

**Univerzita Karlova v Praze**

**Lékařská fakulta v Plzni**



Autoreferát disertační práce

**Vliv typu anestezie na incidenci pooperační kognitivní dysfunkce**

Influence of anesthesia type on the incidence of postoperative cognitive dysfunction

**MUDr. Jakub Kletečka**

Plzeň 2017

Disertační práce byla vypracována v rámci doktorského studijního programu chirurgie na Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF UK v Plzni.

Uchazeč: MUDr. Jakub Kletečka  
KARIM LF UK a FN v Plzni  
Alej Svobody 80  
304 60 Plzeň

Školitel: doc. MUDr. Ivan Chytra, CSc.

Konzultant: MUDr. Irena Holečková, Ph.D.

Oponenti: doc. MUDr. Pavel Dostál, Ph.D., MBA  
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny  
Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

doc. MUDr. Jiří Málek, CSc.  
Klinika anesteziologie a resuscitace  
3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba disertační práce před komisí pro obhajobu disertačních prací studijního programu Chirurgie se koná dne:

Místo obhajoby:

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátě Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, Husova 3, Plzeň.

prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.  
předseda komise pro obhajobu disertačních prací studijního programu chirurgie  
Chirurgická klinika LF UK a FN Plzeň

## Obsah

|    |   |           |
|----|---|-----------|
| 1  | Současný stav problematiky pooperační kognitivní dysfunkce .....                    | 3         |
| 2  | Cíl dizertační práce .....  | 5         |
| 3  | Metodika .....  | 6         |
|    | <i>Neuropsychologická vyšetření .....</i>   | <i>7</i>  |
|    | <i>Elektrofyzilogická vyšetření .....</i>   | <i>8</i>  |
|    | <i>Protokol anestezie .....</i>   | <i>8</i>  |
| 4  | Výsledky práce .....  | 9         |
|    | <i>Výskyt POCD .....</i>  | <i>10</i> |
|    | <i>Závislost výskytu POCD na rizikových faktorech .....</i>                         | <i>10</i> |
|    | <i>Popis vývoje neuropsychologických testů .....</i>                                | <i>11</i> |
|    | <i>Popis vývoje kognitivních evokovaných potenciálů .....</i>                       | <i>11</i> |
|    | <i>Hodnocení vztahu kognitivních evokovaných potenciálů a POCD positivity .....</i> | <i>11</i> |
| 5  | Závěr a význam pro klinickou praxi .....  | 12        |
| 6  | Přílohy .....   | 13        |
| 7  | Přehled nejdůležitějších publikačních výsledků .....                                | 16        |
| 8  | Použitá literatura .....  | 17        |
| 9  | Souhrn .....  | 18        |
| 10 | Resume .....  | 20        |

## 1 Současný stav problematiky pooperační kognitivní dysfunkce

Pooperační kognitivní dysfunkce (POCD) je popisována jako zhoršení poznávacích funkcí jedince, které se rozvíjí v návaznosti na operační výkon. 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. Přestože jde o fenomén, který je intenzivně zkoumaný přes padesát let, není dosud uznanou klinickou diagnózou a nemá přesnou definici.

Perioperační období může být komplikováno několika syndromy, které se projevují zhoršením kognitivních funkcí, většina z nich je časově vymezena vzhledem k operačnímu výkonu. Rozlišujeme tak emergentní delirium, s krátkým trváním, které se rozvíjí bezprostředně po anestezii a je častější u dětí. Dále pooperační delirium, vznikající s delším odstupem a trvající až několik dní. S ním často zaměňované a asi nejlépe prozkoumané ICU (intensive care unit) delirium a dále dlouhodobé kognitivní poruchy, které se rozvíjí s větším odstupem od inzultu – kam patří právě POCD a dlouhodobé kognitivní postižení spjaté s kritickým onemocněním (LTCI-CI). Patofyziologie těchto poruch je velmi málo prozkoumána, stejně jako možnosti terapie. Jisté je, že všechny jsou spojeny s výrazně zvýšenou morbiditou i mortalitou nemocných.

První zprávy, dávající do souvislosti chirurgický zákrok a kognitivní postižení, pochází z konce 19. století, první seriózní práce je ale mnohem starší (Bedford 1955), v návaznosti se poprvé objevilo použití psychologických vyšetření před a po operaci k diagnostice POCD (Simpson et al. 1961). Přelomovým obdobím byla devadesátá léta, kdy došlo ke zformování mezinárodní skupiny International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction (ISPOCD), která uskutečnila několik rozsáhlých multicentrických studií, které objasnily incidenci POCD a závislost na různých rizikových faktorech. První studie ISPOCD1 (Moller et al. 1998) diagnostikovala POCD u 25,8 % nemocných týden po operaci a u 9,9 % pacientů po třech měsících od výkonu. Kohorta byla dále sledována a opakovaně diagnostikována, kognitivní porucha přetrvávala u méně než 1 % pacientů po jednom roce. Jako rizikové faktory kognitivního postižení byly prokázány: věk, délka anestezie, nižší vzdělání, potřeba revize a infekční či respirační komplikace. Řada dalších menších prací této skupiny následně zkoumala konkrétní rizika či faktory operačního výkonu – například výkony za hospitalizace oproti ambulantním, další vymezené věkové skupiny nemocných, vliv benzodiazepinů, nebo

souvislost s markery neuronálního poškození (protein S100 $\beta$  a NSE). Navzdory očekávání nebyla prokázána nižší frekvence POCD po regionální oproti celkové anestezii.

Patofyziologie vzniku POCD není dosud objasněna a je považována za multifaktoriální. Jednou z hlavních teorií je neurotoxický vliv anestetik na neuronální struktury. 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. Většina dat pochází z *in vitro* studií či animálních experimentů. Longitudinální studie, sledující neuropsychologický vývoj dětí, které podstoupily anestezii, přinesly dosud inkonzistentní výsledky. Snaha o minimalizaci expozice anestetikům do tří let věku dítěte je nicméně na místě (Hansen 2017). *In vitro* byl také prokázán vliv inhalačních anestetik na vznik beta-amyloidu a hyperfosforylaci tau proteinů, tedy na mechanismy, které se uplatňují při vzniku demencí. V dnešní době nejvíce respektovanou je neuroinflamační teorie, která neuronální poškození vysvětluje systémovou zánětlivou odpovědí, jež vzniká v důsledku chirurgického výkonu a šíří se dále přes hematoencefalickou bariéru. U kardiochirurgických nemocných byla zvažována řada specifických faktorů (aktivace endotelu, mikroembolizace, ohřev po hypotermii), ale spolehlivou souvislost se nepodařilo prokázat. Žádný z anesteziologických postupů není v současné době spojen s redukcí výskytu POCD. Přestože regionální anestezie byla považována za do určité míry neuroprotektivní, ve studiích nebyl zaznamenán rozdíl oproti anestezii celkové. Stejně tak nebyl spolehlivě prokázán rozdíl mezi jednotlivými anestetiky, byť výsledky některých metaanalýz mohou mírně favorizovat inhalační anestetika na specifických populacích pacientů. Recentní práce neprokázaly rozdíl mezi lokální, regionální a celkovou anestezii (Evered et al. 2011).

Diagnostika POCD je v tuto chvíli možná pouze komplexním neuropsychologickým vyšetřením. Pacient podstupuje vyšetření opakovaně, před operačním výkonem a několikrát po něm. Vyšetření je složeno z řady testů, mapujících jednotlivé kognitivní domény. Z těchto výsledků je následně konstruováno skóre, které je porovnáváno buď oproti předoperačnímu, nebo oproti výsledkům kontrolní skupiny. Kritéria pro diagnózu POCD nejsou standardizována, většinou jde o definovaný pokles kompozitního skóre (Rasmussen et al. 2001). Opakované vyšetřování stejným souborem testů s sebou nese celou řadu problémů,

hlavním z nich je zkušenost pacienta s testováním, tzv. practice efekt, který je nutné minimalizovat.

Specifická terapie POCD není známa. Studie, zkoumající možnost farmakologické prevence, zatím neprokázaly efektivitu u žádné ze zkoumaných látek (Bilotta et al. 2013). Vzhledem k prokázané souvislosti mezi vznikem POCD a intenzitou chirurgického inzultu, resp. zánětlivé reakce, je aktuální možností prevence POCD aplikace fast-track přístupu (Krenk et al. 2014). Velká pozornost je nyní věnována hloubce podané anestezie, narůstající evidence prokazuje pozitivní vliv „mělčí“ oproti „hlubší“ anestezii, monitorované pomocí procesovaného EEG (Chan et al. 2013).

Kognitivní evokované potenciály (event-related potentials, ERP) představují registrovatelnou elektrickou aktivitu mozku, vzniklou v závislosti za 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 podnět, které jsou pak následně průměrovány a zpracovávány. Přestože jde o metodu starou několik desetiletí, její význam je stále do značné míry experimentální. V klinické praxi jsou používány jako součást souboru elektrofyziologických vyšetření nemocných v komatu, kde vybavitelnost těchto potenciálů koreluje s větší pravděpodobností restituce vědomí. Specifické nálezy jsou popsány u některých neurodegenerativních onemocnění. Bezprostřední vliv anestetik na kognitivní evokované potenciály popisuje několik prací (Heinke et al. 2004), žádná z nich se ale nevěnovala dlouhodobému sledování a srovnání s kognitivním postižením.

## 2 Cíl dizertační práce

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 ERP s výskytem kognitivní dysfunkce. Dalším sledovaným cílem byl vztah POCD a zvažovaných rizikových faktorů.

### 3 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 Společnou etickou komisí Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň. Nutnou podmínkou k účasti ve studii byl podpis písemného informovaného souhlasu pacientem. Plánem bylo zařadit šedesát nemocných, rovnoměrně rozdělených do dvou skupin podle zvoleného typu anestezie. Velikost souboru byla stanovena empiricky, s přihlédnutím k ostatním publikovaným pracím. Dalším faktorem byly 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. Vstupní a vylučovací kritéria do studie jsou shrnuta v následující tabulce:

| 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                                  |
|                                  | senzorický či motorický deficit interferující s testováním |
|                                  | předoperační testy mimo normu                              |

Pacienti byli testováni baterií neuropsychologických testů a vyšetřením kognitivních evokovaných potenciálů 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.

Pacienti byli zařazováni do dvou skupin, ve kterých byla použita inhalační (skupina SEVO) nebo intravenózní (skupina PROP) anestezie. Randomizace byla prováděna bezprostředně před anestezií 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.

### *Neuropsychologická vyšetření*

Vzhledem k neexistující doporučené baterii testů byla vytvořena pro účely studie vlastní sada. S přihlédnutím k testům, použitým ve studiích skupiny ISCPOD, ji sestavil klinický psycholog, specializovaný na diagnostiku kognitivních dysfunkcí. 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 byly administrovány a dále hodnoceny profesionálními psychology. Pro diagnózu POCD pozitivita 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 redukováného počtu testů v baterii. Složení je baterie je uvedeno v následující tabulce:

| Složení testové baterie                         |
|---|
| Opakování čísel (vpřed a zpět)                  |
| Řazení čísel a písmen                           |
| Test verbální fluence (fonemické a sémantické)  |
| Trail making test (varianta A a B)              |
| Stroop test (varianty Word, Color a Word-Color) |



### *Elektrofyzilogická 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. 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. Referenční elektroda byla umístěna v oblasti čela, zemnicí 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  $\mu$ V byly vyřazeny. Jednotlivé komponenty ERP byly analyzovány dvěma nezávislými elektrofyziology. Pro další statistickou analýzu byl proveden záznam amplitud a latencí vln N100, P3a a P3b.

### *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 lékářů, 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 podávaný efedrin. Nemocní byli protektivně ventilováni směsí kyslíku a vzduchu (dechový objem 6-8 ml/kg predikované tělesné hmotnosti), dechová frekvence byla upravována k dosažení normokapnie 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  $\mu$ 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 redukováno na 8 mg/kg/hod. na dalších deset minut, dále redukováno 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.

Další pooperační léčba byla v gesci ošetřujícího neurochirurga. Analgetikem užívaným během prvních dní po výkonu byl morphin, u nějž 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.

#### 4 Výsledky práce

Během let 2012–2015 bylo randomizováno šedesát pacientů. 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 vyřazení po zpětné kontrole ordinací pro perioperační podání benzodiazepinů. Analyzováno bylo nakonec 43 nemocných, 23 ve skupině SEVO a 20 ve skupině PROP. Průměrná délka hospitalizace byla šest dnů.

Mezi skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v základních charakteristikách a sledovaných perioperačních faktorech (data jsou uvedena v příloze – tab. 1) a ve výchozích elektrofyziologických měřeních. U dvou neuropsychologických testů byl nalezen statisticky významný rozdíl mezi rameny v předoperačním vyšetření – Opakování čísel, varianta zpět a Trail Making Test – varianta B. Toto zjištění limituje váhu závěrů, formulovaných na základě změn v těchto testech mezi skupinami.

### *Výskyt POCD*

POCD v jednotlivých termínech byla diagnostikována za použití popsané metodiky. Pro účely následujících statistických analýz byla dále definována „overall“ POCD pozitivita (POCD<sub>O</sub>), která značí, že daný proband měl alespoň v jednom termínu diagnostikovánu POCD. Mezi oběma skupinami s rozdílným typem anestezie nebyl v jednotlivých termínech hodnocení ani v „overall“ POCD prokázán významný rozdíl. Četnost POCD v jednotlivých skupinách je uvedena v následující tabulce:

| 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 |

„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.

### *Závislost výskytu POCD na rizikových faktorech*

Žádný ze zvažovaných rizikových faktorů (věk, pohlaví, rizikovost, délka anestezie, kvalita analgezie, pooperační nevolnost a zvracení) nebyl asociován s výskytem POCD. Podrobnosti jsou uvedeny v příloze – tab. 2.

### *Popis vývoje neuropsychologických testů*

Změny skóre neuropsychologických testů v jednotlivých termínech testování uvnitř skupin byly analyzovány Friedmanovým testem, výsledky jsou shrnuty v příloze v tabulkách 3 a 4. 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 došlo k významnému zhoršení v prvním pooperačním dni, u verbální fluence i v sedmém. Paradoxní zlepšení skóre u některých testů v posledním termínu je dobře vysvětlitelné practice efektem. V jednotlivých termínech byla dále zkoumána míra zhoršení mezi oběma skupinami Mann-Whitney U testem. Vyjma testu „Řazení čísel a písmen“ nebyl zaznamenán rozdíl mezi rameny.

### *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 5 a 6. 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. Aplikací Mann-Whitney U testu nebyl u žádného měřeného parametru zaznamenán signifikantní rozdíl mezi oběma typy anestezie.

### *Hodnocení vztahu kognitivních evokovaných potenciálů a POCD pozitivitu*

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 vzájemná interakce. 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. Výsledky jsou shrnuty do tabulky 7.

## 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 anestezií, 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.

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.

## 6 Přílohy

Tab. 1 – základní demografické a perioperační charakteristiky souboru.

| 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 |
| <b>komorbidity</b>                               |             |            |             |      |
| 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 (dny)                     | 1,8±1       | 2±1        | 1,9±1       | 0,75 |
| délka intravenózní analgezie (dny)               | 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 |

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

Tab. 2 – spojitost POCD se zvažovanými rizikovými faktory.

| 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 |

Průměr±SD. ASA – skóre American Society of Anesthesiologists, VAS – vizuální analogová škála, PONV – postoperative nausea and vomiting, SD – směrodatná odchylka, p – hladina významnosti.

Tab. 3 – Vývoj skóre neuropsychologických testů ve skupině SEVO v čase.

| 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)    | <b>8,0 (7,2-8,7)</b>    | 8,8 (7,4-10,2)          | <b>8,4 (7,7-9,2)</b>    | <b>0,01</b>     |
| verbální fluence – sémantická | 20,5 (18,2-22,7) | <b>15,0 (13,1-17,0)</b> | <b>15,8 (14,0-17,7)</b> | 21,9 (19,3-24,4)        | <b>&lt;0,01</b> |
| 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)        | <b>23,5 (19,5-27,5)</b> | <b>22,1 (19,1-25,0)</b> | <b>&lt;0,01</b> |

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.

Tab. 4 – Vývoj skóre neuropsychologických testů ve skupině PROP v čase.

| 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                     | <b>6,4 (5,6-7,1)</b>    | 6,4 (5,6-7,3)           | <b>0,02</b>      |
| 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)  | <b>8,2 (7,4-9,0)</b>    | 10,1 (9,2-10,9)         | 10,2 (9,2-11,2)         | <b>&lt;0,01</b>  |
| verbální fluence – sémantická | 22,0 (20,4-23,6) | <b>16,8 (14,8-18,7)</b> | <b>18,1 (15,6-20,5)</b> | 22,7 (20,7-24,6)        | <b>&lt; 0,01</b> |
| 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)        | <b>56,4 (44,7-68,1)</b> | <b>0,02</b>      |
| 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)        | <b>11,6 (10,8-12,3)</b> | <b>0,03</b>      |
| Stroop – word color           | 24,0 (21,5-26,4) | 25,8 (22,0-29,6)        | 22,8 (18,9-26,6)        | <b>20,7 (18,1-23,3)</b> | <b>&lt;0,01</b>  |

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.

Tab. 5 – Vývoj měřených parametrů ERP v čase ve skupině SEVO.

| Termín měření         | pre                 | 1                          | 6                          | 40                         | p                 |
|-----------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------|
| <b>N100 amplituda</b> | 7,4 (6,0-8,7)       | <b>6,5 (5,3-7,7)</b>       | 7,3 (5,9-8,7)              | 7,8 (6,1-9,5)              | <b>0,009</b>      |
| <b>N100 latence</b>   | 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              |
| <b>P3a amplituda</b>  | 9,3 (7,7-10,8)      | 8,8 (7,5-10,2)             | <b>6,3 (5,1-7,5)</b>       | <b>6,3 (5,1-7,5)</b>       | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>P3a latence</b>    | 256,2 (246,7-265,7) | 257,3 (246,4-268,2)        | <b>252,2 (241,8-262,6)</b> | <b>254,4 (239,3-269,5)</b> | <b>&lt; 0,001</b> |
| <b>P3b amplituda</b>  | 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              |
| <b>P3b latence</b>    | 335,5 (321,8-349,3) | <b>343,5 (326,1-361,0)</b> | <b>341,6 (325,0-358,2)</b> | 330,2 (316,5-343,8)        | <b>&lt; 0,001</b> |

Průměr (95% CI). Termíny, ve kterých došlo k signifikantním změnám skóre oproti předoperačním hodnotám, jsou zvýrazněny tučně, CI – konfidenční interval, p – hladina významnosti.

Tab. 6 – Vývoj měřených parametrů ERP v čase ve skupině PROP.

| Termín měření         | pre                 | 1                    | 6                   | 40                   | p           |
|-----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|-------------|
| <b>N100 amplituda</b> | 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        |
| <b>N100 latence</b>   | 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        |
| <b>P3a amplituda</b>  | 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        |
| <b>P3a latence</b>    | 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        |
| <b>P3b amplituda</b>  | 5,9 (3,6-8,2)       | <b>4,4 (2,6-6,3)</b> | 4,4 (2,8-6,0)       | <b>5,7 (3,7-7,8)</b> | <b>0,01</b> |
| <b>P3b latence</b>    | 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        |

Průměr (95% CI). Termíny, ve kterých došlo k signifikantním změnám skóre oproti předoperačním hodnotám, jsou zvýrazněny tučně, CI – konfidenční interval, p – hladina významnosti.

Tab. 7 – Vztah POCD pozitivita a ERP nálezů.

| 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           |
| <b>POCD</b>       | 1,24         | 0,27 | 0,13           | 0,72 | 1,83        | 0,19 | 0,41          | 0,53        | 0,21        | 0,65 | 0,02          | 0,89        |
| <b>čas</b>        | 1,86         | 0,14 | 2,27           | 0,09 | 0,40        | 0,76 | 14,62         | <b>0,00</b> | 0,77        | 0,51 | 5,20          | <b>0,00</b> |
| <b>POCD × čas</b> | 0,23         | 0,88 | 2,57           | 0,06 | 1,10        | 0,35 | 0,52          | 0,67        | 0,33        | 0,80 | 0,58          | 0,63        |

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



## 7 Přehled nejdůležitějších publikačních výsledků

### 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)

## 8 Použitá literatura

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

BILOTTA, F, a W GELB, E STAZI, L TITL, F P PAOLONI a G ROSA, 2013. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials. *British journal of anaesthesia* [online]. 110 Suppl(April), i113-20 [vid. 2014-01-16]. ISSN 1471-6771. Dostupné z: doi:10.1093/bja/aet059

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

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:10.1097/00000542-200403000-00023

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 anesthesiology* [online]. 25(1), 33–42. ISSN 0898-4921. Dostupné z: doi:10.1097/ANA.0b013e3182712fba

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

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

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

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

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

## 9 Souhrn

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 dočasný fenomén, který se normalizuje během prvních měsíců po výkonu. Jednoznačně prokázanými rizikovými faktory jsou nižší vzdělání a vyšší věk, 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 anestézií, ani mezi jednotlivými anestetiky. Jedinou dostupnou možností prevence je minimalizace operačního inzultu, například v podobě fast-track přístupu k perioperační péči. Optimalizace hloubky anestezie pomocí EEG a z něj derivovaných parametrů je nadějnou možností, i když evidence je zatím limitovaná. Výzkum v oblasti pooperační kognitivní dysfunkce (POCD) je významně omezen heterogenitou studií, nejsou konsenzuálně definované diagnostické metody ani kritéria. Dalším limitujícím faktorem je změna v anesteziologické praxi v posledních dvaceti letech a tedy omezená srovnatelnost podmínek získání dat.

Cílem práce bylo prokázat možný rozdíl ve výskytu POCD po anestezii sevofluranem a propofolem, závislost POCD na různých rizikových faktorech, a dále možnou souvislost POCD a změn v kognitivních evokovaných potenciálech. Do studie bylo v letech 2013-2015 randomizováno 60 nemocných, do konečné analýzy bylo zahrnuto 43 z nich. Pacienti podstoupili plánovanou operaci výhřezu bederní meziobratlové ploténky buď v inhalační anestezii sevofluranem, nebo intravenózní propofolem. Dávkování anestetik bylo řízeno pomocí bispektrálního indexu. Nemocní byli před operací a 1., 6. a 40. dni po výkonu vyšetřeni pomocí baterie neuropsychologických testů a zároveň byl získán záznam kognitivních evokovaných potenciálů (vlny N100, P3a a P3b). Studie byla schválena lokální etickou komisí.

Výskyt POCD se mezi oběma typy anestezie signifikantně nelišil v žádném z termínů (četnost 48 vs. 60 %, 18 vs. 20 % a 17 vs. 11 % pro sevofluran vs. propofol v 1., 6. a 40. pooperačním dni). Frekvence výskytu POCD ve skupinách byla srovnatelná s dříve publikovanými pracemi. U žádného ze zvažovaných rizikových faktorů (věk, pohlaví, rizikovost, délka anestezie, kvalita analgezie, pooperační nevolnost a zvracení) nebyla prokázána asociace s výskytem POCD.

U nemocných došlo k významnému zhoršení v některých kognitivních doménách, nejvýraznější bylo postižení sémantické paměti. Toto zhoršení bylo srovnatelné po použití propofolu i sevofluranu a přetrvávalo až týden po zákroku. V pooperačním období došlo k významnému poklesu amplitud a prodloužení latencí u většiny registrovaných vln kognitivních evokovaných potenciálů. Tyto změny byly výraznější po sevofluranu a přetrvávaly i v posledním termínu testování. Elektrofyziologické změny neměly klinický korelát. Statistickou analýzou nebyla zjištěna asociace POCD a změn kognitivních evokovaných potenciálů.

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.

## 10 Resume

Cognitive decline is a common perioperative complication, affecting about one-quarter of patients at one week after surgery. It is a temporary disorder, which influences mainly executive functions, memory and spatial orientation. The decline is short-lived, with complete resolution in first months after surgery. Low education and higher age are the only known risk factors with hard evidence, although it can be diagnosed also in younger patients. Particularly in seniors, this disorder is associated with deterioration of the quality of life. No differences in incidence were found between general and regional anaesthesia, neither between certain anaesthetics. The only evidence-based prevention is a minimalization of the impact of surgery and anaesthesia on patients, e.g. with fast-track approach. Optimization of the depth of the anaesthesia using EEG and derived parameters is promising, but with little evidence yet. Research of the postoperative cognitive dysfunction (POCD) is significantly influenced with the heterogeneity of published studies, consensus on POCD definition and diagnostics is still missing. Another important limiting factor is a continuous change in methods and drugs in anaesthesia and perioperative care in last twenty years, and therefore comparing current results with older studies is difficult.

The aim of the presented study was to compare the possible difference in POCD occurrence after anaesthesia with sevoflurane and propofol, the dependency of POCD on several considered risk factors, and to study the possible relationship between POCD positivity and changes in event-related potentials. Sixty patients were enrolled in years 2013-2015, 43 of them were included in final analysis. Patients had undergone resection of lumbar intervertebral disk herniation under inhalational anaesthesia using sevoflurane or intravenous propofol. The dose of anaesthetics in both arms was titrated according to bispectral index. Patients were examined with a battery of neuropsychological tests on the day before operation and then on days 1, 6 and 40 after. Record of event-related potentials (waves N100, P3a and P3b) was obtained during the same visit.

No significant difference in POCD positivity was found between both anaesthesia types in any of testing dates (POCD was found in 48 vs. 60 %, 18 vs. 20 % and 17 vs. 11 % - sevoflurane vs. propofol on day 1, 6 and 40 after surgery). The frequency of POCD was similar as in previously published studies. Any of suggested risk factors (age, sex, anaesthesia risk score, duration of anaesthesia, postoperative nausea and vomiting) was associated with POCD. There was a significant decline in certain cognitive domains, with the strongest impact

on semantic memory. This worsening was symmetric after propofol and sevoflurane and was still present one week after surgery. A significant decrease of amplitudes and prolongation of latencies was observed postoperatively. These changes were more pronounced after sevoflurane a lasted till the last examination. No clinical correlate for this phenomenon was found in any of patients. In statistical analysis, no significant association between POCD and changes of event-related potentials was found.

#### Key messages:

- Significant cognitive decline lasting few days after surgery can be found in the majority of patients. This phenomenon need not be perceived by the patient.
- The postoperative cognitive disorder is temporary with normalization in weeks to months in the vast majority of patients.
- There is no difference in POCD frequency after sevoflurane and propofol anaesthesia.
- Sevoflurane causes long-term changes of event-related potentials, mainly wave P3a. This finding is without clinical correlate.
- Event-related potentials are not currently suitable for POCD diagnostics.