

Kardiyopulmoner bypass ve atan kalpte koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda nörokognitif fonksiyonların karşılaştırılması

Comparison of neurocognitive functions in patients undergoing coronary bypass surgery under cardiopulmonary bypass or beating heart

Gökçen Orhan, Yeşim Biçer, Müge Taşdemir, Onur Sokullu, Şahin Şenay,
Batuhan Özay, Zuhâl Aykaç, Serap Aykut Aka

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Amaç: Kardiyopulmoner bypass altında veya atan kalpte koroner arter bypass greftleme (KABG) yapılan hastalarda ameliyat sonrası erken dönemde nörokognitif fonksiyonlar değerlendirildi.

Çalışma planı: Koroner arter bypass cerrahisi adayı 50 hasta, kardiyopulmoner bypass altında (n=25; ort. yaş 55±8) veya atan kalpte (n=25; ort. yaş 60±10) ameliyat edilmek üzere rastgele iki gruba ayrıldı. Nöropsikiyatrik değerlendirme ameliyattan bir gün önce ve ameliyat sonrası yedinci günde altı kognitif testle yapıldı. Kısa Mental Durum Testi ve nöropsikolojik testler kullanılarak dikkat, konsantrasyon, hafıza, görsel-uzaysal tanıma ve psikomotor performans değerlendirildi.

Bulgular: Hasta gruplarının klinik ve demografik özellikleri, distal ve proksimal anastomoz sayıları benzer bulundu. Hiçbir grupta ölüm veya majör nörolojik komplikasyon görülmedi. İki grup arasında ameliyattan bir gün önce uygulanan nörokognitif testler açısından anlamlı fark yoktu. Ameliyat sonrası nörokognitif fonksiyonların her iki grupta da ameliyat öncesine göre anlamlı derecede bozulduğu görüldü. Kardiyopulmoner bypass altında ameliyat edilen grupta, Kısa Mental Durum Testi, frontal lob fonksiyonları, yüksek bilişsel fonksiyon testleri, geç dönem bellek testleri, görsel-konumsal yetenek testi puanlarındaki bozulma anlamlı derecede daha fazlaydı.

Sonuç: Nörokognitif fonksiyonlar off-pump ve on-pump koroner cerrahi sonrasında baskılanmaktadır. Ancak, bulgularımız atan kalpte ameliyat edilen hastalarda nörokognitif fonksiyonların kısmen daha iyi korunduğunu göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Kardiyopulmoner bypass/yan etki; koroner arter bypass/yan etki; kognisyon bozuklukları/etyoloji; nöropsikolojik test.

Background: We evaluated early postoperative neurocognitive functions of patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) performed under cardiopulmonary bypass or beating heart.

Methods: Fifty patients undergoing elective CABG were randomized into two groups: conventional (n=25; mean age 55±8 years) or off-pump CABG (n=25; mean age 60±10 years). Neuropsychological assessments were performed one day before the operation and on the postoperative seventh day using six cognitive tests. Mini-Mental State Examination and neuropsychological test batteries were conducted to evaluate attention, concentration, memory, visual-spatial recognition, and psychomotor performance.

Results: The two groups were similar with regard to clinical and demographic features and the number of distal and proximal anastomoses. No mortality or major neurological complications occurred. Preoperative neuropsychological assessments yielded similar scores in two groups. Postoperatively, both groups exhibited significant deterioration in neurocognitive tests. However, compared to patients in the off-pump CABG group, the scores of Mini-Mental State Examination, frontal lobe functions, cognitive tests, late memory tests, and visual-spatial recognition were significantly lower in the conventional CABG group.

Conclusion: Neurocognitive functions are depressed after both on-pump and off-pump coronary surgeries. However, our data suggest that neurocognitive functions are better preserved during off-pump CABG.

Key words: Cardiopulmonary bypass/adverse effects; coronary artery bypass/adverse effects; cognition disorders/etiology; neuropsychological tests.

Geliş tarihi: 5 Ekim 2005 Kabul tarihi: 8 Aralık 2006

Yazışma adresi: Dr. Batuhan Özay, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, 34668 Haydarpaşa, İstanbul. Tel: 0216 - 456 54 44 e-mail: drbatuhanozay@yahoo.com

Günümüzde teknoloji ve cerrahi teknikteki ilerlemeler sayesinde daha sorunlu ve yaşlı olgulara koroner arter bypass cerrahisi uygulanmaktadır. Koroner arter cerrahisinde ameliyat mortalitesindeki belirgin azalmaya karşın nörolojik komplikasyonlara bağlı ölüm oranı %7.2'den %19.6'ya yükselmiştir.^[1] Kalp cerrahisi sonrası görülen nörolojik fonksiyon bozuklukları, hipoperfüzyon sonucu yaygın serebral iskemide ve serebral embolilere bağlı fokal nekroz nedeniyle gelişir.^[2] Nörokognitif fonksiyon bozuklukları kardiyopulmoner bypass altında koroner arter cerrahisi sonrası %19-80 oranında görülür ve hastalarda önemli sosyal ve ekonomik sorunlara neden olur.^[3]

Kardiyopulmoner bypass çeşitli mekanizmalarla beyin hasarına neden olabilir; bunların içinde en önemli mikroembolizasyondur. Mikroemboli kaynakları aortun ve kalbin manipülasyonu, kanülasyonun kendisi ve kardiyopulmoner bypass hatlarıdır.^[4] Atan kalpte bypass cerrahisi sırasında bu emboli kaynaklarının bir kısmının ortadan kalktığı ve serebral embolilerin azaldığı gösterilmiştir.^[5] Kardiyopulmoner bypass tekniklerindeki ilerlemelere rağmen, nörokognitif fonksiyon bozukluklarının önlenmesinde yeterli gelişme sağlanamamıştır. Atan kalpte koroner arter cerrahisi bu konuda yarar sağlayabilir.

Bu çalışmada kardiyopulmoner bypass altında ve atan kalpte koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda ameliyat sonrası erken dönemde nörokognitif fonksiyonlar değerlendirilerek karşılaştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Haziran 2003-Ocak 2004 tarihleri arasında primer koroner arter bypass cerrahisi adayı 50 hasta, kardiyopulmoner bypass altında (n=25) veya atan kalpte (n=25) ameliyat edilmek üzere rastgele iki gruba ayrıldı. Çalışma için hastane etik kurulundan onay alındıktan sonra tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi. Hastalar iki cerrahi ekip tarafından aynı cerrahi teknikler kullanılarak ameliyat edildi.

Yüzde 70'in üzerinde karotis arter darlığı saptanan; serebrovasküler ya da psikiyatrik hastalığı bulunan; ciddi karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan; acil olarak ameliyata alınan; sol ana koroner arter hastalığı, eşlik eden kapak patolojisi, sol ventrikül anevrizması, bozulmuş sol ventrikül fonksiyonu (EF <%40) bulunan; alkol veya madde bağımlısı olan, okuma yazma bilmeyen, SCL 90 testinde anksiyete ve depresyon saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Anestezi. Premedikasyon olarak, hastaya ameliyattan bir gece önce ağız yoluyla 10 mg diazepam ve ameliyathaneye alınmadan bir saat önce intramusküler 5 mg midazolam verildi. Elektrokardiyografi ve radyal arter-

den direkt kan basıncı takibi yapıldı. Hastanemizde koroner arter cerrahisinde rutin olarak kullanılan anestezi protokolü uygulandı. Damar yolundan fentanil sitrat (20 µg/kg), pankuronium bromür (0.12 mg/kg) ve 2 mg/kg propofol ile indüksiyondan sonra, anestezi idamesi 10 µg/kg fentanil ve 1 mg/kg propofol infüzyonu ile sağlandı. Ameliyat süresince 45 dakikada bir 2 mg pankuronium tekrarlandı. Profilaktik antibiyotik olarak 1 g sefazolin sodyum kullanıldı.

Kardiyopulmoner bypass altında koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda 400 IU/kg heparin kullanılarak ACT değerleri (Actalyke T. M. Activated Clotting Time Test System, Array Medical, Somerville, NJ, ABD) 450 sn üzerinde tutuldu. Kardiyopulmoner bypass sonunda heparin 1:1.3 oranında protamin sülfatla nötralize edildi.

Atan kalpte koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda ise 200 IU/kg heparin uygulanarak ACT değerleri 250 sn üzerinde tutuldu. Koroner anastomozların tamamlanmasından sonra, gerektiğinde heparin 1:1.3 oranında nötralize edildi.

Cerrahi yaklaşım. Median sternotomiyi takiben sol internal mammaryan arter ve safen ven greftleri hazırlandı. Kardiyopulmoner bypass altında koroner arter cerrahisi uygulanan hastalar çıkan aorttan arteriyel ve tek "two-stage" venöz kanül ile kanüle edildi. Hastaların tümünde membran oksijenatör ve roller pompa kullanıldı. Sistemik kan akımı 2.2-2.4 l/m² ve ortalama arter basıncı 60-70 mmHg seviyesinde tutuldu. Kardiyak arrest 28-32 °C sistemik hipotermi (orta), lokal soğuk ve antegrad soğuk kan kardiyoplejisi kullanılarak sağlandı. Kan kardiyoplejisi her 20 dakikada bir antegrad olarak tekrar edildi. Distal anastomozlar kros klemp altında tamamlandıktan sonra, proksimal anastomozlar kros klemp alınarak çıkan aorta çalışan kalpte parsiyel klemp konarak yapıldı.

Atan kalpte cerrahi uygulanan hastalarda ise ameliyat, stabilizatör (Genzyme Surgical Products, Fall River, MA, ABD ve Octopus 3, Medtronic, Minneapolis, MN, ABD) kullanılarak normotermik koşullarda gerçekleştirildi. Distal anastomoz sırasında koroner arter şanti kullanılmadı. Distal anastomozların tamamlanmasından sonra proksimal anastomozlar çıkan aorta parsiyel klemp altında yapıldı.

Nörokognitif testler. Her iki gruptaki hastalara ameliyattan bir gün önce ve ameliyat sonrası yedinci günde nörolojik muayeneden sonra aynı nörokognitif testler uygulandı. 1994 yılında düzenlenen "Kardiyak Cerrahisinden sonra Santral Sinir Sistemi Disfonksiyonu üzerine Konferans"ta kabul edilen testler ve ek testlerden oluşan nörokognitif testler aşağıdaki özellikleri değerlendirmekteydi:^[6]

Tablo 1. Hastaların ameliyat öncesi klinik ve demografik özellikleri ve ameliyat verileri

	Kardiyopulmoner bypass (n=25)			Atan kalpte ameliyat (n=25)		
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS
Yaş (yıl)			55±8			60±10
Erkek	20	80		18	72	
Diabetes mellitus	5	20		6	24	
Hipertansiyon	10	40		13	52	
Geçirilmiş miyokard infarktüsü	10	40		10	40	
Ejeksiyon fraksiyonu (%)			66.7±10.3			65.7±13.7
Hiperlipidemi	15	60		16	64	
Sigara öyküsü	15	60		15	60	
Beden kütle indeksi (kg/m ²)			28.3±2.7			25.5±4.2
İnstabil angina pektoris	–			–		
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	–			–		
<i>Ameliyat verileri</i>						
Distal anastomoz			2.2±0.4			2.0±0.4
Proksimal anastomoz			1.3±0.5			1.1±0.2
Total kardiyopleji (ml)			1250±70			–
Kros klemp zamanı (dk)			45.0±6.5			–
Kardiyopulmoner bypass süresi (dk)			65.3±9.1			–

Kısa mental durum testi. (56 puan) Oryantasyon, bellek, dikkat, hesap, genel bilgi, yeniden hatırlama, dil, okuma, başarıma.

Dikkat, konsantrasyon. (25 puan) Sürekli beceri testi.

Frontal lob fonksiyonları. Sözel akıcılık testleri, go-no-go paradigması, yazı renk testleri.

Bellek testleri. (6 puan) 3 şekil, 3 sözcük.

Yüksek bilişsel testler. (4 puan) Hesaplama, (3 puan) soyut düşünce.

Görsel konumsal yetenekler ve yapılandırma. (10 puan) Trail making A testi.

İstatistiksel analiz. İstatistiksel analizler Windows için SPSS 10 programı kullanılarak yapıldı. Parametrik değerler ortalama ± standart sapma (SS) olarak ifade edildi. Nonparametrik değerler ki-kare ve Fisher exact testleri, parametrik değerler bağımsız t-testi kullanılarak analiz edildi. Elde edilen sonuçlardan p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta gruplarının klinik ve demografik özellikleri benzer bulundu (Tablo 1). Gruplar arasında distal ve proksimal anastomoz sayıları açısından da anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Hiçbir grupta ölüm veya majör nörolojik komplikasyon görülmedi.

İki hasta grubu arasında ameliyattan bir gün önce uygulanan nörokognitif testler açısından fark yoktu. Aynı nörokognitif testler ameliyat sonrası yedinci günde uygulandığında, her iki grupta da nörokognitif fonksiyonların ameliyat öncesine göre anlamlı derecede bozulduğu görüldü.

Vücut dışı dolaşım sistemleri kullanılarak koroner cerrahisi uygulanan grupta, kısa mental durum testi, frontal lob fonksiyonları (sözel akıcılık testleri, go-no-go paradigması, yazı renk testleri), yüksek bilişsel fonksiyon testleri, geç dönem bellek testleri, görsel-konumsal yetenek testi (trail making A testi) puanlarındaki bozulma atan kalpte koroner cerrahisi uygulanan gruba göre anlamlı derecede daha fazlaydı (Tablo 2).

TARTIŞMA

Kardiyopulmoner bypassa bağlı nörokognitif fonksiyon bozuklukları hastaların yaşam kalitelerini olumsuz etkilediği için kalp cerrahilerinin önemli sorunlarından biridir. Atan kalpte koroner cerrahisinin nörokognitif fonksiyonlar üzerine etkisi hala tartışmalıdır. Bu konuda Türk hasta grubunda yapılmış çalışma yoktur. Hastaların hastanede yatışının neden olduğu emosyonel durum, ameliyat stresi ve alışkın olunmayan çevre nörokognitif fonksiyonları bozmaktadır. Bu durum göz önüne alınarak, ameliyat öncesi SCL 90 testinde depresyon ve anksiyete saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Nörokognitif fonksiyonların değerlendirilmesi oldukça zordur. Bu nedenle, çalışmamızda test seçiminde dikkat, konsantrasyon, bellek, görsel konumsal yetenekler ve psikomotor hız değerlendirilmesine yönelik testlere öncelik verildi.

Kalp ameliyatlarından sonra görülebilecek nörolojik ve nöropsikolojik komplikasyonlar iki ana grupta toplanmıştır. Tip 1 komplikasyonlar (%3-6) inme veya hipoksik ensefalopatiye bağlı ölüm, ölümle sonuçlanmayan yeni inme, geçici iskemik atak, stupor ve komadır. Tip 2 komplikasyonlar (%60) ise yeni entellektüel bo-

Tablo 2. Ameliyat sonrası nörokognitif fonksiyonların karşılaştırılması

	KPB	Atan kalp	p
Kısa mental durum testi	48.0±1.9	49.3±1.6	0.01
Dikkat, konsantrasyon	21.8±0.9	22.2±1.2	0.28
Sözel akıcılık testi	10.7±1.1	12.8±2.0	0.0001
Go-no-go paradigması	3.8±0.7	5.4±1.2	0.0001
Yazı süre testi	38.8±2.5	36.7±3.4	0.02
Renk süre testi	162.0±11.3	143.2±6.3	0.0001
Yüksek bilişsel testler (Hesaplama)	1.4±0.6	2.1±0.6	0.001
Yüksek bilişsel testler (Soyut düşünce)	0.8±0.4	1.9±0.6	0.0001
Trail making A testi	3.9±0.8	4.6±0.8	0.002
Bellek testleri 0. dakika	5.2±1.0	5.4±1.0	0.66
Bellek testleri 5. dakika	3.0±1.0	3.8±1.2	0.01
Bellek testleri 15. dakika	1.6±1.2	2.5±1.2	0.01

KPB: Kardiyopulmoner bypass.

zukluk, konfüzyon, ajitasyon, oryantasyon bozukluğu, bellek kusuru ve nöbetten (fokal hasar olmaksızın) oluşmaktadır.^[7] Tip 1 komplikasyonların nedeni daha çok büyük embolik olaylar ve hipoksi iken, tip 2 komplikasyonların nedeni mikroembolizasyon ve sistemik inflamatuvar reaksiyonlardır.^[8] Vücut dışı dolaşım sistemleri, makro ve mikroembolizasyon, hipoperfüzyon, ve inflamatuvar reaksiyonlara neden olarak nörolojik komplikasyonlarda esas rol oynar.^[9] Ameliyat sırasında hemodinamik bozulmaya bağlı gelişen serebral hipoperfüzyon, nörolojik komplikasyon gelişiminde önemli bir faktördür.^[10]

Serebral mikroembolizasyon, kardiyopulmoner bypass kullanılmadan yapılan koroner arter bypass greftleme (KABG) ameliyatlarında anlamlı olarak azalmaktadır. Kalp cerrahisinde mikroembolilerin kaynağı partiküllerden çok gazlardır.^[11]

Vücut dışı dolaşım sistemlerinin olumsuz etkilerini en aza indirmek ve maliyetleri azaltmak için daha az invaziv olan atan kalpte koroner cerrahisi uygulanmaya başlamıştır. Ancak, atan kalpte koroner cerrahisi sırasında kalp debisinde azalmaya bağlı hemodinamik bozukluklar ve kalbin manipülasyonuna bağlı ritim bozuklukları oluşabilir. Atan kalpte koroner arter cerrahisinde kardiyak manipülasyonlarla santral venöz basınç ve kafa içi basıncının artması, ortalama arter basıncının düşmesi serebral perfüzyon basıncını ve serebral kan akımını azaltır. Bu nedenle, ameliyat sırasında hemodinamik stabilitenin sürdürülmesinin özellikle beyin perfüzyonu açısından önemli olduğunu düşünüyoruz. Hipotansif dönemler mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

Transkraniyal Doppler ile yapılan bir çalışmada, hipotansif süreçte serebral kan akımının tamamen kaybolduğu, kan basıncı düzeltildikten sonra reaktif hiperperfüzyon olduğu izlenmiş; ancak, ameliyat sonrası dönemde herhangi bir nörolojik veya nörokognitif bozulma olmadığı bildirilmiştir.^[12]

Hipotermi, bilinen en önemli beyin koruma faktörü olmasına karşın, yeniden ısınma dönemi kardiyopulmoner bypass sürecinde en tehlikeli dönemdir. Anestezi altında ve özellikle hipotermi ile serebral metabolik gereksinim ve serebral kan akımı azalır. Böylece, düşük perfüzyon basıncı daha iyi tolere edilebilir.^[13]

Atan kalpte koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda aorta cerrahi manipülasyonların azaltılması, kardiyopulmoner bypass uygulanmaması, iki taraflı mamma-ryan arter kullanımı ve kompozit arteriyel greftlerin kullanımının mikro- ve makroembolileri azalttığı düşünülüyor. Bu nedenle, nörokognitif fonksiyon bozuklukları daha az oranda görülebilir. Atan kalpte koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda nörokognitif fonksiyonların daha iyi korunduğu gösterilmiştir.^[14,15] Koroner arter cerrahisi sonrasında nörokognitif fonksiyonlar her iki grupta da bozulmaktadır. Ancak, atan kalpte koroner arter cerrahisi uygulanan grupta nörokognitif fonksiyonlar, özellikle frontal lob ve yüksek kognitif fonksiyonlar daha iyi korunmaktadır.

Konvansiyonel koroner arter cerrahisi ve atan kalpte koroner arter cerrahisi arasında hastaların bilişsel işlevler açısından fark olmadığı ya da az olduğu, ameliyat sonrası üçüncü aydaki düzelmenin atan kalpte koroner arter cerrahisi uygulanan grupta daha iyi olduğu gösterilmiştir.^[2]

Kardiyopulmoner bypassın yol açtığı sistemik inflamasyon, ameliyat sonrası organ disfonksiyonu gelişiminde bir etkidir. S100 proteinindeki artışın inflamatuvar yanıtın yol açtığı kan beyin bariyerindeki hasarın güçlü bir göstergesi olduğu bilinmektedir. S100 protein değerleri atan kalpte bypass yapılan olgularda daha düşük bulunmuştur.^[14] Atan kalpte koroner arter cerrahisinde sistemik inflamasyonun daha az olduğu kanıtlanmıştır. Bu azalmanın nörokognitif fonksiyonların korunmasında önemli olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmayı sınırlayan nedenler. Çalışma gruplarına alınan olgularda ek hastalık bulunmaması; NYHA sınıf >3 ve ejeksiyon fraksiyonu >%50 olan hastaların çalışmaya alınması; instabil anginalı hasta olmaması; transkraniyal Doppler uygulanamaması, santral sinir sisteminde inflamasyon mediatörlerinin çalışılmaması; gruptaki hasta sayısının düşük olması; çalışma grubunun KABG dışında ek cerrahi girişim uygulanmayan hastalardan seçilmesi ve bunların büyük kısmının tek veya çift damar KABG uygulanan hastalardan oluşması çalışmayı sınırlayan etkenlerdir.

Sonuç olarak, kardiyopulmoner bypass altında ve atan kalpte koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda nörokognitif fonksiyonlar bozulmaktadır; ancak bu bozulma atan kalpte koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda daha az olmaktadır. Konuyla ilgili olarak daha geniş hasta gruplarında daha ileri klinik çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Arrowsmith JE, Grocott HP, Reves JG, Newman MF. Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000;84:378-93.
2. Diegeler A, Hirsch R, Schneider F, Schilling LO, Falk V, Rauch T, et al. Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1162-6.
3. Stamou SC, Jablonski KA, Pfister AJ, Hill PC, Dillum MK, Bafi AS, et al. Stroke after conventional versus minimally invasive coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg* 2002;74:394-9.
4. Ahlgren E, Lundqvist A, Nordlund A, Aren C, Rutberg H. Neurocognitive impairment and driving performance after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:334-40.
5. Bowles BJ, Lee JD, Dang CR, Taoka SN, Johnson EW, Lau EM, et al. Coronary artery bypass performed without the use of cardiopulmonary bypass is associated with reduced cerebral microemboli and improved clinical results. *Chest* 2001;119:25-30.
6. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1289-95.
7. Kadioğlu HK. Açık kalp ameliyatlarının nörolojik komplikasyonları. In: Paç M, Akçevin A, Aykut Aka S, Büket S, Saroğlu T. editörler. *Kalp ve damar cerrahisi*. Ankara: Medikal & Nobel; 2004. s. 900-1.
8. Murkin JM. Attenuation of neurologic injury during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;72:S1838-44.
9. Shaw PJ, Bates D, Cartledge NE, French JM, Heaviside D, Julian DG, et al. Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke* 1987;18:700-7.
10. Murkin JM. Hemodynamic changes during cardiac manipulation in off-CPB surgery: relevance in brain perfusion. *Heart Surg Forum* 2002;5:221-4.
11. Abu-Omar Y, Balacumaraswami L, Pigott DW, Matthews PM, Taggart DP. Solid and gaseous cerebral microembolization during off-pump, on-pump, and open cardiac surgery procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1759-65.
12. Lund C, Lundblad R, Fosse E, Tonnessen TI, Sundet K, Brucher R, et al. Ventricular fibrillation during off-pump coronary artery bypass grafting: transcranial Doppler and clinical findings. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:139-41.
13. Taggart DP, Browne SM, Halligan PW, Wade DT. Is cardiopulmonary bypass still the cause of cognitive dysfunction after cardiac operations? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:414-20.
14. Van Dijk D, Jansen EW, Hijman R, Nierich AP, Diephuis JC, Moons KG, et al. Octopus Study Group. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *JAMA* 2002;287:1405-12.
15. Wandschneider W, Thalmann M, Trampitsch E, Ziervogel G, Kobinia G. Off-pump coronary bypass operations significantly reduce S100 release: an indicator for less cerebral damage? *Ann Thorac Surg* 2000;70:1577-9.