoj anesteziji, mjesecima pa i godinama nakon zahvata (29), što je velik teret za samog bolesnika i njegovu okolinu. Postoperativni kognitivni poremećaj nije uključen u DSM-5 klasifikaciju (20), no u nedavnoj literaturi predložene su standardizirane definicije. Trebalo bi ga razlikovati od preoperativnog neurokognitivnog oštećenja ili kasnije nastalih oštećenja neovisnih o operaciji. Bol nakon operacije, učinak anesthetika, opiodi i drugi čimbenici vjerojatno utječu na ranu kognitivnu disfunkciju pacijenata poslije samog zahvata, stoga se uzima period očekivanog oporavka od 30 dana, nakon kojeg se kognitivni poremećaj povezuje s operacijom i anestezijom. Dakle, dijagnoza postoperativnog kognitivnog poremećaja obuhvaća period od 30 dana do 12 mjeseci nakon operacije, a dijagnoza postavljena nakon tog perioda ne povezuje se više sa samom operacijom (23).

Nizom neuropsihometrijskih testova prije i nakon operacije može se uočiti smanjenje pojedinih domena ili općih kognitivnih sposobnosti (30). U istraživanjima se najčešće koristi kombinacija testova auditorno-verbalnog učenja i pamćenja, testova izvršne funkcije (npr. Trail making test A i B) te testova psihomotorne spretnosti i brzine (npr. Grooved Pegboard Test). Pad kognitivnih sposobnosti za jednu standardnu devijaciju ili za 20% od početne vrijednosti, u jednom ili više testova nakon operacije, označava postoperativno oštećenje. Različitosti u incidenciji postoperativnog kognitivnog poremećaja ovise o količini i osjetljivosti korištenih testova, vremenu testiranja te različitim dijagnostičkim kriterijima (11).

## 4. ČIMBENICI RIZIKA ZA NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE

Porastu neuroloških komplikacija nakon kardiokirurških zahvata i anestezije pridonose konstitucijski čimbenici rizika, tehnički zahtjevi samog zahvata te posljedice zahvata. Probir pacijenata za operaciju jednako je važan kao i anesteziološki i kirurški čimbenici, jer se pokazalo da određeni konstitucijski preoperativni čimbenici imaju velik utjecaj na kognitivne poteškoće nakon zahvata (31).

### 4.1. Preoperativni čimbenici rizika

Čimbenici rizika za razvoj postoperativnog delirija uključuju visoku dob pacijenta, dijabetes, prethodnu cerebrovaskularnu bolest, hipertenziju, pušenje, preoperativni blagi kognitivni poremećaj (engl. mild cognitive impairment) i demenciju, nisku ejectionsku frakciju, perifernu vaskularnu bolest, konzumaciju alkohola, preoperativnu fibrilaciju atrijsku, tešku renalnu insuficijenciju, niži stupanj edukacije i visok EuroSCORE sustav ocjenjivanja, koji predviđa rizik velikih kardiokirurških operacija (32,33,34).

#### 4.1.1 Dob

Stariji pacijenti pod većim su rizikom za razvoj postoperativnog delirija (9,33). Isto tako, starija je dob povezana s višim stupnjem ateroskleroze velikih krvnih žila, te posljedičnim komorbiditetima (hipertenzija, kongestivno zatajenje srca, periferna bolest krvnih žila). Nalaz aterosklerotičkih plakova uzlazne aorte pomoću epiaortnog ultrazvuka, neovisni je čimbenik rizika za moždani udar nakon aortokoronarnog premoštenja (35).

Smanjenje debljine moždane kore i volumena mozga, odnosno atrofija mozga te pojava smetnji kognicije rastu s dobi pacijenta. Nadzor mozga pomoću EEG-a i kontrola dubine anestezije tijekom operacije mogu pokazati karakteristične promjene u starijih pacijenata i veću mogućnost pojave obrasca pražnjenje-supresija (engl. burst suppression) (36), a pacijenti s epizodama supresije na EEG-u pod povišenim su rizikom za razvoj delirija (37). Preoperativnim neurokognitivnim testovima utvrđen poremećaj brzine procesuiranja informacija, složene pažnje, kategorijske fluentnosti, učenja i pamćenja te dijagnoza blagog kognitivnog poremećaja ili demencije povezani su također s razvojem delirija nakon anestezije i operacije (38,39,40).

#### 4.1.2. Diabetes mellitus

Šećerna je bolest neovisan čimbenik rizika za raniji početak formiranja aterosklerotskih plakova krvnih žila i posljedičnu sklonost kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim komplikacijama.



Pacijenti s dijabetesom skloniji su razvitku koronarne bolesti srca, stoga češće trebaju revaskularizacijske zahvate. Ovisno o broju zahvaćenih ogranaka koronarnih krvnih žila u obzir dolaze perkutana koronarna intervencija (PCI) ili aortokoronarno premoštenje (CABG) (41). Diabetes mellitus samostalno povećava rizik od moždanog udara nakon aortokoronarnog premoštenja, bez obzira na kontrolu glikemije (42), a također je i čimbenik rizika za razvoj postoperativnog delirija (33).

#### *4.1.3. Cerebrovaskularna bolest*

Prethodni moždani udar i stenoza karotidne arterije prepoznati su čimbenici rizika za razvoj ishemije mozga nakon aortokoronarnog premoštenja te znakovi specifičnog patofiziološkog problema u zahvaćenih pacijenata (16). Nadalje, imaju ulogu i u nastanku postoperativnog delirija (22). U istraživanju Imasake i suradnika (34) incidencija perioperativnog moždanog udara smanjila se s uvođenjem intenzivnog probira na karotidnu stenozu prije samog zahvata, čak i u slučajevima blage stenozе (<50%). Različiti su rezultati istraživanja o efikasnosti korištenja ultrazvučnog probira karotidne stenozе te profilaktičke karotidne revaskularizacije u pacijenata planiranih za CABG i postavlja se pitanje je li stenoza karotidnih arterija doista uzrok postoperativnih moždanih udara ili samo marker difuzne aterosklerotske bolesti (43).

#### 4.2. Intraoperativni čimbenici rizika

Primijećeno je da tehnički zahtjevi velikih operacija srca i upotreba izvantjelesnog krvotoka mogu imati utjecaj na neurološke posljedice nakon operacije, stoga su se razvile različite tehnike aortokoronarnog premoštenja.

##### *4.2.1. Korištenje izvantjelesnog krvotoka pri aortokoronarnom premoštenju*

Tehnika bez upotrebe izvantjelesnog krvotoka (engl. off-pump CABG) razvila se radi eliminacije utjecaja aparata za izvantjelesnu cirkulaciju, za koji se smatra da potiče sistemski upalni odgovor (44) te smanjenja manipulacije uzlazne aorte jer nema potrebe postavljanja aortne kanile. Deppe i suradnici u meta-analizi iz 2016. godine pokazali su prednost off-pump tehnike nad klasičnim CABG-om. Pacijenti podvrgnuti zahvatu bez izvantjelesnog krvotoka imali su manju incidenciju postoperativnih moždanih udara, kraći boravak u bolnici te rjeđu pojavu bubrežnog zatajenja i krvarenja tijekom operacije (45). Značajno smanjenu pojavnost moždanog udara mjesec dana nakon off-pump tehnike i prednost u visokorizičnih pacijenata pokazala je i meta-analiza Kowalewskog i suradnika, objavljena iste godine (46).

Međutim, petogodišnjim praćenjem pacijenata iz dvije velike randomizirane kontrolne studije – CORONARY (47) i ROOBY (48), došlo je do novih saznanja o upotrebi off-pump CABG-a. Nakon petogodišnjeg praćenja, nije bilo značajne razlike između on- i off-pump CABG-a ni u incidenciji moždanog udara, infarkta miokarda, revaskularizaciji niti bubrežnom zatajenju. Podaci praćenja ROOBY istraživanja čak su pokazali veću petogodišnju smrtnost u grupi podvrgnutoj off-pump CABG tehnici, što se pokušalo objasniti manjim iskustvom operatera (48). U novijoj meta-analizi, Smart i suradnici (49) također su analizirali razlike u dugogodišnjem ishodu (više od četiri godine) pacijenata podvrgnutih on i off-pump CABG-u. Rezultati su pokazali značajnu razliku u ukupnom mortalitetu, 12,3% u on-pump grupi i 13,9% u off-pump grupi ( $p=0.03$ ), što govori u prilog boljem dugogodišnjem preživljenju kod klasične CABG operacije.

#### *4.2.2. Manipulacija uzlazne aorte tijekom aortokoronarnog premoštenja*

Aterosklerotski plakovi uzlazne aorte vidljivi epiaortnim ultrazvukom smatrani su čimbenikom rizika za moždani udar (35), a aortokoronarno premoštenje zahtijeva manipulaciju uzlazne aorte s mogućom destabilizacijom plaka i embolijom. Aortna "no-touch" tehnika (anOPCABG – engl. anaortic off-pump CABG) izbjegava ikakvu manipulaciju uzlazne aorte prilikom revaskularizacije srca, nema stezanja aorte u svrhu postavljanja aortne kanile izvantjelesnog krvotoka, anterogradne kardioplegije niti anastomoza aortokoronarnih premosnica. Tehnika anOPCABG u svrhu revaskularizacije srca koristi lijevu i desnu unutarnju mamarnu arteriju (LIMA i RIMA). U meta-analizi (50), koja uspoređuje postoperativne ishode različitih tehnika CABG operacije, pokazalo se da anOPCABG tehnika najefikasnije smanjuje rizik od postoperativnog moždanog udara, krvarenja, zatajenja bubrega, fibrilacije atrijske te skraćuje vrijeme boravka u jedinici intenzivne medicine. Potpuno ili djelomično stezanje aorte (engl. aortic clamping) prilikom operacije povezuje se s povećanim rizikom od moždanog udara, u usporedbi s no-touch tehnikom (51). Zaključno, izbjegavanje manipulacije uzlazne aorte moglo bi smanjiti rizik od postoperacijskog moždanog udara u osjetljivih pacijenata.

#### *4.2.3. Trajanje operacije*

Dulje trajanje izvantjelesnog krvotoka tijekom kardiokirurške operacije također je povezano s češćim moždanim udarom tijekom i nakon zahvata (16), kao i s povećanim rizikom od postoperativnog delirija (52).

#### *4.2.4. Krvarenje tijekom operacije i transfuzija*

Intraoperativna transfuzija jedne ili više doza koncentrata eritrocita povezana je s povećanim rizikom od perioperativnog moždanog udara ili TIA-e u nekardijalnoj (53) i kardijalnoj kirurgiji (54).

Pacijenti koji moraju primiti transfuziju češće su stariji, lošije srčane funkcije i težih komorbiditeta (nizak EuroSCORE) te češće podvrgnuti hitnim operacijama (54). Zaključno, rizik od cerebrovaskularnih incidenata veći je u pacijenata sa značajnim gubitkom krvi, koji imaju potrebu za transfuzijama eritrocita (17). Nekoliko retrospektivnih kohortnih istraživanja prepoznala su i transfuziju trombocita kao rizični čimbenik za razvoj delirija i moždanog udara nakon aortokoronarnog premoštenja (35,55).

#### 4.3. Postoperativni čimbenici rizika

##### 4.3.1. Fibrilacija atriya

Novonastala fibrilacija atriya nakon aortokoronarnog premoštenja jedan je od rizičnih čimbenika za razvoj kasnog ili odgođenog postoperativnog moždanog udara u jedinici intenzivne medicine (15). Incidencija novonastale fibrilacije atriya iznosi oko 30%, javlja se tipično dva do tri dana nakon zahvata i traje nekoliko sati (13). Takva sekundarna, operacijom (ili drugim čimbenicima) uvjetovana fibrilacija atriya ima sličan mortalitet i dugoročni rizik moždanog udara kao i primarna (56). Konačno, pacijenti koji razviju FA nakon CABG-a imaju visok rizik od moždanog udara, infarkta miokarda i smrti kasnije u životu (57).

## 5. NADZOR MOŽDANE FUNKCIJE TIJEKOM ANESTEZIJE I OPERACIJE

Prikladan uređaj za nadzor mozga tijekom kardiokirurške anestezije trebao bi biti minimalno invazivan, pouzdan, jeftin, jednostavan za korištenje i pružati mjerenje moždane funkcije u realnom vremenu te procjenu moždanog protoka i oksigenacije. Moždana funkcija može se nadzirati pomoću nekoliko modaliteta. Svaki od njih ima prednosti i mane u detektiranju moždane ishemije, što utječe na osjetljivost i specifičnost (58). Nadzor saturacije krvi u jugularnom venskom bulbusu (SvjO<sub>2</sub>) te nadzor regionalne oksigenacije mozga putem bliske infracrvene spektroskopije (engl. near-infrared spectroscopy - NIRS), pristupi su procjene adekvatne dostave kisika za zadovoljavanje metaboličkih potreba mozga. Elektroencefalografija (EEG) i izvedeni indeksi mogu se koristiti za procjenu moždane aktivnosti i dubine anestezije. Mjerenje moždanog protoka vrši se pomoću transkranijuskog doplera (TCD), koji može prepoznati i embolijske incidente. Multimodalni nadzor moždane funkcije integrira prednosti navedenih metoda te omogućuje istovremeno praćenje oksigenacije, hemodinamike i elektrofiziologije mozga. Navedene metode nadzora mozga još uvijek nisu u rutinskoj upotrebi.

### 5.1. Saturacija krvi u jugularnom bulbusu (SvjO<sub>2</sub>)

Praćenje zasićenosti moždane venske krvi kisikom odvija se na prijelazu sigmoidnog sinusa u unutarnju jugularnu venu – jugularnom bulbusu. Jugularna vena kanulira se prema gore (u suprotnom smjeru od postavljanja centralnog venskog katetera) te se u nju uvodi kateter s oksimetrom, koji kontinuirano mjeri saturaciju venske krvi i odražava ravnotežu između metaboličke potrebe i opskrbe mozga kisikom. Ovisno o metaboličkoj potrošnji kisika u mozgu (CMRO<sub>2</sub>), proporcionalno se mijenja moždani protok te razlika saturacija arterijske i venske krvi mozga. Normalan raspon SvjO<sub>2</sub> smatra se između 55 i 75%, a manji od 50% upozorava na nedovoljnu opskrbu mozga kisikom. Pravilan položaj katetera poželjno je radiološki odrediti zbog različitosti u anatomiji te blizine facijalne vene bogatije kisikom, koja može lažno povisiti SvjO<sub>2</sub> (59). Oksimetar u jugularnom bulbusu mjeri globalnu oksigenaciju i nije pogodan za detektiranje regionalne ishemije mozga (58). Sve navedeno, uključujući invazivnost metode, ne čini je najpogodnijom za nadzor mozga tijekom kardiokirurške anestezije.

### 5.2. Cerebralna oksimetrija

U nadzoru oksigenacije obje hemisfere mozga najviše se koristi bliska infracrvena spektroskopija (NIRS), koja osigurava praćenje regionalne moždane saturacije kisikom (rScO<sub>2</sub>) u realnom vremenu i jednostavna je za uporabu i očitavanje. Zasićenost hemoglobina kisikom moguće je

odrediti putem elektromagnetske svjetlosti, mjerenjem razlike u apsorpciji oksigeniranog i deoksigeniranog hemoglobina. Molekula hemoglobina najbolje apsorbira valne duljine između vidljivog i infra-crvenog dijela spektra (800 – 2500 nm), koje dobro prodiru kroz kost u moždano tkivo (59). Oksigenacija se određuje iz miješane arterijske, venske i kapilarne krvi malih krvnih žila površinskog čeonog dijela mozga, no većina NIRS uređaja zanemaruje kapilarnu krv (oko 5%) i pretpostavlja fiksni udio od 20-25% arterijske te 75-80% venske krvi (59).

Mjerenje se odvija putem emitiranja svjetlosti bliske infracrvenom spektru pomoću LED diode (engl. light emitting-diode) ili lasera te senzora (optoda) postavljenih na čelo pacijenta. Prostornu rezoluciju omogućuje smještaj senzora, postavljenih na različite udaljenosti od izvora svjetlosti – proksimalni senzor udaljen je 3cm i mjeri signale iz površinskih tkiva (koža skalpa, mišići, lubanja, dura), a distalni senzor detektira fotone iz kore mozga s udaljenosti od 4 cm. Substrakcijom istih signala iz površinskih struktura obje elektrode, procjenjuje se oksigenacija vanjskog sloja čeonog režnja mozga (58). Dobivena vrijednost predstavlja omjer oksigeniranog i ukupnog hemoglobina. Pad saturacije ispod 50% ili više od 20% ispod bazalne vrijednosti smatra se pragom za intervenciju kod kardiokirurških pacijenata (60).

Prednost NIRS tehnologije je i nadzor autoregulacije mozga. rScO<sub>2</sub> predstavlja odnos između dostave kisika i metaboličkih potreba mozga, stoga može odražavati i adekvatnost moždanog protoka. Iz srednjeg arterijskog tlaka i rScO<sub>2</sub> izračunava se indeks oksimetrije (COx, engl. cerebral oximetry index), pomoću kojeg se može odrediti gornji i donji prag autoregulacije svakog pacijenta (58).

Mjerenje cerebralne oksimetrije NIRS tehnologijom ograničeno je kontaminacijom signala vanjskom svjetlošću te abnormalnostima ili promjenom debljine kože i lubanje (defekt lubanje, hematoma, edem, bolesti frontalnog sinusa) (60). Nadalje, elektrode postavljene na čelo pacijenta mogu uočiti promjene saturacije hemoglobina samo u manjem dijelu čeonog režnja, zanemarujući ostale dijelove mozga (61). Moguće je da na rezultat mjerenja utječu i pojedini konstitucijski čimbenici, kao što je atrofija mozga, odnosno povećana udaljenost između površine kože i kore mozga, zatim anemija, hemodijaliza i loša funkcija lijeve klijetke (62).

Nadzorom moždane saturacije i intervencijskim protokolom (optimiziranje položaja glave i katetera, regulacija srednjeg arterijskog tlaka, sistemske saturacije, PaCO<sub>2</sub>, hemoglobina itd.) moguće je djelovati na desaturacije rScO<sub>2</sub> tijekom operacije (63). U multicentričnoj opažajnoj pilot studiji (64) s uključenih 235 pacijenata ustanovljeno je da njih 50-75% doživi desaturacije rScO<sub>2</sub> >20% ispod početne vrijednosti. Oko 10% desaturacija nisu prepoznate klasičnim nadzorom

tijekom kardiokirurške anestezije, što predlaže korištenje drugih metoda prepoznavanja. Nadalje, 95% desaturacija ispravilo se spontano ili uporabom intervencijskog algoritma.

Randomizirane kliničke studije uspoređivale su neurološke posljedice u intervencijskoj u odnosu na kontrolnu skupinu, ali rezultati se razlikuju. Pojedine studije uočile su bolji kognitivni ishod u intervencijskoj grupi (65), dok druge ne nalaze razliku u postoperativnim neurološkim komplikacijama između dvije skupine pacijenata (63,66,67). Nedavna meta-analiza nije pokazala utjecaj nadzora moždane oksimetrije ni na postoperativni moždani udar, delirij niti kognitivni poremećaj (68).

### 5.3. Elektroencefalografija (EEG)

Elektroencefalografija predstavlja neinvazivnu i funkcionalnu metodu, koja mjeri zbroj električne aktivnosti živčanih stanica moždane kore te detektira kortikalne funkcije mozga, što uključuje i svijest. Kao odgovor na smanjenu oksigenaciju površinskog moždanog tkiva, usporit će se aktivnost mozga na EEG-u u vidu smanjenja amplitude visokofrekventnih alfa i beta valova te povećanja amplitude niskofrekventnih delta i theta valova (58). Međutim, EEG monitor prilično je nespecifičan za prepoznavanje ishemijske ozljede mozga tijekom operacije, jer anestetici i hipotermija također inhibiraju kortikalne funkcije, a na signal mogu utjecati i stare ozljede mozga, mišićna aktivnost i elektrokauterizacija (61). Između ostalog, potreba za specijaliziranim treningom kliničara zbog neiskustva u čitanju složenog EEG zapisa otežava njegovu primjenu u nadzoru mozga prilikom operacije.

Dostupno je nekoliko metoda matematički izvedenih iz klasične elektroencefalografije, od kojih se najviše koristi bispektralni indeks (BIS). Takav putem složenih algoritama obrađeni EEG signal mjeri dubinu anestezije pomoću 2-4 elektrode položene na čelo pacijenta i mnogo je lakši za interpretaciju, jer je informacija pretvorena u numeričku skalu (0 - nema električne aktivnosti, 100 - budno stanje) (69). BIS vrijednosti između 65 i 85 preporučene su za sedaciju, između 40 i 65 za opću anesteziju, a vrijednosti ispod 40 označavaju supresiju moždane kore, što na klasičnom EEG-u odgovara obrascu pražnjenje-supresija (engl. burst suppression) (1). Opća anestezija mora osigurati gubitak svijesti, mišićnu relaksaciju, analgeziju i retrogradnu amneziju. Epizode svjesnosti i budnosti tijekom operacije negativno utječu na pacijenta i mogu izazvati psihičke smetnje (anksioznost, poremećaj spavanja, posttraumatski stresni poremećaj) (70). Anamnestički se od pacijenta može doznati sjeća li se uspavljivanja, buđenja, nelagodnih događaja ili snova tijekom operacije, a vrijednosti bispektralnog indeksa mogu to i potvrditi. Sprječavanje svjesnosti i budnosti prilikom operacije bila je početna svrha BIS monitora, no pokazao se i učinkovit u

prepoznavanju individualne razine supresije mozga na određenu dozu anestetika (61). Tako je uočeno da stariji pacijenti imaju veću mogućnost pojave obrasca pražnjenje-supresija (36) te bi ih trebalo zaštititi od nepotrebno visokih doza anestetika prilikom operacije.

Nekoliko velikih kohortnih studija uočilo je povezanost između jače i produljene supresije EEG signala i postoperativnog delirija (71,37). Kod pacijenata sa supresijom aktivnosti mozga pri manjim dozama inhalacijskih anestetika pretpostavljena je pojačana osjetljivost na anestetike, što bi ih moglo činiti podložnijima razvitku neuroloških posljedica nakon operacije (72). Nedavna meta-analiza opazajnih istraživanja potvrdila je povezanost dubine anestezije (BIS < 45) i višegodišnjeg mortaliteta s postoperativnim delirijem (73), no potrebna su eksperimentalna istraživanja kako bi se utvrdila uzročno-posljedična veza između navedenih čimbenika i delirija. MacKenzie i suradnici u meta-analizi (74) pokazali su da nadzor mozga putem obrađene EEG metode smanjuje incidenciju delirija nakon kirurškog zahvata, ali princip djelovanja ostaje nepoznat. Zaključno, nadzor mozga putem bispektralnog indeksa mogao bi poslužiti za adekvatno održavanje hipnoze i izbjegavanje prejake supresije aktivnosti mozga tijekom anestezije, dok je vrlo nespecifičan za ishemiju mozga.

#### 5.4. Transkranijски dopler (TCD)

Za neinvazivno, kontinuirano mjerenje brzine moždanog protoka kroz temporalnu kost koristi se transkranijски dopler. TCD za mjerenje brzine koristi pulsne valove niske frekvencije (oko 2 MHz), koji odbijanjem od stanica u krvnoj struji mijenjaju frekvenciju – Dopplerov učinak (75). Brzina protoka tipično se mjeri u srednjoj moždanoj arteriji, koja nosi otprilike 40% protoka krvi jedne hemisfere. Putem brzine i promjera navedene žile moguće je izračunati i pratiti moždani protok u obje hemisfere mozga te procijeniti adekvatnost opskrbe mozga krvlju (60).

Osim u kontroli perfuzije, TCD je osobito koristan u prepoznavanju embolijskih incidenata, no ne razlikuje plinsku, organsku i anorgansku emboliju (61). Embolija se na monitoru vidi kao prolazni signal visokog intenziteta te zahtijeva izvježbano oko. Nadalje, TCD omogućuje nadzor smjera anterogradne ili retrogradne selektivne perfuzije mozga tijekom zastoja cirkulacije u hipotermiji (60).

Autoregulacija protoka može se procijeniti odgovorom brzine moždanog protoka na promjenu srednjeg arterijskog tlaka, što se prati hemodinamskim nadzorom i transkranijским doplerom. Pri održanoj autoregulaciji ne postoji povezanost između moždanog protoka i srednjeg arterijskog tlaka, no ako srednji arterijski tlak izađe iz granica zone autoregulacije (između 50 i 150 mmHg uz individualne varijacije) protok postaje tlačno ovisan (75). Pomoću navedenih parametara mogu

se izračunati gornji i donji prag autoregulacije u svakog pacijenta, što omogućuje održavanje srednjeg arterijskog tlaka unutar granica autoregulacije, odnosno očuvanje optimalne perfuzije mozga tijekom anestezije i zahvata (9,76).

#### 5.5. Multimodalni nadzor moždane funkcije

Svaki od modaliteta nadzora mozga prati određeni dio moždane funkcije – oksigenaciju, hemodinamiku ili električnu aktivnost. Korištenje dvaju ili više metoda nadzora tijekom operacije može povećati osjetljivost za ishemijsku ozljedu mozga i omogućiti pravovremenu intervenciju. Osim kombinacije opisanih metoda (NIRS, EEG, TCD) u multimodalnom nadzoru mozga mogu se koristiti i evocirani potencijali. Pri složenim operacijama (npr. operacija torakalne aorte), evocirani potencijali imaju prednost u detekciji ishemije mozga ili kralježnične moždine, no korištenje je izrazito ograničeno dostupnošću opreme i istreniranog osoblja (1). Najčešće se koriste somatosenzorni evocirani potencijali (SSEP), pomoću kojih se nadzire aktivnost dorzalnih korjenova kralježnične moždine. Stimulacijom stražnjeg tibijalnog živca površinskom elektrodom, registrira se odgovor senzorne kore mozga putem elektroda na površini glave. Nadalje, mogu se koristiti i slušni (BAER) te motorni evocirani potencijali (MEP). Tijekom operacije, NIRS i obrađeni EEG može nadzirati sam anesteziolog, dok je za očitavanje i praćenje evociranih potencijala, višekanalnog EEG-a i TCD potreban istrenirani stručnjak (12).

Multimodalni nadzor mozga izvediv je u rutinskom kliničkom okruženju, smatra se da integrira prednosti svih pojedinih metoda nadzora i pokriva njihove nedostatke te omogućuje usporedni nadzor oksigenacije, hemodinamike i elektrofiziologije mozga (77). Takav kombinirani nadzor moždane funkcije zahtijeva prikupljanje i obradu mnogo složenih podataka. Dobiveni bi se podaci trebali jednostavno prikazati i interpretirati, kako bi se osiguralo prepoznavanje poremećaja moždane funkcije u vremenu dovoljnom za intervenciju. Svi dostupni modaliteti nadzora zamišljeni su kao samostalni uređaji, stoga ih je potrebno standardizirati za zajedničko korištenje. Upotrebom matematičkih i informatičkih algoritama, u budućnosti je moguće konstruirati sustav za ujednačenu interpretaciju podataka iz različitih uređaja za nadzor mozga (78). Smatra se da multimodalni nadzor mozga ima prednost u odnosu na pojedinačne metode, no nedostaje istraživanja koja to potvrđuju.



## 6. ZAŠTITA MOZGA TIJEKOM ANESTEZIJE I OPERACIJE

### 6.1. Nefarmakološke metode

#### 6.1.1. Temperatura

Hipotermija inducirana putem uređaja za izvantjelesni krvotok rutinski se koristi u kardijalnoj kirurgiji, pri čemu se krv postupno hladi prolazeći kroz jedinicu za grijanje i hlađenje. Smanjenje tjelesne temperature znatno utječe na potrošnju kisika u mozgu i metaboličku aktivnost mozga, te se smatra da za svaki stupanj smanjenja tjelesne temperature ispod 37°C metabolizam mozga pada za oko 7%. Osim navedenog, smatra se da hipotermija štiti mozak od ishemijske ozljede i putem smanjenja oslobađanja ekscitatornih neurotransmitera (glutamata), inhibicijom apoptoze, smanjenjem slobodnih radikala i oksidativnog stresa te slabljenjem upalnih procesa (79). Podjela hipotermije za vrijeme operacije je na blagu (33-36°C), umjerenu (28-32°C) i duboku (21-28°C) (80), ovisno o izmjerenoj temperaturi u nazofarinksu.

Metoda postizanja duboke hipotermije je jednostavna, te osigurava operativno polje bez krvi i maksimalno potiskivanje metaboličke aktivnosti mozga, što omogućuje najbolju zaštitu od ishemije (81). S druge strane, prepoznati su mnogi potencijalno nepovoljni učinci duboke hipotermije, kao što su aritmije, hiperglikemija, disfunkcija trombocita i koagulacije, te povećan rizik od infekcija (79,80).

Umjerena i blaga hipotermija skraćuju vrijeme provedeno na izvantjelesnom krvotoku u odnosu na duboku hipotermiju, ali slabije suprimiraju metaboličku aktivnost mozga te zahtijevaju upotrebu dodatne perfuzije mozga (81). Umjerena hipotermija s anterogradnom perfuzijom mozga povezana je s manje neuroloških posljedica od primjene samo duboke hipotermije pri operaciji proksimalne aorte u cirkulacijskom arestu. Međutim, duboka hipotermija u kombinaciji s retrogradnom perfuzijom mozga pokazala se kao najbolji izbor u pogledu smanjenja mortaliteta (82).

#### 6.1.2. Acido-bazni status

Prema  $\alpha$ -stat hipotezi (izvedenoj iz fiziologije hladnokrvnih životinja), modifikacije u tjelesnoj temperaturi dovode do promjena ioniziranog stanja  $\alpha$ -imidazolskih skupina na histidinu, što odgovara promjeni pH izmjerenoj *in vivo*. Primijenjeno na ljude i operacije srca s izvantjelesnim krvotokom – snižavanjem tjelesne temperature tijela raste topljivost ugljikovog dioksida u krvi, pada vrijednost parcijalnog tlaka te dolazi do povećanja pH vrijednosti za otprilike 0.015–0.018/°C

(83). Sukladno tome, razvile su se dvije glavne strategije regulacije acido-baznog statusa tijekom operacije srca i inducirane hipotermije –  $\alpha$ -stat i pH-stat metoda (79).

Korištenjem  $\alpha$ -stat metode, niskom temperaturom uvjetovan pad PaCO<sub>2</sub> i alkalozia ne ispravljaju se na vrijednosti koje su imali pri 37°C, dok se uporabom pH-stat metode korekcijom PaCO<sub>2</sub> na 30-40 mmHg pH održava između 7.35-7.45. Zbog manjka novijih istraživanja, nije sasvim jasno koja je metoda regulacije acido-baznog statusa bolja za zaštitu mozga pri hipotermiji i izvantjelesnom krvotoku. U blagoj hipotermiji oksigenacija mozga pokazala se boljom pri  $\alpha$ -stat metodi (84), no dublje hlađenje pacijenta moglo bi dovesti do stiskanja žila u mozgu radi smanjenja PaCO<sub>2</sub>, te posljedične ishemije (85). Isto tako, alkalozia i hipotermija dovode do pomaka disocijacijske krivulje hemoglobina u lijevo, što rezultira većim afinitetom za kisik i težim otpuštanjem kisika u tkiva. U dubokoj hipotermiji, pH-stat metoda povezuje se s boljom oksigenacijom mozga (84), a vjerojatan uzrok tome je viši PaCO<sub>2</sub>, vazodilatacija te posljedično povećanje moždanog protoka (85). S druge strane, smatra se da pH-stat nosi povećan rizik od mikroembolije mozga (79).

### *6.1.3. Održavanje perfuzijskog tlaka mozga*

Perfuzijski tlak mozga je razlika između srednjeg arterijskog tlaka i intrakranijalnog tlaka. Određene promjene u srednjem arterijskom tlaku i posljedičan pad/porast perfuzijskog tlaka neće dovesti do poremećaja perfuzije mozga zbog održane autoregulacije, odnosno prilagodbe otpora malih krvnih žila u svrhu održavanja moždanog protoka jednolikim. Kao što je prethodno navedeno, autoregulacija krvnih žila mozga djelotvorna je pri srednjem arterijskom tlaku otprilike između 50 i 150 mmHg, uz moguće individualne razlike (3).

Tijekom anestezije i operacije, kod pacijenata s određenim komorbiditetima može doći do poremećaja autoregulacije ili pomaka gornjeg i donjeg praga autoregulacije, što ih čini osjetljivijima na promjene arterijskog tlaka. Intraoperativna hipotenzija kod takvih pacijenata može dovesti do hipoperfuzije i ishemije mozga s neurološkim posljedicama (5,6,8). Dosadašnja literatura pokazala je povećan rizik od ozljede mozga i drugih organa kod produženog izlaganja srednjem arterijskom tlaku <65-60 mmHg ili bilo kakvog izlaganja tlaku <55-50 mmHg, prilikom anestezije kod velikih nekardijalnih operacija (86). Primjenom nadzora mozga tijekom kardiokirurške anestezije moguće je odrediti srednji arterijski tlak (pomoću transkranijalnog doplera srednje moždane arterije) ili regionalnu oksigenaciju mozga (putem cerebralne oksimetrije). Koristeći intraoperativni nadzor mozga, Brown i suradnici (9) ističu smanjenje učestalosti postoperativnog delirija održavanjem srednjeg arterijskog tlaka iznad individualne

donje granice autoregulacije, određene prije postavljanja izvantjelesnog krvotoka. NORMOSAT istraživanje (63), upotrebom intervencijskog protokola (optimizirajući srednji arterijski tlak i druge parametre) tijekom operacije, pokazalo je bolje očuvanje saturacije mozga kisikom u intervencijskoj skupini, no nije bilo značajne razlike u neurološkim komplikacijama između dvije skupine ispitanika.

Nedavni randomizirani klinički pokus (PPCI trial) (87) usporedio je učinke nižeg (40-50 mmHg) i višeg (70-80 mmHg) srednjeg arterijskog tlaka, postignutog titracijom norepinefrina tijekom operacije srca s izvantjelesnim krvotokom, te MR mozga ispitanika prije i do šest dana nakon operacije. Rezultat nije pokazao ni smanjenje perioperativnih ishemijskih lezija mozga u skupini višeg tlaka, niti razliku u neurokognitivnim sposobnostima među ispitanicima. Podstudija PPCI istraživanja (88), putem podataka izmjerenih cerebralnom oksimetrijom, u skupini višeg srednjeg arterijskog tlaka utvrdila je niži rScO<sub>2</sub> (regionalno izmjerenu oksigenaciju mozga) te češće epizode desaturacije tijekom operacije.

#### *6.1.4. Hemodilucija*

Prilikom operacije srca, u stroju za izvantjelesni krvotok dolazi do miješanja tekućine za punjenje (engl. priming solution) s pacijentovom krvi, što dovodi do hemodilucije. Hemodilucija se smatra blagotvornom jer smanjuje viskoznost krvi i može poboljšati moždani protok, no smanjuje koncentraciju krvnih stanica i faktora koagulacije. Hematokrit tijekom operacije ovisi o preoperativnom hematokritu, procjenjenom volumenu krvi pacijenta i volumenu punjenja stroja za izvantjelesni krvotok, te dodatnoj tekućini za održavanje cirkulirajućeg volumena i perfuzijskog tlaka mozga (89). Procjena intravaskularnog volumena može se izračunati pomoću idealne tjelesne mase pacijenta uz podešavanje za dob i spol (90). Donja prihvatljiva granica hematokrita iznosi oko 21%, ako je održan perfuzijski tlak mozga i adekvatna opskrba kisikom (91).

Neke studije pokazale su da vrijednost hematokrita (bez obzira na broj transfuzija) nije značajno povezana s posljedicama nakon operacije, dok transfuzija nosi znatno veći rizik od smrti, moždanog udara i bubrežnog zatajenja (92). Međutim, budući da hemodilucija povisuje rizik od anemije i posljedično češće transfuzije tijekom operacije, smjernice preporučuju smanjenje hemodilucije upotrebom manjih volumena punjenja, koji se miješa s pacijentovom krvi (93). Takav minimalno invazivan izvantjelesni krvotok povezuje se sa značajno manjom potrebom za krvnim pripravcima tijekom aortokoronarnog premoštenja (94). Preporučeno je koristiti restriktivnu strategiju da bi se smanjio broj nepotrebnih transfuzija, stoga je ona prihvatljiva pri vrijednostima hemoglobina manjim ili jednakim 75 g/l (93). Strategija očuvanja krvi putem preoperativnih

(odgađanje operacije do korekcije anemije), intraoperativnih (minimalno invazivan izvantjelesni krvotok, smanjenje nepotrebnih transfuzija) i postoperativnih intervencija smatra se najboljom za izbjegavanje posljedica hemodilucije i anemije (95).

#### 6.1.5. Epiaortni ultrazvuk

Embolizacija rupturiranih aterosklerotičnih plakova najčešći je mehanizam nastanka perioperativnog moždanog udara tijekom kardiokirurških operacija (18), a događa se zbog kirurške manipulacije – stezanja uzlazne aorte prilikom postavljanja izvantjelesnog krvotoka. Status uzlazne aorte može se procijeniti direktnom palpacijom, transezofagijskim ultrazvukom i epiaortnim ultrazvukom. Epiaortni ultrazvuk najbolja je metoda za procjenu i lokalizaciju plakova i primijenjuje se izravno na uzlaznoj aorti tijekom operacije (96). Nadalje, pomaže pri odabiru mjesta stezanja i kanilacije aorte, tako da se ne probije ateromatozni plak te izbjegne moguća embolija.

Biancari i suradnici u nedavnoj meta-analizi (97) predlažu izbjegavanje manipulacije uzlazne aorte kada god je to moguće, u protivnom je korištenje epiaortnog ultrazvuka preporučljivo za smanjenje rizika od embolijskog moždanog udara. Usprkos mnogim dokazima o njegovoj djelotvornosti, epiaortni ultrazvuk još se ne koristi kao standardni postupak kod pacijenata podvrnutih aortokoronarnom premoštenju s izvantjelesnim krvotokom (96).

### 6.2. Farmakološke metode

#### 6.2.1. Anestetici

Poznato je da anestetici mogu promijeniti fiziološke mehanizme mozga tijekom operacije, a dugogodišnjim istraživanjem primijećeno je i da posjeduju određena neuroprotektivna svojstva. Mnoga istraživanja na životinjama pokazala su učinke anestetika u vidu promjena u moždanom protoku, metabolizmu kisika i hranjivih tvari te autoregulaciji (98). Djelovanje na metabolizam mozga je supresija potrošnje kisika i hranjivih tvari putem GABA aktivnosti (inhalacijski anestetici, propofol, barbiturati) ili inhibicijom glutamatnih NMDA receptora (ketamin). Većina intravenskih anestetika smanjuje protok krvi kroz mozak, dok ga inhalacijski anestetici povećavaju. Utjecaj na autoregulaciju je nejasan i nedovoljno istražen u kliničkim studijama.

Na temelju pretkliničke literature (*in vitro* i *in vivo* istraživanja na glodavcima), predloženi su potencijalni mehanizmi neuroprotektivnog djelovanja – smanjenje ekscitotoksičnosti glutamata, sprječavanje apoptoze i upalnih procesa, modulacija ionskih kanala, očuvanje krvno-moždane barijere, usporenje metabolizma i mnogi drugi (99). Prema meta-analizi eksperimentalnih modela

moždanog udara na životinjama (100), uporaba anestetika značajno je smanjila ozljedu mozga. Međutim, pozitivni rezultati zabilježeni su samo na mladim životinjama muškog spola, ali ne i kod životinja ženskog spola te onih s komorbiditetima.

Tiopental i ostali barbiturati djeluju protektivno na mozak usporavanjem električne aktivnosti mozga te smanjenjem metaboličkih potreba i potrošnje kisika, putem produljenog otvaranja GABA<sub>A</sub> kloridnog kanala. Naime, barbiturati vazokonstrikcijom smanjuju i moždani protok proporcionalno sa smanjenjem metaboličke aktivnosti, tako da je dovoljan metabolizam moguć s održanim perfuzijskim tlakom mozga. Nadalje, barbiturati posjeduju antikonvulzivna svojstva i potencijalno štite od nakupljanja slobodnih radikala, no ne smatraju se idealnim zaštitnim sredstvom. Razlog tome je produljeno buđenje iz anestezije, potreba za inotropima radi smanjenja arterijskog tlaka i udarnog volumena te smanjenje moždanog protoka i intrakranijalnog tlaka (11) snažnom vazokonstrikcijom moždanih krvnih žila.

Propofol je kratkodjelujući intravenski anestetik bez jačih nuspojava nakon buđenja, djeluje inhibitorno na neurotransmisiju putem GABA<sub>A</sub> i drugih receptora, te posjeduje antipruritička i antiemetička svojstva. Propofol smanjuje moždani protok, intrakranijalni tlak i metaboličke potrebe mozga, a u pretkliničkim istraživanjima pokazao se djelotvoran u prevenciji razvoja ishemije mozga putem ublažavanja oksidativnog stresa, sprječavanja apoptoze te imunomodulacijskih svojstava (101). Nedostaje kliničkih istraživanja koja potvrđuju neuroprotektivna svojstva propofola tijekom kardiokirurških zahvata.

Ketamin je jedini intravenski anestetik koji dilatira moždane krvne žile i povećava moždani protok. Na kardiovaskularni sustav djeluje putem centralne simpatičke stimulacije te povisuje sistemski arterijski tlak, frekvenciju srca i udarni volumen. Na mozak djeluje preko inhibicije glutamatnih NMDA receptora pojedinih dijelova mozga, dok neke regije ostaju aktivne (limbički i retikularni aktivacijski sustav), ali ukupni metabolizam se ne mijenja (1). Takvo stanje uzrokuje disocijativnu anesteziju, u kojoj se pacijent doima budan (otvaranje očiju, gutanje) no nema osjeta dodira ni boli. Nepoželjne nuspojave su halucinacije i uznemirujući snovi kod pacijenata tijekom buđenja iz anestezije. Pretklinička istraživanja pokazala su neuroprotektivna svojstva ketamina te predložila nekoliko mehanizama djelovanja (smanjenje ekscitotoksičnosti i apoptoze, imunomodulacija, prevencija mikrotromboze) (102). Veliko randomizirano kliničko istraživanje (PODCAST) nije utvrdilo razliku u incidenciji postoperativnog delirija između pacijenata koji su primali subanestetičke doze ketamina i placebo skupine, no uočen je porast halucinacija i uznemirujućih snova s višom dozom ketamina (103). Nedavna meta-analiza također nije pokazala zaštitni

učinak ketamina na pojavu postoperativnog delirija, ali bolus ketamina pri uvođenju u anesteziju doveo je do smanjenja rizika od postoperativnog kognitivnog poremećaja za 65% (104).

Inhalacijski anestetici (izofluran, desfluran i sevofluran) djeluju putem složenih mehanizama, koji uključuju modulaciju kalcijevih, kalijevih i natrijevih ionskih kanala te staničnih membranskih proteina (1). Ovisno o dozi, svi inhalacijski anestetici utišavaju električnu aktivnost mozga i usporavaju metabolizam. Smanjenjem perifernog vaskularnog otpora u mozgu uzrokuju poremećaj autoregulacije pri visokim dozama, te povećavaju intrakranijalni tlak i protok kroz sve dijelove mozga. Istovremenim djelovanjem i na smanjenje metaboličke potrošnje kisika (CMRO<sub>2</sub>), ne dolazi do daljnjeg povećanja moždanog protoka u svrhu održavanja metabolizma. Nadalje, moždane krvne žile ostaju reaktivne na promjene u PaCO<sub>2</sub> tijekom anestezije, stoga se intrakranijalni tlak može sniziti hiperventilacijom i posljedičnom vazokonstrikcijom (12). Istovremena hiperventilacija s primjenom inhalacijskog anestetika može spriječiti porast volumena i moždanog protoka. Smanjenje metaboličkih potreba s povećanjem moždanog protoka smatra se blagotvornim uslijed globalne ishemije mozga. Međutim, povećanje krvne opskrbe drugih dijelova mozga uslijed fokalne ishemije može dovesti do redistribucije krvi iz ishemijskog područja (fenomen krađe krvi) (1). Inhalacijski anestetici utječu i na dinamiku cerebrospinalne tekućine, stimuliranjem pojačanog stvaranja ili apsorpcije.

Novija istraživanja pokazala su obećavajuća svojstva pojedinih anestetika u zaštiti mozga prije (prekondicioniranje) i poslije (postkondicioniranje) ishemijske ozljede (105). Ishemijsko prekondicioniranje pojava je gdje tkivo mozga nakon inducirane kratkotrajne ishemije, postaje otpornije na nadolazeću veću ili dugotrajniju ishemiju. Izlaganje inhalacijskim anestheticima može potaknuti sličan učinak, odnosno povećati toleranciju živčanih stanica mozga na hipoksiju (105).

### *6.2.2. Drugi lijekovi*

Smatra se da prolazak krvi kroz uređaj za izvantjelesni krvotok tijekom operacije srca potiče sistemski upalni odgovor u tijelu (44) i čini mozak podložnim postoperativnim posljedicama. Poznato je da glukokortikoidi djelotvorno umanjuju upalni odgovor organizma, stoga su intenzivno istraživani kao zaštita anesteziranom mozgu prilikom operacije s izvantjelesnim krvotokom. Novije multicentrične randomizirane kliničke studije pokazale su da visoke doze metilprednizolona tijekom operacije ne utječu ni na neurološke posljedice, niti na mortalitet i morbiditet nakon velikih srčanih operacija s izvantjelesnim krvotokom (106,107).

Deksmedetomidin je selektivni agonist  $\alpha_2$ -adrenergičkih receptora sa sedativnim, anksiolitičkim i analgetskim svojstvima i s minimalnom depresijom disanja te se koristi za sedaciju intubiranih

odraslih bolesnika u jedinici intenzivne medicine ili prije postupaka za koje je potrebna svjesna sedacija (108,109). Nedavna meta-analiza (110), koja obuhvaća 11 randomiziranih kliničkih studija i 2890 pacijenata, utvrdila je smanjenu incidenciju postoperativnog delirija kod starijih pacijenata podvrgnutih nekardijalnoj operaciji, koji su primali deksmedetomidin. Međutim, lijek je također pokazao povećan rizik od intraoperativne hipotenzije i bradikardije. I nakon kardijalnih operacija, uočeno je da deksmedetomidin može smanjiti incidenciju, odgoditi početak te skratiti trajanje delirija u odnosu na propofol (111).

Magnezijev sulfat djeluje preko inhibicije NMDA receptora i smatrao se potencijalnim sredstvom za zaštitu mozga tijekom kardiokirurške anestezije (108). Nedavni podaci nisu ustanovili njegovu djelotvornost u ublažavanju posljedica ishemije mozga nakon moždanog udara (112) ni nakon velikih srčanih zahvata (113). No primjena magnezija nakon operacije srca može smanjiti učestalost postoperativne fibrilacije atrijske (114), koja je poznati rizični čimbenik za postoperativni moždani udar (57).

Vitamin D važan je steroidni hormon, koji prolazi krvno-moždanu barijeru i sudjeluje u razvoju i zaštiti mozga, neurotransmisiji, imunomodulaciji te oblikuje mnoge moždane funkcije (114). Nedavne kohortne studije prepoznale su da nedostatak vitamina D utječe na razvoj delirija nakon aortokoronarnog premoštenja (116,117), no potrebna su veća istraživanja kako bi potvrdila njegovu primjenu u svrhu zaštite mozga kod osjetljivih skupina.

Alopurinol je inhibitor enzima ksantin oksidaze i sudjeluje u metabolizmu purina, blokirajući nastanak mokraćne kiseline. Mnoga pretklinička istraživanja su pokazala da alopurinol inhibira stvaranje slobodnih radikala, te na taj način štiti mozak od ishemije (11). Naime, smatra se da slobodni kisikovi radikali igraju ulogu u reperfuzijskoj ozljedi mozga. Na mišjim modelima ishemijske ozljede mozga, Zhang i suradnici (118) uočili su da alopurinol može značajno smanjiti histološki volumen mikroinfarkta i djelovati protuupalno. Međutim, nedovoljno je kliničkih istraživanja koja mogu potvrditi zaštitni učinak alopurinola na ljudski mozak tijekom kardiokirurške anestezije.

## 7. BUDUĆNOST ZAŠTITE MOZGA U KARDIOKIRURŠKOJ ANESTEZIJI

Neurološke posljedice nakon operativnih zahvata vrlo su česte i zanemarivane, a povezane su s brojnim komplikacijama, duljim boravkom u jedinici intenzivne medicine i povećanim mortalitetom zahvaćenih pacijenata. Strategije ublažavanja neuroloških posljedica nakon operacije intenzivno se proučavaju i razvijaju iz godine u godinu. Uvođenje metoda zaštite i nadzora mozga prije, tijekom i nakon zahvata pokazalo se korisnim u smanjenju incidencije postoperativnog moždanog udara, delirija te kognitivnog poremećaja. Suradnjom anesteziologa, internista, neurologa i kirurga, moći će se identificirati pacijenti pod visokim rizikom za ozljedu mozga te razviti smjernice za njihovo sveobuhvatno zbrinjavanje.

### 7.1. Preoperativne metode

Prvi korak svakako je identifikacija pacijenata visokog i niskog rizika za moždanu ozljedu tijekom operacije. Prepoznato je nekoliko konstitucijskih čimbenika rizika za razvoj neuroloških komplikacija, koji obuhvaćaju dob, diabetes mellitus, prethodnu cerebrovaskularnu bolest, hipertenziju, preoperativni kognitivni poremećaj, fibrilaciju atriya, konzumaciju alkohola itd. (33) Procjena i prepoznavanje visokorizičnih pacijenata omogućuju liječenje komorbiditeta i korekciju fizioloških parametara u sklopu planiranja operacije srca, da bi se umanjio rizik peri- i postoperativnih komplikacija. Isto tako, moguća je prilagodba anestezije i tehnike operativnog zahvata za zaštitu mozga od hipotenzije i embolije. Budući da razni krvni testovi i slikovne pretrage služe za preoperativnu procjenu funkcije drugih organa, O'Brien i suradnici (119) napominju da bi se i kognitivni testovi trebali rutinski koristiti u procjeni funkcije mozga visokorizičnih pacijenata.

### 7.2. Intraoperativne metode

Intraoperativne strategije za smanjenje rizika od moždane ozljede obuhvaćaju kirurške tehnike za izbjegavanje embolije te metode nadzora moždane aktivnosti, dubine anestezije, perfuzije i oksigenacije mozga. Embolija je najčešće uzrokovana stezanjem i manipulacijom uzlazne aorte tijekom postavljanja aortne kanile izvantjelesnog krvotoka, što može rezultirati pucanjem i odvajanjem aterosklerotskog plaka od stijenke krvne žile. Uvođenje epiaortnog ultrazvuka u rutinsku primjenu olakšalo bi procjenu smještaja plakova na uzlaznoj aorti te pomoglo pri odabiru mjesta stezanja i kanilacije (96). Potpuno izbjegavanje manipulacije uzlazne aorte i izvantjelesnog krvotoka omogućeno je aortnom „no-touch“ tehnikom aortokoronarnog premoštenja. anOPCABG tehnika pokazala se učinkovitom u smanjenju incidencije postoperativnog moždanog udara i



preporučena je kod zbrinjavanja pacijenata s visokim rizikom od neuroloških komplikacija (50). Transkranijski dopler neinvazivna je i efikasna metoda moždanog nadzora, te je osobito korisna u detekciji embolije.

Duljina izlaganja anesteziji i operaciji također se povezuje s povećanim rizikom od postoperativnih neuroloških komplikacija te je preporučljivo skratiti vrijeme zahvata kad god je to moguće (118). Ispostavilo se da su stariji pacijenti skloniji jačoj supresiji mozga pri nižoj dozi anestetika te postoperativnim neurološkim posljedicama (36). Nadzor dubine anestezije putem BIS monitora kod takvih bi pacijenata mogao koristiti za adekvatno održavanje hipnoze i izbjegavanje prejake supresije moždane aktivnosti (72). Cerebralna oksimetrija mjerena metodom bliske infracrvene spektroskopije (NIRS) najviše se koristi u nadzoru mozga tijekom kardiokirurških operacija. Kontinuiranim praćenjem rScO<sub>2</sub> tijekom operacije i intervencijskim protokolom moguće je djelovati na kritičan pad saturacije, što se pokazalo korisnim u smanjivanju neuroloških komplikacija u nekim istraživanjima (65). Kod visokorizičnih pacijenata može doći do poremećaja autoregulacije moždanih krvnih žila tijekom anestezije i operacije, što umanjuje sposobnost održavanja adekvatnog protoka i čini ih podložnijima ishemijskoj ozljedi mozga. Upotreba intraoperativnog nadzora moždane autoregulacije putem TCD ili NIRS monitora, mogla bi prepoznati osjetljive pacijente i spriječiti hipoperfuziju mozga. Nadalje, kontrola temperature i acido-baznog statusa te strategija očuvanja krvi jednako su važne u zaštiti anesteziranog mozga pri kardiokirurškim operacijama.

### 7.3. Postoperativne metode

Uz intenzivni nadzor vitalnih funkcija i kontrolu boli, u ranom postoperativnom razdoblju važno je obratiti pozornost i na pojavu neuroloških komplikacija kod pacijenata podvrgnutih kardiokirurškoj anesteziji i operaciji. Suptilni simptomi pomutnje svijesti i kognitivnog propadanja često se zanemaruju ili ostanu nezamijećeni (119). Postoperativni delirij dijagnosticira se klinički putem DSM-5 ili drugih kriterija, a za dijagnozu postoperativnog kognitivnog poremećaja potreban je niz neuropsihometrijskih testova prije i nakon operacije, koji ispituju pojedine kognitivne funkcije.

## 8. ZAKLJUČAK

S napretkom medicine i starenjem stanovništva, kardiokirurškim zahvatima podvrgnuti su sve stariji pacijenti s brojnim komorbiditetima i rizicima za postoperativnu ozljedu mozga. Probir visokorizičnih pacijenata, te liječenje komorbiditeta i korekcija fizioloških parametara mogli bi umanjiti rizik komplikacija tijekom i nakon operacije. Neurološke komplikacije česte su nakon kardiokirurških operacija, no na njih se može utjecati adekvatnim nadzorom i zaštitom mozga tijekom anestezije. Uređaji za intraoperativni nadzor mozga neinvazivni su i jednostavni za korištenje. Nadzor uključuje mjerenje električne aktivnosti mozga, moždanog protoka ili oksigenacije u realnom vremenu. Razvojem multimodalnog nadzora mozga, bilo bi moguće integrirati prednosti svih pojedinih metoda nadzora te osigurati usporedni nadzor oksigenacije, hemodinamike i elektrofiziologije mozga. Intraoperativna zaštita mozga obuhvaća hipotermiju, održavanje acido-bazne ravnoteže, oksigenacije i perfuzijskog tlaka mozga. Primjena epiaortnog ultrazvuka i izbjegavanje manipulacije uzlaznom aortom smanjuje rizik od embolije i moždanog udara, te bi se trebalo uvesti u rutinsku upotrebu. Pokazalo se da anestetici posjeduju razna neuroprotektivna svojstva - djeluju na metabolizam mozga putem supresije potrošnje kisika i hranjivih tvari, smanjuju ekscitotoksičnost glutamata, sprječavaju apoptozu i upalne procese, moduliraju ionske kanale itd. S druge strane, određeni anestetici smanjuju moždani protok te mogu poremetiti autoregulaciju, što može uzrokovati hipoperfuziju mozga. Mnogi drugi lijekovi pokazali su neuroprotektivna svojstva u pretkliničkim istraživanjima, no to je potrebno potvrditi i u kliničkim uvjetima.

## 9. ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru dr. sc. Željku Čolaku na uloženom vremenu, trudu te savjetima tijekom pisanja ovog rada. Posebna zahvala ide mojoj obitelji i Filipu, za ljubav i podršku tijekom cijelog studija.

## 10. LITERATURA

1. Butterworth J, Mackey D, Wasnick J, Morgan G MM. Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2013.
2. Meng L, Hou W, Chui J, Han R, Gelb AW. Cardiac Output and Cerebral Blood Flow. *Anesthesiology* 2015;123(5):1198–208.
3. Donnelly J, Budohoski KP, Smielewski P, Czosnyka M. Regulation of the cerebral circulation: Bedside assessment and clinical implications. *Crit Care* 2016;20(1):1–17.
4. Donnelly J, Aries MJ, Czosnyka M. Further understanding of cerebral autoregulation at the bedside: possible implications for future therapy. *Expert Rev Neurother* 2015;15(2):169–85.
5. Scheeren TWL, Saugel B. Journal of clinical monitoring and computing 2016 end of year summary: monitoring cerebral oxygenation and autoregulation. *J Clin Monit Comput* 2017;31(2):241–6.
6. Hori D, Max L, Laflam A, Brown C, Neufeld KJ, Adachi H, et al. Blood Pressure Deviations from Optimal Mean Arterial Pressure during Cardiac Surgery Measured with a Novel Monitor of Cerebral Blood Flow and Risk for Perioperative Delirium: A Pilot Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30(3):606–12.
7. Caldas JR, Haunton VJ, Panerai RB, Hajjar LA, Robinson TG. Cerebral autoregulation in cardiopulmonary bypass surgery: A systematic review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018;26(3):494–503.
8. Chan B, Aneman A. A prospective, observational study of cerebrovascular autoregulation and its association with delirium following cardiac surgery. *Anaesthesia* 2019;74(1):33–44.
9. Brown CH, Neufeld KJ, Tian J, Probert J, LaFlam A, Max L, et al. Effect of Targeting Mean Arterial Pressure During Cardiopulmonary Bypass by Monitoring Cerebral Autoregulation on Postsurgical Delirium Among Older Patients. *JAMA Surg* 2019;154(9):819.
10. Hori D, Ono M, Rappold TE, Conte J V., Shah AS, Cameron DE, et al. Hypotension After Cardiac Operations Based on Autoregulation Monitoring Leads to Brain Cellular Injury. *Ann Thorac Surg* 2015;100(2):487–93.

11. Bonser RS, Pagano D, Haverich A. Brain protection in cardiac surgery. London: Springer; 2011.
12. Kaplan J, Augoustides J, Manecke G, Maus T RD. Kaplan's cardiac anesthesia: in cardiac and noncardiac surgery. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
13. Filardo G, Damiano RJ, Ailawadi G, Thourani VH, Pollock BD, Sass DM, et al. Epidemiology of new-onset atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *Heart* 2018;104(12):985–92.
14. Hammon JW. Brain protection during cardiac surgery: Circa 2012. *J Extra Corpor Technol* 2013;45(2):116–21.
15. Gaudino M, Rahouma M, Di Mauro M, Yanagawa B, Abouarab A, Demetres M, et al. Early versus delayed stroke after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2019;8(13):e012447.
16. Mao Z, Zhong X, Yin J, Zhao Z, Hu X, Hackett ML. Predictors associated with stroke after coronary artery bypass grafting: A systematic review. *J Neurol Sci* 2015;357(1–2):1–7.
17. Biancari F, Tauriainen T, Perrotti A, Dalén M, Faggian G, Franzese I, et al. Bleeding, transfusion and the risk of stroke after coronary surgery: A prospective cohort study of 2357 patients. *Int J Surg* 2016;32:50–7.
18. Massaro A, Messé SR, Acker MA, Kasner SE, Torres J, Fanning M, Giovannetti T, Ratcliffe SJ, Bilello M, Szeto WY, Bavaria JE, Mohler ER 3rd FT. Pathogenesis and Risk Factors for Cerebral Infarct After Surgical Aortic Valve Replacement. *Stroke* 2016;47(8):2130–2.
19. Oi K, Arai H. Stroke associated with coronary artery bypass grafting. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015;63(9):487–95.
20. EDA and ADS. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer (European Delirium Association and American Delirium Society). *BMC Med* 2014;12(1):141.
21. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34(4):192–214.
22. Kumar A, Jayant A, Arya V, Magoon R, Sharma R. Delirium after cardiac surgery: A pilot

- study from a single tertiary referral center. *Ann Card Anaesth* 2017;20(1):76–82.
23. Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS, et al. Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery-20181. *J Alzheimers Dis* 2018;66(1):1–10.
  24. Sauër AC, Veldhuijzen DS, Ottens TH, Slooter AJC, Kalkman CJ, Van Dijk D. Association between delirium and cognitive change after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2017;119(2):308–15.
  25. Inouye SK, Marcantonio ER, Kosar CM, Tommet D, Schmitt EM, Trivison TG, et al. The short-term and long-term relationship between delirium and cognitive trajectory in older surgical patients. *Alzheimer's Dement* 2016;12(7):766–75.
  26. Salluh JIF, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:1–10.
  27. Brown CH, Laflam A, Max L, Lyman D, Neufeld KJ, Tian J, et al. The Impact of Delirium after Cardiac Surgical Procedures on Postoperative Resource Use. *Ann Thorac Surg* 2016;101(5):1663–9.
  28. Brown CH, Probert J, Healy R, Parish M, Nomura Y, Yamaguchi A, et al. Cognitive Decline after Delirium in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Anesthesiology* 2018;129(3):406–16.
  29. Evered LA, Silbert BS, Scott DA, Maruff P, Ames D. Prevalence of Dementia 7.5 Years after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Anesthesiology* 2016;125(1):62–71.
  30. Berger M, Nadler JW, Browndyke J, Terrando N, Ponnusamy V, Cohen HJ, et al. Postoperative Cognitive Dysfunction. Minding the Gaps in Our Knowledge of a Common Postoperative Complication in the Elderly. *Anesthesiol Clin* 2015;33(3):517–50.
  31. Culley DJ, Crosby G. Dementia after Cardiac Surgery: Is It the Procedure or the Patient? *Anesthesiology* 2016;125(1):14–6.
  32. Zhang W ying, Wu WL, Gu JJ, Sun Y, Ye XF, Qiu WJ, et al. Risk factors for postoperative delirium in patients after coronary artery bypass grafting: A prospective cohort study. *J Crit Care* 2015;30(3):606–12.
  33. Kotfis K, Szylińska A, Listewnik M, Strzelbicka M, Brykczyński M, Rotter I, et al. Early

- delirium after cardiac surgery: An analysis of incidence and risk factors in elderly ( $\geq 65$  years) and very elderly ( $\geq 80$  years) patients. *Clin Interv Aging* 2018;13:1061–70.
34. Imasaka KI, Tayama E, Morita S, Tomita Y. Neurological outcome and efficacy of intensive craniocervical screening for elective cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018;26(2):216–23.
  35. Kinnunen EM, Juvonen T, Biancari F. Use of Blood Products and Diseased Ascending Aorta Are Determinants of Stroke after Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29(5):1180–6.
  36. Purdon PL, Pavone KJ, Akeju O, Smith AC, Sampson AL, Lee J, et al. The Ageing Brain : Age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevo flurane general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2015;115(1):46–57.
  37. Momeni M, Meyer S, Docquier MA, Lemaire G, Kahn D, Khalifa C, et al. Predicting postoperative delirium and postoperative cognitive decline with combined intraoperative electroencephalogram monitoring and cerebral near-infrared spectroscopy in patients undergoing cardiac interventions. *J Clin Monit Comput* 2019;33(6):999–1009.
  38. Fong TG, Hshieh TT, Wong B, Tommet D, Jones RN, Schmitt EM, et al. Neuropsychological profiles of an elderly cohort undergoing elective surgery and the relationship between cognitive performance and delirium. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(5):977–82.
  39. Oldham MA, Hawkins KA, Yuh DD, Dewar ML, Darr UM, Lysy T, et al. Cognitive and functional status predictors of delirium and delirium severity after coronary artery bypass graft surgery: An interim analysis of the Neuropsychiatric Outcomes After Heart Surgery study. *Int Psychogeriatrics* 2015;27(12):1929–38.
  40. Sprung J, Roberts RO, Weingarten TN, Nunes Cavalcante A, Knopman DS, Petersen RC, et al. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment. *Br J Anaesth* 2017;119(2):316–23.
  41. Godoy LC, Tavares CAM, Farkouh ME. Weighing Coronary Revascularization Options in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes* 2020;44(1):78–85.
  42. Nyström T, Holzmann MJ, Sartipy U. Long-term risk of stroke in patients with type 1 and type 2 diabetes following coronary artery bypass grafting. *J Am Heart Assoc* 2015;4(11).

43. Masabni K, Raza S, Blackstone EH, Gornik HL, Sabik JF. Does preoperative carotid stenosis screening reduce perioperative stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149(5):1253–60.
44. Squicciarro E, Labriola C, Malvindi PG, Margari V, Guida P, Visicchio G, et al. Prevalence and Clinical Impact of Systemic Inflammatory Reaction After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33(6):1682–90.
45. Deppe AC, Arbash W, Kuhn EW, Slottosch I, Scherner M, Liakopoulos OJ, et al. Current evidence of coronary artery bypass grafting off-pump versus on-pump: A systematic review with meta-analysis of over 16 900 patients investigated in randomized controlled trials. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2016;49(4):1031–41.
46. Kowalewski M, Pawliszak W, Malvindi PG, Boksanski MP, Perlinski D, Raffa GM, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting improves short-term outcomes in high-risk patients compared with on-pump coronary artery bypass grafting: Meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151(1):60-77.e58.
47. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, et al. Five-year outcomes after off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting. *N Engl J Med* 2016;375(24):2359–68.
48. Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, Collins JF, Baltz JH, Quin JA, et al. Five-year outcomes after on-pump and off-pump coronary-artery bypass. *N Engl J Med* 2017;377(7):623–32.
49. Smart NA, Dieberg G, King N. Long-Term Outcomes of On- Versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(9):983–91.
50. Zhao DF, Edelman JJ, Seco M, Bannon PG, Wilson MK, Byrom MJ, et al. Coronary Artery Bypass Grafting With and Without Manipulation of the Ascending Aorta: A Network Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(8):924–36.
51. Moss E, Puskas JD, Thourani VH, Kilgo P, Chen EP, Leshnower BG, et al. Avoiding aortic clamping during coronary artery bypass grafting reduces postoperative stroke. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149(1):175–80.
52. O’Neal JB, Billings FT, Liu X, Shotwell MS, Liang Y, Shah AS, et al. Risk factors for delirium after cardiac surgery: a historical cohort study outlining the influence of cardiopulmonary bypass. *Can J Anesth* 2017;64(11).



53. Whitlock EL, Kim H, Auerbach AD. Harms associated with single unit perioperative transfusion: Retrospective population based analysis. *BMJ* 2015;350:3037.
54. Mariscalco G, Biancari F, Juvonen T, Zanobini M, Cottini M, Banach M, et al. Red blood cell transfusion is a determinant of neurological complications after cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;20(2):166–71.
55. Rudiger A, Begdeda H, Babic D, Krüger B, Seifert B, Schubert M, et al. Intra-operative events during cardiac surgery are risk factors for the development of delirium in the ICU. *Crit Care* 2016;20(1):1–8.
56. Lubitz SA, Yin X, Rienstra M, Schnabel RB, Walkey AJ, Magnani JW, et al. Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community the framingham heart study. *Circulation* 2015;131(19):1648–55.
57. Kosmidou I, Chen S, Kappetein AP, Serruys PW, Gersh BJ, Puskas JD, et al. New-Onset Atrial Fibrillation After PCI or CABG for Left Main Disease: The EXCEL Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(7):739–48.
58. Lewis C, Parulkar SD, Bebawy J, Sherwani S, Hogue CW. Cerebral Neuromonitoring During Cardiac Surgery: A Critical Appraisal With an Emphasis on Near-Infrared Spectroscopy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;32(5):2313–22.
59. Scheeren TWL, Kuizenga MH, Maurer H, Struys MMRF, Heringlake M. Electroencephalography and Brain Oxygenation Monitoring in the Perioperative Period. *Anesth Analg* 2019;128(2):265–77.
60. Anna K. Kowalczyk, Bradlee J. Bachar and HL. Neuromonitoring during adult cardiac surgery. *J Biomed Res* 2016;30(3):171–3.
61. Guarracino F, Baldassarri R, Zanatta P. Current Status of Neuromonitoring in Cardiac Surgery. *Curr Anesthesiol Rep* 2017;7(3):259–64.
62. Kobayashi K, Kitamura T, Kohira S, Torii S, Horai T, Hirata M, et al. Factors associated with a low initial cerebral oxygen saturation value in patients undergoing cardiac surgery. *J Artif Organs* 2017;20(2):110–6.
63. Deschamps A, Hall R, Grocott H, David Mazer C, Choi PT, Turgeon AF, et al. Cerebral oximetry monitoring to maintain normal cerebral oxygen saturation during high-risk cardiac surgery a randomized controlled feasibility trial. *Anesthesiology* 2016;124(4):826–36.

64. Subramanian B, Nyman C, Fritock M, Klinger RY, Sniecinski R, Roman P, et al. A multicenter pilot study assessing regional cerebral oxygen desaturation frequency during cardiopulmonary bypass and responsiveness to an intervention algorithm. *Anesth Analg* 2016;122(6):1786–93.
65. Colak Z, Borojevic M, Bogovic A, Ivancan V, Biocina B, Majeric-Kogler V. Influence of intraoperative cerebral oximetry monitoring on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery: A randomized, prospective study. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2015;47(3):447–54.
66. Lei L, Katznelson R, Fedorko L, Carroll J, Poonawala H, Machina M, et al. Cerebral oximetry and postoperative delirium after cardiac surgery: a randomised, controlled trial. *Anaesthesia* 2017;72(12):1456–66.
67. Rogers CA, Stoica S, Ellis L, Stokes EA, Wordsworth S, Dabner L, et al. Randomized trial of near-infrared spectroscopy for personalized optimization of cerebral tissue oxygenation during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2017;119(3):384–93.
68. Yu Y, Zhang K, Zhang L, Zong H, Meng L, Han R. Cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) for perioperative monitoring of brain oxygenation in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;(1).
69. Fahy BG, Chau DF. The Technology of Processed Electroencephalogram Monitoring Devices for Assessment of Depth of Anesthesia. *Anesth Analg* 2018;126(1):111–7.
70. Kabukcu HK, Sahin N, Ozkaloglu K, Golbasi I, Titz TA. Bispectral index monitoring in patients undergoing open heart surgery. *Brazilian J Cardiovasc Surg* 2016;31(2):178–82.
71. Fritz BA, Kalarickal PL, Maybrier HR, Muench MR, Dearth D, Chen Y, et al. Intraoperative Electroencephalogram Suppression Predicts Postoperative Delirium. *Anesth Analg* 2016;122(1):234–42.
72. Fritz BA, Maybrier HR, Avidan MS. Intraoperative electroencephalogram suppression at lower volatile anaesthetic concentrations predicts postoperative delirium occurring in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2018;121(1):241–8.
73. Zorrilla-Vaca A, Healy RJ, Wu CL, Grant MC. Relation between bispectral index measurements of anesthetic depth and postoperative mortality: a meta-analysis of observational studies. *Can J Anesth* 2017;64(6):597–607.

74. MacKenzie KK, Britt-Spells AM, Sands LP, Leung JM. Processed electroencephalogram monitoring and postoperative delirium a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2018;129(3):417–27.
75. Rasulo FA, Bertuetti R. Transcranial Doppler and Optic Nerve Sonography. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33:S38–52.
76. Hori D, Nomura Y, Ono M, Joshi B, Mandal K, Cameron D, et al. Optimal blood pressure during cardiopulmonary bypass defined by cerebral autoregulation monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154(5):1590-1598.e2.
77. Thudium M, Heinze I, Ellerkmann RK, Hilbert T. Cerebral function and perfusion during cardiopulmonary bypass: A plea for a multimodal monitoring approach. *Heart Surg Forum* 2018;21(1):E28–35.
78. Kirkman MA, Smith M. Multimodality Neuromonitoring. *Anesthesiol Clin* 2016;34(3):511–23.
79. Otto KA. Therapeutic hypothermia applicable to cardiac surgery. *Vet Anaesth Analg* 2015;42(6):559–69.
80. Linardi D, Faggian G, Rungatscher A. Temperature Management during Circulatory Arrest in Cardiac Surgery. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2016;6(1):9–16.
81. Chen EP, Leshnower BG. Temperature Management for Aortic Arch Surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;20(4):283–8.
82. Fan S, Li H, Wang D, Wu C, Pan Z, Li Y, et al. Effects of four major brain protection strategies during proximal aortic surgery: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Surg* 2019;63:8–15.
83. Wang T, Jackson DC. How and why pH changes with body temperature: The  $\alpha$ -stat hypothesis. *J Exp Biol* 2016;219(8):1090–2.
84. Li Z jun, Yin X mei, Ye J. Effects of pH management during deep hypothermic bypass on cerebral oxygenation: alpha-stat versus pH-stat. *J Zhejiang Univ Sci* 2004;5(10):1290–7.
85. Bergeron EJ, Mosca MS, Aftab M, Justison G, Reece TB. Neuroprotection Strategies in Aortic Surgery. *Cardiol Clin* 2017;35(3):453–65.
86. Wesselink EM, Kappen TH, Torn HM, Slooter AJC, van Klei WA. Intraoperative

- hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. *Br J Anaesth* 2018;121(4):706–21.
87. Vedel AG, Holmgaard F, Rasmussen LS, Langkilde A, Paulson OB, Lange T, et al. High-target versus low-target blood pressure management during cardiopulmonary bypass to prevent cerebral injury in cardiac surgery patients: A randomized controlled trial. *Circulation* 2018;137(17):1770–80.
  88. Holmgaard F, Vedel AG, Lange T, Nilsson JC, Ravn HB. Impact of 2 Distinct Levels of Mean Arterial Pressure on Near-Infrared Spectroscopy during Cardiac Surgery: Secondary Outcome from a Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg* 2019;128(6):1081–8.
  89. Hwang NC. Preventive Strategies for Minimizing Hemodilution in the Cardiac Surgery Patient during Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29(6):1663–71.
  90. Muraki R, Hiraoka A, Nagata K, Nakajima K, Oshita T, Arimichi M, et al. Novel method for estimating the total blood volume: The importance of adjustment using the ideal body weight and age for the accurate prediction of haemodilution during cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018;27(6):802–7.
  91. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;32(1):88–120.
  92. Goldberg JB, Shann KG, Fitzgerald D, Fuller J, Paugh TA, Dickinson TA, et al. The relationship between intra-operative transfusions and Nadir hematocrit on post-operative outcomes after cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol* 2016;48(4):188–93.
  93. Raphael J, Mazer CD, Subramani S, Schroeder A, Abdalla M, Ferreira R, et al. Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Improvement Advisory for Management of Perioperative Bleeding and Hemostasis in Cardiac Surgery Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33(11):2887–99.
  94. Saha S, Varghese S, Herr M, Leistner M, Ulrich C, Niehaus H, et al. Minimally invasive versus conventional extracorporeal circulation circuits in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a propensity-matched analysis. *Perfus (United Kingdom)* 2019;34(7):590–7.

95. Blaudszun G, Butchart A, Klein AA. Blood conservation in cardiac surgery. *Transfus Med* 2018;28(2):168–80.
96. Ikram A, Mohiuddin H, Zia A, Siddiqui HU, Javadikasgari H, Koprivanac M, et al. Does epiaortic ultrasound screening reduce perioperative stroke in patients undergoing coronary surgery? A topical review. *J Clin Neurosci* 2018;50:30–4.
97. Biancari F, Santini F, Tauriainen T, Bancone C, Ruggieri VG, Perrotti A, et al. Epiaortic Ultrasound to Prevent Stroke in Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 2020;109(1):294–301.
98. Hoffmann U, Sheng H, Ayata C, Warner DS. Anesthesia in Experimental Stroke Research. *Transl Stroke Res* 2016;7(5):358–67.
99. Wang H, Li P, Xu N, Zhu L, Cai M, Yu W, et al. Paradigms and mechanisms of inhalational anesthetics mediated neuroprotection against cerebral ischemic stroke. *Med Gas Res* 2016;6(4):194–205.
100. Archer DP, Walker AM, McCann SK, Moser JJ, Appireddy RM. Anesthetic Neuroprotection in Experimental Stroke in Rodents: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology* 2017;126(4):653–65.
101. Fan W, Zhu X, He H. Propofol: An anesthetic possessing neuroprotective effects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:1520–9.
102. Bell JD. In vogue: Ketamine for neuroprotection in acute neurologic injury. *Anesth Analg* 2017;124(4):1237–43.
103. Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah A Ben, Jacobsohn E, Vlisides PE, Pryor KO, et al. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet* 2017;390(10091):267–75.
104. Hovaguimian F, Tschopp C, Beck-Schimmer B, Puhan M. Intraoperative ketamine administration to prevent delirium or postoperative cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2018;62(9):1182–93.
105. Zwerus R, Absalom A. Update on anesthetic neuroprotection. *Curr Opin Anaesthesiol*

- 2015;28(4):424–30.
106. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J, et al. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386(10000):1243–53.
  107. Royse A, Vincent J, Sc M, Panjasawatwong K, Sessler DI. Impact of Methylprednisolone on Postoperative Quality of Recovery and Delirium in the Steroids in Cardiac Surgery Trial: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Substudy. *Anesthesiology* 2017;126:223–33.
  108. Torres J, Ishida K. Neuroprotection After Major Cardiovascular Surgery. *Curr Treat Options Neurol* 2015;17(7).
  109. Su X, Meng ZT, Wu XH, Cui F, Li HL, Wang DX, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;388(10054):1893–902.
  110. Pan H, Liu C, Ma X, Xu Y, Zhang M, Wang Y. Perioperative dexmedetomidine reduces delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Can J Anesth* 2019;66(12):1489–500.
  111. Djaiani G, Silverton N, Fedorko L, Carroll J, Styra R, Rao V, et al. Dexmedetomidine versus Propofol Sedation Reduces Delirium after Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 2016;124(2):362–8.
  112. Saver JL, Starkman S, Eckstein M, Stratton SJ, Pratt FD, Hamilton S, et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. *N Engl J Med* 2015;372(6):528–36.
  113. Pearce A, Lockwood C, Van Den Heuvel C, Pearce J. The use of therapeutic magnesium for neuroprotection during global cerebral ischemia associated with cardiac arrest and cardiac surgery in adults: A systematic review. *JB I Database Syst Rev Implement Reports* 2017;15(1):86–118.
  114. Fairley JL, Zhang L, Glassford NJ, Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis focusing on arrhythmia prevention. *J Crit Care* 2017;42:69–77.
  115. Cui X, Gooch H, Petty A, McGrath JJ, Eyles D. Vitamin D and the brain: Genomic and non-

- genomic actions. *Mol Cell Endocrinol* 2017;453:131–43.
116. Velayati A, Shariatpanahi MV, Dehghan S, Zayeri F, Shariatpanahi ZV. Vitamin D and postoperative delirium after coronary artery bypass grafting: A prospective cohort study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020;34(7):1774–9.
  117. Tumer NB, Tekeli Kunt A, Gunaydin S, Ozisik K. Preoperative Vitamin D Level is Associated with Postoperative Delirium After Cardiac Surgery in Patients Over 65 Years of Age. *Heart Surg Forum* 2020;23(3):E264–9.
  118. Zhang Q, Lan Y, He XF, Luo CM, Wang QM, Liang FY, et al. Allopurinol protects against ischemic insults in a mouse model of cortical microinfarction. *Brain Res* 2015;1622:361–7.
  119. O'Brien H, Mohan H, Hare CO, Reynolds JV, Kenny RA. Mind over matter? The hidden epidemic of cognitive dysfunction in the older surgical patient. *Ann Surg* 2017;265(4):677–91.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu 5. veljače 1996. godine. Nakon završene osnovne škole, 2009. godine upisala sam prirodoslovno-matematičku gimnaziju (V. gimnazija Zagreb), a godinu kasnije i Školu suvremenog plesa „Ana Maletić“ te obje završila s odličnim uspjehom. Od 2014. godine studiram na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Tijekom studija, radila sam dvije godine kao demonstrator na predmetu Anatomija, te godinu dana na predmetu Klinička propedeutika i predmetu Kirurgija.