

Zaburzenia neuropsychologiczne u pacjentów po kardiogenym niedotlenieniu mózgu

Neuropsychological deficits in patients with cardiogenic cerebral hypoxia

Ewa Krzyżanowska, Andrzej Friedman

Klinika Neurologii, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2012; 7, 1: 26–34

Adres do korespondencji:

lek. Ewa Krzyżanowska
Klinika Neurologii, Wydział Nauki o Zdrowiu
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Kondratowicza 8, 03-242 Warszawa
tel./faks +48 22 326 58 15
e-mail: ewa.maria.krzyzanowska@gmail.com,
ewakrzyzanowska@op.pl

Streszczenie

Zarówno długotrwałe niedokrwienie mózgu, które towarzyszy zatrzymaniu krążenia, jak i krótkotrwałe, występujące w trakcie zabiegów kardiologicznych oraz implantacji wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora (*implantable cardioverter-defibrillator* – ICD), może spowodować występowanie zaburzeń neurologicznych oraz deficytów neuropsychologicznych. Celem pracy jest omówienie wpływu kardiogenego niedotlenienia ośrodkowego układu nerwowego na występowanie zaburzeń funkcji poznawczych. Szczególną uwagę poświęcono krótkiemu zatrzymaniu krążenia w przebiegu migotania komór u pacjentów z wszczepionym ICD. Po nagłym zatrzymaniu krążenia u większości chorych występują różnorodne objawy neurologiczne. Połowa osób po przebytym nagłym zatrzymaniu krążenia, które zostały wypisane ze szpitala, ma ciężkie deficyty neurologiczne. U pozostałych pacjentów najczęściej występują zaburzenia pamięci, rzadziej zaburzenia uwagi i funkcji wykonawczych. Po zabiegach kardiologicznych wykazano występowanie deficytów poznawczych we wczesnym okresie pooperacyjnym. Według najnowszych badań zaburzenia funkcji poznawczych po kilkuletniej obserwacji są porównywalne w grupie po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (*coronary artery bypass grafting* – CABG) i w grupie osób z podobnie nasiloną chorobą wieńcową, niepoddanych takiej operacji. Dotychczasowe wyniki badań dotyczące zaburzeń neuropsychologicznych występujących po wszczepieniu ICD są sprzeczne. Niektóre z nich opisują deficyty poznawcze w zakresie pamięci krótkotrwałej, uwagi oraz funkcji wykonawczych. W innych badaniach nie stwierdzono występowania takich odchyleń. Zagadnienie to jest istotne również ze względu na brak wystarczającej liczby publikacji dotyczących korelacji pomiędzy liczbą wyładowań ICD w codziennym życiu a deficytami poznawczymi. W artykule opisano również trudności metodologiczne, które pojawiają się w badaniach na temat zaburzeń neuropsychologicznych po kardiogenym niedotlenieniu mózgu.

Słowa kluczowe: zaburzenia neuropsychologiczne, zatrzymanie krążenia, wszczepialny kardiowerter-defibrylator.

Abstract

After long lasting cerebral ischaemia during cardiac arrest and even after short periods of cerebral hypoxia during cardiac surgery and implantation of a cardiac-defibrillator (ICD), both neurological and neuropsychological disorders can occur. The aim of this article was to present the effect of cardiogenic hypoxia of the central nervous system on the occurrence of cognitive impairment. Particular attention was paid to the short course of cardiac arrest during ventricular fibrillation in patients with ICD. After cardiac arrest the majority of patients have various neurological symptoms. Half of those patients who have been discharged from hospital has severe neurological deficits. Among the others the most common neuropsychological disorder is memory impairment and less common are attention and executive function deficits. After cardiac surgery neuropsychological deficits occur in the early postoperative period. According to recent studies, after several years of observation cognitive dysfunctions are comparable in the group after coronary artery bypass grafting (CABG) and in the group with similarly severe coronary artery disease not undergoing the operation. Previous results of studies of neuropsychological impairments after ICD implantation were contradictory. Some of them showed cognitive deficits such as impaired short-term memory, attention and executive functions. Other studies however did not confirm occurrence of such impairments. This issue is important also because of the lack of a sufficient number of publications on the correlation between numbers of defibrillations in everyday life and cognitive deficits. In this article methodological difficulties of studies considering neuropsychological impairments after cardiogenic cerebral hypoxia are also described.

Key words: neuropsychological deficits, cardiac arrest, implantable cardioverter-defibrillator.

Wstęp

Zarówno w trakcie nagłego zatrzymania krążenia, jak i podczas zabiegów kardiochirurgicznych i implantacji wszczepialnego kardiovertera-defibrylatora (*implantable cardioverter-defibrillator* – ICD) dochodzi do przejściowego niedokrwienia mózgu, co może skutkować wystąpieniem zaburzeń neurologicznych oraz deficytów neuropsychologicznych. Poszukuje się czynników ryzyka rozwoju tych zaburzeń.

Patofizjologia uszkodzenia mózgu w zatrzymaniu krążenia

Podstawową przyczyną uszkodzenia mózgu jest jego niedokrwienie. Po ok. 2 minutach zatrzymania krążenia stężenie tlenu w tkankach mózgu spada do zera (Schneider 2009). W tym czasie dochodzi do kumulacji szkodliwych metabolitów, takich jak adenozyina i kwas mlekowy, które powodują uszkodzenie homeostazy wewnątrzkomórkowej i kumulację jonów wapnia. Właśnie przeładowanie komórki jonami wapnia stanowi kluczowy moment w ich uszkodzeniu (Kristián 1998). W czasie trwania niedokrwienia dochodzi do uszkodzenia komórek w coraz to nowych rejonach mózgu. Przywrócenie krążenia, poprzez resuscytację krążeniowo-oddechową (*cardiopulmonary resuscitation* – CPR) lub spontaniczny powrót krążenia, hamuje degenerację neuronów, lecz niekoniecznie przywraca ich funkcje. Podczas reperfuzji dochodzi do wytworzenia się dużej ilości wolnych rodników, które powodują postępujące niszczenie komórek. Dopiero aktywacja genów wczesnej odpowiedzi komórkowej (*immediate early genes*) uruchamia w jednych komórkach mechanizmy naprawcze, a w innych – mechanizmy apoptotyczne (Böttiger i wsp. 1998). Te ostatnie są najbardziej widoczne w rejonach mózgu wrażliwych na niedotlenienie, czyli część CA-1 hipokampa, jądra siatkowate wzgórza oraz obszarów kory mózgowej (badania na szczurach; Dave i wsp. 2004; Böttiger i wsp. 1998). W badaniach nad zatrzymaniem krążenia u ludzi stwierdzano dodatnią korelację uogólnionej atrofii mózgu (wyrażanej jako indeks komorowy w badaniu tomografii komputerowej) z następczymi deficytami poznawczymi, niż zaniku określonych regionów mózgu (Nunes i wsp. 2003).

Oprócz skutków na poziomie komórkowym dochodzi również do zaburzenia mechanizmów regulacji krążenia krwi wewnątrz mózgu. Po przywróceniu krążenia dochodzi do dysfunkcji

naczyń wewnątrzmożgowych, której nasilenie zależy od czasu trwania niedokrwienia. Może to być spowodowane brakiem przepływu (*no-reflow phenomenon*) poprzez obrzęk komórek śródbłonka i gleju oraz rozsianą koagulację (Fischer 1995). Ograniczony brak przepływu oraz kumulacja metabolitów, które są wazodylatorami (np. tlenek azotu), skutkują przekrwieniem mózgu we wczesnej fazie reperfuzji. Kilka godzin po przywróceniu krążenia dochodzi do nadmiernego skurczu naczyń, zapewne spowodowanego dysfunkcją śródbłonka (Harukuni i wsp. 2006). Poza tym zatrzymanie krążenia powoduje aktywację systemowej odpowiedzi zapalnej, co wpływa negatywnie na wszystkie organy wewnętrzne, a zatem również na mózg.

Zaburzenia neurologiczne po zatrzymaniu krążenia

Do nagłego zatrzymania krążenia dochodzi u ok. 500 000 osób rocznie na terenie Unii Europejskiej, tyle samo w Ameryce Północnej (Grasner i Fisher 2005). U mniej niż połowy tych pacjentów udaje się przywrócić spontaniczne krążenie krwi. Niestety, wielu z nich umiera w okresie poresusycyjnym. Po udanej resuscytacji jedynie 2–15% pacjentów zostaje wypisanych ze szpitala (Pell 2003). Przyczyna zgonu pacjenta przyjętego do szpitala zależy od miejsca wystąpienia nagłego zatrzymania krążenia (Laver i wsp. 2004). Wśród osób, u których do zatrzymania krążenia doszło poza szpitalem, przyjętych na oddział intensywnej terapii, dwie trzecie zmarło z powodu uszkodzenia neurologicznego. Wśród osób po wewnątrzszpitalnym zatrzymaniu większość zmarła z towarzyszącymi objawami dysfunkcji wielonarządowej, a jedynie jedna czwarta z powodów neurologicznych. Autorzy tłumaczą to średnim starszym wiekiem pacjentów, średnim dłuższym pobytem w szpitalu oraz istotnie częściej występującymi chorobami towarzyszącymi (np. sepsą) wśród pacjentów po wewnątrzszpitalnym zatrzymaniu krążenia (Laver i wsp. 2004). Bez względu na miejsce wystąpienia zatrzymania krążenia połowa osób, które były wypisane ze szpitala, miała średnie lub duże deficyty neurologiczne [zgodnie ze skalą CPC (*Cerebral Performance Category*) 2 lub 3; skala CPC: 1 – dobre funkcjonowanie, zdolny do pracy i życia w dotychczasowych warunkach, 2 – średni deficyt, dostateczne funkcjonowanie neurologiczne umożliwiające pracę na część etatu, samodzielne funkcjonowanie, 3 – ciężkie uszkodzenie neurologiczne, zależny od osób trzecich].

Osoby, które zostały wypisane ze szpitala i u których nie obserwowano żadnych odchyień w badaniu neurologicznym, zgłaszały różnego typu trudności w funkcjonowaniu rodzinnym i społecznym, mogące wynikać z nierozpoznanych deficytów neuropsychologicznych (Nunes i wsp. 2003). Problemy tego rodzaju stwierdzano u 42–50% osób, które przeżyły nagłe zatrzymanie krążenia (Moulaert i wsp. 2009). Badacze poszukują czynników wpływających na występowanie zaburzeń funkcji poznawczych. Sauve i wsp. (1996) stwierdzili, że czas trwania śpiączki po resuscytacji (czas do wybudzenia, *time-to-awakening*) koreluje pozytywnie z występowaniem deficytów poznawczych. W kolejnym badaniu (van Alem i wsp. 2004) wykazano, że wykonanie CPR ma pozytywny wpływ na funkcjonowanie poznawcze, pomimo różnego czasu jej rozpoczęcia (nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w występowaniu zaburzeń poznawczych pomiędzy osobami, u których natychmiast rozpoczęto CPR, a osobami, u których resuscytację podjęto z opóźnieniem). Autorzy tłumaczyli to indywidualną wrażliwością tkanki nerwowej na niedotlenienie oraz różną jakością wykonywanej CPR.

Deficyty funkcji poznawczych często występują u osób po nagłym zatrzymaniu krążenia. Wszystkie funkcje mogą być zaburzone, jednak najczęściej opisywanym odchyleniem są zaburzenia pamięci: pamięci krótkotrwałej oraz natychmiastowego i odroczonego odtwarzania. Drugie co do częstości są deficyty uwagi oraz zaburzenia funkcji wykonawczych (Moulaert i wsp. 2009). Do badania funkcjonowania poznawczego w opublikowanych pracach stosowane są precyzyjne testy psychologiczne, najczęściej testy pamięci werbalnej (w różnych wersjach językowych), Test Łączenia Punktów (*Trail Making Test* – TMT) z Baterii Testów Halsteda-Reitana, podtesty ze Skali Inteligencji Wechslera: Test Powtarzania Cyfr wprost i wspak oraz Test Symboli. Jednak najczęściej stosowanym w praktyce klinicznej testem jest Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego (*Mini-Mental State Examination* – MMSE). Poprawa w zakresie funkcji poznawczych najczęściej była stwierdzana w pierwszych miesiącach po zatrzymaniu krążenia (Sauve i wsp. 1996).

Niedotlenienie mózgu w trakcie zabiegów kardiologicznych

W związku z rozwojem technik chirurgicznych zabiegi kardiologiczne wykonywane są u coraz starszych i bardziej obciążonych

pacjentów. Niestety, czynnikiem najbardziej ograniczającym poprawę jakości życia tych osób są zaburzenia neurologiczne i neuropsychologiczne. Deficyty występujące po zabiegach kardiologicznych, w szczególności po pomostowaniu aortalno-wieńcowym (*coronary artery bypass grafting* – CABG), można podzielić na 2 kategorie: typ I – ogniskowe uszkodzenie mózgu, śpiączka, stupor; typ II – pogorszenie funkcjonowania intelektualnego, zaburzenia pamięci, napady padaczkowe (Roach i wsp. 1996). Częstość występowania pierwszego typu zaburzeń wahała się od 3% do 6%, a drugiego typu – od 20% do 80% w zależności od badania (Vingerhoets i wsp. 1997; Van Dijk i wsp. 2002). Charakterystyczne zaburzenia poznawcze u pacjentów po zabiegach kardiologicznych (*postoperative cognitive dysfunction* – POCD) to zaburzenia koncentracji, pamięci krótkotrwałej i szybkości psychoruchowej (badane za pomocą Testu Symboli, Wkładanki i TMT; Zamvar i wsp. 2002). Badacze rozróżnili deficyty poznawcze charakterystyczne dla krótkiego okresu po operacji, czyli do 6 miesięcy – w tym czasie największe i najczęściej opisywane problemy dotyczyły pamięci. Po kilku latach zaburzenia funkcjonowania poznawczego objawiały się w bardziej subtelnych zachowaniach, np. podążania za wskazówkami, granie w szachy czy wykonywanie obliczeń (Selnes i wsp. 1999). Ostatnie badania wykazywały, że zaburzenia poznawcze u chorych po przebytych CABG po 6 latach obserwacji nie różnią się od występujących w grupie osób z chorobą wieńcową niepoddanych takiemu zabiegowi (Selnes i wsp. 2012).

Badacze poszukiwali czynników, które korelują z występowaniem POCD. W badaniu Jensen i wsp. (2008) stwierdzono, że operacja z użyciem krążenia pozaustrojowego wiąże się z rzadszymi powikłaniami neurologicznymi i neuropsychologicznymi niż operacja bez jego zastosowania. Poza techniką operacji występowanie zatorów i mikrozatorów korelowało z występowaniem uszkodzeń odpowiednio typu I i II (patrz wyżej; Pugsley i wsp. 1994). W ostatnich latach stwierdzono, że stopień uszkodzenia mózgu nie koreluje z liczbą odnotowanych mikrozatorów, ale zależy od ich konsystencji i stanu naczyń mózgu operowanych pacjentów (Selnes i wsp. 2008; Rodriguez i wsp. 2010). W innych badaniach zaobserwowano, że niskie ciśnienie tętnicze (Hartman i wsp. 1996), nasilenie systemowej odpowiedzi zapalnej (Murkin i wsp. 2001), przekrwienie żyłne spowodowane manipulacją przy sercu oraz zwiększenie przepuszczalności bariery

kręć–mózg (Gillinov i wsp. 1991) wiązało się z cięższym i częstszym uszkodzeniem neurologicznym. Poza warunkami śródoperacyjnymi bardzo ważne okazały się przedoperacyjne czynniki ryzyka uszkodzenia neurologicznego. W przeglądzie piśmiennictwa Newman i wsp. (2006) wymienili starszy wiek, niestabilną dusznicę, cukrzycę, przebyte niedokrwienia mózgu (udar oraz przemijające niedokrwienie mózgu), przebyte operacje kardiochirurgiczne, choroby naczyniowe oraz pulmonologiczne w wywiadzie, jako czynniki przedoperacyjne zwiększające ryzyko wystąpienia powikłań neurologicznych i neuropsychologicznych. Ważnymi czynnikami ryzyka rozwoju POCD są: znaczne zaawansowanie choroby niedokrwiennej serca, niska frakcja wyrzutowa lewej komory serca, duża rozległość urazu chirurgicznego, uzależnienie od alkoholu i/lub opioidów oraz wydłużony pobyt na oddziale intensywnej terapii (Hassan i wsp. 2012; Hudetz i wsp. 2009; Boodhwani i wsp. 2006; Ho i wsp. 2004). Coraz więcej prac na temat pooperacyjnych zaburzeń poznawczych (nie tylko po operacjach kardiologicznych, Hudetz i wsp. 2011) wykazuje dodatnią korelację upośledzenia funkcji poznawczych z rozpoznaniem zespołu metabolicznego (otyłość brzuszna, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, hipertriglicydemia). Dlatego ważną strategią zmniejszającą ryzyko wystąpienia późnych pooperacyjnych zaburzeń funkcji poznawczych może być kontrola modyfikowalnych czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, np. dieta, aktywność fizyczna, kontrola ciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu (Selnes i wsp. 2012).

Zaburzenia neuropsychologiczne w trakcie implantacji wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów

Wszczepialne kardiowertery-defibrylatory (*implantable cardioverter-defibrillator* – ICD) są używane w profilaktyce pierwotnej (u osób z ryzykiem wystąpienia arytmii) oraz wtórnej (u osób po przebytych zatrzymaniu krążenia) nagłej śmierci sercowej w przebiegu migotania komór lub częstoskurczu komorowego. Urządzenie to wszczepiane jest podskórnie z wprowadzonymi elektrodami do jam serca, które rozpoznają rytm pracy serca i w razie potrzeby dostarczają wyładowanie elektryczne. W przypadku rozpoznania migotania komór lub częstoskurczu komorowego następuje defibrylacja, która ma na celu przywrócenie prawidłowego rytmu serca. Pod-

czas zabiegu wszczepiania ICD wywoływane jest migotanie komór w celu sprawdzenia poprawności i bezpieczeństwa działania urządzenia oraz ustalenia najniższej skutecznej energii (progu) defibrylacji. To jatrogenne migotanie komór lub częstoskurcz komorowy trwa ok. 10–15 s, po takim czasie ICD defibryluje mięsień serca. Takie krótkotrwałe zatrzymania krążenia mogą uszkadzać tkankę nerwową, objawiając się raczej zaburzeniami neuropsychologicznymi niż ewidentnymi objawami neurologicznymi (Karaoguz 2007).

Nawet krótkie zatrzymanie krążenia w przebiegu migotania komór lub częstoskurczu komorowego prowadzi do przejściowej globalnej hipoperfuzji i zmniejszonego zużycia tlenu przez mózg (Skhirtladze i wsp. 2009; Singer i wsp. 1994). De Vries i wsp. (1998) zbadali 37 pacjentów po przebytych zatrzymaniu krążenia, zakwalifikowanych do wszczepienia ICD. Autorzy stwierdzili przejściowy duży wzrost wychwytu tlenu przez mózg po przywróceniu prawidłowej pracy serca. Z kolei podczas dłużej trwającego migotania komór po początkowym wzroście następował przejściowy spadek wychwytu tlenu przez mózg, co narażało mózg na kolejne niedotlenienie (de Vries i wsp. 1998). Pomimo normalizacji elektrokardiogramu i średniego ciśnienia krwi możliwości wychwytu tlenu przez mózg pozostały upośledzone, szczególnie w grupie pacjentów, u których prowokowane były 2 i więcej zatrzymania krążenia. Szczególnie narażeni na niedotlenienie byli pacjenci ze znacznym upośledzeniem czynności skurczowej lewej komory (Skhirtladze i wsp. 2009). W badaniu tym wzięło udział 77 pacjentów, których podzielono na 3 grupy w zależności od objętości wyrzutowej lewej komory serca (normalna > 50%, średnio obniżona 30–50%, znacznie zmniejszona < 30%). Autorzy ocenili, że osoby ze znacznie zmniejszoną wydolnością lewej komory serca miały nawet w spoczynku obniżoną saturację tlenu oznaczaną w naczyniach wewnątrzmożgowych. W związku z tym byli bardziej wrażliwi na przejściową hipoksję i większą korzyść odnosili z dodatkowej podaży tlenu w trakcie zabiegu.

Do oceny zmian w funkcjonowaniu mózgu podczas hipoperfuzji stosowany był zapis EEG, wykonywany w trakcie zabiegu wszczepiania ICD (de Vries i wsp. 1998; Adams i wsp. 1995). W badaniach autorzy opisywali zmiany aktywności elektrycznej mózgu związane z niedokrwieniem (np. zwolnienie czynności podstawowej z następczym zwiększeniem wolnofalowej czynności aż do linii izoelektrycznej, zwiększe-

nie napięcia jako jedyną zmianę lub z towarzyszeniem zwolnienia czynności lub z falami τ o wysokiej amplitudzie). Odchylenia w zapisie EEG pojawiają się dopiero po średnio 7,5 s (SD 1,8) w jednym z badań (Adams i wsp. 1995), a w drugim z badań nawet po średnio 11 s (SD 2) od początku zatrzymania krążenia (de Vries i wsp. 1998). Zmiany aktywności elektrycznej mózgu pojawiały się istotnie częściej w grupie pacjentów, u których całkowity czas trwania zatrzymania krążenia wynosił więcej niż 10 s (Adams i wsp. 1995). Zapis EEG wykonywany po zabiegu nie wykazywał żadnych zmian, nawet u osób, u których kilkakrotnie wywoływano migotanie komór. Z danych tych wynika, że zmiany aktywności elektrycznej mózgu pojawiały się z latencją od początku zatrzymania krążenia i odzwierciedlały dopiero dość duże zaburzenia aktywności elektrycznej mózgu, które występują po dłuższej trwającym niedokrwieniu. Zmiany zapisu EEG nie odzwierciedlały do końca zmian w wychwycie tlenu przez mózg. Potwierdzenie tego wniosku można znaleźć w badaniu cytowanym wcześniej (de Vries i wsp. 1998), w którym EEG nie zmieniło się podczas ponownego spadku zużycia tlenu przez mózg po powrocie krążenia krwi, które występowało po dłuższych zatrzymaniach krążenia. Pomimo widocznych klasycznych zmian niedokrwienych w zapisie EEG nie stwierdzono neurologicznych i neuropsychologicznych zmian po wszczępieniu urządzenia (Adams i wsp. 1995).

Poprzednie sposoby oceny niedotlenienia mózgu mogły odzwierciedlać jedynie zmiany funkcjonalne. Sposobem oznaczania ewentualnego uszkodzenia tkanki nerwowej był pomiar stężenia markerów niedokrwienego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN): enolazy specyficznej dla neuronów (*neuron-specific enolase* – NSE) oraz białka S100 we krwi (Kaca-Oryńska i wsp. 2010). W badaniu Dworschaka i wsp. (2003) wzięło udział 45 pacjentów zakwalifikowanych do wszczępienia ICD oraz 11 zaplanowanych do wszczępienia stimulatora serca (u których nie wywołuje się migotania komór) jako grupa kontrolna. Stężenie białek było badane przed zabiegiem, natychmiast po, 2, 6 oraz 24 godziny po jego wykonaniu. Wykazano zwiększenie stężenia obu markerów po zabiegu jedynie w grupie ICD. Wzrost ten korelował z liczbą i łącznym czasem trwania zatrzymania krążenia podczas oznaczania progu defibrylacji. Nawet krótkie powtarzane globalne niedokrwienie mózgu powodowało zwiększenie stężeń tych markerów,

wskazując na uszkodzenie neuronów, pomimo braku ewidentnych objawów neurologicznych (Dworschak i wsp. 2003). Podobne zwiększenie stężenia NSE stwierdzili Weigl i wsp. (2006) u 19 pacjentów, u których obserwowano pogorszenie koncentracji (badanej Testem Powtarzania Cyfr wprost i wspak przed operacją i 2 dni po niej). Natomiast Karaoguz i wsp. (2008) nie zaobserwowali istotnego statystycznie zwiększenia stężenia NSE we krwi oraz nie stwierdzili u badanych osób deficytów neuropsychologicznych. Autorzy wyjaśniają to mniejszą liczbą wyładowań przypadającą na jednego pacjenta w porównaniu z poprzednimi badaniami oraz krótszym łącznym czasem trwania zatrzymania krążenia. W badaniu, w którym nie uwidoczono zaburzeń neuropsychologicznych, na jednego pacjenta przypadało 1,8 wyładowania, a łączny czas trwania zatrzymania krążenia wynosił 16 s. W porównaniu z badaniami, w których stwierdzano deficyty poznawcze, wartości te to 3 wyładowania na pacjenta oraz od 25 s (Weigl i wsp. 2006) do 33 s (Dworschak i wsp. 2003) łącznego zatrzymania krążenia, czyli były wyraźnie większe.

Pomimo licznych badań nadal nie jest pewne, czy zaburzenia neuropsychologiczne wiążą się z wywoływaniem zatrzymania krążenia w czasie zabiegu wszczępienia ICD. Deficyty pamięci krótkotrwałej i uwagi składały się na charakterystyczne zaburzenia poznawcze stwierdzone kilkadziesiąt godzin po zabiegu (Weigl i wsp. 2006; Murkin i wsp. 1997). Do oceny najczęściej stosowano testy pamięci werbalnej (w różnej wersji językowej), Test Powtarzania Cyfr wprost i wspak oraz Test Symboli (podtesty ze Skali Inteligencji Wechslera), TMT, Wkładanka (*Grooved Pegboard*). Weigl i wsp. (2004) zbadali 19 osób przed wszczępieniem i po wszczępieniu ICD testem oceniającym koncentrację (Test Powtarzania Cyfr wprost i wspak), stwierdzając deficyty w tym zakresie po zabiegu, które równocześnie korelowały ze stężeniem białka NSE. W badaniu Murkina i wsp. (1997) zbadano 14 pacjentów, używając kilku testów oceniających pamięć werbalną (podtest z *Wechsler Memory Scale*), szybkość psychoruchową (Test Symboli), koncentrację (Test Powtarzania Cyfr wprost i wspak), zręczność (Wkładanka). Stwierdzono deficyty poznawcze, które istotnie częściej występowały w grupie osób z krótszym czasem od zakończenia migotania komór do ponownego jego wywołania (*reperfusion interval*), co mogło wynikać z zakłócenia metabolicznych mechanizmów regeneracji OUN.

Podobnych zależności nie wykazali inni autorzy (Karaoğuz i wsp. 2008; Adams i wsp. 1995). W obu badaniach użyto szerokiej baterii testów: Powtarzanie Cyfr wprost i wspak, Klocki, Arytmetyka, Układanki ze skali Inteligencji Wechslera oraz Test Stroopa w badaniu Karaoğuz i wsp. (2008) oraz test pamięci werbalnej (*Buschke Selective Reminding Test*), Wkładanka, TMT i Tap-test z baterii Halstead-Reitana oraz MMSE w badaniu z 1995 r. (Adams i wsp.). Rozbieżności te wynikały najprawdopodobniej z różnej liczby wyładowań ICD przypadającej na jednego pacjenta oraz małej liczebności grup badanych. W tych badaniach liczba wyładowań wynosiła średnio 3 i 5,5 na pacjenta, a średni czas trwania zatrzymania krążenia wynosił 10 s i 13,6 s (odpowiednio Karaoğuz i wsp. 2008; Adams i wsp. 1995). W poprzednich badaniach, w których stwierdzono zaburzenia neuropsychologiczne, liczba wyładowań przypadająca na jednego pacjenta wahała się od 3 do 12, a średni czas trwania migotania komór od 17 s do 25 s (Weigl i wsp. 2006; Murkin i wsp. 1997).

U ok. 50% osób ze wszczepionym ICD występują krótkie zatrzymania krążenia skutecznie przerywane przez kardiowerter w codziennym życiu. Większość badań przeprowadzonych do tej pory skupiało się na ocenie deficytów neuropsychologicznych występujących kilkadziesiąt godzin po zabiegu, w czasie którego prowokowano zatrzymanie krążenia. Jedyne badanie oceniające funkcjonowanie poznawcze pacjentów z ICD po roku od zabiegu wykazało istnienie deficytów w zakresie pamięci krótkotrwałej, uwagi i funkcji wykonawczych (Hallas i wsp. 2010). W badaniu tym wzięło udział 36 osób, u których przeprowadzono Test Pamięci Słuchowej Reya (*Rey Auditory Verbal Learning Test – RAVLT*), TMT, Wkładankę (*Grooved Pegboard*), Test Pamięci Logicznej (*Logical Memory the Wechsler Memory Scale*) i Test Wzrokowej Reprodukcji (*Visual Reproduction the Wechsler Memory Scale*). Autorzy stwierdzili występowanie zaburzeń poznawczych w zakresie natychmiastowego i odroczonego wydobywania z pamięci, zarówno dotyczącej modalności słuchowej, jak i wzrokowej oraz funkcji wykonawczych i uwagi, które okazały się największe po 12 miesiącach od zabiegu. Deficyty te nie korelowały z częstością wyładowań pooperacyjnych, z obciążeniami kardiologicznymi pacjentów, nastrojem i pooperacyjną jakością życia. Zaburzenia w funkcjonowaniu poznawczym pacjentów po wszczepieniu ICD, szczególnie dotyczące pamięci i funkcji wyko-

nawczych (planowania i organizacji), mogą prowadzić do gorszej współpracy pacjenta z lekarzem oraz mogą być odpowiedzialne za nieprzebranie zaleceń zmiany stylu życia. Dotychczas jest to jedyne badanie, w którym brano pod uwagę wpływ wyładowań nie tylko w czasie zabiegu wszczepiania ICD, lecz także wyładowań ICD w warunkach domowych na funkcje poznawcze. Warto jest prowadzić dalsze badania potwierdzające brak wpływu liczby wyładowań w codziennym życiu na funkcjonowanie poznawcze.

Ograniczenia metodologiczne badań

Badanie wpływu kardiogenego zatrzymania krążenia na funkcje poznawcze ograniczają trudności metodologiczne. Największym problemem w badaniach dotyczących niedotlenienia mózgu podczas zatrzymania krążenia i zabiegów kardiologicznych jest zebranie odpowiedniej grupy osób badanych. W większości prób włączono jedynie kilkanaście osób, w nielicznych wzięło udział powyżej 50 badanych (Moulaert i wsp. 2009). Ograniczona liczba osób utrudnia uogólnienie uzyskanych wyników na populację ogólną. Kolejną trudnością jest stworzenie grupy kontrolnej, dzięki której występujące zaburzenia można powiązać z przebytym zabiegiem. Rozwiązaniem może być badanie tego samego pacjenta przed zabiegiem i po nim, co wiąże się z kolejnym problemem metodologicznym, a mianowicie z efektem uczenia się (nawet przy alternatywnych wersjach testu badany poznał formę i cel testu). Przy zabiegach wszczepiania ICD wielu badaczy włączało pacjentów ze wszczepianym stymulatorem serca (urządzenie nie wymaga wywoływania zaburzeń rytmu prowadzących do zatrzymania krążenia) jako grupę kontrolną – grupy te różnią się jednak charakterystyką demograficzną i kliniczną. Kolejnym problemem są czynniki, które mogą modyfikować wyniki testów psychologicznych, takie jak płeć, wiek, liczba lat nauki, depresja, pod względem których grupy nie mogą się istotnie różnić. Wyniki testów powinny być skorygowane pod względem czynników demograficznych i ewentualnie występującej depresji. Zgodnie z wcześniej przytaczanymi badaniami powinien być uwzględniany również wywiad chorobowy, w tym obciążenia kardiologiczne i neurologiczne.

Autorzy (Stump i wsp. 2000; Murkin i wsp. 1997) zwracali uwagę na metody statystyczne stosowane do oceny podobnych badań. W związku z ograniczeniami tego typu badań (mała grupa pacjentów) powinno się raczej porówny-

wać wyniki testów poszczególnych badanych przed operacją i po niej, niż porównywać średnie grup. Przy użyciu drugiego sposobu (częściej wykorzystywanego w pracach z większą grupą badanych) można nie wykazać istotnych zmian. Spowodowane jest to uśrednianiem wyników osób, u których w związku z operacją rozwinęły się deficyty, z wynikami osób, które dzięki efektowi uczenia się uzyskały po zabiegu lepsze rezultaty. Porównując średnie wyniki przed operacją i po niej, nie uzyskalibyśmy różnicy istotnej statystycznie, a jedyną zauważalną zmianą byłoby zwiększenie rozrzutu wyników. W związku z tym w badaniach z małą liczbą pacjentów lepszą metodą oceny statystycznej jest porównywanie wyników konkretnego pacjenta przed zabiegiem i po zabiegu (Rubens i wsp. 2007). W literaturze dotyczącej POCD wyróżniane są 3 najczęściej używane metody: reguła odchylenia standardowego (obniżenie wykonania określonej liczby testów o jedno odchylenie standardowe, obliczone na podstawie wykonania testu przez grupę), reguła 20% (20-procentowe obniżenie wykonania 20% testów) oraz wskaźnik rzetelności zmiany (*reliable change index* – RCI; Cann i wsp. 2010). Wskaźnik rzetelności zmiany wyraża różnicę 2 pomiarów (po operacji i przed operacją) jako funkcję standardowego błędu tej różnicy. Działanie to pozwala wyeliminować efekt uczenia się w ocenie wykonania testu. Niektórzy badacze uważają, że najbardziej rzetelna metoda to RCI (Lewis i wsp. 2006). Obecnie nie jest do końca pewne, która metoda jest najlepsza. Dwie pierwsze metody są łatwe w użyciu i nie jest potrzebna grupa kontrolna. Natomiast RCI uwzględnia efekt uczenia się, ale wymaga włączenia grupy kontrolnej, której dobór w kontekście ograniczeń tego typu badań stanowi znaczący problem.

Następna trudność to brak standardowego protokołu badania funkcji poznawczych. Niektórzy badacze korzystali jedynie z przesiewowego testu – MMSE – do oceny funkcjonowania poznawczego po nagłym zatrzymaniu krążenia (Bertini i wsp. 1990). W takich badaniach stwierdzano małą częstość występowania deficytów poznawczych. Natomiast w badaniach, w których korzystano z szerokiej baterii testów neuropsychologicznych, stosowano różne definicje zaburzeń, co utrudnia porównywanie otrzymanych wyników. Aby zniwelować większość problemów dotyczących badań nad POCD, Murkin i wsp. (1995) sformułowali wskazówki, zgodnie z którymi powinno się postępować przy projektowaniu badania kli-

nicznego oceniającego zaburzenia neuropsychologiczne po zabiegach kardiochirurgicznych. Wskaźniki te mogą być również pomocne – po zmodyfikowaniu – w projektowaniu badań chorych z wszczepionym ICD i u chorych po zatrzymaniu krążenia. Oprócz ogólnych wskazówek co do grupy badanych i, jeśli to możliwe, tworzenia grupy kontrolnej, autorzy zaznaczają, że bardzo ważny jest wybór testu neuropsychologicznego. Należy wziąć pod uwagę, jaką funkcję poznawczą bada test, jaką ma czułość i swoistość, czy dostępna jest alternatywna wersja testu, jak długo i z jakim wysiłkiem osoba badana rozwiązuje test oraz jaki jest wpływ efektu uczenia się na wyniki testu. Ze względu na możliwość wieloogniskowego uszkodzenia mózgu w czasie operacji kardiochirurgicznych nigdy nie należy badać tylko jednej funkcji poznawczej. Proponowana przez autorów bateria testów zawiera RVLТ, TMT – część A i B – oraz Wkładankę. W pracy tej nie zaproponowano jednak modelu oceny neuropsychologicznej, który wiązałby się z określonymi podstawami teoretycznymi. W przeglądzie badań Rudolph i wsp. (2010) wykazali, że tylko w mniej niż połowie badań dotyczących POCD, które pojawiły się po opublikowaniu artykułu Murkina i wsp. (1995), użyto baterii testów zaleconych w tym artykule.

Podsumowanie

U pacjentów po kardiogennym niedotlenieniu mózgu, zarówno po nagłym zatrzymaniu krążenia, jak i w trakcie zabiegów kardiochirurgicznych oraz implantacji ICD, występują zaburzenia neuropsychologiczne. Ostatnie zagadnienie wymaga większej uwagi, ponieważ wyniki dotychczasowych badań są sprzeczne. Niektórzy autorzy twierdzą, że po zabiegu wszczepienia ICD nie występują zaburzenia neuropsychologiczne, w innych badaniach odnotowywano zaś, że różnorodne deficyty w funkcjonowaniu poznawczym się zdarzają. Dodatkowo migotanie komór, które służy ustaleniu prognozy defibrylacji, wywoływane jest jatrogennie. Dalsze badania na ten temat powinny być prowadzone z uwzględnieniem ograniczeń metodologicznych.

Piśmiennictwo

1. Adams DC, Heyer EJ, Emerson RG, et al. Implantable cardioverter-defibrillator. Evaluation of clinical neurologic outcome and electroencephalographic changes during implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 565-573.
2. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346: 557-563.

3. Bertini G, Giglioli C, Giovannini F, et al. Neuropsychological outcome of survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Emerg Med* 1990; 8: 407-412.
4. Boodhwani M, Rubens FD, Wozny D, et al. Predictors of early neurocognitive deficits in low-risk patients undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2006; 114 (1 Suppl): I461-466.
5. Böttiger BW, Schmitz B, Wiessner C, et al. Neuronal stress response and neuronal cell damage after cardiocirculatory arrest in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 1077-1087.
6. Cann C, Wilkes AR, Hall JE, Kumar RA. Are we using our brains? Diagnosis of post operative cognitive dysfunction. *Anaesthesia* 2010; 65: 1166-1169.
7. Dave KR, Raval AP, Prado R, et al. Mild cardiopulmonary arrest promotes synaptic dysfunction in rat hippocampus. *Brain Res* 2004; 1024: 89-96.
8. de Vries JW, Bakker PF, Visser GH, et al. Changes in cerebral oxygen uptake and cerebral electrical activity during defibrillation threshold testing. *Anesth Analg* 1998; 87: 16-20.
9. Dworschak M, Franz M, Czerny M, et al. Release of neuron-specific enolase and S100 after implantation of cardioverters/defibrillators. *Crit Care Med* 2003; 31: 2085-2089.
10. Fischer M, Hossmann KA. No-reflow after cardiac arrest. *Intensive Care Med* 1995; 21: 132-141.
11. Gillinov AM, Davis EA, Curtis WE, et al. Cardiopulmonary bypass and blood brain barrier. An experimental study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1110-1115.
12. Grasner JT, Fisher M. The DCAI National Resuscitation Registry: a standardized data acquisition system-data collection set primary care. *Anaesth Intensive Care* 2005; 46: 42-45.
13. Hallas CN, Burke JL, White DG, Connelly DT. A prospective 1-year study of changes in neuropsychological functioning after implantable cardioverter-defibrillator surgery. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 170-177.
14. Hartman GS, Yao FS, Bruefach M 3rd, et al. Severity of aortic atheromatous disease diagnosed by transesophageal echocardiography predicts stroke and other outcomes associated with coronary artery surgery: a prospective study. *Anesth Analg* 1996; 83: 701-708.
15. Harukuni I, Bhardwaj A. Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia. *Neurol Clin* 2006; 24: 1-21.
16. Hassan A, Anderson C, Kypson A, et al. Clinical outcomes in patients with prolonged intensive care unit length of stay after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 565-569.
17. Ho PM, Arciniegas DB, Grigsby J, et al. Predictors of cognitive decline following coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 597-603.
18. Hudetz JA, Patterson KM, Amole O, et al. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: effects of metabolic syndrome. *J Anesth* 2011; 25: 337-344.
19. Hudetz JA, Patterson KM, Byrne AJ, et al. A history of alcohol dependence increases the incidence and severity of postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgical patients. *Int J Environ Res Public Health* 2009; 6: 2725-2739.
20. Jensen BØ, Rasmussen LS, Steinbrüchel DA. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients 1 year after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. A randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 1016-1021.
21. Kaca-Oryńska M, Tomasiuk R, Friedman A. Neuron-specific enolase and S 100B protein as predictors of outcome in ischaemic stroke. *Neurol Neurochir Pol* 2010; 44: 459-463.
22. Karaoğuz R. Defibrillation threshold testing and neurologic outcome. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7 Suppl 1: 47-49.
23. Karaoğuz R, Altın T, Atbasoglu EC, et al. Defibrillation testing and early neurologic outcome. *Int Heart J* 2008; 49: 553-563.
24. Kristián T, Siesjö BK. Calcium in ischemic cell death. *Stroke* 1998; 29: 705-718.
25. Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2004; 30: 2126-2128.
26. Lewis MS, Maruff P, Silbert BS, et al. The influence of different error estimates in the detection of post-operative cognitive dysfunction using reliable change indices with correction for practice effects. *Arch Clin Neuropsychol* 2006; 21: 421-427.
27. Lim C, Alexander MP, LaFleche G, et al. The neurological and cognitive sequelae of cardiac arrest. *Neurology* 2004; 63: 1774-1778.
28. Moolaert VR, Verbunt JA, van Heugten CM, Wade DT. Cognitive impairments in survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation* 2009; 80: 297-305.
29. Murkin JM. Attenuation of neurologic injury during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: S1838-1844.
30. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1289-1295.
31. Murkin JM, Baird DL, Martzke JS, Yee R. Cognitive dysfunction after ventricular fibrillation during implantable cardioverter/defibrillator procedures is related to duration of the reperfusion interval. *Anesth Analg* 1997; 84: 1186-1192.
32. Newman MF, Mathew JP, Grocott HP, et al. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet* 2006; 368: 694-703.
33. Nunes B, Pais J, Garcia R, et al. Cardiac arrest: long-term cognitive and imaging analysis. *Resuscitation* 2003; 57: 287-297.
34. Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, et al. Presentation, management and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology. *Heart* 2003; 89: 839-842.
35. Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, et al. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke* 1994; 25: 1393-1399.
36. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1996; 335: 1857-1863.
37. Rodriguez RA, Rubens FD, Wozny D, Nathan HJ. Cerebral emboli detected by transcranial Doppler during cardiopulmonary bypass are not correlated with postoperative cognitive deficits. *Stroke* 2010; 41: 2229-2235.
38. Rubens FD, Boodhwani M, Nathan H. Interpreting studies of cognitive function following cardiac surgery: a guide for surgical teams. *Perfusion* 2007; 22: 185-192.
39. Rudolph JL, Schreiber KA, Culley DJ, et al. Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 663-677.
40. Sauvé MJ, Walker JA, Massa SM, et al. Patterns of cognitive recovery in sudden cardiac arrest survivors: the pilot study. *Heart Lung* 1996; 25: 172-181.
41. Schneider A, Böttiger BW, Popp E. Cerebral resuscitation after cardiocirculatory arrest. *Anesth Analg* 2009; 108: 971-979.
42. Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA, et al. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2012; 366: 250-257.
43. Selnes OA, Grega MA, Bailey MM, et al. Cognition 6 years after surgical or medical therapy for coronary artery disease. *Ann Neurol* 2008; 63: 581-590.
44. Selnes OA, Goldsborough MA, Borowicz LM, McKhann GM. Neurobehavioural sequelae of cardiopulmonary bypass. *Lancet* 1999; 353: 1601-1606.

45. Singer I, Edmonds H Jr. Changes in cerebral perfusion during third-generation implantable cardioverter defibrillator testing. *Am Heart J* 1994; 127: 1052-1057.
46. Skhirtladze K, Birkenberg B, Mora B, et al. Cerebral desaturation during cardiac arrest: its relation to arrest duration and left ventricular pump function. *Crit Care Med* 2009; 37: 471-475.
47. Stump DA, James RL, Murkin JM. Is that outcome different or not? The effect of experimental design and statistics on neurobehavioral outcome studies. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1782-1785.
48. van Alem AP, de Vos R, Schmand B, Koster RW. Cognitive impairment in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am Heart J* 2004; 148: 416-421.
49. Van Dijk D, Jansen EW, Hijman R, et al. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery: a randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 1405-1412.
50. Vingerhoets G, Van Nooten G, Vermassen F, et al. Short-term and long-term neuropsychological consequences of cardiac surgery with extra-corporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 424-431.
51. Weigl M, Moritz A, Steinlechner B, et al. Neuronal injury after repeated brief cardiac arrests during internal cardioverter defibrillator implantation is associated with deterioration of cognitive function. *Anesth Analg* 2006; 103: 403-409.
52. Zamvar V, Williams D, Hall J, et al. Assessment of neurocognitive impairment after off-pump and on-pump techniques for coronary artery bypass graft surgery: prospective randomized controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 1268-1271.