

# Vplyv celkovej anestézie, veku a systémového zápalu na neuropsychologické funkcie u onkochirurgických pacientov

MUC. Patrícia Vargová<sup>1</sup>, doc. MUDr. Roman Záhorec CSc.<sup>1</sup>, Mgr. Lucia Alakšová<sup>2</sup>, MUDr. Daniel Cintula<sup>1</sup>, MUDr. Vítězoslav Marek, PhD.<sup>3</sup>, MUDr. Martin Sabol, PhD.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>II. klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny LF UK a Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

<sup>2</sup>Ambulancia klinickej psychológie, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

<sup>3</sup>Klinika onkologickej chirurgie, LF UK a Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

**Cieľ:** Overiť a porovnať výskyt pooperačnej kognitívnej dysfunkcie (POCD) v rôznych vekových skupinách onkologických pacientov, porovnať vzťah intenzity zápalovej reakcie a tiež vplyv benzodiazepínov podávaných v pooperačnom období na úroveň kognitívnych funkcií po onkochirurgickom výkone.

**Materiál a metodika:** 27 onkochirurgických pacientov, ktorí podstúpili kolorektálny operačný výkon, bolo rozdelených do dvoch skupín na základe vekového kritéria ( $\leq 65$  rokov a  $> 65$  rokov). V oboch skupinách bol sledovaný výskyt POCD pomocou testu MMSE predoperačne, prvý, tretí a siedmy pooperačný deň. Pomocou Pearsonovho korelačného koeficientu autori hodnotili vzťah intenzity zápalovej odpovede a skóre MMSE prvý a tretí pooperačný deň. Na spracovanie výsledkov bol použitý štatistický softvér GraphPad Prism 5.

**Výsledky:** Autori pozorovali signifikantné zníženie skóre MMSE u pacientov starších ako 65 rokov prvý pooperačný deň ( $P = 0,0019$ ), tretí pooperačný deň ( $P = 0,0036$ ) aj siedmy pooperačný deň ( $P = 0,0224$ ) v porovnaní s predoperačnými výsledkami MMSE skóre. Nepozorovali signifikantné zníženie kognitívnych funkcií u pacientov mladších ako 65 rokov. Štatisticky významné korelácie medzi poklesom kognitívnych funkcií (znížené body MMSE) boli pozorované pri zvýšenej koncentrácii C-reaktívneho proteínu prvý pooperačný deň ( $P = 0,0317$ ) a pri leukocytóze tretí pooperačný deň ( $P = 0,0296$ ).

**Záver:** Štúdiu bolo dokázané, že pokročilý vek pacienta (vyššie 65 rokov) je rizikovým faktorom pre vznik POCD počas prvého týždňa po operácii. Taktiež bol pozorovaný vplyv systémového zápalu na signifikantné zníženie kognitívnych funkcií.

**Kľúčové slová:** pooperačná kognitívna dysfunkcia, kognitívny deficit, kognitívne funkcie, MMSE, zápalové biomarkery

## Effects of general anaesthesia, age and systemic inflammation on neuropsychological functions in surgical oncology patients

**Aims:** To evaluate and compare the incidence of postoperative cognitive dysfunction (POCD) in different age groups of surgical oncology patients, to compare relation between intensity of the systemic inflammation and effect of the benzodiazepines on cognitive functions.

**Material and methods:** 27 surgical oncology patients who underwent colorectal surgery were divided into two groups according to their age (younger and older than 65 years old). On the day before the surgery and postoperative days 1, 3 and 7 MMSE was performed. Using the Pearson correlation coefficient, the authors evaluated the relationship of the inflammatory response intensity and the MMSE score on the first and third postoperative day. The data were analyzed by statistical software GraphPad Prism 5.

**Results:** There were significant changes in cognitive functions and POCD in the group of patients older than 65 years old on the first ( $P=0.0019$ ), third ( $P=0.0036$ ) and seventh postoperative day after surgery ( $P=0.0224$ ). We did not observe significant changes of cognitive functions measured by MMSE test in group of patients younger than 65 years. Significant correlation between decline of cognitive functions (measured by MMSE score) were observed with increased concentration of C-reactive protein on the first postoperative day ( $P=0.0317$ ) and leukocytosis on the third postoperative day ( $P=0.0296$ ).

**Conclusion:** We found age to be a risk factor for the postoperative cognitive dysfunction during first week after surgery with significant effect of systemic inflammation intensity.

**Key words:** postoperative cognitive dysfunction, cognitive impairment, cognitive functions, MMSE, inflammatory biomarkers

Anestéziol. intenzívna med., 2018;7(1):25-28

## Úvod

Pooperačná kognitívna dysfunkcia (POCD) vedúca k degradácii pamäti, poruchám orientácie a abstraktného myslenia či k obmedzeniu sociálnych aktivít je najčastejšie pozorovanou neuropsychologickou komplikáciou v pooperač-

nom období. POCD je vo väčšine prípadov dočasná, avšak u niektorých pacientov môže pretrvávajúť dlhodobo, dokonca môže byť trvalá. Rozvoj POCD môže predĺžiť fázu uzdravovania a hospitalizáciu, čo môže mať vážny dosah na bežný denný život pacienta – seniora. Vzhľadom

na starnúcu populáciu výskyt POCD po celkovej anestézii narastá (1, 2). To vzbudzuje záujem o detailnejší výskum tohto nežiaduceho účinku. Mnohé štúdie sa venovali a stále sa venujú rôznym aspektom tejto problematiky so snahou zistiť, ktorí pacienti sú náchylnejší, aký

je konkrétny mechanizmus vzniku, čo je priamym spúšťačom, či ako predísť vzniku POCD (3). Výsledky štúdií sú nejednotné, no väčšina sa zhoduje v tom, že hlavným rizikovým faktorom je vysoký vek, pričom mechanizmus nie je stále jasný (4). Niekoľko štúdií opisuje, že hlavnú úlohu v patogenéze má zápalová reakcia v centrálnom nervovom systéme, ktorá je vyprovokovaná operačným zákrokom a anestéziou. Bolo preukázané, že operačný zákrok a anestézia zvyšujú koncentráciu mediátorov zápalu a interleukínu 6 (IL-6) v mozgu, čo vedie k apoptóze neurónov (5). Ako spúšťače tvorby prozápalových cytokínov boli testované rôzne podávané látky pred, počas a po operácii, no priamy dôkaz na humánnych modeloch doteraz neexistuje.

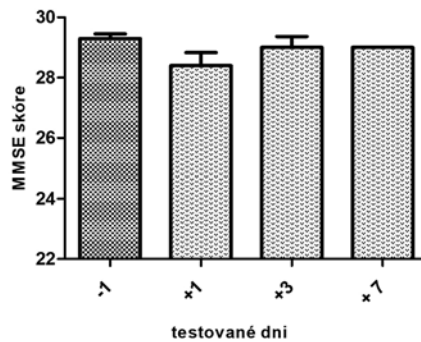
### Cieľ

Overiť a porovnať výskyt POCD v rôznych vekových skupinách onkologických pacientov, ktorí absolvovali veľký operačný výkon v oblasti dutiny brušnej. Porovnať vzťah intenzity zápalovej reakcie sledovanej na základe pozitívnych a negatívnych reaktantov akútnej fázy a overiť vplyv benzodiazepínov podávaných v pooperačnom období na úroveň kognitívnych funkcií.

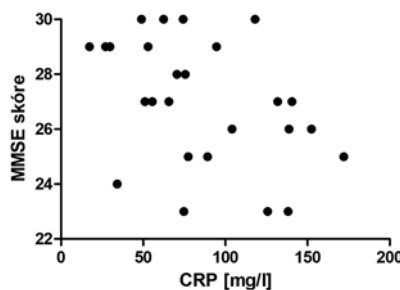
### Metodika

Pilotná prospektívna observačná štúdia bola schválená etickou komisiou Onkologického ústavu sv. Alžbety (OÚSA) v jeseni 2016. Štúdie sa celkovo zúčastnilo 40 pacientov OÚSA v Bratislave vo veku viac ako 50 rokov. Do konečného štatistického spracovania výsledkov sme z rôznych dôvodov mohli nakoniec zaradiť 27 pacientov (krátky operačný výkon, zhoršený zdravotný stav, pooperačné komplikácie, odmietnutie pooperačného testovania, skoršie prepustenie do domácej liečby). Pred operáciou boli pacientom detailne vysvetlené postupy testovania, boli dostatočne poučení a všetci dobrovoľne podpísali informovaný súhlas. Pre zaradenie do štúdie sme zvolili nasledovné kritériá: vek vyššie 50 rokov, brušné operácie kolorektálnej chirurgie trvajúce viac ako 100 minút, ASA I, II alebo III, bez anamnézy užívania benzodiazepínov, predoperačný výsledok MMSE viac ako 23 bodov a dostatočná úroveň vzdelania pacienta na to, aby bol schopný vykonať neuro-

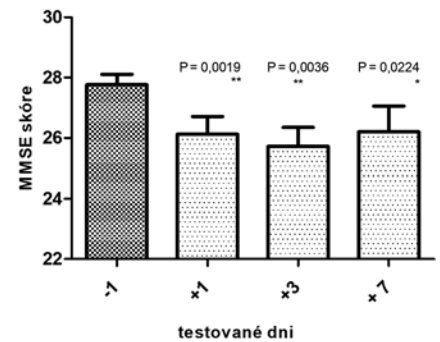
**Graf 1.** Dynamika zmien kognitívnych funkcií meraných pomocou testu MMSE u onkochirurgických pacientov mladších ako 65 rokov (štatisticky nevýznamný pokles)



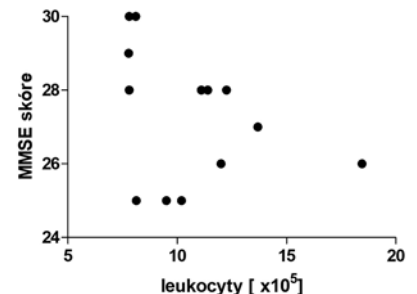
**Graf 3.** Štatisticky významná korelácia medzi poklesom kognitívnych funkcií (body MMSE) a plazmatickou koncentráciou C-reaktívneho proteínu na 1. pooperačný deň



**Graf 2.** Pokles kognitívnych funkcií objektivizovaný pomocou testu MMSE po onkochirurgickom výkone u pacientov starších ako 65 rokov (štatisticky významný pokles)



**Graf 4.** Štatisticky významná korelácia (pozitívny Pearsonov korelačný test) medzi zhoršenou kognitívou funkciou (merané MMSE testom) a leukocytózou na 3. pooperačný deň



psychologické testy. Celková anestézia počas operačného výkonu bola vedená jednotne podľa štandardizovaných protokolov pracoviska. Pooperačná analgézia bola podávaná na základe výkonu a podľa potreby pacienta. Úroveň kognitívnych funkcií sme posudzovali prostredníctvom slovenskej verzie testu Mini Mental State Examination (MMSE) pred operáciou a opakovane prvý, tretí a siedmy pooperačný deň v spolupráci s klinickým psychológom. Predoperačne a počas prvých piatich dní po operácii sme sledovali hladinu vybraných zápalových parametrov (IL-6, C-reaktívny proteín – CRP, leukocyty, pomer počtu neutrofilných granulocytov k lymfocytom – NLR, albumín, prokalcitonín a presepsín). Okrem toho sme zaznamenávali spotrebu sufentanilu počas operácie a spotrebu ostatných analgetík a benzodiazepínov v pooperačnom období. Na štatistické spracovanie výsledkov sme použili štatistický softvér GraphPad Prism 5.

### Výsledky

U všetkých testovaných pacientov bolo predoperačné skóre MMSE medzi 25 b až 30 b. Prvý deň po operácii sa skó-

**Tabuľka 1.** Korelácia medzi poklesom kognitívnych funkcií (MMSE skóre) a markermi systémovej zápalovej odpovede s využitím Pearsonovho korelačného koeficientu

zápalový marker	Pearsonov korelačný koeficient	
	+ 1 deň	+ 3 dni
CRP	-0,422*	-0,355
Leukocyty (WBC)	-0,137	-0,580*
NLR	-0,340	0,025
Albumín	0,328	0,278
Prokalcitonín	-0,107	0,068
IL-6	-0,183	-0,297
Presepsín	-0,312	-0,025

\* – štatisticky významný výsledok

re pohybovalo medzi 23 b až 30 b, tretí pooperačný deň medzi 22 b až 30 bodmi a siedmy deň medzi 22 b až 30 bodmi.

### Pacienti vo veku 65 rokov a mladší

Túto skupinu tvorilo 10 pacientov. Prvý pooperačný deň bolo možné otestovať celú skupinu pacientov, tretí deň iba 6 pacientov a siedmy pooperačný deň 5 pacientov. Priemerné predoperačné skóre MMSE v tejto skupine bolo  $29,30 \pm 0,48$ ; prvý pooperačný deň  $28,40$

$\pm 1,3$ ; tretí pooperačný deň  $29,00 \pm 0,89$ ; siedmy pooperačný deň  $29 \pm 0$ . V tejto skupine pacientov sme nezaznamenali prítomnosť POCD v pooperačnom období (MMSE skóre bolo vždy vyššie ako 24 bodov), (graf 1).

### Pacienti vo veku viac ako 65 rokov

Túto skupinu tvorilo 17 pacientov, z ktorých bolo možné prvý pooperačný deň otestovať 16 pacientov, tretí deň 14 pacientov a siedmy pooperačný deň 10 pacientov. Priemerné predoperačné skóre MMSE bolo  $27,76 \pm 1,44$ ; prvý pooperačný deň pokleslo na  $26,13 \pm 2,33$ ; tretí pooperačný deň bolo opäť o niečo nižšie  $25,71 \pm 2,37$  a siedmy deň pooperačný deň  $26,20 \pm 2,70$ . V tejto skupine pacientov sme zaznamenali POCD prvý pooperačný deň u 4 pacientov, tretí a siedmy pooperačný deň zhodne u 3 pacientov (graf 2).

### Porovnanie vekových skupín

Vo zvolených vekových skupinách sme porovnávali zmeny kognitívnych funkcií počas jednotlivých dní. V prvej skupine pacientov mladších ako 65 rokov sme nezaznamenali významné zmeny v porovnaní so stavom kognitívnych funkcií v predoperačnom období. Inú situáciu sme pozorovali v skupine pacientov starších ako 65 rokov. Aj napriek tomu, že nie u všetkých pacientov sme mohli na základe testu MMSE konštatovať POCD, prvý ( $P = 0,0019$ ), tretí ( $P = 0,0036$ ) a siedmy pooperačný deň ( $P = 0,0224$ ) došlo k významnému poklesu skóre MMSE v porovnaní s predoperačným testovaním (graf 2).

### Vzťah intenzity zápalovej odpovede a úrovne kognitívnych funkcií

Intenzitu zápalovej aktivity sme sledovali prostredníctvom CRP, počtu leukocytov, NLR, albumínu, IL-6 a presepsínu, ktoré sme neskôr porovnávali s úrovňou kognitívnych funkcií prvý a tretí pooperačný deň pomocou Pearsonovho korelačného koeficientu (tabuľka 1). Štatisticky významné výsledky sme pozorovali pri hladinách CRP prvý pooperačný deň (graf 3,  $p = 0,0317$ )

a pri leukocytóze tretí pooperačný deň (graf 4,  $p = 0,0296$ ). Pozoruhodné však boli niektoré individuálne hodnoty zápalových markerov vo vzťahu k MMSE skóre – vysoké CRP  $257,2 \text{ mg/l}$  a  $168,2 \text{ mg/l}$  pri MMSE skóre 25 bodov, u ktorých bolo predoperačné MMSE skóre 29 b a 28 b; leukocytóza  $18,34 \times 10^5$  a  $13,69 \times 10^5$  pri MMSE skóre 22 b a 27 b s predoperačným MMSE skóre 28 bodov a 29 bodov; nízka koncentrácia albumínu  $29,8 \text{ g/l}$  pri MMSE skóre 22 bodov (predoperačne 28 bodov).

### Vplyv benzodiazepínov

Večer pred operáciou bol každému pacientovi štandardne podaný Lexaurin (bromazepam) 3 mg a ráno v deň operácie Dormicum (midazolam) 7,5 mg. V sledovanej skupine pacientov bolo potrebné podať benzodiazepíny prvý pooperačný deň 5 z 27 pacientov. Ich priemerné skóre MMSE  $26,20 \pm 3,11$ ; koeficient variácie 11,89 %. Priemerné skóre MMSE pacientov bez benzodiazepínov bolo  $27,19 \pm 2,09$ ; koeficient variácie 7,68 %. Tretí pooperačný deň bolo potrebné podať benzodiazepíny 8 z 20 testovaných pacientov. Priemerné skóre MMSE u pacientov užívajúcich benzodiazepíny bolo  $27,50 \pm 2,07$ ; koeficient variácie 7,53 %. Priemerné skóre druhej skupiny pacientov bolo  $26,17 \pm 2,76$ ; koeficient variácie 10,54 %.

### Diskusia

Populácia pacientov, ktorá bola sledovaná v našej štúdii, sa vekovo približuje populáciám skúmaným v iných klinických štúdiách, ktoré doteraz prebehli. Výsledky týchto štúdií jasne poukazujú na to, že pokročilý vek je najsilnejším rizikovým faktorom pre vznik pooperačnej kognitívnej dysfunkcie. V našej štúdii sme porovnávali výskyt POCD v dvoch vekových kategóriách pacientov, vek  $\leq 65$  rokov a  $> 65$  rokov. Tieto vekové kategórie sme si zvolili kvôli tomu, že počet týchto pacientov spolu s potrebou operačného zákroku narastá a spolu so starnutím populácie ich bude čoraz viac. V prvej skupine ( $\leq 65$  rokov) sme nezaznamenali POCD ani u jedného pacienta a zmeny v kognitívnych funkciách neboli významné. Vďaka malému štatistickému súboru (10 pacientov) nevylučujeme, že táto

skupina taktiež nie je ohrozená. Opak dokazuje veľká multicentrická štúdia ISPOCD1, v ktorej boli sledovaní pacienti starší ako 60 rokov (1). Možnou príčinou neodhalenej kognitívnej dysfunkcie v tejto skupine pacientov je výber testu, ktorý nezachytil mierne zmeny a je možné, že práve táto skupina vyžaduje komplexnejšie neuropsychologické testovanie. V druhej skupine pacientov ( $> 65$  rokov) sme zistili významné zmeny prvý, tretí aj siedmy pooperačný deň v porovnaní s predoperačným testovaním. POCD bola prítomná prvý pooperačný deň u 4 zo 17 (23,53 %), tretí pooperačný deň u 3 zo 14 (21,43 %) a siedmy pooperačný deň u 3 z 10 (30 %).

U ostatných pacientov došlo taktiež k výraznejším poklesom MMSE skóre, no nie pod úroveň 25 bodov. Taktiež nie všetci pacienti súhlasili s pooperačným testovaním vo všetky stanovené dni, preto sa štatistické skupiny v jednotlivé dni počtom líšia. Myslíme si, že pri použití viacerých detailnejších psychologických testov a pri väčšej skupine pacientov by bolo možné zachytiť menšie zmeny v kognitívnych funkciách, a tak by bol percentuálny výskyt POCD porovnateľný s ostatnými veľkými multicentrickými štúdiami. Napriek tomu naše výsledky dokazujú, že pokročilý vek pacienta je rizikovým faktorom pre vznik kognitívneho deficitu v pooperačnom období, no nemôžeme ho považovať za príčinný faktor. Starnutie sa často spája s mnohými chronickými ochoreniami, zníženou schopnosťou sebačinnosti a kritickým znížením funkčných rezerv. Práve súhra všetkých týchto zmien v súvislosti s operačným zákrokom a pôsobením anestézie môže súvisieť s miernym či výrazne pozorovateľným zhoršením kognitívnych funkcií v pooperačnom období a v následnom období rekonvalescencie. Na základe nami vyzbieraných a analyzovaných údajov nemôžeme s istotou potvrdiť či vyvrátiť vplyv anestézie a jej zložiek na dlhodobý, alebo trvalý pokles úrovne kognitívnych funkcií. Narušenie kognitívnych funkcií detegované prvýkrát v pooperačnom období môže mať rôzne dôvody. Vo väčšine prípadov sa spája so starnutím, hlavne ak sú u pacienta prítomné rôzne iné chronické ochorenia (napr. diabetes mellitus, srdcové zlyhá-

vane, depresia). Takmer polovica pacientov starších ako 60 rokov podstúpi veľký operačný výkon, preto môžeme očakávať, že u časti z nich sa kognitívne funkcie zhoršia práve v pooperačnom období. Ďalším dôvodom môže byť to, že sa predoperačne nehodnotí individuálna kognitívna trajektória pacienta, ktorý môže mať mierne narušené kognitívne funkcie už pred operáciou. Demencia a kognitívna dysfunkcia sa však môže rozvinúť aj v priebehu týždňov. Ak sa objaví v pooperačnom období, môže sa mylne pripisovať anestézii či operačnému zákroku. Tým však nechceme vylúčiť to, že operácia a anestézia nemôžu mať žiaden vplyv na stav kognitívnych funkcií u pacientov, ktorí sú po veľkom operačnom výkone. Štúdie na animálnych modeloch naznačujú, že anestézia a jej jednotlivé zložky môžu spôsobiť alebo iniciovať narušenie a pokles kognitívnych funkcií skôr, ako by k tomu došlo prirodzeným procesom starnutia. Preto si myslíme, že je potrebné pokračovať v snahe zistiť, aký dosah má anestézia na ľudský organizmus, aj keď si uvedomujeme všetky limitácie či už etické, alebo individuálne (1, 2, 4).

Pomocou stanovenia zápalových markerov sme sledovali intenzitu systémového zápalu v pooperačnom období. Pri porovnaní všetkých sledovaných markerov s úrovňou kognitívnych funkcií sme pozorovali významnú koreláciu medzi koncentráciou CRP a poklesom MMSE skóre prvý pooperačný deň a medzi počtom leukocytov a poklesom MMSE skóre tretí pooperačný deň (grafy 3 a 4). To však nevyklučuje úlohu systémového zápalu alebo priamo neuroinflammácie v patogenéze vzniku kognitívneho deficitu. Za príčinu ostatných nesignifikantných výsledkov považujeme malý štatistický súbor pacientov počas jednotlivých hodnotených dní (prvý a tretí pooperačný deň). Pozoruhodné sú však výsledky jednotlivých pacientov. Napríklad pomer neutrofilov a lymfocytov (NLR) > 20 prvý pooperačný deň, ktorý vypovedá o veľmi silnej zápalovej reakcii, bol zaznamenaný u pacienta s MMSE skóre 24 b, hladina CRP 257,2 mg/l pri MMSE skóre 25 bodov (zhoršenie z 28 b), IL-6 178,3 ng/l pri MMSE skóre 23 bodov (zhoršenie z 27 b), či IL-6 1581 ng/l pri MMSE

skóre 25 bodov (zhoršenie z 28 bodov). Ďalšou predpokladanou príčinou prevažne nesignifikantných výsledkov je výber sledovaných markerov. Ak hovoríme o kognitívnej dysfunkcii, predpokladáme, že za jej vznik môže zápal poškodzujúci neuróny a gliové bunky. Zatiaľ však nemáme k dispozícii marker, ktorý by presne identifikoval zápal poškodzujúci neuróny, pretože doterajšie štúdie neidentifikovali špecifický biomarker so signifikantnou koreláciou s úrovňou kognitívnych funkcií (5).

V štúdiu sme napokon porovnávali výsledky testu MMSE medzi 2 skupinami pacientov – pacientmi, ktorým boli podávané benzodiazepíny v pooperačnom období, so skupinou, ktorá benzodiazepíny nedostala. Benzodiazepínom sa pripisuje iatrogénne poškodenie pamäti a narušenie schopnosti koncentrácie. Štatisticky významná korelácia medzi výškou dávky nitrazepamu a poškodením pamäti bola dokázaná pri štúdiu zameranej na seniorov, ktorým bola operovaná katarakta. K opačnému záveru dospeli Rasmussen a kol. (1999), ktorí nenašli signifikantnú koreláciu medzi koncentráciou diazepamu a jeho metabolitov v krvi a mierou zhoršenia kognitívnych funkcií (3). V našej štúdiu sme taktiež nedokázali signifikantnú koreláciu. Stav kognitívnych funkcií v oboch skupinách (s/ bez benzodiazepínov) sme hodnotili prvý a tretí pooperačný deň. Prvý pooperačný deň bolo priemerné MMSE skóre nižšie u pacientov, ktorí dostali benzodiazepíny a naopak tretí pooperačný deň dosiahli nižšie priemerné skóre pacienti bez benzodiazepínov. Na základe výsledkov nemôžeme stanoviť jasný záver, pretože v porovnaní s ostatnými štúdiami sme nestanovovali hladinu benzodiazepínov v krvi v čase testovania kognitívnych funkcií, pričom všetkým pacientom bol predoperačne podaný midazolam a bromazepam v predvečer operácie. Za ďalšiu limitáciu tohto hodnotenia považujeme malú štatistickú skupinu pacientov (3).

## Záver

V súčasnosti sa intenzívne diskutuje o vplyve celkovej anestézie na mozog a kognitívne funkcie, pričom za ohrozenú skupinu pacientov sa považujú hlavne batolátá a seniori. V Európe tvoria

pacienti nad 65 rokov približne 12 – 21 % a preto sa autori rôznych štúdií intenzívne zaoberajú touto problematikou v snahe zistiť príčinu a hlavné rizikové faktory, ktoré môžu za zhoršenie kognitívnych funkcií v pooperačnom období. Na Slovensku ročne podstúpi celkovú anestéziu približne 265 000 pacientov. Nemalé percento z nich tvoria práve seniori a ich počet každým rokom narastá. Našou štúdiou sme dokázali a potvrdili výsledky zahraničných štúdií, že jedným z najvýznamnejších rizikových faktorov pre vznik POCD počas prvého týždňa po operácii je pokročilý vek pacienta. Pozorovali sme aj vplyv systémového zápalu (vysoké CRP a leukocytóza) na signifikantné zníženie kognitívnych funkcií vyjadrených poklesom skóre MMSE v pooperačnom období. Považujeme preto za dôležité na túto komplikáciu myslieť vopred, v podobných štúdiách pokračovať a snažiť sa vypracovať preventívne postupy, ktoré eliminujú výskyt tejto pooperačnej komplikácie.

## Literatúra

1. Langeron O, Johnson T, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *Lancet*. 1998;857-861.
2. Avidan MS, Evers AS. The Fallacy of Persistent Postoperative Cognitive Decline. *Anesthesiology*. 2016;124(2):255-258.
3. Rasmussen LS, Steentoft A, Rasmussen H, Kristensen PA. Benzodiazepines and postoperative cognitive dysfunction in the elderly. *Br J Anaesth*. 1999;83(4):585-9.
4. Silbert BS, Evered LA, Scott DA. Incidence of postoperative cognitive dysfunction after general or spinal anaesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy. *Br J Anaesth*. 2014;113(5):784-91.
5. Androsova G, Krause R, Winterer G, Schneider R. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Front. Aging Neurosci*. 2015;7:112.

*Klinickú výskumnú prácu vykonala MUC. P. Vargová v spolupráci s lekármi OÚSA na tému jej diplomovej práce v rokoch 2016 – 2017 na klinikách LF UK v Onkologickom ústave sv. Alžbety v Bratislave.*

## Doc. MUDr. Roman Záhorec, CSc.

II. Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny  
LF UK Bratislava  
Onkologický ústav svätej Alžbety,  
Heydukova 10, 812 50 Bratislava  
roman.zahorec@ousa.sk