

Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni

Vliv typu anestezie na incidenci pooperační kognitivní dysfunkce

MUDr. Jakub Kletečka

Dizertační práce

Školitel: doc. MUDr. Ivan Chytra, CSc.
Konzultant: MUDr. Irena Holečková, Ph.D.

Plzeň 2017

Abstrakt

Pooperační kognitivní dysfunkce je postižení poznávacích funkcí, které se rozvíjí v návaznosti na chirurgický výkon. Dosud není uznaným klinickým onemocněním a zůstává výzkumným fenoménem. Porucha postihuje zejména schopnost koncentrace a některé druhy paměti. Porucha vzniká až u čtvrtiny nemocných s úplnou úpravou do jednoho roku, perzistence je vzácná. Patofyziologie zůstává neobjasněná, mezi zvažované mechanismy patří neurotoxická anestetik a vznik zánětlivé reakce v nervové tkáni. Dosud se podařilo s jistotou identifikovat pouze dva rizikové faktory, kterými jsou vyšší věk a předchozí kognitivní postižení. Přesvědčivý rozdíl ve výskytu kognitivní dysfunkce nebyl prokázán mezi regionální a celkovou anestezí, ani mezi jednotlivými anestetiky. Diagnostika kognitivní dysfunkce ve vztahu k anestezii je náročná, a vyžaduje komplexní neuropsychologické vyšetření před a po operačním výkonu. Specifická léčba tohoto onemocnění není známá. Nadějnou možností, jak redukovat výskyt a zmírnit průběh onemocnění je minimalizace operačního inzultu, optimalizace hloubky anestezie dle EEG a intenzivní kognitivní rehabilitace. Výsledky předkládané práce potvrzují stejný výskyt pooperační kognitivní dysfunkce po sevofluranu a propofolu a jako první analyzují vztah této poruchy a kognitivních evokovaných potenciálů.

Klíčová slova: pooperační kognitivní dysfunkce, kognitivní evokované potenciály, pooperační komplikace, diagnostika kognitivních poruch, neurotoxická anestetik

Resume

Postoperative cognitive dysfunction is a psychological disorder developing immediately after surgery. In the main, it is still more research phenomenon than recognized clinical diagnosis. Typically, the ability of concentration and some types of memory are affected by this disorder. In about one quarter of patients, cognitive dysfunction is developed; with nearly complete resolution in one year, persistence is uncommon. Pathophysiology of this disease remains unclear; neurotoxicity and neuroinflammation are mostly considered as the main cause. Nowadays, the only surely known risk factors are increasing age and previous cognitive impairment. The difference between regional and general anesthesia, as well as between particular anesthetics was not found. Diagnostics of postoperative cognitive dysfunction are complicated due to the necessity of complex neuropsychological examination preoperatively and after surgery. Specific treatment for this disease is not known. Promising possibilities of reducing the incidence of cognitive disorder are minimization of surgical intervention, optimisation of the depth of the anesthesia using EEG and intensive cognitive rehabilitation. Similar incidence of postoperative cognitive dysfunction after anesthesia using propofol and sevoflurane was found in the presented study. The relationship between cognitive dysfunction and event-related potentials is analysed in this research for the first time.

Keywords: postoperative cognitive dysfunction, event-related potentials, postoperative complications, diagnostics of cognitive disorders, neurotoxicity od anesthetics

Prohlašuji, že jsem tuto disertační práci vypracoval samostatně. Veškeré literární zdroje, z nichž je při přípravě čerpáno, jsou řádně citovány v seznamu literatury. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Dále souhlasím se zapůjčováním této práce.

V Plzni dne

Podpis: Jakub Kletečka

Obsah

1	Současný pohled na problematiku pooperační kognitivní dysfunkce	9
1.1	Úvod, vymezení pojmů	9
1.1.1	Kognitivní funkce	9
1.1.2	Kognitivní poruchy v perioperační péči	10
1.1.2.1	Delirium rozvíjející se po anestezii (Emergence delirium)	11
1.1.2.2	Delirium u nemocných v intenzivní péči (ICU delirium)	12
1.1.2.3	Long-term critical illness cognitive impairment	13
1.2	Studie definující pooperační kognitivní dysfunkci	15
1.2.1	Práce skupiny ISPOCD	15
1.2.2	Studie prof. Terri Monk	18
1.3	Patofyziologie POCD a potenciální rizikové faktory	20
1.3.1	Neurotoxická	20
1.3.1.1	Shrnutí studií, zaměřených na postižení během vývoje mozku	20
1.3.1.2	Studie sledující vývojové postižení u dětí po anestezii v raném dětství	22
1.3.1.3	Vliv neurotoxicity anestetik na mozek ve starším věku	25
1.3.2	Inflamační teorie	26
1.3.3	Faktory specifické pro kardiochirurgii	27
1.3.4	Regionální vs. celková anestezie	28
1.3.5	Inhalační vs. intravenózní anestezie	28
1.3.6	Hloubka anestezie, regionální saturace mozku kyslíkem	29
1.3.7	Bolest	29
1.4	Koncept kognitivní trajektorie	31
1.4.1	Perzistentní POCD, vliv na rozvoj demence	33
1.5	Diagnostika POCD	34
1.5.1	Orientační testování kognitivních funkcí	35
1.5.2	Neuropsychologické testy a specifika jejich užití v diagnostice POCD	35
1.5.3	Definice POCD pomocí neuropsychologických testů	37
1.5.4	Biomarkery	40
1.5.5	Grafické metody	42
1.6	Kognitivní evokované potenciály	43

2	Speciální část – Porovnání incidence pooperační kognitivní dysfunkce po anestezii sevofluranem a propofolem a vlivu těchto anestetik na parametry kognitivních evokovaných potenciálů.....	45
2.1	Cíl studie	45
2.2	Metodika	45
2.2.1	Randomizace a zaslepení.....	47
2.2.2	Neuropsychologické testování	47
2.2.2.1	Testy obsažené v testové baterii	48
2.2.3	Elektrofyzilogická vyšetření.....	51
2.2.4	Protokol anestezie	52
2.2.5	Pooperační péče	53
2.2.6	Statistická analýza dat	53
2.3	Výsledky.....	54
2.3.1	Popis souboru a srovnání výchozích naměřených hodnot obou skupin	54
2.3.2	Výskyt POCD	57
2.3.3	Závislost výskytu POCD na rizikových faktorech	58
2.3.4	Popis vývoje neuropsychologických testů.....	58
2.3.5	Popis vývoje kognitivních evokovaných potenciálů	63
2.3.6	Hodnocení vztahu kognitivních evokovaných potenciálů a POCD positivity	66
2.4	Diskuse.....	68
2.4.1	Rizikové faktory	68
2.4.2	Neuropsychologické testy	69
2.4.3	Kognitivní evokované potenciály a jejich vztah k POCD	70
2.4.4	Limity práce	70
2.5	Závěr a význam pro klinickou praxi	72
3	Seznam literatury.....	74
4	Seznam publikací	85
5	Poděkování a podpora	86

Použité zkratky

ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
ANOVA	Analysis of variance
ANZCTR	Australian New Zealand Clinical Trials Registry
ASA	American Society of Anesthesiologists
BCI	Brain-computer interface
BIS	Bispectral index
BOLD	Blood oxygenation level dependent contrast imaging
CAM-ICU	The Confusion Assessment Method for the ICU
CI	Confidence interval
CNV	Contingent Negative Variation
CPB	Cardiopulmonary bypass
CRP	C-reaktivní protein
DSM	Diagnostický a statistický manuál
ED	Emergence Delirium
EEG	Elektroencefalografie
ELAN	Early left anterior negativity
ERN	Error-related negativity
ERPs	Event-related potentials
ESA	European Society of Anaesthesiology
ESC	European Society of Cardiology
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GABA	Gamma-aminobutyric acid
GALA	General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery trial
GAS	General Anaesthesia compared to Spinal anaesthesia trial
GFAP	Glial fibrillary acidic protein
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
ICU	Intensive Care Unit
IL	interleukin
ISPOCD	International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction
LPC	Late positive component
LRP	Lateralized readiness potential

LTCI-CI	Long-Term Critical Illness Cognitive Impairment
MAC	Minimal alveolar concentration
MAP2	Microtubule-associated protein 2
MASK	Mayo Safety in Kids study
MBP	Myelin basic protein
miRNA	mikro RNA
MMN	Mismatch negativity
MMSE	Mini Mental State Exam
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRI	Magnetic resonance imaging
NIRS	Near-infrared spectroscopy
NMDA	N-Methyl-D-aspartic acid
NSE	Neuron-specific enolase
PACU	Postanesthesia Care Unit
PAED	Pediatric anesthesia delirium scale
PANDA	The Pediatric Anesthesia & Neurodevelopment Assessment project
PCT	procalcitonin
PICS	Post Intensive Care Syndrome
PE	Practice effect
POCD	Postoperative Cognitive Dysfunction
POD	Postoperative Delirium
PONV	Postoperative nausea and vomiting
SBDP	(alpha II-) Spectrin Breakdown Products
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SD	Standard deviation
TNF- α	Tumor necrosis factor α
TMT	Trail-making test
UCH-L1	Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1
VAS	Visual analogue scale
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WHO	World Health Organisation

1 Současný pohled na problematiku pooperační kognitivní dysfunkce

1.1 Úvod, vymezení pojmů

Přestože anestezie umožňuje pacientům komfortně a bezpečně absolvovat chirurgický výkon, je od svého objevení dávána do souvislosti s negativním ovlivněním poznávacích funkcí v pooperačním období. Většinou jde o subtilní a neurčité pocity pacientů a jejich blízkých, zahrnující neschopnost se po operaci soustředit, narušení paměti, celkové zpomalení, obtížné vykonávání denních aktivit nebo ztížený návrat do zaměstnání. Narušení kognice může přetrvávat po několik týdnů až měsíců od operace. Tento fenomén, pro který byl zaveden termín pooperační kognitivní dysfunkce (POCD), zůstává dodnes z velké části nevysvětlen. Není klinicky uznaným onemocněním, není rozeznáván v mezinárodní klasifikaci nemocí. Diagnostika POCD je možná pouze pomocí opakovaného neuropsychologického vyšetření, které není standardizováno. Série studií, provedená v devadesátých letech, pomohla objasnit incidenci a některé rizikové faktory. Při přepokládané multifaktoriální patofyziologii jsou možnosti účinné prevence minimální. I když je v dnešní době poněkud stranou odborného zájmu, zůstává POCD závažnou perioperační komplikací, která pacienty psychicky postihuje a sociálně znevýhodňuje.

1.1.1 Kognitivní funkce

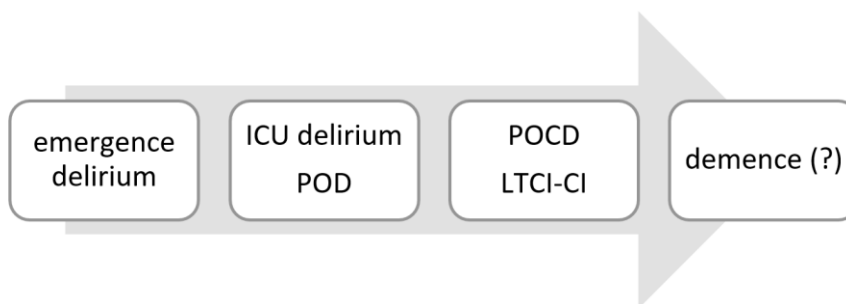
Kognitivní, tedy poznávací funkce (z lat. *congno*scō, poznávám, též z řečtiny *gnósis*, znalost) jsou psychické procesy, sloužící k poznávání okolního prostředí a interakci s ním. Jejich definice je komplikovaná a liší se mezi psychologickými školami. Jedna z klasických učebnic neuropsychologie (Lezak 2004), dělí tyto funkce podle směru toku informace na receptivní, které zajišťují příjem a třídění informací, paměťové schopnosti, které řídí ukládání a vybavení informace, myšlení, zajišťující mentální zpracování a expresivní funkce, jež mají na starost vyjádření informace. Tyto procesy nejsou navzájem oddělitelné a funkčně se prolínají. Kognitivní funkce jsou ovlivňovány vědomím, pozorností a psychomotorickým tempem. Funkce exekutivní (výkonnostní, řídicí), jsou některými autory (Koukolík 2002) též začleňovány mezi poznávací funkce. Jejich úkolem je řešení problémů, plánování, adaptace v prostředí, orientace v čase a prostoru (vizuospaciální orientace). Mají také pravděpodobně podíl na koordinaci paměťových procesů, zejména pracovní paměti. Při vzniku kognitivní dysfunkce

může dojít k postižení všech zmíněných kognitivních domén, narušení exekutivních funkcí je však klinicky nejvíce zřejmé. Diagnostika POCD využívá souborů (tzv. baterií) neuropsychologických testů, jejichž kombinace zpravidla pokrývá všechny zmíněné kognitivní funkce.

1.1.2 Kognitivní poruchy v perioperační péči

Poruchy kognitivních funkcí patří, zejména u starších pacientů, mezi velmi časté komplikace perioperační a intenzivní medicíny. POCD je pouze jednou z podjednotek tohoto spektra. Jejich výskyt je spojen s výrazným zvýšením morbidity i mortality nemocných (Salluh et al. 2015). Vzhledem k časovému vztahu k operačnímu výkonu je definováno několik syndromů:

- emergence delirium (ED)
- intensive care unit (ICU) delirium a pooperační delirium (POD)
- vlastní pooperační kognitivní dysfunkce (POCD)
- dlouhodobé kognitivní postižení spjaté s kritickým onemocněním (long-term critical illness cognitive impairment, LTCI-CI)



Obr. 1 – časová osa s umístěním jednotlivých kognitivních poruch vzhledem k infarktu.
Volně podle (Silverstein et al. 2007)

Patofyziologie žádného z těchto stavů není uspokojivě objasněna. Patofyziologické mechanismy těchto poruch se pravděpodobně alespoň z části překrývají a je prokázán přechod akutních forem v pozdní (zejména ED-POD, POD-POCD). Vztah POCD k pozdějšímu rozvoji demence je diskutován v oddíle 1.4.1, ale převažující evidence jej v tuto chvíli

nepodporuje. V následujícím oddíle jsou uvedeny stručné charakteristiky ostatních zmíněných kognitivních poruch.

1.1.2.1 Delirium rozvíjející se po anestezii (Emergence delirium)

Standardní doba pro restituci kvalitního vědomí po anestezii není stanovena, uváděnou hranicí je 15 minut od extubace, respektive 60 minut od posledního podání anestetika (Pai 2017). Při přetrvávající poruše vědomí je třeba urgentní diferenciální diagnostika stavu. Nejčasnější kvalitativní poruchou vědomí, komplikující zotavení z anestezie, je tzv. emergence delirium (v češtině někdy používaný termín emergentní delirium, jinak též post anesthesia care unit (PACU) delirium, recovery room delirium). Syndrom se rozvíjí bezprostředně po probuzení z anestezie, někdy je používáno kritérium 30 minut od posledního podání anestetika. ED je nejčastěji manifestováno zmateností, nespoluprací, neklidem, mimovolnými pohyby a halucinacemi. ED s sebou nese zvýšené riziko pádů, vytržení drénů a cévních vstupů, nežádoucích respiračních a chirurgických komplikací. Porucha odeznívá během desítek minut až hodin. Frekvence vzniku ED je proměnlivá v závislosti na metodice použité práce. Recentní studie udává četnost ED až u 31 % dospělých nemocných přijatých na PACU (Card et al. 2015). Až 4 % z nich vykazují symptomy ED i při propuštění do standardní péče, a to přesto, že splňovali klinická kritéria pro překlad. U dospělých je popisována vyšší četnost ED u některých typů chirurgického výkonu (ORL, chirurgie prsu, abdominální operace) a také spojitost s délkou anestezie (Lepouse et al. 2006). Častější výskyt je popisován u dětí, kde může činit až 25-55 % (Mixa 2013).

Patofyziologie pravděpodobně spočívá v interakci inhalačních anestetik s GABA receptory a s cholinergní transmisí, nebo v jejich vlivu na hladinu kortizolu. Znatelně vyšší výskyt u dětí pod 5 let je vysvětlován nezralostí okruhů hippokampu a cholinergního systému. Monoanestezie inhalačním anestetikem, jeho vysoká frakce před koncem výkonu a použití benzodiazepinů v premedikaci jsou považovány za faktory zvyšující četnost ED. Diagnostika ED u dětí je možná pomocí více nástrojů, nejčastěji používaným je Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale (PAED, Sikich a Lerman 2004). U dospělých jsou ve studiích používány skórovací systémy pro ICU delirium, nicméně nejsou pro toto užití validované. Jednoznačné doporučení pro prevenci a léčbu ED se zatím nepodařilo formulovat, u dětí má

velký efekt psychologická příprava pacientů na výkon a intenzivní zapojení rodiny do perioperační péče (Mason 2017).

1.1.2.2 Delirium u nemocných v intenzivní péči (ICU delirium)

ICU delirium je projevem akutní mozkové dysfunkce. V minulosti pro něj byla používána řada termínů jako zmatenost, konfuze, akutní encefalopatie, ICU psychóza. Delirium je prokazatelně spojeno se zvýšenou mortalitou a morbiditou a může zanechávat dlouhodobé psychologické i sociální následky (Salluh et al. 2015). V literatuře je možné se setkat v této oblasti s dvěma hlavními pojmy – pooperační delirium (POD) a ICU delirium. POD je někdy vyčleňováno jako samostatná jednotka, jejíž patofyziologie je dáována do souvislosti s anestézií nebo operačním výkonem. Termíny nejsou přesně vymezené, Evropská anesteziologická společnost vydala recentně doporučený postup k prevenci a léčbě POD (Aldecoa et al. 2017). Práce týkající se POD vychází z metodiky a závěrů studií ICU deliria, a pro diagnostiku se používají identické nástroje. Delirium je definováno podle 5. vydání Diagnostického a statistického manuálu (DSM-5) Americké psychiatrické asociace jako porucha pozornosti a uvědomování si, kdy se tato změna rychle vyvíjí, v čase mění a zahrnuje poruchy v dalších kognitivních doménách (jako porucha paměti, vnímání, schopnost orientace v prostoru). Zároveň tento stav nelze přičíst jinému onemocnění a je považován za přímý důsledek zdravotního stavu nemocného (American Psychiatric Association 2013). Podle klinických projevů rozlišujeme několik forem ICU deliria. Hyperaktivní, které naplňuje archetyp „neklidného zmateného pacienta“, představuje pouze 2 %. Pro tuto formu je charakteristická přítomnost psychomotorického neklidu, halucinací a agitovanosti. Častější je forma hypoaktivní (43 %), projevující se zpomalenými reakcemi, letargií a malou motorickou aktivitou pacienta. Nejčastěji se vyskytuje forma smíšená (55 %), kdy dochází ke střídání obou typů (Peterson et al. 2006). Četnost výskytu na jednotkách intenzivní péče je uváděna mezi 50-80 % v závislosti na tíži stavu a použití umělé plicní ventilace (Jones a Pisani 2012). ICU delirium je prokazatelně spojeno se zvýšenou mortalitou nemocných (Ely et al. 2004), delší dobou ventilace i hospitalizace, vyšším rizikem rozvoje posttraumatické stresové poruchy a dlouhodobého kognitivního postižení (Wolters et al. 2013). Etiopatogeneze deliria je pravděpodobně multifaktoriální. Mezi hlavní zvažované mechanismy patří nerovnováha neurotransmitterových systémů (dopaminergního, cholinergního, GABAergního

i serotoninergního) a narušení spektra v organismu dostupných aminokyselin, jakožto prekursorů transmiterů (Mistraletti et al. 2008). Velká pozornost je věnována možnému vlivu neuroinflamace. Aktuálnější práce popisují spojitost deliria s endoteliální dysfunkcí (Hughes et al. 2013), s narušením permeability hematoencefalické bariéry, s aktivací mikroglie a s navozením apoptózy (Hughes et al. 2012).

Jednoznačné rizikové faktory pro vznik ICU deliria jsou identifikovány (Zaal et al. 2015), nicméně jejich nositeli jsou téměř všichni pacienti přijatí do intenzivní péče. Důležitým dokumentem pro klinickou praxi jsou Doporučené postupy Americké společnosti pro léčbu kriticky nemocných (SCCM) pro management a léčbu bolesti, agitovanosti a deliria (Pain, agitation and delirium – tzv. „PAD guidelines“, Barr et al. 2013), z nichž vychází i doporučený postup České společnosti intenzivní medicíny (Černý et al. 2014). Tyto doporučené postupy nabízí dva diagnostické nástroje – Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) a CAM-ICU (The Confusion Assessment method for the ICU). V obou případech jde o jednoduché strukturované vyšetření, které posuzuje aktuální stav nebo stav pacienta v posledních hodinách, jeho orientovanost a schopnost porozumění. CAM-ICU je k dispozici v českém překladu (Mitášová et al. 2012). Frekvence vyšetření není pevně dána, obvykle se pohybuje mezi 4-12 hodinami. Prostým klinickým vyšetřením není odhalena nadpoloviční většina nemocných s ICU deliriem. Léčba deliria spočívá v identifikaci a odstranění vyvolávajících faktorů a zahrnuje optimalizaci prostředí, režimová opatření, omezení použití léků spjatých s rozvojem deliria a užívání vhodné protokolizované sedace. Výběr sedativa přímo ovlivňuje výskyt a délku trvání deliria, preferovaným lékem je v tomto ohledu dexmedetomidin a propofol. Pozitivní vliv má také časná mobilizace, rehabilitace a zapojení rodiny do péče o nemocného. V současné době neexistuje žádná farmakologická léčba, která by prokazatelně zkracovala trvání, nebo umožňovala prevenci deliria. K terapii hyperaktivních příznaků by měl být užíván haloperidol nebo atypická antipsychotika.

1.1.2.3 Long-term critical illness cognitive impairment

Dlouhodobé narušení kognitivních funkcí je přímým následkem kritického onemocnění – v této souvislosti je užíván termín long-term critical illness cognitive impairment (LTICI-CI), jako součást „post-intensive care syndromu“ (PICS). Vedle jiných psychických poruch,

diagnostikovaných v souvislosti s intenzivní péčí (deprese, úzkost, posttraumatická stresová porucha) je porucha paměti, soustředění a exekutivních funkcí přítomna až u 50 % pacientů po 1 roce po propuštění z intenzivní péče a u 25 % po šesti letech (Morandi et al. 2012). Výskyt LTCl-CI závisí na délce ICU deliria, ostatní potenciální rizikové faktory se překrývají s ICU deliriem a POCD (Wilcox et al. 2013). Incidence a význam postižení je výrazně podceněný – porucha není rutinně diagnostikována a má stejný dopad na kvalitu života nemocných jako POCD a mírné formy demence. Jedinou možnou prevencí v současné době je důsledný management ICU deliria a zařazení kognitivní rehabilitace během pobytu na jednotce intenzivní péče (Jackson et al. 2012).

1.2 Studie definující pooperační kognitivní dysfunkci

První literární zmínka o kognitivní poruše po anestezii pochází již z konce 19. století (George H. Savage 1887). V práci zmiňuje Savage několik případů „šílenství“, ke kterému došlo po podstoupení výkonu v éterové anestezii. Tyto příhody bychom dnes nazvali pooperačním delíriem. Autor již v té době spekuluje o možné souvislosti s následnou „malomyslností“ a demencí. Během dvacátého století dat o této možné souvislosti přibývalo, nicméně kauzalitu se nepodařilo prokázat. V roce 1955 byla v Lancetu publikována observační studie (Bedford 1955), která přinesla první data na větším vzorku pacientů. Byť její metodika byla z dnešního pohledu zcela nedostatečná – šlo pouze o informace získané z chorobopisů v jedné nemocnici v pětiletém období a rozhovory s příbuznými pacientů – upozornila na to, že tento problém skutečně existuje a není vzácný. Na vzorku 1193 nemocných, jejichž záznamy Bedford zkoumal, objevil asi u 7 % pacientů zmínku o tom, že jejich myšlení a chování po operačním výkonu nebylo stejné jako před ním. Velmi často šlo o neurčité stesky nemocných a jejich příbuzných, často zmiňované byly poruchy paměti a soustředění. Z této publikace také pochází často citovaný výrok „můj příbuzný není stejný jako před operací“. V souboru bylo též 18 pacientů, u kterých došlo po výkonu k rozvoji demence, která se neupravila k normě. Již v této práci je dáván do souvislosti získaný kognitivní deficit a vyšší věk pacientů a končí doporučením, že „anestezie u starších pacientů by měla být omezena na jednoznačně nutné případy“. O několik let později byla provedena první studie, která použila rigorózní psychologické testování nemocných (Simpson et al. 1961). Tato prospektivní multicentrická práce hodnotila mentální stav 741 pacientů před a po elektivní operaci, u 250 z nich bylo provedeno psychologické vyšetření před a po anestezii. Autorům se nepodařilo prokázat souvislost mezi chirurgickým výkonem a kognitivní deteriorací a vyvozují, že i u starších pacientů benefit chirurgického výkonu jednoznačně převažuje.

1.2.1 Práce skupiny ISPOCD

Počátkem devadesátých let minulého století vznikla pracovní skupina ISPOCD (International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction) s centrem v Kodani, která iniciovala několik multicentrických studií, které umožnily získání prvních seriózních dat o incidenci a rizikových faktorech POCD. První z prací – studie ISPOCD1 (Moller et al. 1998) proběhla v letech 1994-1996 v osmi evropských zemích a v USA. Autoři otestovali na pilotním vzorku

50 nemocných baterii šesti neuropsychologických testů, ze kterých bylo nakonec zpracovááno sedm proměnných. Hodnocení a analýza testů zahrnovala korekci řady parametrů získaných testováním kontrolní skupiny, získané napříč zúčastněnými zeměmi. Výzkum probíhal pouze na pacientech starších než šedesát let. Primárním cílem práce bylo jednak stanovení incidence POCD v různých časových intervalech (týden a tři měsíce po operaci) a jednak asociace s předpokládanými rizikovými faktory – tedy věkem, perioperační hypoxémií a hypotenzí. Vitální hodnoty byly monitorovány 72 hodin po anestezii. Podmínkou pro zařazení byl plánovaný rozsáhlejší nitrohruční, intraabdominální či ortopedický výkon. Typ anestezie ani použitá anestetika nebyla nijak protokolizována. Vylučovací kritéria obsahovala abnormální výsledky screeningu kognitivních funkcí, psychoaktivní medikaci, neurologická a psychiatrická onemocnění, jakoukoli závislost a sensorické poruchy znemožňující testování.

Do studie bylo celkem zařazeno 1218 pacientů, podstoupivších anestezii, a 176 osob ve věkově shodné kontrolní skupině. Dvacet dva procent nemocných nedokončilo testování, nejčastějším důvodem bylo odmítnutí další spolupráce. Sedmý den po výkonu mělo „časnou“ POCD 25,8 % nemocných, a po třech měsících „pozdní“ POCD 9,9 %. Incidence POCD v kontrolní skupině byla 3,4 % po týdnu resp. 2,8 % po třech měsících. Kohorta pacientů byla dále sledována z hlediska dlouhodobých následků. Při analýze rizikových faktorů nebyla nalezena žádná souvislost mezi zaznamenanou hypoxémií či hypotenzí a časnou nebo pozdní POCD. Multivariantní analýzou byly identifikovány asociace POCD s následujícími rizikovými faktory:

časná POCD	pozdní POCD
vyšší věk	věk
délka anestezie	
nižší vzdělání	
reoperace	
infekční komplikace	
respirační komplikace	

Tab. 1 – rizikové faktory pro POCD zjištěné ve studii ISPOCD1

V analýze byl zjištěn paradoxní „protektivní“ vliv perioperačního podání benzodiazepinů na rozvoj pozdní POCD. Tento nálezný nebyl žádnou jinou prací potvrzen. Byla zjištěna též významná korelace mezi pozdní POCD a narušením běžných denních aktivit.

Přínos studie ISPOCD1 spočívá především v tom, že jako první přinesla velmi kvalitní, multicentricky a prospektivně získaná data a poskytla svým následovníkům propracovanou a vyzkoušenou metodiku k diagnostice POCD. Baterie testů, použitá ve studii byla použita v řadě jiných studií a stala se do určité míry standardem, byť nikdy oficiálně nepotvrzeným. Výzkum skupiny ISPOCD dále pokračoval několika menšími, většinou monocentrickými studiemi, které měly lépe identifikovat další rizikové faktory.

Studie ISPOCD2 (Canet et al. 2003) měla ověřit závislost rozvoje POCD na rozsahu chirurgického výkonu a vliv hospitalizace oproti ambulantní operaci. Zařadila 372 nemocných, stejně věkově stratifikovaných jako studie ISPOCD1, kteří podstoupili chirurgické výkony menšího rozsahu (case mix chirurgických, ortopedických, plastických, gynekologických, urologických a ORL výkonů, s průměrnou délkou anestezie kolem 50 minut a zanedbatelnou krevní ztrátou). Zjištěná incidence POCD byla u těchto výkonů byla 6,8 % sedmý den po operaci a 6,6 % po třech měsících. Logistickou regresí byl identifikován jako rizikový faktor věk nad 70 let (OR 3,8) a výkon za hospitalizace oproti ambulantnímu (OR 2,8).

Další studie (Rasmussen et al. 2003) měla ověřit asociaci typu anestezie a POCD. Je obecně zažitým přesvědčením, že regionální anestezie je „šetrnější“ k mozku pacientů a tedy s sebou nese i nižší riziko deliria a kognitivní dysfunkce. Rasmussenův tým porovnal výskyt POCD po regionální a celkové anestezii. Do prospektivní randomizované studie bylo zařazeno celkem 428 nemocných, podstupujících převážně ortopedický, cévní nebo gynekologický výkon. Po celkové anestezii byl zjištěn výskyt POCD u 19,7 % v prvním týdnu, u regionální 12,5 % ($p=0,06$). Po třech měsících byl výskyt téměř shodný – 14 % v obou ramenech.

ISPOCD2 též analyzovala asociaci POCD s elevací biomarkerů neuronálního poškození, jmenovitě proteinu S100B a neuron specifické enolázy (Rasmussen et al. 2000a), ale žádná spojitost nebyla nalezena – problematice se dále věnuje oddíl 1.5.4 . Další z podstudí zkoumala asociaci alely pro apolipoprotein E4, jejíž nosičství je prokazatelně spojeno s vyšším rizikem rozvoje Alzheimerovy choroby a některých neurodegenerativních onemocnění. Spojitost – na rozdíl od jiných studií – nebyla pro časnou ani pozdní POCD nalezena.

Souvislost podání benzodiazepinů a výskytu POCD zkoumala další z Rasmussenových prací (Rasmussen et al. 1999). Na poměrně malém vzorku nemocných (pouze 35 pacientů) sledovala vztah POCD a přítomnosti metabolitů diazepamů v krvi. Asociace s časnou ani pozdní POCD nebyla nalezena, i když síla této studie je přinejmenším diskutabilní.

Další z prací, která použila stejnou metodiku a proběhla ve stejné době, byť nebyla personálně přímo propojená s ISPOCD, se zaměřila na stanovení incidence POCD v mladší populaci (Johnson et al. 2002). Na vzorku 508 nemocných ve věku 40-60 let a věkově shodné kontrolní skupině prokázala POCD u 19,2 % pacientů v prvním týdnu a 6,2 % po třech měsících (oproti 4,0 % a 4,1 % v kontrolní skupině; $p < 0,001$ pro první, nesignifikantní pro druhý termín). V analýze nebyla nalezena spojitost žádného rizikového faktoru s POCD, paradoxně s výjimkou použití epidurální analgezie a časně POCD.

Závěrem je nutné zmínit dlouhodobé sledování nemocných ze studie ISPOCD1. O perzistenci POCD a případných dlouhodobých následcích je dosud k dispozici velmi málo informací. Po zhruba 1,5 roce od výkonu (medián 532 dní) byla diagnostikována kognitivní dysfunkce u 10,4 %. Pouze u tří pacientů byla zjištěna POCD pozitivita ve všech testovaných termínech. Po korekci na variabilitu výsledků testů autoři z výsledků vyvozují, že POCD je reverzibilní stav, který může nicméně přetrvávat přibližně u 1 % pacientů (Abildstrom et al. 2000). Jako rizikové faktory byly analýzou identifikovány věk, časná POCD a infekce během prvních tří měsíců po výkonu. Zatím poslední analýza provedená u 704 pacientů z původní studie po přibližně 8,5 letech od anestezie (Steinmetz et al. 2009) našla vztah mezi POCD ve třech měsících a mortalitou, předčasným odchodem do důchodu a delší závislostí na platbách ze sociálního systému.

1.2.2 Studie prof. Terri Monk

Poslední z velkých prací, která navázala na práci skupiny ISPOCD, byla unicentrická prospektivní observační studie, jejímž hlavním cílem bylo zkoumat výskyt POCD v různých věkových pásmech a ověřit souvislost mezi POCD a mortalitou. Do studie (Monk et al. 2008) bylo zařazeno 1064 pacientů, kteří byli dále rozděleni do tří věkových skupin na mladé (18-39 let), středního věku (40-59) a starší (60+). Průměrná doba hospitalizace se pohybovala mezi pěti a šesti dny v závislosti na skupině. POCD bylo diagnostikováno při propuštění

z hospitalizace u 36,6 % mladých, 30,4 % nemocných středního věku a 41,4 % starších pacientů. Po třech měsících u 5,7 %, 5,6 % resp. 12,7 %. U prvních dvou skupin byl výskyt po třech měsících shodný s věkově adjustovanou kontrolní skupinou, u starších pacientů byl významně vyšší. Regresí získané rizikové faktory pro pozdní POCD zahrnovaly ve shodě s ISPOCD1 věk, nižší vzdělání a předchozí cévní mozkovou příhodu. Nemocní s časnou POCD měli vyšší mortalitu v prvních třech měsících, nemocní s pozdní POCD vyšší jednorocní mortalitu.

1.3 Patofyziologie POCD a potenciální rizikové faktory

Jednoznačné vysvětlení patofyziologického mechanismu pooperační kognitivní dysfunkce se dosud nepodařilo nalézt, předpokládá se multifaktoriální etiologie. Řadou prací byly definovány faktory spojené s rizikem rozvoje POCD, které umožňují uvažovat o mechanismu patologického účinku.

1.3.1 Neurotoxita

Přímý toxický vliv anestetik na struktury centrálního nervového systému je jedním z nejčastěji uváděných patofyziologických mechanismů vzniku POCD. V současné době je prokázán neurotoxický vliv prakticky všech používaných jak inhalačních, tak intravenózních anestetik. Jde jak o zásah do různých metabolických drah v neuronu či glii, tak o přímé navození apoptózy, případně modulace imunitních mechanismů, souvisejících s nervovou tkání. Velké množství dat v této oblasti pochází z in vitro experimentů, část z pokusů na zvířeti. V humánních studiích šlo především o longitudinální sledování kohort pacientů, exponovaných anestezii, případně o retrospektivní case-control studie, z nichž některé jsou zmíněny níže. Většina observačních studií je věnována věkovým obdobím, ve kterých je mozek nejvíce fragilní – jednak prenatálnímu období a prvním rokům života, a jednak stáří, kdy dochází k přirozené degeneraci centrálních nervových struktur. Zásadním dokumentem, shrnujícím současné poznání o neurotoxicitě anestetik, je společné stanovisko expertů ze Salzburského symposia British Journal of Anaesthesia (Jevtovic-Todorovic et al. 2013).

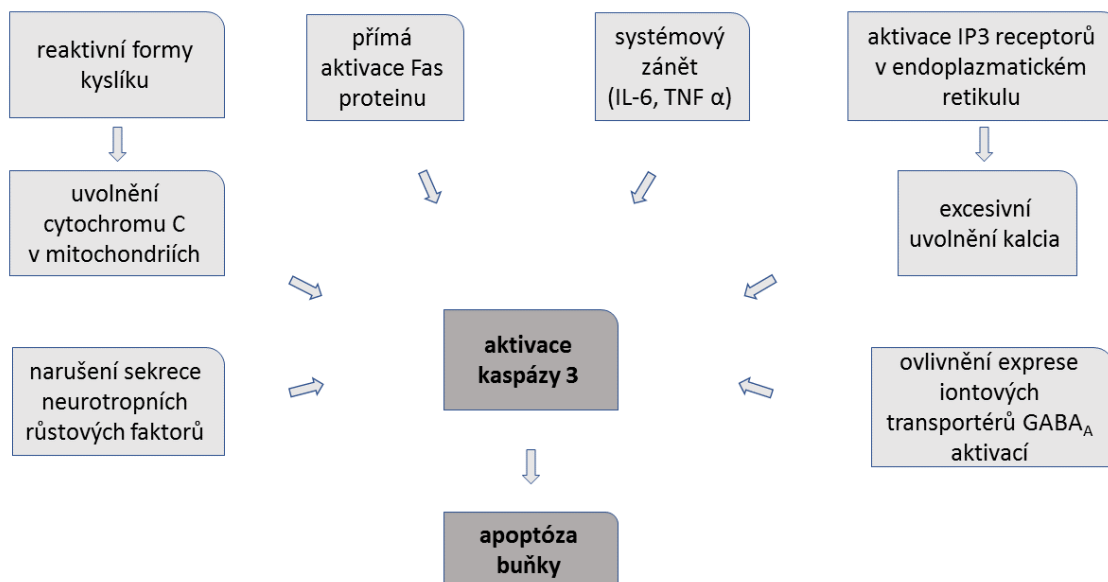
1.3.1.1 Studie zaměřené na postižení během vývoje mozku

Centrální nervové struktury se formují jak prenatálně, tak během několika prvních let života. Tento proces je zásadní, dochází k apoptóze významné části v zárodku diferencovaných neuronů, na druhé straně probíhá extrémně rychlá synaptogeneze. Dynamika těchto dějů činí vyvíjející se mozek náchylným k toxickému působení. Jedním z mechanismů může být paradoxní hyperexcitace mediovaná GABA_A a glycinovými receptory, která je způsobena nezralostí iontových kanálů, a která byla nepřímo prokázána u novorozenců po sevofluranu, isofluranu i propofolu (např. Hudson & Hemmings, 2011; Veyckemans, 2001). Přímé navození apoptózy neuronů bylo prokázáno též po většině anestetik, velká pozornost je věnována

apoptóze iniciované blokádou NMDA-glutamátových receptorů, navozené podáním ketaminu (Ikonomidou et al. 1999). Suprese normální neuronální aktivity způsobená anestetiky může sama o sobě vést k nedostatečné sekreci neurotrofických faktorů (Olney et al. 2004). Dalším z postižených mechanismů může být synaptogeneze. Expozice oxidu dusnému v prvních dnech života vedla k detekovatelnému narušení vývoje synapsí v jádrech thalamu i neokortikálních strukturách u myší (Yon et al. 2005). Tento efekt byl způsoben aktivací kaspáz iniciujících apoptózu buněk. Dalším pozorovaným vlivem u isofluranu byla redukce zárodečných neuronálních buněk v hippocampu (Zhu et al. 2010), které se u myší projevilo měřitelnou poruchou paměťových funkcí v pozdějším věku. Po podání GABA_A-ergních anestetik byly registrovány metabolické změny v mitochondriích (Zhang et al. 2010) a zvýšená produkce reaktivních forem kyslíku, které též způsobovala detekovatelné neuronální postižení. Chirurgický inzult, navozující nespecifickou systémovou zánětlivou reakci, u myší způsoboval během novorozeneckého období dlouhodobá kognitivní postižení – byla prokázána interakce interleukinu-1 s GABA_A receptorem, způsobující jeho přetížení, následnou hyperexpresi těchto receptorů a následné poškození tkáně způsobené jejich nadměrnou aktivací (Wang et al. 2012). Zajímavým zjištěním je, že přestože byl ketamin sám o sobě zdrojem neuroapoptózy, jeho přítomnost zmírňovala neuronální poškození způsobené chirurgickým výkonem (Liu et al. 2012). Dále byla in vitro prokázána přímá aktivace komplementu některými volatilními anestetiky, a to ovlivněním aktivity složek C1 a C3 (Jevtovic-Todorovic et al. 2013).

Všechny tyto práce, jejichž výsledkem je jasný průkaz toxického působení anestetik na nervovou tkáň, mají několik známých omezení, které brání jednoduchému přenosu do humánní medicíny. Ve velké části jde o studie in vitro, nebo o experimenty na zvířatech. Přestože existují možnosti posouzení případného kognitivního deficitu nebo behaviorálních změn u myší a makaků, nelze tyto změny jednoduše pojmut za prokázané i u lidí. Také jednoznačnou spojitost mezi strukturálním poškozením mozku a jeho bezprostředními následky na vývoj jedince je, při vědomí extrémní neuroplasticity v této etapě života, poměrně těžké prokázat. Dalším z problémů je nestandardizovaná expozice anestetikům, kde byly u řady studií použity dávky nebo délky expozic velmi vzdálené standardnímu pooperačnímu průběhu. Tento přístup je však obhajován s tím, že zohledňuje odlišnou farmakokinetiku u zvířecích modelů. Narůstající evidence v této oblasti měla zásadní význam

– poukázala na problém a nastartovala odbornou diskusi o přístupu k pediatrické anestezii a o možných dlouhodobých nežádoucích efektech anestezie v útlém věku.



Obr. 2 – možné patofyziologické cesty navození apoptózy anestetiky (volně podle Satomoto & Makita, 2016)

1.3.1.2 Studie sledující vývojové postižení u dětí po anestezii v raném dětství

Na počátku výzkumu v této oblasti byly retrospektivní práce, porovnávající neuropsychologický vývoj a poruchy chování u kohort pediatrických pacientů, podstupivších anestezii, se srovnávací skupinou. Data byla získávána z různých zdravotnických databází a pojišťoven a přinášela sice nekonzistentní výsledky, ale z řady z nich vzešlo podezření na možnou vyšší četnost zejména poruch učení, dyslexie a ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder). I když soubory, na kterých byl tento fenomén sledován, čítaly jednotky až desítky tisíc dětí, a působily tedy velmi přesvědčivě, z hlediska své retrospektivity a omezení dostupnosti dat řada z nich nedokázala odfiltrovat ostatní faktory, které se mohly podílet na rozvoji těchto neurobehaviorálních poruch. Lze tedy připustit, že minimálně u části z nich byl vývoj operovaných dětí ovlivněn nejen anestezii, ale také dalšími faktory – například obecně vyšší nemocností a sociálními faktory. Další limitací je též nesrovnatelnost dnešních anesteziologických postupů a podmínek v perioperační péči s kohortami z osmdesátých let.

Se stejným problémem se potýkají i longitudinální studie sledující vliv anestezie na rozvoj demence u seniorů.

Z prací s kvalitním designem je často citována DiMaggiova retrospektivní studie, sledující kohortu 383 dětí, které podstoupily plastiku tříselné kýly v celkové anestezii během prvních tří let života, s kontrolní skupinou 5050 nemocných, s korekcí na věk, pohlaví a různé perinatální faktory, která našla více než dvakrát (HR 2,3, CI 1,3-4,1) větší riziko vývojových poruch u operovaných dětí (DiMaggio et al. 2009). V dalších studiích byla patrná snaha eliminovat co nejvíce faktorů prostředí, proto byly zaměřeny na sourozence (Sun 2010), nebo dokonce dvojčata (Bartels et al. 2009), z nichž pouze jeden podstoupil výkon v anestezii v definovaném časovém období. Práce z posledních let, s kohortami časově bližšími dnešku, nicméně nacházejí setrvale měřitelné rozdíly, byť nepříliš výrazné (O'Leary et al. 2016; Graham et al. 2016). Zásadním přínosem v této oblasti jsou tři velké recentně proběhlé prospektivní studie. General Anaesthesia compared to Spinal anaesthesia (GAS) trial porovnává neurologický vývoj hodnocený ve dvou letech u dětí, které prodělaly chirurgický zákrok v celkové, nebo čistě subarachnoideální anestezii během prvních šedesáti týdnů života. V publikovaných dílčích výsledcích nebyl nalezen rozdíl mezi svodnou anestezii a použitím sevofluranu u výkonů v délce do jedné hodiny (Davidson et al. 2016). Hlavním cílem práce je porovnání založené na vyšetření v pěti letech věku, které bude publikováno později. Druhou je mezinárodní multicentrická studie The Pediatric Anesthesia & Neurodevelopment Assessment (PANDA) project, která porovnávala kohortu dětí, operovaných v celkové anestezii pro tříselnou kýlu do věku tří let a jejich zdravé sourozence. Follow up u této prospektivní studie je dlouhodobý, neuropsychologická hodnocení probíhala mezi osmým a patnáctým rokem věku dítěte. Výsledky byly publikovány v minulém roce a taktéž nenalezly rozdíl mezi operovanou a neoperovanou populací (Sun et al. 2016). Posledním neméně zajímavým projektem je Mayo Safety in Kids (MASK) study, která porovnávala skupiny dětí, jež podstoupily jednu nebo více anestezii během prvních tří let života s neexponovanou populací. Studie MASK byla dokončena v loňském roce a lze očekávat časnou publikaci výsledků. Další zajímavou prací z poslední doby je retrospektivní analýza švédského zdravotního registru, zahrnující více než dva miliony dětí z osmdesátých a devadesátých let, sledující závislost dosaženého vzdělání a eventuálně podstoupené anestezie do čtyř let věku (Glatz et al. 2017). Na tomto mohutném vzorku pacientů byla nalezena velmi malá, ale prokazatelná asociace mezi anestezii a nižším

dosaženým vzděláním (anestezovaná populace měla o cca 0,5 % nižší úroveň dosaženého vzdělání a o 1 % nižší IQ). Zajímavá je v tomto případě regresní analýza – jako významné rizikové faktory byly nalezeny mužské pohlaví a narození v lednu.

Tato poměrně znepokojující data vedla k založení iniciativy SmartTots (smarttots.org), organizované Mezinárodní společností pro výzkum v anestezii (International Anesthesia Research Society), která koordinuje vědeckou práci a snaží se alokovat finanční zdroje pro výzkum v této oblasti. Americká agentura FDA (U.S. Food and Drug Administration) vydala v této souvislosti několik stanovisek, aktuální verze je z dubna 2017. V něm nedoporučuje provádět odložitelné výkony v celkové anestezii u žen ve třetím trimestru těhotenství a u dětí do tří let věku. Nicméně tato aktuální revize vyznívá mnohem mírněji než předchozí s tím, že je třeba pečlivě zvážit přínos výkonu a obava z možné neurotoxicity anestezie by neměla vést k odkladu výkonu nutného pro zachování zdraví pacienta. Je zdůrazněna rizikovost protrahované anestezie a ev. opakovaných anestezí.

S těmito doporučeními však není v konsenzu řada jiných odborných společností (konkrétně European Society of Anaesthesiology, European Society for Paediatric Anaesthesiology, European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology a European Safe Tots Anaesthesia Research Initiative), které vydaly společné prohlášení (Hansen 2017). V něm se částečně vymezuje proti názorům FDA a postuluje následující stanoviska:

- Žádné dítě ani těhotná žena by neměly podstoupit chirurgický výkon, který není nezbytný
- V případě nutného chirurgického zákroku je adekvátní anestezie a analgezie naprosto nezbytná
- Většina dat, na základě kterých bylo vysloveno podezření na možné dlouhodobé kognitivní následky anestezie, byla získána ze studií na zvířatech a jejich jednoduchá aplikace na humánní medicínu není možná
- Prospektivní studie u dětí zatím nenalezly přesvědčivý rozdíl mezi anestezovanými a neanestezovanými kohortami
- FDA definované „rámce rizikovosti“, jako věk pod tři roky nebo výkon delší než tři hodiny nemají oporu v prospektivně získaných humánních datech

- Přestože i tato rizika je třeba pečlivě zvážit a komunikovat s rodiči, není v tuto chvíli důvod ke změně stávající anesteziologické praxe

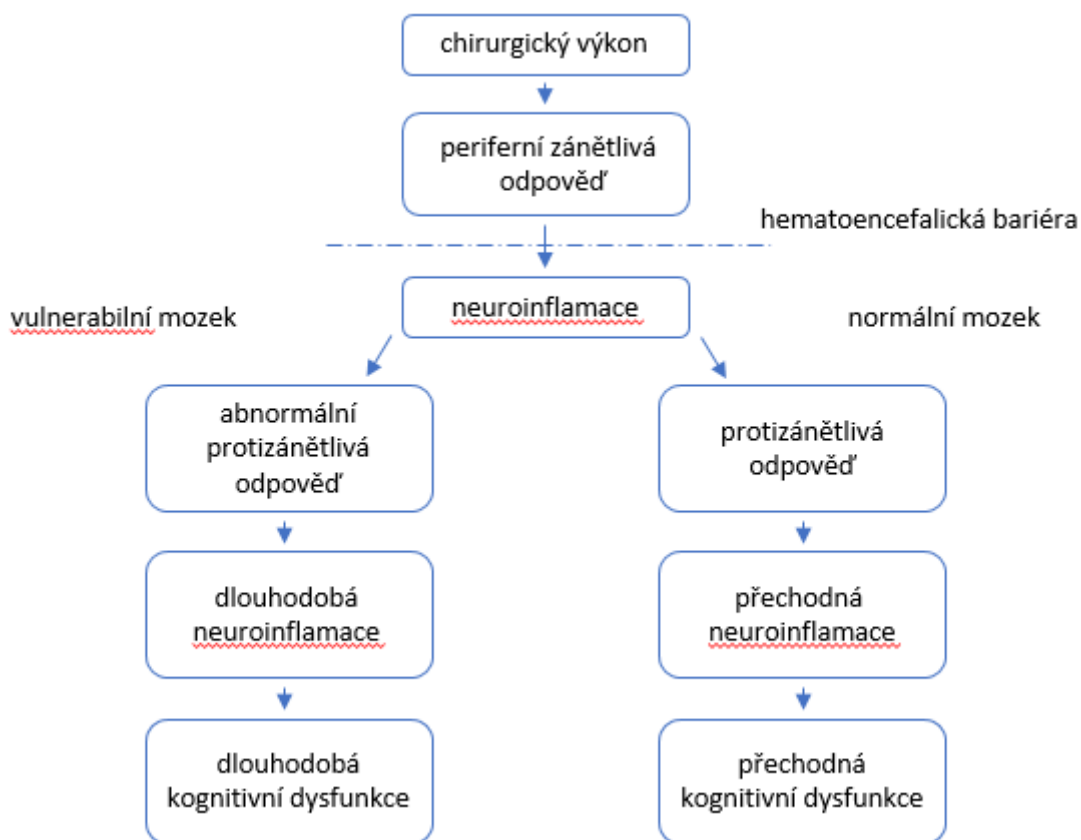
1.3.1.3 Vliv neurotoxicity anestetik na mozek ve starším věku

V současné době neexistuje prospektivní randomizovaná studie, která by prokazovala souvislost mezi expozicí anestetikům a rozvojem kognitivní poruchy. Naopak se množí práce podporující myšlenku, že anestetika jako taková nehrají v patogenezi POCD žádnou roli (např. Evered et al. 2011). Věk zůstává jedním z mála přesvědčivě prokázaných rizikových faktorů pooperační kognitivní poruchy.

Jedním z in vitro prokázaných patologických efektů anestetik v nervové tkáni je interakce s tau proteiny. Tau (tubulin associated unit) proteiny jsou v neuronální tkáni se vyskytující bílkoviny, které se za normálních okolností podílejí jednak na intracelulárním transportu a jednak na stabilizaci struktury mikrotubulů. Při patologické hyperfosforylaci tau proteinů dochází k tvorbě depozit, která jsou obtížně odbouratelná a mohou vést až ke smrti neuronu. Skupina onemocnění, jejichž patofyziologickým mechanismem je hromadění hyperfosforylovaného tau proteinu je označována jako tauopatie, a jejich společným projevem je rozvoj frontotemporální demence (Rusina et al. 2015). Patologický metabolismus tau proteinu je spojován i s Alzheimerovou demencí. Hyperfosforylace tau proteinů nebo tvorba depozit beta-amyloidu v mozku byla prokázána v animálních experimentech po propofolu, sevofluranu, halothanu i isofluranu (Jevtovic-Todorovic et al. 2013). Na myším modelu mělo hromadění beta-amyloidu po vystavení inhalačním anestetikům přímý vliv na vizuospaciální orientaci. Zajímavým zjištěním je fakt, že hyperfosforylace tau proteinů je výrazně akcelerovaná hypotermií (Gómez-Isla et al. 1997), v důsledku poklesu aktivity příslušné fosfatázy, což je v rozporu s tradičním pohledem na hypotermii jakožto neuroprotektivní opatření během anestezie. V tomto ohledu byla dále porovnávána jednotlivá inhalační anestetika, kdy jednoznačně „nejméně škody“ působí desfluran. Toto bylo opakovaně prokázáno jak na tkáních, zvířecím modelu, tak již i v pilotní studii na lidech (Jevtovic-Todorovic et al. 2013). Dalšími ze zvažovaných a in vitro ověřených patofyziologických mechanismů jsou poruchy intracelulárního metabolismu kalcia, způsobené interakcí volatilních anestetik s IP3 receptory endoplazmatického retikula (Yang et al. 2008).

1.3.2 Inflamační teorie

Teorie o zánětlivé patogenezi POCD je druhou hlavní a v dnešní době nejvíce respektovanou. Chirurgický výkon je příčinou periferní a následně systémové zánětlivé reakce, která může ve vulnerabilním terénu způsobit rozvoj neregulované neuroinflamace (mechanismus viz obr. 3).



Obr. 3 – mechanismus vzniku neuroinflamace a následné POCD. Volně podle (Miller 2015).

Opakovaně byla prokázána asociace mezi mírou elevace prozánětlivých cytokinů, např. IL-1 a TNF- α , i ostatních zánětlivých markerů (CRP, PCT) a rizikem rozvoje POCD (Ramlawi et al. 2006; LI et al. 2012). Tato oblast je intenzivně zkoumaná, protože intenzita systémového zánětu představuje potenciálně ovlivnitelný faktor. První studie, sledující výskyt kognitivních poruch po implementaci fast-track přístupu k operačnímu výkonu, a tedy minimalizaci inzultu pro nemocného, zaznamenaly pokles incidence jak deliria (Krenk et al. 2012), tak POCD (Krenk et al. 2014). Humánní studie v kardiouchirurgii, používající jako intervenci nízkou dávku ketaminu, redukovala výskyt časných kognitivních poruch v kardiouchirurgii, což autoři přičítají

modulaci imunitního systému (Hudetz et al. 2009). Tato práce však recentně nebyla úspěšně zopakována na netříděné chirurgické populaci (Avidan et al. 2017). Zůstává nezodpovězenou otázkou, nakolik je systémový zánět spíše mírou závažnosti stavu než přímým patofyziologickým mechanismem.

1.3.3 Faktory specifické pro kardiochirurgii

Pooperační kognitivní dysfunkce je v kardiochirurgii řádově častější než u jiných nemocných. Udávané incidence se pohybují až mezi 30-50 % po šesti týdnech a 20-40 % po jednom roce (Newman et al. 2006). Řada prací v devadesátých letech byla věnována pouze kardiochirurgickým pacientům, bylo dokonce konsenzuálně definováno doporučené složení a postup vyšetření kognitivní dysfunkce u těchto nemocných (Murkin et al. 1995). Tato vysoká incidence oproti ostatním operačním oborům byla od počátku přisuzována použití mimotělního oběhu (cardiopulmonary bypass, CPB), který významným způsobem alteruje makro- i mikrocirkulaci, může být zdrojem mikroembolizací a endoteliální dysfunkce. Byly studovány možné asociace s různými vlastnostmi CPB (pulzatilní vs. nepulzatilní flow, filtry na arteriální větvi, bublinková vs. membránová oxygenace, různé typy potažení lumina CPB (Miller 2015)), ale žádný z nich se neukázal jako určující pro rozvoj kognitivní dysfunkce. Data týkající se možných embolizací do mozkových tepen jsou neprůkazná – jde o práce studující asociaci detekce embolů, zjištěných většinou dopplerometricky na a. cerebri media, eventuálně užívající MRI diagnostiku nových embolizačních lézí (Clark et al. 1995; Liu et al. 2009). Rozvoj operačních technik, které umožňovaly operovat bez použití CPB, přispěl ke vzniku několika srovnávacích studií, jež porovnávaly stejné výkony (koronární bypass) v on- vs. off-pump provedení (Jensen et al. 2006; Ernest et al. 2006). V pracích nebyl nalezen rozdíl v incidenci POCD mezi jednotlivými operačními přístupy. Řada dalších prací se věnovala teplotnímu managementu, resp. protektivním vlivům hypotermie a závislosti POCD na rychlosti ohřevu pacienta. Závěry prací taktéž nejsou jednoznačné a spolehlivý průkaz možné prevence POCD hypotermií není k dispozici. V posledních letech se většina kardiochirurgických pracovišť postupně vrátila k užití mimotělního oběhu a normotermní kardioplegii pro většinu rutinních výkonů.

1.3.4 Regionální vs. celková anestezie

Celková anestezie byla od počátku dávana do příčinné souvislosti POCD a proto bylo realizováno velké množství studií, porovnávající výskyt POCD po celkové a regionální anestezii. Jednou z největších prací zůstává podstudie ISPOCD2 (viz výše), která nenalezla rozdíl v incidenci mezi celkovou a neuraxiální anestezii. Tento závěr byl opakovaně potvrzen u různých chirurgických výkonů (Williams-Russo et al. 1995; Casati et al. 2003; Silbert et al. 2014). Výjimkou zůstává práce Rasmussena et al., která randomizovala neselektované chirurgické výkony, proveditelné v obou typech anestezie, a našla menší výskyt časně POCD a mortality po regionální anestezii se sedací, bez rozdílu v pozdní POCD. Taktéž ve prospěch regionální anestezie (v tomto případě karotický blok) hovoří analýza podskupiny pacientů studie GALA (Weber et al. 2009), porovnávající různé typy anestezie pro karotickou endarterektomii (GALA Trial Collaborative Group, 2008). Zde byl též nalezen nižší výskyt časných kognitivních poruch u skupiny pacientů s regionální anestezii, nicméně síla této analýzy je velmi sporná. Zásadní prací je publikace australských autorů (Evered et al. 2011), která v prospektivní randomizované studii nenalezla rozdíl v incidenci POCD mezi skupinami nemocných, kteří podstoupili koronarografii v sedaci, endoprotézu kyčle v regionální anestezii nebo koronární bypass s využitím mimotělního oběhu.

1.3.5 Inhalační vs. intravenózní anestezie

Všechna v současné době používaná anestetika mají prokazatelný neurotoxický efekt jak na buněčné úrovni, tak v experimentu na zvířeti. Jednoznačný průkaz benefitu z použití konkrétního anestetika není v tuto chvíli k dispozici. Existuje pouze malý počet prací, porovnávající jednotlivá anestetika. Při porovnání anestezie desfluranem a propofolem pro koronární bypass (Royse et al. 2011), byl nalezen nižší výskyt časně POCD po desfluranu, ale již bez měřitelného rozdílu po třech měsících. Srovnání sevofluranu s propofolem, taktéž pro koronární bypass (Schoen et al. 2011), dopadlo příznivěji pro sevofluran ve smyslu redukce časně POCD. Oběma pracím je možné vytknout nedostatky v metodice – nepoužití kontrolní skupiny a kompozitního skóre u první, druhá studie měla významně rozdílné výsledky kognitivních testů v jednotlivých ramenech. Rozsahem menší práce (Rohan et al. 2005) porovnávající propofol a sevofluran na menší chirurgické zákroky nenalezla rozdíl mezi skupinami. V prospěch intravenózní anestezie, konkrétně propofolu, jsou výsledky

počtem pacientů rozsáhlé čínské studie (Cai et al. 2012b). Tato práce, porovnávající anestezii izofluranem a propofolem na vzorku 2000 nemocných našla významně vyšší výskyt časné POCD po izofluranu, ne však propofolu. Významným nedostatkem je použití pouze orientačního vyšetření kognitivních funkcí. Studie taktéž prokázala asociaci kognitivní dysfunkce s nosičstvím alely pro apolipoprotein E4.

1.3.6 Hloubka anestezie, regionální saturace mozku kyslíkem

Zajímavou aktuální otázkou není jen volba anestetika, ale i hloubka podané anestezie, měřená pomocí procesovaného EEG, nejčastěji formou bispektrálního indexu. První práce nenalezla asociaci mezi hloubkou anestezie a kognitivním výstupem (Frag et al. 2006), ale pozdější potvrdily nižší výskyt POCD po anestezii titrované dle měřené hloubky, kdy nedošlo k excesivnímu potlačení mozkové aktivity (Chan et al. 2013; Ballard et al. 2012). Kumulativní doba, strávená v příliš hluboké anestezii, byla spolu s dalšími faktory asociována s delší dobou hospitalizace a mortalitou (Sessler et al. 2012), což bylo recentně potvrzeno u kardiochirurgických pacientů (Maheshwari et al. 2017). Nižší mortalitu u „mělčí“ anestezie by měla ověřit též v současné době probíhající studie BALANCED.

S širokou dostupností technologie NIRS (near-infrared spectroscopy) byla ověřována též otázka závislosti měřené regionální saturace mozku kyslíkem a rozvoje POCD. Některé studie našly asociaci regionálních desaturací s časnou i pozdní POCD (de Tournay-Jetté et al. 2011), resp. nižší výskyt POCD po anestezii s optimalizovanou regionální saturací (Ballard et al. 2012). Zajímavou možností je přímé měření mozkové autoregulace, resp. optimalizace perfuzních tlaků dle těchto hodnot – metoda není zatím široce dostupná, v současné době probíhá studie zkoumající efektivitu toho opatření na redukci kognitivní dysfunkce (NCT00981474).

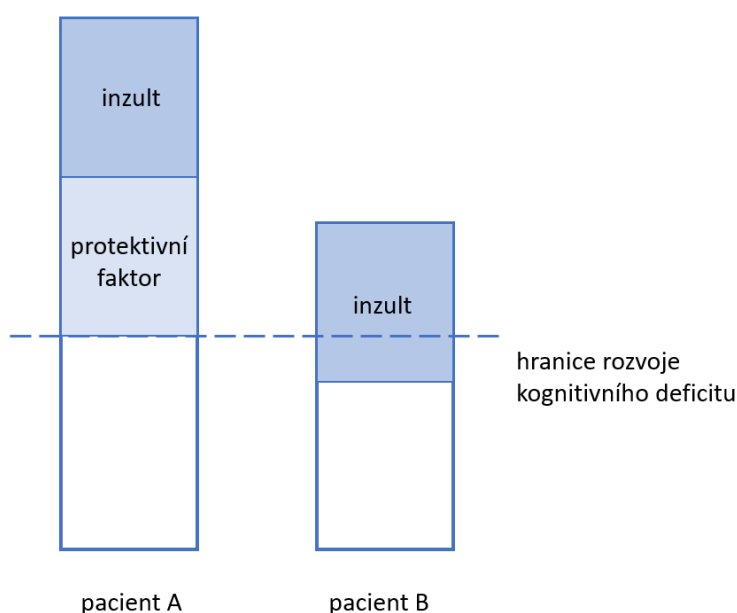
1.3.7 Bolest

Chronická bolest je prokazatelně spojená se vznikem kognitivního postižení i MRI detekovatelnými strukturálními změnami v mozku, které jsou reverzibilní při adekvátní léčbě (Rodriguez-Raecke et al. 2013). Patologickým mechanismem je pravděpodobně setrvalá aferentní nociceptivní stimulace oblastí mozku, zajišťující uvědomění a emoční zpracování bolesti (prefrontální kůra, inzula). Akutní bolest je asociována s časnými pooperačními

kognitivními poruchami (Bruce et al. 2007), průkaz spojitosti s pozdní POCD chybí. Odstranění chronické bolesti je mechanismem, používaným ke zdůvodnění fenoménu pooperačního kognitivního zlepšení.

1.4 Koncept kognitivní trajektorie

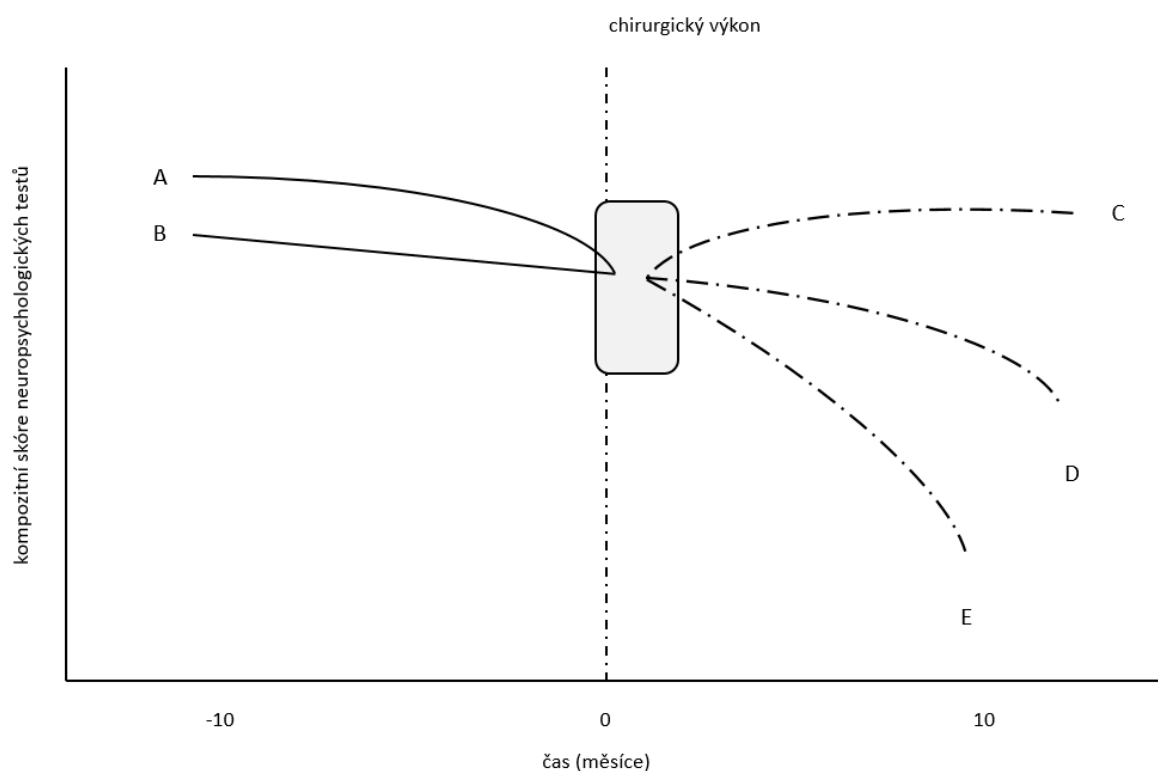
V roce 2014 byl Avidanem a Nadelsonem popsán koncept kognitivní trajektorie (Nadelson et al. 2014). Tento model popisuje a vysvětluje možný perioperativní kognitivní vývoj. Koncept volně navazuje na teorii kognitivní rezervy, prezentované poprvé Satzem (Satz 1993). Na základě dlouhodobého studia kognitivních poruch u pacientů po traumatu mozku formuloval teorii o „kognitivní rezervě“, která se snaží vysvětlit rozdílný kognitivní výstup u nemocných po srovnatelném kraniocerebrálním poranění. Vyšší vzdělání a lepší socioekonomické podmínky tvoří protektivní kapacitu, která může účinně pufrovat inzult, a tedy nedojde ke klinicky manifestní kognitivní poruše. Tento koncept byl následně adoptován do teorií patofyziologie POCD (Monk a Price 2011).



Obr. 4 – koncept kognitivní rezervy (volně podle Satz 1993) – při stejné velikosti inzultu dojde k rozvoji kognitivní poruchy pouze u pacienta B.

Koncept perioperativní kognitivní trajektorie nenahlíží na POCD jako na izolovaný pooperační děj, ale považuje operační výkon za zásah do individuálního vývoje poznávacích funkcí u nemocného v čase. Klíčovým je tedy i předoperační průběh (blíže viz legenda k obr. 5), který může být operačním výkonem pozměněn jak pozitivním, tak negativním způsobem. Zásadním problémem je, že z jednoho předoperačního vyšetření je kognitivní trajektorie

nedefinovatelná – nemůžeme určit vektor na základě znalosti jednoho jeho bodu. Naprostá většina pacientů, se – někdy s krátkodobou výchytkou představující pooperační delirium nebo POCD – vrátí ke své původní kognitivní trajektorii. U velmi malé části může dojít k perzistentní POCD a u extrémních případů k akceleraci nebo iniciaci vzniku demence. Pro poslední případ v současné době existují kontroverzní data, která tuto myšlenku spíše nepodporují. Nadelson zavádí pojem pooperační kognitivní zlepšení (postoperative cognitive improvement, POCI). Dle jeho teorie může chirurgický výkon přispět ke zmírnění chronického zánětlivého stavu a/nebo chronické bolesti a zlepšit kvalitu života nemocného. Řada studií, včetně ISPOCD, zaznamenala zlepšení výsledků u nemocných s odstupem od operace (ve třetím měsíci, po jednom roce), ale tento jev byl vysvětlován jako practice efekt nebo statistická chyba.



Obr. 5 – pooperační kognitivní trajektorie (volně podle Mashour a Avidan 2013). Pacient A s patrným rozvíjejícím se kognitivním deficitem předoperačně, pac. B s normálním průběhem. Pooperační trajektorie D bude pro pacienta B představovat POCD, zatímco pro nemocného A kognitivní zlepšení. Obdobně trajektorie E bude pro pacienta A pokračování přirozeného průběhu, zatímco pro nemocného B POCD. Trajektorie C představuje kognitivní zlepšení pro oba pacienty.

1.4.1 Perzistentní POCD, vliv na rozvoj demence

Perzistentní POCD je arbitrárně definována jako pooperační kognitivní postižení trvající déle než šest měsíců. Možnost přetrvávání kognitivního deficitu byla opakovaně prokázána ve starších studiích (např. Newman et al. 2001), metodika stanovení POCD v těchto pracích byla z dnešního pohledu nedostatečná, použitá kritéria POCD byla velmi „měkká“. Pozdější longitudinální studie, které používaly věkově adjustovanou kontrolní skupinu, neprokázaly vyšší výskyt demence ve spojitosti s POCD (systematické review Avidan a Evers 2011). Závěry prací zůstávají nicméně neprůkazné, existuje několik recentních prací, které prokazují jak výskyt perzistentní POCD i po 12 měsících (Ballard et al. 2012), tak vyšší výskyt demence u nemocných po diagnostikované POCD v minulosti (Evered et al. 2016). V odborné komunitě přesto převažuje názor, že anestezie ani prodělaná POCD není asociovaná s vyšším rizikem demence (Avidan a Evers 2016).

1.5 Diagnostika POCD

Jak bylo zmíněno, POCD není uznanou klinickou diagnózou s jasnou definicí. Historicky byla k její diagnostice používána řada nástrojů, od prostých pozorování u jednotlivých případů, po průřezové retrospektivní studie využívající dostupné informace z dokumentace a od blízkých jednotlivých pacientů (Bedford 1955). První seriózní práce začaly používat standardizovanou psychologickou diagnostiku, nejdříve jednoduché orientační testy typu Minimal mental-state exam (MMSE) a posléze baterie neuropsychologických testů, které zkoumaly kognitivní domény s největším předpokládaným postižením. Přes několik existujících publikací a prohlášení odborných panelů (Murkin et al. 1995; Polunina et al. 2014) se složení a hodnocení těchto vyšetření nepodařilo dosud normalizovat. Jedna z přehledových prací uvádí přes 70 různých použitých testů (Newman et al. 2007). Určitým standardem je i složení baterie testů skupiny ISPOCD (Tab. 2), ze které vycházela i naše práce.

Visual verbal learning test
Concept shifting test
Stroop colour word test
Paper and pencil memory scanning test
Letter-digit coding test
Four boxes test

Tab. 2 – složení baterie testů studie ISPOCD

Tato nehomogenita je zdrojem obrovského bias, které zatěžuje publikace týkající se POCD a velmi ztěžuje provádění metaanalýz. Součástí běžného předoperačního vyšetření v dnešní době není ani orientační vyšetření kognitivních funkcí. Případně zjištěná odchylka od normy tedy již představuje klinicky významný kognitivní deficit, který zpravidla není dále dostatečně kvantifikován a sledován. Používaná vyšetření orientačními testy typu MMSE nebo Cognitive Failures Questionnaire (Broadbent et al. 1982) zůstává též velmi málo senzitivní a cílí na jiná postižení, nemající charakteristiku zcela shodnou s POCD. Subjektivní pocity postižení kognitivních funkcí byly navíc opakovaně prokázány jako nekorelující s objektivními nálezy (Rabbitt a Abson 1990).

1.5.1 Orientační testování kognitivních funkcí

Minimal mental-state exam (též Folsteinův test, viz obr. 6) je orientační test obsahující třicet otázek vyšetřujících základní orientaci v prostoru a čase, schopnost zapamatování a pozornost. Test je celosvětově používán k hrubému hodnocení kognitivního deficitu, jeho administraci může po zaškolení provádět střední zdravotnický personál. Test byl kritizován jako nevhodný k diagnostice POCD (Krenk a Rasmussen 2011) pro nedostatečnou senzitivitu a nízkou test-retest spolehlivost. Přesto jeho užití přetrvává i v recentních pracích (Cai et al. 2012a). Další kontroverzí pro využití ve výzkumu je jeho licenční politika – přestože jde o široce používané vyšetření, stále se na něj vztahují autorská práva, která vlastník uplatňuje i vůči odvozeným testům (Newman 2015). Nadějnou náhradou k nasazení do praxe v perioperačním testování byl test Sweet 16, který ale nakonec, z důvodu možného porušení autorských práv, nebyl publikován (Feldman a Newman 2013). Dostupnější alternativou je Montrealský kognitivní test (též Nasreddinův, MoCA test), existující v českém validovaném překladu (Bartos A, Orlikova H 2014), který je zatím dostupný k volnému užití. Obsáhlejší alternativou pak Addenbrookský kognitivní test (Bartos A 2011), který ale již vyžaduje kvalifikovanou administraci. Velký význam pro překlad a validaci těchto testů v českém prostředí má Oddělení kognitivních poruch Psychiatrického centra Praha, které aktivně překládá, validuje, ale i vyvíjí nové testy (např. Bartos A 2016). Využití těchto testů v rámci diagnostiky POCD je omezené a slouží pouze jako vstupní orientační screening, zpravidla k vyloučení pacientů s preexistujícím kognitivním deficitem.


1.5.1 Neuropsychologické testy a specifika jejich užití v diagnostice POCD

Diagnostika POCD se dále ubírala k použití baterií standardních neuropsychologických testů, zaměřených na cílené zkoumání jednotlivých postižených oblastí – vizuospeciální orientace, exekutivních funkcí, různých aspektů zapamatování a výbavnosti, rychlosti zpracování dat, psychomotoriky. Přestože jde o nejdokonalejší dostupnou metodu, její použití je zatíženo jak jejími běžně popisovanými chybami, tak chybami specifickými pro populaci nemocných podstupujících chirurgický výkon. Jde především o obtížnou postižitelnost intraindividuální variability výsledků testu během jednotlivých termínů testování. Známou limitací jsou též omezené možnosti dodržení podmínek pro provedení testu – klidného prostředí se srovnatelnou kvalitou, zadání testu pokud možno stejným, erudovaným administrujícím.

Též eventuální bolest, nevolnost a často přítomná spánková deprivace během časného pooperačního období jsou faktory zásadně zvyšující variabilitu výsledků, pro jejichž zohlednění nebyl žádný z testů navržen. Užití opioidů v prvních dnech po operaci je dalším z vlivů, který oslabuje výpovědní hodnotu testů.

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Name:
DOB:
Hospital Number:

One point for each answer	DATE:			
ORIENTATION				
Year Season Month Date Time/ 5/ 5/ 5/ 5
Country Town District Hospital Ward/Floor/ 5/ 5/ 5/ 5
REGISTRATION Examiner names three objects (e.g. apple, table, penny) and asks the patient to repeat (1 point for each correct. THEN the patient learns the 3 names repeating until correct)./ 3/ 3/ 3/ 3
ATTENTION AND CALCULATION Subtract 7 from 100, then repeat from result. Continue five times: 100, 93, 86, 79, 65. (Alternative: spell "WORLD" backwards: DLROW)./ 5/ 5/ 5/ 5
RECALL Ask for the names of the three objects learned earlier./ 3/ 3/ 3/ 3
LANGUAGE				
Name two objects (e.g. pen, watch)./ 2/ 2/ 2/ 2
Repeat "No ifs, ands, or buts"./ 1/ 1/ 1/ 1
Give a three-stage command. Score 1 for each stage. (e.g. "Place index finger of right hand on your nose and then on your left ear")./ 3/ 3/ 3/ 3
Ask the patient to read and obey a written command on a piece of paper. The written instruction is: "Close your eyes"./ 1/ 1/ 1/ 1
Ask the patient to write a sentence. Score 1 if it is sensible and has a subject and a verb./ 1/ 1/ 1/ 1
COPYING: Ask the patient to copy a pair of intersecting pentagons				
/ 1/ 1/ 1/ 1
TOTAL:/ 30/ 30/ 30/ 30

MMSE scoring
 24-30: no cognitive impairment
 18-23: mild cognitive impairment
 0-17: severe cognitive impairment

Obr. 6 – test MMSE

Použití neuropsychologických testů v perioperačním prostředí s sebou nese řadu specifických problémů. Zásadním je nutnost opakovaného vyšetření – k popisu kognitivní trajektorie pacienta je nutné vyšetření před operačním výkonem a jeho následné porovnání s pooperačními výsledky. K odfiltrování možného rozrušení bezprostředně před operací je optimálním postupem zadání testů několik dní před operací. Z praktických důvodů ale používá většina prací (včetně naší) testování při nástupu k hospitalizaci. Žádný z používaných testů nebyl navržen ani validován pro opakované použití v krátkém časovém intervalu. Při opakovaném testování dochází k tzv. practice efektu (PE), při kterém – i při použití různých variant testu – nemocný zná postup, jak zadanou úlohu splnit. Toto získané „know-how“ pozitivně ovlivňuje pozdější termíny testování. PE byl prokázán téměř u všech běžně používaných testů, v návaznosti na studie ISPOCD i u specifické perioperační populace. Míra PE souvisí s náročností řešeného úkolu. Cest, jak eliminovat vliv PE na testování, je několik – v první řadě jde o paralelní použití více variant jednotlivého testu, které jsme využili i v naší práci. Prodloužení intervalu testování nemá prokázaný vliv na eliminaci PE. Využití kompozitních skórování, popsaných dále, je nejlepší, byť nejnáročnější možností.

Výběr vhodných testů do baterií předpokládá jejich překlad do mateřského jazyka a validaci v tomto jazyce. Každý test by měl mít přijatelnou tzv. „test-retest spolehlivost“, což je míra shody ve dvou termínech testování, vyjádřená korelačním koeficientem. Diskutovaná je též dostatečná senzitivita používaných testů pro POCD při opakovaném testování, neboť odchylky v získaných skóre bývají řádově menší než u jiných kognitivních postižení. V této souvislosti je popisován tzv. floor a ceiling efekt (Rasmussen et al. 2001). Oba jsou závislé na skóre předoperačního testu – u floor efektu jde o nedostatečné rozpětí skóre (pokles skóre pooperačně o pět bodů předpokládá minimálně pět získaných bodů při prvním testování), u ceiling efektu o obdobný jev směrem k horní mezi (testovaný předoperačně dosáhne s velkou rezervou maximálního skóre a skutečný pokles pooperačně se neprojeví).

1.5.2 Definice POCD pomocí neuropsychologických testů

V publikovaných pracích je možné se setkat s několika přístupy k hodnocení neuropsychologických testů a z nich vyplývajících kritérií pro definici POCD. Souhrnně je popisuje Rasmussen v Millerově učebnici (Miller 2015):

1. Porovnávání pooperačního skóre testu s normativními hodnotami
2. Porovnávání pooperačního skóre s předoperačními hodnotami souboru
3. Porovnání skupin s různou intervencí mezi sebou
4. Porovnání skóre s kontrolní skupinou
5. Statistická metoda mnohonásobného porovnávání pro jednotlivé parametry testů
6. Hodnocení individuálního průběhu u pacienta a následné zpracování této hodnoty

Přístupy se liší senzitivitou, u aktuálních prací převažuje trend k hodnocení individuálního skóre. V námi prováděné studii byla použita kombinace porovnávání pooperačního skóre s předoperačními výsledky celého souboru a zároveň porovnání skupin s rozdílnou intervencí mezi sebou.

Většina používaných testů poskytuje několik parametrů hodnocení (např. široce používaný Stroop test lze hodnotit pomocí několika dosažených časů a chybových skóre). Použití více parametrů u jednoho testu do celkového hodnocení přináší riziko falešně signifikantních nálezů (např. u zmíněného testu je při použití všech dostupných metrik 93% pravděpodobnost, že v některé z nich dosáhne „normální“ proband jedné směrodatné odchylky (Rasmussen et al. 2001)). Je tedy nutné počet měřených parametrů u jednotlivých testů omezit. Ve starších studiích bylo často používáno kritérium poklesu skóre o násobek směrodatné odchylky (SD) v jednom nebo více testech. Tento přístup byl pravděpodobně historicky importován psychology, kde je používán u testů, která nemají přesná normativní data. Tato směrodatná odchylka byla zpravidla získávána z výsledků celého souboru při předoperačním vyšetření. Při analýze kohort studií ISPOCD byly takto vypočtené SD výrazně větší než u běžné populace. U novějších prací a v dnešní době rozšířenější je hodnocení pomocí „Z-skóre“, která vyjadřuje míru odchylky od referenčních výsledků. Z-skóre poskytují data umožňující lepší porovnání jednotlivých prací, jdou dále kombinovat do „kombinovaných“ nebo „kompozitních Z-skóre“ pro daného pacienta. Je možné do nich zahrnout i další faktory, např. zohlednit míru practice efektu. Vzhledem k metodě výpočtu vykazují Z-skóre oproti standardním výsledkům normální distribuci. V pracích používajících Z-skóre je POCD zpravidla definována jako kombinované Z skóre > 2 nebo více než dvě jednotlivá Z skóre > 2 .

Zajímavým experimentem ilustrujícím zrádnost hodnocení studií je analýza pracovní skupiny ISPOCD nad daty studie ISCPOCD1, která ukazuje, kolik zdravých dobrovolníků z kontrolní skupiny má „diagnostikovánu“ POCD při jednotlivých metodách hodnocení (Tab. 3). Tato publikace byla hlavním vodítkem pro náš přístup k testování, kdy varianta „více než jedna směrodatná odchylka ve více než třech testech“ má zjištěné minimum falešných pozitivit při možnosti vynechání kontrolní skupiny.

Kritérium diagnózy POCD (odchylka ve skóre)	% POCD v 2. termínu	% POCD ve 3. termínu
1 SD v 1 testu	29,0	16,5
1 SD ve 2 testech	6,8	1,7
1 SD ve 3 testech	0	0
20 % ve 2 testech	15,9	4,5
25 % v 1 testu	40,3	25
25 % ve 2 testech	9,1	4,0
Z skóre > 2 ve testech	0,6	0,6
Kompozitní Z skóre > 2	2,8	4,5

Tab 3. - procento falešně pozitivních diagnóz POCD v kontrolní skupině studie ISPOCD1 při použití různých hodnotících kritérií, volně podle (Rasmussen et al. 2001)

Používání testů pro diagnostiku POCD přináší několik dalších možných zdrojů bias. Termíny jednotlivých testování (často používané termíny „časná“ a „pozdní“ POCD) nejsou v pracích shodné a nejsou zaměnitelné. Jsou často ovlivněny vnějšími faktory, jako je propuštění z hospitalizace nebo pooperační kontrola. Testování v různých intervalech je ale zatíženo různým practice efektem a je obtížně srovnatelné, tedy kritérium „POCD při propuštění z nemocnice“ se může zásadně lišit, pokud k dimisi dojde např. pátý nebo desátý den i z důvodu rozdílného PE. Problematickým je také vyloučení pacientů s preexistující bytí minimální kognitivní poruchou z většiny studií. Tito pacienti jsou nejrizikovější a dosud máme málo informací o dynamice kognitivního postižení u těchto nemocných. Vliv i subklinického depresivního ladění nemocných byl často uváděn jako interferující faktor a ve velkých studiích byli pacienti testováni (povětšinou Zungovým dotazníkem (Zung 1965)) a při pozitivě vyřazováni, nicméně souvislost depresí a ovlivněním testů ve smyslu POCD positivity se

nepodařilo nikdy prokázat. Dalším zdrojem nepřesností může být nakládání s nemocnými, kteří nedokončí sledování. V některých studiích nebyli tito vyřazeni úplně, ale skóre neabsolvovaných testů byla statisticky domodelována. Procento pacientů, kteří nedokončí všechny termíny testování je sledováno, stejně jako důvod vyřazení a je uznávaným měřítkem kvality studie. Nedokončení z důvodu odmítnutí další spolupráce může mít zdroj v kognitivní dysfunkci a vyřazení těchto nemocných může uměle snižovat incidenci POCD. Posledním, většinou zanedbávaným faktorem je pořadí testů v baterii, které by mělo zůstat stejné. U některých testů byla prokázána závislost skóre na tomto pořadí.

Stále častěji používanou možností je zadávání testů v digitální formě, ať již na počítači nebo tabletu, která částečně snižuje personální nároky na administraci testů. Tato možnost byla již před řadou let ověřena jako dobře použitelná a dostatečně senzitivní (Silbert et al. 2004), byť s o něco významnější falešnou pozitivitou. Aktuálně je k dispozici řada webových služeb, které nabízejí testování kognitivních funkcí online i pro účely studií – ve výzkumu je často využívanou služba Cogstate.

1.5.3 Biomarkery

Přestože je POCD definována pouze pomocí neuropsychologických testů, jsou dlouhodobě hledány možné vztahy mezi POCD a jinými, standardně užívanými diagnostickými metodami, ať již laboratorními či grafickými. V tuto chvíli jsou v klinické medicíně rutinně používány dva laboratorní markery poškození centrálního nervového systému – protein S100B a neuron specifická enoláza (NSE). Přestože nejde o látky nacházející se výhradně v mozku, měření jejich hladin v plazmě umožňuje usuzovat na závažnost inzultu postihujícího nervovou tkáň. Obě vyšetření mohou být používána jako doplňková informace o rozsahu léze u traumatického postižení mozku, subarachnoideálního krvácení nebo hypoxicko-ischemického postižení. NSE lze v rámci aktuálních doporučených postupů užívat jako součást multimodálního prognózování restituce vědomí po zástavě oběhu (Sandroni et al. 2014). U POCD je předpokládaným patofyziologickým důsledkem také poškození nervové tkáně, proto byla hledána možná korelace mezi mírou kognitivního postižení a nárůstem biomarkerů – jednou z prvních prací byla dílčí analýza studie ISPOCD2 (Rasmussen et al. 2000b).

Protein S100B je signálním proteinem s převažujícím výskytem v mozkové tkáni, zejména astroglii a Schwannových buňkách. Přesná funkce není dosud zcela objasněná, je prokázán jeho efekt na aktivaci a proliferaci gliových buněk. Nárůst plazmatických hladin proteinu S100B je možné pozorovat po poškození mozkové tkáně prakticky jakékoli etiologie, nicméně byl dokladován i po řadě extracerebrálních postižení, např. u kostních traumat, poškození svalové tkáně, u nemocných s melanomem, nebo u vrcholových sportovců po extrémní fyzické zátěži. Jeho biochemické vlastnosti jsou velmi výhodné – poločas proteinu je kolem 30 minut a jeho eliminace nezávisí na renální funkci, je tedy možné jej použít ke sledování dynamiky změn při vědomí nižší specifity. Výše citovaná práce (Rasmussen et al. 2000) nenalezla významně vyšší hladiny proteinu S100B u pacientů s POCD, ale zvýšené hladiny byly asociovány s výskytem pooperačního deliria. Další práce taktéž našly možnou souvislost s pooperačním deliriem (van Munster et al. 2009), nikoliv však s POCD (Tomaszewski et al. 2010).

Neuron specifická enoláza je enzym, katalyzující přeměnu 2-fosfo-D-glycerátu na fosfoenolpyruvát během glykolýzy. Vyskytuje se v neuronech, neuroendokrinních buňkách, erytrocytech a trombocytech. Právě výskyt v krevních elementech je v současné době zdrojem diskuzí o dostatečnosti specifity vyšetření, přesto je i tato specifita řádově lepší než u proteinu S100B. Poločas NSE je zhruba 24 hodin. Možný vztah vzestupu hladin NSE v pooperačním období a následné POCD byl analyzován v řadě prací, ve většině z nich s negativním výsledkem (Tomaszewski et al. 2010), některé však asociaci našly (Jones et al. 2012).

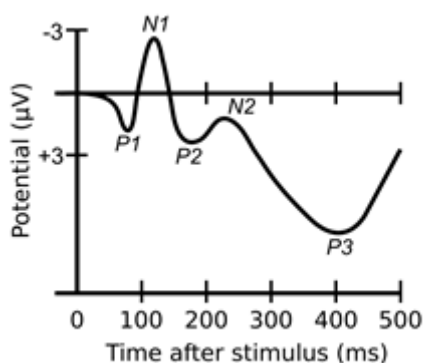
S rozvojem proteomiky a přidružené laboratorní diagnostiky byla identifikována řada dalších bílkovin, souvisejících s neuronálním poškozením – např. gliální fibrilární acidický protein (GFAP), přímá diagnostika tau proteinu, metaloproteinázy, ubikvitin C terminální hydroláza L1 (UCH-L1), protein 2 asociovaný s mikrotubuly (MAP2), bazický protein myelinu (MBP), rozpadové produkty alfa-2 spektrinu (SBDP) a detekovatelné části mikro RNA (miRNA). Jejich využití, snad s výjimkou GFAP, u kterého byla v jedné studii nalezena asociace s POCD jeden měsíc po výkonu (Rappold et al. 2016), je zatím pouze experimentální (Tomaszewski 2015). V souhrnu nebyla dosud nalezena přesvědčivá asociace mezi zvýšenou hladinou jakéhokoli biomarkeru v pooperačním období a rozvojem pooperační kognitivní dysfunkce.

1.5.4 Grafické metody

Zvýšení přesnosti zobrazení magnetické rezonance a dostupnost jejích novějších modalit, jako difuzně vážených a tenzorových obrazů, funkčních vyšetření a přímé zobrazení mozkové metabolické aktivity (blood oxygenation level dependent contrast imaging, BOLD) umožnilo sériové zobrazení mozkové tkáně během rozvoje pooperační kognitivní dysfunkce. Prací není mnoho a jejich závěry jsou neprůkazné. U nemocných, podstoupivších kardiochirurgický výkon, byly ve 25-50 % nalezeny MRI známky nových ischemických lézí, klinicky inaparentních. Přímý vztah mezi novými ischemickými lézemi a nově vzniklým kognitivním deficitem sledovaly dvě studie, v jedné (Gerriets et al. 2010) byla nalezena korelace mezi časnou, nikoli pozdní POCD a novou ischemií, u druhé (Knipp et al. 2008) nebyl tento vztah potvrzen. Je třeba mít na paměti specifickou kardiochirurgickou populaci, kde ischemie, mikroembolizace a změny hemodynamiky mohou – na rozdíl od ostatních chirurgických oborů – hrát zásadní roli v patogenezi POCD. Další z prací (Price et al. 2014) našla u nemocných podstupujících elektivní ortopedický výkon vztah mezi rozvojem kognitivní dysfunkce a celkovým objemem ložisek leukoaraiózy na předoperačním MRI. Ve studii (Kline et al. 2012) byl prokázán úbytek objemu šedé hmoty a hippokampální atrofie po operačním výkonu u nemocných s preexistující Alzheimerovou chorobou. Aktuálně probíhá v Basileji studie POCD-MRI (reg. NCT02045004), jež sleduje vztah kognitivních změn a MRI nálezu v horizontu jednoho roku. Primárním sledovaným výstupem této práce je též změna objemu šedé hmoty a její korelace s kognitivním nálezem.

1.6 Kognitivní evokované potenciály

Kognitivní evokované potenciály (též endogenní evokované potenciály, event-related potentials, ERPs) představují registrovatelnou elektrickou aktivitu mozku, vzniklou v závislosti na zevním podnětu. Jsou vyjádřením aktivity neuronálních sítí, které zpracovávají reakci organismu na prostředí, ať vědomou či nevědomou. Jde o dlouholatenční potenciály, registrovatelné skalpovými elektrodami v řádu stovek milisekund po stimulu. Jejich vyšetření vyžaduje záznam několika desítek až stovek reakcí na stimulus, které jsou pak následně průměrovány a zpracovávány. Hlavní prvky endogenních evokovaných potenciálů, Contingent Negative Variation (CNV) a vlna P300, byly objeveny v sedmdesátých letech (Sutton et al. 1965; Walter et al. 1964). Aktuálně je popsáno několik komponent kognitivních evokovaných potenciálů, registrovatelných nad různými částmi mozku, kde každá z komponent je považována za reprezentaci specifické kognitivní funkce. Jde především o zmíněnou CNV, error-related negativitu (ERN), readiness potential (Bereitschaftspotential), lateralized readiness potential (LRP), early left anterior negativitu (ELAN), pozdní pozitivní komponentu (LPC). Dále rozlišujeme komplexy popisované písmeny P a N v závislosti na polaritě výchylky a číslem odpovídajícím jednotkám stovek či stovkám milisekund od stimulu potřebných k vybavení komponenty – N100, N170, N2a (též mismatch negativity, MMN), N400, P200, P300 (P3a/P3b) a P600. Základní komponenty ukazuje obr. 7. Přestože jde o metodu starou několik desetiletí, její význam je stále do značné míry experimentální, např. dlouholatenční potenciál P600 se využívá v experimentální neurolingvistice, vizuálním podnětem vybavitelná výchylka N170 reprezentuje zpracování vjemu cizí tváře. ERPs nacházejí uplatnění v biofeedbacku, konstrukci rozhraní mezi lidským mozkem a počítačem (brain-computer interface, BCI) a byly použity i k pokusům o biometrickou identifikaci.



Obr. 7 – základní komponenty ERPs (Wikimedia Commons 2017)

V klinické praxi jsou využívány komponenty N100 a P300. Vlna N100 je výrazná negativní výchylka následující cca 100 ms po stimulu, s maximální amplitudou nad frontocentrální oblastí. Jejím zdrojem je primární sluchový kortex a přilehlé asociační oblasti. Reprezentuje pouze vjem zvukového podnětu, nikoli vyšší kognitivní funkce. Analogicky je vybavitelná i vizuálním podnětem nad příslušnou kortikální oblastí. Vlna P300 již představuje kognitivní zpracování nejčastěji sluchového podnětu, místem jeho vybavení je pravděpodobně síť spojující více struktur – temporální, parietální, dorzolaterální prefrontální kortex, cingulum a subkortikální struktury (Bares 2011). Subkomponenta P3a je dávana do souvislosti s pozorností, s mimovolní reakcí na změnu v prostředí. Subkomponenta P3b je obecně vědomou reakcí na „nepravděpodobnou“, neočekávanou událost. Její amplituda koreluje s mírou nepravděpodobnosti podnětu (Polich 2007).

Vybavitelnost komponent P300 u pacientů v komatu koreluje s příznivější prognózou restituce vědomí a je na některých pracovištích, včetně našeho, součástí elektrofyziologického vyšetření, prováděného při stanovování prognózy u pacientů po srdeční zástavě. Abnormalita komponent vlny P300 je popisovaná u řady neurodegenerativních onemocnění – roztroušené sklerózy, Parkinsonovy choroby, Alzheimerovy i jiných demencí. Toto zhoršení nálezu je zaznamenatelné již v iniciálních fázích onemocnění. Zatím žádná práce nezkoumala změny komplexu P300 v souvislosti s pooperační kognitivní dysfunkcí. Změnami ERPs během anestezie se zabývalo několik studií (Heinke et al. 2004; van Hooff et al. 1997; Reinsel et al. 1995; Plourde a Picton 1991), popisujících vymizení potenciálu při hlubší sedaci, znovuobjevení s určitým časovým odstupem od anestezie a pooperační snížení amplitud a prodloužení latencí. Žádná práce se nevěnovala dlouhodobým změnám charakteristik komplexu P300.

2 Speciální část – Porovnání incidence pooperační kognitivní dysfunkce po anestezii sevofluranem a propofolem a vlivu těchto anestetik na parametry kognitivních evokovaných potenciálů

2.1 Cíl studie

Hlavním cílem studie bylo prokázat možný rozdíl v incidenci pooperační kognitivní dysfunkce po dvou typech anestezie – inhalační sevofluranem a intravenózní propofolem. Vedlejšími cíli bylo studium vývoje neuropsychologických nálezů a kognitivních evokovaných potenciálů v pooperačním průběhu a eventuální souvislost změn ERPs s výskytem kognitivní dysfunkce. Dalším sledovaným cílem byl vztah POCD a zvažovaných rizikových faktorů.

2.2 Metodika

Studie byla naplánována jako prospektivní, randomizovaná, částečně zaslepená. Výzkum byl zaregistrován v primárním registru Světové zdravotnické organizace (WHO) – Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR), registrační číslo ACTRN12613000362796. Studie byla před zahájením schválena dne 11.7.2012 Společnou etickou komisí Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň. Nutnou podmínkou k účasti ve studii byl podpis písemného informovaného souhlasu pacientem.

V plánu bylo zařadit šedesát nemocných, rovnoměrně rozdělených do dvou skupin podle zvoleného typu anestezie. Velikost souboru byla stanovena empiricky, s přihlédnutím k ostatním publikovaným pracím. Vzhledem k tomu, že žádná práce kromě (Cai et al. 2012a) neprokázala rozdíl v incidenci POCD po různých anestetících u pacientů po nekardiologickém výkonu, nebyl exaktní výpočet síly a potřebného vzorku nemocných možný. Některé studie, respektované v současných metaanalýzách, proběhly na menším počtu nemocných (např. Enlund et al. 1998). Dalším faktorem byly také limitované personální i finanční možnosti.

Zařazení do studie bylo zvažováno u všech nemocných, indikovaných k resekci jednoetážového výhřezu meziobratlové ploténky v bederní oblasti. Tato indikace zaručuje srovnatelnou délku anestezie bez intervence na centrálním nervovém systému. Též obvyklá doba hospitalizace a načasování první ambulantní kontroly nabízí časová okna dobře

použitelná pro screening POCD. Významným kritériem pro zařazení byl také aktuálně volný termín v elektrofyziologické laboratoři pro všechny plánované termíny testování a dostupnost psychologa v těchto termínech. Tyto podmínky byly považovány za potenciální selekční bias a byly konzultovány s reviewery registru ANZCTR, se závěrem, že zvolený přístup randomizací významným způsobem neovlivňuje. Dalšími kritérii pro zařazení byl věk mezi 18 a 65 lety, čeština jako mateřský jazyk a minimálně středoškolské vzdělání. Za vylučovací kritéria byla stanovena jakákoli onemocnění centrálního nervového systému, ať organická či funkční (zejména demence, neurodegenerativní onemocnění, vaskulární onemocnění mozku), jakákoli psychiatrická onemocnění nebo medikace a závislost v anamnéze. Dále nemohli být zařazení nemocní užívající léky ovlivňující funkci mozku včetně hypnotik, pacienti se syndromem obstrukční spánkové apnoe a nemocní s jakoukoli senzoricou či motorickou poruchou, která by objektivně ovlivňovala testování. Důležitým vylučovacím kritériem byl výsledek předoperačních elektrofyziologických nebo neuropsychologických vyšetření mimo normu. Zařazovací i vyřazovací kritéria jsou shrnuta v Tab. 4.

Vstupní kritéria	Vylučovací kritéria
indikace k výkonu	onemocnění centrálního nervového systému
věk 18-65 let	psychiatrická onemocnění
čeština jako mateřský jazyk	medikace ovlivňující kognitivní funkce
minimálně středoškolské vzdělání	závislost (i v anamnéze)
	obstrukční spánková apnoe
	senzoricou či motorický deficit interferující s testováním
	předoperační testy mimo normu

Tab. 4 - Podmínky zařazení a vyřazení ze studie

Pacienti byli testováni baterií neuropsychologických testů a vyšetřením kognitivních evokovaných potenciálů (viz dále) den před operací, a dále den po operaci, před dimisí (tj. 5.-6. den po operaci) a při první ambulantní kontrole u neurochirurga, tj. zhruba 40. den po operaci.

2.2.1 Randomizace a zaslepení

Pacienti byli zařazováni do dvou skupin, ve kterých byla použita inhalační (skupina SEVO) nebo intravenózní (skupina PROP) anestezie. Randomizace obálkovou metodou byla prováděna bezprostředně před anestézií ošetřujícím anesteziologem. Pacienti byli rozřazováni do skupin losováním zalepených obálek, které obsahovaly název skupiny. Psycholog realizující neuropsychologická vyšetření, elektrofyziolog a veškerý ošetřující personál s výjimkou anesteziologa nebyli informováni o použitém typu anestezie. Odslepení dat bylo provedeno těsně před interim a finální analýzou, která byla provedena nezávislým statistikem.

2.2.2 Neuropsychologické testování

Použití neuropsychologických testů je v současné době jedinou možností diagnostiky POCD. Přestože u kardiochirurgických pacientů existuje doporučené složení testové baterie na úrovni consensus statement (jak bylo diskutováno v teoretické části), toto doporučení nebylo paušálně akceptováno ani přeneseno do studií na nekardiochirurgických populacích. Proto jsme přistoupili k sestavení vlastní baterie neuropsychologických testů. Hlavním koordinátorem výběru byl klinický psycholog s odborným zaměřením na poruchy kognitivních funkcí. Významným vodítkem pro volbu byly testy využívané ve studiích skupiny ISPOCD. Spolu s ostatními autory studie byl dále výběr testů korigován tak, aby se zkoumané kognitivní domény co nejvíce kryly s vyšetřovacími možnostmi kognitivních evokovaných potenciálů. Počet testů v prvním pooperačním dni byl z několika důvodů redukován. Hlavním motivem byla nemožnost polohování nemocných do sedu, tj. testy, vyžadující soustředěnou motorickou aktivitu (typicky Trail Making Test) nemohly být realizovány, respektive by jejich skóre bylo výrazně ovlivněno pooperačním stavem a nebylo srovnatelné s ostatními termíny. Taktéž byla patrná zvýšená únavnost pacientů, znemožňující provést vyšetření v plném rozsahu. Testy, vynechané v prvním dni po operaci, jsou zvýrazněny v přehledu testů. Testy byly administrovány a dále hodnoceny profesionálními psychology. Velký ohled byl v návrhu baterie brán na maximální možné potlačení practice efektu, a to použitím různých verzí testů pro jednotlivé termíny testování. Pro diagnózu POCD pozitivitu byl nutný pokles o více než 1 SD ve třech a více testech, respektive ve dvou a více testech v prvním dni po operaci, z důvodu redukovaného počtu testů v baterii. Diagnózu POCD v prvním pooperačním dni je třeba brát s rezervou, zejména pro významné ovlivnění nemocných opioidy a zevními faktory,

kteří i přes maximální opatření jistě interagovaly s vyšetřením. Nicméně pro posouzení vývoje svůj význam jistě má.

2.2.2.1 Testy obsažené v testové baterii

1. **Opakování čísel** (Digit Span Test) – test, ve kterém vyšetřovaný opakuje předřikávané číselné kombinace o narůstající obtížnosti buď ve stejném pořadí, jak jsou zadávána (varianta „dopředu“), nebo každý zadaný řetězec opakuje pozpátku (varianta „pozpátku“). Hodnotí se maximální délka řetězce, kterou je subjekt schopný v obou pokusech zopakovat v dopředné a ve zpětné variantě. Dále je hodnoceno celkové skóre testu. Testem je vyšetřována zejména pracovní paměť, schopnost manipulace s informací, kognitivní flexibilita, pozornost a rutinní paměť. První pooperační den byla z výše uvedených důvodů vynechána varianta „pozpátku“. Použité verze testu jsou z licencované baterie Wechsler Adult Intelligence Scale, 3th ed. (WAIS-III, Pearson, San Antonio, TX). Příklad záznamového archu k testu je na obrázku 8.

OPAKOVÁNÍ ČÍSEL		
Položka	Pokus	Řešení
1.	1-7	
	6-3	
2.	5-8-2	
	6-9-4	
3.	6-4-3-9	
	7-2-8-6	
4.	4-2-7-3-1	
	7-5-8-3-6	
5.	6-1-9-4-7-3	
	3-9-2-4-8-7	
6.	5-9-1-7-4-2-8	
	4-1-7-9-3-8-6	
7.	5-8-1-9-2-6-4-7	
	3-8-2-9-5-1-7-4	
8.	2-7-5-8-6-2-5-8-4	

Obr. 8 – ukázka testu Opakování čísel

2. **Řazení čísel a písmen** (Letter-Number Sequencing Test) je další z testů baterie WAIS-III. Během testování je vyšetřovanému předřikáván řetězec složený z písmen a čísel o narůstající délce. Úkolem klienta je řetězec zpracovat tak, že nejprve řekne čísla, seřazená vzestupně, a následně písmena, seřazená také vzestupně dle abecedy. Tedy např. při zadání řetězce „R-9-A-1“ zní správná odpověď „1-9-A-R“. Hodnotíme maximální délku řetězce, kterou je pacient schopen uvedeným způsobem ve všech třech pokusech zopakovat. Test vyšetřuje pracovní paměť, pozornost a schopnost mentální kontroly. Vzorový záznamový arch je uveden na obr. 9.

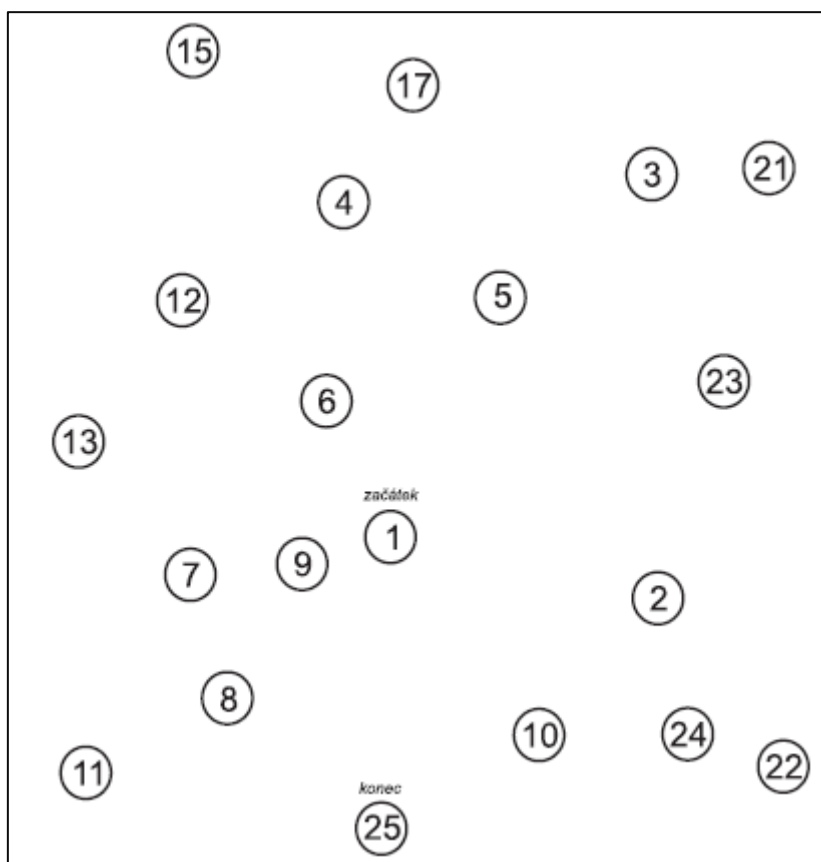
ŘAZENÍ PÍSMEN A ČÍSEL			
Položka	Pokus	Správná odpověď	Řešení
1.	P-4	(4-P)	
	7-L	(7-L)	
	D-5	(5-D)	
2.	G-7-Q	(7-G-Q)	
	S-4-D	(4-D-S)	
	B-1-7	(1-7-B)	
3.	R-9-A-1	(1-9-A-R)	
	V-1-J-5	(1-5-J-V)	
	7-L-2-K	(2-7-K-L)	

Obr. 9 – ukázka testu Řazení písmen a čísel

3. **Test verbální fluence** – test je standardní součástí většiny neuropsychologických baterií, poprvé popsán Thrustonem, 1962. Při jeho provádění má vyšetřovaný během jedné minuty vyprodukovat co nejvíce slov začínající buď na jedno písmeno (fonemická verbální fluence) – v češtině existuje validace pro písmena K, P, S (Nikolai et al. 2015). Druhou variantou je sémantická verbální fluence, kdy subjekt, též během jedné minuty, musí vyprodukovat co nejvíce slov, náležících do jedné významové kategorie – zvířata, zelenina, dopravní prostředky. Hodnotí se počet slov, po odečtení perseverací a slov podobných. Testem jsou vyšetřovány exekutivní funkce, kognitivní

flexibilita, schopnost manipulace s informací, pracovní paměť a výbavnost paměti sémantické. Test sémantické verbální fluence je součástí řady baterií, sloužících k testování kognitivních deficitů, a je považován za velmi citlivý.

4. **Test cesty** (Trail Making Test, TMT) – poprvé použit Reitanem a Wolfsonem, 1938. V současné době existuje mnoho variant, včetně validované české verze. Test cesty sestává ze dvou subtestů. Ve variantě A (obr. 10) má vyšetřovaný během co nejkratšího času spojit očíslované body – v našem případě od 1 do 25. Ve verzi B klient spojuje body označené čísly a písmeny v postupném pořadí, tj. 1 – A – 2 – B... Testem jsou hodnoceny především exekutivní funkce, dále pak pracovní paměť, pozornost, kognitivní flexibilita a vizuospaciální orientace. Příklady záznamových archů jsou na obrázcích X a Y. Hodnocen je čas nutný ke splnění zadané úlohy, se započtením eventuálních chyb. Žádná z variant testu nebyla z výše uvedených důvodů prováděna v prvním pooperačním dni.



Obr. 10 – Trail Making Test, varianta A

5. **Stroop Test** – test byl poprvé publikován Stroopem v roce 1929. Též je běžně používáno několik modifikací. Test je založen na Stroopově efektu – interferenci provádění daného úkolu s automaticky a návyky. Testem jsou hodnoceny exekutivní funkce, pozornost, kognitivní kontrola, rychlost zpracování informace. V naší baterii byly použity tři varianty Stroopova testu, v každé z nich je po vyšetřovaném požadováno co nejrychlejší bezchybné zpracování zadání. Ve variantě „Word“ jde o přečtení monochromaticky vytištěných názvů barev, ve variantě „Color“ o pojmenování barev, kterými jsou vytištěny znaky a ve variantě „Word-Color“ o pojmenování barev, kterými jsou vytištěná slova – názvy barev, která jsou záměrně inkongruentní s barvou tisku (vzorový zadávací arch na obrázku 11). Použitou metrikou je čas nutný ke splnění úkolu, penalizovaný o chyby.

červená	modrá	zelená	červená	modrá
zelená	zelená	červená	modrá	zelená
modrá	červená	modrá	zelená	červená
zelená	modrá	červená	červená	modrá
červená	červená	zelená	modrá	zelená

Obr. 11 – Stroop Test, varianta Word-Color

2.2.3 Elektrofyziologická vyšetření

Záznam evokovaných potenciálů probíhal vždy ve stejný den jako neuropsychologické testy. Vyšetření probíhalo v elektrofyziologické laboratoři za standardizovaných podmínek. Sluchové kognitivní evokované potenciály byly vyšetřovány pomocí standardního „oddball“ paradigmatu: pacientům byly do sluchátek reprodukovány dva druhy tónů v náhodném pořadí. Úkolem bylo počítat „mimořádné“, méně četné tóny. Byly provedeny tři série, v každé z nich bylo reprodukováno 400 podnětů. Frekvence stimulace byla 1,1 Hz, 80 % tónů bylo

„standardních“ (750 Hz), 20 % „mimořádných“ (2000 Hz). EEG bylo zaznamenáváno pomocí nestandardní redukované montáže, využívající středočarové skalpové elektrody (Fz, Cz, Pz podle systému 10-20). Tento přístup byl již v minulosti použit v obdobných pracích –(Fischer et al. 2008; Sculthorpe-Petley et al. 2015). Přesné umístění elektrod bylo zvoleno podle lokálně naměřeného maxima (pro komponentu N100 z Fz nebo Cz a pro P3 z Fz, Cz nebo Pz) Tento protokol byl vyvinut a použit v jiných studiích (Mueller et al. 2009; Tomé et al. 2015). Referenční elektroda byla umístěna v oblasti čela, zemní pak na rameni. Signál byl zesílen, digitalizován (sampling o frekvenci 560 Hz), zaznamenáván a v reálném čase průměrován pomocí Nicolet EEG Systém (Natus Medical, Inc., Pleasanton, USA). Zaznamenaná data byla následně analyzována. Epochy obsahující artefakty o amplitudě vyšší než 100 μ V byly vyřazeny. Jednotlivé komponenty ERP byly analyzovány dvěma nezávislými elektrofyziology. Pro další statistickou analýzu byly zaznamenány amplitudy a latence vln N100, P3a a P3b.

2.2.4 Protokol anestezie

Všichni zařazení pacienti byli premedikováni intramuskulárním morfinem v dávce 0,1 mg/kg. Po transportu na operační sál byl u nemocných realizován jeden ze zvolených typů anestezie. Všechny anestezie měly kontrolovanou hloubku procesovaným EEG (BIS™, Covidien, Boulder, CA) a dávka anestetik byla korigována s cílem dosažení chirurgické anestezie, tedy výrobcem doporučených hodnot BIS 45-60. Anestezie byla podávána limitovaným počtem lékařů, obeznámeným s BIS-guided přístupem. Během anestezie bylo pečováno o kardiovaskulární stabilitu nemocných dle platných ESC/ESA guidelines, vazopresorem volby v případě nutnosti použití byl bolusově podáváný efedrin. Nemocní byli protektivně ventilováni směsí kyslíku a vzduchu (dechový objem 6-8 ml/kg predikované tělesné hmotnosti), dechová frekvence byla upravována k dosažení normokapie ve vydechované směsi. Použitá anestetika a jejich dávkování je popsáno níže. Ostatní léky, použité během anestezie, byly pro obě skupiny stejné – použitým opioidem byl sufentanil v dávce dle uvážení ošetřujícího anesteziologa (reálně 15-40 μ g), rocuronium nebo atracurium jako svalové relaxans, ketoprofen a paracetamol jako aditivní analgetika a ondansetron jako antiemetikum u nemocných s rizikem pooperační nauzey nebo zvracení. Použití léků majících, byť potenciální, vliv na centrální nervový systém (zejména fenothiaziny, kortikoidy, anticholinergika) bylo během anestezie vyloučeno. Podání

benzodiazepinů v perioperačním období vedlo k vyřazení pacienta ze studie. Oxid dusný nebyl během anestezie používán.

U nemocných ve větvi používající inhalační anestetikum (skupina SEVO) byla anestezie indukována propofolem v dávce 2 mg/kg. Dále byla anestezie udržována sevofluranem ve směsi vzduchu s kyslíkem (fiO_2 0,3-0,6), s příkonem čerstvých plynů nad jeden litr za minutu. Iničiální dávka sevofluranu byla nastavena na 1,0 MAC, korigované na věk. Dávka sevofluranu byla, po ekvilibraci inspirační a expirační koncentrace, upravována dle aktuálních hodnot bispektrálního indexu. V rameni používajícím intravenózní anestezii byla anestezie u nemocných zahájena injekcí propofolu v dávce 1 mg/kg, bezprostředně následované kontinuální infuzí propofolu v dávce 10 mg/kg/hod. po prvních deset minut, dále redukované na 8 mg/kg/hod. na dalších deset minut, dále redukované na 6 mg/kg/hod. – známé a běžně používané Robertsovo dávkovací schéma pro dospělé (Roberts et al. 1988). Použití target controlled infuze nebylo možné z důvodu nedostupnosti metody na klinice v době zahájení experimentu.

Po nasycení kompartmentů (tj. nejdříve po dvacáté minutě anestezie) byla rychlost infuze propofolu dále upravována podle aktuálních hodnot BIS, stejně jako v inhalační větvi.

2.2.5 Pooperační péče

Další pooperační léčba byla v gesci ošetřujícího neurochirurga. Analgetikem užívaným během prvních dní po výkonu byl morphin, u něžž byla sledována celková dávka, a dále opět paracetamol, ketoprofen, parecoxib, diclofenak/orfenadrin. Ondansetron byl preferovaným antiemetikem. Vyjma anestezie a pooperačních testování byl režim nemocných identický s pacienty po lumbární diskektomii.

2.2.6 Statistická analýza dat

Statistické zpracování dat bylo provedeno poprvé po odslepení pro interim analýzu po zařazení poloviny plánovaného počtu nemocných a podruhé po zařazení všech pacientů. Finální statistická analýza byla provedena nezávislým statistikem. K analýzám byl použit software SAS 9.4 (Cary, NC, USA), STATISTICA (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA), MedCalc 14.8 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) a Excel 2016 (Microsoft, Redmond, WA, USA).

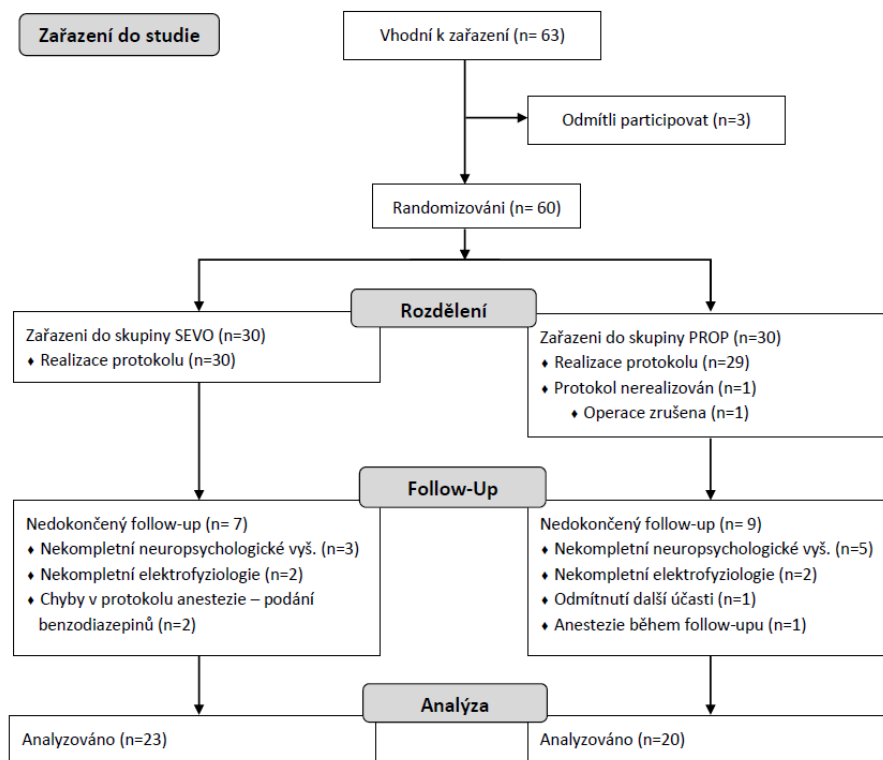
Pro měřené parametry v celém souboru a v jednotlivých skupinách a podskupinách byly počítány základní statistické údaje jako průměr, směrodatná odchylka, rozptyl, medián, mezikvartilové rozpětí, minimum, maximum, konfidenční intervaly. U kategorických proměnných byly zkoumány jejich frekvence. Vybrané statistické údaje byly též zpracovány graficky do diagramů a grafů. Pro stanovení normality rozložení byl použit Shapiro-Wilk test. Po analýze distribuce dat byly v závislosti na charakteru a normalitě rozložení dat použity párový/nepárový t-test, Mann-Whitney U test nebo test Wilcoxonův, případně dvouvýběrový median test. Vliv jednotlivých faktorů byl testován pomocí chí-kvadrát testu, v případě nízkých četností zkoumaných znaků byl pro kontingenční tabulky typu 2x2 použit Fisherův exaktní test. Pro zjištění závislostí zkoumaných znaků byl použit Pearsonův nebo Spearmanův koeficient korelace dle normality dat. Vývoj zkoumaných parametrů v čase byl testován pomocí ANOVA testu pro opakovaná měření, případně Friedmanova testu, též v závislosti na rozložení dat. Statistická významnost byla stanovena na hranici 5 %.

2.3 Výsledky

Během let 2012–2015 bylo randomizováno šedesát pacientů. Jeden nemocný ve skupině PROP nepodstoupil anestezii z důvodu zrušení indikace operace neurochirurgem. V obou ramenech došlo u několika nemocných k vyřazení ze studie, nejčastěji z důvodu inkompletního vyšetření, ať elektrofyziologického či neuropsychologického. Jeden pacient odmítl ve studii pokračovat, u dalšího byla nutná operační revize a tedy další anestezie mezi jednotlivými kontrolami, dva nemocní byli vyřazeni po zpětné kontrole ordinací pro perioperační podání benzodiazepinů. Analyzováno bylo nakonec 43 nemocných, 23 ve skupině SEVO a 20 ve skupině PROP (obr. 12). Průměrná délka hospitalizace byla šest dnů.

2.3.1 Popis souboru a srovnání výchozích naměřených hodnot obou skupin

Mezi skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v základních charakteristikách a sledovaných perioperačních faktorech (tab. 5). Výsledky předoperačního neuropsychologického testování jednotlivých skupin jsou uvedeny v tab. 6.



Obr. 12 – CONSORT flow diagram

skupina	SEVO	PROP	total	p
N	23	20	43	N/A
věk (roky)	43,6±13,2	44,8±10,8	44,2±12	0,64
pohlaví (žena)	11 (48%)	9 (45%)	20 (47%)	0,85
ASA (1:2:3:4:5)	11:11:1:0:0	13:7:0:0:0	24:18:1:0:0	0,20
komorbidity				
hypertenze	5 (22%)	3 (15%)	8 (19%)	0,86
diabetes	2 (9%)	0 (0%)	2 (5%)	0,53
astma	1 (4%)	1 (5%)	2 (5%)	0,53
hypotyreóza	2 (9%)	0 (0%)	2 (5%)	0,53
délka anestezie (min.)	104,8±29,0	93,8±24,5	99,7±27,3	0,13
maximální skóre bolesti v prvním dni (VAS, 1-10)	4,1±2,3	4,1±2,1	4,1±2,2	0,88
celková dávka morfinu (mg)	69,6±42,2	74,7±37,8	72,1±39,8	0,69
délka podávání morfinu (dni)	1,8±1	2±1	1,9±1	0,75
délka intravenózní analgezie (dni)	3,4±1,3	3,5±1,5	3,4±1,4	0,63
PONV (počet nemocných)	5 (22%)	4 (20%)	9 (21%)	0,81

Tab. 5 – základní demografické a perioperační charakteristiky souboru. Průměr±SD, u skupinových parametrů procenta. N – počet, ASA – skóre American Society of Anesthesiologists, VAS – vizuální analogová škála, PONV – postoperative nausea and vomiting, SD – směrodatná odchylka, p – hladina významnosti

název testu	skóre SEVO	skóre PROP	p
opakování čísel – vpřed	9,1±2,0	9,8±2,0	0,33
opakování čísel – zpět	6,0±1,2	7,1±1,3	0,01
opakování čísel – total	15,1±2,7	16,9±3,0	0,06
řazení čísel a písmen	9,1±1,5	10,1±2,0	0,17
verbální fluence – fonemická	13,7±3,1	15,3±3,6	0,16
verbální fluence - sémantická	20,5±5,2	22,0±3,3	0,16
TMT A	32,4±12,3	29,9±10,5	0,46
TMT B	77,7±23,4	64,8±24,2	0,03
Stroop – color	12,6±2,0	12,0±1,9	0,32
Stroop – word	14,4±2,7	14,2±3,2	0,60
Stroop – word color	26,5±7,1	24,0±5,3	0,26

Tab. 6 – Porovnání preoperačních skóre jednotlivých testů ve skupinách PROP a SEVO. Průměr±SD. TMT – trail making test, SD – směrodatná odchylka, p – hladina významnosti

U dvou testů byl nalezen statisticky významný rozdíl mezi rameny v předoperačním vyšetření – Opakování čísel, varianta zpět (6,0±1,2 vs. 7,1±1,3 pro skupinu SEVO a PROP, p=0,01) a Trail Making Test – varianta B (77,7±23,4 vs. 64,8±24,2 pro skupinu SEVO a PROP, p=0,03). Toto zjištění limituje váhu závěrů, formulovaných na základě změn v těchto testech mezi skupinami.

Významný rozdíl mezi skupinami nebyl prokázán ani při předoperačním hodnocení parametrů kognitivních evokovaných potenciálů (tab. 7).

měřený parametr	SEVO	PROP	p
N100 latence	82,2±5,1	86,7±9,1	0,13
N100 amplituda	7,4±3,1	8,0±4,3	0,74
P3a latence	256,2±22,0	256,7±16,7	0,50
P3a amplituda	9,3±3,6	9,3±4,6	0,73
P3b latence	335,5±31,8	311,3±110,7	0,68
P3b amplituda	6,0±2,4	5,3±4,8	0,15

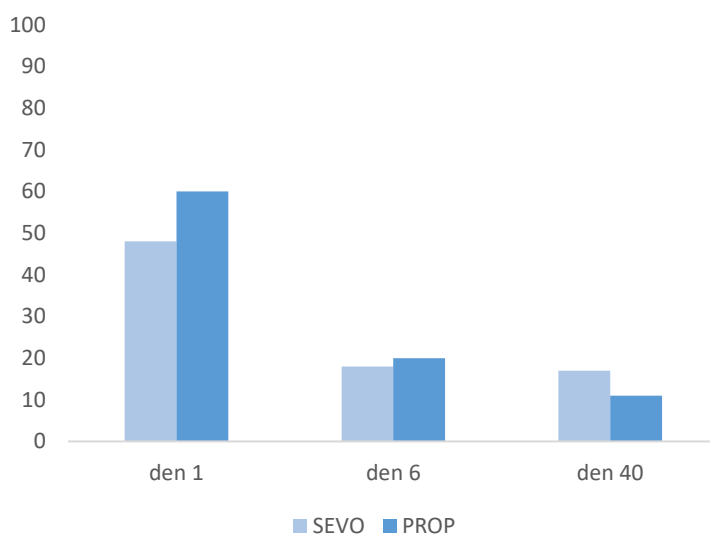
Tab. 7 – Porovnání preoperačních elektrofyziologických parametrů ve skupinách PROP a SEVO. Průměr±SD. SD – směrodatná odchylka, p – hladina významnosti.

2.3.2 Výskyt POCD

POCD v jednotlivých termínech byla diagnostikována za použití popsané metodiky. Pro účely následujících statistických analýz byla dále definována „overall“ POCD pozitivita (POCD_o), která značí, že daný proband měl alespoň v jednom termínu diagnostikovanu POCD. Mezi oběma skupinami s rozdílným typem anestezie nebyl v jednotlivých termínech hodnocení „overall“ POCD, ani v celém sledovaném období prokázán významný rozdíl.

Termín testování	SEVO	PROP	p
1	10 (48 %)	12 (60 %)	0,42
6	3 (18 %)	3 (20 %)	0,86
40	3 (17 %)	2 (11 %)	0,63

Tab. 8 – počet pacientů s POCD, p – hladina významnosti.



Graf 1 – výskyt POCD ve skupině SEVO a PROP v jednotlivých termínech testování (procenta)

„Overall“ POCD pozitivních bylo 11 (48 %) pacientů ve skupině SEVO a 12 (60 %) ve skupině PROP (p=0,88). V souhrnu tedy nebyl zjištěn rozdíl ve výskytu POCD po užitých typech anestezie.

2.3.3 Závislost výskytu POCD na rizikových faktorech

Četnost potenciálně rizikových faktorů pro rozvoj POCD se u POCD pozitivních a POCD negativních pacientů významně nelišila (tab. 9)

Potenciálně rizikový faktor	POCD pozitivní	POCD negativní	p
počet nemocných	23	20	N/A
věk (roky)	46,5±12,6	38,9±9,3	0,10
pohlaví (M:Ž)	15:8	14:6	0,48
průměrné ASA	1,6±0,6	1,5±0,6	0,34
délka anestezie (min.)	100,6±26,5	100,8±28,2	0,93
maximální VAS během prvních 24 hodin	4,3±2,6	4,3±2,0	0,89
celková dávka morfinu (mg)	77,1±36,6	71,5±43,1	0,63
délka podávání opiátu (dny)	2,1±1,0	1,9±1,0	0,27
celková délka analgetické terapie (dny)	3,6±1,6	3,3±1,1	0,63
počet nemocných s PONV	4	5	0,81

Tab. 9 – spojitost POCD se zvažovanými rizikovými faktory. Průměr±SD. ASA – skóre American Society of Anesthesiologists, VAS – vizuální analogová škála, PONV – postoperative nausea and vomiting, SD – směrodatná odchylka, p – hladina významnosti.

2.3.4 Popis vývoje neuropsychologických testů

Změny skóre neuropsychologických testů v jednotlivých termínech testování uvnitř skupin byly analyzovány Friedmanovým testem, výsledky jsou shrnuty v tabulce 10 a 11.

Signifikantní změny skóre v průběhu testování byly zjištěny u testů „Řazení čísel a písmen“, „Sémantická verbální fluence“ a „Stroop – word color“ ve skupině SEVO a „Opakování čísel – zpět“, „Řazení čísel a písmen“, „Sémantická verbální fluence“, „TMT B“, „Stroop – color“ a „Stroop – word color“ ve skupině PROP. U těchto testů byly naměřené hodnoty vyneseny do krabicových grafů, seskupených podle typu anestezie. Dále u těchto testů byla analyzována signifikance rozdílu mezi typy anestezie v daném termínu – výsledky jsou uvedené v textu pod jednotlivými grafy.

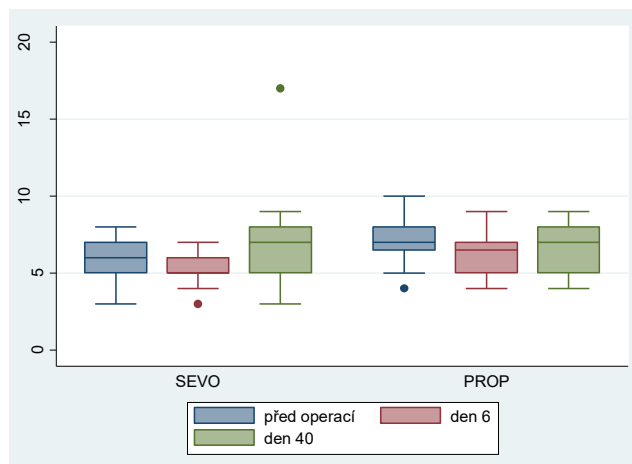
test termín testu	pre	1	6	40	p
n	23	21	17	18	N/A
opakování čísel - vpřed	9,1 (8,2-10,0)	8,4 (7,4-9,4)	8,9 (8,1-9,7)	8,6 (7,6-9,5)	0,25
opakování čísel – zpět	6,0 (5,5-6,6)	N/A	5,4 (4,8-6,0)	7,1 (5,6-8,5)	0,13
opakování čísel - total	15,1 (13,9-16,3)	N/A	14,2 (13,1-15,4)	15,1 (13,5-16,6)	0,16
řazení čísel a písmen	9,1 (8,4-9,8)	8,0 (7,2-8,7)	8,8 (7,4-10,2)	8,4 (7,7-9,2)	0,01
verbální fluence – sémantická	20,5 (18,2-22,7)	15,0 (13,1-17,0)	15,8 (14,0-17,7)	21,9 (19,3-24,4)	<0,01
verbální fluence - fonemická	13,7 (12,3-15,1)	12,3 (10,3-14,4)	13,0 (11,1-14,9)	14,1 (12,4-15,8)	0,22
TMT A	32,4 (27,0-37,9)	N/A	33,3 (27,6-39,0)	26,5 (22,0-31,0)	0,42
TMT B	77,7 (67,3-88,1)	N/A	70,1 (58,4-81,7)	64,9 (56,2-73,7)	0,87
Stroop – word	14,4 (13,2-15,6)	N/A	15,1 (12,7-17,4)	13,8 (12,4-15,3)	0,87
Stroop – color	12,6 (11,7-13,5)	N/A	13,0 (11,5-14,5)	12,4 (11,1-13,8)	0,60
Stroop – word color	26,5 (23,4-29,7)	26,7 (23,5-29,9)	23,5 (19,5-27,5)	22,1 (19,1-25,0)	<0,01

Tab. 10 – Vývoj skóre neuropsychologických testů ve skupině SEVO v čase. Průměr (95% CI). Termíny, ve kterých došlo k signifikantním změnám skóre oproti předoperačním hodnotám, jsou zvýrazněny tučně. N – počet nemocných, TMT – Trail Making Test, CI – konfidenční interval, p – hladina významnosti.

test termín testu	pre	1	6	40	P
n	20	20	15	18	N/A
opakování čísel - vpřed	9,8 (8,9-10,7)	9,0 (7,5-10,4)	9,6 (8,4-10,9)	9,3 (8,1-10,4)	0,11
opakování čísel – zpět	7,1 (6,5-7,7)	N/A	6,4 (5,6-7,1)	6,4 (5,6-7,3)	0,02
opakování čísel - total	16,9 (15,5-18,3)	N/A	16,0 (14,2-17,8)	16,3 (14,3-18,3)	0,07
řazení čísel a písmen	10,1 (9,1-11,0)	8,2 (7,4-9,0)	10,1 (9,2-10,9)	10,2 (9,2-11,2)	<0,01
verbální fluence – sémantická	22,0 (20,4-23,6)	16,8 (14,8-18,7)	18,1 (15,6-20,5)	22,7 (20,7-24,6)	< 0,01
verbální fluence - fonemická	15,3 (13,6-16,9)	13,5 (11,4-15,5)	16,1 (13,8-18,3)	15,0 (13,6-16,4)	0,08
TMT A	29,9 (24,9-34,8)	N/A	29,1 (20,6-37,6)	28,6 (22,0-35,2)	0,54
TMT B	64,8 (53,4-76,1)	N/A	63,9 (49,4-78,5)	56,4 (44,7-68,1)	0,02
Stroop – word	14,2 (12,7-15,6)	N/A	13,5 (12,1-14,9)	13,0 (12,0-14,0)	0,64
Stroop – color	12,0 (11,1-12,9)	N/A	11,8 (11,0-12,5)	11,6 (10,8-12,3)	0,03
Stroop – word color	24,0 (21,5-26,4)	25,8 (22,0-29,6)	22,8 (18,9-26,6)	20,7 (18,1-23,3)	<0,01

Tab. 11 – Vývoj skóre neuropsychologických testů ve skupině PROP v čase. Průměr (95% CI). Termíny, ve kterých došlo k signifikantním změnám skóre oproti předoperačním hodnotám, jsou zvýrazněny tučně. N – počet nemocných, TMT – Trail Making Test, CI – konfidenční interval, p – hladina významnosti.

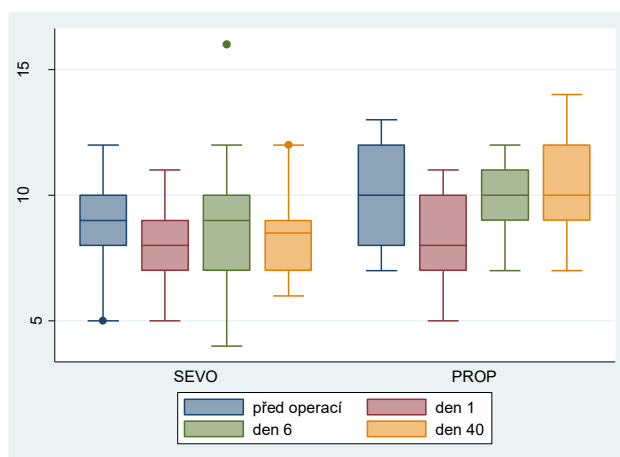
Opakování čísel - zpět



Graf 2 – vývoj skóre testu Opakování čísel – zpět ve skupinách SEVO a PROP

Při porovnání skóre mezi skupinami v jednotlivých timepointech Mann-Whitney U testem dostáváme hodnoty $p=0,05$ pro den 6, a $p=0,69$ pro den 40. I přes hraničně signifikantní rozdíl v šestém pooperačním dni je nutno mít na paměti významný předoperační rozdíl v tomto testu, a tedy omezenou validitu tohoto zjištění.

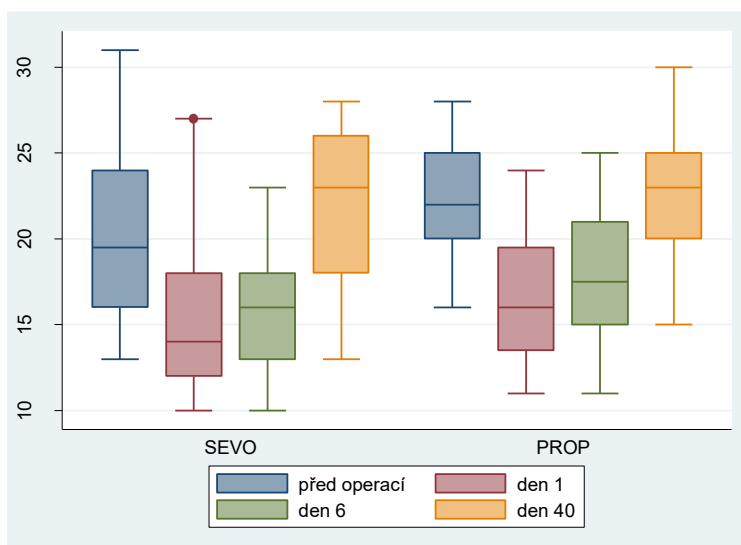
Řazení čísel a písmen



Graf 3 – vývoj skóre testu Řazení čísel a písmen ve skupinách SEVO a PROP

Pokles ve skupině SEVO byl signifikantně větší než ve skupině PROP ve dni 6 ($p=0,05$) a dni 40 ($p=0,01$). V prvním pooperačním dni nebyl mezi jednotlivými typy anestezie významný rozdíl.

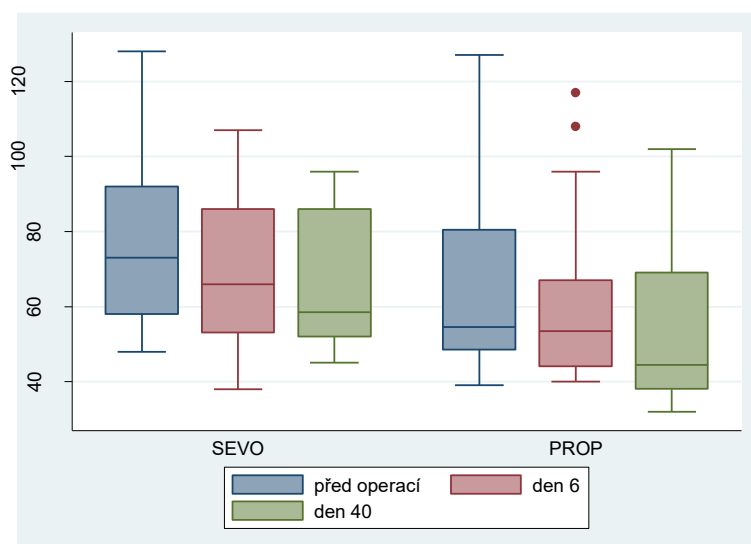
Sémantická verbální fluence



Graf 4 – vývoj skóre testu Sémantická verbální fluence ve skupinách SEVO a PROP

Sémantická verbální fluence je v baterii nejméně postiženým testem. Pokles skóre byl symetrický po obou typech anestezie ($p=0,15$, $0,14$ a $0,84$ pro 1., 6. resp. 40. den).

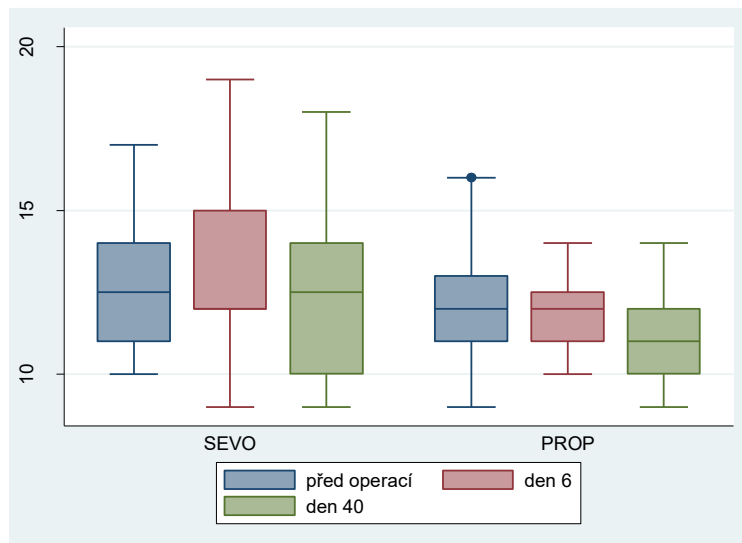
TMT B



Graf 5 – vývoj skóre testu TMT B ve skupinách SEVO a PROP

V jednotlivých termínech nebyl významný rozdíl mezi typy anestezie ($p=0,34$ a $0,11$ pro den 6 a 40). U TMT B byla, stejně jako u testu „Opakování čísel – zpět“, zjištěna významná předoperační diference mezi skupinami, což limituje přínos tohoto výsledku.

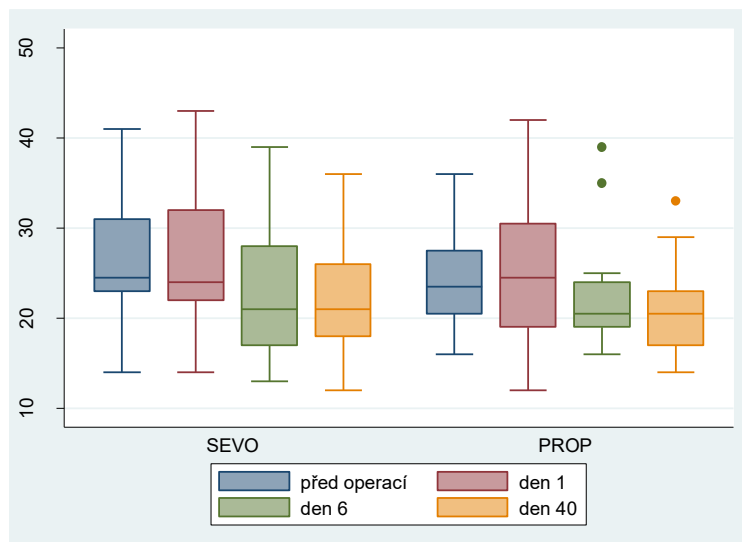
Stroop – color



Graf 6 – vývoj skóre testu Stroop - word ve skupinách SEVO a PROP

Zjištěné změny skóre testu Stroop - word se v obou skupinách v jednotlivých termínech významně nelišily ($p=0,19$ a $0,41$ pro 6. a 40. den).

Stroop – word color



Graf 7 – vývoj skóre testu Stroop - word ve skupinách SEVO a PROP

Vývoj skóre v obou ramenech byl také bez signifikantních rozdílů mezi jednotlivými skupinami ($p=0,60$, $0,95$ a $0,51$ pro dny 1, 6 a 40).

Změny ve skóre jednotlivých testů byly tedy srovnatelné jak po použití sevofluranu, tak po propofolu. Pouze v jednom testu byl rozdíl hraničně signifikantní ve prospěch propofolu.

2.3.5 Popis vývoje kognitivních evokovaných potenciálů

Jednotlivé naměřené parametry kognitivních evokovaných potenciálů (amplitudy a latence vln N100, P3a a P3b) byly zpracovány obdobným statistickým postupem jako výsledky neuropsychologických testů, tj. Friedmanovým testem v rámci skupiny. Výsledky jsou shrnuty v tabulkách 12 a 13.

Termín měření	pre	1	6	40	p
N100 amplituda	7,4 (6,0-8,7)	6,5 (5,3-7,7)	7,3 (5,9-8,7)	7,8 (6,1-9,5)	0,009
N100 latence	82,2 (80,0-84,4)	84,2 (82,1-86,2)	82,4 (80,1-84,7)	82,3 (79,8-84,8)	0,38
P3a amplituda	9,3 (7,7-10,8)	8,8 (7,5-10,2)	6,3 (5,1-7,5)	6,3 (5,1-7,5)	< 0,001
P3a latence	256,2 (246,7-265,7)	257,3 (246,4-268,2)	252,2 (241,8-262,6)	254,4 (239,3-269,5)	< 0,001
P3b amplituda	6,0 (5,0-7,1)	4,8 (4,0-5,6)	5,3 (3,9-6,6)	4,8 (3,7-6,0)	0,06
P3b latence	335,5 (321,8-349,3)	343,5 (326,1-361,0)	341,6 (325,0-358,2)	330,2 (316,5-343,8)	< 0,001

Tab. 12 – Vývoj měřených parametrů ERP v čase ve skupině SEVO. Průměr (95% CI). Termíny, ve kterých došlo k signifikantním změnám skóre oproti předoperačním hodnotám, jsou zvýrazněny tučně, CI – konfidenční interval, p – hladina významnosti.

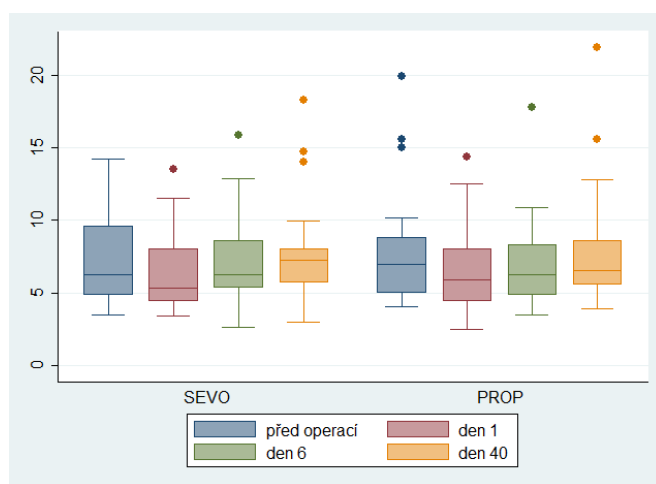
Termín měření	pre	1	6	40	p
N100 amplituda	8,0 (6,0-10,0)	6,6 (5,1-8,1)	7,1 (5,4-8,9)	7,9 (5,9-10,0)	0,13
N100 latence	86,7 (82,4-90,9)	88,8 (83,9-93,7)	85,7 (81,3-90,1)	86,7 (82,0-91,3)	0,30
P3a amplituda	9,3 (7,1-11,4)	8,5 (6,2-10,7)	6,9 (4,9-9,0)	7,8 (5,8-9,7)	0,09
P3a latence	256,7 (248,8-264,5)	263,8 (254,4-273,1)	257,4 (248,7-266,1)	254,6 (246,6-262,5)	0,10
P3b amplituda	5,9 (3,6-8,2)	4,4 (2,6-6,3)	4,4 (2,8-6,0)	5,7 (3,7-7,8)	0,01
P3b latence	256,7 (248,8-264,5)	263,8 (254,4-273,1)	257,4 (248,7-266,1)	254,6 (246,6-262,5)	0,18

Tab. 13 – Vývoj měřených parametrů ERP v čase ve skupině PROP. Průměr (95% CI). Termíny, ve kterých došlo k signifikantním změnám skóre oproti předoperačním hodnotám, jsou zvýrazněny tučně, CI – konfidenční interval, p – hladina významnosti.

Téměř ve všech sledovaných parametrech došlo k významnému zhoršení v čase, tj. k poklesu amplitud a prodloužení latencí. Tyto změny byly mnohem výraznější ve skupině SEVO

(postižené amplitudy N100, P3a a latence P3a a P3b), ve skupině PROP došlo pouze k poklesu amplitudy vlny P3b. Pro každý parametr, ve kterém byla zaznamenána významná změna, byl průběh v čase opět vizualizován pomocí box-and-whisker grafů pro jednotlivé termíny měření, seskupených podle typu anestezie. U každého termínu měření byly, identicky jako u neuropsychologických testů, porovnány naměřené hodnoty mezi skupinami pomocí Mann-Whitney U testu.

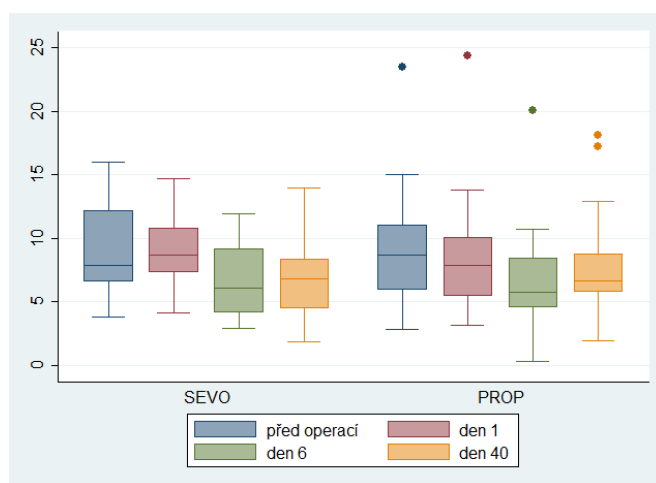
Amplituda vlny N100



Graf 8 – vývoj amplitudy vlny N100 ve skupinách SEVO a PROP

V jednotlivých termínech nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi typy anestezie ($p=0,86$, $0,69$ a $0,75$ pro dny 1, 6 a 40.)

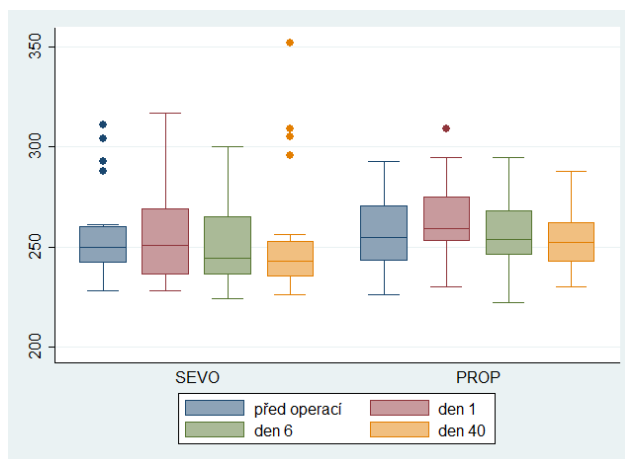
Amplituda vlny P3a



Graf 9 – vývoj amplitudy vlny P3a ve skupinách SEVO a PROP

Vývoj amplitudy v jednotlivých termínech byl bez významných rozdílů mezi skupinami ($p=0,33$, $0,58$ a $0,72$ pro dny 1, 6 a 40).

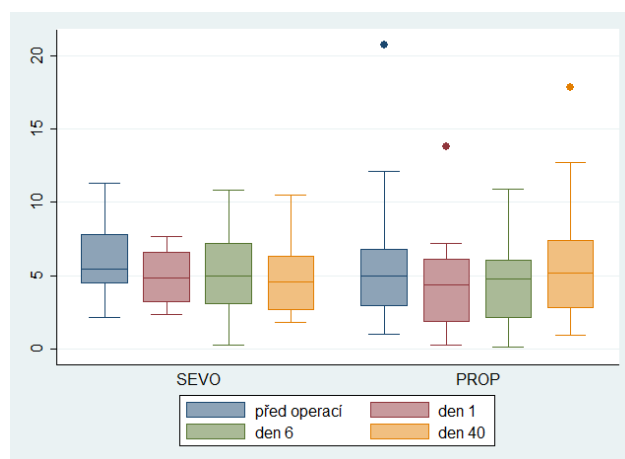
Latence vlny P3a



Graf 10 – vývoj latence vlny P3a ve skupinách SEVO a PROP

Nebyl prokázán signifikantní rozdíl pro jednotlivé typy anestezie v žádném z termínů ($p=0,16$, $0,18$ a $0,20$ pro dny 1, 6 a 40).

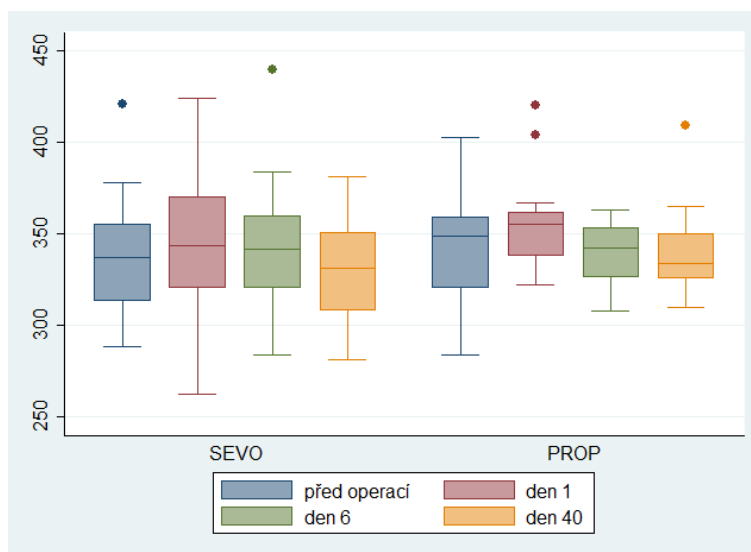
Amplituda vlny P3b



Graf 11 – vývoj amplitudy vlny P3b ve skupinách SEVO a PROP

Také amplituda vlny P3b se v žádném z termínů nelišila mezi skupinami ($p=0,42$, $0,38$ a $0,75$ pro dny 1, 6 a 40).

Latence vlny P3b



Graf 12 – vývoj amplitudy vlny P3b ve skupinách SEVO a PROP

Ani latence vlny P3b nevykazovala signifikantní rozdíl mezi jednotlivými typy anestezie ($p=0,24, 0,94$ a $0,36$ pro dny 1, 6 a 40).

V žádném z termínů tedy nebyl u žádného měřeného parametru zaznamenán signifikantní rozdíl mezi typy anestezie.

2.3.6 Hodnocení vztahu kognitivních evokovaných potenciálů a POCD positivity

Možný vztah POCD a jednotlivých naměřených parametrů ERP byl hodnocen pomocí ANOVA testu pro opakovaná měření, kde zkoumanými faktory byla přítomnost POCD, čas a jejich interakce. Výsledky jsou sumarizovány v Tab. 14.

parametr	N100 latence		N100 amplituda		P3a latence		P3a amplituda		P3b latence		P3b amplituda	
	F	p	F	p	F	p	F	P	F	p	F	p
POCD	1,24	0,27	0,13	0,72	1,83	0,19	0,41	0,53	0,21	0,65	0,02	0,89
čas	1,86	0,14	2,27	0,09	0,40	0,76	14,62	0,00	0,77	0,51	5,20	0,00
POCD × čas	0,23	0,88	2,57	0,06	1,10	0,35	0,52	0,67	0,33	0,80	0,58	0,63

Tab. 14 – výsledky ANOVA testu pro opakovaná měření, POCD a čas jako faktory, interakce na posledním řádku. F – testovací kritérium, p – hladina významnosti.

Nebyla prokázána statisticky významná interakce mezi vývojem ERP parametrů a POCD pozitivitou. Vedlejším nálezem je signifikantní pokles amplitud vln P3a a P3b v čase, který byl již popsán výše.

2.4 Diskuse

Hlavním cílem práce bylo porovnání výskytu pooperační kognitivní dysfunkce po anestezii sevofluranem a propofolem. V provedené studii, omezené na pacienty ve středním věku a podstupující resekci jedné meziobratlové ploténky, se výskyt POCD mezi oběma skupinami signifikantně nelišil v žádném ze sledovaných termínů. POCD bylo v šestém pooperačním dni v obou ramenech diagnostikováno přibližně u 20 % nemocných, což se hodnota srovnatelná s publikovanými velkými studiemi. Pro čtyřicátý pooperační den, kdy v naší práci bylo pozitivních 17 % nemocných ve skupině SEVO a 11 % ve skupině PROP, existují v literatuře omezená data. Námi zjištěné hodnoty jsou mírně vyšší než obvykleji udávaný výskyt po třech měsících od operace – lze je tedy též považovat za zhruba srovnatelné. POCD v prvním pooperačním dni je třeba brát s jistou rezervou – psychický stav nemocného je ovlivňován řadou zevních faktorů, zejména podávanými analgetiky. Přesto v práci nebyla nalezena souvislost mezi POCD a množstvím podaných analgetik nebo mírou bolesti. Je třeba zdůraznit rozdíl mezi POCD a ev. pooperačním deliriem, které je jinou nosologickou jednotkou a k jeho diagnostice se používají jiné nástroje. Definovaná „overall“ POCD pozitivita, tedy POCD diagnostikovaná kdykoliv během sledování, se též mezi skupinami nelišila. V této souvislosti je důležité zmínit časový průběh POCD u jednotlivých pacientů – u všech kromě jednoho byla kognitivní porucha diagnostikovaná v prvním pooperačním dni a dále se zlepšovala. Pouze u jednoho nemocného byla POCD diagnostikována jen v posledním termínu testování – „late onset“ POCD není v literatuře popisována a nezdá se ani pravděpodobná, vysvětlením tedy může být chyba metodiky (jakkoli je v použité variantě testování téměř vyloučena), nebo změna psychického stavu pacienta v důsledku ovlivnění jinými faktory. U žádného z nemocných nebyl kognitivní deficit klinicky patrný. Též žádným z pacientů nebylo uvedeno subjektivní zhoršení kognitivních funkcí – s výjimkou prvního dne, kde bylo v jasné časové návaznosti na podávaný opiát.

2.4.1 Rizikové faktory

V souladu s našimi předpoklady nebyl prokázán významně vyšší výskyt žádného z rizikových faktorů u pacientů s kognitivní dysfunkcí. Průměrný věk, pohlaví, rizikovost nemocných, délka anestezie, ani sledované faktory týkající výskytu bolesti a kvality analgezie se mezi skupinami významně nelišily. Toto je ve shodě s výsledky studie ISPOCD1 a dalších. Je třeba mít

na paměti, že věk zařazených pacientů měl horní limit, a i ve zvoleném intervalu byl patrný, byť statisticky nevýznamný, trend výskytu POCD ve vyšších věkových skupinách.

2.4.2 Neuropsychologické testy

Během neuropsychologického testování byly zaznamenány signifikantní změny skóre jednotlivých testů, a to po obou použitých typech anestezie. Nejvýznamnější změnou byl časný propad skóre s postupnou normalizací v testech Sémantická verbální fluence (průměrné skóre 20,5-15,0-15,8-21,9 ve skupině SEVO a 22,0-16,8-18,1-22,7 ve skupině PROP v jednotlivých termínech) a Řazení čísel a písmen (9,1-8,0-8,8-8,4 ve větvi SEVO a 10,1-8,2-10,1-10,2 ve větvi PROP v jednotlivých termínech). K tomuto poklesu došlo symetricky v obou skupinách, bez významných rozdílů mezi anesteziemi v jednotlivých datech. Oba tyto testy jsou zaměřeny především na exekutivní funkce, vizuospaciální orientaci a schopnost práce s pracovní pamětí. Tyto nálezy nebyly plně normalizovány šestý den po operaci, ale až v posledním termínu testování. Vzhledem k symetrické poklesu v obou ramenech zůstává otázkou vliv jiného faktoru než zkoumaného anestetika, zejména opiátů podávaných pooperačně. Toto zjištění – se zcela jasnou statistickou významností – má značný klinický dopad. U pacientů ve zkoumaném souboru byly narušeny kognitivní funkce minimálně šest dní po operačním výkonu. Být tyto změny nebyly subjektivně vnímány, mohly (a mohou) mít zásadní vliv při činnostech v běžném životě, vyžadujících soustředění a rychlou reakci, zejména při řízení dopravních prostředků a práci ve výškách. I když u této konkrétní populace pacientů jsou tyto činnosti vzhledem k pooperačnímu průběhu prakticky vyloučeny, připustíme-li extrapolaci na jiné (a to zejména ambulantní) výkony v anestezii, může být ovlivnění kognice zásadní. Jsou popsány případy dopravních nehod po ambulantních anesteziích (Chung a Assmann 2008). V současné době neexistuje mezinárodní konsenzus ohledně zákazu řízení motorových vozidel po anestezii – u jednotlivých anestetik je možné nalézt údaje od 24 hodin (propofol) po 2-6 dní (isofluran v závislosti na zemi EU) až po vágní definice „několika dní“ (sevofluran). Doporučení odborných společností jsou také neurčitá, Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny doporučení nemá, britská odborná společnost své doporučení recentně stáhla a reviduje jej. Obtížně vysvětlitelný zůstává izolovaný pokles skóre ve skupině PROP u testu Opakování čísel – varianta zpět v 6. pooperačním dni. Naopak signifikantní zlepšení skóre Stroopova testu (varianty color a word-color) a TMT B jsou dobře

vysvětlitelné learning efektem – tento je u obou testů dobře dokumentován a velmi obtížně potlačitelný. Jde o testy zaměřené na plánování, pozornost a schopnost přenesení pozornosti. Pro test je klíčové pochopení a naučení se postupu zpracování vstupních dat. I při jejich změně vede „znalost“ tohoto postupu k významnému zrychlení řešení úlohy.

2.4.3 Kognitivní evokované potenciály a jejich vztah k POCD

Prvotní myšlenkou využití kognitivních evokovaných potenciálů v naší práci bylo ověření vlivu anestetik na ERP a možné souvislosti s výskytem kognitivní dysfunkce. Tento jev je poměrně špatně zmapován, není k dispozici dostatek dat a nálezy ve studiích nebyly zcela shodné. Naprosto nepopsána je dynamika změn, především trvání změn do normalizace nálezů. V našem souboru došlo k signifikantním změnám v téměř všech parametřích sledovaných ERP. Tyto změny byly mnohem četnější ve skupině SEVO – po podání propofolu došlo pouze k ovlivnění amplitudy vlny P3b. Postižení po sevofluranu bylo komplexnější – u vlny N100 (jakkoli de facto není kognitivní komponentou a reprezentuje pouze kortikální zpracování sensorické informace) došlo k dočasnému poklesu první pooperační den s rychlou normalizací. Tento jev byl již popsán dříve (Mracek et al. 2012). Ovlivnění vlastních kognitivních komponent, zejména parametřích vlny P3a, bylo dlouhodobé a přetrvávalo i při poslední kontrole, tedy skutečná délka trvání není známá. Přestože šlo o změny v absolutním měřítku diskrétní, jejich statistická signifikance je značná. Najít vysvětlení pro tento nález se nám nepodařilo, u nemocných nebyl nalezen žádný klinický korelát dlouhodobého postižení pozornosti nebo jiné kognitivní funkce po anestezii sevofluranem. Zůstává tedy otázkou, zda jde o metodu natolik senzitivní, že zachycené změny jsou subklinické, nebo jde o metodu ovlivněnou i jinými faktory, případně nemající jasný vztah s touto formou kognitivní dysfunkce. Dlouhodobé postižení ERP bude jistě předmětem dalšího výzkumu. Vztah POCD a patologického postižení kognitivních evokovaných potenciálů nebyl prokázán u žádné ze sledovaných vlastností ERP. Z toho tedy vyvozujeme, že jde o metodu, alespoň v současné formě, nevyužitelnou v diagnostice pooperační kognitivní dysfunkce.

2.4.4 Limity práce

I přes všechna provedená opatření má provedená studie několik limitací. První a asi nejvýznamnější je velikost souboru. Vzhledem k heterogenitě studií zkoumajících POCD je

velmi obtížné stanovit jeho minimální velikost. Kromě toho, žádná z prací vyjma jedné (Cai 2012) neprokázala přesvědčivě na velkém vzorku nemocných rozdíl v incidenci POCD po různých typech celkové anestezie u nekardiologických pacientů. Tato studie je ale v tomto kontextu prakticky nepoužitelná pro neexaktní metodiku diagnostiky POCD. Tedy kalkulace na základě existujících dat není možná. V naší práci jsme se rozhodli zařadit šedesát nemocných, rozdělených do dvou skupin v poměru 1:1. Řada prací, respektovaných v aktuálních metaanalýzách, použila stejný, nebo dokonce menší vzorek (Papaioannou et al. 2005). Z těchto nemocných dokončilo sledování 43 pacientů, tedy 72 %, což je obdobný výsledek jako v jiných pracích (drop off rate studie ISPOCD1 bylo 22 %). Hlavním důvodem nedokončeného sledování u nemocných byla obtížná synchronizace neuropsychologických a neurofyzilogických kontrol při velké pracovní vyčerpání psychologů na pracovišti a časových nárocích testování. Dalším z možných omezení je vynechání kontrolní skupiny při testování. Přestože většina prací v dnešní době kontrolní skupinu při testování používá, resp. používá její výsledky ke konstrukci kompozitních skóre a eliminaci learning efektu a dalších možných bias, rozhodli jsme se použít testovací schéma bez kontrolní skupiny, ale zároveň aplikovat nejstriktnější kritérium diagnózy POCD („one SD in three tests“, diskutováno v teoretické části). Hlavním důvodem volby tohoto postupu byly limitované zdroje. Jako možný zdroj nepřesností může být také vnímána neprotokolizovaná analgezie po výkonu, nicméně u každého pacienta byla sledována kumulativní dávka morfinu a jiná analgetika, potenciálně ovlivňující kognitivní funkce, nebyla použita. V této souvislosti může být omezením také užívání pregabalínu, gabapentinu a tramadolu předoperačně, nicméně tuto léčbu užívala vzhledem k přítomnosti neuropatických bolestí naprostá většina zařazených pacientů. Určitou limitací může být také nedostupná širší psychologická diagnostika a objektivní hodnocení kvality léčby bolesti v předchorobí. Nediagnostikovaná deprese nebo nedostatečně léčená bolest může výrazným způsobem ovlivnit testování a výskyt POCD. V tomto ohledu jsme považovali za dostatečné normální výsledky psychologického testování v předoperačním termínu, byť specifická diagnostika depresí nebyla použita.

2.5 Závěr a význam pro klinickou praxi

Postižení kognitivních funkcí je častou komplikací v perioperační péči, postihující až čtvrtinu nemocných týden po operačním výkonu. Jde o přechodnou poruchu, která postihuje zejména exekutivní funkce, práci s pamětí a prostorovou orientaci. Jde o přechodný fenomén, který se normalizuje během prvních měsíců po výkonu. Jednoznačně prokázanými rizikovými faktory jsou vyšší věk a nižší vzdělání, ale vyskytuje se napříč věkovým spektrem. Zejména u starších pacientů prokazatelně ovlivňuje kvalitu života po operačním výkonu. Provedené studie nenašly rozdíl ve výskytu mezi celkovou a regionální anestezí, ani mezi jednotlivými anestetiky. Jedinou dostupnou možností prevence je minimalizace operačního inzultu, například v podobě fast-track přístupu k perioperační péči. Důsledná optimalizace hloubky anestezie pomocí EEG a z něj derivovaných parametrů je nadějnou možností, i když evidence je zatím limitovaná.

Výzkum v oblasti POCD je významně omezen heterogenitou studií, nejsou konsenzuálně definované diagnostické metody ani kritéria. Dalším limitujícím faktorem je změna v klinické anesteziologické praxi v posledních dvaceti letech, a tedy omezená srovnatelnost podmínek získání dat.

Výsledky námi provedené studie jsou ve shodě s publikovanými pracemi. Absolutní četnost POCD byla srovnatelná, nebyl nalezen rozdíl ve výskytu po anestezii sevofluranem nebo propofolem. Nebyla prokázána vyšší četnost zvažovaných rizikových faktorů u pacientů s POCD. Kognitivní evokované potenciály jsou významně a dlouhodobě ovlivněny podanými anestetiky, zejména sevofluranem. Tento nálezn však pravděpodobně nemá klinický dopad.

Hlavní výstupy práce pro klinickou praxi:

- Významné postižení kognitivních funkcí je měřitelné u velké části nemocných několik dní po operačním výkonu. Tento fenomén nemusí být nemocným subjektivně vnímán.
- Pooperační kognitivní dysfunkce je přechodnou poruchou s normalizací v řádu týdnů až měsíců u naprosté většiny pacientů.
- Výskyt POCD po anestezii sevofluranem a propofolem se neliší.

- Sevofluran způsobuje dlouhodobou modifikaci kognitivních evokovaných potenciálů, zejména parametrů vlny P3a. Tento jev nemá klinický korelát.
- Kognitivní evokované potenciály nejsou v současné době použitelné k diagnostice POCD.

3 Seznam literatury

- ABILDSTROM, H, L S RASMUSSEN, P RENTOWL, C D HANNING, H RASMUSSEN, P A KRISTENSEN a J T MOLLER, 2000. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* [online]. 44(10), 1246–51 [vid. 2012-04-14]. ISSN 0001-5172. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11065205>
- ALDECOA, César, Gabriella BETTELLI, Federico BILOTTA, Robert D. SANDERS et al., 2017. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *European Journal of Anaesthesiology* [online]. 34(4), 192–214 [vid. 2017-08-05]. ISSN 0265-0215. Dostupné z: [doi:10.1097/EJA.0000000000000594](https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000594)
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5. vyd. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- AVIDAN, Michael S a Alex S EVERS, 2011. Review of Clinical Evidence for Persistent Cognitive Decline or Incident Dementia Attributable to Surgery or General Anesthesia COGNITIVE DECLINE AND [online]. 24, 201–216. Dostupné z: [doi:10.3233/JAD-2010-101680](https://doi.org/10.3233/JAD-2010-101680)
- AVIDAN, Michael S a Alex S EVERS, 2016. The Fallacy of Persistent Postoperative Cognitive Decline. *Anesthesiology* [online]. 124(2), 255–258. ISSN 1528-1175. Dostupné z: [doi:10.1097/ALN.0000000000000958](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000958)
- AVIDAN, Michael S, Hannah R MAYBRIER, Arbi Ben ABDALLAH et al., 2017. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *The Lancet* [online]. [vid. 2017-06-13]. ISSN 01406736. Dostupné z: [doi:10.1016/S0140-6736\(17\)31467-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31467-8)
- BALLARD, Clive, Emma JONES, Nathan GAUGE, Dag AARSLAND, Odd Bjarte NILSEN et al., 2012. Optimised anaesthesia to reduce post operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial. *PLoS one* [online]. 7(6), e37410 [vid. 2014-01-12]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: [doi:10.1371/journal.pone.0037410](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037410)
- BARES, M, 2011. Kognitivní evokované potenciály. *Cesk Slov Neurol N*. 107(5), 508–517.
- BARR, Juliana, Gilles L FRASER, Kathleen PUNTILLO, E Wesley ELY et al., 2013. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Critical care medicine* [online]. 41(1), 263–306 [vid. 2013-02-27]. ISSN 1530-0293. Dostupné z: [doi:10.1097/CCM.0b013e3182783b72](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182783b72)
- BARTELS, Meike, Robert R. ALTHOFF a Dorret I. BOOMSMA, 2009. Anesthesia and Cognitive Performance in Children: No Evidence for a Causal Relationship. *Twin Research and Human Genetics* [online]. 12(3), 246–253 [vid. 2017-06-03]. ISSN 1832-4274. Dostupné z: [doi:10.1375/twin.12.3.246](https://doi.org/10.1375/twin.12.3.246)
- BARTOS A, 2016. Netestuj, ale POBAV – písemné záměrné Pojmenování OBRÁZKŮ A jejich Vybavení jako krátká kognitivní zkouška. *Cesk Slov Neurol*. (79/112(6)), 671–679.
- BARTOS A, ORLIKOVA H, Raisova M and Ripova D, 2014. Česká tréninková verze Montrealského kognitivního testu (MoCA- CZ1) k časně detekci Alzheimerovy nemoci. *Cesk Slov Neurol*. (77/110(5)), 587–594.
- BARTOS A, Raisova M and Kopecek M, 2011. Novelizace české verze Addenbrookského kognitivního testu (ACE-CZ). *Cesk Slov Neurol*. (74/107(6)), 681–684.
- BEDFORD, P.D, 1955. ADVERSE CEREBRAL EFFECTS OF ANÆSTHESIA ON OLD PEOPLE. *The Lancet* [online]. B.m.: Elsevier, 266(6884), 259–264 [vid. 2017-07-05]. ISSN 01406736. Dostupné z: [doi:10.1016/S0140-6736\(55\)92689-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(55)92689-1)
- BROADBENT, D E, P F COOPER, P FITZGERALD a K R PARKES, 1982. The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *The British journal of clinical psychology* [online]. 21 (Pt 1), 1–16 [vid. 2017-07-25]. ISSN 0144-6657. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7126941>
- BRUCE, Angela J., Craig W. RITCHIE, Robert BLIZARD, Rosalind LAI a Peter RAVEN, 2007. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *International Psychogeriatrics* [online]. 19(2), 197 [vid. 2017-07-31]. ISSN 1041-6102. Dostupné z: [doi:10.1017/S104161020600425X](https://doi.org/10.1017/S104161020600425X)

CAI, Yingmin, Haitao HU, Pengbin LIU, Gaifeng FENG, Weijiang DONG, Bing YU, Yulin ZHU, Jinxin SONG a Minggang ZHAO, 2012a. Association between the apolipoprotein E4 and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing intravenous anesthesia and inhalation anesthesia. *Anesthesiology* [online]. 116(1), 84–93 [vid. 2012-05-11]. ISSN 1528-1175. Dostupné z: doi:10.1097/ALN.0b013e31823da7a2

CAI, Yingmin, H HU, P LIU, G FENG, W DONG a B YU, 2012b. Association between the apolipoprotein E4 and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing intravenous anesthesia and inhalation anesthesia. ... [online]. [vid. 2013-01-20]. Dostupné z: http://journals.lww.com/anesthesiology/Abstract/2012/01000/Association_between_the_Apolipoprotein_E4_and.18.aspx

CANET, J, J RAEDER, L S RASMUSSEN, M ENLUND, H M KUIPERS, C D HANNING, J JOLLES, K KORTTILA, V D SIERSMA, C DODDS, H ABILDSTROM, J R SNEYD, P VILA, T JOHNSON, L MUÑOZ CORSINI, J H SILVERSTEIN, I K NIELSEN a J T MOLLER, 2003. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* [online]. 47(10), 1204–10 [vid. 2011-12-20]. ISSN 0001-5172. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616316>

CARD, E, P PANDHARIPANDE, C TOMES, C LEE, J WOOD, D NELSON, A GRAVES, A SHINTANI, E W ELY a C HUGHES, 2015. Emergence from general anaesthesia and evolution of delirium signs in the post-anaesthesia care unit. *British journal of anaesthesia* [online]. 115(3), 411–7 [vid. 2017-08-05]. ISSN 1471-6771. Dostupné z: doi:10.1093/bja/aeu442

CASATI, A, G ALDEGHERI, E VINCIGUERRA, A MARSAN, G FRASCHINI a G TORRI, 2003. Randomized comparison between sevoflurane anaesthesia and unilateral spinal anaesthesia in elderly patients undergoing orthopaedic surgery. *European journal of anaesthesiology* [online]. 20(8), 640–6 [vid. 2017-07-31]. ISSN 0265-0215. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12932066>

CLARK, R E, J BRILLMAN, D A DAVIS, M R LOVELL, T R PRICE a G J MAGOVERN, 1995. Microemboli during coronary artery bypass grafting. Genesis and effect on outcome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* [online]. 109(2), 249–57–8 [vid. 2017-07-31]. ISSN 0022-5223. Dostupné z: doi:10.1016/S0022-5223(95)70386-1

ČERNÝ V, GABRHELÍK T, HEROLD I, MACH D, MATĚJOVIČ M, STIBOR B, 2014. Doporučený postup analgezie a sedace dospělých pacientů v intenzivní péči. *Anest. intenziv. med.* 25(5), 392–396.

DAVIDSON, Andrew J, Nicola DISMA, Jurgen C DE GRAAFF, Davinia E WITHINGTON et al., 2016. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* [online]. 387(10015), 239–50 [vid. 2017-06-04]. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(15)00608-X

DE TOURNAY-JETTÉ, Emilie, Gilles DUPUIS, Louis BHERER, Alain DESCHAMPS, Raymond CARTIER a André DENAULT, 2011. The Relationship Between Cerebral Oxygen Saturation Changes and Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* [online]. 25(1), 95–104 [vid. 2017-07-31]. ISSN 10530770. Dostupné z: doi:10.1053/j.jvca.2010.03.019

DIMAGGIO, Charles, Lena S SUN, Athina KAKAVOULI, Mary W BYRNE a Guohua LI, 2009. A retrospective cohort study of the association of anesthesia and hernia repair surgery with behavioral and developmental disorders in young children. *Journal of neurosurgical anesthesiology* [online]. B.m.: NIH Public Access, 21(4), 286–91 [vid. 2017-06-03]. ISSN 1537-1921. Dostupné z: doi:10.1097/ANA.0b013e3181a71f11

ELY, E. Wesley, Ayumi SHINTANI, Brenda TRUMAN, Theodore SPEROFF, Sharon M GORDON, Frank E HARRELL, Sharon K INOUE, Gordon R BERNARD a Robert S DITTUS, 2004. Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit. *JAMA* [online]. 291(14), 1753 [vid. 2017-08-05]. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.291.14.1753

ENLUND, M, O MENTELL, A FLENNINGER, G HORNEMAN a G RONQUIST, 1998. Evidence of cerebral dysfunction associated with isoflurane- or propofol based anaesthesia for orthognathic surgery, as assessed by biochemical and neuropsychological methods. *Upsala journal of medical sciences* [online]. 103(1), 43–59 [vid. 2016-07-25]. ISSN 0300-9734. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9789971>

ERNEST, Christine S., Marian U.C. WORCESTER, James TATOULIS, Peter C. ELLIOTT, Barbara M. MURPHY, Rosemary O. HIGGINS, Michael R. LE GRANDE a Alan J. GOBLE, 2006. Neurocognitive Outcomes in Off-Pump Versus On-Pump Bypass Surgery: A Randomized Controlled Trial. *The Annals of Thoracic Surgery* [online]. 81(6), 2105–2114 [vid. 2017-07-31]. ISSN 00034975. Dostupné z: doi:10.1016/j.athoracsur.2006.01.008

EVERED, Lisbeth A, Brendan S SILBERT, David A SCOTT, Paul MARUFF a David AMES, 2016. Prevalence of Dementia 7.5 Years after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Anesthesiology* [online]. [vid. 2016-06-14]. ISSN 1528-1175. Dostupné z: doi:10.1097/ALN.0000000000001143

EVERED, Lisbeth, David A SCOTT, Brendan SILBERT a Paul MARUFF, 2011. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesthesia and analgesia* [online]. 112(5), 1179–85 [vid. 2012-04-02]. ISSN 1526-7598. Dostupné z: doi:10.1213/ANE.0b013e318215217e

FARAG, Ehab, Gordon J CHELUNE, Armin SCHUBERT a Edward J MASCHA, 2006. Is depth of anesthesia, as assessed by the Bispectral Index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery? *Anesthesia and analgesia* [online]. 103(3), 633–40 [vid. 2012-03-10]. ISSN 1526-7598. Dostupné z: doi:10.1213/01.ane.0000228870.48028.b5

FELDMAN, Robin a John NEWMAN, 2013. Copyright at the Bedside: Should We Stop the Spread? *Stanford technology law review : STLR : an online high-technology law journal from Stanford Law School* [online]. 16(3), 623–655 [vid. 2017-07-25]. ISSN 1098-4267. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25221427>

FISCHER, Catherine, Frédéric DAILLER a Dominique MORLET, 2008. Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients. *Clinical Neurophysiology* [online]. 119(10), 2224–2230 [vid. 2017-08-17]. ISSN 13882457. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2008.03.035

GALA TRIAL COLLABORATIVE GROUP, LEWIS SC, WARLOW CP, BODENHAM AR, COLAM B, ROTHWELL PM, TORGERSON D, DELLAGRAMMATICAS D, HORROCKS M, LIAPIS C, BANNING AP, GOUGH M, Gough MJ, 2008. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* [online]. B.m.: Elsevier Ltd, 372(9656), 2132–42. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(08)61699-2

GEORGE H. SAVAGE, 1887. Insanity following the Use of Anæsthetics in Operations. *Br Med J.* 2 (1405)(Dec 3), 1199–1200.

GERRIETS, Tibo, Niko SCHWARZ, Georg BACHMANN, Manfred KAPS, Wolf-Peter KLOEVEKORN, Gebhard SAMMER, Marlene TSCHERNATSCH, Rainer NOTTBOHM, Franz BLAES a Markus SCHÖNBURG, 2010. Evaluation of methods to predict early long-term neurobehavioral outcome after coronary artery bypass grafting. *The American journal of cardiology* [online]. 105(8), 1095–101 [vid. 2017-07-27]. ISSN 1879-1913. Dostupné z: doi:10.1016/j.amjcard.2009.12.009

GLATZ, Pia, Rolf H. SANDIN, Nancy L. PEDERSEN, Anna-Karin BONAMY, Lars I. ERIKSSON a Fredrik GRANATH, 2017. Association of Anesthesia and Surgery During Childhood With Long-term Academic Performance. *JAMA Pediatrics* [online]. 171(1), e163470 [vid. 2017-06-04]. ISSN 2168-6203. Dostupné z: doi:10.1001/jamapediatrics.2016.3470

GÓMEZ-ISLA, T, R HOLLISTER, H WEST, S MUI, J H GROWDON, R C PETERSEN, J E PARISI a B T HYMAN, 1997. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Annals of neurology* [online]. 41(1), 17–24 [vid. 2017-07-30]. ISSN 0364-5134. Dostupné z: doi:10.1002/ana.410410106

GRAHAM, M. Ruth, Marni BROWNELL, Daniel G. CHATEAU, Roxana D. DRAGAN, Charles BURCHILL a Randal R. FRANSOO, 2016. Neurodevelopmental Assessment in Kindergarten in Children Exposed to General Anesthesia before the Age of 4 Years. *Anesthesiology* [online]. B.m.: The American Society of Anesthesiologists, 125(4), 667–677 [vid. 2017-06-03]. ISSN 0003-3022. Dostupné z: doi:10.1097/ALN.0000000000001245

HANSEN, Tom G., 2017. Use of anaesthetics in young children. *European Journal of Anaesthesiology* [online]. 34(6), 327–328 [vid. 2017-06-04]. ISSN 0265-0215. Dostupné z: doi:10.1097/EJA.0000000000000629

HEINKE, Wolfgang, Ramona KENNTNER, Thomas C GUNTER, Daniela SAMMLER, Derk OLTHOFF a Stefan KOELSCH, 2004. Sequential effects of increasing propofol sedation on frontal and temporal cortices as indexed by auditory event-related potentials. *Anesthesiology* [online]. 100(3), 617–625. ISSN 0003-3022. Dostupné z: doi:10.1097/0000542-200403000-00023

HUDETZ, Judith A, Kathleen M PATTERSON, Zafar IQBAL, Sweeta D GANDHI, Alison J BYRNE, Anthony G HUDETZ, David C WARLTIER a Paul S PAGEL, 2009. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* [online]. 23(5), 651–7 [vid. 2017-07-31]. ISSN 1532-8422. Dostupné z: doi:10.1053/j.jvca.2008.12.021

HUDSON, A. E. a H. C. HEMMINGS, 2011. Are anaesthetics toxic to the brain? *British Journal of Anaesthesia* [online]. 107(1), 30–37 [vid. 2017-05-25]. ISSN 0007-0912. Dostupné z: doi:10.1093/bja/aer122

HUGHES, Christopher G, Alessandro MORANDI, Timothy D GIRARD, Bernhard RIEDEL, Jennifer L THOMPSON, Ayumi K SHINTANI, Brenda T PUN, E Wesley ELY a Pratik P PANDHARIPANDE, 2013. Association between endothelial dysfunction and acute brain dysfunction during critical illness. *Anesthesiology* [online]. 118(3), 631–9. ISSN 1528-1175. Dostupné z: doi:10.1097/ALN.0b013e31827bd193

HUGHES, Christopher G, Mayur B PATEL a Pratik P PANDHARIPANDE, 2012. Pathophysiology of acute brain dysfunction: what's the cause of all this confusion? *Current opinion in critical care* [online]. 18(5), 518–26 [vid. 2013-02-03]. ISSN 1531-7072. Dostupné z: doi:10.1097/MCC.0b013e328357effa

CHAN, M T, B C CHENG, T M LEE, T GIN a CODA Trial GROUP, 2013. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *Journal of neurosurgical anesthesia* [online]. 25(1), 33–42. ISSN 0898-4921. Dostupné z: doi:10.1097/ANA.0b013e3182712fba

CHUNG, Frances a Nicole ASSMANN, 2008. Car Accidents After Ambulatory Surgery in Patients Without an Escort. *Anesthesia & Analgesia* [online]. 106(3), 817–820 [vid. 2017-08-25]. ISSN 0003-2999. Dostupné z: doi:10.1213/ane.0b013e3181609531

IKONOMIDOU, C, F BOSCH, M MIKSA, P BITTIGAU, J VÖCKLER, K DIKRANIAN, T I TENKOVA, V STEFOVSKA, L TURSKI a J W OLNEY, 1999. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science (New York, N.Y.)* [online]. 283(5398), 70–4 [vid. 2017-05-25]. ISSN 0036-8075. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9872743>

JACKSON, James C, E Wesley ELY, Miriam C MOREY, Venice M ANDERSON, Laural B DENNE, Jennifer CLUNE, Carol S SIEBERT, Kristin R ARCHER, Renee TORRES, David JANZ, Elena SCHIRO, Julie JONES, Ayumi K SHINTANI, Brian LEVINE, Brenda T PUN, Jennifer THOMPSON, Nathan E BRUMMEL a Helen HOENIG, 2012. Cognitive and physical rehabilitation of intensive care unit survivors: results of the RETURN randomized controlled pilot investigation. *Critical care medicine* [online]. 40(4), 1088–97 [vid. 2017-08-10]. ISSN 1530-0293. Dostupné z: doi:10.1097/CCM.0b013e3182373115

JENSEN, B. O., Pia HUGHES, Lars S RASMUSSEN, Preben U PEDERSEN a Daniel A STEINBRÜCHEL, 2006. Cognitive Outcomes in Elderly High-Risk Patients After Off-Pump Versus Conventional Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized Trial. *Circulation* [online]. 113(24), 2790–2795 [vid. 2017-07-31]. ISSN 0009-7322. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.587931

JEVTOVIC-TODOROVIC, V, a R ABSALOM, K BLOMGREN, a BRAMBRINK, G CROSBY, D J CULLEY, G FISKUM, R G GIFFARD, K F HEROLD, a W LOEPKE, D MA, B a ORSER, E PLANEL, W SLIKKER, S G SORIANO, G STRATMANN, L VUTSKITS, Z XIE a H C HEMMINGS, 2013. Anaesthetic neurotoxicity and neuroplasticity: an expert group report and statement based on the BJA Salzburg Seminar. *British journal of anaesthesia* [online]. 111(2), 143–51 [vid. 2013-08-07]. ISSN 1471-6771. Dostupné z: doi:10.1093/bja/aet177

JOHNSON, Tim, Terri MONK, Lars S RASMUSSEN, Hanne ABILDSTROM, Peter HOUX, Kari KORTTILA, Harrie M KUIPERS, Chris D HANNING, Volkert D SIERSMA, Diana KRISTENSEN, Jaime CANET, Maria Teresa IBAÑAZ, Jakob T MOLLER a ISPOCD2 INVESTIGATORS, 2002. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* [online]. 96(6), 1351–1357. ISSN 0003-3022. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12170047>

JONES, Emma L, Nathan GAUGE, Odd Bjarte NILSEN, David LOWERY, Keith WESNES, Eirini KATSAITI, James ARDEN, Derek AMOAKO, Nicholas PROPHET, Balaji PURUSHOTHAMAN, David GREEN a Clive BALLARD, 2012. Analysis of neuron-specific enolase and S100B as biomarkers of cognitive decline following surgery in older people. *Dementia and geriatric cognitive disorders* [online]. 34(5–6), 307–11 [vid. 2017-07-25]. ISSN 1421-9824. Dostupné z: doi:10.1159/000345538

JONES, Shirley F a Margaret a PISANI, 2012. ICU delirium: an update. *Current opinion in critical care* [online]. 18(2), 146–51 [vid. 2014-05-12]. ISSN 1531-7072. Dostupné z: doi:10.1097/MCC.0b013e32835132b9

KLINE, Richard P, Elizabeth PIRRAGLIA, Hao CHENG, Susan DE SANTI, Yi LI, Michael HAILE, Mony J DE LEON, Alex BEKKER a ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE, 2012. Surgery and brain atrophy in cognitively normal elderly subjects and subjects diagnosed with mild cognitive impairment. *Anesthesiology* [online]. 116(3), 603–12 [vid. 2017-07-27]. ISSN 1528-1175. Dostupné z: doi:10.1097/ALN.0b013e318246ec0b

KNIPP, Stephan C., Nadine MATATKO, Hans WILHELM, Marc SCHLAMANN, Matthias THIELMANN, Christian LÖSCH, Hans C. DIENER a Heinz JAKOB, 2008. Cognitive Outcomes Three Years After Coronary Artery Bypass Surgery: Relation to Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *The Annals of Thoracic Surgery* [online]. 85(3), 872–879 [vid. 2017-07-27]. ISSN 00034975. Dostupné z: doi:10.1016/j.athoracsur.2007.10.083

KOUKOLÍK, František, 2002. *Lidský mozek*. Praha: Portál.

KRENK, L a L S RASMUSSEN, 2011. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly - what are the differences? *Minerva anesthesiologica* [online]. 77(7), 742–9 [vid. 2013-07-15]. ISSN 1827-1596. Dostupné z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21709661

KRENK, L, L S RASMUSSEN, T B HANSEN, S BOGØ, K SØBALLE a H KEHLET, 2012. Delirium after fast-track hip and knee arthroplasty. *British journal of anaesthesia* [online]. 108(4), 607–11 [vid. 2012-03-26]. ISSN 1471-6771. Dostupné z: doi:10.1093/bja/aer493

KRENK, Lene, Henrik KEHLET, Torben BÆK HANSEN, Søren SOLGAARD, Kjeld SOBALLE a Lars Simon RASMUSSEN, 2014. Cognitive dysfunction after fast-track hip and knee replacement. *Anesthesia and analgesia* [online]. 118(5), 1034–40 [vid. 2014-05-03]. ISSN 1526-7598. Dostupné z: doi:10.1213/ANE.0000000000000194

LEPOUSE, C., C A LAUTNER, L LIU, P GOMIS a A LEON, 2006. Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit. *British Journal of Anaesthesia* [online]. 96(6), 747–753 [vid. 2017-08-05]. ISSN 0007-0912. Dostupné z: doi:10.1093/bja/ael094

LEZAK, Muriel D., 2004. *Neuropsychological Assessment*. 4th Editio. New York: Oxford University Press.

LI, Y-C., C-H. XI, Y-F. AN, W-H. DONG a M. ZHOU, 2012. Perioperative inflammatory response and protein S-100 β concentrations - relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* [online]. 56(5), 595–600 [vid. 2017-07-31]. ISSN 00015172. Dostupné z: doi:10.1111/j.1399-6576.2011.02616.x

LIU, Jia-Ren, Qian LIU, Jing LI, Chongwha BAEK, Xiao Hui HAN, Umeshkumar ATHIRAMAN a Sulpicio G. SORIANO, 2012. Noxious Stimulation Attenuates Ketamine-induced Neuroapoptosis in the Developing Rat Brain. *Anesthesiology* [online]. 117(1), 64–71 [vid. 2017-06-03]. ISSN 0003-3022. Dostupné z: doi:10.1097/ALN.0b013e31825ae693

LIU, Ying-Hua, Dong-Xin WANG, Li-Huan LI, Xin-Min WU, Guo-Jin SHAN, Yu SU, Jun LI, Qin-Jun YU, Chun-Xia SHI, Yi-Ning HUANG a Wei SUN, 2009. The effects of cardiopulmonary bypass on the number of cerebral microemboli and the incidence of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesia and analgesia* [online]. 109(4), 1013–22 [vid. 2017-07-31]. ISSN 1526-7598. Dostupné z: doi:10.1213/ane.0b013e3181aed2bb

MAHESHWARI, A., P. J. MCCORMICK, D. I. SESSLER, D. L. REICH, J. YOU, E. J. MASCHA, J. G. CASTILLO, M. A. LEVIN a A. E. DUNCAN, 2017. Prolonged concurrent hypotension and low bispectral index ('double low') are associated with mortality, serious complications, and prolonged hospitalization after cardiac surgery. *BJA: British Journal of Anaesthesia* [online]. 119(1), 40–49. ISSN 0007-0912. Dostupné z: doi:10.1093/bja/aex095

MASHOUR, GA a MS AVIDAN, 2013. *Neurologic Outcomes of Surgery and Anesthesia*. Oxford: Oxford University Press. ISBN 978-0-19-989572-4.

MASON, K P, 2017. Paediatric emergence delirium: a comprehensive review and interpretation of the literature. *British journal of anaesthesia* [online]. 118(3), 335–343 [vid. 2017-08-05]. ISSN 1471-6771. Dostupné z: doi:10.1093/bja/aew477

MILLER, Ronald D., 2015. *Miller's anesthesia*. Eighth edi. B.m.: Elsevier. ISBN 978-0-323-28078-5.

MISTRALETTI, G, E CARLONI, M CIGADA, E ZAMBRELLI, M TAVERNA, G SABBATICI, M OMBRELLO, G ELIA, a L L DESTREBECQ a G IAPICHINO, 2008. Sleep and delirium in the intensive care unit. *Minerva anesthesiologica* [online]. 74(6), 329–33. ISSN 1827-1596. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18500209>

MITÁŠOVÁ, A, J BEDNAŘÍK a M KOŠŤÁLOVÁ, 2012. Standardizace české verze The Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICUcz). *Cesk Slov Neurol* [online]. 105(Suppl 2), 258–266 [vid. 2013-05-03].

MIXA, V., 2013. Emergentní delirium po použití sevofluranu u dětí. *Anest. intenziv. med.* 24(6), 385–390.

MOLLER, Jt, P CLUITMANS, Ls RASMUSSEN, P HOUX, H RASMUSSEN, J CANET, P RABBITT, J JOLLES, K LARSEN, Cd HANNING, O LANGERON, T JOHNSON, Pm LAUVEN, Pa KRISTENSEN, a BIEDLER, H VAN BEEM, O FRAIDAKIS, Jh SILVERSTEIN, Jew BENEKEN a Js GRAVENSTEIN, 1998. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *The Lancet* [online]. 351(9106), 857–861. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(97)07382-0

MONK, Terri G. a Catherine C. PRICE, 2011. Postoperative cognitive disorders. *Current Opinion in Critical Care* [online]. 17(4), 376–381. ISSN 1070-5295. Dostupné z: doi:10.1097/MCC.0b013e328348bece

MONK, TG, BC WELDON, CW GARVAN a DE DEDE, 2008. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* [online]. (1), 18–30 [vid. 2012-05-29]. Dostupné z: http://journals.lww.com/anesthesiology/Abstract/2008/01000/Predictors_of_Cognitive_Dysfunction_after_Major.7.aspx

MORANDI, A, P P PANDHARIPANDE, J C JACKSON, G BELLELLI, M TRABUCCHI a E W ELY, 2012. Understanding terminology of delirium and long-term cognitive impairment in critically ill patients. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology* [online]. 26(3), 267–76 [vid. 2017-08-10]. ISSN 1878-1608. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpa.2012.08.001

MRACEK, Jan, Irena HOLECKOVA, Ivan CHYTRA, Jan MORK, David STEPANEK a Petra VESELA, 2012. The impact of general versus local anesthesia on early subclinical cognitive function following carotid endarterectomy evaluated using P3 event-related potentials. *Acta neurochirurgica* [online]. 154(3), 433–8 [vid. 2012-04-11]. ISSN 0942-0940. Dostupné z: doi:10.1007/s00701-011-1270-4

MUELLER, S.C., R. SWAINSON a G.M. JACKSON, 2009. ERP indices of persisting and current inhibitory control: A study of saccadic task switching. *NeuroImage* [online]. 45(1), 191–197 [vid. 2017-08-17]. ISSN 10538119. Dostupné z: doi:10.1016/j.neuroimage.2008.11.019

MURKIN, J M, S P NEWMAN, D A STUMP a J A BLUMENTHAL, 1995. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery* [online]. 59(5), 1289–95 [vid. 2017-07-25]. ISSN 0003-4975. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7733754>

NADELSON, M R, R D SANDERS a M S AVIDAN, 2014. Perioperative cognitive trajectory in adults. *British journal of anaesthesia* [online]. 112(3), 440–51 [vid. 2014-03-21]. ISSN 1471-6771. Dostupné z: doi:10.1093/bja/aet420

NEWMAN, John C., 2015. Copyright and Bedside Cognitive Testing. *JAMA Internal Medicine* [online]. 175(9), 1459 [vid. 2017-07-25]. ISSN 2168-6106. Dostupné z: doi:10.1001/jamainternmed.2015.2159

NEWMAN, M F, J L KIRCHNER, B PHILLIPS-BUTE, V GAVER, H GROCCOTT, R H JONES, D B MARK, J G REVES a J a BLUMENTHAL, 2001. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *The New England journal of medicine* [online]. 344(6), 395–402. ISSN 0039-6206. Dostupné z: doi:10.1097/00132586-200112000-00004

NEWMAN, Mark F, Joseph P MATHEW, Hilary P GROCOTT, G Burkhard MACKENSEN, Terri MONK, Kathleen A WELSH-BOHMER, James A BLUMENTHAL, Daniel T LASKOWITZ a Daniel B MARK, 2006. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *The Lancet* [online]. 368(9536), 694–703 [vid. 2017-07-31]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(06)69254-4

NEWMAN, Stanton, Jan STYGALL, Shashivadan HIRANI, Shahzad SHAEFI a Mervyn MAZE, 2007. Postoperative Cognitive Dysfunction after Noncardiac. *Anesthesiology* [online]. 106(3), 572–590. ISSN 0003-3022. Dostupné z: doi:10.1007/s00540-011-1137-0

NIKOLAI, Tomáš, Hana ŠTĚPÁNKOVÁ, Jiří MICHALEC, Ondřej BEZDÍČEK, Karolína HORÁKOVÁ, Hana MARKOVÁ, Evžen RŮŽIČKA a Miloslav KOPEČEK, 2015. Tests of Verbal Fluency, Czech Normative Study in Older Patients. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* [online]. 78/111(3), 292–299. ISSN 12107859. Dostupné z: doi:10.14735/amcsnn2015292

O'LEARY, James D, Magdalena JANUS, Eric DUKU, Duminda N WIJEYSUNDERA, Teresa TO, Ping LI, Jason T MAYNES a Mark W CRAWFORD, 2016. A Population-based Study Evaluating the Association between Surgery in Early Life and Child Development at Primary School Entry. *Anesthesiology* [online]. 125(2), 272–9. ISSN 1528-1175. Dostupné z: doi:10.1097/ALN.0000000000001200

OLNEY, John W, Chainllie YOUNG, David F WOZNAK, Chrysanthy IKONOMIDOU a Vesna JEVTOVIC-TODOROVIC, 2004. Anesthesia-induced developmental neuroapoptosis. Does it happen in humans? *Anesthesiology* [online]. 101(2), 273–5 [vid. 2017-05-25]. ISSN 0003-3022. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15277906>

PAI, 2017. *Delayed emergence and emergence delirium in adults*. 2017. B.m.: In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Získáno 25.2. 2017).

PAPAIOANNOU, A, O FRAIDAKIS, D MICHALOUDIS, C BALALIS a H ASKITOPOULOU, 2005. The impact of the type of anaesthesia on cognitive status and delirium during the first postoperative days in elderly patients. *European journal* [online]. 22(7), 492–499 [vid. 2011-12-20]. ISSN 0265-0215. Dostupné z: <http://journals.cambridge.org/production/action/cjoGetFulltext?fulltextid=315863>

PETERSON, Josh F, Brenda T PUN, Robert S DITTUS, Jason W W THOMASON, James C JACKSON, Ayumi K SHINTANI a E Wesley ELY, 2006. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *Journal of the American Geriatrics Society* [online]. 54(3), 479–84 [vid. 2017-08-05]. ISSN 0002-8614. Dostupné z: doi:10.1111/j.1532-5415.2005.00621.x

PLOURDE, G a T W PICTON, 1991. Long-latency auditory evoked potentials during general anesthesia: N1 and P3 components. *Anesthesia and analgesia* [online]. 72(3), 342–50. ISSN 0003-2999. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1994763>

POLICH, John, 2007. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* [online]. 118(10), 2128–48 [vid. 2014-04-29]. ISSN 1388-2457. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinph.2007.04.019

POLUNINA, Anna G., Elena Z. GOLUKHOVA, Alla B. GUEKHT, Natalia P. LEFTEROVA a Leo A. BOKERIA, 2014. Cognitive dysfunction after on-pump operations: Neuropsychological characteristics and optimal core battery of tests. *Stroke Research and Treatment* [online]. 2014. ISSN 20420056. Dostupné z: doi:10.1155/2014/302824

PRICE, C.C., J.J. TANNER, I. SCHMALFUSS, C.W. GARVAN, P. GEAREN, D. DICKEY, K. HEILMAN, D.L. MCDONAGH, D.J. LIBON, C. LEONARD, D. BOWERS a T. MONK, 2014. A pilot study evaluating pre-surgery neuroanatomical biomarkers for postoperative cognitive decline after total knee arthroplasty in older adults. *Anesthesiology* [online]. 120(3), 601–613. ISSN 15378276. Dostupné z: doi:10.1016/j.biotechadv.2011.08.021.Secreted

RABBITT, P a V ABSON, 1990. „Lost and found”: some logical and methodological limitations of self-report questionnaires as tools to study cognitive ageing. *British journal of psychology (London, England : 1953)* [online]. 81 (Pt 1), 1–16 [vid. 2017-07-25]. ISSN 0007-1269. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2322763>

RAMLAWI, Basel, James L. RUDOLPH, Shigetoshi MIENO, Jun FENG, Munir BOODHWANI, Kamal KHABBAZ, Sue E. LEVKOFF, Edward R. MARCANTONIO, Cesario BIANCHI a Frank W. SELKE, 2006. C-Reactive protein and inflammatory response associated to neurocognitive decline following cardiac surgery. *Surgery* [online]. 140(2), 221–226 [vid. 2017-07-31]. ISSN 00396060. Dostupné z: doi:10.1016/j.surg.2006.03.007

RAPPOLD, T., A. LAFLAM, D. HORI, C. BROWN, J. BRANDT, C. D. MINTZ, F. SIEBER, A. GOTTSCHALK, G. YENOKYAN, A. EVERETT a C. W. HOGUE, 2016. Evidence of an association between brain cellular injury and cognitive decline after non-cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia* [online]. 116(1), 83–89. ISSN 0007-0912. Dostupné z: doi:10.1093/bja/aev415

RASMUSSEN, L S, M CHRISTIANSEN, H RASMUSSEN, P a KRISTENSEN a J T MOLLER, 2000a. Do blood concentrations of neurone specific enolase and S-100 beta protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery? ISPOCD Group. *British journal of anaesthesia* [online]. 84(2), 242–4. ISSN 0007-0912. Dostupné z: doi:10.1093/oxfordjournals.bja.a013410

RASMUSSEN, L S, M CHRISTIANSEN, H RASMUSSEN, P A KRISTENSEN a J T MOLLER, 2000b. Do blood concentrations of neurone specific enolase and S-100 beta protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery? ISPOCD Group. *British journal of anaesthesia* [online]. 84(2), 242–4 [vid. 2017-07-19]. ISSN 0007-0912. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10743460>

RASMUSSEN, L S, T JOHNSON, H M KUIPERS, D KRISTENSEN, V D SIERSMA, P VILA, J JOLLES, a PAPAIOANNOU, H ABILDSTROM, J H SILVERSTEIN, J a BONAL, J RAEDER, I K NIELSEN, K KORTTILA, L MUNOZ, C DODDS, C D HANNING a J T MOLLER, 2003. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* [online]. 47(3), 260–6 [vid. 2012-04-14]. ISSN 0001-5172. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12648190>

RASMUSSEN, L S, K LARSEN, P HOUX, L T SKOVGAARD, C D HANNING a J T MOLLER, 2001. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* [online]. 45(3), 275–89 [vid. 2012-04-14]. ISSN 0001-5172. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11207462>

RASMUSSEN, L S, A STEENTOFT, H RASMUSSEN, P A KRISTENSEN a J T MOLLER, 1999. Benzodiazepines and postoperative cognitive dysfunction in the elderly. *British Journal of Anaesthesia*. 83(4), 585–589.

REINSEL, R a, R a VESELIS, M WRONSKI a P MARINO, 1995. The P300 event-related potential during propofol sedation: a possible marker for amnesia? *British journal of anaesthesia* [online]. 74(6), 674–80. ISSN 0007-0912. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7640123>

ROBERTS, F. L., J. DIXON, G. T. R. LEWIS, R. M. TACKLEY a C. PRYS-ROBERTS, 1988. Induction and maintenance of propofol anaesthesia. *Anaesthesia* [online]. 43(s1), 14–17 [vid. 2013-07-21]. ISSN 0003-2409. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2044.1988.tb09061.x

RODRIGUEZ-RAECKE, Rea, Andreas NIEMEIER, Kristin IHLE, Wolfgang RUETHER a Arne MAY, 2013. Structural brain changes in chronic pain reflect probably neither damage nor atrophy. *PloS one* [online]. 8(2), e54475 [vid. 2017-07-31]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0054475

ROHAN, Denise, Donal J BUGGY, Seamus CROWLEY, Ferraby K H LING, Helen GALLAGHER, Ciaran REGAN a Denis C MORIARTY, 2005. Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie* [online]. 52(2), 137–42. ISSN 0832-610X. Dostupné z: doi:10.1007/BF03027718

ROYSE, C. F., D. T. ANDREWS, S. N. NEWMAN, J. STYGALL, Z. WILLIAMS, J. PANG a A. G. ROYSE, 2011. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery*. *Anaesthesia* [online]. 66(6), 455–464 [vid. 2017-07-31]. ISSN 00032409. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2044.2011.06704.x

RUSINA, Robert, Radoslav MATĚJ, Evžen RŮŽIČKA a Jan ROTH, 2015. Dif-ferential Dia-gnosis of Tauopathies – a Clinical Approach. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* [online]. 78/111(5), 526–534. ISSN 12107859. Dostupné z: doi:10.14735/amcsnn2015526

SALLUH, Jorge I F, Han WANG, Eric B SCHNEIDER, Neeraja NAGARAJA, Gayane YENOKYAN, Abdulla DAMLUJI, Rodrigo B SERAFIM a Robert D STEVENS, 2015. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* [online]. 350, h2538 [vid. 2017-08-05]. ISSN 1756-1833. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26041151>

SANDRONI, Claudio, Alain CARIOU, Fabio CAVALLARO, Tobias CRONBERG, Hans FRIBERG, Cornelia HOEDEMAEKERS, Janneke HORN, Jerry P. NOLAN, Andrea O. ROSSETTI a Jasmeet SOAR, 2014. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: An advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine* [online]. 40(12), 1816–1831. ISSN 0342-4642. Dostupné z: [doi:10.1007/s00134-014-3470-x](https://doi.org/10.1007/s00134-014-3470-x)

SATOMOTO, Maiko a Koshi MAKITA, 2016. Anesthesia-induced neurotoxicity in an animal model of the developing brain: mechanism and therapies. *Neural regeneration research* [online]. 11(9), 1407–1408 [vid. 2017-05-28]. ISSN 1673-5374. Dostupné z: [doi:10.4103/1673-5374.191207](https://doi.org/10.4103/1673-5374.191207)

SATZ, Paul, 1993. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology* [online]. 7(3), 273–295. ISSN 0894-4105. Dostupné z: [doi:10.1037//0894-4105.7.3.273](https://doi.org/10.1037//0894-4105.7.3.273)

SCULTHORPE-PETLEY, Lauren, Careesa LIU, Sujoy Ghosh HAJRA, Hossein PARVAR, Jason SATEL, Thomas P TRAPPENBERG, Rober BOSHRA a Ryan C N D'ARCY, 2015. A rapid event-related potential (ERP) method for point-of-care evaluation of brain function: development of the Halifax Consciousness Scanner. *Journal of neuroscience methods* [online]. 245, 64–72 [vid. 2017-08-17]. ISSN 1872-678X. Dostupné z: [doi:10.1016/j.jneumeth.2015.02.008](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.02.008)

SESSLER, Daniel I, Jeffrey C SIGL, Scott D KELLEY, Nassib G CHAMOUN, Paul J MANBERG, Leif SAAGER, Andrea KURZ a Scott GREENWALD, 2012. Hospital stay and mortality are increased in patients having a „triple low“ of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology* [online]. 116(6), 1195–203. ISSN 1528-1175. Dostupné z: [doi:10.1097/ALN.0b013e31825683dc](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31825683dc)

SCHOEN, J, L HUSEMANN, C TIEMEYER, A LUELOH, B SEDEMUND-ADIB, K-U BERGER, M HUEPPE a M HERINGLAKE, 2011. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *British journal of anaesthesia* [online]. 106(6), 840–50 [vid. 2011-11-03]. ISSN 1471-6771. Dostupné z: [doi:10.1093/bja/aer091](https://doi.org/10.1093/bja/aer091)

SIKICH, Nancy a Jerrold LERMAN, 2004. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology* [online]. 100(5), 1138–45 [vid. 2017-08-05]. ISSN 0003-3022. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15114210>

SILBERT, B S, L A EVERED a D A SCOTT, 2014. Incidence of postoperative cognitive dysfunction after general or spinal anaesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy. *Br J Anaesth* [online]. 113(5), 784–791. ISSN 0007-0912. Dostupné z: [doi:10.1093/bja/aeu163](https://doi.org/10.1093/bja/aeu163)

SILBERT, B S, P MARUFF, L A EVERED, D A SCOTT, M KALPOKAS, K J MARTIN, M S LEWIS a P S MYLES, 2004. Detection of cognitive decline after coronary surgery : a comparison of computerized and conventional tests. *British Journal of Anaesthesia* [online]. 92(6), 814–820. Dostupné z: [doi:10.1093/bja/ae157](https://doi.org/10.1093/bja/ae157)

SILVERSTEIN, Jeffrey H, Jacob STEINMETZ, Abraham REICHENBERG, Philip D HARVEY a Lars S RASMUSSEN, 2007. Postoperative cognitive dysfunction in patients with preoperative cognitive impairment: which domains are most vulnerable? *Anesthesiology* [online]. 106(3), 431–435. ISSN 0003-3022. Dostupné z: [doi:10.1097/01.sa.0000267108.39227.d8](https://doi.org/10.1097/01.sa.0000267108.39227.d8)

SIMPSON, B.R., Moyra WILLIAMS, J.F. SCOTT a A.Crampton SMITH, 1961. THE EFFECTS OF ANÆSTHESIA AND ELECTIVE SURGERY ON OLD PEOPLE. *The Lancet* [online]. 278(7208), 889–893. ISSN 01406736. Dostupné z: [doi:10.1016/S0140-6736\(61\)90403-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(61)90403-2)

STEINMETZ, Jacob, Karl Bang CHRISTENSEN, D PH, Thomas LUND, Nicolai LOHSE a Lars S RASMUSSEN, 2009. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* [online]. 110(3), 548–55 [vid. 2012-06-18]. ISSN 1528-1175. Dostupné z: [doi:10.1097/ALN.0b013e318195b569](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318195b569)

SUN, L, 2010. Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development. *British journal of anaesthesia* [online]. 105 Suppl, i61-8 [vid. 2013-09-22]. ISSN 1471-6771. Dostupné z: doi:10.1093/bja/aeq302

SUN, Lena S., Guohua LI, Tonya L. K. MILLER, Cynthia SALORIO, Mary W. BYRNE et al., 2016. Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood. *JAMA* [online]. B. m.: American Medical Association, 315(21), 2312 [vid. 2016-06-14]. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2016.6967

SUTTON, S, M BRAREN, J ZUBIN a E R JOHN, 1965. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science (New York, N.Y.)* [online]. 150(3700), 1187–8 [vid. 2017-07-31]. ISSN 0036-8075. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5852977>

TOMASZEWSKI, Dariusz, 2015. Biomarkers of Brain Damage and Postoperative Cognitive Disorders in Orthopedic Patients: An Update. *BioMed Research International* [online]. B. m.: Hindawi Publishing Corporation, 2015(1). ISSN 23146141. Dostupné z: doi:10.1155/2015/402959

TOMASZEWSKI, Dariusz, Zbigniew RYBICKI a Marcin MOŻAŃSKI, 2010. The Influence of Bone Cement Implantation in Primary Hip Arthroplasty on S100B Protein Serum Concentration and Patients' Cognitive Functions as Markers of Brain Damage. *European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society* [online]. 36(1), 31–43 [vid. 2017-07-25]. ISSN 1863-9933. Dostupné z: doi:10.1007/s00068-009-8084-6

TOMÉ, David, Fernando BARBOSA, Kamila NOWAK a João MARQUES-TEIXEIRA, 2015. The development of the N1 and N2 components in auditory oddball paradigms: a systematic review with narrative analysis and suggested normative values. *Journal of Neural Transmission* [online]. 122(3), 375–391 [vid. 2017-08-17]. ISSN 0300-9564. Dostupné z: doi:10.1007/s00702-014-1258-3

VAN HOOFF, J C, N a DE BEER, C H BRUNIA, P J CLUITMANS a H H KORSTEN, 1997. Event-related potential measures of information processing during general anesthesia. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* [online]. 103(2), 268–81. ISSN 0013-4694. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9277630>

VAN MUNSTER, Barbara C, Catharina M KORSE, Sophia E DE ROOIJ, Johannes M BONFRER, Aeilko H ZWINDERMAN a Johanna C KOREVAAR, 2009. Markers of cerebral damage during delirium in elderly patients with hip fracture. *BMC neurology* [online]. 9(1), 21 [vid. 2017-07-25]. ISSN 1471-2377. Dostupné z: doi:10.1186/1471-2377-9-21

VEYCKEMANS, F, 2001. Excitation phenomena during sevoflurane anaesthesia in children. *Current opinion in anaesthesiology* [online]. 14(3), 339–43 [vid. 2017-05-25]. ISSN 0952-7907. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17019113>

WALTER, W. GREY, R. COOPER, V. J. ALDRIDGE, W. C. MCCALLUM a A. L. WINTER, 1964. Contingent Negative Variation : An Electric Sign of Sensori-Motor Association and Expectancy in the Human Brain. *Nature* [online]. 203(4943), 380–384. ISSN 0028-0836. Dostupné z: doi:10.1038/203380a0

WANG, Dian-Shi, Agnieszka A. ZUREK, Irene LECKER, Jieying YU, Armen M. ABRAMIAN, Sinziana AVRAMESCU, Paul A. DAVIES, Stephen J. MOSS, Wei-Yang LU a Beverley A. ORSER, 2012. Memory Deficits Induced by Inflammation Are Regulated by α 5-Subunit-Containing GABAA Receptors. *Cell Reports* [online]. 2(3), 488–496 [vid. 2017-06-03]. ISSN 22111247. Dostupné z: doi:10.1016/j.celrep.2012.08.022

WEBER, Christian Friedrich, Hannah FRIEDL, Michael HUEPPE, Gudrun HINTEREDER, Thomas SCHMITZ-RIXEN, Bernhard ZWISSLER a Dirk MEININGER, 2009. Impact of general versus local anesthesia on early postoperative cognitive dysfunction following carotid endarterectomy: GALA Study Subgroup Analysis. *World journal of surgery* [online]. 33(7), 1526–32 [vid. 2012-06-18]. ISSN 1432-2323. Dostupné z: doi:10.1007/s00268-009-0047-x

WILCOX, M Elizabeth, Nathan E BRUMMEL, Kristin ARCHER, E Wesley ELY, James C JACKSON a Ramona O HOPKINS, 2013. Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation interventions. *Critical care medicine* [online]. 41(9 Suppl 1), S81-98 [vid. 2013-12-14]. ISSN 1530-0293. Dostupné z: doi:10.1097/CCM.0b013e3182a16946

WILLIAMS-RUSSO, P, N E SHARROCK, S MATTIS, T P SZATROWSKI a M E CHARLSON, 1995. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* [online]. 274(1), 44–50 [vid. 2012-04-14]. ISSN 0098-7484. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7791257>

WOLTERS, Annemiek E., Arjen J. C. SLOOTER, Arendina W. VAN DER KOOI a Diederik VAN DIJK, 2013. Cognitive impairment after intensive care unit admission: a systematic review. *Intensive Care Medicine* [online]. 39(3), 376–386 [vid. 2017-08-05]. ISSN 0342-4642. Dostupné z: [doi:10.1007/s00134-012-2784-9](https://doi.org/10.1007/s00134-012-2784-9)

YANG, Hui, Ge LIANG, Brian J HAWKINS, Muniswamy MADESH, Andrew PIERWOLA a Huafeng WEI, 2008. Inhalational anesthetics induce cell damage by disruption of intracellular calcium homeostasis with different potencies. *Anesthesiology* [online]. 109(2), 243–50 [vid. 2017-07-30]. ISSN 1528-1175. Dostupné z: [doi:10.1097/ALN.0b013e31817f5c47](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31817f5c47)

YON, J-H, J DANIEL-JOHNSON, L B CARTER a V JEVTOVIC-TODOROVIC, 2005. Anesthesia induces neuronal cell death in the developing rat brain via the intrinsic and extrinsic apoptotic pathways. *Neuroscience* [online]. B.m.: Elsevier Limited, 135(3), 815–27 [vid. 2017-06-03]. ISSN 0306-4522. Dostupné z: [doi:10.1016/j.neuroscience.2005.03.064](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.03.064)

ZAAL, Irene J., John W. DEVLIN, Linda M. PEELEN a Arjen J. C. SLOOTER, 2015. A Systematic Review of Risk Factors for Delirium in the ICU*. *Critical Care Medicine* [online]. 43(1), 40–47 [vid. 2017-08-10]. ISSN 0090-3493. Dostupné z: [doi:10.1097/CCM.0000000000000625](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000625)

ZHANG, Y., Y. DONG, X. WU, Y. LU, Z. XU, A. KNAPP, Y. YUE, T. XU a Z. XIE, 2010. The Mitochondrial Pathway of Anesthetic Isoflurane-induced Apoptosis. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 285(6), 4025–4037 [vid. 2017-06-03]. ISSN 0021-9258. Dostupné z: [doi:10.1074/jbc.M109.065664](https://doi.org/10.1074/jbc.M109.065664)

ZHU, Changlian, Jianfeng GAO, Niklas KARLSSON, Qian LI, Yu ZHANG, Zhiheng HUANG, Hongfu LI, H Georg KUHN a Klas BLOMGREN, 2010. Isoflurane Anesthesia Induced Persistent, Progressive Memory Impairment, Caused a Loss of Neural Stem Cells, and Reduced Neurogenesis in Young, but Not Adult, Rodents. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* [online]. 30(5), 1017–1030 [vid. 2017-06-03]. ISSN 0271-678X. Dostupné z: [doi:10.1038/jcbfm.2009.274](https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.274)

ZUNG, W W, 1965. A SELF-RATING DEPRESSION SCALE. *Archives of general psychiatry* [online]. 12, 63–70 [vid. 2017-07-25]. ISSN 0003-990X. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14221692>

4 Seznam publikací

Recenzované:

KLETEČKA Jakub, Kateřina SOUMAR a Jan BENEŠ, 2017. Kognitivní poruchy v perioperační a intenzivní péči. *Anesteziologie a intenzivní medicína*. 2017; 28:297-304

BENES, Jan, Jan ZATLOUKAL a Jakub KLETEČKA, 2015. Viscoelastic Methods of Blood Clotting Assessment - A Multidisciplinary Review. *Frontiers in medicine* [online]. 2(September), 62. ISSN 2296-858X. Dostupné z: doi:10.3389/fmed.2015.00062

S impact factorem:

HOLECKOVA, Irena, Jakub KLETEČKA, David STEPANEK, Slavomir ZIDEK and Jiri POUSKA, 2017. Cognitive impairment measured using ERPs during early and late postoperative period following intravenous and inhalation anaesthesia. Přijato k publikaci do *Clinical Neurophysiology* (7.10.2017). (IF 3,8)

ZATLOUKAL, Jan, Richard PRADL, Jakub KLETEČKA, Tomáš SKALICKÝ, Václav LIŠKA a Jan BENES, 2017. Comparison of absolute fluid restriction versus relative volume redistribution strategy in low central venous pressure anesthesia in liver resection surgery: a randomized controlled trial. *Minerva anesthesiologica* [online]. ISSN 1827-1596. Dostupné z: doi:10.23736/S0375-9393.17.11824-9 (IF 2,6)

BENES, Jan, Alena SIMANOVA, Tereza TOVARNICKA, Silvie SEVCIKOVA, Jakub KLETEČKA, Jan ZATLOUKAL, Richard PRADL, Ivan CHYTRA a Eduard KASAL, 2015. Continuous non-invasive monitoring improves blood pressure stability in upright position: randomized controlled trial. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* [online]. 29(1), 11–17. ISSN 1387-1307. Dostupné z: doi:10.1007/s10877-014-9586-2 (IF 1,8)

ZATLOUKAL, Jan, Jiri POUSKA, Jakub KLETEČKA, Richard PRADL a Jan BENES, 2015. Comparison of the accuracy of hemoglobin point of care testing using HemoCue and GEM Premier 3000 with automated hematology analyzer in emergency room. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* [online]. B.m.: Springer Netherlands. ISSN 1387-1307. Dostupné z: doi:10.1007/s10877-015-9799-z (IF 1,8)

BENES, Jan, Jan ZATLOUKAL, Jakub KLETEČKA, Alena SIMANOVA, Lenka HAIDINGEROVA a Richard PRADL, 2014. Respiratory induced dynamic variations of stroke volume and its surrogates as predictors of fluid responsiveness: applicability in the early stages of specific critical states. *Journal of clinical monitoring and computing* [online]. 28(3), 225–31 [vid. 2014-07-13]. ISSN 1573-2614. Dostupné z: doi:10.1007/s10877-013-9524-8 (IF 1,4)

5 Poděkování a podpora

Děkuji svému školiteli doc. MUDr. Ivanu Chytrovi, CSc. za vedení mého studia, cenné rady při návrhu a realizaci výzkumu a pomoc při psaní dizertační práce. Taktéž děkuji za velkou podporu při získávání grantových zdrojů.

Velmi děkuji konzultantce MUDr. Ireně Holečkové, Ph.D., na jejíž dlouholetou práci tento výzkum přímo navazuje. Její hluboké znalosti a zkušenosti v oblasti elektrofyziologie mi velmi pomohly při studiu. Dále děkuji za významnou pomoc při statistickém zpracování dat.

Velký dík patří týmu psychologů FN Plzeň, jmenovitě Mgr. Pavlu Brenkusovi, který je autorem složení testové baterie, a dále Mgr. Petře Honzíkove a PhDr. Bc. Lence Frömlové.

Děkuji doc. MUDr. Janu Benešovi, Ph.D. za významnou dlouhodobou podporu, trpělivé konzultace a uvedení do odborné společnosti. Bez jeho entuziasmu a obrovského nasazení by byla akademická práce velmi obtížná.

Taktéž děkuji svým nejbližším spolupracovníkům, MUDr. Jiřímu Pouskovi a MUDr. Janu Zatloukalovi, Ph.D. za přímou spolupráci při realizaci studie a nápomoc při sestavování dizertační práce.

Dále děkuji všem zaměstnancům Kliniky anestezie, resuscitace a intenzivní medicíny a Neurochirurgické kliniky Fakultní nemocnice Plzeň za pomoc a toleranci při provádění výzkumu. Velký dík patří personálu Elektrofyziologické laboratoře, pro kterou studie představovala výraznou časovou zátěž.

Stejnou měrou bych rád poděkoval své rodině, bez jejíž trvalé podpory by postgraduální studium nebylo možné.

Náklady na studii, zpracování výsledků a jejich prezentaci byly podpořeny z Programu rozvoje vědních oblastí na Univerzitě Karlově – PRVOUK P36.