

ПОСТОПЕРАЦИОНИ КОГНИТИВНИ ДЕФИЦИТИ

Невена КАЛЕЗИЋ¹, Иван ДИМИТРИЈЕВИЋ², Љубица ЛЕПОСАВИЋ²,
Младен КОЧИЦА³, Весна БУМБАШИРЕВИЋ¹, Чедомир ВУЧЕТИЋ⁴, Иван ПАУНОВИЋ⁵,
Немања СЛАВКОВИЋ⁶, Јелена ФИЛИМОНОВИЋ¹

¹Институт за анестезију, Клинички центар Србије, Београд; ²Институт за психијатрију,
Клинички центар Србије, Београд; ³Институт за кардиоваскуларне болести,
Клинички центар Србије, Београд; ⁴Институт за ортопедску хирургију и трауматологију,
Клинички центар Србије, Београд; ⁵Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма,
Клинички центар Србије, Београд; ⁶Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Когнитивни дефицит се релативно често јавља у постоперационом периоду код болесника који се лече у јединицама интензивне терапије и на хируршким одељењима. Не само што ова компликација отежава и доводи у питање опоравак после операције, већ успешно завршено хируршко лечење умањује после пуштања болесника из болнице. Фактори ризика за развој постоперационих когнитивних дефицита могу се сврстати у оне који су у вези са старашћу и коморбидитетом болесника и у оне који се односе на тип операције и избор анестезије. Кардиоваскуларна хирургија, ортопедска хирургија и урологија су ризичне хируршке гране за настанак постоперационих когнитивних дефицита. И у другим гранама хирургије може се јавити ова компликација, посебно код старих болесника. Међу факторима ризика, психијатријски и неуролошки коморбидитет су на првом месту, пре свега болести зависности, односно апстиненција од супстанције, те обољења праћена повишеним интракранијалним притиском. У раду су описани предиспонирајући преоперациони и периоперациони фактори за настанак ове компликације (старије животно доба, болести зависности, психијатријски или когнитивни поремећај, неуролошка обољења с повишеним интракранијалним притиском, цереброваскуларна инсуфицијенција, епилепсија, прееклампсија, акутна интермитентна порфирија, тип операције, неадекватна снабдевеност мозга кисеоником, ниво гликемије, електролитни поремећаји, анестетички агенси, адјувантна медикаментна терапија и свест током операције) и њихова учесталост. За сваки од ових фактора дати су предлози оцене, превенције и лечења постоперационих когнитивних дефицита, посебно с аспекта анестезије.

Кључне речи: постоперационо; когнитивни дефицит; промене понашања; психомоторни немир; делиријум

УВОД

Развој хируршких и анестезиолошких техника довео је до побољшања хируршког лечења и смањења mortalитета болесника. С друге стране, често се дијагностикују постоперациони когнитивни дефицити (ПОКД). ПОКД је тежак поремећај због којег је болничко лечење продужено, цена лечења повећана, успех хируршке интервенције доведен у питање, квалитет живота болесника после операције погоршан, а стопа mortalитета повећана [1]. Чешће се ови дефицити одликују смањењем пажње, оријентације, способности препознавања, памћења и учења и другим, мање-више неспецифичним, симптомима, које је некада тешко уочити и препознати. Примењују се различити неуропсихометријски тестови за откривање и мерење поремећаја, који се у ортопедској хирургији готово рутински примењују, нарочити код старих болесника. Те различите скале за процену менталне функције пре операције, популарно назване „миниментал скор”, састоје се од десетак једноставних питања којима се процењују памћење, информисаност и концентрација болесника [2, 3].

Учесталост ПОКД је, према резултатима различитих истраживања, 10-80%. У зависности је од многих фактора ризика као што су старост болесника, коморбидитет и тип операције. Значајна је и инциденција перзистирања ПОКД, која може бити и до 42% после 3-5 година од хируршког лечења [4]. Етиологија ПОКД је мултифакторска, а од посебног зна-

чаја је генерализована церебрална хипоперфузија, посебно код операција кардиопулмоналног бајпаса. У последње време све већа пажња се посвећује могућности генетске предиспозиције на алтерације у неуропсихолошком опоравку болесника после операције [5]. С обзиром на то да је реч о сложеном проблему, процена и лечење болесника с овим поремећајем захтевају мултидисциплински приступ, уз неопходно учешће анестезиолога, хирурга и неуропсихијатара, али и других стручњака.

ПРЕОПЕРАЦИОНИ ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА РАЗВОЈ ПОСТОПЕРАЦИОНИХ КОГНИТИВНИХ ДЕФИЦИТА

Најчешћи преоперациони фактори ризика за развој ПОКД су: старије животно доба, апстиненција од супстанције (алкохол, дрога, медикаменти), психијатријски коморбидитет, неуролошки коморбидитет, као и друга пратећа обољења.

Старије животно доба

Промену менталних функција код старих болесника после операције и анестезије описали су многи клиничари, и то као посебан фактор ризика, независан од других поремећаја везаних за старије животно доба. Најчешће се јавља погоршање поремећа-

ја понашања, односно менталних функција који су постојали пре операције, или је у питању први пут испољена промена понашања. Шепард (*Scheppeard*) и сарадници [6] су у свом истраживању дијагностиковали ПОКД код 26% старих болесника, док је Милер (*Miller*) [7] код више од 30% болесника старијих од 80 година установио психијатријски коморбидитет после хируршког лечења. Он није доказао да је старост болесника била једини разлог настанка овог поремећаја будући да су сви болесници имали и друге, придружене факторе ризика.

Резултати нових истраживања велике међународне мултицентричне проспективне студије *ISPOCD (International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction)* показали су да је инциденција ПОКД у кардиохирургији до 80%, с перзистирањем симптоматологије у периоду од три до пет година до 42,5%. У другим хируршким гранама учесталост је била много мања. Пролазни ПОКД, који су се повукли после недељу дана, забележени су код 25,8% болесника, код 9,9% старих болесника симптоми су постојали три месеца, а код 1% болесника до две године [8, 9].

Апстиненција од супстанције

Апстиненција од супстанције код болесника зависних од алкохола, дроге, лекова и других супстанција често доводи до ПОКД, а могућ је настанак и делиријум-тременса. Делиријум је, према дефиницији Десете ревизије Међународне класификације болести (*ICD-10*) Светске здравствене организације, неспецифичан органски мождани синдром који се одликује симултаним поремећајем свести, понашања, памћења, емоционалне и психомоторне функције, као и циклуса будности и сна. Постоперациони делиријум се обично развија другог дана од операције и има флукутирајући клинички ток. Учесталост постоперационог делиријума је у зависности од старости болесника, типа операције и коморбидитета, али и од нивоа образовања и метода дијагностике, а може бити од 10 до 70%. У једној великој студији која обухвата 80 центара у којима су примарно прикупљани подаци аутори су показали да је инциденција постоперационог делиријума 36,8% [10]. Потенцијални, али недовољно доказани, узрок постоперационог делиријума могао би бити поремећај централне холинергичке и глутаминергичке неуротрансмисије, хидроелектролитни дисбаланс и апстиненцијална криза [11]. Без обзира на то да ли је реч о једном узроку или више њих, они се морају идентификовати и после документоване процене и постављене дијагнозе хитно лечити [12].

Алкохоличари су посебно осетљиви на апстиненцијалну кризу због тога што имају и недостатак тијамина, који је секундарно настао услед малнутриције. Примена гликозе (без витамина) код ових болесника може бити преципитирајући фактор за настанак Верникеове болести (одликује се менталним и поремећајима на очима), која пре хируршког лечења није дијагностикована, или, ако је забележена, драматично је погоршати до колапса циркулације и смрти болесника. Због тога је пожељно свим болесницима за

које се сумња да су зависни од алкохола у периоперационом периоду применити гликозу са тијамином и витаминима Б-комплекса ради превенције овог обољења. Апстиненцијална криза код алкохоличара је посебно деликатна. Ови болесници могу компромитовати успех хируршког лечења насилним уклањањем катетера (венских, артеријских, уринских), дренажа, па чак и хируршких шавова на оперативној рани. Такође, потребно је направити прави избор врсте и дозе медикације за лечење агитираности, с обзиром на могућност суперпонирања ефеката претходном анестезиолошком медикацијом, што може довести до респирационе депресије и акутног застоја рада срца [13-15].

Психијатријски коморбидитет

Дијагностикован психијатријски или когнитивни поремећај често је погоршан у периоперационом периоду. Уколико дође до повишене телесне температуре, инфекције, смањења вредности хематокрита или потребе за применом већег броја лекова, то може бити „окидач“ за акутизацију преегзистирајућег обољења које је било у стабилном стању или ремисији. Уочена је корелација између настанка постоперационог делиријума и преоперационе примене психоактивних супстанција [16].

Неуролошки коморбидитет

Неуролошка обољења и поремећаји који су значајни за развој ПОКД су: повишен интракранијални притисак (ИКП), фокусна или глобална неуролошка дисфункција, цереброваскуларна инсуфицијенција и епилепсија.

Повишен интракранијални притисак

Интракранијални притисак (ИКП) је у функцији три варијабле: (интактне) крвномождане баријере, (константног) церебралног крвног протока (ЦКП) и (очуване) мождане ауторегулације. Захваљујући равнотежи ових фактора, ИКП се одржава у границама од 5 до 15 *mm Hg*, осим уколико се не јаве услови који нарушавају ову равнотежу. До слабења церебралне ауторегулације долази у следећим стањима: траума, аноксија, исхемија (различите етиологије), инфективни процеси (менингитис и др.), субарахноидно крвавање, хематоми (са компресијом мозга), тумори (нарочито брзе експанзије с околним едемом мозга) [17].

С обзиром на то да су најтежи облици ПОКД везани управо за неконтролисано повећање ИКП, превентивни и терапијски поступци у периоперационом периоду морају бити усмерени на контролу ИКП, односно услова и фактора који доприносе његовом повећању. Ово подразумева познавање церебралне физиологије, патофизиологије и ефеката анестезије на ЦКП и ИКП. У том смислу, биће укратко изложени концепти церебралне комплијансе, цере-

бралног перфузионог притиска, церебралне ауторегулације, као и ефекти угљен-диоксида, кисеоника и анестетика на ЦКП.

Церебрална комплијанса представља однос између притиска и запремине. Кранијум је костни, нееластични простор који садржи мозак, крв и ликвор и веома мало „празног” простора. Уколико се повећа запремина неке од три компоненте (хидроцефалус, церебрални едем) или настане нова патолошка компонента (тумор, хематом), преостале компоненте морају смањити своју запремину или се преместити (крв се може делимично преместити преко церебралног венског система, а ликвор преко спиналних нивоа или реарспрнцијом). У супротном, долази до повећања ИКП.

Церебрални перфузиони притисак (ЦПП) и церебрална ауторегулација регулишу величину церебралног крвног протока (ЦКП). ЦПП се дефинише као разлика између средњег артеријског и интракранијалног или централног венског притиска: $ЦПП = МАП - ИКП$ и/или $ЦВП$. Ауторегулација функционише уколико је вредност ЦПП између 50 и 130 *mm Hg*, осим код болесника с хроничном хипертензијом и артериосклерозом, код којих су потребне веће вредности ЦПП (они су веома осетљиви на краткотрајне хипотензивне епизоде, које могу довести до инфаркта мозга, али и на хипертензивне кризе, које могу изазвати интракранијално крвавање). Уколико се ЦПП смањи испод вредности границе за ауторегулацију, доћи ће до смањења ЦКП. До лезије неурона и настанка ПОКД долази када је вредност ЦКП мања од 20 *ml* на 100 *g* мождане масе у минути, а степен неуролошког оштећења зависи и од величине и локализације мождане зоне у којој је критично смањење протока. Уколико је вредност ЦКП мања од 10 *ml* на 100 *g* у минути, долази до трајног оштећења [18].

Ефекат угљен-диоксида (и кисеоника) од великог је значаја за болеснике с повишеним ИКП. Мало повећање pCO_2 може изазвати велико повећање већ повишеног ИКП. Због тога је код болесника за које се сумња да имају повишен ИКП или је он доказан обавезна хипервентилација плућа, јер смањење pCO_2 значајно смањује ИКП. (За разлику од системске циркулације, алкалоза изазива вазоконстрикцију у мозгу и последично смањење ЦКП.) Промене pO_2 имају много мањи ефекат на ЦКП, осим ако садржај кисеоника није драстично смањен (мањи од 50 *mm Hg*). При pO_2 од 30 *mm Hg* ЦКП се повећава 100% [19]!

Анестетици утичу на ЦКП преко три механизма: директним ефектом на циркулацију, секундарним ефектом преко промена у метаболизму и секундарним ефектима преко депресије респирационог центра. С обзиром на то да већина анксиолитика делује депресивно на респирациони центар, премедикацију би требало избећи или, ако се примењује, смањити дозе и пажљиво пратити дисање (због поменутих ефеката хипоксемије и хиперкапније). Од интравенских анестетика тиопентон је најпогоднији за увод у анестезију јер стабилно смањује повећани ИКП било које етиологије. Етомидат такође делује директно вазоконстрикторно на моддану циркулацију, смањује ЦКП, мождани метаболизам и ИКП, али има и епилептиформно дејство, па није идеалан избор.

Пропофол смањује ЦКП секундарно, преко смањења системског артеријског притиска. Међутим, смањење средњег артеријског притиска (САП) може бити тако велико, да изазове и претерано снижење ЦПП, па тиме поништи и ефекат обарања ИКП. Кетамин је контраиндикуван јер повећава ИКП [20]. Инхалациони анестетици су, уопштено говорећи, церебрални вазодилататори, па као такви изазивају повећање ИКП. Азот-оксидул смањује метаболизам у мозгу, провоцира скокове ИКП, а нарочито ако постоји ваздух у лобањи (пнеumoцефалус). Халотан се може примењивати само у концентрацијама мањим од 1 *Vol%*. Изофлуран је најбољи избор јер има мањи вазодилатациони ефекат, па у условима хипервентилације практично не повећава ИКП [21]. Опиоиди не утичу значајније на ЦКП, једино код предозирања могу изазвати конвулзије (овај нежељени ефекат може изазвати перидин у уобичајеној дози због метаболита нормоперидина, који провоцира конвулзије). Од мишићних релаксаната најбезбеднији је векуронијум. Сукцинил-холин је практично контраиндикуван јер повећава ИКП. Панкуронијум повећава фреквенцију пулса и артеријску тензију, што може изазвати повећање ИКП (и поремећај церебралне ауторегулације). Атракуријум не повећава ИКП, али његов метаболит лауданозин може изазвати конвулзије [22].

Фокусна или глобална неуролошка дисфункција

Фокусна или глобална неуролошка дисфункција коју болесници већ имају, везано за претходну трауму, инфаркт мозга, кардиоваскуларни инсулт (CVI) или друго обољење, готово увек доводи до пролазног погоршања после анестезије и операције. Неуролошки дефицит се најчешће врло брзо (за неколико сати) спонтано повлачи. Међутим, постоје неуролошка обољења код којих долази до трајног погоршања после анестезије. Мултипле склероза је обољење код којег се препоручује избегавање свих врста елективне хирургије кад год је то могуће. Механизам прогресије овог обољења је вероватно стрес. Уколико се операција мора извршити, боља је општа од регионалне анестезије, а такође треба избећи хипертермију [22].

Цереброваскуларна инсуфицијенција

Питање да ли лезија каротида, ако је хемодинамски значајна, без обзира на то да ли болесник има симптоме или не, повећава ризик од CVI у перо-перационом периоду предмет је контроверзних мишљења. Ово се нарочито односи на операције с повишеним ризиком за настанак интраоперационе хипотензије (велике тораксне и абдоменске операције: кардиопулмонални бајпас, аорта и др.). Код таквих болесника неки аутори препоручују профилактичку каротидну ендартеректомију пре планиране велике операције [23]. Некада се изводе тзв. комбиновани поступци, када се непосредно пре операције коронарног бајпаса прво уради каротидна ендартеректомија. Други аутори су после испитивања вели-

ког броја болесника установили да каротидни плак (оклузија) није био предиктивни фактор за постоперациони *CVI*, да профилактичка ендартеректомија (код асимптоматских болесника) не умањује ризик од настанка *CVI* или пролазног исхемијског напада (*TIA*) после кардиопулмоналног бајпаса и чак сугеришу да никаква посебна постоперациона процена асимптоматског каротидног плака није потребна. Супротно томе, симптоматски плак повећава ризик од компликација и потребна је пажљива процена и пре и после хируршког лечења [24].

Епилеџија

Епилеџија и друга обољења праћена конвулзијама представљају повишен ризик за ПОКД. У превенцији је најважнија медикаментна контрола напада, која мора бити континуирана (не укида се до на дан операције). Пожељно је да се периперационо прати ниво антиконвулзивних лекова, јер примена велике количине инфузионих раствора, крви и колоида, као и губитак течности за време операције могу довести до тога да се ниво антиконвулзивних медикамената смањи (суптерапеутске дозе). По престанку релаксације мишића долази до постоперационих конвулзија, које могу изазвати хипоксемију, хиперкапнију, аспирацију и пролонгирани (или трајни) ПОКД. Ради спречавања ових компликација, препоручује се примена барбитурата и бензодиазепина за вођење анестезије, а не препоручују енфлуран и метохекситал због њихове епилептиформне активности. У постоперационом периоду наставља се претходно антиконвулзивно лечење *per os* или *per sondam*, а ако то није могуће, онда *i.v.* [25].

Друга пратећа обољења

Друга пратећа обољења која представљају ризик за настанак ПОКД су, пре свега, прееклампсија и акутна интермитентна порфирија.

Прееклампсија

Прееклампсија је синдром непознате етиологије који се јавља код трудница после 20 недеља трудноће. Уколико се труднице подвргавају хируршком лечењу, неопходна је пажљива контрола артеријске тензије пре анестезије. Код ових болесница ларингоскопија и ендотрахеална интубација могу бити „окидач“ за екстремну хипертензију. С обзиром на познату чињеницу да вредности САП веће од 150 *mm Hg* могу изазвати престанак мождане ауторегулације, овакав скок артеријског притиска може довести до церебралног едема или интракранијалног крвављења. У постоперационом току може доћи до настанка конвулзија. Најбоља превенција је добра преоперациона контрола артеријског притиска, а ако је до инцидента ипак дошло током операције, неопходне су агресивне мере за смањење интракранијалне комплијансе. У постоперационом току обавезно је што

пре урадити *CT* и *NMR* снимак мозга, како би се потврдили церебрални едем или крвављење, односно њихов изостанак [25].

Акутна интермитентна порфирија

Акутна интермитентна порфирија је ретко обољење које се манифестује рекурентним нападима неуропатије, акутног делиријума и абдоменским болом. Дијагноза се поставља на основу повишених вредности аминокиселине у урину и порфобилиногена у крви у току напада, а дефинитивно се потврђује налазом снижених вредности ензима уропорфориноген-синтетазе у еритроцитима. Препознавање болести пре хируршког лечења је од великог значаја, како би се избегло погоршање болести изазвано лековима или настанак ПОКД. Познато је да барбитурати изазивају егзацербацију болести или ПОКД, па су контраиндиковани [25].

ПЕРИОПЕРАЦИОНИ ФАКТОРИ ЗНАЧАЈНИ ЗА НАСТАНАК ПОСТОПЕРАЦИОНИХ КОГНИТИВНИХ ДЕФИЦИТА

У периперационе факторе који су значајни за развој ПОКД убрајају се: тип операције, неадекватна снабдевеност мозга кисеоником, ниво шећера у крви (хипогликемија и хипергликемија), електролитни поремећаји, анестетички агенси, адјувантно медикаментно лечење и свесност током операције.

Тип операције

Неке операције носе већи ризик за развој ПОКД од других, било због своје обимности, мутилантности, трајања, великих губитака волумена или примене специфичних техника. У табели 1 су приказане операције с повишеним ризиком за настанак ПОКД и механизам њиховог настанка. Највећа учесталост ове компликације је у кардиохирургији, затим код трансуретралне простатектомије и операције катаракте и код васкуларних операција. Поред ових, запажено је да хистеректомије, трансплантације, дебридман опекотина, али и мале хируршке интервенције, као што су киретаже (намерни побачаји), могу довести до настанка ПОКД. У ортопедскохируршком лечењу, нарочито старих особа, забележена је висока инциденција ПОКД. Напори да се настанак постоперационог делиријума код ових болесника сузбије иду и у правцу избегавања опште анестезије и примене епидуралне анестезије, јер се код примене ове анестезије ова компликација ређе испољава [26].

Неадекватна снабдевеност мозга кисеоником

Хипоксија је најчешћи узрок агитираности болесника и на њега се може утицати правилним терапијским мерама. Три главна механизма смањеног снаб-

ТАБЕЛА 1. Операције повишеног ризика за настанак постоперационих когнитивних дефицита (ПОКД).
TABLE 1. Operations with increased risk of postoperative cognitive deficits (POCD).

Операција Surgery	Инциденција ПОКД Incidence of POCD	Механизам настанка ПОКД Mechanism producing POCD
Операције на отвореном срцу Open ventricle heart surgery	28.9-80%	Емболизам, хипоперфузија и инфаркција мозга; цереброваскуларна болест (пратећа) Embolism, cerebral hypoperfusion and infarction; pre-existing cerebrovascular disease
Екстракција катаракте Cataract extraction	0.3-15.9%	Антихолинергички лекови (атропин), психијатријски коморбидитет, пратећа органска болест мозга Anticholinergic drugs (atropine), pre-existing psychiatric or organic brain disease
TURP	0.3-15.9%	Хипонатремија секундарно због апсорпције иригантних раствора који изазивају едем мозга Hyponatremia secondary to absorption of irrigant solution producing the cerebral edema
Каротидна ендартеректомија Carotid endarterectomy	1-4%	Емболизам, хипоперфузија и инфаркција мозга Embolism, cerebral hypoperfusion and infarction
Бајпас коронарних артерија Coronary artery bypass	0.9-5.2%	Емболизам, хипоперфузија и инфаркција мозга; цереброваскуларна болест (пратећа) Embolism, cerebral hypoperfusion and infarction; pre-existing cerebrovascular disease

девања мозга кисеоником су: смањење ЦКП, смањење садржаја кисеоника у крви и повећање церебралне потребе за кисеоником.

Смањење ЦКП у току анестезије изазвано је хипервентиљацијом или медикаментима, као што је тиопентон, који смањују артеријски притисак, САП и ЦПП, мождани метаболизам, а тиме изазивају и неадекватно ослобађање кисеоника. Системска хипотензија, нарочито ако дуже траје и ако је удружена са церебралном артериосклеротском стенозом, може довести до исхемије и инфаркта мозга. Када је у питању контролисана (намерно изазвана) хипотензија (натријум-нитропрусидом, халотаном) за различите хируршке захвате (неурохирургија, ортопедија), истраживања су пажљивом оценом менталног и неуролошког статуса показала да није било неуролошко-психијатријских поремећаја упркос дубокој (>56%) хипотензији [17]. Опструкција протока крви ка мозгу смањује ЦПП, а може бити изазвана емболизмом, артериосклерозом, положајем болесника и хируршком ретракцијом (код операција са дисекцијом врата). Југуларна опструкција може изазвати едем мозга.

Смањење садржаја кисеоника у крви изазвано је или смањеном засићеношћу хемоглобина кисеоником у артеријској крви или смањењем нивоа хемоглобина (или оба разлога истовремено). Смањење засићености може бити изазвано различитим механизмима, али је најчешћи смањење парцијалног притиска кисеоника. Тек када се тај притисак значајно смањи (испод 50 mm Hg), повећава се ЦКП, како би се повећало одавање кисеоника ткиву мозга (одбрамбени механизам). Смањење количине хемоглобина такође повећава ЦКП, а у којој ће мери бити повећано одавање кисеоника ткивима, зависиће од метаболичких потреба. Због значаја превенције исхемије мозга, неопходни су интраоперационо праћење нивоа хематокрита, засићености (пулсна оксиметрија) и надгледање оперативног поља (обим крвављења) [19].

Ниво шећера у крви

Улога гликозе у настанку неуролошких оштећења после исхемије је предмет контроверзних ставова, нарочито у погледу примене слатких раствора током операције. У сваком случају, један од задатака анестезиолога је да обезбеди нормогликемију током операције [25].

Хипогликемија

Хипогликемија је познати узрок неуролошких оштећења, пропорционалних тежини и трајању хипогликемије. С обзиром на то да општа анестезија смањује мождани метаболизам, анестезирани болесници боље подносе хипогликемију него будни. Осим тога, хируршко лечење и примена анестезије представљају стрес за организам, што доводи до ослобађања хормона стреса, катехоламина и кортизола, који имају контраинсулинско дејство, те се повећава ниво шећера у крви. Из овога произлази да је хипогликемија у анестезији веома ретка појава. Ризик за тежу интраоперациону хипогликемију јавља се само код болесника с екстремним степеном малнутриције и с хиперинсулинемијом (насталом егзогено – предозирањем дијабетичара инсулином, или ендогено – туморинсулином) и код болесника код којих је нагло укинута хипералиментација пре операције.

Хипергликемија

Хипергликемија може довести до испољавања неуролошких компликација. Дијабетичари имају дужи и неизвеснији опоравак (склоност ка инфекцији, успореном зарастању рана и другим, не само неуролошким, компликацијама) од болесника са нормогликемијом. Код ових болесника неопходно је праћење нивоа гликемије током операције. Слатки рас-

твори се не препоручују, нарочито у неурохирургији, због ризика од исхемије мозга, осим ако се не дође до хипогликемије.

Електролитни поремећаји

Иако хипокалцемија, хиперкалцемија и хипермагнемија могу изазвати настанак ПОКД, хипонатремија је ипак најчешћи узрок овог поремећаја. Јавља се највише код операција трансуретралне ресекције простате (*TURP*). Најбоља превенција је примена изотоничних сланих раствора током операције. Од посебног значаја је чињеница да се корекција хипонатремије не сме вршити сувише брзо и нагло, како не би дошло до постоперационих поремећаја централног нервног система (ЦНС) и других ПОКД. Препоручена брзина корекције је 2 mmol/l на сат [27].

Анестетички агенси

Пролонгирани ПОКД после опште анестезије су веома ретки уколико се анестетици дозирају у уобичајеним дозама. Супротно томе, пролазни поремећаји ове врсте су веома чести у непосредном постоперационом току, у соби за постанестејски надзор или у јединицама интензивне терапије. Од свих анестетика једино је за кетамин доказано да може изазвати пролонгирани, па чак и трајни ПОКД. Регионална анестезија готово да уопште не изазива ПОКД, осим код старих особа, у непосредном постоперационом периоду [28]. Истраживања Хола (*Hole*) и сарадника [29] (упоређивање опште и епидуралне анестезије код старих особа) и Чанга (*Chung*) и сарадника [30] (упоређивање опште и спиналне анестезије код старих особа) показала су да су се менталне функције код већине болесника вратиле у основно стање петог дана од операције и да ни после три месеца није било разлике у степену менталних поремећаја између болесника који су подвргнути било општој, било регионалној анестезији.

Адјувантна медикаментна терапија

Антихолинергици су медикаменти који најчешће изазивају ПОКД, и то више атропин него гликопиrolат, мада је доказано да и неки медикаменти који нису антихолинергици, али имају нека антихолинергичка својства (неки трициклични антидепресиви и други антипсихотични лекови), могу изазвати ПОКД механизмом интеракције с анестетикима. Студија Тјуна (*Tune*) и сарадника [31] је показала да су делириранти болесници после кардиохируршких операција имали знатно виши ниво антихолинергичких лекова у серуму него неделириранти на истом режиму операције и медикације.

Свесност током операције

Појам „свесност у току анестезије” (енгл. *awareness*) се односи на актуелно, стварно искуство ин-

траоперационог догађаја, али се често болесници тога не сећају иако су током трајања операције углавном били будни. Ако се свесности придружи и тзв. феномен присећања (енгл. *recall*), који означава задржавање догађаја у меморији, онда то може представљати „окидач” за настанак ПОКД. Такође, снови за време опште анестезије могу негативно утицати на болеснике (јер не знају да су то снови, већ мисле да су били будни, или знају да су снови, али су били непријатни и необични). Дијагноза свесности се поуздано може поставити током операције (под условом да су болесници у анестезији, а нису примењени мишићни релаксанти) тако што им се издају налози које они треба да изврше. Међутим, пошто су болесници најчешће релаксирани, дијагноза се поставља после хируршког лечења пажљивим, несугестибилним интервјуом са болесником. Неке студије показују да су снови много чешћи (8%) него свесност са задржавањем догађаја у меморији (1%), осим анестезије за царски рез, где је феномен свесности забележен код 46% болесника [32]. У студији Блачера (*Blacher*) [33] је показано да свесност током операције изазива промене у понашању у постоперационом периоду, а код 6% болесника дошло је до трајне неурозе. Превенција свесности током операције је довољно дубока анестезија, али то код неких болесника није могуће постићи. У табели 2 су набројани предиспонирајући фактори за присуство свести у току операције везани за стање болесника, претходну медикацију, тип операције (царски рез) и могуће техничке грешке. Да би се избегао феномен присећања, неопходно је болеснику дати бензодиазепин у току операције или непосредно после ње увек када се посумња да је анестезија

ТАБЕЛА 2. Фактори који утичу на свесност болесника у току операције.

TABLE 2. Predisposing factors of intraoperative awareness.

Стање болесника Patient's condition
Хемодинамска нестабилност пре анестезије Hemodynamic instability before anesthesia
Гојазност – доза израчуната на идеалану телесну тежину (ниво анестетика у мозгу мањи од очекиваног) Obesity – dosage calculated on the basis of ideal body weight (less than expected levels of anesthetics in the brain)
Дуготрајна преанестетичка примена лекова који мењају метаболизам или изазивају подношење анестетика Long-term use of medications which either induce tolerance to or metabolism of anesthetics
Царски рез Cesarean section
Техничке грешке Technical failures
Неадекватна испорука инхалационих анестетика Inappropriate delivery of inhaled agents
Примена великих доза наркотика без адекватне суплементације <i>i.v.</i> и инхалационих анестетика Use of high doses of narcotics without supplemental concomitant <i>i.v.</i> anesthetic and inhaled agents
Грешка у испоруци коректне дозе анестетика (погрешно израчуната доза, неадекватно постављена <i>i.v.</i> канила – паравенска примена) Failure to deliver correct dose of anesthetic (miscalculated dosage, displacement of <i>i.v.</i> cannula – paravenous administration)

била „плитка” и да је болесник могао бити свестан. Бензодиазепини најчешће спречавају да овај догађај остане у сећању, али за сада не постоје препоручене дозе. Уколико је дошло до овог феномена, који код великог броја хируршки лечених болесника изазива пролазне, а некада и трајне промене понашања, потребно је детаљно разговарати са болесником. Први корак је – разлучити да ли су у питању снови или стварна свесност, други корак је – проценити до које мере то утиче на болесника, и трећи корак – укључити психијатра у лечење [34].

ЗАКЉУЧАК

Постоперациони когнитивни дефицити су компликација која продужава болничко лечење, повећава цену лечења, доводи у питање успех хируршког лечења, а може погоршати и квалитет живота после операције уколико ти дефицити перзистирају. Стари болесници су најчешће погођени овом компликацијом, тако да је код њих пре операције потребно пажљиво оценити ментално и неуролошко стање ради адекватне процене односа ризика и користи од планиране хируршке интервенције.

Коморбидитет, а нарочито психијатријски и неуролошки, јесте значајан преоперациони фактор ризика за развој ПОКД. Болести зависности, а посебно апстиненција од супстанције, представљају најчешћи узрок постоперационог делиријума, најтежег облика ПОКД. Неуролошка обољења, а нарочито она везана за повишен интракранијални притисак, могу довести до фокусних и глобалних неуролошких оштећења и других облика ПОКД.

Када је у питању тип операције, највећа учесталост ПОКД је у кардиоваскуларној хирургији, а затим код појединих типова уролошких и ортопедских операција, али се могу јавити у свим гранама хирургије ако постоје фактори ризика. Анестезија, сама по себи, не утиче директно на настанак ПОКД, али неадекватна снабдевеност мозга кисеоником, хидроелектролитни дисбаланс и свесност болесника у току операције могу допринети овој појави. Неправилан избор и дозирање анестетичких агенса, као и примена неких адјувантних медикамената у комбинацији са другим преоперационим и периоперационим факторима ризика такође су преципитирајући услови за развој ПОКД.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Academy of Anaesthesiology. Editorial Postoperative cognitive deficits: more questions than answers. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21:85-8.
2. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968; 114(512):797-811.
3. Ristić B, Ignjatović-Ristić D, Miličić B, Obradović Z. Faktori koji utiču na postoperacioni mortalitet kod bolesnika sa prelomom kuka. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63(1):49-53.
4. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Report of the sub-study assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke* 2001; 32:2874-81.
5. Newman MF, Laskowitz DT, Saunders AF, Grigore AM, Grocott

- HP. Genetic predictors of perioperative neurologic and neuropsychological injury and recovery. *Sem Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 3:34-46.
6. Sheppard H, Cleak DK, Ward DJ, et al. A review of early mortality and morbidity in elderly patients following Charnley total hip replacement. *Arch Orthop Traumat Surg* 1980; 97:243.
7. Miller HR. Psychiatric morbidity in elderly surgical patients. *Brit J Psychiat* 1981; 138:17.
8. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly. ISPOCD study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998; 351:857-61.
9. Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, et al. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:1246-51.
10. Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA. Postoperative delirium. A review of 80 primary data-collection studies. *Arch Intern Med* 1995; 155:461-5.
11. Aldemir M, Ozen S, Kara IH, Sir A, Bac B. Predisposing factors for delirium in the surgical care unit. *Crit Care* 2001; 5:265-70.
12. Dimitrijević I, Gačić N. Dijagnostički i terapijski pristup akutno alkoholisanim, predelirantnim i delirantnim pacijentima. *Psihijatrija danas* 1992; 24(1-2):179-83.
13. Gačić N, Dimitrijević I, Čosić O, Šijački A. Izbor i doziranje medikamentata kod akutno alkoholisanih pacijenata i hroničnih etilicara u urgentnoj hirurgiji – iskustva Urgentnog centra Univerzitetskog kliničkog centra. *Anaesthesiol Jugoslav* 1992; 17(3-4):7-10.
14. Gačić N, Dimitrijević I, Dragojlović J. Dijagnostički kriterijumi za akutnu alkoholisanost i hronični alkoholizam kod pacijenata u urgentnoj hirurgiji. *Anaesthesiol Jugoslav* 1993; 18(1-2):55-6.
15. Gačić N, Dimitrijević I, Dragojlović J, Čosić O, Milosavljević B. Mogućnosti tretmana predelirantnih i delirantnih bolesnika u ambulatnim i hospitalnim uslovima. *Anaesthesiol Jugoslav* 1993; 18(3-4):18-20.
16. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman I, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 1994; 272:1518-22.
17. Blagojević V, Milaković B. Anestezija u neurohirurgiji. In: Lalević P. *Anesteziologija*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1999. p.351-75.
18. Antunović V, Milaković B. Anestezija u neurohirurgiji. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1995.
19. Vujadinović D, Potparić O, Gačić N, Kaluderović M, Bogdanović A. Naša iskustva u lečenju pacijenata sa teškom kranio cerebralnom povredom udruženom sa povredom grudnog koša. *Acta Chirurg Jugoslav* 1995; 41:149-50.
20. Moretti RJ, Hassan SZ, Goodman CI. Comparasion of ketamine and thiopental in healthy volunteers: Effects on mental status, mood, and personality. *Anesth Analg* 1984; 63:1087.
21. Nelson WR, Gelb AW, Casey JE, et al. Long-term cognitive and social sequelae of general versus regional anaesthesia during arthroplasty in the ederly. *Anesthesiology* 1990; 73:1103-9.
22. Gravenstein N. *Manuel of complications during anaesthesia*. Philadelphia, New York, St. Louis, London, Sydney, Tokyo: JB Lippincott Company; 1991.
23. Slogoff S, Girgis KZ, Keats AS. Etiologic factors in neuropsychiatric complications associated with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1982; 61:903.
24. Ropper AH, Wechsler LR, Wilson LS. Carotid bruit and the risk of stroke in elective surgery. *N Engl J Med* 1982; 307:1388.
25. Mahla M. Prolonged cognitive and psychomotor impairment. In: Gravenstein N. *Manuel of complications during anaesthesia*. Philadelphia, New York, St. Louis, London, Sydney, Tokyo: J.B.Lippincott Company; 1991. p.394-420.
26. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:516-22.
27. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:275-89.
28. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:260-6.
29. Hole A, Terjesen T, Breivik H. Epidural versus general anaesthesia for total hip arthroplasty in elderly patients. *Acta Anaesth Scand*

- 1980; 24:279.
30. Chung F, Meier R, Lautenschlager E, et al. General or spinal anesthesia: Which is better in the elderly? *Anesthesiology* 1987; 67:422.
31. Tune LE, Holland A, Folstein MF, et al. Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet* 1981; 26:651.
32. Wilson SL, Vaughn RW, Stephen CR. Awareness, dreams, and hallucinations associated with general anesthesia. *Anaesth Analg* 1975; 54:609.
33. Blacher RS. On awakening paralyzed during surgery: A syndrome of traumatic neurosis. *JAMA* 1975; 234:67.
34. Todorović-Kažić M, Dimitrijević N, Gvozdenović Lj. Prisustvo svesti, snova i halucinacija tokom opšte anestezije. *Anaesthesiol Jugoslav* 2000; 23:77-9.

POSTOPERATIVE COGNITIVE DEFICITS

Nevena KALEZIĆ¹, Ivan DIMITRIJEVIĆ², Ljubica LEPOSAVIĆ², Mladen KOČICA³, Vesna BUMBAŠIREVIĆ¹,
Čedomir VUČETIĆ⁴, Ivan PAUNOVIĆ⁵, Nemanja SLAVKOVIĆ⁶, Jelena FILIMONOVIĆ¹

¹Institute of Anesthesiology, Clinical Center of Serbia, Belgrade; ²Institute of Psychiatry, Clinical Center of Serbia, Belgrade;

³Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade;

⁴Institute of Orthopedic Surgery and Traumatology, Clinical Center of Serbia, Belgrade;

⁵Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Center of Serbia, Belgrade;

⁶Institute for Orthopaedic Surgery "Banjica", Belgrade

ABSTRACT

Cognitive dysfunctions are relatively common in postoperative and critically ill patients. This complication not only compromises recovery after surgery, but, if persistent, it minimizes and compromises surgery itself. Risk factors of postoperative cognitive disorders can be divided into age and comorbidity dependent, and those related to anesthesia and surgery. Cardiovascular, orthopedic and urologic surgery carries high risk of postoperative cognitive dysfunction. It can also occur in other types of surgical treatment, especially in elderly. Among risk factors of cognitive disorders, associated with comorbidity, underlying psychiatric and neurological disorders, substance abuse and conditions with elevation of intracranial pressure are in the first place in postoperative patients. Preoperative and perioperative predisposing conditions for cognitive dysfunction and their incidence were described in our paper. These are: geriatric patients, patients with substance abuse, preexist-

ing psychiatric or cognitive disorders, neurologic disease with high intracranial pressure, cerebrovascular insufficiency, epilepsy, preeclampsia, acute intermittent porphyria, operation type, brain hypoxia, changes in blood glucose level, electrolyte imbalance, anesthetic agents, adjuvant medication and intraoperative awareness. For each of these factors, evaluation, prevention and treatment strategies were suggested, with special regard on anesthetic technique.

Key words: postoperative; cognitive dysfunction; behavioral change; restlessness; delirium

Nevena KALEZIĆ
Dobrinjska 5, 11000 Beograd
Tel.: 011 362 0980
E-mail: nenakalezic@ptt.yu