



Медицински Университет – Плевен

Факултет „Медицина“

Катедра „Хирургически болести“

Ръководител катедра: Проф. д-р Димитър Живков Стойков, д.м.н.

**ЦЕРЕБРАЛНА ПРОТЕКЦИЯ ПРИ
ХИРУРГИЯ НА АОРТНИ
ДИСЕКАЦИИ ТИП А**

Д-р Георги Георгиев Манчев

Дисертация

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“;
професионално направление 7.1. „Медицина“;
докторска програма „Обща хирургия“

Научен ръководител:

Доц. д-р Васил Атанасов Гегусков, д.м.

Плевен, 2023 година

Съдържание

Съдържание	2
Списък на използваните съкращения	8
I. УВОД	11
II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	12
1. Остра дисекция на аортата	12
1.1. Кратки исторически данни.....	12
1.2. Определение на аортните дисекции	12
1.3. Епидемиологична значимост	13
1.4. Класификация.....	13
1.5. Патогенеза и рискови фактори	14
1.6. Морфология.....	18
1.7. Клинична картина	19
1.8. Диагностични изследвания	21
1.9. Диференциална диагноза	26
1.10. Еволюция на болестта	26
1.11. Индикации за оперативно лечение.....	27
1.12. Резултати от оперативното лечение	28
2. Неврологична морбидност при оперативното лечение на ОДА-А.....	30
2.1. Неврологично изследване на пациента.....	30
2.2. Дефиниция на мозъчното увреждане след сърдечна хирургия	31
2.3. Дефиниция на неврологичните усложнения след сърдечна хирургия	32
2.4. Механизъм, патофизиология и рискови фактори за мозъчното увреждане след сърдечна хирургия	36
3. Мониториране на мозъка по време на сърдечна хирургия	41
3.1. Транскраниален Доплер	41
3.2. Близка инфрачервена спектроскопия (near-infrared spectroscopy - NIRS).....	42
3.3. Югуларна венозна кислородна сатурация (jugular bulb venous oxygen saturation – jvSO ₂).....	43
3.4. Електроенцефалография	43
4. Кръвоток на главния мозък.....	44

4.1. Авторегулация на мозъчния кръвоток.....	44
4.2. Влияние на модифицируеми фактори върху МК.	45
5. Контрол на алкално-киселинното равновесие при хипотермичен КПБ.....	46
5.1. рН-стат стратегия.....	47
5.2. Алфа-стат стратегия.	47
6. Температура и мозъчна протекция в сърдечната хирургия.....	48
6.1. Температура, мозъчен метаболизъм и мозъчен кръвоток.	48
6.2. Периоперативен контрол на температурата.....	49
7. Отношение на кардиопулмоналния байпас към мозъчното увреждане.....	54
7.1. Оксигенатор.....	54
7.2. Артериални филтри.	54
7.3. Тръби и покритие.....	55
7.4. Помпи.....	55
7.5. Венозен резервоар.....	55
7.6. Кардиотомна помпа. Сел-сейвър (Cell Saver).	56
7.7. Артериална канюла.....	57
7.8. Венозен дренаж.	57
7.9. Ятрогенни причини за емболизация.	57
8. Фармакологични агенти в мозъчната протекция.....	58
8.1. Блокери на глутаматните рецептори.....	59
8.2. Тиопентал.	59
8.3. Пропофол.....	59
8.4. Инхалационни анестетици.	60
8.5. Кортикостероиди.	60
8.6. Манитол.	60
8.7. Лидокаин.....	61
8.8. Инсулин.	61
9. Артериална канюлация.....	61
9.1. Аорта асценденс.....	62
9.2. Артерия субклавия/аксиларис.	62
9.3. Трункус брахиоцефаликус.	63
9.4. Артерия феморалис.....	64

9.5. Артерия каротис комунис.	64
10. Хипотермичен циркулаторен арест.	65
10.1. Определение и история.	65
10.2. Перфузионни условия.	66
10.3. Техники за мозъчна перфузия.	70
11. Ретроградна мозъчна перфузия (РМП).	70
11.1. Определение и история.	70
11.2. Техника и физиология.	71
12. Селективна антеградна мозъчна перфузия (САМП).	72
12.1. Определение и история.	72
12.2. Техники на селективна мозъчна перфузия.	73
12.3. Перфузионни параметри.	78
13. ХЦА при умерена и лека хипотермия.	82
14. Клинични резултати на методите за церебрална протекция.	86
14.1. Смъртност и неврологична морбидност.	86
14.2. Усложнения.	88
14.3. Тенденции в методите за церебрална протекция.	89
15. Колатерални пътища в мозъка и латералност на мозъчната перфузия.	90
15.1. Анатомия и физиология.	90
15.2. Вилизиев кръг.	90
15.3. Вертебрални артерии.	93
15.4. Латералност на мозъчната перфузия.	94
III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.	97
1. Цел.	97
2. Задачи.	97
IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.	98
1. Дизайн на проучването.	98
2. Критерии за включване в проучването.	98
3. Демографска и клинична характеристика.	99
4. Протокол за диагностика на острата дисекция на торакалната аорта.	103
4.1. Клинико-лабораторни изследвания.	103
4.2. Трансторакална ехокардиография (ТТЕ).	103

4.3. Компютърна томография (КТ) с контрастно усилване.	103
4.4. Трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ).	104
4.5. Сърдечна катетеризация.	105
4.6. Магнитно-резонансна томография.	105
5. Предоперативна подготовка.	105
6. Оперативна техника.	106
6.1. Анестезия и мониториране.	106
6.2. Оперативна техника.	107
7. Крайни резултати.	114
7.1. Оперативна (болнична) смъртност и 24-часова смъртност. Дългосрочна преживяемост.	114
7.2. Перманентен неврологичен дефицит (ПНД)/инсулт.	114
7.3. Временен неврологичен дефицит (ВНД).	115
7.4. Вторични показатели.	115
8. Оценка на постоперативната неврологична дисфункция.	116
9. Статистически анализ.	117
9.1. Описателни методи.	118
9.2. Аналитични методи.	118
V. РЕЗУЛТАТИ.	119
1. Обобщение на интраоперативните и ранните постоперативни резултати и сравнителен анализ между група А и група Б.	120
1.1. Интраоперативни резултати – обобщение.	120
1.2. Интраоперативни резултати – сравнение.	127
1.3. Постоперативни резултати – обобщение.	129
1.4. Постоперативни резултати – сравнение.	131
2. Анализ на рискови фактори за постоперативно неврологично увреждане.	133
2.1. Сравнителен анализ между пациентите с и без постоперативно неврологично увреждане.	133
2.2. Определяне на предикторите за постоперативно неврологично увреждане.	136
3. Анализ на рискови фактори за оперативна смърт.	138
3.1. Сравнителен анализ между преживелите и починалите пациенти.	138
3.2. Определяне на предикторите за оперативна смърт.	141

4. Оценка на ефекта на ХЦА/САМП върху неврологичната морбидност и оперативната смъртност.....	143
4.1. Кръстосани таблици.	143
4.2. Регресионен метод.	144
4.3. Сравнителен анализ на основните физиологични параметри на ХЦА/САМП по отношение на крайния изход.	145
5. Дългосрочна преживяемост.	149
5.1. Дългосрочна преживяемост на цялата група.	149
5.2. Сравнителен анализ на дългосрочната преживяемост на групи пациенти.	150
5.3. Предикторна стойност на ХЦА/САМП и неврологичното увреждане върху дългосрочната преживяемост.	153
VI. ОБСЪЖДАНЕ.	153
1. Средногодишна честота на ОДА-А за периода на изследването.	155
2. Анализ на демографските и предоперативните данни.	155
2.1. Обобщителен анализ и съпоставяне с друга група.	155
2.2. Сравнителен анализ между група А и група Б.	157
3. Анализ на интраоперативните данни.	157
3.1. Обобщителен анализ и съпоставяне с друга група.	157
3.2. Сравнителен анализ на интраоперативните резултати между група А и група Б.	161
4. Анализ на постоперативните резултати.	162
4.1. Обобщителен анализ на постоперативните резултати и съпоставяне с друга група.	162
4.2. Сравнителен анализ на ранните постоперативни резултати между двете групи.	163
5. Оценка на рисковите фактори за неблагоприятен изход.	164
5.1. Рискови фактори за постоперативно неврологично увреждане.	164
5.2. Рискови фактори за оперативна смърт.	167
6. Приложение на селективна антеградна мозъчна перфузия – влияние върху неврологичната морбидност и оперативната смърт.	168
6.1. Със или без ХЦА/САМП?	168
6.2. Влияние на параметрите на ХЦА/САМП върху крайния изход (неврологично увреждане и смърт).	169
7. Дългосрочна преживяемост след операция за ОДА-А.	171
VII. ИЗВОДИ.	174

VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	176
IX. ПРИНОСИ.....	176
X. БИБЛИОГРАФИЯ.....	177

Списък на използваните съкращения

АКБ – аорто-коронарен байпас
АКР – алкално-киселинно равновесие
АХ – артериална хипертония
БА – базиларна артерия
БАК – бicuspidна аортна клапа
БЕ – белодробна емболия
БЗТ – бъбречно-заместителна терапия
БЮг – булбус югуларис
ВА – вертебрална артерия
ВК – Вилизиев кръг
ВКА – вътрешна каротидна артерия
ВНД – временна неврологична дисфункция
ЕЕГ – електроенцефалография
ЕКГ – електрокардиограма
ЕКК – екстракорпорално кръвообращение
ЗМА – задна мозъчна артерия
ИАБП – интрааортна балонна помпа
ИБС – исхемична болест на сърцето
ИКН – интракраниално налягане
икр – интерквартилен размах
ИМИ – исхемичен мозъчен инсулт
ИМХ – интрамурален хематом
ИТМ – индекс на телесна маса
КЗ – кръвна захар
КПБ – кардиопулмонален байпас
КПР – кардиопулмонална ресусцитация
КТ – компютърна томография

МК – мозъчен кръвоток
МКО₂ – мозъчна консумация на кислород
МПН – мозъчно перфузионно налягане
МРТ – магнитно-резонансна томография
МСБ – мозъчно-съдова болест
НПД – невропсихологичен дефицит
НФ – назофарингеална температура
ОБН – остра бъбречна недостатъчност
ОБУ – остро бъбречно увреждане
ОДА – остра аортна дисекция
ОДА-А – остра аортна дисекция тип А
ОИЛ – отделение за интензивно лечение
ОМИ – остър миокарден инфаркт
ПЗП – прясно-замразена плазма
ПМА – предна мозъчна артерия
ПНД – перманентна неврологична дисфункция
РМП – ретроградна мозъчна перфузия
САМП – селективна антеградна мозъчна перфузия
САН – средно артериално налягане
бСАМП – билатерална САМП
уСАМП – унилатерална САМП
СКАГ – селективна коронарна ангиография
СМА – средна мозъчна артерия
ТЕЕ – трансезофагеална ехокардиография
ТИА – транзиторна исхемична атака
ТКД – транскраниален доплер
ТТЕ – трансторакална ехокардиография
ХЦА – хипотермичен циркулаторен арест

ARDS – acute respiratory distress syndrome

GERAADA – German Registry of Acute Aortic Dissection Type A

CI – confidence interval

IRAD – International Registry of Acute Aortic Dissection

jvSO₂ – jugular venous oxygen saturation (югуларна венозна сатурация на кислорода)

NIRS – near-infrared spectroscopy

OPCAB – off-pump coronary artery bypass

OR – odds ratio

pCO₂ – carbon dioxide partial pressure (парциално налягане на въглеродния диоксид)

rSO₂ – regional oxygen saturation (регионална сатурация на кислорода)

SCADs – small capillary and arteriolar dilatations

SIRS – systemic inflammatory response syndrome

STS – Society of Thoracic Surgeons

TRALI – transfusion-related acute lung injury

I. УВОД.

Сърдечната хирургия се отличава с висока степен на инвазия в целостта и физиологичните процеси на тялото. Почти всички сърдечни операции се извършват чрез помощта на екстракорпорална циркулация, която дава възможността да се интервенира върху деликатните сърдечни структури. Манипулирането на сърдечните структури на фона на нефизиологично кръвообращение е свързано с различни странични ефекти, които могат да достигнат степен на клинично значими усложнения. Неврологичните усложнения са чести след отворена сърдечна хирургия. Пациентите с неврологично усложнение имат удължен болничен престой и увеличена смъртност. Оцелелите пациенти с неврологично усложнение имат значително влошено качество на живот и по-ниска дългосрочна преживяемост. Всичко това увеличава финансовия товар върху системата на здравеопазване и социалната система.

Острата дисекация на аортата (ОДА) е едно от най-критичните състояния в медицината, често изискващо спешна хирургична намеса. Честотата на ОДА не намалява, а дори се увеличава през последните две десетилетия поради повишено внимание върху това заболяване и по-бързи и прецизни технологии за диагностика. Оперативното лечение на ОДА представлява агресивно вмешателство в човешкото тяло, което наред с корекция на проблема може да нанесе и сериозна вреда на пациента. Често корекцията на дисециралата аорта налага прекъсване на телесното кръвообращение за период от време (циркулаторен арест). Честотата на неврологично увреждане след операциите за ОДА е дори по-висока от средната в сърдечната хирургия като цяло. Това изисква полагане на максимални усилия за тяхната превенция. В историята на кардиохирургията методите за неврологична протекция търпят плавно развитие. Охлаждането на тялото и мозъка е първият използван способ, който е запазил значението си и до днес. През годините са разработени различни техники за перфузия на мозъка през периода на циркулаторен арест. Те се различават по механизма на перфузия – ретрограден или антеграден, техниката на канюлация за извършване на системна/мозъчна перфузия, перфузията само на едната или на двете мозъчни хемисфери. Въпреки множеството клинични и експериментални проучвания върху техниките за церебрална протекция все още няма категоричен отговор коя от тях е най-ефективна и безопасна.

В клиниката по кардиохирургия на УМБАЛ „Св. Анна“ при хирургия на остра дисекация на аортата тип А (ОДА-А) при необходимост в съответните оперативни случаи се прилага хипотермичен циркулаторен арест (ХЦА), допълнен с билатерална селективна антеградна мозъчна перфузия (бСАМП). През последните години се наблюдава тенденция към прилагане на техниката върху всеки един пациент, тъй като тя позволява по-сигурно и ефективно извършване на оперативната корекция.

Тази научна разработка се състои от данни, получени изцяло от клиниката по кардиохирургия на УМБАЛ „Св. Анна“ и дава яснота върху ефективността на ХЦА/бСАМП в настоящата кохорта пациенти.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.

1. Остра дисекация на аортата.

1.1. Кратки исторически данни.

Острата аортна дисекация е за първи път описана анатомично от Frank Nicholls през 1760г, когато крал Джордж II умира от това състояние [1]. Няколко десетилетия по-късно е използвано и определението дисекация във връзка с болестен процес на аортата. Повече от век минава преди първите опити за хирургично лечение на състоянието. За пионери в хирургичното лечение на ОДА с екстракорпорално кръвообращение (ЕКК) се приемат Michael DeBakey и Denton Cooley, които разработват оперативни техники през 50те години на миналия век [2], [3]. Последните тридесет години бележат драматичен скок в познанията ни за патогенезата на острата аортна дисекация, както и в хирургичните методи на лечение.

1.2. Определение на аортните дисекации.

Аортната дисекация се дефинира като нарушение на интегритета на аортната медия с кървене по протежение на аортната стена, което води до разделяне на слоевете ѝ. При повечето пациенти има и разкъсване на интимата (*ентри*), през което кръвта нахлува между слоевете на аортната стена. Дисекационната равнина може да излезе през адвентицията с остра хеморагия или да върне обратно в лумена през ново разкъсване на интимата на друго място (*риентри*). При разслояването на аортната стена се формират два лумена – *истински лумен* и *фалишив лумен*. Те са разделени чрез дисекационна мембрана (*флен*), състояща се от

интимата и част от медията. Фалшивият лумен не е покрит с ендотел и при слаб кръвоток може да тромбозира с течение на времето. В малък дял от случаите не се открива ентри по време на операцията или при аутопсия. Дисекация без ентри се определя като *интрамурален хематом*.

1.3. Епидемиологична значимост.

Честотата на аортната дисекация трудно може да се определи поради две причини: 1) острата дисекация на аортата често води до бърза смърт преди достигане до болница и смъртта се отдава погрешно на друга причина; 2) острата дисекация обикновено се пропуска в диференциалната диагноза поради сходната клинична картина с други остри сърдечни състояния, като остър миокарден инфаркт и остра белодробна емболия, които са много по-чести [4], [5]. Популационни проучвания посочват честота на ОДА 2.5-6 случая на 100 хиляди души годишно [6], [7]. Средната възраст на пациента е 61.5 години (тип А) и 63.6 години (тип В), като две трети са мъже [8], [9]. С напредване на възрастта се увеличава честотата на ОДА, 35% от случаите са при индивиди над 75 години [7]. Прогнозата е лоша при жените поради атипично представяне и закъсняла диагноза. 67% от пациентите презентират с ОДА тип А, докато 33% - с ОДА тип В [8]. Честотата на аортната дисекация изглежда се увеличава независимо от застаряването на човешката популация [10]. Прогнозата на ОДА е лоша, като близо 50% умират преди да достигнат до болница, а кумулативната смъртност на останалите е 1-2% на час за първото денонощие, а 5-20% умират по време или скоро след оперативното лечение [7].

1.4. Класификация.

По отношение на времето от поява на първите симптоми до презентирането на пациента аортните дисекации се подразделят на *остри* (до 2 седмици от появата на болката), *подостри* (между 2 и 6 седмици от появата на болката) и *хронични* (повече от 6 седмици от появата на болката). Една съвременна класификация, предложена от IRAD (International Registry of Acute Aortic Dissection), разделя ОДА на свръхостри (до 24 часа), остри (2-7 дни), подостри (8-30 дни), и хронични (>30 дни). Това разделение е базирано на криви на преживяемост, изчислени в група от над 1800 пациенти [11].

Двете най-често използвани в клиничната практика анатомични класификации на аортната дисекация са по Де Бейки и по Станфорд. Точното дефиниране на типа аортна дисекация е важно, защото определя лечебния подход – хирургичен или консервативен.

Класификацията по Де Бейки категоризира дисекациите според мястото на интималното разкъсване (ентри) и разпространението на дисекацията [12]:

- *Тип I*: Дисекацията започва от възходящата аорта и се разпространява дистално, като включва и аортната дъга, а често и низходящата аорта. Препоръчва се хирургично лечение.
- *Тип II*: Дисекацията започва от и се ограничва във възходящата аорта. Препоръчва се хирургично лечение.
- *Тип III*: Дисекацията започва в низходящата аорта и се разпространява обикновено дистално. Препоръчва се консервативно лечение.
 - *Тип IIIa*: Ограничена до низходяща торакална аорта (над диафрагмата)
 - *Тип IIIb*: Достигаща до коремната аорта (под диафрагмата)

Класификацията по Станфорд разделя дисекациите на две категории [12]:

- *Тип А*: Всяка дисекация, която ангажира възходящата аорта, независимо от мястото на ентри. Препоръчва се хирургично лечение.
- *Тип Б*: Всяка дисекация, която не ангажира възходящата аорта; включват се дисекации с ретроградно засягане на дъгата. Препоръчва се консервативно лечение.

През 1994 година фон Сегесер предлага термина *не-А не-Б дисекация*. При този вариант интималното ентри е разположено след възходящата аорта, като дисекацията е ограничена в дъгата или се простира от низходящата аорта ретроградно до нея, но спира преди възходящата аорта [13]. Въпреки, че няма ясни препоръки, хирургичното лечение е вероятно с по-добър резултат [14].

1.5. Патогенеза и рискови фактори.

Според една от хипотезите острата дисекация се образува чрез първично разкъсване на интимата под въздействие на силата на артериалното налягане, действащо върху аортната

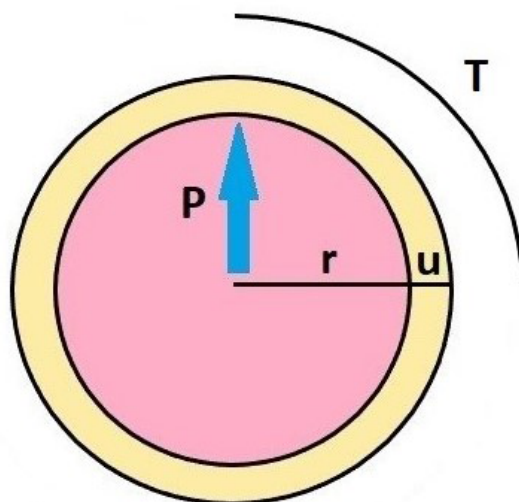
стена. В една кохорта от 122 пациенти, оперирани по повод ОДА-А, входното място на дисекцията (ентри) се намира в стената на възходящата аорта при 78.7% от случаите, в проксималната аортна дъга при 11.5%, в дисталната дъга при 4.9% и не се открива в 6.5%, като се предполага, че се намира в низходящата торакална аорта [15]. В аутопсионно проучване на хора, починали от ОДА без оперативно лечение, разпределението на ентрита по сегменти е сходно на описаното по-горе [16]. Възходящата аорта се разкъсва най-често по дясно-латералната си страна, където е най-голям механичният стрес.

Съществуват данни, които потвърждават връзка между аортната дисекция и *интрамуралния хематом* (ИМХ). Предполага се, че настъпва руптура на *vasa vasorum* при високо артериално налягане и образуване на хематом в аортната стена. Хематомът нараства и впоследствие може да руптурира в лумена, при което се получава ентрита [17]. Възпалителният отговор към кръвта в медията иницира некроза и апоптоза и разрушаване на еластина, което предразполага към руптура. При около 10-20% от пациентите, оперирани за остър аортен синдром, не се открива ентри, а ИМХ, което предполага, че той може да бъде прекурсор на ОДА [18].

При повечето пациенти с аортна дисекция стената на аортата демонстрира само хистологични промени, характерни за възрастта, като при повечето се наблюдават промени, дължащи се на АХ [19], [20]. Изглежда, че веднъж проникнала в медията, кръвта разслюзва концентричните еластинови ламели дори и в нормална аорта. Пропагацията на дисекционната равнина е обикновено в дистална посока, но може да бъде и в проксимално направление.

Дисекцията се случва по-често в зони на дилатирана или аневризмално разширена аорта поради високото напрежение върху аортната стена според закона на Лаплас $T = P \times r / u$, където T е трансмуралното напрежение, P е артериалното налягане, r е радиусът на аортата, а u е дебелината на аортната стена (фиг 1). Този принцип стои в основата на препоръките за интервенция при аневризмално разширена аорта [12].

Закон на Лаплас



$$T \text{ (напрежение)} = P \text{ (налягане)} \times r \text{ (радиус)} / u \text{ (дебелина на стената)}$$

Фиг 1. Схематично представяне на закона на Лаплас за трансмуралното напрежение върху съдовата стена.

Съществуват някои рискови фактори и състояния, свързани с увеличена честота на ОДА. Артериалната хипертония е водещ рисиков фактор. Тя се наблюдава в близо 80% от пациентите, като е малко по-честа при ОДА тип В [8], [9]. Хипертонията води до увеличено напрежение върху аортната стена, което води до механичното ѝ увреждане при предразположени индивиди.

Дегенерацията на медията (кистична медиална дегенерация) е по-изразена за съответната възраст при около 20% от пациентите. Този процес е свързан с повишено натрупване на мукоиден екстрацелуларен матрикс [16].

Бикуспидната аортна клапа (БАК) е анатомична вариация, която се среща при 1-2% от популацията. БАК често се асоциира с формиране на аневризми на гръдната аортна, дисекция на аортата и повишена болестност и смъртност [21]. Според едно проучване относителният риск за ОДА-А е 8.4 пъти при пациенти с бикуспидна аортна клапа в сравнение с общата популация [22]. Повишеният риск от усложнения се дължи на вродени аномалии в структурата на аортната стена (аортопатия) при хората с бикуспидна клапа [23].

Коарктацията на аортата се асоциира с дисекция на аортата, но за това вероятно се допринася проксималната хипертензия. БАК с аортопатия често се наблюдават при пациенти с коарктация [24].

Дилатацията на възходящата аорта (> 50-55 см) с или без *анулоаортна ектазия*, бикуспидна аортна клапа или генетичен синдром е свързана с прогресивно повишаващ се риск от ОДА с нарастване на диаметъра ѝ. Това стои в основата на препоръката на Европейското кардиологично общество за протезиране на аневризми на възходящата аорта над 55 мм [12].

Обсъжда се ролята на *атеросклерозата* в патогенезата на ОДА. Предполага се, че в някои случаи разкъсването на интимата става в областта на атероматозна плака (*пенетриращ атеросклеротичен улкус*), водещо до дисекция на медията [25]. Атеросклерозата е независим предиктор за ОДА [26].

Тютюнопушенето е важен рисков фактор и независим предиктор за ОДА [26].

Съществуват генетични синдроми с различна форма на увреждане на големите артерии в тялото, някои от които увеличават риска от ОДА. Между 20 и 40 % от пациентите със *синдром на Марфан* развиват ОДА, като това се случва при по-малък диаметър на аортната аневризма в сравнение с немарфаноидни пациенти [27], [28]. Острата дисекция и хроничната аортна регургитация са основните причини за смърт при този синдром [28]. Генетичният дефект при синдрома на Марфан води до дефектен синтез на фибрилин, гликопротеин, който е важен компонент на еластичната тъкан в медията на аортата. Генетичният дефект при синдрома на Марфан е картографиран в дългото рамо на хормозама 15. Други синдроми, свързани с повишен риск от аортна дисекция, са синдром на *Ehlers-Danlos* (дефект в колаген тип III) и синдром на *Loeys-Dietz*, но те са по-рядко срещани [29]

Описана е и *несиндромна фамилна форма на аортна аневризма и дисекция* с висока честота в отделни фамилии без ясно установен генетичен дефект [29].

Пациентите под 40 годишна възраст страдат по-рядко от артериална хипертония (34%) и атеросклероза (1%), но значително по-често имат БАК или синдром на Марфан (59%) [9].

Съществуват *ятрогенни причини* за аортната дисекция. ОДА е усложнение при сърдечната катетеризация с честота около 0.1 % [30], [31]. В кохортата от пациенти с ятрогенна ОДА след сърдечна катетеризация нито един пациент не е лекуван оперативно. При всички тях дисекцията е ограничена и спонтанно се затваря след период от време [30]. Сърдечната хирургия почти винаги е свързана с манипулиране на възходящата аорта (с изключение на някои ОРСАВ операции) – канюлация за кардиопулмонален байпас (КПБ), аортен вент, прилагане и премахване на аортни клипс, аортотомия, проксимални анастомози. ОДА се наблюдава в около 0.05 % от случаите след сърдечна операция [31], [32], [33]. Всичките са лекувани оперативно и смъртността е 30-50% [31], [33]. Като рисков фактор за ОДА след сърдечна хирургия се утвърждава аневризмално разширената аорта [32]. При имплантация на балон катетър за интрааортна балонна контрапулсация съществува риск от ОДА. Общата честотата на ятрогенна дисекция на аортата е около 3% [8].

Трансекцията на аортата е травматично увреждане на аортата. Състои се в напречно разкъсване на слоевете на аортата (интима-медия) в областта на аортния истмус след гръдна травма (децелерационна травма). Обикновено води до ограничена дисекция или псевдоаневризма на аортата и съществува риск от руптура.

1.6. Морфология.

Първичното разкъсване (ентри) заема около 50 и повече процента от циркумференцията на аортата, рядко цялата циркумференция. Фалшивият лумен обикновено заема до 2/3 от от циркумференцията на аортата, по-рядко цялата циркумференция. Фалшивият лумен е ограничен от дисекционната мембрана (флеп) и от изтънена аортна стена, състояща се от адвентиция и част от медията. Отслабената аортна стена често води до дилатация на аортата. По такъв начин съществува висок риск от руптура на аортата в перикарда и по-рядко в плеврата (лявата) или коремната кухина. Освен това кръвта от фалшивия лумен през изтънялата аортна стена може да се просмуче в перикарда или медиастиналните тъкани.

При ОДА често са засегнати по-големите ѝ клонове – съдовете на дъгата, бъбречните артерии, илиачните артерии и коронарните артерии. Те могат да бъдат изтръгнати от лумена, да бъдат компресирани от дисекционната мембрана с нарушаване на кръвотока или да бъдат кръвоснабдени изцяло от фалшивия лумен. Ретроградно фалшивият лумен може да достигне до аортния корен и да доведе до откъсване на клапните комисури с

пролапс на аортната клапа и остра аортна регургитация, която се наблюдава в 35-60% от случаите [34]

Наличието на проходим фалшив лумен в аорта десценденс и ИМХ в аорта асценденс предполага ентри в аорта десценденс или дъгата с ретроградна екстензия.

Конкретните морфологични особености на ОДА се променят динамично и са отговорни за клиничната картина на конкретния пациент.

1.7. Клинична картина.

Първият симптом обикновено е внезапна силна *болка*, придружена от тревога и чувство за неминуема смърт. Болката е прекордиална, но може да е и интерскапуларна (в гърба) и с напредване на дисекцията може да се появи болка в корема (мигрираща болка). Болката е подобна на тази при остра миокардна исхемия, което затруднява диференциалната диагноза. Болката може да се опише и като пронизваща или разкъсваща. Болката е симптом в 83% от случаите на ОДА-А и 71% от случаите на ОДА-В [8]. Болката в гърба се асоциира по-често с дисекция тип В [8]. При около 6% от случаите дисекцията е безболкова и се свързва с по-висока смъртност [35].

В следствие могат да се появят симптоми, дължащи се на *малперфузия на орган*. Малперфузия на една система се наблюдава при 23.1% от пациентите, на две системи – в 6.5%, и на три или повече системи – в 3.9% от случаите [36]. Между 30 и 40% от пациентите с ОДА-А презентират с предоперативна регионална малперфузия [37], [38]. Пациентите със системна хипоперфузия или циркулаторен колапс съставляват около 20% [38]. Пулсов дефицит на достъпните за палпация артерии се открива при около 30% от пациентите [8]. Група от изследователи от университета в Пенсилвания, САЩ, въвеждат система за стратификация на пациентите по отношение на предоперативната малперфузия, наречена *Пен класификация* [39]. Тя разделя пациентите в четири категории – клас Аа без исхемични усложнения; клас Аб – с малперфузия на клон/клонове на аортата и засягане на единични органи (инсулт, параплегия, остра бъбречна недостатъчност, мезентериална исхемия, исхемия на крайник); клас Ас с генерализирана исхемия и циркулаторен колапс (сърдечна тампонада, коронарна исхемия, остра аортна регургитация) и клас Абс – обща и регионална исхемия [39]. Пен класификацията предсказва риска от оперативна смъртност [39], [40],

[41]. Danielsson и сътр. установяват, че класовете As и Abc са независими рискови фактори за болнична смъртност, като нито един Пен клас не повлиява дългосрочната преживяемост [38]. Освен това при тези класове малперфузия честотата на неврологични усложнения и продължителна механична вентилация е значително по-висока [38].

Исхемията на крайник води до пулсов дефицит или разлика в систолното налягане между засегнатия крайник и останалите.

В група от 2402 пациенти, оперирани по повод ОДА-А, 15.1% от тях се представят с *неврологичен дефицит* поради мозъчна хипоперфузия. По данни на GERAADA (German Registry of Acute Aortic Dissection Type A) пациентите с неврологичен дефицит са 20% [36]. Тези пациенти по-често са с дисекация тип I по De Bakey и имат периферна малперфузия ($p < 0.001$) [42]. От 1873 пациенти с ОДА-А, включени в международния регистър IRAD (International Registry for Acute Dissection) 4.6% се представят с мозъчно-съдов инцидент (инсулт) и 2.9% се представят в кома [43]. Пациентите с мозъчно увреждане по-често са в шок, хипотензия или тампонада (46.8% vs 25.2%; $p < .001$) и по-често имат засягане на аркуските съдове (55.0% vs 36.1%; $P < .001$) [43]. Синкопът е по-характерен за ОДА-А и се наблюдава в 19% от пациентите [8]. Парестезия, мускулна слабост, отслабен до липсващ пулс могат да се наблюдават в горен или долен крайник. Оклузията на ключови интеркостални артерии води до параплегия.

Някои пациенти се презентират с тежка *коремна болка* и илеус при засягане на мезентериалните артерии. Малперфузията на бъбречните артерии води до остра бъбречна недостатъчност и *олигоанурия*. Продължителната малперфузия на орган отключва бърза възпалителна каскада, която увеличава оперативната смъртност.

Хемодинамиката е различна. Някои пациенти постъпват с тахикардия и *хипертония*, предизвикани от болка и тревожност, както и подлежаща артериална хипертония. Високо артериално налягане при презентиране на пациента е по-често при ОДА В (66% срещу 28%) [8]. Руптурата на аортата в перикарда обикновено води до *остра сърдечна тампонада*, хемодинамичен колапс и смърт. Понякога, когато настъпва постепенно, руптурата може да се покрие с коагулум и пациентът да остане жив. Пациентът може да се презентира с хипотония и тахикардия. *Хипотонията* най-често се дължи на компресия на сърдечните кухини от перикарден излив. Перикардният излив (обикновено хеморагичен) се образува

при руптура на аортата или чрез просмукване на кръв от фалшивия лумен. По-рядко хипотонията е причинена от *остра миокардна исхемия* при притискане на коронарен остиум или *остра аортна регургитация*, дължаща се на пролапс на аортната клапа. При руптура на аортата в плевралното пространство хипотонията се дължи на острата хеморагия. Според базата данни на STS 16% от пациентите са постъпили в шок, а 5% са активно ресусцитирани [44].

По данни на IRAD медианното време до поставяне на диагноза ОДА е 4.3 часа и е по-дълго при жени, при атипични симптоми, безболкови дисекции, предишна сърдечна хирургия. Медианното време от поставяне на диагноза до стартиране на операцията е 4.3 часа и е по-късо при пациенти с нестабилна хемодинамика [9].

1.8. Диагностични изследвания.

1.8.1. Кръвни изследвания.

Кръвните изследвания могат да покажат неспецифични отклонения. В пълната кръвна картина се наблюдава умерена левкоцитоза. Наличието на кръвоизлив след руптура на дисекцията резултира в анемия. При ОДА винаги се активира системата на кръвосъсирване и фибринолиза. Може да се наблюдават тромбоцитопения, изчерпване на плазмения фибриноген и другите коагулационни фактори, повишени стойности на протромбиновото време. При съмнение за ОДА се изследва *D-димер*, който винаги е значително повишен. D-димерът е продукт от разграждането на фибрина и се повишава при вътресъдово активиране на кръвосъсирването. Неговата чувствителност при ОДА е 94 %, докато специфичността е значително по-ниска – от 40 до 100% [45]. Завишени стойности на чернодробни ензими, креатинин, миоглобин, лактат се дължат на системна или регионална хипоперфузия. Миокардното увреждане се потвърждава с повишени стойности на креатинин-фосфокиназа МВ-фракция и тропонин.

1.8.2. Електрокардиография.

Електрокардиографията е рутинно изследване при гръдна болка, но обикновено не е достатъчна да потвърди диагнозата остра аортна дисекция. При повечето пациенти електрокардиограмата (ЕКГ) е нормална. В около 40% от пациентите показва

неспецифични реполаризационни изменения, дължащи се на левокамерна хипертрофия. Ишемични промени се наблюдават при около 20 % от пациентите [46].

1.8.3. Рентгенография на гръден кош.

Това изследване показва промени при 60-90 % от пациентите. Нормалната рентгенография се среща в повече от 20% от пациентите и не изключва диагнозата [9]. Рентгенографски белег, суспектен за дисекация, е разширяването на медиастиналната сянка в горната ѝ част вследствие на медиастинален кръвоизлив. Разширена медиастинална сянка и аномалии в аортния контур на рентгенография са находка в 50-60% от случаите [8]. Разширяването на сърдечната сянка може да се дължи на перикарден излив. В левия хемиторакс може да се наблюдава плеврален излив. Сянката на възходящата аорта е изразена при аневризма на аортата. Рентгенографията на гръден кош има ниска чувствителност и липсата на патологични промени не може да изключи ОДА-А [47]

1.8.4. Образни изследвания.

Те са задължителни за потвърждаване на диагнозата и за изясняване на анатомията при конкретния пациент. Двете най-често използвания образни модалности са ехокардиографията и компютърната томография. Основни акценти при описанието на находката са:

- обхватът на дисекацията
- локализация на ентрита и риентрита
- наличие на кръвоток или тромбоза във фалшивия лумен
- ангажиране на клонове на аортата и перфузия на съответните органи
- състояние на аортната клапа
- регионални нарушения в кинетиката на миокарда, дължащи се на миокардна исхемия
- състояние на перикарда и наличие на хеморагия в медиастинума и плеврите

Данните от образната диагностика се използват за планиране на оперативната интервенция и за оценка на риска при даден пациент.

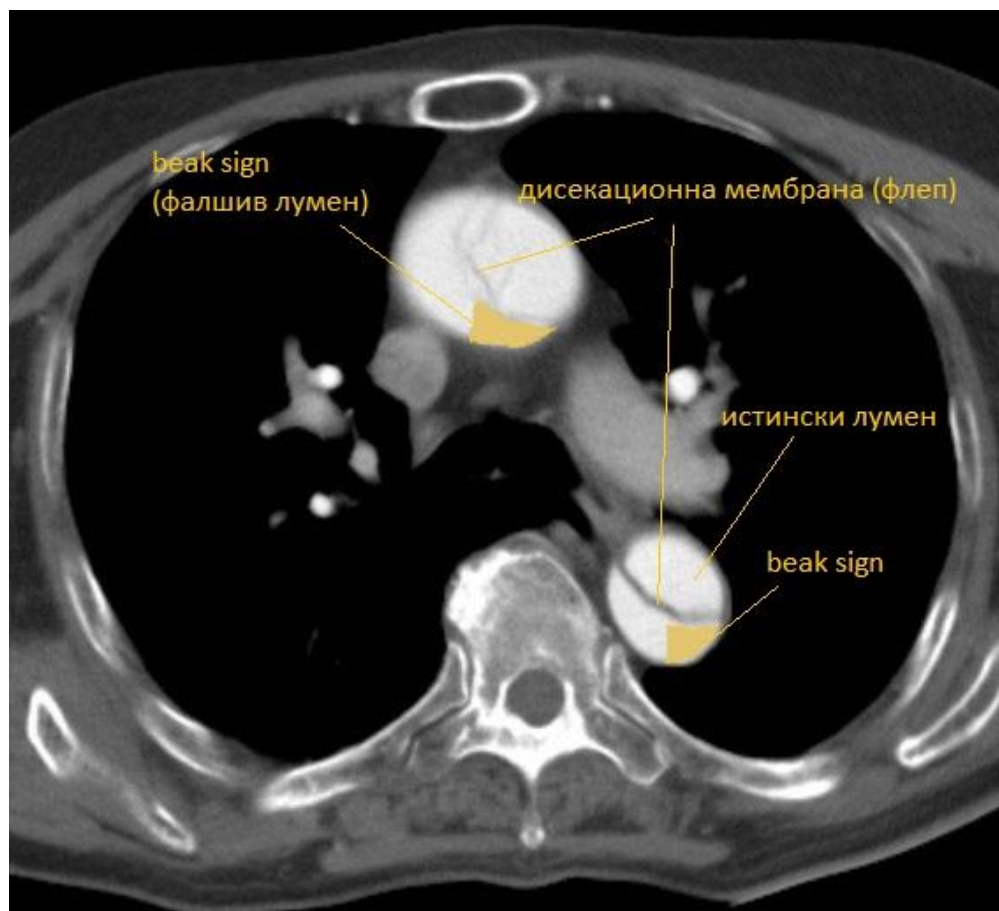
1.8.5. Ехокардиография с Доплер.

Това е неинвазивно изследване, което се извършва бързо при леглото на болния. Трансезофагеалната ехокардиография (ТЕЕ) има по-висока диагностична стойност от трансторакалната ехокардиография (ТТЕ) в условията на ОДА. ТЕЕ произвежда динамичен образ на аортата и сърцето и не изисква използване на интравенозен контраст. ТЕЕ достига чувствителност (негативна предиктивна стойност) до 99% и специфичност (позитивна предиктивна стойност) до 89% за диагностициране на ОДА-А и чувствителност до 100% за откриване на аортна регургитация [48], [49]. Основни предимства ехокардиографията са идентифициране на дисекационната мембрана (флеп), перикарден излив със сърдечна тампонада, аортна регургитация, сегментни нарушения в кинетиката на миокарда. ТЕЕ трябва да се провежда от опитен ехографист и често изисква някаква форма на анестезия или седация. Описани са случаи на руптура на аортата по време на изпълнение на изследването при недостатъчен комфорт за пациента. ТТЕ има по-ниска чувствителност и специфичност от ТЕЕ. ТТЕ има чувствителност от 59 до 83% и специфичност от 63 до 93% за диагностициране на ОДА тип А [49]. Тя е удобен метод при критично болните пациенти, при които се избягват рисковете на полуинвазивното изследване. Негативният резултат на ТТЕ по този начин не изключва диагнозата ОДА и се прибегва до ТЕЕ или компютърна томография. През годините ТЕЕ отстъпва на КТ като метод на първи избор за диагностика на ОДА [8].

1.8.6. Компютърна томография (КТ) с контрастно усилване.

КТ е бързо изпълнимо изследване, което генерира образи, лесно интерпретируеми от повечето клиницисти и има висока чувствителност и специфичност за ОДА, достигащи 95-98% [49]. Компютърният томограф е широко разпространена технология с 24/7 наличност на персонал за изпълнението ѝ във всички областни и някои общински лечебни заведения. Ето защо тя е най-често използваният метод за диагноза на ОДА. През годините се наблюдава тенденция към по-често използване на КТ за диагноза на ОДА, като тя е метод на първи избор при повече от 70% от пациентите с клинична картина на ОДА [8]. КТ осигурява детайлен образ на анатомията на дисекцията, състоянието на перикарда, медиастиnuma и плеврите, засягане на клонове на аортата от процеса и зони с понижено

натрупване на контрастна материя (хипоперфузия). Тромбозата на фалшивия лумен или еднаквото контрастиране на истинския и фалшивия лумен понякога затрудняват интерпретацията на изследването. Фалшивият лумен се идентифицира чрез т.нар. „признак на човката“ (beak sign), който представлява острият ъгъл, формиран от фалшивия лумен при аксиално сечение на аортата (фиг 2). КТ предлага възможност за триизмерна реконструкция и генериране на обемни образи, които се използват при оперативното планиране. Недостатък на КТ е необходимостта от интравенозен контраст, който е относително противопоказан при алергия, при остра и хронична бъбречна недостатъчност и тежък хипотиреоидизъм [49]. ИМХ може да бъде разпознат на нативна КТ серия. Радиографски признаци за руптура на ИМХ са неравен контур на аортата, поява на контраст в хематома, или наличие на перикарден излив.



Фиг. 2. КТ на ОДА-А. На снимката е онагледен „признакът на човката“ (beak sign), чрез който се разпознава фалшивият лумен в случаи на еднакво контрастиране с истинския лумен.

1.8.7. Аортография.

Аортографията е била първото средство за диагностициране на ОДА от 1939г насам. Доскоро се е приемала за „златен стандарт” в диагнозата на ОДА. Чрез нея се визуализират двата лумена на аортата, ангажиране на клоновете на аортата, наличие на аортна регургитация. Тя е единственият метод, позволяващ оценка на коронарната анатомия. Методиката позволява интервенционално лечение – имплантация на стент-графт, фенестрация на флепа, отваряне на клонове на аортата, засегнати от процеса. Недостатъци на аортографията са инвазивният характер на изследването, ограничената достъпност и използването на интравенозен контраст. Резултатът може да е фалшиво-отрицателен при тромбоза на фалшивия лумен или еднакво контрастиране на двата лумена. Интрамуралният хематом също трудно се диагностицира с аортография. Специфичността на метода е над 95%, но чувствителността може да е по-ниска от тази на останалите методи поради невъзможност за различаване на двата лумена [50]. Основно ограничение на този диагностичен метод е необходимостта от обучен екип за изпълнението му по всяко време на денонощието.

1.8.8. Селективната коронарна ангиография (СКАГ).

СКАГ обикновено не е показана при остра аортна дисекция. Коронарните остии се инспектират лесно по-време на операцията. Коронарна артериална болест се наблюдава при по-малко от 20% от пациентите с ОДА-А. Ниската честота не оправдава рутинното приложение на коронарна ангиография, която забавя оперативното лечение и създава рискове от усложнения [51].

1.8.9. Магнитно-резонансна томография (МРТ).

МРТ с или без контрастно усилване е метод с висока диагностична стойност при остри и хронични заболявания на аортата. Тя не излага пациента на йонизираща радиация. Чувствителността и специфичността на изследването надхвърлят 95% [49]. МРТ предоставя детайлни образи на гръдната и коремната аорта, перикарда, медиастинума и плеврите, подобни на тези при КТ. Динамичната модалност (cine imaging) дава оценка на левокамерната функция, състоянието на аортната клапа, кръвотока в двата лумена на

аортата и нейните клонове [49]. Недостатъци на МРТ в сравнение с КТ и ТЕЕ са значително по-дългото време за изпълнение, по-високата цена, труден достъп за пациенти на механична вентилация, по-рядката наличност. Освен това присъствието на феромагнитни импланти в пациента е контраиндикация за МРТ. Ето защо МРТ не е средство на първи избор в клиничната практика. МРТ е подходяща за проследяване на аортната дисекция след оперативно лечение.

1.9. Диференциална диагноза.

Симптомите на ОДА се припокриват с тези на острия миокарден инфаркт (ОМИ) и острата белодробна емболия (БЕ). ЕКГ може да демонстрира исхемични промени и да бъдат завишени стойностите на сърдечните ензимни маркери [52]. Прилагането на тромболитици, антикоагуланти и антиагреганти при предполагаем ОМИ или БЕ, може да има катастрофални последствия при ОДА. Ето защо доказването на диагнозата ОДА с прецизно образно изследване е задължително преди терапевтична намеса.

1.10. Еволюция на болестта.

Еволюцията на болестта зависи основно от типа на дисекцията и тежестта на усложненията ѝ.

Преживяемостта на пациентите е по-малко от 50% при ОДА-А и около 90% при ОДА-Б през първите 24 часа [7]. Ангажирането на възходящата аорта и аортната дъга е следователно рисков фактор за ранна смърт. Артериалната хипертония също е важен рисков фактор за смъртност, тъй като повлиява разпространението на дисекцията и вероятността за руптура на аортата. Друг рисков фактор е големият размер на аортата, който предразполага към руптура. Тромбозата на фалшивия лумен намалява риска от руптура и смърт.

При повечето пациенти, които умират ранно и внезапно, смъртта се дължи на руптура на фалшивия лумен в развитие на хемоперикард, хемомедиастинум, или хемоторакс. Смъртта на по-късен етап се дължи на отложена руптура или органна дисфункция вследствие на малперфузия.

Пациентите, които оцеляват след лечение на ОДА, имат по-ниска преживяемост от средната за популацията. Weiss и сътр. отчитат 2.4 пъти по-висок риск от неаортна сърдечно-съдова

смърт и 3 пъти по-висок риск от първи нефатален сърдечно-съдов инцидент в рамките на 10 години от операцията за ОДА в сравнение с общата популация [53]. Фалшивият лумен обикновено персистира (дори след хирургично лечение) и има склонност да нараства и да руптурира на по-късен етап [54]. Освен това друг интактен сегмент на аортата може да дисецира, създавайки нови рискове.

1.11. Индикации за оперативно лечение.

Дисекирането на *възходящата аорта*, независимо дали са засегнати другите ѝ сегменти, е индикация за незабавна операция. Това заключение е базирано на сравнение на еволюцията на болестта с и без хирургично лечение [8]. Дисекацията на възходящата аорта създава риск от руптура в перикарда с фатален изход. *Целта* на хирургичното лечение на ОДА-А е да предотврати руптура на аортата в перикарда или плевралното пространство, по-рядко в коремната кухина, да избегне засягане на или да възстанови перфузията на коронарните остии, аркуските съдове и другите клонове на аортата, да възстанови компетентността на аортната клапа. Интрамуралният хематом и пенетриращият атеросклеротичен улкус на възходящата аорта носят висок риск от руптура са показание за оперативно лечение [55]. Хирургичното лечение на ОДА-А значително намалява смъртността в сравнение в консервативното лечение, особено при пациенти с мозъчно увреждане [43].

Противопоказания за оперативно лечение са напреднало онкологично заболяване, тежка деменция, или необратимо глобално мозъчно увреждане. Напредналата възраст не е контраиндикация за оперативно лечение, особено при неусложнено развитие на дисекацията [56]. Biancari и сътр. показват, че напредналата възраст е рисков фактор за смъртност при ОДА. Те показват също, че смъртността при пациенти над 80 годишна възраст с ОДА-А е значително по-висока с консервативно лечение [57]. В същата група от пациенти (средна възраст 92 години) 5-годишната преживяемост е 49.2% [58]. По данни на IRAD хирургично лечение е отказано на 24.1% от пациентите с мозъчно-съдов инцидент и 33.3% от пациентите в кома срещу 11.0% на пациентите без неврологични симптоми [43]. Коматозният пациент или пациентът с инсулт не винаги е противопоказан за операция, тъй като след оперативното лечение симптомите могат да подобрят в повече от три четвърти от случаите [36], [43]. Острият миокарден инфаркт, параплегията, острата бъбречна недостатъчност, исхемията на крайник и мезентериалната исхемия не са противопоказания

за операция. Тези усложнения на дисекцията понякога се възстановяват напълно след хирургичното лечение. Пациентите с подостра форма на дисекцията (които се презентират >2 седмици след инцидента) също трябва да се подложат на хирургично лечение в неотложен порядък.

Оперативна намеса върху *аортната дъга* се препоръчва, когато е нарушена целостта на интимата или дъгата е дилатирана, или е руптурирала [59]. Протезира се цялата или част от дъгата, която съдържа интималния дефект. Също се препоръчва протезиране на аортната дъга, когато ентрито е в проксималната низходяща аорта [60].

Понастоящем няма ясни препоръки за хирургичната стратегия при ОДА-А. Ключови теми на обсъждане са мястото за артериална канюлация, температурния режим на КПБ, стратегията за мозъчна протекция при ХЦА.

1.12. Резултати от оперативното лечение.

1.12.1. Смъртност.

Острата аортна дисекция е заболяване с висока смъртност дори след оперативно лечение. Хирургията на възходящата аорта и аортната дъга по повод ОДА се асоциира с по-висока смъртност, по-голяма честота на неврологични усложнения и усложнения от висцералните органи в сравнение с плановата хирургия на дегенеративните аневризми на аортата [61]. Болничната смъртност при консервативно лечение на ОДА-А достига 57% [8]. Според различни източници понастоящем болничната смъртност след хирургично лечение варира от 5% до над 20%, като съществува тенденция за намаляване на смъртността през последните 20 години, но тя все още остава висока [8], [10], [20], [44], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [69]. Тази голяма вариация се обяснява с различията между изследваните популации, различните хирургични стратегии и следоперативното лечение в отделните центрове. Интраоперативната смъртност е около 7-10% [41], [70]. Преживяемостта след оперативно лечение на ОДА-А е около 95% за една година и около 90% за 3 години [9]. В друго проучване дългосрочната преживяемост след хирургично лечение е докладвана на 72%, 66%, 56% и 46% на 1, 5, 10 и 15та година [71]. Сред основните причини за болнична смърт са сърдечна недостатъчност, мултиорганна недостатъчност, кървене, неврологични усложнения, сепсис, белодробна недостатъчност [64]. В една серия от пациенти независими

предоперативни предиктори за смъртност са хипотензия (OR: 7.4; $p < 0.01$), миокардна исхемия (OR: 5.8; $p = 0.03$), неврологичен дефицит (OR: 7.7; $p < 0.001$), остра бъбречна недостатъчност (OR: 3.9; $p < 0.001$) [72]. Сърдечната тампонада при презентиране удвоява болничната смъртност [73]. В регистъра IRAD смъртността на пациенти без мозъчно увреждане е 22.7%, на тези с мозъчно-съдов инцидент – 40.2%, а на тези в кома тя се покачва до 63% ($p < 0.001$) [43]. Смъртността нараства прогресивно при увеличаване на броя на системите, засегнати от малперфузия – 12.5% без малперфузия, 21.3% - една система, 30.9% - две системи, 43.4% - три системи ($p < 0.001$) [74]. Според Пен класификацията смъртността нараства до 25% при клас Ab и Ac и до 50% при клас Abc [56]. Висцералната малперфузия е свързана с 6 пъти по-висока смъртност [62]. Лактатната ацидоза като сурогатен маркер за органна малперфузия е предиктор за оперативна и едногодишна смъртност при пациенти с ОДА-А [75]. Женският пол, възраст над 70 години, ОБН, кардиогенен шок и съпътстващи заболявания (захарен диабет) са рискови фактори за оперативна смъртност [10], [44]. Напредналата възраст, постоперативната ПНД, развитието на дихателна недостатъчност и хроничното бъбречно заболяване са независими рискови фактори за дългосрочна смърт [76], [77]. При над 50% от пациентите се наблюдава персистиращ фалшив лумен при дългосрочно проследяване [78], [79]. При близо половината от преживелите пациенти се наблюдава растеж на останалите сегменти на аортата и свободата от реоперация е около 75% [54]. 20 до 30% от късната смъртност се дължи на руптура на аортата [80].

1.12.2. Неврологична морбидност.

Честотата на *постоперативната ПНД* варира от около 4% при стандартна байпас операция до близо 10% при комплексни операции на сърдечните клапи [81]. При хирургия на аортната дъга с ХЦА и мозъчна перфузия честотата на ПНД се движи в границите 5-20% [15], [44], [62], [64], [67], [68], [82], [83], [84]. *ВНД* се наблюдава при 5-35% от пациентите при операции на аортната дъга с ХЦА с или без мозъчна перфузия [15], [62], [68], [82], [83], [84]. Честотата на ВНД не зависи от метода за церебрална протекция [84]. Рискови фактори за постоперативен инсулт са предоперативната малперфузия и кардиопулмонална ресусцитация, високият индекс на телесна маса, понижената левокамерна фракция на изтласкване, както и феморалната канюлация [15], [85]. Постоперативният инсулт води до

по-висока честота на усложнения и по-дълъг болничен престой [85]. Рискови фактори за ТНД са захарен диабет, атеросклероза, нарушено съзнание при презентация [15].

2. Неврологична морбидност при оперативното лечение на ОДА-А.

Главният мозък е този орган в тялото, който е най-чувствителен към ограничение в кръвоснабдяването. Понижаването или прекъсването на кръвотока за определен период от време води до необратимо мозъчно увреждане чрез натрупване на невротоксични метаболити. В сърдечната хирургия основно усложнение е мозъчното увреждане. Реконструкцията на аортната дъга в частност създава най-висок риск поради задължителното условие за прекъсване на телесното кръвообращение. Всички форми на мозъчно увреждане след сърдечна хирургия увеличават морбидността, болничния престой, разходите за лечение, оперативната смъртност, нуждата от продължителна постоперативна рехабилитация и влошават качеството на живот и дългосрочната преживяемост [86], [87].

През последните две десетилетия се отбелязва значителен напредък в оперативните техники и интраоперативното мониториране в аортната хирургия, което доведе до спад в неврологичната морбидност и смъртност. По данни на GERAADA предоперативна неврологична дисфункция (НД) се наблюдава при 20.3% от пациентите и при 12.6% НД отзвучава след операцията. 17.2% от пациентите имат постоперативна НД, като при 9.5% тя е новопоявила се [36]. Супрааортните съдове са засегнати от дисекцията в 37.3% от случаите и това е рисков фактор за неврологична дисфункция поради възможността за малперфузия на мозъка [36]. Утвърдени рискови фактори за НД, изхождащи от хирургичното лечение, са продължителността на операцията, на КРБ и на ХЦА [36]. Постоперативната НД води до значително увеличение на смъртността [36].

2.1. Неврологично изследване на пациента.

При пациенти с остра аортна дисекция не е възможно извършването на задълбочено неврологично изследване преди операцията предвид високия приоритет на оперативното лечение. Следователно някои леки неврологични изменения могат да бъдат пропуснати.

Неврологичното изследване в ранния следоперативен период може да бъде затруднено поради няколко причини. Пациентът може да има остатъчни явления от анестезията.

Пациентът може да не бъде във физическо състояние да кооперира напълно. Пациентите с усложнено ранно развитие (нестабилна хемодинамика, кървене, SIRS, ARDS) изискват продължителна седация. Нерядко се наблюдават и лезии на периферни нерви, най-често тракционно увреждане на плексус брахиалис, които могат да дадат фокален неврологичен дефицит. Този тип фокален дефицит трябва да се различава от мозъчното увреждане. Не е за пренебрегване и офталмологичният преглед, тъй като невроофталмологични дефекти се откриват при до 25 % от пациентите след КПБ [88]. Неврологичните увреждания се докладват непълноценно, когато неврологичната оценка се извършва от опериращия хирург вместо невролог [86]. Ето защо при съмнение за неврологично увреждане се извършва преглед от невролог.

НПД се открива и измерва с *невропсихометрично тестване*. Невропсихометричните тестове изследват различни аспекти на висшите корови функции. Те включват памет (вербална, визуална, обща), поддържане на внимание и концентрация, пространствено възприятие, изпълнение на задачи, фина моторика. Съществуват общоприети препоръки за невропсихологично тестване за откриване на мозъчно увреждане след КПБ [89]. Основно изискване за тези тестове е да изследват възможно най-широк кръг от корови функции, като в същото време не са продължителни и изморителни за пациента.

Изследването *Mini-Mental State* и неговата модификация *3MS* представляват психометричен тест, който се прилага за оценка на тежестта заболяването при пациенти с деменция. Тестът е създаден през 1987 от Teng и Chui [90]. *3MS* предлага бърза оценка на широк спектър от когнитивни функции: внимание, концентрация, ориентация за време и място, краткотрайна и дълготрайна памет, езикови умения, конструктивни способности, абстрактно мислене. Може да се използва като скринингов тест за когнитивни нарушения. *3MS* има система на точкуване с максимален брой точки 100.

2.2. Дефиниция на мозъчното увреждане след сърдечна хирургия.

Мозъчното увреждане (МУ) след операция е спектър от неврологични промени, който варира от леки невропсихологични феномени като промени в настроението до смърт на пациента. Мозъчното увреждане може да се разпредели в две клинични категории с различна прогноза [91], [92]:

- тип I
- тип II

Тип I МУ се дефинира със смърт поради инсулт или хипоксична енцефалопатия, несмъртоносен инсулт, транзиторна исхемична атака, или кома. Установява се чрез стандартно неврологично изследване и се потвърждава чрез образна диагностика. Тип II увреждане включва делир - объркване, агитация, дезориентация, продължителна обнубилация или ступор, както и влошаване на интелектуалната способност, паметта и фината моторика без признаци на фокално увреждане. Пациентите с тип I увреждане имат по-дълъг болничен престой и по-висока смъртност от тези с тип II увреждане [91].

2.3. Дефиниция на неврологичните усложнения след сърдечна хирургия.

Общоприетата съвременна класификация разделя неврологичните усложнения след сърдечна хирургия в три категории според клиничната им проява и прогноза. В практиката мозъчното увреждане често се представя с комбинация от тези прояви. Тази класификация е подходяща за извършване на сравнителни изследвания на резултатите от оперативното лечение. В настоящия труд се използва тази класификация (фиг. 3).



Фиг. 3. Класификация на неврологичните усложнения след сърдечна хирургия.

2.3.1. Перманентна неврологична дисфункция (ПНД).

ПНД се дефинира като персистираща загуба на неврологична функция, дължаща се на исхемичен инцидент с морфологично увреждане, със съответна находка в образните

изследвания. Според мащаба на засягане от образното изследване увреждането е фокално (зонално) или дифузно (глобално). Клинично ПНД се описва като инсулт или аноксична енцефалопатия/миелопатия.

Инсултът (мозъчен инфаркт) представлява нов фокален неврологичен дефицит, продължаващ >24 часа, при който има съответна находка в образните изследвания. Инсултът е тежко усложнение след сърдечните операции и има негативни последици върху ранния следоперативен период и късното следоперативно възстановяване. Инсултът води до увеличена оперативна морбидност и смъртност, също до физическа и ментална инвалидизация, които водят до чести рехоспитализации, влошено качество на живот и финансов товар за пациента, близките и здравната система [93].

Bamford въвежда удобна класификация на инсултите според анатомичната област на мозъчния инфаркт и съответно клиничната проява и прогнозата. Така инсултите се подразделят на инфаркт на предната циркулация (PACI – partial anterior circulation infarct и TACI – total anterior circulation infarct), инфаркт на задната циркулация (POCI – posterior circulation infarct), лакунарен инфаркт (LACI – lacunar anterior circulation infarct) [94]. В допълнение могат да се прибавят и инфаркт на граничните зони (watershed stroke), аноксична енцефалопатия, миелопатия (увреда на гръбначния мозък) и увреждане на периферните нерви.

Постоперативен инсулт се наблюдава при 5 до 10% от пациентите, подложени на оперативна корекция на аортата [95]. Разглеждайки само хирургията на ОДА, честотата на постоперативната ПНД е 10-15% [44], [63], [85].

2.3.2. Временна неврологична дисфункция (ВНД).

ВНД е термин, който се използва за описание на дифузно засягане на мозъка (*енцефалопатия*). Манифестира се с постоперативен делир (объркване, ажитация, психомоторна възбуда, агресивност), забавено събуждане от анестезия, ступор, Паркинсоно-подобни движения, при липса на съответна находка в образните изследвания. ВНД е функционално увреждане и е напълно обратима в рамките на болничния престой. ВНД може да е последица на неадекватна церебрална протекция по време на ХЦА [96].

Постоперативният делир се дефинира като остро настъпило нарушение в съзнанието с когнитивна флукутация и неорганизирано мислене. Честотата при сърдечно оперирани болни варира от 4 до 55% [97], [98]. Делирът има честота от 34 до 46% след операция за ОДА [99], [100]. Делирът има три клинични субтипа – хиперактивен, хипоактивен и смесен. При хипоактивен делир пациентите са тихи и намалена подвижност. Този тип е свързан по-дълъг престой в интензивното отделение и по-голяма продължителност на механична вентилация [101]. Хиперактивният делир се характеризира с ажитация на пациента, при която той може да навреди сам на себе си (самоекстубация, изваждане на катетри и дренажи, асинхронност с вентилатора). Делирът се асоциира с удължен болничен престой и увеличена смъртност, както и с ранни и късни когнитивни нарушения. Рискови фактори за постоперативен делир след сърдечна хирургия са напреднала възраст, мозъчно-съдова болест, захарен диабет, предоперативни когнитивни нарушения или депресия, висок функционален клас по NYHA, продължителност на операцията и КПБ, постоперативна хипоксия, предсърдно мъждене, покачване на възпалителните маркери [98], [100], [102], [103].

Съществува тенденция за пренебрегване на пациентите с постоперативна енцефалопатия. Често това са по-възрастни пациенти с данни за преживяно неврологично увреждане. Постоперативната енцефалопатия следва да се разглежда като важно усложнение на сърдечната хирургия и да се лекува активно и навременно, защото тази група от пациенти има по-дълъг болничен престой и по-висока смъртност.

Транзиторната исхемична атака се дефинира като преходен епизод на неврологичен дефицит, който се дължи на фокална исхемия на главния или гръбначния мозък, или ретината. Исхемията е обратима, не води до мозъчен инфаркт и няма съответна находка в образните изследвания [104].

2.3.3. Невропсихологичен дефицит (НПД).

НПД е преходно нарушение на висшите корови функции, което се регистрира след момента на очаквано неврологично възстановяване (около 30 дни след операцията). Обективната оценка на степента на нарушение се извършва чрез стандартизирано психометрично тестване.

Ранни когнитивни нарушения. Някои проучвания докладват ранно понижение на паметта, психомоторната бързина, изпълнителните функции, пространствено-конструктивните умения [105]. Според доклади, базирани на оценка от пациенти и техни близки, най-чести оплаквания са промени в паметта и концентрацията [106]. Когнитивните нарушения в повечето случаи са преходни и обратими, като 25% от пациентите възвръщат изходната си когнитивна функция след 3 месеца от операцията [105]. Ранната когнитивна дисфункция е предиктор за късен спад (години) в когнитивната функция [105]. Честотата на *ранната когнитивна дисфункция* е 33% при некоронарна хирургия [107]. Независими предиктори за ранни когнитивни нарушения са систолна левокамерна дисфункция, повишени нива на креатинин предоперативно, по-висок образователен ценз.

Късни когнитивни нарушения. Късни когнитивни нарушения се наблюдават често след сърдечна хирургия до няколко години след операцията [105]. Честотата им на петата година може да достигне до 42% [108]. Все още няма ясен отговор те дали се дължат на интраоперативни фактори или на прогресия на мозъчно-съдовата болест. Според някои рандомизирани проучвания, които включват и контролна група, използването на кардиопулмонален байпас не води до значим спад в когнитивните способности на късен етап [109].

Зоната в мозъка, която е най-чувствителна на хипоксия и исхемия е *хипокамът* [110]. Той е отговорен за паметта и запаметяването. Ето защо най-малките признаци на мозъчна увреда след ХЦА се проявяват в дефицит на паметовата функция, който може да бъде открит чрез психометрично изследване. Някои проучвания откриват връзка между ВНД в ранния постоперативен период и дългосрочния дефицит в паметта и фината моторика след продължителни периоди на ХЦА.

Неврологичните усложнения след отворена сърдечна хирургия и в частност аортна хирургия имат сериозно въздействие не само върху нашите пациенти, но и върху обществото като цяло. Постоперативните когнитивни нарушения влошават качеството на живот, създават риск от загуба на работа и зависимост от социалните институции и също увеличават смъртността [111]. Това поражда засилен интерес към изследването на различни методи за невропротекция.

2.4. Механизъм, патофизиология и рискови фактори за мозъчното увреждане след сърдечна хирургия.

Мозъчното увреждане след сърдечна хирургия е многофакторно. Описани са четири основни механизма, които обясняват неблагоприятните неврологични събития след сърдечна операция – емболизация, хипоперфузия, системно възпаление и метаболитни отклонения [112].

2.4.1. Емболизация.

Емболите се класифицират според размера си на макро- и микроемболи. Дефиницията на размера е условна, като за делителна граница се приема 200 μm [113]. Изолираните микроемболи обикновено нямат клиничен ефект. Друга класификация се базира на естеството на емболите – биологични, небιологични (чужди) и газови. Микро- и макроемболите по време на сърдечна хирургия се състоят от атеросклеротични отломки, мастни капки, тъканни фрагменти, тромбоцитно-фибринови агрегати, небιологични частици (поливинилхлорид, силикон) от кръга на екстракорпоралната система и въздух [112]. Емболизацията е честа по време на ЕКК, но не е напълно ясна нейната клинична значимост [114]. Наличието на емболи е потвърдено експериментално чрез транскраниален Доплер и чрез флуоресцеинова ангиография на ретината [115], [116]. При аутопсионни изследвания се описва форма на емболизация, наречена *малки капилярно-артериолни дилатации* (small capillary and arteriolar dilatations - SCADs) с размер < 200 μm при почти всички пациенти след ЕКК [117]. Тя се дължи на малки липидни частици, които се засмукват от оперативното поле с кардиотомната помпа, преминават през филтрационните мембрани на КПБ и попадат обратно в различни органи. Те блокират кръвотока в малките съдове на мозъка и отделят цитотоксични свободни радикали, които допълнително увреждат нервните клетки [118].

Микроемболите блокират малки мозъчни съдове и причиняват невронална некроза. Микроемболите се разпределят съобразно кръвотока. Следователно пониженият мозъчен кръвоток намалява микроемболичния товар, но увеличава риска от хипоперфузия [119]. По време на ЕКК алфа-стат методиката за поддръжка на алкално-киселинното равновесие намалява мозъчното увреждане при възрастни, тъй като води до мозъчна вазоконстрикция

и по-малко микроемболи [120]. Въздушните микроемболи активират възпалителната каскада, коагулацията и системата на комплемента [121]. Въздушните емболи се генерират при артериална канюлация, отваряне на левите сърдечни кухини и непълно обезвъздушаване [122]. Въздушните микроемболи нарушават кръвно-мозъчната бариера. Частичковите микроемболи произхождат главно от атеросклеротични плаки. Деформируеми микроемболи (газ, липиди, мек съсирек) могат да преминат през малките съдове, увреждайки съдовия ендотел. Това нарушава кръвно-мозъчната бариера, предизвиква мозъчен оток и интракраниална хипертензия [123]. Въздушните емболи са с по-добра прогноза от частичковите емболи [124]. Някои проучвания установяват корелация между мозъчната микроемболизация по време на сърдечна хирургия и постоперативните когнитивни нарушения. Други проучвания не откриват такава връзка [125].

Атеросклерозата предразполага към мозъчна микроемболия и макроемболия по време на хирургия. Съществува връзка между тежестта на аортната атеросклероза и риска от мозъчно увреждане [126]. Клиничните последствия от микроемболията не са напълно изяснени, но според някои проучвания тя има връзка с ранните когнитивни нарушения [127]. Наличието на един или няколко рискови фактори за МСБ се свързва с ускорен спад в когнитивния потенциал [128].

Периоперативното *предсърно мъждене* е рисков фактор за неврологични инциденти след сърдечна операция [129].

Хипертермията увеличава мозъчния метаболизъм и кислородна консумация от една страна и мозъчния кръвоток от друга страна. Това може да доведе до недостатъчна кислородна доставка, а също така и до увеличаване на емболичния товар към мозъка [130].

Макроемболизацията произхожда от атероматозни плаки в аортата или големите съдове на аортната дъга, а също и от сърдечните кухини (тежка систолна левокамерна дисфункция, предсърдно мъждене). Степента на хирургичното манипулиране на аортата, както и джет-ефекта на аортната канюла са в корелация с риска от постоперативен инсулт [131]. Доказано е, че мануалната компресия на каротидните артерии за 10 секунди след деклампаж намалява мозъчната емболизация със 75% [132]. Аортната атероматоза се асоциира с риск от ранен постоперативен инсулт [133]. Късните постоперативни инсулти се дължат повече на тромбоемболи от сърдечните кухини или ин ситу тромбоза на каротидни плаки.

2.4.2. Хипоперфузия.

Хипоперфузията на мозъка е състояние, при което той или част от него не получава минималното количество кислород и нутриенти за поддръжка на своя метаболизъм. Причините за хипоперфузия в клиничната кардиохирургия за хипотонията, ниският сърдечен дебит, тежка стеноза на екстра-/интракраниална мозъчна артерия, анемията и непулсативният кръвоток по време на КПБ. Степента и продължителността на интраоперативната *артериална хипотония* пряко корелират с риска от постоперативен инсулт и други неврологични увреждания [134]. Още през 1970 година е показано, че понижението на САН до 50 mmHg за повече от 10 минути сигнификантно увеличава риска от инсулт [135]. Според едно ретроспективно проучване постоперативният инсулт корелира силно с продължително задържани стойности на АН под 64 mmHg [136]. Индивидите, страдащи от хронична артериална хипертония или значими интра-/екстракраниални артериални стенози имат нарушена церебрална съдова авторегулация [95]. При тях понижението на САН ги излага на значително по-висок риск от хипоперфузия и инфаркт на граничните зони (watershed stroke) [137]. При дългогодишни хипертоници кривата на церебрална авторегулация е изместена надясно и прагът на мозъчна хипоперфузия е по-нисък, особено в граничните зони [137]. При пациенти с тежка атеросклероза поддържането на перфузионни налягания над 80 mmHg води до по-малко неврологични усложнения [138]. При пациенти без аортна атеросклероза не е оправдано поддържането на такива перфузионни налягания [139].

Периоперативната анемия също е свързана с по-чести неврологични усложнения. Karkouti и сътр. докладват, че всеки 1% спад в хематокрита увеличава шанса от инсулт с 10% [140]. Най-ниското ниво на безопасен хематокрит е твърде вариабилно в различните изследвания, като 50% спад на хемоглобина от изходните нива се свързва с увеличаване на постоперативния инсулт [141]. Степента на промяна от изходното ниво изглежда е най-важният фактор както при хипотонията, така и при анемията [141]. Хемотрансфузията е предиктор за смърт и усложнения, вкл. инсулт, след сърдечна хирургия, независимо от нивата на хематокрита [142]. Вероятно най-ниското безопасно ниво на хематокрита е около 22% [140].

Ниският сърдечен дебит води до мозъчна хипоперфузия. Систолната левокамерна дисфункция увеличава риска от ИМИ в неоперативна група пациенти [143]. Това важи и за пациенти след сърдечна хирургия. Инсултът след сърдечна операция най-често се дължи на комбинация от емболизация и хипоперфузия.

Хипоперфузия на мозъка може да се получи при стенози на интра- и екстракраниалните мозъчни артерии. Едно голямо проучване показва обаче, че наличието на асимптоматични каротидни стенози, установено с предоперативен ултразвук, не увеличава риска от постоперативен инсулт [144]. При повечето пациенти с ОДА обаче диагностичният алгоритъм не проверява за наличие на мозъчно-съдова болест предоперативно.

Хипоперфузията на мозъка може да се предизвика от други не толкова явни интраоперативни фактори – дислокация на сърцето, хипокапния, церебрална венозна хипертензия поради обструкция на венозния дренаж или позициониране на главата под нивото на сърцето (позиция Тренделенбург).

2.4.3. Синдром на системния възпалителен отговор (SIRS – systemic inflammatory response syndrome).

Всяка травма, включително хирургичната травма, отключва системен възпалителен отговор. При операции с ЕКК контактът на хепаринизираната кръв с небιологична повърхност, лишена от ендотел, както и реинфузията на кръв от оперативното поле значително засилват възпалителния отговор на тялото. Кръвните компоненти, които участват в SIRS са системата на комплемента, неутрофили, моноцити, ендотелни клетки и тромбоцити. При активация тези клетки произвеждат и отделят възпалителни и инхибиторни цитокини, вазоактивни и цитотоксични вещества, които започват да циркулират. В някои случаи тази защитна реакция на кръвта към „чуждото“ излиза извън регулация и настъпва увреждане на ендотела и различни органи в тялото. По този начин SIRS може да доведе и до мозъчно увреждане. Разнородни са данните за ефекта на SIRS върху неврологичния изход, но вероятно той увеличава риска от неврологични усложнения [145]. Системното възпаление допринася за когнитивния дефицит чрез въздействие на проинфламаторните цитокини и макрофагите върху кръвно-мозъчната бариера и невротрансмисията [146].

2.4.4. Метаболитни фактори.

Хипергликемията е утвърден рисков фактор за неврологични усложнения след сърдечна хирургия. Тя действа чрез нарушаване на кръвно-мозъчната бариера, освобождаване на цитотоксични невротрансмитери, производство на свободни радикали и развитие на вътреклетъчна ацидоза. Хипергликемията се асоциира с инсулт и когнитивни нарушения след сърдечна хирургия [147], [148]. Вариациите на кръвната глюкоза и хипергликемията се асоциират с постоперативен делир след хирургия за ОДА [149].

2.4.5. Генетични фактори.

Натрупани са различни доказателства за влиянието на генетични полиморфизми върху възпалението и риска от неврологични усложнения след сърдечна хирургия [150], [151]. Доказано е влиянието на генетични полиморфизми върху когнитивния спад след сърдечна операция [152]. Това са немодифицируеми рискови фактори, които понастоящем нямат застъпена клинична роля.

2.4.6. „Тих инсулт”.

Това понятие се използва за мозъчен инфаркт(и), видими при образно изследване (МРТ), но без явна клинична изява. В едно проучване е установено, че близо половината от 421 пациенти, показани за САВГ, имат образни данни за тихи инсулти. Тези пациенти имат по-ниски изходни когнитивни възможности и по-слабо представяне на невропсихологичните тестове след операцията [153]. Остър мозъчен инфаркт без клинична картина се открива на МРТ при 25 до 50% от пациентите след сърдечна операция с КПБ, което е значително по-висока честота от изявения постоперативен инсулт [154]. Влиянието на тихите мозъчни инфаркти върху постоперативната когнитивна дисфункция е противоречиво, но големият брой и размер на лезиите се асоциира късни когнитивни нарушения [155].

2.4.7. Профил на „рисков” пациент.

Идентифицирането на пациентите с по-висок от неврологични усложнения може да стане предоперативно. Оценката се основава на фактори с висока предиктивна стойност, за които са натрупани достатъчно клинични доказателства. Такива фактори са възраст, артериална

хипертония, захарен диабет, тютюнопушене, наличие на аортна и/или каротидна атероматоза, преживян инсулт или транзиторна исхемична атака. Тези фактори имат кумулативно действие. Аортната хирургия и спешният порядък на операцията са рискови фактори за постоперативен инсулт [156].

Клампажът на дисециралата аорта преди ХЦА вероятно увеличава риска от ПНД [157]. Наличието на предишен мозъчен инфаркт на МРТ увеличава риска от мозъчно увреждане след сърдечна операция [153].

Около една трета от постоперативните инсулти настъпват след безпроблемно възстановяване от анестезия в ранния постоперативен период [158]. Неврологичните симптоми на ранния инсулт могат да се излязат едва след 72 час от операцията [159]. Ето защо е съществено непрекъснатото и обстойно мониториране на пациента в ранния реанимационен период.

Съществуват доказателства, че постоперативната ВНД корелира значително с късния дефицит в паметта и фината моторика след продължителни периоди на ХЦА и неадекватна церебрална протекция и потвърждава предположението, че ВНД е изразение на МУ [96].

3. Мониториране на мозъка по време на сърдечна хирургия.

3.1. Транскраниален Доплер.

Транскраниалният Доплер (ТКД) неинвазивен, портативен и нескъп метод, който измерва скоростта на кръвотока в базалните артерии на мозъка и оценява промените в кръвотока. Сондата се поставя върху слепоочната ямка и се насочва към проекционното място на средната мозъчна артерия (СМА) и чрез пулс-доплер се отчита кръвотока през артерията. Измерването се извършва след кожния разрез, след стартиране на КПБ и на 10 мин по време на САМП [160]. Всяка промяна в скоростта корелира с промяна в хемисфериалния МК, но не дава пряко измерване на МК [161]. Редукция на скоростта на кръвотока повече от 50% се смята за малперфузия [160]. ТКД засича преминаването на въздушни и частичкови микроемболи в реално време, както и наличието на съдова стеноза [162]. Промените в Доплеровия сигнал се определят от перфузионното налягане, температурата на мозъка и pCO_2 . Те позволяват на хирурга да модифицира оперативната стратегия и да избегне

мозъчно увреждане. Приложението на транскраниален ултразвук при хирургия на аортни дисекции тип А намалява честотата на неврологични усложнения [163].

3.2. Близка инфрачервена спектроскопия (near-infrared spectroscopy - NIRS).

NIRS е неинвазивен, оптичен способ за измерване на кислородното насищане на кръвта в даден регион на мозъка, обикновено фронталните лобове. Принципът на NIRS е подобен на този при пулс-оксиметрията. Измерва регионалната мозъчна кислородна сатурация в реално време (regional saturation of oxygen – rSO₂). Устройството подава постоянно електромагнитни вълни, близки до инфрачервения спектър (700-900 nm), през излъчватели (трансмитери), които се поставят на челото на пациента. Промени в интензитета и дължината на отразените светлинни вълни се улавят от фотодетектор, който се поставя близо до излъчвателя. Тези промени отразяват промяна в съотношението окси-/деоксиемоглобин, което отразява тъканната оксигенация [164]. Промени в rSO₂ настъпват, когато се наруши артериалната кислородна доставка или мозъчната кислородна консумация. NIRS оценява нивата на мозъчния кислород в реално време и функционира в състояния без пулс или без кръвоток, каквито са КПБ и ХЦА. NIRS осреднява оксигенацията на венозния, капилярния и артериалния кръвоток. rSO₂ се влияе от концентрацията на хемоглобина, артериалното налягане, температурата и системната кислородна сатурация [165]. Промени в rSO₂ повече от 20% от изходните нива или rSO₂ по-малко от 50% са асоциирани с хипоксично невронално увреждане и се дефинират като церебрална десатурация [166]. Ръководени от NIRS, Haerter и сътр. преминават от унилатерална към билатерална мозъчна перфузия при 12 от 13 пациенти поради спад в rSO₂ > 20% [167]. В клиничната практика е по-удачно да се следи тенденцията в rSO₂, отколкото да се съблюдават абсолютните стойности [165].

В едно рандомизирано проучване на пациенти, мониториран с NIRS, мочъчната десатурация се третира с увеличаване дебита на КПБ, повишаване на САД и корекция на артериалното рСО₂. В сравнение с контролната група (без интервенция) групата с интервенция показва сигнификантно по-ниска морбидност, смъртност, реанимационен и болничен престой [168].

3.3. Югуларна венозна кислородна сатурация (jugular bulb venous oxygen saturation – jvSO₂).

jvSO₂ се измерва чрез специална канюла, поставена във вена югуларис интерна и насочена ретроградно към булбус югуларис. Измерването може да става продължително или интермитентно. jvSO₂ точно отразява съотношението между МК и мозъчната кислородна консумация във всеки един момент [169]. jvSO₂ отчита глобалната мозъчна венозна сатурация, чиито нормални граници са 55-75%, но не дава информация за регионални промени в оксигенацията [169]. Стойности на jvSO₂ под 50% означават недостатъчна мозъчна оксигенация, дължаща се на редукция на МК или увеличен мозъчен метаболизъм. Точната интерпретация зависи от постоянна концентрация на хемоглобина, постоянно кислородно насищане в артериалната кръв и постоянност на факторите, влияещи върху дисоциационната крива на хемоглобина [170]. Стойности на jvSO₂ под 50% при нормотермичен байпас се асоциират с постоперативен делир или когнитивен дефицит при възрастни пациенти [171]. Croughwell et al. наблюдават церебрална венозна десатурация при 17-23 % от пациентите си и я корелират с НПД [172]. Недостатък на метода е, че той е инвазивен.

3.4. Електроенцефалография.

Електроенцефалограмата представлява графичен запис на електрическата активност на мозъчната кора. ЕЕГ е чувствителен и специфичен метод за откриване на остро настъпила мозъчна хипоперфузия и хипоксия [173]. ЕЕГ е портативен и неинвазивен метод. ЕЕГ мониторира повърхностните слоеве на мозъчната кора. Интерпретацията ѝ се влияе от електрически артефакти, дълбочина на анестезия, приложение на медикаменти, хипотермия, хемодилуция и промени в рСО₂. Съществува и вариация в потискането на сигналите в широк спектър от температури при отделните индивиди. В експериментални модели с животни количествена електроенцефалография показва значителна бавновълнова активност при 18°C, докато затихване на електрическата активност на мозъка се наблюдава под 13°C. Също така несинаптичната метаболитна активност персистира при изоелектрична ЕЕГ. ЕЕГ открива пациенти с персистираща церебрална исхемия след стартиране на уСАМП [160]. ЕЕГ има добра предиктивна стойност при реперфузия след ХЦА. Ранното

възстановяване на ЕЕГ активност след ХЦА е свързан с подобрен невроповеденески резултат при животни [174].

4. Кръвоток на главния мозък.

Мозъкът на възрастен индивид тежи около 1400 г (около 2% от телесното тегло) и при нормотермия в будно състояние получава средно кръвоток от 50 мл на 100 г мозъчна тъкан за минута [175]. Това представлява 15-20% от сърдечния дебит ($750-1000 \text{ мл.мин}^{-1}$). Мозъкът консумира 3-4 мл кислород на 100 г тъкан за минута или около 20% от общата кислородна консумация на тялото [175], [176]. Мозъкът няма собствен резерв от кислород. Той се нуждае от непрекъснат приток на оксигенирана кръв. Следователно мозъчната кислородна консумация, изчислена чрез артериовенозната разлика на парциалното налягане на кислорода и МК, е директно отражение на мозъчния метаболизъм. Метаболизмът на главния мозък в покой е седем пъти по-интензивен от този на останалата част на тялото. Основен енергиен източник за невроните е глюкозата, която се разгражда чрез аеробна гликолиза в присъствието на кислород. Мозъкът изразходва около 6 мг глюкоза на 100 г тъкан за минута, което съответства на 20% от минутния разход на глюкоза на тялото [177]. Анаеробната гликолиза осигурява по-малко от 10% от нужния АТФ. Тя не може да задоволи нуждите на мозъка за разлика от други органи (скелетни мускули, черен дроб), тъй като мозъкът няма достатъчно запаси от глюкоза или гликоген. Анаеробната гликолиза води до бързо натрупване на лактат в мозъка и до спад на интрацелуларното рН, което уврежда обратимо или необратимо невроните.

4.1. Авторегулация на мозъчния кръвоток.

При физиологични условия мозъчният кръвоток се адаптира според мозъчния метаболизъм. Този процес се нарича *метаболична авторегулация*. При интензивен метаболизъм или при исхемия се натрупват продукти – K^+ , H^+ , аденозин, лактат и други, които имат вазодилатиращ ефект върху мозъчните съдове [178]. Това явление се наблюдава също при нормотермичен и леко до умерено хипотермичен КПБ. При хипотермичен КПБ в режим алфа-стат обаче, мозъкът получава само 5-7% от сърдечния дебит. Мозъчният кръвоток (МК) се поддържа в относително тесни граници постоянен при вариации на перфузионното налягане чрез процес на *миогенна авторегулация*. Гладката мускулатура на артериолите

увеличава или намалява своя тонус съответно при увеличение или намаление на мозъчното перфузионното налягане (МПН). По такъв начин МК варира само в тесни граници от 45-60 мл.100г⁻¹ мозъчна тъкан.мин⁻¹ [178]. Това се случва въпреки промени в стойностите на МПН, което е равно на средното артериално налягане (САН) минус интракраниалното налягане (ИКН). Авторегулацията е функционална в обхват на МПН от 50 до 150 mmHg, което съответства на 60-160 mmHg САН при стойности на ИКН от около 10 mmHg [179]. Извън този диапазон авторегулацията не функционира и МК корелира със САН в линейна зависимост [178]. Перфузионното налягане в мозъка нормално надвишава 70 mmHg. Под 50 mmHg при физиологични условия се проявяват симптоми на мозъчна хипоперфузия. Мозъчната хипоперфузия (исхемия) настъпва, когато МК е по-нисък от нужния за задоволяване на нуждите от кислород и глюкоза на мозъка. Продължителността и степента на САН под долната граница на авторегулация определят тежестта на мозъчното увреждане [180]. Мозъчната хиперперфузия нарушава кръвно-мозъчната бариера, може да причини мозъчен оток и мозъчен кръвоизлив [175]. Авторегулацията на мозъчния кръвоток се нарушава при напреднала възраст, захарен диабет и артериална хипертония, както и при анестезия, които са чести състояния при патология на гръдната аорта, вкл. острата аортна дисекция [181]. АХ води до структурни промени в резистивните съдове на мозъка и измества авторегулаторната крива надясно, като долната граница на безопасното МПН се повишава [182]. Непулсатилният кръвоток при КПБ се свързва със засилена мозъчно-съдова реактивност, което увеличава мозъчното съдово съпротивление при хипокапния [183]. Това налага по-високи перфузионни налягания при продължителен хипотермичен КПБ с алфа-стат контрол на кръвните газове. При дълбока хипотермия (18-22°C) миогенна авторегулация не се случва, независимо от контрола на АКР. МК зависи директно от МПН [184]. Възрастните пациенти са податливи на хиперперфузия на мозъка поради възрастови промени в автономната регулация на мозъчните съдове, особено при хипотермия и непулсатилен кръвоток. Това допринася за по-високата честота на постоперативен инсулт при възрастни пациенти.

4.2. Влияние на модифицируеми фактори върху МК.

Физиологични показатели като парциално налягане на кръвните газове, рН, температура и хематокрит (всичките податливи на контрол по време на КПБ) имат важни ефекти върху

мозъчната перфузия. Ниското парциално налягане на кислорода (pO_2) в мозъчната тъкан (*хипоксия*) е мощен вазодилататор, увеличава МК и кислородната екстракция от кръвта [185]. Под 50 mmHg вазодилатативният ефект на хипоксията е експоненциален [186]. Въглеродният диоксид (CO_2) е основен фактор за реактивността на мозъчните кръвоносни съдове в будно състояние и под анестезия [187]. Високото pCO_2 (*хиперкапния*) води до вазодилатация и хипокапния води до вазоконстрикция [188]. Максимален вазодилатативен отговор при физиологични условия се постига при pCO_2 по-високо с 20 mmHg от изходното за дадения индивид [186].

Киселинността на кръвта (pH) и екстрацелуларното пространство влияят върху мозъчно-съдовия тонус. Натрупването на H^+ (ацидоза) предизвиква дилатация на мозъчните артериоли [187].

Температурата е параметър, който има директен и индиректен ефект върху мозъчното съдово съпротивление. Хипотермията директно предизвиква вазоконстрикция в мозъчното съдово русло и намалява МК [184]. Хипотермията индиректно предизвиква мозъчна вазоконстрикция чрез влиянието си върху мозъчния метаболизъм и pCO_2 . При охлаждане вискозитетът на кръвта се увеличава и МК намалява [189]. Това предполага извършване на хемодилуция при умерена и дълбока хипотермия.

Стойностите на *хематокрита* по време на КПБ влияят на МК. При хипотермичен КПБ скоростта на МК е в обратна зависимост от стойността на хематокрита [190]. Понижението на хематокрита води до мозъчна вазодилатация [187]. Някои проучвания обаче, че поддържане на по-висок хематокрит (30%) не влошава мозъчната микроциркулация и значителната хемодилуция може да доведе до влошаване на мозъчната оксигенация поради намаления кислородотранспортен капацитет [191]. В експериментален модел значителната хемодилуция увеличава риска от неврологично увреждане [192].

5. Контрол на алкално-киселинното равновесие при хипотермичен КПБ.

Разтворимостта на CO_2 е зависима от температурата. Редукцията на телесната температура води до увеличена разтворимост на CO_2 в кръвта. Това води до понижаване на pCO_2 с респираторна алкалоза. Тези промени от своя страна водят до мозъчна вазоконстрикция и понижение на мозъчния кръвоток. При нормотермия ($37^\circ C$) и pH от 7.40 pCO_2 е 40 mmHg.

Съществуват две стратегии за контрол на алкално-киселинното равновесие (АКР) по време на хипотермичен КПБ - рН стат и алфа-стат, които имат отношение към увеличената разтворимост на CO_2 при субфизиологични температури.

5.1. рН-стат стратегия.

При *рН-стат* стратегията се извършва температурна корекция на алкално-киселинното равновесие. Това става чрез поддържане на постоянно физиологично рН от 7.40, независимо от нивото на хипотермия [193]. Това се случва чрез поддържане на pCO_2 на 40 mmHg, като се намалява потока на газовата смес в блендера на машината за КПБ, чиито еквивалент е добавяне на CO_2 към кръвта. Изчислените стойности на рН и CO_2 за 37°C клонят към ацидоза и хиперкапния. При рН-стат мозъчната авторегулация се разспряга и мозъчният кръвоток зависи директно от стойността на МПН [194]. Натрупването на CO_2 при рН-стат предизвиква мозъчна вазодилатация и увеличен мозъчен кръвоток (луксозна перфузия) [195]. Регионалната мозъчна кислородна сатурация е значително по-висока от тази при физиологични условия [195]. Това осигурява по-равномерно охлаждане на мозъка и вероятно подобрява кислородната доставка, противодействайки на увеличения афинитет на хемоглобина към кислорода при хипотермия. При възрастни индивиди това увеличава потенциала от мозъчен едем и микроемболизация. рН-стат стратегията е свързана също така с вътреклетъчна ацидоза и промени в ензимната функция по време на ХЦА. рН-стат стратегията е физиологичен метод, използван от някои животни по време на хибернация. Съществуват доказателства, че рН-стат стратегията води до по-добри неврологични резултати в педиатричната кардиохирургия с хипотермичен КПБ [196].

5.2. Алфа-стат стратегия.

При *алфа-стат* стратегията не се извършва температурна корекция на алкално-киселинното равновесие [193]. Газовият поток на ЕКК машината не се променя. По такъв начин с напредване на хипотермията понижението на мозъчния метаболизъм и увеличената разтворимост на CO_2 водят до хипокапния и нарастване на рН (алкалоза). Изчислените стойности на рН – 7.40 и на CO_2 – 40 mmHg при 37°C, са физиологични [193]. Това запазва мозъчната авторегулация и съхранява съотношението на МК към мозъчната кислородна консумация (MCO_2) по време на охлаждане [195], докато се достигне температурата на разспрягане на кръвоток/метаболизъм. rSO_2 на мозъка е сходна на физиологичната [195].

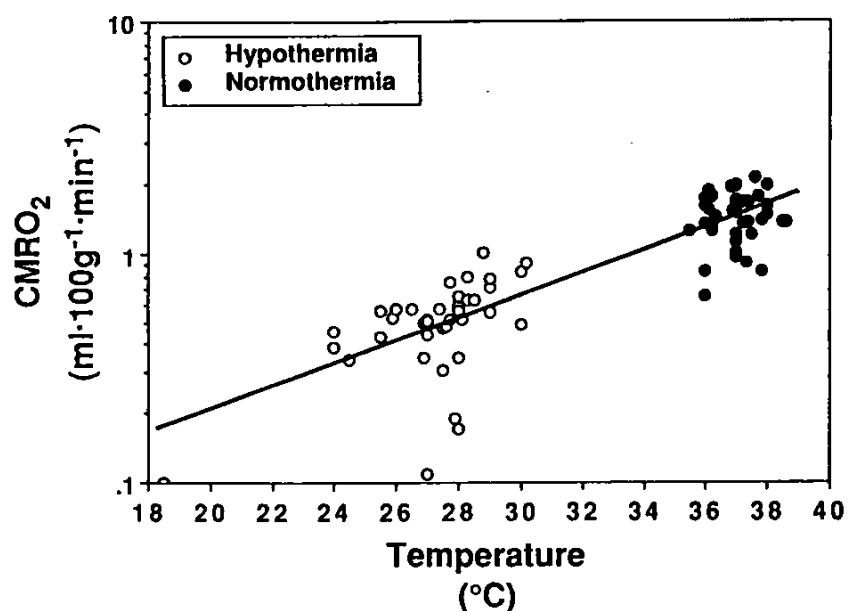
По този начин мозъкът не се излага на допълнителен емболичен товар. Доказателствата сочат, че алфа-стат методът предлага по-добра мозъчна протекция при възрастни пациенти, подложени на хипотермичен КПБ [196].

6. Температура и мозъчна протекция в сърдечната хирургия.

6.1. Температура, мозъчен метаболизъм и мозъчен кръвоток.

Понижението на температурата на всеки орган или тъкан води до съответно намаляване на интензивността на метаболитните процеси и кислородната консумация. Тази зависимост се използва в клиничната практика за увеличаване периода на исхемичен толеранс. С всяко понижаване на температурата с 1°C MKO_2 намалява със 7% [197]. На фигура 4 по-долу е сравнена MKO_2 между група с нормотермичен и група с хипотермичен КПБ. *Метаболитният температурен коефициент Q_{10}* е експоненциална функция, която отразява зависимостта на мозъчния метаболизъм от температурата и представлява съотношението на MKO_2 при дадена температура към MKO_2 при температура с 10°C по-ниска [198]. Стойността на Q_{10} не е еднаква в различните температурни интервали и варира от 2.0 до над 4.0. С понижаване на температурата на мозъка се увеличава стойността на Q_{10} [198]. При хипотермичен КПБ медианният коефициент Q_{10} е 2.8, което съответства на 64% спад на MKO_2 при понижаване на температурата от 37 на 27°C [199]. В експериментален модел при 25°C MKO_2 спада до 29% от изходните нива [200]. В човешки модел MKO_2 е 24% от изходното ниво при температура 20°C и 16% при температура от 15°C [201]. Същата група изследователи установяват, че Q_{10} на човешкия мозък при охлаждане до дълбока хипотермия има стойност 2.3. Кривата на понижаване на MKO_2 е експоненциална с начално остро спускане към спиране на мозъчната електрическа активност, последвано от полегата опашка, която отразява минималния метаболизъм, необходим за запазване на клетъчния интегритет [199]. Спадът на мозъчния кръвоток е по-линеен. В едно експериментално проучване МК намалява до 41% от изходните си стойности при охлаждане с КПБ до 25°C, свързано с покачване на мозъчното съдово съпротивление [200]. Съотношението МК: MKO_2 е близо два пъти по-високо при нормотермия (37°C) в сравнение с хипотермия (27°C) [199]. Съотношението МК: MKO_2 може да нарастне близо 4 пъти при дълбока хипотермия. Това показва, че охлаждането води до разспрягане на кръвотока и метаболизма, загуба на авторегулацията и възникване на „люксозна перфузия“. При лека до умерена хипотермия

авторегулацията на мозъчния кръвоток спрямо PaCO_2 и PaO_2 е съхранена. Пълното разспрягане настъпва при около 22°C . Под 22°C мозъчният кръвоток става директно пропорционален на МПН. При дълбока хипотермия (18°C) електроенцефалограмата става изоелектрична, но мозъчният кръвоток е диспропорционално увеличен и зависи от системното артериално налягане [202]. Луксозната перфузия е полезна с осигуряването на равномерно охлаждане на мозъка, но също така увеличава емболичния товар към него.



Фиг. 4. Мозъчна кислородна консумация при нормотермия и хипотермия, представена в логаритмична скала [199].

6.2. Периоперативен контрол на температурата.

6.2.1. Температурни режими в сърдечната хирургия.

При всяка голяма хирургична интервенция се наблюдава *температурен спад* (drift) на пациента. Степеннта му зависи от изходната температура на пациента, продължителността на операцията, температурата в операционната зала. Температурният спад може да се овладее чрез активни мероприятия – контрол на околната температура, подгряващи матраци на операционната маса, инфузия на затоплени инфузионни разтвори, използване на затоплени серуми за промиване на оперативното поле [203]. Охладеният пациент развива

постоперативно треперене (shivering), което покачва кислородната консумация на тялото [204]. Това може да доведе до значително покачване на честотата на миокардна исхемия, камерна тахикардия, миокарден инфаркт и сърдечен арест [205].

КПБ може да се проведе при нормотермия ($>35^{\circ}\text{C}$) – „топъл“, при лека хипотермия ($28-35^{\circ}\text{C}$) – „хладък“, при хипотермия ($<28^{\circ}\text{C}$) – „студен“, като няма общоприети граници на температурния диапазон [206]. Дълбоката хипотермия ($<18^{\circ}\text{C}$) обикновено се съчетава с циркулаторен арест. Топлият КПБ способства ранната екстубация, по-кратък реанимационен и болничен престой и намалява разходите на лечението. Множество доказателства сочат обаче, че не съществува разлика в постоперативния инсулт между „топъл“ и „студен“ КПБ [207], [208]. Повечето неврологични инциденти се случват при стартиране и спиране на КПБ, както и при манипулиране на аортата, независимо от температурата [206]. Освен това съществува риск от мозъчна хипертермия във фазата на затопляне при студен КПБ [206].

6.2.2. Ползи от хипотермията.

Основният протективен механизъм на хипотермията е понижението на MCO_2 . Това забавя развитието на вътреклетъчна ацидоза и акумулацията на калций [209]. Хипотермията понижава pCO_2 , което води до мозъчна вазоконстрикция, намалява мозъчния кръвоток и интракраниалното налягане. Освен това се наблюдава понижена левкоцитна миграция в исхемичните зони [210]. Други механизми, чрез които терапевтичната хипотермия оказва благоприятен ефект са намалено производство на ексцитотоксични невротрансмитери и свободни радикали, стабилизация на клетъчната мембрана и намалена продукция на провъзпалителни цитокини [211]. Освен това индуцирана хипотермия инхибира апоптозата на засегнатите неврони [211]. Умерената хипотермия потиска освобождаването на провъзпалителни цитокини по време на сърдечна операция, което осигурява органна протекция [212].

6.2.3. Периоперативна хипертермия.

Много доказателства сочат, че хипертермията е важен фактор за лош неврологичен резултат при пациенти, претърпяли инсулт и пациенти с мозъчно увреждане [213], [214].

Хипертермията задълбочава дисбаланса между кислородни нужди и доставка, и води до невронална смърт. Всеки градус повишение на температурата на пациента увеличава относителния риск за смърт или лош неврологичен изход след остър исхемичен инсулт 2.2 пъти [215]. Постигането на нормотермия или хипотермия при критично болни пациенти с неврологични усложнения се осъществява с фармакологични и топикални методи за ефективно охлаждане [216], [217]. Хипертермията води до образуване на свободни радикали и отделяне на ексцитотоксични невротрансмитери [218], [219]. Мозъчната температура повлиява степента на МУ след сърдечна хирургия с КПБ [220]. Според препоръките на STS температурата на артериалния перфузат не трябва да надвишава 37°C, за да се избегне мозъчна хипертермия [221]. Ето защо континуалното мониториране на температурата и целенасоченото третиране на хипертермията се препоръчват за ограничаване на неврологичното увреждане след сърдечна хирургия.

Ускореното затопляне на пациента след хипотермичен КПБ цели скъсяване на продължителността на КПБ, но крие риск от мозъчна хипертермия („overshoot” феномен). Периферната (ректалната) температура обикновено подценява мозъчната температура, което създава риск от „претопляне” на мозъка, т.е. мозъчна хипертермия [222]. Grocott et al. откриват връзка между постоперативната хипертермия и когнитивната дисфункция 6 седмици след планова сърдечна хирургия. Същите изследователи докладват, че ограничаването на затоплянето по време на КПБ намалява риска от постоперативна хипертермия [223]. Постоперативната хипертермия в интензивното отделение се асоциира с увеличаване на невропсихологичния дефицит [223]. Постоперативна хипертермия настъпва при 38% от пациентите с бимодално разпределение през първите 48 часа след операция с КПБ [224]. Grigore et al. проспективно проследяват резултатите от две различни стратегии за затопляне на пациенти при КПБ с умерена хипотермия. Пациентите, които са затопляни бавно с температурен градиент между артериалната кръв и назофаринкса по-малък от 2°C имат по-добри когнитивни резултати 6 седмици след операцията в сравнение с пациентите, затопляни с конвенционален градиент 4-6°C [225]. Редуцирането на артериалната температура удължава КПБ, но осигурява по-равномерно затопляне на тъканите и редуцира честотата на постоперативната хипертермия. Nathan et al. показват, че поддържането на интраоперативна температура от 34°C без допълнително затопляне до 37°C преди постъпване в интензивното отделение води до редукция на ранния ПНД, без

разлика в кръвозагубата, продължителността на механична вентилация, миокарден инфаркт, болничен престой и смъртността [226]. Съществуват разнообразни методи за третиране на постоперативната хипертермия. Това са способи за повърхостно охлаждане – охлаждащи юргани и шлемове, и вътрешно охлаждане – назогастрален и ректален лаваж, перитонеален лаваж. Инвазивните методи използват ендоваскуларни охлаждащи устройства (Coolgard) или инфузия на леден разтвор в каротидната артерия [227].

6.2.4. Мониториране на температурата по време на КПБ.

КПБ осигурява нефизиологичен кръвоток в тялото и създава условия за температурни градиенти между отделните тъкани и органи в условията на охлаждане и затопляне. Органите с относително по-висок дял от системния дебит достигат по-бързо прицелната температура. Такъв орган е мозъкът. Ето защо мозъчната температура не отразява температурата на останалата част от тялото в условията на КПБ.

Вътрешната телесна температура се оценява чрез датчик в *ректума* или *пикочния мехур*. Ректалната температура надценява мозъчната температура по време на охлаждане и я подценява по време на затопляне на пациента [228].

Назофарингеалната температура се измерва чрез електронен сензор, поставен през носната кухина и хоаните в назофаринкса. От неинвазивните методи назофарингеалната температура най-точно отразява температурата в епидуралното мозъчно пространство [229]. НФ температура точно отразява и температурата във вътрешността на мозъка [230]. НФ температура се използва широко в невромониторинга при операции за ОДА.

Температурата в *булбус югуларис (БЮг)* се измерва чрез сензор, поставен през интродюсер ретроградно във вена югуларис интерна. БЮг получава 99% от венозната кръв на мозъка и се приема, че температура на тази кръв най-точно отразява мозъчната температура. НФ и температурата в БЮг показват най-бърз отговор при охлаждане и затопляне на пациента [228], [231]. Nussmeier и сътр. откриват, че във фазата на изстудяване на петата минута температурата в пикочния мехур и ректума са с до 6 градуса по-ниска от БЮг, а НФ/езофагеалната са с до 2 градуса по-ниски от БЮг. Във фазата на затопляне на петнайстата минута температурата в пикочния мехур и ректума са с до 4 градуса по-ниска от БЮг, а НФ/езофагеалната са с до 2 градуса по-ниски от БЮг [228]. Температурата в БЮг

почти съответства на температурата на перфузата от оксигенатора на машината за КПБ [228]. Температурата в БЮг най-точно колерира с церебралната артерио-венозна разлика на кислородната сатурация, докато ректалната температура корелира по-слабо [231]. Затоплянето на пациента до 37°C ректална температура лесно може да доведе церебралната температура до 40 и повече градуса, което значително увеличава риска от неврологично увреждане [223].

6.2.5. Влияние на хипотермията върху другите органни системи.

Респираторна система. Сnižаването на метаболитната активност води до намалена продукция на въглероден диоксид. Стойността на рН на кръвта се увеличава, а pCO_2 намалява. Освен това хипотермията измества дисоциационната крива на оксигемоглобина наляво, увеличавайки афинитета на хемоглобина към кислорода. Хипотермията увеличава риска от последваща пневмония в интензивното отделение [232]. Това се дължи отчасти на нарушения локален и общ имунитет от индуцираната хипотермия.

Бъбрек. Хипотермията води до „студова диуреза“ и електролитни нарушения – хипокалиемия, хипомагнезиемия, хипофосфатемия [233].

Гастроинтестинален тракт. Хипотермията води до понижен гастроинтестинален мотилитет [233]. Конюгацията и излъчването на анестетиците и миорелаксантите през черния дроб е забавено, което води до удължаване на техните ефекти. Хипотермията води до инсулинова резистентност и понижено освобождаване на инсулин, което резултира в повишени стойности на кръвната захар и лош гликемичен контрол [233].

Хематологична система. Хипотермията причинява тромбоцитна дисфункция и коагулопатия. За всеки градус понижение на температурата активността на коагулационната система намалява с 10% [233]. Това може да доведе до постоперативно кървене, увеличен разход на кръвни продукти, удължен реанимационен и болничен престой, и увеличена смъртност. Хипотермията потиска имунологичната система и увеличава риска от дълбока стерилна ранева инфекция [234].

7. Отношение на кардиопулмоналния байпас към мозъчното увреждане.

В началото на 50те години на миналия век Джон Гибън от Mayo Clinic създава прототипа на съвременната машина за екстракорпорална циркулация и тласка сърдечната хирургия в бързо развитие [235]. Скоро след въвеждането на КПБ се описват и различни неврологични усложнения, свързани с методиката. Усложненията на ЦНС варират от лека когнитивна дисфункция и делир, до инсулт, дори кома и смърт на пациента [236].

Съвременният кръг на КПБ е комплексен и състоящ се от множество компоненти, всеки от които има определено влияние върху неврологичните усложнения.

7.1. Оксигенатор.

Оксигенаторите, използвани в клиничната кардиохирургия са два вида – балонни и мембранни. *Балонните оксигенатори* изискват директен контакт между кръвта и кислорода за извършване на газообмен. Въпреки че се използва детергент, не всички микробалончета се отстраняват и по такъв начин мозъчната емболизация е сравнително честа [237]. Микропорьозните *мембранни оксигенатори*, съставени от множество кухи фибри, са по-ефективни и по-сигурни от балонните оксигенатори. Пациентите, оперирани с мембранен оксигенатор, имат значително по-малко церебрална емболизация, оценено чрез флуоресцеинова ангиография на ретрината [238]. Мембранният оксигенатор предизвиква по-слаба активация на системата на комплемента и по-слабо покачване на възпалителните маркери [239].

7.2. Артериални филтри.

Създаването и въвеждането на артериални филтри е важно допълнение към кръга на КПБ, чрез което се отстраняват частичкови микроемболи. Чрез ултразуков контрол върху средната мозъчна артерия е доказано, че артериалният филтър значително намалява мозъчните емболи [240]. Съществуват доказателства, че 20-µm артериален филтър отстранява значително повече емболи от 40-µm филтър [241]. Използването на артериален филтър за КПБ има клас I индикация, ниво на доказателственост А [242].

7.3. Тръби и покритие.

Съществуват варианти на тръби за КПБ с биосъвместимо вътрешно покритие. Използват се различни молекули – хепарин, поли-2-метоксиетилакрилат, синтетични протеини. Тези покрития ограничават системния възпалителен отговор, което може да се отрази на неврологичния резултат. Най-изучавани са кръговете за КПБ с хепаринизирано покритие. Според някои проучвания използването на системи с хепаринизирано покритие води до намалено кървене, хемотрансфузия и по-ниска честота на предсърдно мъждене, но без разлика в честотата на инсулт и когнитивен дефицит след операцията [243], [244]. Съществува консенсус, че използването на биосъвместими кръгове за КПБ е ефективно за намаляване на системния възпалителен отговор към КПБ и подобряване на резултатите (клас IIa, ниво на доказателственост B) [242].

7.4. Помпи.

Съществуват два вида помпи, които се използват за КПБ – ролкови и центрофугални. *Ролковите помпи* са надеждни и най-масово използвани. *Центрофугалните помпи* са развити по-късно, причиняват по-малка травма на кръвните елементи и са подходящи за по-дълъг КПБ – комплексни операции, ЕКМО. Центрофугалните помпи вероятно предизвикват по-слаб възпалителен отговор. Скот и сътр. рандомизират 103 пациенти да бъдат оперирани с ролкова или с центрофугална помпа. Изследователите откриват по-ниска честота на невропсихологичен дефицит рано след КПБ при центрофугалната помпа, но резултатите не достигат статистическа значимост [245]. Parolari et al изследват ретроспективно 4000 пациенти и откриват по-ниска честота на кома и инсулт при тези, оперирани с центрофугална помпа [246]. Един метаанализ не открива различия в двата вида помпи по отношение на неврологичния изход и смъртността [247]. Понастоящем няма препоръки за типа помпа, използвана за КПБ с оглед намаляване на неврологичните усложнения.

7.5. Венозен резервоар.

Венозните резервоари се разделят на два типа – отворени (твърди) и затворени (меки). Няма доказателства, че съществува разлика в клиничния изход между двата вида [248].

7.6. Кардиотомна помпа. Сел-сейвър (Cell Saver).

Аспирацията на кръв с кардиотомната помпа от оперативното поле е значим източник на церебрална емболизация по време на КПБ. Кардиотомната помпа осигурява реинфузия на кръв, загубена в оперативното поле и намалява хемотрансфузията. Кръвта от оперативното поле съдържа въздух, липиди и тъканни фрагменти. Липидите и въздушните емболи могат да прекосят кардиотомния и артериалния филтър чрез промяна във формата си или чрез дисперсия преди и сливане след филтъра [249]. Ефектът на кардиотомната помпа е изследван експериментално в различни клинични и експериментални постановки. Liu et al. демонстрират връзка между кардиотомната аспирация и броя на микроемболите [250]. Brooker показва, че подобни емболи водят до значително мозъчно увреждане [251]. Използването на кардиотомна помпа води до 15-кратно увеличение в броя на капилярните и артериоларни дилатации (SCADs) и техния брой нараства с по-голяма продължителност на КПБ [252]. SCADs е хистопатологичен еквивалент на липидни емболи в малките кръвоносни съдове на мозъка.

Замяната на кардиотомната аспирация с клетъчен сепаратор (Cell Saver™) може да редуцира мозъчната микроемболизация [253]. Сел-сейвърът събира кръвта от оперативното поле чрез аспиратор и я смесва с хепаринизиран разтвор на NaCl 0.9%. След това кръвта се центрофугира, при което клетките се отделят от плазмата. След това еритроцитите се промиват със серум за изчистване от микропартикули и коагулационни фактори и се съхраняват в банка за по-късна инфузия. Един кучешки модел показва, че употребата на клетъчен сепаратор резултира в повече от 50% намаление на мозъчни SCADs [253]. Съществуват и клинични рандомизирани проучвания, които сравняват ефекта на двата метода на реинфузия върху постоперативната когнитивна функция. Rubens и сътр. не откриват разлика в невропсихологичното развитие между двете групи, докато Djaiani и сътр. отбелязват по-ниска честота на когнитивна дисфункция 6 седмици след операцията при използване на клетъчен сепаратор [254], [255]. Според едно проучване при употреба на сел-сейвър се регистрират по-ниски стойности на маркери за мозъчно увреждане в ранния постоперативен период [256].

Резултатите от подобни проучвания са основата на създадена препоръка, че директната реинфузия на кръв от оперативното поле в кръга на КПБ трябва да се избягва, когато това е възможно (клас I, ниво B) [242].

7.7. Артериална канюла.

Артериалната канюла връща оксигенираната кръв под налягане обратно в артериалната система на пациента. Върхът на артериалната канюла е място с високо ускорение на кръвта и възможност за турбуленция. Турбуленцията е предпоставка за създаване на микроемболи. Изборът на място за канюлация също има значение. Едно аналитично изследване сравнява дълбочината на въвеждане на канюлата на четири нива по отношение на емболичния товар. Позиционирането на върха на канюлата след артерия субклавия в проксималната низходяща аорта дава най-малко мозъчни емболи [257].

7.8. Венозен дренаж.

Венозното връщане по време на КПБ може да се осъществи чрез гравитационен дренаж или чрез вакуум-асистиран дренаж (ВАД). Вакуумното подпомагане на венозното връщане е метод, който се прилага, когато са използвани венозни канюли с малък калибър при минимално инвазивни операции с периферно канюлиране. Съществуват предположения, че вакуум-асистираният дренаж увеличава количеството на емболите дистално от артериалния филтър [258]. Експериментално проучване сочи, че венозен дренаж с -40 mmHg вакуумно подпомагане не увеличава риска от артериални микроемболи при 4 Л/мин дебит [259]. Според Carrier et al. ВАД не увеличава риска от постоперативен инсулт [260]. ВАД е вероятно безопасен метод стига да не се прилага твърде негативно налягане [259]. Rodriguez et al. демонстрират, че отстраняването на въздуха от венозната линия преди стартиране на КПБ значително редуцира броя на мозъчните емболи [261].

7.9. Ятрогенни причини за емболизация.

При повечето сърдечни операции се налага *манипулиране на аортата*. Аортната стена може да бъде източник на атеросклеротични емболи. Дисекционни анализи показват, че най-важната причина за инсулт след сърдечна хирургия е атероматозна емболизация от аортата и каротидните артерии. Напредналата аортна атероматоза е асоциирана с увеличен риск от инсулт [262]. Освен това в аортата може да бъде въведен въздух. Манипулирането

на атеросклеротичната аорта увеличава риска от постоперативен инсулт [131]. В едно проспективно рандомизирано проучване Hammon et al. показват, че употребата на парциална клампа при байпас операция е асоциирана с по-висока честота на невропсихологичен дефицит 6 месеца след операцията [263].

При затворените системи за КПБ е възможно въвеждането на въздушни емболи от перфузиониста при апликация на медикаменти или вземане на проби през кръга на КПБ [264]. Тези микроемболи попадат във венозния резервоар и могат да преминат през артериалния филтър. При често повторение на тези действия на перфузиониста се влошава невропсихологичният резултат [265].

Инсуфлацията на оперативното поле с въглероден диоксид потенциален метод за ограничаване на мозъчната емболизация при операции с отворени сърдечни кухини. Въглеродният диоксид е по-тежък от въздуха и по-разтворим от азота и кислорода. Svenarud et al. в рандомизирано изследване постига 78% редукция на емболите във възходящата аорта при пациенти с инсуфлация на въглероден диоксид [266]. Инсуфлацията на оперативното поле се препоръчва няколко минути преди затваряне на сърдечните кухини, тъй като продължителното приложение увеличава системните нива на въглероден диоксид.

8. Фармакологични агенти в мозъчната протекция.

Патофизиологията на исхемичното мозъчно увреждане предполага използването на фармакологични агенти за неврологична протекция при сърдечна хирургия и в частност хирургия на аортните дисекции с ХЦА. Някои от тези вещества се използват все още емпирично, базирайки се на техните ефекти върху мозъчния метаболизъм, без ясни доказателства за тяхната ефективност. Провеждани са експериментални и клинични проучвания върху невропротективни медикаменти с цел тяхното приложение в сърдечната хирургия. Ефективността на невропротективните агенти върху 30-дневната смъртност и ПНД не се наблюдава при продължително време на мозъчна исхемия (>30 минути) [267]. Понастоящем продължават проучванията върху фармакологични агенти, насочени към повлияване на невротрансмитерния механизъм. Целта е съхраняване на невроналния интегритет в условия на исхемия. Тези вещества биха били интегрална част от церебралната протекция при хирургия на гръдната аорта в близко бъдеще [268].

8.1. Блокери на глутаматните рецептори.

Глутаматната екситотоксичност е основен механизъм, чрез който хипоксията и исхемията водят до невронална смърт [269]. Глутаматът е главният възбуден невромедиатор в главния мозък. Той действа върху NMDA-рецепторите, които отварят Ca^{2+} -каналите и това води до нахлуване на калций в постсинаптичния неврон. Глиалните клетки поемат глутамата от екстрацелуларното пространство чрез активен транспорт. Исхемията на нервната тъкан води до бързо натрупване на глутамат в екстрацелуларното пространство. Натрупването на глутамат в синаптичното пространство води до свръхактивация на неврона и отключва каскади от биохимични реакции, чиято кулминация е смъртта на неврона. Блокирането на постсинаптичните рецептори за глутамат, т.нар. NMDA (N-methyl-D-aspartate) рецептори е свързано с подобрен неврологичен резултат в експериментален модел на ХЦА [270].

Кетаминът е медикамент, който причинява дисоциативна анестезия и се използва в комбинация с други анестетици за увод в анестезия. Кетаминът е блокер на NMDA-рецепторите и вече са доказани неговите неврпротективни свойства [271].

8.2. Тиопентал.

Повечето проучвания сочат, че тиопенталът има неврпротективен ефект при аортна хирургия с ХЦА [272]. Тиопенталът не намалява честотата на ПНД [267]. Тиопенталът потиска мозъчния метаболизъм и действа като „чистач“ на свободни радикали [273]. Високите дози тиопентал заличават електрическата активност на мозъка и потискат възникването на гърчове [274]. Тиопенталът обаче потиска миокардния контрактилитет.

8.3. Пропофол.

Пропофолът е широко използван анестетик с потенциални неврпротективни свойства. Има късо действие и безопасен профил на странични ефекти. В експериментален модел пропофолът потиска автофагията на нервните клетки, индуцирана от исхемия/реперфузия [275]. Пропофолът активира инхибиторните GABA-рецептори, потиска апоптозата, възпалението и защитава невроните от оксидативен стрес [276]. Пропофолът намалява MCO_2 и редуцира мозъчния оток [277].

8.4. Инхалационни анестетици.

Според един метаанализ инхалационната анестезия намалява отделянето на маркери за мозъчно увреждане и подобрява невропсихологичния резултат в сравнение с тотална интравенозна анестезия [278]. Инхалационните анестетици потискат отделянето на екситаторни невротрансмитери, мозъчни катехоламини и възпалителни цитокини. Те също потискат апоптозата след исхемично поражение на мозъка и съхраняват интегритета на кръвно-мозъчната бариера. Инхалационните анестетици увеличават мозъчния кръвоток и намаляват мозъчния метаболизъм [279].

8.5. Кортикостероиди.

Кортикостероидите потискат системния възпалителен отговор срещу КПБ [280]. Те редуцират нивата на провъзпалителните цитокини и интерлевкини [281]. Кортикостероидите ограничават капилярния лекаж, образуването на тъканен оток и органното увреждане [282]. Защиават мембранните фосфолипиди от оксидативния стрес и стабилизират клетъчната мембрана. Кортикостероидите намаляват мозъчния оток след травма или исхемичен мозъчен инсулт [283]. Приложението на кортикостероиди преди ХЦА подобрява неврологичния изход [267]. Все още не са напълно изяснени оптималното време, дозов режим и начин на приложение на кортикостероидите при операции с ХЦА. Кортикостероидите, особено във високи дози предизвикват хипергликемия. В експериментален модел на остра мозъчна исхемия хипергликемията увеличава инфарктната зона и влошава неврологичния резултат [284]. Това налага стриктен гликемичен контрол при приложение на кортикостероиди. Едно скорошно проучване показва липса на протективен ефект на кортикостероидите при хирургия на аортната дъга с умерен ХЦА и САМП и дори увеличен риск от постоперативно кървене [285]. Пациентите обаче не са рандомизирани и не може да се изключи влиянието на замъгляващи фактори.

8.6. Манитол.

Манитолът е осмотичен диуретик, който задържа водата в кръвоносната система. Той намалява мозъчния оток и понижава интракраниалното налягане. Манитолът играе роля на чистач на свободни радикали и по този начин защитава нервните клетки от липидна пероксидация. Манитолът се прилага преди и след ХЦА. Манитолът приложен веднага след

церебрална исхемия намалява размера на инфарктната зона [286]. Манитолът се асоциира с понижена смъртност след хирургия за ОДА, но не и с понижена честота на ПНД [267].

8.7. Лидокаин.

Лидокаинът е блокер на натриеви канали и се използва като локален анестетик и като антиаритмик от клас Ib. Използван във високи дози (160 мг/кг) лидокаинът потиска електрическата активност на мозъка и намалява мозъчния метаболизъм [287]. Блокирайки йонните канали, лидокаинът намалява йонния лекаж и следователно енергийните нужди на $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ помпа. Според някои клинични проучвания приложението на лидокаин периперативно при сърдечни операции води до по-добри когнитивни резултати постоперативно [288].

8.8. Инсулин.

Хипергликемията е често срещано явление при операции с КПБ. Най-чести причини са физиологичният стрес от операцията и КПБ, водещ до временна инсулинова резистентност, захарен диабет или нарушен глюкозен толеранс, екзогенни катехоламини, хипотермия, употреба на кортикостероиди. Глюкозата е основен енергиен източник за аеробна и анаеробна гликолиза на мозъка през периоди на исхемия. Съществуват доказателства, че хипергликемията води до допълнително мозъчно увреждане и влошен изход при пациенти с мозъчно увреждане [289]. Хипергликемията увеличава пропускливостта на кръвно-мозъчната бариера и струпването и пролиферацията на неутрофили в мозъка [290]. Ето защо инсулинът може да се разглежда като невропротектор. Периперативната хипергликемия се асоциира с новопоявили се неврокогнитивни нарушения при възрастни пациенти след сърдечна хирургия [148]. В постоперативния период хипергликемията също се асоциира с по-лоша прогноза, което налага интензивна инсулинова терапия [291].

9. Артериална канюлация.

Селекцията на място за артериално канюлиране при ОДА-А зависи от конкретната анатомия на дисекцията, от хемодинамичната стабилност на пациента, от планираната техника за мозъчна перфузия и от предпочитанието на хирурга. Интималният флеп е мобилна структура, чувствителна на посоката на локалния кръвоток. Техниката и мястото

на артериална канюлация определят добрия системен кръвоток през истинския лумен на аортата, ограничаването на органна малперфузия и адекватно системно охлаждане.

9.1. Аорта асценденс.

В исторически план дисекцията и аневризмите на торакалната аорта са смятани за контраиндикация за канюлиране на възходящата аорта (централно канюлиране). Централното канюлиране при тип А аортни дисекции е безопасен и ефективен метод за КПБ [292]. Канюлирането на аорта асценденс се извършва по техниката на Селдингер под ехографски контрол за позициониране на водача в истинския лумен [293]. Техниката позволява експедитивно стартиране на КПБ [293]. Frederick и сътр. разработват опростена класификация на централното канюлиране според нивото на трудност, основано на анатомията на фалшивия и истинския лумен [294]. В един мултицентричен анализ от Северна Америка директната канюлация е използвана в 19% от пациентите [44]. Jormalainen и сътр. докладват еквивалентна смъртност, неврологична морбидност и нужда от бъбречно-заместителна терапия при директна аортна канюлация и периферна канюлация [295]. Kreibich и сътр. споделят същите резултати [296]. Gegouskov и сътр. също потвърждават безопасността и ефективността на централното канюлиране по отношение на ранната смъртност, ВНД и ПНД [297]. Усложнения на техниката са малперфузия или екстензия на дисекцията в случай на неразпозната канюлация на фалшивия лумен, както и руптура на инсерционното място [298].

9.2. Артерия субклавия/аксиларис.

През 1999 г. Negi и сътр. изнасят резултати от директно канюлиране на *артерия аксиларис* за оперативна корекция на остра аортна дисекция тип А, стартирайки метода през 1989 г [299]. Те използват лявата артерия аксиларис в повече от 90% от случаите и не прилагат мозъчна перфузия. Със своята серия от пациенти те доказват, че артерия аксиларис е сигурна и безопасна алтернатива на артерия феморалис за КПБ в условията на ОДА-А. Sabik и сътр. за пръв път описват артерия субклавия като алтернативно място за канюлация за КПБ при пациенти с тежка атероматоза на аортата и другите периферни артерии [300]. Същият автор съобщава за индиректно канюлиране на артерия аксиларис чрез странично пришит графт през 1993 година, като демонстрират по-малко локални усложнения с тази техника [301]. Канюлацията на артерия субклавия за КПБ понастоящем е популярен достъп

за артериално връщане при екстракорпорална мембранна оксигенация, минимално инвазивна хирургия, за транскатетърна имплантация на аортна клапа и най-вече при планова и спешна хирургия на торакалната аорта [302]. Техниките за канюлация са две - директно канюлиране с 20/22 Fg канюла или чрез пришиване на 8 мм съдова протеза термино-латерално към артерията [303]. Техниката осигурява антеграден кръвоток в аортната дъга и десцендентната аорта и ограничава ретроградната емболизация на атеросклеротични отломки. Също така позволява бързо инициране на КПБ при руптура на аортата след стернотомия и перикардиотомия. Избягва се директното манипулиране на увредената аорта. Артерия субклавия има по-ниска честота на атеросклеротично засягане от аортната дъга и от феморалната артерия [304]. Техниката позволява унилатерална селективна мозъчна перфузия при ХЦА [305]. Канюлацията на артерия субклавия сигнификантно понижава болничната смъртност и честотата на ПНД в сравнение с канюлацията на артерия феморалис за КПБ при оперативна корекция на ОДА-А [306]. В 27% от пациентите в Северна Америка е използван този вариант за канюлация [44]. Въпреки широката употреба канюлацията на артерия субклавия е свързана с до 14% технически проблеми и усложнения, като в 11% се налага смяна на мястото за артериално връщане [303]. Специфични усложнения на техниката са увреждане на плексус брахиалис, увреждане на артерията с малперфузия на крайника, увреждане на вена субклавия, недостатъчен системен дебит, локален хематом и инфекция [303]. Някои автори споделят отлични резултати без локални усложнения при директна канюлация на артерия аксиларис [307]. Канюлацията на артерия аксиларис и артерия субклавия имат еквивалентно функционално значение по отношение на КПБ и мозъчната перфузия. Разликата е в хирургичния достъп и предпочитанието на хирурга. Аксиларната артерия е по-лесно достъпна, особено при обезитас. Артерия субклавия е с по-голям калибър [308].

9.3. Трункус брахиоцефаликус.

Трункус брахиоцефаликус е първият голям клон на аортната дъга, който предлага място за канюлация след стернотомия. Канюлацията може да бъде директна чрез 20/22 Fg канюла или индиректна чрез пришиване на 8 мм съдова протеза по типа край-страна. Vanburg описва повече от 20 случая с директна канюлация на трункус брахиоцефаликус за КПБ при реоперации и хирургия на аортата [309]. Техниката за канюлация и перфузия на трункус

брахиоцефаликус е описана от Di Eusanio и сътр [310] и по-късно методиката за приложение е разгледана по-подробно от Preventza и сътр [311]. Kashani и сътр. описват техниката на директно канюлиране на трункус брахиоцефаликус [312]. Методът спестява допълнителния достъп, необходим за артерия субклавия и осигурява възможност за САМП [312], [313]. Сравнителният анализ между артерия субклавия и трункус брахиоцефаликус показва сходни резултати по отношение на болнична смъртност и неврологични инциденти [314], [315].

9.4. Артерия феморалис.

Първото описание на феморално канюлиране за кардиопулмонален байпас датира от средата на миналия век и е извършено от Lillehei [316]. Класически феморалният достъп се налага при операции за ОДА и аневризми на торакалната аорта. При феморалното канюлиране мозъкът се перфузира чрез ретрограден кръвоток в коремната и низходящата торакална аорта. Тази техника носи риск от мозъчна атероемболизация. Аyyash и сътр. препоръчват инспекция на низходящата аорта за мобилни атероми с ТЕЕ преди феморално канюлиране [317]. Описани са случаи на ретроградна екстензия на дисекацията от илиофеморалния сегмент, която води до налягане във фалшивия лумен и малперфузия на странични клонове при стартиране на КПБ [318]. Ретроградната перфузия води до по-честа дисекация и интимално разкъсване в аортния корен [62]. Също така ретроградната перфузия при дисекация е свързана с по-ниска дългосрочна преживяемост, особено при пациенти с ентери в низходящата аорта [62]. Някои автори се чувстват уверени с техниката и не докладват допълнителен риск по отношение на оперативната смъртност и неврологичната морбидност [319], [320]. Канюлацията на артерия феморалис за КПБ при операции за ОДА-А все още е застъпен метод в Северна Америка с честота 46%, като канюлацията на артерия субклавия и възходящата аорта отсъпват с честота от около 30% всяка [44]. За разлика европейците канюлират артерия феморалис в 25% от случаите [321], а канадците в 17% [322].

9.5. Артерия каротис комунис.

Каротидните артерии са алтернативен достъп за КПБ при хирургия на аортната дъга. Те осигуряват възможност за уСАМП. Neri и сътр. първи описват серия от пациенти с екстраторакална канюлация на лявата обща каротидна артерия за КПБ при хирургия на

торакалната аорта с постеролатерална торакотомия [323]. В последствие Urbanski доразвива и утвърждава техниката за канюлация на общата каротидна артерия за КПБ и уСАМП [324]. Той и екипът му описват техниката подробно и докладват смъртност и неврологична морбидност, сравними с останалите методи за артериална канюлация [325]. Okita и сътр. описват серия от девет пациенти, постъпили в коматозно състояние с ОДА-А поради малперфузия на мозъка. Те извършват директна канюлация и реперфузия на дясната каротидна артерия преди стартиране на КПБ [326].

Техниките за антеградна телесна перфузия се асоциират с значителна по-добра дългосрочна преживяемост [62].

10. Хипотермичен циркулаторен арест.

10.1. Определение и история.

Хирургията на аортната дъга и корекцията на комплексни конгенитални сърдечни пороци изискват прекъсване на телесното и мозъчното кръвообращение за определен период от време след охлаждане на пациента до определена температура. Този метод се нарича *хипотермичен циркулаторен арест* (ХЦА). Концепцията за ХЦА е създадена и тествана в експериментални условия от Bigelow и сътр. през 1950 г. [327]. Lewis и Taufic използват хипотермичен арест без КПБ за корекция на междупредсърден дефект през 1953 г. [328]. Charles Drew използва през 1959 ХЦА за реализиране на отворени сърдечни операции с импровизирана система за циркулаторна поддръжка [329]. Този метод е използван за корекция на травматична аневризма на гръдната аорта със стандартна машина за КПБ през 60-те години на миналия век [330]. През 1963 Barnard и Schrire първи прилагат дълбок ХЦА и КПБ за оперативно лечение на аневризми на възходящата аорта и аортната дъга [331]. През 1964 г. Vorst и сътр. описват затваряне на артерио-венозна фистула между аортата и пулмоналаната артерия от огнестрелно нараняване. Те прилагат за пръв път дълбок ХЦА [332]. Методът е популяризиран в последствие при оперативната корекция на аортната дъга от Randall Griepp през 1975 година, когато той изнася резултати на серия от пациенти с планово приложен ХЦА [333]. Livesay допълва концепцията за ХЦА, като постига по-добри резултати при умерена хипотермия в сравнение с класическата дълбока хипотермия [334]. ХЦА осигурява безкръвно оперативно поле и „отворена аорта” за оглед на анатомията и

прецизно извършване на анастомозите. Изолираният циркулаторен арест обикновено се извършва при дълбока хипотермия от $<20^{\circ}\text{C}$, поради което се нарича още *дълбок хипотермичен циркулаторен арест*. Физиологичната основа на хипотермията се изразява в метаболитна супресия, която удължава времето на толеранс на тъканите към исхемия преди настъпване на необратими морфологични увреди. Главният мозък е органът с най-нисък толеранс към исхемия и аноксия, и с най-висок потенциал за функционално и морфологично уреждане при продължителни периоди на ХЦА.

През 2013 г. излиза консесусно становище на група от международни експерти, начело с Tristan Yan, което класифицира ХЦА на групи според температурния диапазон. Според това становище нивото на хипотермия подразделя ХЦА на много дълбок ($\leq 14^{\circ}\text{C}$), дълбок ($14.1-20^{\circ}\text{C}$), умерен ($20.1-28^{\circ}\text{C}$) и лек ХЦА ($28.1-34^{\circ}\text{C}$) [335].

В голяма многоцентрова група пациенти от Северна Америка, оперирани за ОДА-А, ХЦА е използван в 78% от пациентите, като в 40% от тях той е изолиран ХЦА, без мозъчна перфузия. В останалите 22% от случаите корекцията на аортната дисекция е извършена без прекъсване на телесното кръвообращение (на „затворена аорта“) [44]. В немския регистър за ОДА-А ХЦА в съчетание с мозъчна перфузия е приложен в 72.1% от пациентите [336]. Останалите 27.9% са с изолиран ХЦА, като няма данни за хирургия на затворена аорта. Сходни за резултатите и от същия регистър 10 години по-рано, което показва липса на съществена тенденция в техниките за мозъчна протекция за този период [63]. Това показва, че ХЦА с или без мозъчна перфузия е утвърден метод за осигуряване на безкръвно оперативно поле и органна протекция при хирургията на ОДА-А.

10.2. Перфузионни условия.

Охлаждането на пациента до желаната температура се извършва след стартиране на системна перфузия чрез КПБ. КПБ е методът, който осигурява най-бързото и хомогенно охлаждане на всички тъкани и органи. Друг по-стар метод е повърхностното охлаждане [333]. Скоростта на охлаждане е важна. Бързото охлаждане с високи температурни градиенти е вредно. Това се дължи на неравномерното охлаждане на отделните зони на мозъка, при което някои от тях остават по-топли и податливи на исхемия. Охлаждането на пациента се осъществява бавно с температурен градиент не по-голям от 10°C между артериалния перфузат и езофагеалната (назофарингеалната) температура, и

продължителност не по-малка от 30 минути [337]. По този начин се намалява вероятността за образуване на газови микроемболи в съдовото русло [221]. Това позволява равномерно охлаждане на всички зони в мозъка и тялото. Топикалното приложение на ледени блокове около главата по време на охлаждането и циркулаторния арест предпазва от спонтанно затопляне на главата от околната среда и е описано от Griep [333]. Охлаждането продължава до достигане на критерии за достатъчна метаболитна супресия на мозъка. Използваните критерии са различни в отделните институции и могат да бъдат: 1. достигане на определена вътрешна (назофарингеална) температура; 2. югуларна венозна сатурация от поне 95%; 3. липса на ЕЕГ активност; 4. мозъчно-тъканна сатурация $> 85\%$ чрез NIRS; 5. потискане на евокирани потенциали [337]. При стойност на югуларна венозна сатурация от 95% мозъчният метаболизъм е достатъчно потиснат, за да позволи безопасно до 30-40 мин прекъсване на мозъчния кръвоток [201]. След извършване на оперативната корекция следва системна реперфузия чрез КПБ. Внимателното обезвъздушаване на аортата и отстраняването на тъканни отломки преди стартиране на реперфузия е важно. *Затоплянето* на пациента при реперфузията се извършва бавно, като температурният градиент между артериалния перфузат и езофагуса (назофаринкса) затопляне не трябва да надвишава 10°C , за да се избегне формиране на газови мехури в тъканите [337]. Препоръчва се и скоростта на затопляне да не надвишава $0.5^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ [221]. При продължителност на ХЦА близка до безопасния лимит се препоръчва поне 5-минутна студена реперфузия (изотермична реперфузия) преди затопляне. Този подход подобрява неврологичния резултат в експериментален модел [338]. Магго и сътр. потвърждават в своя група пациенти, че 10-минутна студена реперфузия на мозъка след ХЦА преди затоплянето води до значително понижение на честотата на неврологичните инциденти (7.7% срещу 18.7%) [339]. Shi и сътр. откриват в експериментално проучване, че реперфузията с по-ниско налягане през първите 10 минути има протективен ефект върху гръбначния мозък спрямо реперфузионно увреждане [340]. След ХЦА се наблюдава нарушена авторегулация и реактивна хиперемия, която може да доведе до „луксозна перфузия“. От особено важно значение е предпазването от претопляне на главния мозък. В това отношение се препоръчва се затоплянето на пациента да става до 35°C назофарингеална/езофагеална или 32°C вътрешна температура (ректум/пикочен мехур), като температурата на перфузата да не надвишава 36.5°C [337]. Така се предпазва главният мозък от постоперативна хипертермия. Според други

доказателствени материали, които препоръчват температурата на перфузата по време на КПБ да се лимитира до 37°C, за да се ограничи мозъчната хипертермия (клас IIa, ниво B) [242].

Досега съществуващите доказателства в литературата не разкриват еднозначна зависимост между *продължителността на ХЦА* и клиничните резултати [341]. Безопасната продължителност на ХЦА е в пряка зависимост от температурата на мозъка и може да бъде теоретично изчислена на базата на метаболитната активност на мозъка при различни температури чрез метаболитния температурен коефициент Q_{10} . Влошаването на мозъчната оскигенация се следи интраоперативно чрез мозъчната rSO_2 посредством NIRS [337]. Потвърдено е, че продължителен спад с мозъчната сатурация $< 60\%$ увеличава риска от неврологични усложнения и болничния престой [342]. След калкулиране на Q_{10} и допускане, че максималният безопасен циркулаторен арест за мозъка при 37°C е 5 мин, може да се изчисли безопасната продължителност на ХЦА при различни температури (табл.1) [201], [337]. При НФ температура от 12-15°C горната граница на безопасен циркулаторен арест е 25-30 мин, базирано на експериментални модели и клинични проучвания за постоперативната временна неврологична дисфункция [201]. Продължителност на ХЦА над 40 мин резултира в увеличена честота на неврологично увреждане, а периоди над 65 мин водят до повишаване на смъртността [343].

Температура	Мозъчен метаболизъм (% от изходно ниво)	Безопасна продължителност на циркулаторен арест
37°C	100	5
30°C	56 (52-60)	9 (8-10)
25°C	37 (33-42)	14 (12-15)
20°C	24 (21-29)	21 (17-24)
15°C	16 (13-20)	31 (25-38)
10°C	11 (8-14)	45 (36-62)

Табл. 1. Изчислени безопасни интервали на прекъсване на мозъчния кръвоток при различни температури. Стойностите в скоби са 95% доверителен интервал [201].

Sakamoto и сътр. доказват, че по-високият *хематокрит* (30%) преди и след ХЦА води до значително по-добър хистологичен резултат на мозъка в сравнение с по-ниския хематокрит (20%), независимо от останалите перфузионни условия [344]. Високият хематокрит (30%) е свързан с повишена функционална капилярна плътност при реперфузия на мозъка. Също така не настъпва затлачване на капилярите от еритроцити или ктивация на левкоцити при висок хематокрит [191]. Високият хематокрит осигурява по-голям резервоар от кислород за ранните фази на циркулаторния арест. Същите автори посочват, че рН-стат стратегията води до по-добър хистологичен резултат на мозъка в сравнение с алфа-стат стратегията, като това предимство е изразено при по-ниски температури [344]. По-високият хематокрит потиска освобождаването на екситаторни невротрансмитери след ХЦА в експериментален модел [345]. Поддържането на по-висок хематокрит (30%) в постоперативния период след ХЦА също води до по-добри неврологични резултати [346].

По време на дълбок ХЦА мозъчната метаболитна активност продължава на много ниски нива с цел поддържане на клетъчния интегритет. Това води неминуемо до натрупване на *кислороден дълг*. При 15°C след 30 минути ХЦА се наблюдава спад в кислородната сатурация на мозъка до 60% [342]. Експериментални проучвания върху животни показват, че кислородният дълг води до реактивна хиперемия и мозъчна хиперперфузия веднага след ХЦА. Кислородният дълг започва да се възстановява чрез свръхекстракция на кислород в началните фази на реперфузия, когато се отчита спад в $jvSO_2$ [347]. Това се последва от период на мозъчна вазоконстрикция и понижен мозъчен кръвоток, който може да продължи до 8 часа постоперативно [348]. През този уязвим период мозъчният метаболизъм е възстановен до изходно ниво и мозъчният кръвоток вероятно е недостатъчен, което се изразява в повишена кислородна и глюкозна екстракция. Адекватната кислородна доставка (стабилна хемодинамика и висок хематокрит) са важни за предотвратяване на допълнително увреждане и възстановяване от настъпило увреждане.

Възстановяването на кръвотока след период на ХЦА е винаги свързано с *реперфузионно увреждане* на мозъка. Реперфузионното увреждане причинява допълнително нарушение на функцията и морфологията на тъканите след периода на исхемия въпреки възстановения кръвоток. Водеща роля имат миграцията на левкоцити в мозъчната тъкан и производството на цитокини. Възниква възпалителен процес с образуване на токсични свободни радикали

[349]. Проучвания върху животни прилагането на левкоцитни филтри и модифициран реперфузат ограничават реперфузионното увреждане в мозъка [350]. Засилена е локалната продукция на ендотелин, което води до повишен съдов тонус [349]. Доказано е образуване на NO по време и след ХЦА, като свръхпродукцията на NO е невротоксична [349].

Препоръките за перфузионните условия при ХЦА са основани на експертни мнения и нерандомизирани обсервационни проучвания. Ето защо всяка институция използва свой алгоритъм на поведение съобразно собствените резултати от оперативното лечение.

10.3. Техники за мозъчна перфузия.

ХЦА предоставя ограничен период от време за извършване на оперативната корекция преди настъпване на обратими и необратими изменения в главния мозък. Прецизната и цялостна корекция на артната дъга, особено в условията на ОДА не винаги може да се извърши във времеви лимит на изолирания ХЦА. Това довежда до развитието на техники за перфузия на главния мозък по време на корпоралния арест. Перфузията на главния мозък се осъществява по два основни начина – *ретроградно* чрез канюла в горна празна вена, и *антеградно* чрез канюли в аркусните съдове. Тези техники допълват ХЦА с цел да се удължи безопасният период на арест. Приложението на мозъчна перфузия към ХЦА намалява смъртността и неврологичните усложнения според анализ на базата данни на STS при различни температури на циркулаторния арест [66].

11. Ретроградна мозъчна перфузия (РМП).

11.1. Определение и история.

Ретроградната мозъчна перфузия е описана през 1980 г. от Mills като средство за третиране на масивна въздушна емболия [351]. През 1982 г. Lemole и сътр. описват хирургично лечение на аортна дисекция тип А, използвайки интермитентно ретроградна перфузия на мозъка със студена кръв през канюла в ГПВ по време на ХЦА [352]. Ueda и сътр. описват за първи път планова употреба на РМП като алтернатива на САМП, като в началото те също прилагат РМП интермитентно [353]. В последствие те развиват техниката от интермитентна към продължителна РМП през целия период на ХЦА [354], [355].

11.2. Техника и физиология.

Ретроградната мозъчна перфузия се извършва чрез канюлиране на горна празна вена и свързване на канюлата към артериалната част на КПБ. Канюлата се изолира чрез турникет на ГПВ. Оклудира се ДПВ, за да се избегне загуба на перфузата през колатералите между системата на ГПВ и ДПВ. Перфузират се горните крайници, главата и част от долната половина на тялото по венозни колатерали. Перфузатът се връща ретроградно през аркуските съдове в отворената аорта и част от него в ДПВ. РМП се извършва в условията на ХЦА. РМП се извършва продължително или интермитентно. Венозното налягане се мониторира чрез катетър, поставен в булбус югуларис. Препоръчителни стойности са между 20 и 25 mmHg, но са докладвани стойности и до 40 mmHg. Недостатък е потенциалният риск от мозъчен едем, особено при нарастващи перфузионни налягания и време на перфузия [356]. Това ограничава времето на безопасна РМП. Възможни ползи от РМП са поддържане на мозъчна хипотермия, доставка на кислород и метаболити, отмиване на емболи от артериалната част на мозъчното кръвообращение, отстраняване на отпадни продукти на метаболизма [355]. Anttila и сътр. доказват, че РМП ефективно поддържа мозъчната хипотермия, което е основен механизъм на протективния ѝ ефект [357]. Съществуват доказателства, че РМП не подобрява мозъчния метаболизъм и не намалява мозъчната исхемия [358]. РМП не увеличава мозъчната микроциркулация при ХЦА [359]. Ефективната РМП се асоциира със значителна задръжка на вода в мозъка и увеличение на интракраниалното налягане постоперативно. Има доказателства, че високото интракраниално налягане се асоциира с продължителни прояви на ВНД в следоперативния период [174]. Voeckxstaens и сътр. установяват при примати, че един час хипотермична РМП води до по-изразен глиален едем от един час изолиран ХЦА [360]. Higami и сътр. установяват прогресивен спад на мозъчната кислородна сатурация в хода на РМП [361]. Шънтиране на перфузата по веновенозни колатерали е демонстрирано в примати и потвърдено при хора. Потвърдено е, че само малка част от ретроградния кръвоток достига мозъчната микроциркулация [360], [362]. В повечето изследвания <10% от перфузата на ГПВ се връща през брахиоцефалните артерии [363]. Ehrlich и сътр. демонстрират в експериментален модел, че по-малко от 13% от кръвта, въведена в ГПВ се връща в дъгата през аркуските съдове. Освен това кръвта, въведена в ГПВ, изпълва церебралната венозна система, но само 1-2% от нея реално достига до мозъчните капиляри [364], [365]. Чрез

изследване с микросфери Usui и сътр. докладват от 1.6% до 3.7% капилярен кръвоток при РМП в сравнение с нормотермичен КПБ [366]. Чрез друга експериментална методика Katz потвърждава много слаб капилярен кръвоток при РМП [364]. По отношение на мозъчния метаболизъм кислородната консумация на мозъка при РМП е от 15 до 33% от тази при антеграден кръвоток според повечето изследвания [364]. Голяма част от кръвотока се шънтира през веновенозни анастомози и се секвестрира във венозните капацитивни съдове [365]. Това предполага, че РМП не осигурява никакъв или минимален нутритивен кръвоток, но спомага за охлаждането и поддържането на мозъчната температура [357]. Според други изследвания РМП отстранява част от натрупаните метаболити, забавя развитието на клетъчна ацидоза в исхемичния мозък и умерено удължава безопасния период на ХЦА [367], [368]. Това се изразява в подобрени хистологични резултати в сравнение с изолирания ХЦА [369]. В животински проучвания е потвърдена способността на РМП да отмива частичкови и въздушни емболи от артериалното дърво на мозъка, намалявайки риска от инсулт [370].

През 1992г. Yasuura и сътр. съобщават за пет случая на *тотална телесна ретроградна перфузия*. Това се осъществява чрез перфузия на двете празни вени, изолирани от сърцето с турникети. В тяхната група няма смъртност, неврологични усложнения или дисфункция на висцералните органи [371]. Други автори споделят негативен опит с техниката и не препоръчват нейното приложение [372].

Някои автори прилагат РМП в края на периода на ХЦА преди възстановяване на антеградния кръвоток. Те целят отмиване на атеросклеротични отломки, тромботични и въздушни емболи от мозъчните съдове. Понастоящем РМП е подходяща техника за третиране на масивна интраоперативна въздушна емболия, като значението ѝ за мозъчната протекция е ограничено [373], [374].

12. Селективна антеградна мозъчна перфузия (САМП).

12.1. Определение и история.

САМП е метод, който осигурява локален кръвоток към мозъка през една или повече от кръвоснабдяващите го артерии през периода на целотелесно прекъсване на кръвообращението (ХЦА). Понастоящем на територията на Европа селективната

антеградна мозъчна перфузия е най-често прилаганият метод за мозъчна протекция в допълнение на ХЦА при хирургия на аортната дъга [375]. Опити за САМП са правени още в зората на кардиохирургията, дори преди въвеждането на ХЦА, но успехът е бил епизодичен. DeBakey се приема за хирурга, въвел селективната мозъчна перфузия в клиничната практика, като той използва нормотермична антеградна мозъчна перфузия през каротидните артерии [376], [377], [378]. Следва и първата серия от пациенти на DeBakey и екипа му с тази методика, като смъртността тогава е 22%. Честотата на неврологичните усложнения не е докладвана [379]. Тогава използваната техника на бикаротидна канюлация скоро е изоставена поради честата емболизация и неблагоприятните неврологични последици. С напредването на технологиите и хирургичните техники, както и с натрупването на доказателства за клиничната полза на антеградните перфузионни техники пред изолирания ХЦА, прилагането на САМП се възобновява в клиничната практика. Главна заслуга за популяризиране на метода през 80те и 90те години на миналия век имат William Frist [380] от САЩ, Guilmet [381] и Jean Bachet от Франция [382], [383], Matsuda [384] и Kazui [385], [386], [387] от Япония. Bachet и Guilmet въвеждат понятието *“студена церебронлегия”*, което представлява САМП с кръв при температура 6-12°C през каротидните артерии в условия на дълбока корпорална хипотермия [383]. Групата от Станфорд докладва за селективна мозъчна перфузия чрез канюлация на трункус брахиоцефаликус и/или лявата каротидна артерия с малък катетър при операции на аортната дъга в средата на 80те години [380]. В последствие са извършени успешни опити за канюлация и перфузия на други екстраторакални артерии – артерия субклавия [300], лявата каротидна артерия [324], и дори дясната артерия брахиалис [388], за извършване на КПБ и мозъчна перфузия.

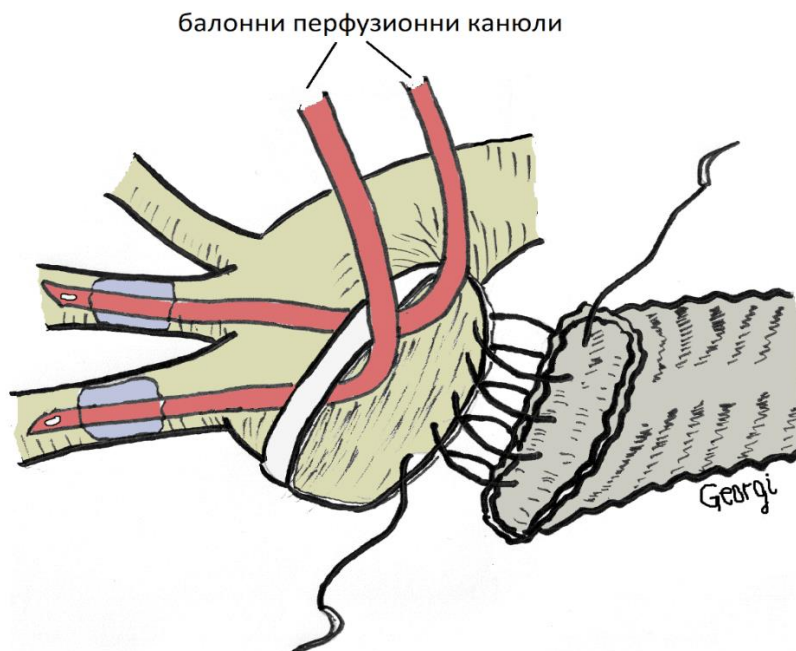
12.2. Техники на селективна мозъчна перфузия.

Технически селективната мозъчна перфузия се извършва чрез директно или трансостиално канюлиране на клоновете на аортната дъга. Конкретната техника зависи от мястото на артериална канюлация за КПБ и от предпочитанието на хирургичния екип. Една от техниките е директно канюлиране през остиума на един, два или трите клона на дъгата с балонна перфузионна канюла при отворена аорта. Друга разпространена техника изисква канюлиране на дясната артерия субклавия или трункус брахиоцефаликус за КПБ. След

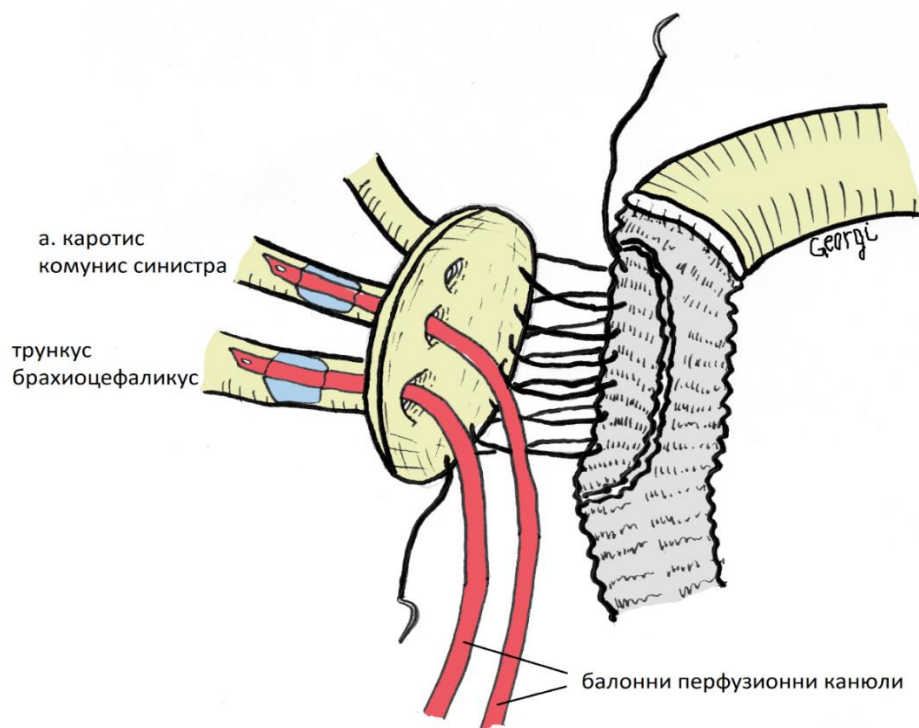
оклудирание на трункус брахиоцефаликус в основата се извършва перфузия през артерия каротис комунис декстра и артерия вертебралис декстра (унилатерална перфузия). Допълнително може да се канюлира през остиума артерия каротис комунис синистра чрез балонен катетър. Трета техника е техниката на трифуркационния графт. Във функционален смисъл техниките се разделят на *унилатерална САМП (уСАМП)* и *билатерална (бСАМП)*, при която се прилага канюла в лявата каротидна артерия, а някои автори добавят трета канюла в лявата артерия субклавия.

12.2.1. Трансостиално канюлиране на брахиоцефалните съдове.

Този метод се извършва след стартиране на ХЦА и отваряне на аортната дъга. Техниката е разработена от Teruhisa Kazui, който използва специално разработена за целта балонна канюла [389]. Техниката позволява билатерална мозъчна перфузия (фиг. 5 и фиг. 6). Лявата артерия субклавия може също да се канюлира и перфузира или да се оклудира чрез турникет, клампа или Фогарти катетър в случаи на ексцесивно връщане [167]. Мозъкът може да се перфузира при същата или по-ниска температура от тази на тялото по време на арест. Техниката предполага кратък период на тотален циркулаторен арест в началото и края на САМП при въвеждането и отстраняването на балонните канюли. Съществуват предположения, че техниката увеличава риска от атеросклеротична емболизация при въвеждането и премахването на балонните канюли [390]. Недостатък на техниката е наличието на допълнителни канюли и линии в оперативното поле, които могат да затруднят извършването на анастомозите.



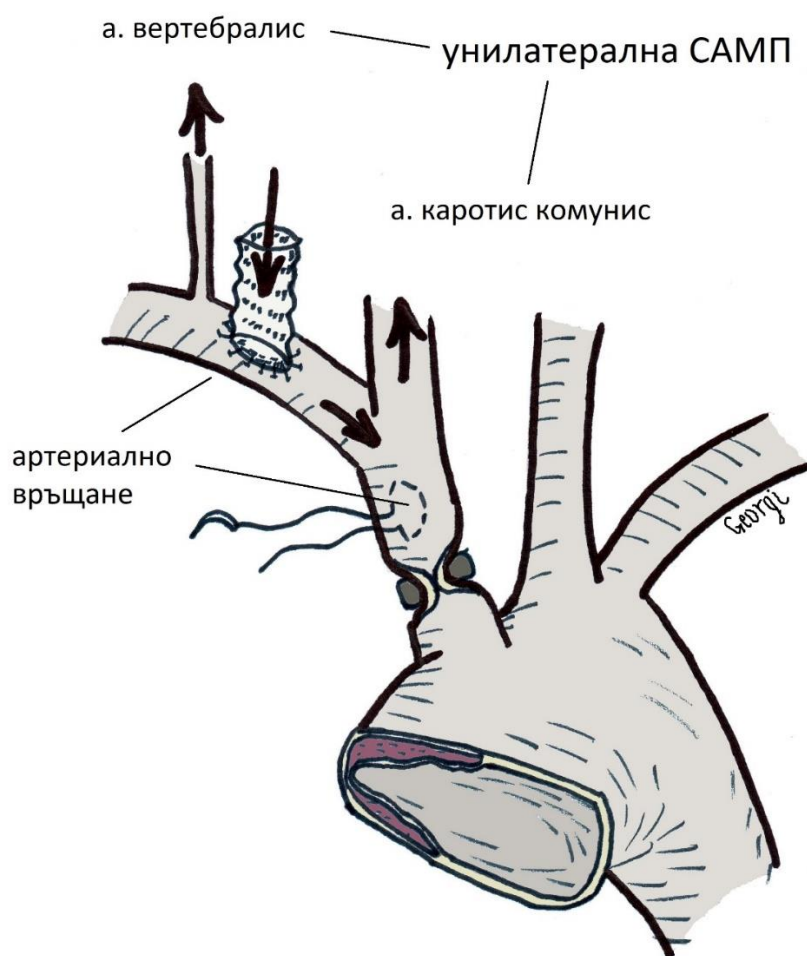
Фиг. 5. Трансостиялно канюлиране на трункус брахиоцефаликус и артерия каротис комунис синистра през отворената аорта за осъществяване на САМП.



Фиг. 6. Трансостиялно канюлиране на аркусните артерии за осъществяване на САМП при протезиране на цялата аортна дъга по техниката Carrel patch.

12.2.2. Перфузия през артерия субклавия.

Интензивното приложение и проучване на канюлацията на дясната *артерия субклавия* за КПБ през 90-те години създаде идеята достъпът да бъде използван за уСАМП. Това е възможно чрез намаляване на дебита на перфузата и клампиране на основата на трункус брахиоцефаликус с пренасочване на кръвотока към дясната каротидна и подключична артерии (фиг. 7) [301]. Техниката е използвана и описана за първи път от Вутне и сътр. през 1998 година [391]. Канюлирането на дясната артерия субклавия понастоящем е най-предпочитеният метод за артериално връщане при операции на остра аортна дисекация тип А, като се използва в 54% от европейските центрове и е стандартизиран метод за мозъчна перфузия [375].



Фиг. 7. Схематично представяне на артериално канюлиране за КПБ и САМП през артерия субклавия или трункус брахиоцефаликус.

12.2.3. Перфузия през трункус брахиоцефаликус.

Трункус брахиоцефаликус е друг вариант за канюлация, който позволява артериално връщане за КПБ и за селективна мозъчна перфузия (фиг. 7) [392]. Трункусу се достига през срединната стернотомия с разширено екстраперикардно отпрепарирание. Техниката е описана от Di Eusanio през 2004 година, който я използва в серия от пациенти с аортни аневризми, включително и такива с ОДА [310]. Този метод осигурява всички предимства на канюлирането на артерия субклавия, като спестява усложненията на допълнителния достъп. Възможен е, когато трункусу не е обхванат от дисекцията или от тежка атероматоза. Jassar и сътр. докладват ниска честота на неврологични усложнения и смърт при канюлация на трункус брахиоцефаликус за САМП [393]. Тяхната техника е уникална с това, че трункусу се канюлира с 9 Fr. кардиоплегична канюла изключително за осъществяване на САМП, като системната перфузия се извършва чрез централно канюлиране на аортата. Garg и сътр. също канюлират трункус брахиоцефаликус изключително за САМП, но те използват техника по Seldinger и 14 Fr. канюла [313].

12.2.4. Перфузия през общата каротидна артерия.

Индиректната канюлация на *общата каротидна артерия* чрез съдова протеза, пришита терминологично е алтернативен метод за артериално връщане и мозъчна перфузия при хирургия на ОДА [116]. Методът за екстраторакална канюлация на общата каротидна артерия е използван за първи път през 2003 година и описан детайлно от Urbanski [324], [325]. При интервенции върху аортната дъга техниката позволява директно преминаване от тотална телесна перфузия към уСАМП чрез намаляване на дебита на перфузата и клипване на брахиоцефалните съдове в основата [396]. Техниката е функционално еквивалентна на канюлацията на артерия субклавия.

12.2.5. Трифуркационен графт.

Трифуркационният графт е съдова протеза с три отделни рамена, предвидени за отделно анастомозиране с клоновете на аортната дъга. Проксималният край на протезата се анастомозира с възходящата аорта или аортния корен. Техника е използвана за първи път от Kazui [397]. В последствие Spielvogel и сътр. докладват група от 22 пациенти с

протезиране на аортната дъга по повод хронична аневризма. Операциите са извършвани с ХЦА и САМП през отделните рамена на протезата [398], [399]. Техниката е подходяща, когато се наблюдава дисекация, разкъсване или тежка атероматоза в основата на брахиоцефалните съдове. След поетапно анастомозиране на клоновете на аортата към рамената на протезата антеградната мозъчна перфузия се извършва през трифуркационния графт, докато се завърши корекцията на останалата част на аортата [400].

12.3. Перфузионни параметри.

12.3.1. Перфузионно налягане.

При физиологични условия МК се поддържа константен в широк диапазон от перфузионни налягания чрез авторегулация. Хипотермията, КПБ, мозъчно-съдовата болест и артериалната хипертония разстройват този механизъм [181], [183]. Оптималното перфузионно налягане за хипотермична САМП е изследвано в експериментален модел от Halstead и сътр [401]. Те показват, че животните, перфузирани с високи перфузионни налягания (90 mmHg), имат забавено възстановяване на невроповеденческите реакции. В групата с високо налягане (90 mmHg) има значително нарушена авторегулация на МК и развитие на луксозна перфузия. Този неврологичен резултат вероятно се дължи на регистрираното повишено интракраниално налягане и развитието на мозъчен едем. Освен това луксозната перфузия, свързана с високото перфузионно налягане, увеличава емболизационния товар към мозъка. Haldenwang и сътр. в експериментална постановка показват, че високото перфузионно налягане (80 mmHg) води до значително покачване на ИКН в сравнение с по-ниското перфузионно налягане (40 и 60 mmHg) [402]. Перфузионно налягане от 50 до 70 mmHg осигурява по-добра невропротекция от по-високи стойности [401]. В свое рандомизирано проучване Li и сътр. не откриват разлика в неврологичните усложнения между перфузионно налягане ≈ 50 mmHg и ≈ 80 mmHg [403]. Оптималният диапазон на перфузионното налягане вероятно е 50-70 mmHg [160]. Според резултати от GERAADA перфузионно налягане над 60 mmHg осигурява значително по-добри резултати по отношение на ПНД [63].

12.3.2. Дебит.

Оптималният дебит на САМП също не е уточнен. Повечето автори препоръчват дебит от 8-12 мл.мин⁻¹.кг⁻¹ идеално телесно тегло (0.6 мл.мин⁻¹.г⁻¹ мозъчна тъкан), което е приблизително равно на физиологичния мозъчен кръвоток при нормотермия [160], [404]. Този дебит вероятно осигурява свръхперфузия на мозъка в условията на анестезия и хипотермия. Високият дебит може да увеличи риска от мозъчен оток и емболизация. В експериментален модел Haldenwang и сътр. установяват, че високодебитната САМП (18 мл.кг⁻¹.мин⁻¹ срещу 8 мл.кг⁻¹.мин⁻¹) не осигурява предимство в протекцията на мозъка и води до увеличено интракраниалното налягане (ИКН) и мозъчен едем [200]. Освен това след 25 минути САМП с висок дебит се наблюдава драстичен спад в глобалния МК, което се дължи на прогресивно увеличение на мозъчното съдово съпротивление [200]. Високодебитната САМП причинява сигнификантно покачване на ИКН (>16mmHg) и налягането в сагиталния синус през целия период на перфузия [200]. Това вероятно обяснява развитието на мозъчен едем, понижението на перфузионното налягане и МК при САМП с висок дебит. Механизмите за развитие на мозъчен едем при хипотермичен КПБ са високо хидростатично налягане, ниско колоидно-осмотично налягане, действие на острофазови протеини и исхемично увреждане на ендотела, които водят до капилярен лекаж. Jonsson и сътр. дефинират минималния безопасен дебит на САМП при 20°C. В техния експериментален модел под 6 мл.кг⁻¹.мин⁻¹ се наблюдава спад в смесената венозна сатурация и повишен лактат в мозъка, което е знак за анаеробен метаболизъм [405]. В клинично изследване Minatoya и сътр. не откриват разлика в постоперативните неврологични усложнения между САМП с нисък дебит (≈ 10 мл.кг⁻¹.мин⁻¹) и САМП с висок дебит (≈ 19 мл.кг⁻¹.мин⁻¹) [406]. В експериментална постановка Тапака и сътр. установяват, че при умерена хипотермия (25°C) безопасният дебит на САМП е над 50% от физиологичния кръвоток при перфузионни налягания >30 mmHg [407].

12.3.3. Температура на перфузата.

Температурата на перфузата варира в различните институции. Освен това температурата на перфузата и корпоралния арест могат да се поддържат еднакви или мозъкът да се перфузира с температура по-ниска от тази на корпоралния арест [83]. Според Harrington и сътр.

перфузирането на мозъка с температура по-ниска от тази на корпоралния арест няма клинична полза и дори води до повишена киселинност, повишен лактат и мозъчна хипертермия след ареста [408]. Други автори споделят добри резултати с умерен ХЦА и студена САМП (14°C) със смъртност 11.6%, ПНД – 9.6% и ВНД – 13.4% [83]. Khaladj и сътр. изследват свински модел на САМП при различни температури на перфузата - 10°C, 20°C и 30°C. Те откриват, че при температура на перфузата 20°C води до най-пълно неврофизиологично възстановяване, най-ниско интрацеребрално налягане и редукция на увредените неврони при хистологично изследване [409]. Друг животински модел Strauch и сътр. предполагат по-бързо и пълно неврологично възстановяване при САМП с температура 10-15°C пред температура на перфузата 20-25°C [410]. В едно експериментално проучване Wang и сътр. показват, че перфузията на мозъка с температура 32°C осигурява по-добър регионален МК в сравнение с температури 25°C и по-ниски. Освен това при 25°C увеличението на дебита на перфузата не увеличава допълнително регионалния МК [411]. До подобни резултати достигат и Strauch и сътр, които също така показват, че след 60 минути САМП регионалният МК намалява значително, особено в неокортекса и хипокампа [412].

12.3.4. Хематокрит.

С охлаждането на кръвта вискозитетът ѝ се увеличава, намалява еластичността на еритроцитната мембрана, което затруднява перфузията на микроциркулацията. Освен това афинитетът на хемоглобина към кислорода нараства и отдаването на кислород в тъканите се случва при по-ниско тъканно pO_2 . Също така разтворимостта на кислорода в плазмата нараства. Тези фактори водят до понижена доставка на кислород към клетките при хипотермия. Тези зависимости са довели до приемане на *хемодилуцията* като стандарт при ХЦА [413]. Чрез някои животински проучвания са натрупани доказателства за по-добър капилярен кръвоток по време на охлаждането преди и затопянето след ХЦА, ако хематокритът се поддържа 30% вместо 20%. Halstead и сътр. в своя животински модел сравняват две групи – с нисък (20%) и с висок хематокрит (30%). В групата с нисък хематокрит се отбелязват значително по-високи МК и ИКН при еднакво перфузионно налягане. Те установяват по-бързо и по-пълно неврофизиологично възстановяване в групата с по-висок хематокрит, вероятно заради по-слаб мозъчен едем и намален

емболизационен риск [414]. Според други експериментални модели хистологичните резултати в мозъка са по-добри при по-висок хематокрит [192] и ниското онкотично налягане при хемодилуцията води до натруване на вода в тъканите и мозъка [414], [415].

12.3.5. Алкално-киселинно равновесие.

Halstead и сътр. сравняват алфа-стат и рН-стат стратегията експериментален модел на САМП при 20°C [416]. При алфа-стат се наблюдава спад на МК с напредване на охлаждането и съответен спад на мозъчната кислородна консумация. При рН-стат МК остава около изходните стойности през периода на охлаждане, а в същото време мозъчната кислородна консумация намалява прогресивно, но в по-малка степен от алфа-стат метода. Това показва, че с рН-стат има разспрягане на авторегулацията и условия за луксозна перфузия на мозъка. Halstead показва, че в края на охлаждането при рН-стат стратегията МК е значително по-голям в сравнение с алфа-стат [416]. Луксозната перфузия може да доведе до увеличено ИКН и по-голям емболичен товар към мозъка [416]. Dahlbacka и сътр. в експериментален модел показват, че алфа-стат стратегията се асоциира с по-високо съдържание на лактат в мозъка и по-висока кислородна екстракция [417]. Приложението на алфа-стат стратегията се препоръчва в клиничната аортна хирургия със САМП на възрастни пациенти.

След този преглед на експерименталните резултати и клиничното им приложение могат да се предложат следните препоръки за употребата на САМП: перфузионно налягане между 40 и 60 mmHg, дебит на мозъчната перфузия 8-12 мл.кг⁻¹.мин⁻¹ според избраната температура, телесно охлаждане от 20 до 30°C според очакваната продължителност на циркулаторния арест, температура на мозъчния перфузат от 20 до 28°C, изотермична на вътрешната телесна температура, алфа-стат стратегия, хематокрит между 25 и 30%, мониториране с NIRS за ранно откриване на малперфузия на мозъка поради миграция на перфузионната канюла или недостатъчна колатерализация към контралатералната хемисфера при уСАМП [84], [418], [419], [420]. Тези условия имат най-висок профил на ефективност и безопасност.

13. ХЦА при умерена и лека хипотермия.

Дълбоката хипотермия с или без допълнителна мозъчна перфузия е традиционно предпочитаната стратегия от повечето хирурзи при оперативна корекция на аортната дъга с циркулаторен арест [66], [421]. Това предпочитание е още по-изразено при острите състояния на аортата, изискващи спешна интервенция [66]. От същата база данни на STS дълбока хипотермия е използвана в по-голям процент от случаите на тотално протезиране на дъгата в сравнение със случаите на протезиране на полудъга [66]. Въвеждането на САМП променя парадигмата от тотален телесен ХЦА към долно-телесен ХЦА, като по този начин отнема нуждата от дълбока хипотермия за протекция на главния мозък. Ето защо през последните 15 години съществува тенденция все повече центрове да извършват хирургия на аортната дъга в планов или спешен порядък при *умерена* и дори *лека хипотермия* [422], [423]. Този подход намалява продължителността на КПБ, необходима за постигане на дълбоко охлаждане и последващо затопяне [424]. Дълбокият ХЦА е свързан със сигнификантно по-голяма продължителност на КПБ в сравнение с умерения ХЦА [66]. Докладваните резултати по отношение на оперативна смъртност, неврологични увреждания и неневрологична морбидност са сравними и дори по-добри от тези при дълбока хипотермия [375], [423], [425], [426], [427], [428], [429].

Исхемичен толеранс на гръбначния мозък. Хипотермията е задължителна за опазване на гръбначния мозък и висцералните органи от исхемично увреждане. Безопасните времеви граници на циркулаторния арест при по-висока температура по отношение на исхемичния толеранс на гръбначния мозък и висцералните органи не са ясно дефинирани. В експериментален животински модел Etz и сътр. установяват, че параплегията е вероятна след 90 мин и неизбежна след 120 мин циркулаторен арест със САМП при 28°C [430]. Kamiya и сътр. подвърждават висока смъртност (27%) и висока честота на параплегия (18%) при умерена хипотермия (25-28°C) след 60 мин ХЦА [431]. За сравнение честотата на параплегия при температура 20-24°C и ХЦА>60 мин е 0% [431]. Перфузионното налягане на САМП в тяхната експериментална постановка обаче е 50 mmHg, което вероятно не позволява достатъчен колатерален кръвоток към гръбначния мозък. САМП осигурява известен колатерален кръвоток към гръбначния мозък през предната спинална артерия и интеркосталните артерии. Умерената хипотермия със САМП обаче може да не осигури

достатъчна протекция на гръбначния мозък при продължителен ХЦА и това да увеличи риска от параплегия [430]. Все пак гръбначният мозък има 4-6 пъти висок исхемичен толеранс от главния мозък [337]. На табл. 2 са показани безопасните исхемични интервали на гръбначния мозък при различни температури [432].

Температура	Безопасна продължителност (минути)
37°C	20
32°C	50
28°C	75
20°C	120

Табл. 2. Изчислени безопасни интервали при прекъсване на кръвотока към гръбначния мозък при различни температури.

Zieger и сътр. докладват отлични резултати от оперативно лечение на ОДА-А при температури на корпоралния арест между 28 и 32°C с ПНД и смъртност под 10% [422]. Те адаптират температурата според очакваното време на ХЦА както следваа – 32°C при продължителност 15 минути, 30-32°C при 30 минути 28°C при > 45 минути. Kamiya и сътр. установяват, че температура на корпоралния арест над 25°C не носи допълнителен риск в сравнение с температура под 25°C и дори се асоциира с по-ниска честота на ревизия и системен възпалителен отговор [431]. По-ниска честота на ревизия и инсулт е потвърдена и от други автори [433]. Salazar и сътр. в животински модел демонстрират, че ХЦА със САМП при 25°C осигурява сравнима органна протекция както при 18°C, но при значително по-късо оперативно време [434]. Liu и сътр. установяват в животински модел, че умереният ХЦА осигурява еквивалентна протекция на отделните органи както дълбокия ХЦА при продължителност от 30 минути [435]. Един скорошен метаанализ, извършен от Сао и сътр. посочва, че умереният ХЦА се свързва сигнификантно с по-ниска честота на постоперативна бъбречна недостатъчност и бъбречно-заместителна терапия в сравнение с дълбокия ХЦА при продължителност на ареста под 30 минути [436]. Leshnower и сътр. сравняват две групи пациенти: едната група, оперирани при лека хипотермия (средна

температура 28.6°C) и САМП, другата група – при умерена хипотермия (средна температура 24.3°C) и САМП, като установяват тенденция към по-ниска смъртност, подобри клинични резултати и по-ниска честота на неврологични усложнения при леката хипотермия [437]. В друго проучване същите автори сравняват група, оперирана при умерена хипотермия ($26.9 \pm 2.0^\circ\text{C}$) с група, оперирана при дълбока хипотермия ($20.3 \pm 3.0^\circ\text{C}$). Оперативната смъртност е сигнификантно по-ниска при първата група, като умерената хипотермия не представлява рисков фактор за неврологични усложнения и остра бъбречна недостатъчност [157]. В скорошно проспективно проучване Leshnower и сътр. сравняват две оперативни стратегии при планова корекция на възходящата аорта. Групата с умерен ХЦА/САМП демонстрира по-висока честота на радиологични лезии в мозъка в сравнение с групата дълбок ХЦА/РМП въпреки липсата на клинична разлика [438]. Може да се дискутира малкият брой пациенти в групата (двадесет). Все пак това пилотно проучване подсказва, че често се случват „тихи“ инсулти. При САМП причина манипулацията на аркусните съдове и възникване на емболизационни феномени. Tsai и сътр. установяват, че дълбоката хипотермия е независим рисков фактор за оперативна смъртност и инсулт, но няма отношение към постоперативната бъбречна недостатъчност [439]. Preventza и сътр. наблюдават в по-ниска честота на дихателна недостатъчност, продължителна механична вентилация (>48ч) и трахеостомия в групата с по-висока температура (>24°C) в сравнение с групата с по-ниска температура (<24°C) [427]. Tian и сътр. извършват метаанализ на 18 сравнителни проучвания между дълбок и умерен ХЦА. В сравнение със „студената“ група (20.3°C) „топлата“ група (26.5°C) показва значително по-ниска честота на ПНД като първичен показател, а освен това и на ВНД, постоперативна БЗТ, скъсена продължителност на механичната вентилация и реанимационния престой [440]. Vallabhajosyula и сътр. докладват, че умереният ХЦА води до еквивалентни резултати с дълбокия ХЦА, като намалява продължителността на КПБ и необходимостта от кръвни продукти [424]. Изследването обаче обхваща само пациенти с планова хирургия на аортната дъга. Urbanski и сътр. публикуват резултати на серия от 347 пациенти за планова хирургия на аортната дъга при още по-висока температура (31.5°C, от 26.0 до 35.0°C) на ХЦА. Те нямат случай на параплегия; един пациент развива мезентериална исхемия и пет се нуждаят от БЗТ. Оперативната смъртност е само 0.9% [423]. Приложението на по-високата температура на корпоралния арест скъсява продължителността на КПБ и ограничава неблагоприятните

ефекти на извънтелесното кръвообращение върху коагулацията и различните органи и системи – ендотелна дисфункция, бъбречна недостатъчност, белодробна увреда, системен възпалителен отговор [441], [442], [443]. Rasini и сътр. сравняват две групи пациенти, оперирани с ХЦА и САМП при температура над и под 25°C. Те не откриват значима разлика в двете групи по отношение на постоперативната бъбречна недостатъчност, чернодробна недостатъчност, необходимост от бъбречно-заместителна терапия и други гастроинтестинални усложнения [429]. Подобни резултати изнасят Kamiya и сътр [431]. Khaladj и сътр. в експериментална постановка сравняват ефекта на 60 мин ХЦА при 30°C и при 20°C. Групата с по-висока температура показва значително по-високи стойности на лактат и оток на чревната стена, което е индикатор за по-неефективна органна протекция след 60 мин ХЦА [444]. Гастроинтестиналните усложнения в сърдечната хирургия обикновено са тежки и са свързани с висока смъртност [445]. Продължителността на КПБ при хирургия с ХЦА и САМП е независим предиктор за неблагоприятен изход, който включва смъртност и ПНД [427], [446]. Дълбоката хипотермия е рисков фактор за постоперативна коагулопатия и ревизия за кървене [431], [447]. Въпреки това различни автори не откриват връзка между температурата на корпоралния арест и тежестта на постоперативното кървене [427]. Други автори посочват, че умереният ХЦА намалява употребата на кръвни продукти в сравнение с дълбокия ХЦА [424]. По-високата температура застрашава и висцералните органи. Някои автори препоръчват продължителна перфузия на долната част на тялото чрез балонна канюла в десцендентната аорта за ограничаване ефектите на корпоралната исхемия. Те докладват по-бързо нормализиране на метаболитните показатели и по-кратък реанимационен престой [448]. Прави впечатление в центровете с САЩ са все още по-консервативни, като използват дълбок ХЦА при повече от 60% от пациентите, особено при ОДА-А. В това отношение европейците и японците са по-либерални, като прибегват по-често до умерен ХЦА. Около 2/3 от европейските центрове използват температура 22-26°C, докато средната най-ниска температура в японската база данни е над 20°C [375], [449]. Медианната температура в скорошен анализ на данни от STS е била 20°C (18-25) [44]. Освен това дълбока хипотермия е предпочитана при операция за аортна дисекция, особено при високо ниво на спешност, при корекция на цяла аортна дъга [66]. Центровете с повече опит в аортната хирургия по-често прибегват към умерен ХЦА [66]. Някои от центровете за аортна хирургия адаптират нивото на

системна хипотермия към очакваното време за реконструкция на аортната дъга според находката от предоперативната компютърна томография [61].

14. Клинични резултати на методите за церебрална протекция.

14.1. Смъртност и неврологична морбидност.

Оперативната смъртност при *изолиран ХЦА* корелира с температурата и продължителността на ареста, но е в границите 8-20% [450], [451]. Когато продължителността на ХЦА надхвърли 30 минути оперативната смъртност нараства от 15.4 на 35.7% от данни на GERAADA [63]. Освен това след 30 минути ХЦА значително нараства и честотата на неврологичните инциденти (2% срещу 25.2%, $p = 0.001$) [339]. До преди 20 години ХЦА като метод за невропротекция води до 5-10% честота на ПНД и 15-20% ВНД при хирургия на аортната дъга, като повечето пациенти са с риск от НПД [450], [451], [452], [453]. По-скорошни доклади съобщават за значително по-ниска честота на неблагоприятен постоперативен развой. Значение вероятно имат развитието на оперативните техники и скъсяване продължителността на ХЦА. Ziganshin и сътр. докладват смъртност около 2% и честота на ПНД под 2% в своята група с изолиран дълбок ХЦА. Преобладаващата част от пациентите са планови интервенции. Освен това средната продължителност на ХЦА е била 28.9 ± 7.6 минути в групата без неврологични усложнения и 36.3 ± 10.2 минути в групата с неврологични усложнения, което предполага тесен интервал на безопасност [454]. Damberg и Gega докладват подобни резултати за оперативната смъртност и честотата на инсулт [455], [456]. ОДА е независим предиктор за ранна и късна смърт и неврологични усложнения, а продължителността на ХЦА над 50 минути е свързана със значително повишение на честотата на смърт и инсулт [454], [455], [456]. Нарушенията в паметта и фината моторика (НПД) след ХЦА могат да съществуват до няколко седмици след операцията [96]. Най-важният фактор за неврологичния изход е продължителността на ХЦА. Продължителност повече от 25 мин се асоциира с риск от ВНД – нарушено съзнание, дезориентация, Паркинсонов синдром [96], [450]; продължителност повече от 40 се асоциира с увеличен риск от инсулт; смъртността нараства чувствително при ХЦА над 65 мин [343]. В един голям анализ от базата данни на STS, включващ над 12 хиляди пациенти, изолираният ХЦА показва сигнификантно по-висок риск смъртност и инсулт в сравнение с добавъчната мозъчна перфузия при всички изследвани температури [66].

Приложението на РМП като допълнение на ХЦА намаля значително през последните години [375], [457]. Приложението на РМП към ХЦА води до понижена 30-дневна смъртност и по-ниска честота на ПНД [157]. Смъртността и честотата на ПНД варират в различните доклади. Safi и сътр. докладват 8.6% смъртност и 2.8% ПНД [458], докато Samanidis и сътр. докладват съответно 22% и 6.9% [459]. Kouchoukos докладва отлични резултати в своя група пациенти с дълбок ХЦА и РМП, като смъртността е 1.2%, ПНД – 1.4% и ВНД – 3.7% [460]. В тази група обаче само 1.4% са пациентите с ОДА-А. Един друг скорошен голям метаанализ разкрива, че РМП вероятно намалява смъртността и риска от ПНД в сравнение с изолирания ХЦА. Резултатите на метаанализа обаче не са категорични, особено в по-новите проучвания [461]. Според Ueda РМП може да осигури от 40 до 60 минути безопасен ХЦА [462].

САМП удължава безопасния времеви интервал отвъд прага на изолирания ХЦА. САМП е понастоящем най-често прилаганият метод за неврологична протекция при операции с ХЦА, измествайки изолирания ХЦА и РМП [63], [64], [375]. Добавянето на САМП към ХЦА води до по-ниска смъртност и по-ниска неврологична морбидност в сравнение с другите методи [64], [66], [463], [464]. В базата данни на GERAADA смъртността при изолирания ХЦА смъртността е около 19%, докато при уСАМП и бСАМП е 13-17%, като разликата е статистически значима [63], [321]. Други автори публикуват подобни данни за смъртност при САМП [465], [466]. Честотата на ПНД варира от 5 до 15% в различните проучвания [64], [66], [464], [466]. САМП в съчетание с ХЦА дава значимо по-малък процент на ПНД от изолирания ХЦА или ХЦА в съчетание с РМП [64], [84]. САМП е свързана и с по-ниска честота на ТНД [467]. Проучвания върху животни със САМП демонстрират значителен мозъчен кръвоток и аеробен метаболизъм с по-слабо изразена реактивна хиперемия в края [468]. Проучвания върху хистологичните и поведенческите резултати също доказват превъзходството на САМП в сравнение с ХЦА (с/без РМП). Клинични проучвания потвърждават добър мозъчен кръвоток, намалена транскраниална кислородна екстракция, намален кислороден дълг след ареста [408]. Filgueiras и сътр. установяват, че САМП води до съхранение на енергийните метаболити и интрацелуларното рН за разлика от РМП или изолиран ХЦА, при които изчерпваният енергиен ресурс дори не се възстановява до изходно ниво [469]. Въпреки това с удължаване на продължителността на САМП се увеличава риска от перманентно неврологично дисфункция (ПНД) и смърт,

като смъртността почти се удвоява при САМП > 60 мин [63]. В едно експериментално проучване Strauch и сътр. установяват, че след 60 мин САМП мозъчният кръвоток намалява в мозъчната кора и хипокампа до критично ниски нива [412]. Това подсказва, че с увеличаване на продължителността на САМП се увеличава рискът от исхемично увреждане на главния мозък. Съществуват и публикации, които не откриват превъзходство на САМП пред РМП. В своята ретроспективна серия Ganapathi и сътр. установяват, че САМП и РМП водят до сходни резултати по отношение на оперативна смъртност и неврологична морбидност. В тяхната група пациенти обаче средната продължителност на ХЦА е сравнително малка – 17.9 до 19.1 мин, при много дълбока хипотермия - 12°C [470]. Не е ясно, дали същите резултати биха се постигнали при по-дълъг ХЦА и по-висока температура. Okita и сътр. също излагат данни за липса на разлика в оперативната смъртност, ПНД и ВНД между САМП и РМП, но в групата с РМП/ХЦА е оперирана при по-ниска температура ($21.2^{\circ}\text{C} \pm 3.7^{\circ}\text{C}$ vs $24.2^{\circ}\text{C} \pm 3.2^{\circ}\text{C}$) [449]. Също така съществуват обзори и метаанализи, които не откриват значима разлика между САМП и РМП по отношение на оперативната смъртност и честотата на инсулт [471], [472]. Известно е, че САМП осигурява колатерален кръвоток към долната част на тялото, особено при допълнителна перфузия и на лявата артерия субклавия [473]. Повече от една трета от центровете в Северна Америка не използват допълнителна мозъчна перфузия към ХЦА [66], докато в Европа изолираният ХЦА е само 8% [375].

14.2. Усложнения.

Решението за използване на САМП трябва да се съобрази с възможните *усложнения* на техниката. Канюлацията на артерия субклавия за КПБ и уСАМП създава риск от увреждане на плексус брахиалис, постоперативна стеноза на артерията или малперфузия на ръката при метода на директно канюлиране. Клиничните резултати показват, че този риск не е за пренебрегване [303]. Манипулацията на аркусните съдове за канюлация или селективна интубация може да причини атероматозна или въздушна емболизация към мозъка. Този проблем вероятно се избягва при канюлиране на артерия субклавия за КПБ [474]. Различни групи, използващи бСАМП и селективна интубация на аркусните съдове не докладват увеличена честота на неврологични увреждания от техниката [84], [475]. При остра дисекация въвеждането на перфузионен катетър в съда може да увреди нежната съдова

стена, водейки до кървене. Малпозицията или дислокацията на балонния катетър е потенциална причина за малперфузия и мозъчна исхемия [476]. Orihashi и сътр. изследват група от 35 пациенти със бСАМП и установяват, малпозиция на балонния катетър в дясната артерия субклавия в повече от 10% от случаите, съпроводено с малперфузия на дясната мозъчна хемисфера [476]. Това вероятно се дължи на къс трункус брахиоцефаликус или случайна миграция на катетъра. Същите автори препоръчват използването на NIRS, орбитален ултразвук и ТЕЕ за установяване и корекция на проблема [476].

14.3. Тенденции в методите за церебрална протекция.

Един ретроспективен анализ показва тенденциите към мозъчната протекция за период от 20 години в световен мащаб. Приложението на мозъчна перфузия нараства от 67.1 на 84.8% ($p < 0.001$). Приложението на изолиран ХЦА намалява чувствително от 27.8 на 8.6% ($p < 0.001$). Приложението на РМП постепенно намалява, докато на САМП нараства от 22.0% на 50.8% ($p < 0.001$) [69]. Най-честият метод за мозъчна протекция е селективната мозъчна перфузия, като 53% от центровете прилагат билатерална мозъчна перфузия, докато 38 % - унилатерална мозъчна перфузия [375]. Според немския регистър GERAADA при повече от две трети (69%) от пациентите се прилага САМП при операции на ОДА-А [63]. Подобен е делът и в Канада (72%) [322]. Японската група също докладва широка употреба на САМП (248/327 случая) [68]. По консервативни в това отношение са данните от САЩ с 44% приложение на САМП [44]. Това показва тенденция към все по-рядко приложение на РМП и на изолирания ХЦА. Само два от участващите в анкетата центрове извършват хирургия на ОДА-А при температура 30°C или повече, като повечето предпочитат температурен диапазон 22-26°C [375]. Според едно анкетно проучване, обхващащо голям брой сърдечно-съдови центрове в Европа, дясната артерия субклавия е най-предпочитаният достъп за канюлация при остра аортна дисекция, използван при 54% от центровете [375]. Феморалната артерия остава предпочитана при 28% от допитаните хирурзи. Възходящата аорта все още е по-рядък вариант за артериално канюлиране, използван в 6% от центровете.

Литературните данни за клиничните резултати на отделните методи за церебрална протекция в аортната хирургия са твърде разнородни и до известна степен зависят от рутината на приложението им в различните институции. Все пак се наблюдава еволюция в

нагласите на кардиохирурзите. От изолиран дълбок ХЦА, през прибавянето на РМП, тенденциите в нашето съвремие клонят към умерен, дори лек ХЦА, подкрепен със САМП.

15. Колатерални пътища в мозъка и латералност на мозъчната перфузия.

15.1. Анатомия и физиология.

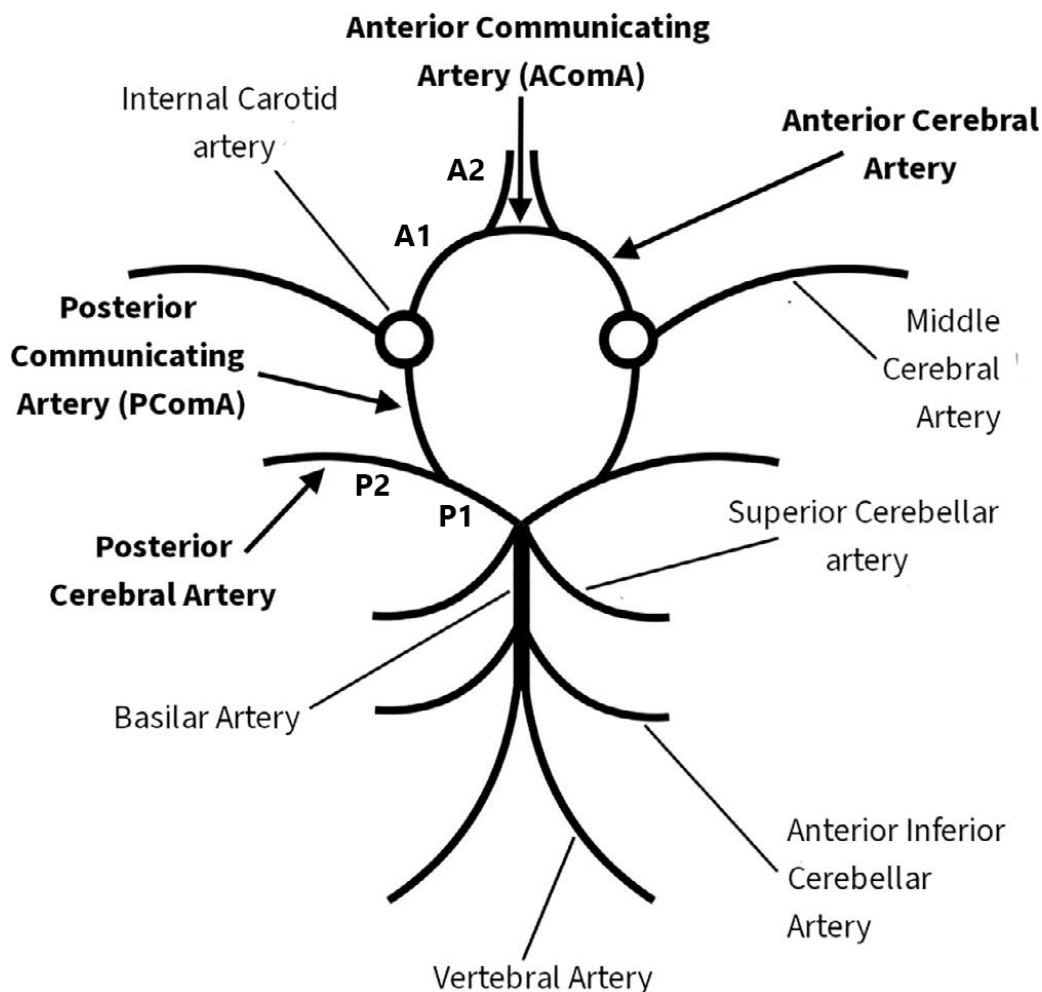
Мозъчната колатерална циркулация включва мрежа от кръвоносни съдове, които стабилизират мозъчния кръвоток, когато някой от основните съдове се компрометира. Анатомията на колатералната циркулация се състои от екстракраниални източници и интракраниални пътища. Интракраниалните пътища се разделят на първични и вторични [477], [478]. Първичните колатерали са артериални сегменти от *вилизиевия кръг*, а вторичните се състоят от *артерия офталмика* и *лептоменингеалните анастомози* с кортикалните артерии. Екстракраниални източници на мозъчен кръвоток са а. *фациалис* и а. *максиларис* чрез а. *офталмика*, *средната менингеална артерия*, която захранва анастомозите на *дура матер* и а. *окципиталис*, която влиза в черепната кухина през *форамен мастоидеус*. Съществуват анастомози и между дисталните клонове на главните мозъчни артерии, които са най-изразени между *предна* и *средна мозъчна артерия* [479].

Първичните колатерали са винаги отворени и могат да осигурят незабавно отклоняване на кръвотока към исхемичната област. Вторичните колатерали се отварят след спад на артериалното налягане в дисталните им сегменти, като обикновено изискват време, докато започнат да функционират пълноценно [479]. Хроничната хипоперфузия стимулира ангиогенезата и растежа на колатерали в периферията на исхемичната област [480]. Артериалната хипертония забавя развитието на колатерали при плъхове, като анастомозите са значително по-тесни, с понижен капацитет [481]. Колатералната перфузия в един исхемичен регион е важен детерминант за ограничаване на мозъчния инфаркт. Според едно клинично проучване индивидите с хронична оклузия на вътрешната каротидна артерия, които имат лошо развити церебрални колатерални, показват нарушена вазомоторна реактивност и увеличена честота на инсулт [482].

15.2. Вилизиев кръг.

Вилизиевият кръг (*circulus arteriosus cerebri*) е система от анастомози, която се намира в основата на мозъка. Името си носи от Thomas Willis, който го описва за пръв път (фиг. 8).

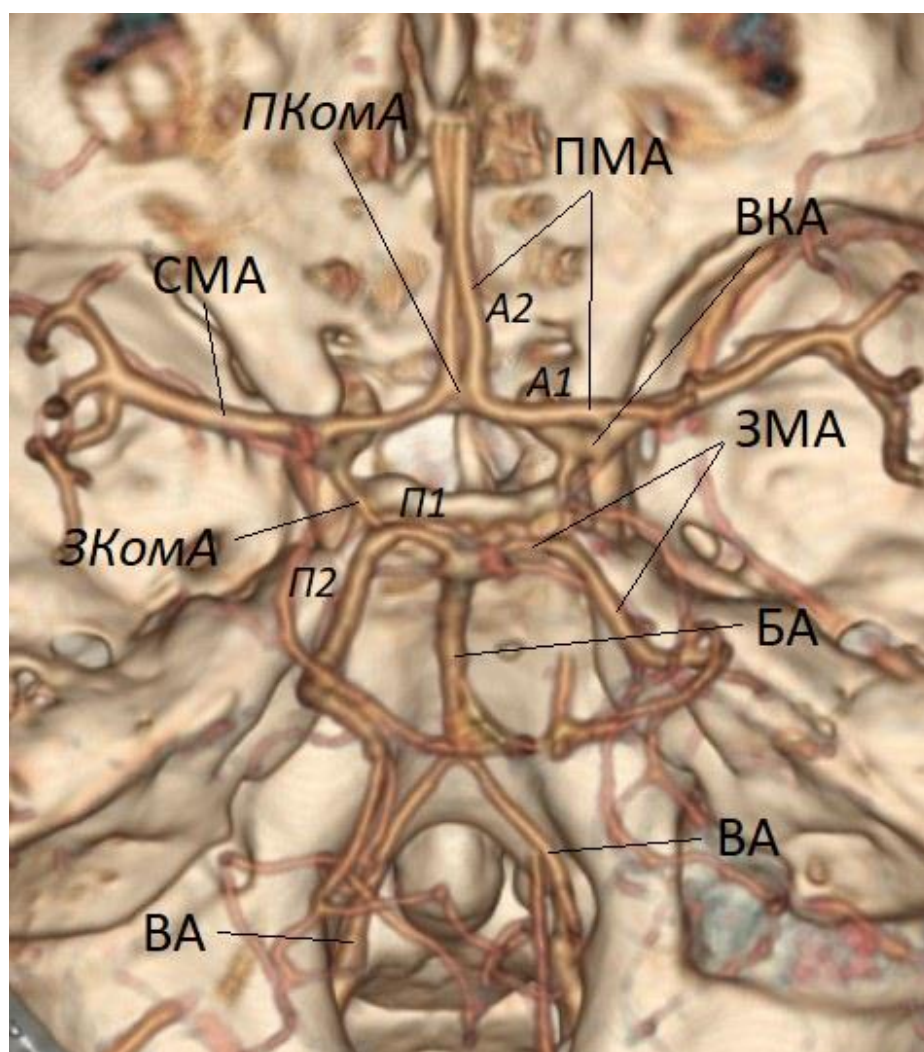
Вилизиевият кръг осигурява важна комуникация между вътрешната каротидна артерия и вертебро-базиларната система, а също и между лявата и дясната мозъчна хемисфера. Вилизиевият кръг показва значителни анатомични вариации при отделните индивиди. Цялостен Вилизиев кръг с добре изразена комуникация между отделните му части се среща при по-малко от половината от популацията [483].



Фиг. 8. Оригинално изображение на Thomas Willis. Вилизиевият кръг, включващ предна и задна мозъчна артерия, предна и задна комуницираща артерия.

Мозъкът се кръвоснабдява главно от вътрешната каротидна артерия (ВКА) и вертебралната артерия (ВА). ВКА, навлизайки в черепната кухина отделя като клон предната мозъчна артерия (ПМА) и продължава като средна мозъчна артерия (СМА). Двете ПМА след отделянето си се свързват помежду си чрез предната комуницираща артерия (ПКоМА). Участъкът от ПМА преди ПКоМА се нарича прекомунициращ сегмент (A1), а участък след

него – посткомунициращ сегмент А2. СМА, ПМА и ПКоМА формират предната мозъчна циркулация. Двете ВА след навлизане в черепната кухина се свързват в общ ствол, наречен базилярна артерия (БА). Тя върви по срединната бразда на средния мозък, след което се раздвоява на двете задни мозъчни артерии (ЗМА). Те формират задната мозъчна циркулация. Задната и предната мозъчна циркулация се свързват в кръг чрез анастомоза между ЗМА и ВКА, наречена задна комуницираща артерия (ЗКоМА). Участъкът от ЗМА преди ЗКоМА се нарича прекомунициращ сегмент (П1), а участък след него – посткомунициращ сегмент П2 (фиг. 9) [484].



Фиг. 9. Съдова реконструкция на компютър-томографска ангиография, изобразяваща сегментите на Вилизиевия кръг (Източник – база данни УМБАЛ „Св. Анна“, София).

Вариациите на Вилизиевия кръг имат клинично значение при хирургия на аортната дъга с ХЦА и САМП. При уСАМП чрез канюлиране на артерия субклавия декстра или трункус брахиоцефаликус мозъкът получава кръв само през дясната ВКА и дясната ВА. По този начин се разчита на интактен Вилизиев кръг за адекватно кръвоснабдяване на контралатералната (лявата) мозъчна хемисфера. При повече от половината от индивидите се наблюдават вариации във ВК и вертебралните артерии, водещи до недостатъчност на колатералната циркулация [483], [485], [486]. Според някои морфологични проучвания тези вариации опорочават протективния ефект на уСАМП [478]. Parantchev и сътр. изследват ВК при 500 пациенти чрез аутопсия или компютърна томография. Те въвеждат нова класификация на анатомичните вариации на ВК, които имат хемодинамично значение при уСАМП. Тя включва седем типа вариации, всяка от които се характеризира с хипо- или аплазия на един или няколко участъка от ВК. Общо, значимите за уСАМП вариации се наблюдават при 58.6% от изследваните индивиди [485]. Предвид тези резултати авторите препоръчват извършване на предоперативна компютър-томографска ангиография за идентификация на високорисковите пациенти, при които се препоръчва бСАМП. Също така тези автори препоръчват рутинен интраоперативен мониторинг чрез NIRS, транскраниален Доплер, ЕЕГ и други методи [478], [485]. Един голям обзор посочва, че около 68% от индивидите имат непълен Вилизиев кръг, като 19% имат унилатерална хипо-/аплазия на ЗКомА, а около 23% имат билатерална хипо-/аплазия на ЗКомА [483]. В друго проучване при над 20% от индивидите се наблюдава непълно развитие на предния сегмент на ВК – хипо-аплазия на ПКомА и унилатерална аплазия на А1 сегмент [487].

15.3. Вертебрални артерии.

Аномалиите в произхода на вертебралните артерии са сравнителни чести [488]. В един голям обзор аномалии в произхода на вертебралните артерии се наблюдават в 5.5% от случаите. От тях 95.9% е аномална ВА с единичен ствол. От групата с единичен ствол аномална лява ВА се наблюдава в 85.6%, аномална дясна ВА – 11.7%, билатерална аномална ВА – 2.7% [489]. Директният произход на лявата ВА от аортната дъга е втората най-честа вариация на дъгата след трункус бикаротикус. Среща се в 4.2% от голяма група пациенти, изследвани с компютърно-томографска ангиография [490]. В 18% от една група пациенти, оперирани по повод аневризма на аортната дъга, се наблюдава *прекъсната ВА*,

недостигаща до артерия базиларис (в 11% дясната ВА, в 7% - лявата ВА). Честотата на хипоплазия на вертебралните артерии е твърде различна в различните доклади и зависи до голяма степен от вида на образното изследване и критериите за хипоплазия, като варира от 1.9 до 11.6% [488]. Важно е да се отбележи, че хипоплазията на дясната ВА е около два пъти по-честа от хипоплазията на лявата ВА [488]. Друга честа аномалия е вертебрална артерия, вливаща се в задната долна церебеларна артерия и достигаща до ВК. Среща се 4.4 % при група пациенти, изследвани с КТ-ангиография [491]. Като цяло вариациите на ВА се срещат при около 20% от пациентите, подложени на интервенции на аортната дъга. Имайки предвид, че около 10% допълнително имат оклузивни атеросклеротични лезии, съществува явен риск от вертебробазиларна исхемия при хирургия на дъгата [492]. Това може да наложи допълнителна перфузия на лявата артерия субклавия. Доминантна лява вертебрална артерия или оклудирана/хипопластична дясна вертебрална артерия може да доведе до вертебробазиларна исхемия, ако се перфузира само трункус брахиоцефаликус. Съвременната тенденция към опериране на аортната дъга при по-високи температури изисква повече внимание към неврологичната протекция. Перфузията на по-малко от трите съдове на аортната дъга може да създаде проблеми поради комбинирани вариации на Вилизиевия кръг и вертебро-базиларната система. В тази връзка перфузията на лявата артерия субклавия и респективно ВА придобива по-голямо значение за профилактика на исхемично увреждане на главния и гръбначния мозък [493].

15.4. Латералност на мозъчната перфузия.

Вариациите във ВК и вертебро-базиларната система пораждаят въпроси относно адекватността на САМП. При физиологични условия мозъкът се снабдява с кръв главно чрез двете каротидни и двете вертебралните артерии. В клиничната практика при осъществяване на САМП се перфузират един или два от трите клона на аортната дъга, рядко и трите. Клиничното сравнение на резултатите при уСАМП и бСАМП дава яснота за тяхната безопасност и ефективност.

Urbanski и сътр. прилагат техника на уСАМП чрез перфузия на лявата обща каротидна артерия и стигат до заключение, че методът осигурява достатъчна перфузия на контралатералната мозъчна половина през колатерали въпреки високата честота на вариации на ВК [494]. В тяхната група не се е наложило преминаване към бСАМП при нито

един пациент. Неврологичните резултати, постигнати при тази техника [396], [495] са сравними с резултатите при бСАМП. Последно публикуваните резултати на Urbanski представляват смъртност от 2.1/1.3% (канюлация на трункус брахиоцефаликус /артерия каротис комунис съответно), ПНД – 1% и ВНД – 4.9% [495]. Тяхното обяснение за отличните клинични резултати на уСАМП въпреки високата честота на непълен ВК е участието на екстракраниални колатерали в поддържане на мозъчната перфузия [494]. Същите автори не смятат за необходимо провеждането на предоперативна КТ ангиография на ВК, но препоръчват интраоперативен неврологичен мониторинг при всеки случай на уСАМП [494]. Те описват и случай на хемисфериална хипоперфузия, отчетена чрез NIRS, при който своевременното прилагане на бСАМП води до нормализиране на мозъчната перфузия и неусложнен неврологичен изход за пациента [496].

Preventza и сътр. сравняват две групи пациенти, оперирани по повод остра аортна дисекция. При едната група е приложена уСАМП, а при другата бСАМП. Изследователите стигат до заключение, че оперативната смъртност, ПНД и ВНД имат сходна честота в двете групи. Те препоръчват бСАМП при продължителност на ХЦА над 30 мин [465]. До същите изводи достигат и други групи изследователи [61]. В метанализ Angeloni и сътр. демонстрират подобни резултати, като средната продължителност на САМП е около 40 мин. Те също смятат, че бСАМП осигурява по-надеждана мозъчна протекция при продължителност на перфузията над 30-40 мин [497]. В друг анализ, извършен от Malvindi и сътр., се посочва, че уСАМП позволява от 30 до 50 минути, а бСАМП от 86 до 164 минути перфузия с приемливо ниска честота на мозъчно-съдови инциденти. Двете техники дават сходни резултати до 40-50 мин перфузия с $< 5\%$ неврологични усложнения. След този времеви интервал по-безопасен метод е бСАМП [498]. Lu и сътр. докладват две групи пациенти, оперирани по повод ОДА-А, със средна продължителност на САМП 33.4 ± 14.4 мин, като не откриват статистически значима разлика в смъртността и ПНД между уСАМП и бСАМП [499]. Buonopone и сътр. откриват асоциация между лакуарния инсулт (LACI) и инсульта в лявата хемисфера от една страна и уСАМП чрез дясната артерия субклавия от друга страна, и изтъкват, че техниката не е лишена от рискове [82]. Tong и сътр. изследват резултатите на 203 пациенти с ОДА-А, оперирани с унилатерална или билатерална САМП. Макар и да не достига статистическа значимост бСАМП е свързана с близо 50% по-ниска смъртност (11.6% за бСАМП срещу 20.7% за уСАМП; $p = 0.075$) и неврологична морбидност

(8.4% срещу 16.9%; $p = 0.091$) [500]. В изследванията си други автори не откриват разлика в неврологичния резултат и смъртността между уСАМП и бСАМП, като дори посочват тенденция към по-висока честота на инсулт при бСАМП заради наложителната манипулация на аркуските съдове [501]. Wiedermann и сътр. установяват тенденция към по-ниска оперативна смъртност при бСАМП, докато честотата на ПНД при двете техники е сравнима [64]. Harper и сътр. докладват конверсия от уСАМП към бСАМП поради значителен спад в мозъчната rSO_2 ($>20\%$ от изходното ниво или $>40\%$ абсолютна стойност) в повече от 90% от случаите. В тяхната група пациенти преминаването към бСАМП подобрява мозъчната rSO_2 и в двете мозъчни хемисфери [167]. Това подсказва, че вероятно немалка част от пациентите, оперирани с уСАМП, са изложени на риск от церебрална малперфузия

Чрез позитронна емисионна томография Racini и сътр. установяват, че при бСАМП някои пациенти развиват хипометаболизъм на оксипиталния дял на мозъка в следствие на исхемия поради липса на перфузия на лявата артерия субклавия [502].

Smith и сътр. споделят своята практика с предоперативна функционална оценка на Вилизиевия кръг чрез ТКД. Техните резултати показват, че при 72% от пациентите, планирани за хирургия на аортната дъга, приложението на уСАМП е безопасно. Те обаче препоръчват бСАМП в случаите, когато функцията на Вилизиевия кръг е неизяснена [503].

Krahenbuhl и сътр. проследяват 292 пациенти след хирургия на аортната дъга с ХЦА и уСАМП или бСАМП. Те провеждат невропсихологично тестване на проследените пациенти и установяват, че при продължителен ХЦА (>40 мин) бСАМП има по-добър ефект от уСАМП върху качеството на живот на пациентите [504].

Техниката на селективна мозъчна перфузия вероятно има значение въпреки наличието на добри неврологични резултати при всяка техника, докладвани от различни автори. Високата честота на вариации на ВК не кореспондира с честотата на неврологичните усложнения след уСАМП. Една от причините е, че в ранния постоперативен период се отчита главно ПНД, манифестирана с фокален дефицит, хореоатетоза, кома или смърт. ВНД – делир, и НПД често не се регистрират като неврологично увреждане. Освен това приоритетът на ОДА не позволява щателно неврологично изследване предоперативно и по такъв начин някои неврологични увреди се класифицират като „стари”. Също така

клиничната изява на един мозъчен инфаркт варира от тежка плегия до пълна асимптомност, т.нар „тих инсулт”, който съответно не се отбелязва като неврологично увреждане.

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.

1. Цел

Целта на дисертационния труд е да оцени ефективността и безопасността на селективната антеградна мозъчна перфузия в условията на хипотермичен циркулаторен арест като метод за протекция на главния мозък за извършване на отворена дистална анастомоза при оперативно лечение на остра аортна дисекация тип А.

2. Задачи

А. Анализ на предоперативни клинични, демографски и лабораторни характеристики пациентите с остра дисекация на аортата тип А.

Б. Анализ на използваните методи за церебрална протекция в настоящата кохорта пациенти.

В. Описание на оперативните техники, използвани при настоящата кохорта от пациенти.

Г. Анализ на ранните постоперативни резултати по отношение на продължителност на апаратна вентилация, реанимационен престой и болничен престой, и усложнения, свързани с оперативното лечение.

Д. Анализ на ранната и късната следоперативна смъртност и отношението на неврологичните усложнения към нея.

Е. Анализ на неврологичната морбидност след хирургично лечение на аортна дисекация тип А, ролята на методите за церебрална протекция, изследване на причините за възникването ѝ и нейното влияние върху крайните резултати .

IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.

1. Дизайн на проучването.

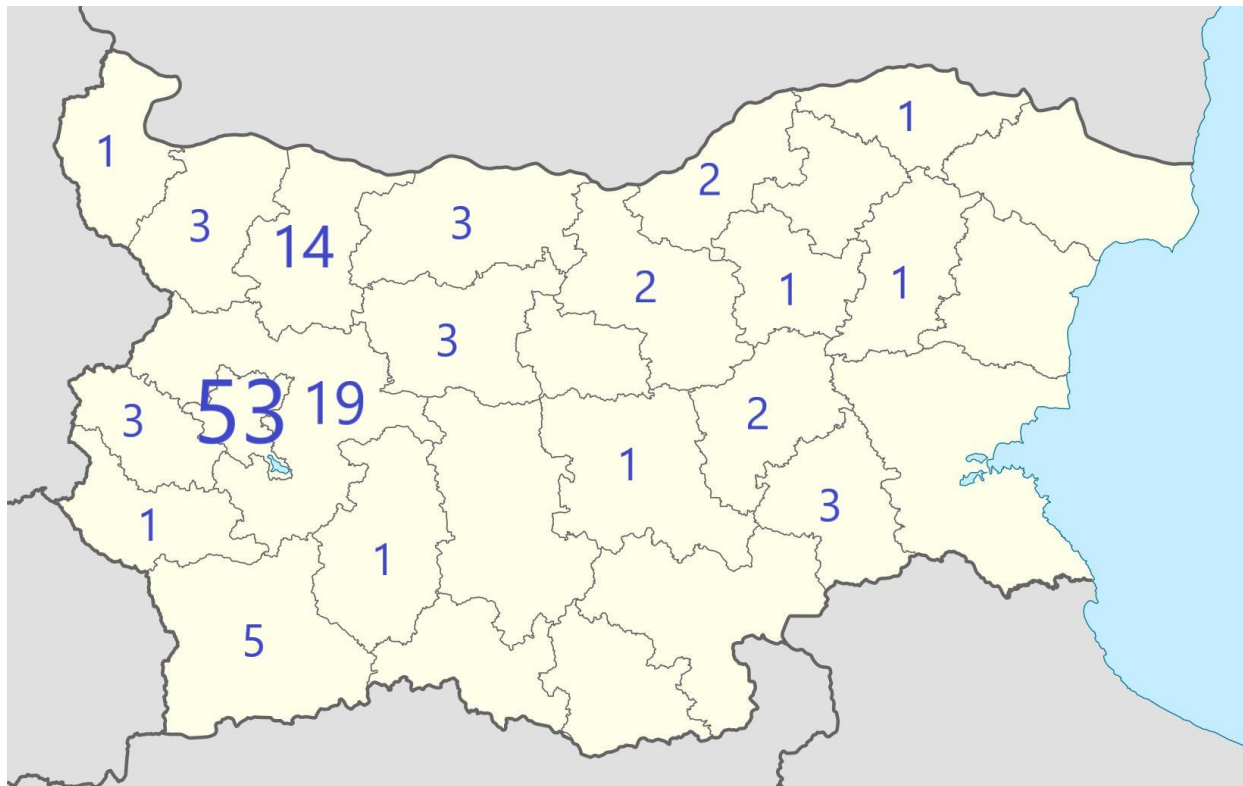
Настоящото изследване представлява ретроспективно обсервационно лонгитудинално проучване, анализиращо влиянието на селективната антеградна мозъчна перфузия в условията на хипотермичен циркулаторен арест върху ранните и по-отдалечени резултати при оперативно лечение на остра аортна дисекция тип А. Обособени са две групи пациенти – с приложение на ХЦА/САМП (терапевтична група, група А) и без приложение на ХЦА/САМП (контролна група, група Б), и е извършен сравнителен анализ между тях. При пациентите с ХЦА/САМП дисталната анастомоза е извършена на „отворена/деклампирана“ аорта, докато при пациентите без ХЦА/САМП тя е извършена на „затворена/клампирана“ аорта. Отворената анастомоза осигурява технически предимства в условията на ОДА-А. Тъй като ХЦА е рисков фактор за различни усложнения, постигането на сходни резултати между двете групи се смята за положителен резултат (noninferiority) и доказва, че САМП неутрализира негативните ефекти на ХЦА. По такъв начин сравнението на двете групи може да насърчи или ограничи избора на отворена дистална анастомоза с ХЦА/САМП. Информацията за пациентите е извлечена от базата данни на Клиниката по Кардиохирургия, УМБАЛ „Св. Анна“, гр. София за период от 13 години (2010 – 2022 г. включително). Поради ретроспективния характер на проучването не е търсено съгласие от пациентите, като се смята за достатъчно разрешението на етичната комисия на лечебното заведение. Проследяването на статуса (жив/починал) на изписаните пациенти се извършва през национална база данни, като се осъществява телефонен контакт с близките на починалите пациенти за изясняване на момента на смъртта.

2. Критерии за включване в проучването.

Проучването включва последователна серия пациенти, оперирани по повод остра аортна дисекция тип А, независимо от съпътстващи заболявания и състояние при постъпването. Четирима пациенти с диагноза ОДА-А са обсъдени за консервативно лечение поради коматозно състояние (липсващи рефлекс и спонтанно дишане) с неясен неврологичен изход и не попадат в изследването.

3. Демографска и клинична характеристика.

Демографските и клиничните данни на пациентите са придобити чрез експедитивна анамнеза от болния и/или близките, съпътстваща документация, клинични, лабораторни и инструментални изследвания. Жовотозастрашаващият характер на състоянието взема приоритет пред щателната анамнеза и диагностично изследване, които се свеждат до нужните за оптимално терапевтично поведение. Както при всяко спешно състояние и пациентите от настоящата група имат известно географско региониране. Преобладаващата част от пациентите идват от западната част на страната и най-вече област София-град и Софийска област. Няма пациенти от крайна източна и от южна България (фиг. 10). Един пациент е чужденец от гр. Скопие.



Фиг. 10. Разпределение на произхода на пациентите по области.

Проучването обхваща 120 пациенти, оперирани в спешен порядък по повод ОДА-А в периода 2010-2022 година. От тях 87 (72.5%) са мъже, а 33 (27.5%) са жени. Средната възраст е 59 ± 12 години. Средният индекс на телесна маса е $28.2 \pm 5.3 \text{ кг.м}^{-2}$ (медиана 27.2, икр 24.6-32.0). Средният предоперативен хемоглобин е $130.1 \pm 19.5 \text{ г/Л}$. 93 (77.5%) пациенти

презентират с тип I дисекация по ДеБейки, 24 (20.0%) с дисекация тип II, двама пациенти (1.7%) с дисекация тип III с ретроградно обхващане на аортната дъга и един пациент (0.8%) с дисекирала хронична калцирана аневризма на възходящата аорта и аортната дъга. 111 пациенти (92.5%) имат анамнестични данни за артериална хипертония или прием на антихипертензивни медикаменти. 9 пациенти (7.5%) имат потвърден захарен диабет. 29 пациенти (24.2%) имат наследствена аортопатия, като от тях 17 (14.2%) са с бicuspidна аортна клапа, а 12 (10%) са с фамилен аортен синдром. 4 (3.3%) пациенти страдат от синдром на Марфан. 4 (3.3%) пациенти имат известна ИБС, 3 (2.5%) имат данни за преживян миокарден инфаркт, а 8 (6.7%) постъпват с остра миокардна исхемия (електрокардиографски и ензимни данни) в резултат на дисекацията. 7 пациенти (5.8%) имат анамнестични данни за преживян исхемичен мозъчен инсулт в миналото.

При първоначалното неврологично изследване, извършено от приемащия хирург и анестезиолог-реаниматор, 104 от пациентите (86.7%) са без неврологичен дефицит. 4 пациенти (3.3%) демонстрират моторен дефицит (хемипареза). 4 (3.3%) пациенти постъпват в ступор, 5 (4.2%) съобщават за синкоп, 3 (2.5%) са с хиперактивен делир.

58 (48.3%) пациенти са с артериална хипертензия (сistolно артериално налягане >140 mmHg или нужда от вазодилататори) в хода на диагностичното уточняване. 24 пациенти (20.0%) са с хипотензия (сistolно артериално налягане <120 mmHg). 8 пациенти (6.7%) са в шоково състояние (сistolно артериално налягане <90 mmHg или нужда от вазопресори). 1 пациент е трансфериран в операционен блок с кардиопулмонална ресусцитация.

9 пациенти (7.5%) постъпват с предсърно мъждене при началното електрокардиографско изследване.

75 пациенти (62.5%) имат нормална бъбречна функция при първоначалния преглед, 26 пациенти (21.7%) се презентират с неолигурична бъбречна недостатъчност, 15 пациенти (12.5%) с олигурична бъбречна недостатъчност (урина <10 мл/ч) и 4 пациенти (3.3%) са с хронично бъбречно заболяване.

При 35 пациенти (29.2%) се открива нарушение на периферния пулс на поне един крайник.

12 пациенти (10.0%) имат симптоми на мезентериална исхемия – палпаторна болка в корема, гадене и повръщане, липсваща перисталтика.

По ехографски или компютър-томографски данни 50 пациенти (41.7%) имат съпътстващ перикарден излив, като при 9 от тях (7.5%) се развива сърдечна тампонада. При 55 пациенти (45.8%) се регистрира аортна регургитация II степен или по-висока. Средната фракция на изтласкване е 57 ± 7 %.

Кохортата е разпределена в две групи, чрез които се извършва оценка на ефективността на САМП при хирургия на ОДА-А. Група А включва 81 пациенти (67.5%), оперирани на „отворена аорта“ чрез ХЦА и САМП. Група Б е контролна група, включваща 39 пациенти (32.5%), оперирани на клампирана аорта без ХЦА и САМП. На табл. 3 и табл. 4 е показана сравнителна оценка на предоперативните характеристики на двете групи пациенти.

Параметър	Група А (ХЦА/САМП)	Група Б (без ХЦА/САМП)	<i>p</i>
Възраст	60.3±11.3	57.0±13.6	0.166
Пол (мъже)	59 (72.8%)	28 (71.8%)	0.904
ИТМ	28.2±5.5	28.1±5.1	0.886
Хемоглобин	135.1±17.4	127.6±20.1	0.049
Морфология (Де Бейки)			
<i>Тип I</i>	72 (88.9%)	21 (53.8%)	0.000
<i>Тип II</i>	7 (8.6%)	18 (46.2%)	
<i>Тип III</i>	2 (2.5%)	0 (0%)	
Артериална хипертензия	77 (95.1%)	34 (87.2%)	0.148
Захарен диабет	5 (6.2%)	4 (10.3%)	0.47
Бикуспидна аортна клапа	8 (9.9%)	9 (23.1%)	0.052
Аортопатия			
<i>Несиндромна аортопатия</i>	13 (16.0%)	16 (41.0%)	0.004
<i>Синдром на Марфан</i>	2 (2.5%)	2 (5.1%)	

Табл. 3. Сравнителен анализ между клинично-демографските данни на двете групи.

Параметър	Група А (ХЦА/САМП)	Група Б (без ХЦА/САМП)	<i>p</i>
ИБС			
<i>Стабилна стенокардия</i>	2 (2.5%)	2 (5.1%)	0.348
<i>Преживян миокарден инфаркт</i>	3 (3.7%)	0 (0%)	
<i>Остра миокардна исхемия</i>	7 (8.6%)	1 (2.6%)	
Преживян инсулт	6 (7.4%)	1 (2.6%)	0.425
Неврологичен симптом			
<i>Моторен дефицит</i>	2 (2.5%)	2 (5.1%)	0.207
<i>Ступор</i>	3 (3.7%)	1 (2.6%)	
<i>Синкоп</i>	5 (6.2%)	0 (0%)	
<i>Делир</i>	3 (3.7%)	0 (0%)	
Хемодинамика			
<i>Артериална хипертензия</i>	40 (49.4%)	18 (46.2%)	0.238
<i>Артериална хипотензия</i>	19 (23.5%)	5 (12.8%)	
<i>Шок</i>	6 (7.4%)	2 (5.1%)	
<i>КПР</i>	1 (1.2%)	0 (0%)	
Нестабилна хемодинамика	26 (32.1%)	7 (17.9%)	0.104
Бъбречна недостатъчност			
<i>Хронична БН</i>	4 (4.9%)	0 (0%)	0.062
<i>Остра неолигурична БН</i>	22 (27.2%)	4 (10.3%)	
<i>Остра олигурична БН</i>	10 (12.3%)	5 (12.8%)	
Остро бъбречно увреждане	32 (41.6%)	9 (23.1%)	0.049
Исхемия на крайник	25 (30.9%)	10 (25.6%)	0.555
Мезентериална исхемия	8 (9.9%)	4 (10.3%)	1.0
Перикарден излив	32 (39.5%)	18 (46.2%)	0.489
Тампонада	8 (9.9%)	1 (2.6%)	0.268
Аортна регургитация ≥ II ст.	36 (44.4%)	19 (48.7%)	0.660
Фракция на изтласкване	57.4±5.9	57.7±7.6	0.821

Табл. 4. Сравнителен анализ клиничното представяне на двете групи.

4. Протокол за диагностика на острата дисекция на торакалната аорта.

Пациентите с клинични и параклинични данни за ОДА се подлагат на образни изследвания, които потвърждават или отхвърлят диагнозата. Индикацията за оперативно лечение се поставя след извършено образно изследване, което недвусмислено поставя диагнозата ОДА-А.

4.1. Клинико-лабораторни изследвания.

При всеки пациент със съмнение за ОДА-А се изследва стандартен панел от лабораторни показатели. Той включва пълна кръвна картина с диференциално броене, кръвна захар, клинично-химични показатели за бъбречно и чернодробно увреждане (креатинин, урея, АСАТ, АЛАТ, ГГТ), маркери за миокардна некроза (КФК-МБ, тропонин), хемостазеологични параметри (фибриноген, INR, aPTT, D-димер), както и маркери за възпаление (СУЕ и С-реактивен протеин).

4.2. Трансторакална ехокардиография (ТТЕ).

ТТЕ е първото образно изследване при пациент с остра гръдна болка. Първоначално се оценява размера на възходящата аорта и аортната дъга и наличието на флеп, систолната функция на лявата камера, наличие на аортна регургитация. Открива наличието на хемоперикард и тампонадна физиология. Като допълнение се оценява функцията на останалите сърдечни клапи, глобалната и регионална систолна и диастолната функция на миокарда. Само *двама* пациенти от групата не са получили ТТЕ в хода на диагностичния процес.

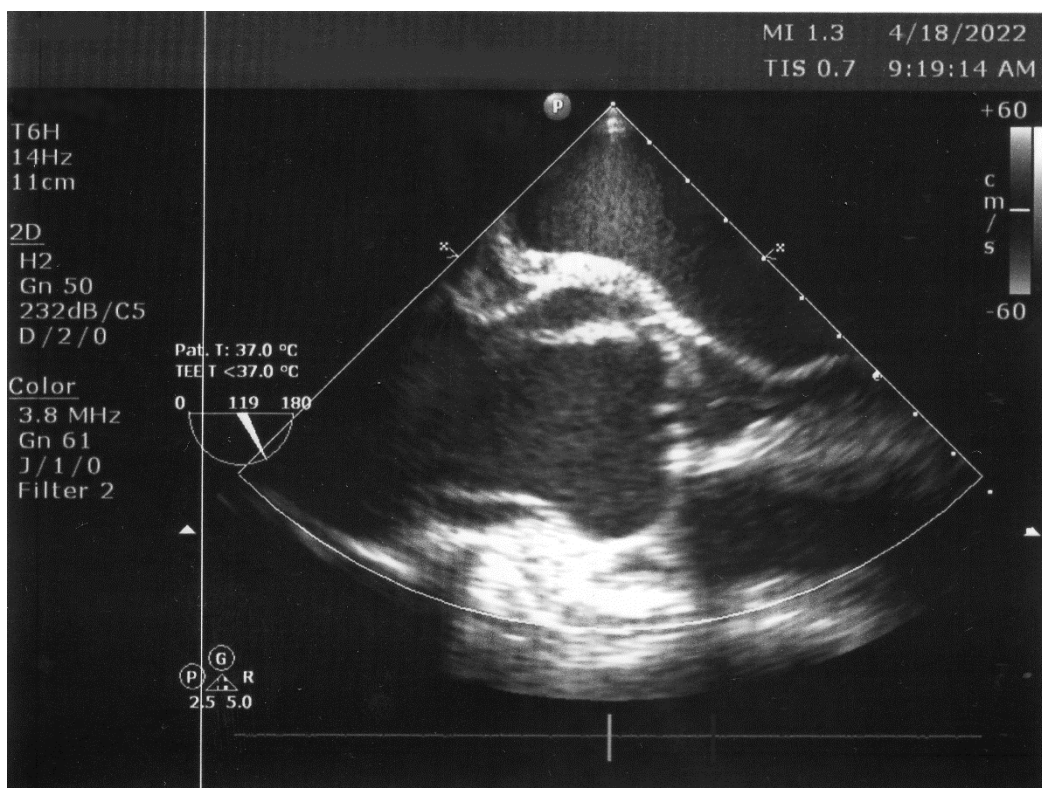
4.3. Компютърна томография (КТ) с контрастно усилване.

КТ се извършва при противоречиви данни от ТТЕ, когато съмнението за ОДА остава голямо. Пациентите с категорични ехокардиографски данни за ОДА, както и нестабилните хемодинамично пациенти не са подлагани на КТ. Предоперативната КТ дава яснота върху морфологията и разпространението на дисекцията и засягането на страничните клонове на аортата. Дисекцията на аортните клонове включва наличието на флеп в остиума, притискащ истинския лумен или клон, излизащ от фалшивия лумен на дисекцията поради разкъсване на интимата. КТ с контрастно усилване е осъществена при 61 пациенти от

настоящата група. При силно съмнение за ОДА-А ОБН е относително противопоказание за контрастно усилената КТ.

4.4. Трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ).

Поради високата чувствителност и специфичност на КТ при диагностиката на ОДА и 24-часовата наличност на експертен персонал за извършване на изследването, ТЕЕ не се прилага самостоятелно за диагноза на ОДА. ТЕЕ е извършена предоперативно при 4 пациенти. При двама от тях ТТЕ и КТ не са дали ясна диагноза. Другите двама пациенти са експедитивно трансферирани в сърдечна реанимация без КТ и поради липса на категоричен отговор от ТТЕ се извършва ТЕЕ. ТЕЕ се извършва интраоперативно за верификация на позицията на аортната канюла и за допълнителна оценка на анатомията (фиг. 11).



Фиг. 11. Интраоперативна трансезофагеална ехокардиография на пациент с ОДА-А, демонстрираща флеп, който започва от аортния корен. Цветният Доплер оценява наличието и тежестта на аортната регургитация.

4.5. Сърдечна катетеризация.

Сърдечната катетеризация не е метод на избор за диагностициране на ОДА. ОДА е установена като находка при 11 пациенти от настоящата кохорта в хода на ангиография за остър коронарен синдром.

4.6. Магнитно-резонансна томография.

Магнитно-резонансната томография не е стандарт за диагностика на ОДА и не е извършена при нито един пациент в кохортата поради потвърждение на диагнозата с други методи.

5. Предоперативна подготовка.

По време на преоперативната подготовка се сменя анамнеза на пациента (начало и характер на болката, претърпян синкоп, изтръпване на крайник, болки в корема), наличие на съпътстващи заболявания, приемани медикаменти, познати алергии. Особено внимание се обръща на терапия с антиагреганти и/или антикоагуланти, които могат значително да увеличат кървенето след операцията и да влошат прогнозата. Описва се общото състояние на пациента и задължително се обследват пулсациите на периферните артерии за симетричност – артерия радиалис/брахиалис; артерия дорзалис педис/феморалис комунис. Специално внимание се обръща на неврологичния статус – ниво на съзнание, ажитация, обърканост, фокален неврологичен дефицит, дизартрия, дизлексия. Анестезиологичната консултация се извършва съвместно със снемането на анамнеза/статус и включва алергична предразположеност и затруднения при предишна обща анестезия, както и оценка на анестезиологичния риск.

Първичната неврологичната оценка се извършва от оперативния екип поради спешността на състоянието. Отбелязват се ниво на съзнание и моторна функция като основни индикатори за голямо неврологично увреждане.

Предвид динамиката и животозастрашаващите усложнения на ОДА-А при постъпване пациентите се поставят веднага на мониторен контрол. Той включва задължително електрокардиографско отвеждане с 12-канален запис, неинвазивно артериално налягане на двете ръце и кислородна сатурация чрез пулсоксиметрия. Под локална анестезия с 2% разтвор на лидокаин се поставя артериален катетър за инвазивно проследяване на

артериалното налягане. Въвежда се периферен венозен катетър за апликация на медикаменти при нужда. Други инвазивни интервенции върху пациента се избягват, защото болковият рефлекс може да причини хипертензивна реакция с риск от пропагиране на дисекацията или руптура. При пациентите с нестабилна хемодинамика се взема артериална проба за кръвно-газов анализ. Извършва се корекция на електролитните и алкално-киселинните нарушения.

Основен момент от предоперативната подготовка е довеждане на систолното артериално налягане между 100 и 110 mmHg. По този начин намалява напрежението върху аортната стена, което редуцира вероятността от руптура. При стабилна хемодинамика или артериална хипертония това се постига чрез *нитроглицерин* или *натриев нитропрусид*. Първият медикамент е предимно венозен вазодилататор, докато вторият е предимно артериален вазодилататор. И двата медикамента имат бърз и краткотраен хипотензивен ефект и се прилагат чрез продължителна помпена инфузия. Използването на вазодилататори самостоятелно понякога води до рефлексна тахикардия и увеличен миокарден контрактилитет. По този начин се увеличава механичният стрес върху аортата. В такива случаи се използва венозен селективен бета 1-блокатор *метопролол*. Метопрололът се избягва при пациенти с аортна инсуфициенция $\geq$ III степен и сърдечна честота < 60 уд/мин. Персистирането на гръдна болка с хипертензия при някои пациенти налага обезболяване. За тази цел се прилагат опиоидните аналгетици – *морфин* 5-15 мг и *фентанил* 50-100 мкг.

В по-редки случаи, когато пациентът се презентира в шоково състояние поради хеморагия или тампонада, се стартира инфузия на вазопресорен медикамент – норадреналин, като дозата се титрира до посигане на систолно артериално налягане > 90 mmHg.

6. Оперативна техника.

6.1. Анестезия и мониториране.

Операцията се извършва под обща интубационна анестезия с комбинация от венозни и инхалционни анестетици и опиоидни аналгетици. Всеки пациент получава еднократна апликация на кортикостероид (метилпреднизолон) в доза 10 мг/кг телесно тегло и/или непрекъсната инфузия на тиопентал в доза 3 мг/кг/ч. Приложението на кортикостероида е

след стартиране на ЕКК или преди ХЦА. Непрекъснато се мониторира сърдечна честота и ритъм, инвазивно системно артериално налягане (двустранно радиално – горна лява и дясна половина на тялото, и едностранно феморално – долна част на тялото), централно венозно налягане, периферна кислородна сатурация. Периодично се вземат артериални кръвни проби за изследване на кръвните газове, алкално-киселинното равновесие и електролитния състав на кръвта.

6.2. Оперативна техника.

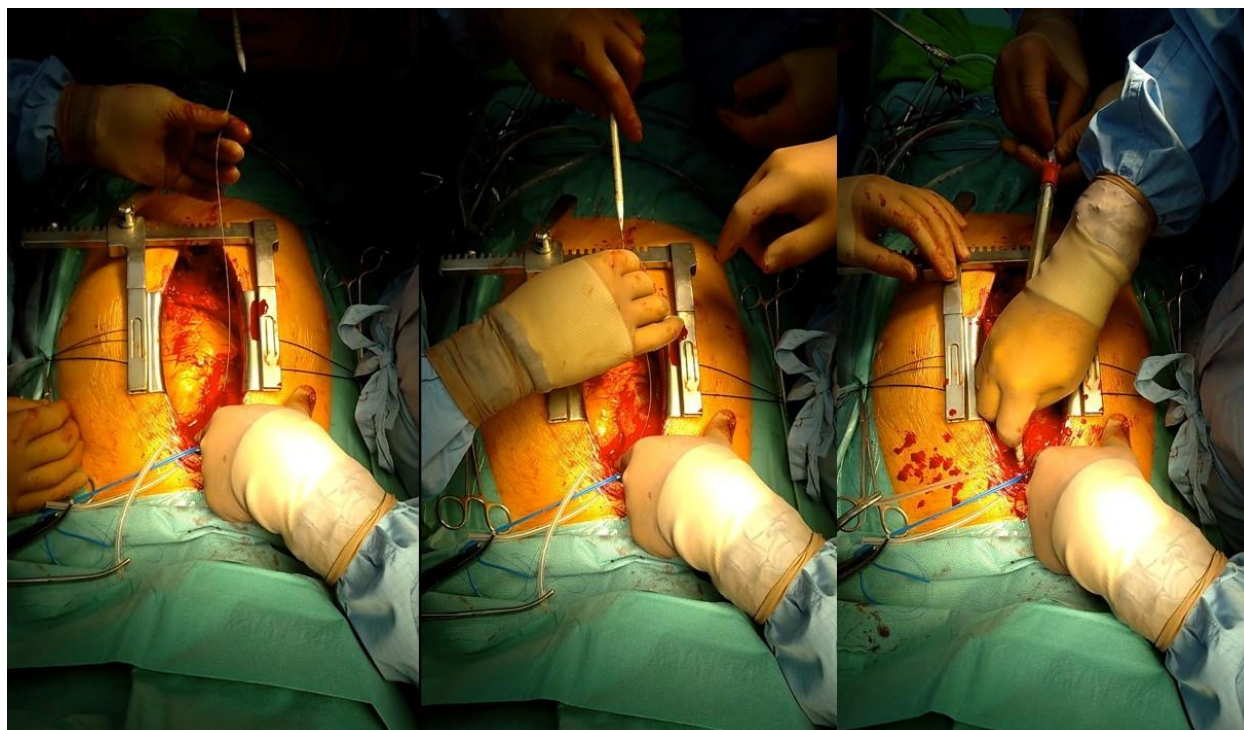
6.2.1. Хирургична цел и техника.

Целта при операцията за ОДА-А е резекция на дисецирания участък от аортата, който включва интималното разкъсване и замяната му с подходяща по калибър съдова протеза. Резецираната аорта се изпраща за хистологично изследване, за да се потвърди или отхвърли наличието на дегенеративен процес на аортната стена. Обемът на операцията винаги включва аорта асценденс, а в някои случаи част или цялата аортна дъга. Операцията се извършва задължително с КПБ и често с период на прекъсване на телесното кръвообращение – т.нар. циркулаторен арест. В групата ХЦА/САМП дисталната анастомоза на съдовата протеза се извършва към „отворена“ и екссагвинирана аорта, докато в групата без ХЦА/САМП дисталната анастомоза се извършва към оформения ръб под клампата на „затворената“ аорта. Дисталната анастомоза се извършва чрез продължителен шев с монофиламентен нерезорбируем конец от полипропилен с дебелина 3/0 с филцова подплата. Проксималната анастомоза се извършва по същата техника. Анастомозите се импрегнират с фибриново лепило. В случаите на операция на Бентал или аортно клапно протезиране клапата се имплантира чрез единични полифиламентни конци Етибонд 2/0 с филцова подплата по нееввертираща техника.

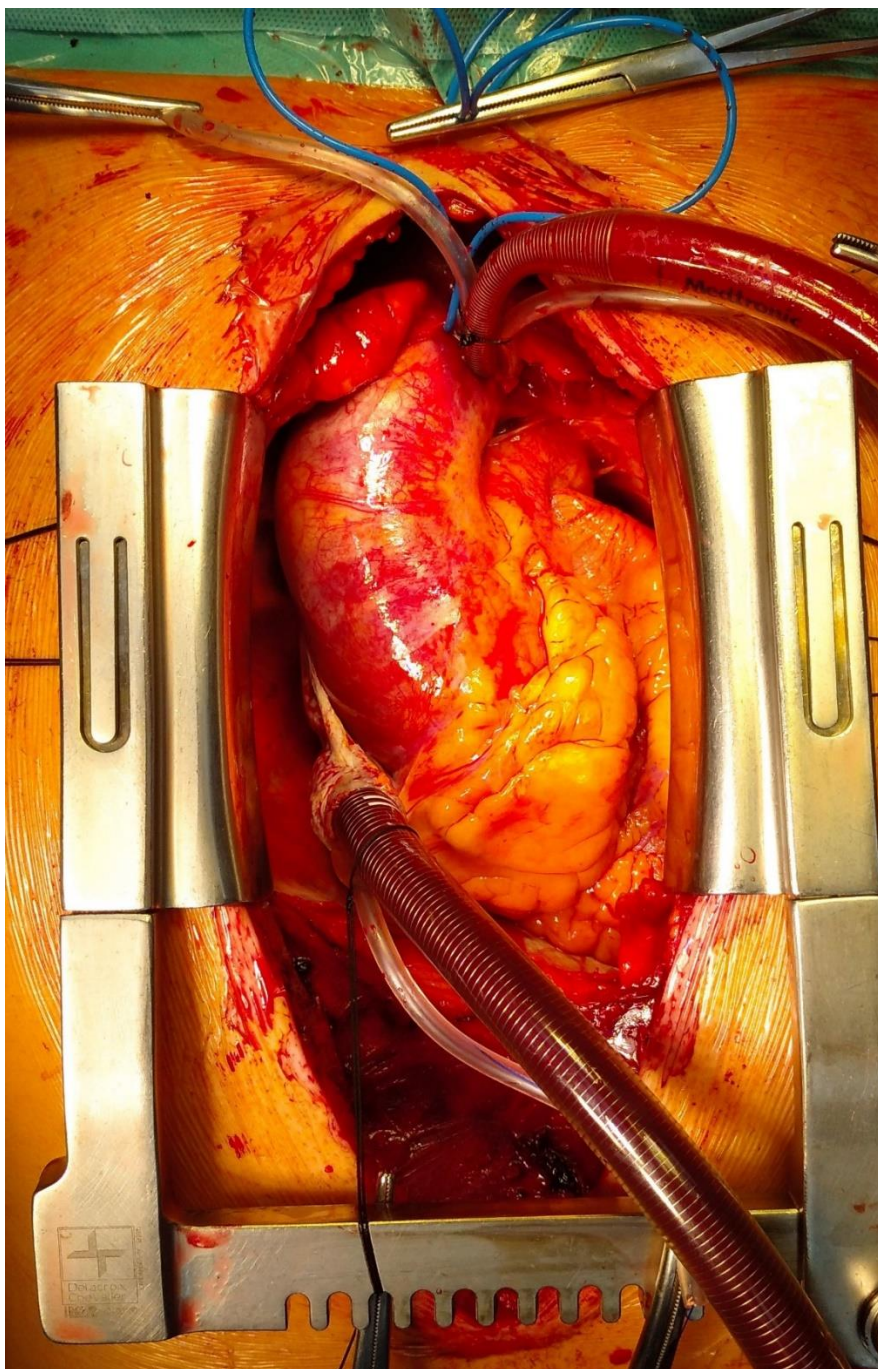
6.2.2. Канюлация за КПБ.

Операцията за ОДА-А се извършва чрез срединна стернотомия. При всички пациенти от кохортата артериалната канюлация за КПБ се извършва през дисециралата възходяща аорта, т.нар. централно канюлиране. Използва се периферна артериална канюла ЕОРА™ (Elongated One-Piece Arterial), която се въвежда по техниката на Селдингер (фиг. 12 и фиг.

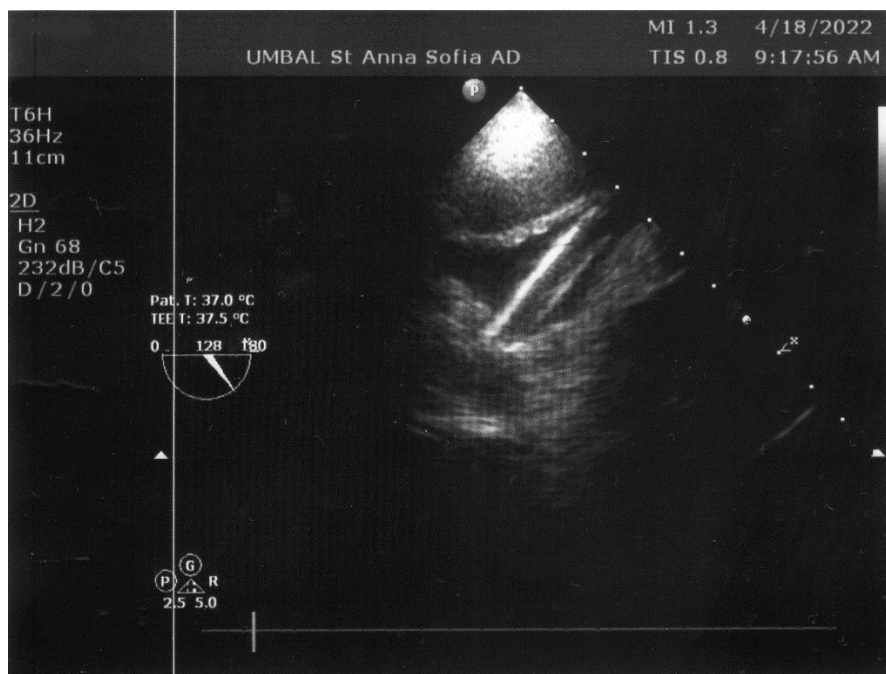
13). Разположението на канюлата е задължително в истинския лумен, което се проверява чрез ТЕЕ по време и след канюлирането (фиг. 14). Венозната канюлация се извършва стандартно чрез two-stage канюла в дясно предсърдие-долна празна вена. Венозното оттичане се осъществява чрез гравитационен дренаж. Поставя се левокамерен вент през дясна горна пулмонална вена, който служи за обезвъздушаване и декомпресия на левите сърдечни кухини в края на оперативната интервенция. Преди деклампаж на аортата се поставя и аортен вент през съдовата протеза, чрез който се евакуира въздухът в протезата. След деклампаж се извършва мануална компресия на каротидните артерии в продължение на 10 секунди. Използва се стандартен байпас кръг включващ мембранен оксигенатор с интегриран 40 μm артериален филтър, ролкова помпа и нехепаринизирана повърхност.



Фиг. 12. Канюлация на аорта асценденс в истинския лумен по техниката на Селдингер.



Фиг. 13. Финален изглед на канюлацията за кардиопулмонален байпас при операция за ОДА-А в настоящата група пациенти.



Фиг. 14. Интраоперативна трансезофагеална ехокардиография, потвърждаваща разположението на артериалната канюла в истинския лумен на дисециралата аорта.

6.2.3. Кардиопулмонален байпас и хипотермия.

КПБ се извършва с дебит $2.2-2.4 \text{ л.мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$. Миокарданата протекция се осъществява чрез леден кристалоиден кардиоплегичен разтвор, подаван антеградно чрез специални канюли в коронарните остии. След стартиране на КПБ започва охлаждане на пациента до $24-32^{\circ}\text{C}$ според хемодинамичното състояние и очаквания обем на операцията. Теплообменникът в системата на КПБ охлажда венозната кръв на пациента преди тя да премине през оксигенатора. Създава се температурен градиент между артериализираната кръв, постъпваща в пациента и тъканите. КПБ позволява прецизно и контролирано постигане на таргетна температура на тялото и мозъка. При охлаждането температурният градиент между перфузата и ректалната температура не надвишава 10°C . Контролът на АКР при напредване на охлаждането се базира на *алфа-стат стратегията*, при която настъпва прогресивна алкалоза и хипокапния с намаляване на телесната температура. Аортата се клампира до 5 минути след стартиране на КПБ. При клампиране на аортата се следи за промени в наляганията на двете радиални артерии и феморалната артерия, които могат да се дължат на промени в перфузията на истинския лумен с опасност от органна исхемия. На

клампирана аорта се извършва нужните корекции на проксималната аорта и аортния корен. Клампажът на аортата по време на телесното охлаждане вероятно не повлиява ранните постоперативни резултати, но подходът трябва да е индивидуален за всеки случай [505].

По време на КПБ контролът на *кръвната захар* се извършва чрез продължителна инфузия с инсулин, като таргетната стойност на КЗ е под 10 ммол. л⁻¹. Преференциалният *хематокрит* по време на хипотеричен КПБ е от 20 до 25%.

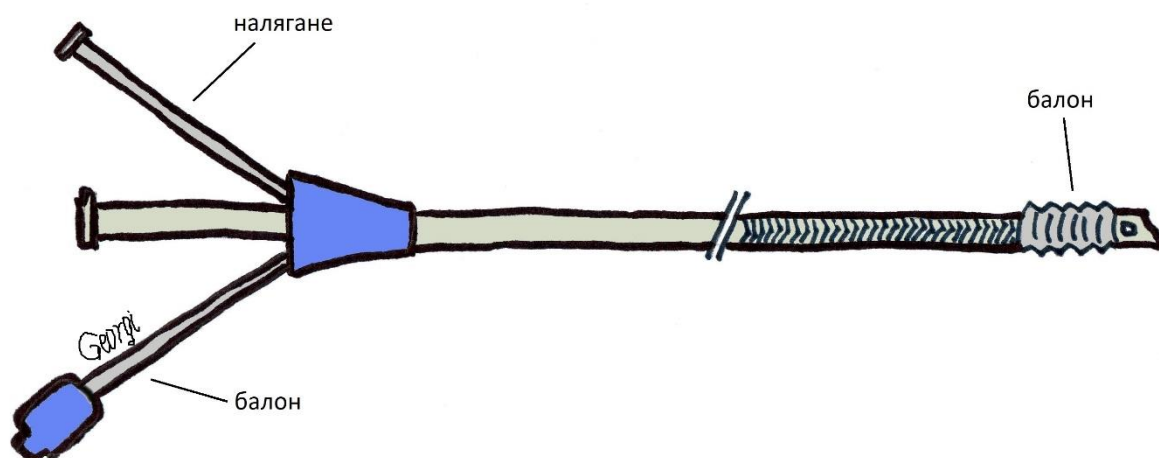
6.2.4. Циркулаторен арест и селективна мозъчна перфузия.

Дисталната анастомоза е извършена на „отворена“ аорта при 81 пациенти и на клампирана аорта при 39 пациенти. Отворената анастомоза се извършва при циркулаторен арест и тотална телесна хипотермия. Хипотермията се постига чрез контролирано охлаждане от перфузата на машината за ЕКК, както и понижаване на околната температура в операционната зала до 18 градуса. Извършва се двуточков мониторинг на температурата с ректален и назофарингеален сензор. Ректалната температура отразява сърцевинната температура на тялото, докато назофарингеалният сензор отразява температурата на главата и мозъка. Мозъкът винаги „изпреварва“ тялото при охлаждане и затопяне поради по-добре развитата си съдова мрежа. При планиране на ХЦА със САМП паралелно с машинното охлаждане се извършва и топикално охлаждане на главата с ледени блокове по механизма провеждане. Този метод предпазва главата от спонтанно затопяне от околната среда и поддържа мозъчната хипотермия. Преди прекъсване на телесното кръвообращение назофарингеалната температура се поддържа в границите 25-28°C за около 5 мин, което осигурява хомогенно охлаждане на главния мозък. Циркулаторният арест се инициира след фармакологично претретиране с манитол 1 г.кг⁻¹ в прайма на машината за ЕКК и метилпреднизолон 10 мг.кг⁻¹ или дексаметазон 80 мг 30 мин преди ареста. Като допълнение към фармакологичната протекция може да се приложи натриев тиопентал на продължителна инфузия 3 мг.кг⁻¹ телесно тегло. Хипотермичният циркулаторен арест винаги е съпроводен от селективна перфузия на трункус брахиоцефаликус и артерия каротис комунис синистра със студена артериализирана кръв от артериалната линия на машината за ЕКК (виж фиг. 5 и фиг. 6, стр. 73 и 74). Перфузията на тези две артерии се извършва чрез балонни канюли за ретрокардна кардиоплегия (фиг. 15 и фиг. 16). Балонната

канюла разполага с порт на върха, чрез който се следи артериалното налягане в мозъка по време на САМП.



Фиг. 15. Балонна канюла за ретроградна кардиоплегия, прилагана и за селективна антеградна мозъчна перфузия.



Фиг. 16. Схема на балонна канюла.

Технически ХЦА със САМП се извършва с пациента, поставен в позиция Тренделенбург 15-20°. Процедурата започва със спиране на системната перфузия, деклампаж и ексангвинация на аортата. Следва идентификация на трункус брахиоцефаликус и артерия каротис комунис синистра. Съдовете се канюлират трансостиялно последователно, перфузията през балонните канюли се стартира и след обезвъздушаване на аркусните клонове (поява на ретрограден кръвоток около канюлите) се раздуват оклудиращите балони – средно с 10 и 8 мл физиологичен серум, съответно. Процедурата е свързана с церебрален циркулаторен арест, който отнема около половин минута. Перфузията се извършва с дебит между 500 и 800 мл/мин ($6-10 \text{ мл. кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$) при $24-28^{\circ}\text{C}$ температура на перфузата и таргетни налягания в трункус брахиоцефаликус $60-80 \text{ mmHg}$. Корелацията между дебит и налягане е различна при всеки пациент, като дебитът се адаптира до постигане на таргетното налягане. Наличието на ретрограден кръвоток през артерия субклавия синистра е белег на добра колатерализация към задното мозъчно кръвообращение през Вилизиевия кръг. При значително колатерално връщане от артерия субклавия синистра последната се оклудира с Фогарти катетър, за да се избегне steal-феномен и да се подобри оперативната видимост.

6.2.5. Реперфузионни условия.

След извършване на дисталната корекция на аортата се прекратява САМП, изваждат се последователно балонните канюли и се възстановява системното кръвообращение чрез канюлиране и клампиране на аортната протеза. Пациентът е в позиция Тренделенбург 15-20°, като анестезиологът осъществява внимателна външна копресия на общите каротидни артерии към страничните израстъци на шийните прешлени за 10 секунди. По такъв начин се превентира навлизане на остатъчен въздух от аортата в аркусните съдове. Процедурата е свързана с церебрален циркулаторен арест, който отнема около половин минута. Реперфузията на тялото се извършва с дебит $2.2-2.4 \text{ л.мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$ при температура на перфузата $24-28^{\circ}\text{C}$ за 5 минути (или еквивалентна на назофарингеалната температура). Следва затопляне на пациента, като температурният градиент между перфузата и ректалната температура не надвишава 6°C . Максималната температура на перфузата е 37°C , с което се предпазват деликатните компонентни на кръвта от увреждане. Затоплянето се преустановява при назофарингеална температура около 36.5°C , с което се предпазва

мозъкът от хипертермия. Тялото се реперфузира 15 минути при крайната таргетна температура преди преустановяване на ЕКК. Това позволява хомогенно затопляне на мозъка и достигане на сърцевинната температура до таргетни стойности от 36°C. Реперфузията се извършва също при *алфа-стат контрол* на АКР. Хематокритът по време на реперфузия се поддържа при възможност в границите 25-30%. Таргетните стойности на кръвната захар са до 10 ммол. л⁻¹.

7. Крайни резултати.

Ефективността на билатералната САМП като метод за церебрална протекция е оценена чрез сравнителен анализ между двете групи пациенти в настоящата кохорта – групата с „отворена аорта“ и ХЦА/САМП, и групата с „клампирана аорта“ без ХЦА/САМП. Оценката е извършена чрез обобщение и сравнение на следните крайни параметри:

7.1. Оперативна (болнична) смъртност и 24-часова смъртност. Дългосрочна преживяемост.

Оперативната смъртност се определя като смърт от всяка една причина след оперативното лечение в рамките на болничния престой или в 30-дневен период след операцията. 24-часовата смъртност е смърт настъпила до края на първото денонощие (свръхострата фаза след операцията) е изведена отделно, тъй като тя се дължи изцяло на интраоперативни събития. Дългосрочната преживяемост показва вероятността пациента да остане жив за определен период от време след операцията. Всички изписани пациенти са проследени в базата данни на НАП. Осъществен е телефонен контакт с близки на починалите пациенти за информация относно точното време на смъртта. Някои пациенти са лекувани и починали в същото лечебно заведение, от чиято база данни е записана информацията за смъртта. Получените данни са използвани за изчисление на функцията на преживяемост на Каплан-Майер.

7.2. Перманентен неврологичен дефицит (ПНД)/инсулт.

Остър епизод (продължителност >24ч с остатъчни симптоми при изписване на пациента) на фокален или глобален неврологичен дефицит, който включва: хемипареза/ -плегия, загуба на сетивност от едната страна на тялото, дисфазия/афазия, хемианопсия със съответна находка на исхемия или хеморагия на мозъка при образно изследване. Също така

неврологичен дефицит, довел до смъртта на пациента. Пациентите с кома са описани отделно като частен случай на ПНД.

7.3. Временен неврологичен дефицит (ВНД).

Качествени или количествени промени в съзнанието, напълно обратими до изписването на пациента. Дефинира се още като остра психоза или делир. Също така включва транзиторната исхемична атака с фокален моторен и/или сензорен дефицит, продължителност <24 ч от появата си и с пълна резолюция на симптомите. Късното събуждане на пациента от анестезия без обяснима причина е вид ВНД и е описана като частен случай на ВНД. За късно събуждане се приема пациент, който не възстановява контакт и спонтанни дихателни движения до 24 час след операцията без прилагане на седация.

7.4. Вторични показатели.

7.4.1. Остра сърдечна недостатъчност.

Постоперативна сърдечна недостатъчност, изискваща продължителна употреба на инотропи (>24ч) или имплантация на механично устройство за подпомагане на циркулацията (ИАБП) за преодоляване на органна дисфункция. При добър неврологичен развой острата сърдечна недостатъчност може да увеличи риска от болнична смъртност и да замъгли ефекта на неврологичната дисфункция върху същия показател.

7.4.2. Продължителност на реанимационен и болничен престой. Продължителност на механична вентилация. Развитие на белодробно увреждане.

Продължителността на реанимационния престой се определя от извеждането на пациента от операционната зала до превеждането му в болничния стационар без нужда от механична вентилация и мониторен контрол на виталните параметри. Анализират се междугруповите разлики на тези фактори, тъй като те влияят на крайния показател оперативна смъртност.

7.4.3. Следоперативна кръвозагуба, трансфузия на кръвни продукти и реоперация за кървене.

Реоперацията за кървене е повторно отваряне на гръдния кош в реанимация или операционна зала поради прекомерно кървене. Ревизията за кървене и завишената употреба на кръвни продукти увеличават болничната смъртност и могат да замъглят ефекта на неврологичната дисфункция върху същия показател.

7.4.4. Оценка на ключови постоперативни клинично-лабораторни показатели.

Такива показатели са хемоглобин, креатинин и лактат, имащи отношение към хемодинамичното състояние на пациента, тъканния метаболизъм и към следователно към крайния показатели – оперативна смъртност и неврологична морбидност.

7.4.5 Развитие на системни възпалителни усложнения.

Системните възпалителни усложнения представляват генерализиран възпалителен процес, активиран от системата на комплемента, кинин-каликреиновата система и коагулационната каскада. Те се делят на инфекциозен системен възпалителен отговор (сепсис) и неинфекциозен системен възпалителен отговор (SIRS). Сепсисът и SIRS-ът увеличават смъртността и неврологичната морбидност.

8. Оценка на постоперативната неврологична дисфункция.

Първичната оценка на постоперативната неврологична дисфункция се извършва от хирурга, след като пациентът излезе от анестезия или веднага след екстубация. При отклонения от стандартното постоперативно развитие се извършва оценка от невролог. Отклоненията включват късно възстановяване на съзнание, качествени и количествени нарушения в съзнанието, моторен дефицит. При клинично съмнение за инсулт се извършва контрастно усилена компютърна томография на главния мозък след 24 час от проява на симптомите. Основните акценти на неврологичното изследване на реанимационен пациент, опериран по повод ОДА-А са:

(1) *Менинго-радикулерни симптоми.* Откриват се признаци на повишено вътречерепно налягане, дължащи се на фокален или генерализиран мозъчен оток, субарахноидална или интрацеребрална хеморагия. Менинго-радикулерни симптоми са вратна ригидност, симптом на Керниг и симптом на Брудзински.

(2) *Черепно-мозъчни нерви.*

- зрителен нерв – открива се хемоанопсия поради исхемично огнище зрителната зона на мозъка

- тригеминален нерв – корнеални и конюнктивални рефлекс; липсата им се дължи на дълбока кома

(3) *Двигателни функции.*

- пасивни движения – мускулен тонус (атония, хипотония, спастичност)

- активни движения – сила, обем, скорост

- координация – проба на Ромберг

- походка

- говор – дизартрия, дисфазия, брадилалия

(4) *Изследване на рефлекс.* Изследват се физиологични и патологични рефлекс, както и орални автоматизми

(5) *Изследване на сетивност.* Изследват се чувството за болка, парестезия, повърхностна и дълбока сетивност.

9. Статистически анализ.

Статистическата обработка на данните от дисертационния труд е извършена със софтуерен пакет SPSS v. 26.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Използвани са стандартни статистически методи:

9.1. Описателни методи.

Количествените (непрекъснати и прекъснати) променливи са обобщени като средна стойност със стандартно отклонение или медиана с интерквартилен размах. Величините с нормално или близко до нормалното разпределение са представени като средна със стандартно отклонение. При количествените променливи е изчислен коефициентът на асиметрия. В случай, че *коефициентът на асиметрия* е по-голям от 1 или по-малък от -1, количествените променливи са обобщени като медиана с интерквартилен размах, минимална и максимална стойност. Качествените (категориални) променливи са обобщени с абсолютна и относителна честота (проценти). Всички екстремни стойности (аутлайери) на количествените променливи се идентифицират и се изключват от по-нататъшен анализ поради значителен ефект върху асиметрията на разпределението. Като екстремна се дефинира всяка стойност, чийто Z-скор е по-голям от абсолютна стойност 3.0.

Като графични изображения са създадени хистограми, боксплотове и стълбчести графики. Хистограмите спомагат за оценка на асиметрията на разпределението.

9.2. Аналитични методи.

Аналитичните методи се основават на създаването на нулева статистическа хипотеза (H_0), която се отхвърля при стойност на $p < 0.05$. При стойност на $p > 0.05$ вероятността за тип 1 грешка (отхвърляне на H_0 , когато тя е вярна) се приема за голяма и следователно H_0 се приема. Това показва, че не съществува статистически значима разлика между двете променливи в популацията, която е представена от извадката.

Параметрични методи. Параметричните методи са използвани при количествени променливи с нормално или близко до нормалното разпределение. Чрез t-теста на Стьудънт се сравняват разликите в средните стойности на променливата между две независими извадки. Дисперсионният анализ One-way ANOVA е използван при сравнение на разпределенията на променливата между повече от две независими групи.

Непараметрични методи. Количествените променливи се проверяват за нормалност на разпределението с теста на Колмогоров-Смирнов и теста на Шапиро-Уилк. Тестът на Ман-Уитни е използван за сравнение на медианите между две независими групи с разпределение на стойностите на променливата, различно от нормалното. Качествените променливи се

въвеждат в кръстосани таблици (cross-tabulations) и зависимостите между тях се анализират чрез хи-квадрат тест и точния тест на Фишер, когато е необходимо.

Корелационен анализ. Използван е за проверка на силата и посоката на връзката между две количествени променливи. Коефициентът на Пиърсън (r) измерва линейната асоциация на две непрекъснати количествени променливи, които са нормално разпределени.

Регресия. Бинарен логистичен регресионен анализ е използван за определяне на независими предиктори на изследваните неблагоприятни събития. Изчислява се отношението на вероятностите (odds ratio) с 95% доверителен интервал. Първоначално всеки предполагаем предиктор е регресиран индивидуално и в последствие е включен в мултивариабилен логистичен модел по метода на право постъпково елиминиране. По такъв начин се оценява едновременното влияние на всички предполагаеми предиктори и се избягва замъгляващ ефект на някои променливи. Изчислява се и коефициентът на определение R^2 .

Влиянието на основния предиктор (интервенцията) върху крайния параметър (неблагоприятен изход) се контролира чрез пропензити скор (propensity score adjustment), изчислен чрез подбрани променливи, влияещи върху предиктора. Пропензити скор показва вероятността за принадлежност на един пациент към една от двете терапевтични групи.

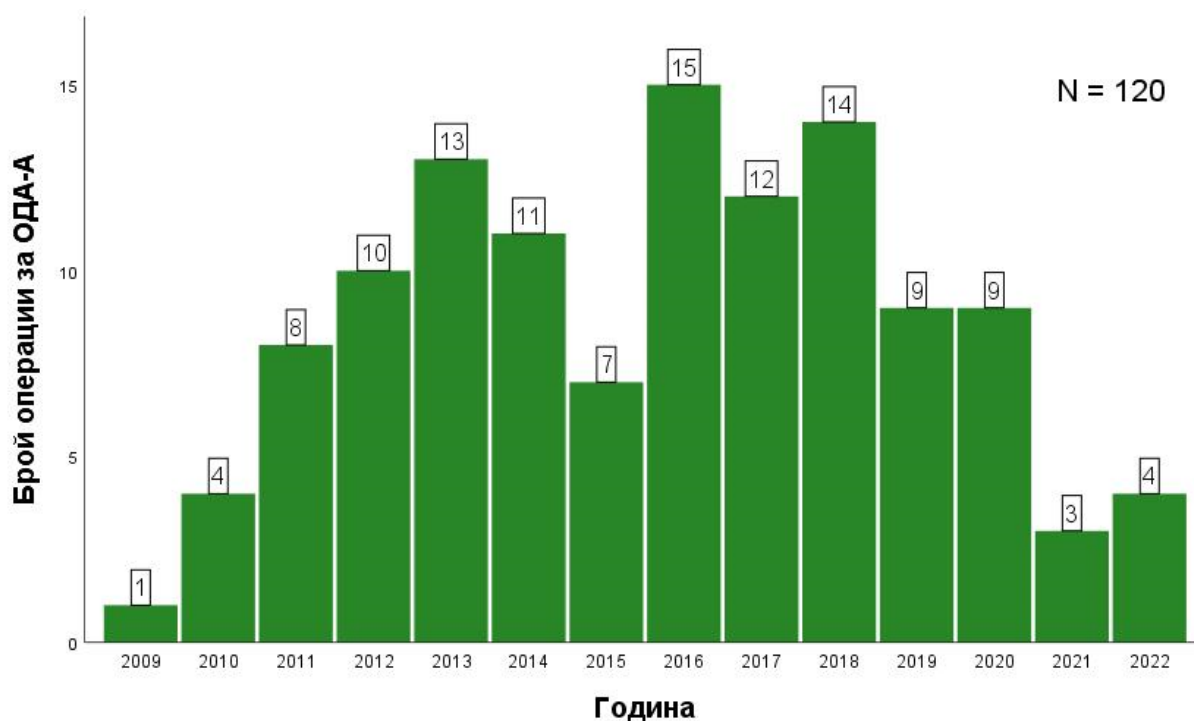
Преживяемост. Преживяемостта на групата от пациенти се оценя чрез непараметричния метод на Каплан-Майер. Методът изчислява вероятността пациентът да бъде жив определен период от време след изписване от лечебното заведение. Чрез логранк тест (Мантел-Кокс) се търси статистически значима разлика във функцията на преживяемост на две групи. Чрез Кокс-регресия се търси предикторната стойност на САМП и постоперативното неврологично увреждане върху дългосрочната преживяемост. Изготвени са стъпаловидни криви на преживяемост.

V. РЕЗУЛТАТИ.

В раздела резултати са обобщени и сравнени интраоперативните, както и ранните постоперативни характеристики на пациентите от група А и група Б, имащи отношение към крайния резултат – постоперативната неврологична морбидност и постоперативната

смъртност. Извършен е анализ на рисковите фактори за неврологични усложнения и смърт. След селекция на вероятни замъгляващи променливи и анализ на пропензити скоря (propensity score analysis) се извършва оценка на влиянието на ХЦА/САМП върху неврологичната морбидност и оперативната смъртност. Изготвен е и анализ на дългосрочната преживяемост на базата на идентифициране на смъртните случаи в следболничния период.

Представената *времева графика* отразява ежегодната честота на ОДА-А в клиниката по кардиохирургия за периода на проучването. Средно за периода 2010-2022 година се извършват по 9.2 операции за ОДА-А годишно (фиг. 17).



Фиг. 17. Ежегодна честота на операциите за ОДА-А в периода на проучването.

1. Обобщение на интраоперативните и ранните постоперативни резултати и сравнителен анализ между група А и група Б.

1.1. Интраоперативни резултати – обобщение.

При 75 пациенти (62.5%) е извършено протезиране на възходящата аорта, при 13 (10.8%) е протезирана възходяща аорта и цялата аортна дъга, при 23 пациенти (19.2%) – операция на

Бентал-де Боно (композилен графт), а при 9 (7.5%) – операция на Уийт (изолирано протезиране на аортната клапа и възходящата аорта). При 7 пациенти (5.8%) се е наложил единичен аортокоронарен байпас (при 6 поради разкъсване на десния коронарен остиум и при един поради инфаркт на предна стена на лява камера). При 2 пациенти (1.7%) е извършено протезиране на митралната клапа. При 4 пациенти (3.3%) са имали предходна сърдечна операция. 7 от пациентите (5.8%) са изведени от операционната зала с отворен стернум поради коагулационни нарушения или сърдечна слабост. 11 пациенти (9.2%) са върнати в операционна зала за ревизия поради кървене.

Всеки пациент е получил венозна апликация на фармакологичен агент за церебрална протекция. При 97 пациенти (80.8%) е приложен кортикостероид (метилпреднизолон или дексаметазон) за фармакологична протекция на мозъка, при 5 (4.2%) е приложен барбитурат (тиопентал), а при останалите 18 (15%) комбинация от двата медикамента.

1.1.1. Данни от екстракорпоралното кръвообращение.

Средната продължителност на ЕКК е 161 ± 52 минути (медиана 159, икр 128-182). Средната продължителност на миокардната исхемия е 96 ± 33 минути. Средното перфузионно налягане по време на ЕКК е 64 ± 5 mmHg. Средният хематокрит по време на ЕКК е 24.1 ± 3.7 процента. Средната стойност на кръвната захар по време на ЕКК е 12.3 ± 3.0 ммол/Л. Средният лактат по време на ЕКК е 4.5 ± 2.4 ммол/Л.

Средната най-ниска назофарингеална температура за цялата група е 28.3 ± 3.4 градуса. Средната най-ниска ректална (вътрешна) температура 30.6 ± 2.6 градуса. Назофарингеалната и ректалната температура имат по три долни екстремни стойности (аутлайери, под 3 стандартни отклонения от средната). Тези пациенти са оперирани през първите три години от периода на проучването, когато е прилагана дълбока хипотермия при операциите за ОДА-А в клиниката по кардиохирургия. Крайната назофарингеална температура на пациента при прекратяване на ЕКК е 36.6 ± 0.5 градуса.

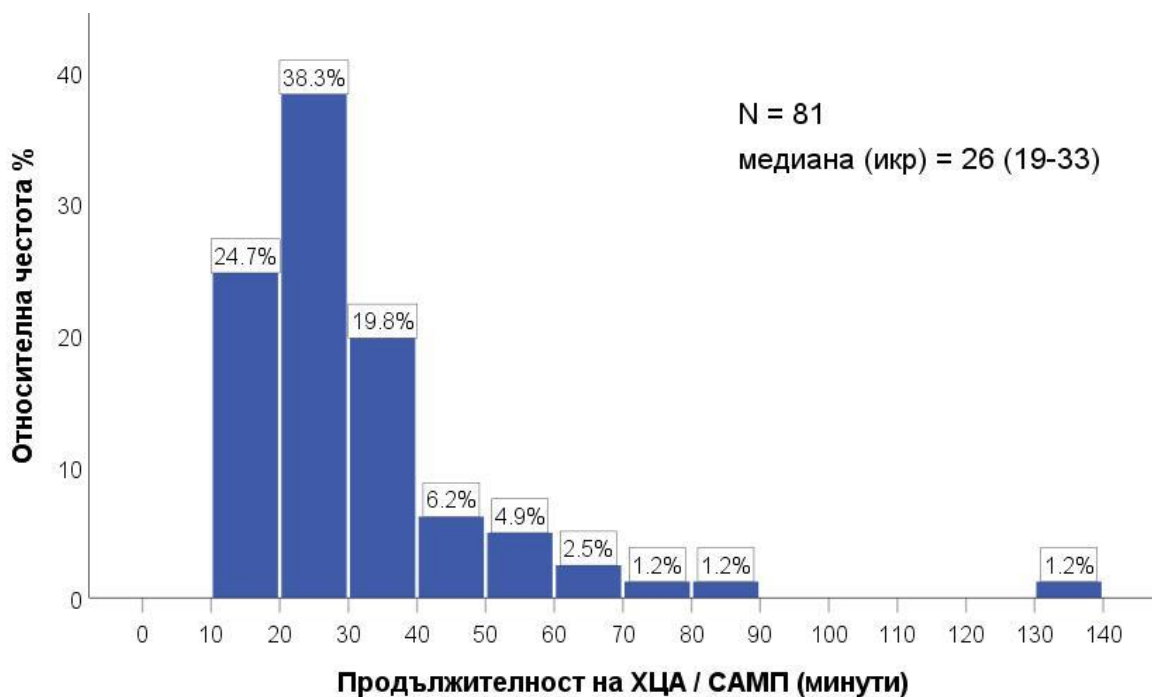
Средната продължителност на охлаждане до таргетна температура за ХЦА/САМП е 55.8 ± 20.6 минути. Средната продължителност на затопяне до крайната температура е 90.8 ± 24.2 минути. Съществува сигнификантна отрицателна корелация между продължителността на охлаждане и таргетната ректална температура на охлаждане ($r = -$

0.225, $p = 0.016$) . Съществува и сигнификантна положителна корелация между назофарингеалната и ректалната температура ($r = 0.877, p < 0.001$).

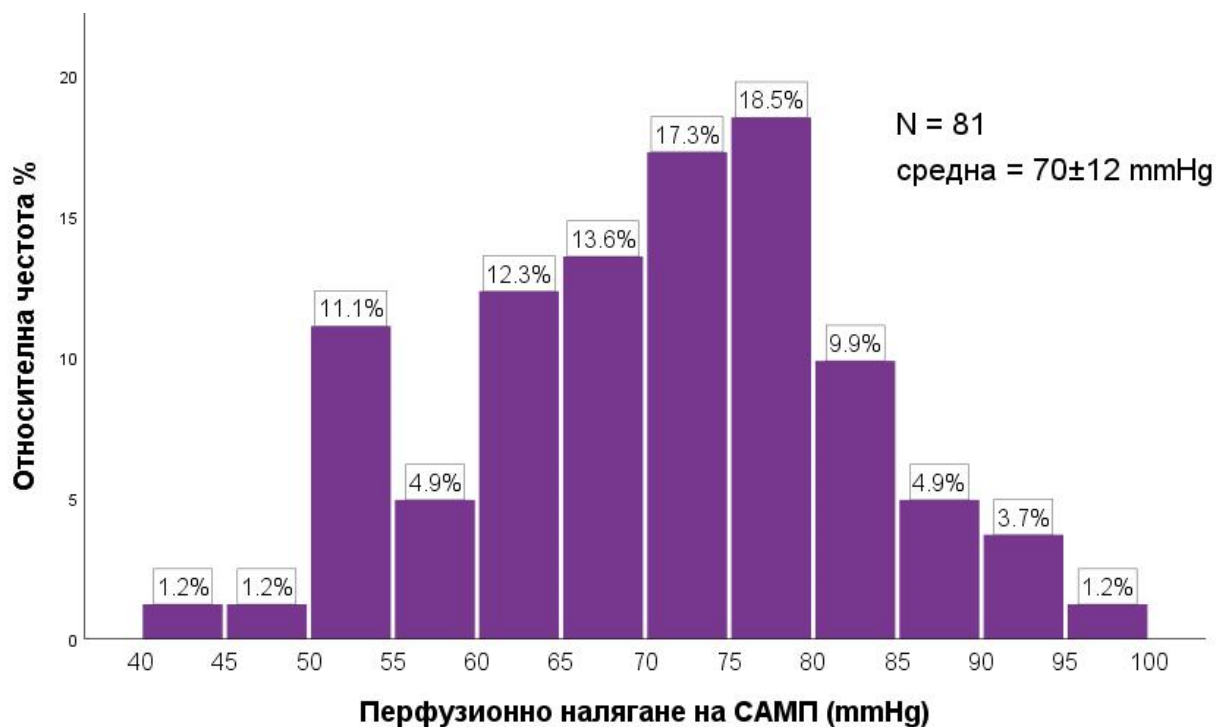
1.1.2. Данни от ХЦА/САМП (група А).

При 81 пациенти (67.5%) е осъществен хипотермичен циркулаторен арест със селективна антеградна мозъчна перфузия и анастомоза на „отворена аорта“. 39 са пациентите (32.5%), при които не е осъществен ХЦА/САМП и дисталната анастомоза е извършена при клампирана аорта и тотална телесна перфузия.

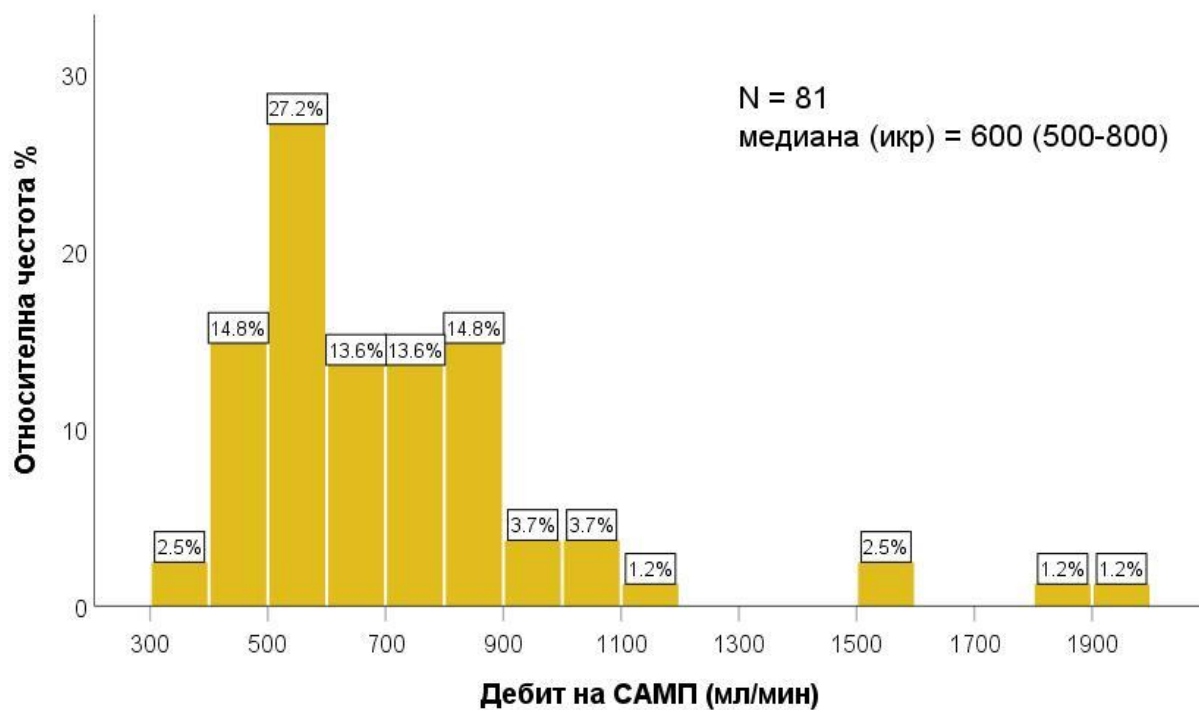
Медианната продължителност на ХЦА е 27 минути (интерквартилен размах от 19.0 до 33.0 минути). Медианната продължителност на САМП е 26 минути (интерквартилен размах от 19.0 до 33.0 минути). Коефициентът капа на Коен от теста за съгласуваност между продължителността на ХЦА и продължителността на САМП е 0.974, $p < 0.001$. Това показва почти пълно съответствие между двете величини. На фигурата по-долу е показано разпределението на продължителността на ХЦА/САМП в група А (фиг. 18). Средната стойност на мозъчното перфузионно налягане по време на САМП е 70 ± 12 mmHg (фиг. 19). Медианната стойност на перфузионния дебит по време на САМП е 600 мл/мин (интерквартилен размах от 500 до 800 мл/мин) (фиг. 20). Продължителността на САМП и на ХЦА имат по две горни екстремни стойности, които се дължат на комплексността на хирургичната корекция (в единия случай операция на Уийт, в другия тотално протезиране на аортната дъга). Перфузионният дебит има четири горни екстремни стойности над 1.5 Л/мин, които вероятно се дължат на значителен стийл-феномен от лявата артерия субклавия по вертебро-базиларната система. НФ температура при САМП е 27.7°C (икр 26.4-28.5) (фиг. 21). Продължителността на охлаждане до таргетна температура е 57.0 (икр 45.3-67.0) минути (фиг. 22). Продължителността на затопляне след края на ареста до крайната НФ температура е 96.0 (икр 75.0-110.0) минути (фиг. 23). Медианната продължителност на студената реперфузия след ХЦА/САМП е 6.0 (икр 4-9) минути (фиг. 24). НФ температура при прекратяване на ЕКК е 36.7°C (икр 36.4-36.9) (фиг. 25).



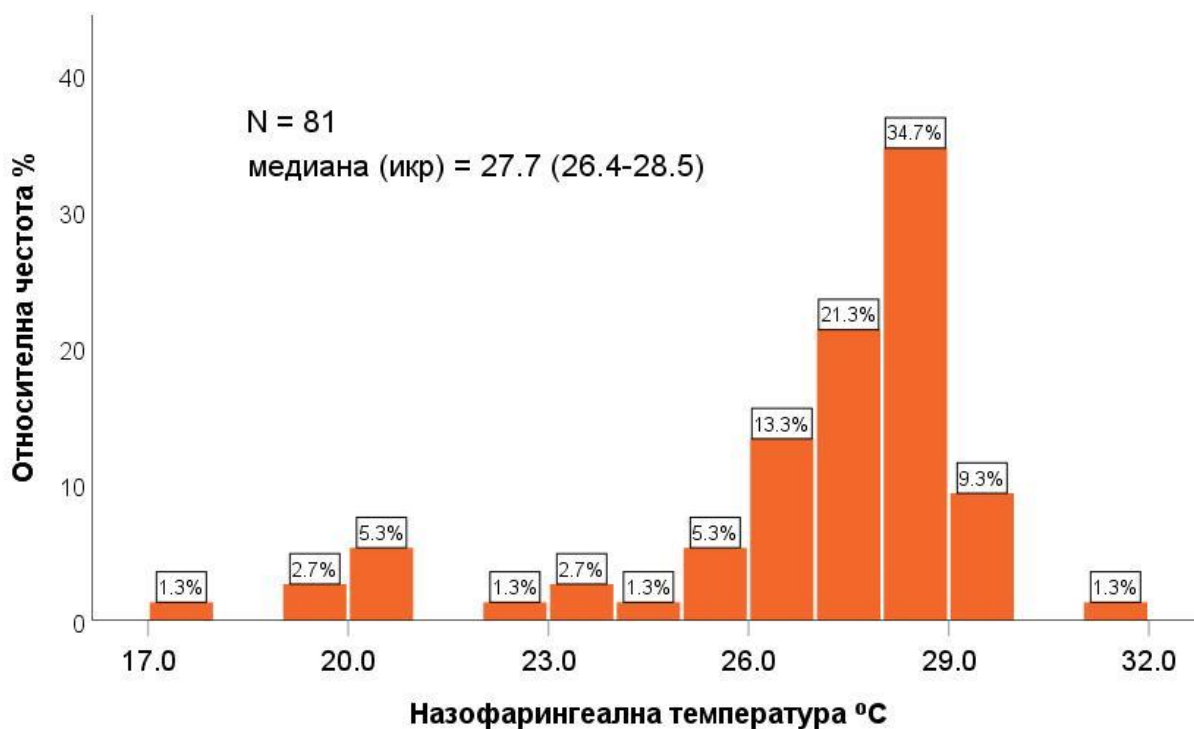
Фиг. 18. Разпределение на времетраенето на ХЦА/САМП в група А.



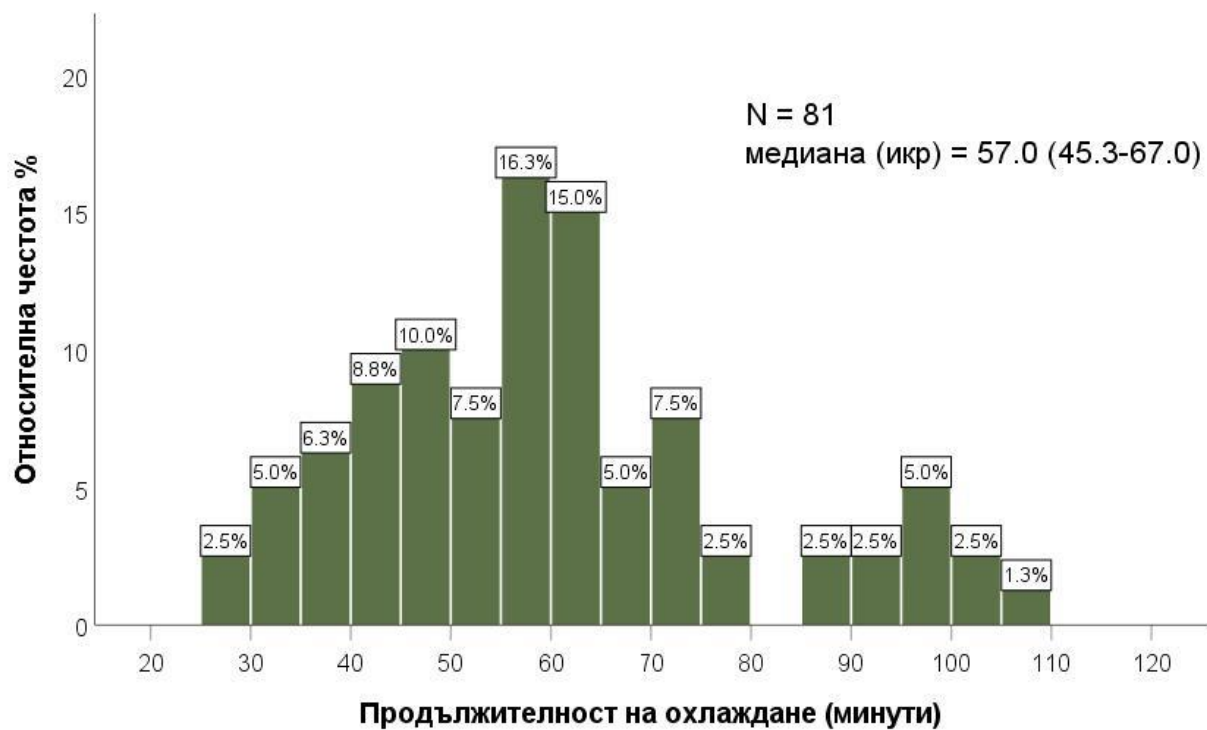
Фиг. 19. Разпределение на перфузионното налягане на САМП в група А.



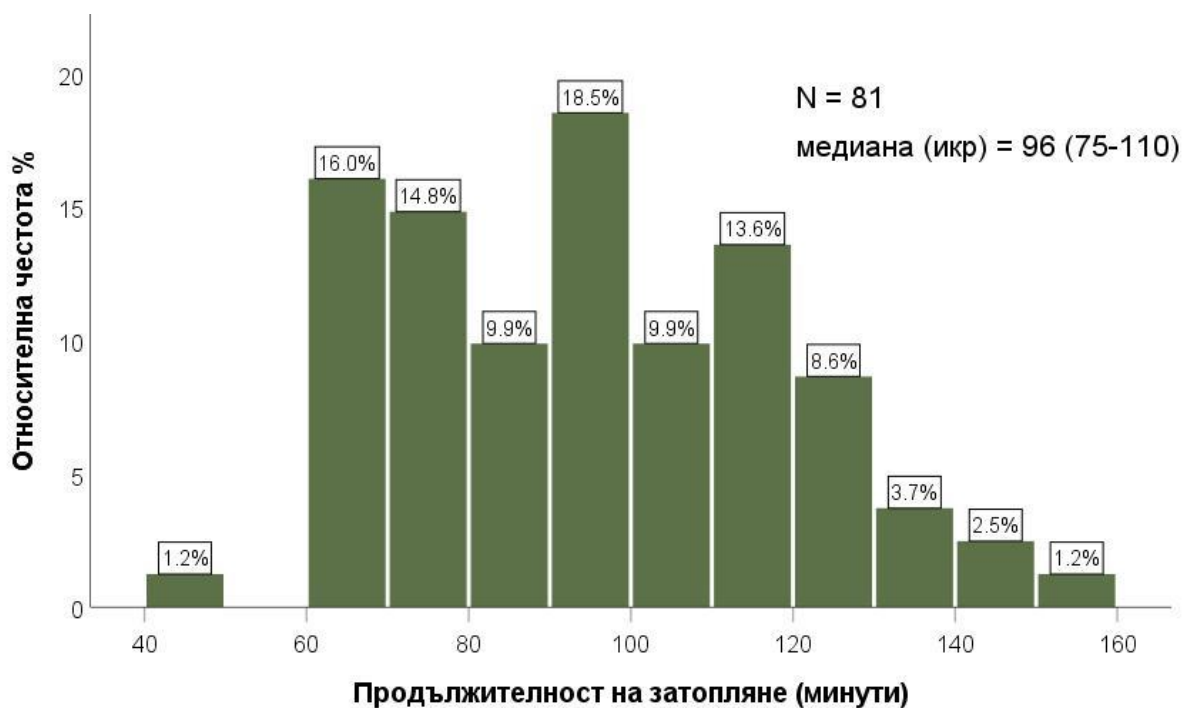
Фиг. 20. Разпределение на перфузионния дебит на САМП в група А.



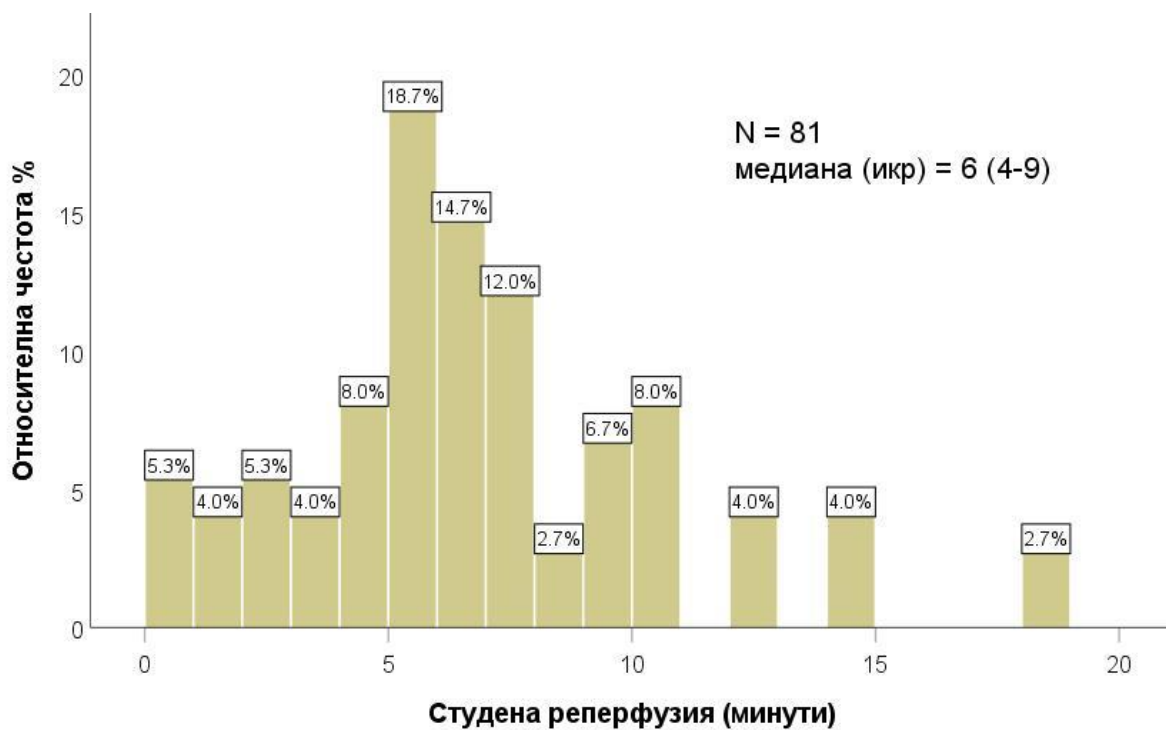
Фиг. 21. Разпределение на назофарингеалната температура по време на САМП в група А.



Фиг. 22. Разпределение на продължителността на охлаждане преди ХЦА в група А.



Фиг. 23. Разпределение на продължителността на затопляне след ХЦА в група А.

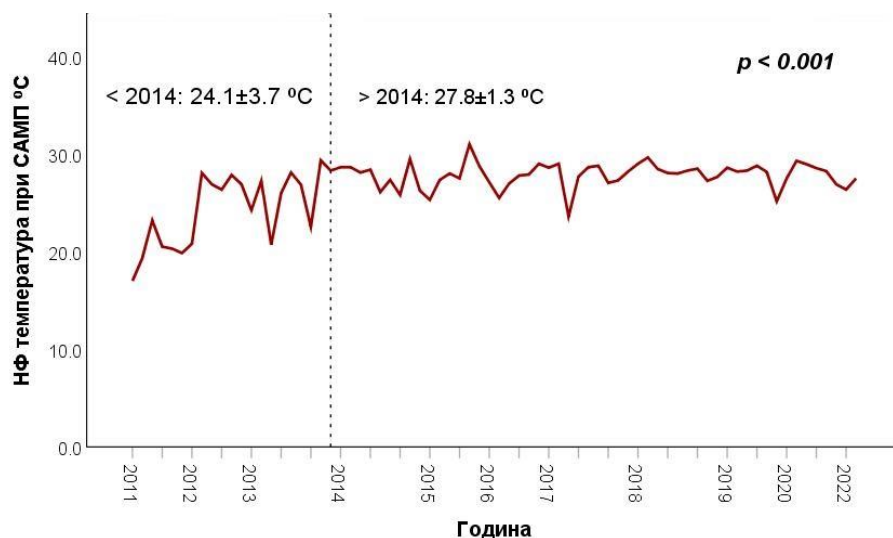


Фиг. 24. Разпределение на продължителността на судената реперфузия след ХЦА в група А.

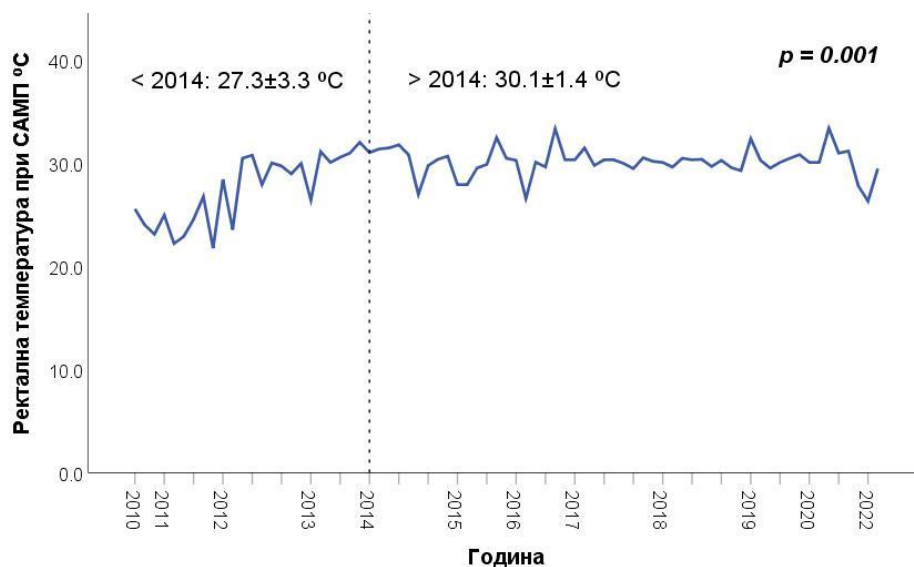


Фиг. 25. Разпределение на крайната назофарингеална температура след пресустановяване на ЕКК в група А.

Забелязва се тенденция към използване на по-високи температури на корпоралния арест в по-късните години на проучването. Така средната НФ температура преди 2014 година е била 24.1°C, докато от 2014 нататък тя е 27.8°C ($p < 0.001$) (фиг. 26). Средната ректална температура преди 2014 година е била 27.3°C, докато от 2014 нататък тя е 30.1°C ($p = 0.001$) (фиг. 27).



Фиг. 26. Линейна графика, показваща използваната НФ температура през годините.



Фиг. 27. Линейна графика, показваща използваната ректална температура през годините.

1.2. Интраоперативни резултати – сравнение.

Сравнителната оценка на интраоперативните данни е представена в табл. 5.

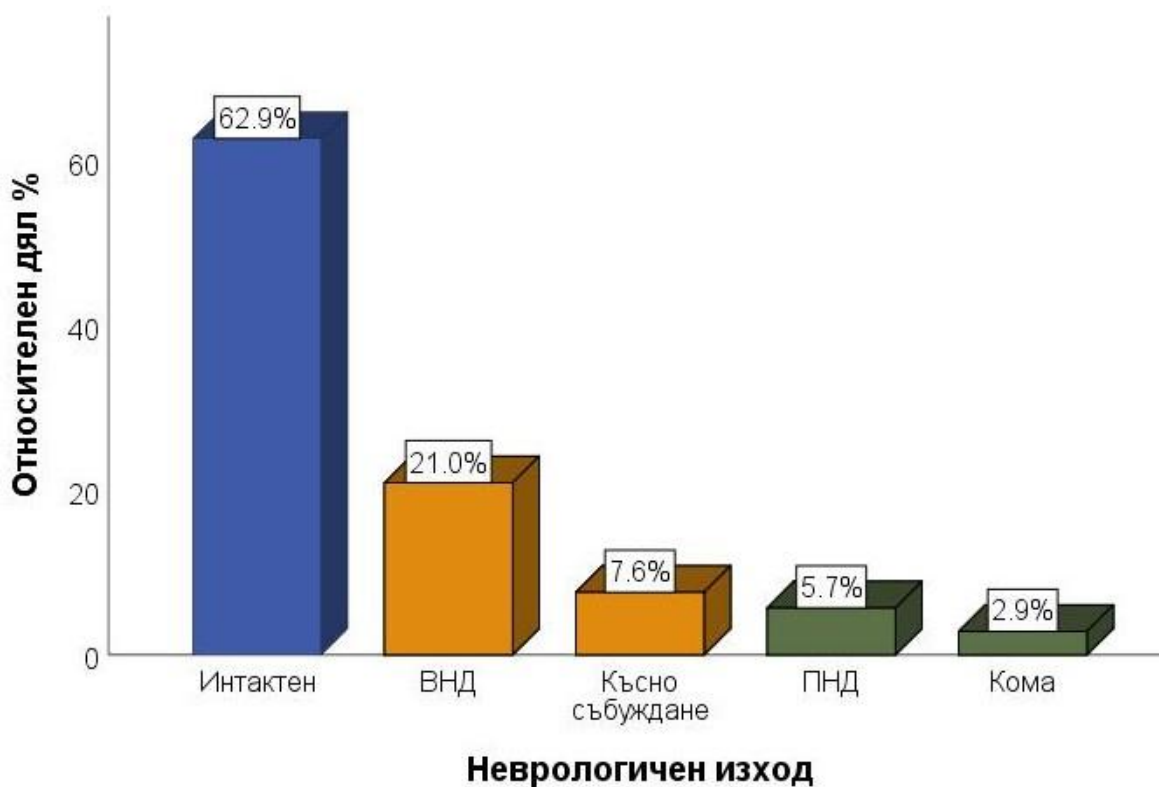
Интраоперативен фактор	ХЦА/CAMP n=81	Без ХЦА/CAMP n=39	p
Тип операция			
<i>Възходяща аорта</i>	55 (67.9%)	20 (51.3%)	0.004
<i>Цяла дъга</i>	12 (14.8%)	0 (0%)	
<i>Бентал</i>	10 (12.3%)	14 (35.9%)	
<i>Уийт</i>	4 (4.9%)	5 (12.8%)	
Допълнителна процедура			
<i>Да</i>	5 (6.1%)	4 (10.3%)	0.47
<i>АКБ</i>	4 (4.9%)	3 (7.7%)	1.0
<i>Митрална клапа</i>	1 (1.2%)	1 (2.6%)	
Реооперация	1 (1.2%)	3 (7.7%)	0.10
Фармакологична протекция			
<i>Стероиди</i>	63 (77.8%)	34 (87.2%)	0.29
<i>Тиопентал</i>	3 (3.7%)	2 (5.1%)	
<i>Комбинация</i>	15 (18.5%)	3 (7.7%)	
Отворен стернум	6 (7.4%)	1 (2.6%)	0.271
Ревизия	8 (9.9%)	3 (7.7%)	0.493
ЕКК (минути)	161 (137-199)*	138 (107-170)	0.013
Клампаж (минути)	103±28	86±39	0.02
Перфузионно налягане ЕКК (mmHg)	63±5	65±6	0.196
Среден хематокрит (%)	23.8±3.3	24.8±4.4	0.192
Най-нисък хематокрит (%)	20.2±3.6	21.8±5.0	0.074
Кръвна захар (mmol/L)	12.9±2.7	10.7±3.1	0.022
Лактат (mmol/L)	5.1±2.3	2.8±1.5	0.001
НФ температура (°C)	26.8±2.7	31.4±2.4	0.000
Ректална температура (°C)	29.2±2.5	32.7±2.7	0.000
Крайна температура (°C)	36.6±0.6	36.6±0.4	0.757

Табл. 5. Сравнителен анализ на интраоперативните данни между двете групи. *медиана, в скоби – интерквартилен размах.

1.3. Постоперативни резултати – обобщение.

Постоперативната кръвозагуба възлиза на 440 мл (икр 340-890) до края на първото денонощие и 690 мл (икр 500-1290) до края на второто денонощие. В рамките на болничния престой медианният брой преляти единици еритроцитен концентрат е 5 (икр 3-7) и 4 единици прясно замразена плазма (икр 3-6). Медианният брой единици кръвни продукти е 9 (икр 6-13), като тук не са включени преливане на фибриноген, тромбоцитна маса и човешки албумин. Медианната продължителност на механичната вентилация преди екстубация възлиза на 2.5 дни (икр 1-7). При 50 пациенти (45%) се налага продължителна механична вентилация (над 72 часа). Продължителността на престоя в интензивното отделение е 6 дни (икр 4-10). Продължителността на болничния престой за цялата група е 11 дни (ИКР от 9 до 15). При 60 пациенти (50%) са прилагани катехоламини в постоперативния период (изключени са пациенти с ниски дози катехоламини за по-малко от 24 часа). При 10 пациенти (8.3%) се е наложила имплантация на интрааортна балонна помпа поради сърдечна дисфункция. Остър респираторен дистрес синдром (ARDS – acute respiratory distress syndrome) е наблюдаван при 11 пациенти (9.2%), а остро белодробно увреждане, свързано с кръвопреливане (TRALI – transfusion-related acute lung injury) – при 7 пациенти (5.8%). Средната стойност на постоперативния хемоглобин в цялата група е 102 ± 13 г/Л. Медианната стойност на пиковия лактат е 6.0 ммол/Л (икр 4.2-11.1). Медианната стойност на пиковия креатинин е 182 μ мол/Л (икр 128-310). Пиковият лактат при пациента е свързан с тежестта на хемодинамичното нарушение в интраоперативния и постоперативния период. Чрез линейна регресия се установява, че употребата на катехоламини е предиктор за високи стойности на лактата (коефициент на определение $R^2 = 0.356$, $b_1 = 5.2$, $p < 0.001$). Пиковият креатинин е показател за тежестта на остро бърбечно увреждане след хирургичната интервенция. Чрез логистична регресия се установява, че пиковият креатинин е предиктор за бърбечно-заместителна терапия (OR: 1.74 за 50 единици увеличение на креатинина, $p < 0.001$). Бърбечно-заместителна терапия се налага при 23 пациенти (19.2%) в хода на постоперативното лечение. В хода на реанимационния престой сепсис развиват 6 пациенти (5.0%). Синдром на системния възпалителен отговор (SIRS – systemic inflammatory response syndrome) е наблюдаван при 8 пациенти (6.7%). 66 от пациентите (62.9%) имат интактна постоперативна неврологична функция, при 6 (5.7%) се наблюдава ПНД (инсулт), при 22 (21%) – ВНД, проявена като

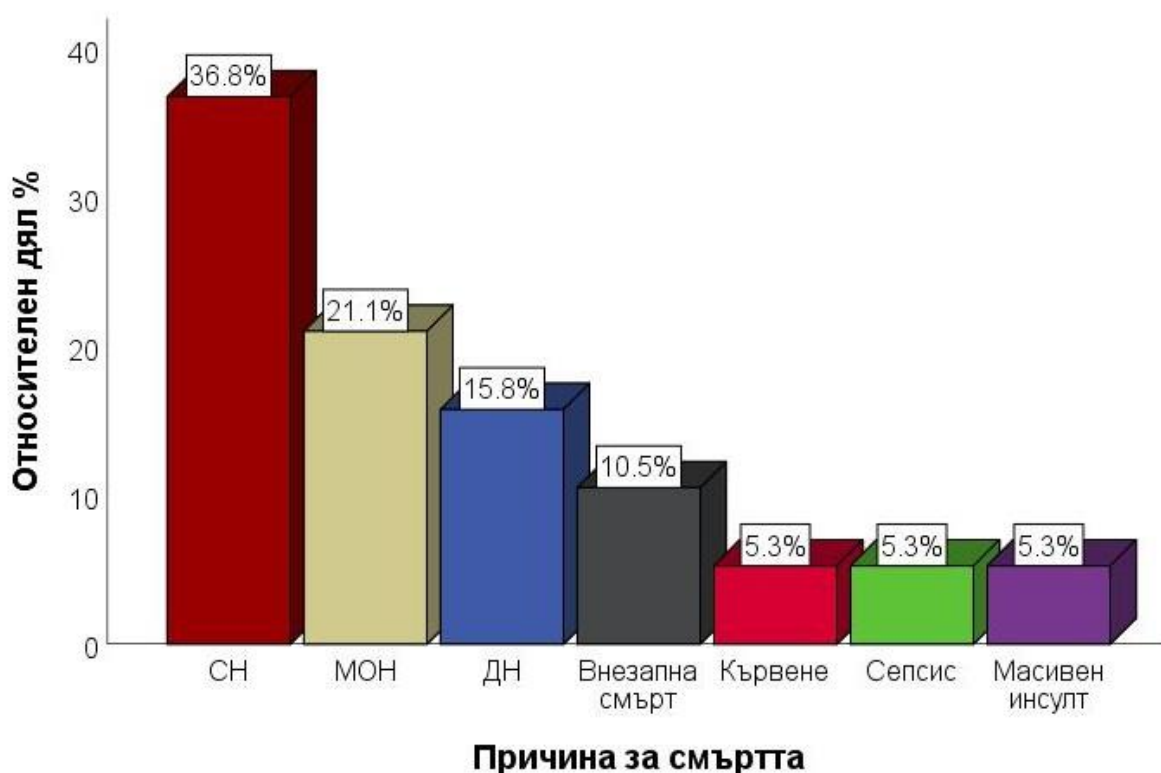
остра психоза (делир) или ТИА, при 8 пациенти (7.6%) – късно събуждане, а 3 (2.9%) остават трайно в кома (фиг. 28). Неврологичният статус не е описан при 15 пациенти - 8, които са починали през първото денонощие или интраоперативно, и 7 пациенти, за които не са открити сигурни данни.



Фиг. 28. Графика с разпределението на неврологичния резултат при пациенти с оценен постоперативен неврологичен статус (n=105).

Общата смъртност е 19 пациенти (15.8%). 8 от пациентите (6.7%) са починали до 24 час от операцията (4 интраоперативно и 4 в ранния реанимационен период). Установени са следните причини за смъртта на пациентите. 7 пациенти (36.8%) са починали вследствие на рефрактерна сърдечна недостатъчност, неподдаваща се на инотропна подкрепа и ИАБП. 3 (15.8%) от пациентите с белодробна увреда развиват прогресивна хипоксия, довела до тяхната смърт. 4 пациенти (21.1%) развиват в хода на реанимационния престой мултиорганна недостатъчност (поне три органни системи), водеща до фатален край. 2 пациенти (10.5%) са починали внезапно в стационара след възстановяване от операцията. Аутопсия не е извършена, като вероятна причина е руптура на низходящата аорта с масивен

кръвоизлив. Един пациент (5.3%) е починал от масивно кървене на фона на тежка коагулопатия. Един пациент (5.3%) загиба вследствие на Грам-отрицателен сепсис. И още един (5.3%) загиба след масивен хеморагичен инсулт (фиг. 29). Интраоперативно трима пациенти загиват поради рефрактерна сърдечна недостатъчност и един поради кървене. Останалите четири пациента, загинали до 24 постоперативен час, са развили сърдечна недостатъчност.



Фиг. 29. На графиката е показана честотата на отделните основни причини за оперативна смърт (CH – сърдечна недостатъчност, ДН – дихателна недостатъчност, MOH – мултиорганна недостатъчност).

1.4. Постоперативни резултати – сравнение.

Сравнителната оценка на вторичните и първичните постоперативните резултати е представена в табл. 6 и табл. 7, съответно.

Вторични показатели	ХЦА/CAMP	Без ХЦА/CAMP	p
	n=81	n=39	
Кръвозагуба			
24 час	450 (360-810)*	420 (280-1100)	0.792
Кръвни продукти (общо единици)	10 (7-14)	6.5 (6-10)	0.004
Еритроцитен концентрат	5 (4-7)	3 (3-6)	0.025
ПЗП	5 (3-8)	3 (3-5)	0.023
Механична вентилация (дни)	4 (1.5-7.0)	1 (0.8-5.4)	0.010
Престой в интензивно отделение (дни)	6.5 (4-11)	5 (3.1-7.4)	0.038
Престой в болница (дни)	11 (9-17)	11 (9-13)	0.827
Белодробно увреждане			
Да	12 (14.8%)	6 (15.4%)	0.935
ARDS	9 (11.1)%	2 (5.1)%	0.266
TRALI	3 (3.7)%	4 (10.3)%	
Катехоламини			
>24 часа	41 (50.6%)	19 (48.7%)	0.845
ИАБП	8 (9.9%)	2 (5.1%)	0.496
Постоперативен хемоглобин (г/Л)	100.8±11.3	106.5±13.4	0.022
Пиков лактат (ммол/Л)	7.2 (4.4-12.4)	4.7 (3.1-8.1)	0.021
Пиков креатинин (μмол/Л)	199 (135-366)	151 (118-223)	0.036
Бъбречно-заместваща терапия	14 (20.9%)	8 (22.2%)	0.876
SIRS	5 (7.5%)	3 (8.3%)	0.875
Сепсис	6 (9%)	0 (0%)	0.089

Табл. 6. Сравнителен анализ на вторични постоперативни показатели между двете групи.

*медиана, в скоби – интерквартилен размах.

Първични показатели	ХЦА/САМП n=81	Без ХЦА/САМП n=39	p
Неврологичен изход			
<i>интактен</i>	41 (59.4%)	25 (69.4%)	
<i>инсулт</i>	4 (5.8%)	2 (5.6%)	
<i>делир/ТИА</i>	16 (23.2%)	6 (16.7%)	0.915
<i>късно събудване</i>	6 (8.7%)	2 (5.6%)	
<i>кома</i>	2 (2.9%)	1 (2.8%)	
ПНД	6 (8.7%)	3 (8.3%)	1.0
ВНД	22 (31.9%)	8 (22.2%)	0.298
Оперативна смъртност (общо)	14 (17.3%)	5 (12.8%)	0.53
<i>24 часа</i>	7 (8.6%)	1 (2.6%)	0.158

Табл. 7. Сравнителен анализ на първичните постоперативни показатели между двете групи.

2. Анализ на рискови фактори за постоперативно неврологично увреждане.

2.1. Сравнителен анализ между пациентите с и без постоперативно неврологично увреждане.

Пациентите с постоперативно неврологично увреждане са клинично разпределени в две основни категории – ПНД и ВНД, и две подкатегории – късно възвръщане на съзнание след анестезия (вид ВНД) и кома (най-тежката форма на ПНД).

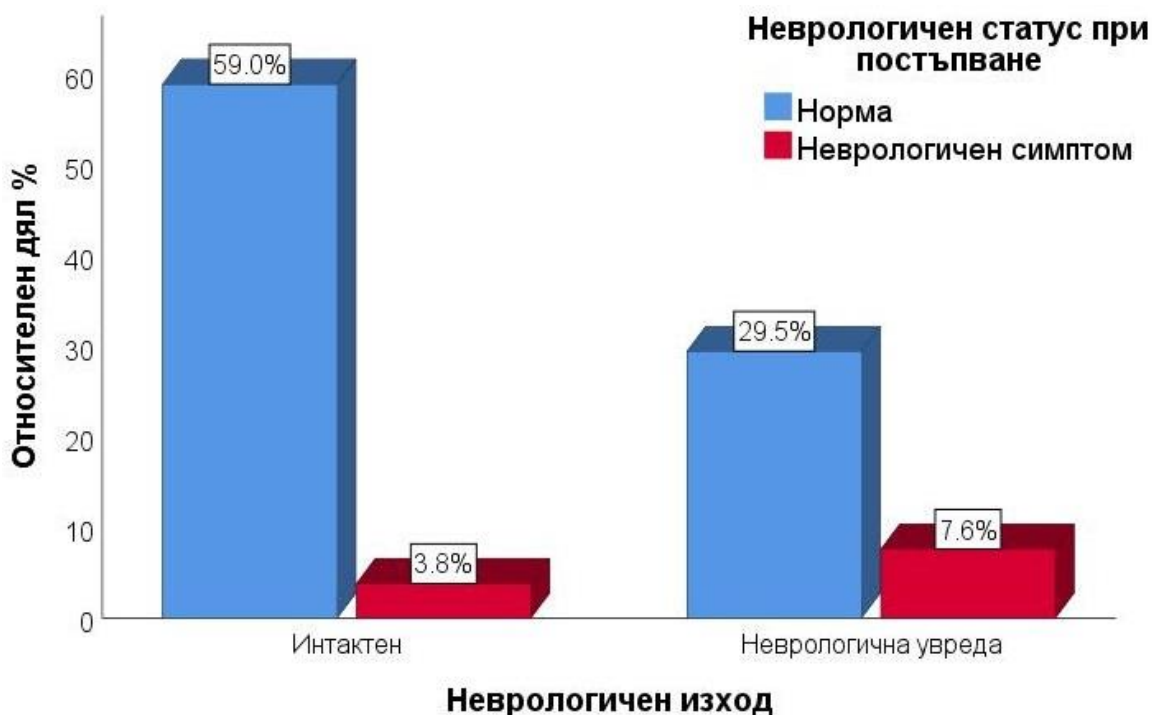
При сравнителния анализ и статистическото определяне на предикторите на неврологичния изход пациентите са обобщени в две групи – с интактен постоперативен неврологичен статус (n = 66) и с проява на нови неврологични симптоми - ПНД и ТНД (n = 39).

Ключов предоперативен параметър е неврологичното състояние на пациентите при поставянето на диагнозата ОДА-А. В табл. 8 пациентите са разпределени в четири групи според пред- и следоперативното им неврологично състояние.

Предоперативен статус	Постоперативен резултат		Общо
	Интактен	Симптоматичен	
Интактен	62 (66.7%)*	31 (33.3%)	93 (100%)
Симптоматичен	4 (33.3%)	8 (66.7%)	12 (100%)
Общо	66 (100%)	39 (100%)	105

Табл. 8. Взаимносвързаност между предоперативния неврологичен статус и постоперативния неврологичен резултат. * Процентът е дял в подгрупата Предоперативен статус.

Тестът на Фишер за взаимносвързаност между двете величини е сигнификантен ($p=0.028$). Това показва, че неврологичният изход и предоперативното неврологично състояние са зависими една от друга величини. На фиг. 30 нагледно се представя, че пациентите с постоперативна неврологична увреда имат значително по-често предоперативни неврологични симптоми.



Фиг. 30. Стълбчеста графика на неврологичния изход според предоперативния неврологичен статус на пациентите.

В сравнителния анализ са включени предоперативни и интраоперативни променливи, тъй като неврологичният резултат зависи от състоянието преди операцията и от събитията по време на оперативното лечение (табл. 9).

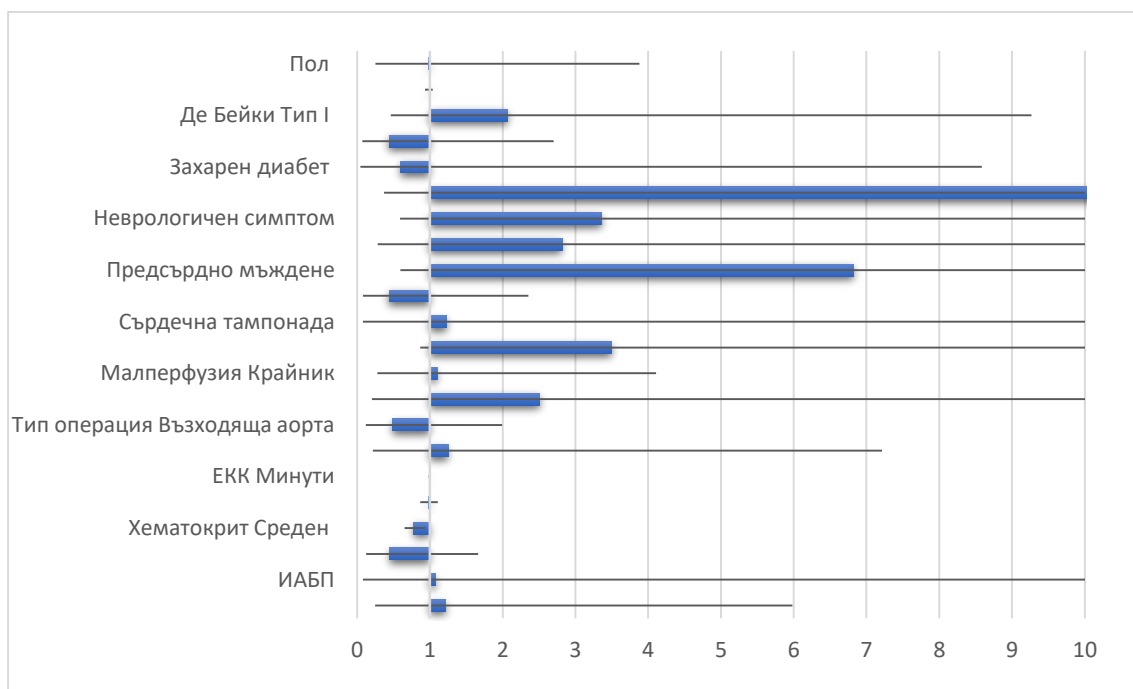
Показател	Интактен статус (n=66)	Неврологична увреда (n=39)	p
Пол (мъже/жени)	74.2%/25.8%	71.8%/28.2%	0.784
Възраст	57.7±12.0	60.5±11.9	0.252
Хемоглобин			
<i>Предоперативен</i> (г/л)	135.0±17.0	121.7±20.1	<0.001
Де Бейки тип 1	47 (71.2%)	32 (82.1%)	0.214
Артериална хипертония	61 (92.4%)	36 (92.3%)	1.0
Захарен диабет	4 (6.1%)	3 (7.7%)	0.709
ИТМ (кг.м ⁻²)	28.9±5.9	27.5±4.2	0.156
МСБ	1 (1.5%)	4 (10.3%)	0.062
Предсърно мъждене	2 (3.0%)	4 (10.3%)	0.192
Нестабилна хемодинамика	14 (21.2%)	9 (23.1%)	0.823
ОБУ	16 (24.2%)	21 (58.3%)	0.002
Малперфузия на крайник	14 (21.2%)	13 (33.3%)	0.170
Мезентериална малперфузия	2 (3.0%)	4 (10.3%)	0.192
Тампонада	2 (3.0%)	6 (15.4%)	0.050
Тип операция*	22 (33.3%)	14 (35.9%)	0.789
Стероид + барбитурат	6 (9.1%)	8 (20.5%)	0.096
ЕКК (минути)	158.5 (127.5-193.3)**	146.5 (125.0-168.5)	0.424
Перфузионно налягане (mmHg)	64.6±4.7	62.9±4.6	0.090
Среден хематокрит (%)	25.1±3.7	22.7±3.1	0.001
Средна кръвна захар (ммол/л)	12.5±3.1	11.1±2.2	0.091

Табл. 9. Сравнителен анализ на характеристиките между пациентите без и с постоперативно неврологично увреждане. *Операция, различна от изолирано протезиране на възходящата аорта; **медиана, в скоби – интерквартилен размах.

2.2. Определяне на предикторите за постоперативно неврологично увреждане.

За да се избегне максимално явлението замъгляване предикторите на неблагоприятни постоперативни събития (постоперативно неврологично увреждане) са изследвани чрез мултивариабилна логистична регресия. Изчислява се отношение на вероятностите (odd ratio) за всяка променлива с 95% доверителен интервал, както и нивото на сигнификантност p . При стойност на $p < 0.05$ влиянието на съответния предиктор върху постоперативното неврологично увреждане се приема за значимо в популацията, от която е настоящата извадка пациенти с ОДА-А.

В първоначалния регресионен модел са включени предоперативни и интраоперативни променливи, които имат вероятно отношение към постоперативния неврологичен резултат (фиг. 31 и табл. 10).



Фиг. 31. „Forest plot” графика, демонстрираща индивидуалното значение на различни предполагаеми рискови фактори върху неврологичния резултат. Доверителните интервали, които прекосяват стойността 1, показват несигнификантен резултат.

Параметър	OR	95% ДИ	p
Пол	0.98	0.25-3.89	0.982
Възраст	0.99	0.93-1.04	0.579
Де Бейки Тип I	2.07	0.46-2.97	0.341
Артериална хипертония	0.44	0.07-2.70	0.373
Захарен диабет	0.60	0.04-8.59	0.710
МСБ	10.3	0.37-287.5	0.169
Неврологичен симптом	3.36	0.59-19.1	0.172
ИБС	2.82	0.28-28.1	0.378
Предсърдно мъждене	6.82	0.6-77.9	0.123
Хемодинамика <i>Нестабилна</i>	0.44	0.08-2.4	0.336
Сърдечна тампонада	1.23	0.08-18.7	0.881
ОБУ	3.5	0.87-14.2	0.079
Малперфузия <i>Крайник</i>	1.1	0.28-4.1	0.923
Малперфузия <i>Мезентериална</i>	2.51	0.20-30.9	0.473
Тип операция <i>Възходяща аорта</i>	0.49	0.12-2.0	0.316
Стероид + барбитурат	1.25	0.22-7.2	0.804
ЕКК Минути	0.996	0.981-1.011	0.600
Перфузионно налягане	0.982	0.869-1.109	0.769
Хематокрит <i>Среден</i>	0.781	0.650-0.938	0.008
Катехоламини	0.45	0.12-1.7	0.233
ИАБП	1.08	0.08-15.0	0.952
Сепсис/SIRS	1.22	0.25-6.0	0.808

Табл. 10. Първоначален регресионен модел, включващ предоперативни и интраоперативни величини с вероятно влияние върху неврологичния резултат.

След извършване на регресия по метода на право елиминиране (forward elimination) се достига до два независими предиктора за неврологично увреждане. Това са предоперативното *остро бъбречно увреждане* (OR: 4.3, 95% CI: 1.7 - 11.0, $p = 0.003$) и

средно поддържаната стойност на *интраоперативния хематокрит* (OR: 0.79, 95% CI: 0.69 – 0.91, $p = 0.001$).

Тестът за съгласуваност *Hosmer-Lemeshow* във финалния етап на регресионния модел е несигнификантен ($p = 0.778$). Коефициентът на определение R^2 е равен на 0.252, което показва добра предиктивна стойност на модела.

По отношение на развитието на ПНД (инсулт, кома) се откриват три независими предиктора. Това са *женски пол* (OR: 11.1, 95% CI: 1.4– 87.7, $p = 0.023$), *исхемична болест на сърцето* (OR: 22, 95% CI: 2 – 238, $p = 0.011$), *предоперативна мезентериална малперфузия* (OR: 24, 95% CI: 2 – 248, $p = 0.008$). Предоперативното остро бъбречно увреждане почти достига статистическа значимост с $p=0.064$.

По отношение на развитието на ВНД се открива един независим предиктор - средно поддържаната стойност на *интраоперативния хематокрит* (OR: 0.78, 95% CI: 0.66 – 0.91, $p = 0.002$).

3. Анализ на рискови фактори за оперативна смърт.

3.1. Сравнителен анализ между преживелите и починалите пациенти.

В сравнителния анализ са включени предоперативни, интраоперативни и следоперативни променливи, тъй като оперативната смъртност зависи от състоянието на пациента преди процедурата, от събитията по време на процедурата и от възстановяването в отделението за интензивно лечение (табл. 11, 12 и 13).

Показатели	Оцелели	Починали	<i>p</i>
<i>Предоперативни</i>	n=101	n=19	
Пол (Мъже)	74.3% (75)	63.2% (12)	0.385
Възраст	57.3±12.5	62.3±11.0	0.026
Де Бейки тип 1	74.3% (75)	94.7% (18)	0.013
Хемоглобин			
<i>Предоперативен</i> (г/Л)	130.2±17.5	130.0±22.5	0.971
Аортопатия	30.7% (31)	10.5% (2)	0.039
Артериална хипертония	92.1% (93)	94.7% (18)	1.0
Захарен диабет	5.9% (6)	15.8% (3)	0.152
ИТМ (кг.м ⁻²)	27.6±4.9	29.1±5.8	0.146
Фракция на изтласкване (%)	57.8±6.6	57.1±6.4	0.603
МСБ <i>Инсулт</i>	5.0% (5)	10.5% (2)	0.109
Неврологичен симптом	10.9% (11)	26.3% (5)	0.040
Предсърно мъждене	6.9% (7)	10.5% (2)	0.311
ИБС	5.0% (5)	10.5% (2)	0.430
Остра миокардна исхемия	5.0% (5)	15.8% (3)	0.055
Нестабилна хемодинамика	20.8% (21)	63.2% (12)	0.001
ОБУ	29.7% (30)	57.9% (11)	0.014
Малперфузия на крайник	28.7% (29)	31.6% (6)	0.595
Мезентериална малперфузия	5.9%% (6)	31.6% (6)	0.011
Тампонада	5.9% (6)	15.8% (3)	0.152

Табл. 11. Сравнителен анализ на предоперативни характеристики между починалите и преживелите операцията пациенти.

Показатели	Оцелели	Починали	<i>p</i>
<i>Интраоперативни</i>	n=101	n=19	
Тип операция*	37.6% (38)	36.7% (7)	0.885
Реоперация	3.0% (3)	5.3% (1)	0.298
Отворен стернум/ревизия	14.9% (15)	15.8% (3)	0.855
ЕКК (минути)	148 (119-169)**	170 (143-205)	0.002
Клампаж (минути)	93.9±36.3	103.3±29.8	0.145
Перфузионно налягане (mmHg)	64.3±4.7	62.9±6.1	0.170
Среден хематокрит (%)	24.4±3.7	23.6±3.7	0.243
Средна кръвна захар (ммол/Л)	11.4±2.7	13.5±2.9	0.010
Среден лактат (ммол/Л)	3.9±2.2	5.3±2.4	0.037

Табл. 12. Сравнителен анализ на интраоперативни характеристики между починалите и преживелите операцията пациенти. *Операция, различна от изолирано протезиране на възходящата аорта. **Медиана, в скоби – интерквартилен размах.

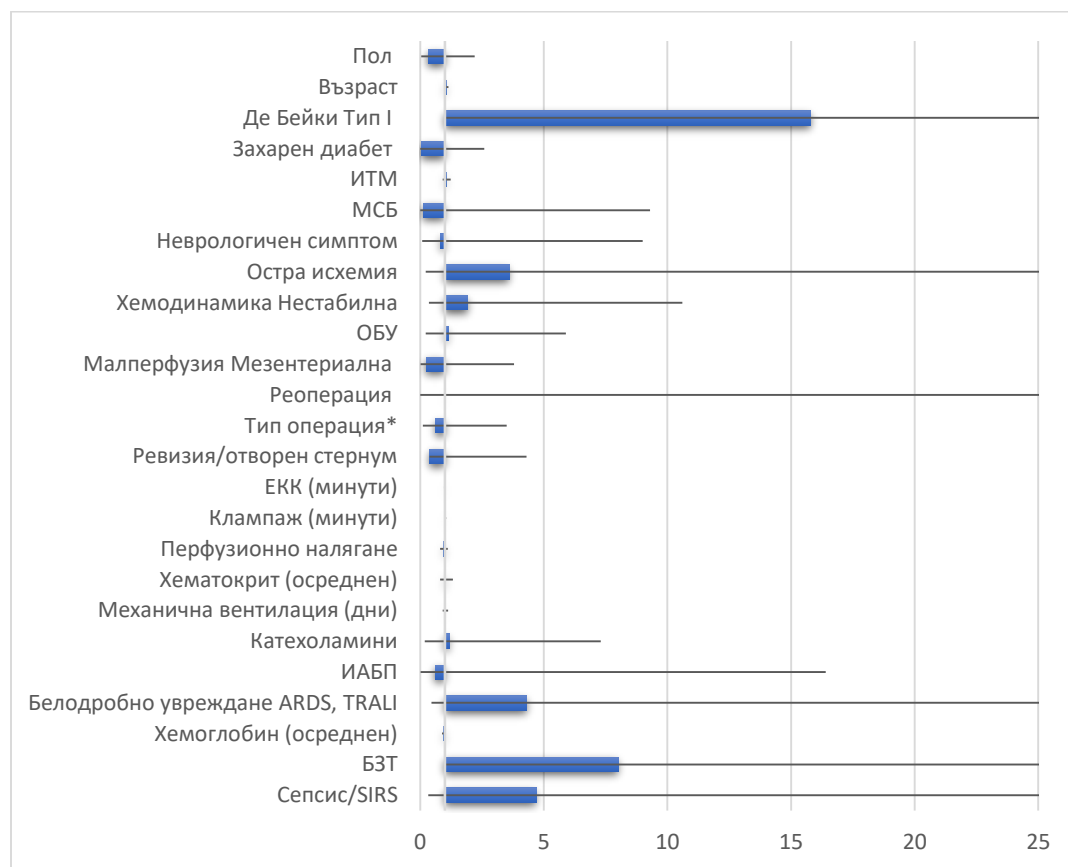
Показатели	Оцелели	Починали	<i>p</i>
<i>Постоперативни</i>	n=101	n=19	
Кръвозагуба 24 час (мл)	430 (280-760)*	490 (370-1090)	0.154
Кръвни продукти (единици)	8 (6-10)*	12.5 (8-15.5)	0.003
Механична вентилация (дни)	1.5 (0.8-4)	7.5 (4.4-16.3)	<0.0001
Катехоламини	44.6% (45)	89.5% (15)	<0.0001
ИАБП	5.0% (5)	26.3% (5)	0.013
Белодробно увреждане			
ARDS, TRALI	8.9% (9)	47.4% (9)	<0.001
Хемоглобин среден (г/Л)	105.5±10.5	97.2±13.8	0.001
БЗТ	9.9% (10)	68.4% (13)	<0.0001
Сепсис/SIRS	6.9% (7)	36.8% (7)	0.001

Табл. 13. Сравнителен анализ на следоперативни характеристики между починалите и преживелите операцията пациенти. * Медиана, в скоби – интерквартилен размах.

3.2. Определяне на предикторите за оперативна смърт.

За да се избегне максимално явлението замъгляване предикторите на неблагоприятни постоперативни събития (оперативна смърт) са изследвани чрез мултивариабилна логистична регресия. Изчислява се отношение на вероятностите (odd ratio) за всяка променлива с 95% доверителен интервал, както и нивото на сигнификантност p . При стойност на $p < 0.05$ влиянието на съответния предиктор върху оперативната смърт се приема за значимо в популацията, от която е настоящата извадка пациенти с ОДА-А.

В първоначалния регресионен модел са включени предоперативни, интраоперативни и постоперативни променливи с вероятно отношение към оперативната смъртност (фиг. 32 и табл. 14).



Фиг. 32. „Forest plot” графика, демонстрираща индивидуалното значение на различни предполагаеми рискови фактори върху оперативната смъртност.

Параметър	OR	95% ДИ	p
Пол	0.33	0.05-2.21	0.254
Възраст	1.06	0.98-1.14	0.131
Де Бейки Тип I	15.8	1-247	0.049
Захарен диабет	0.07	0.002-2.60	0.147
ИТМ	1.06	0.91-1.24	0.435
МСБ	0.12	0.001-9.3	0.336
Неврологичен симптом	0.835	0.08-9.0	0.882
Остра исхемия	3.6	0.23-55.3	0.366
Хемодинамика <i>Нестабилна</i>	1.94	0.36-10.6	0.443
ОБУ	1.13	0.22-5.9	0.888
Малперфузия <i>Мезентериална</i>	0.25	0.02-3.8	0.316
Реооперация	1.0	0.01-81	0.999
Тип операция*	0.63	0.11-3.5	0.592
Ревизия/отворен стернум	0.40	0.38-4.3	0.448
ЕКК	1.0	0.97-1.03	0.994
Клампаж	1.02	0.98-1.06	0.404
Перфузионно налягане	0.95	0.81-1.12	0.530
Хематокрит <i>Осреднен</i>	1.04	0.81-1.33	0.776
Механична вентилация	1.02	0.91-1.13	0.784
Катехоламини	1.18	0.19-7.3	0.858
ИАБП	0.60	0.02-16.4	0.764
Белодробно увреждане <i>ARDS, TRALI</i>	4.3	0.46-39.9	0.201
Хемоглобин (осреднен)	0.95	0.88-1.03	0.210
БЗТ	8.0	0.99-65.2	0.051
Сепсис/SIRS	4.7	0.33-68.5	0.253

Табл. 14. Първоначален регресионен модел, включващ различни променливи с вероятно влияние върху смъртността. *Операция, различна от изолирано протезиране на възходящата аорта. OR – odd ratio, ДИ – доверителен интервал.

След извършване на регресия по метода на право елиминиране (forward elimination) се достига до четири независими предиктора за оперативна смърт. Това са *възрастта* на пациента (OR: 1.06, 95% CI: 1.01 – 1.11, $p = 0.015$), дисекация *тип I по Де Бейки* (OR: 7.0, 95% CI: 1.3 - 38.0, $p = 0.024$), развитие на *постоперативно белодробно увреждане* (OR: 8.5, 95% CI: 1.7 – 42.4, $p = 0.009$) и необходимостта от *бъбречно-заместителна терапия* (OR: 13.0, 95% CI: 3.2 – 53.2.0, $p < 0.001$).

Тестът за съгласуваност *Hosmer-Lemeshow* във финалния етап на регресионния модел е несигнификантен ($p = 0.953$). *Коефициентът на определение R^2* е равен на 0.497, което показва добра предиктивна стойност на модела.

След анализ на пропензити скората на променливите от таблицата по-горе се установява чрез логистична регресия, че неврологичния изход (ПНД и ВНД) не е самостоятелен предиктор на оперативна смърт (OR: 0.84, 95% CI: 0.24 – 3.01, $p = 0.789$). Чрез същия метод се разкрива, че ПНД също не е предиктор на оперативната смърт, макар и резултатът да се доближава до статистическата значимост (OR: 3.4, 95% CI: 0.85 – 13.9, $p = 0.083$). ВНД не е самостоятелен предиктор на оперативната смъртност (OR: 1.5, 95% CI: 0.43 – 5.2, $p = 0.535$).

4. Оценка на ефекта на ХЦА/САМП върху неврологичната морбидност и оперативната смъртност.

4.1. Кръстосани таблици.

Първо се провежда χ^2 -тест, който дава яснота върху взаимната зависимост на двете променливи – приложение на метода ХЦА/САМП от една страна и крайният резултат – неврологична морбидност или оперативна смъртност, от друга страна (табл. 15 и 16).

ХЦА/САМП	Неврологичен резултат		Общо
	Интактен	Симптоматичен	
Да (група А)	41 (62.1%)*	28 (71.8%)	69
Не (група Б)	25 (37.9%)	11 (28.2%)	36
Общо	66 (100%)	39 (100%)	105

Табл. 15. Кръстосана таблица, показваща съвместното честотно разпределение на пациентите от двете групи според постоперативния неврологичен резултат, $p=0.313$. * процентите са дял от подгрупата неврологичен резултат.

ХЦА/САМП	Оперативна смъртност		Общо
	Оцелели	Починали	
Да (група А)	67 (66.3%)*	14 (73.7%)	81
Не (група Б)	34 (33.7%)	5 (26.3%)	39
Общо	101 (100%)	19 (100%)	120

Табл. 16. Кръстосана таблица, показваща съвместното честотно разпределение на пациентите от двете групи според оперативната смъртност, $p=0.530$. * процентите са дял от подгрупата оперативна смъртност.

4.2. Регресионен метод.

Първоначално се извършва анализ на пропензити скората по общоприета методика чрез логистична регресия. На табл. 17 са показани величините, които са въведени в модела за изчисление на пропензити скората.

Предоперативни	Интраоперативни	Постоперативни
Пол	Тип операция*	Кръвозагуба 24 час
Възраст	Реоперация	Кръвни продукти (единици)
Де Бейки <i>Тип I</i>	Ревизия/отворен стернум	Механична вентилация (дни)
Хемоглобин (г/л)	ЕКК (минути)	Катехоламини
Захарен диабет	Клампаж (минути)	ИАБП
Артериална хипертония	Перфузионно налягане (mmHg)	Белодробно увреждане (ARDS, TRALI)
ИТМ (кг.м ⁻²)	Хематокрит <i>осреднен</i> (%)	Хемоглобин <i>осреднен</i> (%)
МСБ		БЗТ
Неврологичен симптом		Сепсис/SIRS
ИБС		
Остра исхемия		
Хемодинамика <i>Нестабилна</i>		
ОБУ		
Малперфузия <i>Крайник</i>		
Малперфузия <i>Мезентериална</i>		

Табл. 17. Величини, използвани в анализа на пропензити скоря.

След регулиране чрез пропензити скоря (propensity score adjustment) се установява, че приложението на ХЦА/САМП не е предиктор за *постоперативно неврологично увреждане* (OR = 1.14, 95% CI = 0.33 – 3.9, $p = 0.833$).

След регулиране чрез пропензити скоря (propensity score adjustment) се установява, че приложението на ХЦА/САМП не е предиктор за *оперативна смърт* (OR = 1.05, 95% CI = 0.32 – 3.5, $p = 0.936$).

4.3. Сравнителен анализ на основните физиологични параметри на ХЦА/САМП по отношение на крайния изход.

Извършен е унивариабилен сравнителен анализ на осем основни величини, характеризиращи провеждането на ХЦА/САМП (табл. 18 и 19).

Параметър	Интактен неврологичен статус (n=41)	Неврологично увреждане (n=28)	<i>p</i>
САМП продължителност (минути)	27 (19-33)	26 (21-40)	0.599
САМП налягане (mmHg)	71.2±12.6	69.0±11.4	0.461
САМП дебит (мл/мин)	600 (500-800)	625 (500-800)	0.907
НФ температура (°C)	28.2 (26.2-28.6)	27.9 (26.9-28.7)	0.430
Охлаждане (минути)	60 (49-81)	55 (39-62)	0.017
Затопляне (минути)	97±23	86±22	0.046
Студена реперфузия (минути)	6 (5-9)	5 (3-8)	0.109
Крайна температура (°C)	36.7 (36.4-36.9)	36.8 (36.3-37.0)	0.315

Табл. 18. Сравнителен анализ на параметрите на САМП между пациентите без и тези с постоперативно неврологично увреждане.

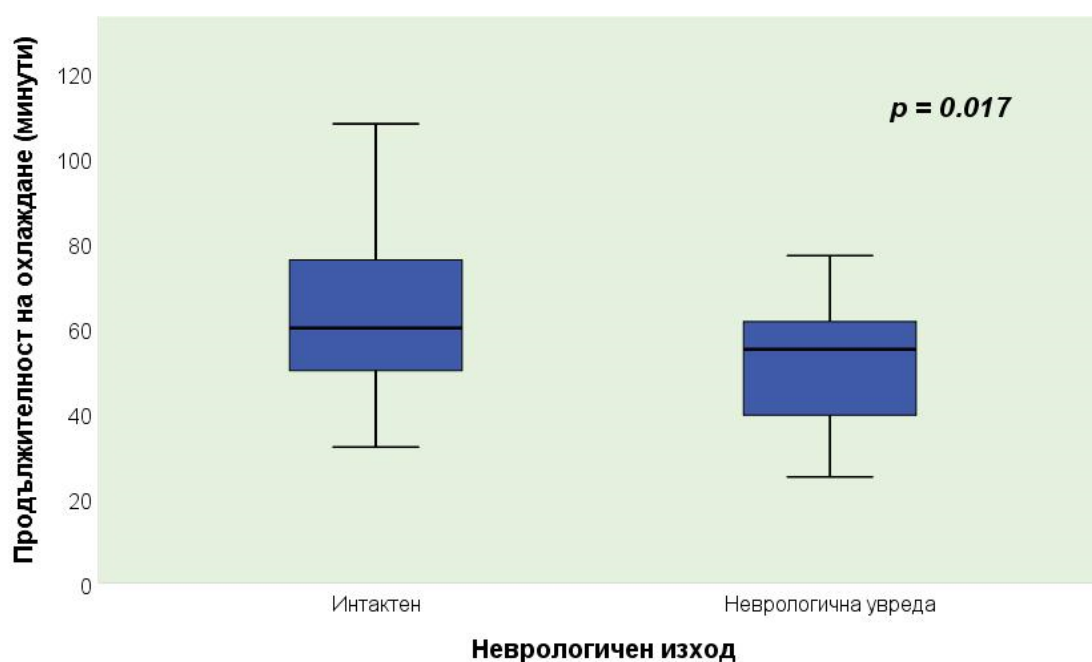
Параметър	Оцелели n=67	Починали n=14	<i>p</i>
САМП продължителност (минути)	27 (20-36)	25 (19-31)	0.416
САМП налягане (mmHg)	72.6±12.3	67.0±10.2	0.029
САМП дебит (мл/мин)	600 (500-800)	600 (500-780)	0.661
НФ температура (°C)	28.0 (25.9-28.5)	27.7 (26.9-28.6)	0.750
Охлаждане (минути)	54 (43-69)	60 (53-67)	0.098
Затопляне (минути)	90±23	100±23	0.055
Студена реперфузия (минути)	6 (5-9)	5 (2-9)	0.139
Крайна температура (°C)	36.7 (36.5-36.9)	36.6 (36.3-36.9)	0.434

Табл. 19. Сравнителен анализ на параметрите на САМП между преживелите и починалите пациенти.

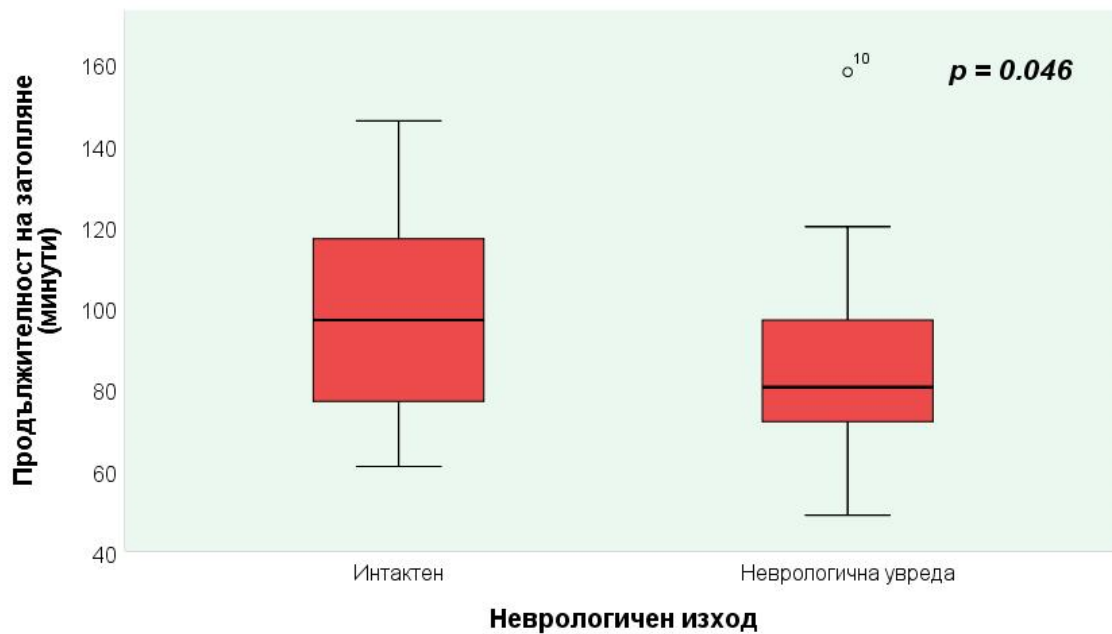
След унивариабилна бинарна логистична регресия се открива, че продължителността на охлаждане сигнификантно повлиява риска от неврологично увреждане (OR = 0.956, 95% CI

= 0.926 – 0.988, $p = 0.007$). След преобразуване на резултата се изчислява, е за всеки 10 минути скъсяване на охлаждането рискът от неврологично увреждане нараства 1.6 пъти. По същия начин продължителността на затопляне сигнификантно повлиява риска от неврологично увреждане (OR = 0.977, 95% CI = 0.957 – 0.996, $p = 0.049$). След преобразуване на резултата се изчислява, е за всеки 10 минути скъсяване на затоплянето рискът от неврологично увреждане нараства 1.3 пъти.

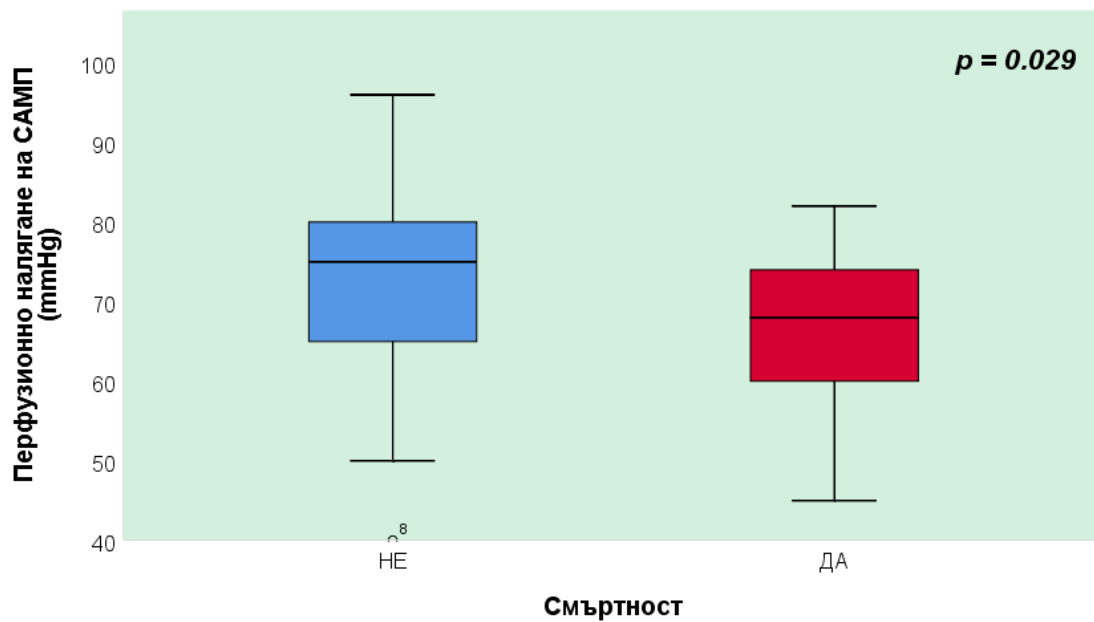
Чрез бокс-плотове са представени нагледно величините, които се различават сигнификантно (фигури 33, 34 и 35).



Фиг. 33. Сравнение на продължителността на охлаждане между пациентите без и тези с постоперативно неврологично увреждане, $p=0.017$.



Фиг. 34. Сравнение на продължителността на затопляне между пациентите без и тези с постоперативно неврологично увреждане, $p=0.046$.



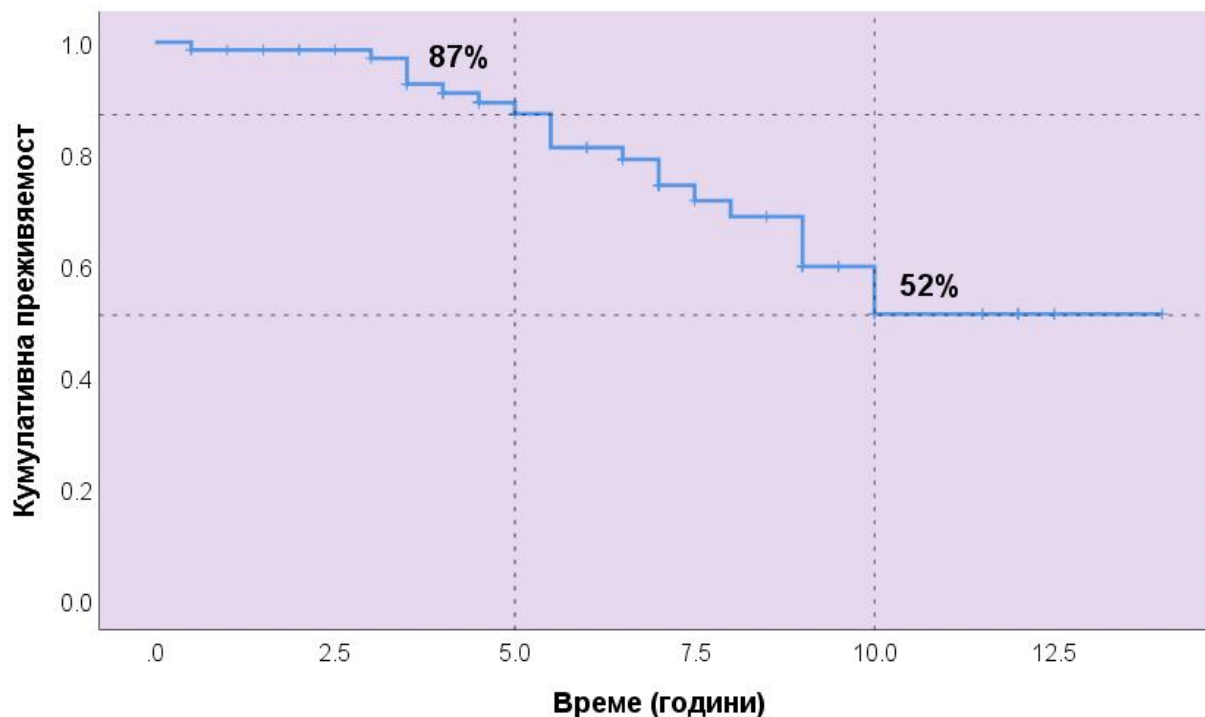
Фиг. 35. Сравнение на мозъчното перфузионно налягане между оцелелите и починалите пациенти, $p=0.029$.

5. Дългосрочна преживяемост.

Към началото на 2023 година 22 от пациентите, изписани живи след операцията за ОДА-А за периода 2010-2022 година, са починали впоследствие от различни причини. Придобита е информация за времето на смъртта на 19 от пациентите. Тримата пациенти, при които не се намериха данни за времето на смъртта, са изключени от анализа. В анализа не са включени и пациентите, починали по време на болничния престой (оперативна смъртност). Данните се въвеждат в таблици на преживяемост и анализират по метода на Каплан-Майер, като се изчислява функцията на постоперативна преживяемост на пациентите, оперирани за ОДА-А.

5.1. Дългосрочна преживяемост на цялата група.

Средната постоперативна преживяемост на пациентите е 10.5 години (S.E. = 06, 95% CI – 9.4 – 11.7 години). Прогнозираната 5-годишна преживяемост е 87%, докато 10-годишната преживяемост е 52% (фиг. 36).

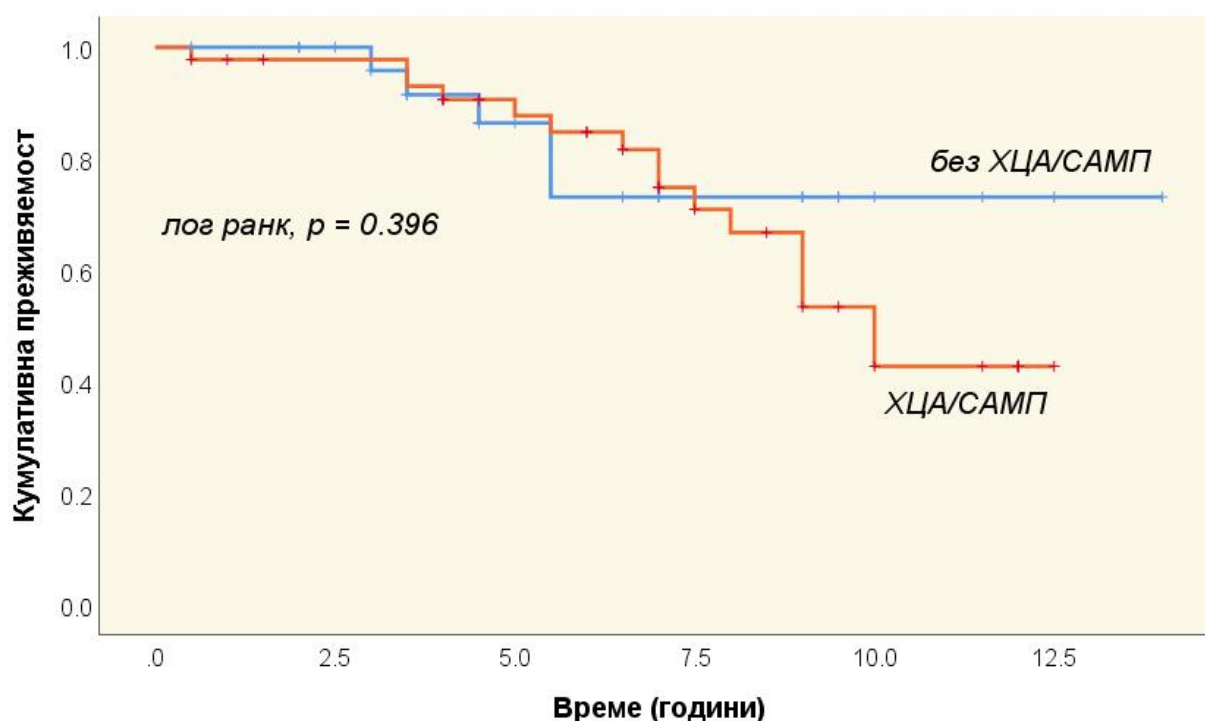


Фиг. 36. Крива на преживяемост за цялата група.

5.2. Сравнителен анализ на дългосрочната преживяемост на групи пациенти.

5.2.1. Според приложението на ХЦА/САМП (групи А и Б).

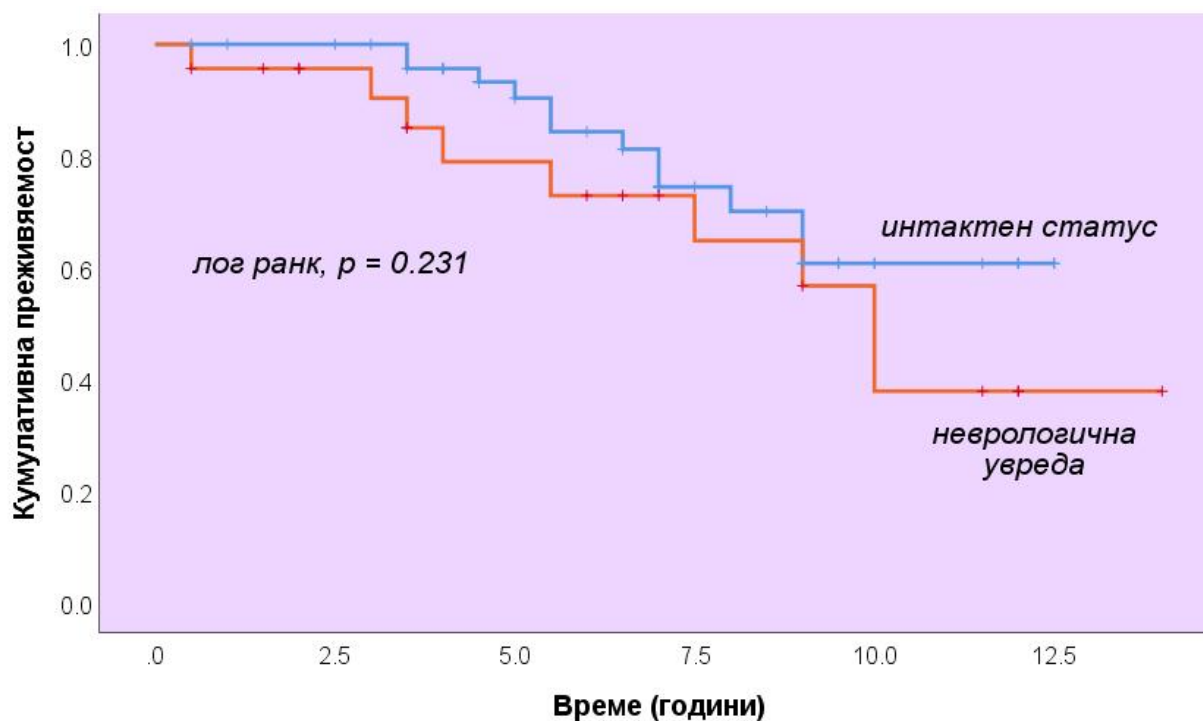
Тестът на Мантел-Кокс (лог ранк тест) за разликата в дългосрочната преживяемостта на двете групи (приложението на ХЦА/САМП) е несигнификантен ($p = 0.396$). Средната постоперативна преживяемост на пациентите от група А е 9.5 години (S.E. = 0.6, 95% CI – 8.4–10.6 години). Средната постоперативна преживяемост на пациентите от група Б е 11.5 години (S.E. = 1.0, 95% CI – 9.5–13.4 години) (фиг. 37).



Фиг. 37. Криви на преживяемост на група А и група Б.

5.2.2. Според развитието на постоперативно неврологично увреждане.

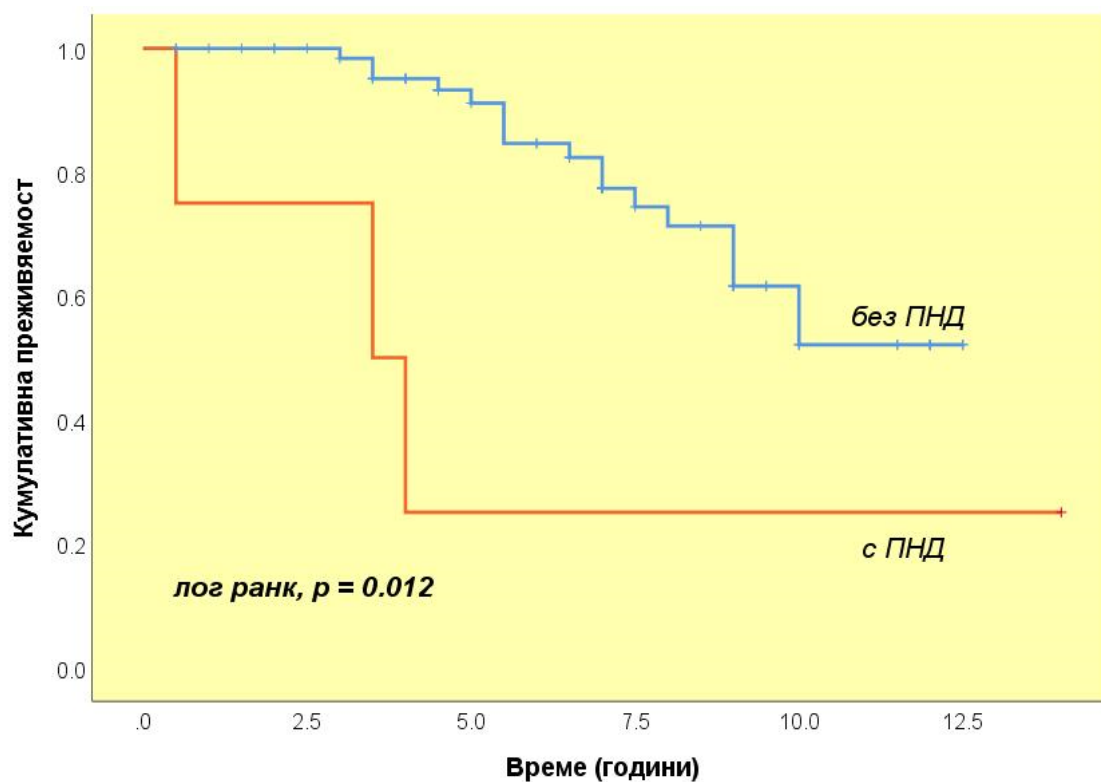
Чрез лог ранк тест се изчислява разликата във функцията на преживяемост на пациентите с и без постоперативно неврологично увреждане, и в частност – ПНД и ВНД (фиг. 38).



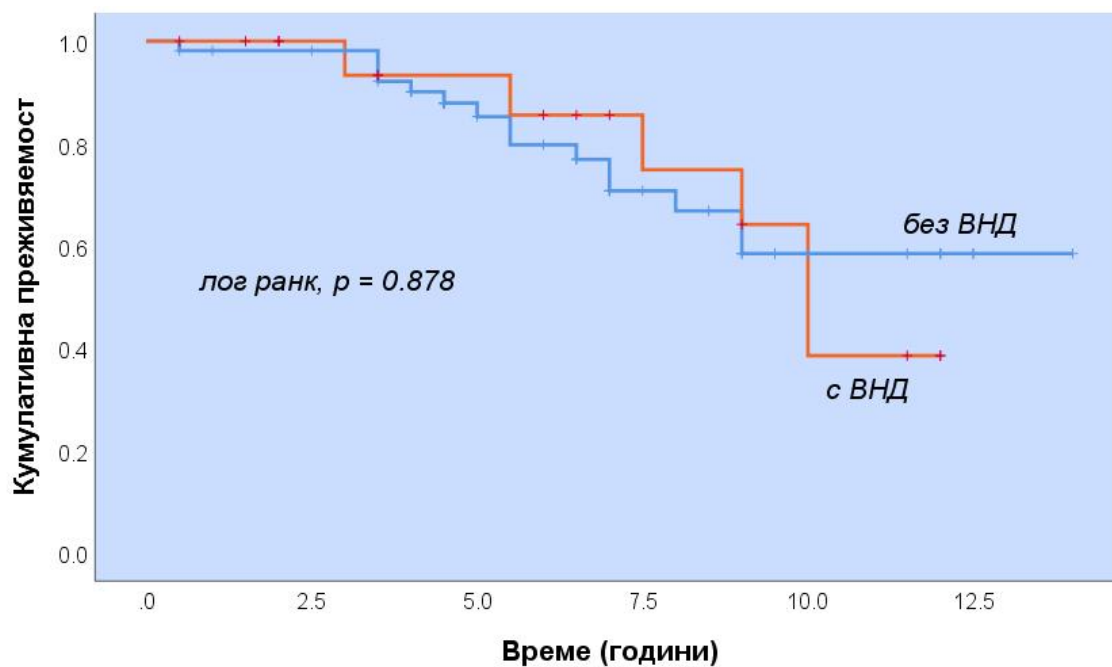
Фиг. 38. Преживяемост на пациентите с и без постоперативно неврологично увреждане ($p=0.231$).

От кривата се вижда тенденция към по-ниска дългосрочна преживяемост на пациентите с постоперативно неврологично увреждане, макар и да не се достига статистическа значимост.

Преживяемостта на пациентите, развили постоперативна ПНД, е значително по-ниска (фиг.39). Не съществува разлика в дългосрочната преживяемост на пациентите с и без постоперативна ВНД (фиг. 40).



Фиг. 39. Преживяемост на пациентите с и без постоперативна перманентна неврологична дисфункция (ПНД) ($p=0.012$).



Фиг. 40. Преживяемост на пациентите с и без постоперативна ВНД ($p=0.878$).

5.3. Предикторна стойност на ХЦА/САМП и неврологичното увреждане върху дългосрочната преживяемост.

Чрез Кокс-регресия след регулиране чрез пропензити скората на предоперативни, интраоперативни и постоперативни фактори се установява, че ХЦА/САМП няма предикторен ефект върху дългосрочната преживяемост (OR: 1.05, 95% CI: 0.24 – 4.7, $p = 0.949$). Развитието на ПНД има сигнификантен негативен ефект върху дългосрочната преживяемост (OR: 4.1, 95% CI: 1.2 – 14.2, $p = 0.026$). Развитието на ВНД не е предиктор на дългосрочната преживяемост (OR: 1.1, 95% CI: 0.25 – 4.8, $p = 0.897$).

VI. ОБСЪЖДАНЕ.

Аортата е най-голямата артерия в човешкото тяло, която извежда оксигенираната кръв от сърцето и я насочва към всички органи. За един човешки живот аортата транспортира около 200 милиона литра кръв под циклично променливо налягане. Механичното натоварване в съчетание с вродени или придобити състояния предизвиква остри и хронични болестни промени. Острият аортен синдром е спектър от остро настъпили нарушения в интегритета на аортната стена, които често изискват спешна хирургична намеса [12]. Пациентите с ОДА-А се представят в широк обхват от предоперативни клинични състояния, с различна анатомична находка и усложнения на заболяването. ОДА-А е състояние, свързано с над 30% честота на органна малперфузия [37], [38]. От друга страна оперативното лечение на ОДА-А изисква агресивно вмешателство в структурата и физиологията на човешкото тяло, което има свой висок потенциал от усложнения. Честотата на неврологичните увреждания обхваща широки граници от 5 до близо 40 % в различните проучвания [82], [84]. Неврологичната морбидност увеличава болничния престой, разходите за лечение, оперативната смъртност, нуждата от продължителна постоперативна рехабилитация и влошава качеството на живот и дългосрочната преживяемост [86], [87]. Оперативната смъртност след хирургия на ОДА-А е по-висока от средната за кардиохирургични интервенции и понастоящем е около и под 20% с тенденция за понижаване през последните години [8], [44].

Както миокардната протекция е задължителен елемент на всяка отворена сърдечна операция, така и церебралната протекция е задължителна при хирургия на ОДА-А.

Церебралната протекция е комплексен метод, който включва мониторинг на главния мозък, температурен контрол, фармакологично повлияване, контрол на алкално-киселинното състояние и хематокрита, както и различни варианти на мозъчна перфузия със стриктен контрол на перфузионните параметри. Не съществува консенсус между отделните сърдечни хирурзи по отношение на оптималната стратегия за церебрална протекция. Всеки аортен център придобива собствен подход за церебрална протекция. Докладват се добри резултати с изолирания ХЦА [454], РМП [461], с унилатералната САМП [495], с билатералната САМП [167], с дълбоката хипотермия [438], с умерената хипотермия [426], с леката хипотермия [61]. Ето защо не съществува и утвърдена препоръка за поведение по отношение на церебралната протекция. Това затруднява и сравнителния анализ на постоперативните резултати при отделните методи и между отделните центрове. Единственото утвърдено становище е, че добавъчната мозъчна перфузия подобрява неврологичния резултат в сравнение с изолирания ХЦА [461], [463].

Съществуват две техники за извършване на дисталната анастомоза на протезата при хирургия на ОДА-А - отворена и затворена анастомоза [506]. При подходящи анатомични условия дисталната анастомоза се извършва на „клампирана аорта“ – затворена анастомоза, при продължаваща системна перфузия, както при стандартна сърдечна операция. При широко разкъсване на интима-медия, фражилна аортна стена, или наличие на ентри в аортната дъга дисталната анастомоза се извършва на „отворена аорта“ – отворена анастомоза. Техниката позволява отлична визуализация, инспекция и корекция на лезии в аортната дъга, идеално приближаване на слоевете на аортата, както и по-висока честота на тромбозиране на фалшивия лумен [506]. Техниката изисква циркулаторен арест и се съчетава с телесна хипотермия и мозъчна перфузия. Съществува консенсус за отворената дистална анастомоза като предпочитана техника при хирургия на торакалната аорта [507].

Настоящото проучване изследва постоперативните резултати на хирургичното лечение на ОДА-А, като се акцентира върху неврологичната морбидност и смъртността. Сравнени са резултатите на две групи пациенти – **група А** – отворена анастомоза с ХЦА/САМП и **група Б** – затворена анастомоза без ХЦА/САМП. Хипотермичният циркулаторен арест е свързан с редица постоперативни усложнения, включително неврологични, както и с повишена смъртност [441], [442], [450], [452]. От друга страна добавянето на селективна мозъчна

перфузия позволява циркулаторен арест при лека и умерена хипотермия [423] и подобрява постоперативните резултати в сравнение с изолария ХЦА [408]. Сравнявайки двете групи пациенти, проучването цели да докаже или отхвърли безопасността на ХЦА/САМП като метод, позволяващ извършване на отворена дистална анастомоза.

1. Средногодишна честота на ОДА-А за периода на изследването.

Средногодишният брой на операциите по повод ОДА-А в клиниката по кардиохирургия за периода 2010-2022 е 9.2. Прави впечатление значително по-ниският брой на ОДА-А през последните две години от периода. Това вероятно се дължи на пандемията от Covid-19 и свързаното с това преразпределение на здравните услуги. През първата фаза на Covid-пандемията в спешните отделения в Англия се наблюдава около 35% спад в посещенията на пациенти с предполагаемо сърдечно заболяване и с 18% увеличение на сърдечната смъртност [508]. Средногодишният брой на операциите за ОДА-А определя нивото на експертиза на сърдечния център. Центровете с голям обем и експертиза извършват поне 11 операции за ОДА-А годишно, докато центровете с малък обем извършват 3 или по-малко операции годишно [509]. Центровете с голям обем на хирургия на ОДА-А имат по-ниска смъртност и по-ниска честота на неврологични усложнения [44][510]. Според тези критерии клиниката по кардиохирургия в болница Св. Анна е център със среден към голям обем по отношение на ОДА-А. В тази връзка оперативната смъртност от 15.8%, честотата на неврологични усложнения от 32.5% и в частност на ПНД от 7.5% съответстват добре на данните от литературата [509], [510].

2. Анализ на демографските и предоперативните данни.

2.1. Обобщителен анализ и съпоставяне с друга група.

Проучването включва последователна серия от пациенти от една и съща географска област – територията на република България. Това осигурява консистентност на извадката от изследваната популация. Демографските характеристики и честотата на специфичните за болестта симптоми и клинични прояви са сравнени с други кохорти от пациенти с ОДА-А. Сравнението не открива съществени различия по отношение на повечето параметри (табл. 20) [9].

Параметър	Настояща група		Група от IRAD
Възраст	59±12		61.5±14.6
Мъже	72.5%		67%
Артериална хипертония	92.5%		74.4%
Захарен диабет	7.5%		7.7%
Синдром на Марфан	3.3%		4.5%
Реоперация	3.3%		14.2%
Хемодинамика			
<i>Хипертензия</i>	48.3%		36%
<i>Хипотензия</i>	20.0%		25%
<i>Шок</i>	6.7%		15%
Перикардна тампонада	7.5%		18%
Бъбречна недостатъчност			
<i>Неолигурична</i>	21.7%		18%
<i>Олигурична</i>	12.5%		
Мезентериална малперфузия	10%		3.7%
Малперфузия на крайник	29.2%		9.7% (исхемия)
Мозъчно увреждане			
<i>Хемипареза</i>	3.3%	9.1%	10%
<i>Ступор</i>	3.3%		
<i>Делир</i>	2.5%		
<i>Синкоп</i>		4.2%	19%

Табл. 20. Сравнение между предоперативните данни в настоящата група и групата на IRAD. С удебелен шрифт са показани вероятните значими различия между двете групи.

Настоящата група пациенти се презентира с повече малперфузионни симптоми – бъбречна недостатъчност, висцерална исхемия и малперфузия на крайник. Причината за този феномен вероятно се дължи на хистологични особености на аортната стена в изучаваната популация, определящи тежестта на разкъсване по хода на аортата, водещо до по-честа компресия на страничните клонове.

2.2. Сравнителен анализ между група А и група Б.

Сравнителният анализ между група А и група Б показва несъществени различия между тях по отношение на предоперативните характеристики. Наблюдава се разлика в предоперативния хемоглобин (128 срещу 135 г/Л), която макар и не е голяма, е статистически значима ($p=0.049$). В група А пациентите с ОДА тип I са значително повече, докато в група Б преобладават пациентите с ОДА тип II. Това определя хирургичното поведение, като при тип I дисекция по-често се налага отворена анастомоза с ХЦА/САМП. В група Б има сигнификантно повече пациенти с несиндромна аортопатия и със синдром на Марфан. В група А се наблюдава по-голям дял на пациенти с остро бъбречно увреждане, което се асоциира и с по-високата честота на тип I дисекция със засягане на коремната аорта. В останалите предоперативни характеристики не се наблюдават сигнификантни различия.

3. Анализ на интраоперативните данни.

3.1. Обобщителен анализ и съпоставяне с друга група.

Интраоперативните данни на настоящата група са сравнени с група от пациенти, оперирани по повод ОДА-А, изведени от регистъра на STS (Society of Thoracic Surgeons), период юли 2011 – септември 2012 (табл. 21) [44].

Сравнителният анализ между настоящата група и групата от регистъра на STS разкрива две основни различия – в техниката на артериално канюлиране и метода за мозъчна протекция. В клиниката по кардиохирургия на УМБАЛ „Св. Анна“ директното канюлиране на аортата е предпочитан метод, като само в два случая се е наложило феморално артериално канюлиране поради наличие на широко ентри в аортната дъга. В Северна Америка все още се прилага феморално канюлиране и все по-разпространена е канюлацията на артерия субклавия. В настоящата група пациенти мозъчната протекция се извършва изключително чрез ХЦА/САМП. Изолиран циркулаторен арест и РМП не са прилагани. От данните на STS значителен дял от операциите за ОДА-А все още включват РМП и изолиран ХЦА. На това вероятно се дължи и значително по-ниската температура, при която се извършва ХЦА.

Параметър	Настояща група	Група от STS
Процедура		
<i>Протеза аорта + ресуспензия комисури</i>	73.3%	54%
<i>David/Yacoub</i>	0%	2.3%/0.3%
<i>Bentall-de Bono</i>	19.2%	24.6%
<i>Wheat</i>	7.5%	13.1%
Байпас графт	5.8%	14.3%
Интервенция митрална клапа	1.7%	1.4%
Артериално канюлиране		
<i>Аорта</i>	98.3%	29.1%
<i>Феморална артерия</i>	1.7%	45.9%
<i>Артерия субклавия</i>	0%	31.0%
ЕКК		
Перфузионно време	161±50	195±80
Клампаж	96±33	113±58
Най-ниска Т°С на ХЦА	29.2±2.7	21.4±5.4
Най-нисък хематокрит %	20.7±4.2	23.0±4.8
ХЦА		
<i>Без ХЦА</i>	32.5%	21.3%
ХЦА без мозъчна перфузия	0%	31.3%
САМП	67.5%	23.8%
РМП	0%	19.7%
САМП+РМП	0%	3.0%
САМП продължителност	28±13 мин (медиана 26, икр 19.0-33.0)	34±21 мин

Табл. 21. Сравнение между интраоперативните резултати в настоящата група и групата на STS. С удебелен шрифт са показани вероятните значими различия между двете групи.

В групата на STS най-ниският интраоперативен хематокрит е по-висок от настоящата група (23.0 срещу 20.7%). Според едно проучване най-ниският безопасен хематокрит по време на

КПБ е 22% [140]. Sakamoto и сътр. доказват, че по-ниският хематокрит (20%) е предиктор за по-тежко мозъчно увреждане след ХЦА [344].

95.8% от пациентите получават кортикостероид като фармакологична протекция за главния мозък и превенция на постоперативен SIRS. Едва 4.2% получават единствено барбитурат (тиопентал) за фармакологичен протектор. Съществуват доказателства, че приложението на кортикостероиди преди ХЦА подобрява неврологичния изход [267]. Ето защо фармакологичната протекция с кортикостероид е задължителен суплемент към ХЦА и мозъчната перфузия.

Продължителността на ЕКК и миокардната исхемия са сравними с данните, изнесени са групата на STS. Перфузионното налягане по време на ЕКК (64 ± 5 mmHg) и нивата на поддържания хематокрит (24.1 ± 3.7 процента) съответстват на препоръките за кардиопулмонален байпас [511]. Средната най-ниска ректална температура е $30.6 \pm 2.6^\circ\text{C}$, която съответства на умерена към лека хипотермия според приетия консенсус [335]. Наблюдаваната хипергликемия (средни нива на кръвната захар 12.3 ± 3.0 ммол/Л) се дължи на периферната инсулинова резистентност, която се развива от хипотермията и хирургичния стрес и трудно се поддава на контрол дори с високи дози инсулин [512]. Оперативната смъртност нараства трикратно при пикови стойности на кръвната захар по време на ЕКК над 20 ммол/Л [512]. В настоящата група общо има 14 пациенти с пикова кръвна захар по време на ЕКК над 20 ммол/Л, като смъртността при тях е изключително висока – 71.4% или над 4 пъти повече от средната смъртност. Освен доказаните ефекти върху неутрофилната функция, ендотела и кръвно-мозъчната бариера, хипергликемията може да бъде сурогатен маркер за тежестта на хирургичния стрес, който е свързан със смъртността [512]. Интраоперативната хипергликемия при недиабетици влошава постоперативните неврокогнитивни резултати [513].

Продължителността на САМП добре съответства на публикуваните данни за други големи групи пациенти с ОДА-А (28 ± 13 мин. срещу 34 ± 21 мин. за STS). Продължителността на САМП в настоящата група е на практика същата като тази на ХЦА – медиана 26 срещу 27 минути. Малката разлика се дължи на необходимостта от половин до една минута след спиране на системната перфузия за канюлиране на брахиоцефалните съдове и стартиране на ефективна билатерална мозъчна перфузия. Въпреки хипотермията и понижения мозъчен

метаболизъм средното перфузионно налягане по време на САМП се поддържа във физиологични граници от 70 ± 12 mmHg. Тези стойности съответстват на горния диапазон на препоръките за перфузионното налягане [160], [420]. В повечето случаи това налягане се постига с дебит на перфузата от 8-10 мл/кг/мин. По такъв начин медианният дебит на САМП за група А е 600 мл/мин. Перфузионният дебит от 8-10 мл/кг/мин е оптимален, тъй като по-високи стойности увеличават интракраниалното налягане и влошават неврологичния резултат [200], [401]. В четири случая за постигане на таргетното налягане се е наложило увеличение на дебита до над 1.5 Л/мин, което вероятно се дължи на значително отклонение на кръвотока по колатерални пътища – през Вилизиевия кръг по вертебро-базиларната система към лявата артерия субклавия и предната спинална артерия. Температурата на мозъчния перфузат съответства на температурата на корпоралния арест. Литераурните данни за подходящата температура на САМП са твърде разнородни. Ето защо нашата практика е мозъкът да се перфузира с температурата на корпоралния арест, което избягва допълнително охлаждане или загряване на перфузата и също така развитието на температурен градиент между мозъка и останалата част на тялото.

Студена (изотермична) реперфузия след ХЦА/САМП е задължителен компонент. Тя представлява реперфузия на тялото с температура на перфузата, равна на температурата на циркулаторния арест. Този подход намалява оксидативния стрес в началните етапи на реперфузията, спомага за очистването на токсичните метаболити, намалява интракраниалното налягане и подобрява мозъчния кръвоток [338]. Студена реперфузия с продължителност 10 минути подобрява неврологичните резултати след ХЦА с или без мозъчна перфузия [339]. Медианната продължителност на студената реперфузия е 6 минути (икр от 4 до 9 минути), което съответства на ефективния интервал от 5-10 минути.

Охлаждането на пациента е толкова по-дълго, колкото е по-ниска таргетната температура на циркулаторния арест ($r = -0.225$, $p = 0.016$). Стремешът към по-висока температура на ХЦА скъсява периода на телесно охлаждане и по такъв начин и продължителността на ЕКК. НФ температура тясно корелира с ректалната температура през периода на охлаждане ($r = 0.877$, $p = 0.000$). Това доказва, че методът на централно канюлиране на аортата при ОДА-А постига ефективно охлаждане както на главата, така и на тялото без значителен риск от малперфузия. Продължителността на затоплянето на пациента (средно 90.8 ± 24.2 минути) е

по-голяма от продължителността на охлаждане (средно 55.8 ± 20.6 минути); разликата е 35.0 ± 2.4 минути ($p < 0.0001$). Това се дължи на по-ниския температурен градиент между перфузата и тялото при затопляне (до 6°C) в сравнение с градиента при охлаждане (до 10°C). По този начин се предотвратява формиране на газови микромехури в интерстициалното и интрацелуларното пространство [221]. Скорошна експериментална постановка на Linardi и сътр. потвърждава благоприятния неврологичен ефект на бавното затопляне след ХЦА (90 минути при ХЦА на 19°C). Бавното затопляне намалява възпалителния отговор в мозъка, оксидативния стрес, апоптозата, мозъчния оток и увеличава мозъчния кръвоток [514].

Температурата на перфузата при реперфузия не надвишава 37 градуса, като според някои изследвания тя не трябва да надхвърля 36 градуса [230], [242]. Затоплянето на пациента приключва при температура на главата не по-висока от 37° по Целзий. Крайната температура на затопляне на пациента е 36.6 ± 0.5 градуса. По този начин се избягва мозъчната хипертермия и се подобрява неврологичния резултат [213], [221].

3.2. Сравнителен анализ на интраоперативните резултати между група А и група Б.

Разпределението на видовете операции показва сигнификантно различие между двете групи ($p = 0.004$). Протезиране на аортната дъга е извършено единствено в група А в условията на ХЦА/САМП – 14.8% срещу 0% . Протезиране на аортната клапа (изолирано или като композитен графт) е извършено по-често в група Б. Вероятна причина е увеличеният обем на операцията, който принуждава хирурга да избегне допълнителния стрес на ХЦА/САМП и да извърши дисталната анастомоза на „затворена аорта“. В група А хирургичният и физиологичният стрес за тялото са по-изразени от група Б. Продължителността на ЕКК е по-голяма в група А (161 срещу 138 минути, $p = 0.013$). Вероятна причина е по-ниската таргетна температура в група А, изискваща по-дълго време за охлаждане и затопляне след ареста. Разликата в клампажните времена, макар и статистически значима, не е голяма като абсолютна стойност (103 срещу 86 минути, $p = 0.02$). Причина за тази разлика е по-комплексната корекция на аортата с ХЦА/САМП, включваща в някои случаи и протезиране на дъгата. НФ и ректалната температура се различават значително в двете групи ($p < 0.001$). Това е естествено заключение, тъй като по-ниската температура осигурява органна протекция в условията на циркулаторен арест. По-високите интраоперативни стойности на кръвната захар в група А (12.9 срещу 10.7

ммол/Л, $p = 0.022$) се дължат на по-ниската телесна температура, която причинява инсулинова резистентност [515]. Въпреки хипотермията метаболизмът в тъканите продължава с ниски темпове и през времетраенето на циркулаторния арест се натрупва тъканен лактат. Ето защо в група А средният интраоперативен лактат е по-висок от този в група Б (5.1 срещу 2.8 ммол/Л, $p = 0.001$). Най-ниската стойност на хематокрита е по-ниска в група А, като разликата доближава статистическа значимост (20.2% срещу 21.8%, $p=0.074$). При ниски температури кръвният вискозитет нараства, което се коригира с хемодилуция [189]. Проучвания обаче показват, че значителната хемодилуция води до недостатъчна тъканна оксигенация и влошаване на неврологичния резултат [191], [192]. При останалите параметри не съществуват значителни различия между двете групи.

4. Анализ на постоперативните резултати.

4.1. Обобщителен анализ на постоперативните резултати и съпоставяне с друга група.

На табл. 22 е представено съпоставяне с резултатите на референтна група.

Параметър	Настояща група	Група от STS
Кръвни продукти		
<i>Еритроцитна маса/ПЗП</i>	5/4	5/4
Ревизия за кръвене	9.2% (11)	8.7%
Продължителна механична вентилация (>72 часа)	45% (50)	53%
Престой ОИЛ (дни)	6	4.7
Престой Болница (дни)	11	9
Сепсис	5% (6)	4%
SIRS	6.7% (8)	-
БЗТ	19.2% (23)	8.4%
Неврологично увреждане		
<i>ПНД + кома</i>	8.6% (9)	12.8%
Оперативна смъртност	15.8% (19)	17.4%

Табл. 22. Сравнение между постоперативните резултати в настоящата група и групата на STS. С удебелен шрифт са показани вероятните значими различия между двете групи.

Сравнявайки изследваната група пациенти с резултатите от базата данни на STS, не се откриват съществени различия в основните постоперативни параметри и най-вече неврологичното увреждане и оперативната смъртност. В нашата група бъбречно-заместваща терапия е използвана при един от петима пациенти, което подсказва, че постоперативната бъбречна недостатъчност е честа и се повлиява по-трудно с консервативни мерки. 69 пациенти (57.5%) достигат постоперативен креатинин над 150 мкмол/Л, а 49 (40.8%) достигат стойности над 200 мкмол/Л. Кръвозагубата за първите 24 часа възлиза на 440 мл (340 -890). В своя серия от пациенти, оперирани при лека или умерена хипотермия Zieger и сътр. докладват кръвозагуба от 510 ± 260 мл [422]. 60 пациенти (50%) се нуждаят от катехоламинава поддръжка в ранния реанимационен период, докато при 10 (8.3%) се е наложила имплантация на ИАБП. ОДА е класическа контраиндикация за имплантация на ИАБП поради риска от руптура на аортата. В настоящата група ИАБП е прилагана като последна мярка срещу разгръщане на животозастрашаващ кардиогенен шок. Не са наблюдавани случаи на аортна руптура или органна малперфузия при пациентите с ИАБП. Честата необходимост от подпомагане на сърдечната функция не е изненада, тъй като различни нокси увреждат миокарда преди и по време на операцията за ОДА-А – хипотензия/шок, коронарна исхемия, остра аортна регургитация, бъбречна недостатъчност, клампажно време, продължителност на ЕКК, дилуционна анемия. 11 пациенти (9.2%) развиват постоперативен остър респираторен дистрес синдром (ARDS), докато 7 (5.8%) развиват белодробно увреждане, свързано с хемотрансфузията. Според едно проучване честотата на ARDS след сърдечна хирургия е 0.4%, като се свързва с повишена смъртност [516]. Това са значително по-високи честоти в сравнение с плановата сърдечна хирургия.

4.2. Сравнителен анализ на ранните постоперативни резултати между двете групи.

Група А и група Б са сравнени по основни постоперативни параметри, като се разкриват някои важни различия. Въпреки че кръвозагубата през първите 24 часа не се различава (450 мл срещу 420 мл, $p=0.792$), пациентите от група А получават повече единици кръвни продукти – еритроцитна маса/ПЗП: 5/5 срещу 3/3, $p=0.004$. Въпреки че предоперативният хемоглобин е по-висок в група А, вероятната причина за разликата в употребата на кръвни продукти е по-голямата интраоперативна кръвозагуба (нерегистрирана в настоящето проучване). По-ниските оперативни температури при ХЦА/САМП водят до влошаване на

хемостазните реакции. Също така ХЦА/САМП се прилага при пациенти в фразилна аортна стена и по-тежки интимални дефекти, което увеличава риска от анастомотично кървене. Еквивалентната постоперативна кръвозагуба показва, че независимо от приложението на ХЦА/САМП се постига добра дефинитивна хемостаза в края на операцията. Все пак постоперативният хемоглобин е по-нисък в група А (100.8 срещу 106.5 г/Л, $p=0.022$).

Друг показател, по който се различават двете групи е продължителността на механичната вентилация в отделението за интензивно лечение. Тя е по-дълга в група А (медиана: 4 срещу 1 дни, $p=0.01$). В своя експериментален модел Соорег и сътр. доказват, че ХЦА предизвиква ендотелна дисфункция в тъканите и органите, най-изразена в бъбрека и белия дроб [442]. Водната задръжка, свързана с дисфункцията на микросъдовете, нарушава газообмена в белия дроб и изисква по-продължителна механична вентилация. В група А пиковите постоперативни стойности на креатинина са по-високи (199 срещу 151 мкрмол/Л, $p=0.032$). Това се дължи на ендотелната дисфункция и бъбречното увреждане, предизвикани от ХЦА [442]. За пълното възстановяване на хомеостазните нарушения в групата с ХЦА/САМП се налага по-дълъг реанимационен престой (медиана: 6.5 срещу 5 дни, $p=0.038$). Пиковият лактат в група А е по-висок (7.2 срещу 4.7 ммол/Л, $p=0.021$). Анаеробната гликолиза, която настъпва по време на липсваща телесна перфузия, натрупва лактат в клетките и тъканите. Освен това екстракорпоралното кръвообращение причинява регионална малперфузия на някои тъкани поради метаболитна дисрегулация или микроемболия, както и натрупване на тъканна вода (оток), който допълнително нарушава газообмена и оксигенацията [443]. В група А продължителността на ЕКК е по-голяма, което допринася за тези промени и повишение на постоперативния лактат. Честотата на неврологичните усложнения, както и оперативната смъртност не се различават между група А и група Б. Malvindi и сътр. също не откриват разлика между аналогични групи пациенти по отношение на тези два крайни параметъра [506].

5. Оценка на рисковите фактори за неблагоприятен изход.

5.1. Рискови фактори за постоперативно неврологично увреждане.

След щателен анализ на литературните данни в настоящия труд се възприема класификацията на постоперативните неврологични увреждания, която е общоприета.

Перманентната неврологична дисфункция (ПНД) най-често е еквивалент на инсулт с моторен и/или сензорен дефицит, които персистират след изписването или до смъртта на пациента. Комата е тежка форма на ПНД, която е свързана с обширни мозъчни поражения и обикновено завършва със смъртта на пациента. *Временната неврологична дисфункция (ВНД)* е спектър от промени в неврологичната функция на пациента в ранния постоперативен период, които са напълно обратими до изписването на пациента. ВНД се състои в качествени промени на съзнанието (делир), количествени промени на съзнанието (късно събуждане от анестезия) или преходен сензо-моторен дефицит (транзиторна исхемична атака). *Невропсихологичният дефицит (НПД)* включва нарушение на висши корови функции (когнитивни нарушения) като памет, концентрация, мисловни процеси и фината моторика на ръцете.

Близо две трети от пациентите имат интактен неврологичен статус след операцията. Делът на пациентите с ПНД (инсулт и кома) е приемлив (8.6%) и сравним с резултатите на други автори. Делир и късно събуждане от анестезия се наблюдават при близо 30% от случаите, което е значителен дял, но съответства на естеството на заболяването и тежестта на операцията.

Една от целите на проучването е да определи независимите рискови фактори (предиктори) за неврологично увреждане след хирургия за ОДА-А в настоящата група пациенти. Различните проучвания върху постоперативните резултати след лечение на ОДА-А разкриват различни рискови фактори за неврологични усложнения. Това се дължи на различния обем на изследваните групи, различия в характеристиките на пациентите, както въпроси от статистически характер.

Според данни от литературата рискови фактори за неврологично увреждане са възраст, продължителност на клампажа на аортата и мозъчното перфузионно време [517], предоперативна малперфузия на три органа, дисециране на аркуските съдове, дълго оперативно време [36], предоперативна ресусцитация (риск за инсулт) [85], възраст, захарен диабет, периферна артериална болест и съпътстващ коронарен байпас графтинг (риск за ТНД) [85]. Данните са твърде хетерогенни, като резултатите от нашето изследване могат да допълнят и обогатят познанието върху темата.

Пациентите с предоперативен неврологичен дефицит по-често развиват нови постоперативни неврологични симптоми [518], [519]. В настоящата кохорта пациенти също се открива такава връзка между пред- и постоперативния неврологичен статус ($p=0.028$). Това е очаквано предвид факта, че неврологичните симптоми при ОДА-А възниква вследствие на мозъчна хипоперфузия, която в някои случаи е достатъчно тежка и продължителна, за да има остатъчни явления и след операцията. Графиките за разпределението на неврологичния резултат при пациенти с и без предоперативни неврологични симптоми отчетливо показват разликата между тези две групи (фиг. 30).

Унивариабилният анализ сравнява пациентите с и без постоперативно неврологично увреждане по определени характеристики, независимо една от друга. Той цели да даде насока за ключови различия. Двете групи се различават статистически значимо по четири параметъра – предоперативен хемоглобин, остро бъбречно увреждане, сърдечна тампонада и нивата на поддържащия хематокрит по време на ЕКК. Преживян инсулт в миналото имат по-често пациентите с постоперативно неврологично увреждане, като разликата почти достига статистическа значимост. Пациентите, които развиват постоперативно неврологично увреждане имат по-нисък хемоглобин при постъпване, по-често страдат от предоперативно ОБУ и сърдечна тампонада, имат по-нисък интраоперативен хематокрит и вероятно по-висока честота на преживян инсулт.

След като се използва методиката на регресионния анализ се откриват онези фактори, които независимо от всички останали фактори, предсказват вероятността на постоперативно неврологично увреждане. Такива са предоперативното ОБУ и интраоперативният хематокрит. ОБУ вероятно директно уврежда мозъка чрез натрупване в тялото на токсични метаболити, създава предпоставки за инсулт или предсказва по-тежка форма на разкъсване на аортната стена с мозъчна хипоперфузия. Нивата на хемоглобина очевидно имат важна роля за оксигенацията на мозъка в условията на компрометирана хемодинамика при ОДА-А. Интраоперативният хематокрит е модифицируем фактор, който трябва да се следи и поддържа в подходящи граници за подобряване на оперативните резултати.

Рисковите фактори само за ПНД са женският пол, исхемичната болест на сърцето и мезентериалната малперфузия, като ОБУ почти достига статистическа значимост. Рисков фактор за ВНД е интраоперативният хематокрит. С изключение на хематокрита останалите

са немодифицируеми фактори, които основно повлияват нашата прогноза за конкретния пациент.

5.2. Рискови фактори за оперативна смърт.

ОДА-А е заболяване с висока смъртност, дори след оперативно лечение. Съществуват много публикации по темата и цитираната оперативна смъртност варира от 5 до над 20%, но обикновено е между 15% и 20% [8], [10]. Оперативното лечение на ОДА-А има по-висока смъртност в сравнение с планова хирургия на аортни аневризми [61]. Логично е да се търсят причините за тази висока смъртност в естеството на заболяването, усложненията, до които води, и хирургичната намеса. Предикторите на оперативната смъртност дават прогноза за конкретния болен и възможност за намеса с цел намаляване на смъртността. Ключови рискови фактори за оперативна смърт са предоперативно неврологично увреждане [43], [72], малперфузия на органи, особено мезентериална малперфузия [62], [74], ОБУ като частен случай на малперфузия, предоперативна тампонада и шок, както и напредналата възраст [44].

Оперативната смъртност в настоящата група е 15.8%, която съответства на резултатите в сегашния етап от развитие на сърдечната хирургия. Повече от една трета от пациентите са починали от сърдечна слабост. Сърдечната слабост е и най-честата причина за интраоперативна смърт. Продължителният клампаж на аортата, предоперативната миокардна исхемия и остра аортна регургитация са фактори за развитие на сърдечна слабост. Втора по значение (една пета от пациентите) е мултиорганната недостатъчност, която се развива постепенно в хода на интензивното лечение, въпреки възстановената хемодинамика и води до кончината на пациента. На трето място е тежката белодробна увреда в рефрактерна хипоксемия. Двама пациенти са починали внезапно след нормално възстановяване, като причината вероятно е остра масивна хеморагия от аортата. Според литературните данни острата сърдечна слабост, кървенето, мозъчното увреждане и различните малперфузионни синдроми са основните преки причини за ранна смърт [520].

Унивариабилният анализ показва сигнификантна разлика по голям брой параметри между оцелелите и починалите пациенти. Починалите пациенти са по-възрастни (62 срещу 57 години), по-често са с тип I дисекация и по-рядко с аортопатия. Починалите пациенти по-често постъпват с неврологична симптоматика, нестабилна хемодинамика, ОБУ и

мезентериална малперфузия. По-дълга продължителност на ЕКК, по-висока интраоперативна кръвна захар и лактат се наблюдават при починалите пациенти. Съществени са и различията в изследваните показатели на постоперативното интензивно лечение. Починалите пациенти получават значително повече единици кръвни продукти, имат по-нисък постоперативен хемоглобин, имат по-продължителна механична вентилация, по-честа употреба на катехоламини и ИАБП, по-често развиват белодробно увреждане и сепсис/SIRS, и имат по-честа нужда от БЗТ. Между някои от тези фактори фактори съществуват физиологични взаимодействия. Мултивариабилният регресионен анализ отразява тези взаимодействия. В настоящата група се откриват четири независими предиктори за оперативна смърт. Възрастта на пациента е познат рисков фактор и в други проучвания. Постоперативното белодробно увреждане увеличава шанса за смъртен изход заради рефрактерната хипоксемия, която уврежда всички органи. Пациентите, нуждаещи се от бъбречно-заместителна терапия имат тежка форма на бъбречно увреждане с развитие на вторични усложнения и смърт. В нашата група и тип I дисекция по Де Бейки се оказва рисков фактор за смърт в сравнение с тип II. Това се дължи на значително по-високия риск от органна малперфузия при първи тип. В други изследвания на резултатите от лечението на ОДА-А постоперативното неврологично увреждане е самостоятелен предиктор за смърт [36]. В нашето изследване ПНД се доближава до статистическа значимост като предиктор за смъртен изход ($p=0.083$), докато ВНД не е предиктор за смърт.

6. Приложение на селективна антеградна мозъчна перфузия – влияние върху неврологичната морбидност и оперативната смърт.

6.1. Със или без ХЦА/САМП?

Понастоящем съществува консенсус, че извършването на отворена дистална анастомоза при протезиране на възходящата аорта, е за предпочитане [507]. Отворената дистална анастомоза изисква прилагане на методи за мозъчна протекция [506]. Селективната антеградна мозъчна перфузия в условията на лек или умерен хипотермичен циркулаторен арест е ефективен метод за церебрална протекция с ниска честота на неврологични усложнения и оперативна смърт [61], [157]. Настоящото проучване сравнява две групи пациенти с ОДА-А. Група А включва пациенти, оперирани с лек или умерен ХЦА и САМП (отворена анастомоза). Група Б включва пациенти, оперирани при лека системна

хипотермия без ХЦА/САМП (затворена анастомоза). Сравняването на двете групи позволява да се оцени влиянието на ХЦА/САМП върху постоперативната неврологична морбидност и оперативната смъртност.

За да се добие първоначална представа за взаимодействието между ХЦА/САМП от една страна и неврологичния резултат и смъртността от друга, е извършен χ^2 -тест на кръстосани таблици. В двата случая резултатът е несигнификантен, т.е. неврологичния резултат и смъртността са независими от приложението на ХЦА/САМП.

Чрез анализ на пропензити скората се вземат предвид всички потенциални различия между пациентите от група А и група Б по отношение на други клинични показатели, които биха повлияли на прецизната оценка. Извършената логистична регресия, включваща пропензити скората, разкрива, че приложението на ХЦА/САМП *не е предиктор* на постоперативно неврологично увреждане и на оперативна смърт.

Малко проучвания имат подобен дизайн, сравняващ приложение с неприложение на ХЦА/САМП. Едно такова е на Malvindi и сътрудници [506]. Авторът не открива разлика между двете групи по отношение на неврологичните усложнения и смъртността, макар и групата с отворена анастомоза да е хетерогенна (САМП, РМП или изолиран ХЦА). Bekkers и сътр. докладват, че приложението на ХЦА дори намалява риска от оперативна (30-дневна) смърт [521].

6.2. Влияние на параметрите на ХЦА/САМП върху крайния изход (неврологично увреждане и смърт).

Извършването на ХЦА/САМП става при определени перфузионни условия. Правилното контролиране на параметрите чрез машината за ЕКК може да окаже въздействие върху неврологичния изход и оперативната смъртност. В изследваната група пациенти параметрите на ХЦА/САМП се поддържат в стойности, даващи най-добри резултати, базирано на доказателствата, натрупани през последните 30 години.

Въвеждането на САМП удължава значително безопасната продължителност на ХЦА. Продължителността на ХЦА/САМП в настоящата група пациенти е приемлива и съответства на други групи пациенти [422]. Тя е значително по-ниска от стойностите, свързани с увеличен риск от неврологично увреждане [61]. Съответно неблагоприятният изход при

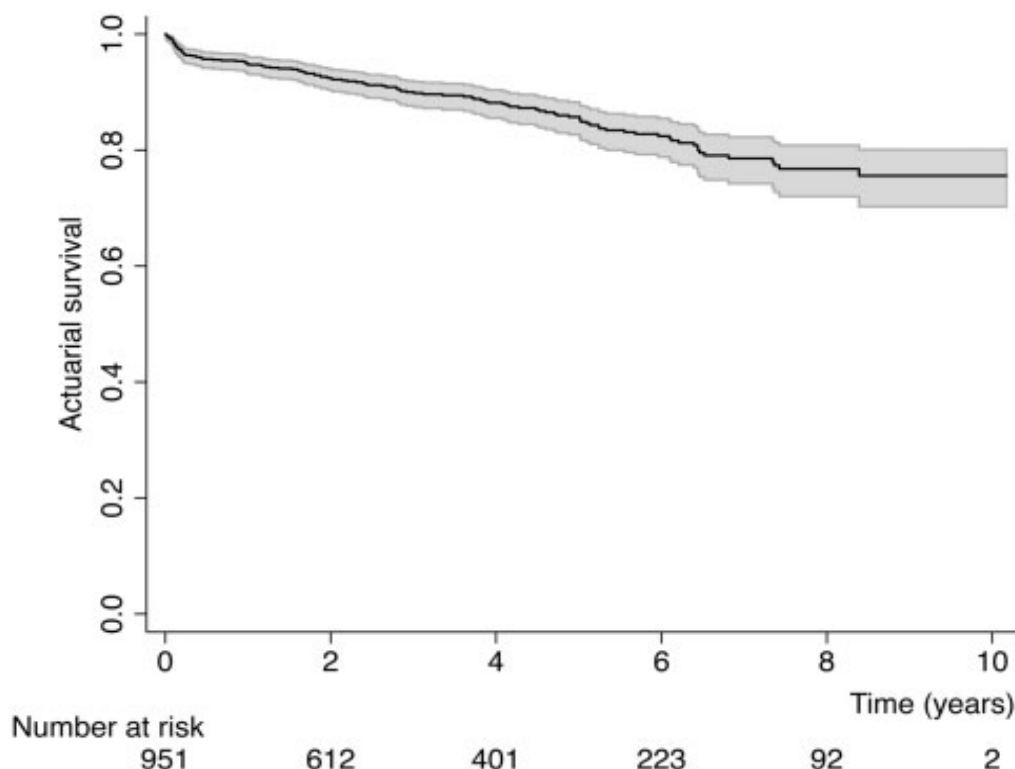
някои пациенти не се дължи на продължителността на ХЦА/САМП. Перфузионното налягане не се различава между пациентите с и без неврологично увреждане. Това се дължи на константния диапазон 60-80 mmHg, който се препоръчва [401]. При починалите пациенти перфузионното налягане е по-ниско от преживелите (72.6 срещу 67.0, $p=0.029$), макар и абсолютната разлика да не е голяма. В случая е възможна намеса на неотчетени фактори върху смъртността. Не съществува разлика в перфузионния дебит между пациентите с благоприятен и тези с неблагоприятен неврологичен изход. Перфузионният дебит се поддържа в тесни граници, които независимо от теглото на пациента, винаги съответстват на препоръчаните 6-10 мл/кг/мин. Освен това при мозъчната перфузия индексирването на дебита става към идеалното телесното тегло, тъй като мозъчната маса се променя незначително с теглото. Също така разликата при мъжете и жените е по-малко от 10% [522]. С напредване на възрастта мозъчната маса намалява, но в степен, която не оправдава вземането на фактора възраст предвид [522]. САМП се извършва при НФ температура около 28°C при повечето пациенти. Тази температура е възприета като оптимална и водеща до добри постоперативни резултати [61], [440]. Ето защо НФ температура не е фактор, който повлиява резултатите в настоящата група. Въпреки че охлаждането и затоплянето на пациента след ХЦА се извършват с подбран температурен градиент между перфузата и тялото, при всеки пациент отнема различно време за постигане на желаната температура. Продължителността на охлаждане трябва да е не по-малка от 30 минути [337]. Бавното охлаждане намалява образуването на газови емболи в кръвта и подобрява неврологичния резултат [221]. Бавното затопляне след ХЦА е за предпочитане пред бързото затопляне. Експерименталният модел на Linardi показва, че бавното затопляне (90 мин) от температура 19°C е свързано с по-ниска активация на възпалителните клетки в мозъка, по-добър мозъчен кръвоток и редукция на мозъчния едем в сравнение с бързото затопляне (45 мин). Според актуалните препоръки затоплянето на пациента трябва да става със скорост 0.25-0.5°C/мин [221]. В настоящата група затоплянето стартира от около 28°C и продължителността на затопляне малко над 90 минути влиза в рубриката „бавно затопляне“. Връщайки се към сравнителния анализ в настоящата група се вижда, че пациентите с постоперативно неврологично увреждане имат сигнификантно по-кратък период на охлаждане и затопляне. Регресионният анализ показва, че десетминутно скъсяване на охлаждането увеличава риска от неврологично увреждане 1.6 пъти, а десетминутното

скъсяване на затоплянето увеличава този риск 1.3 пъти. Стратегията, използвана при нашите пациенти, а именно максимален температурен градиент при охлаждане 10°C и максимален температурен градиент при затопляне 6°C, е успешна и препоръчителна, имайки предвид добрите неврологични резултати. Трябва да се отбележи, че максималната температура на перфузата при затопляне е 37.0°C [221]. Следователно с напредване на затоплянето градиентът между перфузата и пациента намалява и съответно скоростта на топлене. Това удължава и кардиопулмоналния байпас. Но съществуват две ползи – избягва се термично увреждане на формените елементи и риска от мозъчна хипертермия. Студена реперфузия на тялото за 10 минути след ХЦА с или без мозъчна перфузия подобрява неврологичния резултат [339]. В нашата група продължителността на студена реперфузия след ХЦА/САМП е 5-6 минути и няма разлика между пациентите с благоприятен и тези с неблагоприятен изход. Следователно студена реперфузия в границите 5-10 минути е достатъчна за подобряване на неврологичния резултат. Крайната НФ температура на затопляне се поддържа в тесни граници малко над 36.5°C, но винаги под 37.0°C, за да се избегне мозъчна хипертермия. Ето защо не се открива разлика в крайната температура между пациентите с благоприятен и тези с неблагоприятен изход.

7. Дългосрочна преживяемост след операция за ОДА-А.

Поради ретроспективния характер на проучването се откриха времеви данни за смъртта на 19 от двадесет и двамата пациенти, починали след дехоспитализацията. Изчислената функция на постоперативната преживяемост чрез метода на Каплан-Майер дава представа колко дълго се очаква да живее един пациент, опериран от ОДА-А в българската популация, с изключение на популацията в източна България. Предвид малката географска площ на страната обаче, едва ли има съществени разлики между отделните региони. Един пациент след операция за ОДА-А се очаква да живее средно 10.5 години. Погледнато по друг начин, 5-годишната преживяемост е 87% , която съответства добре на данните на други автори [76], [77]. 10-годишната преживяемост е 52% и е по-ниска от докладваната в други проучвания около и над 70% [77]. Трудно могат да се изяснят точните причини за този рязък спад в преживяемостта след петата година. Влияние може да оказва липсата на утвърдена национална система за проследяване и вторична профилактика след оперативно лечение на ОДА-А. Късното проследяване след оперативно лечение за ОДА-А трябва да се състои в

периодична КТ-аортография, ехокардиография, както и оценка на рисковите фактори за сърдечно-съдови заболявания. По данни на Olsson преживяемостта след хирургия за ОДА-А е по-ниска от тази на общата популация, като намалява по-чувствително след петата година (фиг. 41) [76].



Фиг. 41. 5-годишната преживяемост на настоящата група не се различава съществено от тази на базата данни NORCAAD (87% срещу 86%). 10-годишната преживяемост на нашата група обаче е значително по-ниска (52% срещу 76%)[76].

В нашата група очакваната продължителност на живота след операцията е средно 11.4 години за мъжете и 7.4 за жените. Имайки предвид средната възраст от 56.3 години за мъжете и 67.0 години за жените в групата, може да се заключи, че очакваната средна продължителност на предстоящия живот е около 68 години за мъжете и 74 години за жените. По данни на Националния Статистически Институт очакваната продължителност на живота за периода 2010 - 2020 година е сравнително стабилна и е 71.1 години за мъжете и 78.2 години за жените. Следователно в настоящата група продължителността на живота е с около 3 години по-ниска от очакваната при мъжете и с около 4 години по-ниска при жените.

Причини за скъсената продължителност на живота са усложнения от самата оперативна интервенция – постоперативен инсулт или инфаркт, както и еволюция на основното заболяване – аортната дисекция, с развитие на аневризми в останалите сегменти и риск от руптура. Други причини са прогресия на аортната регургитация и развитие на сърдечна недостатъчност или усложнения на артериалната хипертония, която е много честа при пациентите с ОДА. Все пак смятаме, че постигнатата дългосрочна преживяемост на преживелите операцията пациенти е много добра.

Сравнителният анализ на функцията на постоперативната преживяемост на група А (отворена анастомоза с ХЦА/САМП) и група Б (затворена анастомоза без ХЦА/САМП) не показва сигнификантна разлика ($p=0.396$). Други проучвания също не откриват разлика между аналогични групи пациенти [505], [506], [523]. Някои проучвания дори показват по-добра дългосрочна преживяемост с приложение на ХЦА/САМП [524]. Според Olsson отворената дистална анастомоза е независим предиктор за намаление на дългосрочния риск от смърт [76]. Nguyen и сътр. проследяват две групи пациенти – с отворена и затворена аортна анастомоза. След пет години в групата със затворена анастомоза има значително по-честа перфузия на фалшивия лумен и флеп в аортната дъга [525]. Персистиращият фалшив лумен е отговорен за прогресивна дилатация на торакалната аорта и е независим рисков фактор за късна смърт [526]. Техниката на отворена анастомоза с ХЦА/САМП позволява по-широка резекция на дисециралата аорта, включително зоната на клампаж по време на охлаждането и зоната на централното канюлиране. Това заедно с по-прецизното техническо изпълнение на анастомозата е причина за по-високата честота на тромбоза на фалшивия лумен.

Дългосрочната преживяемост на пациентите с постоперативно неврологично увреждане не се различава от преживяемостта на пациентите без неврологични усложнения ($p=0.231$). По-голямата част от пациентите в групата с неврологично увреждане имат ВНД, която е обратима и освен, че удължава болничния престой, не оказва влияние върху дългосрочната преживяемост. Ако се разгледа изолирано групата ПНД, ясно личи, че дългосрочната преживяемост на пациентите с постоперативна ПНД е сигнификантно по-ниска ($p=0.012$). Пациентите с постоперативен инсулт се нуждаят от продължителна рехабилитация, страдат

обездвижване с риск от инфекциозни усложнения, загуба на социални контакти и работно място. Това са вероятни причини за по-скорошната им смърт.

За да се отчете влиянието на други пациентски фактори върху дългосрочната преживяемост се използва пропензити скоря, включен в Кокс-регресионен анализ. Приложението на ХЦА/САМП не е самостоятелен предиктор на дългосрочната преживяемост, т.е. няма нито позитивен, нито негативен ефект ($p=0.949$). Вариациите в преживяемостта на пациентите се дължат на други фактори. Постоперативната ПНД е самостоятелен предиктор на постоперативната преживяемост, който води средно до 4.1 пъти по-висок риск от смърт в дългосрочен план ($p=0.026$). ПНД е увеличава риска от късна смърт [77]. Съответно ВНД не е самостоятелен рисков фактор за смърт в дългосрочен план.

VII. ИЗВОДИ.

1. Средногодишният брой на операциите за ОДА-А в кардиохирургичния център, от който произлизат пациентите в настоящето проучване, от 9.2 за периода 2010-2022 съответства на среден към голям обем активност по отношение на този тип операции. Следователно интерпретацията на резултатите може да се смята за достоверна за българската популация.
2. Извадката от пациенти е сходна по повечето демографски и клинични показатели с други групи от между народни бази данни, като настоящата група се презентира с по-честа остра бъбречна недостатъчност и малперфузия на органи.
3. Оформените групи пациенти (група А и група Б) са почти еквивалентни по демографски и клинични характеристики, което допринася за надеждността на получените резултати. В група А се наблюдават по-често някои характеристики, свързани с увеличен риск.
4. Оперативната стратегия в настоящата група се различава в известна степен от подхода, възприет от големи международни сърдечно-съдови институции. Основни разлики са артериално канюлиране през дисециралата аорта при всички болни, задължително прилагане на САМП към ХЦА, неприложение на РМП и поддържане на по-високи температури по време ареста.
5. Провеждането на ЕКК и ХЦА/САМП се осъществява по утвърдени от множество проучвания препоръки.

6. В група А продължителността на ЕКК и миокардната исхемия са по-големи, което се дължи на по-комплексните корекции и по-дългото време на охлаждане/затопляне.
7. Постоперативните резултати по основни клинични параметри не се различават от тези на големи международни бази данни.
8. Наблюдават се съществени разлики по някои важни постоперативни показатели с предимство за група Б. Въпреки това между двете групи не се наблюдава разлика в риска от настъпване на неблагоприятен изход – неврологично увреждане и оперативна смърт.
9. Самостоятелни рискови фактори за постоперативно неврологично увреждане са предоперативното *остро бъбречно увреждане* и ниският *интраоперативен хематокрит*. Рискови фактори за перманентна неврологична дисфункция са *женски пол, мезентериална малперфузия и исхемична болест на сърцето*.
10. Самостоятелни рискови фактори за оперативна смърт са *напреднала възраст, тип I дисекация, постоперативно белодробно увреждане* и необходимостта от *бъбречно-заместителна терапия*. ПНД не е самостоятелен предиктор за оперативна смърт, въпреки че резултатът е близък до сигнификантен ($p=0.083$).
11. Бързото охлаждане и затопляне на пациента влошават неврологичния резултат. Температурният градиент на охлаждане е не по-висок от 10 градуса, а на затопляне – 6 градуса.
12. Приложението на ХЦА/САМП по установения в клиниката по кардиохирургия протокол *не е рисков фактор* за постоперативно неврологично увреждане, в частност ПНД, и за оперативна смърт.
13. Дългосрочната преживяемост на настоящата група е сравнима с повечето доклади, макар и да има по-чувствителен спад след петата година.
14. Приложението на ХЦА/САМП не е рисков фактор за късна смърт. Развитието на ПНД след операцията влошава дългосрочната преживяемост.

VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Острата дисекация на аортата тип А е животозатрашаващо заболяване, което изисква спешна хирургична намеса. Оперативната интервенция често изисква радикален подход, включващ хипотермичен циркулаторен арест с мозъчна перфузия. Методиката на леко или умерено хипотермичен циркулаторен арест и селективна билатерална мозъчна перфузия осигурява много добри резултати по отношение на неврологичните усложнения, оперативна смърт и дългосрочна преживяемост. Ето защо този метод се препоръчва за извършване на отворена анастомоза при всички пациенти с остра дисекация на аортата тип А.

IX. ПРИНОСИ.

1. Доколкото е известно на автора, това е първото проучване, засягащо темата за мозъчна протекция при хирургия на аортни дисекации тип А в българската популация.
2. Конкретно е изследвано приложението на селективната антеградна мозъчна перфузия в условията на умерено или леко хипотермичен циркулаторен арест. Описани са оптималните перфузионни условия за изпълнение на метода, които по наши и по литературни данни водят до най-добри резултати.
3. Анализирани са независимите предиктори за неблагоприятен изход – постоперативно неврологично увреждане, в частност перманентна и временна неврологична дисфункция, и оперативна (30-дневна) смърт.
4. Анализирано е влиянието на използваната методика за церебрална протекция върху неблагоприятни ранни постоперативни събития – неврологично увреждане и смърт.
5. Анализирана е дългосрочната преживяемост на пациентите след хирургия за ОДА-А.
6. Анализирано е влиянието на използваната методика за церебрална протекция върху дългосрочната преживяемост.
7. Потвърждават се добрите и дори по-добрите резултати с използвания метод за мозъчна протекция в сравнение с другите по-стари методи, които все още са разпространени в клиничната практика.

8. Резултатите от настоящото проучване могат да послужат като препоръка за изпълнение на отворената анастомоза при хипотермичен циркулаторен арест с билатерална селективна мозъчна перфузия и умерена/лека хипотермия при всеки пациент с остра дисекция на аортата тип А.

Х. БИБЛИОГРАФИЯ.

- [1] “LI. Observations concerning the body of his late Majesty, October 26, 1760,” *Philos. Trans. R. Soc. London*, vol. 52, 1761, doi: 10.1098/rstl.1761.0052.
- [2] M. E. DE BAKEY, D. A. COOLEY, and O. CREECH, “Surgical considerations of dissecting aneurysm of the aorta.,” *Ann. Surg.*, vol. 142, no. 4, 1955, doi: 10.1097/00000658-195510000-00005.
- [3] D. A. COOLEY, O. J. CREECH, and M. E. DE BAKEY, “Surgical treatment of dissecting aneurysm.,” *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 162, no. 18, pp. 1654–1657, Dec. 1956, doi: 10.1001/jama.1956.72970350018029.
- [4] M. S. Hansen, G. J. Nogareda, and S. J. Hutchison, “Frequency of and Inappropriate Treatment of Misdiagnosis of Acute Aortic Dissection,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 99, no. 6, 2007, doi: 10.1016/j.amjcard.2006.10.055.
- [5] W. C. Roberts, T. J. Vowels, J. M. Ko, and J. M. Guileyardo, “Acute aortic dissection with tear in ascending aorta not diagnosed until necropsy or operation (for another condition) and comparison to similar cases receiving proper operative therapy,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 110, no. 5, 2012, doi: 10.1016/j.amjcard.2012.04.057.
- [6] D. Pacini *et al.*, “Acute aortic dissection: Epidemiology and outcomes,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 167, no. 6, 2013, doi: 10.1016/j.ijcard.2012.07.008.
- [7] D. P. J. Howard, A. Banerjee, J. F. Fairhead, J. Perkins, L. E. Silver, and P. M. Rothwell, “Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the oxford vascular study,” *Circulation*, vol. 127, no. 20, 2013, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000483.
- [8] L. A. Pape *et al.*, “Presentation, diagnosis, and outcomes of acute aortic dissection: 17-year trends from the international registry of acute aortic dissection,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 66, no. 4, 2015, doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.029.
- [9] A. Evangelista *et al.*, “Insights from the international registry of acute aortic dissection: A

- 20-year experience of collaborative clinical research,” *Circulation*, vol. 137, no. 17. 2018. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031264.
- [10] T. Gudbjartsson *et al.*, “Acute type A aortic dissection—a review,” *Scandinavian Cardiovascular Journal*, vol. 54, no. 1. 2020. doi: 10.1080/14017431.2019.1660401.
 - [11] A. M. Booher *et al.*, “The IRAD classification system for characterizing survival after aortic dissection,” *Am. J. Med.*, vol. 126, no. 8, 2013, doi: 10.1016/j.amjmed.2013.01.020.
 - [12] R. Erbel *et al.*, “2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult.,” *Eur. Heart J.*, vol. 35, no. 41, 2014.
 - [13] L. K. Von Segesser *et al.*, “Dissection of the descending thoracic aorta extending into the ascending aorta: A therapeutic challenge,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 108, no. 4, 1994, doi: 10.1016/s0022-5223(94)70304-3.
 - [14] P. P. Urbanskia and M. Wagner, “Acute non-A-non-B aortic dissection: Surgical or conservative approach?,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 49, no. 4, 2016, doi: 10.1093/ejcts/ezv301.
 - [15] P. L. Haldenwang *et al.*, “Evaluation of risk factors for transient neurological dysfunction and adverse outcome after repair of acute type A aortic dissection in 122 consecutive patients,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 42, no. 5, 2012, doi: 10.1093/ejcts/ezs412.
 - [16] Q. Zhao *et al.*, “The characteristics of thoracic aortic dissection in autopsy-diagnosed individuals: An autopsy study,” *Front. Cardiovasc. Med.*, vol. 9, 2022, doi: 10.3389/fcvm.2022.973530.
 - [17] S. K. Wilson and G. M. Hutchins, “Aortic dissecting aneurysms. Causative factors in 204 subjects,” *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 106, no. 4, 1982.
 - [18] R. J. Zotz, R. Erbel, and J. Meyer, “Noncommunicating Intramural Hematoma: An Indication of Developing Aortic Dissection?,” *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 4, no. 6, 1991, doi: 10.1016/S0894-7317(14)80226-5.
 - [19] E. W. Larson and W. D. Edwards, “Risk factors for aortic dissection: A necropsy study of 161 cases,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 53, no. 6, 1984, doi: 10.1016/0002-9149(84)90418-1.
 - [20] C. S. Roberts, C. C. Roberts, and W. C. Roberts, “Cardiac Findings at Necropsy in Acute Type A Aortic Dissection.,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 170, pp. 155–159, May 2022, doi: 10.1016/j.amjcard.2021.11.007.

- [21] H. I. Michelena, A. Della Corte, S. K. Prakash, D. M. Milewicz, A. Evangelista, and M. Enriquez-Sarano, "Bicuspid aortic valve aortopathy in adults: Incidence, etiology, and clinical significance," *International Journal of Cardiology*, vol. 201. 2015. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.106.
- [22] H. I. Michelena *et al.*, "Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 306, no. 10, 2011, doi: 10.1001/jama.2011.1286.
- [23] B. Messner and D. Bernhard, "Bicuspid aortic valve-associated aortopathy: Where do we stand?," *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 133. 2019. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.05.023.
- [24] Y. Y. Kim, L. Andrade, and S. C. Cook, "Aortic Coarctation," *Cardiology Clinics*, vol. 38, no. 3. 2020. doi: 10.1016/j.ccl.2020.04.003.
- [25] I. El Hassani, H. Van Damme, E. Creemers, E. Boesmans, and J. O. Defraigne, "Penetrating atherosclerosis aortic ulcer: A re-appraisal," *Acta Chirurgica Belgica*, vol. 117, no. 1. 2017. doi: 10.1080/00015458.2016.1212566.
- [26] M. Landenhed *et al.*, "Risk profiles for aortic dissection and ruptured or surgically treated aneurysms: a prospective cohort study," *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 4, no. 1, 2015, doi: 10.1161/JAHA.114.001513.
- [27] M. J. Roman and R. B. Devereux, "Aortic Dissection Risk in Marfan Syndrome," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 75, no. 8. 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.042.
- [28] W. C. Roberts and H. S. Honig, "The spectrum of cardiovascular disease in the Marfan syndrome: A clinico-morphologic study of 18 necropsy patients and comparison to 151 previously reported necropsy patients," *Am. Heart J.*, vol. 104, no. 1, 1982, doi: 10.1016/0002-8703(82)90650-0.
- [29] E. M. Senser, S. Misra, and S. Henkin, "Thoracic Aortic Aneurysm: A Clinical Review," *Cardiology Clinics*, vol. 39, no. 4. 2021. doi: 10.1016/j.ccl.2021.06.003.
- [30] V. Ö. Baris, S. Asil, M. Çelik, S. Görmel, and U. Ç. Yüksel, "Iatrogenic type A aortic dissection during percutaneous coronary intervention: A single-center experience," *Türk Kardiyol. Dern. Ars.*, vol. 49, no. 2, 2021, doi: 10.5543/tkda.2021.99978.
- [31] S. Leontyev *et al.*, "Iatrogenic type A aortic dissection during cardiac procedures: Early and late outcome in 48 patients," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 41, no. 3, 2012, doi:

10.1093/ejcts/ezr070.

- [32] N. J. Shea *et al.*, “Improving Outcomes of Iatrogenic Type A Aortic Dissection during Cardiac Surgery,” *AORTA*, vol. 7, no. 4, 2019, doi: 10.1055/s-0039-1695729.
- [33] P. Narayan, G. D. Angelini, and A. J. Bryan, “Iatrogenic intraoperative type a aortic dissection following cardiac surgery,” *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.*, vol. 23, no. 1, 2015, doi: 10.1177/0218492314531140.
- [34] P. A. Patel *et al.*, “Aortic Regurgitation in Acute Type-A Aortic Dissection: A Clinical Classification for the Perioperative Echocardiographer in the Era of the Functional Aortic Annulus,” *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol. 32, no. 1. 2018. doi: 10.1053/j.jvca.2017.06.014.
- [35] S. W. Park *et al.*, “Association of painless acute aortic dissection with increased mortality,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 79, no. 10, 2004, doi: 10.4065/79.10.1252.
- [36] L. O. Conzelmann *et al.*, “Analysis of risk factors for neurological dysfunction in patients with acute aortic dissection type A: Data from the German registry for acute aortic dissection type A (GERAADA),” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 42, no. 3, 2012, doi: 10.1093/ejcts/ezs025.
- [37] J. Easo *et al.*, “Influence of operative strategy for the aortic arch in DeBakey type i aortic dissection: Analysis of the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 144, no. 3, 2012, doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.07.066.
- [38] E. Danielsson, I. Zindovic, H. Bjursten, R. Ingemansson, and S. Nozohoor, “Generalized ischaemia in type A aortic dissections predicts early surgical outcomes only,” *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 21, no. 5, 2015, doi: 10.1093/icvts/ivv198.
- [39] J. G. T. Augoustides *et al.*, “Observational study of mortality risk stratification by ischemic presentation in patients with acute type A aortic dissection: The Penn classification,” *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, vol. 6, no. 2, 2009, doi: 10.1038/ncpcardio1417.
- [40] M. Tien, A. Ku, N. Martinez-Acero, J. Zvara, E. C. Sun, and A. T. Cheung, “The Penn Classification Predicts Hospital Mortality in Acute Stanford Type A and Type B Aortic Dissections,” *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 34, no. 4, 2020, doi: 10.1053/j.jvca.2019.08.036.
- [41] C. Olsson, C. G. Hillebrant, J. Liska, U. Lockowandt, P. Eriksson, and A. Franco-

- Cereceda, "Mortality in acute type A aortic dissection: Validation of the Penn classification," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 92, no. 4, 2011, doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.05.011.
- [42] I. Sultan *et al.*, "Surgery for type A aortic dissection in patients with cerebral malperfusion: Results from the International Registry of Acute Aortic Dissection," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 161, no. 5, 2021, doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.11.003.
- [43] M. Di Eusanio *et al.*, "Patients with type A acute aortic dissection presenting with major brain injury: Should we operate on them?," in *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2013, vol. 145, no. 3 SUPPL. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.054.
- [44] T. C. Lee *et al.*, "Contemporary management and outcomes of acute type A aortic dissection: An analysis of the STS adult cardiac surgery database," *J. Card. Surg.*, vol. 33, no. 1, 2018, doi: 10.1111/jocs.13511.
- [45] K. A. Marill, "Serum D-Dimer is a Sensitive Test for the Detection of Acute Aortic Dissection: A Pooled Meta-Analysis," *J. Emerg. Med.*, vol. 34, no. 4, 2008, doi: 10.1016/j.jemermed.2007.06.030.
- [46] K. M. Harris *et al.*, "Correlates of delayed recognition and treatment of acute type a aortic dissection: The international registry of acute aortic dissection (IRAD)," *Circulation*, vol. 124, no. 18, 2011, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006320.
- [47] M. Klompas, "Does this patient have an acute thoracic aortic dissection?," *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 287, no. 17, 2002, doi: 10.1001/jama.287.17.2262.
- [48] E. L. Meredith and N. D. Masani, "Echocardiography in the emergency assessment of acute aortic syndromes," *European Journal of Echocardiography*, vol. 10, no. 1. 2009. doi: 10.1093/ejechocard/jen251.
- [49] R. R. Baliga *et al.*, "The role of imaging in aortic dissection and related syndromes," *JACC: Cardiovascular Imaging*, vol. 7, no. 4. 2014. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.10.015.
- [50] R. Erbel *et al.*, "Diagnosis and management of aortic dissection: Recommendations of the Task Force on Aortic Dissection, European Society of Cardiology," *European Heart Journal*, vol. 22, no. 18. 2001. doi: 10.1053/euhj.2001.2782.
- [51] R. Motalebzadeh *et al.*, "The role of coronary angiography in acute type A aortic dissection," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 25, no. 2, 2004, doi: 10.1016/j.ejcts.2003.11.014.

- [52] J. L. Luo *et al.*, “Type A aortic dissection manifesting as acute myocardial infarction: Still a lesson to learn,” *Acta Cardiol.*, vol. 64, no. 4, 2009, doi: 10.2143/AC.64.4.2041615.
- [53] S. Weiss *et al.*, “Cardiovascular morbidity and mortality after aortic dissection, intramural hematoma, and penetrating aortic ulcer,” *J. Vasc. Surg.*, vol. 70, no. 3, 2019, doi: 10.1016/j.jvs.2018.12.031.
- [54] A. Zierer, R. K. Voeller, K. E. Hill, N. T. Kouchoukos, R. J. Damiano, and M. R. Moon, “Aortic Enlargement and Late Reoperation After Repair of Acute Type A Aortic Dissection,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 84, no. 2, 2007, doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.03.084.
- [55] T. M. Sundt, “Intramural Hematoma and Penetrating Atherosclerotic Ulcer of the Aorta,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 83, no. 2, 2007, doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.11.019.
- [56] M. Kreibich *et al.*, “Influence of Age and the Burden of Ischemic Injury on the Outcome of Type A Aortic Dissection Repair,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 108, no. 5, 2019, doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.04.047.
- [57] F. Biancari, F. Vasques, V. Benenati, and T. Juvonen, “Contemporary results after surgical repair of type A aortic dissection in patients aged 80 years and older: A systematic review and meta-analysis,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 40, no. 5, 2011, doi: 10.1016/j.ejcts.2011.03.044.
- [58] S. Hattori, K. Noguchi, Y. Gunji, M. Nagatsuka, and I. Katayama, “Acute type A aortic dissection in non-agenarians: To cut or not,” *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 31, no. 1, 2020, doi: 10.1093/icvts/ivaa061.
- [59] R. D. Rice *et al.*, “Is total arch replacement associated with worse outcomes during repair of acute type a aortic dissection?,” in *Annals of Thoracic Surgery*, 2015, vol. 100, no. 6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.06.007.
- [60] T. Kazui, Y. Tamiya, T. Tanaka, and S. Komatsu, “Extended aortic replacement for acute type A dissection with the tear in the descending aorta,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 112, no. 4, 1996, doi: 10.1016/S0022-5223(96)70097-1.
- [61] A. Zierer, A. El-Sayed Ahmad, N. Papadopoulos, A. Moritz, A. Diegeler, and P. P. Urbanski, “Selective antegrade cerebral perfusion and mild (28°C-30°C) systemic hypothermic circulatory arrest for aortic arch replacement: Results from 1002 patients,” in *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2012, vol. 144, no. 5. doi:

- 10.1016/j.jtcvs.2012.07.063.
- [62] C. D. Etz *et al.*, “Impact of perfusion strategy on outcome after repair for acute type A aortic dissection,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 97, no. 1, 2014, doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.034.
 - [63] T. Krüger, E. Weigang, I. Hoffmann, M. Blettner, and H. Aebert, “Cerebral protection during surgery for acute aortic dissection type A: Results of the German registry for acute aortic dissection type a (GERAADA),” *Circulation*, vol. 124, no. 4, 2011, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009282.
 - [64] D. Wiedemann *et al.*, “Effect of cerebral protection strategy on outcome of patients with Stanford type A aortic dissection,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 146, no. 3, 2013, doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.07.072.
 - [65] X. Yuan, A. Mitsis, Y. Tang, and C. A. Nienaber, “The IRAD and beyond: what have we unravelled so far?,” *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 67, no. 1. 2019. doi: 10.1007/s11748-017-0817-6.
 - [66] B. R. Englum *et al.*, “Hypothermia and cerebral protection strategies in aortic arch surgery: a comparative effectiveness analysis from the STS Adult Cardiac Surgery Database,” *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 52, no. 3, 2017, doi: 10.1093/ejcts/ezx133.
 - [67] J. B. Williams *et al.*, “Contemporary Results for Proximal Aortic Replacement in North America,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 60, no. 13, 2012, doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.023.
 - [68] Y. Okita, “Current surgical results of acute type A aortic dissection in Japan,” *Annals of Cardiothoracic Surgery*, vol. 5, no. 4. 2016. doi: 10.21037/acs.2016.06.02.
 - [69] N. Parikh *et al.*, “Changes in operative strategy for patients enrolled in the International Registry of Acute Aortic Dissection interventional cohort program,” in *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2017, vol. 153, no. 4. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.12.029.
 - [70] G. Concistrè *et al.*, “Reoperation after surgical correction of acute type A aortic dissection: Risk factor analysis,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 93, no. 2, 2012, doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.10.059.
 - [71] J. Bachet *et al.*, “Surgery for acute type A aortic dissection: The Hopital Foch experience (1977-1998),” in *Annals of Thoracic Surgery*, 1999, vol. 67, no. 6. doi: 10.1016/S0003-4975(99)00433-6.

- [72] F. Santini *et al.*, “Clinical presentation is the main predictor of in-hospital death for patients with acute type a aortic dissection admitted for surgical treatment: A 25 years experience,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 115, no. 3, 2007, doi: 10.1016/j.ijcard.2006.03.013.
- [73] D. Gilon *et al.*, “Characteristics and In-Hospital Outcomes of Patients With Cardiac Tamponade Complicating Type A Acute Aortic Dissection,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 103, no. 7, 2009, doi: 10.1016/j.amjcard.2008.12.013.
- [74] M. Czerny *et al.*, “The Impact of Pre-Operative Malperfusion on Outcome in Acute Type A Aortic Dissection: Results From the GERAADA Registry,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 65, no. 24, 2015, doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.030.
- [75] J. M. Bennett, E. S. Wise, K. M. Hocking, C. M. Brophy, and S. S. Eagle, “Hyperlactemia Predicts Surgical Mortality in Patients Presenting With Acute Stanford Type-A Aortic Dissection,” *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 31, no. 1, 2017, doi: 10.1053/j.jvca.2016.03.133.
- [76] C. Olsson *et al.*, “Medium-term survival after surgery for acute Type A aortic dissection is improving,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 52, no. 5, 2017, doi: 10.1093/ejcts/ezx302.
- [77] C. Olsson, C. G. Hillebrant, J. Liska, U. Lockowandt, P. Eriksson, and A. Franco-Cereceda, “Mortality and reoperations in survivors operated on for acute type A aortic dissection and implications for catheter-based or hybrid interventions,” *J. Vasc. Surg.*, vol. 58, no. 2, 2013, doi: 10.1016/j.jvs.2012.12.078.
- [78] N. Kimura *et al.*, “Reoperation for enlargement of the distal aorta after initial surgery for acute type A aortic dissection,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 149, no. 2, 2015, doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.08.008.
- [79] J. C. Halstead *et al.*, “The fate of the distal aorta after repair of acute type A aortic dissection,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 133, no. 1, 2007, doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.07.043.
- [80] H. Y. Yu, Y. S. Chen, S. C. Huang, S. S. Wang, and F. Y. Lin, “Late outcome of patients with aortic dissection: Study of a national database,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 25, no. 5, 2004, doi: 10.1016/j.ejcts.2003.12.041.
- [81] J. Bucerius *et al.*, “Stroke after cardiac surgery: A risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 75, no. 2, 2003, doi: 10.1016/S0003-4975(02)04370-9.

- [82] M. Buonocore *et al.*, “Cerebral perfusion issues in acute type A aortic dissection without preoperative malperfusion: How do surgical factors affect outcomes?,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 50, no. 4, 2016, doi: 10.1093/ejcts/ezw152.
- [83] N. Khaladj *et al.*, “Hypothermic circulatory arrest with selective antegrade cerebral perfusion in ascending aortic and aortic arch surgery: A risk factor analysis for adverse outcome in 501 patients,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 135, no. 4, 2008, doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.07.067.
- [84] M. Misfeld *et al.*, “What is the best strategy for brain protection in patients undergoing aortic arch surgery? A single center experience of 636 patients,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 93, no. 5, 2012, doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.01.106.
- [85] J. Dumfarth *et al.*, “Stroke after emergent surgery for acute type A aortic dissection: Predictors, outcome and neurological recovery,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 53, no. 5, 2018, doi: 10.1093/ejcts/ezx465.
- [86] S. R. Messé *et al.*, “Stroke after aortic valve surgery: Results from a prospective cohort,” *Circulation*, vol. 129, no. 22, 2014, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005084.
- [87] F. Filsoufi, P. B. Rahmanian, J. G. Castillo, D. Bronster, and D. H. Adams, “Incidence, Imaging Analysis, and Early and Late Outcomes of Stroke After Cardiac Valve Operation,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 101, no. 10, 2008, doi: 10.1016/j.amjcard.2008.01.029.
- [88] P. J. Shaw *et al.*, “Neuro-ophthalmological complications of coronary artery bypass graft surgery,” *Acta Neurol. Scand.*, vol. 76, no. 1, 1987, doi: 10.1111/j.1600-0404.1987.tb03535.x.
- [89] J. M. Murkin, S. P. Newman, D. A. Stump, and J. A. Blumenthal, “Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 59, no. 5, 1995, doi: 10.1016/0003-4975(95)00106-U.
- [90] E. Lee Teng and H. Chang Chui, “The Modified Mini-Mental State (3MS) examination,” *J. Clin. Psychiatry*, vol. 48, 1987.
- [91] G. W. Roach *et al.*, “Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 335, no. 25, 1996.
- [92] “ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 44, no. 5, 2004, doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.002.

- [93] I. Sultan *et al.*, “Predictors and Outcomes of Ischemic Stroke After Cardiac Surgery,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 110, no. 2, 2020, doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.02.025.
- [94] J. Bamford, P. Sandercock, M. Dennis, C. Warlow, and J. Burn, “Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction,” *Lancet*, vol. 337, no. 8756, 1991, doi: 10.1016/0140-6736(91)93206-O.
- [95] M. Selim, “Perioperative Stroke,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 356, no. 7, pp. 706–713, Feb. 2007, doi: 10.1056/NEJMr062668.
- [96] M. A. Ergin *et al.*, “Temporary neurological dysfunction after deep hypothermic circulatory arrest: A clinical marker of long-term functional deficit,” in *Annals of Thoracic Surgery*, 1999, vol. 67, no. 6. doi: 10.1016/S0003-4975(99)00432-4.
- [97] C. H. Brown, “Delirium in the Cardiac Surgical Intensive Care Unit,” *Curr Opin Anaesthesiol*, vol. 27, no. 2, 2015.
- [98] H. Chen, L. Mo, H. Hu, Y. Ou, and J. Luo, “Risk factors of postoperative delirium after cardiac surgery: a meta-analysis,” *J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 16, no. 1, 2021, doi: 10.1186/s13019-021-01496-w.
- [99] Q. Shi, X. Mu, C. Zhang, S. Wang, L. Hong, and X. Chen, “Risk factors for postoperative delirium in type A aortic dissection patients: A retrospective study,” *Med. Sci. Monit.*, vol. 25, 2019, doi: 10.12659/MSM.913774.
- [100] Z. Liu, X. Pang, X. Zhang, G. Cao, C. Fang, and S. Wu, “Incidence and Risk Factors of Delirium in Patients After Type-A Aortic Dissection Surgery,” *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 31, no. 6, 2017, doi: 10.1053/j.jvca.2016.11.011.
- [101] M. Stransky *et al.*, “Hypoactive delirium after cardiac surgery as an independent risk factor for prolonged mechanical ventilation,” *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 25, no. 6, 2011, doi: 10.1053/j.jvca.2011.05.004.
- [102] K. Shadvar, F. Baastani, A. Mahmoodpoor, and E. Bilehjani, “Evaluation of the prevalence and risk factors of delirium in cardiac surgery ICU,” *J. Cardiovasc. Thorac. Res.*, vol. 5, no. 4, 2013, doi: 10.5681/jcvtr.2013.034.
- [103] Y. Lin, J. Chen, and Z. Wang, “Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery,” *Journal of Cardiac Surgery*, vol. 27, no. 4. 2012. doi: 10.1111/j.1540-8191.2012.01472.x.
- [104] J. D. Easton *et al.*, “Definition and evaluation of transient ischemic attack: A scientific

- statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association stroke council; council on cardiovascular surgery and anesthesia; council on cardiovascular radiology and intervention; council on cardiovascular nursing; and the interdisciplinary council on peripheral vascular disease,” *Stroke*, vol. 40, no. 6. 2009. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.192218.
- [105] K. Relander *et al.*, “Postoperative cognitive change after cardiac surgery predicts long-term cognitive outcome,” *Brain Behav.*, vol. 10, no. 9, 2020, doi: 10.1002/brb3.1750.
- [106] C. Bergh, M. Bäckström, H. Jönsson, L. Havinder, and P. Johnsson, “In the eye of both patient and spouse: Memory is poor 1 to 2 years after coronary bypass and angioplasty,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 74, no. 3, 2002, doi: 10.1016/S0003-4975(02)03723-2.
- [107] T. Xu *et al.*, “Risk factors for early postoperative cognitive dysfunction after non-coronary bypass surgery in Chinese population,” *J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 8, no. 1, 2013, doi: 10.1186/1749-8090-8-204.
- [108] M. F. Newman *et al.*, “Longitudinal Assessment of Neurocognitive Function after Coronary-Artery Bypass Surgery,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 344, no. 6, 2001, doi: 10.1056/nejm200102083440601.
- [109] E. L. Whitlock, L. G. Diaz-Ramirez, A. K. Smith, W. J. Boscardin, M. S. Avidan, and M. M. Glymour, “Cognitive Change After Cardiac Surgery Versus Cardiac Catheterization: A Population-Based Study,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 107, no. 4, 2019, doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.10.021.
- [110] J. Cervos-Navarro and N. H. Diemer, “Selective vulnerability in brain hypoxia,” *Critical Reviews in Neurobiology*, vol. 6, no. 3. 1991.
- [111] J. Steinmetz, K. B. Christensen, T. Lund, N. Lohse, and L. S. Rasmussen, “Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction,” *Anesthesiology*, vol. 110, no. 3, 2009, doi: 10.1097/ALN.0b013e318195b569.
- [112] S. Scolletta, F. S. Taccone, and K. Donadello, “Brain injury after cardiac surgery,” *Minerva anestesologica*, vol. 81, no. 6. 2015. doi: 10.1097/00008506-199701000-00089.
- [113] C. I. Blauth, “Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 59, no. 5, 1995, doi: 10.1016/0003-4975(95)00105-T.
- [114] V. Melnyk, L. Fedorko, and G. Djaiani, “Microemboli on Cardiopulmonary Bypass: Should We Care?,” *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol. 34, no. 6.

2020. doi: 10.1053/j.jvca.2020.02.022.
- [115] J. V. Arnold, C. I. Blauth, P. L. C. Smith, J. R. Jagoe, R. Wootton, and K. M. Taylor, "Demonstration of cerebral microemboli occurring during coronary artery bypass graft surgery using fluorescein angiography," *J. Vis. Commun. Med.*, vol. 13, no. 3, 1990, doi: 10.3109/17453059009055108.
 - [116] N. Patel *et al.*, "Neurological impact of emboli during adult cardiac surgery," *J. Neurol. Sci.*, vol. 416, 2020, doi: 10.1016/j.jns.2020.117006.
 - [117] D. M. Moody, W. R. Brown, V. R. Challa, D. A. Stump, D. M. Reboussin, and C. Legault, "Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: A histologic and magnetic resonance imaging study," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 59, no. 5, 1995, doi: 10.1016/0003-4975(95)00057-R.
 - [118] R. W. Issitt, I. Harvey, B. Walsh, and D. Voegeli, "Quantification of Lipid Filtration and the Effects on Cerebral Injury During Cardiopulmonary Bypass," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 104, no. 3, 2017, doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.02.022.
 - [119] J. P. Gold *et al.*, "Improvement of outcomes after coronary artery bypass: A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 110, no. 5, 1995, doi: 10.1016/S0022-5223(95)70053-6.
 - [120] C. D. Kurth, M. M. O'Rourke, and I. B. O'Hara, "Comparison of pH-stat and alpha-stat cardiopulmonary bypass on cerebral oxygenation and blood flow in relation to hypothermic circulatory arrest in piglets," *Anesthesiology*, vol. 89, no. 1, 1998, doi: 10.1097/00000542-199807000-00018.
 - [121] T. J. Francis and S. J. Mitchell, "Pathophysiology of Decompression Sickness," in *Bove and Davis' Diving Medicine: Fourth Edition*, 2003. doi: 10.1016/B978-0-7216-9424-5.50014-9.
 - [122] C. W. Hogue, C. A. Palin, and J. E. Arrowsmith, "Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: An evidence-based appraisal of current practices," *Anesthesia and Analgesia*, vol. 103, no. 1. 2006. doi: 10.1213/01.ANE.0000220035.82989.79.
 - [123] D. A. Stump, "Embolic factors associated with cardiac surgery," in *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2005, vol. 9, no. 2. doi: 10.1177/108925320500900208.
 - [124] P. A. Gerster, A. Klesse, J. Chang, J. M. Erb, and N. Goettel, "Neurological

- Complications in Cardiac Surgery,” *Current Anesthesiology Reports*, vol. 9, no. 3. 2019. doi: 10.1007/s40140-019-00344-x.
- [125] R. W. J. Kruis, F. A. E. Vlasveld, and D. Van Dijk, “The (Un)importance of cerebral microemboli,” *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol. 14, no. 2. 2010. doi: 10.1177/1089253210370903.
- [126] J. Der Van Linden, L. Hadjinikolaou, P. Bergman, and D. Lindblom, “Postoperative stroke in cardiac surgery is related to the location and extent of atherosclerotic disease in the ascending aorta,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 38, no. 1, 2001, doi: 10.1016/S0735-1097(01)01328-6.
- [127] N. Patel, J. S. Minhas, and E. M. L. Chung, “Intraoperative embolization and cognitive decline after cardiac surgery: A systematic review,” *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol. 20, no. 3. 2016. doi: 10.1177/1089253215626728.
- [128] S. Debette, “Vascular risk factors and cognitive disorders,” in *Revue Neurologique*, 2013, vol. 169, no. 10. doi: 10.1016/j.neurol.2013.07.022.
- [129] R. Eikelboom, R. Sanjanwala, M. L. Le, M. H. Yamashita, and R. C. Arora, “Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 111, no. 2, 2021, doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.05.104.
- [130] D. J. Cook, W. C. Oliver, T. A. Orszulak, R. C. Daly, and R. D. Bryce, “Cardiopulmonary bypass temperature, hematocrit, and cerebral oxygen delivery in humans,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 60, no. 6, 1995, doi: 10.1016/0003-4975(95)00648-6.
- [131] E. I. Kapetanakis *et al.*, “The impact of aortic manipulation on neurologic outcomes after coronary artery bypass surgery: A risk-adjusted study,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 78, no. 5, 2004, doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.05.019.
- [132] P. Isingoma, J. Moon, and K. May-Newman, “Manual Carotid Compression is a Viable Alternative for Reduction of Cerebral Microemboli,” *Cardiovasc. Eng. Technol.*, vol. 12, no. 3, 2021, doi: 10.1007/s13239-021-00528-9.
- [133] J. Vaage, U. Jensen, and A. Ericsson, “Neurologic injury in cardiac surgery: Aortic atherosclerosis emerges as the single most important risk factor,” *Scandinavian Cardiovascular Journal*, vol. 34, no. 6. 2000. doi: 10.1080/140174300750064468.
- [134] M. A. De La Hoz *et al.*, “Intraoperative Hypotension and Acute Kidney Injury, Stroke,

- and Mortality during and outside Cardiopulmonary Bypass: A Retrospective Observational Cohort Study,” *Anesthesiology*, vol. 136, no. 6, 2022, doi: 10.1097/ALN.0000000000004175.
- [135] H. M. Tufo, A. M. Ostfeld, and R. Shekelle, “Central Nervous System Dysfunction Following Open-Heart Surgery,” *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 212, no. 8, 1970, doi: 10.1001/jama.1970.03170210039006.
- [136] L. Y. Sun *et al.*, “Defining an Intraoperative Hypotension Threshold in Association with Stroke in Cardiac Surgery,” *Anesthesiology*, vol. 129, no. 3, 2018, doi: 10.1097/ALN.0000000000002298.
- [137] R. F. Gottesman *et al.*, “Watershed strokes after cardiac surgery: Diagnosis, etiology, and outcome,” *Stroke*, vol. 37, no. 9, 2006, doi: 10.1161/01.STR.0000236024.68020.3a.
- [138] G. S. Hartman *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.*, vol. 83, no. 4, 1996, doi: 10.1097/00000539-199610000-00007.
- [139] M. E. Charlson *et al.*, “Improvement of outcomes after coronary artery bypass II: A randomized trial comparing intraoperative high versus customized mean arterial pressure,” *J. Card. Surg.*, vol. 22, no. 6, 2007, doi: 10.1111/j.1540-8191.2007.00471.x.
- [140] K. Karkouti *et al.*, “Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 80, no. 4, 2005, doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.03.137.
- [141] K. Karkouti, D. N. Wijeyesundera, T. M. Yau, S. A. McCluskey, A. Van Rensburg, and W. S. Beattie, “The influence of baseline hemoglobin concentration on tolerance of anemia in cardiac surgery,” *Transfusion*, vol. 48, no. 4, 2008, doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01590.x.
- [142] J. B. Goldberg *et al.*, “The relationship between intra-operative transfusions and Nadir hematocrit on post-operative outcomes after cardiac surgery,” *J. Extra. Corpor. Technol.*, vol. 48, no. 4, 2016.
- [143] A. G. Hays *et al.*, “Left ventricular systolic dysfunction and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population,” *Stroke*, vol. 37, no. 7, 2006, doi: 10.1161/01.STR.0000227121.34717.40.

- [144] M. Schultheis *et al.*, “Carotid Stenosis in Cardiac Surgery--No Difference in Postoperative Outcomes,” *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 66, no. 3, 2018, doi: 10.1055/s-0036-1571851.
- [145] E. Squicciarro *et al.*, “Prevalence and Clinical Impact of Systemic Inflammatory Reaction After Cardiac Surgery,” *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 33, no. 6, 2019, doi: 10.1053/j.jvca.2019.01.043.
- [146] S. K. Inouye and L. Ferrucci, “Elucidating the pathophysiology of delirium and the interrelationship of delirium and dementia,” *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, vol. 61, no. 12. 2006. doi: 10.1093/gerona/61.12.1277.
- [147] G. Y. Gandhi *et al.*, “Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 80, no. 7, 2005, doi: 10.4065/80.7.862.
- [148] X. Zhang, X. Yan, J. Gorman, S. N. Hoffman, L. Zhang, and J. A. Boscarino, “Perioperative hyperglycemia is associated with postoperative neurocognitive disorders after cardiac surgery,” *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, vol. 10, 2014, doi: 10.2147/NDT.S57761.
- [149] Y. J. Lin *et al.*, “Association between glucose variability and postoperative delirium in acute aortic dissection patients: an observational study,” *J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 16, no. 1, 2021, doi: 10.1186/s13019-021-01456-4.
- [150] J. P. Mathew *et al.*, “Genetic Variants in P-Selectin and C-Reactive Protein Influence Susceptibility to Cognitive Decline After Cardiac Surgery,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 49, no. 19, 2007, doi: 10.1016/j.jacc.2007.01.080.
- [151] H. P. Grocott *et al.*, “Genetic polymorphisms and the risk of stroke after cardiac surgery,” *Stroke*, vol. 36, no. 9, 2005, doi: 10.1161/01.STR.0000177482.23478.dc.
- [152] A. Stewart *et al.*, “Genetic variation and cognitive dysfunction one year after cardiac surgery,” *Anaesthesia*, vol. 68, no. 6, 2013, doi: 10.1111/anae.12170.
- [153] T. Goto *et al.*, “Magnetic resonance imaging findings and postoperative neurologic dysfunction in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 72, no. 1, 2001, doi: 10.1016/S0003-4975(01)02676-5.
- [154] X. Sun, J. Lindsay, L. H. Monsein, P. C. Hill, and P. J. Corso, “Silent brain injury after cardiac surgery: A review: Cognitive dysfunction and magnetic resonance imaging diffusion-weighted imaging findings,” *Journal of the American College of Cardiology*,

- vol. 60, no. 9. 2012. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.079.
- [155] H. Tachibana *et al.*, “Incidence and impact of silent brain lesions after coronary artery bypass grafting,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 161, no. 2, 2021, doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.09.162.
 - [156] E. Y. W. Lo, R. Dignan, and B. French, “Independent Predictors of Postoperative Stroke With Cardiopulmonary Bypass,” *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 36, no. 1, 2022, doi: 10.1053/j.jvca.2021.03.046.
 - [157] G. M. Comas *et al.*, “Acute type A dissection: Impact of antegrade cerebral perfusion under moderate hypothermia,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 96, no. 6, 2013, doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.06.085.
 - [158] N. S. Ivascu *et al.*, “Characteristics and anatomic distribution of early vs late stroke after cardiac surgery,” *J. Card. Surg.*, vol. 34, no. 8, 2019, doi: 10.1111/jocs.14121.
 - [159] A. Ritzl *et al.*, “Development of brain infarct volume as assessed by magnetic resonance imaging (MRI): Follow-up of diffusion-weighted MRI lesions,” *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 20, no. 2, 2004, doi: 10.1002/jmri.20096.
 - [160] M. Thudium, E. Kornilov, T. Hilbert, M. Coburn, and C. Gestrich, “Extended neuromonitoring in aortic arch surgery: A case series,” *Anaesthesist*, vol. 70, 2021, doi: 10.1007/s00101-021-00983-y.
 - [161] S. Purkayastha and F. Sorond, “Transcranial doppler ultrasound: Technique and application,” *Semin. Neurol.*, vol. 32, no. 4, 2012, doi: 10.1055/s-0032-1331812.
 - [162] R. A. Rodriguez, F. D. Rubens, D. Wozny, and H. J. Nathan, “Cerebral emboli detected by transcranial doppler during cardiopulmonary bypass are not correlated with postoperative cognitive deficits,” *Stroke*, vol. 41, no. 10, 2010, doi: 10.1161/STROKEAHA.110.590513.
 - [163] A. L. Estrera *et al.*, “Cerebral monitoring with transcranial Doppler ultrasonography improves neurologic outcome during repairs of acute type A aortic dissection,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 129, no. 2, 2005, doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.08.052.
 - [164] H. Y. Kim, K. Seo, H. J. Jeon, U. Lee, and H. Lee, “Application of functional near-infrared spectroscopy to the study of brain function in humans and animal models,” *Molecules and Cells*, vol. 40, no. 8. 2017. doi: 10.14348/molcells.2017.0153.
 - [165] G. Schwarz, G. Litscher, P. A. Delgado, and G. E. Klein, “An NIRS matrix for detecting

- and correcting cerebral oxygen desaturation events during surgery and neuroendovascular procedures,” *Neurol. Res.*, vol. 27, no. 4, 2005, doi: 10.1179/016164105X49193.
- [166] J. M. Murkin and M. Arango, “Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 103, no. SUPPL.1, 2009, doi: 10.1093/bja/aep299.
- [167] M. Harrer *et al.*, “Aortic arch surgery using bilateral antegrade selective cerebral perfusion in combination with near-infrared spectroscopy,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 38, no. 5, 2010, doi: 10.1016/j.ejcts.2010.03.016.
- [168] J. M. Murkin *et al.*, “Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: A randomized, prospective study,” *Anesth. Analg.*, vol. 104, no. 1, 2007, doi: 10.1213/01.ane.0000246814.29362.f4.
- [169] C. Lewis, S. D. Parulkar, J. Bebawy, S. Sherwani, and C. W. Hogue, “Cerebral Neuromonitoring During Cardiac Surgery: A Critical Appraisal With an Emphasis on Near-Infrared Spectroscopy,” *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol. 32, no. 5. 2018. doi: 10.1053/j.jvca.2018.03.032.
- [170] M. Shaaban Ali, M. Harmer, and I. P. Latta, “Jugular bulb oximetry during cardiac surgery,” *Anaesthesia*, vol. 56, no. 1. 2001. doi: 10.1046/j.1365-2044.2001.01707.x.
- [171] Y. Kadoi, S. Saito, F. Goto, and N. Fujita, “Decrease in jugular venous oxygen saturation during normothermic cardiopulmonary bypass predicts short-term postoperative neurologic dysfunction in elderly patients,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 38, no. 5, 2001, doi: 10.1016/S0735-1097(01)01584-4.
- [172] N. D. Croughwell *et al.*, “Jugular bulb saturation and cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 58, no. 6, 1994, doi: 10.1016/0003-4975(94)91666-7.
- [173] B. Foreman and J. Claassen, “Quantitative EEG for the detection of brain ischemia,” *Critical Care*, vol. 16, no. 2. 2012. doi: 10.1186/cc11230.
- [174] C. Hagl *et al.*, “Impact of high intracranial pressure on neurophysiological recovery and behavior in a chronic porcine model of hypothermic circulatory arrest,” in *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2002, vol. 22, no. 4. doi: 10.1016/S1010-7940(02)00380-9.
- [175] S. Fantini, A. Sassaroli, K. T. Tgavalekos, and J. Kornbluth, “Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical

- methods,” *Neurophotonics*, vol. 3, no. 3, 2016, doi: 10.1117/1.nph.3.3.031411.
- [176] R. M. Schell *et al.*, “Cerebral blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass,” *Anesthesia and Analgesia*, vol. 76, no. 4. 1993. doi: 10.1213/00000539-199304000-00029.
- [177] P. Mergenthaler, U. Lindauer, G. A. Dienel, and A. Meisel, “Sugar for the brain: The role of glucose in physiological and pathological brain function,” *Trends in Neurosciences*, vol. 36, no. 10. 2013. doi: 10.1016/j.tins.2013.07.001.
- [178] M. J. Cipolla, “The Cerebral Circulation, Second Edition,” *Colloq. Ser. Integr. Syst. Physiol. From Mol. to Funct.*, vol. 8, no. 1, 2016, doi: 10.4199/c00141ed2v01y201607isp066.
- [179] W. M. Armstead, “Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation,” *Anesthesiology Clinics*, vol. 34, no. 3. 2016. doi: 10.1016/j.anclin.2016.04.002.
- [180] M. Ono *et al.*, “Duration and magnitude of blood pressure below cerebral autoregulation threshold during cardiopulmonary bypass is associated with major morbidity and operative mortality,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 147, no. 1, 2014, doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.07.069.
- [181] J. A. H. R. Claassen, D. H. J. Thijssen, R. B. Panerai, and F. M. Faraci, “Regulation of cerebral blood flow in humans: Physiology and clinical implications of autoregulation,” *Physiol. Rev.*, vol. 101, no. 4, 2021, doi: 10.1152/physrev.00022.2020.
- [182] M. F. Machado *et al.*, “Evaluation of cerebral autoregulation performance in patients with arterial hypertension on drug treatment,” *J. Clin. Hypertens.*, vol. 22, no. 11, 2020, doi: 10.1111/jch.14052.
- [183] C. M. Veraar *et al.*, “Non-pulsatile blood flow is associated with enhanced cerebrovascular carbon dioxide reactivity and an attenuated relationship between cerebral blood flow and regional brain oxygenation,” *Crit. Care*, vol. 23, no. 1, 2019, doi: 10.1186/s13054-019-2671-7.
- [184] W. J. Greeley, F. H. Kern, J. N. Meliones, and R. M. Ungerleider, “Effect of deep hypothermia and circulatory arrest on cerebral blood flow and metabolism,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 56, no. 6, 1993, doi: 10.1016/0003-4975(93)90731-V.
- [185] K. Masamoto and K. Tanishita, “Oxygen transport in brain tissue,” *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 131, no. 7. 2009. doi: 10.1115/1.3184694.

- [186] J. M. J. R. Carr, H. G. Caldwell, and P. N. Ainslie, "Cerebral blood flow, cerebrovascular reactivity and their influence on ventilatory sensitivity," *Experimental Physiology*, vol. 106, no. 7, 2021. doi: 10.1113/EP089446.
- [187] J. Duffin, D. J. Mikulis, and J. A. Fisher, "Control of Cerebral Blood Flow by Blood Gases," *Front. Physiol.*, vol. 12, 2021, doi: 10.3389/fphys.2021.640075.
- [188] R. L. Hoiland, J. A. Fisher, and P. N. Ainslie, "Regulation of the cerebral circulation by arterial carbon dioxide," *Compr. Physiol.*, vol. 9, no. 3, 2019, doi: 10.1002/cphy.c180021.
- [189] L. L. A. Bisschops, G. A. M. Pop, S. Teerenstra, P. C. Struijk, J. G. Van Der Hoeven, and C. W. E. Hoedemaekers, "Effects of viscosity on cerebral blood flow after Cardiac Arrest," *Crit. Care Med.*, vol. 42, no. 3, 2014, doi: 10.1097/CCM.0000000000000027.
- [190] E. M. Gruber, R. A. Jonas, J. W. Newburger, D. Zurakowski, D. D. Hansen, and P. C. Laussen, "The effect of hematocrit on cerebral blood flow velocity in neonates and infants undergoing deep hypothermic cardiopulmonary bypass," *Anesth. Analg.*, vol. 89, no. 2, 1999, doi: 10.1097/00000539-199908000-00014.
- [191] L. F. Duebener *et al.*, "Effects of hematocrit on cerebral microcirculation and tissue oxygenation during deep hypothermic bypass," *Circulation*, vol. 104, no. SUPPL. 1, 2001, doi: 10.1161/hc37t1.094912.
- [192] T. Miura, T. Sakamoto, M. Kobayashi, T. Shin'oka, and H. Kurosawa, "Hemodilutional anemia impairs neurologic outcome after cardiopulmonary bypass in a piglet model," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 133, no. 1, 2007, doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.08.048.
- [193] A. Baraka, "Alpha-stat vs. pH-stat strategy during hypothermic cardiopulmonary bypass.," *Middle East J. Anesthesiol.*, vol. 17, no. 4, 2004.
- [194] J. M. Murkin, J. K. Farrar, W. A. Tweed, F. N. McKenzie, and G. Guiraudon, "Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: The influence of PaCO₂," *Anesth. Analg.*, vol. 66, no. 9, 1987.
- [195] M. Nauphal, M. El-Khatib, S. Taha, S. Haroun-Bizri, M. Alameddine, and A. Baraka, "Effect of alpha-stat vs. pH-stat strategies on cerebral oximetry during moderate hypothermic cardiopulmonary bypass," *Eur. J. Anaesthesiol.*, vol. 24, no. 1, 2007, doi: 10.1017/S0265021506000998.
- [196] K. A. Abdul Aziz and A. Meduoye, "Is pH-stat or alpha-stat the best technique to follow in patients undergoing deep hypothermic circulatory arrest?," *Interact. Cardiovasc.*

- Thorac. Surg.*, vol. 10, no. 2, 2010, doi: 10.1510/icvts.2009.214130.
- [197] C. T. Wass, W. L. Lanier, R. E. Hofer, B. W. Scheithauer, and A. G. Andrews, "Temperature changes of $\geq 1^{\circ}\text{C}$ alter functional neurologic outcome and histopathology in a canine model of complete cerebral ischemia," *Anesthesiology*, vol. 83, no. 2, 1995, doi: 10.1097/00000542-199508000-00013.
- [198] W. L. Lanier, "Cerebral Metabolic Rate and Hypothermia," *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, vol. 7, no. 3, 1995, doi: 10.1097/00008506-199507000-00021.
- [199] N. Croughwell *et al.*, "The effect of temperature on cerebral metabolism and blood flow in adults during cardiopulmonary bypass," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 103, no. 3, 1992, doi: 10.1016/s0022-5223(19)34997-9.
- [200] P. L. Haldenwang *et al.*, "Impact of pump flow rate during selective cerebral perfusion on cerebral hemodynamics and metabolism," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 90, no. 6, 2010, doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.06.111.
- [201] J. N. McCullough *et al.*, "Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans," in *Annals of Thoracic Surgery*, 1999, vol. 67, no. 6. doi: 10.1016/S0003-4975(99)00441-5.
- [202] A. E. Schwartz *et al.*, "Cerebral blood flow is determined by arterial pressure and not cardiopulmonary bypass flow rate," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 60, no. 1, 1995, doi: 10.1016/S0003-4975(95)00357-6.
- [203] A. Torossian, A. Bräuer, J. Höcker, B. Bein, H. Wulf, and E.-P. Horn, "Preventing Inadvertent Perioperative Hypothermia," *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2015, doi: 10.3238/arztebl.2015.0166.
- [204] P. Alfonsi, K. E. A. Nourredine, F. Adam, M. Chauvin, and D. I. Sessler, "Effect of postoperative skin-surface warming on oxygen consumption and the shivering threshold," *Anaesthesia*, vol. 58, no. 12, 2003, doi: 10.1046/j.1365-2044.2003.03444.x.
- [205] S. M. Frank *et al.*, "Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events: A randomized clinical trial," *Am. J. Rhinol.*, vol. 11, no. 4, 1997, doi: 10.1097/00005392-199807000-00145.
- [206] M. Shaaban Ali, M. Harmer, and F. Kirkham, "Cardiopulmonary bypass temperature and brain function," *Anaesthesia*, vol. 60, no. 4. 2005. doi: 10.1111/j.1365-2044.2005.04112.x.

- [207] R. F. McLean *et al.*, “Cardiopulmonary bypass, temperature, and central nervous system dysfunction,” in *Circulation*, 1994, vol. 90, no. 5 II.
- [208] R. M. Engelman *et al.*, “Does Cardiopulmonary Bypass Temperature Correlate With Postoperative Central Nervous System Dysfunction?,” *J. Card. Surg.*, vol. 10, 1995, doi: 10.1111/j.1540-8191.1995.tb00683.x.
- [209] L. Liu and M. A. Yenari, “Therapeutic hypothermia: Neuroprotective mechanisms,” *Front. Biosci.*, vol. 12, no. 3, 2007, doi: 10.2741/2104.
- [210] M. Ishikawa *et al.*, “Effects of moderate hypothermia on leukocyte-endothelium interaction in the rat pial microvasculature after transient middle cerebral artery occlusion,” *Stroke*, vol. 30, no. 8, 1999, doi: 10.1161/01.STR.30.8.1679.
- [211] F. P. González-Ibarra, J. Varon, and E. G. López-Meza, “Therapeutic hypothermia: Critical review of the molecular mechanisms of action,” *Front. Neurol.*, vol. FEB, 2011, doi: 10.3389/fneur.2011.00004.
- [212] M. Qing *et al.*, “Influence of temperature during cardiopulmonary bypass on leukocyte activation, cytokine balance, and post-operative organ damage,” *Shock*, vol. 15, no. 5, 2001, doi: 10.1097/00024382-200115050-00007.
- [213] C. X. Wang, A. Stroink, J. M. Casto, and K. Kattner, “Hyperthermia exacerbates ischaemic brain injury,” *International Journal of Stroke*, vol. 4, no. 4, 2009, doi: 10.1111/j.1747-4949.2009.00317.x.
- [214] J. C. de Jonge, J. Wallet, and H. B. van der Worp, “Fever worsens outcomes in animal models of ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis,” *Eur. Stroke J.*, vol. 4, no. 1, 2019, doi: 10.1177/2396987318776421.
- [215] J. Reith *et al.*, “Body temperature in acute stroke: Relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome,” *Lancet*, vol. 347, no. 8999, 1996, doi: 10.1016/S0140-6736(96)90008-2.
- [216] H. Lee, G. Hedtmann, S. Schwab, and R. Kollmar, “Effects of a 4-Step Standard Operating Procedure for the Treatment of Fever in Patients With Acute Stroke,” *Front. Neurol.*, vol. 12, 2021, doi: 10.3389/fneur.2021.614266.
- [217] D. D. Wasserman, J. A. Creech, and M. Healy, “Cooling Techniques For Hyperthermia,” *StatPearls*, 2021.
- [218] M. Y. -. Globus, R. Busto, B. Lin, H. Schnippering, and M. D. Ginsberg, “Detection of

- Free Radical Activity During Transient Global Ischemia and Recirculation: Effects of Intraischemic Brain Temperature Modulation,” *J. Neurochem.*, vol. 65, no. 3, 1995, doi: 10.1046/j.1471-4159.1995.65031250.x.
- [219] J. Castillo, A. Dávalos, and M. Noya, “Aggravation of acute ischemic stroke by hyperthermia is related to an excitotoxic mechanism,” *Cerebrovasc. Dis.*, vol. 9, no. 1, 1999, doi: 10.1159/000015891.
- [220] D. J. Cook, “Cerebral hyperthermia and cardiac surgery: Consequences and prevention,” *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 13, no. 2, 2001, doi: 10.1053/stcs.2001.23557.
- [221] R. Engelman *et al.*, “The Society of Thoracic Surgeons, the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and the American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines for Cardiopulmonary Bypass - Temperature Management during Cardiopulmonary Bypass,” *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 29, no. 4, 2015, doi: 10.1053/j.jvca.2015.07.011.
- [222] H. Kaukuntla, D. Harrington, I. Bilkoo, T. Clutton-Brock, T. Jones, and R. S. Bonser, “Temperature monitoring during cardiopulmonary bypass - Do we undercool or overheat the brain?,” in *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2004, vol. 26, no. 3. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.05.004.
- [223] H. P. Grocott *et al.*, “Postoperative hyperthermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery,” *Stroke*, vol. 33, no. 2, 2002, doi: 10.1161/hs0202.102600.
- [224] W. Y. Thong *et al.*, “Hyperthermia in the forty-eight hours after cardiopulmonary bypass,” *Anesth. Analg.*, vol. 95, no. 6, 2002, doi: 10.1097/00000539-200212000-00006.
- [225] A. M. Grigore *et al.*, “The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery,” *Anesth. Analg.*, vol. 94, no. 1, 2002, doi: 10.1213/00000539-200201000-00002.
- [226] H. J. Nathan *et al.*, “Safety of deliberate intraoperative and postoperative hypothermia for patients undergoing coronary artery surgery: A randomized trial,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 127, no. 5, 2004, doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.07.018.
- [227] F. Sterz *et al.*, “Hypothermia after cardiac arrest: A treatment that works,” *Current Opinion in Critical Care*, vol. 9, no. 3. 2003. doi: 10.1097/00075198-200306000-00006.
- [228] N. A. Nussmeier *et al.*, “Temperature during cardiopulmonary bypass: The discrepancies

- between monitored sites,” *Anesthesia and Analgesia*, vol. 103, no. 6, 2006. doi: 10.1213/01.ane.0000242535.02571.fa.
- [229] H. K. Ko, A. Flemmer, C. Haberl, and G. Simbruner, “Methodological investigation of measuring nasopharyngeal temperature as noninvasive brain temperature analogue in the neonate,” *Intensive Care Med.*, vol. 27, no. 4, 2001, doi: 10.1007/s001340000829.
- [230] G. Amir, C. Ramamoorthy, R. K. Riemer, F. L. Hanley, and V. M. Reddy, “Deep brain hyperthermia while rewarming from hypothermic circulatory arrest,” *J. Card. Surg.*, vol. 24, no. 5, 2009, doi: 10.1111/j.1540-8191.2009.00883.x.
- [231] K. Sandström, K. Nilsson, S. Andréasson, and L. E. Larsson, “Jugular bulb temperature compared with non-invasive temperatures and cerebral arteriovenous oxygen saturation differences during open heart surgery,” *Paediatr. Anaesth.*, vol. 9, no. 2, 1999, doi: 10.1046/j.1460-9592.1999.00326.x.
- [232] K. B. Laupland *et al.*, “Severe hypothermia increases the risk for intensive care unit-acquired infection,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 54, no. 8, 2012, doi: 10.1093/cid/cir1033.
- [233] R. Lakshmanan, F. Sadaka, and A. Palagiri, “Therapeutic Hypothermia: Adverse Events, Recognition, Prevention and Treatment Strategies,” in *Therapeutic Hypothermia in Brain Injury*, F. Sadaka, Ed. Rijeka: IntechOpen, 2013. doi: 10.5772/55022.
- [234] W. G. Cheadle, “Risk factors for surgical site infection,” *Surgical Infections*, vol. 7, no. SUPPL. 1, 2006. doi: 10.1089/sur.2006.7.s1-7.
- [235] A. C. Passaroni, M. A. de M. Silva, and W. B. Yoshida, “Cardiopulmonary bypass: development of John Gibbon’s heart-lung machine,” *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, 2015, doi: 10.5935/1678-9741.20150021.
- [236] T. Gilbey, B. Milne, F. de Somer, and G. Kunst, “Neurologic complications after cardiopulmonary bypass - A narrative review,” *Perfusion*, p. 2676591221119312, Aug. 2022, doi: 10.1177/02676591221119312.
- [237] G. Yost, “The bubble oxygenator as a source of gaseous microemboli,” *Med. Instrum.*, vol. 19, no. 2, 1985.
- [238] C. I. Blauth, P. L. Smith, J. V. Arnold, J. R. Jagoe, R. Wootton, and K. M. Taylor, “Influence of oxygenator type on the prevalence and extent of microembolic retinal ischemia during cardiopulmonary bypass. Assessment by digital image analysis,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 99, no. 1, 1990, doi: 10.1016/s0022-5223(19)35633-8.

- [239] V. Videm, E. Fosse, T. E. Mollnes, O. Ellingsen, T. Pedersen, and H. Karlsen, "Different oxygenators for cardiopulmonary bypass lead to varying degrees of human complement activation in vitro," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 97, no. 5, 1989, doi: 10.1016/s0022-5223(19)34522-2.
- [240] T. S. Padayachee, S. Parsons, R. Theobald, R. G. Gosling, and P. B. Deverall, "The Effect of Arterial Filtration on Reduction of Gaseous Microemboli in the Middle Cerebral Artery During Cardiopulmonary Bypass," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 45, no. 6, 1988, doi: 10.1016/S0003-4975(10)64768-6.
- [241] G. N. S. Jabur, T. W. Willcox, S. H. Zahidani, K. Sidhu, and S. J. Mitchell, "Reduced embolic load during clinical cardiopulmonary bypass using a 20 micron arterial filter," *Perfus. (United Kingdom)*, vol. 29, no. 3, 2014, doi: 10.1177/0267659113504445.
- [242] K. G. Shann *et al.*, "An evidence-based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: A focus on neurologic injury, glycemic control, hemodilution, and the inflammatory response," *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 132, no. 2. 2006. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.03.027.
- [243] M. O. Hanedan, M. A. Yürük, A. K. Arslan, A. Kılıç, U. Sayar, and İ. Mataracı, "Heparin-coated vs. Non-coated cardiopulmonary bypass circuits: Comparing immediate results with different target activated clotting time," *Brazilian J. Cardiovasc. Surg.*, vol. 35, no. 6, 2020, doi: 10.21470/1678-9741-2019-0387.
- [244] S. Svenmarker *et al.*, "Neurological and general outcome in low-risk coronary artery bypass patients using heparin coated circuits," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 19, no. 1, 2001, doi: 10.1016/S1010-7940(00)00625-4.
- [245] D. A. Scott *et al.*, "Centrifugal versus roller head pumps for cardiopulmonary bypass: Effect on early neuropsychologic outcomes after coronary artery surgery," *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 16, no. 6, 2002, doi: 10.1053/jcan.2002.128413.
- [246] F. Alamanni *et al.*, "Centrifugal pump and reduction of neurological risk in adult cardiac surgery," *J. Extra. Corpor. Technol.*, vol. 33, no. 1, 2001.
- [247] R. Saczkowski, M. Maklin, T. Mesana, M. Boodhwani, and M. Ruel, "Centrifugal Pump and Roller Pump in Adult Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials," *Artif. Organs*, vol. 36, no. 8, 2012, doi: 10.1111/j.1525-1594.2012.01497.x.
- [248] G. S. Murphy, E. A. Hessel, and R. C. Groom, "Optimal perfusion during

- cardiopulmonary bypass: An evidence-based approach,” *Anesthesia and Analgesia*, vol. 108, no. 5, 2009, doi: 10.1213/ane.0b013e3181875e2e.
- [249] K. Prasongsukarn and M. A. Borger, “Reducing cerebral emboli during cardiopulmonary bypass,” in *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2005, vol. 9, no. 2, doi: 10.1177/108925320500900209.
- [250] J. F. Liu, Z. K. Su, and W. X. Ding, “Quantitation of particulate microemboli during cardiopulmonary bypass: Experimental and clinical studies,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 54, no. 6, 1992, doi: 10.1016/0003-4975(92)90097-N.
- [251] R. F. Brooker *et al.*, “Cardiotomy suction: A major source of brain lipid emboli during cardiopulmonary bypass,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 65, no. 6, 1998, doi: 10.1016/S0003-4975(98)00289-6.
- [252] W. R. Brown, D. M. Moody, V. R. Challa, D. A. Stump, and J. W. Hammon, “Longer duration of cardiopulmonary bypass is associated with greater numbers of cerebral microemboli,” *Stroke*, vol. 31, no. 3, 2000, doi: 10.1161/01.STR.31.3.707.
- [253] E. H. Kincaid *et al.*, “Processing scavenged blood with a cell saver reduces cerebral lipid microembolization,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 70, no. 4, 2000, doi: 10.1016/S0003-4975(00)01588-5.
- [254] F. D. Rubens, M. Boodhwani, T. Mesana, D. Wozny, G. Wells, and H. J. Nathan, “The cardiotomy trial: A randomized, double-blind study to assess the effect of processing of shed blood during cardiopulmonary bypass on transfusion and neurocognitive function,” *Circulation*, vol. 116, no. 11 SUPPL. 1, 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678987.
- [255] G. Djaiani *et al.*, “Continuous-flow cell saver reduces cognitive decline in elderly patients after coronary bypass surgery,” *Circulation*, vol. 116, no. 17, 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698001.
- [256] M. Carrier, A. Denault, J. Lavoie, and L. P. Perrault, “Randomized Controlled Trial of Pericardial Blood Processing With a Cell-Saving Device on Neurologic Markers in Elderly Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 82, no. 1, 2006, doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.02.077.
- [257] R. Ho, C. McDonald, J. P. Pauls, and Z. Li, “Effect of aortic cannulation depth on air emboli transport during cardiopulmonary bypass: A computational study,” *Perfusion*, p.

- 2676591221092942, May 2022, doi: 10.1177/02676591221092942.
- [258] T. W. Willcox, S. J. Mitchell, and D. F. Gorman, "Venous air in the bypass circuit: A source of arterial line emboli exacerbated by vacuum-assisted drainage," in *Annals of Thoracic Surgery*, 1999, vol. 68, no. 4. doi: 10.1016/S0003-4975(99)00721-3.
 - [259] T. J. Jones, D. D. Deal, J. C. Vernon, N. Blackburn, and D. A. Stump, "Does vacuum-assisted venous drainage increase gaseous microemboli during cardiopulmonary bypass?," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 74, no. 6, 2002, doi: 10.1016/S0003-4975(02)04081-X.
 - [260] M. Carrier *et al.*, "Vacuum-assisted venous drainage does not increase the neurological risk," *Heart Surg. Forum*, vol. 5, no. 3, 2002.
 - [261] R. A. Rodriguez, F. Rubens, D. Belway, and H. J. Nathan, "Residual air in the venous cannula increases cerebral embolization at the onset of cardiopulmonary bypass," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 29, no. 2, 2006, doi: 10.1016/j.ejcts.2005.11.006.
 - [262] C. I. Blauth *et al.*, "Atheroembolism from the ascending aorta: An emerging problem in cardiac surgery," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 103, no. 6, 1992, doi: 10.1016/s0022-5223(19)34874-3.
 - [263] J. W. Hammon *et al.*, "Single crossclamp improves 6-month cognitive outcome in high-risk coronary bypass patients: The effect of reduced aortic manipulation," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 131, no. 1, 2006, doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.08.057.
 - [264] R. A. Rodriguez, K. A. Williams, A. Babaev, F. Rubens, and H. J. Nathan, "Effect of perfusionist technique on cerebral embolization during cardiopulmonary bypass," *Perfusion*, vol. 20, no. 1, 2005, doi: 10.1191/0267659105pf778oa.
 - [265] M. A. Borger, C. M. Peniston, R. D. Weisel, M. Vasiliou, R. E. Green, and C. M. Feindel, "Neuropsychologic impairment after coronary bypass surgery: effect of gaseous microemboli during perfusionist interventions.," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 121, no. 4, pp. 743–749, Apr. 2001, doi: 10.1067/mtc.2001.112526.
 - [266] P. Svenarud, M. Persson, and J. Van Der Linden, "Effect of CO2 Insufflation on the Number and Behavior of Air Microemboli in Open-Heart Surgery: A Randomized Clinical Trial," *Circulation*, vol. 109, no. 9, 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000118501.44474.83.
 - [267] T. Krüger, I. Hoffmann, M. Blettner, M. A. Borger, C. Schlensak, and E. Weigang, "Intraoperative neuroprotective drugs without beneficial effects? Results of the german

- registry for acute aortic dissection type a (GERAADA),” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 44, no. 5, 2013, doi: 10.1093/ejcts/ezt182.
- [268] G. J. Daniel, G. K. Karl, K. E. Ben, and D. Benita, “Neuroprotection against stroke and encephalopathy after cardiac surgery,” *Interv. Med. Appl. Sci.*, vol. 11, no. 1, 2019, doi: 10.1556/1646.11.2019.01.
- [269] E. E. Tseng *et al.*, “Glutamate Excitotoxicity Mediates Neuronal Apoptosis After Hypothermic Circulatory Arrest,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 89, no. 2, 2010, doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.10.059.
- [270] K. Giuliano *et al.*, “NMDA Receptor Antagonism for Neuroprotection in a Canine Model of Hypothermic Circulatory Arrest,” *J. Surg. Res.*, vol. 260, 2021, doi: 10.1016/j.jss.2020.11.075.
- [271] J. D. Bell, “In vogue: Ketamine for neuroprotection in acute neurologic injury,” *Anesthesia and Analgesia*, vol. 124, no. 4, 2017. doi: 10.1213/ANE.0000000000001856.
- [272] S. Al-Hashimi, M. Zaman, P. Waterworth, and H. Bilal, “Does the use of thiopental provide added cerebral protection during deep hypothermic circulatory arrest?,” *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 17, no. 2, 2013, doi: 10.1093/icvts/ivt184.
- [273] T. Hirotsu, T. Kameda, T. Kumamoto, S. Shiota, and M. Yamano, “Protective effect of thiopental against cerebral ischemia during circulatory arrest,” *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 47, no. 4, 1999, doi: 10.1055/s-2007-1013148.
- [274] G. W. Rung, G. Scott Wickey, J. L. Myers, J. E. Salus, F. A. Hensley, and D. E. Martin, “Thiopental as an adjunct to hypothermia for EEG suppression in infants prior to circulatory arrest,” *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 5, no. 4, 1991, doi: 10.1016/1053-0770(91)90156-N.
- [275] B. Sun *et al.*, “Propofol inhibited autophagy through Ca²⁺/CaMKK β /AMPK/mTOR pathway in OGD/R-induced neuron injury,” *Mol. Med.*, vol. 24, no. 1, 2018, doi: 10.1186/s10020-018-0054-1.
- [276] W. Fan *et al.*, “Propofol: An anesthetic possessing neuroprotective effects,” *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 19, no. 8, 2015.
- [277] M. F. Newman *et al.*, “Cerebral physiologic effects of burst suppression doses of propofol during nonpulsatile cardiopulmonary bypass,” *Anesth. Analg.*, vol. 81, no. 3, 1995, doi: 10.1097/00000539-199509000-00004.

- [278] F. Chen, G. Duan, Z. Wu, Z. Zuo, and H. Li, "Comparison of the cerebroprotective effect of inhalation anaesthesia and total intravenous anaesthesia in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A systematic review and meta-Analysis," *BMJ Open*, vol. 7, no. 10. 2017. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014629.
- [279] H. Wang *et al.*, "Paradigms and mechanisms of inhalational anesthetics mediated neuroprotection against cerebral ischemic stroke," *Medical Gas Research*, vol. 6, no. 4. 2016. doi: 10.4103/2045-9912.196901.
- [280] T. Nebelsiek, A. Beiras-Fernandez, E. Kilger, P. Möhnle, and F. Weis, "Routine use of corticosteroids to prevent inflammation response in cardiac surgery," *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery*, vol. 7, no. 3. 2012. doi: 10.2174/157489012803832829.
- [281] R. Heying *et al.*, "Dexamethasone pretreatment provides antiinflammatory and myocardial protection in neonatal arterial switch operation," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 93, no. 3, 2012, doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.11.059.
- [282] E. Pesonen, J. Keski-Nisula, S. Andersson, R. Palo, J. Salminen, and P. K. Suominen, "High-dose methylprednisolone and endothelial glycocalyx in paediatric heart surgery," *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 60, no. 10, 2016, doi: 10.1111/aas.12785.
- [283] S. M. Langley, P. J. Chai, J. J. Jaggars, and R. M. Ungerleider, "Preoperative high dose methylprednisolone attenuates the cerebral response to deep hypothermic circulatory arrest," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 17, no. 3, 2000, doi: 10.1016/S1010-7940(00)00336-5.
- [284] A. Martín, S. Rojas, Á. Chamorro, C. Falcón, N. Bargalló, and A. M. Planas, "Why does acute hyperglycemia worsen the outcome of transient focal cerebral ischemia? Role of corticosteroids, inflammation, and protein O-glycosylation," *Stroke*, vol. 37, no. 5, 2006, doi: 10.1161/01.STR.0000217389.55009.f8.
- [285] S. Yan *et al.*, "Does methylprednisolone provide protective effect in total aortic arch replacement requiring hypothermia circulatory arrest and selective cerebral perfusion?," *Perfusion*, p. 2676591221113650, Jul. 2022, doi: 10.1177/02676591221113650.
- [286] U. Ito, Y. Hakamata, K. Watabe, and K. Oyanagi, "Mannitol infusion immediately after reperfusion suppresses the development of focal cortical infarction after temporary cerebral ischemia in gerbils," *Neuropathology*, vol. 34, no. 4, 2014, doi: 10.1111/neup.12113.

- [287] J. Astrup and H. Rahbek Sorensen, "Inhibition of cerebral metabolism by lidocaine," *Eur. Neurol.*, vol. 20, no. 3, 1981, doi: 10.1159/000115238.
- [288] D. Wang, X. Wu, J. Li, F. Xiao, X. Liu, and M. Meng, "The effect of lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery," *Anesth. Analg.*, vol. 95, no. 5, 2002, doi: 10.1097/00000539-200211000-00002.
- [289] J. Hermanides, E. Qeva, B. Preckel, and F. Bilotta, "Perioperative hyperglycemia and neurocognitive outcome after surgery: A systematic review," *Minerva Anestesiologica*, vol. 84, no. 10. 2018. doi: 10.23736/s0375-9393.18.12400-X.
- [290] Y. GUO *et al.*, "Damage to the blood-brain barrier and activation of neuroinflammation by focal cerebral ischemia under hyperglycemic condition," *Int. J. Mol. Med.*, vol. 48, no. 1, 2021, doi: 10.3892/IJMM.2021.4975.
- [291] L. C. Wang *et al.*, "Intensive insulin therapy in critically ill patients," *Chinese Crit. Care Med.*, vol. 18, no. 12, 2006, doi: 10.1097/00132586-200210000-00013.
- [292] N. Khaladj *et al.*, "Ascending aortic cannulation in acute aortic dissection type A: the Hannover experience," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 34, no. 4, 2008, doi: 10.1016/j.ejcts.2008.05.014.
- [293] S. Shimura *et al.*, "Echocardiography-guided aortic cannulation by the Seldinger technique for type A dissection with cerebral malperfusion," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 159, no. 3, 2020, doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.02.097.
- [294] J. R. Frederick *et al.*, "Ascending aortic cannulation in acute type A dissection repair," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 95, no. 5, 2013, doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.10.086.
- [295] M. Jormalainen *et al.*, "Direct Aortic Versus Peripheral Arterial Cannulation in Surgery for Type A Aortic Dissection," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 110, no. 4, 2020, doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.02.010.
- [296] M. Kreibich *et al.*, "Outcome after aortic, axillary, or femoral cannulation for acute type A aortic dissection," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 158, no. 1, 2019, doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.11.100.
- [297] V. Gegouskov, G. Manchev, V. Danov, G. Stoitsev, and S. Iliev, "Direct cannulation of ascending aorta versus standard femoral artery cannulation in acute aortic dissection type a," *Heart Surg. Forum*, vol. 21, no. 3, 2018, doi: 10.1532/hsf.1956.
- [298] Y. Inoue, R. Takahashi, T. Ueda, and R. Yozu, "Synchronized epiaortic two-dimensional

- and color Doppler echocardiographic guidance enables routine ascending aortic cannulation in type A acute aortic dissection,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 141, no. 2, 2011, doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.010.
- [299] E. Neri *et al.*, “Axillary artery cannulation in type A aortic dissection operations,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 118, no. 2, 1999, doi: 10.1016/S0022-5223(99)70223-0.
- [300] J. F. Sabik, B. W. Lytle, P. M. McCarthy, and D. M. Cosgrove, “Axillary artery: An alternative site of arterial cannulation for patients with extensive aortic and peripheral vascular disease,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 109, no. 5, 1995, doi: 10.1016/S0022-5223(95)70312-8.
- [301] J. F. Sabik *et al.*, “Cannulation of the axillary artery with a side graft reduces morbidity,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 77, no. 4, 2004, doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.08.056.
- [302] I. Hysi, C. Renaut, and O. Fabre, “Direct axillary artery cannulation in cardiac surgery: Clinical outcomes,” *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.*, vol. 25, no. 7–8, 2017, doi: 10.1177/0218492317732675.
- [303] T. Schachner, J. Nagiller, A. Zimmer, G. Laufer, and J. Bonatti, “Technical problems and complications of axillary artery cannulation,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 27, no. 4, 2005, doi: 10.1016/j.ejcts.2004.12.042.
- [304] F. I., D. K., M. M., and F. W., “Shaggy and calcified aorta: Surgical implications,” *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 61, no. 6, 2013.
- [305] A. Hiraoka *et al.*, “Efficacy of right axillary artery perfusion for antegrade cerebral perfusion in open total arch repair,” *J. Vasc. Surg.*, vol. 60, no. 2, 2014, doi: 10.1016/j.jvs.2014.02.049.
- [306] U. Benedetto, H. Mohamed, P. Vitulli, and M. Petrou, “Axillary versus femoral arterial cannulation in type A acute aortic dissection: Evidence from a meta-analysis of comparative studies and adjusted risk estimates,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 48, no. 6, 2015, doi: 10.1093/ejcts/ezv035.
- [307] D. Carino *et al.*, “Direct axillary cannulation with open Seldinger-guided technique: Is it safe?,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 53, no. 6, 2018, doi: 10.1093/ejcts/ezx394.
- [308] M. Misfeld and F. Bakhtiary, “Cannulation in aortic surgery: subclavian and axillary cannulation,” *Multimed. Man. Cardiothorac. Surg. MMCTS / Eur. Assoc. Cardio-Thoracic Surg.*, vol. 2015, 2015, doi: 10.1093/mmcts/mmv018.

- [309] M. K. Banbury and D. M. Cosgrove, "Arterial cannulation of the innominate artery," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 69, no. 3, 2000, doi: 10.1016/S0003-4975(99)01519-2.
- [310] M. Di Eusanio, A. Quarti, M. D. Pierri, and G. Di Eusanio, "Cannulation of the brachiocephalic trunk during surgery of the thoracic aorta: A simplified technique for antegrade cerebral perfusion," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 26, no. 4, 2004, doi: 10.1016/j.ejcts.2004.07.027.
- [311] O. Preventza, F. G. Bakaeen, E. H. Stephens, S. M. Trocciola, K. I. De La Cruz, and J. S. Coselli, "Innominate artery cannulation: An alternative to femoral or axillary cannulation for arterial inflow in proximal aortic surgery," in *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2013, vol. 145, no. 3 SUPPL. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.061.
- [312] A. Kashani, M. Doyle, and M. Horton, "Direct Innominate Artery Cannulation as a Sole Systemic and Cerebral Perfusion Technique in Aortic Surgery," *Hear. Lung Circ.*, vol. 28, no. 4, 2019, doi: 10.1016/j.hlc.2018.08.001.
- [313] V. Garg *et al.*, "Direct innominate artery cannulation for selective antegrade cerebral perfusion during deep hypothermic circulatory arrest in aortic surgery," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 148, no. 6, 2014, doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.021.
- [314] A. Harky *et al.*, "Innominate vs. Axillary artery cannulation in aortic surgery: A systematic review and meta-analysis," *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, vol. 34, no. 2. 2019. doi: 10.21470/1678-9741-2018-0272.
- [315] M. D. Peterson *et al.*, "A randomized trial comparing axillary versus innominate artery cannulation for aortic arch surgery," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2021, doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.10.152.
- [316] C. W. LILLEHEI and R. H. CARDOZO, "Use of median sternotomy with femoral artery cannulation in open cardiac surgery.," *Surg. Gynecol. Obstet.*, vol. 108, no. 6, 1959.
- [317] B. Ayyash, M. Tranquilli, and J. A. Elefteriades, "Femoral artery cannulation for thoracic aortic surgery: Safe under transesophageal echocardiographic control," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 142, no. 6, 2011, doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.04.005.
- [318] F. Robicsek and R. L. Guarino, "Compression of the true lumen by retrograde perfusion during repair of aortic dissection," *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).*, vol. 26, no. 1, 1985.
- [319] A. Lemaire, J. Chao, L. Salgueiro, H. Ikegami, and L. Y. Lee, "Femoral arterial cannulation remains a safe and reliable option for aortic dissection repair," *J. Thorac. Dis.*,

- vol. 13, no. 2, 2021, doi: 10.21037/JTD-20-2549.
- [320] G. Tong, D. L. Zhuang, Z. C. Sun, Z. R. Chen, R. X. Fan, and T. C. Sun, "Femoral artery cannulation as a safe alternative for aortic dissection arch repair in the era of axillary artery cannulation," *J. Thorac. Dis.*, vol. 13, no. 2, 2021, doi: 10.21037/JTD-20-2113.
- [321] L. O. Conzelmann *et al.*, "Mortality in patients with acute aortic dissection type A: Analysis of pre- and intraoperative risk factors from the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA)," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 49, no. 2, 2016, doi: 10.1093/ejcts/ezv356.
- [322] I. El-Hamamsy *et al.*, "State-of-the-Art Surgical Management of Acute Type A Aortic Dissection," *Canadian Journal of Cardiology*, vol. 32, no. 1. 2016. doi: 10.1016/j.cjca.2015.07.736.
- [323] E. Neri *et al.*, "Extrathoracic cannulation of the left common carotid artery in thoracic aorta operations through a left thoracotomy: Preliminary experience in 26 patients," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 123, no. 5, 2002, doi: 10.1067/mtc.2002.121300.
- [324] P. P. Urbanski, "Cannulation of the left common carotid artery for proximal aortic repair," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 126, no. 3, 2003, doi: 10.1016/S0022-5223(03)00705-0.
- [325] P. P. Urbanski, "Carotid artery cannulation in aortic surgery," *Multimed. Man. Cardio-Thoracic Surg.*, vol. 2015, 2015, doi: 10.1093/mmcts/mmv026.
- [326] Y. Okita *et al.*, "Direct perfusion of the carotid artery in patients with brain malperfusion secondary to acute aortic dissection," *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 67, no. 1, 2019, doi: 10.1007/s11748-017-0873-y.
- [327] W. G. BIGELOW, W. K. LINDSAY, and W. F. GREENWOOD, "Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures.," *Ann. Surg.*, vol. 132, no. 5, 1950, doi: 10.1097/00000658-195011000-00001.
- [328] F. J. Lewis and M. Taufic, "Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia; experimental accomplishments and the report of one successful case," *Surgery*, vol. 33, no. 1, 1953, doi: 10.5555/uri:pii:0039606053900579.
- [329] A. R. C. Dobell and J. S. Bailey, "Charles drew and the origins of deep hypothermic circulatory arrest," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 63, no. 4, 1997, doi: 10.1016/S0003-4975(97)00169-0.

- [330] A. V. Dumanian, T. D. Hoeksema, D. R. Santschi, J. H. Greenwald, and C. J. Frahm, "Profound hypothermia and circulatory arrest in the surgical treatment of traumatic aneurysm of the thoracic aorta.," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 59, no. 4, 1970, doi: 10.1016/s0022-5223(19)42454-9.
- [331] C. N. BARNARD and V. SCHRIRE, "The surgical treatment of acquired aneurysm of the thoracic aorta.," *Thorax*, vol. 18, 1963, doi: 10.1136/thx.18.2.101.
- [332] H. G. BORST, A. SCHAUDIG, and W. RUDOLPH, "ARTERIOVENOUS FISTULA OF THE AORTIC ARCH: REPAIR DURING DEEP HYPOTHERMIA AND CIRCULATORY ARREST.," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 48, 1964, doi: 10.1016/s0022-5223(19)33541-x.
- [333] R. B. Griepp, E. B. Stinson, J. F. Hollingsworth, and D. Buehler, "Prosthetic replacement of the aortic arch," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 70, no. 6, 1975, doi: 10.1016/s0022-5223(19)39653-9.
- [334] J. J. Livesay *et al.*, "Resection of Aortic Arch Aneurysms: A Comparison of Hypothermic Techniques in 60 Patients," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 36, no. 1, 1983, doi: 10.1016/S0003-4975(10)60643-1.
- [335] T. D. Yan *et al.*, "Consensus on hypothermia in aortic arch surgery.," *Ann. Cardiothorac. Surg.*, vol. 2, no. 2, 2013, doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.03.03.
- [336] M. Czerny *et al.*, "Prediction of mortality rate in acute type A dissection: The German Registry for Acute Type A Aortic Dissection score," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 58, no. 4, 2020, doi: 10.1093/ejcts/ezaa156.
- [337] R. B. Griepp and G. Di Luozzo, "Hypothermia for aortic surgery," in *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2013, vol. 145, no. 3 SUPPL. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.072.
- [338] M. P. Ehrlich *et al.*, "Cerebral effects of cold reperfusion after hypothermic circulatory arrest," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 121, no. 5, 2001, doi: 10.1067/mtc.2001.113175.
- [339] M. Di Mauro *et al.*, "Cold reperfusion before rewarming reduces neurological events after deep hypothermic circulatory arrest.," *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 43, no. 1, 2013, doi: 10.1093/ejcts/ezs281.
- [340] E. Shi *et al.*, "Controlled low-pressure perfusion at the beginning of reperfusion attenuates

- neurologic injury after spinal cord ischemia,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 133, no. 4, 2007, doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.12.017.
- [341] S. Z. Tan *et al.*, “Duration of deep hypothermic circulatory arrest for aortic arch surgery: is it a myth, fiction, or scientific leap?,” *The Journal of cardiovascular surgery*, vol. 63, no. 3, 2022. doi: 10.23736/S0021-9509.22.12275-5.
- [342] G. W. Fischer *et al.*, “Noninvasive cerebral oxygenation may predict outcome in patients undergoing aortic arch surgery,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 141, no. 3, 2011, doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.05.017.
- [343] L. G. Svensson *et al.*, “Deep hypothermia with circulatory arrest: Determinants of stroke and early mortality in 656 patients,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 106, no. 1, 1993, doi: 10.1016/s0022-5223(19)33737-7.
- [344] T. Sakamoto *et al.*, “Interaction of temperature with hematocrit level and pH determines safe duration of hypothermic circulatory arrest,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 128, no. 2, 2004, doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.11.070.
- [345] M. Zhu, Y. Zhao, Y. Zheng, D. Su, and X. Wang, “Relative Higher Hematocrit Attenuates the Cerebral Excitatory Amino Acid Elevation Induced by Deep Hypothermic Circulatory Arrest in Rats,” *Ther. Hypothermia Temp. Manag.*, vol. 3, no. 3, 2013, doi: 10.1089/ther.2013.0004.
- [346] D. Shum-Tim *et al.*, “Low postoperative hematocrit increases cerebrovascular damage after hypothermic circulatory arrest,” *Pediatr. Crit. Care Med.*, vol. 6, no. 3, 2005, doi: 10.1097/01.PCC.0000161070.63957.E1.
- [347] H. Kiziltan, “Reduced jugular venous oxygen saturation during rewarming from deep hypothermic circulatory arrest: cerebral overextraction?,” *Cardiovasc. Surg.*, vol. 11, no. 3, 2003, doi: 10.1016/s0967-2109(03)00005-x.
- [348] C. K. Mezrow *et al.*, “Metabolic correlates of neurologic and behavioral injury after prolonged hypothermic circulatory arrest,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 109, no. 5, 1995, doi: 10.1016/S0022-5223(95)70322-5.
- [349] P. Cowled and R. Fitridge, “Pathophysiology of Reperfusion Injury,” in *Mechanisms of Vascular Disease*, 2020. doi: 10.1007/978-3-030-43683-4_18.
- [350] B. S. Allen, J. S. Veluz, G. D. Buckberg, E. Aeberhard, L. J. Ignarro, and E. D. Verrier, “Deep hypothermic circulatory arrest and global reperfusion injury: Avoidance by making

- a pump prime reperfusate - A new concept,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 125, no. 3, 2003, doi: 10.1067/mtc.2003.96.
- [351] N. L. Mills and J. L. Ochsner, “Massive air embolism during cardiopulmonary bypass. Causes, prevention, and management,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 80, no. 5, 1980, doi: 10.1016/s0022-5223(19)37716-5.
- [352] G. M. Lemole, M. D. Strong, P. M. Spagna, and N. P. Karmilowicz, “Improved results for dissecting aneurysms. Intraluminal sutureless prosthesis,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 83, no. 2, 1982, doi: 10.1016/s0022-5223(19)37304-0.
- [353] Y. Ueda, S. Miki, K. Kusuhara, Y. Okita, T. Tahata, and K. Yamanaka, “Surgical treatment of aneurysm or dissection involving the ascending aorta and aortic arch, utilizing circulatory arrest and retrograde cerebral perfusion,” *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*, vol. 31, no. 5, 1990, doi: 10.4326/jjcv.19.1252.
- [354] Y. Ueda, S. Miki, K. Kusuhara, Y. Okita, T. Tahata, and K. Yamanaka, “Deep hypothermic systemic circulatory arrest and continuous retrograde cerebral perfusion for surgery of aortic arch aneurysm,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 6, no. 1, 1992, doi: 10.1016/1010-7940(92)90096-G.
- [355] Y. Ueda *et al.*, “Protective Effect of Continuous Retrograde Cerebral Perfusion on the Brain During Deep Hypothermic Systemic Circulatory Arrest,” *J. Card. Surg.*, vol. 9, no. 5, 1994, doi: 10.1111/j.1540-8191.1994.tb00891.x.
- [356] T. Nojima *et al.*, “Optimal Perfusion Pressure For Experimental Retrograde Cerebral Perfusion,” *J. Card. Surg.*, vol. 9, no. 5, 1994, doi: 10.1111/j.1540-8191.1994.tb00888.x.
- [357] V. Anttila, M. Pokela, K. Kiviluoma, M. Mäkiranta, J. Hirvonen, and T. Juvonen, “Is maintained cranial hypothermia the only factor leading to improved outcome after retrograde cerebral perfusion? An experimental study with a chronic porcine model,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 119, no. 5, 2000, doi: 10.1016/S0022-5223(00)70098-5.
- [358] R. S. Bonser *et al.*, “Failure of retrograde cerebral perfusion to attenuate metabolic changes associated with hypothermic circulatory arrest,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 123, no. 5, 2002, doi: 10.1067/mtc.2002.120333.
- [359] H. Kanda *et al.*, “Cerebral Circulation During Retrograde Cerebral Perfusion: Evaluation Using Laser Speckle Flowgraphy,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 107, no. 6, 2019, doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.11.067.

- [360] C. J. Boeckxstaens and W. J. Flameng, "Retrograde cerebral perfusion does not perfuse the brain in nonhuman primates," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 60, no. 2, 1995, doi: 10.1016/0003-4975(95)00409-E.
- [361] T. Higami *et al.*, "Retrograde cerebral perfusion versus selective cerebral perfusion as evaluated by cerebral oxygen saturation during aortic arch reconstruction," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 67, no. 4, 1999, doi: 10.1016/S0003-4975(99)00135-6.
- [362] J. L. de Brux, J. B. Subayi, J. D. Pegis, and J. Pillet, "Retrograde cerebral perfusion: anatomic study of the distribution of blood to the brain," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 60, no. 5, 1995, doi: 10.1016/0003-4975(95)00613-P.
- [363] D. L. Reich, S. Uysal, M. A. Ergin, and R. B. Griepp, "Retrograde cerebral perfusion as a method of neuroprotection during thoracic aortic surgery," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 72, no. 5, 2001, doi: 10.1016/S0003-4975(01)02718-7.
- [364] M. G. Katz *et al.*, "Distribution of cerebral flow using retrograde versus antegrade cerebral perfusion," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 67, no. 4, 1999, doi: 10.1016/S0003-4975(99)00052-1.
- [365] M. P. Ehrlich *et al.*, "Retrograde cerebral perfusion provides negligible flow through brain capillaries in the pig," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 122, no. 2, 2001, doi: 10.1067/mtc.2001.115244.
- [366] A. Usui, K. Oohara, F. Murakami, H. Ooshima, M. Kawamura, and M. Murase, "Body temperature influences regional tissue blood flow during retrograde cerebral perfusion," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 114, no. 3, 1997, doi: 10.1016/S0022-5223(97)70192-2.
- [367] M. Y. Liang *et al.*, "Is selective antegrade cerebral perfusion superior to retrograde cerebral perfusion for brain protection during deep hypothermic circulatory arrest? Metabolic evidence from microdialysis," *Crit. Care Med.*, vol. 42, no. 5, 2014, doi: 10.1097/CCM.0000000000000220.
- [368] H. J. Safi *et al.*, "Retrograde cerebral perfusion during profound hypothermia and circulatory arrest in pigs," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 59, no. 5, 1995, doi: 10.1016/0003-4975(95)00122-2.
- [369] C. L. Filgueiras *et al.*, "Cerebral protection during moderate hypothermic circulatory arrest: Histopathology and magnetic resonance spectroscopy of brain energetics and intracellular pH in pigs," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 112, no. 4, 1996, doi:

- 10.1016/S0022-5223(96)70109-5.
- [370] T. Juvonen *et al.*, “Can retrograde perfusion mitigate cerebral injury after particulate embolization? A study in a chronic porcine model,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 115, no. 5, 1998, doi: 10.1016/S0022-5223(98)70415-5.
- [371] K. Yasuura *et al.*, “Clinical application of total body retrograde perfusion to operation for aortic dissection,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 53, no. 4, 1992, doi: 10.1016/0003-4975(92)90328-2.
- [372] J. Xiong, Z. Tan, X. Liu, X. Yu, J. Lin, and L. Du, “Total body retrograde perfusion during hypothermic circulatory arrest is unsafe,” *Perfus. (United Kingdom)*, vol. 35, no. 7, 2020, doi: 10.1177/0267659120906959.
- [373] T. S. Guy, M. P. Kelly, B. Cason, and E. Tseng, “Case report - Cardiopulmonary bypass Retrograde cerebral perfusion and delayed hyperbaric oxygen for massive air embolism during cardiac surgery,” *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 8, no. 3, 2009, doi: 10.1510/icvts.2008.194472.
- [374] M. B. Izzat, “Effective handling of substantial arterial air embolization during extracorporeal perfusion,” *Clin. Case Reports*, vol. 7, no. 12, 2019, doi: 10.1002/ccr3.2510.
- [375] R. De Paulis *et al.*, “Current trends in cannulation and neuroprotection during surgery of the aortic arch in Europe,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 47, no. 5, 2015, doi: 10.1093/ejcts/ezu284.
- [376] D. A. COOLEY, D. E. MAHAFFEY, and M. E. DE BAKEY, “Total excision of the aortic arch for aneurysm,” *Surg. Gynecol. Obstet.*, vol. 101, no. 6, 1955.
- [377] D. A. Cooley and M. E. De Bakey, “Resection of entire ascending aorta in fusiform aneurysm using cardiac bypass,” *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 162, no. 12, 1956, doi: 10.1001/jama.1956.72970290003013a.
- [378] M. E. DE BAKEY, E. S. CRAWFORD, D. A. COOLEY, and G. C. MORRIS, “Successful resection of fusiform aneurysm of aortic arch with replacement by homograft,” *Surg. Gynecol. Obstet.*, vol. 105, no. 6, 1957.
- [379] M. E. DEBAKEY, W. S. HENLY, D. A. COOLEY, E. S. CRAWFORD, G. C. MORRIS, and A. C. BEALL, “Aneurysms of the aortic arch: factors influencing operative risk,” *Surg. Clin. North Am.*, vol. 42, no. 6, 1962, doi: 10.1016/S0039-6109(16)36843-8.

- [380] W. H. Frist *et al.*, "A Reconsideration of Cerebral Perfusion in Aortic Arch Replacement," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 42, no. 3, 1986, doi: 10.1016/S0003-4975(10)62733-6.
- [381] D. Guilmet, P. M. Roux, and J. Bachet, "NOUVELLE TECHNIQUE DE PROTECTION CEREBRALE. CHIRURGIE DE LA CROSSE AORTIQUE," *Press. Medicale*, vol. 15, no. 23, 1986.
- [382] D. Guilmet *et al.*, "[Aneurysm of the aortic arch. Surgical therapy. 60 cases].," *Presse Med.*, vol. 15, no. 44, 1986.
- [383] J. Bachet *et al.*, "Cold cerebroplegia: A new technique of cerebral protection during operations on the transverse aortic arch," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 102, no. 1, 1991, doi: 10.1016/s0022-5223(19)36587-0.
- [384] H. Matsuda *et al.*, "Surgery for aortic arch aneurysm with selective cerebral perfusion and hypothermic cardiopulmonary bypass," *Circulation*, vol. 80, no. 3 SUPPL. I, 1989.
- [385] T. Kazui, "Update in surgical management of aneurysms of the thoracic aorta," *Rinshō kyōbu geka = Japanese annals of thoracic surgery*, vol. 6, no. 1, 1986.
- [386] T. Kazui, N. Inoue, O. Yamada, and S. Komatsu, "Selective cerebral perfusion during operation for aneurysms of the aortic arch: A reassessment," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 53, no. 1, 1992, doi: 10.1016/0003-4975(92)90767-X.
- [387] T. Kazui, N. Kimura, O. Yamada, and S. Komatsu, "Surgical outcome of aortic arch aneurysms using selective cerebral perfusion," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 57, no. 4, 1994, doi: 10.1016/0003-4975(94)90201-1.
- [388] O. Taşdemir, A. Sarıtaş, Ş. Küçükler, M. A. Özatik, and E. Şener, "Aortic arch repair with right brachial artery perfusion," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 73, no. 6, 2002, doi: 10.1016/S0003-4975(02)03514-2.
- [389] T. Kazui, "Simple and safe cannulation technique for antegrade selective cerebral perfusion.," *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 7, no. 3, 2001.
- [390] M. Misfeld, F. W. Mohr, and C. D. Etz, "Best strategy for cerebral protection in arch surgery - antegrade selective cerebral perfusion and adequate hypothermia.," *Ann. Cardiothorac. Surg.*, vol. 2, no. 3, 2013, doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.02.05.
- [391] J. G. Byrne, D. J. Fitzgerald, and S. F. Aranki, "Simultaneous selective cerebral perfusion and systemic circulatory arrest through the right axillary artery for aortic surgery," *J. Card. Surg.*, vol. 13, no. 4, 1998, doi: 10.1111/j.1540-8191.1998.tb01061.x.

- [392] M. Di Eusanio, M. Ciano, G. Labriola, G. Lionetti, and G. Di Eusanio, "Cannulation of the innominate artery during surgery of the thoracic aorta: our experience in 55 patients," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 32, no. 2, 2007, doi: 10.1016/j.ejcts.2007.03.050.
- [393] A. S. Jassar *et al.*, "Direct innominate artery cannulation: An alternate technique for antegrade cerebral perfusion during aortic hemiarch reconstruction," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 151, no. 4, 2016, doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.11.027.
- [394] P. P. Urbanski, "Carotid artery cannulation in aortic surgery," *Multimed. Man. Cardio-Thoracic Surg.*, vol. 2015, 2015, doi: 10.1093/mmcts/mmvt026.
- [395] P. P. Urbanski, A. Lenos, Y. Lindemann, E. Weigang, M. Zacher, and A. Diegeler, "Carotid artery cannulation in aortic surgery," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 132, no. 6, 2006, doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.07.024.
- [396] P. P. Urbanski, A. Lenos, M. Zacher, and A. Diegeler, "Unilateral cerebral perfusion: right versus left," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 37, no. 6, 2010, doi: 10.1016/j.ejcts.2010.01.006.
- [397] T. Kazui *et al.*, "Total arch replacement using aortic arch branched grafts with the aid of antegrade selective cerebral perfusion," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 70, no. 1, 2000, doi: 10.1016/S0003-4975(00)01535-6.
- [398] D. Spielvogel, J. T. Strauch, O. P. Minanov, S. L. Lansman, and R. B. Griepp, "Aortic arch replacement using a trifurcated graft and selective cerebral antegrade perfusion," in *Annals of Thoracic Surgery*, 2002, vol. 74, no. 5. doi: 10.1016/S0003-4975(02)04156-5.
- [399] D. Spielvogel, C. D. Etz, D. Silovitz, S. L. Lansman, and R. B. Griepp, "Aortic Arch Replacement With a Trifurcated Graft," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 83, no. 2, 2007, doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.11.015.
- [400] G. H. L. Tang, M. Kai, R. Malekan, S. L. Lansman, and D. Spielvogel, "Trifurcated graft replacement of the aortic arch: State of the art," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 149, no. 2, 2015, doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.038.
- [401] J. C. Halstead *et al.*, "Optimizing selective cerebral perfusion: Deleterious effects of high perfusion pressures," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 135, no. 4, 2008, doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.09.035.
- [402] P. L. Haldenwang *et al.*, "Effect of pressure management during hypothermic selective cerebral perfusion on cerebral hemodynamics and metabolism in pigs," *J. Thorac.*

- Cardiovasc. Surg.*, vol. 139, no. 6, 2010, doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.10.021.
- [403] Y. Li *et al.*, "Pressure level required during prolonged cerebral perfusion time has no impact on neurological outcome: A propensity score analysis of 800 patients undergoing selective antegrade cerebral perfusion," *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 23, no. 4, 2016, doi: 10.1093/icvts/ivw199.
- [404] H. Shimizu, T. Matayoshi, M. Morita, T. Ueda, and R. Yozu, "Total arch replacement under flow monitoring during selective cerebral perfusion using a single pump," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 95, no. 1, 2013, doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.08.007.
- [405] O. Jonsson *et al.*, "Minimal safe arterial blood flow during selective antegrade cerebral perfusion at 20° centigrade," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 91, no. 4, 2011, doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.12.066.
- [406] K. Minatoya *et al.*, "Evolving Selective Cerebral Perfusion for Aortic Arch Replacement: High Flow Rate With Moderate Hypothermic Circulatory Arrest," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 86, no. 6, 2008, doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.07.024.
- [407] H. Tanaka, T. Kazui, H. Sato, N. Inoue, O. Yamada, and S. Komatsu, "Experimental study on the optimum flow rate and pressure for selective cerebral perfusion," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 59, no. 3, 1995, doi: 10.1016/0003-4975(94)00994-5.
- [408] D. K. Harrington *et al.*, "Selective antegrade cerebral perfusion attenuates brain metabolic deficit in aortic arch surgery: A prospective randomized trial," *Circulation*, vol. 110, no. 11 SUPPL., 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000138945.78346.9c.
- [409] N. Khaladj *et al.*, "Hypothermic circulatory arrest with moderate, deep or profound hypothermic selective antegrade cerebral perfusion: which temperature provides best brain protection?," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 30, no. 3, 2006, doi: 10.1016/j.ejcts.2006.05.031.
- [410] J. T. Strauch *et al.*, "Optimal temperature for selective cerebral perfusion," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 130, no. 1, 2005, doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.08.041.
- [411] J. Wang *et al.*, "The impact of temperature and pump flow rate during selective cerebral perfusion on regional blood flow in piglets," in *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2013, vol. 145, no. 1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.055.
- [412] J. T. Strauch *et al.*, "Temperature Dependence of Cerebral Blood Flow for Isolated Regions of the Brain During Selective Cerebral Perfusion in Pigs," *Ann. Thorac. Surg.*,

- vol. 88, no. 5, 2009, doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.07.013.
- [413] R. B. Griepp, M. Arisan Ergin, S. L. Lansman, J. D. Galla, and G. Pogo, "The physiology of hypothermic circulatory arrest," *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 3, no. 3, 1991.
 - [414] J. C. Halstead *et al.*, "Avoidance of hemodilution during selective cerebral perfusion enhances neurobehavioral outcome in a survival porcine model," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 32, no. 3, 2007, doi: 10.1016/j.ejcts.2007.06.013.
 - [415] T. Shin'Oka *et al.*, "Effects of oncotic pressure and hematocrit on outcome after hypothermic circulatory arrest," in *Annals of Thoracic Surgery*, 1998, vol. 65, no. 1. doi: 10.1016/S0003-4975(97)00909-0.
 - [416] J. C. Halstead *et al.*, "Optimal pH strategy for selective cerebral perfusion," in *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2005, vol. 28, no. 2. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.04.029.
 - [417] S. Dahlbacka *et al.*, "Effects of pH Management During Selective Antegrade Cerebral Perfusion on Cerebral Microcirculation and Metabolism: Alpha-Stat Versus pH-Stat," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 84, no. 3, 2007, doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.03.065.
 - [418] D. K. Harrington, F. Fragomeni, and R. S. Bonser, "Cerebral perfusion.," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 83, no. 2, pp. S799-804; discussion S824-31, Feb. 2007, doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.11.018.
 - [419] R. B. Griepp, "Cerebral protection during aortic arch surgery," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 121, no. 3, 2001, doi: 10.1067/mtc.2001.113594.
 - [420] D. Spielvogel and G. H. L. Tang, "Selective cerebral perfusion for cerebral protection: what we do know.," *Ann. Cardiothorac. Surg.*, vol. 2, no. 3, 2013, doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.03.02.
 - [421] B. R. Englum, N. D. Andersen, A. M. Husain, J. P. Mathew, and G. C. Hughes, "Degree of hypothermia in aortic arch surgery - optimal temperature for cerebral and spinal protection: deep hypothermia remains the gold standard in the absence of randomized data.," *Ann. Cardiothorac. Surg.*, vol. 2, no. 2, 2013, doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.03.01.
 - [422] A. Zierer *et al.*, "Fifteen years of surgery for acute type A aortic dissection in moderate-to-mild systemic hypothermia," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 51, no. 1, 2017, doi: 10.1093/ejcts/ezw289.
 - [423] P. P. Urbanski, A. Lenos, P. Bougioukakis, I. Neophytou, M. Zacher, and A. Diegeler,

- “Mild-to-moderate hypothermia in aortic arch surgery using circulatory arrest: A change of paradigm?,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 41, no. 1, 2012, doi: 10.1016/j.ejcts.2011.03.060.
- [424] V. P. *et al.*, “Moderate versus deep hypothermic circulatory arrest for elective aortic transverse hemiarch reconstruction,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 99, no. 5, 2015.
- [425] W. B. Keeling, B. G. Leshnower, J. C. Hunting, J. Binongo, and E. P. Chen, “Hypothermia and Selective Antegrade Cerebral Perfusion Is Safe for Arch Repair in Type A Dissection,” in *Annals of Thoracic Surgery*, 2017, vol. 104, no. 3. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.02.066.
- [426] B. G. Leshnower *et al.*, “Moderate versus deep hypothermia with unilateral selective antegrade cerebral perfusion for acute type A dissection,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 100, no. 5, 2015, doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.05.032.
- [427] O. Preventza *et al.*, “Moderate hypothermia at warmer temperatures is safe in elective proximal and total arch surgery: Results in 665 patients,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 153, no. 5, 2017, doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.09.044.
- [428] D. H. Tian *et al.*, “A meta-analysis of deep hypothermic circulatory arrest versus moderate hypothermic circulatory arrest with selective antegrade cerebral perfusion.,” *Ann. Cardiothorac. Surg.*, vol. 2, no. 2, 2013, doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.03.13.
- [429] D. Pacini *et al.*, “Visceral organ protection in aortic arch surgery: Safety of moderate hypothermia,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 46, no. 3, 2014, doi: 10.1093/ejcts/ezt665.
- [430] C. D. Etz *et al.*, “Selective cerebral perfusion at 28 °C - is the spinal cord safe?,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 36, no. 6, 2009, doi: 10.1016/j.ejcts.2009.05.046.
- [431] H. Kamiya *et al.*, “The safety of moderate hypothermic lower body circulatory arrest with selective cerebral perfusion: A propensity score analysis,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 133, no. 2, 2007, doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.045.
- [432] M. Luehr, J. Bachet, F. W. Mohra, and C. D. Etza, “Modern temperature management in aortic arch surgery: The dilemma of moderate hypothermia,” *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, vol. 45, no. 1. 2014. doi: 10.1093/ejcts/ezt154.
- [433] P. O. *et al.*, “The impact of temperature in aortic arch surgery patients receiving antegrade cerebral perfusion for >30 minutes: How relevant is it really?,” *J. Thorac. Cardiovasc.*

- Surg.*, vol. 153, no. 4, 2017.
- [434] J. Salazar *et al.*, “Brain preservation with selective cerebral perfusion for operations requiring circulatory arrest: protection at 25 °C is similar to 18 °C with shorter operating times,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 36, no. 3, 2009, doi: 10.1016/j.ejcts.2009.04.017.
 - [435] Y. Liu *et al.*, “Deep Hypothermic Circulatory Arrest Does Not Show Better Protection for Vital Organs Compared with Moderate Hypothermic Circulatory Arrest in Pig Model,” *Biomed Res. Int.*, vol. 2019, 2019, doi: 10.1155/2019/1420216.
 - [436] L. Cao, X. Guo, Y. Jia, L. Yang, H. Wang, and S. Yuan, “Effect of deep hypothermic circulatory arrest versus moderate hypothermic circulatory arrest in aortic arch surgery on postoperative renal function: A systematic review and meta-analysis,” *Journal of the American Heart Association*, vol. 9, no. 19. 2020. doi: 10.1161/JAHA.120.017939.
 - [437] B. G. Leshnower *et al.*, “Hemiarch replacement at 28°C: An analysis of mild and moderate hypothermia in 500 patients,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 93, no. 6, 2012, doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.02.069.
 - [438] B. G. Leshnower, S. Rangaraju, J. W. Allen, A. Y. Stringer, T. G. Gleason, and E. P. Chen, “Deep Hypothermia With Retrograde Cerebral Perfusion Versus Moderate Hypothermia With Antegrade Cerebral Perfusion for Arch Surgery,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 107, no. 4, 2019, doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.10.008.
 - [439] J. Y. Tsai *et al.*, “Moderate hypothermia during aortic arch surgery is associated with reduced risk of early mortality,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 146, no. 3, 2013, doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.03.004.
 - [440] D. H. Tian *et al.*, “Temperature Selection in Antegrade Cerebral Perfusion for Aortic Arch Surgery: A Meta-Analysis,” *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 108, no. 1. 2019. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.12.029.
 - [441] J. G. T. Augoustides *et al.*, “Renal Dysfunction After Thoracic Aortic Surgery Requiring Deep Hypothermic Circulatory Arrest: Definition, Incidence, and Clinical Predictors,” *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 20, no. 5, 2006, doi: 10.1053/j.jvca.2006.03.021.
 - [442] W. A. Cooper *et al.*, “Hypothermic circulatory arrest causes multisystem vascular endothelial dysfunction and apoptosis,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 69, no. 3, 2000, doi: 10.1016/S0003-4975(99)01524-6.

- [443] M. Lawrence H. Cohn and M. David H. Adams, "CARDIAC SURGERY IN THE ADULT Fifth Edition," *Proceedings of the 20th USENIX Security Symposium*. 2018.
- [444] N. Khaladj *et al.*, "The impact of deep and moderate body temperatures on end-organ function during hypothermic circulatory arrest," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 40, no. 6, 2011, doi: 10.1016/j.ejcts.2011.03.031.
- [445] R. Rodriguez, M. P. Robich, J. F. Plate, S. Z. Trooskin, and F. W. Sellke, "Gastrointestinal complications following cardiac surgery: A comprehensive review," *J. Card. Surg.*, vol. 25, no. 2, 2010, doi: 10.1111/j.1540-8191.2009.00985.x.
- [446] B. G. Leshnower *et al.*, "Moderate hypothermia and unilateral selective antegrade cerebral perfusion: A contemporary cerebral protection strategy for aortic arch surgery," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 90, no. 2, 2010, doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.03.118.
- [447] J. T. Wilde, "Hematological consequences of profound hypothermic circulatory arrest and aortic dissection," *J. Card. Surg.*, vol. 12, no. 2 Suppl, 1997.
- [448] C. L. Tarola *et al.*, "Whole body perfusion strategy for aortic arch repair under moderate hypothermia," *Perfus. (United Kingdom)*, vol. 33, no. 4, 2018, doi: 10.1177/0267659117724864.
- [449] Y. Okita, H. Miyata, N. Motomura, and S. Takamoto, "A study of brain protection during total arch replacement comparing antegrade cerebral perfusion versus hypothermic circulatory arrest, with or without retrograde cerebral perfusion: Analysis based on the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 149, no. 2, 2015, doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.08.070.
- [450] M. A. Ergin *et al.*, "Hypothermic circulatory arrest in operations on the thoracic aorta: Determinants of operative mortality and neurologic outcome," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 107, no. 3, 1994, doi: 10.1016/s0022-5223(94)70334-5.
- [451] T. Kuniyara *et al.*, "Hypothermic circulatory arrest is not a risk factor for neurologic morbidity in aortic surgery: A propensity score analysis," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 130, no. 3, 2005, doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.03.043.
- [452] F. F. Immer *et al.*, "Effects of deep hypothermic circulatory arrest on outcome after resection of ascending aortic aneurysm," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 74, no. 2, 2002, doi: 10.1016/S0003-4975(02)03697-4.
- [453] M. Czerny *et al.*, "Risk factors of mortality and permanent neurologic injury in patients

- undergoing ascending aortic and arch repair,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 126, no. 5, 2003, doi: 10.1016/S0022-5223(03)01046-8.
- [454] B. A. Ziganshin, B. G. Rajbanshi, M. Tranquilli, H. Fang, J. A. Rizzo, and J. A. Elefteriades, “Straight deep hypothermic circulatory arrest for cerebral protection during aortic arch surgery: Safe and effective,” in *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2014, vol. 148, no. 3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.027.
- [455] A. Damberg *et al.*, “Favorable late survival after aortic surgery under straight deep hypothermic circulatory arrest,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 154, no. 6, 2017, doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.08.015.
- [456] A. Gega, J. A. Rizzo, M. H. Johnson, M. Tranquilli, E. A. Farkas, and J. A. Elefteriades, “Straight Deep Hypothermic Arrest: Experience in 394 Patients Supports Its Effectiveness as a Sole Means of Brain Preservation,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 84, no. 3, 2007, doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.04.107.
- [457] J. T. Gutsche *et al.*, “Practice variations in the conduct of hypothermic circulatory arrest for adult aortic arch repair: focus on an emerging European paradigm,” *Hear. lung Vessel.*, vol. 6, no. 1, 2014.
- [458] H. J. Safi, C. C. Miller, T. Y. Lee, and A. L. Estrera, “Repair of ascending and transverse aortic arch,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 142, no. 3, 2011, doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.015.
- [459] G. Samanidis *et al.*, “Antegrade and Retrograde Cerebral Perfusion During Acute Type A Aortic Dissection Repair in 290 Patients,” *Hear. Lung Circ.*, vol. 30, no. 7, 2021, doi: 10.1016/j.hlc.2020.12.007.
- [460] N. T. Kouchoukos, M. Haynes, S. Hester, and C. F. Castner, “Modified Technique for Retrograde Cerebral Perfusion during Hemiarch Aortic Replacement,” *AORTA*, vol. 9, no. 3, 2021, doi: 10.1055/s-0041-1726279.
- [461] D. H. Tian *et al.*, “Adjunct retrograde cerebral perfusion provides superior outcomes compared with hypothermic circulatory arrest alone: A meta-analysis,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 156, no. 4, 2018, doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.04.063.
- [462] Y. Ueda, “A reappraisal of retrograde cerebral perfusion,” *Ann. Cardiothorac. Surg.*, vol. 2, no. 3, 2013.
- [463] D. H. Tian *et al.*, “A meta-analysis of deep hypothermic circulatory arrest alone versus

- with adjunctive selective antegrade cerebral perfusion.,” *Ann. Cardiothorac. Surg.*, vol. 2, no. 3, 2013, doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.05.11.
- [464] O. V. Kamenskaya, A. S. Klinkova, A. M. Chernyavsky, V. V. Lomivorotov, I. O. Meshkov, and A. M. Karaskov, “Deep hypothermic circulatory arrest vs. Antegrade cerebral perfusion in cerebral protection during the surgical treatment of chronic dissection of the ascending and arch aorta,” *J. Extra. Corpor. Technol.*, vol. 49, no. 1, 2017.
- [465] O. Preventza *et al.*, “Unilateral versus bilateral cerebral perfusion for acute type a aortic dissection,” in *Annals of Thoracic Surgery*, 2015, vol. 99, no. 1. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.07.049.
- [466] L. Di Marco *et al.*, “Early outcome and mid-term survival after open arch repair using selective antegrade cerebral perfusion,” *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.*, vol. 30, no. 4, 2022, doi: 10.1177/02184923211028782.
- [467] Y. Okita, K. Minatoya, O. Tagusari, M. Ando, K. Nagatsuka, and S. Kitamura, “Prospective comparative study of brain protection in total aortic arch replacement: Deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion or selective antegrade cerebral perfusion,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 72, no. 1, 2001, doi: 10.1016/S0003-4975(01)02671-6.
- [468] C. Hagl *et al.*, “Hypothermic circulatory arrest with and without cold selective antegrade cerebral perfusion: Impact on neurological recovery and tissue metabolism in an acute porcine model,” in *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2004, vol. 26, no. 1. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.04.002.
- [469] C. L. Filgueiras *et al.*, “A ³¹P-magnetic resonance study of antegrade and retrograde cerebral perfusion during aortic arch surgery in pigs,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 110, no. 1, 1995, doi: 10.1016/S0022-5223(05)80009-1.
- [470] A. M. Ganapathi *et al.*, “Antegrade versus retrograde cerebral perfusion for hemiarch replacement with deep hypothermic circulatory arrest: Does it matter? A propensity-matched analysis,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 148, no. 6, 2014, doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.04.014.
- [471] H. Takagi, S. Mitta, and T. Ando, “A Contemporary meta-Analysis of antegrade versus retrograde cerebral perfusion for thoracic aortic surgery,” *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol.

- 67, no. 5, 2019, doi: 10.1055/s-0038-1632389.
- [472] I. Hameed *et al.*, “Cerebral protection strategies in aortic arch surgery: A network meta-analysis,” in *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2020, vol. 159, no. 1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.02.045.
- [473] Y. Miyamoto *et al.*, “Analysis of collateral blood flow to the lower body during selective cerebral perfusion: is three-vessel perfusion better than two-vessel perfusion?,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 35, no. 4, 2009, doi: 10.1016/j.ejcts.2008.12.007.
- [474] J. T. Strauch, Y. Böhme, U. F. W. Franke, T. Wittwer, N. Madershahian, and T. Wahlers, “Selective cerebral perfusion via right axillary artery direct cannulation for aortic arch surgery,” *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 53, no. 6, 2005, doi: 10.1055/s-2005-865762.
- [475] T. Kazui *et al.*, “Aortic arch replacement using selective cerebral perfusion.,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 83, no. 2, pp. S796-8; discussion S824-31, Feb. 2007, doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.10.082.
- [476] K. Orihashi, T. Sueda, K. Okada, and K. Imai, “Malposition of selective cerebral perfusion catheter is not a rare event,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 27, no. 4, 2005, doi: 10.1016/j.ejcts.2004.12.046.
- [477] M. J. Hartkamp, J. Van Der Grond, K. J. Van Everdingen, B. Hillen, and W. P. T. M. Mali, “Circle of Willis collateral flow investigated by magnetic resonance angiography,” *Stroke*, vol. 30, no. 12, 1999, doi: 10.1161/01.STR.30.12.2671.
- [478] V. Papantchev *et al.*, “Some variations of the circle of Willis, important for cerebral protection in aortic surgery - a study in Eastern Europeans,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 31, no. 6, 2007, doi: 10.1016/j.ejcts.2007.03.020.
- [479] D. S. Liebeskind, “Collateral circulation,” *Stroke*, vol. 34, no. 9. 2003. doi: 10.1161/01.STR.0000086465.41263.06.
- [480] Z. Jing *et al.*, “Chronic cerebral hypoperfusion induces vascular plasticity and hemodynamics but also neuronal degeneration and cognitive impairment,” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 35, no. 8, 2015, doi: 10.1038/jcbfm.2015.55.
- [481] P. Coyle and D. D. Heistad, “Development of collaterals in the cerebral circulation,” in *Blood Vessels*, 1991, vol. 28, no. 1–3. doi: 10.1159/000158860.
- [482] F. Vernieri *et al.*, “Effect of collateral blood flow and cerebral vasomotor reactivity on the outcome of carotid artery occlusion,” *Stroke*, vol. 32, no. 7, 2001, doi:

10.1161/01.STR.32.7.1552.

- [483] J. D. Jones, P. Castanho, P. Bazira, and K. Sanders, "Anatomical variations of the circle of Willis and their prevalence, with a focus on the posterior communicating artery: A literature review and meta-analysis," *Clinical Anatomy*, vol. 34, no. 7. 2021. doi: 10.1002/ca.23662.
- [484] S. Susan, *Gray's Anatomy: the anatomical basis of clinical practice citation*. 2016.
- [485] V. Papantchev *et al.*, "The role of willis circle variations during unilateral selective cerebral perfusion: A study of 500 circles," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 44, no. 4, 2013, doi: 10.1093/ejcts/ezt103.
- [486] P. Merkkola *et al.*, "Incomplete Circle of Willis and Right Axillary Artery Perfusion," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 82, no. 1, 2006, doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.02.034.
- [487] J. Shatri, S. Cerkezi, V. Ademi, V. Reci, and S. Bexheti, "Anatomical variations and dimensions of arteries in the anterior part of the circle of Willis," *Folia Morphol.*, vol. 78, no. 2, 2019, doi: 10.5603/FM.a2018.0095.
- [488] A. H. Katsanos, M. Kosmidou, A. P. Kyritsis, and S. Giannopoulos, "Is vertebral artery hypoplasia a predisposing factor for posterior circulation cerebral ischemic events? A comprehensive review," *European Neurology*, vol. 70, no. 1–2. 2013. doi: 10.1159/000351786.
- [489] S. M. Yuan, "Aberrant origin of vertebral artery and its clinical implications," *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, vol. 31, no. 1. 2016. doi: 10.5935/1678-9741.20150071.
- [490] M. Müller *et al.*, "Variations of the aortic arch - A study on the most common branching patterns," *Acta radiol.*, vol. 52, no. 7, 2011, doi: 10.1258/ar.2011.110013.
- [491] Y. Pekcevik and R. Pekcevik, "Variations of the cerebellar arteries at CT angiography," *Surg. Radiol. Anat.*, vol. 36, no. 5, 2014, doi: 10.1007/s00276-013-1208-z.
- [492] T. Sugiura *et al.*, "Evaluation of the vertebrobasilar system in thoracic aortic surgery," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 92, no. 2, 2011, doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.04.031.
- [493] N. Shiiya, "Aortic arch replacement for degenerative aneurysms: Advances during the last decade," *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, vol. 61, no. 4. 2013. doi: 10.1007/s11748-012-0166-4.
- [494] P. P. Urbanski *et al.*, "Does anatomical completeness of the circle of Willis correlate with

- sufficient cross-perfusion during unilateral cerebral perfusion?,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 33, no. 3, 2008, doi: 10.1016/j.ejcts.2007.12.021.
- [495] P. P. Urbanski *et al.*, “Efficacy of unilateral cerebral perfusion for brain protection in aortic arch surgery,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 159, no. 2, 2020, doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.02.039.
- [496] P. P. Urbanski, J. Babin-Ebell, S. Fröhner, and A. Diegeler, “Insufficient unilateral cerebral perfusion during emergent aortic arch surgery,” *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 14, no. 1, 2012, doi: 10.1093/icvts/ivr042.
- [497] E. Angeloni *et al.*, “Unilateral versus bilateral antegrade cerebral protection during aortic surgery: An updated meta-analysis,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 99, no. 6, 2015, doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.01.070.
- [498] P. G. Malvindi, G. Scarscia, and N. Vitale, “Is unilateral antegrade cerebral perfusion equivalent to bilateral cerebral perfusion for patients undergoing aortic arch surgery?,” *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 7, no. 5, 2008, doi: 10.1510/icvts.2008.184184.
- [499] S. Lu *et al.*, “Bilateral versus unilateral antegrade cerebral perfusion in arch reconstruction for aortic dissection,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 93, no. 6, 2012, doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.02.090.
- [500] G. Tong *et al.*, “Bilateral versus unilateral antegrade cerebral perfusion in total arch replacement for type A aortic dissection,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 154, no. 3, 2017, doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.02.053.
- [501] A. Zierer, P. Risteski, A. El-Sayed Ahmad, A. Moritz, A. Diegeler, and P. P. Urbanski, “The impact of unilateral versus bilateral antegrade cerebral perfusion on surgical outcomes after aortic arch replacement: A propensity-matched analysis,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 147, no. 4, 2014, doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.12.022.
- [502] D. Pacini *et al.*, “Cerebral functions and metabolism after antegrade selective cerebral perfusion in aortic arch surgery,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 37, no. 6, 2010, doi: 10.1016/j.ejcts.2009.12.029.
- [503] T. Smith, G. Jafrancesco, G. Surace, W. J. Morshuis, S. C. Tromp, and R. H. Heijmen, “A functional assessment of the circle of Willis before aortic arch surgery using transcranial Doppler,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 158, no. 5, 2019, doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.01.007.

- [504] E. S. Krähenbühl *et al.*, “Antegrade cerebral protection in thoracic aortic surgery: lessons from the past decade,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 38, no. 1, 2010, doi: 10.1016/j.ejcts.2010.01.016.
- [505] F. F. Immer *et al.*, “Does aortic crossclamping during the cooling phase affect the early clinical outcome of acute type A aortic dissection?,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 136, no. 6, 2008, doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.05.055.
- [506] P. G. Malvindi *et al.*, “Open and closed distal anastomosis for acute type A aortic dissection repair,” *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 22, no. 6, 2016, doi: 10.1093/icvts/ivw044.
- [507] R. S. Bonser *et al.*, “Evidence, lack of evidence, controversy, and debate in the provision and performance of the surgery of acute type A aortic dissection,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 58, no. 24. 2011. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.067.
- [508] M. Katsoulis *et al.*, “Estimating the Effect of Reduced Attendance at Emergency Departments for Suspected Cardiac Conditions on Cardiac Mortality During the COVID-19 Pandemic,” *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, vol. 14, no. 1, 2021, doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007085.
- [509] A. A. Brescia *et al.*, “Volume-Outcome Relationships in Surgical and Endovascular Repair of Aortic Dissection,” in *Annals of Thoracic Surgery*, 2019, vol. 108, no. 5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.06.047.
- [510] V. Dobaria *et al.*, “Impact of center volume on outcomes of surgical repair for type A acute aortic dissections,” *Surg. (United States)*, vol. 168, no. 1, 2020, doi: 10.1016/j.surg.2020.04.007.
- [511] E. A. Hessel and R. C. Groom, “Guidelines for Conduct of Cardiopulmonary Bypass,” *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol. 35, no. 1. 2021. doi: 10.1053/j.jvca.2020.04.058.
- [512] T. Doenst *et al.*, “Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 130, no. 4, 2005, doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.05.049.
- [513] F. Puskas, H. P. Grocott, W. D. White, J. P. Mathew, M. F. Newman, and S. Bar-Yosef, “Intraoperative Hyperglycemia and Cognitive Decline After CABG,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 84, no. 5, 2007, doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.06.023.

- [514] D. Linardi *et al.*, “Slow versus fast rewarming after hypothermic circulatory arrest: Effects on neuroinflammation and cerebral oedema,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 58, no. 4, 2020, doi: 10.1093/ejcts/ezaa143.
- [515] K. H. Polderman, “Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia,” *Crit. Care Med.*, vol. 37, no. SUPPL. 7, 2009, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181aa5241.
- [516] J. Milot, J. Perron, Y. Lacasse, L. Létourneau, P. C. Cartier, and F. Maltais, “Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery,” *Chest*, vol. 119, no. 3, 2001, doi: 10.1378/chest.119.3.884.
- [517] F. Schoenrath *et al.*, “Survival, Neurologic Injury, and Kidney Function after Surgery for Acute Type A Aortic Dissection,” *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 64, no. 2, 2015, doi: 10.1055/s-0035-1563536.
- [518] L. Niclauss, D. Delay, E. Ferrari, and R. Prêtre, “Impact of preoperative central neurologic dysfunction on patients undergoing emergency surgery for type a dissection,” *Ann. Vasc. Surg.*, vol. 28, no. 5, 2014, doi: 10.1016/j.avsg.2013.08.008.
- [519] J. Dumfarth *et al.*, “Immediate Surgery in Acute Type A Dissection and Neurologic Dysfunction: Fighting the Inevitable?,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 110, no. 1, 2020, doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.01.026.
- [520] J. E. Bavaria *et al.*, “New paradigms and improved results for the surgical treatment of acute type A dissection,” in *Annals of Surgery*, 2001, vol. 234, no. 3. doi: 10.1097/00000658-200109000-00007.
- [521] J. A. Bekkers, G. Bol Raap, J. J. M. Takkenberg, and A. J. J. C. Bogers, “Acute type a aortic dissection: Long-term results and reoperations,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 43, no. 2, 2013, doi: 10.1093/ejcts/ezs342.
- [522] P. Hartmann, A. Ramseier, F. Gudat, M. J. Mihatsch, and W. Polasek, “[Normal weight of the brain in adults in relation to age, sex, body height and weight].,” *Pathologe*, vol. 15, no. 3, pp. 165–170, Jun. 1994, doi: 10.1007/s002920050040.
- [523] E. L. Norton *et al.*, “Hypothermic circulatory arrest versus aortic clamping in thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair,” *J. Card. Surg.*, vol. 37, no. 12, pp. 4351–4358, Dec. 2022, doi: 10.1111/jocs.17054.
- [524] J. S. Lawton *et al.*, “The impact of surgical strategy on survival after repair of type A

aortic dissection,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 150, no. 2, 2015, doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.03.023.

- [525] B. Nguyen *et al.*, “Different techniques of distal aortic repair in acute type a dissection: Impact on late aortic morphology and reoperation,” *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 15, no. 4, 1999, doi: 10.1016/S1010-7940(99)00036-6.
- [526] Y. Bernard *et al.*, “False lumen patency as a predictor of late outcome in aortic dissection,” *Am. J. Cardiol.*, vol. 87, no. 12, 2001, doi: 10.1016/S0002-9149(01)01556-9.